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

2.5 臨床に関する概括評価

大正製薬株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 小児 2 型糖尿病の病態及び疫学 5
2.5.1.2 小児 2 型糖尿病の治療目標及び課題 6
2.5.1.3 申請医薬品の薬理学的分類 6
2.5.1.4 小児を対象とした臨床開発計画及びデータパッケージ 7
2.5.1.5 対面助言の要約 7
2.5.1.6 治験の倫理的実施 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 9
2.5.3.1 薬物動態の評価結果 9
2.5.3.2 薬物動態の評価のまとめ 9
2.5.4 有効性の概括評価 10
2.5.4.1 有効性評価の概略 10
2.5.4.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 11
2.5.4.3 有効性の結果の概略 11
2.5.4.4 増量効果 13
2.5.4.5 部分集団解析 14
2.5.4.6 効果の持続、耐薬性 14
2.5.4.7 有効性評価のまとめ 14
2.5.5 安全性の概括評価 15
2.5.5.1 安全性評価の概略 15
2.5.5.2 安全性の評価方法 15
2.5.5.3 曝露状況 15
2.5.5.4 人口統計学的及びその他の基準値の特性 15
2.5.5.5 有害事象 16
2.5.5.6 死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象 18
2.5.5.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 19
2.5.5.8 増量時における安全性 22
2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性 23
2.5.5.10 臨床検査値、バイタルサイン、心電図 23
2.5.5.11 過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 23
2.5.5.12 市販後データ 23
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 24
2.5.6.1 治療の背景 24

2.5.6.2 ベネフィット 24
2.5.6.3 リスク 25
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 25
2.5.7 参考文献 25

表

表 2.5-1 臨床データパッケージ 7
表 2.5-2 本剤 2.5 mg 群における治療期I終了時の HbA1c 変化量（FAS）（03-01 試験） 12
表 2.5-3 治療期I終了時の HbA1c 変化量の群間比較（FAS）（03-01 試験） 12
表 2.5-4 全期間の有害事象の概要（安全性解析対象集団）（03-01 試験） 16
表 2.5-5 全期間で 3%以上に認められた比較的よくみられる有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験） 17
表 2.5-6 全期間の全ての副作用（安全性解析対象集団）（03-01 試験） 18
表 2.5-7 全期間の SOC 別有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験） 19

図

図 2.5-1 治療期Iの HbA1c 変化量の推移図（FAS）（03-01 試験） 12

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
$AUC_{0-\infty}$	AUC extrapolated to infinity	無限大（∞）時間までの AUC
AUC_{0-last}	AUC calculated up to the last quantifiable time	最終測定可能時間（測定値が定量下限以上であった最後の測定時期）までの AUC
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量 計算式：110.2×血清クレアチニン基準値÷血清クレアチニン測定値＋2.93
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HOMA-R	homeostasis model assessment for insulin resistance	HOMA-R 指数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA terminology bundled with Japanese translation	MedDRA 日本語版
OD	orally disintegrating	口腔内崩壊
PKPD	pharmacokinetics/pharmacodynamics	薬物動態学/薬力学
PT	preferred term	基本語
SD	standard deviation	標準偏差
SGLT2	sodium-dependent glucose cotransporter 2	ナトリウム-グルコース共輸送体 2
SOC	system organ class	器官別大分類
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期

試験略名一覧

試験略名	試験名（試験番号）
小児臨床薬理試験（01-01 試験）	TS-071 の小児 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（TS071ped-01-01）
小児第Ⅲ相試験（03-01 試験）	TS-071 の小児 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較／長期投与試験（TS071ped-03-01）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

ルセオグリフロジン水和物は、大正製薬株式会社が日本国内で創薬・開発した SGLT2 阻害薬であり、本邦では、成人における 2 型糖尿病を適応とし、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）として販売されている。

今般、小児に対する用法追加のための製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。

2.5.1.1 小児 2 型糖尿病の病態及び疫学

2.5.1.1.1 小児 2 型糖尿病の病態

小児 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[1]。小児 2 型糖尿病患者では、成人 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[2]。一方、病態の進行に関しては、成人よりも早いと考えられており、実際、近年の研究において小児発症の 2 型糖尿病は、成人発症の 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[3]。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、遺伝的要因など）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早い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[4]。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[5,6,7]。したがって、小児 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。

2.5.1.1.2 小児 2 型糖尿病の疫学

世界的な動向として、小児肥満の増加に伴い、小児 2 型糖尿病の患者数は増加している[8]。米国の小児 2 型糖尿病の罹患率は 2002 年から 2015 年にかけて年間 4.8%増加し[9]、2017 年時点の推定患者数は 28,000 人との研究報告もある[10]。この研究報告によると、2002～2017 年の間に観察された罹患率の増加傾向がこのまま続くと仮定した場合、2060 年における小児 2 型糖尿病患者数は 22 万人に達するとも予測されており、急激な増加が問題となっている。さらに、2021 年の小児 2 型糖尿病の世界の推定罹患率を調査した研究では、中国、インド、米国が推定罹患率の高い国として示されており、アジアの一部地域でも増加傾向にある[11]。

本邦については、2012～2013 年に小児慢性特定疾患治療研究事業により実施された全国調査で、20 歳未満の 2 型糖尿病の登録例数は約 1,100 人と報告されている[12]。最新データである 2015～2018 年度の小児 2 型糖尿病の登録例数は 711～866 例の間を推移しており[13]、本邦の少子化が急速に進んでいる中でも登録例数に大きな変化はない状況である。したがって、本邦では小児 2 型糖尿病患者数の増加は認められていないものの、上記の米国やアジアの動向を鑑みると、本邦においても今後患者数が増える可能性が懸念される。

2.5.1.2　小児 2 型糖尿病の治療目標及び課題

国際小児思春期糖尿病学会（ISPAD）及び米国糖尿病学会（ADA）が推奨する小児 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）とされている[14,15]。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[16]。特に小児 2 型糖尿病患者では、前述のとおり、合併症の発症及び進展が小児 1 型及び成人 2 型糖尿病患者よりも早いとの近年の研究報告[5,6,7]があり、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られている[16]。しかしながら、小児 2 型糖尿病患者では、乏しい自覚症状、初期教育や病識の不足等の理由で、治療を中断し合併症を発症する課題が存在する[17]。

小児 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を開始する[18]。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[15,19]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[20]や、消化器症状の副作用[19]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[21]。これら既存薬の課題等から、欧米ではここ数年で小児領域においても血糖降下薬の開発が進み、新たに GLP-1 受容体作動薬であるリラグルチド及びエキセナチド、SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジン及びダパグリフロジンが承認された。本邦では、これら海外で承認された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。

2.5.1.3　申請医薬品の薬理学的分類

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血糖降下作用を示す。本剤は、SGLT2 阻害薬として本邦で初めての小児 2 型糖尿病治療薬を目指している。

小児 2 型糖尿病は膵 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・病態であり、多くの患者は肥満を伴っている。本剤は、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[22]ことから、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ると考える。また、小児第Ⅲ相試験では、薬物未治療及びメトホルミン併用の両方の患者において有効性が確認された。

したがって、本剤の臨床上の位置付けは、食事・運動療法で血糖コントロールが不十分な小児 2 型糖尿病患者に対する薬物治療の第一選択薬として、また、メトホルミン等既存治療薬を投与中の患者に対する併用や切り替えなど、様々な治療方針に対応可能な薬剤として期待される。なお、メトホルミン以外の併用薬を投与した際の本剤の有効性及び安全性は、成人を対象とした臨床試験にて評価済みであるが、小児を対象とした臨床試験は実施していない。

2.5.1.4　小児を対象とした臨床開発計画及びデータパッケージ

本承認申請における臨床データパッケージを表 2.5-1 に示す。

小児 2 型糖尿病患者を対象とした 2 試験（小児臨床薬理試験及び小児第Ⅲ相試験）を評価資料とした。

表 2.5-1　臨床データパッケージ

試験の相（実施国）	試験略名（試験番号）	目的	試験デザイン	対象（年齢）被験者数	用法・用量（投与期間）	資料番号	資料区分
第Ⅰ相（日本）	小児臨床薬理試験（TS071ped-01-01）	薬物動態薬力学安全性	多施設共同、非盲検、非対照、並行群間	小児 2 型糖尿病患者（9 歳以上 18 歳未満）19 例	1.25、2.5、5 mg（単回）	5.3.4.2-1	評価
第Ⅲ相（日本）	小児第Ⅲ相試験（TS071ped-03-01）	有効性安全性	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検比較、長期投与	小児 2 型糖尿病患者（10 歳以上 18 歳未満）48 例	2.5、5 mg へ増量可（52 週）	5.3.5.1-1	評価

2.5.1.5　対面助言の要約

本剤の小児適応の開発に際し、以下の対面助言を通じて機構から助言を得た。

2.5.1.5.1　[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P[redacted]）

[redacted]試験を開始する前に、以下の相談を行った。

相談事項 1　[redacted]について

相談事項 2　[redacted]について

相談事項 3　[redacted]について

相談事項 4　[redacted]について

その結果、[redacted]との助言を得た。また、[redacted]については、[redacted]との助言を得た。

[redacted]については、[redacted]との助言を得た。しかしながら、[redacted]こととした。

2.5.1.5.2　[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P[redacted]）

[redacted]ことから、[redacted]について助言を得るため、以下の相談を行った。

相談事項 1 [redacted]について
相談事項 2 [redacted]について
相談事項 3 [redacted]について

その結果、[redacted]であることから、[redacted]との助言を得た。また、[redacted]の助言も得た。

2.5.1.5.3 [redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P[redacted]）

2.5.1.5.2 項における助言に基づき、[redacted]再度検討し、以下の相談を行った。

相談事項 1 [redacted]について
相談事項 2 [redacted]について

その結果、[redacted]、また、[redacted]との助言を得た。当該助言及びこれまでの相談経緯を踏まえ、[redacted]とした。また、[redacted]した。

なお、[redacted]については、[redacted]となった。

2.5.1.5.4 [redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P[redacted]）

[redacted]から、[redacted]助言を得るため、以下の相談を行った。

相談事項 1 [redacted]
相談事項 2 [redacted]
相談事項 3 [redacted]
相談事項 4 [redacted]

その結果、[redacted]との機構見解を得た。一方、[redacted]こととした。また、[redacted]との助言を得た。

2.5.1.6　治験の倫理的実施

本承認申請の資料として使用した全ての臨床試験は、「ヘルシンキ宣言」の精神及び「医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice：GCP）」を遵守して実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本承認申請に際し、新たな生物薬剤学試験は実施していない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本剤の小児における薬物動態は、日本人小児 2 型糖尿病患者を対象とした小児臨床薬理試験を評価資料とし、当該試験結果に基づき評価した。

2.5.3.1　薬物動態の評価結果

小児 2 型糖尿病患者に本剤 1.25、2.5 及び 5 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、用量にかかわらず速やかに上昇し、0.5 時間（t_{max}、中央値）に C_{max} に到達した。$t_{1/2}$（平均値）は各用量で大きな違いはなく 7.89～8.22 時間を示し、血漿中未変化体濃度は用量の増加に応じて高く推移した（図 2.7.2-1 及び表 2.7.2-3）。血漿中未変化体の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は、いずれも用量比例性を示した（表 2.7.2-4）。

一方、血漿中代謝物（M1、M2、M3 及び M17）濃度は、血漿中未変化体濃度と比較していずれも低く、血漿中代謝物のうち、C_{max} が最も高値であったのは M2 であり、次いで M17、M3、M1 の順であった。血漿中 M2、M3 及び M17 の曝露量は用量に応じて増加した（表 2.7.2-5）。

2.5.3.2　薬物動態の評価のまとめ

小児 2 型糖尿病患者（小児臨床薬理試験）及び成人 2 型糖尿病患者（TS071-02-2 試験）の血漿中薬物動態パラメータを比較した。本剤 2.5 及び 5 mg 単回投与時（食直前）の血漿中未変化体の C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $t_{1/2}$ 並びに各代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は、成人と小児で類似しており、薬物動態に大きな差はないと考えられた（2.7.2.3.1.1 項）。

なお、小児 2 型糖尿病患者及び成人 2 型糖尿病患者を対象とした母集団薬物動態解析では年齢を含め共変量はなかったことから、本剤の薬物動態に及ぼす年齢の影響は軽微であると考えられた（2.7.2.3.2 項）。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の概略

本剤の小児における有効性は、日本人小児 2 型糖尿病患者を対象とした小児第Ⅲ相試験を評価資料とし、当該試験結果に基づき評価した。

2.5.4.1.1 試験方法

小児第Ⅲ相試験では、市販後に使用が予想される患者対象集団として、同意取得時の年齢が 10 歳以上 18 歳未満、一定の食事・運動療法で治療中の小児 2 型糖尿病患者を対象とし、HbA1c は 7.0%以上 12.0%以下、空腹時血糖値は 126 mg/dL 以上 250 mg/dL 未満に設定した。

本試験は、12 週間の二重盲検期である治療期 I 及び 40 週間の非盲検期である治療期Ⅱで構成された。治療期 I は、本剤の有効性及び安全性を客観的に評価するため比較対照群としてプラセボ群を設定し、二重盲検下にて本剤 2.5 mg 1 錠又はプラセボ 1 錠のいずれかを 1 日 1 回、朝食前に経口投与した。治療期Ⅱは、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を評価するため非盲検とし、本剤 2.5 mg 1 錠を 1 日 1 回、朝食前に経口投与した。長期投与による有効性の評価として、T/T 群「治療期 I 及び治療期Ⅱのいずれも本剤を投与された被験者」及び P/T 群「治療期 I でプラセボ、治療期Ⅱから本剤を投与された被験者」を設定した。また、設定した増量基準を満たした場合は 5 mg への増量を可とし、増量時は本剤 5 mg 1 錠を 1 日 1 回、朝食前に経口投与した。なお、基礎治療として、メトホルミンの使用は可としたが、有効性及び安全性の評価への影響を考慮し、治験期間中は用法・用量は変更しないこととした（2.7.3.1.2 項）。

2.5.4.1.2 有効性評価項目

有効性評価項目はいずれも「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 22 年 7 月 9 日、薬食審査発 0709 第 1 号）を参考に、糖尿病患者の血糖コントロール作用を評価するために設定した。

主要評価項目は HbA1c とし、有効性を検証するための基準として「本剤 2.5 mg 群における治療期 I 終了時の治験薬投与開始時からの HbA1c 変化量の両側 95%CI の上限が 0.00%未満であること」を設定した。また、本剤 2.5 mg 群とプラセボ群との HbA1c 変化量の群間差及びその臨床的意義等も含めた総合的な評価を実施するため、副次評価項目は、主要評価項目以外の HbA1c、また、SGLT2 阻害薬の作用機序に基づき変動する可能性のあるパラメータとして空腹時血糖値及び体重を設定した（2.7.3.1.3 項）。

2.5.4.1.3 統計解析手法

主要な有効性解析対象は FAS とした。FAS は、治験薬が 1 回でも投与され、治験薬投与後に有効性評価項目の測定・観察が 1 回でも行われた被験者を対象とした集団と定義した。

主要評価項目では、HbA1c の値及び変化量について、本剤 2.5 mg 群の基本統計量を算出した。さらに、HbA1c 変化量について t 分布に基づく未調整の CI を算出した。有効性の評価基準を「HbA1c 変化量の両側 95%CI の上限が 0.00%未満」とした。

副次評価項目及びその他の評価項目では、各評価項目の値及び変化量について、薬剤群別に基本統計量を算出した。変化量については、ベースライン及び年齢を共変量としたモデルに基づく変化量及び群間差の CI を算出した（治療期 I のみ）。信頼係数は、特に定める場合を除いて 95%（両側）とした（2.7.3.1.3.3 項）。

2.5.4.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

性別は、男性が 15 例（31.3%）、女性が 33 例（68.8%）であり、女性が多かった。年齢（平均値、以下同様）は 14.3 歳、体重は 74.61 kg、BMI は 28.74、肥満度は 46.04%であった。

2 型糖尿病の罹病期間（中央値）は 1.45 年であった。合併症を有していた被験者は 42 例（87.5%）であり、このうち糖尿病性合併症を有していた被験者は腎症 1 例（2.1%）であった。メトホルミンの治療を受けていた被験者は 33 例（68.8%）であった。

開始時の HbA1c は 8.87%、空腹時血糖値は 187.4 mg/dL、eGFR は 142.35 mL/min/1.73m^2、HOMA-R は 8.98 であった。

全体的に、人口統計学的及び他の基準値の特性に群間で不均衡は認められなかった。

成人 2 型糖尿病を対象とした全試験成績［ルセフィ錠（2014 年 3 月承認）CTD 2.7.4.1.3 項参照］と比較して、小児第Ⅲ相試験では、女性及び肥満の割合が高く、HbA1c 及び空腹時血糖値もやや高めであった。小児 2 型糖尿病の特性として、10 歳以降あるいは思春期発来後に増加し[23]、思春期では女性は男性よりも発症リスクが高く[4]、約 8 割に肥満がみられる[24]。また、東京都の疫学調査[25]で小児 2 型糖尿病と診断された患者の HbA1c 値は小児第Ⅲ相試験と同程度であったことを踏まえると、本試験の対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との間に大きな差異はないと考えられた（2.7.3.3.1.2 項）。

2.5.4.3　有効性の結果の概略

2.5.4.3.1　HbA1c

治療期 I 終了時の本剤 2.5 mg 群の HbA1c 変化量を表 2.5-2、プラセボ群との群間比較を表 2.5-3、本剤 2.5 mg 及びプラセボ群の各評価時期の開始時からの HbA1c 変化量の推移図を図 2.5-1 に示す。

本剤 2.5 mg 群における治療期 I 終了時の HbA1c 変化量［平均値（95%CI）］は−1.45（−1.78, −1.11）%と有意な低下を示し、事前に規定した有効性の評価基準（HbA1c 変化量の両側 95%CI の上限が 0.00%未満）を満たしたことから有効性が検証された。また、本剤 2.5 mg 群での治療期 I 終了時の HbA1c 変化量［平均値（95%CI）］のプラセボ群との差は−1.76（−2.49, −1.02）%であり、群間に有意差が認められた。

表 2.5-2　本剤 2.5 mg 群における治療期Ⅰ終了時の HbA1c 変化量（FAS）（03-01 試験）

薬剤群	例数	HbA1c (%)			
		開始時 測定値	治療期Ⅰ終了時 測定値	治療期Ⅰ終了時 開始時からの変化量	
		平均値±SD	平均値±SD	平均値	95%CI
2.5 mg	31	8.79 ± 1.04	7.35 ± 0.98	−1.45	[−1.78, −1.11]

（引用元：2.7.3 表 2.7.3-6）

表 2.5-3　治療期Ⅰ終了時の HbA1c 変化量の群間比較（FAS）（03-01 試験）

薬剤群	例数	HbA1c (%)					
		開始時 測定値	治療期Ⅰ終了時 測定値	治療期Ⅰ終了時 開始時からの変化量		プラセボ群との差	
		平均値±SD	平均値±SD	点推定値	95%CI	点推定値	95%CI
プラセボ	17	9.01 ± 1.35	9.22 ± 1.82	0.28	[−0.32, 0.87]	-	-
2.5 mg	31	8.79 ± 1.04	7.35 ± 0.98	−1.48	[−1.92, −1.04]	−1.76	[−2.49, −1.02]

点推定値：最小二乗平均
（引用元：2.7.3 表 2.7.3-7）

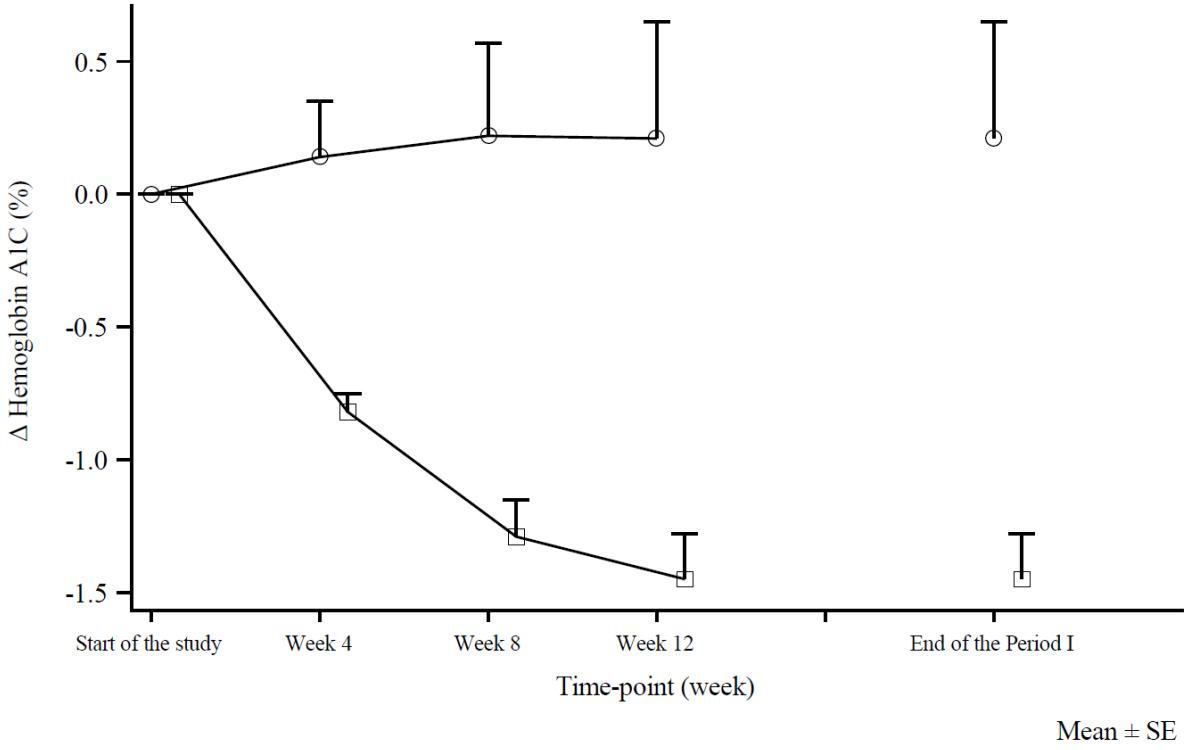


図 2.5-1　治療期Ⅰの HbA1c 変化量の推移図（FAS）（03-01 試験）

（引用元：2.7.3 図 2.7.3-2）

2.5.4.3.2 その他の有効性評価項目

本剤 2.5 mg 群の治療期 I 終了時の空腹時血糖値は、治験薬投与開始時と比較して低下した。また、本剤 2.5 mg 群での治療期 I 終了時の空腹時血糖値変化量のプラセボ群との差は −44.3 mg/dL であり、プラセボ群と比較して有意な低下が示された（2.7.3.3.2.3 項）。

その他の有効性評価項目のうち、本剤 2.5 mg 群の治療期 I 終了時のグリコアルブミン及び HOMA-R は、治験薬投与開始時と比較して改善し、群間に有意差が認められた。上記以外の評価項目については、開始時からほとんど変化なしか又は傾向がなく、群間に有意差は認められなかった（2.7.3.3.2.6 項）。

2.5.4.4 増量効果

本剤を 52 週間投与した被験者（T/T 群）での増量の有無別の HbA1c 変化量［ベースライン（開始時）と治験終了時の差］について検討した。増量ありの集団では、増量なしの集団と比較して大きな HbA1c の改善が認められた［2.7.3.3.2.5 (1)項］。また、増量後に HbA1c が 0.3%以上低下した被験者の割合は、増量後 12～16 週時で 33.3%（4/12 例）、投与終了時も 33.3%（4/12 例）であり、増量した一部の被験者で HbA1c の改善が認められた［2.7.3.3.2.5 (2)項］。成人での増量効果（小児と同様に本剤を 52 週間投与した被験者を対象として、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（2014 年 3 月承認）CTD 2.7.3.3.3 項参照］、小児での本剤の増量効果のプロファイルは成人と大きな差はないと考えられた。HbA1c に対する本剤の最大反応用量は 2.5 mg であるものの、一部患者（3～5 割程度）で 5 mg の増量効果を期待する位置付けは成人と小児で同様であることが確認された。

また、全増量例 12 例（T/T 群及び P/T 群）での個々の HbA1c 推移（表 2.7.3-17）について、被験者背景や食事・運動療法の遵守状況等の関係を含め検討した。

増量後に HbA1c が改善（増量開始と投与終了時の差：0.3%以上低下）した 4 例（[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）は、2 例の被験者（[redacted] 及び[redacted]）で増量前後に食事又は運動療法の不遵守が認められたものの、生活習慣に大きな変化はなかったことから、いずれも本剤の増量効果により HbA1c が低下した症例と考えられた。

増量後に HbA1c が悪化（増量開始と投与終了時の差：0.3%以上上昇）した 3 例（[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）では、いずれも増量後に食事又は運動療法の不遵守の期間があり、増量効果の有効性評価に影響する要因があったと考えられた。

増量後の HbA1c が不変（増量開始と投与終了時の差：−0.2～0.2%）であった 5 例（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）のうち、不変の理由として 1 例（[redacted]）で増量開始時の HbA1c 値が低値（目標とする 7.0%に近い 7.3%）で、増量による低下がわずかとなった要因が考えられ、1 例（[redacted]）で増量開始後に運動療法の不遵守の期間があり、増量効果の有効性評価に影響する要因があったと考えられた。3 例（[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）は、増量前の本剤 2.5 mg 投与により HbA1c が顕著に低下（治験開始時から増量開始時までに 1.0%以上低下）し、5 mg への増量効果は限定的であったことから、これら被験者における HbA1c の最大反応用量は

2.5 mg であった可能性が考えられた。また、中止例の 1 例（[redacted]）は、本剤 2.5 mg 投与に対しても HbA1c の改善がまったく認められなかった（小児第Ⅲ相試験総括報告書 11.4.1.3.1.4 項）。

なお、治験実施施設（全 58 施設）の治験担当医師を対象として、本剤 5 mg 増量を規定することの医療現場のニーズ調査[26]を実施したところ、5 mg が必要と考える意見が約 9 割を占めた。その主な理由として、小児では治療の選択肢が限られていること、一部の症例でも増量効果が認められるのであれば治療の選択肢として必要、増量時の安全性に懸念がないのであれば増量による効果を確認したい、などの臨床的意義があげられ、臨床医に高いニーズがあることが示された。

小児の増量例は、非増量例と比較して、ベースラインの HbA1c 高値、食事・運動療法の不遵守、血糖コントロールが安定しない背景を有する患者が多いために、本剤の増量効果を適切に評価するには難易度が高い集団と考えられた。このような増量例に対しても、本剤は、5 mg へ増量後に一部の被験者で増量効果が確認され、多くの被験者で HbA1c を維持したことから、小児における本剤 5 mg の増量プロファイルは成人と同様と考えられた。また、小児の医療現場において、本剤の 5 mg を用法・用量に規定する臨床的意義が存在し、高い医療ニーズがあることが明らかとなった。

2.5.4.5 部分集団解析

本剤の有効性に対する被験者背景の影響を検討するため、被験者背景項目（性別、年齢、BMI、肥満度、メトホルミン使用の有無、HbA1c）のカテゴリーごとに部分集団解析を実施した。その結果、性別及び HbA1c の被験者背景項目では、男性及び HbA1c 高値の部分集団で比較的大きな HbA1c の改善が認められたが、投与開始時の HbA1c が高値であったことに起因すると考えられ、本剤の有効性に被験者背景の影響はないと考える（2.7.3.3.3 項）。

2.5.4.6 効果の持続、耐薬性

本剤 2.5 mg 群における HbA1c の低下は、4 週時から 16 週時まで経時的に低下した後、52 週時まで持続した（2.7.3.3.2.2 及び 2.7.3.5 項）。以上より、本剤の効果は長期にわたって持続し、耐薬性は生じないことが示された。

2.5.4.7 有効性評価のまとめ

小児第Ⅲ相試験では、日本人の小児 2 型糖尿病患者を対象に、成人と同様の用法・用量（通常 2.5 mg、5 mg への増量可）で本剤を投与したときの有効性について検討した。その結果、本剤 2.5 mg 群において有効性が検証され、プラセボ群との比較についても臨床的に意義のある差が認められた。また、本剤の有効性は 52 週の長期投与においても持続し、メトホルミンの併用の有無別で有効性に差は認められなかった。さらに、本剤 5 mg への増量例では、一部の症例において増量効果が認められた。

以上の小児第Ⅲ相試験の成績から、小児 2 型糖尿病患者において成人と同様の用法・用量での有効性が確認された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概略

国内で日本人小児 2 型糖尿病患者を対象として実施した小児臨床薬理試験及び小児第Ⅲ相試験の 2 試験を評価資料とし、当該試験成績に基づき本剤の小児における安全性を評価した。また、併合解析は実施しなかった。

なお、小児臨床薬理試験の安全性の結果は、2.7.6.1.2.4 項を参照のこと。

2.5.5.2 安全性の評価方法

小児第Ⅲ相試験では、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、12 誘導心電図を集計し、評価した。有害事象は、症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.27.0 を用いて読み替え、SOC 及び PT ごとに頻度集計した。全期間の集計・解析では、P/T 群の治療期 I に発現した有害事象を除外した。

比較的よくみられる有害事象として、全期間を対象に、3%以上に発現した有害事象及び全ての副作用を用いて評価した。また、比較的よくみられる有害事象及び全ての副作用を用いて程度別及び発現時期別の結果を評価した。

器官別又は症候群別有害事象の解析を実施した。症候群別有害事象は SGLT2 阻害薬の作用機序等に起因して懸念される注目すべき有害事象として、成人と同じ項目を設定した。すなわち、低血糖、頻尿、体液量減少に関連する変化（循環血漿量の減少及び血圧低下）、ケトアシドーシスに関連する変化、尿路・生殖器感染症、良性・悪性腫瘍、心血管系への影響、骨代謝への影響、腎機能への影響、肝機能への影響、消化器への影響、の有害事象・副作用について集計した。なお、各項目に分類される症候群別有害事象の定義は表 2.7.4-付録-1 に示した。

2.5.5.3 曝露状況

小児第Ⅲ相試験での本剤の投与期間は、治療期 I の二重盲検期は 12 週間、治療期Ⅱの非盲検期は 40 週間の計 52 週間であった。曝露状況は、T/T 群の 31 例（中止例 3 例を含む）が本剤を 52 週間投与され、P/T 群の 17 例（中止例なし）が本剤を 40 週間投与された。

2.5.5.4 人口統計学的及びその他の基準値の特性

安全性解析対象集団 48 例の人口統計学的及び他の基準値の特性について、性別は、女性 68.8%（33/48 例）、男性 31.3%（15/48 例）であり、女性の割合が高かった（2.7.4.1.3 項）。年齢（平均値、以下同様）は 14.3 歳、最低年齢は 11 歳であった。肥満を伴う症例が多く、体重 74.61 kg、BMI 28.74、肥満度 46.04%であった。eGFR は 142.35 mL/min/1.73m^2 であり腎機能は維持されていた。また、2 型糖尿病関連の被験者背景について、開始時の HbA1c は 8.87%、空腹時血糖値は 187.4 mg/dL、HOMA-R は 8.98 であった。罹病期間（中央値）は 1.45 年、いずれかの合併症を有していた割合は 87.5%（42/48 例）であり、このうち糖尿病性合併症を有していた割合は 2.1%で腎症の 1 例であった。また、過半数の 68.8%（33/48 例）の症例がメトホルミンを併用していた。

2.5.5.5　有害事象

2.5.5.5.1　安全性の概要

有害事象の概要を表 2.5-4 に示す。

表 2.5-4　全期間の有害事象の概要（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

用量	本剤 2.5 mg (5 mg への増量含む)	
解析対象例数	**48**	
有害事象	41	(85.4)
副作用	14	(29.2)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)
その他の重篤な有害事象	3	(6.3)
投与中止に至った有害事象	2	(4.2)
治験薬の減量・休薬に至った有害事象	1	(2.1)

(　)：%
（引用元：2.7.4 表 2.7.4-3）

2.5.5.5.2　比較的よくみられる有害事象

3%以上に発現した有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.5-5 に示す。

5%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎 22.9%（11/48 例）、免疫反応 14.6%（7/48 例）、インフルエンザ、ＣＯＶＩＤ－１９及びアレルギー性鼻炎各 10.4%（5/48 例）、下痢 8.3%（4/48 例）、並びに膀胱炎及び頭痛各 6.3%（3/48 例）であった。

表 2.5-5　全期間で 3%以上に認められた比較的よくみられる有害事象（安全性解析対象集団）
（03-01 試験）

用量	本剤 2.5 mg（5 mg への増量を含む）	
解析対象例数	**48**	
有害事象発現例数（%）	**41**	**(85.4)**
SOC 及び PT	**例数**	**(%)**
胃腸障害	10	(20.8)
上腹部痛	2	(4.2)
便秘	2	(4.2)
齲歯	2	(4.2)
下痢	4	(8.3)
悪心	2	(4.2)
感染症および寄生虫症	27	(56.3)
膀胱炎	3	(6.3)
胃腸炎	2	(4.2)
インフルエンザ	5	(10.4)
上咽頭炎	11	(22.9)
外耳炎	2	(4.2)
外陰部腟カンジダ症	2	(4.2)
ＣＯＶＩＤ－１９	5	(10.4)
傷害、中毒および処置合併症	13	(27.1)
免疫反応	7	(14.6)
創傷	2	(4.2)
臨床検査	2	(4.2)
血中ケトン体増加	2	(4.2)
神経系障害	5	(10.4)
頭痛	3	(6.3)
腎および尿路障害	3	(6.3)
多尿	2	(4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	(20.8)
喘息	2	(4.2)
アレルギー性鼻炎	5	(10.4)
口腔咽頭痛	2	(4.2)
皮膚および皮下組織障害	8	(16.7)
発疹	2	(4.2)

事象名：MedDRA/J version 27.0
（引用元：2.7.4 表 2.7.4-4）

2.5.5.5.3　副作用

全ての副作用を SOC 及び PT 別に表 2.5-6 に示す。

3%以上に発現した副作用は、膀胱炎 6.3%（3/48 例）、並びに便秘、外陰部腟カンジダ症、血中ケトン体増加及び多尿各 4.2%（2/48 例）であった。

表 2.5-6　全期間の全ての副作用（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

用量	**本剤 2.5 mg (5 mg への増量含む)**	
解析対象例数	**48**	
副作用発現例数（%）	**14**	**(29.2)**
SOC 及び PT	**例数**	**(%)**
胃腸障害	2	(4.2)
便秘	2	(4.2)
感染症および寄生虫症	6	(12.5)
膀胱炎	3	(6.3)
フルニエー壊疽	1	(2.1)
膿尿	1	(2.1)
トリコモナス症	1	(2.1)
外陰部腟カンジダ症	2	(4.2)
無症候性細菌尿	1	(2.1)
臨床検査	2	(4.2)
血中ケトン体増加	2	(4.2)
代謝および栄養障害	2	(4.2)
アセトン血症	1	(2.1)
低血糖	1	(2.1)
ケトーシス	1	(2.1)
腎および尿路障害	3	(6.3)
頻尿	1	(2.1)
多尿	2	(4.2)
生殖系および乳房障害	1	(2.1)
外陰腟そう痒症	1	(2.1)

事象名：MedDRA/J version 27.0
（引用元：総括報告書 Table 15.3-6f）

2.5.5.5.4　長期投与における有害事象

本剤の長期投与による安全性を検討するために、発現時期別の有害事象及び副作用を確認した（2.7.4.2.1.4 項）。

5%以上に認められた有害事象のうち、投与 12 週以降に多く発現した有害事象（投与 12 週以降の発現例数が、投与 12 週未満の発現例数の 2 倍以上であった有害事象）は、ＣＯＶＩＤ－１９、免疫反応及び頭痛であった。また、2 例以上に発現した副作用のうち、投与 12 週以降に多く発現した副作用（投与 12 週以降の発現例数が、投与 12 週未満の発現例数の 2 倍以上であった副作用）は、便秘であった。さらに、これらの有害事象及び副作用について、経時的に発現割合が増加する傾向は認められなかった。

以上より、本剤の長期投与に伴い有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向はないと考えられた。

2.5.5.6　死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

(1)　死亡

本治験では、死亡例は認められなかった（2.7.4.2.1.5 項）。

(2)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は 3 例に発現し、その内訳は、便秘、糖尿病及びフルニエー壊疽（各 1 例）であった（2.7.4.2.1.6 項）。いずれの事象も重症度は高度であった。このうち、便秘及びフルニエー壊疽は副作用と判定された。いずれの事象も治療期Ⅱで発現し、本剤の用量は 2.5 mg であった。

(3)　その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は 2 例に認められ、その内訳は、糖尿病及びフルニエー壊疽（各 1 例）であり、いずれも重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.7 項）。このうち、フルニエー壊疽は副作用と判定された。

2.5.5.7　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.5.7.1　器官別有害事象の解析

SOC 別の有害事象を表 2.5-7 に示す。

有害事象の発現割合が 10%以上であった SOC は、感染症および寄生虫症 56.3%、傷害、中毒および処置合併症 27.1%、胃腸障害 20.8%、呼吸器、胸郭および縦隔障害 20.8%、皮膚および皮下組織障害 16.7%及び神経系障害 10.4%であった。

表 2.5-7　全期間の SOC 別有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

用量	**本剤 2.5 mg (5 mg への増量含む)**	
解析対象例数	**48**	
有害事象発現例数 (%)	**41**	**(85.4)**
SOC	**例数**	**(%)**
血液およびリンパ系障害	1	(2.1)
胃腸障害	10	(20.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(4.2)
肝胆道系障害	1	(2.1)
感染症および寄生虫症	27	(56.3)
傷害、中毒および処置合併症	13	(27.1)
臨床検査	2	(4.2)
代謝および栄養障害	3	(6.3)
筋骨格系および結合組織障害	3	(6.3)
神経系障害	5	(10.4)
精神障害	1	(2.1)
腎および尿路障害	3	(6.3)
生殖系および乳房障害	3	(6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	(20.8)
皮膚および皮下組織障害	8	(16.7)
外科および内科処置	1	(2.1)

事象名：MedDRA/J version 27.0
（引用元：2.7.4 表 2.7.4-10）

2.5.5.7.2　症候群別有害事象の解析

成人と同様の症候群別有害事象（注目すべき有害事象）について検討した（2.7.4.2.1.8 (2) 項）。注目すべき有害事象のうち、小児第Ⅲ相試験で有害事象の発現のなかった 4 項目［体液量

減少に関連する変化（循環血漿量の減少及び血圧低下）、良性・悪性腫瘍、心血管系への影響、骨代謝への影響］を除く 7 項目について、以下に記載する。

(1) 低血糖

血糖降下薬使用時には一般に低血糖の発現に注意する必要があるが、特に、小児では成人に比べて血糖値が一定せず変動しやすい特徴があり、重症低血糖に進行するリスクが高いといわれているため、小児においても低血糖について注目すべき有害事象として検討した［2.7.4.2.1.8 (2) 1）項］。

小児第Ⅲ相試験での低血糖に関連する有害事象の発現割合は 2.1%（1/48 例）であり、症例報告書に記載された有害事象名（1 例 2 件）は「低血糖症状（手の振え）」及び「低血糖症状」であった。いずれも重症度は軽度、非重篤の副作用と判定され、投与中に回復した（小児第Ⅲ相試験総括報告書 表 12-7、Table 15.3-15f、Table 15.3-28f 及び Listing 16.2.7.1f）。

成人の臨床試験における低血糖に関連する有害事象の発現割合は本剤 2.5 mg 群（5 mg への増量を含む）で 3.3%（42/1262 例）であり、多くの事象は副作用と判定された。重症度はほとんどが軽度であり、投与中止に至った有害事象は 1 例に認められた［ルセフィ錠（2014 年 3 月承認）CTD 2.7.4.2.1.5 (2) 1)項参照］。

以上より、本剤の小児における低血糖は臨床的に問題となる程度ではなく、また、安全性プロファイルに成人と大きな差はないものと考えられた。

(2) 頻尿

本剤の投与により尿糖排泄が増加する結果、浸透圧利尿により頻尿や尿量増加などが発現する可能性が考えられ、成人では、頻尿や多尿などの副作用が確認されているため、小児においても頻尿について注目すべき有害事象として検討した［2.7.4.2.1.8 (2) 2）項］。

小児第Ⅲ相試験での頻尿に関連する有害事象の発現割合は 8.3%（4/48 例）であり、その内訳は多尿 4.2%（2/48 例）、遺尿及び頻尿各 2.1%（1/48 例）であった。これらの事象は、いずれも重症度は軽度、非重篤であり、多尿（2 例）及び頻尿（1 例）が副作用と判定された。

したがって、頻尿に関連する有害事象は、小児において臨床的に問題となる程度ではないと考えられた。

(3) ケトアシドーシスに関連する変化

本剤の尿糖排泄作用により、体内でエネルギー源として利用できるグルコースが一時的に少なくなることで脂肪分解が亢進し、ケトン体産生が増加する。成人では、血中ケトン体増加や尿中ケトン体陽性等の副作用が確認されているため、小児においてもケトアシドーシスに関連する有害事象を注目すべき有害事象として検討した［2.7.4.2.1.8 (2) 4）項］。

小児第Ⅲ相試験でのケトアシドーシスに関連する有害事象の発現割合は、8.3%（4/48 例）であり、その内訳は血中ケトン体増加 4.2%（2/48 例）、アセトン血症及びケトーシスが各 2.1%（1/48 例）であった。いずれも重症度は軽度、非重篤、副作用と判定され、ケトアシドーシスに至る有害事象はなかった。また、関連するケトン体（総ケトン体、アセト酢酸、β-ヒドロキシ酪酸）の臨床検査値について、一部の症例において一過性の上昇が散見されたが、一定の傾向は認められなかった。

成人でのケトアシドーシスに関連する有害事象の発現割合は本剤 2.5 mg 群（5 mg への増量を含む）で 3.0%（38/1262 例）であり、多くの事象は副作用と判定されたが、重症度はほとんどが軽度であり、食事摂取によって速やかに回復する傾向が認められた［ルセフィ錠（2014 年 3 月承認）CTD 2.7.4.2.1.5 (2) 4)項参照］。

以上より、本剤の小児におけるケトアシドーシスに関連する有害事象は臨床上問題となる程度ではなく、また、安全性プロファイルに成人と大きな差はないものと考えられた。

(4) 尿路・生殖器感染症

本剤の尿糖排泄作用により、尿路・生殖器が易感染状態となり、感染症の発現割合が増加する可能性が考えられ、成人では、膀胱炎、性器カンジダ症、尿路感染等の副作用が確認されているため、小児においても尿路・生殖器感染を注目すべき有害事象として検討した［2.7.4.2.1.8 (2) 5）項］。

1） 尿路感染症

小児第Ⅲ相試験での尿路感染症に関連する有害事象の発現割合は 8.3%（4/48 例）であり、全例女性に発現した。その内訳は、膀胱炎が 6.3%（3/48 例）、膿尿及び無症候性細菌尿が各 2.1%（1/48 例）であった。重症度は、中等度と判定された膀胱炎の 1 例を除き、いずれも軽度であり、いずれも非重篤、副作用と判定された。

成人での尿路感染症に関連する有害事象の発現割合は本剤 2.5 mg 群（5 mg への増量を含む）で 3.1%（39/1262 例）であり、男性（0.8%）と比較して女性（8.2%）に多く発現する傾向が認められ、多くの事象は副作用と判定された。重症度は中等度と判定された腎盂腎炎及び尿路感染各 1 例を除き、いずれも軽度で、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった［ルセフィ錠（2014 年 3 月承認）CTD 2.7.4.2.1.5 (2) 5)項参照］。

2） 生殖器感染症

小児第Ⅲ相試験での生殖器感染症に関連する有害事象の発現割合は 8.3%（4/48 例）であり、全例女性に発現した。その内訳は、外陰部腟カンジダ症が 4.2%（2/48 例）、フルニエー壊疽、トリコモナス症及び外陰腟そう痒症が各 2.1%（1/48 例）であった。重症度は、フルニエー壊疽の 1 例が高度、外陰部腟カンジダ症の 1 例が中等度であり、その他は軽度であった。フルニエー壊疽の 1 例は既知の重篤な有害事象であり、本剤の投与を中止した（2.7.4.2.1.3 項）。その他は非重篤の有害事象であった。生殖器感染症に関連する有害事象は、いずれも副作用と判定された。

成人での生殖器感染症に関連する有害事象の発現割合は本剤 2.5 mg 群（5 mg への増量を含む）で 1.3%（16/1262 例）であり、男性（0.5%）と比較して女性（3.1%）に多く発現する傾向が認められた。有害事象の程度は、中等度の 2 例（外陰部腟カンジダ症及び前立腺炎各 1 例）を除き、いずれも軽度であった。重篤な副作用として上記の前立腺炎が認められた。外陰部腟カンジダ症の 1 例は、投与中止に至った有害事象であった［ルセフィ錠（2014 年 3 月承認）CTD 2.7.4.2.1.5 (2) 5)項参照］。

以上より、尿路・生殖器感染症に関連する有害事象が女性に多く発現する傾向は成人及び小児で同様であった。女性の割合の高い小児第Ⅲ相試験では尿路・生殖器感染症の発現割合は成人と比較して高かったものの、本剤の小児における尿路・生殖器感染症の安全性プロファイルは、成人と大きな差はないものと考えられた。

(5)　腎機能への影響

本剤の作用部位は腎尿細管であることから、小児における本剤の腎機能に影響を及ぼす可能性が考えられ、腎機能への影響を注目すべき有害事象として検討した［2.7.4.2.1.8 (2) 9）項］。

小児第Ⅲ相試験での腎機能に関連する有害事象の発現割合は 6.3%（3/48 例）であり、その内訳は、多尿 4.2%（2/48 例）及び頻尿 2.1%（1/48 例）であった。いずれも重症度は軽度、非重篤、副作用と判定された。

したがって、腎機能に関連する有害事象は、小児において臨床的に問題となる程度ではないと考えられた。

(6)　肝機能への影響

小児における本剤の肝機能に影響を及ぼす可能性について、肝機能への影響を注目すべき有害事象として検討した［2.7.4.2.1.8 (2) 10）項］。

小児第Ⅲ相試験での肝機能に関連する有害事象は 2.1%（1/48 例）に認められた。その内訳は脂肪肝であった。本事象は、重症度が軽度、非重篤であり、副作用と判定されなかった。

したがって、肝機能に関連する有害事象は、小児において臨床的に問題となる程度ではないと考えられた。

(7)　消化器への影響

成人、小児ともに臨床試験における便秘や下痢等の消化器症状の有害事象の発現割合が比較的高いことから、本剤の小児における消化器への影響について評価する必要があると考えた［2.7.4.2.1.8 (2) 10）項］。

小児第Ⅲ相試験での消化器に関連する有害事象は 20.8%（10/48 例）に認められた。その内訳は、下痢 8.3%（4/48 例）、上腹部痛、便秘、齲歯及び悪心各 4.2%（2/48 例）、血便排泄及び痔出血各 2.1%（1/48 例）であり、便秘の 2 例は副作用と判定された。便秘の 1 例では重症度が高度で、重篤と判定されたが、本剤の投与は継続した（2.7.4.2.1.6 項）。その他の事象はいずれも重症度は軽度であり、非重篤な事象であった。

したがって、消化器に関連する有害事象は、小児において臨床的に問題となる程度ではないと考えられた。

2.5.5.8　増量時における安全性

小児第Ⅲ相試験において、本剤を 5 mg に増量した被験者（増量例）は 12 例（P/T 群 3 例、T/T 群 9 例）であった。増量例における増量後の有害事象の発現割合は 50.0%（6/12 例）、副作用は 16.7%（2/12 例）であり、副作用の内訳は膿尿及びケトーシス（各 1 例）であった。死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

したがって、本剤 2.5 mg から 5 mg への増量時において、増量後に有害事象の発現割合の増加は認められず、本剤 5 mg へ増量した際の安全性に問題はないものと考えられた（2.7.4.2.1.9 項）。

2.5.5.9　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.9.1　患者特性による影響

有害事象の発現割合は、年齢、メトホルミン使用の有無及び HbA1c の各カテゴリー間で大きな違いはなかった（2.7.4.5.1.1 項）。

2.5.5.10　臨床検査値、バイタルサイン、心電図

(1)　臨床検査値

血液学的検査値について、一部の検査項目で投与開始時からの変動が認められたものの、一定の傾向は認められず、臨床的に問題となる変動はみられなかった（2.7.4.3.1 項）。

血液生化学検査値について、一部の検査項目で投与開始時からの変動が認められたものの、一定の傾向は認められず、臨床的に問題となる変動はみられなかった（2.7.4.3.2 項）。一部の被験者では、投与開始後にケトン体（総ケトン体、アセト酢酸、β-ヒドロキシ酪酸）の上昇が認められた。

尿検査値について、一定の傾向は認められず、臨床的に問題となる変動はみられなかった（2.7.4.3.3 項）。

(2)　バイタルサイン

身長、体重及びバイタルサインは、P/T 群及び T/T 群のいずれも、治験薬投与後の各評価時点で開始時から明らかな変化はなかった（2.7.4.4.1 項）。

(3)　心電図

全ての評価時期で標準 12 誘導心電図データに異常所見がみられた被験者はなく、心電図パラメータに関連する有害事象の報告はなかった（2.7.4.4.2 項）。

以上より、臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査の結果から、小児において臨床的に問題となる兆候や事象はないものと考える（2.7.4.3 及び 2.7.4.4 項）。

2.5.5.11　過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の小児での臨床試験において、過量投与された被験者はいなかった。また、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示唆する所見は認められなかった（2.7.4.5 項）。

2.5.5.12　市販後データ

本剤は世界のいずれの国でも小児で承認されておらず、市販後データはない（2.7.4.6 項）。

なお、再審査期間中（2014 年 3 月 24 日～2022 年 3 月 23 日）に収集した小児（15 歳未満）への投与例数は 2 例であり、1 例 2 件に副作用（低血糖、尿路結石；いずれも非重篤）が認められた（5.3.6-1 項）。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

小児 2 型糖尿病の治療の背景は 2.5.1.2 項に記載した。小児 2 型糖尿病の薬物治療の本邦における課題は、既存薬の有効性や副作用、服薬の負担、及び、ドラッグラグ・ロスが存在することであり、これらの課題解決のため、SGLT2 阻害薬として本邦初の小児適応を目指すべく、本剤の開発を進めた。

2.5.6.1.1 疾患又は症状

小児 2 型糖尿病の疾患又は症状の特徴は 2.5.1.1 項に記載した。小児 2 型糖尿病はインスリン分泌低下とインスリン抵抗性が成因であり、成人と小児で病態の基礎に本質的な違いはないと考えられている。一方で、小児 2 型糖尿病は成人と比較して病態進行が速く、また、早期の合併症の発症や速い進展が課題であり、早期の治療開始が重要とされている。

2.5.6.1.2 現行の治療

小児 2 型糖尿病の治療は、2.5.1.2 項に記載のとおり、食事・運動療法による生活習慣の改善が基本であり、効果不十分な場合に薬物療法を開始する。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 剤であるが、それぞれに課題がある。メトホルミンの課題は、単剤では十分な薬効が得られない場合があることや消化器症状の副作用、1 日 2～3 回の服薬負担がある。また、グリメピリドは、中等度から重度の低血糖リスクや体重増加の副作用、膵 β 細胞機能の喪失の加速の懸念が報告されている。一方、治療環境の課題としては、欧米では近年、小児適応を有する GLP-1 受容体作動薬や SGLT2 阻害薬の新薬が相次いで承認されたが、本邦ではいまだ承認されておらず、ドラッグラグ・ロスの状況にある。したがって、小児 2 型糖尿病の新たな治療選択肢を提供する意義は高いと考える。

2.5.6.2 ベネフィット

小児第Ⅲ相試験の有効性成績から、本剤 2.5 mg（5 mg への増量可）の 1 日 1 回投与により、小児 2 型糖尿病患者に対して臨床的意義のある有効性が確認され、長期投与による有効性、さらには、一部の症例において増量効果も確認された。また、これらの効果は、年齢や性別、メトホルミン併用の有無などの患者背景によらず確認された。

本剤の小児におけるベネフィットは、メトホルミンよりも小型の製剤であり、1 日 1 回の投与回数で服薬の負担が少なく、単剤及びメトホルミンとの併用のいずれでも良好な血糖コントロールが得られることである。また、インスリンに依存しない尿糖排泄を介して血糖降下作用を発揮する本剤の膵 β 細胞に負担をかけない作用機序は、主たる病態が肥満によるインスリン抵抗性や

膵β細胞の機能障害である小児2型糖尿病患者の治療に適すると考えられ、さらに、低血糖のリスク懸念も少ないことから、有用かつ重要な治療の選択肢の一つとして期待される。

2.5.6.3 リスク

小児第Ⅲ相試験の安全性成績から、本剤2.5 mg（5 mgへの増量を含む）での主な副作用は膀胱炎が6.3%（3/48例）、便秘、外陰部腟カンジダ症、血中ケトン体増加及び多尿が各4.2%（2/48例）であった。また、2.5.5.7.2項に記載のとおり注目すべき有害事象として、尿路感染及び生殖器感染等のSGLT2阻害薬共通の既知の副作用が確認された。死亡例は認められず、発現した重篤な有害事象も原疾患の悪化又は既知の事象であり、臨床検査値やバイタルサイン等も、既知のケトン体の変動以外には、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

したがって、本剤の小児におけるリスクは成人で確認されているSGLT2阻害薬共通の副作用であり、小児特有の新たなリスクはないものと考える。小児2型糖尿病患者における本剤の安全性プロファイルは概して成人と同様であり、成人に準じたリスク対策及び管理方法によって、リスクの最小化が可能と考える。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

日本人小児2型糖尿病患者を対象とした2つの臨床試験（小児臨床薬理試験及び小児第Ⅲ相試験）から、小児に対する本剤のプロファイルを検討した。その結果、本剤の薬物動態、有効性及び安全性のプロファイルは成人と小児で同様と考えられた。小児の本剤の用法用量を成人と同じに設定できることや、小児と成人で2型糖尿病の病態に大きな違いはないことを考慮すると、本剤の小児2型糖尿病におけるベネフィット及びリスクは基本的には成人［ルセフィ錠（2014年3月承認）CTD 2.5.6項参照］と同様であり、ベネフィットがリスクを上回ると考えられた。これに加え、特に小児での治療環境を鑑みると、本邦で小児適応を有する既存薬であるメトホルミンやグリメピリドの副作用、服薬回数や製剤サイズの服用上の課題解決、さらにはドラッグラグ・ロスの解消が可能となるベネフィットも存在する。本剤の副作用に対しては特段小児で留意する事項はないが、成人と同様にSGLT2阻害薬共通の副作用に留意し、リスクの最小化が必要と考えられた。

以上より、SGLT2阻害薬である本剤を本邦初の小児2型糖尿病の新たな治療の選択肢の一つとして供することは意義があり、小児2型糖尿病治療に大きく貢献できるものと考える。

2.5.7 参考文献

1 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.

2 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）

[3] Wilmot E, Idris I. Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management. Ther Adv Chronic Dis. 2014; 5(6): 234-44.

[4] 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: 93

[5] 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.

[6] 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.

[7] 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.

[8] 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: 18.

[9] Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Isom S, Dabelea D, Dolan L, et al. Trends in Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths - Selected Counties and Indian Reservations, United States, 2002-2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(6): 161-5.

[10] Tönnies T, Brinks R, Isom S, Dabelea D, Divers J, Mayer-Davis EJ, et al. Projections of Type 1 and Type 2 Diabetes Burden in the U.S. Population Aged <20 Years Through 2060: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care. 2023; 46(2): 313-20.

[11] Wu H, Patterson CC, Zhang X, Ghani RBA, Magliano DJ, Boyko EJ, et al. Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. Diabetes Res Clin Pract. 2022; 185: 109785.

[12] 杉原 茂孝. 糖尿病疾患群についての検討. 平成28年度「小児慢性特定疾病対策の推進に寄与する実践的基盤提供にむけた研究」分担研究報告書.

[13] 国立成育医療研究センター研究所 小児慢性特定疾病情報室. 小児慢性特定疾病児童等データベースの登録状況（現況値）－2015～2019 年度の疾病登録状況等－. 令和4年度「小児慢性特定疾病における医療・療養支援および疾病研究の推進に関する研究」分担研究報告書.

[14] 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.

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

[16] 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.

[17] 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.

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

[19] 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.

[20] 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.

[21] 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.

[22] 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.

[23] 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: 4.

[24] 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド2024. 文光堂. 2024: 96.

[25] Urakami T, Kuwabara R, Habu M, Okuno M, Suzuki J, Takahashi S, et al. Clinical characteristics of non-obese children with type 2 diabetes mellitus without involvement of β-cell autoimmunity. Diabetes Res Clin Pract 2013; 99(2):105-11

[26] 小児におけるTS-071 5 mgの医療ニーズ調査（社内資料、2025年3月7日）