ルセフィ錠 2.5mg
ルセフィ錠　5mg
ルセフィ OD フィルム 2.5mg
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出来ません。

大正製薬株式会社

ルセフィ錠 2.5 mg
ルセフィ錠 5 mg
ルセフィ OD フィルム 2.5 mg
（小児用法追加）

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及び開発の経緯 3

図

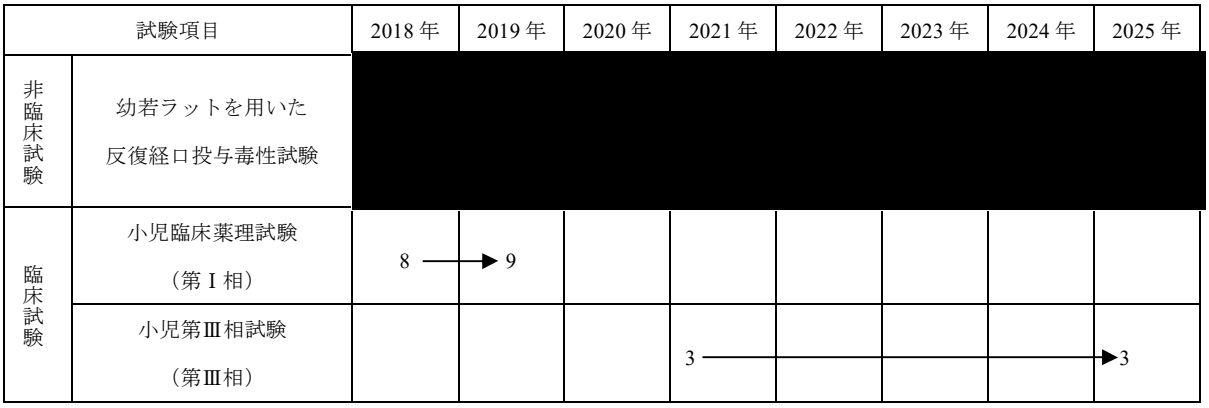
図 1.5-1 開発の経緯図 3

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg 及びルセフィ OD フィルム 2.5 mg はルセオグリフロジン水和物を有効成分とする 2 型糖尿病の治療薬である。ルセフィ錠は 2014 年 3 月に、ルセフィ OD フィルムは 2022 年 2 月に、いずれも成人を対象とした用法で承認を取得しており、本申請は小児に対する用法追加のための製造販売承認事項一部変更承認申請である。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯は、「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」（平成 13 年 6 月 21 日、医薬審発第 899 号）の別紙 2 の 5（1）項の記述に基づき、当該内容を第 2 部（5）に記載した。

本申請に関する開発の経緯を図 1.5-1 に示す。



数字は開始月、終了月を示す

図 1.5-1　開発の経緯図

ルセフィ錠 2.5 mg
ルセフィ錠 5 mg
ルセフィ OD フィルム 2.5 mg
（小児用法追加）

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

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

ルセオグリフロジン水和物は、成人における 2 型糖尿病を適応として、2014 年 3 月に本邦で承認され、2025 年 3 月現在、タイ、マレーシア、フィリピン、ベトナム及び EAEU（ロシア、ベラルーシ、キルギス）の 7 カ国で承認されている。

2025 年 3 月現在、小児における用法で承認されている国又は地域はない。

1.6.2　外国での開発状況

2025 年 3 月現在、外国において開発している国又は地域はない。

ルセフィ錠 2.5 mg
ルセフィ錠 5 mg
ルセフィ OD フィルム 2.5 mg
（小児用法追加）

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

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表 3

1.7　同種同効品一覧表

本剤と同様の作用機序を有するSGLT2阻害薬について、本邦で小児の2型糖尿病の適応を取得したものはない。そのため、本邦で小児の2型糖尿病の適応を有する経口血糖降下薬であるアマリール錠及びメトグルコ錠を、本剤の同種同効品として表1.7-1に記載した。

表1.7-1　同種同効品一覧表

	申請品目	同種同効品(1)	同種同効品(2)
販売名	ルセフィ錠2.5 mg ルセフィ錠5 mg ルセフィODフィルム2.5 mg	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	メトグルコ錠250 mg メトグルコ錠500 mg
一般名	ルセオグリフロジン水和物	グリメピリド	メトホルミン塩酸塩
会社名	大正製薬株式会社	サノフィ株式会社	住友ファーマ株式会社
効能又は効果	2型糖尿病	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。）	○2型糖尿病 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 以下、略
用法及び用量	通常、成人・小児とも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。	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。	〈2型糖尿病〉 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。 通常、10歳以上の小児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500～1,500 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2,000 mgまでとする。 以下、略
添付文書改訂日	—	2024年3月改訂（第2版）	2023年11月改訂（第5版）

＊2024年３月改訂（第２版）
2021年11月改訂（第１版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
873961

貯　　法：室温保存
有効期間：３年

スルホニルウレア系経口血糖降下剤
日本薬局方　グリメピリド錠
劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

アマリール®0.5mg錠
アマリール®1mg錠
アマリール®3mg錠
Amaryl® Tablets

	アマリール0.5mg錠	アマリール１mg錠	アマリール３mg錠
承認番号	22100AMX02339	21100AMZ00635	21100AMZ00636
販売開始	2010年６月	2000年４月	2000年４月

AMTeL03

Amaryl®
sanofi

1. 警告
重篤かつ遷延性の低血糖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。［8.1、11.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 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、ブリットル型糖尿病等）の患者［インスリンの適用である。］
2.2 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。］［9.2.1、9.3.1、11.1.1 参照］
2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者［インスリンの適用である。］
2.4 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。］［11.1.1 参照］
2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.6 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

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	アマリール 0.5mg錠	アマリール 1mg錠	アマリール 3mg錠
有効成分（1錠中）	日局グリメピリド 0.5mg	日局グリメピリド 1mg	日局グリメピリド 3mg
添加剤	乳糖水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄	乳糖水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	アマリール 0.5mg錠	アマリール 1mg錠	アマリール 3mg錠
色・剤形	白色・裸錠	淡紅色・裸錠（割線入り）	微黄白色・裸錠（割線入り）
外　形			
直径(mm)	4.5	6.0	8.0
厚さ(mm)	2.0	2.2	2.6
重量(g)	0.0425	0.085	0.17
識別コード	NM	NMK	NMN

4. 効能又は効果
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。）

6. 用法及び用量
通常、グリメピリドとして１日0.5～１mg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１～４mgで、必要に応じて適宜増減する。
なお、１日最高投与量は６mgまでとする。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤の使用にあたっては、患者及びその家族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。［1.、9.1.1、11.1.1 参照］
8.2 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。
8.3 重篤かつ遷延性の低血糖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。［11.1.1 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態
・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・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
・高齢者
［8.1、11.1.1 参照］

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者
投与しないこと。低血糖を起こすおそれがある。［2.2、11.1.1 参照］
9.2.2 腎機能障害のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）
低血糖を起こすおそれがある。［11.1.1 参照］

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者
投与しないこと。低血糖を起こすおそれがある。［2.2、11.1.1 参照］
9.3.2 肝機能障害のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）
低血糖を起こすおそれがある。［11.1.1 参照］

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[2.5 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳を継続する場合、児の低血糖の症状について観察を十分に行うこと。本剤のヒト母乳への移行性及び乳汁産生への影響は不明である。動物実験(ラット)において、母乳への移行が認められている。また、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。

9.7 小児等

9.7.1 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。[11.1.1、16.1.3、17.2.1 参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は9歳未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。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。[11.1.1 参照]

10. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素CYP2C9により代謝される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤　等	低血糖症状が起こることがある。 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。	血糖降下作用が増強される。
プロベネシド		腎排泄抑制により血糖降下作用が増強される。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		肝代謝抑制により血糖降下作用が増強される。
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により血糖降下作用が増強される。
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により、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。
アリール酢酸系消炎剤 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 ロルノキシカム　等		
β-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により血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制により血糖降下作用が増強される。
クラリスロマイシン	低血糖症状が起こることがある。 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。	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、腎排泄抑制により血糖降下作用が増強される。
クロラムフェニコール		肝代謝抑制により血糖降下作用が増強される。
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り血糖降下作用が増強される。
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、腎排泄抑制により血糖降下作用が増強される。
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により血糖降下作用が増強される。
シベンゾリンコハク酸塩 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によると考えられる血糖降下作用の増強のおそれがある。
アドレナリン	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。 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。	末梢でのブドウ糖の取り込み抑制、肝臓での糖新生促進により血糖降下作用が減弱される。
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により血糖降下作用が減弱される。
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により血糖降下作用が減弱される。
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、肝機能の変化等によると考えられる血糖降下作用の減弱のおそれがある。
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により血糖降下作用が減弱される。
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により血糖降下作用が減弱される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン	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。 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。	肝代謝促進（CYP誘導）により血糖降下作用が減弱される。
ニコチン酸		肝臓でのブドウ糖の同化抑制により血糖降下作用が減弱される。
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により血糖降下作用が減弱される。
フェニトイン		インスリンの分泌阻害により血糖降下作用が減弱される。
プセレリン酢酸塩		機序不明 プ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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（4.08%）

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。

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糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

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。［1.、2.2、2.4、8.1、8.3、9.1.1、9.2.1、9.2.2、9.3.1、9.3.2、9.7.1、9.8、13.1参照］

11.1.2 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少（いずれも頻度不明）

11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、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。

11.1.4 再生不良性貧血（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
血　液	白血球減少、貧血	
肝　臓	AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
腎　臓	BUN上昇	
消化器	嘔気、嘔吐、心窩部痛、下痢、腹部膨満感	便秘、腹痛
過敏症	発疹、そう痒感等	光線過敏症
精神神経系	めまい	頭痛
その他	血清カリウム上昇・ナトリウム低下等の電解質異常	味覚異常、CK上昇、浮腫、倦怠感、脱毛、一過性視力障害

13. 過量投与

13.1 症状

低血糖が起こることがある。［11.1.1 参照］

13.2 処置

13.2.1 飲食が可能な場合

ブドウ糖（5～15g）又は10～30g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。

13.2.2 意識障害がある場合

ブドウ糖液（50%20mL）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。

13.2.3 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 スルホニルウレア系薬剤（トルブタミド1日1.5g）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。

15.1.2 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

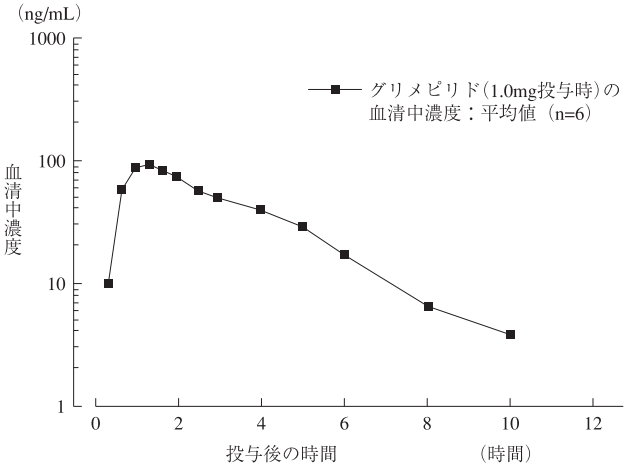
イヌを用いた慢性毒性試験において、最高用量の320mg/kg投与群の雌雄各1例に白内障を認めた。ウシの水晶体を用いた*in vitro*試験とラットを用いた検討結果では、白内障を発症させる作用や発症増強作用の可能性は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子6例に本剤1mgを朝食直前に単回経口投与したときのグリメピリドの血清中濃度推移、及び薬物動態学的パラメータを示す[1]。



血清中濃度パラメータ

T_{max}	C_{max}（平均±SD）	半減期
1.33時間	103.5±29.1ng/mL	1.47時間

16.1.2 反復投与

インスリン非依存型糖尿病患者9例に本剤0.5mgもしくは1mgを1日1回7日間朝食前に連続投与したとき、初回及び最終回投与時のグリメピリドの薬物動態学的パラメータに差は認められなかった[2]。

16.1.3 2型糖尿病患者（小児及び成人）における薬物動態

国内の小児2型糖尿病患者及び成人2型糖尿病患者［解析対

象集団136例（小児31例及び成人105例）、血清中濃度517点］を対象に、0.5～6 mg/日の用量で、一定用量を2週間以上投与した任意の時点で母集団薬物動態解析を行った。
その結果、グリメピリドの消失プロファイルは1-コンパートメントモデルによくフィットした。共変量の検討を行った結果、最終モデルに反映される影響因子はなかった。最終モデルから得られた母集団のパラメータはCL/Fが1.56L/h、Vss/Fが6.84Lであった。母集団モデルを用いて推定したパラメータを以下に示す。小児及び成人患者の推定パラメータは同様の値であった。［9.7.1 参照］

母集団モデルを用いて推定した薬物動態パラメータ

2型糖尿病患者	CL/F（L/h）（平均±SD）	Vss/F（L）（平均±SD）	$t_{1/2}$（h）（平均±SD）
小児（9～16歳）	1.79±0.77	6.84±0.09	3.15±1.38
成人（17歳以上）	1.64±0.59	6.83±0.11	3.30±1.60

CL/F：見かけのクリアランス、Vss/F：見かけの分布容積

16.2 吸収
外国人12例に本剤1 mgをクロスオーバー法にて単回経口投与及び静脈内投与した時、それぞれのAUCの比から得られたバイオアベイラビリティーはほぼ100%であり、消化管からの吸収は良好であると考えられた[3]。

16.4 代謝
16.4.1 代謝酵素
本剤は、主に肝代謝酵素CYP2C9の関与により、シクロヘキシル環メチル基の水酸化を受ける[4]。
（参考）
ラット肝細胞分画を用いて代謝酵素を検討した結果、グリメピリドは主にCYP2Cサブファミリーの関与によりシクロヘキシル環メチル基の水酸化を受け、引き続いてサイトゾールの酵素によってカルボン酸体に変換されることが示唆された[5]。

16.5 排泄
健康成人男子6例に本剤1 mgを朝食直前に単回経口投与したとき、血清中にはグリメピリド及び代謝物が、尿中には代謝物のみが検出された。この代謝物は、シクロヘキシル環のメチル基の水酸化体及びカルボン酸体で、投与後24時間までに投与量の44.9%が尿中に排泄された[1]。
外国人3例に^{14}C-グリメピリドを単回経口投与した時、投与後168時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与量の57.5%及び35.0%が排泄された[6]。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国内第3相プラセボ対照二重盲検比較試験
食事療法のみにて治療中で、HbA1c（JDS値）が7.0%以上の成人NIDDM患者（±0.5%以内の変動で安定）を対象に、本剤1～4 mg/日又はプラセボを12週間経口投与した結果、改善率（HbA1c（JDS値）が1.0%以上低下した症例）は67.6%（25/37例）であった。また、HbA1c（JDS値）は本剤投与群で8.26%から6.94%に低下し、プラセボ投与群で8.24%から8.40%に上昇した。
副作用発現割合は、本剤投与群で27.0%（10/37例）、プラセボ投与群で20.0%（8/40例）であり、本剤投与群での主な副作用は、γ-GTP増加（3例）及びALT増加（2例）であった[7]。
17.1.2 国内第3相二重盲検比較試験
グリベンクラミド7.5mg/日以上の投与を受けているにもかかわらず、HbA1c（JDS値）が8.0%以上のNIDDM患者（±0.5%以内の変動で安定）を対象に、本剤4～6 mg/日を用量漸増法にて28週間経口投与した結果、改善率（HbA1c（JDS値）が1.0%以上低下した症例）は7.6%（12/158例）であった。また、HbA1c（JDS値）は9.66%から9.93%と0.27%上昇した。副作用発現割合は、本剤投与群で19.6%（31/158例）であり、主な副作用は、LDH増加（7例）、γ-GTP増加（6例）、AST増加（5例）、ALT増加（4例）であった[8]。

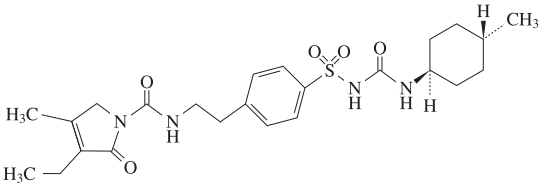
17.2 製造販売後調査等
17.2.1 国内小児製造販売後臨床試験
食事療法・運動療法にて治療中の小児2型糖尿病患者（9～16歳）35例を対象に、本剤0.5～6 mg/日を用量漸増法にて12～28週間経口投与した非盲検非対照試験において、投与開始時から最終観察時のHbA1c（JDS値）は、試験前本剤未治療の小児患者（10例）では8.24%から7.61%へ、試験前に本剤2 mg/日以下で治療していた小児患者（25例）では8.27%から7.94%へ低下の傾向が認められた。
なお、服薬不良又は維持用量の投与期間不足の症例が5例（未治療3例、既治療2例）含まれていた。投与終了時の維持用量は0.5mg/日4例、1 mg/日13例、2 mg/日6例、4 mg/日6例、6 mg/日6例であった（ITTpopulation）。副作用発現割合は、11.4%（4/35例）で、低血糖（3例）及び蛋白尿（1例）であった。［9.7.1 参照］

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
本剤は主に膵β細胞の刺激による内因性インスリン分泌の促進（膵作用）により、血糖降下作用を発現するものと考えられる。また、*in vitro*試験において糖輸送担体の活性化等の関与が示されている。

18.2 薬理作用
18.2.1 血糖降下作用及びインスリン分泌作用
健康成人男子9例に本剤1 mgを朝食直前に単回投与した時、プラセボ投与時と比べ、朝食後の血中グルコース濃度は本剤投与時において有意に低下した。
この時の血清中インスリン濃度のC_{max}は、プラセボ投与時と比べ本剤投与時では有意差は認められなかったが、朝食後4時間までのAUCはプラセボ投与時と比べ有意に増加した[9]。
ウサギ、ラット、イヌを用いた経口投与試験において、本剤の血糖降下作用は投与1時間後から認められた。
グリベンクラミドとの比較では同等もしくはそれ以上の血糖降下作用を示した[10]。
ラットβ細胞腫を用いた*in vitro*試験で、β細胞上のSU剤レセプターに対してグリメピリドはグリベンクラミドに比して1/5の結合親和性を示した[11]。
18.2.2 インスリン作用の増強
人工膵島を用いたイヌ正常血糖インスリンクランプ試験で、本剤の投与により末梢組織での糖取り込み促進と、肝糖処理能の増加を認めた[12, 13]。また、本剤はインスリン抵抗性KK-Ayマウスへの長期経口投与により、高血糖及び高インスリン血症を改善した[14]。
筋肉・脂肪細胞を用いた*in vitro*試験において、糖輸送担体の活性化や糖輸送の増加等の機序による膵外作用の関与が報告されている[15]。

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：グリメピリド（Glimepiride）
化学名：1-(4-|2-[(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carbonyl)amino]ethyl| phenylsulfonyl)-3-(*trans*-4-methylcyclohexyl)urea
分子式：$C_{24}H_{34}N_4O_5S$
分子量：490.62
性状：本品は白色の結晶性の粉末である。
本品はジクロロメタンに溶けにくく、メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



＊22. 包装

〈アマリール0.5mg錠〉

100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
700錠［14錠（PTP）×50］

〈アマリール 1 mg錠〉

100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
500錠（瓶、バラ）
700錠［14錠（PTP）×50］
1000錠［10錠（PTP）×100］

〈アマリール 3 mg錠〉

100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
700錠［14錠（PTP）×50］

23. 主要文献

1）中島光好　他：臨床医薬. 1993;9(3):503-22
2）加来浩平　他：臨床医薬. 1993;9(4):795-807
3）Badian M, et al.：Drug Metabol Drug Interact. 1994;11:331-9
4）Niemi M, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2002;72:326-32
5）Yamazaki H, et al.：Arzneim-Forsch/Drug Res. 1993;43:1317-21
6）Eckert H G, et al.：基礎と臨床. 1993;27(5):1493-524
7）豊田隆謙　他：臨床医薬. 1997;13(17):4457-78
8）兼子俊男　他：臨床医薬. 1997;13(17):4479-511
9）中島光好　他：臨床医薬. 1993;9(3):535-48
10）Geisen K：Arzneim-Forsch/Drug Res. 1988;38:1120-30
11）社内資料：ラットβ細胞腫を用いたSU剤レセプターへの結合親和性（1999年 9 月22日承認、申請資料概要ホ. Ⅰ.2.(1)3)）
12）久保田昌詞　他：糖尿病. 1995;38(6):447-53
13）久保田昌詞　他：糖尿病. 1992;35 Suppl.1:204
14）Müler G, et al.：Diabetes Res Clin Pract. 1995;28 Suppl:S115-37
15）Müler G, et al.：Diabetes. 1993;42:1852-67

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番 2 号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

**2023年11月改訂（第５版）
*2022年９月改訂（第４版、効能変更、用法変更、用量変更）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
873962

	錠250mg	錠500mg
承認番号	22200AMX00234	22400AMX01367
販売開始	2010年５月	2013年８月

ビグアナイド系経口血糖降下剤

日本薬局方 メトホルミン塩酸塩錠

劇薬
処方箋医薬品注)

メトグルコ®錠250mg
メトグルコ®錠500mg

METGLUCO® Tablets

貯法：室温保存
有効期間：３年
注）注意−医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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。[2.1、2.3、8.1、9.2、9.3、11.1.1参照]

1.2 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。[8.1、9.2、9.3、9.8、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 次に示す患者[乳酸アシドーシスを起こしやすい。][1.1、8.1、11.1.1参照]
- 乳酸アシドーシスの既往のある患者
- 重度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m^{2}未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）[9.2.1参照]
- 重度の肝機能障害のある患者[9.3.1参照]
- 心血管系、肺機能に高度の障害（ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等）のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者[嫌気的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]
- 脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者（下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者等）
- 過度のアルコール摂取者[10.1参照]

2.2 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である。]

2.3 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。][1.1、8.1、11.1.1参照]

2.4 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。][11.1.2参照]

* **2.5** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[8.6、9.4、9.5参照]

2.6 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	メトグルコ錠250mg	メトグルコ錠500mg
有効成分	1錠中日局メトホルミン塩酸塩250mg	1錠中日局メトホルミン塩酸塩500mg
添加剤	ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、マクロゴール6000、タルク	ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、マクロゴール6000、タルク

3.2 製剤の性状

販売名	メトグルコ錠250mg			メトグルコ錠500mg			
色・剤形	白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠			白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠			
外形							
大きさ	直径（mm）	厚さ（mm）	重さ（mg）	長径（mm）	短径（mm）	厚さ（mm）	重さ（mg）
	約9.1	約4.1	約271	約15.8	約7.3	約5.7	約538
識別コード	DS271			DS272			

*4. 効能又は効果

○2型糖尿病
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。
⑴食事療法・運動療法のみ
⑵食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

○多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激
ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。

*5. 効能又は効果に関連する注意

〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

5.1 糖尿病を合併する多嚢胞性卵巣症候群の患者では糖尿病の治療を優先すること。

〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発〉

5.2 ゴナドトロピン製剤を除く排卵誘発薬で十分な効果が得られない場合に本剤の併用を考慮すること。

*6. 用法及び用量

〈2型糖尿病〉

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mg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750～1,500mg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2,250mgまでとする。

通常、10歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として1日500mg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500～1,500mg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2,000mgまでとする。

〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発〉

他の排卵誘発薬との併用で、通常、メトホルミン塩酸塩として500mgの1日1回経口投与より開始する。患者の忍容性を確認しながら増量し、1日投与量として1,500mgを超えない範囲で、

1日2〜3回に分割して経口投与する。なお、本剤は排卵までに中止する。

〈多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

他の卵巣刺激薬との併用で、通常、メトホルミン塩酸塩として500mgの1日1回経口投与より開始する。患者の忍容性を確認しながら増量し、1日投与量として1,500mgを超えない範囲で、1日2〜3回に分割して経口投与する。なお、本剤は採卵までに中止する。

7. 用法及び用量に関連する注意

中等度の腎機能障害のある患者(eGFR 30mL/min/1.73m^{2}以上60mL/min/1.73m^{2}未満)では、メトホルミンの血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性があるため、以下の点に注意すること。特に、eGFRが30mL/min/1.73m^{2}以上45mL/min/1.73m^{2}未満の患者には、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すること。[8.1、9.2.2、11.1.1、16.6.1参照]

・投与は、少量より開始すること。
・投与中は、より頻回に腎機能(eGFR等)を確認するなど慎重に経過を観察し、投与の適否及び投与量の調節を検討すること。
・効果不十分な場合は、メトホルミン塩酸塩として1日最高投与量を下表の目安まで増量することができるが、効果を観察しながら徐々に増量すること。また、投与にあたっては、1日量を1日2〜3回分割投与すること。

中等度の腎機能障害のある患者における1日最高投与量の目安

推算糸球体濾過量(eGFR) (mL/min/1.73m^2)	1日最高投与量の目安
45 ≦ eGFR ＜ 60	1,500mg
30 ≦ eGFR ＜ 45	750mg

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。リスク因子としては、腎機能障害、肝機能障害、低酸素血症を伴いやすい状態、脱水(利尿作用を有する薬剤の併用を含む)、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。特に、脱水、過度のアルコール摂取等により患者の状態が急変することもあるので、以下の点に注意すること。[1.1、1.2、2.3、11.1.1参照]

⑴本剤の投与開始前及びその後も投与中は定期的に、腎機能(eGFR等)及び肝機能を確認するとともに、患者の状態に十分注意して投与の適否及び投与量の調節を検討すること。なお、高齢者等、特に慎重な経過観察が必要な場合には、より頻回に確認すること。[2.1、7.、9.2、9.3、9.8参照]

⑵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。利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2阻害剤等)との併用時には、特に脱水に注意すること。[2.1、10.2.1参照]

⑶本剤の投与開始時及びその後も投与中は適切に、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。

・過度のアルコール摂取を避けること。[2.1、10.1参照]
・発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の体調不良(シックデイ)の時は、脱水状態が懸念されるため、いったん服用を中止し、医師に相談すること。[2.1、9.1.2参照]
・乳酸アシドーシスの症状(胃腸障害、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等)があらわれた場合には、直ちに受診すること。[11.1.1参照]

⑷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。[10.2.1参照]

8.2 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。[11.1.2参照]

8.3 本剤の使用にあたっては、患者及びその家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.1、11.1.2参照]

〈2型糖尿病〉

8.4 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、本剤を3〜4ヵ月投与しても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。

8.5 本剤とイメグリミン塩酸塩は作用機序の一部が共通している可能性があること、また、イメグリミン塩酸塩の国内臨床試験[1)]において、ビグアナイド系薬剤と併用した場合、他の糖尿病用薬との併用療法と比較して消化器症状が多く認められたとの報告があることから、併用薬剤の選択の際には留意すること。[10.2.4参照]

〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

*__8.6__ 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び妊娠初期の本剤の服用を避けるための服用中止時期について、あらかじめ患者に説明を行うこと。[2.5、9.4、9.5参照]

*__8.7__ 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。

・本剤との関連は明確ではないが、本剤を用いた不妊治療において、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、自覚症状(下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等)や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
・多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発に本剤を用いた場合、卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠となる可能性があること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

・不規則な食事摂取、食事摂取量の不足
・激しい筋肉運動

[8.3、11.1.2参照]

9.1.2 感染症

乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

腎臓における排泄が減少しメトホルミンの血中濃度が上昇するため、乳酸アシドーシス等の発現リスクが高くなる可能性がある。[1.1、1.2、9.8、11.1.1、16.6.1参照]

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者(eGFR 30mL/min/1.73m^{2}未満)又は透析患者(腹膜透析を含む)

投与しないこと。[2.1参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者(eGFR 30mL/min/1.73m^{2}以上60mL/min/1.73m^{2}未満)

慎重に経過を観察し、投与の適否及び投与量の調節を検討すること。特に、eGFRが30mL/min/1.73m^{2}以上45mL/min/1.73m^{2}未満の患者には、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すること。[7.、8.1参照]

9.2.3 軽度の腎機能障害のある患者

[8.1参照]

9.3 肝機能障害患者

肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性がある。[1.1、1.2、9.8、11.1.1、17.1.1、17.1.2参照]

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。[2.1参照]

9.3.2 軽度〜中等度の肝機能障害のある患者

[8.1参照]

*9.4 生殖能を有する者

〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

妊娠初期の投与を避けるため、以下の対応を行うこと。[2.5、8.6、9.5参照]

・各治療周期における本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。
・多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発においては、患者に、本剤投与前少なくとも1ヵ月間及び治療期間中は基礎体温を必ず記録させ、排卵の有無を確認すること。
・排卵後又は採卵後に服用を継続することがないよう、服用中止時期を患者に指示すること。

＊9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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[2)]。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。[2.5、8.6、9.4、11.1.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施していない。10歳未満の小児への使用経験は限られている。

9.8 高齢者

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。[1.2、8.1、9.2、9.3、11.1.1、16.6.2参照]

・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。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。[16.4、16.5参照]
・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、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。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。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1,500mgを超える用量の使用経験は限られている。[17.1.1参照]
・血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。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。

10. 相互作用

＊＊ 本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま、主にOCT2を介して尿中に排泄される。[16.4、16.5参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（過度の摂取）[2.1、8.1、11.1.1参照]	乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤の投与中は過度のアルコール摂取（飲酒）を避けること。	肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

10.2.1 乳酸アシドーシスを起こすことがある薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨード造影剤[8.1、11.1.1参照]	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。	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 [11.1.1参照]	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。	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2阻害剤　等 [8.1、11.1.1参照]	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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。

10.2.2 血糖降下作用を増強する薬剤

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 速効型インスリン分泌促進薬 α-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 SGLT2阻害剤 イメグリミン塩酸塩　等 [11.1.2参照]	併用により低血糖が起こることがある。スルホニルウレア剤併用時に低血糖のリスクが増加するおそれがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。	併用による血糖降下作用の増強。
たん白同化ホルモン剤		機序不明。
サリチル酸剤 アスピリン等		サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。
β遮断剤 プロプラノロール等		β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。

10.2.3 血糖降下作用を減弱する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

10.2.4 その他

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** OCT2、MATE1、又はMATE2-Kを阻害する薬剤 シメチジン ドルテグラビル ビクテグラビル バンデタニブ イサブコナゾニウム硫酸塩 ピミテスピブ 等 [16.7.1-16.7.3参照]	本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、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。	OCT2、MATE1、又はMATE2-Kを介した本剤の腎排泄が阻害されると考えられている。
イメグリミン塩酸塩 [8.5参照]	消化器症状の発現に注意すること。	特に併用初期に多く発現する傾向が認められている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 乳酸アシドーシス(頻度不明)

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。[1.1、1.2、2.1、2.3、7.、8.1、9.1.2、9.2、9.3、9.5、9.8、10.1、10.2.1、13.1参照]

11.1.2 低血糖(5%以上)

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糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。[2.4、8.2、8.3、9.1.1、10.2.2、17.1.1参照]

11.1.3 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、ALP、γ-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。

11.1.4 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器[注1)]	下痢(40.5%)、悪心(15.4%)、食欲不振(11.8%)、腹痛(11.5%)、嘔吐	消化不良、腹部膨満感、便秘、胃炎	胃腸障害、放屁増加	
血液			貧血、白血球増加、好酸球増加、白血球減少	血小板減少
過敏症			発疹、そう痒	
肝臓		肝機能異常		
腎臓			BUN上昇、クレアチニン上昇	
代謝異常	乳酸上昇	CK上昇、血中カリウム上昇	血中尿酸増加	ケトーシス
その他		めまい・ふらつき	全身倦怠感[注1)]、空腹感、眠気、動悸、脱力感、発汗、味覚異常、頭重、頭痛、浮腫、ビタミンB_{12}減少[注2)]	筋肉痛[注1)]

注1)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2)長期使用によりビタミンB_{12}の吸収不良があらわれることがある。

13. 過量投与

13.1 症状

乳酸アシドーシスが起こることがある。[11.1.1参照]

13.2 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤とオルメサルタン メドキソミル製剤等との一包化は避けること。一包化して高温高湿度条件下にて保存した場合、本剤が変色することがある。

14.2 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

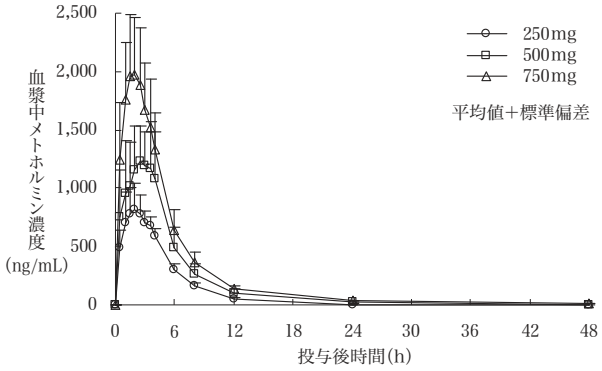
インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性にメトホルミン塩酸塩を空腹時に単回経口投与したときの血漿中メトホルミン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	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
250mg(6例)	1.9 ± 1.1	898 ± 168	4,861 ± 577	2.9 ± 0.6
500mg(6例)	2.3 ± 0.9	1,341 ± 329	8,019 ± 2,347	4.0 ± 1.4
750mg(12例)	2.1 ± 0.7	2,163 ± 517	11,802 ± 2,221	4.7 ± 1.7

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

健康成人男性に1日3回メトホルミン塩酸塩500mgあるいは750mg(各9例)を6日間反復経口投与したとき、血漿中メトホルミン濃度は投与2～4日後には定常状態に達し、反復投与による蓄積性はみられなかった。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性12例にメトホルミン塩酸塩750mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べてC_{max}が約20%低下したが、AUC_{0-48}及び尿中排泄率に差は認められなかった。

健康成人男性にメトホルミン塩酸塩500mgを食直前及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与時期	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
食直前(12例)	1.5 ± 0.6	1,060 ± 237	6,186 ± 1,249	4.5 ± 0.8
食後 (12例)	3.4 ± 0.6	1,014 ± 162	6,486 ± 823	4.0 ± 0.5

平均値±標準偏差

16.2.2 生物学的利用率

健康成人3例にメトホルミン塩酸塩500mgを単回経口投与したときの生物学的利用率は60.6%であった[3](外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

1.1～2.8%(*in vitro*、ヒト血漿、0.1～100μg/mL、限外ろ過法)

16.4 代謝

本剤はほとんど代謝されない。メトホルミンは、主要なCYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)の代謝活性に影響を与えなかった(*in vitro*)。[9.8、10.参照]

**16.5 排泄

本剤は未変化体のまま尿中に排泄される。健康成人5例にメトホルミン塩酸塩500mgを単回経口投与したとき、投与48時間後までの尿中排泄率は投与量の51.6%であった[3](外国人データ)。ヒトのトランスポーター発現細胞(hOAT1、hOAT2、hOAT3、hOAT4、hOCT1、hOCT2、hOCT3)を用いて検討した結果、hOCT2が高い輸送能を示したことから、本剤は主にOCT2を介して尿中に排泄されると考えられた。[9.8、10.参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

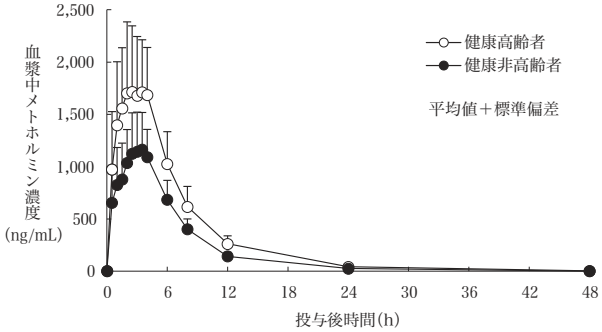
腎機能正常者(クレアチニンクリアランス：＞90mL/min)、軽度(クレアチニンクリアランス：61～90mL/min)及び中等度(クレアチニンクリアランス：31～60mL/min)の腎機能障害者にメトホルミン塩酸塩850mgを空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[4](外国人データ)。[7.、9.2参照]

	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL_R (mL/min)
腎機能正常者(3例)	1.64±0.50	11.22±3.19	11.2±5.2	394.7±83.8
軽度腎機能障害者(5例)	1.86±0.52	13.22±2.00	17.3±21.2	383.6±122.3
中等度腎機能障害者(4例)	4.12±1.83	58.30±36.58	16.2±7.6	108.3±57.2

平均値±標準偏差
CL_R：腎クリアランス

16.6.2 高齢者

健康高齢男性(65歳以上、クレアチニンクリアランス：＞60mL/min)及び健康非高齢男性(20歳以上40歳未満、クレアチニンクリアランス：＞90mL/min)にメトホルミン塩酸塩500mgを空腹時に単回投与したときの血漿中メトホルミン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。[9.8参照]



	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
健康高齢者(12例)	2.5 ± 1.1	1,935 ± 633	14,236 ± 3,927	4.5 ± 1.0
健康非高齢者(6例)	2.9 ± 1.3	1,204 ± 367	8,907 ± 2,325	3.5 ± 0.6

平均値±標準偏差

16.6.3 小児

小児2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験において、メトホルミン塩酸塩を1日2～3回に分割して、500～2,000mg/日を投与したときの血漿中濃度173点を用いて、ポピュレーションPK解析を実施した。最終モデルから得られた母集団平均パラメータ(推定値±標準誤差)は、見かけのクリアランスが69.9±3.96L/h、見かけの分布容積が525±52.1L、吸収速度定数が1.98±0.563h^{-1}であり、これらを用いて、小児2型糖尿病患者の薬物動態パラメータを推定した結果は、下表のとおりであった[5]。

ポピュレーションPKモデルから推定した、小児2型糖尿病患者の薬物動態パラメータ(投与条件：1日3回反復投与後)

1回投与量	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
250mg(36例)	1.5 ± 0.0	521 ± 119	5,095 ± 2,814	5.4 ± 1.7
500mg(36例)	1.5 ± 0.0	1,042 ± 237	10,191 ± 5,629	5.4 ± 1.7

平均値±標準偏差

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シメチジン

健康成人に対し本剤とシメチジンを併用した場合、シメチジンの薬物動態には影響がみられなかったものの、メトホルミンのC_{max}が約60%上昇し、AUC_{0-24}が約40%増加した(外国人データ)。[10.2.4参照]

16.7.2 ドルテグラビル

健康成人に対し本剤とドルテグラビル50mg/日及び100mg/日を併用して反復投与した場合、メトホルミンのC_{max}がそれぞれ66%及び111%上昇し、AUCがそれぞれ79%及び145%増加した[6](外国人データ)。[10.2.4参照]

16.7.3 バンデタニブ

健康成人に対し本剤とバンデタニブを併用して単回投与した場合、メトホルミンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ50%及び74%増加し、腎クリアランスが52%減少した[7](外国人データ)。[10.2.4参照]

16.7.4 その他の薬剤

2型糖尿病患者に対し本剤とグリベンクラミドを併用した場合、グリベンクラミドのC_{max}が約37%低下し、$AUC_{0-\infty}$が約22%減少した。健康成人に対し本剤とニフェジピンを併用した場合、メトホルミンのC_{max}が約21%上昇し、AUC_{0-24}が約16%増加した。フロセミドを併用した場合、メトホルミンのC_{max}が約22%上昇し、フロセミドのC_{max}が約31%低下し、AUC_{0-36}が約12%減少した。プロプラノロール又はイブプロフェンを併用した場合は薬物動態パラメータに影響はなかった。いずれの薬剤も併用により薬物動態に臨床的

意義のある薬物相互作用はみられなかった(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 成人

成人2型糖尿病患者を対象とした二重盲検比較試験を含む各種臨床試験[注]において、HbA1c(NGSP)値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値の改善が認められた。

注)試験対象から以下の患者を除外した。

・投与前の血清クレアチニン値が男性1.3mg/dL以上、女性1.2mg/dL以上(酵素法)の腎機能障害を有する患者

・投与前のAST又はALTが基準値上限の2.5倍以上の患者、肝硬変患者[9.3参照]

・20歳未満又は75歳以上の患者(長期投与試験は20歳未満のみを除外した。)[9.8参照]

⑴国内第Ⅱ相用量反応検討試験(単独療法)

食事療法・運動療法で効果不十分な2型糖尿病患者に、1回250mg又は500mgを1日3回毎食後に14週間(投与開始1週間は1回250mgを1日2回) 投与した結果、HbA1c(NGSP) 値(平均値±標準偏差、以下同様)はそれぞれ0.67±0.64%(106例)、1.07±0.68%(106例)低下した。

副作用発現頻度は、750mg/日群で47.7%(51/107例)、1,500mg/日群で69.8%(74/106例) であった。主な副作用(発現頻度10%以上)は、750mg/日群で下痢30.8%(33例)、悪心15.9%(17例)、腹痛15.0%(16例)、食欲不振11.2%(12例)、1,500mg/日群で下痢48.1%(51例)、悪心22.6%(24例)、腹痛16.0%(17例)、食欲不振15.1%(16例)であった。低血糖症の副作用は認められなかった[8]。

⑵国内第Ⅱ相用量反応検討試験(スルホニルウレア剤併用療法)

食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病患者に、1回250mg又は500mgを1日3回毎食後に14週間(投与開始1週間は1回250mgを1日2回)投与した結果、HbA1c(NGSP)値はそれぞれ0.74±0.68%(102例)、1.22±0.75%(103例)低下した。

副作用発現頻度は、750mg/日群で58.8%(60/102例)、1,500mg/日群で75.0%(78/104例)であった。主な副作用(発現頻度10%以上)は、750mg/日群で下痢26.5%(27例)、1,500mg/日群で下痢40.4%(42例)、食欲不振14.4%(15例)、悪心13.5%(14例)であった。低血糖症の副作用は、それぞれ9.8%(10例)、21.2%(22例)に発現した[9]。[11.1.2参照]

⑶国内第Ⅱ相長期投与試験

食事療法・運動療法のみ又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病患者に、1日500mgより開始し、1日750～2,250mgを2～3回に分割して54週間投与した結果、HbA1c(NGSP)値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値は改善し、良好な血糖コントロールが維持された。HbA1c(NGSP)値は1.30±0.78%(165例)低下した。HbA1c(NGSP)値6.9%未満の割合は、投与開始前7.3%(12/165例)に対して14週後で65.4%(100/153例)、26週後で73.5%(108/147例)、54週後で80.7%(113/140例)であった。

副作用発現頻度は67.5%(114/169例)であった。主な副作用(発現頻度10%以上)は、下痢54.4%(92例)、悪心15.4%(26例)、食欲不振14.8%(25例)、腹痛10.1%(17例)であった。低血糖症の副作用は食事療法・運動療法のみの患者では発現せず、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な患者では11.6%(10/86例)に発現した[10]。[11.1.2参照]

17.1.2 小児

⑴国内第Ⅲ相長期投与試験

小児2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験[注]において、HbA1c(NGSP)値、グリコアルブミン値、空腹時血糖値の改善が認められた。

注)試験対象から以下の患者を除外した。

・投与前の血清クレアチニン値が1.0mg/dL(酵素法)を超える腎機能障害を有する患者

・投与前のAST又はALTが基準値上限の3倍以上の患者。ただし、脂肪肝を合併している場合は基準値上限の5倍未満の患者は投与可[9.3参照]

・5歳以下及び18歳以上の患者

1日500～2,000mgを2～3回に分割して24週間(可能な場合は52週間)投与した結果は以下のとおりであった(なお、組み入れられた患者の体重は44.4～112.0kgであった)。

⑴食事療法・運動療法で効果不十分な2型糖尿病

HbA1c(NGSP)値(平均値±標準偏差、以下同様)は24週間投与で0.76±0.58%(14例) 低下した。52週継続例では0.71±0.69%(10例)低下した。

⑵食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病

HbA1c(NGSP)値は24週間投与で0.40±1.87%(4例)低下した。52週継続例では0.45±0.78%(2例)低下した。

⑶食事療法・運動療法に加えて1日750mg以下のメトホルミンで効果不十分な2型糖尿病

HbA1c(NGSP) 値は24週間投与で0.98±1.62%(17例) 低下した。52週継続例では0.65±1.17%(13例)低下した。

副作用発現頻度は51.4%(19/37例)であった。主な副作用(発現頻度10%以上)は、下痢29.7%(11例)、悪心18.9%(7例)、腹痛10.8%(4例)であった。低血糖症の副作用は認められなかった[11]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

主に肝臓における糖新生を抑制し、膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。また、末梢組織における糖取り込みの促進、小腸における糖吸収の抑制等も知られている[12]。

18.2 血糖降下作用

肥満を呈する糖尿病モデル動物である*db/db*マウスにおいて、血糖値の低下作用及びHbA1c値の増加抑制作用を示す。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:メトホルミン塩酸塩(Metformin Hydrochloride)

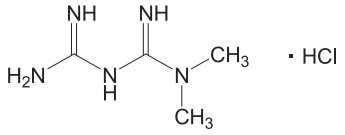
化学名:1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式:$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

分子量:165.62

性状:白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

化学構造式:



融点:約221℃(分解)

20. 取扱い上の注意

錠剤を取り出すときに特異なにおいがすることがある。(本剤の原料に由来する成分による。)

22. 包装

〈メトグルコ錠250mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

1,000錠[10錠(PTP)×100]

500錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈メトグルコ錠500mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

1,000錠[10錠(PTP)×100]

500錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

23. 主要文献

1) Dubourg J., et al.: Diabetes Obes Metab. 2022; 24(4): 609–619

2) Tuchmann-Duplessis H., et al.: Compt. Rend. 1961; 253: 321–323

3) Pentikainen P.J., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1979; 16: 195–202

4) Sambol N.C., et al.: J.Clin.Pharmacol. 1995; 35: 1094–1102

5) 社内資料:小児患者を対象とした長期投与試験における母集団薬物動態解析

6) Song I.H., et al.: J Acquir Immune Defic Syndr. 2016; 72(4): 400–407

7) Johansson, S., et al.: Clin Pharmacokinet. 2014; 53: 837–847

8) 社内資料:用量反応検討試験(単独療法)(2010年1月20日承認、CTD2.7.6.15)

9) 社内資料:用量反応検討試験(SU剤併用療法)(2010年1月20日承認、CTD2.7.6.16)

10) 社内資料:長期投与試験(2010年1月20日承認、CTD 2.7.6.18)

11) 社内資料:小児患者を対象とした長期投与試験

12) Lee, A.J.: Pharmacotherapy. 1996; 16: 327-351

24. 文献請求先及び問い合わせ先

住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8
くすり情報センター
TEL 0120-034-389

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

住友ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

26.2 提携

Merck Santé（フランス）

®登録商標(Merck Santé所有)

ルセフィ錠 2.5 mg
ルセフィ錠 5 mg
ルセフィ OD フィルム 2.5 mg
（小児用法追加）

CTD 第 1 部

1.8.1 添付文書（案）

大正製薬株式会社

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次ページ以降に示す。

** 20XX 年 XX 月改訂　（第 3 版、用法変更）
* 2024 年 12 月改訂　（第 2 版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
873969

貯法：室温保存
有効期間：3 年

	錠 2.5mg	錠 5mg
承認番号	22600AMX00540000	22600AMX00541000
販売開始	2014 年 5 月	2014 年 5 月

選択的 SGLT2 阻害剤
― 2 型糖尿病治療剤 ―
ルセオグリフロジン水和物製剤

処方箋医薬品 注)
ルセフィ®錠 2.5mg
処方箋医薬品 注)
ルセフィ®錠 5mg

Lusefi® tablets 2.5mg ／ Lusefi® tablets 5mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 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。］
2.2 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果
2 型糖尿病

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

** 6. 用法及び用量
通常、成人及び 10 歳以上の小児にはルセオグリフロジンとして 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 5 mg 1 日 1 回に増量することができる。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。［9.1.1、11.1.1 参照］
8.2 本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3 ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切な治療法への変更を考慮すること。
8.3 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。［5.3、5.4、9.2 参照］
8.4 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。［9.1.2、11.1.2 参照］
8.5 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。［9.1.3、9.8.2、10.2、11.1.3 参照］

8.6 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。

＊ 8.6.1 著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。

(1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

(3) 患者に対し、以下の点を指導すること。

- ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。
- ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
- 血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

＊ 8.6.2 本剤を含むSGLT2阻害剤の投与中止後、血漿中半減期から予想されるより長く尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスが持続した症例が報告されているため、必要に応じて尿糖を測定するなど観察を十分に行うこと。

［11.1.4参照］

8.7 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。

8.8 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。

8.9 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。［11.1.1参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

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

［8.1、11.1.1参照］

9.1.2 尿路感染、性器感染のある患者

症状を悪化させるおそれがある。［8.4、11.1.2参照］

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

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

9.2 腎機能障害患者

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

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

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

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

9.3 肝機能障害患者

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

重度の肝機能障害のある患者は臨床試験では除外されている。

＊＊ 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性にはインスリン製剤等を使用することとし、本剤は投与しないこと。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。動物実験（ラット）で、生後21日～91日の曝露により、幼若動物で腎盂拡張が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。

9.6 授乳婦

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

＊＊ 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は10歳未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 ビグアナイド薬 チアゾリジン薬 DPP-4阻害薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 速効型インスリン分泌促進薬 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤 等 ［11.1.1参照］	低血糖を起こすおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。スルホニルウレア剤、インスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸系薬剤 MAO阻害薬 フィブラート系薬剤 等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等 ［8.5、9.1.3、11.1.3、16.7参照］	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

** 11.1.1 **低血糖**（1.2%[注]）

低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。[8.1、8.9、9.1.1、10.2、17.1.2 参照]

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

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがある。[8.4、9.1.2 参照]

11.1.3 **脱水**（0.1%）

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

11.1.4 **ケトアシドーシス**（頻度不明）

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

注）承認時までの国内臨床試験（他の糖尿病用薬を併用しない場合）及び小児第Ⅲ相試験（メトホルミン非併用例）の結果に基づいている。

11.2 その他の副作用

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

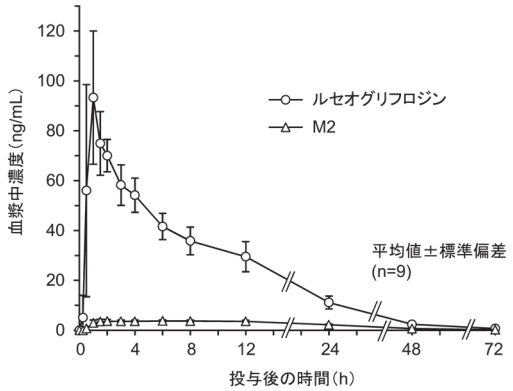
雌雄ラットにルセオグリフロジン 4、20、100 mg/kg/日を 104 週間反復経口投与したがん原性試験において、雄に 100 mg/kg/日（最大臨床推奨用量(1 日 1 回 5 mg)を投与した場合の曝露量(AUC)の約 18 倍）を投与したとき、副腎に褐色細胞腫、精巣に間細胞腫及び腸間膜リンパ節に血管腫瘍の発生頻度増加が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

** 16.1.1 **単回投与**

健康成人男性にルセオグリフロジン 2.5 mg 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[1)]。



投与量	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max}※ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
2.5 mg (n=9)	ルセオグリフロジン	100±22.3	1.00 (0.500, 2.00)	11.2±1.05	1000±163
	M2	3.98±0.538	6.00 (1.50, 12.0)	13.4±1.11	122±15.9

平均値±標準偏差
※：中央値（最小値, 最大値）

** 16.1.2 **反復投与**

成人 2 型糖尿病患者にルセオグリフロジン 2.5 mg 又は 5 mg 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_{0-24h} 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、2.5 mg 及び 5 mg 投与においてそれぞれ 14.0 及び 14.8%であった[2)]。

投与量	投与日	C_{max} (ng/mL)	t_{max}※1 (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC※2 (ng・h/mL)
2.5 mg (n=8)	1日目	119±27.0	0.500 (0.500, 1.50)	9.24±0.928	864±132
	7日目	136±42.0	0.500 (0.500, 3.00)	9.20±0.710	899±148
5 mg (n=8)	1日目	243±45.7	0.500 (0.500, 1.00)	8.96±1.11	1690±271
	7日目	299±50.3	0.500 (0.500, 1.00)	9.54±1.26	1880±318

平均値±標準偏差
※1：中央値（最小値, 最大値）
※2：1 日目は $AUC_{0-\infty}$、7 日目は AUC_{0-24h}

16.2 吸収

16.2.1 **食事の影響**

健康成人男性（9 例）にルセオグリフロジン 2.5 mg 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_{max} 及び AUC_{0-72h} 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[1]。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ヒト血漿における蛋白結合率は、50～5000 ng/mL の範囲で 96.0～96.3%であった[3]（*in vitro*、超遠心法）。

16.4 代謝

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[4]。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_{50}値）は、それぞれ 2.26 及び 4.01 nmol/L であった[5]（*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[4]（*in vitro*）。

ルセオグリフロジンは CYP2C19 に対して弱い阻害作用（IC_{50}値：58.3 μmol/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_{50}＞100 μmol/L）[6]（*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[6]（*in vitro*）、成人 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[7),8]（外国人のデータ）。

16.5 排泄

健康成人男性（9 例）にルセオグリフロジン 2.5 mg 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[1]。

ルセオグリフロジンは P-糖蛋白質（P-gp）の基質であったが、乳がん耐性蛋白質（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_{50}値：93.1 μmol/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_{50}＞100 μmol/L）[6]（*in vitro*）。

16.6 特定の背景を有する患者

** 16.6.1 腎機能障害者

腎機能障害を伴う成人 2 型糖尿病患者及び正常腎機能を有する成人 2 型糖尿病患者にルセオグリフロジン 5 mg を単回経口投与したとき、C_{max}は腎機能の低下に伴い低下する傾向を示した[9),10]。

腎機能障害の程度 [eGFR※1]		C_{max} (ng/mL)	t_{max}※2 (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	尿糖排泄量※3 (g)
正常 [90 以上] (n=11)		272±86.4	0.500 (0.500, 1.00)	10.4±0.832	2010±508	88.3±36.9
軽度 [60～89] (n=17)		244±53.4	0.500 (0.250, 6.00)	10.9±0.752	2070±395	69.7±19.1
中等度	[45～59] (n=10)	252±67.5	0.500 (0.500, 1.50)	11.2±2.68	2160±878	57.3±14.9
中等度	[30～44] (n=13)	211±62.5	0.500 (0.500, 12.0)	11.0±1.49	2060±414	35.3±10.8
重度 [15～29] (n=6)		195±63.1	1.50 (0.500, 4.00)	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/1.73 m²）
※2：中央値（最小値, 最大値）
** ※3：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

16.6.2 肝機能障害者

中等度までの成人肝機能障害者及び正常肝機能を有する成人被験者にルセオグリフロジン 5 mg を単回経口投与したとき、C_{max}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[11]。

肝機能障害の程度 [Child-Pugh 分類]	C_{max} (ng/mL)	t_{max}※ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
正常 (n=6)	228±80.6	0.500 (0.500, 4.00)	11.0±1.17	1800±427
軽度 [Class A] (n=8)	228±54.9	0.500 (0.500, 0.500)	10.9±1.14	1720±523
中等度 [Class B] (n=5)	170±28.4	0.500 (0.500, 0.500)	12.9±1.85	1780±260

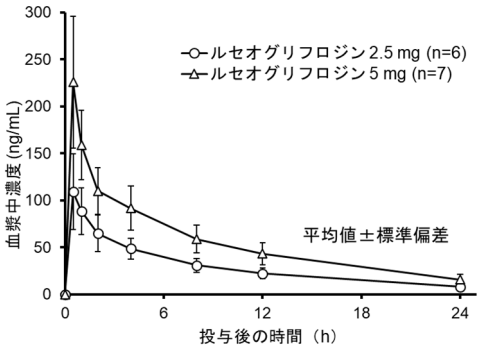
平均値±標準偏差
※：中央値（最小値, 最大値）

16.6.3 高齢者

高齢者（65 歳以上の男女 24 例）にルセオグリフロジン 5 mg を単回経口投与したときの C_{max}及び $AUC_{0-\infty}$（平均値±標準偏差）は 256±63.6 ng/mL 及び 2050±307 ng・h/mL であり[12]、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 5 mg を単回経口投与したときの C_{max}及び $AUC_{0-\infty}$は 205±53.5 ng/mL 及び 1930±290 ng・h/mL であった[13]。

** 16.6.4 小児

小児 2 型糖尿病患者（9～17 歳）にルセオグリフロジン 2.5 mg 又は 5 mg をそれぞれ食直前に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[14]。



投与量	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max}※1 (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
2.5 mg (n=6)	ルセオグリフロジン	114±34.6	0.500 (0.467, 0.983)	7.89±0.974	787±193
	M2	4.55±1.49	3.98 (1.95, 4.08)	16.7±3.88	131±36.3
5 mg (n=7)	ルセオグリフロジン	226±70.0	0.500 (0.467, 1.00)	8.22±1.49	1500±365
	M2	8.91±4.03	3.97 (0.983, 8.00)	16.4±4.95※2	266±36.1※2

平均値±標準偏差
※1：中央値（最小値, 最大値）
※2：n=5

16.7 薬物相互作用

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[7),15),16]。

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_{max}比	$AUC_{0-\infty}$比

				[90%信頼区間]	[90%信頼区間]
グリメピリド	1 mg 単回	5 mg 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	250 mg 単回	5 mg 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	0.2 mg 1日3回 7日間	5 mg 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	50 mg 単回	5 mg 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	30 mg 1日1回 7日間	5 mg 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※ [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※ [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※ [0.977, 1.09]
シタグリプチン	50 mg 単回	5 mg 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	40 mg 1日1回 4日間	5 mg 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※ [1.07, 1.21]
ヒドロクロロチアジド	25 mg 1日1回 4日間	5 mg 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※ [1.08, 1.15]

※：$AUC_{0\text{-}24h}$

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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/後期第Ⅱ相試験/国内）

食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な成人 2 型糖尿病患者（280 例）を対象に、ルセオグリフロジン 1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間朝食前に経口投与した。結果は以下のとおりであった[17),18)]。

	HbA1c（NGSP 値）(%)			空腹時血糖値 (mg/dL)		食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	
	投与開始時	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 2.5 mg（n=56）	8.05 ±0.75	−0.39 [−0.51, −0.27]	−0.61# [−0.78, −0.44]	−16.8 [−22.3, −11.3]	−24.9# [−32.7, −17.1]	−52.7 [−63.5, −41.9]	−56.4# [−71.6, −41.3]
ルセオグリフロジン 5 mg（n=54）	7.86 ±0.69	−0.46 [−0.58, −0.34]	−0.68# [−0.85, −0.51]	−21.0 [−26.7, −15.3]	−29.1# [−37.0, −21.2]	−55.4 [−66.5, −44.3]	−59.2# [−74.5, −43.8]

投与開始時：平均値±標準偏差
投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値
#：p<0.001（投与開始時の値を共変量とした無制約 LSD 法），［　］は両側 95%信頼区間

副作用発現割合は 2.5 mg 群で 16.1%（9 例/56 例）、5 mg 群で 16.7%（9 例/54 例）であった。主な副作用は 2.5 mg 群で頻尿 8.9%（5 例/56 例）、尿中アルブミン陽性及び口渇各 3.6%（2 例/56 例）、尿中ケトン体陽性 1.8%（1 例/56 例）であり、5 mg 群で頻尿 5.6%（3 例/54 例）、尿中 β2 ミクログロブリン増加 3.7%（2 例/54 例）、尿中アルブミン陽性及び尿中ケトン体陽性各 1.9%（1 例/54 例）であった[18)]。なお、低血糖症の副作用発現割合は、プラセボ投与群、ルセオグリフロジン 1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 投与群いずれの群においても 0%（57 例、55 例、56 例、54 例、58 例中 0 例）であった[18)]。

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験（検証試験/第Ⅲ相試験/国内）

食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な成人 2 型糖尿病患者（158 例）を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間朝食前に経口投与した。結果は以下のとおりであった[19)]。

	HbA1c（NGSP 値）(%)			空腹時血糖値 (mg/dL)		食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	
	投与開始時	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# [−0.99, −0.52]	−28.3 [−32.9, −23.8]	−27.5# [−33.9, −21.1]	−55.8 [−64.7, −46.8]	−56.8# [−69.6, −44.1]

投与開始時：平均値±標準偏差
投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値
#：p<0.001（投与開始時の値を共変量として共分散分析），［　］は両側 95%信頼区間

副作用発現割合はルセオグリフロジン投与群で 7.6%（6 例/79 例）で、発現した副作用は頻尿 2.5%（2 例/79 例）、遊離脂肪酸増加、血中ケトン体増加、低血糖症、多尿、陰部そう痒症各 1.3%（1 例/79 例）であった[19)]。なお、低血糖症の副作用発現割合は、プラセボ投与群で 0%（0 例/79 例）、ルセオグリフロジン投与群で 1.3%（1 例/79 例）であった[19)]。

(3) 長期投与試験（第Ⅲ相試験/国内）

食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な成人 2 型糖尿病患者（299 例）を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg 又は 5 mg（増量時）を 1 日 1 回 52 週間朝食前に経口投与した［投与開始時 HbA1c（NGSP 値）：7.67±0.66%］。ルセオグリフロジンは投与開始初期より HbA1c（NGSP 値）を低下させ、52 週時における投与開始時からの 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[20),21)]。

副作用発現割合は 16.7%（50 例/299 例）であり、その主な副作用は、便秘及び頻尿各 3.0%（9 例/299 例）、口渇 1.7%（5 例/299 例）、尿中 β2 ミクログロブリン増加及び低血糖症各 1.3%（4 例/299 例）、尿中アルブミン陽性及び血中ケトン体増加各 1.0%（3 例/299 例）であった[21)]。

17.1.2 併用療法

(1) 経口血糖降下薬との併用長期投与試験（第Ⅲ相試験/国内）

食事・運動療法及び経口血糖降下薬の単独療法［スルホニルウレア剤（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成人 2 型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg 又は 5 mg（増量時）を 1 日 1 回 52 週間朝食前に経口投与した。結果は以下のとおりであった[22),23),24)]。

併用薬剤	HbA1c（NGSP 値）（%）	
	投与開始時	投与 52 週時における投与前からの変化量
スルホニルウレア剤（n=150）	8.07±0.85	−0.63［−0.8, −0.5］
ビグアナイド薬	7.84±0.71	−0.61［−0.7, −0.5］

(n=117)		
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割合は、スルホニルウレア剤併用時：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[23),24)]。

⑵ インスリン製剤との併用長期投与試験（製造販売後臨床試験/国内）

食事・運動療法及びインスリン療法にて血糖コントロールが不十分な成人 2 型糖尿病患者（233 例）を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 16 週間朝食前に経口投与した。結果は以下のとおりであった[25),26)]。

	HbA1c（NGSP 値）（%）		
	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ (n=74)	8.84±0.83	0.29 ［0.1, 0.5］	—
ルセオグリフロジン 2.5 mg (n=159)	8.70±0.83	–0.77 ［–0.9, –0.6］	–1.07# ［–1.3, –0.9］

投与開始時：平均値±標準偏差
投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値
#：p<0.001（投与開始時の値を共変量として共分散分析），［　］は両側95%信頼区間

低血糖症の副作用発現割合は、プラセボ投与群で 10.8%（8 例/74 例）、ルセオグリフロジン投与群で 18.9%（30 例/159 例）であった[25),26)]。

16 週間の二重盲検期にルセオグリフロジン併用群に割り付けられ、36 週間の非盲検期に移行し、52 週間継続投与（5 mg への増量を含む）した症例において、HbA1c（NGSP 値）の変化量（平均値（両側 95%信頼区間））は –1.00（–1.1, –0.9）%であった[25),26)]。

低血糖症の副作用発現割合は、52 週間ルセオグリフロジン併用投与群で 29.6%（47 例/159 例）であった[25),26)]。

⑶ GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与試験（製造販売後臨床試験/国内）

食事・運動療法及び GLP-1 受容体作動薬の単独療法にて血糖コントロールが不十分な成人 2 型糖尿病患者（76 例）を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg 又は 5 mg（増量時）を 1 日 1 回 52 週間朝食前に経口投与した。結果は以下のとおりであった[27)]。

併用薬剤	HbA1c（NGSP 値）（%）	
	投与開始時	投与 52 週時における投与前からの変化量
GLP-1 受容体作動薬 (n=76)	8.52±1.08	–0.68［–0.9, –0.5］

投与開始時：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割合は、6.6%（5 例/76 例）であった[27)]。

17. 1. 3　腎機能障害患者における有効性試験（第Ⅲ相試験/国内）

中等度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上 59 mL/min/1.73m^2 以下）を伴う成人 2 型糖尿病患者（145 例）を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間朝食前に経口投与した。結果は以下のとおりであった[28)]。

	HbA1c（NGSP 値）（%）		
	投与開始時	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 2.5 mg (n=95)	7.72±0.68	-0.11 ［-0.2, 0.0］	-0.19♭ ［-0.4, 0.0］

投与開始時：平均値±標準偏差
投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値
♭：p<0.05（投与開始時の値を共変量として共分散分析），［　］は両側95%信頼区間

24 週間の二重盲検期にルセオグリフロジン投与群に割り付けられ、28 週間の非盲検期に移行し、52 週間継続投与（5 mg への増量を含む）した症例において、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[28)]。副作用発現割合は 52 週間ルセオグリフロジン投与群で 25.3%（24 例/95 例）であり、その主な副作用は便秘 5.3%（5 例/95 例）、頻尿 4.2%（4 例/95 例）、低血糖症 4.2%（4 例/95 例）、膀胱炎、尿中β2 ミクログロブリン増加、血中ケトン体増加、脳梗塞各 2.1%（2 例/95 例）であった[28)]。

**** 17. 1. 4　小児患者におけるプラセボ対照二重盲検比較/長期投与試験（第Ⅲ相試験/国内）**

食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な小児 2 型糖尿病患者（10～17 歳）（48 例）※を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間朝食前に経口投与した。ルセオグリフロジン 2.5 mg 群の結果は以下のとおりであり、主要評価項目である「ルセオグリフロジン群における投与開始時から投与 12 週時までの HbA1c 変化量」について、両側 95%信頼区間の上限値は事前に設定された評価基準の 0.00%を下回った[29)]。

	HbA1c（NGSP 値）（%）	
	投与開始時	投与 12 週時における投与時からの変化量（平均値）
ルセオグリフロジン 2.5 mg（n=31）	8.79±1.04	–1.45［–1.78, –1.11］

投与開始時：平均値±標準偏差
投与 12 週時の欠測値は LOCF 法により補完することとされたが、欠測値は確認されなかった
［　］は t 分布に基づく両側 95%信頼区間

ルセオグリフロジン群及びプラセボ群の結果は以下のとおりであった[29)]。

	HbA1c（NGSP 値）（%）		
	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ (n=17)	9.01±1.35	0.28 ［–0.32, 0.87］	—
ルセオグリフロジン 2.5 mg（n=31）	8.79±1.04	–1.48 ［–1.92, –1.04］	–1.76 ［–2.49, –1.02］

投与開始時：平均値±標準偏差
投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値
［　］は両側95%信頼区間

12 週間の二重盲検期にルセオグリフロジン投与群に割り付けられ、40 週間の非盲検期に移行し、52 週間継続投与（5 mg への増量を含む）した症例において、HbA1c（NGSP 値）変化量（平均値±標準偏差）は –1.16±1.49%であった[29)]。副作用発現割合は 52 週間ルセオグリフロジン投与群で 35.5%（11 例/31 例）であり、その主な副作用は便秘、膀胱炎、外陰部腟カンジダ症、多尿各 6.5%（2 例/31 例）であった[30)]。

※組み入れられた患者の体重（kg）及び BMI の中央値［最小値, 最大値］は、それぞれ 75.00［36.2, 110.4］、27.85［17.0, 41.1］であ

った。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

腎臓の近位尿細管においてグルコースの再吸収を担うナトリウムー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[31),32)]。

18.2 SGLT2 阻害作用

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：1.1 nmol/L）[33),34)]（*in vitro*）。

18.3 尿糖排泄作用

18.3.1 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[32),35)]。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[36)]。

18.3.2 成人2型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン2.5 mg、5 mg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[2)]。

18.4 血糖降下作用

18.4.1 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[32)]。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[37)]。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[36)]。

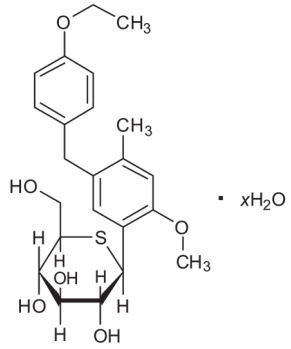
18.4.2 成人2型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン2.5 mg、5 mg又はプラセボを1日1回7日間朝食前に経口投与した。ルセオグリフロジンはプラセボに比べ朝食、昼食及び夕食の各食後4時間における血糖値AUC、並びに空腹時血糖値を改善させた[2)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ルセオグリフロジン水和物（Luseogliflozin Hydrate）

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

化学構造式：



分子式：$C_{23}H_{30}O_6S \cdot xH_2O$

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℃

22. 包装

〈ルセフィ錠 2.5mg〉

PTP 100錠［10錠×10］

PTP 140錠［14錠×10］

PTP 500錠［10錠×50］

プラスチックボトル500錠［バラ］

〈ルセフィ錠 5mg〉

PTP 100錠［10錠×10］

PTP 140錠［14錠×10］

** 23. 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（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.3）［T26A001］
2) 社内資料：2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.4）［XXXXXXX］
3) Hasegawa M, et al. : Xenobiotica. 2015 ; 45 : 1105–1115
4) Miyata A, et al. : Xenobiotica. 2017 ; 47 : 332–345
5) 社内資料：SGLT2に対する阻害作用（2014年3月24日承認、CTD 2.6.2.2）［T26P001］
6) Chino Y, et al. : Xenobiotica. 2017 ; 47 : 314–323
7) Sasaki T, et al. : Adv Ther. 2015 ; 32 : 404–417
8) 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（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.5）［T26A021］
9) Samukawa Y, et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2018 ; 7 : 820–828
10) 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（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.7）［T26C010］
11) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.8）［XXXXXXX］
12) 社内資料：高齢者を対象とした臨床薬理試験（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.6）［T26A002］
13) Sasaki T, et al. : Adv Ther. 2014 ; 31 : 345–361
14) 社内資料：小児臨床薬理試験（ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、ルセフィ OD フィルム（小児用法追加） 20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.1）［XXXXXX］
15) 社内資料：フロセミドとの薬物相互作用試験（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.15）［T26A010］
16) 社内資料：ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用試験（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.16）［T26A011］
17) Seino Y, et al. : Curr Med Res Opin. 2014 ; 30 : 1231–1244
18) 社内資料：プラセボ対照二重盲検比較試験：用量設定試験（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.19）［T26C001］
19) Seino Y, et al. : Curr Med Res Opin. 2014 ; 30 : 1245-1255
20) Seino Y, et al. : Endocr J. 2015 ; 62 : 593-603
21) 社内資料：単剤長期投与試験（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.23）［T26C003］
22) Seino Y, et al. : J Diabetes Investig. 2015 ; 6 : 443–453
23) 社内資料：グリメピリドとの併用長期投与試験（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.21）［T26C004］
24) 社内資料：経口血糖降下薬との併用長期投与試験（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.24）［T26C005］
25) 社内資料：インスリン製剤との併用長期投与試験［T26C015］
26) Seino Y, et al. : Curr Med Res Opin. 2018 ; 34 : 981–994
27) Seino Y, et al. : J Diabetes Investig. 2018 ; 9 : 332–340
28) 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（2014年3月24日承認、CTD 2.7.6.22）［T26C006］
29) 社内資料：小児第Ⅲ相試験（ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、ルセフィ OD フィルム（小児用法追加） 20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.2）［XXXXXX］
30) 社内資料：小児用法追加における安全性統合解析［XXXXXX］
31) Kanai Y, et al. : J Clin Invest. 1994 ; 93 : 397–404
32) Yamamoto K, et al. : Br J Pharmacol. 2011 ; 164 : 181–191
33) Uchida S, et al. : J Pharmacol Sci. 2015 ; 128 : 54–57

34) 社内資料：SGLT1 に対する阻害作用（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2）［T26P002］
35) 社内資料：db/db マウスにおける尿糖排泄作用（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2）［T26P006］
36) 社内資料：GK ラットにおける抗糖尿病作用（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2）［T26P009］
37) 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（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2）［T26P013］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大正製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒170-8633　　東京都豊島区高田 3-24-1
電話　0120-591-818

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3-24-1

** 20XX 年 XX 月改訂　（第 3 版、用法変更）
* 2024 年 12 月改訂　（第 2 版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
873969

貯法：室温保存
有効期間：3 年

承認番号	30400AMX00027000
販売開始	2022 年 6 月

選択的 SGLT2 阻害剤
― 2 型糖尿病治療剤 ―
ルセオグリフロジン水和物製剤

処方箋医薬品 注)

ルセフィ®OD フィルム 2.5 mg

Luseft® OD film 2.5 mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。］

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

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

剤形	口腔内崩壊フィルム剤		
形状	上面・下面  側面		
色調	白色		
大きさ	長辺（mm）	短辺（mm）	厚さ（μm）
	20	14	70～90

4. 効能又は効果

2 型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は 2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1 型糖尿病の患者には投与をしないこと。

5.2 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

5.3 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。［8.3、9.2.1、16.6.1 参照］

5.4 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。［8.3、9.2.2、16.6.1、17.1.3 参照］

** 6. 用法及び用量

通常、成人及び 10 歳以上の小児にはルセオグリフロジンとして 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 5 mg 1 日 1 回に増量することができる。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。［9.1.1、11.1.1 参照］

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

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

8.4 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。［9.1.2、11.1.2 参照］

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

8.6 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。

* 8.6.1 著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。

(1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

(3) 患者に対し、以下の点を指導すること。

・ ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。

・ ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
・ 血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

* 8.6.2 本剤を含むSGLT2阻害剤の投与中止後、血漿中半減期から予想されるより長く尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスが持続した症例が報告されているため、必要に応じて尿糖を測定するなど観察を十分に行うこと。
［11.1.4参照］

8.7 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。

8.8 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。

8.9 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。［11.1.1参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態
・ 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者
・ 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態の患者
・ 激しい筋肉運動を行う患者
・ 過度のアルコールを摂取する患者
［8.1、11.1.1参照］

9.1.2 尿路感染、性器感染のある患者
症状を悪化させるおそれがある。［8.4、11.1.2参照］

9.1.3 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）
本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。［8.5、10.2、11.1.3参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（eGFRが15 mL/min/1.73 m²以上29 mL/min/1.73 m²以下）のある患者又は透析中の末期腎不全患者
投与しないこと。本剤の効果が期待できないため。［5.3、8.3、16.6.1参照］

9.2.2 中等度の腎機能障害（eGFRが30 mL/min/1.73 m²以上59 mL/min/1.73 m²以下）のある患者
投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の効果が十分に得られない可能性がある。［5.4、8.3、16.6.1、17.1.3参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類 Class C）のある患者
重度の肝機能障害のある患者は臨床試験では除外されている。

** 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性にはインスリン製剤等を使用することとし、本剤は投与しないこと。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。動物実験（ラット）で、生後21日～91日の曝露により、幼若動物で腎盂拡張が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。

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

** 9.7 小児等
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は10歳未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 ビグアナイド薬 チアゾリジン薬 DPP-4阻害薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 速効型インスリン分泌促進薬 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤 等 ［11.1.1参照］	低血糖を起こすおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。スルホニルウレア剤、インスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸系薬剤 MAO阻害薬 フィブラート系薬剤 等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等 ［8.5、9.1.3、11.1.3、16.7参照］	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強される。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

**11.1.1 低血糖（1.2%注）
低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。［8.1、8.9、9.1.1、10.2、17.1.2参照］

**11.1.2 腎盂腎炎（0.1%）、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）（0.1%）、敗血症（頻度不明）
腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがある。［8.4、9.1.2参照］

11.1.3 脱水（0.1%）
口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。［8.5、9.1.3、9.8、10.2参照］

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

注）ルセフィ錠の承認時までの国内臨床試験（他の糖尿病用薬を併用しない場合）及び小児第Ⅲ相試験（メトホルミン非併用例）の結果に基づいている。

11.2 その他の副作用

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

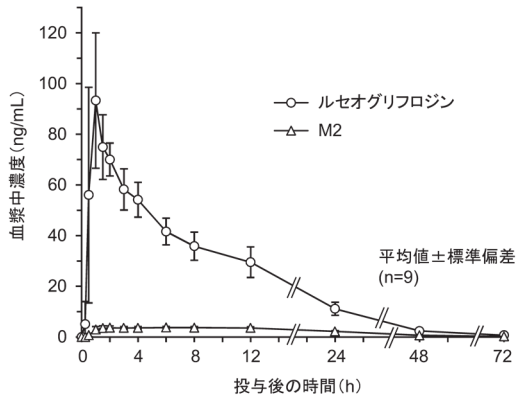
雌雄ラットにルセオグリフロジン 4、20、100 mg/kg/日を 104 週間反復経口投与したがん原性試験において、雄に 100 mg/kg/日（最大臨床推奨用量（1 日 1 回 5 mg）を投与した場合の曝露量（AUC）の約 18 倍）を投与したとき、副腎に褐色細胞腫、精巣に間細胞腫及び腸間膜リンパ節に血管腫瘍の発生頻度増加が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

** 16.1.1 単回投与

健康成人男性にルセオグリフロジン 2.5 mg 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[1]。



投与量	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max}※ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
2.5 mg (n=9)	ルセオグリフロジン	100±22.3	1.00 (0.500, 2.00)	11.2±1.05	1000±163
	M2	3.98±0.538	6.00 (1.50, 12.0)	13.4±1.11	122±15.9

平均値±標準偏差

※：中央値（最小値, 最大値）

** 16.1.2 反復投与

成人 2 型糖尿病患者にルセオグリフロジン 2.5 mg 又は 5 mg 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_{0-24h} 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、2.5 mg 及び 5 mg 投与においてそれぞれ 14.0 及び 14.8%であった[2]。

投与量	投与日	C_{max} (ng/mL)	t_{max}※1 (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC※2 (ng・h/mL)
2.5 mg (n=8)	1日目	119±27.0	0.500 (0.500, 1.50)	9.24±0.928	864±132
	7日目	136±42.0	0.500 (0.500, 3.00)	9.20±0.710	899±148
5 mg (n=8)	1日目	243±45.7	0.500 (0.500, 1.00)	8.96±1.11	1690±271
	7日目	299±50.3	0.500 (0.500, 1.00)	9.54±1.26	1880±318

平均値±標準偏差

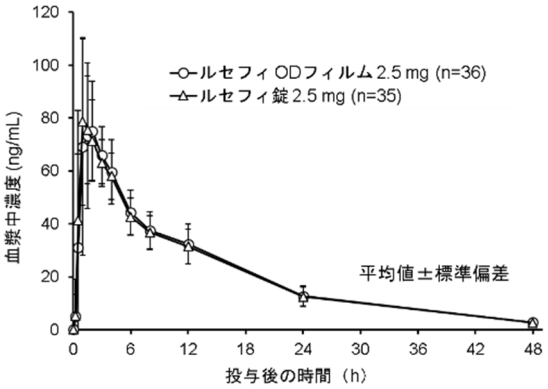
※1：中央値（最小値, 最大値）

※2：1 日目は $AUC_{0-\infty}$、7 日目は AUC_{0-24h}

** 16.1.3 生物学的同等性

健康成人男性に、ルセフィ OD フィルム 2.5 mg（水なし又は水で服用）1 枚とルセフィ錠 2.5 mg（水で服用）1 錠をクロスオーバー法によりそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ルセフィ OD フィルム 2.5 mg は、水なし又は水で服用した場合のいずれにおいても、ルセフィ錠 2.5 mg と生物学的に同等であることが確認された[3]。

(1) 水なしで服用

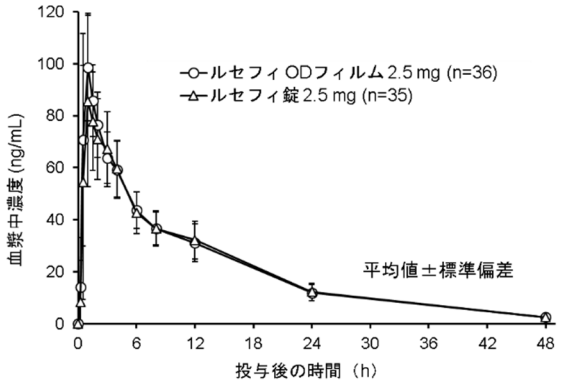


投与製剤	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}48h}$ (ng・h/mL)	t_{max}※ (h)	$t_{1/2}$ (h)
ルセフィ OD フィルム 2.5 mg (n=36)	100±21.1	1020±196	1.50 (0.500, 4.00)	10.0±0.981
ルセフィ錠 2.5 mg (n=35)	95.3±20.3	1000±179	1.00 (0.500, 4.00)	10.1±0.951

平均値±標準偏差

※：中央値（最小値，最大値）

(2) 水で服用



投与製剤	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}48h}$ (ng・h/mL)	t_{max}※ (h)	$t_{1/2}$ (h)
ルセフィ OD フィルム 2.5 mg (n=36)	108±17.6	1020±185	1.00 (0.500, 2,00)	9.98±0.727
ルセフィ錠 2.5 mg (n=35)	102±22.2	1020±192	1.00 (0.500, 3.00)	9.82±0.757

平均値±標準偏差

※：中央値（最小値，最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性（9 例）にルセオグリフロジン 2.5 mg 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_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ 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[1]。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ヒト血漿における蛋白結合率は、50～5000 ng/mL の範囲で 96.0～96.3%であった[4]（*in vitro*、超遠心法）。

16.4 代謝

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[5]。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_{50} 値）は、それぞれ 2.26 及び 4.01 nmol/L であった[6]（*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[5]（*in vitro*）。

ルセオグリフロジンは CYP2C19 に対して弱い阻害作用（IC_{50} 値：58.3 μmol/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_{50}＞100 μmol/L）[7]（*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[7]（*in vitro*）、成人 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[8),9)]（外国人のデータ）。

16.5 排泄

健康成人男性（9 例）にルセオグリフロジン 2.5 mg 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[1]。

ルセオグリフロジンは P-糖蛋白質（P-gp）の基質であったが、乳がん耐性蛋白質（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_{50} 値：93.1 μmol/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_{50}＞100 μmol/L）[7]（*in vitro*）。

16.6 特定の背景を有する患者

** 16.6.1 腎機能障害者

腎機能障害を伴う成人 2 型糖尿病患者及び正常腎機能を有する成人 2 型糖尿病患者にルセオグリフロジン 5 mg を単回経口投与したとき、C_{max} は腎機能の低下に伴い低下する傾向を示した[10),11)]。

腎機能障害の程度 [eGFR※1]		C_{max} (ng/mL)	t_{max}※2 (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng・h/mL)	尿糖排泄量※3 (g)
正常 [90 以上] (n=11)		272±86.4	0.500 (0.500, 1.00)	10.4±0.832	2010±508	88.3±36.9
軽度 [60～89] (n=17)		244±53.4	0.500 (0.250, 6.00)	10.9±0.752	2070±395	69.7±19.1
中等度	[45～59] (n=10)	252±67.5	0.500 (0.500, 1.50)	11.2±2.68	2160±878	57.3±14.9
中等度	[30～44] (n=13)	211±62.5	0.500 (0.500, 12.0)	11.0±1.49	2060±414	35.3±10.8
重度 [15～29] (n=6)		195±63.1	1.50 (0.500, 4.00)	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/1.73 m²）

※2：中央値（最小値, 最大値）

※3：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

** 16.6.2 肝機能障害者

中等度までの成人肝機能障害者及び正常肝機能を有する成人被験者にルセオグリフロジン 5 mg を単回経口投与したとき、C_{max} 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[12]。

肝機能障害の程度 [Child-Pugh 分類]	C_{max} (ng/mL)	t_{max}※ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng・h/mL)
正常 (n=6)	228±80.6	0.500 (0.500, 4.00)	11.0±1.17	1800±427
軽度 [Class A] (n=8)	228±54.9	0.500 (0.500, 0.500)	10.9±1.14	1720±523
中等度 [Class B] (n=5)	170±28.4	0.500 (0.500, 0.500)	12.9±1.85	1780±260

平均値±標準偏差

※：中央値（最小値，最大値）

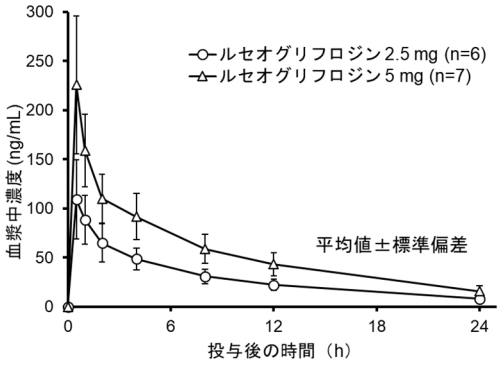
16.6.3 高齢者

高齢者（65 歳以上の男女 24 例）にルセオグリフロジン 5 mg を単

回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値±標準偏差）は256±63.6 ng/mL 及び2050±307 ng・h/mL であり[13]、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5 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は 205±53.5 ng/mL 及び1930±290 ng・h/mL であった[14]。

16.6.4 小児

小児2型糖尿病患者（9～17歳）にルセオグリフロジン2.5 mg 又は 5 mg をそれぞれ食直前に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[15]。



投与量	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max}※1 (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
2.5 mg (n=6)	ルセオグリフロジン	114±34.6	0.500 (0.467, 0.983)	7.89±0.974	787±193
	M2	4.55±1.49	3.98 (1.95, 4.08)	16.7±3.88	131±36.3
5 mg (n=7)	ルセオグリフロジン	226±70.0	0.500 (0.467, 1.00)	8.22±1.49	1500±365
	M2	8.91±4.03	3.97 (0.983, 8.00)	16.4±4.95※2	266±36.1※2

平均値±標準偏差
※1：中央値（最小値，最大値）
※2：n=5

16.7 薬物相互作用

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[8),16),17)]。

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_{max}比 [90%信頼区間]	$AUC_{0-\infty}$比 [90%信頼区間]
グリメピリド	1 mg 単回	5 mg 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	250 mg 単回	5 mg 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	0.2 mg 1日3回 7日間	5 mg 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	50 mg 単回	5 mg 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	30 mg 1日1回 7日間	5 mg 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※ [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※ [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※ [0.977, 1.09]
シタグリプチン	50 mg 単回	5 mg 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	0.983	1.03
			（n=12）	[0.922, 1.05]	[1.01, 1.05]
フロセミド	40 mg 1日1回 4日間	5 mg 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※ [1.07, 1.21]
ヒドロクロロチアジド	25 mg 1日1回 4日間	5 mg 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※ [1.08, 1.15]

※：AUC_{0-24h}

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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/後期第Ⅱ相試験/国内）

食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な成人2型糖尿病患者（280例）を対象に、ルセオグリフロジン1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 又はプラセボを1日1回12週間朝食前に経口投与した。結果は以下のとおりであった[18),19)]。

	HbA1c（NGSP値）(%)			空腹時血糖値 (mg/dL)		食後2時間血糖値 (mg/dL)	
	投与開始時	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 2.5 mg (n=56)	8.05±0.75	−0.39 [−0.51, −0.27]	−0.61# [−0.78, −0.44]	−16.8 [−22.3, −11.3]	−24.9# [−32.7, −17.1]	−52.7 [−63.5, −41.9]	−56.4# [−71.6, −41.3]
ルセオグリフロジン 5 mg (n=54)	7.86±0.69	−0.46 [−0.58, −0.34]	−0.68# [−0.85, −0.51]	−21.0 [−26.7, −15.3]	−29.1# [−37.0, −21.2]	−55.4 [−66.5, −44.3]	−59.2# [−74.5, −43.8]

投与開始時：平均値±標準偏差
投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値
#：p＜0.001（投与開始時の値を共変量とした無制約LSD法），［ ］は両側95%信頼区間

副作用発現割合は2.5 mg 群で16.1%（9例/56例）、5 mg 群で16.7%（9例/54例）であった。主な副作用は2.5 mg 群で頻尿8.9%（5例/56例）、尿中アルブミン陽性及び口渇各3.6%（2例/56例）、尿中ケトン体陽性1.8%（1例/56例）であり、5 mg 群で頻尿5.6%（3例/54例）、尿中β2ミクログロブリン増加3.7%（2例/54例）、尿中アルブミン陽性及び尿中ケトン体陽性各1.9%（1例/54例）であった[19)]。なお、低血糖症の副作用発現割合は、プラセボ投与群、ルセオグリフロジン1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 投与群いずれの群においても0%（57例、55例、56例、54例、58例中0例）であった[19)]。

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験（検証試験/第Ⅲ相試験/国内）

食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な成人2型糖尿病患者（158例）を対象に、ルセオグリフロジン2.5 mg 又はプラセボを1日1回24週間朝食前に経口投与した。結果は以下のとおりであった[20)]。

	HbA1c（NGSP値）(%)			空腹時血糖値 (mg/dL)		食後2時間血糖値 (mg/dL)	
	投与開始時	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# [−0.99, −0.52]	−28.3 [−32.9, −23.8]	−27.5# [−33.9, −21.1]	−55.8 [−64.7, −46.8]	−56.8# [−69.6, −44.1]

投与開始時：平均値±標準偏差
投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値
#：p＜0.001（投与開始時の値を共変量として共分散分析），［ ］は両側95%信頼区間

副作用発現割合はルセオグリフロジン投与群で7.6%(6例/79例)で、発現した副作用は頻尿 2.5%（2 例/79 例）、遊離脂肪酸増加、血中ケトン体増加、低血糖症、多尿、陰部そう痒症各 1.3%（1 例/79 例）であった[20]。なお、低血糖症の副作用発現割合は、プラセボ投与群で 0%（0 例/79 例）、ルセオグリフロジン投与群で 1.3%（1 例/79 例）であった[20]。

⑶ 長期投与試験（第Ⅲ相試験/国内）

食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な成人 2 型糖尿病患者（299 例）を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg 又は 5 mg（増量時）を 1 日 1 回 52 週間朝食前に経口投与した［投与開始時 HbA1c（NGSP 値）：7.67±0.66%］。ルセオグリフロジンは投与開始初期より HbA1c（NGSP 値）を低下させ、52 週時における投与開始時からの 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[21),22)]。

副作用発現割合は 16.7%（50 例/299 例）であり、その主な副作用は、便秘及び頻尿各 3.0%（9 例/299 例）、口渇 1.7%（5 例/299 例）、尿中 β2 ミクログロブリン増加及び低血糖症各 1.3%（4 例/299 例）、尿中アルブミン陽性及び血中ケトン体増加各 1.0%（3 例/299 例）であった[22)]。

17.1.2 併用療法

⑴ 経口血糖降下薬との併用長期投与試験（第Ⅲ相試験/国内）

食事・運動療法及び経口血糖降下薬の単独療法［スルホニルウレア剤（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成人 2 型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg 又は 5 mg（増量時）を 1 日 1 回 52 週間朝食前に経口投与した。結果は以下のとおりであった[23),24),25)]。

併用薬剤	HbA1c（NGSP 値）（%）	
	投与開始時	投与 52 週時における投与前からの変化量
スルホニルウレア剤（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割合は、スルホニルウレア剤併用時：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[24,25)]。

⑵ インスリン製剤との併用長期投与試験（製造販売後臨床試験/国内）

食事・運動療法及びインスリン療法にて血糖コントロールが不十分な成人 2 型糖尿病患者(233 例)を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 16 週間朝食前に経口投与した。結果は以下のとおりであった[26),27)]。

	HbA1c（NGSP 値）（%）		
	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ（n＝74）	8.84±0.83	0.29［0.1, 0.5］	—
ルセオグリフロジン 2.5 mg（n＝159）	8.70±0.83	–0.77［–0.9, –0.6］	–1.07#［–1.3, –0.9］

投与開始時：平均値±標準偏差
投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値
#：p＜0.001（投与開始時の値を共変量として共分散分析），［　］は両側 95%信頼区間

低血糖症の副作用発現割合は、プラセボ投与群で 10.8%(8 例/74 例)、ルセオグリフロジン投与群で 18.9%（30 例/159 例）であった[26),27)]。16 週間の二重盲検期にルセオグリフロジン併用群に割り付けられ、36 週間の非盲検期に移行し、52 週間継続投与（5 mg への増量を含む）した症例において、HbA1c（NGSP 値）の変化量（平均値（両側 95%信頼区間））は –1.00（–1.1, –0.9）%であった[26),27)]。

低血糖症の副作用発現割合は、52 週間ルセオグリフロジン併用投与群で 29.6%（47 例/159 例）であった[26),27)]。

⑶ GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与試験（製造販売後臨床試験/国内）

食事・運動療法及び GLP-1 受容体作動薬の単独療法にて血糖コントロールが不十分な成人 2 型糖尿病患者（76 例）を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg 又は 5 mg（増量時）を 1 日 1 回 52 週間朝食前に経口投与した。結果は以下のとおりであった[28)]。

併用薬剤	HbA1c（NGSP 値）（%）	
	投与開始時	投与 52 週時における投与前からの変化量
GLP-1 受容体作動薬（n＝76）	8.52±1.08	–0.68［–0.9, –0.5］

投与開始時：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割合は、6.6%（5 例/76 例）であった[28)]。

17.1.3 腎機能障害患者における有効性試験（第Ⅲ相試験/国内）

中等度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上 59 mL/min/1.73m^2 以下）を伴う成人 2 型糖尿病患者（145 例）を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間朝食前に経口投与した。結果は以下のとおりであった[29)]。

	HbA1c（NGSP 値）（%）		
	投与開始時	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 2.5 mg（n＝95）	7.72±0.68	-0.11［–0.2, 0.0］	-0.19♭［–0.4, 0.0］

投与開始時：平均値±標準偏差
投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値
♭：p＜0.05（投与開始時の値を共変量として共分散分析），［　］は両側 95%信頼区間

24 週間の二重盲検期にルセオグリフロジン投与群に割り付けられ、28 週間の非盲検期に移行し、52 週間継続投与（5 mg への増量を含む）した症例において、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[29)]。副作用発現割合は 52 週間ルセオグリフロジン投与群で 25.3%（24 例/95 例）であり、その主な副作用は便秘 5.3%（5 例/95 例）、頻尿 4.2%（4 例/95 例）、低血糖症 4.2%（4 例/95 例）、膀胱炎、尿中 β2 ミクログロブリン増加、血中ケトン体増加、脳梗塞各 2.1%（2 例/95 例）であった[29)]。

** 17.1.4 小児患者におけるプラセボ対照二重盲検比較/長期投与試験（第Ⅲ相試験/国内）

食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な小児 2 型糖尿病患者（10～17 歳）（48 例）※を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間朝食前に経口投与した。ルセオグリフロジン 2.5 mg 群の結果は以下のとおりであり、主要評価項目である「ルセオグリフロジン群における投与開始時から投与 12 週時までの

HbA1c 変化量」について、両側 95%信頼区間の上限値は事前に設定された評価基準の 0.00%を下回った[30]。

	HbA1c（NGSP 値）（%）	
	投与開始時	投与 12 週時における投与時からの変化量（平均値）
ルセオグリフロジン 2.5 mg（n=31）	8.79±1.04	–1.45［–1.78, –1.11］

投与開始時：平均値±標準偏差
投与 12 週時の欠測値は LOCF 法により補完することとされたが、欠測値は確認されなかった
［ ］は t 分布に基づく両側 95%信頼区間

ルセオグリフロジン群及びプラセボ群の結果は以下のとおりであった[30]。

	HbA1c（NGSP 値）（%）		
	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ（n=17）	9.01±1.35	0.28［–0.32, 0.87］	—
ルセオグリフロジン 2.5 mg（n=31）	8.79±1.04	–1.48［–1.92, –1.04］	–1.76［–2.49, –1.02］

投与開始時：平均値±標準偏差
投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値
［ ］は両側 95%信頼区間

12 週間の二重盲検期にルセオグリフロジン投与群に割り付けられ、40 週間の非盲検期に移行し、52 週間継続投与（5 mg への増量を含む）した症例において、HbA1c（NGSP 値）変化量（平均値±標準偏差）は –1.16±1.49%であった[30]。副作用発現割合は 52 週間ルセオグリフロジン投与群で 35.5%（11 例/31 例）であり、その主な副作用は便秘、膀胱炎、外陰部腟カンジダ症、多尿各 6.5%（2 例/31 例）であった[31]。
※組み入れられた患者の体重（kg）及び BMI の中央値［最小値, 最大値］は、それぞれ 75.00［36.2, 110.4］、27.85［17.0, 41.1］であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

腎臓の近位尿細管においてグルコースの再吸収を担うナトリウム－グルコース共輸送体 2（sodium glucose cotransporter 2；SGLT2）の活性を阻害し、血中の過剰なグルコースを尿中に排泄することで血糖値を低下させる[32),33)]。

18.2 SGLT2 阻害作用

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：1.1 nmol/L）[34),35)]（*in vitro*）。

18.3 尿糖排泄作用

18.3.1 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[33),36)]。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[37)]。

18.3.2 成人 2 型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg、5 mg 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[2)]。

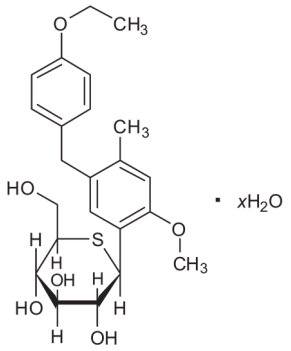
18.4 血糖降下作用

18.4.1 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[33)]。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[38)]。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[37)]。

18.4.2 成人 2 型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg、5 mg 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[2)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ルセオグリフロジン水和物（Luseogliflozin Hydrate）
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
化学構造式：



分子式：$C_{23}H_{30}O_6S \cdot xH_2O$
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℃

22. 包装

100 枚［10 枚×10］

** 23. 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（2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.3）［T26A001］
2) 社内資料：2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.4）［XXXXXXX］
3) 社内資料：生物学的同等性試験［T26A024］
4) Hasegawa M, et al. : Xenobiotica. 2015 ; 45 : 1105–1115
5) Miyata A, et al. : Xenobiotica. 2017 ; 47 : 332–345
6) 社内資料：SGLT2 に対する阻害作用（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2）［T26P001］
7) Chino Y, et al. : Xenobiotica. 2017 ; 47 : 314–323
8) Sasaki T, et al. : Adv Ther. 2015 ; 32 : 404–417
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（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.5）［T26A021］
10) Samukawa Y, et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2018 ; 7 : 820–828
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（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.7）［T26C010］
12) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.8）［XXXXXXX］
13) 社内資料：高齢者を対象とした臨床薬理試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.6）［T26A002］
14) Sasaki T, et al. : Adv Ther. 2014 ; 31 : 345–361
15) 社内資料：小児臨床薬理試験（ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、ルセフィ OD フィルム（小児用法追加）20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1）［XXXXXX］
16) 社内資料：フロセミドとの薬物相互作用試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.15）［T26A010］
17) 社内資料：ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.16）［T26A011］

18) Seino Y, et al. : Curr Med Res Opin. 2014 ; 30 : 1231–1244
19) 社内資料 : プラセボ対照二重盲検比較試験 : 用量設定試験（ルセフィ錠　2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.19）［T26C001］
20) Seino Y, et al. : Curr Med Res Opin. 2014 ; 30 : 1245‐1255
21) Seino Y, et al. : Endocr J. 2015 ; 62 : 593‐603
22) 社内資料 : 単剤長期投与試験（ルセフィ錠　2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.23）［T26C003］
23) Seino Y, et al. : J Diabetes Investig. 2015 ; 6 : 443–453
24) 社内資料 : グリメピリドとの併用長期投与試験（ルセフィ錠　2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.21）［T26C004］
25) 社内資料 : 経口血糖降下薬との併用長期投与試験（ルセフィ錠　2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.24）［T26C005］
26) 社内資料 : インスリン製剤との併用長期投与試験［T26C015］
27) Seino Y, et al. : Curr Med Res Opin. 2018 ; 34 : 981–994
28) Seino Y, et al. : J Diabetes Investig. 2018 ; 9 : 332–340
29) 社内資料 : 腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（ルセフィ錠　2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.22）［T26C006］
30) 社内資料 : 小児第Ⅲ相試験（ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、ルセフィ OD フィルム（小児用法追加）20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.2）［XXXXXX］
31) 社内資料 : 小児用法追加における安全性統合解析［XXXXXX］
32) Kanai Y, et al. : J Clin Invest. 1994 ; 93 : 397–404
33) Yamamoto K, et al. : Br J Pharmacol. 2011 ; 164 : 181–191
34) Uchida S, et al. : J Pharmacol Sci. 2015 ; 128 : 54–57
35) 社内資料 : SGLT1 に対する阻害作用（ルセフィ錠　2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2）［T26P002］
36) 社内資料 : db/db マウスにおける尿糖排泄作用（ルセフィ錠　2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2）［T26P006］
37) 社内資料 : GK ラットにおける抗糖尿病作用（ルセフィ錠　2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2）［T26P009］
38) 社内資料 : db/db マウスにおける糖化ヘモグロビン低下作用（ルセフィ錠　2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2）［T26P013］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大正製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒170-8633　　東京都豊島区高田 3-24-1
電話　0120-591-818

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3-24-1

ルセフィ錠 2.5 mg
ルセフィ錠 5 mg
ルセフィ OD フィルム 2.5 mg
（小児用法追加）

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 3
1.8.2.1 効能又は効果（案）及び設定根拠 3
1.8.2.2 用法及び用量（案）及び設定根拠 3
1.8.2.3 使用上の注意（案）及び設定根拠 5
1.8.2.4 参考文献 7

表

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及び設定根拠 5

1.8.2 設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）及び設定根拠

1.8.2.1.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果
2 型糖尿病

現行の添付文書（2024 年 12 月改訂：第 2 版）からの変更はない。

1.8.2.1.2 設定根拠

本申請の目的は小児に対する用法追加であるため、効能・効果に変更はない。

1.8.2.2 用法及び用量（案）及び設定根拠

1.8.2.2.1 用法及び用量（案）

6. 用法及び用量
通常、成人及び 10 歳以上の小児にはルセオグリフロジンとして 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 5 mg 1 日 1 回に増量することができる。

現行の添付文書（2024 年 12 月改訂：第 2 版）からの変更箇所を下線で示した。

1.8.2.2.2 設定根拠

【用法】

成人の承認用法は 1 日 1 回投与である。小児臨床薬理試験の結果、消失半減期を含む PK プロファイルが成人と同様であったことから、小児第Ⅲ相試験においても成人と同様に、1 日 1 回投与とした。その結果、臨床的に意義のある血糖低下作用とその長期的な持続が示され、安全性に大きな問題は認められなかった。したがって、小児の用法を成人と同様に 1 日 1 回投与に設定することは妥当と考えた。

また、年齢の下限について、小児の 2 型糖尿病患者は、幼児期の発症はほとんど認められず、10 歳頃より患者数が増加する傾向があること[1]から、小児第Ⅲ相試験における年齢の下限を 10 歳に設定した。小児第Ⅲ相試験に組み入れられた治験参加者の最少年齢は 11 歳であったものの、小児の 2 型糖尿病患者が 10 歳頃より患者数が増加することから小児第Ⅲ相試験の年齢の下限を 10 歳と設定していたことも踏まえ、本剤の投与対象を 10 歳以上とすることは妥当と考えた。

【用量】

小児の用量は、以下のとおり、薬物動態、有効性及び安全性の観点から検討した。

（1） 薬物動態の観点

小児臨床薬理試験において、本剤 2.5 及び 5 mg をそれぞれ単回経口投与した際の薬物動態及び安全性を検討した結果、血漿中未変化体及び各代謝物の薬物動態は用量比例性を示し、そのプロファイルは成人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（TS071-02-2 試験）と同様であった。

（2） 有効性の観点

小児第Ⅲ相試験の用量は、成人の承認用量と同様に開始用量を 2.5 mg とし、効果が不十分な場合は 5 mg への増量を可とした。当該用量については、上述（1）のとおり小児臨床薬理試験成績から小児の PK プロファイルは成人と同様であったこと、並びに事務連絡「成人と合わせて評価可能な小児（10 歳又は 12 歳以上の小児）の臨床評価の留意点について（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 令和 2 年 6 月 30 日事務連絡）」のⅡ．対象疾患毎の事項１．2 型糖尿病（5）臨床評価方法で 2 型糖尿病の成因の基礎は成人と小児で同様との記載を参考に、薬力学的観点からの小児固有の再度の詳細な用量設定の必須性は低いと考えられたことから、成人と同様に設定した。その結果、本剤 2.5 mg 群における治療期 I 終了時（投与 12 週時）の HbA1c は、治験薬投与開始時と比較して有意に低下し、プラセボ群との比較についても有意な低下が示された。また、メトホルミンの併用の有無別で有効性に差は認められなかった。さらに、本剤 2.5 mg 群における HbA1c の低下は 52 週間持続し、本剤 5 mg への増量についても、一部の症例で増量効果が認められた。これらの結果から、成人と同様に小児においても有効性が確認されたと考えられた。

（3） 安全性の観点

小児第Ⅲ相試験の結果、本剤 2.5 mg（5 mg への増量を含む）を 52 週間投与したときに発現した有害事象及び副作用の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、忍容性は良好であった。また、重篤な有害事象も全て既知のものであった。さらに、本剤 5 mg への増量以降の有害事象及び副作用の発現傾向に変化は認められず、本剤増量時の忍容性も良好と考えられた。これらから、小児で新たな安全性リスクを示唆するものは認められず、安全性プロファイルは成人と同様であると考えられた。

以上の成績から、小児の用量を成人と同様に設定することは妥当と考えた。

1.8.2.3　使用上の注意（案）及び設定根拠

本剤における使用上の注意（案）及び設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及び設定根拠

使用上の注意（案） ［下線部：現行の添付文書（2024 年 12 月改訂：第 2 版）からの変更箇所］	設定根拠
2.　禁忌 5.　効能又は効果に関連する注意 8.　重要な基本的注意 9.　特定の背景を有する患者に関する注意 （9.5 妊婦、9.7 小児等を除く） 10.　相互作用 11.　副作用 （11.1 重大な副作用、11.2 その他の副作用を除く） 12.　臨床検査結果に及ぼす影響 14.　適用上の注意 15.　その他の注意	現行のとおり。
9.5　妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性にはインスリン製剤等を使用することとし、本剤は投与しないこと。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。動物実験（ラット）で、生後21日～91日の曝露により、幼若動物で腎盂拡張が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。	幼若ラットを用いた反復投与試験の結果に基づき更新した。
9.7　小児等 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は10歳未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。	小児臨床薬理試験及び小児第Ⅲ相試験の投与実績に基づき更新した。

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及び設定根拠（続き）

使用上の注意（案） ［下線部：現行の添付文書（2024 年 12 月改訂：第 2 版）からの変更箇所］	設定根拠
11.1.1　低血糖（1.2%注)） 低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。［8.1、8.9、9.1.1、10.2、17.1.2 参照］ 注）承認時までの国内臨床試験（他の糖尿病用薬を併用しない場合）及び小児第Ⅲ相試験（メトホルミン非併用例）の結果に基づいている。	成人での国内臨床試験（他の糖尿病薬を併用しない場合）に小児第Ⅲ相試験を統合して再集計した結果に基づき更新した。 また、上記の算出方法に伴い、注釈も更新した。
11.1.2　腎盂腎炎（0.1%）、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）（0.1%）、敗血症（頻度不明） 腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがある。［8.4、9.1.2 参照］ 11.1.3 脱水（0.1%） 口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。［8.5、9.1.3、9.8、10.2 参照］ 11.1.4 ケトアシドーシス（頻度不明） ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがある。［8.6、8.6.1、8.6.2 参照］	成人での国内臨床試験に小児第Ⅲ相試験を統合して再集計した結果に基づき更新した。

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及び設定根拠（続き）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）
［下線部：現行の添付文書（2024 年 12 月改訂：第 2 版）からの変更箇所］</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.2　その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1～3%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>感染症</td><td>膀胱炎</td><td>性器カンジダ症、尿路感染、性器感染</td><td></td></tr>
<tr><td>血液系障害</td><td></td><td>赤血球増加症</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>体位性めまい、浮動性めまい、頭痛</td><td>眠気</td></tr>
<tr><td>耳及び迷路障害</td><td></td><td></td><td>回転性めまい</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>低血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>便秘</td><td>下痢、胃食道逆流性疾患、腹痛、腹部膨満</td><td>悪心、嘔吐、腹部不快感</td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>発疹、湿疹</td><td>そう痒症、蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td></td><td>筋痙縮</td><td></td></tr>
<tr><td>腎及び尿路障害</td><td>頻尿</td><td>多尿</td><td></td></tr>
<tr><td>生殖系及び乳房障害</td><td>陰部そう痒症</td><td></td><td>亀頭包皮炎</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害</td><td></td><td>口渇、倦怠感</td><td>脱力感、空腹</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</td><td>CRP 増加、白血球数増加、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加、尿中ケトン体陽性、尿細菌検査陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、尿中赤血球陽性、NAG 増加、尿中アルブミン陽性</td><td>体重減少、血中クレアチニン増加</td></tr>
</table></td><td>成人での国内臨床試験に小児第Ⅲ相試験を統合して再集計した結果に基づき更新した。</td></tr>
</table>

1.8.2.4　参考文献

[1] 日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会. 小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン. 南江堂. 2024: 4.

ルセフィ錠 2.5 mg
ルセフィ錠 5 mg
ルセフィ OD フィルム 2.5 mg
（小児用法追加）

CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覧

大正製薬株式会社

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
4.2 試験報告書							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
4.2.3.5.4-1	[redacted]8481	SGL0176 hydrate: 10-week oral toxicity study in 21-day old juvenile rats with a recovery period of 8 weeks	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	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

資料番号	著者・標題・掲載誌
4.3 参考文献	
4.3-1	成人と合わせて評価可能な小児（10歳又は12歳以上の小児）の臨床評価の留意点について（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 令和2年6月30日事務連絡）
4.3-2	Bacha F, Lee S, Gungor N, Arslanian SA. From pre-diabetes to type 2 diabetes in obese youth: pathophysiological characteristics along the spectrum of glucose dysregulation. Diabetes Care. 2010; 33(10): 2225-31.
4.3-3	Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. N Engl J Med. 2002; 346(11): 802-10.
4.3-4	Bowman CJ, Halpern WG. The Role of Pathology in Evaluation of Reproductive, Developmental, and Juvenile Toxicity. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, Bolon B, editors. Haschek and Rousseaux's handbook of toxicologic pathology Volume Ⅰ: Principles and practice of toxicologic pathology. 4th ed. MA, United States: Academic Press; 2022. p. 182-3.
4.3-5	Frazier KS. Species Differences in Renal Development and Associated Developmental Nephrotoxicity. Birth Defects Res. 2017; 109: 1243-56.
4.3-6	Bueters R, Bael A, Gasthuys E, Chen C, Schreuder MF, Frazier KS. Ontogeny and Cross-species Comparison of Pathways Involved in Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion in Neonates (Review): Kidney. Drug Metab Dispos. 2020; 48: 353-67.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考	申請時電子データ提出
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								
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5-1	－	TS-071の小児2型糖尿病患者及び成人2型糖尿病患者を対象とした母集団薬物動態解析	－	大正製薬	－	大正 社内資料	評価	提出
5.3.4 臨床薬力学(PD)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								
5.3.4.2-1	TS071ped-01-01	TS-071の小児2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験	2018年8月 ～ 2019年9月	20施設（日本）	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	TS071ped-03-01	TS-071の小児2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較／長期投与試験	2021年3月 ～ 2025年3月	58施設（日本）	国内	大正 社内資料	評価	提出
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	－	再審査資料概要	－	－	－	－	－	－
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.2 有害事象が観察された症例の一覧表								
5.3.7.2-1	－	有害事象が観察された症例の一覧表	－	－	－	－	－	－
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表								
5.3.7.3-1	－	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	－	－	－	－	－	－
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								
5.3.7.4-1	－	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	－	－	－	－	－	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	著者・標題・掲載誌
5.4 参考文献	
5.4-1	日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会. 小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン2024. 南江堂. 2024: 91.
5.4-2	成人と合わせて評価可能な小児（10歳又は12歳以上の小児）の臨床評価の留意点について （厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 令和2年6月30日事務連絡）
5.4-3	Wilmot E, Idris I.. Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management. Ther Adv Chronic Dis. 2014 Nov; 5(6): 234-44.
5.4-4	日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会. 小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン 2024. 南江堂. 2024: 93.
5.4-5	Dart AB, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ, Sellers EA. Earlier Onset of Complications in Youth With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2014; 37(2): 436-43.
5.4-6	Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Dolan L, Imperatore G, et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. JAMA. 2017; 317(8): 825-35.
5.4-7	Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, Tesfaldet B; TODAY Study Group. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021; 385(5): 416-26.
5.4-8	日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会. 小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン2024. 南江堂. 2024: 18.
5.4-9	Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Isom S, Dabelea D, Dolan L. Trends in Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths - Selected Counties and Indian Reservations, United States, 2002-2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Feb 14; 69(6): 161-5.
5.4-10	Tönnies T, Brinks R, Isom S, Dabelea D, Divers J, Mayer-Davis EJ. Projections of Type 1 and Type 2 Diabetes Burden in the U.S. Population Aged <20 Years Through 2060: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care. 2023 Feb 1; 46(2): 313-20.
5.4-11	Wu H, Patterson CC, Zhang X, Ghani RBA, Magliano DJ, Boyko EJ. Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Mar; 185: 109785.
5.4-12	杉原 茂孝. 糖尿病疾患群についての検討. 平成28年度「小児慢性特定疾病対策の推進に寄与する実践的基盤提供にむけた研究」分担研究報告書.
5.4-13	国立成育医療研究センター研究所 小児慢性特定疾病情報室. 小児慢性特定疾病児童等データベースの登録状況（現況値）－2015～2019 年度の疾病登録状況等－. 令和4年度「小児慢性特定疾病における医療・療養支援および疾病研究の推進に関する研究」分担研究報告書.
5.4-14	de Bock M, Agwu JC, Deabreu M, Dovc K, Maahs DM, Marcovecchio ML, et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Glycemic Targets. Horm Res Paediatr. 2024; 97(6): 546-54.
5.4-15	American Diabetes Association Professional Practice Committee. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024; 47(Suppl 1): S258-81.
5.4-16	日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会. 小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン2024. 南江堂. 2024: 26.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

資料番号	著者・標題・掲載誌
5.4-17	岡田 泰助, 奥平 真紀, 内潟 安子, 倉繁 隆信, 岩本 安彦. 学校検尿と治療中断が18歳未満発見2型糖尿病の合併症に与える影響. 糖尿病. 2000; 43(2): 131-7.
5.4-18	日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2024. 南江堂. 2024: 405.
5.4-19	Shah AS, Barrientos-Pérez M, Chang N, Fu JF, Hannon TS, Kelsey M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. Horm Res Paediatr. 2024; 97(6): 555-83.
5.4-20	Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S, et al.; TODAY Study Group. A Clinical Trial to Maintain Glycemic Control in Youth with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2012; 366(24): 2247-56.
5.4-21	Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006; 355(23): 2427-43.
5.4-22	Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, Ubukata M, Sakai S, Samukawa Y. Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Curr Med Res Opin. 2014; 30(7): 1245-55.
5.4-23	日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会. 小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン 2024. 南江堂. 2024: 4.
5.4-24	日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド2024. 文光堂. 2024: 96.
5.4-25	Urakami T, et al. Clinical characteristics of non-obese children with type 2 diabetes mellitus withoutinvolvement of β-cell autoimmunity. Diabetes Res Clin Pract 2013; 99:105-11.
5.4-26	小児におけるTS-071 5mgの医療ニーズ調査（社内資料、2025年3月7日）
5.4-27	日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2024. 南江堂. 2024: 14.
5.4-28	小児領域における新薬開発促進のための医薬品選定等に関する研究への計画書提出に係る検討結果について（公益社団法人日本小児科学会 2019年2月23日発行）

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	データ又は報告書
3.3	参考文献

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2.1	薬理試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3.1	生物薬剤学試験報告書
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
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK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
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
5.3.7.1	有効性を検討した臨床試験の症例一覧表
5.3.7.5	臨床検査値の変動図