

ルセフィ錠 2.5 mg、ルセフィ錠 5 mg に係る 医薬品リスク管理計画書

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あります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大正製薬株式会社

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

販売名	ルセフィ錠 2.5 mg ルセフィ錠 5 mg	有効成分	ルセオグリフロジン水和物
製造販売業者	大正製薬株式会社	薬効分類	873969
提出年月		令和元年8月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
低血糖	3	体重減少の安全性への影響	9	高齢者への投与時の安全性	15
多尿・頻尿	4	腎障害	10	腎機能障害患者への投与時の安全性	16
体液量減少に関連する事象	5	骨折	11	肝機能障害患者への投与時の安全性	17
性器感染	6	悪性腫瘍	12		
尿路感染	7	心血管系疾患	13		
ケトアシドーシス	8	下肢切断	14		
1.2. 有効性に関する検討事項					頁
使用実態下での2型糖尿病患者の長期投与における有効性					18

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		19
追加の医薬品安全性監視活動		
長期使用に関する特定使用成績調査		19
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
長期使用に関する特定使用成績調査		21

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		22
追加のリスク最小化活動		
医療従事者用情報提供資材「ルセフィ錠を適正にご使用いただくために」の作成と提供		22
患者用情報提供資材「ルセフィ錠を服用される患者さんへ」の作成と提供		22

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

令和元年 8 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都豊島区高田三丁目 24 番 1 号

氏 名：大 正 製 薬 株 式 会 社

代表取締役社長 上 原 茂 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2014年3月24日	薬効分類	873969
再審査期間	8年	承認番号	22600AMX00540000 22600AMX00541000
国際誕生日	2014年3月24日		
販売名	ルセフィ錠 2.5 mg ルセフィ錠 5 mg		
有効成分	ルセオグリフロジン水和物		
含量及び剤型	1錠中にルセオグリフロジンとして 2.5 mg を含有するフィルムコーティング錠 1錠中にルセオグリフロジンとして 5 mg を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはルセオグリフロジンとして 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 5 mg 1 日 1 回に増量することができる。		
効能又は効果	2型糖尿病		
承認条件	なし		
備考			

変更の履歴

前回提出日：

2019年3月13日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」の「重要な特定されたリスク」の「性器感染」の重要な特定されたリスクとした理由に外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）等の重篤な感染症に至る可能性を追記。
2. 「1.1 安全性検討事項」の「重要な特定されたリスク」「重要な潜在的リスク」の各項においてリスクとした理由欄にまとめ等を追記。
3. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「追加のリスク最小化活動」の「医療従事者用情報提供資料「ルセフィ錠を適正にご使用いただくために」の作成と情報提供」及び「患者用情報提供資料「ルセフィ錠を服用される患者さんへ」の作成と情報提供」の実施状況に「性器感染及びケトアシドーシスに関する注意事項について充足（2019年8月改訂）」を追記。
4. 高齢者における特定使用成績調査に関する記載を削除。

変更理由：

1. 国内外で、他のSGLT2阻害剤使用において外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を認めた症例が報告されていることを踏まえ設定した。
2. 記載整備。
3. 重篤な性器感染に関する注意事項及びケトアシドーシスに関する患者への指導事項を追加したため。
4. 高齢者における特定使用成績調査による追加の医薬品安全性監視活動を終了したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低血糖	
重要な特定されたリスクとした理由： 1. スルホニルウレア剤（グリメピリド）との併用長期投与試験（TS071-03-1 試験）において、二重盲検期における低血糖症の発現率は、スルホニルウレア剤単独投与群（プラセボ群）で4.2%（3/71 例）、ルセオグリフロジン 2.5 mg とスルホニルウレア剤との併用群で8.7%（13/150 例）であり、本剤とスルホニルウレア剤との併用投与時に発現率が高かったため。また、本剤単独投与においても低血糖症（1.0%（5/495 例））が報告されている。 2. インスリン製剤との併用長期投与試験（TS071-04-2 試験）において、二重盲検期における低血糖症の発現率は、インスリン製剤単独投与群（プラセボ群）で10.8%（8/74 例）、ルセオグリフロジン 2.5 mg とインスリン製剤との併用群で18.9%（30/159 例）であり、本剤とインスリン製剤との併用投与時に発現率が高かった。 3. GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与試験（TS-071-04-3 試験）における低血糖症の副作用発現率は、6.6%（5/76 例）であり、ルセオグリフロジンの単剤長期投与試験（TS071-03-3 試験）における低血糖症の発現率1.3%（4/299 例）に比較して高かった。 <u>以上、他の糖尿病用薬との併用において低血糖の発現頻度の増加が報告されており、糖尿病治療においてその発現には注意が必要であるため重要な特定されたリスクとした。</u>	
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 長期使用に関する特定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において、広く情報を収集し、低血糖の発現率、重篤度、発現時期、発現時の併用薬等をより詳細に検討するため。	
リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「相互作用／併用注意」「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者用情報提供資材の作成、配布 2. 患者用情報提供資材の作成、配布 【選択理由】 医療従事者に対して低血糖発現に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者に対し、発現しやすい状況や発現時の対処について確実に情報提供し、安全性の確保を図るため。	

多尿・頻尿	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. SGLT2 阻害により尿糖排泄が増加する結果、浸透圧利尿により多尿・頻尿などが発現する可能性が考えられる。 2. プラセボ対照試験（TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験、TS071-03-5 試験）の併合解析において、頻尿に関連する有害事象の発現率はルセオグリフロジン 2.5 mg 群で 6.1%（12/196 例）、プラセボ群で 2.1%（4/190 例）であり、本剤投与時に発現率が高かった。 3. 多尿・頻尿により、脱水を引き起こす可能性ならびに、尿閉のある患者等では病態を悪化させる可能性が考えられる。 <p><u>以上、尿糖排泄作用により多尿・頻尿を誘発し、脱水を引き起こす等、重大なリスクの発現につながる可能性が考えられることから、多尿・頻尿を重要な特定されたリスクとした。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 長期使用に関する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、多尿・頻尿の発現率、重篤度、発現時期、発現時の併用薬等をより詳細に検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者用情報提供資材の作成、配布 2. 患者用情報提供資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して多尿・頻尿に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者に対し、発現時の対処について確実に情報提供し、安全性の確保を図るため。</p>

体液量減少に関連する事象

重要な特定されたリスクとした理由：

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

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

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

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
長期使用に関する特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、体液量減少に関連する事象の発現率、重篤度、発現時期、患者背景等をより詳細に検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者用情報提供資材の作成、配布
 2. 患者用情報提供資材の作成、配布

【選択理由】

医療従事者に対して体液量減少に関連する事象に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者に対し、適度な水分補給の必要性や発現しやすい状況、発現時の対処について確実に情報提供し、安全性の確保を図るため。

性器感染

重要な特定されたリスクとした理由：

1. 尿糖排泄作用により、生殖器が易感染状態となり、感染症の発現率が上昇する可能性が考えられる。
2. プラセボ対照試験（TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験、TS071-03-5 試験）の併合解析における生殖器感染症に関連する有害事象の発現率はルセオグリフロジン 2.5 mg 群で 1.0%（2/196 例）、プラセボ群で 1.1%（2/190 例）であり、ルセオグリフロジン群とプラセボ群で発現率は同程度であったものの、製造販売後の市販直後調査において、外陰部膣カンジダ症 16 件（非重篤）、亀頭包皮炎症 13 件（非重篤）などの性器感染にかかる副作用報告が集積された。
3. 一般に免疫機能が低下している高齢者等においては、性器感染の発現率が増加または重篤化する可能性がある。
4. SGLT2 阻害剤の使用において、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）の発現症例が国内外で報告されており、重篤な感染症の発症に十分な注意が必要である。

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

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

長期使用に関する特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、性器感染の発現率、重篤度、発現時期、患者背景等をより詳細に検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者用情報提供資材の作成、配布
2. 患者用情報提供資材の作成、配布

【選択理由】

医療従事者に対して性器感染に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者に対し、発現しやすい状況や発現時の対処について確実に情報提供し、安全性の確保を図るため。

尿路感染

重要な特定されたリスクとした理由：

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

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

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

長期使用に関する特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、尿路感染の発現率、重篤度、発現時期、患者背景等をより詳細に検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者用情報提供資材の作成、配布
2. 患者用情報提供資材の作成、配布

【選択理由】

医療従事者に対して尿路感染に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者に対し、発現しやすい状況や発現時の対処について確実に情報提供し、安全性の確保を図るため。

ケトアシドーシス

重要な特定されたリスクとした理由：

1. 尿糖排泄作用により、体内でエネルギー源として利用できるグルコースが一時的に少なくなることで脂肪分解が亢進し、ケトン体産生が増加する。
2. 2 型糖尿病患者対象全試験の本剤投与時において、ケトアシドーシスは認められなかったものの、尿中ケトン体陽性及び血中ケトン体の増加が認められた。2 型糖尿病患者対象全試験の併合解析におけるケトアシドーシスに関連する有害事象の発現率はルセオグリフロジン 2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む) で 3.0% (38/1262 例) で、程度はほとんどが軽度であったが、製造販売後において、ケトアシドーシス 2 件 (重篤) の副作用報告が集積された。
3. 本剤によるケトアシドーシスは、典型的な糖尿病性ケトアシドーシスと異なり、著しい血糖の上昇を伴わない場合がある。特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う患者では、ケトアシドーシスの発現に特に注意する必要がある。

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

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
長期使用に関する特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、ケトン体増加による影響 (ケトン体増加に起因する事象の発現状況、重篤度、患者背景等) をより詳細に検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者用情報提供資材の作成、配布
 2. 患者用情報提供資材の作成、配布

【選択理由】

医療従事者に対してケトアシドーシスに関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者に対し、発現しやすい状況や発現時の対処について確実に情報提供し、安全性の確保を図るため。

重要な潜在的リスク	
体重減少の安全性への影響	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 尿糖排泄作用により、体重減少が発現する。 2. 第Ⅲ相二重盲検比較試験（TS071-03-5 試験）において、ルセオグリフロジンとして 2.5 mg を 24 週間投与した際にプラセボと比較して体重の低下が認められた。単剤長期投与試験（TS071-03-3 試験）において、ルセオグリフロジンとして 2.5 mg（5 mg への増量を含む）を 52 週間投与した際の体重の変化量は-2.68 kg であり、体重の減少に起因する有害事象の発現は認められなかった。 3. 過度な体重減少が発現する可能性が考えられる。 <p><u>以上、尿糖排泄作用により体重減少を誘発する可能性はあるが、臨床的には過度な体重減少に伴うリスクは確認されていないことから、体重減少の安全性への影響を重要な潜在的リスクとした。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 長期使用に関する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、体重減少の安全性への影響をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における体重減少の安全性への影響を医療従事者に対し速やかに情報提供するため。製造販売後の体重減少に起因する事象の発現状況に応じて、さらなる注意喚起の要否を検討する。</p>

腎障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の作用部位は腎尿細管であることから、腎機能に影響を及ぼす可能性が考えられる。 2. 2型糖尿病患者対象全試験の併合解析における腎機能に関連する有害事象の発現率は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む) で 12.8% (161/1262 例) であったが、発現した有害事象の多くは、頻尿及び臨床検査値異常であり、腎機能の悪化を示唆するものはなかった。 3. 本剤投与により一部の腎機能パラメータに変動が認められており、特に腎機能障害患者においては、腎機能が低下する可能性がある。 <p><u>以上、腎機能パラメータに変動が認められており、腎機能に影響を及ぼす可能性が考えられることから、腎障害を重要な潜在的リスクとした。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 長期使用に関する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、腎障害の発現率、重篤度、発現時期、患者背景等をより詳細に検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与により血清クレアチニン上昇または 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し、腎機能障害患者においては経過を十分に観察するよう医療従事者に対し情報提供するため。製造販売後の腎障害の発現状況に応じて、さらなる注意喚起の可否を検討する。</p>

骨折	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の薬理作用から、腸管からのカルシウム吸収量の増加、尿糖排泄量及び尿量の増加に伴う体内電解質バランスの変動により、骨関連パラメータに影響を及ぼす可能性が否定できない。 2. 2型糖尿病患者対象全試験の併合解析における骨代謝に関連する有害事象の発現率は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む) で 1.9% (24/1262 例) であり、そのうち 22 例が骨折であったが、全て偶発的な要因によるものであり、副作用と判定されたものはなかった。 3. 特に高齢者においては、骨折のリスクが高まる可能性がある。 <p><u>以上、薬理作用に関連して骨関連パラメータが影響を受ける可能性が考えられるが、臨床的な影響は確認されていないことから、骨代謝に関連する有害事象として骨折を重要な潜在的リスクとした。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 長期使用に関する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、骨折の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動：なし ・追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点で特段の注意喚起内容はなく、製造販売後の骨折の発現状況に応じて、注意喚起の要否を検討することが妥当と考えられたため。</p>

悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

1. 雌雄ラットに本剤 4、20、100 mg/kg/日を 104 週間反復経口投与したがん原性試験において、雄に 100 mg/kg/日（最大臨床推奨用量（1 日 1 回 5mg）を投与した場合の曝露量（AUC）の約 18 倍）を投与したとき、ヒトへの外挿性は低いと考えられるものの、副腎に褐色細胞腫、精巣に間細胞腫及び腸間膜リンパ節に血管腫瘍の発生頻度増加が認められた。
2. 2 型糖尿病患者対象全試験の併合解析における SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物」に分類される有害事象の発現率は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群（5 mg への増量を含む）で 2.2%（28/1262 例）であったが、報告された悪性腫瘍の発現部位に一定の傾向は認められなかった。

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

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
長期使用に関する特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、悪性腫瘍の発現状況をより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動：なし
- ・追加のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

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

心血管系疾患	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 2型糖尿病患者対象全試験の併合解析における心血管系疾患に関連する有害事象の発現率は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む) で 4.1% (52/1262 例) であった。心血管系疾患に関連する重篤な有害事象は本剤を投与した 1262 例中 14 例に認められたが、発現時期に一定の傾向は認められなかった。また、本剤の臨床試験においては、心血管系疾患のリスクを上昇させるようなリスク予知因子の変化は認められていない。 体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿剤併用患者）では、浸透圧利尿による体液量減少により、心血管系疾患のリスクが高まる可能性が考えられる。 <p><u>以上、製造販売承認時までの臨床試験において臨床的には心血管系疾患のリスクは確認されていないものの、試験例数及び投与期間は限られていることから心疾患系疾患を重要な潜在的リスクとした。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 長期使用に関する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、心血管系疾患のハイリスク集団と一般的に考えられる心不全患者への投与時の安全性を確認するとともに、広く情報を収集し、心血管系疾患の発現率、重篤度、発現時期、患者背景等をより詳細に検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動：なし 追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点で特段の注意喚起内容はなく、製造販売後の心血管系疾患の発現状況に応じて、注意喚起の要否を検討することが妥当と考えられたため。</p>

下肢切断	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. プラセボ対照試験（TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験、TS071-03-5 試験）の併合解析における下肢切断に関連する有害事象の発現率は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群で 1.0% (2/196 例)、プラセボ群で 0.5% (1/190 例) であり、ルセオグリフロジン群とプラセボ群で発現率は同程度であった。また、2 型糖尿病患者対象全試験の併合解析において、下肢切断発現症例は認められず、下肢切断に関連する有害事象の発現率はルセオグリフロジン 2.5 mg 群で 0.8% (10/1262 例)、プラセボ群で 1.0% (3/311 例) であり、本剤群で下肢切断発現の高い傾向が認められなかった。 2. 他の SGLT2 阻害剤の海外臨床試験においてプラセボ群に比較して下肢切断の発現頻度が有意に高かったとの報告があり、現時点においては下肢切断に SGLT2 阻害剤の薬理作用（体液量減少）も影響した可能性が否定できない。 <p><u>以上、本剤において下肢切断発現の上昇傾向は認められていないが、SGLT2 阻害剤の薬理作用（体液量減少）の影響として、下肢切断が SGLT2 阻害剤共通のリスクであることも否定できないことから、下肢切断を重要な潜在的リスクとした。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、情報を収集し、下肢切断に関連する事象の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動：なし ・追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点で特段の注意喚起内容はなく、製造販売後の下肢切断に関連する事象の発現状況に応じて、注意喚起の可否を検討することが妥当と考えられたため。</p>

重要な不足情報	
高齢者への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤では作用機序から体液量の減少が考えられ、本剤の使用が想定される高齢者では生理機能の低下、口渇への感受性低下等により脱水症状をきたしやすい懸念があり、使用実態下での高齢者の安全性を確認する必要があることから、重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 長期使用に関する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、高齢者における脱水症状等の発現率、重篤度、発現時期等をより詳細に検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドにて同様に注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者用情報提供資材の作成、配布 2. 患者用情報提供資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して高齢者における脱水症状等に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。また、患者に対し、発現しやすい状況や発現時の対処について確実に情報提供し、安全性の確保を図るため。</p>

腎機能障害患者への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤の作用部位は腎尿細管であり、また本剤投与により一部の腎機能パラメータに変動が認められており、腎機能に影響を及ぼす可能性がある。本剤は腎機能障害患者の使用が想定されるものの、腎機能障害患者への使用経験が限られていることから、重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 長期使用に関する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、腎機能障害患者における副作用の発現率、重篤度、発現時期等をより詳細に検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>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よう医療従事者に注意を促すため。製造販売後の副作用の発現状況に応じて、さらなる注意喚起の要否を検討する。</p>

肝機能障害患者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

本剤は、肝機能障害患者の使用が想定されるものの、肝機能障害患者（特に重度肝機能障害患者）への使用経験が限られていることから、重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
長期使用に関する特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、肝機能障害患者における副作用の発現率、重篤度、発現時期等をより詳細に検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動：なし

【選択理由】

重度の肝機能障害患者における使用経験がないことを情報提供し、医療従事者に対し注意を促すため。製造販売後の副作用の発現状況に応じて、さらなる注意喚起の要否を検討する。

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での2型糖尿病患者の長期投与における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は、長期間使用することが想定されるが、承認申請時のデータでは、本剤1日用量2.5 mgは1年を超えて投与された症例はなく、1年超の長期使用時の有効性に関する情報が得られていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： ・長期使用に関する特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告、製造販売後調査より報告される有害事象、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・評価	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
長期使用に関する特定使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>低血糖、多尿・頻尿、性器感染、尿路感染、体液量減少に関連する事象、体重減少 of 安全性への影響、ケトアシドーシス、腎障害、骨折、心血管系疾患、悪性腫瘍、未知 of 副作用及び高齢者、妊産婦、腎／肝機能障害等特別な背景を有する患者での安全性及び有効性</p> <p>【目的】</p> <p>本調査は、使用実態下における本剤 of 長期使用時 of 安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主に重点調査項目と定めた有害事象 of 発現状況（休薬、減量 of 状況を含む） ・安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因 ・使用実態下における未知 of 副作用を含む副作用発現状況 <p>【実施計画】</p> <p>実施期間： 調査開始から7年間</p> <p>観察期間： 投与開始から3年間</p> <p>目標症例数： 3年間投与 of 評価症例として3,000例</p> <p>実施方法： 中央登録方式にて実施する。</p> <p>重点調査項目： 低血糖、性器感染症、尿路感染症、体液量減少に関連する事象（脳梗塞を含む血栓・塞栓症等）、ケトン体増加による影響、腎障害、心血管系疾患、高用量投与症例 of 安全性</p> <p>【実施計画 of 根拠】</p> <p>観察期間： 本剤は、長期間使用することが想定されるが、承認申請時 of データでは、本剤1日用量2.5mgは1年を超えて投与された症例はなく、1年超 of 長期使用時 of 安全性及び有効性に関する情報を得るために観察期間を3年間と設定した。</p> <p>実施期間： 登録期間（最長3年間）、観察期間（3年間）、調査票回収期間及び症例固定までの期間1年間を考慮し、実施期間を「調査開始から7年間」と設定した。</p> <p>目標症例数： 長期使用時に0.1% of 頻度で発現する未知 of 副作用を95% of 確率で検出できる例数として、調査予定症例数を3,000例と設定した。</p> <p>【節目となる予定 of 時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始から3ヵ月後、以降は1年間 of 投与を経た時点ごとに安全性・有効性情報を収集し、安全性定期報告時に中間解析を実施する。 ・安全性情報について包括的な検討を行うため、安全性定期報告時（1年を超える症例収集後から）、調査開始1年後及び2年後、調査終了時に集計解析を実施する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動 of 結果に基づいて実施される可能性のある追加 of 措置及びその開始 of 決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP） of 見直しを行う。</p>	

	<ul style="list-style-type: none">・新たな安全性検討事項の有無を含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。・現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

長期使用に関する特定使用成績調査
2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 「添付文書」及び「患者向医薬品ガイド」による情報提供（使用上の注意改訂を含む）	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者用情報提供資材「ルセフィ錠を適正にご使用いただくために」の作成と提供	
<p>【安全性検討事項】 低血糖、多尿・頻尿、体液量減少、性器感染、尿路感染、ケトアシドーシス、高齢者への投与時の安全性</p> <p>【目的】 本剤の作用機序から懸念される安全性、特に高齢者への投与時の安全性について情報提供を行い、発現または重篤化回避のための理解を促すため。また、適正使用情報として本剤の投与対象に関する注意についても情報提供を行う。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者に提供、説明し、本剤の安全性、適正使用に関し注意喚起を行う。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・販売開始3ヵ月後、6ヵ月後、ならびに調査結果が得られた各時点において、当該有害事象等の発現件数、販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、提供方法の見直し、追加の資材作成等を検討する。 ・報告の予定時期：安全性定期報告書提出時 	
患者用情報提供資材「ルセフィ錠を服用される患者さんへ」の作成と提供	
<p>【安全性検討事項】 低血糖、多尿・頻尿、体液量減少、性器感染、尿路感染、ケトアシドーシス</p> <p>【目的】 副作用の自覚症状、対処方法等について、患者に情報提供を行い、発現または重篤化回避のための理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者に提供、説明し、患者への情報提供資材としての活用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・販売開始3ヵ月後、6ヵ月後、ならびに調査結果が得られた各時点において、当該有害事象等の発現件数、販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、提供方法の見直し、追加の資材作成等を検討する。 ・報告の予定時期：安全性定期報告書提出時 	

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

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、製造販売後調査より報告される有害事象、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済み(2015年1月提出)
高齢者における特定使用成績調査	本剤販売開始時から3ヵ月間に本剤の投与を開始した高齢者について可能な限り全症例	安全性定期報告時調査終了時(全症例固定時)	終了	作成済み(2019年6月提出)
長期使用に関する特定使用成績調査	3年間投与の評価症例として3,000例	安全性定期報告時(1年を超える症例収集後から)調査開始1年後及び2年後調査終了時(全症例固定時)	販売開始3ヵ月後より実施	安全性定期報告時(1年を超える症例収集後から)調査終了後
インスリン製剤との併用投与試験	225例	安全性定期報告時試験終了時(全症例固定時)	終了	作成済み(2018年10月提出)
GLP-1受容体作動薬との併用投与試験	70例	安全性定期報告時試験終了時(全症例固定時)	終了	作成済み(2018年10月提出)
2型糖尿病患者における24時間血糖変動を検討する臨床試験	40例	安全性定期報告時試験終了時(全症例固定時)	終了	作成済み(2015年12月提出)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
高齢者における特定 使用成績調査	本剤販売開始時 から3ヵ月間に本剤 の投与を開始した 高齢者について可 能な限り全症例	安全性定期報告時 調査終了時 (全症例固定時)	終了	作成済み(2019 年6月提出)
長期使用に関する特 定使用成績調査	3年間投与の評価 症例として3,000例	安全性定期報告時 (1年を超える症 例収集後から) 調査開始1年後及 び2年後 調査終了時 (全症例固定時)	販売開始3ヵ月 後より実施	安全性定期報 告時(1年を超 える症例収集 後から) 調査終了後
インスリン製剤との 併用投与試験	225例	安全性定期報告時 試験終了時 (全症例固定時)	終了	作成済み(2018 年10月提出)
GLP-1受容体作動薬 との併用投与試験	70例	安全性定期報告時 試験終了時 (全症例固定時)	終了	作成済み(2018 年10月提出)
2型糖尿病患者にお ける24時間血糖変 動を検討する臨床試 験	40例	安全性定期報告時 試験終了時 (全症例固定時)	終了	作成済み(2015 年12月提出)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
「添付文書」及び「患者向医薬品ガイド」による情報提供（使用上の注意改訂を含む）		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	販売開始6ヵ月後	終了
医療従事者用情報提供資材「ルセフィ錠を適正にご使用いただくために」の作成と情報提供	安全性定期報告書提出時	実施中 体液量減少に関連する注意事項について充足（2015年1月改訂） ケトアシドーシスに関する注意事項について充足（2015年9月改訂） 低血糖に関する注意事項について充足（2019年3月改訂） <u>性器感染及びケトアシドーシスに関する注意事項について充足（2019年8月改訂）</u>
患者用情報提供資材「ルセフィ錠を服用される患者さんへ」の作成と情報提供	安全性定期報告書提出時	実施中 脱水の予防に関する注意事項について充足（2015年1月改訂） ケトアシドーシスに関する注意事項について充足（2015年9月改訂） <u>性器感染及びケトアシドーシスに関する注意事項について充足（2019年8月改訂）</u>