

添付文書改訂のお知らせ

2019年2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: ☎0120-591-818
メディカルインフォメーションセンター

この度、標記製品につきまして、インスリン製剤との併用長期投与試験及び GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与試験が終了致しました。これに伴い、添付文書を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで日数を要しますので、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. 「使用上の注意」の改訂（自主改訂）

（1）改訂概要

| | |
|-------------------|---|
| 重要な基本的注意 | 「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」旨の記載を削除しました |
| 慎重投与 | 患者に対し低血糖症状及びその対処方法を説明するにあたり、併用により特に低血糖リスクが増加する糖尿病用薬として「GLP-1 受容体作動薬」を追記しました |
| 相互作用 | 「他の糖尿病用薬を投与中の患者」において、特に注意が必要な糖尿病用薬に「GLP-1 受容体作動薬」を追記しました |
| 重大な副作用 「低血糖」の項 | 併用により特に低血糖の発現に注意が必要な他の糖尿病用薬に「インスリン製剤」及び「GLP-1 受容体作動薬」を追記しました 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）で認められた発現割合（1.0%）を「低血糖」項名に併記し記載整備しました |

（2）改訂内容

| 改訂後（_____：改訂箇所） | 改訂前（_____：削除箇所） |
|---|---|
| 【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) 現行通り（省略） (2) 他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤、 <u>インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬</u> ）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) ～ (4) 現行通り（省略） | 【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) （省略） (2) 他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤 <u>又はインスリン製剤</u> ）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) ～ (4) （省略） |

（次ページに続く）

(2) 改訂内容 (続き)

| 改 訂 後 (_____ : 改訂箇所) | 改 訂 前 (_____ : 削除箇所) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---------------|---------|--|---|---------------|-----------|--|--|--|-------|-----------|---------|--|---|---------------|------|--|--|
| <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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、<u>インスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬</u>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、<u>インスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬</u>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、<u>これらの薬剤</u>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)</p> <p>(2) ~ (12) 現行通り (省略)</p> <p>(13) 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。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>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)</p> <p>併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬 剤 名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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、<u>インスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬</u>と併用する場合は、<u>これらの薬剤</u>による低血糖のリスクを軽減するため、<u>これらの薬剤</u>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。</td> <td>血糖降下作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">現行通り (省略)</td> </tr> </tbody> </table> | 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 | 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、 <u>インスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬</u> と併用する場合は、 <u>これらの薬剤</u> による低血糖のリスクを軽減するため、 <u>これらの薬剤</u> 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。 | 現行通り (省略) | | | <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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<u>又はインスリン製剤</u>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<u>又はインスリン製剤</u>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、<u>スルホニルウレア剤又はインスリン製剤</u>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)</p> <p>(2) ~ (12) (省略)</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>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)</p> <p>併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬 剤 名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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<u>又はインスリン製剤</u>と併用する場合は、<u>スルホニルウレア剤又はインスリン製剤</u>による低血糖のリスクを軽減するため、<u>スルホニルウレア剤又はインスリン製剤</u>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。</td> <td>血糖降下作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(省略)</td> </tr> </tbody> </table> | 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 | 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 <u>又はインスリン製剤</u> と併用する場合は、 <u>スルホニルウレア剤又はインスリン製剤</u> による低血糖のリスクを軽減するため、 <u>スルホニルウレア剤又はインスリン製剤</u> 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。 | (省略) | | |
| 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 | 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、 <u>インスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬</u> と併用する場合は、 <u>これらの薬剤</u> による低血糖のリスクを軽減するため、 <u>これらの薬剤</u> 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 現行通り (省略) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | 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 <u>又はインスリン製剤</u> と併用する場合は、 <u>スルホニルウレア剤又はインスリン製剤</u> による低血糖のリスクを軽減するため、 <u>スルホニルウレア剤又はインスリン製剤</u> 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (省略) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

(次ページに続く)

(2) 改訂内容 (続き)

| 改 訂 後 (_____ : 改訂箇所) | 改 訂 前 (_____ : 削除箇所) |
|---|--|
| <p>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。<u>(承認時)</u></p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) <u>低血糖(1.0%^{注)}</u> : 他の糖尿病用薬(特に、スルホニルウレア剤、<u>インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬</u>)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)</p> <p>2)~4) 現行通り (省略)</p> <p><u>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。</u></p> | <p>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。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) <u>低血糖</u> : 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)</p> <p>2)~4) (省略)</p> |

(3) 改訂理由 (自主改訂)

■ 「重要な基本的注意」の項

製造販売後臨床試験として実施した「インスリン製剤との併用長期投与試験」及び「GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与試験」において、インスリン製剤と GLP-1 受容体作動薬の各々について本剤との併用における有効性及び安全性を検討致しました。これらの臨床試験の成績を踏まえ、「(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。」を削除しました。

■ 「慎重投与」「重要な基本的注意」「相互作用」の項

「GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与試験」における低血糖の発現状況を踏まえて、各項において本剤との併用に際し低血糖の発現に必要な糖尿病用薬として「GLP-1 受容体作動薬」を追記しました。

■ 「重大な副作用」の項

「インスリン製剤との併用長期投与試験」及び「GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与試験」における低血糖の発現状況を踏まえて、本剤との併用により特に低血糖の発現に必要な他の糖尿病用薬に「インスリン製剤」と「GLP-1 受容体作動薬」を追記しました。

2. 「臨床成績」「主要文献」の項の改訂内容

「臨床成績」にインスリン製剤との併用長期投与試験及び GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与試験の結果を追記し、「主要文献」に該当する文献を記載しました。

改訂内容（追記箇所の抜粋）

【臨床成績】

2. 併用療法

(2) インスリン製剤との併用長期投与試験^{28), 29)}

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 2.5 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。結果は次表のとおりであった。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。

| | 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

16 週間の二重盲検期に本剤併用群に割り付けられ、36 週間の非盲検期に移行し、本剤を 52 週間継続投与（本剤 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。低血糖症の副作用発現割合は、52 週間本剤併用投与群で 29.6 %（47 例/159 例）であった。

(3) GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与試験³⁰⁾

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 2.5 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。結果は次表のとおりであった。低血糖症の副作用発現割合は、6.6 %（5 例/76 例）であった。

| 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

【主要文献】

28) 社内資料（インスリン製剤との併用長期投与試験）

29) Seino Y., et al.: Curr. Med. Res. Opin. **34**, 981 (2018)

30) Seino Y., et al.: J. Diabetes Investig. **9**, 332 (2018)

上記以外にも「臨床成績」の項の記載整備を行いました。詳細は添付文書をご参照ください。

《今回の「使用上の注意」改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No.277（2019 年 3 月）に掲載される予定です。》

医薬品添付文書改訂情報として、

PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）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。