

貯法：気密容器、室温・遮光保存
使用期限：外箱及び容器に表示

	錠 2.5 mg	錠 5 mg
承認番号	22600AMX00540000	22600AMX00541000
薬価収載	2014年5月	2014年5月
販売開始	2014年5月	2014年5月
国際誕生	2014年3月	

選択的SGLT2阻害剤
—2型糖尿病治療剤—

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[®] tab. 2.5mg / Lusefi[®] tab. 5mg

ルセオグリフロジン水和物製剤


 **NOVARTIS**

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重症ケトアシトシス、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. 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。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

****【組成・性状】**

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

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

【効能・効果】

2型糖尿病

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (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。
- (2) 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与をしないこと。（「重要な基本的注意（6）」及び「薬物動態」の項参照）
- (3) 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。（「重要な基本的注意（6）」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）

【用法・用量】

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

【使用上の注意】

* 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者
- (2) 他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕
- (3) 尿路感染、性器感染のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (4) 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。（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）〕

* 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）

- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4) 本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3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。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）
- (7) 尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。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。（「副作用」の項参照）
- (8) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。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。（「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）
- (9) 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、ケトアシドーシスがあらわれ、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。（「副作用」の項参照）
- 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、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）について説明するとともに、これら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よう指導すること。
- (10) 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。
- (11) 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。
- (12) 重度の肝機能障害のある患者について、使用経験がなく安全性が確立していない。
- (13) 本剤とインスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。
- (14) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。

3. 相互作用

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

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 ヒグアナイド薬 チアゾリジン薬 DPP-4阻害薬 α -グルコシダーゼ阻害薬 速効型インスリン分泌促進薬 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤等	低血糖を起こすおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合は、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β -遮断薬 サリチル酸系薬剤 MAO阻害薬 フィブラート系薬剤等	左記薬剤の血糖降下作用によりさらに血糖が低下するおそれがあるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤の血糖上昇作用により、血糖降下が減弱するおそれがあるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等	本剤との併用により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強される。

* 4. 副作用

国内臨床試験において、1262例中236例（18.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿35例（2.8%）、低血糖症30例（2.4%）、尿中 β 2ミクログロブリン増加26例（2.1%）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **低血糖**：他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤（8.7%））との併用で低血糖があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合においても低血糖（1.0%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照）
- 2) **腎盂腎炎**（0.1%）、**敗血症**（頻度不明）：腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 3) **脱水**（0.1%）：脱水があらわれることがあるので、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。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。（「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 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ので、観

察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照)

(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	外陰部腔カンジダ症、尿路感染	
神経系障害		体位性めまい、浮動性めまい	
胃腸障害	便秘	下痢、胃食道逆流性疾患	悪心
皮膚及び皮下組織障害		発疹、湿疹	そう痒症、蕁麻疹
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
臨床検査	血中ケトン体増加、尿中β2ミクログロブリン増加、尿中白血球陽性、尿中アルブミン陽性	CRP増加、白血球数増加、ヘマトクリット増加、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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。本剤の動物実験（ラット）において、妊娠動物に150 mg/kg/日（最大臨床推奨用量（1日1回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、母動物の体重低下に起因した骨格変異、骨化遅延又は心室中隔膜部欠損が報告されている。類薬の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿管の拡張が報告されている。また、本剤の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

10. その他の注意

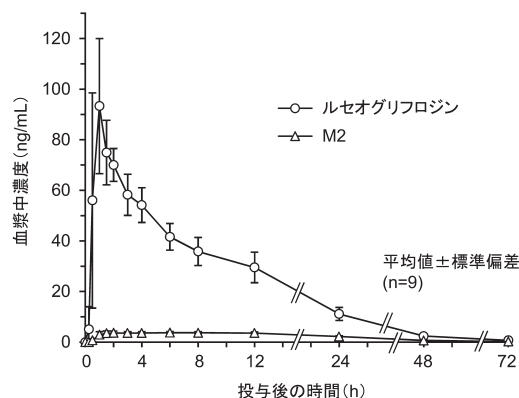
雌雄ラットに本剤4、20、100 mg/kg/日を104週間反復経口投与したがん原性試験において、雄に100 mg/kg/日（最大臨床推奨用量（1日1回5 mg）を投与した場合の曝露量（AUC）の約18倍）を投与したとき、副腎に褐色細胞腫、精巣に間細胞腫及び腸間膜リンパ節に血管腫瘍の発生頻度増加が認められた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

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。



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

平均値±標準偏差

(2) 反復投与²⁾

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。

投与量	投与日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC* (ng·h/mL)
2.5 mg (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
5 mg (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}

(3) 食事の影響¹⁾

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0.922 [0.781, 1.09] 及び0.980 [0.953, 1.01]、空腹時/食前で0.857 [0.726, 1.01] 及び1.01 [0.977, 1.04]、食前/空腹時で1.08 [0.919, 1.28] 及び1.02 [0.991, 1.05] であった。

2. タンパク結合率³⁾

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

3. 代謝^{4)～9)}

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。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4.01 nmol/Lであった（*in vitro*）。ルセオグリフロジンの代謝には主としてCYP3A4/5、4A11、4F2、4F3B及びUGT1A1が関与することが示された（*in vitro*）。ルセオグリフロジンはCYP2C19に対して弱い阻害作用（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) (*in vitro*)。ルセオグリフロジンは CYP1A2 及び 2B6 を誘導せず、CYP3A4 に対し弱い誘導作用を示したが (*in vitro*)、2 型糖尿病患者において尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール濃度を指標として検討した結果、CYP3A4 を誘導しなかった (外国人のデータ)。

4. 排泄^{1),10)}

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。

ルセオグリフロジンは P-糖タンパク質 (P-gp) の基質であったが、乳がん耐性タンパク質 (BCRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP1B1、OATP1B3)、有機アニオントランスポーター (OAT1、OAT3) 及び有機カチオントランスポーター (OCT2) の基質ではなかった。また、ルセオグリフロジンは OATP1B3 に対し弱い阻害作用 (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) (*in vitro*)。

5. 腎機能障害者¹¹⁾

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 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。

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)	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
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/1.73 m²)

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

6. 肝機能障害者¹²⁾

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 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。

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

7. 高齢者^{13),14)}

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-∞} (平均値±標準偏差) は 256±63.6 ng/mL 及び 2050±307 ng·h/mL であり、別試験での検討から 20~40 歳の健康成人男性 (8 例) にルセオグリフロジン 5 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は 205±53.5 ng/mL 及び 1930±290 ng·h/mL であった。

8. 薬物間相互作用^{15)~22)}

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

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	測定対象	幾何平均値の比 (併用投与時 / 単独投与時)	
				C _{max} 比 [90%信頼区間]	AUC _{0-∞} 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]
ビオグリタゾン	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]
			ビオグリタゾン (n=12)	0.884 [0.746, 1.05]	0.896* [0.774, 1.04]
			ビ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]
			ビ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	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]
			シタグリブチン (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]
			ヒドロクロチアジド (n=12)	1.09 [0.974, 1.23]	1.11* [1.08, 1.15]

※: AUC_{0-24h}

【臨床成績】

1. 単独療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験 (用量設定試験)²³⁾

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 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。投与前からの変化量について、ルセオグリフロジンはプラセボに比べ HbA1c (NGSP 値) を有意に低下させた。

	HbA1c (NGSP 値) (%)			空腹時血糖値 (mg/dL)		食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	
	投与開始時	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

(2) プラセボ対照二重検比較試験（検証試験）²⁴⁾

食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（158例）を対象に、ルセオグリフロジン2.5mg又はプラセボを1日1回24週間朝食前に経口投与した。投与前からの変化量について、ルセオグリフロジンはプラセボに比べHbA1c（NGSP値）を有意に低下させた。

	HbA1c（NGSP値）（%）			空腹時血糖値（mg/dL）		食後2時間血糖値（mg/dL）	
	投与前開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ（n=79）	8.17±0.80	0.13 [-0.04, 0.29]	—	-0.8 [-5.4, 3.7]	—	1.1 [-8.0, 10.1]	—
ルセオグリフロジン2.5mg（n=79）	8.14±0.91	-0.63 [-0.79, -0.46]	-0.75# [-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]

投与前開始時：平均値±標準偏差

投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値

#：p < 0.001（投与前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

(3) 長期投与試験²⁵⁾

食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（299例）を対象に、ルセオグリフロジン2.5mg又は5mg（増量時）を1日1回52週間朝食前に経口投与した〔投与前開始時HbA1c（NGSP値）：7.67±0.66%〕。ルセオグリフロジンは投与前開始初期よりHbA1c（NGSP値）を低下させ、52週における投与前開始時からのHbA1c（NGSP値）変化量（平均値（両側95%信頼区間））は-0.50（-0.6, -0.4）%であり、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。低血糖症の副作用発現率は、1.3%（4例/299例）であった。

2. 併用療法^{26), 27)}

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。ルセオグリフロジンは投与前開始初期よりHbA1c（NGSP値）を低下させ、いずれの経口血糖降下薬との併用においても52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。

併用薬剤	HbA1c（NGSP値）（%）	
	投与前開始時	投与前52週時における投与前からの変化量
スルホニルウレア剤（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]

投与前開始時：平均値±標準偏差

投与前からの変化量：平均値、[] は両側95%信頼区間

低血糖症の副作用発現率は、スルホニルウレア剤併用時：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。

3. 腎機能障害患者における有効性²⁸⁾

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）を伴う2型糖尿病患者（145例）を対象に、ルセオグリフロジン2.5mg又はプラセボを1日1回24週間朝食前に経口投与した結果、HbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

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

投与前開始時：平均値±標準偏差

投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値

b：p < 0.05（投与前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

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

【薬効薬理】

1. 作用機序^{29), 30)}

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。

2. SGLT2阻害作用^{31), 32)}

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）（*in vitro*）。

3. 尿糖排泄作用^{2), 30), 33), 34)}

- (1) 肥満2型糖尿病モデル（Zucker Fatty ラット及びdb/db マウス）において、単回経口投与により尿糖排泄量（投与後8又は24時間）を増加させた。また、非肥満2型糖尿病モデル（GK ラット）において、20週間の混餌投与により尿糖排泄量（投与後24時間）を増加させた。
- (2) 2型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン2.5mg、5mg又はプラセボを1日1回7日間朝食前に経口投与した。ルセオグリフロジンはプラセボに比べ投与後24時間までの尿糖排泄量を増加させた。

4. 血糖降下作用^{2), 30), 34), 35)}

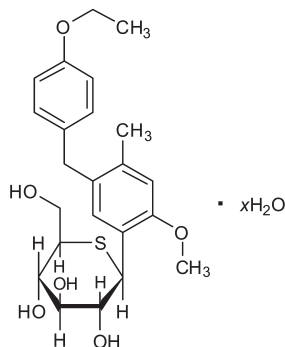
- (1) 肥満2型糖尿病モデル（Zucker Fatty ラット）において、単回経口投与により糖負荷後の血糖値上昇を抑制した。また、肥満2型糖尿病モデル（db/db マウス）において、4週間の1日1回反復経口投与により糖化ヘモグロビンのベースラインからの変化量を低下させた。さらに、非肥満2型糖尿病モデル（GK ラット）において、20週間の混餌投与により糖化ヘモグロビン値を低下させた。
- (2) 2型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン2.5mg、5mg又はプラセボを1日1回7日間朝食前に経口投与した。ルセオグリフロジンはプラセボに比べ朝食、昼食及び夕食の各食後4時間における血糖値AUC、並びに空腹時血糖値を改善させた。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

化学名：(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[5-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-2-methoxy-4-methylphenyl]-6-(hydroxymethyl)thiane-3, 4, 5-triol hydrate

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℃

【包装】

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

ルセフィ錠 5 mg：PTP100 錠、PTP140 錠

【主要文献】

- 1) 社内資料 (健康成人を対象とした臨床薬理試験) (LSFU00001)
- 2) 社内資料 (2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験) (LSFU00002)
- 3) 社内資料 (タンパク結合率に関する検討：in vitro) (LSFU00003)
- 4) 社内資料 (健康成人を対象とした単回投与試験) (LSFU00004)
- 5) 社内資料 (SGLT2 に対する阻害作用) (LSFU00005)
- 6) 社内資料 (代謝酵素に関する検討：in vitro) (LSFU00006)
- 7) 社内資料 (CYP 阻害に関する検討：in vitro) (LSFU00007)
- 8) 社内資料 (CYP 誘導に関する検討：in vitro) (LSFU00008)
- 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) (LSFU00009)
- 10) 社内資料 (薬物トランスポーターに関する検討：in vitro) (LSFU00010)
- 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) (LSFU00011)
- 12) 社内資料 (肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験) (LSFU00012)
- 13) 社内資料 (高齢者を対象とした臨床薬理試験) (LSFU00013)
- 14) Sasaki T, et al.: Adv. Ther. **31**, 345 (2014) (LSFF00004)
- 15) 社内資料 (グリメピリドとの薬物相互作用試験) (LSFU00014)
- 16) 社内資料 (メトホルミンとの薬物相互作用試験) (LSFU00015)
- 17) 社内資料 (ボグリボースとの薬物相互作用試験) (LSFU00016)
- 18) 社内資料 (ミグリトールとの薬物相互作用試験) (LSFU00017)
- 19) 社内資料 (ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験) (LSFU00018)
- 20) 社内資料 (シタグリプチンとの薬物相互作用試験) (LSFU00019)
- 21) 社内資料 (フロセミドとの薬物相互作用試験) (LSFU00020)
- 22) 社内資料 (ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用試験) (LSFU00021)
- 23) Seino Y, et al.: Curr. Med. Res. Opin. **30**, 1231 (2014) (LSFF00006)
- 24) Seino Y, et al.: Curr. Med. Res. Opin. **30**, 1245 (2014) (LSFF00007)
- 25) 社内資料 (単剤長期投与試験) (LSFU00024)
- 26) 社内資料 (グリメピリドとの併用長期投与試験) (LSFU00025)
- 27) 社内資料 (経口血糖降下薬との併用長期投与試験) (LSFU00026)
- 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) (LSFU00027)
- 29) Kanai Y, et al.: J. Clin. Invest. **93**, 397 (1994) (LSFS00001)
- 30) Yamamoto K, et al.: Br. J. Pharmacol. **164**, 181 (2011) (LSFF00001)
- 31) 社内資料 (SGLT2 阻害様式の推定及び Ki 値の算出) (LSFU00028)
- 32) 社内資料 (SGLT1 に対する阻害作用) (LSFU00029)
- 33) 社内資料 (db/db マウスにおける尿糖排泄作用) (LSFU00030)
- 34) 社内資料 (GK ラットにおける抗糖尿病作用) (LSFU00031)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

(09)



製造販売

大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3-24-1

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