

## 審議結果報告書

令和 8 年 3 月 10 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ルセフィ錠2.5mg、同錠 5 mg、同ODフィルム2.5mg  
[一 般 名]      ルセオグリフロジン水和物  
[申 請 者 名]      大正製薬株式会社  
[申請年月日]      令和 7 年 4 月 28 日

### [審 議 結 果]

令和 8 年 3 月 5 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は 4 年とされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和8年2月20日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] ①ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、②同 OD フィルム 2.5 mg  
[一般名] ルセオグリフロジン水和物  
[申請者] 大正製薬株式会社  
[申請年月日] 令和7年4月28日  
[剤形・含量] ①1錠中にルセオグリフロジン水和物をルセオグリフロジンとして 2.5 mg又は 5 mgを含有する錠剤  
②1枚中にルセオグリフロジン水和物をルセオグリフロジンとして 2.5 mgを含有する口腔内崩壊フィルム剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の2型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

2型糖尿病

(変更なし)

### [用法及び用量]

通常、成人及び10歳以上の小児にはルセオグリフロジンとして 2.5 mg 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。

(下線部追加)

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和8年1月13日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

### 申請品目

- [販売名] ①ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、②同 OD フィルム 2.5 mg
- [一般名] ルセオグリフロジン水和物
- [申請者] 大正製薬株式会社
- [申請年月日] 令和7年4月28日
- [剤形・含量] ①1錠中にルセオグリフロジン水和物をルセオグリフロジンとして 2.5 mg又は 5 mgを含有する錠剤
- ②1枚中にルセオグリフロジン水和物をルセオグリフロジンとして 2.5 mgを含有する口腔内崩壊フィルム剤

### [申請時の効能・効果]

2型糖尿病

(変更なし)

### [申請時の用法・用量]

通常、成人・小児とも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 mg1 日 1 回に増量することができる。

(下線部変更)

### [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 ..... 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 ..... 24
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 ..... 25

### [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤の有効成分であるルセオグリフロジン水和物は、大正製薬株式会社により創製された SGLT2 選択的阻害薬であり、本邦では、ルセフィ錠 2.5 mg 及び同錠 5 mg が、2014 年 3 月に成人を対象に「2 型糖尿病」の効能・効果として承認されている。また、2022 年 2 月にルセフィ OD フィルム 2.5 mg が剤形追加された。

2 型糖尿病は、小児においても成人と同様に、膵 β 細胞機能障害を基盤として、内臓脂肪の蓄積による肥満に起因するインスリン抵抗性が加わって、インスリン作用不足により発症する。本邦では、2 型糖尿病の小児に対して用法・用量が設定されている経口血糖降下薬は、メトホルミン及びグリメピリドのみであり、新たな治療選択肢が望まれている。

申請者は、小児の 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、今般、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外において本剤は、2 型糖尿病に係る効能・効果として、2025 年 3 月現在、タイ、マレーシア、フィリピン、ベトナム、ロシア、ベラルーシ及びキルギスの 7 カ国で承認されているが、小児の 2 型糖尿病に対する用法・用量が承認されている国又は地域はない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 5.1 幼若動物を用いた毒性試験

幼若ラット (21 日齢) を用いた 10 週間反復投与毒性試験が実施された (表 1)。幼若ラットで認められた所見は成熟ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験と同様であり、新たな懸念は認められなかった。幼若ラットを用いた 10 週間反復投与毒性試験における無毒性量は 4 mg/kg/日と判断され、当該用量での曝露量は 1,330 ng・h/mL であり、臨床曝露量<sup>1)</sup>と比較して約 0.9 倍であった。

1) TS071ped-01-01 試験において、小児患者に本薬 5 mg を単回経口投与した際の曝露量 (AUC<sub>inf</sub>) は 1,500 ng・h/mL であった。

表1 幼若動物を用いた毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	生後 21 日から 10 週間 + 回復 8 週間	0 <sup>a)</sup> 、4、20、100	<p>≥4：摂水量高値、尿量高値、尿中グルコース・総タンパク・カルシウム・無機リン・カリウム・マグネシウム・NAG 高値、尿 pH 低値、血中 ALT 高値、腎臓乳頭管肥大</p> <p>≥20：体重低値<sup>b)</sup>、摂餌量高値、尿中クレアチニン低値、尿比重高値、網状赤血球数低値<sup>b)</sup>、血中 AST・尿素窒素高値、血中グルコース低値、盲腸・腎臓重量高値、盲腸拡張<sup>b)</sup>、腺胃びらん、腎臓集合管腫大・間質鈣質沈着</p> <p>100：尿中ナトリウム<sup>c)</sup>・塩素<sup>c)</sup>高値、腺胃暗赤色巢<sup>b)</sup>、血中 ALP 高値<sup>b)</sup>、血中クレアチニン低値<sup>c)</sup>、肝臓重量高値<sup>c)</sup>、腎臓腎盂拡張<sup>b)</sup> (肉眼所見)、腎臓褪色<sup>c)</sup>、大腿骨・胸骨骨梁増加、十二指腸びらん<sup>b)</sup>、盲腸粘膜固有層炎症性細胞浸潤・粘膜肥厚、盲腸粘膜上皮細胞単細胞壊死<sup>b)</sup>、腎臓腎盂拡張<sup>b)</sup> (組織所見)・近位尿細管空胞増加<sup>c)</sup>、副腎球状帯肥大<sup>b)</sup>、肝臓小葉周辺帯肝細胞空胞化<sup>c)</sup>、脾臓チモーゲン顆粒減少、腸管膜リンパ節類洞内赤血球<sup>b)</sup></p> <p>回復期間終了後： 100：腎臓腎盂拡張<sup>b)</sup></p>	4 <sup>d)</sup>	4.2.3.5.4-1

a) 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液

b) 雄のみで認められた

c) 雌のみで認められた

d) 4 mg/kg/日以上で認められた所見は薬理作用又は薬理作用に関連した変化であると判断され、20 mg/kg/日以上で認められた体重低値及び消化管びらんに基づき無毒性量が判断された

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、幼若ラットを用いた 10 週間反復投与毒性試験において、毒性学的観点からは、本薬の臨床使用に際して新たな懸念は認められないと判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験」は本剤の初回承認時等で評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

ヒト血漿中の本薬及び代謝物 (M1、M2、M3 及び M17) は LC-MS/MS 法で測定され、定量下限は本薬が 0.05 ng/mL、代謝物 (M1、M2、M3 及び M17) がそれぞれ 0.1 ng/mL であった。

国内第 III 相試験 (TS071ped-03-01 試験) で用いられた製剤 (本薬 2.5 mg 錠及び 5 mg 錠) は市販用製剤と同一である。なお、以降においては、例えば TS071ped-01-01 試験を 01-01 試験と記載するように、試験番号「TS071ped-」を省略して記載する。

### 6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、臨床薬理試験に関する資料として、小児の 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 I 相試験 (01-01 試験) の成績及び PPK 解析の結果が提出された。

#### 6.2.1 患者における検討

##### 6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD5.3.4.2-1 : 01-01 試験<2018 年 8 月~2019 年 9 月>)

9 歳以上 18 歳未満の日本人の 2 型糖尿病患者 (目標例数 18 例) を対象に、本薬単回投与時の薬物動態、薬力学及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 1.25 mg、2.5 mg 又は 5 mg を朝食直前に単回経口投与とされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 19 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬単回経口投与時の血漿中未変化体及び代謝物 (M1、M2、M3 及び M17) の薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。

表 2 本薬単回経口投与時の血漿中未変化体及び代謝物 (M1、M2、M3 及び M17) の薬物動態パラメータ

測定対象	用量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
未変化体	1.25	6	56.2±17.3	0.500 [0.483, 4.00]	399±65.8	8.78±1.47
	2.5	6	114±34.6	0.500 [0.467, 0.983]	787±193	7.89±0.974
	5	7	226±70.0	0.500 [0.467, 1.00]	1500±365	8.22±1.49
M1	1.25	—	NC	NC	NC	NC
	2.5	5	0.412±0.195	2.00 [0.967, 4.08]	10.1±2.16	17.2±6.21
	5	7	0.352±0.151	2.00 [0.983, 7.97]	9.06±3.40 <sup>a)</sup>	15.0±6.38 <sup>a)</sup>
M2	1.25	6	1.87±0.442	4.00 [0.967, 12.0]	53.9±8.67 <sup>b)</sup>	16.5±3.20 <sup>b)</sup>
	2.5	6	4.55±1.49	3.98 [1.95, 4.08]	131±36.3	16.7±3.88
	5	7	8.91±4.03	3.97 [0.983, 8.00]	266±36.1 <sup>b)</sup>	16.4±4.95 <sup>b)</sup>
M3	1.25	6	0.341±0.0974	0.734 [0.500, 4.00]	5.54±1.63 <sup>b)</sup>	14.5±6.82 <sup>b)</sup>
	2.5	6	0.838±0.666	0.742 [0.467, 1.00]	9.19±3.96	10.6±3.94
	5	7	2.21±2.42	1.00 [0.500, 1.05]	25.9±16.9	10.3±2.59
M17	1.25	6	1.09±0.192	5.98 [3.93, 12.0]	NC	NC
	2.5	6	2.54±1.43	3.98 [3.92, 4.08]	52.7±21.2	12.0±3.19
	5	7	7.27±7.92	3.97 [3.92, 8.00]	167±114 <sup>b)</sup>	12.0±4.02 <sup>b)</sup>

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]、—：該当なし、NC：算出できなかった

a) 6 例、b) 5 例

薬力学的作用について、治験薬投与 24 時間後までの累積尿糖排泄量のベースライン (治験薬投与前日) からの変化量 (平均値±標準偏差) は、本薬 1.25 mg、2.5 mg 及び 5 mg 群でそれぞれ 48.68±21.39 g、57.43±19.77 g 及び 67.19±24.40 g であった。

## 6.2.2 PPK 解析 (CTD5.3.3.5-1)

小児の 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 I 相試験 (01-01 試験) 及び国内第 III 相試験 (03-01 試験)、並びに成人の 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 I 相試験 (TS071-02-2 試験) の 98 例 (男性：48 例、女性：50 例) から得られた 1058 点の血漿中未変化体濃度データを用いて母集団薬物動態解析が実施された (使用したソフトウェア：NONMEM version 7.5.1)。

解析対象とされた患者の年齢及び体重の中央値 [範囲] は、それぞれ 16 [11, 74] 歳及び 73.4 [36.2, 150.1] kg であった。

基本モデルとして、一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルが構築された。本薬の CL/F に影響を及ぼす共変量について、年齢、性別、体重、eGFR、ALT、総ビリルビン及びアルブミンを共変量候補因子として、ステップワイズ法により検討された。その結果、CL/F に対していずれの共変量候補も組み入れられず、基本モデルが最終モデルとされた。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 成人と 10 歳以上の小児の 2 型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的作用の異同について

申請者は、成人と 10 歳以上の小児の 2 型糖尿病患者における本剤の薬物動態及び薬力学的作用の異同について、以下のように説明している。

薬物動態について、成人又は小児の 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 I 相試験 (TS071-02-2 試験及び 01-01 試験) において、本剤 2.5 mg 又は 5 mg を食直前に単回経口投与したときの小児及び成人の 2 型糖尿病患者における血漿中未変化体及び代謝物 (M1、M2、M3 及び M17) の薬物動態パラメータは表 3 のとお

りであり、小児と成人とで薬物動態パラメータに大きな差異は認められなかった。また、実施したPPK解析においても、今回の検討に用いた患者背景では、最終モデルにいずれの共変量候補も組み入れられなかったことから（「6.2.2 PPK解析」の項を参照）、年齢及び体重が本剤の薬物動態に及ぼす影響は軽微であると考えられた。

表3 本薬単回経口投与時の血漿中未変化体及び代謝物（M1、M2、M3及びM17）の薬物動態パラメータ

試験（対象）		01-01 試験（小児の2型糖尿病患者）			TS071-02-2 試験（成人の2型糖尿病患者）		
年齢（歳）		2.5 mg 群：13.8±2.3、5 mg 群：14.6±1.9			2.5 mg 群：55.9±8.8、5 mg 群：57.6±8.2		
体重（kg）		2.5 mg 群：69.4±21.7、5 mg 群：90.1±31.5			2.5 mg 群：68.0±7.9、5 mg 群：71.8±9.6		
測定対象	用量（mg）	例数	C <sub>max</sub> （ng/mL）	AUC <sub>inf</sub> （ng・h/mL）	例数	C <sub>max</sub> （ng/mL）	AUC <sub>inf</sub> （ng・h/mL）
未変化体	2.5	6	114±34.6	787±193	8	119±27.0	864±132
	5	7	226±70.0	1500±365	8	243±45.7	1690±271
M1	2.5	5	0.412±0.195	10.1±2.16	8	0.241±0.106	4.56±3.91
	5	7	0.352±0.151	9.06±3.40 <sup>a)</sup>	8	0.435±0.243	9.73±5.73
M2	2.5	6	4.55±1.49	131±36.3	8	4.13±0.554	140±31.3
	5	7	8.91±4.03	266±36.1 <sup>b)</sup>	7	8.90±1.22	306±63.8
M3	2.5	6	0.838±0.666	9.19±3.96	8	0.850±0.261	11.7±4.27
	5	7	2.21±2.42	25.9±16.9	8	2.33±0.753	26.9±5.09
M17	2.5	6	2.54±1.43	52.7±21.2	8	2.62±0.865	59.7±21.3
	5	7	7.27±7.92	167±114 <sup>b)</sup>	8	7.15±1.17	144±29.7 <sup>c)</sup>

平均値±標準偏差

a) 6例、b) 5例、c) 7例

薬力学的作用について、成人又は小児の2型糖尿病患者を対象とした国内第I相試験（TS071-02-2試験及び01-01試験）において、本剤2.5 mg又は5 mgを食直前に単回経口投与したときの、治験薬投与24時間後までの累積尿糖排泄量のベースライン（治験薬投与前日）からの変化量は表4のとおりであった。いずれの用量でも成人と比較して小児では尿糖排泄変化量は低値であり、この結果は、成人と比較して小児でベースライン時の空腹時血糖値が低値であったことが要因と考えられる。

表4 本薬単回経口投与時の治験薬投与24時間後までの累積尿糖排泄量のベースライン（治験薬投与前日）からの変化量

試験（対象）		01-01 試験（小児の2型糖尿病患者）		TS071-02-2 試験（成人の2型糖尿病患者）	
ベースライン時の空腹時血糖値（mg/dL）		2.5 mg 群：126.3±37.8、5 mg 群：114.4±25.9		2.5 mg 群：166.5±37.9、5 mg 群：150.1±22.0	
用量（mg）	例数	尿糖排泄量の変化量（g/日）		例数	尿糖排泄量の変化量（g/日）
2.5	6	57.4±19.8		8	94.8±14.0
5	7	67.2±24.4		8	99.8±18.6

平均値±標準偏差

以上より、成人と10歳以上の小児の2型糖尿病患者において、本剤2.5 mg及び5 mg投与時の薬物動態は類似していた一方、薬力学的作用については成人と小児での類似性を明確に示すことはできなかった。

機構は、以下のように考える。成人と小児での薬物動態及び薬力学的作用の異同に関する申請者の説明は、臨床薬理学的観点からは妥当と考える。ただし、成人又は小児の2型糖尿病患者を対象とした国内第I相試験（TS071-02-2試験及び01-01試験）からは、本剤の薬力学的作用の成人と小児での類似性が明確には示されなかったことから、小児の2型糖尿病患者に本剤を投与したときの有効性及び安全性並びに本剤の用法・用量の適切性については、引き続き7.R.4項で議論する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す国内第 III 相試験 1 試験の成績が提出された。

表 5 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

実施地域	相	試験名 (jRCT 番号等)	対象患者	群、例数、投与期間	用法・用量の概略	主な 評価項目
国内	III	03-01 試験 (jRCT2031 200244)	10 歳以上 18 歳未満 の 2 型糖尿病患者	治療期 I (12 週間、二重盲検) プラセボ群 17 例 本剤群 31 例 治療期 II (40 週間、非盲検) 治療期 I のプラセボ群又は本 剤群から本剤投与への移行例 48 例	治療期 I プラセボ又は本剤 2.5 mg を 1 日 1 回投与 治療期 II 本剤 2.5 mg を 1 日 1 回投与 するが、5 mg への増量も可 能とされた	有効性 安全性

### 7.1 国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : 03-01 試験 <2021 年 3 月～2025 年 3 月>)

食事・運動療法で十分な血糖マネジメントが得られていない 10 歳以上 18 歳未満の 2 型糖尿病患者 (目標例数 45 例<sup>2)</sup>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化<sup>3)</sup>プラセボ対照二重盲検並行群間比較 (治療期 I) 及び非盲検長期投与 (治療期 II) 試験が国内 58 施設で実施された。

主な選択基準は、10 歳以上 18 歳未満の 2 型糖尿病患者で、①～④の基準を満たすものとされた (①組入れ時 (来院 1) の 8 週間以上前から、一定の食事・運動療法 (運動療法は実施可能な患者のみ) で治療中、又は一定の食事・運動療法に加え承認用量の範囲内で一定用量のメトホルミンで治療中、②組入れ時の HbA1c が 7.0% 以上 12.0% 以下、③組入れ前 8 週間以内に測定された全ての HbA1c の値と、組入れ時の HbA1c の差が ±1.0% 以内、④組入れ時の空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上 250 mg/dL 未満)。

本試験は、治療期 I (12 週)、治療期 II (40 週) で構成された。

用法・用量は、治療期 I では、二重盲検下にてプラセボ又は本剤 2.5 mg のいずれかを 1 日 1 回、朝食前に経口投与した。治療期 II では、治療期 I でプラセボ群又は本剤 2.5 mg 群のいずれに割り付けられた治験参加者に対しても、非盲検下にて本剤 2.5 mg を 1 日 1 回、朝食前に経口投与するとされた。治験薬投与開始から 24 週後、28 週後及び 36 週後に増量基準<sup>4)</sup>を満たした場合は、5 mg への増量 (本剤 5 mg を 1 日 1 回、朝食前に経口投与) が可能とされた。なお、5 mg への増量後の 2.5 mg への減量は、治験担当医が安全性に問題があると判断した場合に限り可能とされた。また、メトホルミンによる治療がなされていた治験参加者では、治験期間中もメトホルミンによる治療は継続することとされ、メトホルミンの用法・用量は一定とされた。治験期間中は、食事・運動療法を継続することとされた。

無作為に割り付けられた 49 例のうち、治験実施計画書違反により治験薬が投与されなかった 1 例を除く 48 例 (本剤群 31 例、プラセボ群 17 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

2) 成人の 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験 (TS071-03-2 試験、TS071-03-3 試験及び TS071-03-5 試験) の結果から、本剤 2.5 mg 群の投与 12 週時の HbA1c 変化量 ±標準偏差を  $-0.40 \pm 0.70\%$  と仮定し、主要評価項目における有効性評価基準「HbA1c 変化量の両側 95% 信頼区間の上限が 0.00% 未満であること」で検出力 80% を確保するために本剤 2.5 mg 群で必要な症例数は 27 例と算出された。本剤 2.5 mg 群で必要な症例数 27 例を確保し、割付比率をプラセボ群 : 本剤 2.5 mg 群で 1 : 2、中止率 10% のもとで、目標症例数は 45 例 (プラセボ群 15 例、本剤 2.5 mg 群 30 例) とされた。

3) 割付因子をベースラインの HbA1c (7.0% 以上 7.5% 未満、7.5% 以上 8.0% 未満、8.0% 以上 12.0% 以下) 及び年齢 (10 歳以上 15 歳未満、15 歳以上 18 歳未満) とした非決定論的な最小化法による動的割付が実施された。

4) 治験担当医師が増量を判断する来院の 1 回前及び 2 回前の来院時の HbA1c が連続で 7.5% 以上であり、増量しても安全性に問題ないと判断された場合

治療期 I では中止例はなく、全例が治療期 II へ移行（治療期 I のプラセボ群からの本剤群への移行例〈以下、「P/T 群」〉17 例、治療期 I の本剤群からの継続例〈以下、「T/T 群」〉31 例）した。治療期 II では T/T 群の 3 例が治験を中止し、中止理由は、有害事象が 2 例、その他が 1 例であった。なお、本剤を 5 mg に増量した治験参加者は 12 例（P/T 群 3 例、T/T 群 9 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「本剤群におけるベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量」は表 6 のとおりであり、両側 95%信頼区間の上限値は事前に設定された評価基準の 0.00%<sup>5)</sup>を下回った。

表 6 主要評価項目の結果（治療期I、FAS）

投与群	ベースライン	治療期I終了時	ベースラインから治療期I終了時の HbA1c 変化量 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
本剤群 (31 例)	8.79±1.04 (31)	7.35±0.98 (31)	-1.45 [-1.78, -1.11]

平均値±標準偏差（評価例数）、治療期 I 終了時の欠測値は LOCF 法により補完することが計画されたが、欠測値は確認されなかった。

a) 平均値、t 分布に基づく信頼区間

また、投与 12 週時における主な副次評価項目の結果は表 7、全投与期間における HbA1c の結果は表 8 及び図 1 のとおりであった。

表 7 主な副次評価項目の結果（03-01試験、治療期I〈投与12週時点〉、FAS）

		プラセボ群 (17例)	本剤群 (31例)
HbA1cが6.5%未満を達成した割合 <sup>a)</sup>		5.9 (1)	6.5 (2)
HbA1cが7.0%未満を達成した割合 <sup>a)</sup>		11.8 (2)	41.9 (13)
HbA1c変化量が-0.3%未満を達成した割合 <sup>a)</sup>		29.4 (5)	90.3 (28)
HbA1c (%)	ベースライン (平均値±標準偏差)	9.01±1.35	8.79±1.04
	投与12週時の変化量 (最小二乗平均値) [95%信頼区間]	0.28 [-0.32, 0.87]	-1.48 [-1.92, -1.04]
空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン (平均値±標準偏差)	190.9±56.2	185.5±42.6
	投与12週時の変化量 (最小二乗平均値) [95%信頼区間]	-9.9 [-28.4, 8.5]	-54.3 [-67.9, -40.6]
グリコアルブミン (%)	ベースライン (平均値±標準偏差)	20.82±4.23	19.87±3.48
	投与12週時の変化量 (最小二乗平均値) [95%信頼区間]	0.11 [-1.69, 1.91]	-4.64 [-5.97, -3.30]
体重 (kg)	ベースライン (平均値±標準偏差)	76.59±20.69	73.53±17.29
	投与12週時の変化量 (最小二乗平均値) [95%信頼区間]	-0.51 [-1.55, 0.52]	-0.96 [-1.72, -0.19]
肥満度 (%)	ベースライン (平均値±標準偏差)	52.76±22.58	42.35±26.19
	投与12週時の変化量 (最小二乗平均値) [95%信頼区間]	-1.00 [-3.03, 1.03]	-2.24 [-3.73, -0.74]

a) 割合% (達成例数)

表 8 全期間における HbA1c の変化量（03-01試験、全期間〈投与52週時〉、FAS）

		T/T群 (31例)	P/T群 (17例)
HbA1c (%)	ベースライン	8.79±1.04 (31)	9.01±1.35 (17)
	投与52週時の変化量	-1.16±1.49 (28)	-2.06±1.55 (15)

平均値±標準偏差（評価例数）

5) メトホルミンを用いて小児の 2 型糖尿病患者を対象として実施された国内長期投与試験（D3004001 試験）で設定された「ベースラインからの HbA1c 変化量の両側 95%信頼区間の上限値が 0%未満かつ平均値の点推定値が-0.3%以下」を参考に、実施可能性も考慮して設定された。

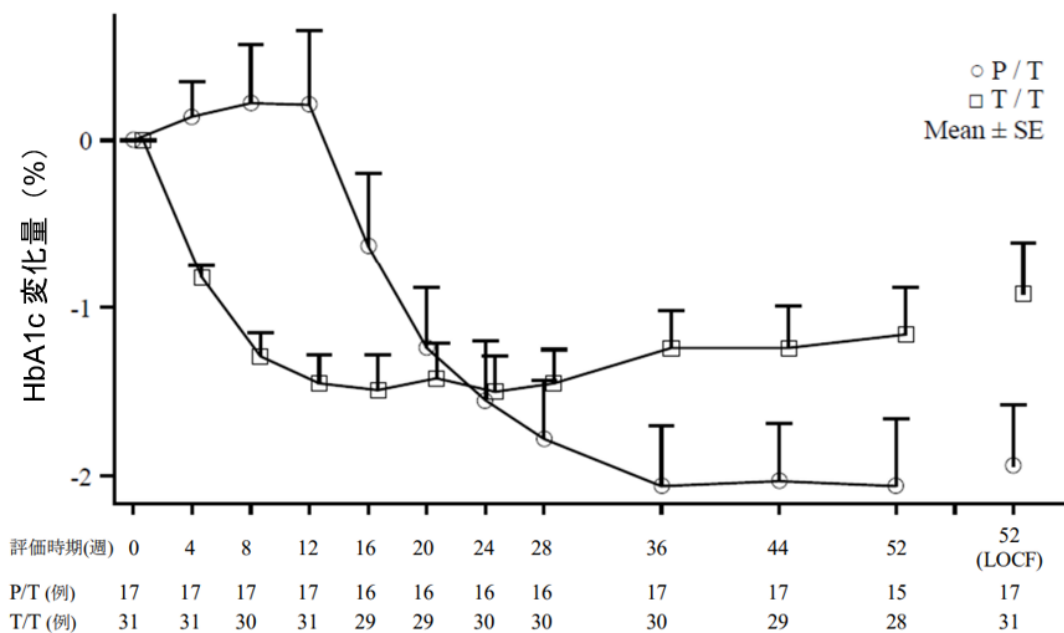


図1 全期間におけるHbA1cの変化量の推移

安全性について、治療期Iにおいていずれかの投与群で1例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現割合は表9のとおりであった。

表9 1例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（治療期I、安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (17例)		本剤群 (31例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全ての事象	52.9 (9)	0.0 (0)	71.0 (22)	29.0 (9)
上咽頭炎	11.8 (2)	0.0 (0)	22.9 (11)	0.0 (0)
下痢	0.0 (0)	0.0 (0)	9.7 (3)	0.0 (0)
インフルエンザ	5.9 (1)	0.0 (0)	6.5 (2)	0.0 (0)
多尿	0.0 (0)	0.0 (0)	6.5 (2)	6.5 (2)
齲歯	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	0.0 (0)
痔出血	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	0.0 (0)
発熱	5.9 (1)	0.0 (0)	3.2 (1)	0.0 (0)
膀胱炎	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	3.2 (1)
外耳炎	5.9 (1)	0.0 (0)	3.2 (1)	0.0 (0)
トリコモナス症	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	3.2 (1)
外陰部膣カンジダ症	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	3.2 (1)
免疫反応	5.9 (1)	0.0 (0)	3.2 (1)	0.0 (0)
創傷	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	0.0 (0)
血中ケトン体増加	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	3.2 (1)
アセトン血症	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	3.2 (1)
低血糖	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	3.2 (1)
ケトーシス	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	3.2 (1)
背部痛	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	0.0 (0)
体位性めまい	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	0.0 (0)
頻尿	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	3.2 (1)
アレルギー性鼻炎	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	0.0 (0)
湿疹	5.9 (1)	0.0 (0)	3.2 (1)	0.0 (0)
発疹	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	0.0 (0)
アレルギー性結膜炎	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
細菌尿	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
中耳炎	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
レンサ球菌感染	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
挫傷	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
不眠症	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
自己破壊的行動	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
便秘	5.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.27.0

死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、プラセボ群及び本剤群のいずれにおいても認められなかった。

全期間（治療期 I 及び治療期 II）において 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現割合は表 10 のとおりであった。

表 10 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況  
(全期間、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (48 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	85.4 (41)	29.2 (14)
上咽頭炎	22.9 (11)	0.0 (0)
免疫反応	14.6 (7)	0.0 (0)
インフルエンザ	10.4 (5)	0.0 (0)
アレルギー性鼻炎	10.4 (5)	0.0 (0)
COVID-19	10.4 (5)	0.0 (0)
下痢	8.3 (4)	0.0 (0)
膀胱炎	6.3 (3)	6.3 (3)
頭痛	6.3 (3)	0.0 (0)
上腹部痛	4.2 (2)	0.0 (0)
便秘	4.2 (2)	4.2 (2)
齲歯	4.2 (2)	0.0 (0)
悪心	4.2 (2)	0.0 (0)
外耳炎	4.2 (2)	0.0 (0)
胃腸炎	4.2 (2)	0.0 (0)
外陰部腔カンジダ症	4.2 (2)	4.2 (2)
創傷	4.2 (2)	0.0 (0)
血中ケトン体増加	4.2 (2)	4.2 (2)
多尿	4.2 (2)	4.2 (2)
喘息	4.2 (2)	0.0 (0)
口腔咽頭痛	4.2 (2)	0.0 (0)
発疹	4.2 (2)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.27.0

全期間において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、治療期 II の T/T 群 3 例（便秘、糖尿病及びフルニエー壊疽各 1 例）に認められた。重篤な副作用は T/T 群 2 例（便秘及びフルニエー壊疽各 1 例）であり、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、治療期 II の T/T 群 2 例（糖尿病及びフルニエー壊疽各 1 例）に認められた。投与中止に至った副作用は T/T 群 1 例（フルニエー壊疽 1 例）であり、転帰は回復であった。

低血糖は、治療期 I の本剤群 1 例に 2 件が認められた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、提出された資料及び 7.R.1 及び 7.R.2 の検討を踏まえ、小児の 2 型糖尿病患者に対する本剤の有効性は示されたものとする。

#### 7.R.1.1 国内第 III 相試験の試験デザイン及びその試験結果について

申請者は、小児の 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験（03-01 試験）のデザインの設定根拠及びその試験結果の解釈について、以下のように説明している。

小児の 2 型糖尿病患者における本剤の有効性及び安全性を評価するため、03-01 試験はプラセボ対照試験とした。有効性については、仮説検定により対照群と比較することが適切と考えたものの、その場合、必要となる症例数は試験全体で 100 例程度と算出された。しかしながら、国内における小児の 2 型糖尿病患者の症例数は限られており、申請者により国内臨床試験に組入れ可能な症例数を調査した結果、30 例程度と見込まれた。したがって、実施可能性の観点から仮説検定を行うために必要な症例数の確保が困難であったことから、03-01 試験はプラセボ対照試験として実施するものの、主要評価項目は、本剤群におけるベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量とし、事前に有効性に関する成功基準を

設定した上で、有効性を評価することとした。有効性に関する成功基準については、メトホルミンの小児の2型糖尿病患者を対象として実施された国内長期投与試験（D3004001試験）で設定された「ベースラインからのHbA1c変化量の両側95%信頼区間の上限値が0%未満かつ平均値の点推定値が-0.3%以下」を参考とした。しかしながら、上記の試験と同様の基準を用いて検出力80%を確保するために必要な症例数は82例と算出され、実施可能性の観点から、点推定値に関する基準を除いた「ベースラインからのHbA1c変化量の両側95%信頼区間の上限値が0.00%未満」を成功基準と設定し、併せてプラセボ群のHbA1c変化量との比較も含め、本剤の有効性を総合的に評価することとした。評価時期は、成人の2型糖尿病患者を対象とした国内第III相試験（TS071-03-2試験<sup>6)</sup>、TS071-03-3試験<sup>7)</sup>及びTS071-03-5試験<sup>8)</sup>における本剤の投与12週時及び24週時のHbA1c変化量に大きな差は認められなかったことから12週間と設定した。

その結果、主要評価項目である、「本剤群におけるベースラインから12週時までのHbA1c変化量」は表6（「7.1 国内第III相試験」の項を参照）のとおりであり、両側95%信頼区間の上限値が、事前に規定していた評価基準の0.00%を下回った。投与12週時のプラセボ群とのHbA1cの変化量の群間比較については表7（「7.1 国内第III相試験」の項を参照）のとおりであり、プラセボ群に比べて本剤群で2型糖尿病に対する改善効果が高い傾向が認められた。

全期間におけるHbA1cの変化量の推移は図1のとおりであり、T/T群では本剤投与により4週時からHbA1cの低下が認められ、HbA1cの低下作用は投与52週時まで長期間継続することが示された。またP/T群においても、同様にHbA1cの低下作用が示された。

主な副次評価項目について、投与12週時の結果は表7（「7.1 国内第III相試験」の項を参照）、投与52週時の結果は表11のとおりであり、本剤投与により、糖代謝に関連した項目について改善する傾向が示された。

6) 成人の食事療法・運動療法及び経口血糖降下薬（ビグアナイド薬、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、DPP-4阻害薬、グリニド薬）の単独療法にて十分な血糖マネジメントが得られていない2型糖尿病患者を対象とした非盲検非対照試験（TS071-03-2試験）での本剤2.5mg及びメトホルミンの併用におけるベースラインからのHbA1c変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、投与12週時で $-0.52 \pm 0.44\%$ 、投与24週後で $-0.42 \pm 0.64\%$

7) 成人の食事療法・運動療法にて十分な血糖マネジメントが得られていない2型糖尿病患者を対象とした非盲検非対照試験（TS071-03-3試験）での本剤2.5mgにおけるベースラインからのHbA1c変化量は、投与12週時で $-0.45 \pm 0.42\%$ 、投与24週時で $-0.35 \pm 0.53\%$

8) 成人の2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（TS071-03-5試験）でのプラセボ又は本剤2.5mgにおけるHbA1c変化量は、それぞれ投与12週時で $0.07 \pm 0.51\%$ 、 $-0.56 \pm 0.56\%$ 、投与24週時で $0.03 \pm 0.77\%$ 、 $-0.63 \pm 0.58\%$

表11 T/T群及びP/T群における主な副次評価項目の結果 (03-01試験、全期間〈52週時〉、FAS)

		T/T群 (31例)	P/T群 (17例)
HbA1cが6.5%未満を達成した割合 <sup>a)</sup>		17.9 (5/28)	20.0 (3/15)
HbA1cが7.0%未満を達成した割合 <sup>a)</sup>		32.1 (9/28)	46.7 (7/15)
HbA1c変化量が-0.3%未満を達成した割合 <sup>a)</sup>		67.9 (19/28)	93.3 (14/15)
HbA1c (%) <sup>b)</sup>	ベースライン	8.79±1.04 (31)	9.01±1.35 (17)
	投与52週時の変化量	-1.16±1.49 (28)	-2.06±1.55 (15)
グリコアルブミン (%) <sup>b)</sup>	ベースライン	19.87±3.48 (31)	20.82±4.23 (17)
	投与52週時の変化量	-3.51±4.17 (28)	-6.62±4.78 (15)
体重 (kg) <sup>b)</sup>	ベースライン	73.53±17.29 (31)	76.59±20.69 (17)
	投与52週時の変化量	-0.13±3.56 (28)	0.07±4.46 (15)
肥満度 (%) <sup>b)</sup>	ベースライン	42.35±26.19 (31)	52.76±22.58 (17)
	投与52週時の変化量	-1.49±6.03 (28)	-1.67±8.40 (15)

a) 割合% (達成例数/評価例数)

b) 平均値±標準偏差 (例数)

以上より、03-01 試験の主要評価項目において、小児の2型糖尿病患者に対して本剤の有効性に関する事前に規定した成功基準は満たされ、かつ HbA1c 変化量のプラセボ群との一定の群間差が確認された。また、長期投与時の有効性については、52週まで効果が持続する傾向が認められた。

### 7.R.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、03-01 試験の患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

小児の国内第III相試験における主な患者背景別の「ベースラインから投与12週時までのHbA1c変化量」は表12のとおりであり、一部の部分集団は患者数が限られることから解釈に限界があるものの、いずれの部分集団においても本剤投与によりHbA1cが低下する傾向が認められた。

表12 主な患者背景別のベースラインから投与12週時のHbA1c変化量 (03-01試験、治療期I、FAS)

項目		プラセボ群 (17例)	本剤群 (31例)
性別	男性	0.66±1.63 (8)	-1.86±0.75 (7)
	女性	-0.19±1.96 (9)	-1.33±0.95 (24)
年齢 (歳)	15未満	-0.06±1.91 (10)	-1.66±0.93 (17)
	15以上	0.60±1.73 (7)	-1.18±0.87 (14)
BMI	25.0未満	1.33±2.27 (3)	-1.39±0.52 (7)
	25.0以上	-0.03±1.70 (14)	-1.46±1.02 (24)
肥満度 (%)	20.0未満	3.9 <sup>a)</sup>	-1.08±0.42 (4)
	20.0以上	-0.02±1.59 (16)	-1.50±0.97 (27)
メトホルミンの併用	なし	-0.93±2.05 (6)	-1.46±0.57 (9)
	あり	0.84±1.39 (11)	-1.44±1.05 (22)
HbA1c (%)	7.5未満	0.7, -0.9 <sup>a)</sup>	-0.1, -0.9 <sup>a)</sup>
	7.5以上 8.5未満	0.62±0.83 (5)	-1.17±0.42 (11)
	8.5以上	0.07±2.29 (10)	-1.72±1.07 (18)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 該当治療参加者が2例以下の場合、個別の値

ベースラインのHbA1c別の投与12週時の目標HbA1cの達成割合は表13のとおりであり、一部の部分集団は患者数が限られていることから解釈に限界があるものの、いずれの部分集団においても概ね各目標HbA1cの達成割合がプラセボ群に比較して本剤群で高い傾向が認められた。

表 13 12 週時のベースラインの HbA1c の違いによる目標 HbA1c (7.0%未満、6.5%未満及び HbA1c 変化量-0.3%未満) の達成割合 (03-01 試験、治療期 I、FAS)

ベースラインの HbA1c (%)	薬剤群 (評価例数)	達成割合% (該当例数)		
		HbA1c 7.0%未満	HbA1c 6.5%未満	HbA1c 変化量 -0.3%未満
7.5 未満	プラセボ群 (2)	50.0 (1)	0.0 (0)	50.0 (1)
	本剤群 (2)	100 (2)	0.0 (0)	50.0 (1)
7.5 以上 8.5 未満	プラセボ群 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	20.0 (1)
	本剤群 (11)	54.5 (6)	18.2 (2)	100 (11)
8.5 以上	プラセボ群 (10)	10.0 (1)	10.0 (1)	30.0 (3)
	本剤群 (18)	27.8 (5)	0.0 (0)	88.9 (16)

機構は、7.R.1.1～7.R.1.2 を踏まえ、03-01 試験のデザイン及びその結果の解釈について以下のように考える。

小児の 2 型糖尿病患者に対する本剤の有効性を評価するためには、本来であればプラセボ群に対する統計学的な有意差を示す計画とすることが適切であるものの、実施可能性の観点から本試験の主要評価項目を「本剤群におけるベースラインから 12 週時までの HbA1c 変化量」とし、「ベースラインからの HbA1c 変化量の両側 95%信頼区間の上限値が 0.00%未満」を有効性の成功基準と設定したことはやむを得ない。したがって、本剤の有効性の評価については、事前に規定されていた成功基準である、本剤群におけるベースラインから 12 週時までの HbA1c 変化量の両側 95%信頼区間の上限値が 0.00%未満であることを達成することに加え、ベースラインから 12 週時までの HbA1c 変化量のプラセボ群との比較や、その他の副次評価項目の結果も踏まえて総合的に判断することとした。

03-01 試験の主要評価項目において、本剤群におけるベースラインから 12 週時までの HbA1c 変化量 (平均値 [95%信頼区間]) は -1.45% [-1.78, -1.11] であり、事前に設定した有効性に関する成功基準は満たされた。また、主な副次評価項目である HbA1c 変化量のプラセボ群との群間差 (点推定値 [95%信頼区間]) は -1.76% [-2.49, -1.02] であり、成人の 2 型糖尿病患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験における 24 週時の HbA1c 変化量のプラセボ群及び本剤群との群間差 (点推定値 [95%信頼区間]) は、-0.75% [-0.98, -0.52] であること (「ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg」審査報告書 (平成 26 年 1 月 28 日)) を考慮すると、小児の 2 型糖尿病患者においても本剤投与により臨床的に意義のある HbA1c の低下が認められたと判断できる。さらに、本剤群における投与 12 週時の肥満度の変化量 (最小二乗平均値) は -2.24% であり (ベースラインの肥満度の平均値 42.35%)、体重減少も認められており、その他の副次評価項目も主要評価項目を支持する結果であった。患者背景別の検討では、いずれの集団においても、プラセボ群と比較して本剤群の HbA1c の変化量が大きい傾向であり、臨床的に有効性に関して懸念を有する集団は特定されなかった。また、長期投与時の有効性については、投与 52 週時まで効果が維持する傾向が認められた。

以上より、小児の 2 型糖尿病患者において本剤の臨床的に意義のある有効性が示されたと判断する。

## 7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.6 の検討から、成人と同様の注意喚起を行うことで小児の 2 型糖尿病患者における本剤の安全性は管理可能と考えられ、得られる有効性を考慮すれば許容可能と判断した。

### 7.R.2.1 有害事象の発現状況の概要

申請者は、以下のように説明している。03-01 試験における有害事象及び副作用の発現状況は表 9 及び表 10 のとおりであり、また、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象、投与中止に

至った副作用及び重症度別の有害事象の発現状況は表14のとおりであった。治療期Iにおいて、本剤群での有害事象及び副作用の発現割合はプラセボ群と比較して高かったものの、多くの事象はSGLT2阻害薬で既知の事象で、重症度は軽度であり、また、重篤な有害事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。治療期IIにおいては、重篤な有害事象はT/T群の3例（便秘、糖尿病及びフルニエー壊疽各1例）に認められ、このうち2例（便秘及びフルニエー壊疽各1例）は副作用とされた。重篤な有害事象のうち2例（糖尿病及びフルニエー壊疽各1例）は投与中止に至ったものの、いずれも原疾患の悪化又は既知の事象であり、また、1例（便秘）は治験薬を継続しており、投与中止に至った2例を含め、いずれの転帰も回復であった。これらの小児の2型糖尿病患者に本剤を投与した際の有害事象及び副作用の発現状況は、成人の2型糖尿病患者における安全性プロファイル（「ルセフィ錠2.5 mg、同錠5 mg」審査報告書〈平成26年1月28日〉）と同様であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表14 有害事象の発現状況（03-01試験、安全性解析対象集団）

	治療期 I (投与 12 週)		全期間 (投与 52 週)		
	本剤群 (31 例)	プラセボ群 (17 例)	T/T 群 (31 例)	P/T 群 (17 例)	
すべての有害事象	71.0 (22)	52.9 (9)	93.5 (29)	70.6 (12)	
すべての副作用	29.0 (9)	0.0 (0)	35.5 (11)	17.6 (3)	
死亡	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	
重篤な有害事象	0.0 (0)	0.0 (0)	9.7 (3)	0.0 (0)	
重篤な副作用	0.0 (0)	0.0 (0)	6.5 (2)	0.0 (0)	
投与中止に至った有害事象	0.0 (0)	0.0 (0)	6.5 (2)	0.0 (0)	
投与中止に至った副作用	0.0 (0)	0.0 (0)	3.2 (1)	0.0 (0)	
有害事象の重症度	軽度	64.5 (20)	52.9 (9)	90.3 (28)	70.6 (12)
	中等度	9.7 (3)	0.0 (0)	12.9 (4)	5.9 (1)
	重度	0.0 (0)	0.0 (0)	9.7 (3)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)

03-01 試験の全期間における本剤の投与時期別の有害事象の発現割合は表 15 のとおりであった。投与期間の長期化に伴って有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 15 本剤の投与期間別の有害事象の発現状況（03-01 試験、全期間、安全性解析対象集団）

	T/T 群及び P/T 群					
	0~12 週時 (48 例)	12~26 週時 (48 例)	26~38 週時 (47 例)	38~52 週時 (47 例)	52 週時以降 (17 例)	全期間 (48 例)
全有害事象	58.3 (28)	58.3 (28)	40.4 (19)	34.0 (16)	11.8 (2)	85.4 (41)
全期間で 5%以上に認められた有害事象						
上咽頭炎	12.5 (6)	4.2 (2)	4.3 (2)	8.5 (4)	5.9 (1)	22.9 (11)
免疫反応	2.1 (1)	6.3 (3)	6.4 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	14.6 (7)
アレルギー性鼻炎	6.3 (3)	4.2 (2)	2.1 (1)	2.1 (1)	0.0 (0)	10.4 (5)
インフルエンザ	4.2 (2)	2.1 (1)	2.1 (1)	2.1 (1)	0.0 (0)	10.4 (5)
COVID-19	2.1 (1)	0.0 (0)	4.3 (2)	4.3 (2)	0.0 (0)	10.4 (5)
下痢	6.3 (3)	2.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	8.3 (4)
膀胱炎	4.2 (2)	2.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.3 (3)
頭痛	0.0 (0)	2.1 (1)	0.0 (0)	6.4 (3)	0.0 (0)	6.3 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.27.0

患者背景別の安全性について、投与 12 週までの主な患者背景別の有害事象及び副作用の発現割合は表 16 のとおりであり、いずれの部分集団間においても、大きく異なる傾向は認められなかった。また、投与 52 週時までの本剤投与例における主な患者背景別の有害事象及び副作用の発現割合は表 17 のとおりであり、投与 12 週時までと同様に臨床的に問題となる集団は認められなかった。

表 16 投与 12 週時までの年齢、メトホルミン使用の有無、HbA1c の違いによる有害事象及び副作用の発現状況  
(03-01 試験、治療期I、安全性解析対象集団)

項目		プラセボ群 (17 例)		本剤群 (31 例)	
		有害事象	副作用	有害事象	副作用
年齢 (歳)	15 未満	60.0 (6/10)	0 (0)	64.7 (11/17)	35.3 (6/17)
	15 以上	42.9 (3/7)	0 (0)	78.6 (11/14)	21.4 (3/14)
メトホルミンの併用	なし	50.0 (3/6)	0 (0)	66.7 (6/9)	11.1 (1/9)
	あり	54.5 (6/11)	0 (0)	72.7 (16/22)	36.4 (8/22)
HbA1c (%)	7.5 未満	50.0 (1/2)	0 (0)	100 (2/2)	0 (0)
	7.5 以上 8.5 未満	40.0 (2/5)	0 (0)	72.7 (8/11)	54.5 (6/11)
	8.5 以上	60.0 (6/10)	0 (0)	66.7 (12/18)	16.7 (3/18)

発現割合% (発現例数/評価例数)、MedDRA/J ver.27.0

表 17 投与 52 週時までの年齢、メトホルミン使用の有無、HbA1c の違いによる有害事象及び副作用の発現状況  
(03-01 試験、全期間、安全性解析対象集団)

項目		T/T 群及び P/T 群 (48 例)	
		有害事象	副作用
年齢 (歳)	15 未満	85.2 (23/27)	33.3 (9/27)
	15 以上	85.7 (18/21)	23.8 (5/21)
メトホルミンの併用	なし	80.0 (12/15)	26.7 (4/15)
	あり	87.9 (29/33)	30.3 (10/33)
HbA1c (%)	7.5 未満	100 (4/4)	25.0 (1/4)
	7.5 以上 8.5 未満	87.5 (14/16)	43.8 (7/16)
	8.5 以上	82.1 (23/28)	21.4 (6/28)

発現割合% (発現例数/評価例数)、MedDRA/J ver.27.0

以上より、小児の 2 型糖尿病患者において本剤投与時に安全性上の大きな懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考える。03-01試験の結果、投与12週時までにおいて、本剤2.5 mg群はプラセボ群と比較し、有害事象の発現割合は多いものの、重篤な有害事象及び副作用は認められていない。投与52週時までにおいては、重篤な有害事象の発現が認められたものの、いずれも原疾患の悪化若しくはSGLT2阻害薬における既知の有害事象、又は治験薬の投与を継続しつつ回復した事象であった。また、単位期間あたりの有害事象の発現割合を含めた長期投与時の安全性の懸念や、特定の集団での特有の安全性上の懸念は認められていない。

以上の検討に加え、7.R.2.2~6 で個別に検討した結果、SGLT2 阻害薬である本剤の既知のリスクである、低血糖、尿路感染症、生殖器感染症、頻尿、多尿及びケトン体増加については、小児の 2 型糖尿病患者に本剤を投与した場合の安全性プロファイルは成人と概ね同様であると考えられ、また、本剤により成長に対して著しい影響が生じる可能性は低いものと考えられることから、認められた有効性を考慮すると、本剤の安全性は許容可能と判断した。

### 7.R.2.2 低血糖

申請者は、以下のように説明している。03-01試験の全期間における低血糖に関連する有害事象<sup>9)</sup>は2.1% (1/48例：治療期I、本剤群、非重篤の副作用) に認められた。本剤群における低血糖の1例では2件認められた。夜間低血糖は認められず、また、1回目の発現時の血糖値は不明であるものの、2回目の発現時の血糖値は105 mg/dLであった。成人の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験の併合データ<sup>10)</sup>における低血糖に関連する有害事象の発現割合は3.3% (42/1262例) であり、成人と小児とで低血糖に関連する

9) MedDRA/J PT 「低血糖」、「無自覚性低血糖」、「低血糖昏睡」、「低血糖性脳症」、「低血糖ショック」、「低血糖性痙攣」、「低血糖性意識消失」又は「血中ブドウ糖減少」に該当する事象

10) 成人の 2 型糖尿病患者を対象とした本剤の国内臨床試験 (TS071-02-1 試験、TS071-02-2 試験、TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験、TS071-03-3 試験、TS071-03-4 試験及び TS071-03-5 試験) の併合データ

有害事象の発現割合に大きな差はなかった。

以上より、成人と比べて特段問題となるリスクは認められておらず、認められた有効性を考慮すると、小児の2型糖尿病患者における本剤投与時の低血糖リスクは臨床的に許容可能と考えた。

機構は、以下のように考える。03-01 試験において、治療期Iの本剤群における低血糖の発現は1例で、かつ認められた事象は軽度であり、長期投与に伴い発現割合が増加する傾向も認められない。したがって、成人と同様に低血糖症状及びその対処方法について患者及び保護者に対して十分に説明がなされれば、小児においても本剤の低血糖のリスクは管理可能と判断した。

### 7.R.2.3 尿路感染症及び生殖器感染症

申請者は、以下のように説明している。03-01 試験の全期間における尿路感染症<sup>11)</sup>及び生殖器感染症<sup>12)</sup>に関連する有害事象の発現割合は表 18 のとおりである。尿路感染症に関連する有害事象は、いずれも非重篤であった。生殖器感染症に関連する重篤な有害事象は、フルニエー壊疽の1例であり、副作用と判断され、本剤の投与中止に至った。フルニエー壊疽の1例は、転帰は未回復として報告されたが、本剤中止後に抗菌薬により治療され、発現から13日後に回復した。成人の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験の併合データ<sup>10)</sup>における尿路感染症に関連する有害事象の発現割合、及び生殖器感染症に関連する有害事象の発現割合は、それぞれ3.1% (39/1262 例) 及び1.3% (16/1262 例) であり、成人と小児で尿路感染症及び生殖器感染症に関連する有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

表 18 尿路感染症及び生殖器感染症に関連する有害事象及びその副作用の発現状況  
(03-01 試験、全期間、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (48 例)	
	有害事象	副作用
尿路感染症	8.3 (4)	8.3 (4)
生殖器感染症	8.3 (4)	8.3 (4)
膀胱炎	6.3 (3)	6.3 (3)
外陰部腔カンジダ症	4.2 (2)	4.2 (2)
膿尿	2.1 (1)	2.1 (1)
無症候性細菌尿	2.1 (1)	2.1 (1)
フルニエー壊疽	2.1 (1)	2.1 (1)
トリコモナス症	2.1 (1)	2.1 (1)
外陰腔そう痒症	2.1 (1)	2.1 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.27.0

機構は、以下のように考える。03-01 試験において、本剤を含む SGLT2 阻害薬のリスクとして知られている尿路感染症・性器感染症の発現が認められており、重篤な性器感染症も1例 (フルニエー壊疽) に認められている。フルニエー壊疽を除く重篤な尿路感染症・性器感染症の発現例は限られており、認められたフルニエー壊疽も既に添付文書において注意喚起されている。認められた有効性を踏まえると尿路感染症・性器感染症のリスクは許容可能と考えるが、添付文書における成人の2型糖尿病患者に対する注意喚起と同様に、小児においても尿路感染症及び性器感染症の発症には十分注意する必要がある、その症状及び対処方法について患者及び保護者に対し適切に注意喚起する必要がある。

11) MedDRA/JHLT 「腎感染および炎症 (腎炎を除く)」、「尿道感染および炎症」、「泌尿生殖器系感染および炎症 NEC」、「膀胱感染および炎症」又は「尿路感染」、PT 「細菌尿」、「膿尿」又は「無症候性細菌尿」に該当する事象

12) MedDRA/J HLGT 「女性生殖器系感染および炎症」又は「男性生殖器系感染および炎症」、HLT 「生殖器系感染および炎症 NEC」、PT 「外陰部腔カンジダ症」、「外陰腔そう痒症」、「フルニエー壊疽」又は「トリコモナス症」に該当する事象

#### 7.R.2.4 頻尿及び多尿

申請者は、以下のように説明している。03-01 試験の全期間における頻尿に関連する有害事象<sup>13)</sup>の発現割合は 8.3% (4/48 例：多尿 2 例、遺尿及び頻尿各 1 例) であった。いずれの事象も非重篤であり、多尿 (2 例) 及び頻尿 (1 例) が副作用と判断された。頻尿に関連する有害事象は、いずれも投与 12 週未満に発現した。成人の 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験の併合データ<sup>10)</sup>における頻尿に関連する有害事象の発現割合は 3.3% (42/1262 例) であり、成人と小児で頻尿に関連する有害事象の発現割合に大きな差はなかった。

機構は、以下のように考える。頻尿及び多尿は本剤の作用機序に伴い生じる可能性のある事象であり、03-01 試験においても一定の割合で認められる。したがって、現在の添付文書で注意喚起しているように、多尿及び頻尿に伴う体液量の減少が生じることがあるので、適切な水分補給を行うよう患者及び保護者に十分に注意喚起する必要がある。

#### 7.R.2.5 ケトン体増加

申請者は、以下のように説明している。03-01 試験の全期間におけるケトン体増加に関連する有害事象<sup>14)</sup>の発現割合は 8.3% (4/48 例：血中ケトン体増加 2 例、アセトン血症及びケトーシス各 1 例) であった。いずれの事象も非重篤であり、副作用と判断された。発症時期に特定の傾向は認められなかった。成人の 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験の併合データ<sup>10)</sup>におけるケトン体増加に関連する有害事象の発現割合は 3.0% (38/1262 例) であり、成人と小児でケトン体増加に関連する有害事象の発現割合に大きな差はなかった。

機構は、以下のように考える。03-01 試験において、ケトン体増加に関する重篤な有害事象や、ケトアシドーシスの発現は認められなかったことに加え、認められた有効性を踏まえると、ケトン体増加に関するリスクは許容可能と考える。しかしながら、03-01 試験においてケトン体増加に関する有害事象の発現も認められており、現在の添付文書で注意喚起しているように、小児においてもケトアシドーシスの発症には十分注意する必要がある、患者及び保護者に対し適切に注意喚起する必要がある。

#### 7.R.2.6 成長に対する影響について

申請者は、以下のように説明している。03-01 試験における、ベースラインから 12 週時までの体重変化量は表 19 のとおりであった。プラセボ群では体重がほとんど変化せず、本剤群ではわずかな低下が認められた。

13) MedDRA/J PT 「夜間頻尿」、「頻尿」、「多尿」、「尿量増加」又は「遺尿」に該当する事象

14) MedDRA/J PT 「ケトン尿」、「血中ケトン体増加」、「尿中ケトン体陽性」、「血中ケトン体陽性」、「ケトーシス」、「アシドーシス」、「糖尿病性ケトアシドーシス」、「糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡」、「ケトアシドーシス」、「代謝性アシドーシス」、「アシドーシス性昏睡」、「遊離脂肪酸増加」又は「アセトン血症」に該当する事象

表 19 ベースラインから投与 12 週時までの体重変化量 (kg) (03-01 試験、治療期I、FAS)

投与群	ベースライン <sup>a)</sup>	治療期I終了時 <sup>a)</sup>	ベースラインからの 変化量 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
プラセボ群 (17 例)	76.59±20.69	76.05±21.01	-0.51 [-1.55, 0.52]	-0.44 [-1.73, 0.84]
本剤群 (31 例)	73.53±17.29	72.58±16.95	-0.96 [-1.72, -0.19]	

a) 平均値±標準偏差

b) 推定値：点推定値（最小二乗平均）

長期投与による過度な体重減少と成長の遅延の影響を検討するため、投与 52 週時の T/T 群における体重関連パラメータ（体重、BMI、肥満度）及び身長の変化を確認した。その結果、本剤の長期投与により、ベースラインと比較して、体重関連パラメータは投与終了時に低下し、身長は増加したが、いずれもわずかな変化であった（表 20）。

表 20 ベースラインから 52 週時までの体重関連パラメータ及び身長の変化 (T/T 群) (03-01 試験、全期間、FAS)

評価項目 (例数)	ベースライン <sup>a)</sup>	投与終了時 <sup>a)</sup>	ベースラインからの 変化量 <sup>a)</sup>
体重 (kg) (31 例)	73.53±17.29	73.23±16.99	-0.29±3.50
BMI (31 例)	28.26±5.49	27.98±5.41	-0.27±1.20
肥満度 (%) (31 例)	42.35±26.19	40.78±26.60	-1.57±6.16
身長 (cm) (31 例)	160.72±8.94	161.28±9.01	0.56±1.34

a) 平均値±標準偏差

また、体重減少が大きかった治験参加者（ベースラインの体重から 4.5 kg 又は 5%の減少）6 例のうち 5 例は、ベースラインの体重及び肥満度がそれぞれ 74.8~98.6 kg、38.0~83.7%といずれも高値であり、体重減少後の投与終了時においても、小児において一般的に肥満とされている肥満度 20%以上に該当した（50%以上の高度肥満 1 例、30%以上の中等度肥満 4 例）。残りの 1 例は、ベースラインの体重及び肥満度はそれぞれ 57.3 kg、4.9%と高値ではなかったものの、体重減少後の投与終了時の肥満度は 1.0%と標準範囲内であった。また、体重減少の大きかったこれら 6 例を含む全症例において、体重減少や成長に関連すると考えられる有害事象は見られなかった。したがって、本剤投与により成長の遅延を懸念する程度の体重減少は認められなかったと考える。

機構は、以下のように考える。03-01 試験において、ベースライン時に比較して、本剤投与により体重がわずかに減少する傾向が認められたものの、治験参加者は肥満度の高い集団であり、成長の遅延を示唆する結果は得られていない。小児の 2 型糖尿病患者は一般に肥満度の高い集団であると想定されることも踏まえると、本剤投与により成長に対して著しい影響が生じる可能性は低いものとする。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。小児の 2 型糖尿病は、成人と同様に、膵β細胞機能障害を基盤として、肥満、特に内臓脂肪の蓄積によるインスリン抵抗性が加わって、インスリン作用不足となり発症する（小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン 2024 南江堂 2024: 91）。小児の 2 型糖尿病患者では、成人の 2 型糖尿病患者に比べてインスリン抵抗性を示す肥満患者が多いが、インスリン分泌低下とインスリン抵抗性が 2 型糖尿病の主たる成因であることは成人と小児で同様であり、病態の基礎に本質的な違いはないと考えられている。一方、病態の進行に関しては、成人よりも小児の方が早いと考えられており、小児の 2 型糖尿病は、成人の 2 型糖尿病よりも膵β細胞機能の低下が早いと報告されている

(*Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5:234-44)。その理由として、思春期の生理的要因(肥満、身体活動の低下、成長及び性ホルモン、遺伝的要因等)が影響し、インスリン抵抗性が生じるために、耐糖能異常の段階で成人よりも短期間で高インスリン血症が誘導され、より急速な膵β細胞機能の低下がもたらされると考えられている。また、小児の2型糖尿病患者の予後については、小児の1型糖尿病及び成人の2型糖尿病よりも合併症の発症時期及びその進展が早いことが報告されている(*Diabetes Care* 2014; 37: 436-43、*JAMA* 2017; 317: 825-35等)。したがって、小児の2型糖尿病の治療においては、早期から治療を開始することが重要と考えられる。

国際小児思春期糖尿病学会及び米国糖尿病学会が推奨する小児の2型糖尿病の血糖治療目標は、年齢を問わずHbA1c 7.0%未満(症例により6.5%未満)とされており、本邦の小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン2024においても「生活習慣修正、薬物療法(インスリンおよびメトホルミン)を適切に行い、HbA1c 7.0%未満を目指す」とされている。この目標設定の意義は、成人と同様、糖尿病に併発しやすい合併症の発症・進展を防止することにあるが、小児の2型糖尿病患者では、自覚症状が乏しいことや、初期教育や病識の不足等の理由で、治療が中断され、合併症を発症するという課題が存在する。

小児の2型糖尿病の治療は、成人と同様、食事・運動療法といった生活習慣の改善が基本であるが、生活習慣の改善を行っても血糖治療目標のHbA1c 7.0%未満が得られない場合には薬物療法が開始される(糖尿病診療ガイドライン2024 南江堂 2024: 405)。本邦において小児に対する適応を有する経口血糖降下薬は、メトホルミンとグリメピリドの2剤である。メトホルミンは、小児の2型糖尿病における経口血糖降下薬の第一選択薬とされている(*Diabetes Care* 2024; 47: S258-81)が、メトホルミン単剤では長期の血糖マネジメントが困難なことが報告されていること(*N Engl J Med* 2012; 366: 2247-56)や、消化器症状の副作用(*Horm Res Paediatr* 2024; 97: 555-83)に加え、1日2~3回の服薬が必要となり、小児患者にとって負担となる場合がある。また、グリメピリドについては、中等度から重度の低血糖リスクや体重増加が認められ、さらには膵β細胞機能の喪失を加速させる懸念も報告されている(*N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43)。

本剤は、近位尿細管のSGLT2を選択的に阻害し、グルコース再吸収を阻害して尿糖を排泄させることにより、インスリンに依存しない血糖低下を示すことに加え、成人では体重減少も認められている(「ルセフィ錠2.5 mg、同錠5 mg」審査報告書〈平成26年1月28日〉)ことから、肥満を伴うことが多い小児の2型糖尿病患者において本剤は治療選択肢の一つになると考える。03-01試験では、薬物治療歴のない患者及びメトホルミン併用の患者ともに有効性が確認された(表12)。したがって、本剤は、食事・運動療法で十分な血糖マネジメントが得られない小児の2型糖尿病患者に対して適応を有する既存の経口血糖降下薬と並び、様々な治療方針に対応可能な薬剤として期待される。

機構は、以下のように考える。食事・運動療法で十分な血糖マネジメントが得られず、メトホルミンが併用/非併用の小児の2型糖尿病患者を対象とした03-01試験において、本剤の有効性が示されており(「7.R.1 有効性について」の項を参照)、安全性についても成人に準じて本剤のリスクに対して適切に対応されるのであれば、得られる有効性を踏まえると本剤の安全性は許容可能と考える(「7.R.2 安全性について」の項を参照)。以上の検討を踏まえ、本剤は、食事・運動療法で十分な血糖マネジメントが得られない小児の2型糖尿病患者に対して適応を有する既存の経口血糖降下薬に並ぶ、新たな治療選択肢の一つになると考える。

## 7.R.4 用法・用量について

### 7.R.4.1 通常の用量について

申請者は、以下のように説明している。9歳以上18歳未満の患者を対象とした臨床薬理試験（01-01試験）の結果、消失半減期を含むPKプロファイルが成人と同様であったことから（「6.2.1.1 国内第I相試験」の項を参照）、03-01試験においても成人と同様に、1日1回投与と設定した。用量について、本剤2.5及び5 mgをそれぞれ単回経口投与した際の血漿中未変化体及び各代謝物の薬物動態は用量比例性を示し、薬物動態の観点では、成人の2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（TS071-02-2試験）と同様であったが、薬力学的観点では、成人と小児との間で本剤の薬力学的作用は類似しなかった（「6.R.1 成人と10歳以上の小児の2型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的作用の異同について」の項を参照）。しかしながら、2型糖尿病の成因の基礎は成人と小児で同様であり、薬力学的観点から10歳以上の小児固有の用量を設定する必要まではないと考えたことから、10歳以上の03-01試験の本剤の用量は、成人の承認用量と同様に通常用量を2.5 mgと設定した。

03-01試験の結果、本剤2.5 mg群における投与12週時のHbA1cは、治験薬投与開始時と比較して低下し、プラセボ群と比較して本剤群の改善効果が高い傾向が示された。また、本剤の継続投与により、HbA1cの低下は投与52週間に亘って持続する傾向が確認された（「7.R.1 有効性について」の項を参照）。安全性については、本剤を52週間投与したときに発現した有害事象及び副作用の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、重篤な有害事象も全て既知の事象であった。また、本剤の既知の各リスクについても成人での発現割合と大きな差はなく、小児においても各リスクが高まる明確な傾向は認められなかった（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。

以上より、本剤の小児における通常の用法・用量は、03-01試験に準じて「2.5 mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する」とすることが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。成人又は9歳以上18歳未満の2型糖尿病患者を対象とした国内第I相試験（TS071-02-2試験及び01-01試験）において、消失半減期を含むPKプロファイルが成人と同様であったことから、03-01試験では成人と同様に、1日1回投与と設定したことは理解できる。一方で、用量については、成人と小児の薬力学的作用の類似性が明確に示されなかったことを踏まえると、03-01試験実施時には必ずしも十分な用量の設定根拠は得られていなかったものとする。しかしながら、03-01試験（治療期I）の通常の用法・用量を成人と同様に2.5 mgを1日1回投与として実施した結果、本剤の有効性及び安全性が認められた（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）ことから、小児に対する本剤の通常の用法・用量を03-01試験に準じ、2.5 mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与することは妥当と考える。

### 7.R.4.2 本剤5 mgへの増量について

申請者は、以下のように説明している。03-01試験の治療期IIでは、増量基準<sup>4)</sup>を満たした場合は、本剤2.5 mgから5 mgへの増量を可能としていた。03-01試験（治療期II）における、治療期Iの本剤群からの継続例（T/T群）での本剤5 mgへの増量の有無別の投与52週時までのベースラインからのHbA1c変化量（FAS）は表21のとおりであり、増量ありの集団では、増量なしの集団と比較してベースラインからのHbA1c変化量は大きい傾向が認められた。

表 21 本剤 5 mg 増量の有無別 (T/T 群) の投与 52 週時までのベースラインからの HbA1c 変化量 (%) (03-01 試験、全期間、FAS)

T/T 群	ベースライン	投与終了時	ベースラインからの変化量 [最小値、最大値]
増量あり (9 例)	9.64±0.89	8.39±1.68	-1.26±2.10 [-4.0, 2.2]
増量なし (22 例)	8.45±0.89	7.66±1.68	-0.79±1.61 [-3.4, 3.5]

平均値±標準偏差

5 mg への増量例での有害事象等の発現状況は表 22 のとおりであり、増量以降の有害事象の発現割合は増量なしの集団を含めた全期間の有害事象の発現割合 85.4% (41/48 例) に比べて高くなく、個別の有害事象についても重篤な有害事象は認められず、特段の問題は認められなかった。

表 22 増量以降に発現した有害事象等の発現状況 (03-01 試験、全期間、安全性解析対象集団)

	本剤群 5 mg への増量例のみ (12 例)
すべての有害事象	50.0 (6)
すべての副作用	16.7 (2)
死亡	0.0 (0)
重篤な有害事象	0.0 (0)
投与中止に至った有害事象	0.0 (0)
個別の有害事象	
齲歯	8.3 (1)
血便排泄	8.3 (1)
膿尿 <sup>a)</sup>	8.3 (1)
COVID-19	8.3 (1)
ケトosis <sup>a)</sup>	8.3 (1)
筋膜炎	8.3 (1)
月経困難症	8.3 (1)
アレルギー性鼻炎	8.3 (1)
免疫反応	8.3 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.27.0

a) 副作用とされた

増量例 (12 例) において、臨床的に意味のある変化 (FDA (2008) Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention、<https://www.fda.gov/media/135936/download> (最終確認日: 2020 年 3 月 10 日)) とされている HbA1c が 0.3% 以上低下した治験参加者 (HbA1c が増量開始時点から 0.3% 以上低下した治験参加者) の割合は、増量後 12~16 週時及び投与終了時でいずれも 33.3% (4/12 例) であり、一部の治験参加者において、増量後の HbA1c の改善傾向が認められた。成人において、本剤を 52 週間投与した治験参加者のうち、増量 12 週後に HbA1c が 0.3% 以上低下した割合は、単独療法試験で 44.2%、併用療法試験で 32.0~59.0% であったことから (「ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg」審査報告書 (平成 26 年 1 月 28 日))、小児での本剤の増量効果は成人と大きな差はないと考えられる。

増量した個別症例での増量開始時からの HbA1c 変化量の推移図は、図 2 のとおりである。

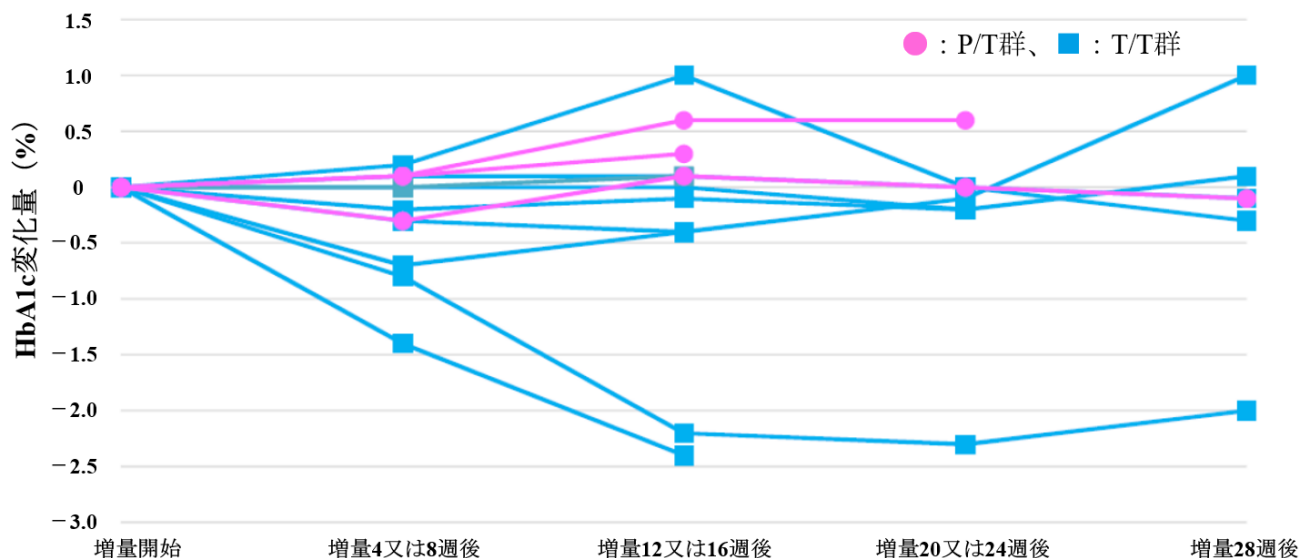


図2 各増量例の増量開始時からのHbA1c変化量の推移図

増量した12例の個々の症例について、食事・運動療法の遵守状況、食事・運動療法以外の生活習慣の変化等の関係を含め検討した。増量後にHbA1cが改善（増量開始時から投与終了時までにHbA1cが0.3%以上の改善）した4例のうち、2例ではいずれも増量前及び増量後に食事又は運動療法の不遵守が認められ、4例ともにそれ以外の生活習慣に大きな変化は確認されなかったことから、いずれも本剤の増量効果によりHbA1cが改善した可能性が考えられる。HbA1cが不変（増量開始時から投与終了時までにHbA1cが0.3%未満の改善又は悪化）であった5例のうち、1例は増量後に運動療法の不遵守があり、増量後に学校が夏休みに入り運動量が減少したとの生活習慣の変化があった。前述の増量後に運動療法の不遵守があった1例を含めた3例は増量開始前より本剤2.5 mgにより治験薬投与開始時からHbA1cが1.0%以上低下しており、増量により更に得られる効果は限定的と考えられた。その他の2例は、増量前にHbA1cの悪化が認められた一方、増量後に悪化は認められず一定の増量効果が考えられた症例、及び2.5 mg投与でHbA1cの悪化が認められ、増量後に中止しており増量効果は評価できなかったことから、増量効果が認められにくい背景を有していたことが示唆された症例であった。HbA1cが悪化（増量開始時から投与終了時までにHbA1cが0.3%以上の悪化）した3例は、全例で食事又は運動療法の不遵守があり、このうち1例は不登校により増量後の運動量が減ったこと、1例は増量後に部活の引退により運動を実施しなかったとの生活習慣の変化があり、増量効果が認められない背景を有していたことが示唆された。

治験参加者毎に設定された食事又は運動療法の内容は、成人と異なり小児では多様（食事療法は一般的なカロリー制限、或いは間食の努力制限の場合、運動療法は部活、散歩等、強度が様々）であり、不遵守の程度の情報は収集を行っておらず、食事又は運動療法の不遵守の程度の違いから増量効果への影響を評価することは困難であった。しかしながら、HbA1cが改善した治験参加者では増量前後ともに食事又は運動療法の不遵守が認められた一方で、HbA1cが不変又は悪化した治験参加者では増量前と比較して増量後に多くの不遵守が認められていたことから、食事・運動療法の不遵守は増量後のHbA1cの変動に影響を及ぼした可能性がある。また、食事・運動療法以外の生活習慣の変化についても、HbA1cが不変又は悪化した治験参加者でのみ認められていることから、食事・運動療法以外の要因も増量効果の評価に影響したと考えられる。

小児の本剤増量例は、非増量例と比較して、ベースラインのHbA1cの高値、食事・運動療法の不遵守、血糖マネジメントが安定しない背景を有する患者が多いことから、本剤の増量効果を適切に評価するには困難な集団と考えられたが、一部の増量例では本剤の増量後にHbA1cの改善が確認され、改善した治験参加者の割合は成人と同様であった。また、本剤を増量した際の安全性について特段の懸念も認められていないこと、及び小児の2型糖尿病に対する治療選択肢が限られていることから、成人と同様に食事・運動療法を十分に行っても本剤の効果が不十分な患者に対する本剤5 mgへの増量の選択肢は一定の臨床的意義が存在すると考えられる。

以上より、成人と同様に小児においても5 mgへの増量の選択肢を提供した上で、医療現場において医師が患者毎に本剤の5 mgへの増量の必要性を判断し、増量後のHbA1cの推移等の経過を十分に観察しながら投与することが重要と考える。

機構は、以下のように考える。03-01試験では増量開始時から投与終了時までHbA1cが0.3%以上改善した治験参加者が一定の割合で認められ、その割合は成人での臨床試験と大きな差は認められなかったが、増量開始時から投与終了時までHbA1cが0.3%以上悪化した治験参加者も25% (3/12例) 認められている。また、増量の有無別の投与52週時のベースラインからのHbA1c変化量(表21)は、非増量例と比較して増量例でHbA1cのベースラインからの変化量は大きいものの、増量例については増量基準(HbA1cが来院の2回連続で7.5%以上の旨)を満たした部分集団であり、非増量例とは患者背景が異なる集団であることから、03-01試験から明確な増量効果が示されているとは判断することは困難である。

しかしながら、①9歳以上18歳未満の患者を対象とした小児の臨床薬理試験(01-01試験)の結果、本剤2.5 mg群に比べ、本剤5 mg群で尿糖排泄量の変化量が大きい傾向であること(表4)、及び②個別の治験参加者での評価では、増量前にHbA1cが悪化の傾向を示している患者において、増量後にHbA1cの改善や悪化の程度が緩やかとなった治験参加者も認められていることから、本剤による増量効果が認められる患者が存在する可能性は否定できない。また、増量例における安全性について、特段の問題は認められていない。さらに、現在、本邦において小児の2型糖尿病に対して処方可能な経口血糖降下薬はグリメピリドとメトホルミンのみであり、経口血糖降下薬の選択肢は限られている。以上を踏まえると、食事・運動療法を十分に行いながら本剤2.5 mgを投与しても効果が不十分な患者に対して、5 mgへの増量の治療選択肢を提供することには一定の意義があると考えられる。以上を踏まえ、本剤の増量の可否については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.3 用法・用量の年齢の下限について

申請者は、以下のように説明している。小児の2型糖尿病患者は、幼児期の発症はほとんど認められず、10歳頃より患者数が増加する傾向があること(小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン 2024 南江堂 2024: 4) から、03-01試験における年齢の下限は10歳と設定した。

03-01試験に組み入れられた治験参加者の最少年齢は11歳であったものの、小児の2型糖尿病患者が10歳頃より患者数が増加することから03-01試験の年齢の下限を10歳と設定していたことも踏まえ、申請時の用法・用量では具体的な年齢の下限を設定していないものの、本剤の投与対象は10歳以上の2型糖尿病患者とすることが妥当である。

機構は、以下のように考える。03-01 試験に組み入れられた治験参加者の最少年齢は 11 歳であったものの、03-01 試験に治験参加者の最小体重が 36.2 kg であり、10 歳児の標準体重に近い治験参加者が組み入れられていたこと、体重及び年齢は本剤の薬物動態に大きな影響を及ぼす因子ではないと考えられること、並びに 2 型糖尿病は 10 歳頃より患者数が増加する傾向があることを考慮すると、03-01 試験の対象年齢の設定に準じて、本剤の投与対象を 10 歳以上とし、用法・用量において年齢の下限を記載することが適切と判断した。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。03-01 試験において安全性上の新たな懸念は見出されなかった（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。また、2021 年 3 月までに成人の 2 型糖尿病患者を対象とした製造販売後調査が実施された。当該調査結果において、安全性上の特段の懸念は認められておらず、2025 年 6 月に本剤の再審査結果通知が発出されている。また、現時点までに得られている副作用・感染症自発報告、研究報告、措置報告等からは、新たな安全性確保のための措置が必要となる知見は得られていないことから、小児の 2 型糖尿病患者を対象とした新たな製造販売後調査の実施等の追加の医薬品安全性監視活動は計画しておらず、通常の医薬品安全性監視活動下で安全性情報を収集していく予定である。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績等から、本剤投与時の小児の 2 型糖尿病患者における安全性プロファイルについて、成人における安全性プロファイルと異なる傾向は認められていない（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。成人の 2 型糖尿病患者においては、既に臨床試験及び製造販売後調査等が実施されており、現時点で明らかにすべき新たな安全性上の懸念は示されていないことから、小児の 2 型糖尿病患者を対象とした製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を新たに実施する必要性は低いものとする。したがって、申請者が説明するとおり、引き続き通常の医薬品安全性監視活動下で安全性情報を収集し、集積した情報に応じて安全対策等の必要性を検討することが適切と判断する。製造販売後調査等の要否については、専門協議を踏まえて最終的に判断する。

### 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の小児の2型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はSGLT2阻害薬であり、小児の2型糖尿病患者における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 8 年 2 月 19 日

### 申請品目

[販 売 名] ①ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、②同 OD フィルム 2.5 mg  
[一 般 名] ルセオグリフロジン水和物  
[申 請 者] 大正製薬株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 4 月 28 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性、安全性及び臨床的位置付けについて

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.3 臨床的位置付けについて」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 用法・用量について」に記載した用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。専門協議を踏まえ、機構は本剤の用法・用量を以下のとおりに設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人及び 10 歳以上の小児にはルセオグリフロジンとして 2.5 mg 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。

(下線部追加)

#### 1.3 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から概ね支持されたが、以下の意見が出された。

- 小児は一般的にケトアシドーシスが生じやすい背景を有しており、また、本剤はケトン体増加のリスクを有することから、小児に対して本剤を投与する場合、成人に比較してケトアシドーシス

の発症リスクが高まる可能性がある。したがって、ケトアシドーシスについては、十分に情報収集及びリスク管理を行う必要があると考える。

- 03-01 試験において認められた体重減少の程度はわずかであったものの、本剤は尿糖排泄作用を有しており、小児期から本剤を数十年に亘って継続した際の体重減少に関連した成長への影響は、03-01 試験では評価されていない。したがって、成長に対する影響については製造販売後も継続して情報収集することが望ましい。
- 03-01 試験における 5 mg への増量例の安全性情報は限られていることから、増量時の安全性は製造販売後も継続して評価する必要があると考える。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、申請者に対し、小児におけるケトアシドーシス、成長への影響及び 5 mg への増量時の安全性情報について製造販売後も継続して情報収集するとともに、ケトアシドーシスに対するリスクについて医療現場に適切に情報提供するよう求めた。

申請者は、上記のいずれのリスクについても通常の医薬品安全性監視活動の中で適切に情報収集する旨、及びケトアシドーシスについては重要な特定されたリスクであることから、追加のリスク最小化活動に基づく資材等も用いて十分にリスク管理できる体制とする旨を回答した。

機構は、上記も踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 23 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 24 に示す追加の医薬品安全性監視活動、及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・低血糖</li> <li>・多尿・頻尿</li> <li>・体液量減少に関連する事象</li> <li>・性器感染</li> <li>・尿路感染</li> <li>・ケトアシドーシス</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少の安全性への影響</li> <li>・腎障害</li> <li>・骨折</li> <li>・悪性腫瘍</li> <li>・心血管系疾患</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査（小児）</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供（小児）</li> <li>・患者向け資材（ルセフィ®を服用されるお子さんとそのご家族の方へ）の作成と提供（小児）</li> </ul>

## 2. 総合評価

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
10	表 10	本剤群（48 例）の有害事象 上咽頭炎： <u>18.8 (9)</u>	本剤群（48 例）の有害事象 上咽頭炎： <u>22.9 (11)</u>
16	脚注 11)	泌尿器生殖器系感染および炎症 NEC	泌尿生殖器系感染および炎症 NEC

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとし、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は小児に係る新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

2 型糖尿病

(変更なし)

[用法・用量]

通常、成人及び10 歳以上の小児にはルセオグリフロジンとして 2.5 mg 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。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC <sub>inf</sub>	Area under the plasma concentration-time curve up to infinity	投与開始時から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CL/F	Apparent systemic clearance	見かけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2による感染症
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HbA1c	Hemoglobin A1c	糖化ヘモグロビン A1c
HLT	High level terms	高位語
HLGT	High level group term	高位グループ用語
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
SGLT1	Sodium glucose cotransporter 1	ナトリウム-グルコース共輸送担体 1
SGLT2	Sodium glucose cotransporter 2	ナトリウム-グルコース共輸送担体 2
t <sub>1/2</sub>	Terminal elimination half-life	消失半減期
t <sub>max</sub>	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	— (該当なし)	ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg 及び同 OD フィルム 2.5 mg
本薬	— (該当なし)	ルセオグリフロジン水和物
メトホルミン	— (該当なし)	メトホルミン塩酸塩