

使用上の注意改訂のお知らせ

2015年1月

選択的 SGLT2 阻害剤
—2 型糖尿病治療剤—

処方箋医薬品

ルセファイ錠 2.5mg

ルセファイ錠 5mg

ルセオグリフロジン水和物製剤



製造販売
大正製薬株式会社



発売
大正富山医薬品株式会社
〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1

お問い合わせ先：お客様相談室
☎0120-591-818

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。
今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容（_____：改訂箇所）

改訂後	改訂前
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) ～ (3) (4) <u>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）</u> [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）]</p> <p>2. 重要な基本的注意 (1) ～ (7) (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) ～ (15)</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) ～ (3)</p> <p>2. 重要な基本的注意 (1) ～ (7) (8) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。（「相互作用」及び「高齢者への投与」の項参照） (9) ～ (15)</p>

（次ページに続く）

《今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No. 236（2015年1月）に掲載される予定です。》

4ページより改訂後の「禁忌」「使用上の注意」全文が記載されていますので、併せてご覧下さい。

1. 改訂内容（_____：改訂箇所）（続き）

改 訂 後				改 訂 前		
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ~ 2)</p> <p>3) <u>脱水 (0.1%)</u>：脱水があらわれることがあるので、<u>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。</u>（「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(2) その他の副作用</p>				<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ~ 2)</p> <p>(2) その他の副作用</p>		
	1~3%未満	1%未満	頻度不明		1~3%未満	0.3~1%未満
感染症	膀胱炎	外陰部腫カンジダ症、 <u>尿路感染</u>		感染症	膀胱炎	外陰部腫カンジダ症
神経系障害		<u>体位性めまい、浮動性めまい</u>		神経系障害		
胃腸障害	便秘	下痢、胃食道逆流性疾患		胃腸障害	便秘	下痢、胃食道逆流性疾患
皮膚及び皮下組織障害		<u>発疹、湿疹</u>	<u>そう痒症</u>	皮膚及び皮下組織障害		
腎及び尿路障害	頻尿	<u>多尿</u>		腎及び尿路障害	頻尿	
生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症	<u>亀頭包皮灸</u>	生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症
一般・全身障害		口渇、 <u>倦怠感</u>	<u>脱力感</u>	一般・全身障害		口渇
臨床検査	血中ケトン体増加、尿中β2ミクログロブリン増加、尿中白血球陽性、尿中アルブミン陽性	CRP増加、白血球数増加、尿中ケトン体陽性、尿細菌検査陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、尿中赤血球陽性、NAG増加	<u>体重減少</u>	臨床検査	血中ケトン体増加、尿中β2ミクログロブリン増加、尿中白血球陽性、尿中アルブミン陽性	CRP増加、白血球数増加、尿中ケトン体陽性、尿細菌検査陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、尿中赤血球陽性、NAG増加

2. 改訂理由

(1) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂

1) 「慎重投与」の項に「脱水を起こしやすい患者」に関する注意を追記しました。

血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者及び利尿剤併用患者等の「脱水を起こしやすい患者」においては、本剤の利尿作用により「脱水」を起こすおそれがあることから、「慎重投与」の項に追記し、注意喚起することとしました。

2) 「重大な副作用」の項に「脱水」に関連する注意を追記しました。

SGLT2 阻害剤は利尿作用を有し、脱水関連の事象*が発現すると考えられることから、「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起することとしました。本剤服用中は適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行ってください。

承認時の国内臨床試験の発現状況 (0.1% [1/1262 例]) に基づき、脱水の発現率を記載しました (自主改訂)。

本剤で報告されている「脱水」の症例概要を次ページに示します。

*脱水関連の事象：脱水とともに脱水により生じる可能性がある重篤な事象（脳梗塞を含む血栓・塞栓症、糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群等）

<症例概要 1：脱水>

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女 60代 (65歳未満)	2型糖尿病 (高血圧症)	2.5mg 1日間	脱水 投与開始日：HbA1c 8.2%が10.2%となったため、本剤を処方。 (発現日) 朝、本剤を服用するが、むかつき、吐き気あり。 (投与中止日) 尿が多量に出た。 中止1日後：体調不良の為、本剤服用せず。悪寒、ふらつき、 むかつきがあり来院。 脱水と判断。1000 mLの点滴で回復。帰宅。 中止2, 3日後：大事を取り、通院で点滴。
併用薬：シタグリプチンリン酸塩水和物、ボグリボース、イルベサルタン			

<症例概要 2：脱水>

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
男 60代 (高齢者)	2型糖尿病 (不明)	2.5mg 29日間	脱水 投与開始日：本剤投与開始。 投与6日目：尿の回数が増え、体重減少。 (発現日) 投与7日目：患者の判断でシタグリプチンリン酸塩水和物 服用中止。 投与16日目：シタグリプチンリン酸塩水和物投与再開。 投与29日目：尿の回数が増え、体重4kg減少したことから脱 水と判断。本剤、シタグリプチンリン酸塩水和 物投与中止。 中止8日後：尿の回数も減り、体重も戻ってきた。転帰回復。
併用薬：シタグリプチンリン酸塩水和物			

(2) 自主改訂

- 1) 「重要な基本的注意」の項の体液量減少を起こしやすい患者への注意に「特に」を追記しました。

「慎重投与」及び「重大な副作用」の項の改訂に伴い、「重要な基本的注意」の項の体液量減少を起こしやすい患者への注意に「特に」を追記しました。

- 2) 「その他の副作用」の項に「尿路感染」「体位性めまい、浮動性めまい」「発疹、湿疹、そう痒症」「多尿」「亀頭包皮炎」「倦怠感、脱力感」「体重減少」を追記しました。

本剤との因果関係が否定できない症例が集積されたことから、「その他の副作用」の項に追記しました。

なお、承認時に発現している事象（「尿路感染」「体位性めまい」「浮動性めまい」「発疹」「湿疹」「多尿」「倦怠感」）についての発現率は、承認時の国内臨床試験を基に記載しました。

3. 出荷予定時期

改訂後の添付文書が封入された製品の出荷時期は未定です。当分の間、新旧両製品が流通しご迷惑をおかけしますが、何卒ご配慮のほどよろしくお願い致します。

改訂後の「禁忌」「使用上の注意」全文（ _____:改訂箇所）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
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

＜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）

【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ため、本剤投与開始前に適切な処置を行うこと。〕
- (4) 脱水を起こしやす患者（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) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので、症状及びその対処方法について患者に説明すること。また、腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので、十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。（「副作用」の項参照）
- (8) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。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) 本剤の作用機序により、血糖コントロールが良好であっても尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状、血糖値等の臨床検査値を確認し、インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。
- (10) インスリン分泌能が低下している患者では、糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。
- (11) 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- (12) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- (13) 重度の肝機能障害のある患者について、使用経験がなく安全性が確立していない。
- (14) 本剤とインスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。
- (15) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。

3. 相互作用

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

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 ビッグアナイド薬 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。

改訂後の「禁忌」「使用上の注意」全文 ():改訂箇所(続き)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 フィブレート系薬剤 等	左記薬剤の血糖降下作用によりさらに血糖が低下するおそれがあるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	左記薬剤の血糖上昇作用により、血糖降下が減弱するおそれがあるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等	本剤との併用により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強される。

4. 副作用

国内臨床試験において、1262 例中 236 例 (18.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿 35 例 (2.8%)、低血糖症 30 例 (2.4%)、尿中 β2 ミクログロブリン増加 26 例 (2.1%) であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **低血糖**：他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤 (8.7%)）との併用で低血糖があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合においても低血糖 (1.0%) が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照）
- 2) **腎盂腎炎** (0.1%)：腎盂腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 3) **脱水** (0.1%)：脱水があらわれることがあるので、適切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）

(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	外陰部腫カンジダ症、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	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、湿疹	そう痒症

	1~3%未満	1%未満	頻度不明
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、尿中白球陽性、尿中アルブミン陽性	CRP 増加、白血球数増加、尿中ケトン体陽性、尿細菌検査陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、尿中赤血球陽性、NAG 増加	体重減少

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。本剤の動物実験（ラット）において、妊娠動物に 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。]
- (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、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。

医薬品添付文書改訂情報として、総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) に改訂指示内容、最新添付文書並びに医薬品安全対策情報 (DSU) が掲載されます。併せてご利用下さい。

