ルセフィ錠 2.5 mg
ルセフィ錠 5 mg
ルセフィ OD フィルム 2.5 mg
（小児用法追加）

CTD 第 2 部

2.2 緒言

大正製薬株式会社

目次

2.2 緒言 3

2.2 緒言

ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg 及びルセフィ OD フィルム 2.5 mg（以下、本剤）は、大正製薬株式会社が創薬・開発したナトリウム-グルコース共輸送担体 2（SGLT2）を選択的に阻害する経口血糖降下薬であり、本邦では成人における 2 型糖尿病を適応として承認されている。

2 型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝因子に、過食（特に高脂肪食）や運動不足などの生活習慣、及びその結果としての肥満が環境因子として加わり発症する疾患で、多くは中年以後に発症するとされてきたが、小児においても発症し、世界的な動向として近年増加している[1]。小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン 2024 では、小児 2 型糖尿病の発症機序は成人と同様であり、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と説明されている[2]。また、「成人と合わせて評価可能な小児（10 歳又は 12 歳以上の小児）の臨床評価の留意点について（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 令和 2 年 6 月 30 日事務連絡）」においても、インスリン分泌不全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記載されている。

次に、小児 2 型糖尿病の血糖治療目標については、国際小児思春期糖尿病学会（ISPAD）及び米国糖尿病学会（ADA）において、年齢を問わず HbA1c 7.0%未満（症例により 6.5%未満）が推奨されている[3,4]。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及び進展を防止することにあり、そのためには良好な血糖コントロールを長期間維持する必要がある[5]。しかしながら、小児 2 型糖尿病患者では、自覚症状を認めない場合が多いことや、病識不足による治療の中断が多い[6]ことから、血糖コントロールの維持に課題がある。また、小児 2 型糖尿病患者の予後については、近年の研究で小児 1 型及び成人 2 型糖尿病よりも合併症の発症時期が早く、その進展も早いことが報告されている[7,8,9]。したがって、小児 2 型糖尿病の治療においては、早期かつ長期的な治療による良好な血糖コントロールの維持が重要と考える。

小児 2 型糖尿病治療は、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を開始する[10]。本邦で小児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 2 型糖尿病における経口血糖降下薬の第一選択薬である[4,11]が、近年の研究においてメトホルミン単剤では長期の良好な血糖コントロールが困難なことが示されたこと[12]や、消化器症状の副作用[11]に加え、1 日 2〜3 回の服薬は小児患者にとって負担である等、課題も多い。また、グリメピリド等のスルホニル尿素（SU）薬については、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[11,13]。これら既存薬の課題等から、欧米では近年、小児領域においても血糖降下薬の開発が進み、新たにグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬及び SGLT2 阻害薬が承認された。本邦では、これら海外で承認されている薬剤の小児開発は実施されておらず、ドラッグラグ・ロスの状況にある。したがって、本邦において小児 2 型糖尿病の新たな治療の選択肢を提供する意義は高いと考える。

本剤は、SGLT2 阻害薬として、本邦初の小児 2 型糖尿病治療薬を目指すものである。本剤の投与回数は 1 日 1 回であることから既存薬よりも服薬負担が少なく、インスリンに依存しない尿糖排泄作用により血糖低下を示すことに加え、成人で体重減少も認められている[14]ことから、膵β細胞機能障害及び肥満によるインスリン抵抗性が主たる成因・病態である小児 2 型糖尿病患者において、重要な治療の選択肢の一つになりうる薬剤として期待される。

本剤の小児適応追加のための開発については、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）臨床研究・治験推進研究事業「小児領域における新薬開発促進のための医薬品選定等に関する研究」を介し、日本小児科学会より「優先」（開発の優先分類）として迅速な国内開発を要望された[15]。また、小児医薬品開発ネットワーク支援事業より、臨床試験計画及び試験進捗に関する助言を得て臨床試験を実施した。臨床試験において、小児 2 型糖尿病患者に対する本剤の有効性が確認され、忍容性も良好であったことから、小児に対する用法追加のための承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

参考文献

1 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2024. 南江堂. 2024: 14.

2 日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会. 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.

3 de Bock M, Agwu JC, Deabreu M, Dovc K, Maahs DM, Marcovecchio ML, et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Glycemic Targets. Horm Res Paediatr. 2024; 97(6): 546-54.

4 American Diabetes Association Professional Practice Committee. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024; 47(Suppl 1): S258-81.

5 日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会. 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: 26.

6 岡田泰助, 奥平真紀, 内潟安子, 倉繁隆信, 岩本安彦. 学校検尿と治療中断が18歳未満発見2型糖尿病の合併症に与える影響. 糖尿病. 2000; 43(2): 131-7.

7 Dart AB, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ, Sellers EA. Earlier Onset of Complications in Youth With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2014; 37(2): 436-43.

8 Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Dolan L, Imperatore G, et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. JAMA. 2017; 317(8): 825-35.

9 Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, Tesfaldet B; TODAY Study Group. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021; 385(5): 416-26.

10 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2024. 南江堂. 2024: 405.

[11] Shah AS, Barrientos-Pérez M, Chang N, Fu JF, Hannon TS, Kelsey M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. Horm Res Paediatr. 2024; 97(6): 555-83.

[12] Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S, et al.; TODAY Study Group. A Clinical Trial to Maintain Glycemic Control in Youth with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2012; 366(24): 2247-56.

[13] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al.; ADOPT Study Group. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. N Engl J Med. 2006; 355(23): 2427-43.

[14] Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, Ubukata M, Sakai S, Samukawa Y. Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Curr Med Res Opin. 2014; 30(7): 1245-55.

[15] 小児領域における新薬開発促進のための医薬品選定等に関する研究への計画書提出に係る検討結果について（公益社団法人日本小児科学会 2019年2月23日発行）