

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)} **ルセファイ[®]錠 2.5mg**

処方箋医薬品^{注)} **ルセファイ[®]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

 **NOVARTIS**

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	ルセファイ錠 2.5mg	ルセファイ錠 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 デンブ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		
		上面	下面	側面
ルセファイ錠 2.5mg	白色フィルムコーティング錠			
		直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
		約 7.1	約 3.2	約 144
ルセファイ錠 5mg	白色フィルムコーティング錠			
		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ため投与の必要性を慎重に判断すること。〔8.3、9.2.2、16.6.1、17.1.3 参照〕

6. 用法及び用量

通常、成人にはルセオグリフロジンとして 2.5mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 5mg 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 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。
- 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。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、過度な口渴、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。

[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 15mL/min/1.73m² 以上 29mL/min/1.73m² 以下）のある患者又は透析中の末期腎不全患者

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

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

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

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。本剤の動物実験（ラット）において、妊娠動物に 150mg/kg/日（最大臨床推奨用量（1日1回5mg）を投与した場合の曝露量（AUC）の約47倍）以上を経口投与した場合に、母動物の体重低下に起因した骨格変異、骨化遅延又は心室中隔膜部欠損が報告されている。類薬の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿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。

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

小児等を対象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（1.0%^{注）}）

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

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

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

11.1.3 脱水（0.1%）

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

11.1.4 ケトアシドーシス（頻度不明）

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

	1~3%未満	1%未満	頻度不明
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 β 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、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加、尿中ケトン体陽性、尿細菌検査陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、尿中赤血球陽性、NAG増加	体重減少、血中クレアチニン増加

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

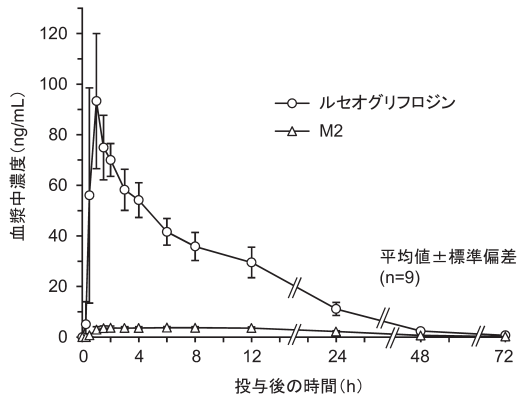
雌雄ラットに本剤 4、20、100mg/kg/日を 104 週間反復経口投与したがん原性試験において、雄に 100mg/kg/日 (最大臨床推奨用量 (1日1回 5mg) を投与した場合の曝露量 (AUC) の約 18 倍) を投与したとき、副腎に褐色細胞腫、精巣に間細胞腫及び腸間膜リンパ節に血管腫瘍の発生頻度増加が認められた。

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 2.5mg 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¹⁾。



投与量	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
2.5mg (n=9)	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

16.1.2 反復投与

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_{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、2.5mg 及び 5mg 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} (h)	t _{1/2} (h)	AUC [*] (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_{0-∞}、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 2.5mg 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_{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、50~5000ng/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 (IC₅₀ 値) は、それぞれ 2.26 及び 4.01nmol/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 (IC₅₀ 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 (IC₅₀>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*)、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 2.5mg 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 (IC₅₀ 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 (IC₅₀>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 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_{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} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	尿糖排泄量 ^{**2} (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/1.73m²)

※ 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

16.6.2 肝機能障害者

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_{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-∞} (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

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

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), 14), 15)}。

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-∞} 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* [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]
シタグリブチン	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]
			シタグリブチン (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* [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* [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 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。結果は次表のとおりであった^{16), 17)}。

	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 2.5mg (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 5mg (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 2.5mg 群で 16.1% (9 例/56 例)、5mg 群で 16.7% (9 例/54 例) であった。主な副作用は 2.5mg 群で頻尿 8.9% (5 例/56 例)、尿中アルブミン陽性及び口渇各 3.6% (2 例/56 例)、尿中ケトン体陽性 1.8% (1 例/56 例) であり、5mg 群で頻尿 5.6% (3 例/54 例)、尿中β2ミクログロブリン増加 3.7% (2 例/54 例)、尿中アルブミン陽性及び尿中ケトン体陽性各 1.9% (1 例/54 例) であった¹⁷⁾。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 1mg、2.5mg、5mg、10mg 投与群いずれの群においても 0% (57 例、55 例、56 例、54 例、58 例中 0 例) であった¹⁷⁾。

(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 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。結果は次表のとおりであった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=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¹⁸⁾。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¹⁸⁾。

(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^{19),20)}。

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²⁰⁾。

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）、ピグアナイド薬（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。結果は次表のとおりであった^{21),22),23)}。

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]
ピグアナイド薬（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）、ピ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^{22),23)}。

(2) 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2型糖尿病患者（233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16週間朝食前に経口投与した。結果は次表のとおりであった^{24),25)}。

	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 2.5mg（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^{24),25)}。

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（5mg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^{24),25)}。

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^{24),25)}。

(3) 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2型糖尿病患者（76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。結果は次表のとおりであった²⁶⁾。

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²⁶⁾。

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30mL/min/1.73m²以上59mL/min/1.73m²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。結果は次表のとおりであった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=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 ^b [-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
b：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（5mg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²⁷⁾。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²⁷⁾。

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^{28),29)}。

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：1.1nmol/L^{30),31)}（*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^{29),32)}。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³³⁾。

18.3.2 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⁾。

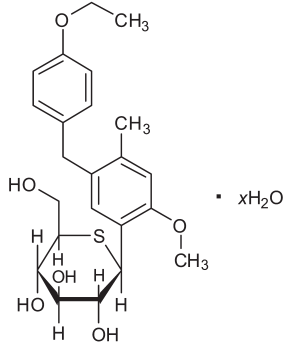
18.4 血糖降下作用

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²⁹⁾。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³⁴⁾。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³³⁾。

18.4.2 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：(2S,3R,4R,5S,6R)-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：C₂₃H₃₀O₆S · xH₂O

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

- 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) [20141159]
- Sasaki T, et al.: Adv Ther. 2015; 32: 319-340 [20150941]
- Hasegawa M, et al.: Xenobiotica. 2015; 45: 1105-1115 [20190250]
- Miyata A, et al.: Xenobiotica. 2017; 47: 332-345 [20160836]
- 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) [20141163]
- Chino Y, et al.: Xenobiotica. 2017; 47: 314-323 [20190251]
- Sasaki T, et al.: Adv Ther. 2015; 32: 404-417 [20190247]
- 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) [20141167]
- Samukawa Y, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2018; 7: 820-828 [20190248]
- 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) [20141179]
- Samukawa Y, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2017; 6: 439-447 [20190249]
- 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) [20141181]
- Sasaki T, et al.: Adv Ther. 2014; 31: 345-361 [20140757]
- 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) [20141188]
- 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) [20141169]
- Seino Y, et al.: Curr Med Res Opin. 2014; 30: 1231-1244 [20141967]
- 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) [20141170]

- Seino Y, et al.: Curr Med Res Opin. 2014; 30: 1245-1255 [20141968]
- Seino Y, et al.: Endocr J. 2015; 62: 593-603 [20160628]
- 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) [20141172]
- Seino Y, et al.: J Diabetes Investig. 2015; 6: 443-453 [20160557]
- 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) [20141173]
- 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) [20141174]
- 社内資料：インスリン製剤との併用長期投与試験 [20190031]
- Seino Y, et al.: Curr Med Res Opin 2018; 34: 981-994 [20190032]
- Seino Y, et al.: J Diabetes Investig 2018; 9: 332-340 [20180550]
- 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) [20141175]
- Kanai Y, et al.: J Clin Invest. 1994; 93: 397-404 [20140625]
- Yamamoto K, et al.: Br J Pharmacol. 2011; 164: 181-191 [20140624]
- Uchida S, et al.: J Pharmacol Sci. 2015; 128: 54-57 [20160556]
- 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) [20141177]
- 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) [20141178]
- 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) [20141189]
- 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) [20141190]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
 (祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(11)

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

26.2 販売

ノバルティスファーマ株式会社
 東京都港区虎ノ門1-23-1