

ルセフィ錠 2.5mg  
ルセフィ錠 5mg  
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大正製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大正製薬株式会社

ルセフィ錠 2.5mg

ルセフィ錠 5mg

CTD 第 1 部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大正製薬株式会社

## 目次

1.5 起原又は発見の経緯および開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 開発の経緯.....	6
1.5.2.1 品質に関する試験.....	6
1.5.2.2 非臨床試験.....	6
1.5.2.3 国内臨床試験.....	8
1.5.2.4 外国臨床試験.....	11
1.5.3 治験相談の経緯（要約）.....	11
1.5.4 本剤の特徴および有用性.....	15
1.5.5 まとめ.....	15
1.5.6 参考文献.....	15

## 表

表 1.5-1 開発の経緯.....	13
--------------------	----

## 図

図 1.5-1 腎臓尿細管における SGLT2 を介したグルコース再吸収の阻害（模式図）.....	5
---	---

## 略号一覧

略号	略していない表現または説明 (英語)	略していない表現または説明 (日本語)
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	生物学的利用率
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ 4
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量 (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )
GHb	glycated hemoglobin	糖化ヘモグロビン
GLUT	glucose transporter	グルコース輸送担体
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c ※特記しない限り JDS 値を指す
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
MLA	mouse lymphoma assay	マウスリンフォーマ TK 試験
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
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
RH	relative humidity	相対湿度
SGLT	sodium glucose cotransporter	ナトリウム-グルコース共輸送体
SGLT1	sodium glucose cotransporter 1	ナトリウム-グルコース共輸送体 1
SGLT2	sodium glucose cotransporter 2	ナトリウム-グルコース共輸送体 2
TK	thymidine kinase	チミジンキナーゼ
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素

## 1.5 起原又は発見の経緯および開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

ルセオグリフロジン水和物は、大正製薬株式会社において創製された 1-チオ-D-グルシトール誘導体であり、腎臓の近位尿細管に存在する SGLT2 の活性を選択的に阻害して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新規作用機序の経口血糖降下薬である。

2 型糖尿病の主な病態である高血糖は、過剰な糖質の吸収、糖の末梢組織における利用率低下あるいは糖新生の亢進により血中に過剰なグルコースが存在する状態である。現在臨床において高血糖を是正するために使用されている薬剤は、糖吸収の遅延、糖利用の亢進あるいは糖新生の抑制等の作用機序を有する。一方、新規作用機序として腎臓尿細管における SGLT2 を介したグルコースの再吸収機構に注目し、血中に過剰に存在するグルコースを体外に排泄することにより高血糖を是正する糖尿病治療薬の創薬研究を開始した。

腎臓尿細管における SGLT2 を介したグルコース再吸収の阻害について、[図 1.5-1](#) に示した。血中のグルコースは腎臓の糸球体でろ過された後、近位尿細管で SGLT を介して再吸収される<sup>1</sup>。近位尿細管の近位部に局在する SGLT2 は、低親和性で高容量のグルコース輸送を担い、近位尿細管の遠位部に存在する SGLT1 は、高親和性で低容量のグルコース輸送を担い<sup>2,3</sup>、2 段階の機構によりグルコースを再吸収している。健康成人では 1 日約 180 g のグルコースが腎臓の糸球体でろ過されるが、その 99% 以上が近位尿細管で再吸収され循環血液中に戻る<sup>1</sup>。一方、高血糖状態においては、尿での再吸収の閾値を超え、再吸収しきれない過剰のグルコースが尿中へ排泄される。このように、尿糖再吸収過程にはグルコース再吸収閾値が存在している。SGLT2 の欠損または機能異常との関連が示唆されている腎性糖尿では、グルコース再吸収閾値が低下しており、血糖値は正常であるが尿糖排泄を認める<sup>4</sup>。したがって、SGLT2 の阻害によりグルコースの再吸収閾値を低下させて血中の過剰なグルコースを尿中に排泄することができれば、2 型糖尿病患者の高血糖を是正し、糖尿病薬物治療の新たな選択肢となる可能性が示唆される。

19 世紀にフランスにおいてリンゴの樹皮から抽出されたグルコース誘導体のフロリジンは、実験動物では、SGLT 阻害作用を有し、尿糖排泄を促進して、低血糖を起こすことなく血糖降下作用を示すことが知られている。しかしながら、フロリジンは構造上生体内では容易に分解する O-グリコシド結合を有するため、経口投与すると小腸に存在するグリコシダーゼ等により加水分解され薬理作用が消失する。そこで、グルコース部分を活性の向上が期待されるチオグルコース化するとともに、O-グリコシド結合を代謝的に安定な C-グリコシドに変換し経口吸収性に優れたルセオグリフロジン水和物を創製した。

本邦では、様々な経口血糖降下薬が使用されているが、病態が進行した糖尿病患者においては、1 剤のみでの血糖コントロールは難しく、各種血糖降下薬を組み合わせる場合が多い。また、各薬剤ともに少なからず問題点を有している。例えば、スルホニル尿素薬は、強力なインスリン分泌促進作用により、血糖降下作用は強力であるが、低血糖症状の発現リスクが高い。また、その持続的な膵β細胞からのインスリン分泌促進により、膵β細胞へ負担をかけ、結果として血糖コントロールが困難になる二次無効を引き起こすことが懸念される。また、スルホニル尿素薬、チアゾリジン薬に

よる体重増加が報告されている。既存の経口血糖降下薬は、各々の作用特性と臨床的特徴を有するが、有効性および安全性において、必ずしも十分とはいえないと考えられる。

ルセオグリフロジン水和物は、尿糖排泄作用により、インスリン分泌を増強させることなく高血糖を是正することから、低血糖および体重増加の懸念が少ない新規作用機序の経口血糖降下薬である。さらに、食後の高血糖を抑制することでインスリンの分泌を軽減し、膵β細胞に負担をかけないことから長期的に良好な血糖コントロールが期待される。

したがって、より有効性および安全性が高く、幅広く既存薬との併用投与が可能な治療薬の開発は、治療選択肢の幅を広げ、臨床上的意義が大きいと考えられる。

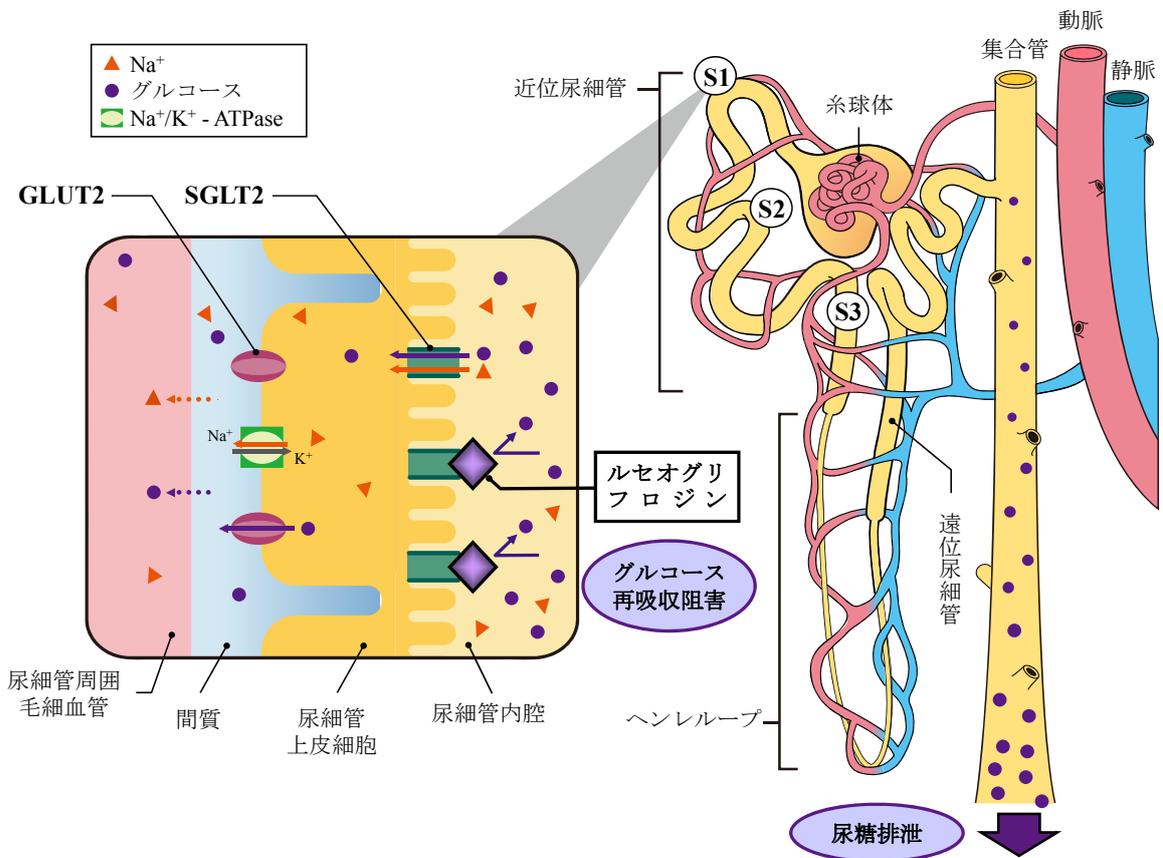


図 1.5-1 腎臓尿細管における SGLT2 を介したグルコース再吸収の阻害 (模式図)

## 1.5.2 開発の経緯

以下に、ルセオグリフロジン水和物の品質、非臨床試験および臨床試験の主な成績を示し、開発の経緯を表 1.5-1 にまとめた。

### 1.5.2.1 品質に関する試験

ルセオグリフロジン水和物について、化学構造の確認および物理的・化学的性質の解明を行い、製造方法、規格および試験方法、安定性の検討を行った。またルセフィ錠各用量製剤において、製剤設計、製造工程、規格および試験方法、安定性の検討を行った。なお、原薬については、長期保存試験（25°C/60%RH で 24 箇月）および加速試験（40°C/75%RH で 6 箇月）のいずれも安定であった。製剤については、PTP シート/アルミニウム袋包装および褐色ポリエチレンボトル包装で、長期保存試験（25°C/60%RH で 18 箇月）および加速試験（40°C/75%RH で 6 箇月）のいずれも安定であった。現時点で、原薬、製剤ともに安定性試験を継続中である。

### 1.5.2.2 非臨床試験

#### 1.5.2.2.1 薬理試験

各種 *in vitro* および *in vivo* の試験系を用いて、ルセオグリフロジン水和物の薬理作用を評価した。作用機序に関する *in vitro* 試験では、ルセオグリフロジン水和物は SGLT2 を介したナトリウム依存的グルコース取り込み活性を拮抗的に阻害する一方、その他の SGLT サブタイプに対する作用は弱く、SGLT2 に対して高い選択性を示した。イヌを用いた *in vivo* 試験では、ルセオグリフロジン水和物は腎臓の近位尿細管におけるグルコースの再吸収を阻害してグルコース再吸収閾値を低下させた。各種糖尿病モデルラットおよびマウスでは、ルセオグリフロジン水和物は単回経口投与により尿糖排泄量を増加させ、インスリン分泌に依存しない血糖低下作用を示した。さらに、糖尿病モデルラットでは反復経口投与により糖化ヘモグロビン（GHb）低下作用を示し、インスリン抵抗性を改善するとともに膵β細胞量の減少を抑制した。肥満モデルラットでは、ルセオグリフロジン水和物は反復経口投与により尿糖排泄量を増加させて体重増加を抑制した。2型糖尿病モデルマウスにおいて、ルセオグリフロジン水和物を既存の経口血糖降下薬であるグリメピリド、メトホルミンあるいはピオグリタゾンと併用投与した結果、単剤投与と比べてより強力に血糖値を低下させた。なお、ルセオグリフロジンの副次的薬理試験および安全性薬理試験では、特に問題となる作用は認められなかった。

#### 1.5.2.2.2 薬物動態試験

ルセオグリフロジン水和物または<sup>14</sup>Cで標識したルセオグリフロジンを用い、薬理試験および毒性試験で使用した動物種であるラット、イヌおよびサルにおいて、吸収、分布、代謝および排泄を検討した。ルセオグリフロジンの経口吸収率はラット、イヌおよびサルにおいて 86~95%と良好であり、雄性ラットおよび雄性イヌにおける BA は、それぞれ 35 および 93%であった。ラットおよびイヌに経口投与後の血漿中未変化体濃度は、投与量に応じて増加した。ラットに標識体を経口投与後の組織中放射能濃度は、消化管、腎臓および肝臓において高く、中枢神経系および精巣では低かった。妊娠ラットでの検討の結果、投与放射能の一部は胎盤を通過し胎児へ移行した。血漿タンパク結合率はすべての動物種において 92~96%と高かったが、明らかな種差および濃度依存性はなかった。血球へはほとんど移行しなかった。ルセオグリフロジンはラット、イヌ、サルおよびヒトにおいて多くの代謝物に代謝されたが、考慮すべきヒト特異的な代謝物は認められなかった。ヒトにおける主要な初発代



### 1.5.2.3 国内臨床試験

#### 1.5.2.3.1 第 I 相試験 (TS071-01-1、TS071-01-2)

健康成人男性を対象に、本剤 1、3、5、9、15、25 mg を単回経口投与した際の安全性、薬物動態および薬力学（尿糖排泄作用等）の検討を行った（TS071-01-1 試験）。その結果、忍容性に問題はなく、本剤の  $C_{max}$  および AUC の用量比例性が認められた。また、用量の増加に応じた尿糖排泄作用が確認された。

健康成人男性を対象に、本剤 5 mg または 10 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の安全性、薬物動態および薬力学（尿糖排泄作用等）の検討を行った（TS071-01-2 試験）。その結果、忍容性に問題はなく、反復投与による蓄積性は認められなかった。また、反復投与期間（投与 1 から 7 日目まで）を通じて尿糖排泄作用が認められ、その作用は、5 mg と 10 mg で同程度であった。

#### 1.5.2.3.2 第 II 相試験 (TS071-02-1、TS071-02-3)

2 型糖尿病患者を対象に、本剤の用量を設定するため、0.5、2.5、5 mg またはプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与した際の有効性および安全性の探索的な検討を行った（TS071-02-1 試験）。その結果、検討したすべての用量において、HbA1c、空腹時血糖値、食後血糖値および体重の低下が認められ、これらの作用は 2.5 mg と 5 mg で顕著であった。また、12 週間投与における 5 mg までの忍容性に問題はないと考えられた。

後期第 II 相臨床試験（TS071-02-3）については、██████████相談（████年 █月 █日、受付番号 第████号）における医薬品医療機器総合機構の助言を受けて計画した。

2 型糖尿病患者を対象に、本剤 1、2.5、5、10 mg またはプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与した際の有効性および安全性についての用量反応性を検討した（TS071-02-3 試験）。その結果、検討したすべての用量において、HbA1c、空腹時血糖値および食後血糖値の低下が認められ、その作用は、2.5 mg 以上の用量で同程度であった。また、12 週間投与における 10 mg までの忍容性に問題はないと考えられた。

以上の有効性、安全性の結果から、本剤の臨床推奨用量は 2.5 mg となる可能性が高いと考えられ、第 III 相試験を実施した。

#### 1.5.2.3.3 第 III 相試験

グリメピリドとの併用長期投与試験（TS071-03-1）、経口血糖降下薬との併用長期投与試験（TS071-03-2）および単剤長期投与試験（TS071-03-3）については、██████████相談（████年 █月 █日、受付番号 第████号）における、第 III 相二重盲検比較試験（TS071-03-5）については、██████████相談（████年 █月 █日、受付番号 第████号）における医薬品医療機器総合機構の助言を受けて計画した。

##### (1) 第 III 相二重盲検比較試験 (TS071-03-5)

2 型糖尿病患者を対象に、本剤 2.5 mg またはプラセボを 1 日 1 回 24 週間投与した際の有効性および安全性について検討した。その結果、HbA1c の低下について本剤 2.5 mg のプラセボに対する優越性が検証された。また、有害事象および副作用の発現率に群間差はなく、24 週間投与における本剤 2.5 mg の忍容性に問題はないと考えられた。

## (2) 単剤長期投与試験 (TS071-03-3)

2型糖尿病患者を対象に、本剤 2.5 mg (増量基準を満たす場合、投与後 24 週に 5 mg への増量可) を 1 日 1 回 52 週間投与した際の安全性および有効性の検討を行った。その結果、52 週投与による忍容性に問題なく、HbA1c は、投与 2 週から投与開始時と比較して有意に低下し、投与 52 週まで有意な低下が持続した。また、本剤 5 mg へ増量した際、増量後に HbA1c が 7.0%未満に到達した被験者も認められた。

## (3) グリメピリドとの併用長期投与試験 (TS071-03-1)

2型糖尿病患者を対象に、スルホニル尿素薬 (グリメピリド) と本剤 2.5 mg (増量基準を満たす場合、投与後 24 週に 5 mg への増量可) を 1 日 1 回 52 週間併用投与した際の安全性および有効性の検討を行った。なお、24 週間の二重盲検期において、グリメピリド単独投与と併用投与の比較検討を行った。その結果、二重盲検期において、有害事象および副作用の発現率に群間差はなく、また、52 週間投与における忍容性に問題はないと考えられた。併用投与時の低血糖症の発現頻度はグリメピリド単独投与時と比較して高かったが、低血糖症の大部分は軽度であり、投与中止または休薬に至った被験者は認められなかった。HbA1c は、投与 2 週から投与開始時と比較して有意に低下し、投与 52 週まで有意な低下が持続した。また、本剤 5 mg へ増量した際、増量後に HbA1c が 7.0%未満に到達した被験者も認められた。

## (4) 経口血糖降下薬との併用長期投与試験 (TS071-03-2)

2型糖尿病患者を対象に、ビッグアナイド薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、DPP-4 阻害薬またはグリニド薬と本剤 2.5 mg (増量基準を満たす場合、投与後 24 週に 5 mg への増量可) を 1 日 1 回 52 週間、併用投与した際の安全性および有効性の検討を行った。その結果、いずれの経口血糖降下薬との併用においても、52 週投与による忍容性に問題なく、HbA1c は、投与 2 週時から投与開始時と比較して有意に低下し、投与 52 週まで有意な低下が持続した。また、本剤 5 mg へ増量した際、増量後に HbA1c が 7.0%未満に到達した被験者も認められた。

## (5) 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)

中等度 ( $30 \leq \text{eGFR} \leq 59$ ) の腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 2.5 mg (増量基準を満たす場合、投与後 24~40 週に 5 mg への増量可) を 1 日 1 回 52 週間併用投与した際の安全性および有効性の検討を行った。なお、24 週間の二重盲検期において、プラセボとの比較検討を行った。その結果、二重盲検期において、有害事象および副作用の発現率に群間差はなく、また、52 週間投与における忍容性に問題はないと考えられた。HbA1c は、投与 2 週から低下し、投与 2 週から 16 週までおよび投与 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。また、本剤 5 mg へ増量した際、増量後に HbA1c が 7.0%未満に到達した被験者も認められた。

### 1.5.2.3.4 臨床薬理試験

フロセミドとの薬物相互作用試験 (TS071-03-6) および肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (TS071-03-7) については、XXXXXXXXXX相談 (XXXX年XX月XX日、受付番号 第XXXX号) における医薬品医療機器総合機構の助言を受けて計画した。

## (1) 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (TS071-02-2)

2 型糖尿病患者を対象に、本剤 0.5、1、2.5、5 mg またはプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の薬物動態、薬力学 (尿糖排泄作用等) および安全性の検討を行った。その結果、忍容性に問題はな

く、薬物動態では用量比例性が認められ、反復投与による蓄積性は認められなかった。また、尿糖排泄作用は、2.5 mg 群と 5 mg 群ではほぼ同程度であった。

## (2) 薬物相互作用試験

健康成人男性を対象に、臨床にて併用の可能性がある経口血糖降下薬として、グリメピリド (TS071-02-4 試験)、メトホルミン (TS071-02-5 試験)、ボグリボース (TS071-02-7 試験)、ミグリトール (TS071-03-9 試験)、ピオグリタゾン (TS071-02-8 試験)、シタグリプチン (TS071-02-9 試験)、本剤と作用部位が近接している利尿薬として、フロセミド (TS071-03-6 試験)、ヒドロクロロチアジド (TS071-03-8 試験) と本剤 5 mg 単回投与による薬物相互作用試験を実施し、薬物動態および安全性の検討を行った。その結果、いずれの薬剤との併用投与においても忍容性に問題はなく、本剤および併用薬の薬物動態に大きな影響は認められなかった。

## (3) 高齢者を対象とした臨床薬理試験 (TS071-02-10)

65 歳以上の高齢者を対象として、本剤 5 mg を単回投与した際の薬物動態および安全性について検討した。その結果、忍容性は良好であり、血漿中未変化体の薬物動態パラメータにおいて、第 I 相単回投与試験 (TS071-01-1) と大きな差はみられなかった。

## (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)

eGFR $\geq$ 15 の腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5 mg を単回投与し、薬物動態、薬力学 (尿糖排泄作用等) および安全性を検討した。その結果、本剤の薬物動態および安全性は腎機能障害の有無や程度によって大きな影響は受けないと考えられた。すべての被験者群 (eGFR 層別) で尿糖排泄量の増加および血糖値の低下が認められたが、その変化量は、eGFR の低下に伴い減少する傾向が認められた。

## (5) 肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (TS071-03-7)

Child-Pugh 分類 Class A (軽度) および Class B (中等度) の肝機能障害患者を対象に、本剤 5 mg を単回投与した際の薬物動態および安全性を検討した。また、健康成人を対照として比較検討を行った。その結果、肝機能障害の有無や程度にかかわらず忍容性は良好であり、血漿中未変化体の AUC において、肝機能障害患者 (Class A 群および Class B 群) と健康成人で大きな違いは認められなかったことから、薬物動態は肝機能障害の有無や程度によって大きな影響は受けないと考えられた。

## (6) QT/QTc 評価試験 (TS071-02-11)

健康成人を対象として、本剤 5、20 mg を単回投与した際の QT/QTc 間隔に対する影響を評価した。その結果、QT/QTc 間隔への影響はなかった。

## (7) 最終製剤を用いた臨床薬理試験 (TS071-03-10)

健康成人男性を対象として、本剤 2.5 mg (申請製剤) を単回投与した際の薬物動態、食事の影響および安全性を検討した。その結果、これまでの臨床薬理試験における薬物動態の結果と大きな差はなかった。また、食事条件の違い (絶食下、食前、食後) は本剤の薬物動態に大きな影響を与えなかった。



との助言を得た。相談事項2について、との助言を得た。相談事項3について、との助言を得た。グリメピリド他の経口血糖降下薬との併用長期投与試験（TS071-03-1、TS071-03-2）および単剤長期投与試験（TS071-03-3）はこれら助言を考慮し計画した。

相談（年 月 日、受付番号 第 号）において、以下5点の相談を行った。

相談事項1	について
相談事項2	の妥当性について
相談事項3	の妥当性について
相談事項4	について
相談事項5	の妥当性について

その結果、相談事項1について、との助言を得た。相談事項2について、との助言を得た。相談事項3について、との助言を得た。相談事項4について、として特に問題はないとの助言を得た。相談事項5について、との助言を得た。については、との助言を得た。第III相二重盲検比較試験（TS071-03-5）および臨床薬理試験〔肝機能障害患者（TS071-03-7試験）、利尿薬との相互作用（TS071-03-6試験、TS071-03-8試験）〕はこれら助言を考慮して計画した。

相談（年 月 日、受付番号 第 号）において、以下3点の相談を行った。

相談事項1	の妥当性（ ）について
相談事項2	の妥当性（ ）について
相談事項3	、の妥当性（ ）について

その結果、相談事項1および2については、であるものの、いずれの相談事項についても、助言を得た。助言を受けてを踏まえて申請資料の中で考察を行った。

表 1.5-1 開発の経緯

試験項目	
物理化学的性質ならびに規格及び試験方法	
安定性	原薬
	製剤
薬理	効力を裏付ける試験
	副次的薬理試験
	安全性薬理試験
	薬力学的薬物相互作用試験
薬物動態	吸収
	分布
	代謝
	排泄
	薬物動態的薬物相互作用
毒性	単回投与毒性試験
	反復投与毒性試験
	生殖発生毒性試験
	遺伝毒性試験
	がん原性試験

表 1.5-1 開発の経緯 (続き)

国内/外国	試験種類	試験番号	試験の略名
国内	第I相試験	TS071-01-1	第I相単回投与試験
		TS071-01-2	第I相反復投与試験
	第II相試験	TS071-02-1	前期第II相臨床試験
		TS071-02-3	後期第II相臨床試験
	第III相試験	TS071-03-1	グリメピリドとの併用長期投与試験
		TS071-03-2	経口血糖降下薬との併用長期投与試験
		TS071-03-3	単剤長期投与試験
		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
		TS071-03-5	第III相二重盲検比較試験
	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
	臨床薬理試験 (健康成人)	TS071-02-4	グリメピリドとの薬物相互作用試験
		TS071-02-5	メトホルミンとの薬物相互作用試験
		TS071-02-7	ボグリボースとの薬物相互作用試験
		TS071-02-8	ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験
		TS071-02-9	シタグリプチンとの薬物相互作用試験
		TS071-02-11	QT/QTc評価試験
		TS071-03-6	フロセミドとの薬物相互作用試験
		TS071-03-8	ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用試験
		TS071-03-9	ミグリトールとの薬物相互作用試験
		TS071-03-10	最終製剤を用いた臨床薬理試験
臨床薬理試験 (特別な患者集団)	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	
	TS071-02-10	高齢者を対象とした臨床薬理試験	
	TS071-03-7	肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験	
外国	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

臨床試験の期間は、最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の観察終了日

#### 1.5.4 本剤の特徴および有用性

本剤は、SGLT2 阻害を介して尿糖排泄を増加させて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。

2 型糖尿病患者に対し、単独療法および経口血糖降下薬との併用療法のいずれにおいても安全性に大きな問題なく血糖コントロールを改善すること、代謝および薬物トランスポーターを介した相互作用のリスクが低いため他剤と併用しやすい薬剤であること、中等度までの腎機能障害患者および肝機能障害患者や高齢者などの特別な患者集団に対して用量調整が不要であることから、幅広い 2 型糖尿病患者に有用性が期待できる。さらに、本剤は、体重低下やメタボリックシンドローム関連因子の改善が認められていることから、2 型糖尿病患者で時に問題となる肥満やメタボリックシンドロームを伴う患者においても有用性が期待される薬剤である。

非臨床試験では、ルセオグリフロジン水和物は、インスリン分泌に依存せずに高血糖を是正する。さらに、糖毒性の解除を介してインスリン抵抗性改善作用および膵β細胞保護作用を示すことから、糖尿病の病態を改善することが期待できる。

したがって、本剤は、幅広い 2 型糖尿病患者において有用性が期待でき、臨床での使用において汎用性の高い薬剤であると考えられる。

#### 1.5.5 まとめ

2 型糖尿病患者を対象とした国内の各種臨床試験において、本剤の有効性、安全性が確認されたことから、以下の効能・効果および用法・用量で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

<効能・効果>

2 型糖尿病

<用法・用量>

通常、成人にはルセオグリフロジンとして 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。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。

#### 1.5.6 参考文献

- 1 Silverman M, Turner RJ. Glucose transport in the renal proximal tubule. Handbook of Physiology, Renal Physiology. Am Physiol Soc. 1992;2017-38. [添付資料番号5.4-01]
- 2 Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. J Clin Invest. 1994;93:397-404. [添付資料番号5.4-02]
- 3 You G, Lee WS, Barros EJ, Kanai Y, Huo TL, Khawaja S, et al. Molecular characteristics of Na<sup>+</sup>-coupled glucose transporters in adult and embryonic rat kidney. J Biol Chem. 1995;270:29365-71. [添付資料番号5.4-03]
- 4 Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. J Am Soc Nephrol. 2003;14:2873-82. [添付資料番号5.4-04]

ルセフィ錠 2.5mg

ルセフィ錠 5mg

CTD 第 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

大正製薬株式会社

## 目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1 外国での許可及び使用状況.....	3
1.6.2 外国での開発状況.....	3

## 表

表 1.6-1 外国における開発状況.....	3
-------------------------	---

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6.1 外国での許可及び使用状況

本剤は、外国において承認申請されていない。

### 1.6.2 外国での開発状況

外国における本剤の開発状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 外国における開発状況

開発国	試験名	実施中/終了
米国	TS-071 の外国人 2 型糖尿病患者を対象とした 臨床薬理試験 (安全性、忍容性、薬物動態、薬力学の検討) <試験番号：TS071-US101>	終了

ルセフィ錠 2.5mg

ルセフィ錠 5mg

CTD 第 1 部

1.7 同種同効品一覧表

大正製薬株式会社

## 目次

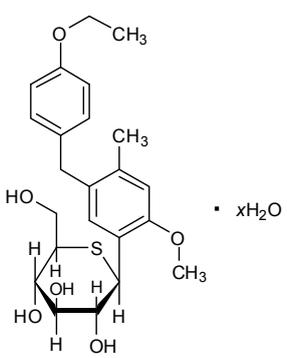
1.7 同種同効品一覧表.....	3
1.7.1 ルセオグリフロジン水和物（申請品目）.....	3
1.7.2 シタグリプチンリン酸塩水和物.....	9
1.7.3 ピオグリタゾン塩酸塩.....	17
1.7.4 ボグリボース.....	27
1.7.5 グリメピリド.....	34
1.7.6 メトホルミン塩酸塩.....	43
1.7.7 ミチグリニドカルシウム水和物.....	52

## 1.7 同種同効品一覧表

現在、国内において本剤と同作用機序の経口血糖降下薬は上市されていない。

本剤および市販されている代表的な経口血糖降下薬を以下に示した。

### 1.7.1 ルセオグリフロジン水和物（申請品目）

一般的名称	ルセオグリフロジン水和物
販売名	ルセフィ錠 2.5 mg、ルセフィ錠 5 mg
会社名	大正製薬株式会社
承認年月日	—
再評価日	—
再審査日	—
規制区分	—
化学構造式	
剤型・含量	1 錠中にルセオグリフロジンとして 2.5/5 mg を含有する白色のフィルムコーティング錠
効能・効果	<p>2 型糖尿病</p> <p>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>(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。</p> <p>(2) 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。 (「重要な基本的注意 (6)」及び「薬物動態」の項参照)</p> <p>(3) 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。 (「重要な基本的注意 (6)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)</p>
用法・用量	通常、成人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。
警告	—

一般的名称	ルセオグリフロジン水和物
禁忌 (次の患者には投与しないこと)	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。]</li> <li>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。]</li> <li>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> </ol>
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 次に掲げる患者又は状態 [低血糖を起こすおそれがある。] <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</li> <li>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</li> <li>3) 激しい筋肉運動</li> <li>4) 過度のアルコール摂取者</li> </ol> </li> <li>(2) 他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤）を投与中の患者 [併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）]</li> <li>(3) 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ので、本剤投与開始前に適切な処置を行うこと。]</li> </ol> </li> <li><b>2. 重要な基本的注意</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）</li> <li>(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</li> <li>(3) 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うえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</li> <li>(4) 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。</li> <li>(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</li> <li>(6) 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。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）</li> </ol> </li> </ol>

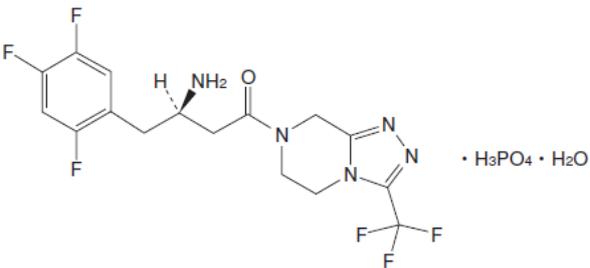
一般的名称	ルセオグリフロジン水和物
使用上の注意	<p>(7) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので、症状及びその対処方法について患者に説明すること。また、腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので、十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。（「副作用」の項参照）</p> <p>(8) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。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。（「相互作用」及び「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(9) 本剤の作用機序により、血糖コントロールが良好であっても尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状、血糖値等の臨床検査値を確認し、インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。</p> <p>(10) インスリン分泌能が低下している患者では、糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。</p> <p>(11) 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。</p> <p>(12) 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。</p> <p>(13) 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。</p> <p>(14) 本剤とインスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。</p> <p>(15) 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。</p>

一般的名称	ルセオグリフロジン水和物		
使用上の注意	<b>3. 相互作用</b> 本剤は主として CYP3A4/5、4A11、4F2、4F3B 及び UGT1A1 により代謝される。 (「薬物動態」の項参照) <b>併用注意 (併用に注意すること)</b>		
	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 $\alpha$ -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	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又はインスリン製剤と併用する場合は、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照) 低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、 $\alpha$ -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。	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 $\beta$ -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	左記薬剤の血糖降下作用によりさらに血糖が低下するおそれがあるため、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	左記薬剤の血糖上昇作用により、血糖降下が減弱するおそれがあるため、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。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等	本剤との併用により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、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。	

一般的名称	ルセオグリフロジン水和物																						
使用上の注意	<p><b>4. 副作用</b></p> <p>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。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p><b>1) 低血糖：</b>他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤（8.7%））との併用で低血糖があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合においても低血糖（1.0%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害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。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p><b>2) 腎盂腎炎（0.1%）：</b>腎盂腎炎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は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p><b>(2) その他の副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～3%未満</th> <th>0.3～1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td>膀胱炎</td> <td>外陰部膣カンジダ症</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>便秘</td> <td>下痢、胃食道逆流性疾患</td> </tr> <tr> <td>腎及び尿路障害</td> <td>頻尿</td> <td></td> </tr> <tr> <td>生殖系及び乳房障害</td> <td></td> <td>陰部そう痒症</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害</td> <td></td> <td>口渇</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>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</td> <td>CRP 増加、白血球数増加、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</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>5. 高齢者への投与</b></p> <p>(1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>(2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。本剤の動物実験（ラット）において、妊娠動物に 150 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</p>			1～3%未満	0.3～1%未満	感染症	膀胱炎	外陰部膣カンジダ症	胃腸障害	便秘	下痢、胃食道逆流性疾患	腎及び尿路障害	頻尿		生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症	一般・全身障害		口渇	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、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
	1～3%未満	0.3～1%未満																					
感染症	膀胱炎	外陰部膣カンジダ症																					
胃腸障害	便秘	下痢、胃食道逆流性疾患																					
腎及び尿路障害	頻尿																						
生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症																					
一般・全身障害		口渇																					
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、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																					

一般的名称	ルセオグリフロジン水和物
使用上の注意	<p>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。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]</p> <p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p> <p><b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b></p> <p>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。</p> <p><b>9. 適用上の注意</b></p> <p>薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p> <p><b>10. その他の注意</b></p> <p>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、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。</p>
添付文書の作成年月日	—

## 1.7.2 シタグリプチンリン酸塩水和物

一般的名称	シタグリプチンリン酸塩水和物
販売名	ジャヌビア錠 12.5 mg、ジャヌビア錠 25 mg、ジャヌビア錠 50 mg、ジャヌビア錠 100 mg
会社名	MSD 株式会社
承認年月日	2009年10月16日（ジャヌビア錠 12.5 mg は 2013年9月2日）
再評価日	—
再審査日	—
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	
剤型・含量	1錠中にシタグリプチンとして 12.5/25/50/100 mg を含有するフィルムコーティング錠
効能・効果	<b>2型糖尿病</b> ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 ⑤食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 ⑥食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

一般的名称	シタグリプチンリン酸塩水和物												
用法・用量	<p><b>通常、成人にはシタグリプチンとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。</b></p> <p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>(1) 本剤は主に腎臓で排泄されるため、腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。〔「慎重投与」および「薬物動態」の項参照〕</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>腎機能障害</th> <th>クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *</th> <th>通常 投与量</th> <th>最大 投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中等度</td> <td>30≤CrCl&lt;50 男性：1.5&lt;Cr≤2.5 女性：1.3&lt;Cr≤2.0</td> <td>25 mg 1 日 1 回</td> <td>50 mg 1 日 1 回</td> </tr> <tr> <td>重度、末期 腎不全</td> <td>CrCl&lt;30 男性：Cr&gt;2.5 女性：Cr&gt;2.0</td> <td>12.5 mg 1 日 1 回</td> <td>25 mg 1 日 1 回</td> </tr> </tbody> </table> <p>*クレアチニンクリアランスに概ね相当する値</p> <p>(2) 末期腎不全患者については、血液透析との時間関係は問わない。</p>	腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *	通常 投与量	最大 投与量	中等度	30≤CrCl<50 男性：1.5<Cr≤2.5 女性：1.3<Cr≤2.0	25 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	重度、末期 腎不全	CrCl<30 男性：Cr>2.5 女性：Cr>2.0	12.5 mg 1 日 1 回	25 mg 1 日 1 回
腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *	通常 投与量	最大 投与量										
中等度	30≤CrCl<50 男性：1.5<Cr≤2.5 女性：1.3<Cr≤2.0	25 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回										
重度、末期 腎不全	CrCl<30 男性：Cr>2.5 女性：Cr>2.0	12.5 mg 1 日 1 回	25 mg 1 日 1 回										
警告	—												
禁忌 (次の患者には投与しないこと)	<p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔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を投与すべきでない。〕</p> <p>(3) 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。〕</p>												
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 中等度腎機能障害又は重度腎機能障害のある患者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全の患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(2) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすことがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕</p> <p>(3) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</li> <li>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</li> <li>3) 激しい筋肉運動</li> <li>4) 過度のアルコール摂取者</li> <li>5) 高齢者</li> </ol> <p>(4) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕</p>												

一般的名称	シタグリプチンリン酸塩水和物
使用上の注意	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕</p> <p>(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(3) 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うえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。</p> <p>(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(6) 腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(7) 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。〔「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照〕</p> <p>(8) インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対する本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すること。</p> <p>(9) 速効型インスリン分泌促進薬、GLP-1 アナログ製剤との併用についての有効性及び安全性は確立されていない。</p> <p>(10) 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には注意すること。</p>

一般的名称	シタグリプチンリン酸塩水和物																	
使用上の注意	<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推察される。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p><b>【併用注意】（併用に注意すること）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬： インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 <math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬<sup>注)</sup> GLP-1 アナログ製剤<sup>注)</sup> 等</td> <td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕</td> <td>糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>ジゴキシン</td> <td>本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕</td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>血糖降下作用を増強する薬剤： <math>\beta</math>-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等</td> <td>左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、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。</td> <td>左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、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。</td> <td>左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	糖尿病用薬： インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 <sup>注)</sup> GLP-1 アナログ製剤 <sup>注)</sup> 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。	ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明	血糖降下作用を増強する薬剤： $\beta$ -遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、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。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。	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	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、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。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
糖尿病用薬： インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 <sup>注)</sup> GLP-1 アナログ製剤 <sup>注)</sup> 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。																
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明																
血糖降下作用を増強する薬剤： $\beta$ -遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、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。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。																
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	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、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。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。																
	注) 「重要な基本的注意」の項参照																	

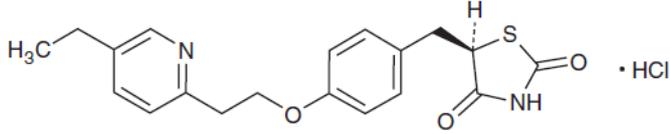
一般的名称	シタグリプチンリン酸塩水和物
使用上の注意	<p><b>4. 副作用</b></p> <p><b>臨床試験（治験）</b></p> <p>国内で実施された臨床試験において、1,581例中181例（11.4%）の副作用が認められた。主なものは低血糖症63例（4.0%）、便秘17例（1.1%）、空腹9例（0.6%）、腹部膨満8例（0.5%）等であった。また、関連の否定できない臨床検査値の異常変動は1,579例中62例（3.9%）に認められ、主なものはALT（GPT）増加20例／1,579例（1.3%）、AST（GOT）増加12例／1,579例（0.8%）、<math>\gamma</math>-GTP増加12例／1,579例（0.8%）等であった。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) <b>アナフィラキシー反応</b>（頻度不明）<sup>注</sup>：アナフィラキシー反応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し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>2) <b>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎</b>（いずれも頻度不明）<sup>注</sup>：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>3) <b>低血糖症</b>：経口糖尿病用薬との併用で低血糖症（グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%、ボグリボース併用時0.8%）があらわれることがある。また、インスリン製剤併用時に低血糖症（17.4%）が多くみられている。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症（1.0%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕</p> <p>4) <b>肝機能障害、黄疸</b>（いずれも頻度不明）<sup>注</sup>：AST（GOT）、ALT（GPT）等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸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。</p> <p>5) <b>急性腎不全</b>（頻度不明）<sup>注</sup>：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>6) <b>急性膵炎</b>（頻度不明）<sup>注</sup>：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の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。海外の自発報告においては、出血性膵炎又は壊死性膵炎も報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p>

一般的名称	シタグリプチンリン酸塩水和物
使用上の注意	<p>7) <b>間質性肺炎</b> (頻度不明)<sup>注)</sup> : 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常 (捻髪音) 等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8) <b>腸閉塞</b> (頻度不明)<sup>注)</sup> : 腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」の項参照〕</p> <p>9) <b>横紋筋融解症</b> (頻度不明)<sup>注)</sup> : 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注) 自発報告あるいは海外において認められている。</p>

一般的名称	シタグリプチンリン酸塩水和物		
使用上の注意	<b>(2) その他の副作用</b>		
	次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。		
	種類／頻度	0.1～2%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
	神経系障害	浮動性めまい、感覚鈍麻	頭痛
	眼障害	糖尿病性網膜症の悪化	
	耳及び迷路障害	回転性めまい	
	心臓障害	上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸	
	呼吸、胸郭及び縦隔障害	鼻咽頭炎	上気道感染
	胃腸障害	腹部不快感（胃不快感を含む）、腹部膨満、腹痛、悪心、便秘、下痢、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、逆流性食道炎、口内炎	嘔吐
	肝胆道系障害	肝機能異常	
	皮膚及び皮下組織障害	発疹、湿疹、冷汗、多汗症	皮膚血管炎、蕁麻疹、血管浮腫
	筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛
	全身障害	空腹、浮腫、倦怠感	
臨床検査	心電図 T 波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、血中ビリルビン増加、血中 LDH 増加、CK (CPK) 増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性		
注) 自発報告あるいは海外において認められている。			

一般的名称	シタグリプチンリン酸塩水和物
使用上の注意	<p><b>5. 高齢者への投与</b>  高齢者では腎機能が低下していることが多い。高齢者では腎機能に注意し、腎機能障害がある場合には適切な用量調節を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>  (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）において、1,000 mg/kg/日（臨床での最大投与量100 mg/日の約100倍の曝露量に相当する）経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。〕  (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b>  小児等に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p> <p><b>8. 適用上の注意</b>  <b>薬剤交付時</b>：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、更には穿孔を起して縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> <p><b>9. その他の注意</b>  雌雄ラットに本剤50、150及び500 mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、500 mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝腺腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床での最大投与量100mg/日の約58倍の曝露量に相当する。  雌雄マウスに本剤50、125、250及び500 mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、本剤500 mg/kg/日（臨床での最大投与量100 mg/日の約68倍の曝露量に相当する）までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。</p>
添付文書の作成年月	2014年1月改訂（第16版）

## 1.7.3 ピオグリタゾン塩酸塩

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩
販売名	アクトス錠 15、アクトス錠 30
会社名	武田薬品工業株式会社
承認年月日	1999年9月22日
再評価日	—
再審査日	2009年12月21日
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	 <p style="text-align: center;">及び鏡像異性体</p>
剤型・含量	1錠中にピオグリタゾンとして15/30mgを含有する素錠
効能・効果	<p><b>2型糖尿病</b></p> <p>ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>①食事療法、運動療法のみ       <ol style="list-style-type: none"> <li>②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用</li> <li>③食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用</li> <li>④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用</li> </ol> </li> <li>2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用</li> </ol> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <p>糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> </div>

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩
用法・用量	<p><b>1. 食事療法、運動療法のみの場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又は<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合</b> 通常、成人にはピオグリタゾンとして15～30 mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45 mgを上限とする。</p> <p><b>2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合</b> 通常、成人にはピオグリタゾンとして15 mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30 mgを上限とする。</p> <p><b>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <p>(1) 浮腫が比較的女性に多く報告されているので、<b>女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1日1回15 mgから投与を開始することが望ましい。</b></p> <p>(2) 1日1回30 mgから45 mgに増量した後に浮腫が発現した例が多くみられているので、<b>45 mgに増量する場合には、浮腫の発現に留意すること。</b></p> <p>(3) <b>インスリンとの併用時</b>においては、浮腫が多く報告されていることから、<b>1日1回15 mgから投与を開始すること。</b>本剤を増量する場合は浮腫及び心不全の症状・徴候を十分に観察しながら慎重に行うこと。ただし、1日量として30 mgを超えないこと。</p> <p>(4) 一般に<b>高齢者</b>では生理機能が低下しているため、<b>1日1回15 mgから投与を開始することが望ましい。</b></p>
警告	—
禁忌 (次の患者には投与しないこと)	<p>(1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者〔動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性の変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。〕</p> <p>(2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる。〕</p> <p>(3) 重篤な肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。〕</p> <p>(4) 重篤な腎機能障害のある患者</p> <p>(5) 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。〕</p> <p>(6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与</b>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 次に掲げる患者又は状態</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕 （「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</li><li>2) 肝又は腎機能障害（<b>【禁忌】</b>の項参照）</li><li>3) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 〔低血糖を起こすおそれがある。〕</li><li>4) 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 〔低血糖を起こすおそれがある。〕</li><li>5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕</li><li>6) 過度のアルコール摂取者 〔低血糖を起こすおそれがある。〕</li><li>7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</li></ol> <p>(2) 他の糖尿病用薬を投与中の患者（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）</p>

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩
使用上の注意	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。（【禁忌】、「慎重投与」の項参照）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。</li> <li>2) 投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤（フロセミド等）の投与等適切な処置を行うこと。</li> <li>3) 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。</li> </ol> <p>(2) 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、<b>定期的に心電図検査を行うなど十分に観察</b>し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。（「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(3) 本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすことがあるので、これらの薬剤との併用時に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し、注意を喚起すること。（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) 海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究において、本剤を投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加するおそれがあり、また、投与期間が長くなるとリスクが増える傾向が認められているので、以下の点に留意すること。（「その他の注意」の項参照）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。</li> <li>2) 投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。</li> <li>3) 投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。</li> </ol> <p>(5) 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うえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(6) 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度（Body Mass Index=BMI kg/m<sup>2</sup>）で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5 µU/mL以上とする。</p> <p>(7) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。</p> <p>(8) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に留意すること。</p>

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩
使用上の注意	<p>(9) 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があることが知られており、本剤においても報告例があるので留意すること。</p> <p>(10) 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には注意すること。</p> <p>(11) <math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤と本剤1日45 mgの併用における安全性は確立していない（使用経験はほとんどない）。</p> <p>(12) <math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア系薬剤及び本剤の3剤を併用投与する場合の安全性は確立していない（臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている）。</p> <p>(13) ビグアナイド系薬剤と本剤1日45 mgの併用における安全性は確立していない（使用経験はほとんどない）。</p>

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩					
使用上の注意	<p><b>3. 相互作用</b>  <b>併用注意</b>（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="392 365 1394 1514"> <thead> <tr> <th data-bbox="392 365 890 398">薬剤名等</th> <th data-bbox="896 365 1394 398">臨床症状・措置方法・機序等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="392 407 890 1514"> <p><b>糖尿病用薬</b></p> <p>スルホニルウレア系薬剤  グリメピリド、  グリベンクラミド、  グリクラジド、  トルブタミド 等</p> <p>ビグアナイド系薬剤  メトホルミン塩酸塩、  ブホルミン塩酸塩</p> <p>速効性インスリン分泌促進薬  ナテグリニド、  ミチグリニドカルシウム水和物 等</p> <p><math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤  ボグリボース、  アカルボース、  ミグリトール</p> <p>DPP-4阻害剤  アログリプチン安息香酸塩、  シタグリプチンリン酸塩水和物、  ビルダグリプチン、  リナグリプチン 等</p> <p>GLP-1アナログ製剤  リラグルチド、  エキセナチド</p> <p>インスリン製剤</p> </td> <td data-bbox="896 407 1394 1514"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</li> <li>・<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはシヨ糖ではなくブドウ糖を投与すること。</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等	<p><b>糖尿病用薬</b></p> <p>スルホニルウレア系薬剤  グリメピリド、  グリベンクラミド、  グリクラジド、  トルブタミド 等</p> <p>ビグアナイド系薬剤  メトホルミン塩酸塩、  ブホルミン塩酸塩</p> <p>速効性インスリン分泌促進薬  ナテグリニド、  ミチグリニドカルシウム水和物 等</p> <p><math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤  ボグリボース、  アカルボース、  ミグリトール</p> <p>DPP-4阻害剤  アログリプチン安息香酸塩、  シタグリプチンリン酸塩水和物、  ビルダグリプチン、  リナグリプチン 等</p> <p>GLP-1アナログ製剤  リラグルチド、  エキセナチド</p> <p>インスリン製剤</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</li> <li>・<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはシヨ糖ではなくブドウ糖を投与すること。</li> </ul>
薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等					
<p><b>糖尿病用薬</b></p> <p>スルホニルウレア系薬剤  グリメピリド、  グリベンクラミド、  グリクラジド、  トルブタミド 等</p> <p>ビグアナイド系薬剤  メトホルミン塩酸塩、  ブホルミン塩酸塩</p> <p>速効性インスリン分泌促進薬  ナテグリニド、  ミチグリニドカルシウム水和物 等</p> <p><math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤  ボグリボース、  アカルボース、  ミグリトール</p> <p>DPP-4阻害剤  アログリプチン安息香酸塩、  シタグリプチンリン酸塩水和物、  ビルダグリプチン、  リナグリプチン 等</p> <p>GLP-1アナログ製剤  リラグルチド、  エキセナチド</p> <p>インスリン製剤</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</li> <li>・<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはシヨ糖ではなくブドウ糖を投与すること。</li> </ul>					

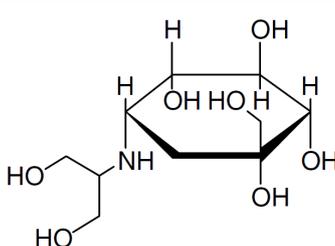
一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩	
使用上の注意	<p><b>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</b></p> <p>○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤</p> <p>β-遮断剤、 サリチル酸剤、 モノアミン酸化酵素阻害剤、 フィブラート系の高脂血症治療剤、 ワルファリン 等</p> <p>○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤</p> <p>アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等</p>	<p>左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。</p>
	<p><b>リファンピシン等のCYP2C8を誘導する薬剤</b></p>	<p>リファンピシンと併用するとピオグリタゾンのAUCが54%低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。</p>
<p><b>4. 副作用</b></p> <p>承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ピオグリタゾンとして15 mg、30 mg又は45 mgが投与された1,368例中の364例（26.6%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。</p> <p>そのうち、浮腫は女性やインスリン併用時において多くみられており〔本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：男性3.9%（26/665例）、女性11.2%（72/643例）、インスリン併用投与：男性13.6%（3/22例）、女性28.9%（11/38例）〕、また、糖尿病性合併症発症例での浮腫の発現頻度は非発症例に比べ高い傾向にある〔糖尿病性網膜症合併例で10.4%（44/422例）、糖尿病性神経障害合併例で11.4%（39/342例）、糖尿病性腎症合併例で10.6%（30/282例）〕。また、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている〔本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：0.7%（9/1,308例）、インスリン併用投与：33.3%（20/60例）〕。</p> <p>市販後の使用成績調査（再審査終了時点）では、3,421例中の556例（16.3%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。</p> <p>以下の本剤での副作用は上記の調査あるいは自発報告等に基づくものである。</p>		

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩
使用上の注意	<p>(1) <b>重大な副作用</b></p> <p>1) <b>心不全が増悪あるいは発症</b>することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。<b>特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者に投与する際やインスリンと併用する際には、心不全の徴候に注意すること。</b>（「慎重投与」、 「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 循環血漿量の増加によると考えられる<b>浮腫</b>（8.2%、112/1,368例）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤（フロセミド等）の投与等を考慮すること。なお、<b>女性やインスリン併用時、糖尿病性合併症発症例において浮腫の発現が多くみられており、本剤を1日1回30 mgから45 mgに増量した後に浮腫が発現した例も多くみられている。</b>これらの症例にあつては浮腫の発現に特に留意すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）</p> <p>3) AST（GOT）、ALT（GPT）、AL-P等の著しい上昇を伴う<b>肝機能障害、黄疸</b>（0.1%未満）があらわれることがあるので、基礎に肝機能障害を有するなど必要な場合には定期的に肝機能検査を実施し、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。</p> <p>4) 他の糖尿病用薬との併用で、<b>低血糖症状</b>（0.1～5%未満）があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、<b>α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。</b> なお、<b>低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている。</b></p> <p>5) 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする<b>横紋筋融解症</b>（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) <b>間質性肺炎</b>（頻度不明）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) <b>胃潰瘍が再燃</b>した例が報告されている。</p>

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩				
使用上の注意	<b>(2) その他の副作用</b>				
		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
	1) 血液 <sup>注2)</sup>		<b>貧血、白血球減少、血小板減少</b>		
	2) 循環器		血圧上昇、 <b>心胸比増大<sup>注3)</sup></b> 、 <b>心電図異常<sup>注3)</sup></b> 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
	3) 過敏症 <sup>注4)</sup>		<b>発疹、湿疹、掻痒</b>		
	4) 消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振		
	5) 肝臓 <sup>注5)</sup>		<b>AST (GOT) 、ALT (GPT) 、AL-P、<math>\gamma</math>-GTPの上昇</b>		
	6) 精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ		
7) その他	<b>LDH及びCK (CPK)の上昇<sup>注6)</sup></b>	BUN 及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ	関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化	<b>骨折<sup>注7)</sup>、糖尿病性黄斑浮腫の発症又は増悪<sup>注8)</sup></b>	
<p>注2) 血液検査を定期的 (3ヵ月に1回程度) に行うこと。</p> <p>注3) 「重要な基本的注意 (2)」の項参照</p> <p>注4) このような場合には投与を中止すること。</p> <p>注5) 発現頻度: AST (GOT) 0.86% (11/1,272例)、ALT (GPT) 0.94% (12/1,276例)、AL-P 0.47% (6/1,272例)、<math>\gamma</math>-GTP 0.95% (12/1,263例)</p> <p>注6) LDH上昇 (5.63%、71/1,261例) やCK (CPK) 上昇 (5.00%、61/1,221例) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。</p> <p>注7) 外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。</p> <p>注8) 浮腫、体重増加に伴ってあらわれることがある。視力低下等の異常が認められた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮し適切な処置を行うこと。</p>					

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩
使用上の注意	<p><b>5. 高齢者への投与</b>        一般に高齢者では生理機能が低下しているので、1日1回15 mgから投与を開始するなど、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>        (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット器官形成期投与試験では、40 mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160 mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。〕        (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔ラットで乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b>        小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p><b>8. 適用上の注意</b>  <b>薬剤交付時</b>：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報告されている。〕</p> <p><b>9. その他の注意</b>        (1) ラット及びマウスに24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6 mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。        (2) 海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究の中間解析において、全体解析では膀胱癌の発生リスクに有意差は認められなかったが（ハザード比1.2 [95%信頼区間 0.9-1.5]）、層別解析で本剤の投与期間が2年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した（ハザード比1.4 [95%信頼区間 1.03-2.0]）。        また、別の疫学研究において、本剤を投与された患者で膀胱癌の発生リスクが有意に増加し（ハザード比1.22 [95%信頼区間 1.05-1.43]）、投与期間が1年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した（ハザード比1.34 [95%信頼区間 1.02-1.75]）。        (3) 家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis:FAP）のモデル動物であるMinマウスに類薬（トログリタゾン及びロシグリタゾン）を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。</p>
添付文書の作成年月	2014年1月改訂（第28版）

## 1.7.4 ボグリボース

一般的名称	ボグリボース
販売名	ベイスン錠 0.2、ベイスン錠 0.3
会社名	武田薬品工業株式会社
承認年月日	1994年7月1日
再評価日	—
再審査日	2004年9月9日
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	
剤型・含量	1錠中にボグリボースとして0.2/0.3 mgを含有する素錠
効能・効果	<p>○糖尿病の食後過血糖の改善  (ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)</p> <p>○耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制 (錠0.2のみ)  (ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <p><b>耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合 (錠0.2のみ)</b></p> <p>本剤の適用は、耐糖能異常 (空腹時血糖が126 mg/dL未滿かつ75 g経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値が140~199 mg/dL) と判断され、糖尿病発症抑制の基本である食事療法・運動療法を3~6ヵ月間行っても改善されず、かつ高血圧症、脂質異常症 (高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症等)、肥満 (Body Mass Index: BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上)、2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する場合に限定すること。</p> </div>

一般的名称	ボグリボース
用法・用量	<p>○<b>糖尿病の食後過血糖の改善の場合</b> 通常、成人にはボグリボースとして1回0.2 mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を0.3 mgまで増量することができる。</p> <p>○<b>耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合（錠0.2のみ）</b> 通常、成人にはボグリボースとして1回0.2 mgを1日3回毎食直前に経口投与する。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</b> <b>耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合（錠0.2のみ）</b> 本剤投与中は適切な間隔で血糖管理に関する検査を行い、常に投与継続の必要性に注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> </div>
警告	—
禁忌 (次の患者には投与しないこと)	<p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(3) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者</p>
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与</b>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 他の糖尿病用薬を投与中の患者 [低血糖が起こることがある。]（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 [腸内ガス等の増加により腸閉塞が発現しやすい。]</p> <p>(3) 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者 [本剤の作用により病態が悪化することがある。]</p> <p>(4) ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等の患者 [腸内ガス等の増加により症状が悪化することがある。]</p> <p>(5) 重篤な肝障害のある患者 [代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化するおそれがある。また、重篤な肝硬変例で、高アンモニア血症が増悪し意識障害を伴うことがある。]</p> <p>(6) 重篤な腎障害のある患者 [代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化するおそれがある。]</p> <p>(7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p>

一般的名称	ボグリボース
使用上の注意	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p><b>全効能共通</b></p> <p>(1) 糖尿病の診断が確立した患者又は耐糖能異常を有する者に対してのみ適用を考慮すること。これら以外にも尿糖陽性等の類似症状を呈する疾患（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常、慢性膵炎等の膵臓疾患、薬剤起因性の耐糖能異常等）があることに留意すること。</p> <p>(2) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療及び糖尿病発症抑制の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(3) 本剤は低血糖症状を起こすことがあるので、糖尿病患者又は耐糖能異常を有する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。また、高所作業、自動車の運転等に従事している糖尿病患者又は耐糖能異常を有する者に投与するときには注意すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p><b>糖尿病の食後過血糖の改善の場合</b></p> <p>(1) 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際の食後血糖2時間値は200 mg/dL以上を示す場合に限る。</p> <p>(2) 食事療法、運動療法に加えて経口血糖降下剤又はインスリン製剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は140 mg/dL以上を目安とする。</p> <p>(3) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を2～3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合（静脈血漿で食後血糖2時間値が200 mg/dL以下にコントロールできないなど）には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。</p> <p>なお、食後血糖の十分なコントロール（静脈血漿で食後血糖2時間値が160 mg/dL以下）が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下剤若しくはインスリンを使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。</p> <p><b>耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合</b></p> <p>本剤の投与開始後は、1～3ヵ月毎を目安に空腹時血糖、随時血糖、HbA1c等の糖代謝関連検査及び体重測定を実施するとともに、6～12ヵ月毎を目安に75g経口ブドウ糖負荷試験を実施して十分に経過観察し、常に投与継続の必要性に留意すること。また、血糖高値（空腹時血糖、75g経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値）や糖負荷後初期インスリン分泌低下等を有する場合には、糖尿病発症リスクが高くなるとの報告があるので、十分な観察を行うこと。なお、2糖尿病と診断された場合には、適切と考えられる治療への変更を考慮すること。また、本剤投与開始後に耐糖能異常が改善し、食事療法・運動療法のみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して糖代謝関連検査等による経過観察を行うこと。</p>

一般的名称	ボグリボース							
使用上の注意	<p data-bbox="392 288 539 315"><b>3. 相互作用</b></p> <p data-bbox="432 324 804 351"><b>併用注意</b>（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="392 360 1401 1225"> <thead> <tr> <th data-bbox="392 369 890 414">薬剤名等</th> <th data-bbox="896 369 1401 414">臨床症状・措置方法・機序等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="392 423 890 683"> <p data-bbox="405 423 544 450"><b>糖尿病用薬</b></p> <p data-bbox="432 459 727 674">スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、ビグアナイド系薬剤、インスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤</p> </td> <td data-bbox="896 423 1401 683"> <p data-bbox="903 423 1374 629">インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="392 692 890 1216"> <p data-bbox="405 692 879 763"><b>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</b></p> <p data-bbox="432 772 871 853">○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤</p> <p data-bbox="472 862 879 1032">β-遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、フィブラート系の高脂血症治療剤、ワルファリン等</p> <p data-bbox="432 1041 871 1122">○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤</p> <p data-bbox="472 1131 871 1211">アドレナリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン 等</p> </td> <td data-bbox="896 692 1401 1216"> <p data-bbox="903 692 1374 898">左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。</p> </td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等	<p data-bbox="405 423 544 450"><b>糖尿病用薬</b></p> <p data-bbox="432 459 727 674">スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、ビグアナイド系薬剤、インスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤</p>	<p data-bbox="903 423 1374 629">インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</p>	<p data-bbox="405 692 879 763"><b>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</b></p> <p data-bbox="432 772 871 853">○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤</p> <p data-bbox="472 862 879 1032">β-遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、フィブラート系の高脂血症治療剤、ワルファリン等</p> <p data-bbox="432 1041 871 1122">○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤</p> <p data-bbox="472 1131 871 1211">アドレナリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン 等</p>	<p data-bbox="903 692 1374 898">左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等							
<p data-bbox="405 423 544 450"><b>糖尿病用薬</b></p> <p data-bbox="432 459 727 674">スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、ビグアナイド系薬剤、インスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤</p>	<p data-bbox="903 423 1374 629">インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</p>							
<p data-bbox="405 692 879 763"><b>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</b></p> <p data-bbox="432 772 871 853">○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤</p> <p data-bbox="472 862 879 1032">β-遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、フィブラート系の高脂血症治療剤、ワルファリン等</p> <p data-bbox="432 1041 871 1122">○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤</p> <p data-bbox="472 1131 871 1211">アドレナリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン 等</p>	<p data-bbox="903 692 1374 898">左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。</p>							

一般的名称	ボグリボース
使用上の注意	<p><b>4. 副作用</b></p> <p><b>糖尿病の食後過血糖の改善の場合</b></p> <p>承認時までの試験では1日0.6 mg又は0.9 mgを投与した965例中154例（16.0％）に、市販後の使用成績調査（再審査終了時点）では4,446例中460例（10.3％）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢（4.0％）、放屁増加（4.0％）、腹部膨満（3.5％）等であった。</p> <p><b>耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合</b></p> <p>承認時までの試験では1日0.6 mgを投与した951例中452例（47.5％）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は鼓腸（17.4％）、腹部膨満（13.1％）、下痢（12.0％）等であった。</p> <p>以下の副作用は上記の試験、調査あるいは自発報告等で認められたものである。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) 他の糖尿病用薬との併用で<b>低血糖</b>（0.1～5％未満）があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも<b>低血糖</b>（0.1％未満）が報告されている。本剤は二糖類の消化・吸収を遅延するので、低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 腹部膨満、鼓腸、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、<b>腸閉塞</b>（0.1％未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する腹痛、嘔吐等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) <b>劇症肝炎</b>、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う<b>重篤な肝機能障害、黄疸</b>（いずれも0.1％未満）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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) <b>重篤な肝硬変例に投与した場合</b>、便秘等を契機として<b>高アンモニア血症が増悪し、意識障害</b>（頻度不明）を伴うことがあるので、排便状況等を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

一般的名称	ボグリボース				
使用上の注意	<b>(2) その他の副作用</b>				
		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
	1) <b>消化器</b>	下痢、 放屁、 腹部膨満	軟便、腹鳴、腹痛、 便秘、食欲不振、悪 心、嘔吐、胸やけ、 口渇	口内炎、 味覚異常、 腸管囊胞 様気腫症	
	2) <b>過敏症</b> <sup>注2)</sup>			<b>発疹、 掻痒、 光線過敏症</b>	
	3) <b>肝臓</b>		AST (GOT) 、 ALT (GPT) 、LDH、 γ-GTP、AL-Pの上昇		
	4) <b>精神神経系</b>		めまい	頭痛、 ふらつき、 眠気	
	5) <b>血液</b>		貧血	血小板減少	顆粒球減少
6) <b>その他</b>		しびれ、顔面等の浮 腫、眼のかすみ、ほ てり、倦怠感、脱力 感、高カリウム血症、 血清アミラーゼ上 昇、HDL コレステロ ール低下、発汗、脱 毛			
注2) このような場合には投与を中止すること。					

一般的名称	ボグリボース
使用上の注意	<p><b>5. 高齢者への投与</b></p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、低用量（例えば1回量0.1 mgから投与を開始するとともに、血糖値及び消化器症状の発現に留意するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。</p> <p>〔動物試験（ラット）で、母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産生の抑制によると考えられる出生児の体重の増加抑制が認められている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p><b>薬剤交付時</b>：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報告されている。〕</p>
添付文書の作成年月	2014年1月改訂（第14版）

## 1.7.5 グリメピリド

一般的名称	グリメピリド
販売名	アマリール 0.5 mg 錠、アマリール 1 mg 錠、アマリール 3 mg 錠
会社名	サノフィ株式会社
承認年月日	1999年9月22日（1 mg 錠、3 mg 錠）、2009年12月14日（0.5 mg 錠）
再評価日	—
再審査日	2010年6月29日（1 mg 錠、3 mg 錠）
規制区分	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	
剤型・含量	1 錠中にグリメピリドとして 0.5/1/3 mg を含有する裸錠
効能・効果	2 型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）
用法・用量	通常、グリメピリドとして1日0.5～1 mgより開始し、1日1～2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。 維持量は通常1日1～4 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6 mg までとする。
警告	<b>重篤かつ遷延性の低血糖症を起こすことがある。用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。</b>
禁忌 （次の患者には投与しないこと）	<ol style="list-style-type: none"> <li>重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、インスリン依存型糖尿病（若年型糖尿病、ブリティル型糖尿病等）の患者 [インスリンの適用である。]</li> <li>重篤な肝又は腎機能障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。]</li> <li>重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリンの適用である。]</li> <li>下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。]</li> <li>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</li> <li>本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者</li> </ol>

一般的名称	グリメピリド
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 肝又は腎機能障害</li> <li>2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</li> <li>3) 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</li> <li>4) 激しい筋肉運動</li> <li>5) 過度のアルコール摂取者</li> <li>6) 高齢者 [「5. 高齢者への投与」の項参照]</li> <li>7) 「3. 相互作用」の(1)に示す血糖降下作用を増強する薬剤との併用</li> </ol> <p>(2) 小児 [「2. 重要な基本的注意」、「7. 小児等への投与」の項参照]</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(2) 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うえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(3) 投与する場合には、少量より開始し、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。</p> <p>(4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(5) <b>重篤かつ遷延性の低血糖</b>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には注意すること。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。</p> <p>(6) 小児に投与する際には、低血糖症状及びその対処方法について保護者等にも十分説明すること。</p>

一般的名称	グリメピリド
使用上の注意	<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>本剤は、主に肝代謝酵素CYP2C9により代謝される。</p> <p><b>併用注意（併用に注意すること）</b></p> <p><b>(1) 血糖降下作用を増強する薬剤</b></p> <p>1) 臨床症状</p> <p>血糖降下作用の増強による低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）が起こることがある。</p> <p>2) 措置方法</p> <p>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、必要に応じて本剤又は併用薬剤の投与量を調節するなど慎重に投与すること。特にβ-遮断剤と併用する場合にはプロプラノロール等の非選択性薬剤は避けることが望ましい。</p> <p>低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、<b>α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）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。</b></p>

一般的名称	グリメピリド	
使用上の注意	3) 薬剤名等：作用機序	
	薬剤名等	作用機序
	インスリン製剤 ヒトインスリン 等	血中インスリン増大
	ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	肝臓での糖新生抑制、腸管でのブドウ糖吸収抑制
	チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン	インスリン作用増強
	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース 等	糖吸収抑制
	DPP-4阻害薬 シタグリプチンリン酸塩水和物 等	インスリン分泌促進、グルカゴン濃度低下
	GLP-1受容体作動薬 リラグルチド 等	インスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制
	プロベネシド	腎排泄抑制
	クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	肝代謝抑制
	ピラゾロン系消炎剤 ケトフェニルブタゾン	血中蛋白との結合抑制、腎排泄抑制、肝代謝抑制
	サリチル酸剤 アスピリン サザピリン 等	血中蛋白との結合抑制、サリチル酸剤の血糖降下作用
	プロピオン酸系消炎剤 ナプロキセン ロキソプロフェンナトリウム水和物 等	血中蛋白との結合抑制 [これらの消炎剤は蛋白結合率が高いので、血中に本剤の遊離型が増加して血糖降下作用が増強するおそれがある。]
	アリアル酢酸系消炎剤 アンフェナクナトリウム水和物 ナブメトン 等	
	オキシカム系消炎剤 テノキシカム	
	$\beta$ -遮断剤 プロプラノロール アテノロール ピンドロール 等	糖新生抑制、アドレナリンによる低血糖からの回復抑制、低血糖に対する交感神経症状抑制
モノアミン酸化酵素阻害剤	インスリン分泌促進、糖新生抑制	

一般的名称	グリメピリド	
使用上の注意		
	薬剤名等	作用機序
	クラリスロマイシン	機序不明 左記薬剤が他のスルホニルウレア系薬剤の血中濃度を上昇させたとの報告がある。
	サルファ剤 スルファメトキサゾール 等	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制
	クロラムフェニコール	肝代謝抑制
	テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩 等	インスリン感受性促進
	シプロフロキサシン レボフロキサシン水和物	機序不明
	フィブラート系薬剤 クロフィブラート ベザフィブラート 等	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制
	アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール 等	肝代謝抑制 (CYP2C9 阻害)、血中蛋白との結合抑制
シベンズリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物	インスリン分泌促進が考えられている。	

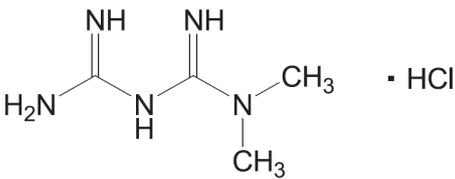
一般的名称	グリメピリド		
使用上の注意	<b>(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤</b>		
	1) 臨床症状 血糖降下作用の減弱による高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等）が起こることがある。		
	2) 措置方法 併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。		
	3) 薬剤名等：作用機序		
		薬剤名等	作用機序
		アドレナリン	末梢でのブドウ糖の取り込み抑制、肝臓での糖新生促進
		副腎皮質ホルモン コルチゾン酢酸エステル ヒドロコルチゾン 等	肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下
		甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺 等	腸管でのブドウ糖吸収亢進、グルカゴンの分泌促進、カテコールアミンの作用増強、肝臓での糖新生促進
		卵胞ホルモン エストラジオール安息香酸エステル エストリオール 等	機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。
		利尿剤 トリクロルメチアジド フロセミド 等	インスリン分泌の抑制、末梢でのインスリン感受性の低下
		ピラジナミド	機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。
		イソニアジド	糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常
		リファンピシン	肝代謝促進（CYP誘導）
		ニコチン酸	肝臓でのブドウ糖の同化抑制
	フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン フルフェナジン 等	インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離	
	フェニトイン	インスリンの分泌阻害	
	ブセレリン酢酸塩	機序不明 ブセレリン酢酸塩投与により、耐糖能が悪化したという報告がある。	

一般的名称	グリメピリド
使用上の注意	<p><b>4. 副作用</b></p> <p>総症例955例中、158例（16.54％）に271件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。低血糖症は39例（4.08％）に認められ、その他の副作用として主なものは<math>\gamma</math>-GTP上昇17例（1.78％）、LDH上昇17例（1.78％）、ALT（GPT）上昇17例（1.78％）、AST（GOT）上昇11例（1.15％）、Al-P上昇10例（1.05％）、嘔気9例（0.94％）、BUN上昇8例（0.84％）、血清カリウム上昇7例（0.73％）、下痢7例（0.73％）、白血球減少6例（0.63％）、胃不快感6例（0.63％）等であった。（承認時）</p> <p>小児（9～16歳）では、国内臨床試験において、総症例35例中、4例（11.4％）に副作用が認められ、主なものは低血糖症3例（8.6％）であった。（用法及び用量の変更承認時）使用成績調査において、総症例3,409例中、146例（4.28％）に174件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。低血糖症は49例（1.44％）に認められ、その他の副作用として主なものは肝機能障害21例（0.62％）、めまい5例（0.15％）、嘔気5例（0.15％）、<math>\gamma</math>-GTP上昇5例（0.15％）等であった。（再審査終了時）</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p><b>1) 低血糖</b>…低血糖（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。</p> <p>また、本剤の投与により低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）が認められた場合には通常はショ糖を投与し、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）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。</p> <p>また、低血糖は投与中止後、臨床的にいったん回復したと思われる場合でも数日間は再発することがある。</p> <p><b>2) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少</b>…汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少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し、適切な処置を行うこと。</p> <p><b>3) 肝機能障害、黄疸</b>…AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。</p> <p><b>(2) 重大な副作用（類薬）</b></p> <p><b>再生不良性貧血</b>…再生不良性貧血があらわれることが他のスルホニルウレア系薬剤で報告されているので、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。</p>

一般的名称	グリメピリド			
使用上の注意	<b>(3) その他の副作用</b>			
		頻度不明	0.1%未満	0.1~5%未満
	<b>血液</b>			白血球減少、貧血
	<b>肝臓</b>			AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇、 Al-P 上昇、LDH 上 昇、 $\gamma$ -GTP 上昇
	<b>腎臓</b>			BUN 上昇
	<b>消化器</b>		便秘、腹部膨満 感、腹痛	嘔気、嘔吐、心窩 部痛、下痢
	<b>過敏症</b>	光線過敏症	痒痒感等	発疹
	<b>精神神経系</b>		頭痛	めまい
	<b>その他</b>	味覚異常	CK (CPK) 上昇、 浮腫、脱毛、 一過性視力障害	血清カリウム上 昇・ナトリウム低下 等の電解質異常、倦 怠感
発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。				

一般的名称	グリメピリド
使用上の注意	<p><b>5. 高齢者への投与</b>  高齢者では、生理機能が低下していることが多く、低血糖があらわれやすいので、少量から投与を開始し定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>  (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔スルホニルウレア系薬剤は胎盤を通過することが報告されており、新生児の低血糖、巨大児が認められている。また、本剤の動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性作用が報告されている。〕  (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。〔他のスルホニルウレア系薬剤で母乳へ移行することが報告されている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b>  低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は9歳未満の小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）〔小児については「<b>2. 重要な基本的注意</b>」の項、【<b>薬物動態</b>】の項及び【<b>臨床成績</b>】の項参照〕</p> <p><b>8. 過量投与</b>  徴候、症状：低血糖が起こることがある〔「<b>4. 副作用</b>」の<b>低血糖</b>の項参照〕  処置：① 飲食が可能な場合：ブドウ糖（5～15 g）又は10～30 gの砂糖の入った吸収の良いジュース、キャンディなどを摂取させる。  ② 意識障害がある場合：ブドウ糖液（50% 20 mL）を静注し、必要に応じて5%ブドウ糖液点滴により血糖値の維持を図る。  ③ その他：血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴン投与もよい。</p> <p><b>9. 適用上の注意</b>  薬剤交付時：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報告されている。〕</p> <p><b>10. その他の注意</b>  (1) スルホニルウレア系薬剤（トルブタミド1日1.5 g）を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。  (2) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。  (3) イヌを用いた慢性毒性試験において、最高用量の320 mg/kg 投与群の雌雄各1例に白内障を認めた。ウシの水晶体を用いた <i>in vitro</i> 試験とラットを用いた検討結果では、白内障を発症させる作用や発症増強作用の可能性は認められなかった。</p>
添付文書の作成年月	2013年1月改訂（第21版）

## 1.7.6 メトホルミン塩酸塩

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
販売名	メトグルコ錠 250 mg、メトグルコ錠 500 mg
会社名	大日本住友製薬株式会社
承認年月日	2010年1月20日（メトグルコ錠 500 mg は 2012年8月16日）
再評価日	—
再審査日	—
規制区分	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	
剤型・含量	1錠中にメトホルミン塩酸塩として 250/500 mg を含有するフィルムコート錠
効能・効果	<p><b>2型糖尿病</b></p> <p>ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。</p> <p>(1) 食事療法・運動療法のみ</p> <p>(2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用</p>
用法・用量	通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日 500 mg より開始し、1日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日 750～1,500 mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は 2,250 mg までとする。
警告	<p>重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に 75 歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照〕</p>

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
禁忌 (次の患者には投与しないこと)	<p>(1) 次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 乳酸アシドーシスの既往</li> <li>2) 中等度以上の腎機能障害〔腎臓における本剤の排泄が減少する。「重要な基本的注意」の項参照〕</li> <li>3) 透析患者（腹膜透析を含む）〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕</li> <li>4) 重度の肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。「重要な基本的注意」の項参照〕</li> <li>5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加する。〕</li> <li>6) 過度のアルコール摂取者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕</li> <li>7) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者</li> </ol> <p>(2) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕</p> <p>(3) 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。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <p>(4) 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>(6) 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>次に掲げる状態の患者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足〔低血糖を起こすおそれがある。〕</li> <li>(2) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕</li> <li>(3) 軽度の腎機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕</li> <li>(4) 軽度～中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕</li> <li>(5) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕</li> <li>(6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</li> <li>(7) 「相互作用」(1) に示す薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕</li> <li>(8) 他の糖尿病用薬を投与中の患者〔「相互作用」、「重大な副作用」の項参照〕</li> </ol>

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) まれに<b>重篤な乳酸アシドーシス</b>を起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 過度のアルコール摂取を避けること。〔「禁忌」の項参照〕</li> <li>2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。〔「禁忌」の項参照〕</li> <li>3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</li> </ol> <p>(2) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(3) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、<b>eGFR</b>や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。〔国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値男性1.3 mg/dL、女性1.2 mg/dL以上であった（「臨床成績」の項参照）。〕</li> <li>2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（<b>eGFR</b>、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。</li> </ol> <p>(5) 肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。〔「臨床成績」の項参照〕</p> <p>(6) 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には注意すること。また、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。</p> <p>(7) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(8) 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うえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(9) 投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。</p> <p>(10) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p>

一般的名称	メトホルミン塩酸塩		
使用上の注意	<b>3. 相互作用</b> 本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。〔「薬物動態」の項参照〕 <b>併用注意（併用に注意すること）</b>		
		薬剤名等	臨床症状・措置方法
(1)	ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。 〔「重要な基本的注意」の項参照〕	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。
	腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン 等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
(2)	血糖降下作用を増強する薬剤		
	インスリン製剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 たん白同化ホルモン剤 グアナチジン	併用により低血糖症状が起こることがある。 患者の状態を十分観察しながら投与する。 低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用の場合には <b>ブドウ糖</b> を投与すること。	併用による血糖降下作用の増強。
	サリチル酸剤 アスピリン等		機序不明。 グアナチジンの継続投与によるノルアドレナリン枯渇により血糖が下降すると考えられている。
	$\beta$ 遮断剤 プロプラノロール等		サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。 $\beta$ 遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。
	モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。

一般的名称	メトホルミン塩酸塩		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	(3) 血糖降下作用を減弱する薬剤		
	アドレナリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与すること。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。
	副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。
	甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。
	卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
	利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。
	ピラジナミド		機序不明。
	イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
	ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。
フェノチアジン系薬剤	フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。		
(4)	有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン	併用により本剤又は相手薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤又は相手薬剤を減量するなど慎重に投与すること。	尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用による本剤又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意	<p><b>4. 副作用</b></p> <p>本剤の承認時までの臨床試験において、640例中409例（63.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢（40.9%）、悪心（15.2%）、食欲不振（12.3%）、腹痛（10.5%）等であった。（承認時）</p> <p>メトホルミン塩酸塩錠（承認用量500～750 mg/日）の使用成績調査（調査期間：2002年1月～2004年3月）において、1175例中118例（10.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、下痢18件（1.5%）、嘔気13件（1.1%）等であった。</p> <p><b>(1) 重大な副作用<sup>注1)</sup></b></p> <p><b>1) 乳酸アシドーシス（頻度不明）</b></p> <p>乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液pHの低下等を示す）は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。</p> <p><b>2) 低血糖（1～5%未満）</b></p> <p>低血糖症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）が認められた場合には通常はショ糖を投与し、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用により低血糖症状が認められた場合には<b>ブドウ糖</b>を投与すること。</p> <p><b>3) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）</b></p> <p>AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、<math>\gamma</math>-GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。</p> <p><b>4) 横紋筋融解症（頻度不明）</b></p> <p>筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

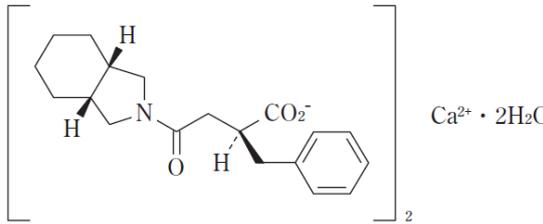
一般的名称	メトホルミン塩酸塩				
使用上の注意	<b>(2) その他の副作用<sup>注1)</sup></b>				
	次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。				
		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
	<b>消化器<sup>注2)</sup></b>	下痢 (15.5%)、 悪心	食欲不振、 消化不良、 嘔吐、腹痛	腹部膨満感、便秘、 胃炎、胃腸障害、 放屁増加	
	<b>血液</b>			貧血、白血球増加、 好酸球増加、白血球減少、 血小板減少	
	<b>過敏症<sup>注3)</sup></b>			発疹、そう痒	
	<b>肝臓</b>		肝機能異常		
	<b>腎臓</b>			BUN 上昇、クレアチニン上昇	
<b>代謝異常</b>		乳酸上昇	CK (CPK) 上昇、 血中カリウム上昇、 血中尿酸増加	ケトーシス	
<b>その他</b>			味覚異常、頭重、 頭痛、浮腫、全身倦怠感 <sup>注2)</sup> 、 眠気、めまい・ふらつき、 動悸、発汗、脱力感、 空腹感、ビタミン B <sub>12</sub> 減少 <sup>注4)</sup>	筋肉痛 <sup>注2)</sup>	
注1) 頻度は本剤の承認までの臨床試験及びメトホルミン塩酸塩錠の使用成績調査の集計結果による。					
注2) 乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。					
注3) 発現した場合は投与を中止すること。					
注4) 長期使用によりビタミン B <sub>12</sub> の吸収不良があらわれることがある。					

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意	<p><b>5. 高齢者への投与</b></p> <p>高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起ししやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起ししやすいので、以下の点に注意すること。</p> <p>(1) 本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。〔本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される（「薬物動態」の項参照）。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕</p> <p>(2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多く報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。〔国内における本剤の承認時までの臨床試験において、75歳以上の高齢者への1日1,500 mgを超える用量の使用経験は限られている。〕</p> <p>(3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット、ウサギ）で胎児への移行が認められており、一部の動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起ししやすい。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p> <p><b>8. 過量投与</b></p> <p>症状：乳酸アシドーシスが起こることがある。〔「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照〕</p> <p>処置：アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。</p> <p><b>9. 適用上の注意</b></p> <p>薬剤交付時</p> <p>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。</p> <p>〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起しして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> <p><b>10. その他の注意</b></p> <p>インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。</p>

---

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
添付文書の 作成年月	2013年8月改訂（第6版）

## 1.7.7 ミチグリニドカルシウム水和物

一般的名称	ミチグリニドカルシウム水和物
販売名	グルファスト錠 5 mg、グルファスト錠 10 mg
会社名	キッセイ薬品工業株式会社
承認年月日	2004 年 1 月 29 日
再評価日	—
再審査日	—
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	
剤型・含量	1 錠中にミチグリニドカルシウム水和物として 5/10 mg を含有する素錠
効能・効果	<p>2 型糖尿病</p> <p><b>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <p><b>糖尿病の診断が確立した患者</b>に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿，老人性糖代謝異常，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p>
用法・用量	<p>通常，成人にはミチグリニドカルシウム水和物として1回10 mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお，患者の状態に応じて症状により適宜増減する。</p> <p><b>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <p>本剤は，食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため，本剤の投与は毎食直前（5分以内）とすること。また，本剤は投与後速やかに薬効を発現するため，食前 30 分投与では食前 15 分に血中インスリン値が上昇し食事開始時の血糖値が低下することが報告されており，食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。</p>
警告	—
禁忌 （次の患者には投与しないこと）	<p>(1) 重症ケトosis，糖尿病性昏睡又は前昏睡，1型糖尿病の患者〔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。〕</p> <p>(2) 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者〔インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕</p> <p>(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）</p>

一般的名称	ミチグリニドカルシウム水和物
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 肝機能障害のある患者〔肝臓は本剤の主代謝臓器の1つであるため、低血糖を起こすおそれがある。また、肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(2) 腎機能障害のある患者〔慢性腎不全患者において、血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期の延長が報告されていることから、低血糖を起こすおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(3) インスリン製剤を投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」の項、「相互作用」の項及び「副作用（1）重大な副作用 2）低血糖」の項参照）〕</p> <p>(4) 次に掲げる患者又は状態</p> <p>1) 虚血性心疾患のある患者〔心筋梗塞を発症した患者が報告されている。（「副作用」の項参照）〕</p> <p>2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>4) 栄養不良状態、飢餓状態、食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>6) 過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>7) 高齢者〔一般に高齢者では生理機能が低下している。（「高齢者への投与」の項参照）〕</p>

一般的名称	ミチグリニドカルシウム水和物
使用上の注意	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与（3）」の項、「相互作用」の項及び「副作用（1）重大な副作用 2）低血糖」の項参照）</p> <p>(2) 本剤は、ときに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には注意すること。低血糖症状が認められた場合にはショ糖、ブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を摂取すること。ただし、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなく、ブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、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。</p> <p>(3) 本剤は、速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニル尿素系製剤と同じであり、スルホニル尿素系製剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので、<b>スルホニル尿素系製剤とは併用しないこと。</b>（「薬効薬理」の項参照）</p> <p>(4) 本剤の適用においては、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。</p> <p>(5) 本剤を投与する際は、空腹時血糖が126 mg/dL以上、又は食後血糖1又は2時間値が200 mg/dL以上を示す場合に限る。</p> <p>(6) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、<b>本剤を2～3ヵ月投与しても効果が不十分な場合</b>には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。</p> <p>(7) 投与の継続中に、<b>投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合</b>があり、また<b>患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合</b>があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(8) ピオグリタゾン塩酸塩1日45 mgとの併用における安全性は確立されていない（使用経験はほとんどない）。</p> <p>(9) 本剤とインスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。</p>

一般的名称	ミチグリニドカルシウム水和物		
使用上の注意	<b>3. 相互作用</b>		
	本剤は主として、UGT1A9及び1A3によるグルクロン酸抱合化により代謝される。 (「薬物動態」の項参照)		
	<b>併用注意 (併用に注意すること)</b>		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	インスリン製剤	低血糖症状 (空腹感, あくび, 悪心, 無気力, だるさ等の初期症状から血圧上昇, 発汗, ふるえ, 顔面蒼白等の症状を経て意識消失, けいれん, 昏睡にいたる), 血糖降下作用が増強されることがあるので, 血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し, 必要であれば減量する。特に, インスリン製剤と併用する場合, 低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため, インスリン製剤の減量を検討すること。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。 チアゾリジン系薬剤との併用時には, 特に浮腫の発現に注意すること。	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。
	ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等		
	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等		作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。 機序不明
	選択的DPP-4阻害剤 シタグリプチンリン酸塩水和物等		
	GLP-1受容体作動薬 リラグルチド (遺伝子組換え) 等		作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。 機序不明
	チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩		
サリチル酸製剤 (アスピリン等)	血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし, アスピリンとして1回量 1500 mg の併用時に影響する可能性があるが, 低用量 (アスピリンとして1回量 300 mg) では影響しない。		
クロフィブラート等	血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害による。		
サルファ剤 スルファメトキサゾール等	肝臓における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強により血糖が低下する。		
$\beta$ -遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等			
モノアミン酸化酵素阻害剤	タンパク同化ホルモン剤が糖尿病患者のみに起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある。		
タンパク同化ホルモン剤			
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等	インスリン感受性促進による。		

一般的名称	ミチグリニドカルシウム水和物		
使用上の注意	<b>薬剤名等</b>	<b>臨床症状・措置方法</b>	<b>機序・危険因子</b>
	エピネフリン	経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。 食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。 併用時は血糖値コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じ投与量を調節する。	末梢でのグルコースの取り込み抑制及び肝臓での糖新生の促進により、血糖値を上昇させる。
	副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等		肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下による。
	卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等		機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。
	ニコチン酸		肝臓でのブドウ糖の同化抑制による。
	イソニアジド		糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常による。
	ピラジナミド		機序不明 血糖値のコントロールがむずかしいとの報告がある。
	フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等		インスリン遊離抑制、副腎からのエピネフリン遊離による。
	利尿剤 チアジド系		血清カリウムの低下、インスリンの分泌障害、組織におけるインスリンの感受性低下による。
	フェニトイン		インスリン分泌を直接抑制する。
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する。		血糖コントロール条件が変わることがある。

一般的名称	ミチグリニドカルシウム水和物
使用上の注意	<p><b>4. 副作用</b></p> <p>総症例1,703例中、副作用が報告されたのは366例（21.5%）であった。その主なものは、低血糖症状（5.8%：「臨床成績」の項参照）の他、体重増加（1.9%）、浮腫（1.6%）、便秘（1.3%）、腹部膨満（1.2%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例1,692例中345例（20.4%）に認められた。その主なものは、BNPの上昇（10.5%）、ピルビン酸の上昇（6.4%）、CK（CPK）の上昇（3.1%）、<math>\gamma</math>-GTPの上昇（3.0%）、乳酸の上昇（2.9%）、ALT（GPT）の上昇（2.1%）等であった。（効能追加承認時）</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p><b>1) 心筋梗塞</b>（0.1%）：心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際して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。</p> <p><b>2) 低血糖</b>：低血糖症状（眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、意識消失等）があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、ショ糖、ブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を投与すること。ただし、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなく、ブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。また、1回5 mgへの減量を検討するなど慎重に投与すること。</p> <p><b>3) 肝機能障害</b>：AST（GOT）、ALT（GPT）、<math>\gamma</math>-GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

一般的名称	ミチグリニドカルシウム水和物			
使用上の注意	<b>(2) その他の副作用</b>			
		<b>頻度不明</b>	<b>5%以上</b>	<b>0.1~5%未満</b>
	<b>代謝</b>		低血糖症状(眩暈, 空腹感, 振戦, 脱力感, 冷汗, 発汗, 悪寒, 意識低下, 倦怠感, 動悸, 頭重感, 眼のしょぼしょぼ感, 嘔気, 気分不良, しびれ感, 眠気, 歩行困難, あくび等)	
	<b>消化器</b>			口内炎, 口渇, 胸やけ, 嘔気, 嘔吐, 胃不快感, 胃炎, 胃痛, 胃潰瘍, 胃腸炎, 腹部膨満, 腹痛, 放屁増加, 下痢, 軟便, 便秘, 空腹感, 食欲不振, 食欲亢進
	<b>皮膚</b>	発疹		湿疹, 掻痒, 皮膚乾燥
	<b>筋骨格系</b>			背部痛, 筋肉痛, 関節痛, 下肢痙直
	<b>精神神経系</b>			頭痛, 眩暈, 眠気, 不眠, しびれ感, 緊張亢進
	<b>耳</b>			耳痛
	<b>肝臓</b>			胆嚢ポリープ, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, $\gamma$ -GTP 上昇, LDH 上昇, 総ビリルビン上昇
	<b>循環器</b>			心拡大, 動悸, 心室性期外収縮, 高血圧悪化, 血圧上昇
	<b>呼吸器</b>			咳, 咽頭異和感, かぜ症候群
<b>腎臓・泌尿器</b>			腎嚢胞, 頻尿, 尿蛋白, 尿潜血	
<b>その他</b>		ビルビン酸上昇, BNP 上昇	倦怠感, 脱力感, 冷汗, ほてり, 浮腫, 脱毛, 眼のしょぼしょぼ感, 胸部不快感, 胸痛, 右季肋部痛, 四肢痛, 体重増加, 乳酸上昇, 遊離脂肪酸上昇, 総コレステロール上昇, LDL-コレステロール上昇, トリグリセリド上昇, 尿酸上昇, CK (CPK) 上昇, カリウム上昇	

一般的名称	ミチグリニドカルシウム水和物
使用上の注意	<p><b>5. 高齢者への投与</b></p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、状況に応じて低用量（1回量5 mg）から投与を開始するなど、血糖値に留意して、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔本剤は動物実験（ラット）で胎盤通過が認められている。また、動物実験（ラット）で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物死亡が認められている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。〔本剤は動物実験（ラット）で母乳への移行が認められている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p><b>薬剤交付時</b>：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報告されている。〕</p>
添付文書の作成年月	2013年9月改訂（第11版）

ルセフィ錠 2.5mg

ルセフィ錠 5mg

CTD 第 1 部

1.8.1 添付文書（案）

大正製薬株式会社

## 目次

1.8.1 添付文書（案） .....	3
---------------------	---

### 1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次ページ以降に示す。

2014年●月作成(第1版)

日本標準商品分類番号

873969

貯法: 気密容器、室温・遮光保存

使用期限: 外箱及び容器に表示

選択的 SGLT2 阻害剤  
—2 型糖尿病治療剤—

	錠 2.5mg	錠 5mg
承認番号	●●	●●
薬価収載	●年●月	●年●月
販売開始	●年●月	●年●月
国際誕生	●年●月	

処方せん医薬品<sup>注</sup>

**ルセフィ錠 2.5mg**

処方せん医薬品<sup>注</sup>

**ルセフィ錠 5mg**

*Lusefi<sup>®</sup> tab. 2.5mg / Lusefi<sup>®</sup> tab. 5mg*

ルセオグリフロジン水和物製剤

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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。]
- 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。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ルセフィ錠 2.5mg	ルセフィ錠 5mg
成分	ルセオグリフロジン水和物	
含量	1錠中ルセオグリフロジンとして2.5mg	1錠中ルセオグリフロジンとして5mg
添加物	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	

【効能・効果】

2 型糖尿病

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 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。
- 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。(「重要な基本的注意(6)」及び「薬物動態」の項参照)
- 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。(「重要な基本的注意(6)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)

【用法・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 5mg 1 日 1 回に増量することができる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 次に掲げる患者又は状態[低血糖を起こすおそれがある。]
  - 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - 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
  - 激しい筋肉運動
  - 過度のアルコール摂取者
- 他の糖尿病用薬(特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤)を投与中の患者[併用により低血糖を起こすおそれがある。(「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)]
- 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ため、本剤投与と開始前に適切な処置を行うこと。]

2. 重要な基本的注意

- 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

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

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

- 処方方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）
- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (3) 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、運動療法を十分にを行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4) 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 ヶ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。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 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。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）
- (7) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので、症状及びその対処方法について患者に説明すること。また、腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので、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。（「副作用」の項参照）
- (8) 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。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。（「相互作用」及び「高齢者への投与」の項参照）
- (9) 本剤の作用機序により、血糖コントロールが良好であっても尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状、血糖値等の臨床検査値を確認し、インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。
- (10) インスリン分泌能が低下している患者では、糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。
- (11) 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。
- (12) 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。
- (13) 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。
- (14) 本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。
- (15) 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。

### 3. 相互作用

本剤は主として CYP3A4/5、4A11、4F2、4F3B 及び UGT1A1 により代謝される。（「薬物動態」の項参照）

#### 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	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又はインスリン製剤と併用する場合は、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、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。	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	左記薬剤の血糖降下作用によりさらに血糖が低下するおそれがあるため、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	左記薬剤の血糖上昇作用により、血糖降下が減弱するおそれがあるため、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。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等	本剤との併用により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、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。

### 4. 副作用

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。

#### (1) 重大な副作用

- 1) **低血糖**：他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤（8.7%））との併用で低血糖があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合においても低血糖（1.0%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害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。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照)

- 2) **腎盂腎炎**(0.1%): 腎盂腎炎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は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

(2) **その他の副作用**

	1~3%未満	0.3~1%未満
感染症	膀胱炎	外陰部腔カンジダ症
胃腸障害	便秘	下痢、胃食道逆流性疾患
腎及び尿路障害	頻尿	
生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症
一般・全身障害		口渇
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、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

5. **高齢者への投与**

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

6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

- (1) 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。本剤の動物実験(ラット)において、妊娠動物に150 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。]  
 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. **小児等への投与**

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. **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。

9. **適用上の注意**

薬剤交付時: 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

10. **その他の注意**

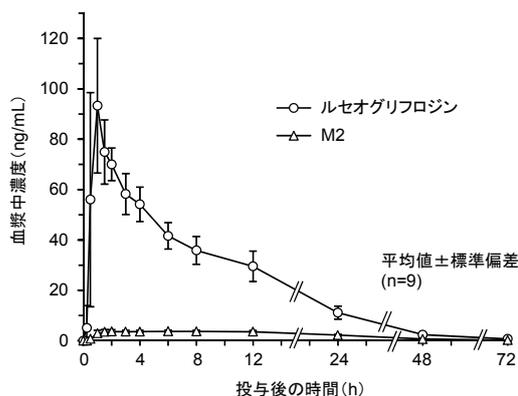
雌雄ラットに本剤4、20、100 mg/kg/日を104週間反復経口投与したがん原性試験において、雄に100 mg/kg/日(最大臨床推奨用量(1日1回5mg))を投与した場合の曝露量(AUC)の約18倍を投与したとき、副腎に褐色細胞腫、精巣に間細胞腫及び腸間膜リンパ節に血管腫瘍の発生頻度増加が認められた。

【薬物動態】

1. **血中濃度**

(1) **単回投与<sup>1)</sup>**

健康成人男性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血漿中未変化体及び活性代謝物 M2 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。



投与量	測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)
2.5mg (n=9)	ルセオグリフロジン	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<sup>2)</sup>**

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日間反復経口投与したときの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。なお、投与7日目のAUC<sub>0-24h</sub>から算出した活性代謝物 M2 の未変化体に対するモル比は、2.5mg 及び 5mg 投与においてそれぞれ 14.0 及び 14.8%であった。

投与量	投与日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sup>*</sup> (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

※: 1日目はAUC<sub>0-∞</sub>、7日目はAUC<sub>0-24h</sub>

(3) **食事の影響<sup>1)</sup>**

健康成人男性(9例)にルセオグリフロジン 2.5mg を空腹時、朝食5分前(食前)又は朝食30分後(食後)に単回経口投与したとき、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-72h</sub> の幾何平均値の比とその90%信頼区間は、食後/食前で0.790[0.670, 0.933]及び0.986[0.958, 1.01]、空腹時/食前で0.922[0.781, 1.09]及び0.980[0.953, 1.01]、食後/空腹時で0.857[0.726, 1.01]及び1.01[0.977, 1.04]、食前/空腹時で1.08[0.919, 1.28]及び1.02[0.991,

1.05]であった。

## 2. タンパク結合率<sup>3)</sup>

ヒト血漿におけるタンパク結合率は、50～5000ng/mLの範囲で96.0～96.3%であった(*in vitro*、超遠心法)。

## 3. 代謝<sup>4)-9)</sup>

健康成人男性にルセオグリフロジンを経口投与したときの血漿及び尿中の主要代謝物として、O-脱エチル体(M2)、エチル基末端の水酸化のち酸化されたカルボン酸体(M17)、ルセオグリフロジンのグルクロン酸抱合体(M8)及びM2のグルクロン酸抱合体(M12)が認められた。なお、M2はSGLT2阻害作用を有する活性代謝物であり、ヒトSGLT2を介したグルコース取り込み活性(SGLT2過剰発現細胞)に対する未変化体及びM2の50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>値)は、それぞれ2.26及び4.01nmol/Lであった(*in vitro*)。

ルセオグリフロジンの代謝には主としてCYP3A4/5、4A11、4F2、4F3B及びUGT1A1が関与することが示された(*in vitro*)。

ルセオグリフロジンはCYP2C19に対して弱い阻害作用(IC<sub>50</sub>値:58.3µmol/L)を示したが、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1及び3A4に対する阻害作用は示さなかった(IC<sub>50</sub>>100µmol/L)(*in vitro*)。ルセオグリフロジンはCYP1A2及び2B6を誘導せず、CYP3A4に対し弱い誘導作用を示したが(*in vitro*)、2型糖尿病患者において尿中6β-ヒドロキシコルチゾール濃度を指標として検討した結果、CYP3A4を誘導しなかった(外国人のデータ)。

## 4. 排泄<sup>1),10)</sup>

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、投与後72時間までの未変化体の尿中排泄率(平均値)は4.47%であった。

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、OATP1B3)、有機アニオントランスポーター(OAT1、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。また、ルセオグリフロジンはOATP1B3に対し弱い阻害作用(IC<sub>50</sub>値:93.1µmol/L)を示したが、P-gp、BCRP、OATP1B1、OAT1、OAT3及びOCT2に対する阻害作用は示さなかった(IC<sub>50</sub>>100µmol/L)(*in vitro*)。

## 5. 腎機能障害者<sup>11)</sup>

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を単回経口投与したとき、C<sub>max</sub>は腎機能の低下に伴い低下する傾向を示した。

腎機能障害の程度[eGFR <sup>※1</sup> ]	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	尿糖排泄量 <sup>※2</sup> (g)	
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

※1:推算糸球体濾過量(mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

※2:投与24時間後までの累積尿糖排泄量のベースライン(投与前日)からの変化量

## 6. 肝機能障害者<sup>12)</sup>

中等度までの肝機能障害者及び正常肝機能を有する被験者に

ルセオグリフロジン5mgを単回経口投与したとき、C<sub>max</sub>は正常肝機能を有する被験者と比較して中等度肝機能障害者で約23%低下した。

肝機能障害の程度[Child-Pugh分類]	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (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

## 7. 高齢者<sup>4),13)</sup>

高齢者(65歳以上の男女24例)にルセオグリフロジン5mgを単回経口投与したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>(平均値±標準偏差)は256±63.6ng/mL及び2050±307ng・h/mLであり、別試験での検討から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C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は205±53.5ng/mL及び1930±290ng・h/mLであった。

## 8. 薬物間相互作用<sup>14)-21)</sup>

健康成人男性にルセオグリフロジンと各種薬剤を併用投与した場合、薬物動態パラメータへの影響は以下のとおりであった。

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	測定対象	幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)	
				C <sub>max</sub> 比[90%信頼区間]	AUC <sub>0-∞</sub> 比[90%信頼区間]
グリメピリド	1mg単回	5mg単回	ルセオグリフロジン(n=12)	1.00 [0.898, 1.12]	1.00 [0.977, 1.03]
			グリメピリド(n=12)	1.03 [0.949, 1.12]	1.07 [1.04, 1.10]
メトホルミン	250mg単回	5mg単回	ルセオグリフロジン(n=12)	0.925 [0.845, 1.01]	0.985 [0.964, 1.01]
			メトホルミン(n=12)	0.999 [0.897, 1.11]	1.04 [0.953, 1.14]
ボグリボース	0.2mg 1日3回 7日間	5mg単回	ルセオグリフロジン(n=12)	1.09 [0.984, 1.21]	0.999 [0.957, 1.04]
ミグリトール	50mg単回	5mg単回	ルセオグリフロジン(n=12)	0.851 [0.761, 0.952]	0.953 [0.931, 0.975]
			ミグリトール(n=12)	1.02 [0.915, 1.14]	1.04 [0.938, 1.16]
ピオグリタゾン	30mg 1日1回 7日間	5mg単回	ルセオグリフロジン(n=12)	1.16 [1.04, 1.30]	0.939 [0.897, 0.982]
			ピオグリタゾン(n=12)	0.884 [0.746, 1.05]	0.896 <sup>*</sup> [0.774, 1.04]
			ピオグリタゾン代謝物M-III(n=12)	1.04 [0.973, 1.11]	1.01 <sup>*</sup> [0.945, 1.07]
			ピオグリタゾン代謝物M-IV(n=12)	1.01 [0.947, 1.07]	1.03 <sup>*</sup> [0.977, 1.09]
シタグリプチン	50mg単回	5mg単回	ルセオグリフロジン(n=12)	0.967 [0.914, 1.02]	0.986 [0.948, 1.03]
			シタグリプチン(n=12)	0.983 [0.922, 1.05]	1.03 [1.01, 1.05]
フロセミド	40mg 1日1回 4日間	5mg単回	ルセオグリフロジン(n=12)	1.07 [0.980, 1.17]	1.13 [1.08, 1.18]
			フロセミド(n=12)	1.36 [1.19, 1.54]	1.14 <sup>*</sup> [1.07, 1.21]
ヒドロクロロチアジド	25mg 1日1回 4日間	5mg単回	ルセオグリフロジン(n=12)	1.16 [1.04, 1.31]	1.11 [1.07, 1.16]
			ヒドロクロロチアジド(n=12)	1.09 [0.974, 1.23]	1.11 <sup>*</sup> [1.08, 1.15]

※:AUC<sub>0-24h</sub>

## 【臨床成績】

### 1. 単独療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)<sup>22)</sup>

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)を対象に、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12週間朝食前に経口投与した。投与前からの変化量について、ルセオグリフロジンはプラセボに比べHbA1c(NGSP値)を有意に低下させた。

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖値(mg/dL)		食後2時間血糖値(mg/dL)	
	投与前開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ(n=57)	7.92 ± 0.84	0.22 [0.10, 0.34]	-	8.1 [2.6, 13.6]	-	3.7 [-6.8, 14.3]	-
ルセオグリフロジン 2.5mg (n=56)	8.05 ± 0.75	-0.39 [-0.51, -0.27]	-0.61 <sup>#</sup> [-0.78, -0.44]	-16.8 [-22.3, -11.3]	-24.9 <sup>#</sup> [-32.7, -17.1]	-52.7 [-63.5, -41.9]	-56.4 <sup>#</sup> [-71.6, -41.3]
ルセオグリフロジン 5mg (n=54)	7.86 ± 0.69	-0.46 [-0.58, -0.34]	-0.68 <sup>#</sup> [-0.85, -0.51]	-21.0 [-26.7, -15.3]	-29.1 <sup>#</sup> [-37.0, -21.2]	-55.4 [-66.5, -44.3]	-59.2 <sup>#</sup> [-74.5, -43.8]

投与前開始時: 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

#: p<0.001, [ ]は両側95%信頼区間

## (2) プラセボ対照二重盲検比較試験(検証試験)<sup>23)</sup>

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)を対象に、ルセオグリフロジン 2.5mg 又はプラセボを1日1回24週間朝食前に経口投与した。投与前からの変化量について、ルセオグリフロジンはプラセボに比べ HbA1c(NGSP 値)を有意に低下させた。

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖値(mg/dL)		食後2時間血糖値(mg/dL)	
	投与前開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ(n=79)	8.17 ± 0.80	0.13 [-0.04, 0.29]	-	-0.8 [-5.4, 3.7]	-	1.1 [-8.0, 10.1]	-
ルセオグリフロジン 2.5mg (n=79)	8.14 ± 0.91	-0.63 [-0.79, -0.46]	-0.75 <sup>#</sup> [-0.99, -0.52]	-28.3 [-32.9, -23.8]	-27.5 <sup>#</sup> [-33.9, -21.1]	-55.8 [-64.7, -46.8]	-56.8 <sup>#</sup> [-69.6, -44.1]

投与前開始時: 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

#: p<0.001, [ ]は両側95%信頼区間

## (3) 長期投与試験<sup>24)</sup>

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)を対象に、ルセオグリフロジン 2.5mg 又は 5mg(増量時)を1日1回52週間朝食前に経口投与した[投与前開始時 HbA1c(NGSP 値): 7.67±0.66%]。ルセオグリフロジンは投与前開始初期より HbA1c(NGSP 値)を低下させ、52週時における投与前開始時からの HbA1c(NGSP 値)変化量(平均値(両側95%信頼区間))は-0.50(-0.6, -0.4)%であり、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。低血糖症の副作用発現率は、1.3%(4例/299例)であった。

## 2. 併用療法<sup>25),26)</sup>

食事・運動療法及び経口血糖降下薬の単独療法[スルホニル尿素剤(150例)、ビグアナイド薬(117例)、チアゾリジン薬(95例)、α-グルコシダーゼ阻害薬(105例)、DPP-4阻害薬(111例)、速効型インスリン分泌促進薬(59例)]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、ルセオグリフロジン 2.5mg 又は 5mg(増量時)を1日1回52週間朝食前に経口投与した。ルセオグリフロジンは投与前開始初期より HbA1c(NGSP 値)を低下させ、いずれの経口血糖降下薬との併用においても52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。

併用薬剤	HbA1c(NGSP値)(%)	
	投与前開始時	投与前52週時における投与前からの変化量
スルホニル尿素剤(n=150)	8.07 ± 0.85	-0.63 [-0.8, -0.5]
ビグアナイド薬(n=117)	7.84 ± 0.71	-0.61 [-0.7, -0.5]
α-グルコシダーゼ阻害薬(n=105)	7.85 ± 0.77	-0.68 [-0.8, -0.5]
チアゾリジン薬(n=95)	7.95 ± 0.92	-0.60 [-0.8, -0.4]
DPP-4阻害薬(n=111)	7.88 ± 0.78	-0.52 [-0.6, -0.4]
速効型インスリン分泌促進薬(n=59)	8.00 ± 0.88	-0.59 [-0.8, -0.4]

投与前開始時: 平均値±標準偏差

投与前からの変化量: 平均値 [ ]は両側95%信頼区間

低血糖症の副作用発現率は、スルホニル尿素剤併用時: 8.7%(13例/150例)、ビグアナイド薬併用時: 2.6%(3例/117例)、チアゾリジン薬併用時: 2.1%(2例/95例)、DPP-4阻害薬併用時: 0.9%(1例/111例)、速効型インスリン分泌促進薬併用時: 1.7%(1例/59例)であった。α-グルコシダーゼ阻害薬との併用では低血糖症は認められなかった。

## 3. 腎機能障害患者における有効性<sup>27)</sup>

中等度の腎機能障害(eGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上59mL/min/1.73m<sup>2</sup>以下)を伴う2型糖尿病患者(145例)を対象に、ルセオグリフロジン 2.5mg 又はプラセボを1日1回24週間朝食前に経口投与した結果、HbA1c 変化量の結果は以下のとおりであった。

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ(n=50)	7.69 ± 0.65	0.09 [-0.1, 0.3]	-
ルセオグリフロジン 2.5mg (n=95)	7.72 ± 0.68	-0.11 [-0.2, 0.0]	-0.19 <sup>b</sup> [-0.4, 0.0]

投与前開始時: 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

b: p<0.05, [ ]は両側95%信頼区間

さらに、ルセオグリフロジン 2.5mg 又は 5mg(増量時)を1日1回28週間(合計52週間)投与したとき(95例)[投与前開始時 HbA1c(NGSP 値): 7.72±0.68%]、投与前開始時からの HbA1c(NGSP 値)変化量(平均値(両側95%信頼区間))は-0.30(-0.4, -0.2)%であった。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序<sup>28),29)</sup>

腎臓の近位尿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。

### 2. SGLT2 阻害作用<sup>30),31)</sup>

ヒト SGLT2 を介したグルコース取り込み活性(SGLT2 過剰発現細胞)を選択的に阻害した(Ki 値: 1.1nmol/L)(*in vitro*)。

### 3. 尿糖排泄作用<sup>2),29),32),33)</sup>

(1) 肥満2型糖尿病モデル(Zucker Fatty ラット及び db/db マウス)において、単回経口投与により尿糖排泄量(投与後8又は24時間)を増加させた。また、非肥満2型糖尿病モデル(GK ラット)において、20週間の混餌投与により尿糖排泄量(投与後24時間)を増加させた。

(2) 2 型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン 2.5mg、5mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間朝食前に経口投与した。ルセオグリフロジンはプラセボに比べ投与後 24 時間までの尿糖排泄量を増加させた。

#### 4. 血糖降下作用<sup>2),29),33),34)</sup>

(1) 肥満 2 型糖尿病モデル (Zucker Fatty ラット) において、単回経口投与により糖負荷後の血糖値上昇を抑制した。また、肥満 2 型糖尿病モデル (db/db マウス) において、4 週間の 1 日 1 回反復経口投与により糖化ヘモグロビンのベースラインからの変化量を低下させた。さらに、非肥満 2 型糖尿病モデル (GK ラット) において、20 週間の混餌投与により糖化ヘモグロビン値を低下させた。

(2) 2 型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン 2.5mg、5mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間朝食前に経口投与した。ルセオグリフロジンはプラセボに比べ朝食、昼食及び夕食の各食後 4 時間における血糖値 AUC、並びに空腹時血糖値を改善させた。

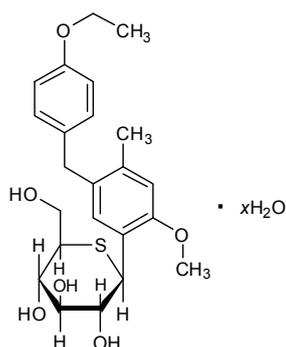
#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ルセオグリフロジン水和物 (Luseogliflozin Hydrate)  
(JAN)

luseogliflozin (INN)

化学名：(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

構造式：



分子式：C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>S · xH<sub>2</sub>O

分子量：434.55 (無水物として)

性状：白色の粉末である。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い。光によって徐々に微黄白色となる。

融点：159.0℃

#### 【包装】

ルセフィ錠 2.5mg: PTP100 錠、PTP140 錠、PTP500 錠、  
バラ 500 錠

ルセフィ錠 5mg: PTP100 錠、PTP140 錠、バラ 500 錠

#### 【主要文献】

- 1) 社内資料 (健康成人を対象とした臨床薬理試験)
- 2) 社内資料 (2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験)
- 3) 社内資料 (タンパク結合率に関する検討: *in vitro*)
- 4) 社内資料 (健康成人を対象とした単回投与試験)
- 5) 社内資料 (SGLT2 に対する阻害作用)
- 6) 社内資料 (代謝酵素に関する検討: *in vitro*)
- 7) 社内資料 (CYP 阻害に関する検討: *in vitro*)
- 8) 社内資料 (CYP 誘導に関する検討: *in vitro*)
- 9) 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)
- 10) 社内資料 (薬物トランスポーターに関する検討: *in vitro*)
- 11) 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)
- 12) 社内資料 (肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験)
- 13) 社内資料 (高齢者を対象とした臨床薬理試験)
- 14) 社内資料 (グリメピリドとの薬物相互作用試験)
- 15) 社内資料 (メホルミンとの薬物相互作用試験)
- 16) 社内資料 (ボグリボースとの薬物相互作用試験)
- 17) 社内資料 (ミグリトールとの薬物相互作用試験)
- 18) 社内資料 (ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験)
- 19) 社内資料 (シタグリプチンとの薬物相互作用試験)
- 20) 社内資料 (フロセミドとの薬物相互作用試験)
- 21) 社内資料 (ヒドロクロチアジドとの薬物相互作用試験)
- 22) 社内資料 (プラセボ対照二重盲検比較試験: 用量設定試験)
- 23) 社内資料 (プラセボ対照二重盲検比較試験: 検証試験)
- 24) 社内資料 (単剤長期投与試験)
- 25) 社内資料 (グリメピリドとの併用長期投与試験)
- 26) 社内資料 (経口血糖降下薬との併用長期投与試験)
- 27) 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)
- 28) Kanai Y., et al. : J. Clin. Invest. 93, 397 (1994)
- 29) Yamamoto K., et al. : Br. J. Pharmacol. 164, 181 (2011)
- 30) 社内資料 (SGLT2 阻害様式の推定及び Ki 値の算出)
- 31) 社内資料 (SGLT1 に対する阻害作用)
- 32) 社内資料 (db/db マウスにおける尿糖排泄作用)
- 33) 社内資料 (GK ラットにおける抗糖尿病作用)
- 34) 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)

#### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

大正富山医薬品株式会社 お客様相談室  
〒170-8635 東京都豊島区高田 3-25-1  
電話 0120-591-818

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 97 号 (平成 20 年 3 月 19 日付) に基づき、薬価収載後 1 年を経過する月の末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされています。



ルセフィ錠 2.5mg

ルセフィ錠 5mg

CTD 第 1 部

1.8.2 設定根拠

大正製薬株式会社

## 目次

1.8.2 設定根拠.....	4
1.8.2.1 効能・効果（案）及び設定根拠.....	4
1.8.2.2 用法・用量（案）及び設定根拠.....	8
1.8.2.3 使用上の注意（案）及び設定根拠.....	10

## 表

表 1.8.2-1 単独療法試験における HbA1c の変化量およびプラセボ群との比較（FAS） .....	5
表 1.8.2-2 併用療法試験における HbA1c 変化量の推移（FAS） .....	7

## 図

図 1.8.2-1 HbA1c の投与終了時における変化量（FAS） .....	9
--	---

## 略号一覧

略号	略していない表現または説明 (英語)	略していない表現または説明 (日本語)
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	AUC extrapolated to infinity	無限大 (∞) 時間までの AUC
AUC <sub>last</sub>	AUC calculated up to the last quantifiable time	最終測定可能時間 (測定値が定量下限以上であった最後の測定時間) までの AUC
BG	biguanide	ビグアナイド薬
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
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 <sup>2</sup> )
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Glinide	-	グリニド薬
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c ※特記しない限り JDS 値を指す
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JDS	Japan Diabetes Society	日本糖尿病学会
LOCF	last observation carried forward	-
LSD	least significant difference	最小有意差
MAO	monoamine oxidases	モノアミン酸化酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
PT	preferred term	MedDRA 基本語
PTP	press through package	PTP 包装
S.D.	standard deviation	標準偏差
S.E.	standard error	標準誤差
SGLT2	sodium glucose cotransporter 2	ナトリウム-グルコース共輸送体 2
SU	sulfonylurea	スルホニル尿素薬
TZD	thiazolidinedione	チアゾリジン薬
α-GI	α-glucosidase inhibitor	α-グルコシダーゼ阻害薬

## 1.8.2 設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果（案）及び設定根拠

#### 1.8.2.1.1 効能・効果（案）

##### 2型糖尿病

#### 1.8.2.1.2 設定根拠

ルセオグリフロジンは、腎臓の近位尿細管に存在する SGLT2 を選択的に阻害し、グルコース再吸収を阻害して尿糖を排泄させることにより血糖降下作用を示す新規作用機序の経口血糖降下薬である。

平成 22 年 7 月 9 日に通知された「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発 0709 第 1 号）に従い、単独療法試験に加え、実臨床において併用される可能性のある薬剤との組み合わせによる併用療法長期投与試験を含めた臨床試験パッケージを設定し、本剤の 2 型糖尿病患者における有効性および安全性が確認されたことから、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とした。以下にその根拠となる試験成績を示す。

##### 1.8.2.1.2.1 2 型糖尿病患者における単独療法

2 型糖尿病患者における単独療法を検討する臨床試験として、前期第 II 相臨床試験 (TS071-02-1)、後期第 II 相臨床試験 (TS071-02-3)、第 III 相二重盲検比較試験 (TS071-03-5) および単剤長期投与試験 (TS071-03-3) を実施した。

単独療法試験における HbA1c の変化量およびプラセボ群との比較を表 1.8.2-1 に示す。

第 III 相二重盲検比較試験 (TS071-03-5) において、本剤 2.5 mg 群での HbA1c の投与終了時における変化量のプラセボ群との差は-0.75%であり、プラセボ群と比較して有意な低下を示した ( $p < 0.001$ )。前期第 II 相臨床試験 (TS071-02-1) および後期第 II 相臨床試験 (TS071-02-3) においても、本剤 2.5 mg 群を含む各用量群での HbA1c の投与終了時における変化量は、プラセボ群と比較して有意な低下を示した。単剤長期投与試験 (TS071-03-3) において、本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) での HbA1c の投与 52 週時における変化量は-0.50%であり、投与開始時に対して有意な低下を示した ( $p < 0.001$ )。投与開始時に対する有意な低下は、投与 2 週時から認められ、投与 52 週時まで持続した [2.7.3.3.2 (1) 項]。また、単独療法試験の本剤 2.5 mg における有害事象は 66.1% (327/495 例) に、副作用は 16.0% (79/495 例) に認められたが、有害事象の程度は大部分が軽度であり、単独療法における忍容性に問題はなかった [2.7.4.2.1.1 項]。

以上のとおり、本剤 2.5 mg を単独投与 (12 週間または 24 週間) した際、HbA1c はプラセボ群に対し有意な低下を示し、本剤 2.5 mg を単独で 52 週間投与した際、HbA1c の投与開始時に対する有意な低下が早期より認められ、投与 52 週時まで持続した。また、本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) の単独療法における忍容性は良好と考えられた。

表 1.8.2-1 単独療法試験における HbA1c の変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)

試験番号	投与群	HbA1c (%)													
		投与開始時		投与開始時からの変化量 (最小二乗平均 <sup>a)</sup> )										投与終了時における プラセボ群との差	
		N	平均値 ± S.D.	12 週		24 週		36 週		52 週		投与終了時 <sup>b)</sup>		推定値 (95%CI)	p 値 <sup>c)</sup>
TS071-02-1	プラセボ	54	7.48 ± 0.72	52	0.06 (-0.1, 0.2)	-	-	-	-	-	-	54	0.06 (-0.1, 0.2)	-	-
	本剤 0.5 mg	60	7.75 ± 0.93	59	-0.36 (-0.5, -0.2)	-	-	-	-	-	-	60	-0.36 (-0.5, -0.2)	-0.42 (-0.6, -0.2)	<0.001*
	本剤 2.5 mg	61	7.67 ± 0.90	61	-0.62 (-0.8, -0.5)	-	-	-	-	-	-	61	-0.62 (-0.8, -0.5)	-0.68 (-0.9, -0.5)	<0.001*
	本剤 5 mg	61	7.76 ± 0.96	61	-0.75 (-0.9, -0.6)	-	-	-	-	-	-	61	-0.75 (-0.9, -0.6)	-0.82 (-1.0, -0.6)	<0.001*
TS071-02-3	プラセボ	57	7.52 ± 0.84	56	0.19 (0.08, 0.31)	-	-	-	-	-	-	57	0.21 (0.10, 0.33)	-	-
	本剤 1 mg	55	7.37 ± 0.78	54	-0.29 (-0.41, -0.17)	-	-	-	-	-	-	55	-0.29 (-0.41, -0.17)	-0.50 (-0.67, -0.34)	<0.001*
	本剤 2.5 mg	56	7.65 ± 0.75	55	-0.40 (-0.52, -0.28)	-	-	-	-	-	-	56	-0.39 (-0.51, -0.27)	-0.60 (-0.77, -0.44)	<0.001*
	本剤 5 mg	54	7.46 ± 0.69	52	-0.47 (-0.59, -0.35)	-	-	-	-	-	-	54	-0.46 (-0.58, -0.34)	-0.68 (-0.85, -0.51)	<0.001*
	本剤 10 mg	58	7.55 ± 0.67	57	-0.43 (-0.55, -0.32)	-	-	-	-	-	-	58	-0.43 (-0.54, -0.31)	-0.64 (-0.81, -0.48)	<0.001*
TS071-03-5	プラセボ	79	7.76 ± 0.79	75	0.07 (-0.05, 0.18)	73	0.02 (-0.13, 0.18)	-	-	-	-	79	0.12 (-0.04, 0.28)	-	-
	本剤 2.5 mg	79	7.74 ± 0.90	78	-0.55 (-0.67, -0.44)	77	-0.62 (-0.77, -0.48)	-	-	-	-	79	-0.62 (-0.79, -0.46)	-0.75 (-0.98, -0.52)	<0.001*
TS071-03-3	本剤 2.5 mg <sup>d)</sup>	299	7.27 ± 0.66	292	-0.45 (-0.5, -0.4) <0.001* <sup>e)</sup>	290	-0.35 (-0.4, -0.3) <0.001* <sup>e)</sup>	284	-0.48 (-0.5, -0.4) <0.001* <sup>e)</sup>	279	-0.50 (-0.6, -0.4) <0.001* <sup>e)</sup>	-	-	-	-

\* : p&lt;0.05

a) TS071-03-3 試験に関しては平均値

b) LOCF を適用した最終評価時期 (TS071-02-1 試験 : 12 週、TS071-02-3 試験 : 12 週、TS071-03-5 試験 : 24 週)

c) TS071-02-1 試験 : 無制約 LSD 法、TS071-02-3 試験 : 投与開始時の値を共変量とした無制約 LSD 法、TS071-03-5 試験 : 投与開始時の値を共変量とした共分散分析

d) 本剤 5 mg への増量を含む

e) p 値 (1 標本 t 検定)

(引用元 : 2.7.3 項 表 2.7.3.3-4)

#### 1.8.2.1.2.2 2型糖尿病患者における併用療法

2型糖尿病患者における併用療法を検討する臨床試験として、本剤と他の経口血糖降下薬との併用長期投与試験（TS071-03-1、TS071-03-2）を実施した。

併用療法試験における HbA1c 変化量の推移を表 1.8.2-2 に示す。

他の経口血糖降下薬の単独投与で血糖コントロールが不十分な患者に対して、本剤 2.5 mg（5 mg への増量を含む）を併用投与した際の HbA1c の投与 52 週時の変化量は、スルホニル尿素薬併用群で -0.63%、ビグアナイド薬併用群で -0.61%、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群で -0.68%、チアゾリジン薬併用群で -0.60%、DPP-4 阻害薬併用群で -0.52%、グリニド薬併用群で -0.59% であり、いずれも投与開始時に対して有意な低下を示した。いずれの併用薬群においても、投与開始時に対する有意な低下は投与 2 週時から認められ、投与 52 週時まで持続した [2.7.3.3.2 (2) 項]。また、有害事象および副作用は、スルホニル尿素薬併用群で 73.3%（159/217 例）および 20.7%（45/217 例）、ビグアナイド薬併用群で 78.6%（92/117 例）および 19.7%（23/117 例）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用群で 75.2%（79/105 例）および 12.4%（13/105 例）、チアゾリジン薬併用群で 84.2%（80/95 例）および 21.1%（20/95 例）、DPP-4 阻害薬併用群で 73.9%（82/111 例）および 18.9%（21/111 例）、グリニド薬併用群で 71.2%（42/59 例）および 25.4%（15/59 例）に認められた。いずれの経口血糖降下薬との併用においても、有害事象の程度は大部分が軽度であり、併用療法における忍容性に問題はなかった [2.7.4.2.1.1 項]。

以上のとおり、他の経口血糖降下薬の投与にて血糖コントロールが不十分な患者に対して、本剤 2.5 mg を追加し 52 週間併用投与した際、併用した経口血糖降下薬の種類によらず、HbA1c の投与開始時に対する有意な低下が早期より認められ、投与 52 週時まで持続した。また、本剤 2.5 mg（5 mg への増量を含む）の併用療法における忍容性は良好と考えられた。

表 1.8.2-2 併用療法試験における HbA1c 変化量の推移 (FAS)

試験番号	用量	併用経口 血糖降下薬	HbA1c (%)									
			投与開始時		投与開始時からの変化量 (平均値)							
			N	平均値 ± S.D.	12 週		24 週		36 週		52 週	
		N	推定値 (95%CI) p 値 <sup>c)</sup>	N	推定値 (95%CI) p 値 <sup>c)</sup>	N	推定値 (95%CI) p 値 <sup>c)</sup>	N	推定値 (95%CI) p 値 <sup>c)</sup>			
TS071-03-1 <sup>a)</sup>	本剤 2.5 mg <sup>b)</sup>	SU	150	7.67 ± 0.85	149	-0.57 (-0.7, -0.5) <0.001*	147	-0.50 (-0.6, -0.4) <0.001*	143	-0.61 (-0.7, -0.5) <0.001*	141	-0.63 (-0.8, -0.5) <0.001*
TS071-03-2	本剤 2.5 mg <sup>b)</sup>	BG	117	7.44 ± 0.71	114	-0.52 (-0.6, -0.4) <0.001*	113	-0.42 (-0.5, -0.3) <0.001*	112	-0.55 (-0.7, -0.4) <0.001*	109	-0.61 (-0.7, -0.5) <0.001*
		α-GI	105	7.45 ± 0.76	102	-0.61 (-0.7, -0.5) <0.001*	96	-0.55 (-0.7, -0.4) <0.001*	95	-0.64 (-0.8, -0.5) <0.001*	94	-0.68 (-0.8, -0.5) <0.001*
		TZD	95	7.55 ± 0.91	90	-0.44 (-0.5, -0.3) <0.001*	88	-0.42 (-0.6, -0.3) <0.001*	86	-0.53 (-0.7, -0.4) <0.001*	83	-0.60 (-0.8, -0.4) <0.001*
		DPP-4i	111	7.48 ± 0.78	107	-0.58 (-0.7, -0.5) <0.001*	106	-0.35 (-0.5, -0.2) <0.001*	104	-0.49 (-0.6, -0.4) <0.001*	103	-0.52 (-0.6, -0.4) <0.001*
		Glitide	59	7.60 ± 0.88	56	-0.60 (-0.7, -0.5) <0.001*	54	-0.41 (-0.6, -0.3) <0.001*	53	-0.45 (-0.7, -0.2) <0.001*	49	-0.59 (-0.8, -0.4) <0.001*

\* : p&lt;0.05

a) 本剤を 52 週間投与した被験者 (二重盲検期に本剤を投与した被験者) が対象

b) 本剤 5 mg への増量を含む

c) 1 標本 t 検定

(引用元 : 2.7.3 項 表 2.7.3.3-22)

## 1.8.2.2 用法・用量（案）及び設定根拠

### 1.8.2.2.1 用法・用量（案）

通常、成人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。

### 1.8.2.2.2 設定根拠

#### 1.8.2.2.2.1 用法

##### (1) 投与回数

2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (TS071-02-2) にて、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復投与した際の投与 1 日目および投与 7 日目における 1 日 (投与後 0~16 時間) 血糖値 AUC は、プラセボ群に対し有意な低下を示した。また、本剤 2.5 mg 投与時の食事ごとの血糖値 AUC は、朝食後 (投与後 0~4 時間)、昼食後 (投与後 4~8 時間)、夕食後 (投与後 12~16 時間) のいずれもプラセボ群に対して有意な低下を示し、血糖値 AUC の低下は夕食後まで持続した。本剤 2.5 mg 投与 1 日目および投与 7 日目における 1 日 (投与後 0~24 時間) 尿糖排泄量は、プラセボ群に対して有意に増加した。また、投与 8 日目 (最終投与後 24~48 時間) においてもプラセボ群と比較して有意な尿糖排泄が認められ、投与終了日の翌日まで尿糖排泄が持続することが示された。

以上の臨床薬理試験の結果に加え、2 型糖尿病患者を対象とした本剤 2.5 mg 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ことから、本剤の推奨用法は 1 日 1 回投与が適切と考えられた [2.5.4.6.1 (1) 項]。

##### (2) 食事の影響

最終製剤を用いた臨床薬理試験 (TS071-03-10) にて、本剤 2.5 mg を単回投与した際の血漿中未変化体の薬物動態 (食後/絶食下) は、 $C_{max}$  の比の 90%信頼区間下限が生物学的同等性の基準の範囲外であったが、食後投与でみられた  $C_{max}$  の低下はわずかであり、 $AUC_{last}$  および  $AUC_{0-\infty}$  の比の 90%信頼区間は基準の範囲内であった。1 日尿糖排泄量は本剤の絶食下、食前および食後投与の各食事条件で同程度であった。また、いずれの食事条件においても忍容性に問題はなかった。

以上より、本剤の薬物動態および薬力学におよぼす食事の影響は小さく、本剤は絶食下、食前または食後投与のいずれも可能と考えられた [2.5.4.6.1 (2) 項]。

以上 (1) および (2) より、本剤の推奨用法は 1 日 1 回投与とし、食事条件を問わず投与可能と考えられた。なお、投与タイミングについては、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および安全性を検討した朝投与 (朝食前または朝食後) とする。

### 1.8.2.2.2 用量

#### (1) 有効性の観点

前期第 II 相臨床試験 (TS071-02-1)、後期第 II 相臨床試験 (TS071-02-3) および第 III 相二重盲検比較試験 (TS071-03-5) での HbA1c の投与終了時における変化量を図 1.8.2-1 に示す。

用量反応性を探索的に検討することを目的とした TS071-02-1 試験において、HbA1c の投与終了時における変化量は本剤のいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意な低下を示し、その低下量は 2.5 mg 群と 5 mg 群で同程度であった。空腹時血糖値および食後 2 時間血糖値の投与終了時における変化量は、本剤のいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意な低下を示し、空腹時血糖値の低下量は 2.5 mg 群と 5 mg 群で同程度であった。

用量反応性を検証することを目的とした TS071-02-3 試験において、HbA1c の投与終了時における変化量は本剤のいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意な低下を示し、その低下量は 2.5 mg 群と 5 mg 群および 10 mg 群で同程度であった。空腹時血糖値および食後 2 時間血糖値の投与終了時における変化量は、本剤のいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意な低下を示し、空腹時血糖値および食後 2 時間血糖値の低下量は 2.5 mg 群と 5 mg 群および 10 mg 群で同程度であった。

プラセボに対する優越性を検証することを目的とした TS071-03-5 試験において、HbA1c、空腹時血糖値および食後 2 時間血糖値の投与終了時における変化量は、いずれもプラセボ群と比較して有意な低下を示した [2.5.4.6.2 (1) 項]。

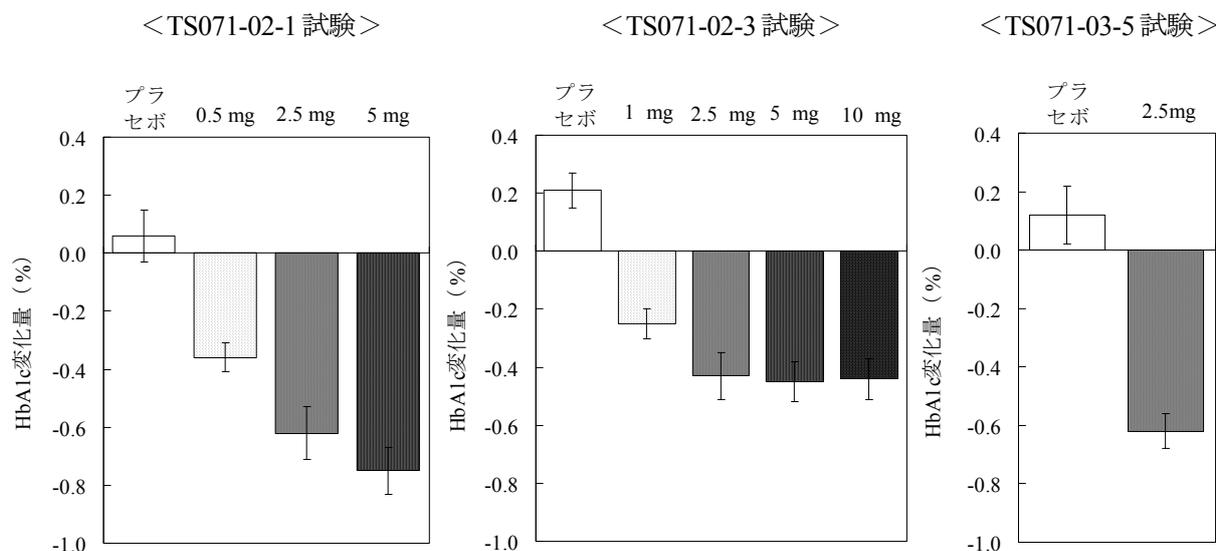


図 1.8.2-1 HbA1c の投与終了時における変化量 (FAS)

(引用元 : 2.7.3 項 図 2.7.3.4-1)

単剤長期投与試験 (TS071-03-3) および他の経口血糖降下薬との併用長期投与試験 (TS071-03-1、TS071-03-2) では、本剤 2.5 mg 1 日 1 回投与において効果が不十分であった被験者 (増量基準 : HbA1c が 7.0% 以上等) に対し本剤 5 mg へ増量したところ、HbA1c の低下が認められた。増量 12 週後に HbA1c が増量開始時より低下した被験者の割合は、単独療法試験および併用療法試験でそれぞれ 65.1% および 54.8~72.3% であった。増量 12 週後に HbA1c が増量開始時より 0.3% 以上低下した被験者の割合は、単独療法試験および併用療法試験でそれぞれ 44.2% および 32.0~59.0% であった。また、増量 12 週後

に HbA1c が 7.0%未満となった被験者の割合は、単独療法試験および併用療法試験でそれぞれ 19.2% および 9.5~23.1%であり、本剤 2.5 mg での効果不十分例における 5 mg への増量は、臨床的に意義があると考えられた〔2.5.4.4 項〕。

## (2) 安全性の観点

本剤 0.5~10 mg の 12 週間または 24 週間投与（プラセボ対照試験の併合解析）では、有害事象の発現率は本剤各用量群とプラセボ群で同程度であり、発現した有害事象の程度はほとんどが軽度であった。副作用の発現率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発現率が上昇する傾向は認められなかったことから、本剤 10 mg までの忍容性は良好と考えられた。

本剤 2.5 mg（5 mg への増量を含む）の単独投与（単独療法試験の併合解析）において発現した有害事象の程度はほとんどが軽度であり、忍容性は良好であった。また、本剤 2.5 mg（5 mg への増量を含む）と他の経口血糖降下薬との併用投与（併用療法試験の併合解析）では、有害事象の発現率は本剤 2.5 mg の単独投与（単独療法試験の併合解析）と比較して高かったが、発現状況に大きな違いは認められなかったことから、本剤と他の経口血糖降下薬との併用投与における忍容性は良好と考えられた。

本剤 2.5 mg（5 mg 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、有害事象および副作用は長期投与に伴い発現率が上昇する傾向は認められなかったことから、本剤の長期投与における忍容性は良好と考えられた。また、本剤 2.5 mg から 5 mg への増量時の安全性について、有害事象の発現率は、非増量例で 78.7%（496/630 例）、増量例で 75.6%（303/401 例）と発現率に違いがなく、増量例における増量前、増量後の有害事象の発現率はそれぞれ 56.9%（228/401 例）、54.9%（220/401 例）であったことから、増量により有害事象の発現率が上昇する傾向はなかった。したがって、本剤の増量時の忍容性は良好と考えられた〔2.5.4.6.2 (2)、2.7.4.2.1.6 項〕。

以上 (1) および (2) より、本剤 2.5 mg 投与では血糖コントロール改善効果が本剤 5 mg 以上の用量群と同程度であり、また、本剤 2.5 mg 投与における HbA1c 低下作用のプラセボに対する優越性が検証され、忍容性も良好なことから、本剤の推奨用量は 2.5 mg であり、効果不十分な場合には 5 mg へ増量を可能とすることが適切と考えられた。

### 1.8.2.2.3 用法・用量のまとめ

1.8.2.2.2.1 および 1.8.2.2.2.2 より、本剤の用法・用量を「通常、成人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」とした。

### 1.8.2.3 使用上の注意（案）及び設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号、平成 9 年 4 月 25 日薬安第 59 号）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号）に準拠して作成した。また、糖尿病用薬として設定した項目については本邦で承認されている経口血糖降下薬を参考とし、同作用機序を有する薬剤としてダパグリフロジンの Summary of Product Characteristics<sup>1</sup>も参照して検討した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1. 重症ケトーシス、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。〕</p>	<p>重症ケトーシス、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による高血糖の是正が必須であるため設定した。</p>
<p>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。〕</p>	<p>重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者に対しては、インスリンによる血糖管理が望まれるため、設定した。</p>
<p>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>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設定した。</p>
<p>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>(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。</p>	<p>本剤の効能・効果は「2型糖尿病」であり、1型糖尿病患者における有効性および安全性は検討されていないため、設定した。</p>
<p>(2) 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。（「重要な基本的注意（6）」及び「薬物動態」の項参照）</p>	<p>eGFR<math>\geq</math>15の腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（TS071-02-6）において、本剤5mgを単回投与したときの1日尿糖排泄量は、いずれの被験者群（eGFR層別）で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〔2.5.3.2.1項〕。本剤の作用機序（腎臓の近位尿細管におけるグルコース再吸収の阻害）を踏まえると、著しく糸球体濾過量が減少している重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の有効性は期待できないことから設定した。</p>
<p>(3) 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。（「重要な基本的注意（6）」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）</p>	<p>中等度の腎機能障害（<math>30\leq</math>eGFR<math>\leq</math>59）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）において、本剤2.5mg（5mgへの増量を含む）の有効性の評価では、他の長期投与試験（TS071-03-1、TS071-03-2、TS071-03-3）と比較してHbA1cを含む一部の指標で効果が減弱した〔2.5.4.5.2項〕。中等度の腎機能障害を有する患者では、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必要があると考え設定した。</p>

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>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</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p>	<p>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ため設定した。</p> <p>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ため設定した。</p> <p>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ため設定した。</p> <p>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ため設定した。</p> <p>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ため設定した。</p>
<p>(2) 他の糖尿病用薬 (特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤) を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。 (「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照) 〕</p>	<p>グリメピリドとの併用長期投与試験 (TS071-03-1) において、二重盲検下 24 週時における低血糖症の副作用発現率は、スルホニル尿素薬単独投与群 4.2% に比較して、本剤 2.5 mg とスルホニル尿素薬併用投与群では 7.3% と高いこと [2.7.6.21 項]、および海外にて他の SGLT2 阻害薬ではインスリン製剤との併用時において低血糖症発現頻度の増加が報告されていることから<sup>2)</sup>、併用により低血糖のリスクが増加するおそれがあるため設定した。</p>
<p>(3) 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ので、本剤投与開始前に適切な処置を行うこと。〕</p>	<p>適切な処置が行われない場合には、尿路感染および性器感染を重篤化させる可能性が否定できないことから、設定した。</p>

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）</p>	<p>国内臨床試験において、本剤による低血糖の重篤な有害事象は認められていないが、低血糖症状発現に対する基本的な注意事項として、設定した。また、グリメピリドとの併用長期投与試験（TS071-03-1）において、二重盲検下24週時における低血糖症の副作用発現率は、スルホニル尿素薬単独投与群4.2%に比較して、本剤2.5mgとスルホニル尿素薬併用投与群では7.3%と高いこと〔2.7.6.21項〕、および海外にて他のSGLT2阻害薬ではインスリン製剤との併用時において低血糖症発現頻度の増加が報告されていることから<sup>2</sup>、特にスルホニル尿素薬又はインスリン製剤と併用する場合は、注意喚起が必要であると考えた。</p>
<p>(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p>	<p>糖尿病の薬物治療における一般的な注意事項として設定した。</p>
<p>(3) 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。</p>	<p>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設定した。</p>
<p>(4) 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。</p>	<p>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すると共に、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注意事項として設定した。</p>
<p>(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p>	<p>食事の摂取、血糖値、感染症の有無に注意し、投与継続の可否に注意する必要があることから、糖尿病の薬物治療における一般的注意事項として設定した。</p>
<p>(6) 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。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）</p>	<p>本剤の投与初期において、わずかに血清クレアチニンの上昇およびeGFRの低下がみられており〔2.7.4.3項〕、本剤の作用機序に起因する尿量および尿浸透圧への影響等から注意喚起が必要であると考え、設定した。</p>
<p>(7) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので、症状及びその対処方法について患者に説明すること。また、腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので、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。（「副作用」の項参照）</p>	<p>本剤の薬理作用による尿糖排泄量の増加に伴い、尿路感染症や性器感染症の発現および悪化のリスクを高める可能性があるため、設定した。</p>

使用上の注意 (案)	設定根拠
(8) 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。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。（「相互作用」及び「高齢者への投与」の項参照）	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。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には適切な処置が必要であると考え、設定した。 また、高齢者や利尿剤併用患者等の潜在的に体液量減少のリスクを有する患者においては、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・塞栓症等の発現に至らないよう注意が必要であると考え、設定した。
(9) 本剤の作用機序により、血糖コントロールが良好であっても尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状、血糖値等の臨床検査値を確認し、インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。	本剤の投与により血中ケトン体増加および尿中ケトン体陽性となることから、設定した。
(10)インスリン分泌能が低下している患者では、糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。	インスリン分泌能が低下している2型糖尿病患者において、本剤の投与によりケトン体増加を伴う糖尿病性急性合併症が発現するおそれがあることから、設定した。
(11)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。	本剤の投与により体重減少が認められているため、設定した。
(12)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。	排尿困難、無尿、乏尿または尿閉を有する患者において、本剤を投与した際の有効性および安全性に関するデータは限られており、本剤の作用機序を勘案すると効果が減弱する可能性があるため、設定した。
(13)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。	重度の肝機能障害患者における本剤の投与経験がないことから、設定した。
(14)本剤とインスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。	インスリン製剤またはGLP-1受容体作動薬との有効性および安全性は検討されていないため、設定した。
(15)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。	本剤の投与により低血糖症状が起こるおそれがあることから、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が必要と考え設定した。
3. 相互作用 本剤は主としてCYP3A4/5、4A11、4F2、4F3B及びUGT1A1により代謝される。（「薬物動態」の項参照）	非臨床試験の成績に基づき記載した。 [2.6.4項 図2.6.4-10]

使用上の注意 (案)			設定根拠
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 $\alpha$ -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	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又はインスリン製剤と併用する場合は、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕 低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、 $\alpha$ -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。	血糖降下作用が増強される。	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ため設定した。 「重要な基本的注意」(1)の設定根拠と同様にスルホニル尿素薬との併用においては低血糖症の発現頻度が高いこと、および海外にて他の SGLT2 阻害薬ではインスリン製剤との併用時において低血糖症発現頻度の増加が報告されていることから <sup>2</sup> 、注意喚起が必要であると考え、併せて低血糖症状が認められた場合の一般的な措置も記載した。
血糖降下作用を増強する薬剤 $\beta$ -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	左記薬剤の血糖降下作用によりさらに血糖が低下するおそれがあるため、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。	血糖降下作用が増強される。	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ため設定した。
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	左記薬剤の血糖上昇作用により、血糖降下が減弱するおそれがあるため、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。	血糖降下作用が減弱される。	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ため設定した。
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等	本剤との併用により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、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。	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ため設定した。
4. 副作用 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 $\beta$ 2 ミクログロブリン増加 26 例 (2.1%) であった。			2 型糖尿病患者対象全試験 (TS071-02-1、TS071-02-3、TS071-03-1、TS071-03-2、TS071-03-3、TS071-03-4、TS071-03-5) における本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) 投与症例で集計した発現頻度を記載した。副作用は MedDRA PT で集計し、2%以上に発現した副作用を主な副作用として記載した [2.7.4 項 表 2.7.4.2-10]。

使用上の注意 (案)	設定根拠																					
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖：他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤（8.7%））との併用で低血糖があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合においても低血糖（1.0%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、<math>\alpha</math>-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。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照）</p>	<p>グリメピリドとの併用長期投与試験（TS071-03-1）において、二重盲検下24週時における低血糖症の副作用発現率は、グリメピリド単独投与群4.2%に比較して、本剤2.5mg併用投与群では7.3%と高く、52週時における本剤2.5mg（5mgへの増量を含む）併用投与群の低血糖症の副作用発現率は、8.7%であった〔2.7.6.21項〕。また、本剤2.5mg単独投与時の副作用低血糖症の発現頻度は1.0%であった〔2.7.4項表2.7.4.2-13〕。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、設定した。</p> <p>なお、低血糖症状発現に対する一般的な事項として処置についても記載した。</p>																					
<p>2) 腎盂腎炎（0.1%）：腎盂腎炎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は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p>	<p>2型糖尿病患者対象全試験（TS071-02-1、TS071-02-3、TS071-03-1、TS071-03-2、TS071-03-3、TS071-03-4、TS071-03-5）における本剤2.5mg（5mgへの増量を含む）投与症例で腎盂腎炎の副作用が1262例中1例（0.1%）に認められた〔2.7.4項表2.7.4.2-10〕。本剤の薬理作用による尿糖排泄量の増加に伴い、尿路感染症や性器感染症の発現および悪化のリスクを高める可能性があるため設定した。</p>																					
<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="204 1323 895 1697"> <thead> <tr> <th></th> <th>1~3%未満</th> <th>0.3~1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td>膀胱炎</td> <td>外陰部膣カンジダ症</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>便秘</td> <td>下痢、胃食道逆流性疾患</td> </tr> <tr> <td>腎及び尿路障害</td> <td>頻尿</td> <td></td> </tr> <tr> <td>生殖系及び乳房障害</td> <td></td> <td>陰部そう痒症</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害</td> <td></td> <td>口渇</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>血中ケトン体増加、尿中<math>\beta</math>2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</td> <td>CRP増加、白血球数増加、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</td> </tr> </tbody> </table>		1~3%未満	0.3~1%未満	感染症	膀胱炎	外陰部膣カンジダ症	胃腸障害	便秘	下痢、胃食道逆流性疾患	腎及び尿路障害	頻尿		生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症	一般・全身障害		口渇	臨床検査	血中ケトン体増加、尿中 $\beta$ 2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、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	<p>2型糖尿病患者対象全試験（TS071-02-1、TS071-02-3、TS071-03-1、TS071-03-2、TS071-03-3、TS071-03-4、TS071-03-5）における本剤2.5mg（5mgへの増量を含む）投与症例で発現した副作用をMedDRA PTで集計し、発現頻度0.3%以上の副作用を設定の対象とした〔2.7.4項表2.7.4.2-10〕。</p> <p>MedDRA PT「細菌検査陽性」については、尿であることを明確にするため「尿細菌検査陽性」として記載した。</p>
	1~3%未満	0.3~1%未満																				
感染症	膀胱炎	外陰部膣カンジダ症																				
胃腸障害	便秘	下痢、胃食道逆流性疾患																				
腎及び尿路障害	頻尿																					
生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症																				
一般・全身障害		口渇																				
臨床検査	血中ケトン体増加、尿中 $\beta$ 2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、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																				
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>(1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>高齢者への投与における一般的注意事項として設定した。</p>																					
<p>(2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。</p>	<p>高齢者では口渇等に対する感受性が低下しており、脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるため設定した。</p>																					

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p>6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与</p> <p>(1) 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。本剤の動物実験（ラット）において、妊娠動物に 150 mg/kg/日（最大臨床推奨用量（1 日 1 回 5 mg）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。〕</p>	<p>妊婦での安全性が確立していないため、設定した。</p> <p>なお、非臨床試験では、ラットの胚・胎児に関する試験において、150 mg/kg 以上投与したとき、母動物に軟便/下痢、体重増加抑制、摂餌量の低値、あるいは膣出血等、胎児に体重低値、心室中隔膜性部欠損、骨格変異の増加あるいは骨化数の低値等が認められた〔2.6.6.6.2、2.6.6.9.3 項〕。</p>
<p>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕</p>	<p>非臨床試験において、授乳ラットに [<sup>14</sup>C]ルセオグリフロジンを 1 mg/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ことから設定した〔2.6.4.6.3 項〕。</p>
<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p>	<p>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、安全性は確立されていないため設定した。</p>
<p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>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。</p>	<p>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。尿糖および血清 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ため注意が必要と考え設定した。</p>
<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時: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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）</p>	<p>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設定した。</p>
<p>10. その他の注意</p> <p>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 5 mg）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。</p>	<p>ラットに 24 箇月間反復経口投与したがん原性試験において、100 mg/kg 投与した雄で副腎、精巣および腸間膜リンパ節にそれぞれ褐色細胞腫、間細胞腫および血管腫瘍の担腫瘍動物数の増加が認められたことから設定した〔2.6.6.5.3、2.6.6.9.3 項〕。</p>

<参考文献>

- <sup>1</sup> Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca. Forxiga (Dapagliflozin) Summary of Product Characteristics (SmPC). [添付資料5.4-38]
- <sup>2</sup> Wilding JP, Norwood P, T'joen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care*. 2009;32:1656-62. [添付資料5.4-59]

ルセフィ錠 2.5mg

ルセフィ錠 5mg

## CTD 第 1 部

### 1.9 一般的名称に係る文書

大正製薬株式会社



# International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

---

## RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 66

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–101) and Recommended (1–62) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 13, 2009* (available in CD-ROM only).

## Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

### Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 66

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–101) et recommandées (1–62) dans la *Liste récapitulative No. 13, 2009* (disponible sur CD-ROM seulement).

## Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

### Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 66

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–101) y Recomendadas (1–62) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 13, 2009* (disponible sólo en CD-ROM).

**levoglucosum**

levoglucose

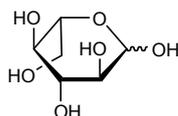
L-glucose

lévoglucose

L-glucose

levoglucosa

L-glucosa

 $C_6H_{12}O_6$ **linsitinibum**

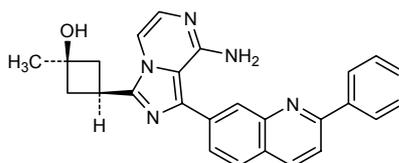
linsitinib

(1*s*,3*r*)-3-[8-amino-1-(2-phenylquinolin-7-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl]-1-methylcyclobutan-1-ol

linsitinib

(1*s*,3*r*)-3-[8-amino-1-(2-phénylquinoléin-7-yl)imidazo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl]-1-méthylcyclobutan-1-ol

linsitinib

(1*s*,3*r*)-3-[8-amino-1-(2-fenilquinolin-7-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il]-1-metilciclobutan-1-ol $C_{26}H_{23}N_5O$ **luseogliflozinum**

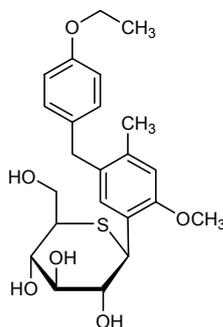
luseogliflozin

(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

luséogliflozine

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[5-[(4-éthoxyphényl)méthyl]-2-méthoxy-4-méthylphényl]-6-(hydroxyméthyl)thiane-3,4,5-triol

luseogliflozina

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[5-[(4-etoxifenil)metil]-4-metilfenil-2-metoxi]-6-(hidroximetil)tiano-3,4,5-triol $C_{23}H_{30}O_6S$ 

薬食審査発 0209 第 1 号  
平成 24 年 2 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号: **23-2-B2**

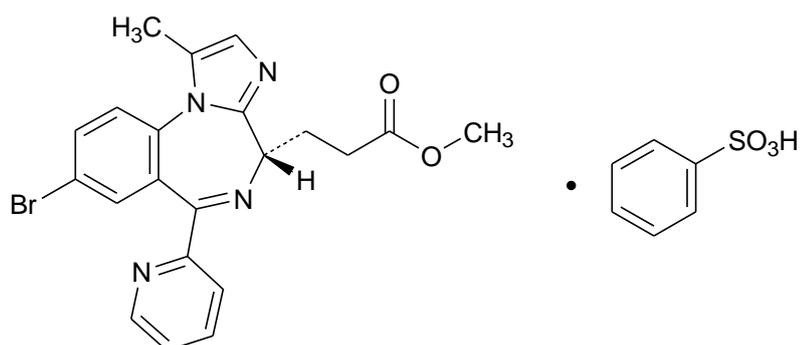
JAN (日本名): ファルレツズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名): Farletuzumab (Genetical Recombination)

登録番号: **23-4-B2**

JAN (日本名): レミマゾラムベシル酸塩

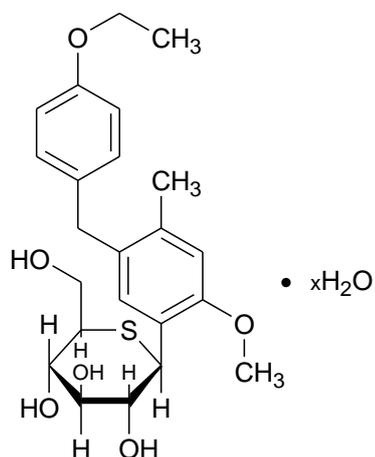
JAN (英名): Remimazolam Besilate



登録番号: **23-4-B3**

JAN (日本名): ルセオグリフロジン水和物

JAN (英名): Luseogliflozin Hydrate



ルセフィ錠 2.5mg

ルセフィ錠 5mg

## CTD 第 1 部

### 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大正製薬株式会社

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-2-{5-[(4-エトキシフェニル)メチル]-2-メトキシ-4-メチルフェニル}-6-(ヒドロキシメチル)チアン-3,4,5-トリオール (別名：ルセオグリフロジン) 及びその製剤																							
構造式																								
効能・効果	2型糖尿病																							
用法・用量	通常、成人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。																							
劇薬等の指定																								
市販名及び有効成分・分量	有効成分：ルセオグリフロジン水和物 製剤：ルセフィ錠 2.5 mg (1錠中ルセオグリフロジンとして2.5 mg含有) ルセフィ錠 5 mg (1錠中ルセオグリフロジンとして5 mg含有)																							
毒性	<p>急性毒性（単回投与毒性試験）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>性</th> <th>投与量 (mg/kg)</th> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">ラット</td> <td rowspan="3">経口</td> <td>雌</td> <td>500</td> <td rowspan="3">&gt; 2000</td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>1000</td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>2000</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">イヌ</td> <td rowspan="3">経口</td> <td>雄</td> <td>60</td> <td rowspan="3">&gt; 1500</td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>1500</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	投与経路	性	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	ラット	経口	雌	500	> 2000	雄	1000	雄	2000	イヌ	経口	雄	60	> 1500	雄	300	雄	1500
動物種	投与経路	性	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)																				
ラット	経口	雌	500	> 2000																				
		雄	1000																					
		雄	2000																					
イヌ	経口	雄	60	> 1500																				
		雄	300																					
		雄	1500																					

毒性（続き）	亜急性毒性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）																								
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見																			
	ラット	1 箇月間 +1 箇月間回復	経口	4	雄 4 雌 20	500 mg/kg : 死亡 (雄)、軟便 / 下痢、盲腸の拡張 / 粘膜 肥厚 / 穿孔性潰瘍 (雌) ≥100 mg/kg : 軟便 (雄)、盲 腸重量高値、腺胃のびらん (雌) ≥20 mg/kg : 体重低値 (雄)、 腺胃のびらん (雄)																			
				20																					
				100 500																					
	ラット	13 週間 +4 週間回復	経口	4	雄 4 雌 20	100 mg/kg : 体重低値 (雄)、 腺胃のびらん (雌) ≥20 mg/kg : 腺胃のびらん (雄)																			
				20																					
				100																					
	ラット	26 週間 +4 週間回復	経口	4	雌雄 4	100 mg/kg : 偶発性排尿障害 による死亡 (休薬期間、雄)、 ≥20 mg/kg : 体重低値 (雄)、 腺胃 / 十二指腸のびらん																			
				20																					
				100																					
イヌ	1 箇月間 +1 箇月間回復	経口	0.4	雌雄 2	≥10 mg/kg : 軟便 / 水様便、 体重低値																				
			2																						
			10 50																						
イヌ	13 週間 +4 週間回復	経口	0.4	雌雄 2	50 mg/kg : 赤血球パラメータ 低値 ≥10 mg/kg : 軟便、体重低値 (雄)																				
			2																						
			10 50																						
イヌ	52 週間 +4 週間回復	経口	0.4	雌雄 2	≥10 mg/kg : 軟便、体重低値																				
			2																						
			10 50																						
サル	14 日間 +14 日間回復	経口	30	雌雄 300	死亡および毒性変化なし																				
			100 300																						
サル	13 週間 +4 週間回復	経口	10	雌雄 300	死亡および毒性変化なし																				
			30 100 300																						
副作用	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">例数 (発現率)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) :</td> <td>236/1262 (18.7%)</td> </tr> <tr> <td>頻尿</td> <td>35 (2.8%)</td> </tr> <tr> <td>低血糖症</td> <td>30 (2.4%)</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>24 (1.9%)</td> </tr> <tr> <td>膀胱炎</td> <td>14 (1.1%)</td> </tr> <tr> <td>尿中 β2 ミクログロブリン増加</td> <td>26 (2.1%)</td> </tr> <tr> <td>血中ケトン体増加</td> <td>19 (1.5%)</td> </tr> <tr> <td>尿中白血球陽性</td> <td>13 (1.0%)</td> </tr> <tr> <td>尿中アルブミン陽性</td> <td>12 (1.0%) 等</td> </tr> </tbody> </table>					例数 (発現率)		副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) :	236/1262 (18.7%)	頻尿	35 (2.8%)	低血糖症	30 (2.4%)	便秘	24 (1.9%)	膀胱炎	14 (1.1%)	尿中 β2 ミクログロブリン増加	26 (2.1%)	血中ケトン体増加	19 (1.5%)	尿中白血球陽性	13 (1.0%)	尿中アルブミン陽性	12 (1.0%) 等
例数 (発現率)																									
副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) :	236/1262 (18.7%)																								
頻尿	35 (2.8%)																								
低血糖症	30 (2.4%)																								
便秘	24 (1.9%)																								
膀胱炎	14 (1.1%)																								
尿中 β2 ミクログロブリン増加	26 (2.1%)																								
血中ケトン体増加	19 (1.5%)																								
尿中白血球陽性	13 (1.0%)																								
尿中アルブミン陽性	12 (1.0%) 等																								
会社	大正製薬株式会社 製剤：製造																								

ルセフィ錠 2.5mg  
ルセフィ錠 5mg

CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覧

大正製薬株式会社

第3部(モジュール3): 品質に関する文書

添付資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間 開始年月日	試験実施期間 終了年月日	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.1 第3部(モジュール3)目次									
-	-	3.1 第3部(モジュール3)目次	-	-	-	-	-	-	-
3.2 データ又は報告書									
3.2.S 原薬									
3.2.S.1 一般情報									
3.2.S.1.1-01	S071D9	SGL0176水和物の名称	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.1.1-02	S07103	SGL0176水和物 原薬の構造表記法及び化学名の決定	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.1.2-01	-	[3.2.S.1.1-02, 3.2.S.2.2-01参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.S.1.3-01	-	[3.2.S.3.1-03, 04参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.S.2 製造									
3.2.S.2.1-01	S071B2	開発レポート SGL0176水和物の製造業者	██████	-	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.2.2-01	S071F0	開発レポート SGL0176水和物の製造方法及びプロセス・コントロール	██████	-	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.2.2-02	-	[3.2.S.2.6-01参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.S.2.3-01	S071F2	開発レポート SGL0176水和物の原材料の管理	██████	-	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.2.4-01	S071E8	開発レポート SGL0176水和物の重要工程及び重要中間体の管理	██████	-	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.2.6-01	S071G1	開発レポート SGL0176水和物の製造工程の開発の経緯	██████	-	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.3 特性									
3.2.S.3.1-01	██-0113	SGL0176水和物の構造決定	██████	██/██/██	██/██/██	██████	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.3.1-02	S07179	SGL0176水和物の最終構造決定	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.3.1-03	R00058	SGL0176水和物の物理的・化学的性質	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.3.1-04	R00059	SGL0176水和物の結晶多形に関する検討	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.3.1-05	R00060	SGL0176水和物の██████に関する検討	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.3.1-06	R00062	SGL0176水和物██████	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.3.1-07	██-0001	SGL0176水和物の██████結晶多形評価	██████	██/██/██	██/██/██	██████	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.3.1-08	R00072	ルセオグリフロジン水和物 ████████	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.3.1-09	R00073	ルセオグリフロジン ████████ (██████) 及び ████████	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.3.2-01	S071E9	開発レポート SGL0176水和物の不純物	██████	-	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.3.2-02	R00006	SGL0176水和物の強制分解試験(固体状態)	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.3.2-03	R00007	SGL0176水和物の強制分解試験(溶液状態)	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.3.2-04	R00013	SGL0176水和物の分解物構造推定	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理									
3.2.S.4.1-01	-	[3.2.S.4.3-01, 02, 03, 3.2.S.4.5-01参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.S.4.2-01	-	[3.2.S.4.3-01, 02, 03参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.S.4.3-01	R00011	SGL0176水和物の規格試験及び安定性試験用試験方法の確立	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.4.3-02	R00061	SGL0176水和物の試験方法の確立(緑類物質の追加設定)	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.4.3-03	R00012	SGL0176水和物の生菌数試験法の設定	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.4.4-01	R00068	SGL0176水和物のロット分析	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.4.5-01	R00033	SGL0176水和物の規格値設定	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質									
3.2.S.5-01	R00015	SGL0176水和物標準物質の試験方法の確立	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.5-02	R00024	SGL0176水和物標準物質の規格値設定	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.5-03	R00071	SGL0176水和物標準物質の規格値設定(原薬規格に合わせた変更)	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系									
3.2.S.6-01	S071D1	SGL0176水和物の容器及び施栓系	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.7 安定性									
3.2.S.7.1-01	-	[3.2.S.7.3-01, 02, 03, 04, 05, 06, 07参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.S.7.2-01	███176/04	安定性試験実施計画書(ルセオグリフロジン水和物)	██████	██/██/██	-	██████	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.7.3-01	R00005	SGL0176水和物の苛酷試験用試験方法の確立	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.7.3-02	R00009	SGL0176水和物の苛酷試験	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.7.3-03	███092	SGL0176水和物の安定性試験(加速試験)	██████	██/██/██	██/██/██	██████	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.7.3-04	███091	SGL0176水和物の安定性試験(長期保存試験)	██████	██/██/██	██/██/██	██████	国内	大正社内資料	評価

第3部(モジュール3): 品質に関する文書

添付資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間 開始年月日	試験実施期間 終了年月日	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.2.S.7.3-05	R00035	SGL0176水和物の安定性試験(加速試験) 微生物限度	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.7.3-06	R00036	SGL0176水和物の安定性試験(長期保存試験) 微生物限度	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.S.7.3-07	R00080	SGL0176水和物 安定性データの評価	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
<b>3.2.P 製剤</b>									
<b>3.2.P.1 製剤及び処方</b>									
3.2.P.1-01	-	[3.2.P.3.1-01、02、03、04参照]	-	-	-	-	-	-	-
<b>3.2.P.2 製剤開発の経緯</b>									
3.2.P.2.1-01	F00346	TS-071錠 原薬粒子径の製剤品質への影響	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.1-02	F00340	SGL0176水和物の各種添加剤との配合変化試験	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.1-03	-	[3.2.P.2.2-01参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.P.2.2-01	F00339	TS-071錠 製剤化検討	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.2-02	F00352	TS-071錠5mgの製剤化検討及び製造工程開発(小量スケール検討)	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.2-03	F00333	TS-071錠の包装設計	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.2-04	F00354	TS-071錠 製造工程の管理戦略の提案	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.2-05	F00356	開発レポート TS-071錠の開発過程における製剤間の溶出性比較	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.2-06	F00331	TS-071錠 Phase2a-Phase2b製剤の溶出性比較	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.2-07	F00353	TS-071錠 1mg Phase2a-Phase2b製剤の溶出性比較	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.2-08	F00336	TS-071錠 P2b-P3製剤間の溶出性比較	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.2-09	F00332	TS-071錠 Phase2b含量違い製剤の溶出性比較	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.2-10	F00337	TS-071錠 P3用含量違い製剤の溶出性比較	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.3-01	F00344	TS-071錠 製造工程開発(小量スケール検討)	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.3-02	F00347	TS-071錠2.5mg及び5mgの製造工程開発(スケールアップ検討)	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.3-03	F00342	TS-071錠2.5mg ■■■■■の■■■■への影響	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.3-04	F00343	TS-071錠5mg ■■■■■の■■■■への影響	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.2.3-05	-	[3.2.P.2.2-02参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.P.2.4-01	-	[3.2.P.2.2-03、3.2.P.3.1-03、04参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.P.2.5-01	-	[3.2.P.3.1-01、02参照]	-	-	-	-	-	-	-
<b>3.2.P.3 製造</b>									
3.2.P.3.1-01	US00038	TS-071錠2.5mgのプロセスバリデーション(バルク製造)	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.3.1-02	US00039	TS-071錠5mgのプロセスバリデーション(バルク製造)	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.3.1-03	US00043	TS-071錠2.5mgのプロセスバリデーション(包装)	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.3.1-04	US00044	TS-071錠5mgのプロセスバリデーション(包装)	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.3.2-01	-	[3.2.P.3.1-01、02、03、04参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.P.3.3-01	-	[3.2.P.3.1-01、02、03、04参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.P.3.4-01	-	[3.2.P.3.1-01、02、03、04参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.P.3.5-01	-	[3.2.P.3.1-01、02、03、04参照]	-	-	-	-	-	-	-
<b>3.2.P.4 添加剤の管理</b>									
3.2.P.4.1-01	R00074	TS-071錠 添加剤の管理	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.4.2-01	-	[3.2.P.4.1-01参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.P.4.3-01	-	[3.2.P.4.1-01参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.P.4.4-01	-	[3.2.P.4.1-01参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.P.4.5-01	-	[3.2.P.4.1-01参照]	-	-	-	-	-	-	-
<b>3.2.P.5 製剤の管理</b>									
3.2.P.5.1-01	-	[3.2.P.5.6-05、06参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.P.5.2-01	-	[3.2.P.5.6-05、06参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.P.5.3-01	R00014	TS-071製剤の苛酷試験用試験方法の確立(申請用)	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.5.3-02	R00029	TS-071製剤の微生物限度試験法の設定	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.5.3-03	R00037	TS-071錠2.5mgの規格試験及び安定性試験用試験方法の確立(申請用)	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.5.3-04	R00038	TS-071錠5mgの規格試験及び安定性試験用試験方法の確立(申請用)	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.5.3-05	R00057	類縁物質C*及び類縁物質D*(TS-071錠の類縁物質)を用いた純度試験(類縁物質)の分析法バリデーション	■■■■■	■■/■■/■■	■■/■■/■■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価

\* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

第3部(モジュール3):品質に関する文書

添付資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間 開始年月日	試験実施期間 終了年月日	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.2.P.5.4-01	R00069	TS-071錠のロット分析	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.5.5-01	R00063	TS-071錠の分解物の同定	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.5.5-02	-	[3.2.P.5.4-01参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.P.5.6-01	R00045	TS-071錠2.5mgの実測値測定・規格値設定(申請用)-第1報-	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.5.6-02	R00046	TS-071錠5mgの実測値測定・規格値設定(申請用)-第1報-	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.5.6-03	R00049	TS-071錠2.5mgの微生物限度実測値測定(申請用)	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.5.6-04	R00050	TS-071錠5mgの微生物限度実測値測定(申請用)	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.5.6-05	R00045	TS-071錠2.5mgの実測値測定・規格値設定(申請用)-第2報-	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.5.6-06	R00046	TS-071錠5mgの実測値測定・規格値設定(申請用)-第2報-	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
<b>3.2.P.7 容器及び包装</b>									
3.2.P.7-01	US00020	TS-071(2.5mg錠)の申請用安定性試験サンプルの製造(包装)	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.7-02	US00021	TS-071(5mg錠)の申請用安定性試験サンプルの製造(包装)	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
<b>3.2.P.8 安定性</b>									
3.2.P.8.1-01	-	[3.2.P.8.3-01、02、03、04、05、06、07、08、09、10参照]	-	-	-	-	-	-	-
3.2.P.8.2-01	(なし)	経時変化試験計画書(TS-071錠2.5mg、TS-071錠5mg)	■■■■	■■/■/■	-	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.8.3-01	R00027	TS-071錠2.5mgの苛酷試験	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.8.3-02	R00028	TS-071錠5mgの苛酷試験	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.8.3-03	■■■■139-2	TS-071錠2.5mgの安定性試験(加速試験)	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	■■■■	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.8.3-04	■■■■139-3	TS-071錠5mgの安定性試験(加速試験)	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	■■■■	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.8.3-05	R00075	TS-071錠2.5mgの安定性試験(加速試験)追加解析	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.8.3-06	R00076	TS-071錠5mgの安定性試験(加速試験)追加解析	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.8.3-07	■■■■138-2	TS-071錠2.5mgの安定性試験(長期保存試験)中間報告書(24箇月)	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	■■■■	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.8.3-08	■■■■138-3	TS-071錠5mgの安定性試験(長期保存試験)中間報告書(24箇月)	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	■■■■	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.8.3-09	R00089	TS-071錠2.5mgの安定性試験(長期保存試験)安定性予測	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
3.2.P.8.3-10	R00090	TS-071錠5mgの安定性試験(長期保存試験)安定性予測	■■■■	■■/■/■	■■/■/■	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
<b>3.2.A その他</b>									
<b>3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価</b>									
3.2.A.2-01	-	[3.2.P.4.1-01参照]	-	-	-	-	-	-	-

第3部(モジュール3):品質に関する文書

添付資料番号	試験番号	試験名	著者名	掲載誌名
3.3 参考文献				
3.3-01	-	Structural aspects of hydrates and solvates	Morris KR	Polymorphism in pharmaceutical Solids. 1999,p.125-81
3.3-02	-	Pharmaceutical solids: a strategic approach to regulatory considerations	Byrn S, Pfeiffer R, Ganey M, Hoiberg C, Poochikian G	Pharm Res. 1995;12:945-54
3.3-03	-	Effect of water content on the solid-state stability in two isomorphous clathrates of cephalosporin: cefazolin sodium pentahydrate ( $\alpha$ form) and FK041 hydrate	Mimura H, Gato K, Kitamura S, Kitagawa T, Kohda S	Chem Pharm Bull. 2002;50:766-70
3.3-04	-	固体医薬品の熱力学	寺田勝英	固体医薬品の物性評価. 2003.p.2-7
3.3-05	-	Inferring Thermodynamic Stability Relationship of Polymorphs from Melting data	Yu L	J Pharm Sci. 1995;84:966-74
3.3-06	-	医療用医薬品再評価No.15—品質に係る再評価—総合版, 第4部 Q&A 品質に係る再評価に関する質疑応答, 試験全般について (Q4)~6), 平成13年8月	日本製薬団体連合会薬効委員会	医療用医薬品再評価No.15. p.535-7
3.3-07	-	日本薬局方溶出規格の設定方針について, 平成20年7月3日 日本薬局方収載品目の溶出規格設定に関する説明会資料	医薬品医療機器総合機構 青柳伸男	-

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

添付資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間 開始年月日	試験実施期間 終了年月日	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
4.1 第4部(モジュール4)目次									
-	-	4.1 第4部(モジュール4)目次	-	-	-	-	-	-	-
4.2 試験報告書									
4.2.1 薬理試験									
4.2.1.1 効力を裏付ける試験									
4.2.1.1-01	P20882	SGL0176 のヒトSGLT1に対する阻害作用(3) - 発現細胞を用いた検討 -				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-02	P20815	SGL0176 のヒトSGLT2に対する阻害作用(3) - 発現細胞を用いた検討 -				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-03	102115	SGL0176 のヒトSGLT3に対する阻害作用【ヒトSGLT3発現細胞を用いた電気生理試験】					国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-04	PB01039	SGL0176 のヒトSGLT5に対する阻害作用 - 発現細胞を用いた検討 -				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-05	PB01040	SGL0176 のヒトSMIT1に対する阻害作用 - 発現細胞を用いた検討 -				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-06	PB01041	SGL0176 のヒトSMIT2に対する阻害作用 - 発現細胞を用いた検討 -				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-07	P20880	ヒトSGLT2に対するSGL0176 の阻害様式の推定及びKi値の算出 - 発現細胞を用いた検討 -				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-08	P20716	麻酔下のイヌを用いた腎近位尿管の糖再吸収極量に対するSGL0176 の作用				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-09	3142	Quantitative Determination of SGL0176 in Dog Plasma -Effect of SGL0176 on Maximal Rate of Tubular Reabsorption of Glucose (TmG) in Proximal Renal Tubules after Intravenous Glucose Loading in Anesthetised Dogs-					国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-10	P20662	自然発症糖尿病モデルdb/dbマウスにおけるSGL0176 の尿糖排泄促進作用				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-11	P20640	Zucker fattyラット経口糖負荷後の尿糖排泄に対するSGL0176 の作用				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-12	P20633	正常イヌ経口糖負荷後の尿糖排泄に対するSGL0176 の作用				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-13	P20669	正常イヌ経口糖負荷後の尿糖排泄に対するSGL0176 の作用(2)				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-14	P20636	正常イヌ経口糖負荷モデルにおけるSGL0176 単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移(投与、採血及び血漿分離)				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-15	3462	Plasma Concentration Profile of SGL0176 after Single Oral Administration of SGL0176 to Orally Glucose-loaded Dogs: Quantitative Determination					国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-16	K00849	正常イヌ経口糖負荷モデルにおけるSGL0176 単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移(薬物動態解析)				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-17	P20676	自然発症糖尿病モデルdb/dbマウスにおけるSGL0176 の血糖低下作用				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-18	P20657	自然発症糖尿病モデルdb/dbマウスにおけるSGL0176 単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移(投与、採血及び血漿分離)				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-19	3302	Plasma Concentration Profile of SGL0176 after Single Oral Administration of SGL0176 to Spontaneously Diabetic db/db Mice: Quantitative Determination					国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-20	K00850	自然発症糖尿病モデルdb/dbマウスにおけるSGL0176 単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移(薬物動態解析)				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-21	P20663	自然発症糖尿病モデルdb/dbマウスにおけるSGL0176 の4週間連投試験				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-22	041127	自然発症糖尿病モデルdb/dbマウスにおけるSGL0176 の4週間連投試験					国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-23	P20920	Zucker fattyラット経口糖負荷後の高血糖及びインスリン分泌に対するSGL0176 の作用				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-24	P20625	Zucker fattyラットにおけるSGL0176 単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移(投与、採血及び血漿分離)				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-25	3431	Plasma Concentration Profile of SGL0176 after Single Oral Administration of SGL0176 to Zucker Fatty Rats: Quantitative Determination					国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-26	K00839	Zucker fatty ラットにおけるSGL0176 単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移(薬物動態解析)				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-27	P20667	ストレプトゾシン誘発糖尿病ラットにおけるSGL0176 の血糖低下作用				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-28	P20678	正常ラット非絶食下血糖に及ぼす SGL0176 単回投与の影響				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-29	P20666	正常ラット絶食下血糖に及ぼすSGL0176 単回投与の影響				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-30	PB01025	高蔗糖食負荷GKラットにおけるSGL0176 の抗糖尿病作用				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-31	PB01020	ストレプトゾシン誘発糖尿病ラットにおけるSGL0176 のインスリン抵抗性に対する作用				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-32	PB01027	ストレプトゾシン誘発糖尿病ラットを用いたSGL0176 の4週間混餌投与試験における膵β細胞の免疫組織化学的検討				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-33	P20884	SGL0176 代謝物( M1* M2* M3* M17* )のヒトSGLT1に対する阻害作用(2) - 発現細胞を用いた検討 -				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.1-34	P20823	SGL0176 代謝物( M1* M2* M3* M17* )のヒトSGLT2に対する阻害作用(2) - 発現細胞を用いた検討 -				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験									
4.2.1.2-01	P20700	マウス胎児由来3T3-L1細胞における糖取り込みに対するSGL0176 の作用				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.2-02	PB01009	マウス由来膵β細胞株MIN6細胞における糖取り込みに対するSGL0176 の作用				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.2-03	3521	SGL0176 のNeurokinin 1(NK1) 受容体に対する結合性の検討					国内	大正社内資料	評価
4.2.1.2-04	3638	SGL0176 の各種受容体等に対する結合性の検討					国内	大正社内資料	評価
4.2.1.2-05	P20818	食餌性肥満ラットにおけるSGL0176 の体重低下作用				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験									
4.2.1.3-01	0729	SGL0176 水和物のラットにおける中枢神経系に及ぼす影響					国内	大正社内資料	評価
4.2.1.3-02	0730	SGL0176 水和物のラットの自発運動量に及ぼす影響					国内	大正社内資料	評価

\* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

添付資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間 開始年月日	試験実施期間 終了年月日	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
4.2.1.3-03	0732	SGL0176 水和物のラットにおける体温に及ぼす影響					国内	大正社内資料	評価
4.2.1.3-04	0726	SGL0176 水和物のhERG 電流に及ぼす影響					国内	大正社内資料	評価
4.2.1.3-05	0727	SGL0176 水和物のモルモット摘出乳頭筋の活動電位に及ぼす影響					国内	大正社内資料	評価
4.2.1.3-06	0728	SGL0176 水和物の覚醒イヌの心血管系に及ぼす影響					国内	大正社内資料	評価
4.2.1.3-07	0731	SGL0176 水和物のラットにおける呼吸系に及ぼす影響					国内	大正社内資料	評価
4.2.1.3-08	T89149	Effect of SGL0176 hydrate on intestinal propulsion in rats				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
<b>4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験</b>									
4.2.1.4-01	P20945	自然発症糖尿病モデルKKAyマウスにおけるSGL0176 とglimperideの併用単回投与試験(2)				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.4-02	P20931	正常マウスにおけるSGL0176 とglimperideの併用単回投与試験				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.4-03	P20841	自然発症糖尿病モデルdb/dbマウスにおけるSGL0176 とmetforminの8週間併用連続投与試験				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.1.4-04	PB01002	肥満2型糖尿病モデルKKAyマウスにおけるSGL0176、pioglitazone及び両薬物併用の14日間混餌投与試験				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
<b>4.2.2 薬物動態試験</b>									
<b>4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書</b>									
4.2.2.1-01	K00801	[ <sup>14</sup> C]SGL0176 の比放射能の確認(1)				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.1-02	K00800	[ <sup>14</sup> C]SGL0176 の純度検定(1)				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.1-03	K00989	[ <sup>14</sup> C]SGL0176 の比放射能の確認(2)				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.1-04	K00988	[ <sup>14</sup> C]SGL0176 の純度検定(3)				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.1-05	3731	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマスマスベクトロメトリーによるラット血漿中SGL0176 濃度測定法のバリデーション					国内	大正社内資料	評価
4.2.2.1-06	3741	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマスマスベクトロメトリーによるイヌ血漿中SGL0176 濃度測定法のバリデーション					国内	大正社内資料	評価
<b>4.2.2.2 吸収</b>									
4.2.2.2-01	1006	Plasma Levels, Tissue Distribution, and Urinary, Fecal, and Biliary Excretion of Radioactivity after Oral and Intravenous Administration of [ <sup>14</sup> C]SGL0176 in Male Rats					国内	大正社内資料	評価
4.2.2.2-02	0901	Plasma Levels, Tissue Distribution, and Urinary, Fecal, and Biliary Excretion of Radioactivity after Oral and Intravenous Administration of [ <sup>14</sup> C]SGL0176 in Female Rats					国内	大正社内資料	評価
4.2.2.2-03	1007	Plasma Levels and Urinary and Fecal Excretion of Radioactivity after Oral and Intravenous Administration of [ <sup>14</sup> C]SGL0176 in Male Dogs					国内	大正社内資料	評価
4.2.2.2-04	0565	Plasma Levels and Urinary and Fecal Excretion of Radioactivity after Oral and Intravenous Administration of [ <sup>14</sup> C]SGL0176 in Male Cynomolgus Monkeys					国内	大正社内資料	評価
4.2.2.2-05	K00791	SGL0176 を雌雄ラットに経口及び静脈内投与後の血漿中未変化体濃度:薬物動態解析				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.2-06	0581	Plasma Concentration Profile of SGL0176 after Oral and Intravenous Administration of SGL0176 in Male and Female Rats: Administration and Plasma Collection					国内	大正社内資料	評価
4.2.2.2-07	3432	Plasma Concentration Profile of SGL0176 after Oral and Intravenous Administration of SGL0176 in Male and Female Rats: Quantitative Determination					国内	大正社内資料	評価
4.2.2.2-08	K00794	SGL0176 を雄性イヌに経口及び静脈内投与後の血漿中未変化体濃度:薬物動態解析				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.2-09	0582	Plasma Concentration Profile of SGL0176 after Oral and Intravenous Administration of SGL0176 in Male Dogs: Administration and Plasma Collection					国内	大正社内資料	評価
4.2.2.2-10	3461	Plasma Concentration Profile of SGL0176 after Oral and Intravenous Administration of SGL0176 in Male Dogs: Quantitative Determination					国内	大正社内資料	評価
<b>4.2.2.3 分布</b>									
4.2.2.3-01	0564	Tissue Distribution and Urinary, Fecal, and Biliary Excretion of Radioactivity after Oral Administration of [ <sup>14</sup> C]SGL0176 in Male Rats					国内	大正社内資料	評価
4.2.2.3-02	1008	<i>In Vitro</i> Plasma Protein Binding of [ <sup>14</sup> C]SGL0176 in Rats, Dogs, Monkeys, and Humans					国内	大正社内資料	評価
4.2.2.3-03	0816	<i>In Vitro</i> Plasma Protein Binding of [ <sup>14</sup> C]SGL0176 in Mice, Rats, Rabbits, and Dogs					国内	大正社内資料	評価
4.2.2.3-04	K01172	<i>In vitro</i> Blood Cell Distribution of [ <sup>14</sup> C]SGL0176 in Humans				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.3-05	0817	Placental Transfer and Milk Secretion of [ <sup>14</sup> C]SGL0176 in Rats					国内	大正社内資料	評価
<b>4.2.2.4 代謝</b>									
4.2.2.4-01	K00887	SGL0176 の雄性ラットにおける代謝物分析				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.4-02	K00934	SGL0176 の雌性ラットにおける代謝物分析				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.4-03	K00888	SGL0176 の雄性イヌにおける代謝物分析				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.4-04	K00891	SGL0176 の雄性カニクイザルにおける代謝物分析				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.4-05	0575	Plasma, Urinary, and Fecal Sample Collection after Oral Administration of SGL0176 in Male Cynomolgus Monkeys					国内	大正社内資料	評価
4.2.2.4-06	K00896	ヒト血漿及び尿中SGL0176代謝物分析-TS-071の健康成人男性を対象とした第I相臨床試験(単回投与)-				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

添付資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間 開始年月日	試験実施期間 終了年月日	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
4.2.2.4-07	K01146	Analysis of Metabolites of SGL0176 in Male Rats (2)				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.4-08	S07137	SGL0176 代謝物の構造決定(1)				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.4-09	1009	In Vitro Metabolism of SGL0176 in Isolated Hepatocytes of Rats, Dogs, Monkeys, and Humans					国内	大正社内資料	評価
4.2.2.4-10	K00843	SGL0176 のラット、イス、サル及びヒト遊離肝細胞におけるin vitro代謝一定性分析				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.4-11	K01095	SGL0176 のヒト酸化代謝に関する酵素及び分子種の推定				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.4-12	K01143	Identification of Human UDP-Glucuronosyltransferases Involved in the Glucuronidation of SGL0176				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
<b>4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)</b>									
4.2.2.6-01	0566	Inhibitory Effects of SGL0176 on Cytochrome P450 Isoforms in Human Liver Microsomes					国内	大正社内資料	評価
4.2.2.6-02	0676	Induction Effect of SGL0176 on Drug-Metabolizing Enzymes in Primary Human Hepatocytes					国内	大正社内資料	評価
4.2.2.6-03	0761	Evaluation of SGL0176 as a Substrate and an Inhibitor of Human P-glycoprotein (MDR1)					国内	大正社内資料	評価
4.2.2.6-04	K01193	Evaluation of SGL0176 as a Substrate and an Inhibitor of Human Transporters				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.6-05	1180	Substrate Recognition and Inhibitory Effect of SGL0176 on OAT1 and OAT3					国内	大正社内資料	参考
<b>4.2.3 毒性試験</b>									
<b>4.2.3.1 単回投与毒性試験</b>									
4.2.3.1-01	6242	SGL0176 水和物のラットを用いた単回経口投与毒性試験					国内	大正社内資料	評価
4.2.3.1-02	T30056	SGL0176 のイスにおけるMTD 試験				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.1-03	6173	SGL0176 水和物のビーグル犬を用いた単回経口投与毒性試験					国内	大正社内資料	評価
<b>4.2.3.2 反復投与毒性試験</b>									
4.2.3.2-01	T20085	SGL0176 のラットにおける14日間反復経口投与毒性試験				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.2-02	T20108	SGL0176 水和物のラットにおける14日間反復経口投与毒性試験-高用量追加検討				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.2-03	6243	SGL0176 水和物のラットを用いた1箇月間反復性試験を含む1箇月間反復経口投与毒性試験					国内	大正社内資料	評価
4.2.3.2-04	6414	SGL0176 水和物のラットを用いた4週間反復性試験を含む13週間反復経口投与毒性試験					国内	大正社内資料	評価
4.2.3.2-05	6718	SGL0176 水和物のラットを用いた4週間反復性試験を含む26週間反復経口投与毒性試験					国内	大正社内資料	評価
4.2.3.2-06	T30060	SGL0176 のイスにおける14日間反復経口投与毒性試験				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.2-07	T30061	SGL0176 のイスにおける14日間反復経口投与毒性試験-低用量追加検討				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.2-08	6178	SGL0176 水和物のビーグル犬を用いた1箇月間反復性試験を含む1箇月間反復経口投与毒性試験					国内	大正社内資料	評価
4.2.3.2-09	6323	SGL0176 水和物のビーグル犬を用いた4週間反復性試験を含む13週間反復経口投与毒性試験					国内	大正社内資料	評価
4.2.3.2-10	6562	SGL0176 水和物のビーグル犬を用いた4週間反復性試験を含む52週間反復経口投与毒性試験					国内	大正社内資料	評価
4.2.3.2-11	345	SGL0176 水和物のカニクイザルを用いた14日間反復経口投与毒性試験					国内	大正社内資料	参考
4.2.3.2-12	6306	SGL0176 水和物のカニクイザルを用いた14日間反復性試験を含む14日間反復経口投与毒性試験					国内	大正社内資料	評価
4.2.3.2-13	6433	SGL0176 水和物のカニクイザルを用いた4週間反復性試験を含む13週間反復経口投与毒性試験					国内	大正社内資料	評価
<b>4.2.3.3 遺伝毒性試験</b>									
4.2.3.3.1-01	559 (094-099)	SGL0176 水和物の細菌を用いる復帰突然変異試験					国内	大正社内資料	評価
4.2.3.3.1-02	558 (094-098)	SGL0176 水和物のマウスリンフォーマTK 試験 (MLA)					国内	大正社内資料	評価
4.2.3.3.2-01	0598	SGL0176 水和物のラットを用いる小核試験					国内	大正社内資料	評価
4.2.3.3.2-02	0599	SGL0176 水和物のラットを用いるin vivo/in vitro 肝細胞・不定期DNA 合成 (UDS) 試験					国内	大正社内資料	評価
<b>4.2.3.4 がん原性試験</b>									
4.2.3.4.1-01	T20115	SGL0176 水和物のマウスにおける14日間反復経口投与毒性試験				大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.4.1-02	6403	SGL0176 水和物のマウスを用いた13週間反復経口投与による毒性試験(がん原性予備試験)					国内	大正社内資料	評価
4.2.3.4.1-03	6745	Twenty-four-month oral gavage carcinogenicity study of SGL0176 hydrate in mice					国内	大正社内資料	評価
4.2.3.4.1-04	6744	Twenty-four-month oral gavage carcinogenicity study of SGL0176 hydrate in rats					国内	大正社内資料	評価
<b>4.2.3.5 生殖発生毒性試験</b>									
4.2.3.5.1-01	100827	SGL0176 水和物の経口投与によるラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					国内	大正社内資料	評価
4.2.3.5.2-01	200827P	SGL0176 水和物の経口投与によるラットの胚・胎児発生に関する試験の予備試験					国内	大正社内資料	参考
4.2.3.5.2-02	200827	SGL0176 水和物の経口投与によるラットの胚・胎児発生に関する試験					国内	大正社内資料	評価
4.2.3.5.2-03	250827P	SGL0176 水和物の経口投与によるウサギの胚・胎児発生に関する試験の予備試験					国内	大正社内資料	参考

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

添付資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間 開始年月日	試験実施期間 終了年月日	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
4.2.3.5.2-04	250827S	SGL0176 水和物の経口投与によるウサギの胚・胎児発生に関する試験の追加予備試験	██████	██/██/██	██/██/██	██████████	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.5.2-05	250827	SGL0176 水和物の経口投与によるウサギの胚・胎児発生に関する試験	██████	██/██/██	██/██/██	██████████	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.5.3-01	300131	SGL0176 水和物の経口投与によるラットの出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験	██████	██/██/██	██/██/██	██████████	国内	大正社内資料	評価
<b>4.2.3.7 その他の毒性試験</b>									
4.2.3.7.5-01	■433 (094-101)	M2* の細菌を用いる復帰突然変異試験	██████	██/██/██	██/██/██	██████████	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.7.5-02	■436 (094-104)	M17* の細菌を用いる復帰突然変異試験	██████	██/██/██	██/██/██	██████████	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.7.5-03	■434 (094-102)	M2* のマウスリンフォーマTK 試験 (MLA)	██████	██/██/██	██/██/██	██████████	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.7.5-04	■437 (094-105)	M17* のマウスリンフォーマTK 試験 (MLA)	██████	██/██/██	██/██/██	██████████	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.7.7-01	T93238	SGL0176水和物:反復投与によるラットの骨関連パラメータへの影響	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.7.7-02	T93243	SGL0176水和物:反復投与によるイヌの骨関連パラメータへの影響	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.7.7-03	T93307	SGL0176 hydrate: Effects on hormone levels in rats	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.7.7-04	T93309	ラットの腸間膜リンパ節における血管内皮細胞の増殖マーカーの免疫組織化学的検索	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.7.7-05	T93142	SGL0176水和物を雄性ラットに4週間反復経口投与したときのカルシウム代謝に及ぼす影響	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.7.7-06	T92359	SGL0176水和物:ヒト血管内皮細胞を用いた細胞増殖試験	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.7.7-07	T72144	SGL0176水和物のラット単回経口投与における光毒性試験	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.7.7-08	PB01035	SGL0176のラットSGLT1・SGLT2に対する阻害作用―過性発現細胞を用いた検討― (予備検討)	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.7.7-09	P12B0042	SGL0176のイヌSGLT1・SGLT2に対する阻害作用―過性発現細胞を用いた検討― (予備検討)	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.7.7-10	K01269	ラット、イヌ及びマウスにSGL0176水和物を経口投与後の消化管内濃度の予測	██████	██/██/██	██/██/██	大正製薬株式会社	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.7.7-11	8870184	<i>In vitro</i> pharmacology -Study of SGL0176-	██████	██/██/██	██/██/██	██████	国外	大正社内資料	参考
4.2.3.7.7-12	8870196	<i>In vitro</i> pharmacology: Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPase pump -Study of SGL0176-	██████	██/██/██	██/██/██	██████	国外	大正社内資料	参考

\* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

添付資料番号	試験番号	試験名	著者名	掲載誌名
<b>4.3 参考文献</b>				
4.3-01	-	Glucose transport in the renal proximal tubule	Silverman M, Turner RJ	Handbook of Physiology, Renal Physiology. 1992;2017-38
4.3-02	-	The human kidney low affinity Na <sup>+</sup> /glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose	Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA	J Clin Invest. 1994;93:397-404
4.3-03	-	Molecular characteristics of Na <sup>+</sup> -coupled glucose transporters in adult and embryonic rat kidney	You G, Lee WS, Barros EJ, Kanai Y, Huo TL, Khawaja S, et al	J Biol Chem. 1995;270:29365-71
4.3-04	-	Active sugar transport in health and disease	Wright EM, Hirayama BA, Loo DF	J Intern Med. 2007;261:32-43
4.3-05	-	Inhibition of the translocation of GLUT1 and GLUT4 in 3T3-L1 cells by the phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, wortmannin	Clarke JF, Young PW, Yonezawa K, Kasuga M, Holman GD	Biochem J. 1994;300:631-5
4.3-06	-	Establishment of a pancreatic $\beta$ cell line that retains glucose-inducible insulin secretion: special reference to expression of glucose transfer isoforms	Miyazaki J, Araki K, Yamato E, Ikegami H, Asano T, Shibasaki Y, et al	Endocrinology. 1990;127:126-32
4.3-07	-	The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters	Uldry M, Thorens B	Eur J Physiol. 2004;447:480-9
4.3-08	-	Xenobiotic-metabolizing enzymes in human lung	Zhang JY, Wang Y, Prakash C	Curr Drug Metab. 2006;7:939-48
4.3-09	-	Xenobiotic-induced transcriptional regulation of xenobiotic metabolizing enzymes of the cytochrome P450 superfamily in human extrahepatic tissues	Pavek P, Dvorak Z	Curr Drug Metab. 2008;9:129-43
4.3-10	-	Human cytochrome p450 family 4 enzymes: function, genetic variation and regulation	Hsu MH, Savas U, Griffin KJ, Johnson EF	Drug Metab Rev. 2007;39:515-38
4.3-11	-	Determination of mRNA expression of human UDP-glucuronosyltransferases and application for localization in various human tissues by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction	Ohno S, Nakajin S	Drug Metab Dispos. 2009;37:32-40
4.3-12	-	Water pumps	Loo DD, Wright EM, Zeuthen T	J Physiol. 2002;542:53-60
4.3-13	-	The effect of restricted food intake and refeeding on the ovarian follicle population of the pre-puberal Wistar rat	Lintern-Moore S, Everitt AV, Mariana JC, Maulouf P	Reprod Nutr Dev. 1981;21:611-20
4.3-14	-	Effect of restriction in daily feeding periods on reproduction in the female rat	Parshad RK	Acta Physiol Hung. 1990;76:205-9
4.3-15	-	Reduction of glucose availability suppresses pulsatile luteinizing hormone release in female and male rats	Nagatani S, Bucholtz DC, Murahashi K, Estacio MA, Tsukamura H, Foster DL, et al	Endocrinology. 1996;137:1166-70
4.3-16	-	Suppression of luteinizing hormone pulses by restriction of glucose availability is mediated by sensors in the brain stem	Murahashi K, Bucholtz DC, Nagatani S, Tsukahara S, Tsukamura H, Foster DL, et al	Endocrinology. 1996;137:1171-6
4.3-17	-	Histological and biochemical changes in the ovary and uterus of zinc deficient Sprague Dawley rats	Bedwal RS, Verma V, Sinha A, Dewan R, Katoch M	Trace Elements and electrolytes. 1995;12:95-108
4.3-18	-	Chapter 21 Toxic responses of the endocrine system	Capen CC	Casarett and Doull's Toxicology. 7th. 2008.p.807-79
4.3-19	-	Enzootic and epizootic adrenal medullary proliferative disease of rats: influence of dietary factors which affect calcium absorption	Roe FJ, Bär A	Hum Toxicol. 1985;4:27-52
4.3-20	-	Low digestible carbohydrates (polyols and lactose): significance of adrenal medullary proliferative lesions in the rat	Lynch BS, Tischler AS, Capen C, Munro IC, McGirr LM, McClain RM	Regul Toxicol Pharmacol. 1996;23:256-97
4.3-21	-	FDA Briefing Document, Dapagliflozin Tablets, 5 and 10 mg, US Food and Drug Administration, Advisory Committee Meeting	-	-
4.3-22	-	FDA Briefing Document, Invokana (canagliflozin) Tablets, US Food and Drug Administration, Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting	-	-
4.3-23	-	Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats	Han S, Hagan DL, Taylor JR, Xin L, Meng W, Biller SA, et al	Diabetes. 2008;57:1723-29
4.3-24	-	Effect of canagliflozin on renal threshold for glucose, glycemia, and body weight in normal and diabetic animal models	Liang Y, Arakawa K, Ueta K, Matsushita Y, Kuriyama C, Martin T, et al	PLoS One. 2012;7:e30555
4.3-25	-	8. Toxicology of the adrenal gland, Adrenal medulla	Colby HD, Longhurst PA	Endocrine Toxicology. 1992.p.244-53
4.3-26	-	42. Male Reproductive System	Creasy DM, Foster PM	Handbook of Toxicologic Pathology (Volume 2). 2002.p.785-846
4.3-27	-	Neoplastic lesions of questionable significance to humans	Alison RH, Capen CC, Prentice DE.	Toxicol Pathol. 1994;22:179-86
4.3-28	-	A review of drug-induced Leydig cell hyperplasia and neoplasia in the rat and some comparisons with man	Prentice DE, Meikle AW	Hum Exp Toxicol. 1995;14:562-72
4.3-29	-	Rodent Leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology, pathology, mechanisms, and relevance to humans	Cook JC, Klinefelter GR, Hardisty JF, Sharpe RM, Foster PM	Crit Rev Toxicol. 1999; 29:169-261
4.3-30	-	Product Monograph, <sup>®</sup> MULTAQ <sup>®</sup> (Dronedarone Tablets), sanofi-aventis Canada Inc.	-	-
4.3-31	-	Pharmacology review(s), US Food and Drug Administration NDA 22-425. Center For Drug Evaluation and Research	-	-
4.3-32	-	Genetic and environmental influences on lifespan and diseases in Han:Wistar rats	Deerberg F, Rapp K, Rehm S, Pittermann W	Mech Ageing Dev. 1980;14:333-43
4.3-33	-	Human safety risk assessment of lymph node angiomas observed in 2-year carcinogenicity studies in rats	Radi ZA, Morton D	Regul Toxicol Pharmacol. 2012; 64:435-41
4.3-34	-	2. Soft tissue and musculoskeletal system	Mohr U	International classification of rodent tumors part 1: The rat. 1992. p.3-4,19
4.3-35	-	Chapter twelve Tumors, Cardiovascular system Tumors, Cardiovascular system	Squire RA, Goodman DG, Valerio MG, Fredrickson T, Strandberg JD, Levitt MH. et al	Pathology of laboratory animals volume 2. 1978. p.1083-91
4.3-36	-	Mesenteric lymph node hemangiomas of Wistar rats	Reindel JF, Dominick MA, Gough AW	Toxicol Pathol. 1992;20:268-73
4.3-37	-	血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013	血管腫・血管奇形診療ガイドライン作成委員会	-
4.3-38	-	Hemangiosarcoma in rodents: mode-of-action evaluation and human relevance	Cohen SM, Storer RD, Criswell KA, Doerrer NG, Dellarco VL, Pegg DG, et al	Toxicol Sci. 2009;111:4-18
4.3-39	-	第11章 軟部組織	堤 啓	病理組織の見方と鑑別診断 第3版. 1993.p.403-36
4.3-40	-	Mode of action associated with development of hemangiosarcoma in mice given pregabalin and assessment of human relevance	Criswell KA, Cook JC, Wojcinski Z, Pegg D, Herman J, Wesche D, et al	Toxicol Sci. 2012;128:57-71
4.3-41	-	Short German guidelines: angiosarcoma and kaposi sarcoma	Vogt T, Brockmeyer N, Kutzner H, Schofer H	J Dtsch Dermatol Ges. 2008;6 Suppl 1:S19-24

第5部(モジュール5): 臨床試験報告書

添付資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間 開始年月日	試験実施期間 終了年月日	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
5.1 第5部(モジュール5)目次									
-	-	5.1 第5部(モジュール5)目次	-	-	-	-	-	-	-
5.2 全臨床試験一覧表									
-	-	5.2 全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3 臨床試験報告書									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4-01	3471	Validation of an Analytical Method for the Determination of SGL0176 in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry					国内	大正社内資料	評価
5.3.1.4-02	3321	Long-Term Stability Study of SGL0176 in Human Plasma					国内	大正社内資料	評価
5.3.1.4-03	3531	Validation of an Analytical Method for the Determination of SGL0176 Metabolites (M-1, M-2, M-3 and M-17) in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry					国内	大正社内資料	評価
5.3.1.4-04	3331	Long-Term Stability Study of SGL0176 Metabolites (M-1, M-2, M-3 and M-17) in Human Plasma					国内	大正社内資料	評価
5.3.1.4-05	1281	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマスマスペクトロメリーによるヒト血漿中代謝物(5-thio-D-glucose)濃度測定法のバリデーション					国内	大正社内資料	評価
5.3.1.4-06	1321	Long-Term Stability Study of 5-Thio-D-glucose in Human Plasma					国内	大正社内資料	評価
5.3.1.4-07	3481	Validation of an Analytical Method for the Determination of SGL0176 in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry					国内	大正社内資料	評価
5.3.1.4-08	3541	Validation of an Analytical Method for the Determination of SGL0176 Metabolites (M-1, M-2, M-3 and M-17) in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry					国内	大正社内資料	評価
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1-01	TS071-01-1	TS-071の健康成人男性を対象とした第I相臨床試験(単回投与)					国内	大正社内資料	評価
5.3.3.1-02	TS071-01-2	TS-071の健康成人男性を対象とした第I相臨床試験(反復投与)					国内	大正社内資料	評価
5.3.3.1-03	TS071-03-10	TS-071の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験(最終製剤の検討)					国内	大正社内資料	評価
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2-01	TS071-02-2	TS-071の2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験(薬物動態および薬理学の検討)					国内	大正社内資料	評価
5.3.3.2-02	TS071-US101	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Effects of Multiple Escalating Doses of TS-071 in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus				2医療機関(米国)	海外	大正社内資料	参考
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.3-01	TS071-02-10	TS-071の高齢者を対象とした臨床薬理試験					国内	大正社内資料	評価
5.3.3.3-02	TS071-02-6	TS-071の腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験				他5医療機関	国内	大正社内資料	評価
5.3.3.3-03	TS071-03-7	TS-071の肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験				他計5施設	国内	大正社内資料	評価
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4-01	TS071-02-4	TS-071の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験(グリメピリドとの薬物相互作用の検討)					国内	大正社内資料	評価
5.3.3.4-02	TS071-02-5	TS-071の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験(メトホルミンとの薬物相互作用の検討)					国内	大正社内資料	評価
5.3.3.4-03	TS071-02-7	TS-071の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験(ボグリボースとの薬物相互作用の検討)					国内	大正社内資料	評価
5.3.3.4-04	TS071-02-8	TS-071の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験(ピオグリタゾンとの薬物相互作用の検討)					国内	大正社内資料	評価
5.3.3.4-05	TS071-02-9	TS-071の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験(シタグリブテンとの薬物相互作用の検討)					国内	大正社内資料	評価
5.3.3.4-06	TS071-03-9	TS-071の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験(ミグリトールとの薬物相互作用の検討)					国内	大正社内資料	評価
5.3.3.4-07	TS071-03-6	TS-071の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験(フロセミドとの薬物相互作用の検討)					国内	大正社内資料	評価
5.3.3.4-08	TS071-03-8	TS-071の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験(ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用の検討)					国内	大正社内資料	評価
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5-01	TS071-CTD-P01	TS-071の申請時における統合解析(PPK)①		-	-	大正製薬株式会社	-	大正社内資料	評価
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.1-01	TS071-02-11	TS-071の健康成人を対象としたQT/QTc評価試験					国内	大正社内資料	評価

第5部(モジュール5): 臨床試験報告書

添付資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間 開始年月日	試験実施期間 終了年月日	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
<b>5.3.5 有効性及び安全性試験報告書</b>									
<b>5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書</b>									
5.3.5.1-01	TS071-02-1	TS-071の2型糖尿病患者を対象とした第II相二重盲検比較試験(探索的試験)	■■■■	■■/■■	■■/■■	■■■■ 他 39医療機関	国内	大正社内資料	評価
5.3.5.1-02	TS071-02-3	TS-071の2型糖尿病患者を対象とした第II相二重盲検比較試験(用量反応性の検証的検討)	■■■■	■■/■■	■■/■■	■■■■ 他 40医療機関	国内	大正社内資料	評価
5.3.5.1-03	TS071-03-5	TS-071の2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験(プラセボ対照二重盲検群間比較試験)	■■■■	■■/■■	■■/■■	■■■■ 他 計 23医療機関	国内	大正社内資料	評価
5.3.5.1-04	TS071-03-1	TS-071の2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験(グリメピリドとの併用長期投与)	■■■■	■■/■■	■■/■■	■■■■ 他 計 46医療機関	国内	大正社内資料	評価
5.3.5.1-05	TS071-03-4	TS-071の腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験(長期投与)	■■■■	■■/■■	■■/■■	■■■■ 他 計 36医療機関	国内	大正社内資料	評価
<b>5.3.5.2 非対照試験報告書</b>									
5.3.5.2-01	TS071-03-3	TS-071の2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験(単剤長期投与)	■■■■	■■/■■	■■/■■	■■■■ 他 計 50施設	国内	大正社内資料	評価
5.3.5.2-02	TS071-03-2	TS-071の2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験(経口血糖降下薬との併用長期投与)	■■■■	■■/■■	■■/■■	■■■■ 他 計 68医療機関	国内	大正社内資料	評価
<b>5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書</b>									
5.3.5.3-01	TS071-CTD-S01	TS-071の申請時における統合解析(安全性)①	■■■■	-	-	大正製薬株式会社	-	大正社内資料	評価
5.3.5.3-02	TS071-CTD-S03	TS-071の申請時における統合解析(安全性)③	■■■■	-	-	大正製薬株式会社	-	大正社内資料	評価
5.3.5.3-03	TS071-CTD-E01	TS-071の申請時における統合解析(有効性)①	■■■■	-	-	大正製薬株式会社	-	大正社内資料	評価
<b>5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録</b>									
<b>5.3.7.1 有効性を検討した臨床試験の症例一覧表</b>									
5.3.7.1-01	TS071-02-1	有効性を検討した臨床試験の症例一覧表(TS071-02-1)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.1-02	TS071-02-3	有効性を検討した臨床試験の症例一覧表(TS071-02-3)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.1-03	TS071-03-5	有効性を検討した臨床試験の症例一覧表(TS071-03-5)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.1-04	TS071-03-1	有効性を検討した臨床試験の症例一覧表(TS071-03-1)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.1-05	TS071-03-4	有効性を検討した臨床試験の症例一覧表(TS071-03-4)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.1-06	TS071-03-3	有効性を検討した臨床試験の症例一覧表(TS071-03-3)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.1-07	TS071-03-2	有効性を検討した臨床試験の症例一覧表(TS071-03-2)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
<b>5.3.7.2 有害事象が観察された症例の一覧表</b>									
5.3.7.2-01	TS071-01-1	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-01-1)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-02	TS071-01-2	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-01-2)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-03	TS071-03-10	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-03-10)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-04	TS071-02-2	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-02-2)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-05	TS071-US101	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-US101)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-06	TS071-02-6	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-02-6)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-07	TS071-02-4	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-02-4)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-08	TS071-02-5	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-02-5)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-09	TS071-02-7	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-02-7)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-10	TS071-02-8	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-02-8)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-11	TS071-03-9	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-03-9)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-12	TS071-02-11	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-02-11)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-13	TS071-02-1	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-02-1)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-14	TS071-02-3	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-02-3)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-15	TS071-03-5	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-03-5)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-16	TS071-03-1	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-03-1)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-17	TS071-03-4	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-03-4)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-18	TS071-03-3	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-03-3)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-19	TS071-03-2	有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-03-2)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
<b>5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表</b>									
5.3.7.3-01	TS071-02-3	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-02-3)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.3-02	TS071-03-5	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表(TS071-03-5)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

添付資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間 開始年月日	試験実施期間 終了年月日	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
5.3.7.3-03	TS071-03-1	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (TS071-03-1)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.3-04	TS071-03-4	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (TS071-03-4)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.3-05	TS071-03-3	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (TS071-03-3)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.3-06	TS071-03-2	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (TS071-03-2)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
<b>5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表</b>									
5.3.7.4-01	TS071-01-1	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-01-1)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-02	TS071-01-2	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-01-2)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-03	TS071-03-10	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-03-10)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-04	TS071-02-2	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-02-2)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-05	TS071-US101	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-US101)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-06	TS071-02-10	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-02-10)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-07	TS071-02-6	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-02-6)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-08	TS071-03-7	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-03-7)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-09	TS071-02-4	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-02-4)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-10	TS071-02-5	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-02-5)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-11	TS071-02-7	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-02-7)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-12	TS071-02-8	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-02-8)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-13	TS071-02-9	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-02-9)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-14	TS071-03-9	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-03-9)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-15	TS071-03-6	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-03-6)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-16	TS071-03-8	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-03-8)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-17	TS071-02-11	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-02-11)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-18	TS071-02-1	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-02-1)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-19	TS071-02-3	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-02-3)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-20	TS071-03-5	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-03-5)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-21	TS071-03-1	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-03-1)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-22	TS071-03-4	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-03-4)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-23	TS071-03-3	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-03-3)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-24	TS071-03-2	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (TS071-03-2)	-	-	-	-	-	大正社内資料	評価
<b>5.3.7.5 臨床検査値の変動図</b>									
5.3.7.5-01	TS071-CTD-S02	TS-071の申請時における統合解析(安全性)②	██████	-	-	大正製薬株式会社	-	大正社内資料	評価

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

添付資料番号	試験番号	試験名	著者名	掲載誌名
<b>5.4 参考文献</b>				
5.4-01	-	Glucose transport in the renal proximal tubule	Silverman M, Turner RJ	Handbook of Physiology, Renal Physiology. 1992;8:2017-38
5.4-02	-	The human kidney low affinity Na <sup>+</sup> /glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose	Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA	J Clin Invest. 1994;93:397-404
5.4-03	-	Molecular characteristics of Na <sup>+</sup> -coupled glucose transporters in adult and embryonic rat kidney	You G, Lee WS, Barros EJ, Kanai Y, Huo TL, Khawaja S, et al	J Biol Chem. 1995;270:29365-71
5.4-04	-	Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria	Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheimer R, Eggert P, Bald M, et al	J Am Soc Nephrol. 2003;14:2873-82
5.4-05	-	平成19年国民健康・栄養調査結果の概要について。平成20年12月25日	厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室	-
5.4-06	-	糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告	清野 裕, 南條 輝志男, 田嶋 尚子, 門脇 孝, 柏木 厚典, 荒木 栄一, ほか: 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会	糖尿病. 2010;53:450-67
5.4-07	-	糖尿病治療ガイド 2012-2013	日本糖尿病学会	-
5.4-08	-	Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes: 8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS)	Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Yamamoto T, Sone H, Ohashi Y, et al: Japan Diabetes Complications Study Group	Diabetologia. 2011;54:2288-94
5.4-09	-	Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS)	Katayama S, Moriya T, Tanaka S, Tanaka S, Yajima Y, Sone H, et al: Japan Diabetes Complications Study Group	Diabetologia. 2011;54:1025-31
5.4-10	-	Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS)	Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, et al: Japan Diabetes Complications Study Group	J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:3448-56
5.4-11	-	科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010	日本糖尿病学会	-
5.4-12	-	The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus	The Diabetes Control and Complications Trial Research Group	N Engl J Med. 1993;329:977-86
5.4-13	-	Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group	Lancet. 1998;352:837-53
5.4-14	-	Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study	Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al	Diabetes Res Clin Pract. 1995;28:103-17
5.4-15	-	Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study	Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyörälä K; DECODE Study Group; European Diabetes Epidemiology Group	Diabetologia. 2004;47:2118-28
5.4-16	-	Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study	Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A	Diabetes Care. 1999;22:920-4
5.4-17	-	糖尿病治療のエッセンス 2012年版	日本糖尿病対策推進会議	-
5.4-18	-	Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes	Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI	JAMA 2010;303:1410-8
5.4-19	-	Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy	Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al	N Engl J Med. 2006;355:2427-43
5.4-20	-	ビグアナイド薬の適正使用に関するRecommendation. 2012年2月1日	ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会	日本糖尿病学会ホームページ
5.4-21	-	Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROActive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial	Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al	Lancet. 2005;366:1279-89
5.4-22	-	Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis	Loke YK, Singh S, Furberg CD	CMAJ. 2009;180:32-9
5.4-23	-	Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study	Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderston M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, et al	Diabetes Care. 2011;34:916-22
5.4-24	-	Risk of bladder cancer in people with diabetes treated with pioglitazone in France: a group study on SNIRAM and PMSI data. 07/06/2011	Caisse nationale de l'assurance maladie	-
5.4-25	-	Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia	Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C	Diabetes Care. 2000;23:202-7
5.4-26	-	「インクレチン (GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬) の適正使用に関する委員会」から。2011年9月29日	インクレチン (GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬) の適正使用に関する委員会	日本糖尿病学会ホームページ
5.4-27	-	CoDiCデータ解析からみた糖尿病専門施設における治療実態	小林 正, 山崎 勝也, 金塚 東: 糖尿病データマネジメント研究会	糖尿病診療マスター. 2006;4:751-5
5.4-28	-	Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus	Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA	Curr Diab Rep. 2012;12:230-8
5.4-29	-	SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects	Ferrannini E, Solini A	Nat Rev Endocrinol. 2012;8:495-502
5.4-30	-	経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン。平成22年7月9日薬食審査発0709 第1号	-	-
5.4-31	-	開発段階における経口固形製剤 (通常製剤) の製剤変更時のバイオアベイラビリティ評価試験について	村主 教行, 石川 英司, 大河内 一宏, 山原 弘, 田村 繁樹, 濱浦 健司, ほか	医薬品研究 2006;37:381-91
5.4-32	-	経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン。平成18年11月24日薬食審査発第1124004号	-	-
5.4-33	-	含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン。平成18年11月24日薬食審査発第1124004号	-	-
5.4-34	-	後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン。平成24年2月29日薬食審査発0229第10号	-	-
5.4-35	-	薬物相互作用の検出方法について。平成13年6月4日薬食審査発813号	-	-
5.4-36	-	Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: The Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design. Baseline analysis and three year-interim report	Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T; JDC Study Group	Horm Metab Res. 2002;34:509-15
5.4-37	-	Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: Metabolism and clinical practice	Abe M, Okada K, Soma M	Curr Drug Metab. 2011;12:57-69
5.4-38	-	Forxiga (Dapagliflozin) Summary of Product Characteristics (SmPC)	Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca	-

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

添付資料番号	試験番号	試験名	著者名	掲載誌名
5.4-39	-	Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan	Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S	Arch Intern Med. 2006;166:1871-7
5.4-40	-	Background document: Dapagliflozin, US Food and Drug Administration, Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee	-	-
5.4-41	-	A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) . An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes	Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, et al	Diabetes Care. 2002;25:1737-43
5.4-42	-	The natural course of $\beta$ -cell function in nondiabetic and diabetic individuals: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study	Festa A, Williams K, D'Agostino R Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM	Diabetes. 2006;55:1114-20
5.4-43	-	Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study	Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al	BMJ. 2000;321:405-12
5.4-44	-	Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin	Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al	J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:1020-31
5.4-45	-	テネリア錠20 mgに関する資料 2.7.4 臨床的安全性。(申請資料概要)	-	-
5.4-46	-	スイニー錠100 mgに関する資料 2.7.4 臨床的安全性。(申請資料概要)	-	-
5.4-47	-	Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials	Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al	Lancet. 2009;373:1765-72
5.4-48	-	Assessment report: Forxiga, EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)	-	-
5.4-49	-	10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes	Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA	N Engl J Med 2008; 359: 1577-89
5.4-50	-	非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価。平成21年10月23日薬食審査発1023第1号	-	-
5.4-51	-	Potential of 5-thio-D-glucose as an agent for controlling male fertility	Davies AG, Meanock SJ	Arch Androl. 1981; 7: 153-8
5.4-52	-	Lilly lecture 1987. The triumvirate: $\beta$ -cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM	DeFronzo RA	Diabetes. 1988;37:667-87
5.4-53	-	Guidance for industry. Diabetes mellitus-evaluation of cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. FDA. December 2008	-	-
5.4-54	-	Guidance for industry. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. FDA. July 2009	-	-
5.4-55	-	Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study	Hulhoven R, Rosillon D, Letiexhe M, Meeus MA, Daoust A, Stockis A	Eur J Clin Pharmacol. 2007;63:1011-7
5.4-56	-	Randomized, double-blind, crossover study to investigate the effect of Rivaroxaban on QT-interval prolongation	Kubitza D, Mueck W, Becka M	Drug Saf. 2008;3:67-77
5.4-57	-	Sodium-glucose cotransport inhibition with Dapagliflozin in type 2 diabetes	List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT	Diabetes Care. 2009;32:650-7
5.4-58	-	致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について。平成7年5月24日付薬審第592号	-	-
5.4-59	-	A study of Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment	Wilding JP, Norwood P, Tjoen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT	Diabetes Care. 2009;32:1656-62

## 添付しない資料一覧

### 第3部(モジュール3):品質に関する文書

3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性
3.2.P.4.6	新規添加剤
3.2.P.6	標準品又は標準物質
3.2.A.1	製造施設及び設備
3.2.A.3	新規添加剤
3.2.R	各極の要求資料

### 第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

4.2.2.5	排泄
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

### 第5部(モジュール5):臨床試験報告書

5.3.1.1	バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.4	その他の試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書