# 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

## 2.4 非臨床試験の概括評価

大正製薬株式会社

# 目次

2.4 非臨床試験の概括評価 ..... 4
2.4.1 非臨床試験計画概要 ..... 4
2.4.2 薬理試験 ..... 4
2.4.3 薬物動態試験 ..... 4
2.4.4 毒性試験 ..... 4
2.4.5 総括及び結論 ..... 5
2.4.6 参考文献 ..... 5

# 略号一覧

| 略号 | 略していない表現又は説明（英語） | 略していない表現又は説明（日本語） |
|---|---|---|
| AUC | area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ | AUC from time 0 to 24 hours | 投与後 24 時間までの AUC |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ | AUC extrapolated to infinity | 無限大（∞）時間までの AUC |
| GLP | Good Laboratory Practice | 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令 |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議 |

# 2.4 非臨床試験の概括評価

## 2.4.1 非臨床試験計画概要

本承認申請は、本剤の 2 型糖尿病の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である。

薬理に関しては、小児における 2 型糖尿病が成人と同様にインスリン分泌低下とインスリン抵抗性を基盤とした病態であり[1,2,3]、ルセフィ錠（2014 年 3 月承認）の初回申請資料で既に評価されていることから、新たに提出する資料はない。

薬物動態に関しては、ルセフィ錠（2014 年 3 月承認）の初回申請資料で既に評価されていることから、新たに提出する資料はない。

毒性に関しては、ICH M3(R2)「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」を参考に、小児における本剤投与時の安全性を検討するため、幼若ラットを用いた 10 週間反復経口投与毒性試験を実施した。当該試験は医薬品 GLP に準拠し、試験法は安全性評価に関する ICH ガイドライン及びその他の安全性に関するガイドラインに従って実施した。

## 2.4.2 薬理試験

新たな試験は実施していない。

## 2.4.3 薬物動態試験

新たな試験は実施していない。

## 2.4.4 毒性試験

幼若ラットを用いた 10 週間反復経口投与毒性試験を実施した。

ルセオグリフロジン水和物を 0、4、20 及び 100 mg/kg/日の投与量で雌雄ラット（投与開始時 21 日齢）に 10 週間経口投与した結果、毒性所見として、20 mg/kg/日以上の雄で体重の低値、雌雄で腺胃のびらん、100 mg/kg/日の雄で十二指腸のびらんが認められた。その他、成熟ラットと同様に、薬理作用の尿糖排泄に伴うエネルギー不足に関連した所見、浸透圧利尿及び尿量増加に関連した所見及び腸内環境変化に関連した所見が認められた。

幼若ラットでのみ認められた所見として、100 mg/kg/日の雌雄で盲腸粘膜固有層の炎症性細胞浸潤、雄で盲腸粘膜上皮細胞の単細胞壊死及び腎盂拡張が認められた。これらの所見のうち、盲腸の所見は、腸内環境変化に関連した二次的な変化である可能性が考えられ、回復性が確認された。腎盂拡張は尿量増加に関連した変化と考えられたが、回復期間終了時にも認められた。これらの変化はいずれも、2.4.5 項に示すとおり、小児において安全性上の問題となる可能性は低いと考えられた。これらの所見が認められた用量（100 mg/kg/日）における血漿中ルセオグリフロ

ジンの $AUC_{0\text{-}24h}$ は、臨床推奨用量（2.5 mg）における小児の $AUC_{0\text{-}\infty}$ の 46.5～79.8 倍、最大臨床推奨用量（5 mg）における小児の $AUC_{0\text{-}\infty}$ の 24.4～41.9 倍であった。

以上より、幼若ラットで認められたいずれの変化も、その発生機序及び毒性学的意義については、成熟ラットと明らかな違いはなく、本試験の無毒性量は、雌雄ともに 4 mg/kg/日と推定された。

## 2.4.5　総括及び結論

本剤の小児適応追加に際し、幼若ラットの 10 週間反復経口投与毒性試験を実施した結果、成熟ラットと同様に、腺胃／十二指腸のびらん及び体重低値が毒性所見として認められ、無毒性量は雌雄ともに 4 mg/kg/日であった。

幼若ラットの盲腸及び腎臓では成熟ラットと共通した所見のほか、100 mg/kg/日で盲腸粘膜固有層の炎症性細胞浸潤及び粘膜上皮細胞の単細胞壊死、腎盂拡張が認められたが、これらの所見は、成熟ラットと共通の盲腸所見や腎臓所見と同様に、腸内環境の変化又は尿量増加に関連する変化と考えられた。盲腸の所見は回復性が認められ、本所見が認められた用量における血漿中ルセオグリフロジンの曝露量と臨床用量における小児の曝露量には十分な乖離が認められたことから、本所見が小児において安全性上の問題となる可能性は低いと考えられた。腎盂拡張は、幼若ラットの腎臓が発達過程であったこと[4,5,6]から、尿量増加の負荷に十分に適応できず、幼若ラットでのみ発現したと考えられた。本所見の回復性は本試験条件では確認できなかったが、小児では腎臓の発達が完了していること[4,5,6]に加えて、尿量増加に関連するその他の所見は成熟ラットと同様に回復性が認められたことを考慮すると、本所見が、小児において安全性上の問題となる可能性は低いと考えられた。

以上より、幼若ラットを用いて非臨床安全性を評価した結果、小児の安全性上問題となるような所見は認められず、本剤の小児適応追加にあたり、新たなリスクはないものと考えられた。

## 2.4.6　参考文献

[1] 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）

[2] Bacha F, Lee S, Gungor N, Arslanian SA. From pre-diabetes to type 2 diabetes in obese youth: pathophysiological characteristics along the spectrum of glucose dysregulation. Diabetes Care. 2010; 33(10): 2225-31.

[3] Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. N Engl J Med. 2002; 346(11): 802-10.

[4] Bowman CJ, Halpern WG. The Role of Pathology in Evaluation of Reproductive, Developmental, and Juvenile Toxicity. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, Bolon B, editors. Haschek and

Rousseaux's handbook of toxicologic pathology Volume I: Principles and practice of toxicologic pathology. 4th ed. MA, United States: Academic Press; 2022. p. 182-3.

[5] Frazier KS. Species Differences in Renal Development and Associated Developmental Nephrotoxicity. Birth Defects Res. 2017; 109: 1243-56.

[6] Bueters R, Bael A, Gasthuys E, Chen C, Schreuder MF, Frazier KS. Ontogeny and Cross-species Comparison of Pathways Involved in Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion in Neonates (Review): Kidney. Drug Metab Dispos. 2020; 48: 353-67.