

**ルセフィ錠 2.5 mg**  
**ルセフィ錠 5 mg**  
**ルセフィ OD フィルム 2.5 mg**  
**に係る医薬品リスク管理計画書**

**大正製薬株式会社**

ルセフィ錠 2.5 mg、ルセフィ錠 5 mg、ルセフィ OD フィルム 2.5 mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ルセフィ錠 2.5 mg ルセフィ錠 5 mg ルセフィ OD フィルム 2.5 mg	有効成分	ルセオグリフロジン水和物
製造販売業者	大正製薬株式会社	薬効分類	873969
提出年月日		2026年3月23日	

1.1. 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】
<a href="#">低血糖</a>	<a href="#">体重減少の安全性への影響</a>	<a href="#">なし</a>
<a href="#">多尿・頻尿</a>	<a href="#">腎障害</a>	
<a href="#">体液量減少に関連する事象</a>	<a href="#">骨折</a>	
<a href="#">性器感染</a>	<a href="#">悪性腫瘍</a>	
<a href="#">外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎 (フルニエ壊疽)</a>	<a href="#">心血管系疾患</a>	
<a href="#">尿路感染</a>		
<a href="#">ケトアシドーシス</a>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">なし</a>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>
<a href="#">市販直後調査 (小児)</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">なし</a>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>
<a href="#">市販直後調査による情報提供 (小児)</a>
<a href="#">医療従事者向け資材 (ルセフィ®を小児に適正にご使用いただくために) の作成と提供 (小児)</a>
<a href="#">患者向け資材 (ルセフィ®を服用されるお子さんとそのご家族の方へ) の作成と提供 (小児)</a>

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：大正製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	①② 2014年3月24日 ③ 2022年2月8日	薬効分類	873969
再審査期間	4年 (2026年3月23日～ 2030年3月22日)	承認番号	① 22600AMX00540000 ② 22600AMX00541000 ③ 30400AMX00027000
国際誕生日	2014年3月24日		
販売名	① ルセフィ錠 2.5 mg ② ルセフィ錠 5 mg ③ ルセフィ OD フィルム 2.5 mg		
有効成分	ルセオグリフロジン水和物		
含量及び剤形	① 1錠中にルセオグリフロジンとして2.5 mgを含有するフィルムコーティング錠 ② 1錠中にルセオグリフロジンとして5 mgを含有するフィルムコーティング錠 ③ 1枚中にルセオグリフロジンとして2.5 mgを含有する口腔内崩壊フィルム剤		
用法及び用量	通常、成人及び10歳以上の小児にはルセオグリフロジンとして2.5 mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら5 mg 1日1回に増量することができる。		
効能又は効果	2型糖尿病		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	・ 2014年3月24日に、ルセフィ錠 2.5mg 及び 5mg の剤形について製造販売承認取得 ・ 2022年2月8日に、ルセフィ錠と同一の効能又は効果、用法及び用量にて、口腔内崩壊フィルム剤の剤形追加に係る製造販売承認取得 ・ 2025年6月11日に、成人に対する用法及び用量について再審査終了 ・ 2026年3月23日に、小児に対する用法及び用量について製造販売承認事項一部変更承認取得		

変更の履歴
前回提出日 なし
変更内容の概要： なし
変更理由： なし

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低血糖	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 成人を対象とした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（TS071-03-1 試験）において、二重盲検期における低血糖症の発現割合は、スルホニルウレア剤単独投与群（プラセボ群）で 4.2%（3/71 例）、ルセオグリフロジン 2.5 mg とスルホニルウレア剤との併用群で 8.7%（13/150 例）であり、本剤とスルホニルウレア剤との併用投与時に発現割合が高かった。また、本剤単独投与においても低血糖症（1.0%（5/495 例））が報告されている。</li><li>2. 成人を対象としたインスリン製剤との併用長期投与試験（TS071-04-2 試験）において、二重盲検期における低血糖症の発現割合は、インスリン製剤単独投与群（プラセボ群）で 10.8%（8/74 例）、ルセオグリフロジン 2.5 mg とインスリン製剤との併用群で 18.9%（30/159 例）であり、本剤とインスリン製剤との併用投与時に発現割合が高かった。</li><li>3. 成人を対象とした GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与試験（TS071-04-3 試験）における低血糖症の副作用発現割合は、6.6%（5/76 例）であり、ルセオグリフロジンの単剤長期投与試験（TS071-03-3 試験）における低血糖症の発現割合 1.3%（4/299 例）に比較して高かった。</li><li>4. 小児を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較/長期投与試験（TS071ped-03-01）において、低血糖に関する有害事象の発現割合は、2.1%（1/48 例）であった。</li></ol> <p>以上、他の糖尿病用薬との併用において低血糖の発現頻度の増加が報告されており、糖尿病治療においてその発現には注意が必要であるため重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li><li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 医療従事者向け資材の作成と提供</li><li>2. 患者向け資材の作成と提供</li></ol></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し低血糖に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>

## 多尿・頻尿

### 重要な特定されたリスクとした理由：

1. SGLT2 阻害により尿糖排泄が増加する結果、浸透圧利尿により多尿・頻尿などが発現する可能性が考えられる。
2. 成人を対象としたプラセボ対照試験（TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験、TS071-03-5 試験）の併合解析において、頻尿に関連する有害事象の発現割合はルセオグリフロジン 2.5 mg 群で 6.1%（12/196 例）、プラセボ群で 2.1%（4/190 例）であり、本剤投与時に発現割合が高かった。
3. 小児を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較/長期投与試験（TS071ped-03-01）において、頻尿に関連する有害事象の発現割合は、8.3%（4/48 例）であった。
4. 多尿・頻尿により、脱水を引き起こす可能性並びに尿閉のある患者等では病態を悪化させる可能性が考えられる。

以上、尿糖排泄作用により多尿・頻尿を誘発し、脱水を引き起こす等、重大なリスクの発現につながる可能性が考えられることから、多尿・頻尿を重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

#### 【選択理由】

本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材の作成と提供
  2. 患者向け資材の作成と提供

#### 【選択理由】

医療従事者及び患者に対し多尿・頻尿に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

## 体液量減少に関連する事象

### 重要な特定されたリスクとした理由：

1. 浸透圧利尿により脱水や血圧低下など、体液量減少に関連する事象が発現する可能性が考えられる。
2. 成人を対象としたプラセボ対照試験（TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験、TS071-03-5 試験）の併合解析において、循環血漿量の減少に関連する有害事象<sup>注1)</sup>の発現割合は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群で 1.5%（3/196 例）、プラセボ群で 0.5%（1/190 例）であった。また、血圧低下に関連する有害事象の発現は認められなかった。長期投与試験（TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験、TS071-03-3 試験、TS071-03-4 試験）の併合解析のルセオグリフロジン 2.5 mg 群（5 mg への増量を含む）における循環血漿量の減少に関連する臨床検査値については、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び BUN の上昇が認められ、血圧については、収縮期血圧及び拡張期血圧の低下傾向が認められた。
3. 小児を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較/長期投与試験（TS071ped-03-01）において、循環血漿量減少に関連する有害事象<sup>注2)</sup>及び血圧低下に関連する有害事象は認められなかった。
4. 本剤服用中は適度な水分補給を行うよう留意し、血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者や利尿剤併用患者等においては、脱水が起きやすいことから慎重に投与する必要がある。また、これらの脱水を起こしやすい患者では、脱水の発現とともに、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・塞栓症などの発現に特に注意する必要がある。

以上、体液量減少を起こし、特に脱水を起こしやすい患者では、重大なリスクの発現につながる可能性があることから、体液量減少に関連する事象を重要な特定されたリスクとした。

注 1) MedDRA の基本語：口渇、脱水、赤血球数増加、ヘモグロビン増加、ヘマトクリット増加、血中カリウム減少、血中尿素増加、血中尿酸増加

注 2) MedDRA の基本語：口渇、脱水、赤血球数増加、ヘモグロビン増加、ヘマトクリット増加、血中ナトリウム増加、血中クロール増加、血中カリウム減少、血中尿素増加、血中尿酸増加

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

#### 【選択理由】

本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材の作成と提供
  2. 患者向け資材の作成と提供

#### 【選択理由】

医療従事者及び患者に対し体液量減少に関連する事象に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

## 性器感染

### 重要な特定されたリスクとした理由：

1. 尿糖排泄作用により、生殖器が易感染状態となり、感染症の発現割合が上昇する可能性が考えられる。
  2. 成人を対象としたプラセボ対照試験（TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験、TS071-03-5 試験）の併合解析における生殖器感染症に関連する有害事象の発現割合はルセオグリフロジン 2.5 mg 群で 1.0%（2/196 例）、プラセボ群で 1.1%（2/190 例）であり、ルセオグリフロジン群とプラセボ群で発現割合は同程度であったものの、製造販売後の市販直後調査において、外陰部膻カンジダ症 16 件（非重篤）、亀頭包皮 13 件（非重篤）などの性器感染にかかる副作用報告が集積された。
  3. 小児を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較/長期投与試験（TS071ped-03-01）において、生殖器感染症に関連する有害事象〔外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を含む〕の発現割合は、8.3%（4/48 例）であった。
  4. 一般に免疫機能が低下している高齢者等においては、性器感染の発現割合が増加又は重篤化する可能性がある。
  5. 本剤を含む SGLT2 阻害剤の使用において、精巣上体炎や前立腺膿瘍の発現症例が報告されており、重篤な感染症の発症に十分な注意が必要である。
- 以上、尿糖排泄作用により、性器感染を誘発し、重篤な感染症に至る可能性も否定できないことから、性器感染を重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

#### 【選択理由】

本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材の作成と提供
  2. 患者向け資材の作成と提供

#### 【選択理由】

医療従事者及び患者に対し性器感染に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

## 外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）

### 重要な特定されたリスクとした理由：

1. 尿糖排泄作用により、生殖器が易感染状態となり、感染症の発現割合が上昇する可能性が考えられる。
2. 成人を対象としたプラセボ対照試験（TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験、TS071-03-5 試験）において、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）の発現は認められなかった。
3. 小児を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較/長期投与試験（TS071ped-03-01）において、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）の発現割合は、2.1%（1/48 例）であった。当該 1 例は重篤な副作用と判断され、本剤の投与中止に至った。
4. 一般に免疫機能が低下している高齢者等においては、性器感染の発現割合が増加又は重篤化する可能性がある。
5. 本剤を含む SGLT2 阻害剤の使用において、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）の発現症例が国内外で報告されており、重篤な感染症の発症に十分な注意が必要である。

以上、小児を対象とした臨床試験において、重篤な外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）が 1 例認められたこと、重篤な事象であり小児科領域においても十分に情報提供が必要があることから、重要な特定されたリスク「性器感染」の中でも特に注意すべき事象として、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

#### 【選択理由】

本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資料の作成と提供
  2. 患者向け資料の作成と提供

#### 【選択理由】

医療従事者及び患者に対し外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

## 尿路感染

### 重要な特定されたリスクとした理由：

1. 尿糖排泄作用により、尿路が易感染状態となり、感染症の発現割合が上昇する可能性が考えられる。
2. 成人を対象としたプラセボ対照試験（TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験、TS071-03-5 試験）の併合解析における尿路感染症に関連する有害事象の発現割合は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群で 0.5%（1/196 例）、プラセボ群で 0.5%（1/190 例）であり、ルセオグリフロジン群とプラセボ群で発現割合は同程度であったものの、発現した場合、重篤な感染症に至る可能性も考えられ、製造販売後の市販直後調査において、敗血症性ショックに至った腎盂腎炎 1 件（重篤）、膀胱炎 17 件（非重篤）などの尿路感染にかかる副作用報告が集積された。
3. 小児を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較/長期投与試験（TS071ped-03-01）において、尿路感染症に関連する有害事象の発現割合は、8.3%（4/48 例）であった。
4. 一般に免疫機能が低下している高齢者等においては、尿路感染の発現割合が増加又は重篤化する可能性がある。
5. 尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至る可能性があり、発症には十分な注意が必要である。

以上、尿糖排泄作用により、尿路感染を誘発し、重篤な感染症に至る可能性も否定できないことから、尿路感染を重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

#### 【選択理由】

本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材の作成と提供
  2. 患者向け資材の作成と提供

#### 【選択理由】

医療従事者及び患者に対し尿路感染に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

## ケトアシドーシス

### 重要な特定されたリスクとした理由：

1. 尿糖排泄作用により、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、ケトン体産生が増加する。
2. 成人を対象とした2型糖尿病患者対象全試験（TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験、TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験、TS071-03-3 試験、TS071-03-4 試験、TS071-03-5 試験）の本剤投与時において、ケトアシドーシスは認められなかったものの、尿中ケトン体陽性及び血中ケトン体の増加が認められた。2型糖尿病患者対象全試験の併合解析におけるケトアシドーシスに関連する有害事象の発現割合はルセオグリフロジン 2.5 mg 群（5 mg への増量を含む）で3.0%（38/1262 例）で、程度はほとんどが軽度であったが、製造販売後において、ケトアシドーシス（重篤）の副作用報告が集積された。
3. 小児を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較/長期投与試験（TS071ped-03-01）において、ケトアシドーシスに関連する有害事象の発現割合は、8.3%（4/48 例）であった。
4. 本剤によるケトアシドーシスは、典型的な糖尿病性ケトアシドーシスと異なり、著しい血糖の上昇を伴わない場合がある。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、脱水を伴う患者では、ケトアシドーシスの発現に特に注意する必要がある。

以上、尿糖排泄作用により血中ケトン体の増加を誘発する可能性があり、ケトアシドーシス発現に特に注意が必要な患者群も存在することから、ケトアシドーシスを重要な特定されたリスクとした。

なお、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も報告されている。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

#### 【選択理由】

本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材の作成と提供
  2. 患者向け資材の作成と提供

#### 【選択理由】

医療従事者及び患者に対しケトアシドーシスに関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

## 重要な潜在的リスク

### 体重減少の安全性への影響

#### 重要な潜在的リスクとした理由：

1. 尿糖排泄作用により、体重減少が発現する。
2. 成人を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（TS071-03-5 試験）において、ルセオグリフロジンとして2.5 mg を24 週間投与した際にプラセボと比較して体重の低下が認められた。単剤長期投与試験（TS071-03-3 試験）において、ルセオグリフロジンとして2.5 mg（5 mg への増量を含む）を52 週間投与した際の体重の変化量は-2.68 kg であり、体重の減少に起因する有害事象の発現は認められなかった。
3. 小児を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較/長期投与試験（TS071ped-03-01）において、臨床上問題となる体重の変動は認められなかった。
4. 過度な体重減少が発現する可能性が考えられる。

以上、尿糖排泄作用により体重減少を誘発する可能性はあるが、臨床的には過度な体重減少に伴うリスクは確認されていないことから、体重減少の安全性への影響を重要な潜在的リスクとした。

#### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

##### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

##### 【選択理由】

本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

#### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

##### 【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動：なし

##### 【選択理由】

医療従事者に対し体重減少の安全性への影響に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

## 腎障害

### 重要な潜在的リスクとした理由：

1. 本剤の作用部位は腎尿細管であることから、腎機能に影響を及ぼす可能性が考えられる。
2. 成人を対象とした2型糖尿病患者対象全試験（TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験、TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験、TS071-03-3 試験、TS071-03-4 試験、TS071-03-5 試験）の併合解析における腎機能に関連する有害事象の発現割合は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群（5 mg への増量を含む）で 12.8%（161/1262 例）であったが、発現した有害事象の多くは、頻尿及び臨床検査値異常であり、腎機能の悪化を示唆するものはなかった。
3. 成人において、本剤投与により一部の腎機能パラメータに変動が認められており、特に腎機能障害患者においては、腎機能が低下する可能性がある。
4. 小児を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較/長期投与試験（TS071ped-03-01）において、腎機能に関連する有害事象の発現割合は、6.3%（3/48 例）であった。

以上、腎機能パラメータに変動が認められており、腎機能に影響を及ぼす可能性が考えられることから、腎障害を重要な潜在的リスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

#### 【選択理由】

本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動：なし

#### 【選択理由】

医療従事者に対し腎障害に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

## 骨折

### 重要な潜在的リスクとした理由：

1. 本剤の薬理作用から、腸管からのカルシウム吸収量の増加、尿糖排泄量及び尿量の増加に伴う体内電解質バランスの変動により、骨関連パラメータに影響を及ぼす可能性が否定できない。
2. 成人を対象とした2型糖尿病患者対象全試験（TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験、TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験、TS071-03-3 試験、TS071-03-4 試験、TS071-03-5 試験）の併合解析における骨代謝に関連する有害事象の発現割合は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群（5 mg への増量を含む）で 1.9%（24/1262 例）であり、そのうち 22 例が骨折であったが、全て偶発的な要因によるものであり、副作用と判定されたものはなかった。
3. 小児を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較/長期投与試験（TS071ped-03-01）において、骨代謝に関連する有害事象は認められなかった。
4. 特に高齢者においては、骨折のリスクが高まる可能性がある。

以上、薬理作用に関連して骨関連パラメータが影響を受ける可能性が考えられるが、臨床的な影響は確認されていないことから、骨代謝に関連する有害事象として骨折を重要な潜在的リスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

#### 【選択理由】

本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動：なし
- ・ 追加のリスク最小化活動：なし

#### 【選択理由】

現時点で特段の注意喚起内容はなく、骨折の発現状況に応じて、注意喚起の要否を検討することが妥当と考えられたため。

## 悪性腫瘍

### 重要な潜在的リスクとした理由：

1. 雌雄ラットに本剤 4、20、100 mg/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 100 mg/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、ヒトへの外挿性は低いと考えられるものの、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。
2. 成人を対象とした 2 型糖尿病患者対象全試験（TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験、TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験、TS071-03-3 試験、TS071-03-4 試験、TS071-03-5 試験）の併合解析における SOC「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）」に分類される有害事象の発現割合は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群（5 mg への増量を含む）で 2.2%（28/1262 例）であったが、報告された悪性腫瘍の発現部位に一定の傾向は認められなかった。
3. 小児を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較/長期投与試験（TS071ped-03-01）における SOC「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）」に分類される有害事象は認められなかった。

以上、ヒトへの外挿性は低いと考えられるが非臨床試験で腫瘍の発生頻度の増加が認められた。製造販売承認時までの臨床試験及び小児を対象とした臨床試験において、臨床的には悪性腫瘍のリスクは認められていないものの、試験例数及び投与期間は限られていることから悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

#### 【選択理由】

本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動：なし
- ・ 追加のリスク最小化活動：なし

#### 【選択理由】

現時点で特段の注意喚起内容はなく、悪性腫瘍の発現状況に応じて、注意喚起の要否を検討することが妥当と考えられたため。

## 心血管系疾患

### 重要な潜在的リスクとした理由：

1. 成人を対象とした2型糖尿病患者対象全試験（TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験、TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験、TS071-03-3 試験、TS071-03-4 試験、TS071-03-5 試験）の併合解析における心血管系疾患に関連する有害事象の発現割合は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群（5 mg への増量を含む）で 4.1%（52/1262 例）であった。心血管系疾患に関連する重篤な有害事象は本剤を投与した 1262 例中 14 例に認められたが、発現時期に一定の傾向は認められなかった。また、本剤の臨床試験においては、心血管系疾患のリスクを上昇させるようなリスク予知因子の変化は認められていない。
2. 小児を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較/長期投与試験（TS071ped-03-01）において、心血管系疾患に関連する有害事象の発現は認められなかった。
3. 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）では、浸透圧利尿による体液量減少により、心血管系疾患のリスクが高まる可能性が考えられる。

以上、製造販売承認時までの臨床試験及び小児を対象とした臨床試験において臨床的には心血管系疾患のリスクは確認されていないものの、試験例数及び投与期間は限られていることから心疾患系疾患を重要な潜在的リスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

#### 【選択理由】

本リスクについては、本剤の臨床試験及び国内外の市販後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集する。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動：なし
- ・ 追加のリスク最小化活動：なし

#### 【選択理由】

現時点で特段の注意喚起内容はなく、心血管系疾患の発現状況に応じて、注意喚起の要否を検討することが妥当と考えられたため。

重要な不足情報
---------

なし
----

1. 2 有効性に関する検討事項

なし
----

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全性対策の検討及び実行	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（小児）	
	実施期間：小児の用法及び用量の承認から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内

## 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし
----

#### 4. リスク最小化計画の概要

<b>通常のリスク最小化活動</b>	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
市販直後調査による情報提供（小児）	
	実施期間：小児の用法及び用量の承認から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
医療従事者向け資材（ルセフィ®を小児に適正にご使用いただくために）の作成と提供（小児）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 低血糖、多尿・頻尿、体液量減少に関連する事象、性器感染、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、尿路感染、ケトアシドーシス</p> <p><b>【目的】</b> 安全性検討事項について注意喚起し、本剤の適正使用を医療従事者に対して周知する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b> ・医療従事者に資材を提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> ・安全性定期報告時、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断した場合や新たな安全性検討事項が認められた場合に、資材の改訂、追加資材の作成等を検討する。 ・報告の予定時期：安全性定期報告時</p>
患者向け資材（ルセフィ®を服用されるお子さんとそのご家族の方へ）の作成と提供（小児）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 低血糖、多尿・頻尿、体液量減少に関連する事象、性器感染、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、尿路感染、ケトアシドーシス</p> <p><b>【目的】</b> 副作用の自覚症状、対処方法等について、患者及びその家族に情報提供を行い、発現又は重篤化回避のための理解を促す。</p> <p><b>【具体的な方法】</b> ・医療従事者に資材を提供、説明し、患者及びその家族への情報提供資材としての活用を依頼する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> ・安全性定期報告時、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断した場合や新たな安全性検討事項が認められた場合に、資材の改訂、追加資材の作成等を検討する。 ・報告の予定時期：安全性定期報告時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全性対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施 状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査* (成人)	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2015年1月提出)
高齢者における特定使用成績調査* (成人)	販売開始時から3ヵ月間に本剤の投与を開始した高齢者について可能な限り全症例	安全性定期報告時調査終了時 (全症例固定時)	終了	作成済み (2023年11月提出)
長期使用に関する特定使用成績調査* (成人)	3年間投与の評価症例として3,000例	安全性定期報告時 (1年を超える症例収集後から) 調査開始1年後及び2年後 調査終了時 (全症例固定時)	終了	作成済み (2023年11月提出)
インスリン製剤との併用投与試験* (成人)	225例	安全性定期報告時試験終了時 (全症例固定時)	終了	作成済み (2018年10月提出)
GLP-1受容体作動薬との併用投与試験* (成人)	70例	安全性定期報告時試験終了時 (全症例固定時)	終了	作成済み (2018年10月提出)
2型糖尿病患者における24時間血糖変動を検討する臨床試験* (成人)	40例	安全性定期報告時試験終了時 (全症例固定時)	終了	作成済み (2015年12月提出)
市販直後調査** (小児)	該当せず	小児の用法及び用量の承認から6ヵ月後	小児の用法及び用量の承認取得時より実施予定	調査終了から2ヵ月以内

\*：ルセフィ錠で調査・試験を実施

\*\*：ルセフィ錠及びルセフィODフィルムで調査を実施

## 5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施 状況	報告書の 作成予定日
高齢者における特定使用成績調査* (成人)	販売開始時から3ヵ月間に本剤の投与を開始した高齢者について可能な限り全症例	安全性定期報告時 調査終了時 (全症例固定時)	終了	作成済み (2023年 11月提出)
長期使用に関する特定使用成績調査* (成人)	3年間投与の評価症例として3,000例	安全性定期報告時 (1年を超える症例収集後から) 調査開始1年後及び2年後 調査終了時 (全症例固定時)	終了	作成済み (2023年 11月提出)
インスリン製剤との併用投与試験* (成人)	225例	安全性定期報告時 試験終了時 (全症例固定時)	終了	作成済み (2018年 10月提出)
GLP-1受容体作動薬との併用投与試験* (成人)	70例	安全性定期報告時 試験終了時 (全症例固定時)	終了	作成済み (2018年 10月提出)
2型糖尿病患者における24時間血糖変動を検討する臨床試験* (成人)	40例	安全性定期報告時 試験終了時 (全症例固定時)	終了	作成済み (2015年 12月提出)

\*: ルセフィ錠で調査・試験を実施

### 5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査*による情報提供（成人）	販売開始から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（ルセフィ <sup>®</sup> を適正にご使用いただくための）の作成と提供（成人）	安全性定期報告時	終了
患者向け資材（ルセフィ <sup>®</sup> を服用される患者さんへ）の作成と提供（成人）	安全性定期報告時	終了
市販直後調査**による情報提供（小児）	小児の用法及び用量の承認から6ヵ月後	小児の用法及び用量の承認取得時より実施予定
医療従事者向け資材（ルセフィ <sup>®</sup> を小児に適正にご使用いただくための）の作成と提供（小児）	安全性定期報告時	小児の用法及び用量の承認取得時より実施予定
患者向け資材（ルセフィ <sup>®</sup> を服用されるお子さんとそのご家族の方へ）の作成と提供（小児）	安全性定期報告時	小児の用法及び用量の承認取得時より実施予定

\*：ルセフィ錠で調査を実施

\*\*：ルセフィ錠及びルセフィ OD フィルムで調査を実施