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

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大正製薬株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 背景 4
2.7.1.1.2 試験方法の概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 5

表

表 2.7.1-1 未変化体及び代謝物の血漿中濃度測定法及びバリデーション結果の要約 4

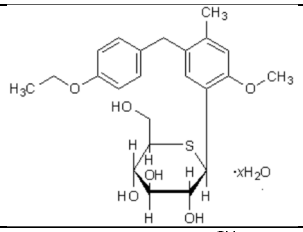
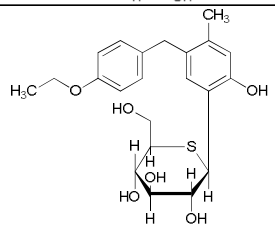
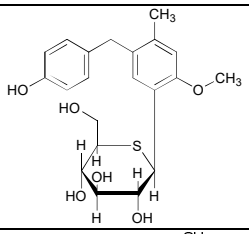
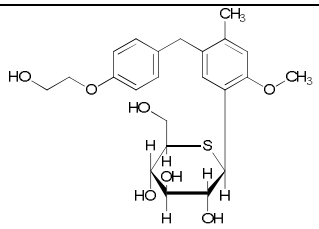
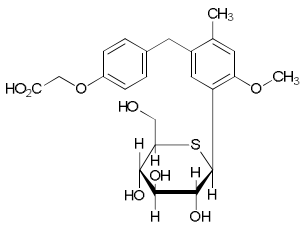
略号一覧

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）
LC-MS/MS	high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析

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）

化学構造式一覧

略号	一般名	化学構造式	由来
－	ルセオグリフロジン水和物		原薬
M1（*O*-脱メチル体）	－		代謝物
M2（*O*-脱エチル体）	－		代謝物
M3（エチル基末端の水酸化体）	－		代謝物
M17（カルボン酸体）	－		代謝物

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　背景

小児臨床薬理試験及び小児第Ⅲ相試験では、血漿中未変化体及び代謝物濃度を測定した。本測定に用いた分析法の要約を 2.7.1.1.2 に記載した。小児臨床薬理試験及び小児第Ⅲ相試験で用いた錠剤はいずれも市販品と同等であることから、新たな生物学的同等性試験は実施しなかった。また、錠剤とフィルム剤の生物学的同等性はフィルム剤（2022 年 2 月承認）の承認申請時に評価資料として提出済みである。

2.7.1.1.2　試験方法の概観

2.7.1.1.2.1　ヒト血漿中未変化体及び代謝物の濃度測定法

臨床試験におけるヒト血漿中の薬物濃度測定法及びバリデーション結果の要約を表 2.7.1-1 に示す。ヒト血漿中未変化体（ルセオグリフロジン）及び代謝物（M1、M2、M3 及び M17）濃度は LC-MS/MS 法で測定した。

未変化体及び代謝物の血漿中濃度測定法における定量範囲は、それぞれ 0.05～100 ng/mL 及び 0.1～100 ng/mL であった。いずれの測定法においても、真度及び精度はあらかじめ設定した基準（真度：理論値±15%以内、精度：15%以下、ただし定量下限では真度：理論値±20%以内、精度：20%以下）を満たすことを確認した。未変化体及び代謝物の血漿中濃度測定法の機器追加に伴うパーシャルバリデーション結果は、資料番号 5.3.4.2-1 に示した。その他の測定法及びバリデーション結果は、ルセフィ錠（2014 年 3 月承認）の初回申請時に評価資料として提出済みである。

表 2.7.1-1　未変化体及び代謝物の血漿中濃度測定法及びバリデーション結果の要約

測定方法	測定対象	定量範囲（ng/mL）	真度 [a)]	精度 [a)]	資料番号（試験番号）	臨床試験番号
LC-MS/MS	未変化体（ルセオグリフロジン）	0.05～100	-5.0～0.0% (-9.9～+13.8%) -3.5～+2.0%	1.0～9.4% (3.7%以下) 2.1～8.8%	5.3.1.4-01 [b)] ([redacted]3471) 5.3.1.4-02 [b)] ([redacted]3321) 5.3.4.2-1 ([redacted]1080)	TS071ped-01-01 TS071ped-03-01

測定方法	測定対象	定量範囲（ng/mL）	真度 a)	精度 a)	資料番号（試験番号）	臨床試験番号
LC-MS/MS	M1	0.1～100	-4.6～+0.3% (-4.2～+7.0%) -3.8～+0.3%	1.4～4.2% (7.5%以下) 2.1～6.4%	5.3.1.4-03 b) ([redacted]3531) 5.3.1.4-04 b) ([redacted]3331) 5.3.4.2-1 ([redacted]1081)	TS071ped-01-01
	M2		-7.4～-2.0% (-6.7～+6.3%) -6.7～-2.0%	1.9～5.9% (2.5%以下) 1.6～4.1%		
	M3		-6.0～-3.2% (-6.2～+1.0%) -6.5～+1.0%	2.3～7.8% (8.8%以下) 2.5～7.6%		
	M17		-2.3～+3.0% (-5.0～+5.0%) -1.3～0.0%	1.7～5.1% (5.7%以下) 1.2～6.8%		

a) 上段：日内再現性（括弧内は機器追加に伴うパーシャルバリデーション結果）、下段：日間再現性
b) 提出済み資料番号を記載（ルセフィ錠 2014 年 3 月承認）

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4　付録

該当なし。

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

2.7.2 臨床薬理試験

大正製薬株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 臨床薬理試験 5
2.7.2.1.2 母集団薬物動態解析 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 小児 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.2.3.1 内因性要因の影響 9
2.7.2.3.2 小児 2 型糖尿病患者及び成人 2 型糖尿病患者における母集団薬物動態解析 10
2.7.2.4 特別な試験 11
2.7.2.5 付録 12

表

表 2.7.2-1 臨床薬理試験一覧 5
表 2.7.2-2 母集団薬物動態解析一覧 5
表 2.7.2-3 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（01-01 試験） 7
表 2.7.2-4 血漿中未変化体の用量比例性（本剤 1.25～5 mg）（薬物動態解析対象集団）（01-01 試験） 7
表 2.7.2-5 血漿中代謝物の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（01-01 試験） 8
表 2.7.2-6 小児 2 型糖尿病患者（01-01 試験）及び成人 2 型糖尿病患者（TS071-02-2 試験）の被験者背景及び血漿中薬物動態パラメータ 10
表 2.7.2-7 最終モデル及びブートストラップ法による母集団薬物動態パラメータ推定値 11

図

図 2.7.2-1 血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（01-01 試験） 7

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）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
K_a	absorption rate constant	吸収速度定数
NC	not calculated	算出不可
Q/F	apparent clearance between central and peripheral compartments	中心コンパートメントと末梢コンパートメント間の見かけのクリアランス
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SD	standard deviation	標準偏差
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
V_1/F	apparent volume of distribution of central compartment	中心コンパートメントの見かけの分布容積
V_2/F	apparent volume of distribution of peripheral compartment	末梢コンパートメントの見かけの分布容積

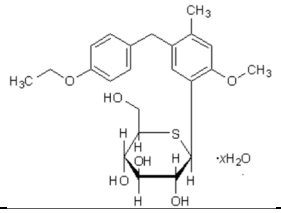
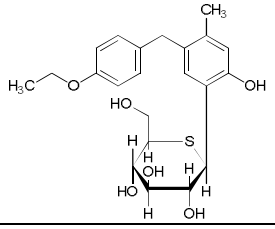
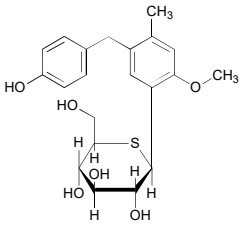
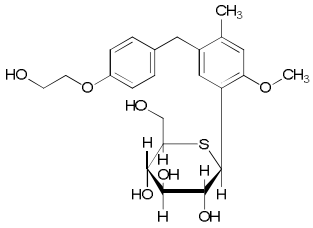
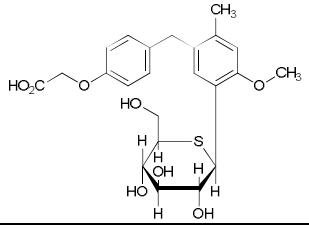
試験略名一覧

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）
TS071-02-2 試験	TS-071 の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（薬物動態および薬力学の検討）（TS071-02-2）

用語の定義

用語	定義
M1、M2、M3、M17	ルセオグリフロジンの代謝物
ルセオグリフロジン水和物	本剤の原薬名 濃度及び用量はルセオグリフロジン（無水物）換算量としている。
ルセオグリフロジン	原薬の無水物

化学構造式一覧

略号	一般名	化学構造式	由来
―	ルセオグリフロジン水和物		原薬
M1 （*O*-脱メチル体）	―		代謝物
M2 （*O*-脱エチル体）	―		代謝物
M3 （エチル基末端の水酸化体）	―		代謝物
M17 （カルボン酸体）	―		代謝物

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　臨床薬理試験

本申請に際し、新たに小児 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験を国内で実施した。本試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。

なお、小児以外の臨床薬理試験成績はルセフィ錠（2014 年 3 月承認）の初回申請時に評価資料として提出済みである。

表 2.7.2-1　臨床薬理試験一覧

試験略名（試験番号）	試験デザイン	対象	投与薬剤	薬物動態解析対象集団例数	投与期間	資料番号
小児臨床薬理試験（TS071ped-01-01）	非対照 非盲検 多施設共同 並行群間	小児 2 型糖尿病患者	本剤 1.25 mg	6 例	単回投与	5.3.4.2-1
			本剤 2.5 mg	6 例		
			本剤 5 mg	7 例		
			計	19 例		

2.7.2.1.2　母集団薬物動態解析

表 2.7.2-2 に示す統合データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。

表 2.7.2-2　母集団薬物動態解析一覧

概略	対象試験	資料番号
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	小児臨床薬理試験、小児第Ⅲ相試験、TS071-02-2 試験	5.3.3.5-1

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 小児 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験

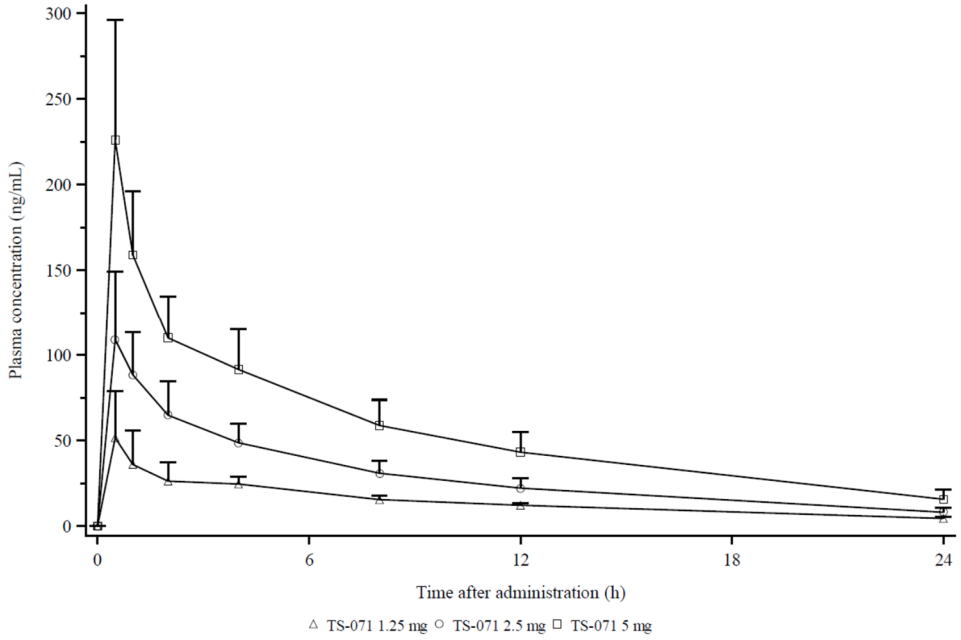
資料番号 5.3.4.2-1

小児 2 型糖尿病患者 19 例を対象に、本剤 1.25、2.5 又は 5 mg を単回投与（食直前）した際の安全性、薬物動態及び薬力学（尿糖排泄作用）を検討した。本剤を投与した全ての被験者が治験を完了し、中止例はなかった。

2.7.2.2.1.1 薬物動態

血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.2-1 に示す。本剤を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は用量に比例して上昇した。本剤 1.25、2.5 及び 5 mg 群のいずれにおいても、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、0.5 時間（t_{max}、中央値）に C_{max} に到達した。$t_{1/2}$（平均値、以下同様）は 7.89～8.78 時間を示し、各投与群で大きな違いはなかった（表 2.7.2-3）。本剤 1.25、2.5 及び 5 mg 群の C_{max} は、それぞれ 56.2、114 及び 226 ng/mL であり、$AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 399、787 及び 1500 h*ng/mL であった。

血漿中未変化体の C_{max}、AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$について、パワーモデルによる用量比例性の検討結果を表 2.7.2-4 に示す。本剤 1.25～5 mg での血漿中未変化体の C_{max}、AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$の回帰係数の点推定値（95%CI）は、それぞれ 1.00（0.72, 1.29）、0.96（0.76, 1.15）及び 0.94（0.75, 1.14）であり、いずれも用量比例性を示した。



（平均値±SD）

図 2.7.2-1　血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（01-01 試験）

（引用元：総括報告書 図 11-1）

表 2.7.2-3　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（01-01 試験）

用量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} a) (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (h*ng/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1.25	6	56.2 ± 17.3	0.500 (0.483, 4.00)	341 ± 59.7	399 ± 65.8	8.78 ± 1.47
2.5	6	114 ± 34.6	0.500 (0.467, 0.983)	692 ± 163	787 ± 193	7.89 ± 0.974
5	7	226 ± 70.0	0.500 (0.467, 1.00)	1300 ± 313	1500 ± 365	8.22 ± 1.49

平均値±SD

a)：中央値（最小値, 最大値）

（引用元：総括報告書 表 11-3）

表 2.7.2-4　血漿中未変化体の用量比例性（本剤 1.25～5 mg）（薬物動態解析対象集団）（01-01 試験）

薬物動態パラメータ	点推定値 a)	95%CI a)		評価
		下限	上限	
C_{max}	1.00	0.72	1.29	*
$AUC_{0\text{-}last}$	0.96	0.76	1.15	*
$AUC_{0\text{-}\infty}$	0.94	0.75	1.14	*

a)：各薬物動態パラメータの自然対数変換値での回帰係数

*：95%CI が 1 を含む

（引用元：総括報告書 表 11-8）

血漿中代謝物 M1、M2、M3 及び M17 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-5 に示す。血漿中代謝物濃度は、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} が最も高いのは 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　血漿中代謝物の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（01-01 試験）

代謝物	用量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
M1	1.25	-	NC	NC	NC	NC	NC
	2.5	5	0.412 ± 0.195	2.00 (0.967, 4.08)	5.98 ± 2.64	10.1 ± 2.16	17.2 ± 6.21
	5	7	0.352 ± 0.151	2.00 (0.983, 7.97)	4.81 ± 2.91	9.06 ± 3.40[b)]	15.0 ± 6.38[b)]
M2	1.25	6	1.87 ± 0.442	4.00 (0.967, 12.0)	34.1 ± 7.48	53.9 ± 8.67[c)]	16.5 ± 3.20[c)]
	2.5	6	4.55 ± 1.49	3.98 (1.95, 4.08)	80.3 ± 21.3	131 ± 36.3	16.7 ± 3.88
	5	7	8.91 ± 4.03	3.97 (0.983, 8.00)	152 ± 48.6	266 ± 36.1[c)]	16.4 ± 4.95[c)]
M3	1.25	6	0.341 ± 0.0974	0.734 (0.500, 4.00)	2.37 ± 0.549	5.54 ± 1.63[c)]	14.5 ± 6.82[c)]
	2.5	6	0.838 ± 0.666	0.742 (0.467, 1.00)	6.48 ± 4.62	9.19 ± 3.96	10.6 ± 3.94
	5	7	2.21 ± 2.42	1.00 (0.500, 1.05)	21.4 ± 16.5	25.9 ± 16.9	10.3 ± 2.59
M17	1.25	6	1.09 ± 0.192	5.98 (3.93, 12.0)	18.7 ± 3.66	NC	NC
	2.5	6	2.54 ± 1.43	3.98 (3.92, 4.08)	39.2 ± 19.3	52.7 ± 21.2	12.0 ± 3.19
	5	7	7.27 ± 7.92	3.97 (3.92, 8.00)	109 ± 96.5	167 ± 114[c)]	12.0 ± 4.02[c)]

平均値±SD
a)：中央値（最小値, 最大値）
b)：N=6
c)：N=5
（引用元：総括報告書 表 11-4～7）

2.7.2.2.1.2　　薬力学

本剤 1.25～5 mg を単回投与したときの投与前後 24 時間の尿糖排泄の変化量（平均値）は、48.68～67.19 g であり、いずれの用量でも本剤による尿糖排泄作用が確認された（総括報告書 表 11-9）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 内因性要因の影響

2.7.2.3.1.1 小児 2 型糖尿病患者と成人 2 型糖尿病患者の薬物動態の比較

小児（小児臨床薬理試験）及び成人 2 型糖尿病患者（TS071-02-2 試験）を対象とした臨床薬理試験の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2-6 に示す。本剤 2.5 及び 5 mg 単回投与時（食直前）の小児 2 型糖尿病患者と成人 2 型糖尿病患者の血漿中未変化体の C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ 並びに代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$に大きな違いは認められなかった。小児 2 型糖尿病患者と成人 2 型糖尿病患者の血漿中薬物動態パラメータは類似しており、薬物動態に大きな差はないと考えられた。

表 2.7.2-6　小児 2 型糖尿病患者（01-01 試験）及び成人 2 型糖尿病患者（TS071-02-2 試験）の被験者背景及び血漿中薬物動態パラメータ

		小児 2 型糖尿病患者		成人 2 型糖尿病患者 a)	
用量（mg）		2.5	5	2.5	5
例数		6	7	8	8
性別（例） 男性 女性		 2 4	 3 4	 8 0	 6 2
年齢（歳）		13.8 ± 2.3	14.6 ± 1.9	55.9 ± 8.8	57.6 ± 8.2
体重（kg）		69.40 ± 21.68	90.07 ± 31.46	68.00 ± 7.90	71.80 ± 9.59
BMI		26.83 ± 5.84	34.49 ± 9.33	24.38 ± 3.35	26.13 ± 2.83
未変化体	C_{max}（ng/mL）	114 ± 34.6	226 ± 70.0	119 ± 27.0	243 ± 45.7
	t_{max} b)（h）	0.500 （0.467, 0.983）	0.500 （0.467, 1.00）	0.500 （0.500, 1.50）	0.500 （0.500, 1.00）
	$AUC_{0-\infty}$ （h*ng/mL）	787 ± 193	1500 ± 365	864 ± 132	1690 ± 271
	$t_{1/2}$（h）	7.89 ± 0.974	8.22 ± 1.49	9.24 ± 0.928	8.96 ± 1.11
M1	C_{max}（ng/mL）	0.412 ± 0.195 c)	0.352 ± 0.151	0.241 ± 0.106	0.435 ± 0.243
	$AUC_{0-\infty}$ （h*ng/mL）	10.1 ± 2.16 c)	9.06 ± 3.40 d)	4.56 ± 3.91 e)	9.73 ± 5.73
M2	C_{max}（ng/mL）	4.55 ± 1.49	8.91 ± 4.03	4.13 ± 0.554	8.90 ± 1.22 e)
	$AUC_{0-\infty}$ （h*ng/mL）	131 ± 36.3	266 ± 36.1 c)	140 ± 31.3	306 ± 63.8 e)
M3	C_{max}（ng/mL）	0.838 ± 0.666	2.21 ± 2.42	0.850 ± 0.261	2.33 ± 0.753
	$AUC_{0-\infty}$ （h*ng/mL）	9.19 ± 3.96	25.9 ± 16.9	11.7 ± 4.27	26.9 ± 5.09
M17	C_{max}（ng/mL）	2.54 ± 1.43	7.27 ± 7.92	2.62 ± 0.865	7.15 ± 1.17
	$AUC_{0-\infty}$ （h*ng/mL）	52.7 ± 21.2	167 ± 114 c)	59.7 ± 21.3	144 ± 29.7 e)

平均値±SD
a)：投与 1 日目のデータ
b)：中央値（最小値, 最大値）
c)：N=5
d)：N=6
e)：N=7
［引用元：総括報告書（01-01 試験）表 11-2～7、総括報告書（TS071-02-2 試験）Table 14-4、Table 14-10～14］

2.7.2.3.2　小児 2 型糖尿病患者及び成人 2 型糖尿病患者における母集団薬物動態解析

資料番号 5.3.3.5-1

小児 2 型糖尿病患者及び成人 2 型糖尿病患者から得られたデータを統合して母集団薬物動態モデルを構築し、本剤の薬物動態に影響する共変量を検討した。

本解析では小児臨床薬理試験、小児第Ⅲ相試験及び成人 2 型糖尿病患者を対象とした TS071-02-2 試験を対象とし、解析データセットには 98 例から得られた 1058 点の血漿中未変化体濃度が含まれた。

はじめに、各被験者において多時点の血漿中未変化体濃度を測定した試験（小児臨床薬理試験及び TS071-02-2 試験）を対象に基本モデルを検討した。その結果、本剤の薬物動態は一次吸収

過程及び 1 次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。K_a、CL/F、V_1/F 及び V_2/F の個体間変動は指数誤差モデル、個体内残差変動は比例誤差モデルを設定した。本モデルを基本モデルとし、対象とした 3 試験を用いて K_a の母集団平均値及び個体間変動を固定してパラメータを再推定した。

次に CL/F について共変量を組み入れた最終モデルの検討を実施した。CL/F の共変量候補として年齢、性別、体重、eGFR、ALT､総ビリルビン及びアルブミンについて検討した。V_1/F 及び V_2/F の共変量探索は基本モデルでの η-shrinkage がそれぞれ 43.0%及び 54.2%と高かったことから検討の対象外とした。Stepwise covariate modeling による共変量探索の結果、本剤の最終モデルには、CL/F に対して統計学的に有意な共変量としていずれの共変量候補も組み入れられず、基本モデルを最終モデルとした。最終モデル及びブートストラップ法による母集団薬物動態パラメータ推定値を表 2.7.2-7 に示す。ブートストラップ（試行回数：1000 回）の解析成功率は 99.6%と高く、各薬物動態パラメータの 95%信頼区間は最終モデルのパラメータ推定値を含む範囲で得られた。視覚的事後予測性能評価では、血漿中未変化体濃度の予測範囲は実測値と概ね重なった。

小児のデータを含む母集団薬物動態解析において、今回の検討に用いた被験者背景では、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、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。

表 2.7.2-7　最終モデル及びブートストラップ法による母集団薬物動態パラメータ推定値

薬物動態パラメータ	最終モデル			ブートストラップ	
	推定値	CV（%）	RSE（%）	中央値	95%CI
固定効果					
CL/F（L/h）	3.12	－	2.9	3.13	2.95, 3.30
V_1/F（L）	25.1	－	4.6	25.0	22.2, 27.1
Q/F（L/h）	2.60	－	21.7	2.59	1.85, 4.60
V_2/F（L）	18.0	－	6.8	18.0	16.0, 20.8
K_a（1/h）	4.81 FIX	－	－	－	－
個体間誤差					
$\omega_{CL/F}^2$	0.0608	25.0	32.7	0.0592	0.0304, 0.107
$\omega_{V1/F}^2$	0.0294	17.3	33.4	0.0285	0.0121, 0.0560
$\omega_{Q/F}^2$	－	－	－	－	－
$\omega_{V2/F}^2$	0.0284	17.0	30.2	0.0276	0.00785, 0.0457
ω_{Ka}^2	0.505 FIX	－	－	－	－
個体内誤差					
σ^2	0.0892	30.5	9.0	0.0888	0.0744, 0.106

［引用元：TS071 母集団薬物動態解析報告書 資料番号 5.3.3.5-1　Table 7.2.1-2］

2.7.2.4　特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。

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

2.7.3 臨床的有効性

大正製薬株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 背景 6
2.7.3.1.2 試験デザインの概略 8
2.7.3.1.3 有効性の評価方法 10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1 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） 11
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.3.3.1 試験対象集団 12
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 14
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 25
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 26
2.7.3.4.1 用法・用量 26
2.7.3.4.2 設定根拠 27
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 28
2.7.3.6 参考文献 28
2.7.3.7 付録 28

表

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧 7
表 2.7.3-2 有効性評価項目の概要（03-01 試験） 10
表 2.7.3-3 被験者の内訳：割付前（03-01 試験） 12
表 2.7.3-4 解析対象例数（03-01 試験） 12
表 2.7.3-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（03-01 試験） 13
表 2.7.3-6 治療期 I 終了時の本剤 2.5 mg 群の HbA1c 変化量（FAS）（03-01 試験） 14
表 2.7.3-7 治療期 I 終了時の HbA1c 変化量の群間比較（FAS）（03-01 試験） 16
表 2.7.3-8 12 週時の HbA1c 治療目標達成率（FAS）（03-01 試験） 16
表 2.7.3-9 全期間の HbA1c の推移（FAS）（03-01 試験） 18
表 2.7.3-10 全期間の HbA1c 治療目標達成率（FAS）（03-01 試験） 18
表 2.7.3-11 治療期 I 終了時の空腹時血糖値変化量の群間比較（FAS）（03-01 試験） 19
表 2.7.3-12 治療期 I 終了時の体重変化量の群間比較（FAS）（03-01 試験） 19
表 2.7.3-13 T/T 群での増量の有無別の治験終了時の HbA1c 変化量（FAS）（03-01 試験） 20
表 2.7.3-14 T/T 群の増量例での治験終了時の HbA1c 治療目標達成率（FAS）（03-01 試験） 20
表 2.7.3-15 全増量例での増量開始時からの HbA1c（%）変化量（FAS）（03-01 試験） 21
表 2.7.3-16 全増量例で増量後 HbA1c が低下した被験者割合（FAS）（03-01 試験） 22
表 2.7.3-17 各増量例の HbA1c 変化量 23

表 2.7.3-18　その他の有効性評価項目（治療期I終了時の変化量の群間比較）（FAS）（03-01 試験） 25
表 2.7.3-19　本剤 2.5 mg 群での部分集団別の治療期I終了時の HbA1c 変化量 26

図

図 2.7.3-1　治験デザイン（03-01 試験） 10
図 2.7.3-2　治療期 I の HbA1c の推移図（FAS）（03-01 試験） 15
図 2.7.3-3　全期間の HbA1c の推移図（FAS）（03-01 試験） 17
図 2.7.3-4　各増量例の増量開始時からの HbA1c 変化量の推移 24

略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（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
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
CPR	C-peptide immunoreactivity	C-ペプチド
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
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GAD	glutamic acid decarboxylase	グルタミン酸脱炭酸酵素
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	high density lipoprotein	高密度リポ蛋白質
HOMA-R	homeostasis model assessment for insulin resistance	HOMA-R 指数
HOMA-β	homeostasis model assessment for beta cell function	HOMA-β 指数
IA-2	insulinoma-associated protein-2	-
LDL	low density lipoprotein	低密度リポ蛋白質
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	全米グリコヘモグロビン標準化プログラム
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SGLT2	sodium-dependent glucose cotransporter 2	ナトリウム-グルコース共輸送体 2
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
ZnT-8	zinc transporter 8	亜鉛輸送担体 8

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）
TS071-02-2 試験	TS-071 の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（薬物動態および薬力学の検討）（TS071-02-2）

用語の定義

用語	定義
開始時 （ベースライン）	治験薬初回投与以前に行われ、それに最も近い評価・観察・検査の実施時期
観察期	来院 1（−4 週）の検査・観察から二重盲検用治験薬を最初に服用するまでの期間
治療期 I	二重盲検期用の治験薬を最初に服用してから非盲検期用の治験薬を最初に服用する前又は中止時までの期間
治療期 II	非盲検期用の治験薬を最初に服用してから来院 12（52 週）又は中止時までの期間
血清クレアチニン 基準値	【男性】 $-1.259X^5+7.815X^4-18.57X^3+21.39X^2-11.71X+2.628$ 【女性】 $-4.536X^5+27.16X^4-63.47X^3+72.43X^2-40.06X+8.778$ X には身長（m）を入れる
全期間	特に定める場合を除き、治療期 I と治療期 II を合わせた期間
中間解析（1 回目）	2024 年 6 月 13 日（最後の被験者の治療期 I 終了時）をデータカットオフ日とした中間解析
中間解析（2 回目）	2024 年 12 月 16 日（最後の被験者の投与 28 週終了時）をデータカットオフ日とした中間解析
肥満度	100×（実測体重－標準体重）／標準体重
標準体重	中間解析（1 回目）時は標準体重①及び②を算出。中間解析（2 回目）時及び最終解析時は標準体重①を算出。 ①性別・身長別標準体重 ②性別・年齢別・身長別標準体重
薬剤群	【治験対象被験者、有効性及び安全性（有害事象を除く）】 ・ P/T 群：初回割付時にプラセボに割り付けられた被験者※（治療期 I 中止例は除く） ・ T/T 群：初回割付時に本剤 2.5 mg に割り付けられた被験者※ 【安全性（有害事象）】 ・ 本剤群※：P/T 群の治療期 I に発現した有害事象を除く 【データ一覧】 ・ P/T 群：初回割付時にプラセボに割り付けられた被験者※ ・ T/T 群：初回割付時に本剤 2.5 mg に割り付けられた被験者※ ただし、有害事象関連及び服薬状況一覧は、「プラセボ群」又は「2.5 mg 群」で表示する ※各群には、5 mg への増量を含む

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

本申請に際し、国内で小児 2 型糖尿病患者を対象として実施した小児第Ⅲ相試験 1 試験の有効性評価について記述する。

有効性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧

試験略名 試験番号 資料番号	試験の相 実施国	対象被験者	試験デザイン	治験薬の用法・用量 投与期間	主な有効性 評価項目	有効性解析対象集団 （FAS）
小児第Ⅲ相試験 TS071ped-03-01 5.3.5.1-1	第Ⅲ相 日本	一定の食事療法・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	無作為化、プラセボ対照二重盲検比較、長期投与、多施設共同	治療期Ⅰ（0～12 週）： 二重盲検下にて TS-071 錠 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（12～52 週）： 非盲検下にて TS-071 錠 2.5 mg 1 錠を 1 日 1 回、朝食前に経口投与した。 増量基準を満たした場合は、5 mg への増量を可とした。	HbA1c 空腹時血糖値 体重	治療期Ⅰ：48 例 ・　本剤 2.5 mg 群：31 例 ・　プラセボ群：17 例 全期間：48 例 ・　P/T 群：17 例 ・　T/T 群：31 例

2.7.3.1.2 試験デザインの概略

2.7.3.1.2.1 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）

小児第Ⅲ相試験は、一定の食事療法・運動療法で血糖コントロールが不十分な小児 2 型糖尿病患者を対象に、本剤又はプラセボを二重盲検下で 1 日 1 回、12 週間投与した際の有効性及び安全性を検討し、併せて、本剤を 52 週間投与した際の有効性及び安全性を検討する無作為化、プラセボ対照二重盲検比較、長期投与、多施設共同試験である。

主な選択基準は、同意取得時の年齢が 10 歳以上 18 歳未満で、治験責任医師又は治験分担医師によって 2 型糖尿病と診断され（診療区分：外来）、下記基準に該当する者とした。

- 2 型糖尿病に対する治療が以下のいずれかに該当する患者
  - 来院 1（−4 週）の 8 週間以上前から、一定の食事療法・運動療法（運動療法は実施可能な患者のみ必須）のみで治療中の患者
  - 来院 1（−4 週）の 8 週間以上前から、一定の食事療法・運動療法（運動療法は実施可能な患者のみ必須）に加え、承認用量の範囲内かつ一定用量のメトホルミン製剤単独で治療中の患者
- 来院 1（−4 週）に測定した HbA1c（NGSP 値）が 7.0%以上 12.0%以下の患者
- 来院 1（−4 週）前の 8 週間以内に測定した全ての HbA1c（NGSP 値）と、来院 1（−4 週）に測定した HbA1c の差が±1.0%以内の患者
- 来院 1（−4 週）に測定した空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上 250 mg/dL 未満の患者

主な除外基準を以下に示した。

- 2 型糖尿病以外の糖尿病（1 型糖尿病、2 型以外の特定の機序・疾患による糖尿病、単一遺伝子糖尿病、妊娠糖尿病）を合併する患者
- 膵島関連自己抗体（GAD 抗体、IA-2 抗体、ZnT-8 抗体、インスリン自己抗体）のいずれかが陽性の患者
- 血糖値に影響すると考えられる、糖尿病以外の内分泌疾患（甲状腺機能異常を伴う疾患など）又は遺伝的症候群（Down 症候群、Prader-Willi 症候群、Turner 症候群など）を有する患者
- 来院 1（−4 週）前 8 週間以内にメトホルミンを除く全ての糖尿病治療薬及び副腎皮質ステロイド薬（外用、点鼻、点眼などの局所投与を除く）の投与を受けた患者
- 糖尿病性ケトアシドーシスを同意取得前 1 年以内に複数回発現した患者
- 進行した糖尿病細小血管症（例：前増殖網膜症あるいは増殖網膜症、薬物治療を継続的に実施しているにもかかわらず症状のコントロールが不十分な糖尿病神経障害など）を合併する患者
- 糖尿病大血管症（脳血管障害、冠動脈疾患、末梢動脈疾患）を合併する又は既往を有する患者
- 尿路感染症又は生殖器感染症を合併している、又は繰り返し発現している患者

治験デザインを図 2.7.3-1 に示す。

治療期Ⅰ（0～12 週）では、二重盲検下にて TS-071 錠 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（12～52 週）では、非盲検下にて TS-071 錠 2.5 mg 1 錠を 1 日 1 回、朝食前に経口投与した。来院 8（24 週）、来院 9（28 週）又は来院 10（36 週）で下記に示す増量基準をいずれも満たした場合は、5 mg への増量を可とした。増量時は TS-071 錠 5 mg 1 錠を 1 日 1 回、朝食前に経口投与した。なお、5 mg への増量後に治験責任医師又は治験分担医師が安全性に問題があると判断した場合に限り 2.5 mg への減量を可とした。

＜増量基準＞

- 治験責任医師又は治験分担医師が増量を判断する来院の 1 回前及び 2 回前の来院で測定した HbA1c（NGSP 値）が、連続で 7.5%以上の場合
- 治験責任医師又は治験分担医師が増量しても安全性に問題ないと判断した場合

＜治験デザインの設定根拠＞

本治験は観察期及び治療期（治療期Ⅰ：二重盲検、治療期Ⅱ：非盲検）で構成された。観察期は、2 型糖尿病の治療及び症状が安定した患者を選択するために設定した。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た。また、評価者及び被験者による予見可能性を軽減し、試験結果にバイアスが生じることを回避するために二重盲検とした。

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た。なお、基礎治療として、メトホルミンの使用は可とするが、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。さらに本治験の目標被験者数を集積し、得られた結果を一般化するために多施設共同試験とした。

本 2.7.3 項では、申請時に 2024 年 6 月 13 日（最後の被験者の治療期Ⅰ終了時）及び 2024 年 12 月 16 日（最後の被験者の投与 28 週終了時）をデータカットオフ日として中間解析した成績を示し、申請後に全被験者の 52 週までのデータで最終解析した成績を示した。治療期Ⅰでの評価は中間解析（1 回目）のみで行い、全期間の評価は最終解析で行った。なお、本治験の検証の対象は治療期Ⅰ終了時であり、治療期Ⅰ終了時以降は非盲検非対照で長期投与したときの安全性及び有効性の確認を主要な評価とした。

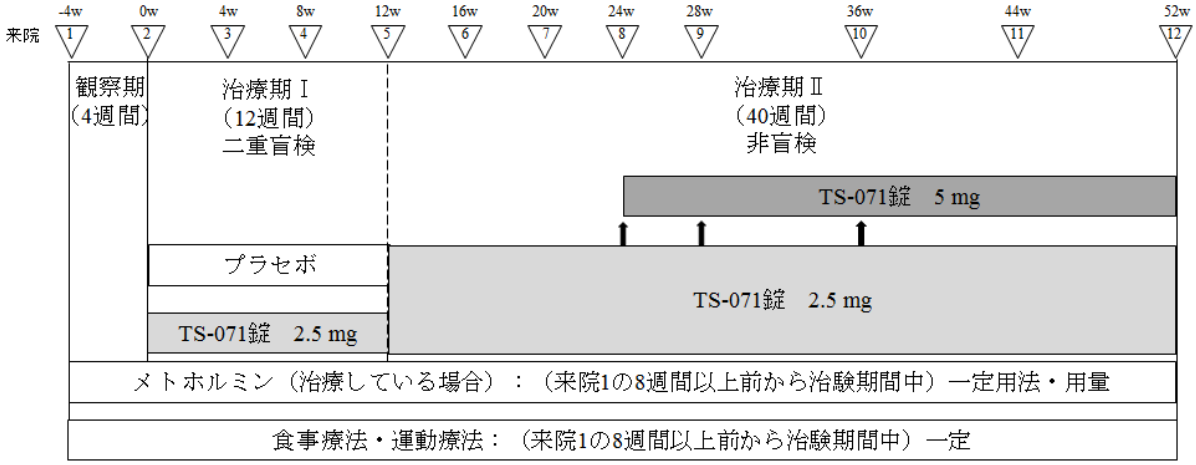


図 2.7.3-1　治験デザイン（03-01 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.3.1.3　有効性の評価方法

2.7.3.1.3.1　有効性評価項目

小児第Ⅲ相試験の有効性評価項目の概要を表 2.7.3-2 に示す。

表 2.7.3-2　有効性評価項目の概要（03-01 試験）

有効性評価項目	
主要評価項目	HbA1c（評価指標：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変化量）
副次評価項目	HbA1c（主要評価項目以外の評価指標）
	空腹時血糖値
	体重
その他の評価項目	グリコアルブミン
	空腹時血中インスリン
	血中 CPR
	空腹時血清脂質
	HOMA-R
	HOMA-β
	肥満度

2.7.3.1.3.2　有効性評価の設定根拠

小児第Ⅲ相試験の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 日付 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。

HbA1c は当該ガイドラインで経口血糖降下薬の血糖コントロール指標として最も推奨されているため、主要及び副次評価項目として設定した。

空腹時血糖値及び体重は、SGLT2 阻害薬の作用機序に基づき変動するパラメータであるため、副次評価項目として設定した。

その他の評価項目について、グリコアルブミンはHbA1cよりも短期間の血糖コントロール指標として有用であるため設定した。空腹時血中インスリン及び血中CPRはインスリン分泌への影響を、HOMA-Rはインスリン抵抗性を検討するために設定した。HOMA-βは膵β細胞機能評価指標として設定した。血清脂質は脂質代謝に対する影響を検討するため設定した。肥満度は小児の体重への影響を検討するために設定した。

2.7.3.1.3.3 統計解析手法

(1) 解析対象集団

小児第Ⅲ相試験の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。

(2) 解析方法

1） 主要評価項目

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。有効性を検証するための評価基準を「HbA1c変化量の両側95%CIの上限が0.00%未満」とした。

2） 副次評価項目及びその他の評価項目

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、推移図（折れ線グラフ、平均値±SE）を作成した。変化量について、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）。

HbA1cが6.5%未満及び7.0%未満に達した被験者、HbA1c変化量が−0.3%未満に達した被験者を薬剤群別に頻度集計を行った。

信頼係数は、特に定める場合を除いて95%（両側）とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 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）

小児第Ⅲ相試験では、一定の食事療法・運動療法で血糖コントロールが不十分な小児2型糖尿病患者を対象に、本剤又はプラセボを二重盲検下で1日1回、12週間投与した際の有効性及び安全性を検討し、併せて、本剤を52週間投与した際の有効性及び安全性を検討した。

治療期Ⅰでは49例（本剤2.5 mg群32例及びプラセボ群17例）のうち、治験実施計画書違反により治験薬投与前に治験を中止した本剤2.5 mg群1例を除く48例が治療期Ⅰを完了した。治療期Ⅱでは、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（以下、T/T群）31例及び治療期Ⅰでプラセボを投与され治療期Ⅱから本剤を投与された被験者（以下、P/T群）17例のうち、T/T群の3例が治験を中止した。

主要評価項目である本剤2.5 mg群での治療期Ⅰ終了時のHbA1c変化量［平均値（95%CI）］は−1.45（−1.78, −1.11）%であり、HbA1cの有意な低下を示し、有効性が検証された。HbA1cの有意な低下は4週時から認められ、12週時まで持続した。副次評価項目では、治療期Ⅰ終了時のHbA1c変化量の群間差の点推定値（95%CI）は−1.76（−2.49, −1.02）%であり、群間に有意差が認められた。

本剤 2.5 mg 群の治療期Ⅰ終了時の空腹時血糖値は開始時と比較して改善し、群間に有意差が認められた。本剤 2.5 mg 群の治療期Ⅰ終了時の体重は開始時から改善傾向を示したが、プラセボ群と同程度であった。全期間（治療期Ⅰ＋治療期Ⅱ）では、T/T 群の HbA1c は 4 週時から低下が認められ、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　全試験を通しての結果の比較と解析

小児第Ⅲ相試験の対象集団の結果を 2.7.3.3.1 項、有効性解析の結果を 2.7.3.3.2 項、部分集団解析の結果を 2.7.3.3.3 項に示す。

2.7.3.3.1　試験対象集団

小児第Ⅲ相試験の対象集団について、詳細を以下に示す。

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

割付前の被験者の内訳を表 2.7.3-3、各解析対象集団の解析対象例数を表 2.7.3-4 に示す。

本治験では、76 例の被験者の代諾者から同意を取得し、被験者本人からのアセント又は同意を取得した。このうち、27 例が組入れ基準不適格のため、治験薬割付前に中止となった。

治験薬が割り付けられた 49 例のうち、本剤 2.5 mg 群 1 例が治験実施計画書違反により治験薬投与開始前に治験を中止し、48 例を FAS に採用した。治療期Ⅰでプラセボを投与され治療期Ⅱから本剤を投与された被験者（プラセボ群又は P/T 群）は 17 例、治療期Ⅰ及び治療期Ⅱのいずれも本剤 2.5 mg を投与された被験者（本剤 2.5 mg 群又は T/T 群）は 31 例であった。このうち、治療期Ⅱで T/T 群の 3 例が治験を中止し、内訳は、有害事象が 2 例及びその他が 1 例（増量例）であった（総括報告書 Listing 16.2.4.1f、Listing 16.2.1f）。

治療期Ⅱに本剤を 5 mg に増量した被験者は P/T 群 3 例及び T/T 群 9 例であった（総括報告書 Listing 16.2.4.1f）。

表 2.7.3-3　被験者の内訳：割付前（03-01 試験）

	合計
同意取得例数	76
治験薬割付け	49 (64.5)
治験薬割付前の中止 組入れ基準不適格	27 (35.5) 27

( )：%
（引用元：総括報告書 表 10-1）

表 2.7.3-4　解析対象例数（03-01 試験）

治療期	治療期Ⅰ			全期間		
薬剤群	プラセボ	2.5 mg	合計	P/T	T/T	合計
割付例数	17	32	49	17	32	49
FAS	17 (100.0)	31 (96.9)	48 (98.0)	17 (100.0)	31 (96.9)	48 (98.0)
PPS	15 (88.2)	29 (90.6)	44 (89.8)	-	-	-
安全性解析対象集団	17 (100.0)	31 (96.9)	48 (98.0)	17 (100.0)	31 (96.9)	48 (98.0)

( )：%
（引用元：総括報告書 Table 15.2-1a、Table 15.2-1f、Table 15.2-2a、Table 15.3-1a、Table 15.3-1f）

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-5 に示す。

性別は、男性 15 例（31.3%）及び女性 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。

小児 2 型糖尿病患者は女性や肥満の割合が高く [1,2]、また HbA1c も本試験対象集団と同程度であったことを踏まえると、本試験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かった。

表 2.7.3-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（03-01 試験）

薬剤群		プラセボ	2.5 mg	合計
解析対象例数		17	31	48
性別	男	8 (47.1)	7 (22.6)	15 (31.3)
	女	9 (52.9)	24 (77.4)	33 (68.8)
年齢 (歳)	平均値±SD	14.3 ± 1.4	14.4 ± 1.8	14.3 ± 1.7
	中央値 (最小値, 最大値)	14.0 (12, 17)	14.0 (11, 17)	14.0 (11, 17)
体重 (kg)	平均値±SD	76.59 ± 20.69	73.53 ± 17.29	74.61 ± 18.41
	中央値 (最小値, 最大値)	77.20 (38.4, 110.4)	74.10 (36.2, 102.1)	75.00 (36.2, 110.4)
BMI	平均値±SD	29.61 ± 5.19	28.26 ± 5.49	28.74 ± 5.37
	中央値 (最小値, 最大値)	28.50 (22.0, 41.1)	27.70 (17.0, 40.4)	27.85 (17.0, 41.1)
肥満度 [a] (%)	平均値±SD	52.76 ± 22.58	42.35 ± 26.19	46.04 ± 25.24
	中央値 (最小値, 最大値)	45.80 (15.2, 104.2)	38.00 (−15.8, 100.8)	43.75 (−15.8, 104.2)
罹病期間 (年)	平均値±SD	1.71 ± 1.25	2.36 ± 1.81	2.13 ± 1.65
	中央値 (最小値, 最大値)	1.30 (0.3, 4.0)	1.50 (0.3, 6.3)	1.45 (0.3, 6.3)
合併症の有無	なし	2 (11.8)	4 (12.9)	6 (12.5)
	あり	15 (88.2)	27 (87.1)	42 (87.5)
合併症の分類［重複集計］	糖尿病性合併症 [b]	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.1)
	その他の合併症 [c]	11 (64.7)	18 (58.1)	29 (60.4)
糖尿病性合併症の分類［重複集計］	腎症	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.1)
	腎症以外の糖尿病性合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メトホルミン使用の有無	なし	6 (35.3)	9 (29.0)	15 (31.3)
	あり	11 (64.7)	22 (71.0)	33 (68.8)
HbA1c (%)	平均値±SD	9.01 ± 1.35	8.79 ± 1.04	8.87 ± 1.15
	中央値 (最小値, 最大値)	8.50 (7.2, 11.7)	8.70 (6.7, 11.1)	8.70 (6.7, 11.7)
空腹時血糖値 (mg/dL)	平均値±SD	190.9 ± 56.2	185.5 ± 42.6	187.4 ± 47.4
	中央値 (最小値, 最大値)	167.0 (123, 339)	175.0 (101, 262)	175.0 (101, 339)
eGFR (mL/min/1.73m^2)	平均値±SD	142.59 ± 34.07	142.22 ± 30.46	142.35 ± 31.42
	中央値 (最小値, 最大値)	143.40 (86.9, 234.1)	148.30 (85.5, 217.2)	147.60 (85.5, 234.1)
HOMA-R	平均値±SD	9.12 ± 3.80	8.89 ± 6.08	8.98 ± 5.34
	中央値 (最小値, 最大値)	8.10 (4.3, 14.8)	7.60 (0.6, 24.7)	7.95 (0.6, 24.7)

(　)：%

a：性別・身長別標準体重を用いて算出

b：網膜症、腎症、神経障害、冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患、足潰瘍・壊疽を集計

c：脂質代謝障害、肝・胆道系疾患、肥満を集計

（引用元：総括報告書 Table 15.2-3a、Table 15.2-3d、Table 15.2-4a）

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

小児第Ⅲ相試験の有効性の結果について、詳細を以下に示す。

2.7.3.3.2.1　HbA1c（治療期Ⅰ）

(1)　HbA1c 変化量

治療期Ⅰ終了時の本剤 2.5 mg 群の HbA1c 変化量を表 2.7.3-6 に示す。

治療期Ⅰ終了時の本剤 2.5 mg 群の HbA1c 変化量［平均値（95%CI）］は−1.45（−1.78, −1.11）%であり、HbA1c の有意な低下を示し、有効性が検証された。

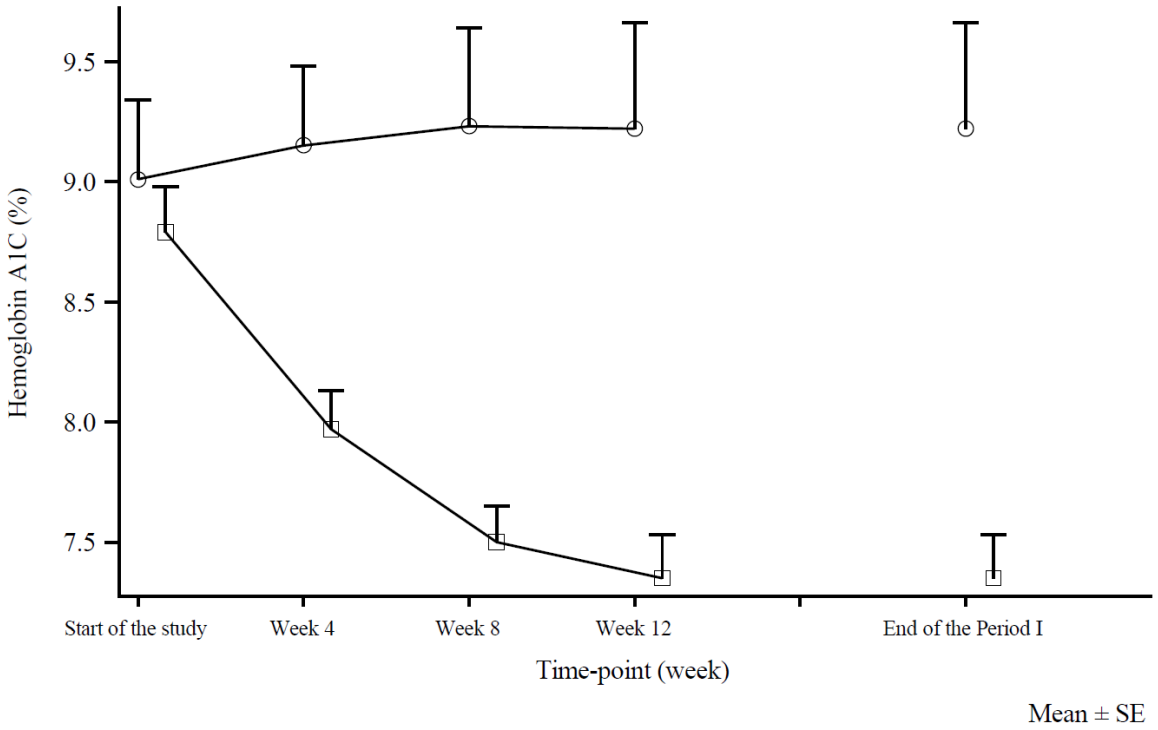
表 2.7.3-6　治療期Ⅰ終了時の本剤 2.5 mg 群の HbA1c 変化量（FAS）（03-01 試験）

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：総括報告書 表 11-6）

治療期Ⅰの各評価時期の HbA1c の値及び変化量の推移図を図 2.7.3-2 に、治療期Ⅰ終了時の HbA1c 変化量の群間比較を表 2.7.3-7 に示す。

本剤 2.5 mg 群では、4 週時から HbA1c の低下が認められ、12 週時まで経時的に低下した。一方、プラセボ群の HbA1c は、開始時から 12 週時までほとんど変化しなかった。治療期Ⅰ終了時の HbA1c 変化量の点推定値は、本剤 2.5 mg 群−1.48%及びプラセボ群 0.28%であった。群間差の点推定値（95% CI）は−1.76（−2.49, −1.02）%であり、群間に有意差が認められた。



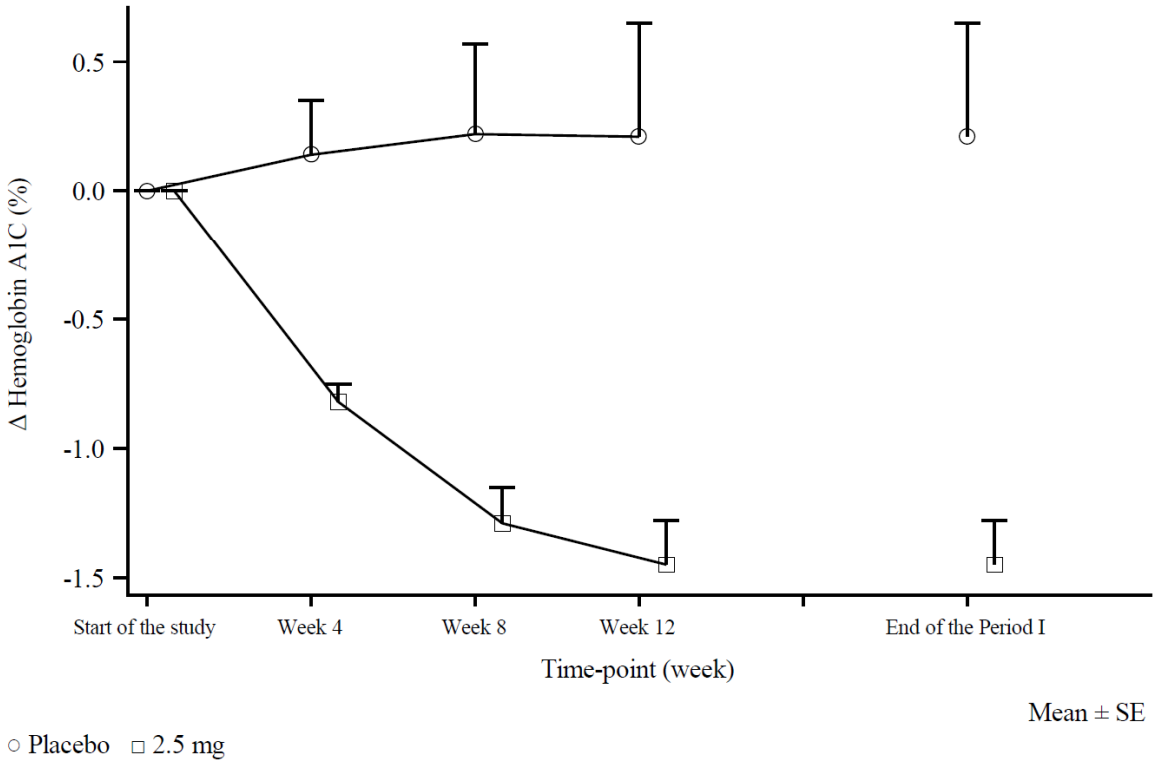


図 2.7.3-2　治療期 I の HbA1c の推移図（FAS）（03-01 試験）

（引用元：総括報告書 図 11-1）

表 2.7.3-7　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：総括報告書 表 11-7、表 11-8）

(2)　HbA1c 治療目標達成率

12 週時の HbA1c 治療目標達成率を表 2.7.3-8 に示す。

12 週時に HbA1c が 7.0%未満に達した被験者の割合は、本剤 2.5 mg 群 41.9%（13/31 例）であり、プラセボ群 11.8%（2/17 例）と比較して高かった。HbA1c が 6.5%未満に達した被験者の割合は、本剤 2.5 mg 群 6.5%（2/31 例）、プラセボ群 5.9%（1/17 例）であり、群間差はなく、本剤 2.5 mg 群の目標達成率が低かったのは、開始時の HbA1c（本剤 2.5 mg 群 8.79%、プラセボ群 9.01%）が高値であったことが影響したと考えられた（表 2.7.3-5）。

12 週時に HbA1c が改善（0.3%超の低下）した被験者の割合は本剤 2.5 mg 群 90.3%（28/31 例）であり、プラセボ群 29.4%（5/17 例）と比較して高かった。

表 2.7.3-8　12 週時の HbA1c 治療目標達成率（FAS）（03-01 試験）

HbA1c の治療目標値	薬剤群	解析対象例数	達成例数 (%)
7.0%未満	プラセボ	17	2 (11.8)
	2.5 mg	31	13 (41.9)
6.5%未満	プラセボ	17	1 (5.9)
	2.5 mg	31	2 (6.5)
変化量−0.3%未満	プラセボ	17	5 (29.4)
	2.5 mg	31	28 (90.3)

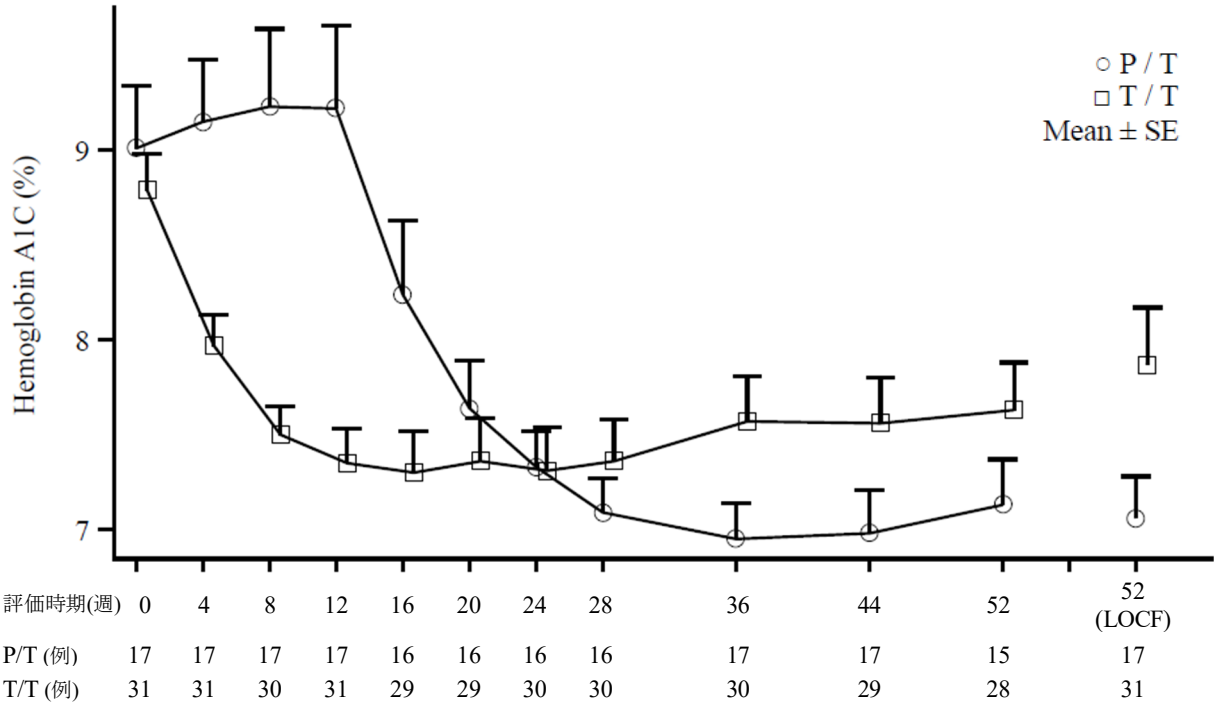
（引用元：総括報告書 表 11-9、表 11-10）

2.7.3.3.2.2　HbA1c（全期間）

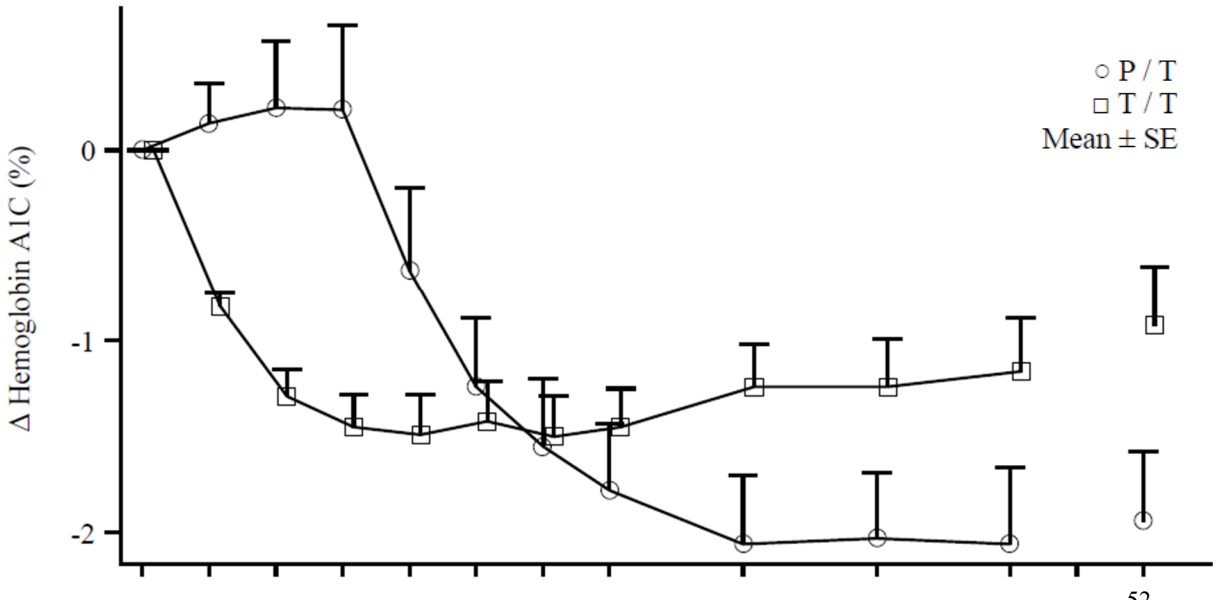
(1)　HbA1c 変化量

全期間の各評価時期の HbA1c の値及び変化量の推移を図 2.7.3-3 及び表 2.7.3-9 に示す。

T/T 群では、4 週時から HbA1c の低下が認められ、16 週時まで経時的に低下した後、28 週時までほぼ横ばいで推移し、36 週時にわずかに上昇したが、その後は 52 週時までほぼ横ばいで推移した。52 週時の HbA1c 変化量（平均値）は−1.16%であった。また、治験終了時の HbA1c 変化量は−0.92%であり、本剤投与による HbA1c の低下作用は長期間持続することが示された。



評価時期(週)	0	4	8	12	16	20	24	28	36	44	52	52 (LOCF)
P/T (例)	17	17	17	17	16	16	16	16	17	17	15	17
T/T (例)	31	31	30	31	29	29	30	30	30	29	28	31



評価時期(週)	0	4	8	12	16	20	24	28	36	44	52	52 (LOCF)
P/T (例)	17	17	17	17	16	16	16	16	17	17	15	17
T/T (例)	31	31	30	31	29	29	30	30	30	29	28	31

図 2.7.3-3　全期間の HbA1c の推移図（FAS）（03-01 試験）

（引用元：総括報告書 Figure 15.2-1f、Table 15.2-10f）

表 2.7.3-9　全期間の HbA1c の推移（FAS）（03-01 試験）

評価時期	例数	T/T 群	
		HbA1c (%)	
		測定値	開始時からの変化量
		平均値±SD	平均値±SD
開始時	31	8.79 ± 1.04	-
4 週	31	7.97 ± 0.89	−0.82 ± 0.38
8 週	30	7.50 ± 0.81	−1.29 ± 0.75
12 週	31	7.35 ± 0.98	−1.45 ± 0.92
16 週	29	7.30 ± 1.16	−1.49 ± 1.11
20 週	29	7.36 ± 1.24	−1.42 ± 1.12
24 週	30	7.31 ± 1.25	−1.50 ± 1.14
28 週	30	7.36 ± 1.19	−1.45 ± 1.09
36 週	30	7.57 ± 1.31	−1.24 ± 1.22
44 週	29	7.56 ± 1.29	−1.24 ± 1.34
52 週	28	7.63 ± 1.34	−1.16 ± 1.49
治験終了	31	7.87 ± 1.68	−0.92 ± 1.74

（引用元：総括報告書 表 11-17）

(2)　HbA1c 治療目標達成率

全期間の HbA1c 治療目標達成率を表 2.7.3-10 に示す。

T/T 群で HbA1c が 7.0%未満に達した被験者の割合は、12 週時 41.9%（13/31 例）、24 週時 46.7%（14/30 例）及び 52 週時 32.1%（9/28 例）であり、HbA1c が 6.5%未満に達した被験者の割合は、12 週時 6.5%（2/31 例）、24 週時 23.3%（7/30 例）及び 52 週時 17.9%（5/28 例）であった。

T/T 群で HbA1c が改善（0.3%超の低下）した被験者の割合は、12 週時 90.3%（28/31 例）、24 週時 86.7%（26/30 例）及び 52 週時 67.9%（19/28 例）であった。

表 2.7.3-10　全期間の HbA1c 治療目標達成率（FAS）（03-01 試験）

HbA1c の治療目標値	T/T 群		
	評価時期	解析対象例数	達成例数 (%)
7.0%未満	12 週	31	13 (41.9)
	24 週	30	14 (46.7)
	52 週	28	9 (32.1)
6.5%未満	12 週	31	2 (6.5)
	24 週	30	7 (23.3)
	52 週	28	5 (17.9)
変化量−0.3%未満	12 週	31	28 (90.3)
	24 週	30	26 (86.7)
	52 週	28	19 (67.9)

（引用元：総括報告書 表 11-18、表 11-19）

2.7.3.3.2.3　空腹時血糖値

本剤 2.5 mg 群では 12 週時の空腹時血糖値は開始時より低下し、プラセボ群でも 12 週時の空腹時血糖値は開始時よりわずかに低下した（総括報告書 図 11-2）。

治療期 I 終了時の空腹時血糖値変化量の群間比較を表 2.7.3-11 に示す。

治療期 I 終了時の空腹時血糖値変化量の点推定値は、本剤 2.5 mg 群−54.3 mg/dL 及びプラセボ群−9.9 mg/dL であった。群間差の点推定値（95%CI）は−44.3（−67.3, −21.4）mg/dL であり、空腹時血糖値は、群間に有意差が認められた。

表 2.7.3-11　治療期 I 終了時の空腹時血糖値変化量の群間比較（FAS）（03-01 試験）

薬剤群	例数	空腹時血糖値 (mg/dL)					
		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	190.9 ± 56.2	178.5 ± 52.8	−9.9	[−28.4, 8.5]	-	-
2.5 mg	31	185.5 ± 42.6	132.6 ± 30.9	−54.3	[−67.9, −40.6]	−44.3	[−67.3, −21.4]

点推定値：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-11、表 11-12）

2.7.3.3.2.4　体重

本剤 2.5 mg 群では 4 週時から体重にわずかな低下が認められ、12 週時まで持続した。プラセボ群では、開始時から 12 週時まで体重はほとんど変化しなかった（総括報告書 図 11-3）。

治療期 I 終了時の体重変化量の群間比較を表 2.7.3-12 に示す。

治療期 I 終了時の体重変化量の点推定値は、本剤 2.5 mg 群−0.96 kg、プラセボ群−0.51 kg であった。群間差の点推定値（95%CI）は−0.44（−1.73, 0.84）kg であった。

表 2.7.3-12　治療期 I 終了時の体重変化量の群間比較（FAS）（03-01 試験）

薬剤群	例数	体重 (kg)					
		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	76.59 ± 20.69	76.05 ± 21.01	−0.51	[−1.55, 0.52]	-	-
2.5 mg	31	73.53 ± 17.29	72.58 ± 16.95	−0.96	[−1.72, −0.19]	−0.44	[−1.73, 0.84]

点推定値：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-13、表 11-14）

2.7.3.3.2.5　増量効果の検討

(1)　T/T 群の増量例での検討

小児第Ⅲ相試験では、増量基準を設けて、治療期Ⅱに本剤を 5 mg に増量したときの有効性を T/T 群を対象として評価した。増量基準については 2.7.3.1.2.1 項を参照のこと。

治験終了時の HbA1c 変化量を増量の有無別に表 2.7.3-13 に示す。また、増量例での治験終了時の HbA1c 治療目標達成率を表 2.7.3-14 に示す。

FAS の T/T 群 31 例のうち、治療期Ⅱに本剤 5 mg に増量した被験者（増量例）は 9 例、増量しなかった被験者（非増量例）は 22 例であった。

開始時の HbA1c（平均値、以下同様）は、増量例 9.64%及び非増量例 8.45%であり、増量例で高かった。治験終了時の開始時からの HbA1c 変化量は、増量例−1.26%及び非増量例−0.79%であり、非増量例より増量例で HbA1c が大きく低下した。

増量例 9 例のうち、治験終了時に HbA1c が 7.0%未満に達したのは 1 例であり、治験終了時に HbA1c が 6.5%未満に達した被験者は認められなかった。治験終了時に HbA1c 変化量が 0.0%未満に達した被験者は 7 例（77.8%）及び−0.3%未満に達した被験者は 6 例（66.7%）であり、増量した多くの被験者で HbA1c の改善が認められた。

表 2.7.3-13　T/T 群での増量の有無別の治験終了時の HbA1c 変化量（FAS）（03-01 試験）

因子	分類	例数	HbA1c (%)		
			開始時 測定値	治験終了時 測定値	治験終了時 開始時からの変化量
			平均値±SD	平均値±SD	平均値±SD
投与量	増量あり	9	9.64 ± 0.89	8.39 ± 1.68	−1.26 ± 2.10
	増量なし	22	8.45 ± 0.89	7.66 ± 1.68	−0.79 ± 1.61

（引用元：総括報告書 表 11-22）

表 2.7.3-14　T/T 群の増量例での治験終了時の HbA1c 治療目標達成率（FAS）（03-01 試験）

HbA1c の治療目標値	解析対象例数	達成例数 (%)
7.0%未満	9	1 (11.1)
6.5%未満	0	0 (0.0)
変化量 0.0%未満	9	7 (77.8)
変化量−0.3%未満	9	6 (66.7)

（引用元：総括報告書 表 11-23、表 11-24）

(2)　全増量例での検討

1)　増量後の HbA1c 変化量

本剤 2.5 mg から 5 mg へ増量した全ての被験者について、増量開始時からの HbA1c 変化量を表 2.7.3-15 に示す。また、増量後 HbA1c が低下した被験者割合を表 2.7.3-16 に示す。

本剤 5 mg へ増量した被験者は 48 例中 12 例であり、増量後に本剤 2.5 mg へ減量した被験者はいなかった。

増量開始時からの HbA1c 変化量（平均値、以下同様）は増量後 12 又は 16 週時及び投与終了時のいずれも全体で−0.28%であった。

増量開始後の HbA1c が 0.3%以上低下した被験者の割合は、増量後 12 又は 16 週時及び投与終了時のいずれも全体で 33.3%（4/12 例）であった。一部の被験者で増量効果が認められた。

表 2.7.3-15　全増量例での増量開始時からの HbA1c（%）変化量（FAS）（03-01 試験）

薬剤群		増量後経過時点	例数	平均値±SD	中央値(最小値, 最大値)
全体	測定値	増量開始時	12	8.70 ± 1.11	8.50 (7.3, 11.1)
		増量 4, 8 週後	12	8.43 ± 1.13	8.05 (7.1, 11.1)
		増量 12, 16 週後	12	8.43 ± 1.27	8.25 (6.7, 11.2)
		増量 20, 24 週後	8	8.28 ± 1.02	8.10 (7.1, 9.6)
		増量 28 週後	6	8.52 ± 1.39	8.00 (7.3, 10.7)
		投与終了時	12	8.42 ± 1.46	7.85 (6.7, 11.2)
	変化量	増量 4, 8 週後	12	−0.27 ± 0.48	−0.10 (−1.4, 0.2)
		増量 12, 16 週後	12	−0.28 ± 1.02	0.05 (−2.4, 1.0)
		増量 20, 24 週後	8	−0.28 ± 0.86	−0.05 (−2.3, 0.6)
		増量 28 週後	6	−0.23 ± 0.98	−0.10 (−2.0, 1.0)
		投与終了時	12	−0.28 ± 0.98	−0.10 (−2.4, 1.0)
T/T	測定値	増量開始時	9	8.86 ± 1.24	9.10 (7.3, 11.1)
		増量 4, 8 週後	9	8.51 ± 1.30	8.00 (7.1, 11.1)
		増量 12, 16 週後	9	8.38 ± 1.46	7.70 (6.7, 11.2)
		増量 20, 24 週後	6	8.10 ± 1.12	7.70 (7.1, 9.6)
		増量 28 週後	5	8.56 ± 1.55	7.70 (7.3, 10.7)
		投与終了時	9	8.39 ± 1.68	7.70 (6.7, 11.2)
	変化量	増量 4, 8 週後	9	−0.34 ± 0.52	−0.20 (−1.4, 0.2)
		増量 12, 16 週後	9	−0.48 ± 1.11	−0.10 (−2.4, 1.0)
		増量 20, 24 週後	6	−0.47 ± 0.90	−0.15 (−2.3, 0.0)
		増量 28 週後	5	−0.26 ± 1.09	−0.10 (−2.0, 1.0)
		投与終了時	9	−0.47 ± 1.07	−0.20 (−2.4, 1.0)
P/T	測定値	増量開始時	3	8.23 ± 0.47	8.40 (7.7, 8.6)
		増量 4, 8 週後	3	8.20 ± 0.46	8.10 (7.8, 8.7)
		増量 12, 16 週後	3	8.57 ± 0.60	8.50 (8.0, 9.2)
		増量 20, 24 週後	2	NC	NC (8.4, 9.2)
		増量 28 週後	1	NC	NC (8.3, 8.3)
		投与終了時	3	8.50 ± 0.62	8.30 (8.0, 9.2)
	変化量	増量 4, 8 週後	3	−0.03 ± 0.23	0.10 (−0.3, 0.1)
		増量 12, 16 週後	3	0.33 ± 0.25	0.30 (0.1, 0.6)
		増量 20, 24 週後	2	NC	NC (0.0, 0.6)
		増量 28 週後	1	NC	NC (−0.1, −0.1)
		投与終了時	3	0.27 ± 0.35	0.30 (−0.1, 0.6)

NC：該当被験者が 2 例以下の場合、平均値、SD、中央値は算出しなかった。
（引用元：総括報告書 表 11-25）

表 2.7.3-16　全増量例で増量後 HbA1c が低下した被験者割合（FAS）（03-01 試験）

薬剤群	増量後経過時点	例数	HbA1c 変化量の達成例数 (%)	
			−0.3%以下	0.0%未満
全体	増量 4, 8 週後	12	5 (41.7)	6 (50.0)
	増量 12, 16 週後	12	4 (33.3)	5 (41.7)
	増量 20, 24 週後	8	1 (12.5)	4 (50.0)
	増量 28 週後	6	2 (33.3)	4 (66.7)
	投与終了時	12	4 (33.3)	7 (58.3)
T/T	増量 4, 8 週後	9	4 (44.4)	5 (55.6)
	増量 12, 16 週後	9	4 (44.4)	5 (55.6)
	増量 20, 24 週後	6	1 (16.7)	4 (66.7)
	増量 28 週後	5	2 (40.0)	3 (60.0)
	投与終了時	9	4 (44.4)	6 (66.7)
P/T	増量 4, 8 週後	3	1 (33.3)	1 (33.3)
	増量 12, 16 週後	3	0	0
	増量 20, 24 週後	2	0	0
	増量 28 週後	1	0	1 (100.0)
	投与終了時	3	0	1 (33.3)

（引用元：総括報告書 表 11-26）

2）　個々の HbA1c 変化量

各増量例の HbA1c 変化量を表 2.7.3-17 に、増量開始時からの HbA1c 変化量の推移図を図 2.7.3-4 に示す。

本剤 5 mg へ増量した被験者 12 例中 4 例（[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）で増量開始時よりも投与終了時に HbA1c が 0.3～2.4%低下し、増量効果を認めた。当該 4 例中 2 例では食事又は運動療法で、増量後に不遵守が認められたが、増量前にも不遵守が認められていることから、いずれも増量前後で生活習慣に大きな変化は認められなかった。

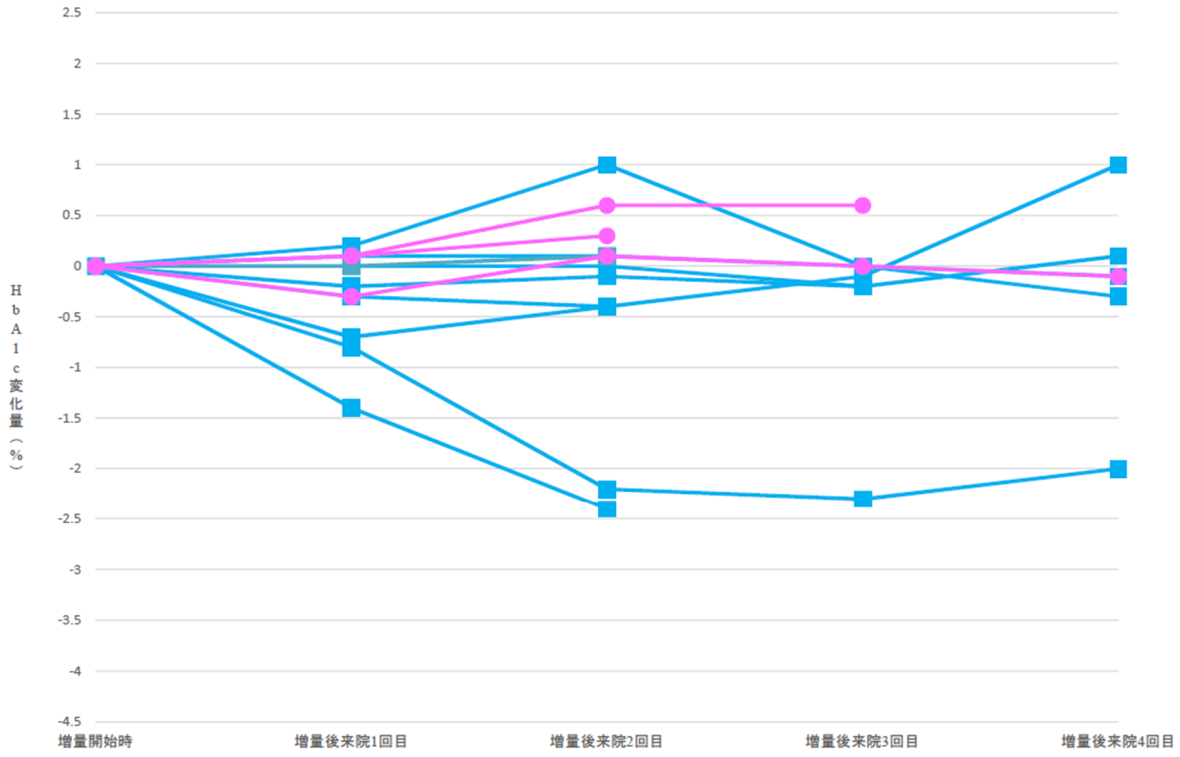
増量後の HbA1c が不変（投与終了時の増量開始後からの HbA1c 変化量：−0.2～0.2%）であった症例は 5 例（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）であった。不変であった理由として、増量開始時の HbA1c が目標とする 7.0%に近い 7.3%まで低下していたこと（[redacted]）、増量開始後に運動療法の不遵守があり、有効性評価に影響する要因があったこと（[redacted]）、本剤 2.5 mg 投与で増量開始時には既に HbA1c が 1.0%以上低下していたため、本剤 5 mg 増量後の増量効果は限定的であったこと（[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）があり、これらの理由を 1 つ又は複合して持つ症例が認められた。また、1 例（[redacted]）では本剤 2.5 mg 投与開始後も HbA1c は上昇し続け、増量開始時には 11.1%となり、増量後は HbA1c の上昇は認められなかったが、高値であるため、治験を中止した。

増量後に HbA1c が 0.3%以上上昇した 3 例（[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）では、いずれも増量開始後に食事又は運動療法の不遵守の期間が認められ、増量効果の有効性評価に影響する要因があった。

表 2.7.3-17　各増量例の HbA1c 変化量

薬剤群	被験者識別コード	年齢(性別)	BMI(肥満度%)	Met併用(用量)	治験薬投与開始からの HbA1c 変化量（%）（増量開始からの HbA1c 変化量（%）） 開始時 BL	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	36 週	44 週	52 週	増量開始からの HbA1c 変化量（%） 増量開始時 BL	投与終了時
T/T	[redacted]	1[redacted]歳(女性)	31.8 (56.5)	なし	10.7	-1.0	-2.0	-2.5	-2.6	-2.3	-2.3	-2.3	-1.6 (0.0)	-3.0 (-1.4)	-4.0 (-2.4)	9.1	-2.4
T/T	[redacted]	1[redacted]歳(男性)	29.9 (47.8)	あり (1000)	11.1	-1.5	-2.7	-2.3	-1.4	-0.9	-1.7 (0.0)	-2.5 (-0.8)	-3.9 (-2.2)	-4.0 (-2.3)	-3.7 (-2.0)	9.4	-2.0
T/T	[redacted]	1[redacted]歳(女性)	30.3 (51.8)	あり (1000)	10.2	-1.5	-2.5	-2.9	-2.9	-3.0	-2.5	-2.1	-2.1 (0.0)	-2.8 (-0.7)	-2.5 (-0.4)	8.1	-0.4
T/T	[redacted]	1[redacted]歳(女性)	27.8 (38.0)	なし	9.0	-0.7	-1.0	-1.2	-1.2	-1.2	-1.4 (0.0)	-1.3 (0.1)	-1.3 (0.1)	-1.4 (0.0)	-1.7 (-0.3)	7.6	-0.3
T/T	[redacted]	1[redacted]歳(女性)	34.5 (80.4)	あり (1000)	8.3	-0.3	-1.0	-1.2	-1.1	-0.8	-0.7	-1.0 (0.0)	-1.2 (-0.2)	-1.1 (-0.1)	-1.2 (-0.2)	7.3	-0.2
T/T	[redacted]	1[redacted]歳(女性)	37.2 (85.6)	あり (500)	9.3	-1.0	-1.6	-1.2	-1.0	-1.1	-1.5 (0.0)	-1.3 (0.2)	-0.5 (1.0)	-1.5 (0.0)	-1.6 (-0.1)	7.8	-0.1
P/T	[redacted]	1[redacted]歳(男性)	32.4 (58.7)	なし	11.7	-0.1	0.0	0.0	-1.3	-2.7	-3.3 (0.0)	-3.6 (-0.3)	-3.2 (0.1)	-3.3 (0.0)	-3.4 (-0.1)	8.4	-0.1
T/T	[redacted]	1[redacted]歳(男性)	17.1 (-3.0)	あり (1500)	9.8	-0.9	-1.2	-0.9	-0.6	-0.4	-0.2 (0.0)	-0.2 (0.0)	-0.2 (0.0)	-0.4 (-0.2)	-0.1 (0.1)	9.6	0.1
T/T	[redacted]	1[redacted]歳(女性)	30.3 (60.0)	あり (2250)	9.0	0.0	0.3	0.6	1.1	1.8	2.1 (0.0)	2.1 (0.0)	2.2 (0.1)	中止		11.1	0.1
P/T	[redacted]	1[redacted]歳(女性)	41.1 (104.2)	なし	7.6	0.0	0.3	0.5	-0.1	-0.2	0.2	0.8	0.1 (0.0)	0.2 (0.1)	0.4 (0.3)	7.7	0.3
P/T	[redacted]	1[redacted]歳(女性)	26.9 (44.3)	あり (1500)	9.6	1.2	1.8	1.3	0.0	-0.8	-0.6	-1.0 (0.0)	-0.9 (0.1)	-0.4 (0.6)	-0.4 (0.6)	8.6	0.6
T/T	[redacted]	1[redacted]歳(女性)	27.1 (35.8)	あり (2000)	9.4	-0.8	-0.3	0.7	0.7	0.1	0.3 (0.0)	0.0 (-0.3)	-0.1 (-0.4)	0.2 (-0.1)	1.3 (1.0)	9.7	1.0

□：食事療法に不遵守あり
□：運動療法に不遵守あり
□：食事療法、運動療法ともに不遵守あり
Met：メトホルミン（単位：mg/日）、BL：ベースライン
（引用元：総括報告書 表 11-27）



●：P/T 群、■：T/T 群
増量後来院 1 回目：増量 4 又は 8 週後、増量後来院 2 回目：増量 12 又は 16 週後、
増量後来院 3 回目：増量 20 又は 24 週後、増量後来院 4 回目：増量 28 週後

図 2.7.3-4　各増量例の増量開始時からの HbA1c 変化量の推移

（引用元：総括報告書 図 11-6）

3）　体重

本剤 5 mg へ増量後に体重の減少が認められ、投与終了時まで維持した被験者は 12 例中 5 例であり、一部の被験者で体重の減少が認められた（総括報告書 図 11-7）。

2.7.3.3.2.6　　その他の評価項目

その他の有効性の評価項目として、グリコアルブミン、空腹時血中インスリン、血中 CPR、空腹時血清脂質（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪）、HOMA-R、HOMA-β 及び肥満度を評価した。

治療期 I 終了時の各評価項目の変化量の群間比較を表 2.7.3-18 に示す。

本剤 2.5 mg 群の値が開始時と比較して改善し、群間に有意差が認められた項目はグリコアルブミン及び HOMA-R であった。治療期 I 終了時のグリコアルブミン変化量の点推定値は、本剤 2.5 mg 群−4.64%及びプラセボ群 0.11%であり、群間差の点推定値（95%CI）は−4.74（−6.99, −2.49）%であった。治療期 I 終了時の HOMA-R 変化量の点推定値は、本剤 2.5 mg 群−3.52 及びプラセボ群−1.20 であり、群間差の点推定値（95%CI）は−2.32（−4.10, −0.53）であった。

空腹時血中インスリン及び HOMA-β では、本剤 2.5 mg 群の値は開始時から改善傾向を示したが、その程度はプラセボ群と同程度であった。血中 CPR、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪及び肥満度では、本剤 2.5 mg 群の値は開始時からほとんど変

化しなかった又は変動に一定の傾向が認められず、プラセボ群の変化又は変動も同様であった（総括報告書 表 11-15）。

表 2.7.3-18 その他の有効性評価項目（治療期 I 終了時の変化量の群間比較）（FAS）
（03-01 試験）

薬剤群	例数	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
グリコアルブミン (%)							
プラセボ	17	20.82 ± 4.23	20.69 ± 5.60	0.11	[−1.69, 1.91]	-	-
2.5 mg	31	19.87 ± 3.48	15.36 ± 3.36	−4.64	[−5.97, −3.30]	−4.74	[−6.99, −2.49]
空腹時血中インスリン (μU/mL)							
プラセボ	17	20.35 ± 9.47	17.86 ± 11.70	−2.31	[−5.27, 0.65]	-	-
2.5 mg	31	19.03 ± 12.74	16.52 ± 10.24	−2.60	[−4.79, −0.41]	−0.29	[−3.98, 3.39]
血中 CPR (ng/mL)							
プラセボ	17	3.39 ± 0.85	3.07 ± 1.08	−0.34	[−0.66, −0.02]	-	-
2.5 mg	31	3.59 ± 1.51	3.31 ± 1.46	−0.27	[−0.51, −0.03]	0.07	[−0.33, 0.47]
総コレステロール (mg/dL)							
プラセボ	17	200.4 ± 40.1	192.5 ± 36.2	−6.9	[−17.1, 3.3]	-	-
2.5 mg	31	188.5 ± 38.8	194.9 ± 41.7	5.9	[−1.6, 13.4]	12.8	[0.1, 25.5]
LDL コレステロール (mg/dL)							
プラセボ	17	129.2 ± 37.3	126.2 ± 35.0	−2.7	[−11.0, 5.6]	-	-
2.5 mg	31	124.2 ± 32.4	129.0 ± 35.6	4.7	[−1.5, 10.8]	7.4	[−2.9, 17.7]
HDL コレステロール (mg/dL)							
プラセボ	17	51.2 ± 10.5	48.4 ± 8.2	−2.7	[−5.6, 0.2]	-	-
2.5 mg	31	48.8 ± 14.8	51.1 ± 15.3	2.2	[0.1, 4.4]	4.9	[1.3, 8.6]
中性脂肪 (mg/dL)							
プラセボ	17	142.6 ± 82.2	143.8 ± 67.1	2.6	[−30.3, 35.5]	-	-
2.5 mg	31	134.4 ± 67.1	125.6 ± 93.8	−9.6	[−33.9, 14.8]	−12.2	[−53.1, 28.8]
HOMA-R							
プラセボ	17	9.12 ± 3.80	7.85 ± 5.26	−1.20	[−2.64, 0.23]	-	-
2.5 mg	31	8.89 ± 6.08	5.41 ± 3.33	−3.52	[−4.58, −2.46]	−2.32	[−4.10, −0.53]
HOMA-β (%)							
プラセボ	17	70.16 ± 45.65	90.08 ± 122.92	18.89	[−19.89, 57.67]	-	-
2.5 mg	31	61.03 ± 45.80	100.75 ± 72.74	40.27	[11.60, 68.95]	21.38	[−26.96, 69.72]
肥満度 [a] (%)							
プラセボ	17	52.76 ± 22.58	51.81 ± 24.43	−1.00	[−3.03, 1.03]	-	-
2.5 mg	31	42.35 ± 26.19	40.09 ± 26.13	−2.24	[−3.73, −0.74]	−1.23	[−3.78, 1.31]

点推定値：最小二乗平均
a：性別・身長別標準体重を用いて算出
（引用元：総括報告書 表 11-15、表 11-16）

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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。本剤 2.5 mg 群での部分集団別の治療期 I 終了時の HbA1c 変化量を表 2.7.3-19 に示す。

開始時の HbA1c では、7.5%未満のカテゴリーを除いて、いずれのカテゴリーでも開始時と比較して治療期 I 終了時の HbA1c は低下し、開始時の HbA1c 値が高い集団の方が低下の程度が大きかった。また、年齢、BMI、肥満度及びメトホルミン使用の有無では、いずれのカテゴリーでも治療

期Ⅰ終了時の HbA1c は開始時と比較して低下し、低下の程度はカテゴリー間で同程度であった。一方、性別での HbA1c 変化量（平均値、以下同様）は男性−1.86%及び女性−1.33%であり、男性の方が低下の程度が大きかったが、男性の被験者数は 7 例と少ないことに加え、開始時の HbA1c 値が女性と比較して高かったことから、成績の解釈に注意が必要である。

以上、一部の被験者背景では HbA1c 変化量にカテゴリー間でわずかな差が認められたが、開始時 HbA1c の差の影響も考慮すると、被験者背景は有効性に大きな影響を及ぼさなかった。

表 2.7.3-19　本剤 2.5 mg 群での部分集団別の治療期Ⅰ終了時の HbA1c 変化量

部分集団 カテゴリー	例数	本剤 2.5 mg 群		
		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±SD
性別				
男性	7	9.40 ± 1.06	7.54 ± 0.93	−1.86 ± 0.75
女性	24	8.62 ± 0.98	7.29 ± 1.01	−1.33 ± 0.95
年齢 (歳)				
＜15	17	8.94 ± 1.13	7.27 ± 1.11	−1.66 ± 0.93
15≦	14	8.62 ± 0.93	7.44 ± 0.83	−1.18 ± 0.87
BMI				
＜25.0	7	8.30 ± 0.79	6.91 ± 1.02	−1.39 ± 0.52
25.0≦	24	8.94 ± 1.07	7.48 ± 0.96	−1.46 ± 1.02
肥満度 [a](%)				
＜20.0	4	8.25 ± 1.09	7.18 ± 1.30	−1.08 ± 0.42
20.0≦	27	8.87 ± 1.03	7.37 ± 0.95	−1.50 ± 0.97
メトホルミン使用				
なし	9	8.72 ± 0.96	7.27 ± 0.71	−1.46 ± 0.57
あり	22	8.82 ± 1.09	7.38 ± 1.09	−1.44 ± 1.05
HbA1c (%)				
＜7.5	2	NC	NC	NC
7.5≦ ＜8.5	11	7.98 ± 0.31	6.81 ± 0.53	−1.17 ± 0.42
8.5≦	18	9.48 ± 0.73	7.77 ± 1.04	−1.72 ± 1.07

NC：該当被験者が 2 例以下の場合、平均値及び SD は算出しなかった。
a：性別・身長別標準体重を用いて算出
（引用元：総括報告書 表 11-28）

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　用法・用量

本申請で予定している用法・用量は以下のとおりである（本申請での変更箇所を下線で示す）。

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 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 mg 1 日 1 回に増量することができる。

2.7.3.4.2 設定根拠

2.7.3.4.2.1 用法

成人の承認用法は 1 日 1 回であり、小児臨床薬理試験の結果、消失半減期を含む薬物動態プロファイルが成人と同様であったことから（2.7.2.3.1.1 項）、小児第Ⅲ相試験でも成人と同様に 1 日 1 回投与とした。小児第Ⅲ相試験の結果、臨床的に意義のある血糖低下作用とその長期的な持続が示され、安全性に大きな問題は認められなかった（2.7.6.2 項）。したがって、小児の用法を成人と同様に 1 日 1 回投与と設定した。

また、年齢の下限について、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[3]から、小児第Ⅲ相試験における年齢の下限を 10 歳に設定した。小児第Ⅲ相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小児第Ⅲ相試験の年齢の下限を 10 歳と設定していたことも踏まえ、本剤の投与対象を 10 歳以上とすることは妥当と考えた。

2.7.3.4.2.2 用量

成人での推奨用量は 2.5 mg であり、5 mg への増量を可としている。小児での用量について、以下のとおり薬物動態、有効性及び安全性の観点から検討した。

(1) 薬物動態の観点

小児臨床薬理試験及び成人の TS071-02-2 試験で本剤 2.5 mg 及び 5 mg 単回経口投与時（食直前）の血漿中未変化体の C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ 並びに代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$に大きな違いは認められなかった（2.7.2.3.1.1 項参照）。小児臨床薬理試験及び日本人成人患者を対象とした臨床薬理試験の血漿中薬物動態パラメータは類似しており、薬物動態に大きな差は認められなかった。

(2) 有効性の観点

小児第Ⅲ相試験の用量は、成人の承認用量と同様に通常 2.5 mg とし、効果が不十分な場合は 5 mg への増量を可とした。

小児第Ⅲ相試験の結果、本剤 2.5 mg を 12 週間投与した治療期 I 終了時の HbA1c 変化量［平均値（95%CI）］は−1.45（−1.78, −1.11）%であり、HbA1c の有意な低下を示し、有効性が検証された。HbA1c 変化量のプラセボ群との差の点推定値（95%CI）は−1.76（−2.49, −1.02）%であり、群間に有意差が認められた。本剤 2.5 mg（5 mg への増量を含む）を 52 週間投与したときの HbA1c 変化量（平均値、以下同様）は−1.16%であり、長期投与による HbA1c 低下の持続が認められた。また、メトホルミン使用の有無別では、いずれのカテゴリーでも治療期 I 終了時の HbA1c は開始時と比較して低下し、低下の程度はカテゴリー間で同程度であった。さらに、全増量例では、投与終了時の増量開始時からの HbA1c 変化量が 0.3%以上低下した被験者は 33.3%（4/12 例）あり、一部の症例で増量効果が認められた。なお、増量開始時からの HbA1c 変化量（平均値、以下同様）は投与終了時に−0.28%であった。これらの結果から、成人の承認用量で小児でも有効性が確認されたと考えられた。

(3) 安全性の観点

小児第Ⅲ相試験の結果、本剤 2.5 mg（5 mg への増量を含む）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（2.7.4 項参照）。また、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認められなかったことから、長期投与したときの忍容性も良好と考えられた。さらに、本剤 5 mg への増量以降の有害事象及び副作用の発現傾向に変化は認められず、本剤増量時の忍容性も良好と考えられた。よって、小児で新たな安全性リスクを示唆するものは認められず、安全性プロファイルは成人［ルセフィ錠（2014 年 3 月承認）CTD2.7.4］と同様であった。

以上、薬物動態、有効性及び安全性の観点から、本剤の薬物動態プロファイルは成人と同様であること、本剤 2.5 mg 投与により HbA1c の有意な低下が認められ、その効果は 52 週まで持続し、増量した場合も同様に HbA1c の低下が認められたこと、安全性プロファイルは成人と同様であることから、本剤の用量は、成人と同様に開始用量を 2.5 mg とし、効果不十分な場合は 5 mg への増量を可とすることが適切と考えられた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

小児第Ⅲ相試験の FAS の T/T 群は 31 例であり、全期間の投与期間の中央値（最小値, 最大値）は 52.00（12.9, 54.0）週であった（総括報告書 Table 15.3-2f）。

T/T 群では、4 週時から HbA1c の低下が認められ、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(1)項）。HbA1c 変化量（平均値）は 12 週時から 52 週時まで−1.50〜−1.16%で推移した。このことから、本剤投与による HbA1c の低下作用は 52 週間にわたり持続し、耐薬性が生じないことが示された。

2.7.3.6 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: 93.

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

3 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. 南江堂. 2024: 4.

2.7.3.7 付録

該当せず。

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

2.7.4 臨床的安全性

大正製薬株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性 10
2.7.4.2 有害事象 11
2.7.4.2.1 有害事象の解析 11
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 30
2.7.4.3 臨床検査値の評価 33
2.7.4.3.1 血液学的検査 33
2.7.4.3.2 血液生化学検査 33
2.7.4.3.3 尿検査 33
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 34
2.7.4.4.1 バイタルサイン 34
2.7.4.4.2 心電図 34
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 34
2.7.4.5.1 内因性要因 34
2.7.4.5.2 外因性要因 35
2.7.4.5.3 薬物相互作用 35
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 35
2.7.4.5.5 過量投与 35
2.7.4.5.6 薬物乱用 35
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 35
2.7.4.5.8 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 35
2.7.4.6 市販後データ 35
2.7.4.7 付録 37

表

表 2.7.4-1 安全性を評価した臨床試験の一覧 6
表 2.7.4-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（03-01 試験） 10
表 2.7.4-3 全期間の有害事象の概要（安全性解析対象集団）（03-01 試験） 12
表 2.7.4-4 全期間で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験） 12
表 2.7.4-5 全期間で 3%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）（03-01 試験） 13
表 2.7.4-6 全期間の発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験） 15
表 2.7.4-7 全期間の発現時期別の副作用（安全性解析対象集団）（03-01 試験） 18
表 2.7.4-8 その他の重篤な有害事象が認められた被験者の一覧 20
表 2.7.4-9 治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者の一覧 22

表 2.7.4-10 全期間の SOC 別有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）..... 23
表 2.7.4-11 全期間の低血糖に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）..... 24
表 2.7.4-12 全期間の頻尿に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）..... 24
表 2.7.4-13 全期間のケトアシドーシスに関連する有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）..... 25
表 2.7.4-14 全期間の尿路感染症に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）..... 26
表 2.7.4-15 全期間の生殖器感染症に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）..... 27
表 2.7.4-16 全期間の腎機能に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）..... 28
表 2.7.4-17 全期間の肝機能に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）..... 28
表 2.7.4-18 全期間の消化器に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）..... 29
表 2.7.4-19 増量以降に発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（03-01 試験）..... 30
表 2.7.4-20 全期間での被験者背景項目のカテゴリー別の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（03-01 試験）..... 34
表 2.7.4-付録-1 症候群別有害事象（注目すべき有害事象）の定義..... 37

略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
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
BMI	body mass index	体格指数
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CK（CPK）	creatine kinase (creatine phosphokinase)	クレアチンキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
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
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HLT	high level term	MedDRA の高位語
HOMA-R	homeostasis model assessment for insulin resistance	HOMA-R 指数
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
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
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
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類

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）

用語の定義

用語	定義
開始時 （ベースライン）	治験薬初回投与以前に行われ、それに最も近い評価・観察・検査の実施時期
治療期 I	二重盲検期用の治験薬を最初に服用してから非盲検期用の治験薬を最初に服用する前又は中止時までの期間
治療期 II	非盲検期用の治験薬を最初に服用してから来院 12（52 週）又は中止時までの期間
全期間	特に定める場合を除き、治療期 I と治療期 II を合わせた期間
中間解析（1 回目）	2024 年 6 月 13 日（最後の被験者の治療期 I 終了時）をデータカットオフ日とした中間解析
中間解析（2 回目）	2024 年 12 月 16 日（最後の被験者の投与 28 週終了時）をデータカットオフ日とした中間解析
血清クレアチニン 基準値	【男性】 $-1.259X^5+7.815X^4-18.57X^3+21.39X^2-11.71X+2.628$ 【女性】 $-4.536X^5+27.16X^4-63.47X^3+72.43X^2-40.06X+8.778$ X には身長（m）を入れる
肥満度	100×（実測体重－標準体重）/ 標準体重
標準体重	中間解析（1 回目）時は標準体重①及び②を算出。中間解析（2 回目）時及び最終解析時は標準体重①を算出。 ①性別・身長別標準体重 ②性別・年齢別・身長別標準体重
薬剤群	【治験対象被験者、有効性及び安全性（有害事象を除く）】 ・P/T 群：初回割付時にプラセボに割り付けられた被験者※（治療期 I 中止例は除く） ・T/T 群：初回割付時に本剤 2.5 mg に割り付けられた被験者※ 【安全性（有害事象）】 ・本剤群※：P/T 群の治療期 I に発現した有害事象を除く 【データ一覧】 ・P/T 群：初回割付時にプラセボに割り付けられた被験者※ ・T/T 群：初回割付時に本剤 2.5 mg に割り付けられた被験者※ ただし、有害事象関連及び服薬状況一覧は、「プラセボ群」又は「2.5 mg 群」で表示する ※ 各群には、5 mg への増量を含む

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

(1) 安全性評価に用いた臨床試験データパッケージ

安全性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示す。

本 2.7.4 項では小児第Ⅲ相試験の成績について示し、小児臨床薬理試験の成績は 2.7.6.1 項に示した。

表 2.7.4-1 安全性を評価した臨床試験の一覧

試験略名 試験番号 資料番号	対象被験者	試験 デザイン	治験薬の用法・用量 投与期間	安全性解析 対象集団
小児臨床薬理試験 TS071ped-01-01 5.3.4.2-1	小児 2 型糖尿病患者	非盲検、 非対照、 多施設共同 並行群間	本剤 1.25、2.5 又は 5 mg のいずれか 1 錠を朝食直前に経口投与。	1.25 mg：6 例 2.5 mg：6 例 5 mg：7 例
小児第Ⅲ相試験 TS071ped-03-01 5.3.5.1-1	一定の食事療法・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	治療期Ⅰ： 無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検比較、 多施設共同 治療期Ⅱ： 非盲検、 長期投与、 多施設共同	治療期Ⅰ（0～12 週）： 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。 治療期Ⅱ（12～52 週）： 非盲検下にて本剤 2.5 mg1 錠を 1 日 1 回、朝食前に経口投与。 増量基準を満たした場合は、5 mg への増量。	治療期Ⅰ：48 例 ・2.5 mg 群：31 例 ・プラセボ群：17 例 全期間：48 例 ・P/T 群：17 例 ・T/T 群：31 例

(2) 安全性の評価方法

小児第Ⅲ相試験の評価方法について、以下に示す。

1) 解析対象集団

安全性解析対象集団の定義は、治験薬が 1 回でも投与され、治験薬投与後に安全性評価項目の測定・観察が 1 回でも行われた被験者を対象とした集団とした。安全性解析対象集団を対象に安全性の評価を行った。

2) 有害事象の定義

「有害事象」は、治験薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病、又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいい、治験薬との因果関係の有無は問わないものと定義した。なお、原疾患の悪化は有害事象として取り扱わないこととした。

3） 有害事象の評価方法及び基準

主な有害事象の評価方法及び基準を以下に示す。

a) 重症度

有害事象の重症度は以下の 3 分類で判定した。なお、有害事象の重症度が推移した場合には、最も重い重症度で判定した。また、臨床検査値の基準は医薬品副作用重篤度分類と CTCAE を参考に重症度を判定した。

① 軽度
一過性で、日常の活動に支障を来さないもの（例えば、特に処置を必要としない又はごく軽い処置を必要とする症状）

② 中等度
日常の活動に支障を来すもの（例えば、医療機関での重要な処置を必要とする症状）

③ 高度
日常の活動を不可能にするもの（例えば、入院加療を必要とする症状）

b) 重篤度

有害事象の重篤度を「重篤」及び「非重篤」の 2 分類で判定した。
以下の定義のいずれかに該当するものを「重篤」とした。

① 死に至るもの（死亡）
② 生命を脅かすもの（死亡につながるおそれのあるもの）
③ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
⑤ 先天異常・先天性欠損を来すもの
⑥ その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

c) 治験薬に対する処置

治験薬に対する処置を以下の 5 分類で記録した。

① 変更なし
② 該当なし（治験薬投与終了後に発現した場合）
③ 中止
④ 休薬
⑤ 減量

d) 転帰

有害事象の経過を以下の基準に従って 6 分類で判定した。なお、転帰が「不明」で、追跡が不可能となる前の評価がある場合は、その評価も判定することとした。

① 回復

症状・所見が消失あるいは回復したもの、臨床検査値等が基準範囲内あるいは投与前値へ回復したもの

② 軽快
症状・所見がほぼ消失したもの、臨床検査値等が回復傾向を示したもの

③ 未回復
症状・所見又は臨床検査値等に改善が認められないもの、あるいは悪化が認められたもの

④ 回復したが後遺症あり
症状・所見又は臨床検査値等の一部は回復したが、一部が回復の見込めない症状・所見として認められるもの

⑤ 死亡
死亡と当該有害事象との間に直接の関連性が認められるもの

⑥ 不明
当該有害事象が原因でない死亡あるいは転院、転居などにより追跡が不可能となったもの

e) 治験薬との因果関係及び副作用の定義

治験薬との因果関係を以下の 2 分類で判定した。なお、治験薬との因果関係が「関連あり」のものを副作用と定義した。

① 関連あり
治験薬と有害事象との因果関係に、合理的可能性が考えられる場合

② 関連なし
原疾患、合併症、併用薬剤など他の要因によると考えられる場合、又は時間的な関連性がほとんどない場合等、総合的に判断し治験薬と有害事象との因果関係に、合理的可能性が考えられない場合

4） 有害事象の解析方法

症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.27.0 に基づき読み替え、SOC 及び PT ごとに集計した。

有害事象及び副作用について、薬剤群別に頻度集計及び件数を集計した。なお、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。5 mg への増量をした集団を対象として、増量以降に発現した事象についても同様の集計を行った。薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。

発現時期についても、同様の集計・解析を行った。発現時期別の集計では、治験薬投与終了日より後に発現した事象の発現時期を投与期間に置き換え、各時期に到達した被験者を分母として発現割合を算出した。

治験薬との因果関係、転帰、重篤度、治験薬の処置が不明の場合、それぞれ“関連あり（副作用）”、“死亡”、“重篤”、“中止”とし、重症度、発現時期が不明の場合、それぞれ“高度”、“＜12”とした。PT の集計では、同一被験者に同一事象（SOC と PT の組合せ）が同一カテゴリーで複数認められる場合は 1 例、異なるカテゴリーで複数認められる場合、重症度別の集計では最も重いカテゴリーで 1 例、発現時期別の集計では各カテゴリーで 1 例として集計した。SOC の集計では、同一

カテゴリーで複数認められる場合は 1 例、異なるカテゴリーで複数認められる場合は各カテゴリーで 1 例として集計した。

5） 死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象の提示

死亡に至った有害事象及び副作用、死亡以外の重篤な有害事象及び副作用、並びに治験薬投与中止に至った有害事象及び副作用について、薬剤群別に頻度集計を行った。また、死亡に至った有害事象、死亡以外の重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象について、一覧表を提示した。

6） 器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別有害事象の解析として、SOC ごとに有害事象を集計した。

症候群別有害事象（注目すべき有害事象）の解析として、低血糖、頻尿、循環血漿量の減少を示唆する変化、血圧低下、ケトアシドーシスに関連する変化、尿路感染症、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・副作用についても、薬剤群別に頻度集計及び件数を集計した。なお、各項目に分類される症候群別有害事象（注目すべき有害事象）の定義については表 2.7.4-付録-1 に示す。

7） 特別な患者集団及び状況下における安全性の解析

本剤の安全性に対する内因性要因による影響のうち、患者特性による影響の検討として、有害事象及び副作用について、被験者背景項目（年齢、メトホルミン使用の有無、HbA1c）のカテゴリーごとに、薬剤群別の頻度集計を行った。ただし、被験者背景項目のカテゴリーが不明の被験者を除いた。

8） その他の安全性評価項目

臨床検査値、身長、体重及びバイタルサインの計量値データでは、開始時、各評価時期及び治験終了時の値並びに変化量について、薬剤群別に基本統計量を算出した。

臨床検査値の計数値データでは、開始時、各評価時期及び治験終了時の値について、カテゴリーに従って薬剤群別にクロス集計を行った。

臨床検査値（計量値データ及び計数値データ）及び心電図検査値（計数値データ）では、開始時と比較した各評価時期の最小値及び最大値の正異判定について、カテゴリーに従って薬剤群別に頻度集計を行った。

心電図検査値の計数値データでは、開始時と各評価時期及び治験終了時の値について、カテゴリーに従って薬剤群別にクロス集計を行った。なお、“臨床的に重要でない”異常値は、“正常値”として取り扱った。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

小児第Ⅲ相試験の投与期間は治療期Ⅰ12 週間、治療期Ⅱ40 週間の計 52 週間とした。治療期Ⅰでプラセボを投与され治療期Ⅱから本剤を投与された被験者（以下、プラセボ群又は P/T 群）は 17 例、治療期Ⅰ及び治療期Ⅱのいずれも本剤 2.5 mg を投与された被験者（以下、本剤 2.5 mg 群又は T/T 群）は 31 例であった（総括報告書 表 11-2、表 12-1）。このうち、治療期Ⅱで T/T 群の 3 例が治験を中止した（総括報告書 Listing 16.2.1a、Listing 16.2.1f、Listing 16.2.4.1f）。

治療期Ⅱに本剤を 5 mg に増量した被験者は 12 例（P/T 群 3 例、T/T 群 9 例）であった（総括報告書 Listing 16.2.4.1f）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4-2 に示す。

性別は、男性が 31.3%（15/48 例）、女性が 68.8%（33/48 例）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 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被験者は腎症 2.1%（1/48 例）であった。メトホルミンの治療を受けていた被験者は 68.8%（33/48 例）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。

表 2.7.4-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

薬剤群		P/T	T/T	合計
解析対象例数		17	31	48
性別	男	8 (47.1)	7 (22.6)	15 (31.3)
	女	9 (52.9)	24 (77.4)	33 (68.8)
年齢 (歳)	平均値±SD	14.3 ± 1.4	14.4 ± 1.8	14.3 ± 1.7
	中央値	14.0	14.0	14.0
	最小値 - 最大値	12 - 17	11 - 17	11 - 17
身長 (cm)	平均値±SD	159.41 ± 12.50	160.72 ± 8.94	160.25 ± 10.23
	中央値	163.00	160.70	161.80
	最小値 - 最大値	132.2 - 175.3	145.5 - 175.3	132.2 - 175.3
体重 (kg)	平均値±SD	76.59 ± 20.69	73.53 ± 17.29	74.61 ± 18.41
	中央値	77.20	74.10	75.00
	最小値 - 最大値	38.4 - 110.4	36.2 - 102.1	36.2 - 110.4
BMI	平均値±SD	29.61 ± 5.19	28.26 ± 5.49	28.74 ± 5.37
	中央値	28.50	27.70	27.85
	最小値 - 最大値	22.0 - 41.1	17.0 - 40.4	17.0 - 41.1
肥満度[a] (%)	平均値±SD	52.76 ± 22.58	42.35 ± 26.19	46.04 ± 25.24
	中央値	45.80	38.00	43.75
	最小値 - 最大値	15.2 - 104.2	−15.8 - 100.8	−15.8 - 104.2
罹病期間 (年)	平均値±SD	1.71 ± 1.25	2.36 ± 1.81	2.13 ± 1.65
	中央値	1.30	1.50	1.45
	最小値 - 最大値	0.3 - 4.0	0.3 - 6.3	0.3 - 6.3

表 2.7.4-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（03-01 試験）（続き）

薬剤群		P/T	T/T	合計
解析対象例数		17	31	48
合併症の有無	なし あり	2 (11.8) 15 (88.2)	4 (12.9) 27 (87.1)	6 (12.5) 42 (87.5)
合併症の分類［重複集計］	糖尿病性合併症 [b] その他の合併症 [c]	1 (5.9) 11 (64.7)	0 (0.0) 18 (58.1)	1 (2.1) 29 (60.4)
糖尿病性合併症の分類［重複集計］	腎症 腎症以外の糖尿病性合併症	1 (5.9) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (2.1) 0 (0.0)
メトホルミン使用の有無	なし あり	6 (35.3) 11 (64.7)	9 (29.0) 22 (71.0)	15 (31.3) 33 (68.8)
HbA1c (%)	平均値±SD 中央値 最小値 - 最大値	9.01 ± 1.35 8.50 7.2 - 11.7	8.79 ± 1.04 8.70 6.7 - 11.1	8.87 ± 1.15 8.70 6.7 - 11.7
空腹時血糖値 (mg/dL)	平均値±SD 中央値 最小値 - 最大値	190.9 ± 56.2 167.0 123 - 339	185.5 ± 42.6 175.0 101 - 262	187.4 ± 47.4 175.0 101 - 339
eGFR (mL/min/1.73m^2)	平均値±SD 中央値 最小値 - 最大値	142.59 ± 34.07 143.40 86.9 - 234.1	142.22 ± 30.46 148.30 85.5 - 217.2	142.35 ± 31.42 147.60 85.5 - 234.1
HOMA-R	平均値±SD 中央値 最小値 - 最大値	9.12 ± 3.80 8.10 4.3 - 14.8	8.89 ± 6.08 7.60 0.6 - 24.7	8.98 ± 5.34 7.95 0.6 - 24.7

(　)：%
a：性別・身長別標準体重を用いて算出
b：網膜症、腎症、神経障害、冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患、足潰瘍・壊疽を集計
c：脂質代謝障害、肝・胆道系疾患、肥満を集計
（引用元：総括報告書 表 11-3）

2.7.4.2　有害事象

本項では、全期間に発現した有害事象（P/T 群の治療期 I に発現した有害事象を除く）の結果を示した。治療期 I に発現した有害事象の結果は総括報告書 12.2 項に示す。

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　有害事象の概要

全期間での有害事象の概要を表 2.7.4-3 に示す。全期間では、有害事象は 85.4%（41/48 例）に、副作用は 29.2%（14/48 例）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 6.3%（3/48 例）、投与中止に至った有害事象は 4.2%（2/48 例）、治験薬の減量・休薬に至った有害事象は 2.1%（1/48 例）に認められた。

増量した被験者（増量例）では、有害事象は 50.0%（6/12 例）、副作用は 16.7%（2/12 例）に認められた。死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量・休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-3　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 増量を含む）
解析対象例数（全例）	**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)
解析対象例数（増量例）	**12**
有害事象	6　(50.0)
副作用	2　(16.7)
死亡に至った有害事象	0　(0.0)
その他の重篤な有害事象	0　(0.0)
投与中止に至った有害事象	0　(0.0)
治験薬の減量・休薬に至った有害事象	0　(0.0)

(　) : %
（引用元：総括報告書 表 12-2）

2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象及び副作用

全期間で 3%以上に認められた有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-4 に示す。最も多く認められた有害事象は上咽頭炎（22.9%）であり、次に免疫反応（14.6%）、インフルエンザ、ＣＯＶＩＤ－１９及びアレルギー性鼻炎（各 10.4%）であった。

表 2.7.4-4　全期間で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）
（03-01 試験）

用量	本剤 2.5 mg （5 mg 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)

表 2.7.4-4　全期間で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）
（03-01 試験）（続き）

用量	**本剤 2.5 mg (5 mg 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 (%)**
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 ver.27.0
（引用元：総括報告書 Table 15.3-5f、Table 15.3-53f）

全期間で 3%以上に認められた副作用を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-5 に示す。最も多く認められた副作用は膀胱炎（6.3%）であった。

表 2.7.4-5　全期間で 3%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）
（03-01 試験）

用量	**本剤 2.5 mg (5 mg 増量を含む)**
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)
外陰部腟カンジダ症	2 (4.2)
臨床検査	2 (4.2)
血中ケトン体増加	2 (4.2)
腎および尿路障害	3 (6.3)
多尿	2 (4.2)

事象名：MedDRA/J ver.27.0
（引用元：総括報告書 Table 15.3-6f、Table 15.3-54f）

2.7.4.2.1.3　重症度別の有害事象及び副作用

有害事象の重症度別では、軽度 83.3%（40/48 例）、中等度 10.4%（5/48 例）及び高度 6.3%（3/48 例）であった（総括報告書 表 12-7）。副作用の重症度別では、軽度が 25.0%（12/48 例）、中等度が 2.1%（1/48 例）、高度が 4.2%（2/48 例）であった（総括報告書 Table 15.3-8f）。有害事象の重

症度は、ほとんどが軽度であった。高度の有害事象は、便秘、糖尿病及びフルニエ壊疽（各 2.1%）であり、このうち便秘及びフルニエ壊疽は副作用と判定された。

2.7.4.2.1.4 発現時期別の有害事象及び副作用

全期間に認められた有害事象及び副作用を、それぞれ発現時期別に表 2.7.4-6 及び表 2.7.4-7 に示す。

有害事象の発現割合は、投与初期に高く、12 週未満及び 12 週以降 26 週未満で各 58.3%（28/48 例）、26 週以降 38 週未満で 40.4%（19/47 例）、38 週以降 52 週未満で 34.0%（16/47 例）、52 週以降で 11.8%（2/17 例）であった。また、個々の有害事象については発現時期別の発現割合に一定の傾向は認められなかった。

副作用の発現割合は、投与初期に高く、12 週未満で 22.9%（11/48 例）、12 週以降 26 週未満で 14.6%（7/48 例）、26 週以降 38 週未満で 6.4%（3/47 例）、38 週以降 52 週未満で 2.1%（1/47 例）、52 週以降で 5.9%（1/17 例）であった。また、個々の副作用については発現時期別の発現割合に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-6　全期間の発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

用量	本剤 2.5 mg（5 mg 増量を含む）					
発現時期	合計	＜12 週	12 週≦ ＜26 週	26 週≦ ＜38 週	38 週≦ ＜52 週	52 週≦
解析対象例数	48	48	48	47	47	14
有害事象発現例数 (%)	41 (85.4)	28 (58.3)	28 (58.3)	19 (40.4)	16 (34.0)	2 (11.8)
SOC 及び PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
血液およびリンパ系障害	1 (2.1)			1 (2.1)		
血小板非減少性紫斑病	1 (2.1)			1 (2.1)		
胃腸障害	10 (20.8)	5 (10.4)	5 (10.4)	4 (8.5)	1 (2.1)	
上腹部痛	2 (4.2)		1 (2.1)	2 (4.3)	1 (2.1)	
便秘	2 (4.2)		2 (4.2)			
齲歯	2 (4.2)	1 (2.1)		1 (2.1)		
下痢	4 (8.3)	3 (6.3)	1 (2.1)			
血便排泄	1 (2.1)			1 (2.1)		
悪心	2 (4.2)		2 (4.2)			
痔出血	1 (2.1)	1 (2.1)				
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.2)	1 (2.1)			1 (2.1)	
発熱	1 (2.1)	1 (2.1)				
腫脹	1 (2.1)				1 (2.1)	
肝胆道系障害	1 (2.1)			1 (2.1)		
脂肪肝	1 (2.1)			1 (2.1)		
感染症および寄生虫症	27 (56.3)	13 (27.1)	13 (27.1)	7 (14.9)	8 (17.0)	1 (5.9)
膀胱炎	3 (6.3)	2 (4.2)	1 (2.1)			
フルニエー壊疽	1 (2.1)		1 (2.1)			
胃腸炎	2 (4.2)		2 (4.2)			
麦粒腫	1 (2.1)	1 (2.1)				
インフルエンザ	5 (10.4)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	
上咽頭炎	11 (22.9)	6 (12.5)	2 (4.2)	2 (4.3)	4 (8.5)	1 (5.9)
外耳炎	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)			
爪囲炎	1 (2.1)		1 (2.1)			
歯冠周囲炎	1 (2.1)		1 (2.1)			
咽頭炎	1 (2.1)		1 (2.1)			
膿尿	1 (2.1)				1 (2.1)	
扁桃炎	1 (2.1)				1 (2.1)	
トリコモナス症	1 (2.1)	1 (2.1)				

表 2.7.4-6　全期間の発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）（続き）

用量	本剤 2.5 mg（5 mg 増量を含む）					
発現時期	合計	＜12 週	12 週≦ ＜26 週	26 週≦ ＜38 週	38 週≦ ＜52 週	52 週≦
解析対象例数	48	48	48	47	47	17
有害事象発現例数 (%)	41 (85.4)	28 (58.3)	28 (58.3)	19 (40.4)	16 (34.0)	2 (11.8)
SOC 及び PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
外陰部腟カンジダ症	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)			
咽頭扁桃炎	1 (2.1)			1 (2.1)		
コロナウイルス感染	1 (2.1)		1 (2.1)			
無症候性細菌尿	1 (2.1)		1 (2.1)			
レンサ球菌感染	1 (2.1)			1 (2.1)		
ＣＯＶＩＤ－１９	5 (10.4)	1 (2.1)		2 (4.3)	2 (4.3)	
傷害、中毒および処置合併症	13 (27.1)	2 (4.2)	7 (14.6)	3 (6.4)	1 (2.1)	
免疫反応	7 (14.6)	1 (2.1)	3 (6.3)	3 (6.4)		
角膜損傷	1 (2.1)		1 (2.1)			
靭帯捻挫	1 (2.1)		1 (2.1)			
挫傷	1 (2.1)		1 (2.1)			
創傷	2 (4.2)	1 (2.1)			1 (2.1)	
四肢骨折	1 (2.1)		1 (2.1)			
臨床検査	2 (4.2)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)		1 (5.9)
血中ケトン体増加	2 (4.2)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)		1 (5.9)
代謝および栄養障害	3 (6.3)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)	
アセトン血症	1 (2.1)		1 (2.1)			
糖尿病	1 (2.1)				1 (2.1)	
低血糖	1 (2.1)	1 (2.1)				
ケトーシス	1 (2.1)	1 (2.1)		1 (2.1)		
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.3)	1 (2.1)		2 (4.3)		
背部痛	1 (2.1)	1 (2.1)				
筋膜炎	1 (2.1)			1 (2.1)		
筋肉痛	1 (2.1)			1 (2.1)		
神経系障害	5 (10.4)	1 (2.1)	2 (4.2)		3 (6.4)	
体位性めまい	1 (2.1)	1 (2.1)				
頭痛	3 (6.3)		1 (2.1)		3 (6.4)	
失神寸前の状態	1 (2.1)		1 (2.1)			

表 2.7.4-6　全期間の発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）（続き）

用量	本剤 2.5 mg（5 mg 増量を含む）					
発現時期	合計	＜12 週	12 週≦ ＜26 週	26 週≦ ＜38 週	38 週≦ ＜52 週	52 週≦
解析対象例数	48	48	48	47	47	17
有害事象発現例数 (%)	41 (85.4)	28 (58.3)	28 (58.3)	19 (40.4)	16 (34.0)	2 (11.8)
SOC 及び PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
精神障害	1 (2.1)	1 (2.1)				
遺尿	1 (2.1)	1 (2.1)				
腎および尿路障害	3 (6.3)	3 (6.3)				
頻尿	1 (2.1)	1 (2.1)				
多尿	2 (4.2)	2 (4.2)				
生殖系および乳房障害	3 (6.3)		2 (4.2)	2 (4.3)		
無月経	1 (2.1)		1 (2.1)			
月経困難症	1 (2.1)		1 (2.1)	1 (2.1)		
外陰腟そう痒症	1 (2.1)			1 (2.1)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (20.8)	3 (6.3)	6 (12.5)	1 (2.1)	3 (6.4)	
喘息	2 (4.2)		2 (4.2)			
咳嗽	1 (2.1)				1 (2.1)	
アレルギー性鼻炎	5 (10.4)	3 (6.3)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)	
扁桃肥大	1 (2.1)				1 (2.1)	
口腔咽頭不快感	1 (2.1)		1 (2.1)			
口腔咽頭痛	2 (4.2)		2 (4.2)			
皮膚および皮下組織障害	8 (16.7)	2 (4.2)	1 (2.1)	3 (6.4)	2 (4.3)	
ざ瘡	1 (2.1)			1 (2.1)		
皮膚炎	1 (2.1)			1 (2.1)		
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.1)				1 (2.1)	
接触皮膚炎	1 (2.1)			1 (2.1)		
湿疹	1 (2.1)	1 (2.1)				
発疹	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)			
色素沈着障害	1 (2.1)				1 (2.1)	
外科および内科処置	1 (2.1)				1 (2.1)	
抜歯	1 (2.1)				1 (2.1)	

事象名：MedDRA/J ver.27.0
（引用元：総括報告書 表 12-6）

表 2.7.4-7　全期間の発現時期別の副作用（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

用量	**本剤 2.5 mg（5 mg 増量を含む）**					
発現時期	**合計**	**＜12 週**	**12 週≦ ＜26 週**	**26 週≦ ＜38 週**	**38 週≦ ＜52 週**	**52 週≦**
解析対象例数	**48**	**48**	**48**	**47**	**47**	**17**
副作用発現例数 (%)	**14 (29.2)**	**11 (22.9)**	**7 (14.6)**	**3 (6.4)**	**1 (2.1)**	**1 (5.9)**
SOC 及び PT	**例数 (%)**	**例数 (%)**	**例数 (%)**	**例数 (%)**	**例数 (%)**	**例数 (%)**
胃腸障害	2 (4.2)		2 (4.2)			
便秘	2 (4.2)		2 (4.2)			
感染症および寄生虫症	6 (12.5)	4 (8.3)	4 (8.3)		1 (2.1)	
膀胱炎	3 (6.3)	2 (4.2)	1 (2.1)			
フルニエー壊疽	1 (2.1)		1 (2.1)			
膿尿	1 (2.1)				1 (2.1)	
トリコモナス症	1 (2.1)	1 (2.1)				
外陰部腟カンジダ症	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)			
無症候性細菌尿	1 (2.1)		1 (2.1)			
臨床検査	2 (4.2)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)		1 (5.9)
血中ケトン体増加	2 (4.2)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)		1 (5.9)
代謝および栄養障害	2 (4.2)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)		
アセトン血症	1 (2.1)		1 (2.1)			
低血糖	1 (2.1)	1 (2.1)				
ケトーシス	1 (2.1)	1 (2.1)		1 (2.1)		
腎および尿路障害	3 (6.3)	3 (6.3)				
頻尿	1 (2.1)	1 (2.1)				
多尿	2 (4.2)	2 (4.2)				
生殖系および乳房障害	1 (2.1)			1 (2.1)		
外陰腟そう痒症	1 (2.1)			1 (2.1)		

事象名：MedDRA/J ver.27.0

（引用元：総括報告書 Table 15.3-10f）

2.7.4.2.1.5 死亡

死亡例は認められなかった（総括報告書 Listing 15.4.2-1f）。

2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象が認められた被験者の一覧（重篤な有害事象を発現した被験者の非重篤の有害事象を含む）を表 2.7.4-8 に示す。

その他の重篤な有害事象は 3 例（いずれも T/T 群の被験者）に認められ、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。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に発現した。

表 2.7.4-8　その他の重篤な有害事象が認められた被験者の一覧

被験者識別コード	性別	年齢(歳)	発現時用量	事象名	重篤度	発現日の投与後日数[a]	転帰	持続期間[b]	処置（治験薬）	処置（治療）	重症度	治験薬との因果関係
[redacted]	女	1[redacted]	2.5 mg	便秘	重篤（入院又は入院期間の延長）	127 日目	回復	18 日間	変更なし	あり	高度	関連あり
			2.5 mg	外陰部腟カンジダ症	非重篤	64 日目	回復	239 日間	変更なし	あり	中等度	関連あり
			2.5 mg	痔出血	非重篤	64 日目	回復	22 日間	変更なし	なし	軽度	関連なし
			2.5 mg	膀胱炎	非重篤	127 日目	回復	134 日間	変更なし	あり	中等度	関連あり
			2.5 mg	下痢	非重篤	143 日目	回復	2 日間	変更なし	なし	軽度	関連なし
			2.5 mg	免疫反応	非重篤	219 日目	回復	3 日間	変更なし	あり	軽度	関連なし
[redacted]	女	1[redacted]	2.5 mg	糖尿病	重篤（入院又は入院期間の延長）	330 日目	未回復[c]	-	中止	あり	高度	関連なし
			2.5 mg	多尿	非重篤	15 日目	未回復	-	変更なし	なし	軽度	関連あり
[redacted]	女	1[redacted]	2.5 mg	フルニエ壊疽	重篤（入院又は入院期間の延長）	86 日目	未回復[c]	-	中止	あり	高度	関連あり
			2.5 mg	失神寸前の状態	非重篤	90 日目	回復	1 日間	変更なし	なし	軽度	関連なし

事象名：MedDRA/J ver.27.0

a：発現日の投与後日数 = 発現開始日 – 初回投与日 +1

b：持続期間 = 消失日 – 発現開始日 +1（日間）又は消失日／時間 – 発現開始日／時間（時間）

c：事後報告で回復

（引用元：総括報告書 15.4.3 項、Listing 15.4.2-2f、Listing 16.2.4.1f、Listing 16.2.7.1f）

2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者の一覧表を表 2.7.4-9 に示す。

投与中止に至った有害事象は 2 例（いずれも T/T 群の被験者）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。このうち、フルニエー壊疽は副作用と判定された。

表 2.7.4-9　治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者の一覧

被験者識別コード	性別	年齢(歳)	発現時用量	事象名	重篤度	発現日の投与後日数[a]	転帰	持続期間[b]	処置（治験薬）	処置（治療）	重症度	治験薬との因果関係
[redacted]	女	1[redacted]	2.5 mg	糖尿病	重篤（入院又は入院期間の延長）	330 日目	未回復[c]	-	中止	あり	高度	関連なし
[redacted]	女	1[redacted]	2.5 mg	フルニエー壊疽	重篤（入院又は入院期間の延長）	86 日目	未回復[c]	-	中止	あり	高度	関連あり

事象名：MedDRA/J ver.27.0

a：発現日の投与後日数 = 発現開始日 – 初回投与日 +1

b：持続期間 = 消失日 – 発現開始日 +1（日間）又は消失日／時間 – 発現開始日／時間（時間）

c：事後報告で回復

（引用元：総括報告書 15.4.3 項、Listing 15.4.2-3f、Listing 16.2.4.1f）

2.7.4.2.1.8　器官別又は症候群別有害事象の解析

(1)　器官別有害事象の解析

全期間での SOC 別の有害事象を表 2.7.4-10 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」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（各 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 2.7.4-10　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 増量を含む）
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 ver.27.0
（引用元：総括報告書 表 12-4）

(2)　症候群別有害事象（注目すべき有害事象）の解析

1)　低血糖

全期間での低血糖に関連する有害事象を表 2.7.4-11 に示す。

低血糖に関連する有害事象は 2.1%（1/48 例）に認められ、その内訳は低血糖であった。本事象は、重症度が軽度であり、非重篤の副作用と判定された（総括報告書 Table 15.3-7f、Table 15.3-15f、Table 15.3-28f）。また、本事象は 12 週未満に発現した（表 2.7.4-6）。

成人での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）であった。多くの事象は副作用と判定されたが、程度は中等度 2 例を除きいずれも軽度であり、第三者の介助が必要となる程度の低血糖の発現は認められなかった。重篤な有害事象はなく、投与中止に至った有害事象は 1 例（低血糖症）に認められ、程度は軽度であった。また、12 週までに発現した事象が多かった（ルセフィ錠初回申請 CTD 2.7.4.2.1.5 (2) 1)項参照）。

したがって、成人と小児で低血糖に関する安全性プロファイルに大きな差はなかった。

表 2.7.4-11　全期間の低血糖に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

用量	本剤 2.5 mg（5 mg 増量を含む）
解析対象例数	**48**
有害事象発現例数 (%)	**1　(2.1)**
SOC 及び PT	**例数　(%)**
代謝および栄養障害	1　(2.1)
低血糖	1　(2.1)

事象名：MedDRA/J ver.27.0
（引用元：総括報告書 表 12-12）

2）　頻尿

全期間での頻尿に関連する有害事象を表 2.7.4-12 に示す。

頻尿に関連する有害事象は 8.3%（4/48 例）に認められ、その内訳は、多尿が 4.2%（2/48 例）、遺尿及び頻尿が各 2.1%（1/48 例）であった。いずれの事象も重症度が軽度であり、非重篤であった（総括報告書 Table 15.3-7f、Table 15.3-15f）。多尿 2 例及び頻尿 1 例が副作用と判定された（総括報告書 Table 15.3-30f）。頻尿に関連する有害事象はいずれも 12 週未満に発現した（表 2.7.4-6）。

成人での頻尿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）であった。多くの事象は副作用と判定されたが、重症度は中等度 1 例を除きいずれも軽度であった。重篤な有害事象はなく、投与中止に至った有害事象は 2 例（いずれも頻尿）に認められ、程度は中等度及び軽度が各 1 例であった。また、12 週時までに発現した事象が多かった（ルセフィ錠初回申請 CTD 2.7.4.2.1.5 (2) 2)項参照）。

したがって、成人と小児で頻尿に関する安全性プロファイルに大きな差はなかった。

表 2.7.4-12　全期間の頻尿に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

用量	本剤 2.5 mg（5 mg 増量を含む）
解析対象例数	**48**
有害事象発現例数 (%)	**4　(8.3)**
SOC 及び PT	**例数　(%)**
精神障害	1　(2.1)
遺尿	1　(2.1)
腎および尿路障害	3　(6.3)
頻尿	1　(2.1)
多尿	2　(4.2)

事象名：MedDRA/J ver.27.0
（引用元：総括報告書 表 12-13）

3）　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）

循環血漿量の減少に関連する有害事象及び血圧低下に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-31f、Table 15.3-33f）。

4）　ケトアシドーシスに関連する変化

全期間でのケトアシドーシスに関連する有害事象を表 2.7.4-13 に示す。

ケトアシドーシスに関連する有害事象は 8.3%（4/48 例）に認められ、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各 2.1%（1/48 例）であった。いずれの事象も重症度が軽度であり、非重篤の副作用と判定された（総括報告書 Table 15.3-7f、Table 15.3-15f、

Table 15.3-36f）。発現時期別では特定の傾向は認められなかった（表 2.7.4-6）。ケトアシドーシスに関連する臨床検査値については、一部の被験者に血中ケトン体の上昇が認められた（総括報告書 Table 15.3-20f）。

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）であった。多くの事象は副作用と判定されたが、重症度は高度 1 例（代謝性アシドーシス）及び中等度 1 例（血中ケトン体増加及び尿中ケトン体陽性）を除きいずれも軽度であった。なお、重篤な有害事象として代謝性アシドーシスが 1 例に認められ、投与中止に至ったが、因果関係は「関連なし」と判定された。その他に投与中止に至った有害事象は認められなかった。発現時期別では一定の傾向は認められなかった。また、関連する臨床検査値についても、血中ケトン体に上昇を認めたものの、ケトアシドーシスに至る程度ではなく、また食事摂取によって速やかに回復する傾向が認められたことから、臨床的に問題となる程度ではなかった（ルセフィ錠初回申請 CTD 2.7.4.2.1.5 (2) 4)項参照）。

したがって、成人と小児でケトアシドーシスに関連する安全性プロファイルに大きな差はなかった。

表 2.7.4-13　全期間のケトアシドーシスに関連する有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

用量	**本剤 2.5 mg（5 mg 増量を含む）**
解析対象例数	**48**
有害事象発現例数 (%)	**4　(8.3)**
SOC 及び PT	**例数　(%)**
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)
ケトーシス	1　(2.1)

事象名：MedDRA/J ver.27.0
（引用元：総括報告書 表 12-14）

5）　尿路・生殖器感染症

全期間での尿路感染症に関連する有害事象を表 2.7.4-14 に示す。

尿路感染症に関連する有害事象は 8.3%（4/48 例）であり、いずれも女性に発現した（総括報告書 Listing 16.2.4.1f、Listing 16.2.7.1f）。その内訳は、膀胱炎 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、膀胱炎 1 例が中等度であり、その他は軽度であった（総括報告書 表 12-7）。尿路感染症に関連する有害事象は、いずれも非重篤であり、副作用と判定された（総括報告書 Table 15.3-15f、Table 15.3-38f）。発現時期別では特定の傾向は認められなかった（表 2.7.4-6）。

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、男性と比較して女性に多く発現する傾向が認められた。多くの事象は副作用と判定されたが、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。発現時期別では、一定の傾向は認められなかった（ルセフィ錠初回申請 CTD 2.7.4.2.1.5 (2) 5)項参照）。

女性に多く発現する傾向は成人及び小児で同様であり、尿路感染症に関連する安全性プロファイルは小児と成人で大きな差はなかった。

表 2.7.4-14　全期間の尿路感染症に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

用量	**本剤 2.5 mg（5 mg 増量を含む）**
解析対象例数	**48**
有害事象発現例数 (%)	**4　(8.3)**
SOC 及び PT	**例数　(%)**
感染症および寄生虫症	4　(8.3)
膀胱炎	3　(6.3)
膿尿	1　(2.1)
無症候性細菌尿	1　(2.1)

事象名：MedDRA/J ver.27.0
（引用元：総括報告書 表 12-15）

全期間での生殖器感染症に関連する有害事象を表 2.7.4-15 に示す。

生殖器感染症に関連する有害事象は 8.3%（4/48 例）であり、いずれも女性に発現した（総括報告書 Listing 16.2.4.1f、Listing 16.2.7.1f）。その内訳は、外陰部腟カンジダ症 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（総括報告書 表 12-7）。フルニエー壊疽の 1 例は重篤な有害事象であり、本剤の投与中止に至った（詳細は 2.7.4.2.1.6 項）。その他は非重篤な有害事象であった。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（総括報告書 Table 15.3-40f）。発現時期別では特定の傾向は認められなかった（表 2.7.4-6）。

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、男性と比較して女性に多く発現する傾向が認められた。多くの事象は副作用と判定されたが、重症度は中等度と判定された 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前立腺炎が 1 例に認められた。投与中止に至った有害事象は 1 例（外陰部腟カンジダ症）に認められ、程度は軽度であった。また、発現時期別では一定の傾向は認められなかった（ルセフィ錠初回申請 CTD 2.7.4.2.1.5 (2) 5)項参照）。

女性に多く発現する傾向は成人及び小児で同様であり、生殖器感染症に関連する安全性プロファイルは小児と成人で大きな差はなかった。

表 2.7.4-15　全期間の生殖器感染症に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

用量	本剤 2.5 mg（5 mg 増量を含む）
解析対象例数	48
有害事象発現例数 (%)	4　(8.3)
SOC 及び PT	例数　(%)
感染症および寄生虫症	3　(6.3)
フルニエー壊疽	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)
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 ver.27.0
（引用元：総括報告書 表 12-16）

6）　良性・悪性腫瘍

良性・悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-41f）。

7）　心血管系への影響

心血管系疾患に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-43f）。

8）　骨代謝への影響

骨代謝に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-45f）。

9）　腎機能への影響

全期間での腎機能に関連する有害事象を表 2.7.4-16 に示す。

腎機能に関連する有害事象は 6.3%（3/48 例）に認められ、その内訳は、多尿 4.2%（2/48 例）、頻尿 2.1%（1/48 例）であった。いずれの事象も重症度が軽度であり、非重篤の副作用と判定された（総括報告書 Table 15.3-7f、Table 15.3-15f、Table 15.3-48f）。また、いずれの事象も 12 週未満に発現した（表 2.7.4-6）。

成人での腎機能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 12.8%（161/1262 例）であり、発現した有害事象の多くは頻尿及び臨床検査値異常であった。なお、重篤な有害事象は 1 例（腹圧性尿失禁）に認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。投与中止に至った有害事象は 2 例（いずれも頻尿）に認められ、程度は中等度及び軽度が各 1 例であった（ルセフィ錠初回申請 CTD 2.7.4.2.1.5 (2) 9)項参照）。

したがって、小児の安全性プロファイルは、成人と比較しても臨床上問題となるものではなかった。

表 2.7.4-16　全期間の腎機能に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

用量	本剤 2.5 mg（5 mg 増量を含む）
解析対象例数	**48**
有害事象発現例数 (%)	**3　(6.3)**
SOC 及び PT	**例数　(%)**
腎および尿路障害	3　(6.3)
頻尿	1　(2.1)
多尿	2　(4.2)

事象名：MedDRA/J ver.27.0
（引用元：総括報告書 表 12-17）

10） 肝機能への影響

全期間での肝機能に関連する有害事象を表 2.7.4-17 に示す。

肝機能に関連する有害事象は 2.1%（1/48 例）に認められ、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、副作用ではなかった（総括報告書 Table 15.3-7f、Table 15.3-15f、Table 15.3-50f）。また、本事象は 26 週以降 38 週未満に発現した（表 2.7.4-6）。

成人での肝機能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 3.2%（40/1262 例）であり、発現した有害事象の多くは軽度の臨床検査値異常であった。重篤な有害事象は 3 例（胆石症、肝損傷及び肝機能異常各 1 例）に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。投与中止に至った有害事象は 4 例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 2 例、胆石症及び血中ビリルビン増加各 1 例）に認められた。このうち、胆石症の 1 例は高度、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の各 1 例（同一症例）は中等度であり、治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。その他の投与中止に至った有害事象は副作用と判定されたが、いずれも軽度であった（ルセフィ錠初回申請 CTD 2.7.4.2.1.5 (2) 10)項参照）。

したがって、小児の安全性プロファイルは、成人と比較しても臨床上問題となるものではなかった。

表 2.7.4-17　全期間の肝機能に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

用量	本剤 2.5 mg（5 mg 増量を含む）
解析対象例数	**48**
有害事象発現例数 (%)	**1　(2.1)**
SOC 及び PT	**例数　(%)**
肝胆道系障害	1　(2.1)
脂肪肝	1　(2.1)

事象名：MedDRA/J ver.27.0
（引用元：総括報告書 表 12-18）

11） 消化器への影響

全期間での消化器に関連する有害事象を表 2.7.4-18 に示す。

消化器に関連する有害事象は 20.8%（10/48 例）に認められ、その内訳は、下痢が 8.3%（4/48 例）、上腹部痛、便秘、齲歯及び悪心が各 4.2%（2/48 例）、血便排泄及び痔出血が各 2.1%（1/48 例）であった。副作用と判定された事象は便秘の 2 例のみであった（総括報告書 Table 15.3-52f）。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（詳細は 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（総括報告書 表 12-7）。発現時期別では特定の傾向は認められなかった（表 2.7.4-6）。

成人での消化器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 19.1%（241/1262 例）であった。発現割合が高かった有害事象は便秘及び下痢であり、このうち便秘は多くが副作用と判定された。程度はほとんどが軽度であり、高度と判定されたものは結腸ポリープ及び腸閉塞（各 1 例）、中等度と判定されたものは、結腸ポリープ及び便秘（各 3 例）、単径ヘルニア（2 例）、腹部膨満、齲歯、下痢及び腸炎（各 1 例）であった。重篤な有害事象は 6 例（結腸ポリープ 4 例、単径ヘルニア及び腸閉塞各 1 例）で発現したが、治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。投与中止に至った有害事象は 2 例（便秘及び下痢各 1 例）に認められ、程度は便秘が中等度、下痢が軽度であった。発現時期別では一定の傾向は認められなかった（ルセフィ錠初回申請 CTD 2.7.4.2.1.5 (2) 11)項参照）。

したがって、小児の安全性プロファイルは、成人と比較しても臨床上問題となるものではなかった。

表 2.7.4-18　全期間の消化器に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

用量	**本剤 2.5 mg（5 mg 増量を含む）**
解析対象例数	**48**
有害事象発現例数 (%)	**10　(20.8)**
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)
血便排泄	1　(2.1)
悪心	2　(4.2)
痔出血	1　(2.1)

事象名：MedDRA/J ver.27.0
（引用元：総括報告書 表 12-19）

2.7.4.2.1.9　増量時における安全性

治療期 I （0～12 週）では、本剤 2.5 mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回経口投与し、治療期 II （12～52 週）では、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与した。来院 8（24 週）、来院 9（28 週）又は来院 10（36 週）で、治験実施計画書に規定する増量基準を満たした場合に限り、5 mg への増量を可とした。増量時は本剤 5 mg を 1 日 1 回経口投与した。

増量した 12 例を対象として、増量以降に認められた有害事象及び副作用を表 2.7.4-19 に示す。増量以降に有害事象は 6 例（50.0%）に認められた。副作用は 2 例（16.7%）に認められ、そ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（総括報告書 表 12-2）。PT 別では全ての有害事象は各 1 例に発現し、2 例以上に発現した有害事象はなかった。増量以降の有害事象及び副作用の発現割合は全期間の発現割合より高くなることはなく、また、特筆すべき有害事象及び副作用の事象も認められなかった。

表 2.7.4-19　増量以降に発現した有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

用量	本剤 5 mg
解析対象例数（増量例）	12
有害事象発現例数 (%)	6 (50.0)
SOC 及び PT	例数 (%)
胃腸障害	2 (16.7)
齲歯	1 (8.3)
血便排泄	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	2 (16.7)
膿尿 [a]	1 (8.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (8.3)
免疫反応	1 (8.3)
代謝および栄養障害	1 (8.3)
ケトーシス [a]	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3)
筋膜炎	1 (8.3)
生殖系および乳房障害	1 (8.3)
月経困難症	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3)
アレルギー性鼻炎	1 (8.3)

事象名：MedDRA/J ver.27.0
a：副作用
（引用元：総括報告書 表 12-10、表 12-11）

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

T/T 群の 3 例で、重篤な有害事象（便秘、糖尿病、フルニエー壊疽）が認められた。これらの重篤な有害事象を発現した被験者について、以下に示す。なお、重篤な有害事象の詳細な叙述は総括報告書 15.4.3 項を参照のこと。死亡の報告はなかった。

重篤な有害事象：便秘（発現時用量：本剤 2.5 mg、治験薬処置：変更なし、転帰：回復）
重篤以外の有害事象：外陰部腟カンジダ症、痔出血、膀胱炎、下痢、免疫反応
被験者識別コード：[redacted]

本被験者は 1[redacted] 歳、日本人女性であり、合併症として適応障害、代謝症候群、肥満、脂肪肝、多嚢胞性卵巣症候群、高血圧を有した。重篤な有害事象発現までに、メトホルミン塩酸塩：MT、アズノール及びケトコナゾールを併用していた。

2021 年[redacted] 月[redacted] 日に二重盲検期の本剤 2.5 mg の 1 回/日投与を開始した。*投与64日目に外陰部掻痒感があり、アズノール軟膏が処方された。[redacted] 月[redacted] 日に非盲検期の本剤 2.5 mg の 1 回/日投与を開始した。*投与120日目にアズノール軟膏を使用するも症状は改善せず、皮膚科に併診し、外陰部腟カンジダ症と診断された。ケトコナゾールクリームが処方された。*投与127日目に排尿時痛が発現した。排尿時痛と外陰部腟カンジダ症の皮膚炎のため、排便困難となった（発現日：投与開始後 127 日目）。*投与141日目に CRP が 6.06 mg/dL、尿中白血球が 3+、グラム染色がグラム陰性桿菌 2+であり、急性腹症を疑う下腹部痛があり、排尿時痛・外陰部掻痒感継続、原因精査加療目的で緊急入院となった（重篤判断）。腹部レントゲンで便塊貯留著明であった。クラフォラン注射用 1 g 2 回/日点滴静

注、酸化マグネシウム錠 330 mg 3 回/日、浣腸を開始した。*投与142日目に酸化マグネシウム錠 500 mg を 3 回/日に増量した。*投与143日目に排便を認めた後、下腹痛が改善した。*投与144日目に CRP は 2.52 であり、尿中白血球+と膀胱炎回復傾向であった。クラフォランをケフラールカプセル 250 mg/3 回/日内服投与に切り替え、外来にてフォローの方針となり、退院した（転帰：回復、転帰日：有害事象発現 18 日目）。

重篤な有害事象の便秘の重症度は高度であり、治験責任医師による因果関係は「関連あり」と判定された。治験責任医師による判定理由として、本事象は治験薬による尿糖排泄の影響により、外陰部腟カンジダ症の皮膚炎の悪化と、膀胱炎の排尿時痛がみられ、排便時の腹圧がかけづらくなったことによって出現したと考えられるためとされた。治験依頼者による因果関係判定は同様に「否定できない」であり、治験薬投与との間に因果関係ありとした治験責任医師の判断を支持した。

重篤な有害事象：糖尿病［発現時用量：本剤 2.5 mg、治験中止、転帰：未回復（事後報告で回復）］

重篤以外の有害事象：多尿

被験者識別コード：[redacted]

本被験者は 1[redacted] 歳、日本人女性であり、合併症として肥満、注意欠如・多動性障害、自閉症スペクトラム障害、季節性アレルギー、高トリグリセリド血症、高尿酸血症を有した。重篤な有害事象発現までに、メトグルコ、コンサータ、アリピプラゾール、ラメルテオン、アレロック、モンテルカスト、インチュニブ及びアスベリンを併用していた。

2023 年[redacted] 月[redacted] 日に二重盲検期の本剤 2.5 mg 投与を開始した。[redacted] 月[redacted] 日に非盲検期の本剤 2.5 mg 投与を開始した。2024 年 *投与302日目に HbAlc が 10.5%と上昇を認めた。食事・生活習慣に変化はなかったが、メトホルミンの夜の服用ができていない可能性があるため、服薬指導を行い経過観察することになった。*投与330日目に数日前からの体調不良、口渇著明のためかかりつけの小児科を受診した（発現日：投与開始後 330 日目）。HbA1c が 12%台、血糖値が 300 mg/dL 台への上昇を認め、医療機関への受診を勧められた。*投与331日目に医療機関を受診し、HbA1c が 12.9%、血糖値が 236 mg/dL と悪化を認めた。原疾患である 2 型糖尿病の急性増悪と判断しインスリン治療導入のため、同日緊急入院となった。治験薬は安全性を考慮し中止された（転帰：未回復、転帰日：有害事象発現 2 日目）。

事後報告：*投与332日目（入院後）にインスリン治療を開始した。*投与341日目に退院となった。 *投与369日目にインスリン強化療法を継続した。口喝や倦怠感は消失しているが、HbA1c が 10.0%、空腹時血糖値が 145 mg/dL であり、回復とまでは判断できないため、次回来院まで経過観察とした。*投与432日目にインスリン治療を継続し、低血糖事象もなく血糖コントロールできていると判断した。HbA1c が 7.7%、空腹時血糖値が 136 mg/dL と急性増悪前のデータまで改善を認めたため、回復と判断した（転帰：回復、転帰日：有害事象発現 103 日目）。

重篤な有害事象の糖尿病の重症度は高度であり、治験責任医師による因果関係は「関連なし」と判定された。判定理由として、本事象は清涼飲料水の多量摂取や生活習慣による原疾患の悪化によるものとされた。治験依頼者による因果関係判定は同様に「否定できる」であり、治験薬投与との間に因果関係なしとした治験責任医師の判断を支持した。

重篤な有害事象：フルニエー壊疽［発現時用量：本剤 2.5 mg、治験中止、転帰：未回復（事後報告で回復）］

重篤以外の有害事象：失神寸前の状態

被験者識別コード：[redacted]

本被験者は 1[redacted] 歳、日本人女性であり、合併症として腹痛を有した。重篤な有害事象発現までに併用していた薬剤はなかった。

2023 年[redacted] 月[redacted] 日に二重盲検期の本剤 2.5 mg 投与を開始した。[redacted] 月[redacted] 日に非盲検期の本剤 2.5 mg 投与を開始した。*投与86日目に外陰部にヒリヒリする痛みが出現した（発現日：投与開始後 86 日目）。*投与87日目に医療機関を受診し、膣培養検査を実施した。糖尿病によるカビが原因と疑われ、クロトリマゾールクリーム 1%を使用開始した。*投与90日目に疼痛増強し座れないほどの痛みのため、小児科を受診した。クロトリマゾールは *投与88日目に使用を中止した。婦人科紹介となり蜂窩織炎疑いで皮膚科に紹介された。肛門右側から会陰にかけて腫脹、発赤、熱感が認められた。体温は 37.8°C であった。肛門側で鶏卵大の硬結が認められた。硬結直上、大腿側よりエピレナミン入りキシロカインで局麻後、メスで切開した。内部から膿汁中等量排出が認められた。Finger test が陰性になるまで処置した。内部に灰白色壊死組織少量付着が認められた。生食 1200 cc で洗浄後、生食ガーゼ 1 枚詰め、重曹ガーゼ、ワーデル圧迫、オプサイトウォールで保護した。自宅での処置困難が予想され、また糖尿病による感染の遷延、感染によるインスリン抵抗性がみられる可能性あり、右外陰部フルニエー壊疽の診断で入院加療の方針となった。アセリオ静注液 1000 mg、スルバシリン 3 g（ユナシン S）静注を使用した。治験薬投与を中止。本事象発現に伴い SGLT2 阻害薬の再投与は困難と判断した（転帰：未回復、転帰日：有害事象発現 5 日目）。

事後報告：*投与91日目に、体温が 36.9°C で解熱傾向となった。処置前に比して疼痛が 10 から 3 に改善した。グラム染色にて白血球数 2+、グラム陰性桿菌 2+、グラム陽性球菌少数であった。スルバシリン静注を継続した。*投与92日目に体温が 36.5°C であり、解熱した。スルバシリン静注を継続した。*投与93日目に体温が 36.3°C であり、解熱を維持した。右大陰唇～会陰部にかけて認めた発赤は暗紫色調となり腫脹も減じ、熱感が消退した。肛門側、内側の硬結は軟化し、表面のびらんも上皮化傾向であった。切開創は壊死が減じ、良好な肉芽増生あり、既に閉創しかかっていた。*投与94日目に 36.7°C であり、解熱を維持した。CRP 0.88 mg/dL で炎症反応は概ね陰転化していた。*投与95日目に右大陰唇～会陰部にかけて認めた発赤は暗紫色調となり、腫脹も概ね消退した。肛門側、内側の硬結もほとんど触れず、表面のびらんも上皮化した。切開創は段差を残さずに既に閉創した。経過は非常に良好であったため、*投与98日目に退院した（転帰：回復、転帰日：有害事象発現 13 日目）。

重篤な有害事象のフルニエー壊疽の重症度は高度であり、治験責任医師による因果関係は「関連あり」と判定された。判定理由として、本被験者は、2023 年[redacted] 月[redacted] 日より二重盲検にて治験薬投与し、[redacted] 月[redacted] 日より本剤 2.5 mg 投与開始している。治験参加前に比べて投薬を開始してから HbA1c が低下しているが、実薬が投与されているかは不明であった。[redacted] 月[redacted] 日より実薬投与開始しており、投与翌日に痛みが発現していること、フルニエー壊疽は SGLT2 阻害薬の合併症として既知の事象であるため因果関係ありと判断された。治験依頼者による因果関係判定は同様に「否定できない」であり、関連を否定できないとした治験責任医師の判断を支持した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

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（総括報告書 Table 15.3-18f、Figure 15.3-1f）。

投与開始時と比較した各評価時期の最大値の正異判定について、異常高値への変動（正常値又は異常低値→異常高値）が 20%以上の被験者に認められた検査項目は、T/T 群では赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び血小板数であった（総括報告書 Table 15.3-20f）。これらの変動のうち、有害事象として報告された変動はみられなかった（総括報告書 表 12-4）。投与開始時と比較した各評価時期の最小値の正異判定について、異常低値への変動（正常値又は異常高値→異常低値）が 20%以上の被験者に認められた検査項目はなかった。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

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（総括報告書 Table 15.3-18f、Figure 15.3-1f）。一部の被験者では、投与開始後にケトン体（総ケトン体、アセト酢酸及びβ-ヒドロキシ酪酸）の上昇が認められた。

血液生化学検査の正異判定については、異常高値への変動（正常値又は異常低値→異常高値）が 20%以上の被験者に認められた検査項目は、T/T 群では BUN、中性脂肪、CRP、Ca、P、総ケトン体、アセト酢酸及びβ-ヒドロキシ酪酸であった（総括報告書 Table 15.3-20f）。ケトン体（総ケトン体、アセト酢酸及びβ-ヒドロキシ酪酸）について、T/T 群で異常高値への変動が認められた被験者数（各評価時期の最大値に基づく）は、総ケトン体では 14/31 例（45.2%）、アセト酢酸では 18/31 例（58.1%）、β-ヒドロキシ酪酸では 12/31 例（38.7%）であった。これらの変動のうち、有害事象として血中ケトン体増加が 2 例に認められたが、重症度はいずれも軽度であった（総括報告書 表 12-7）。その他に臨床的に問題となる変動はみられなかった。

投与開始時と比較した各評価時期の最小値の正異判定について、異常低値への変動（正常値又は異常高値→異常低値）が 20%以上の被験者に認められた検査項目は、T/T 群では CK（CPK）であった（総括報告書 Table 15.3-20f）。臨床的に問題となる変動はみられなかった。

2.7.4.3.3 尿検査

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（総括報告書 Table 15.3-18f、Table 15.3-19f）。

投与開始時と比較した各評価時期の最大値の正異判定について、異常高値への変動（正常値又は異常低値→異常高値）が 20%以上の被験者に認められた検査項目は、T/T 群では尿中ケトン体、尿潜血及び尿中アルブミンであった（総括報告書 Table 15.3-20f）。これらの変動のうち、有害事象として報告された変動はみられなかった（総括報告書 表 12-4）。投与開始時と比較した各評価時期の最小値の正異判定について、異常低値への変動（正常値又は異常高値→異常低値）が認められた検査項目はなかった（総括報告書 Table 15.3-20f）。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　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認められなかった（総括報告書 Table 15.3-21f、Figure 15.3-2f）。

2.7.4.4.2　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いなかった（総括報告書 Table 15.3-22f、Table 15.3-23f）。

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（総括報告書 表 12-4）。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　患者特性による影響

全期間の被験者背景項目（年齢、メトホルミン使用の有無、HbA1c）のカテゴリー別の有害事象及び副作用を表 2.7.4-20 に示す。

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。

表 2.7.4-20　全期間での被験者背景項目のカテゴリー別の有害事象及び副作用
（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

因子	分類	解析対象例数	有害事象	副作用
			例数　(%)	例数　(%)
年齢	15 歳未満	27	23　(85.2)	9　(33.3)
	15 歳以上	21	18　(85.7)	5　(23.8)
メトホルミン使用	なし	15	12　(80.0)	4　(26.7)
	あり	33	29　(87.9)	10　(30.3)
HbA1c	7.5%未満	4	4　(100.0)	1　(25.0)
	7.5%以上 8.5%未満	16	14　(87.5)	7　(43.8)
	8.5%以上	28	23　(82.1)	6　(21.4)

（引用元：総括報告書 Table 15.3-55f）

2.7.4.5.1.2　疾患特性による影響

(1)　腎機能障害

小児の腎機能障害患者を対象とした試験は実施していない。

小児第Ⅲ相試験では、合併症として糖尿病性腎症を有していた被験者が 1 例あり、有害事象として上咽頭炎、ＣＯＶＩＤ－１９、頭痛及び外耳炎が認められたものの、いずれも重症度は軽度で、非重篤であり、投与中止に至らなかった（総括報告書 Listing 16.2.4.2f、Listing 16.2.7.1f）。

成人を対象とした本剤の添付文書では、腎機能障害について「効能又は効果に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」として注意喚起しており、重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者には投与しないこと、中等度の腎機

能障害のある患者に対しては、投与の必要性を慎重に判断することと記載されている。そのため、小児第Ⅲ相試験では安全性上の配慮から「腎摘出、腎移植の既往を有する患者」、「積極的な治療（副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬などの投与）を必要とする腎疾患を合併する患者」及び「来院 1（–4 週）で測定した eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者」を除外した。

(2) 肝機能障害

小児の肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。

小児第Ⅲ相試験では、合併症として肝機能障害を有していた被験者が 2 例、肝機能異常を有していた被験者が 1 例であった。肝機能障害を有していた被験者のうち、1 例では有害事象として上咽頭炎、ＣＯＶＩＤ－１９、頭痛及び外耳炎、もう 1 例では、血便排泄及びＣＯＶＩＤ－１９が認められた。肝機能異常を有していた被験者 1 例では、有害事象としてアレルギー性鼻炎、抜歯、ＣＯＶＩＤ－１９及びインフルエンザが認められた。しかし、いずれの事象も重症度は軽度で、非重篤であり、投与中止に至らなかった（総括報告書 Listing 16.2.4.2f、Listing 16.2.7.1f）。

成人を対象とした本剤の添付文書では、肝機能障害について「特定の背景を有する患者に関する注意」として注意喚起しており、重度の肝機能障害のある患者は臨床試験では除外されていることが記載されている。そのため、小児第Ⅲ相試験では安全性上の配慮から「来院 1（–4 週）で測定した ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上の患者」を除外した。

2.7.4.5.2 外因性要因

小児第Ⅲ相試験では、被験者数が少ないため外因性要因の検討は実施していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

小児 2 型糖尿病患者を対象に、薬物相互作用を検討する試験は実施していない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

小児第Ⅲ相試験では、妊婦、授乳期の女性、妊娠している可能性のある女性、治験期間中に妊娠を希望している女性、又は来院 1（–4 週）の妊娠検査が陽性を示した女性を治験の対象から除外したため、妊娠及び授乳時に本剤を投与された被験者はいなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤の承認用量を超えて投与された被験者はいなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用の報告はなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

小児第Ⅲ相試験で、離脱症状や反跳現象を示唆する事象の報告はなかった。

2.7.4.5.8 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

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事象の報告はなかった。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は、世界のいずれの国でも小児患者に対する適応は承認されていない。

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 項参照）。当該報告は自発報告であり、患者（男児）は Rabson-Mendenhall syndrome に対して本剤を使用していた。投与開始 1 カ月後の時点で低血糖の頻度に有意な増加は認められなかったが、夕食前に増加する傾向があった。なお、尿路結石については、患者に尿路結石の既往があったことが判明し、再審査期間終了後に本剤との関連性が否定された。

再審査期間中に本剤の安全性を検討した結果、新たな懸念事項は認められなかった。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4-付録-1 症候群別有害事象（注目すべき有害事象）の定義

項目名	定義
低血糖	以下の 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、血中ブドウ糖減少を含む
頻尿	以下の PT： 夜間頻尿、頻尿、多尿、尿量増加、遺尿
循環血漿量の減少を示唆する変化	以下の PT： 口渇、脱水、赤血球数増加、ヘモグロビン増加、ヘマトクリット増加、血中ナトリウム増加、血中クロール増加、血中カリウム減少、血中尿素増加、血中尿酸増加
血圧低下	以下の PT： 外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、起立血圧低下、低血圧、起立性低血圧、拡張期低血圧
ケトアシドーシスに関連する変化	以下の 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、アセトン血症
尿路感染症	以下の HLT に含まれる PT： 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、尿路感染
	以下の PT： 細菌尿、膿尿、無症候性細菌尿
生殖器感染症	以下の HLT に含まれる PT： 女性生殖器系感染および炎症、男性生殖器系感染および炎症、生殖器系感染および炎症 NEC
	以下の PT： 外陰部腟カンジダ症、外陰腟そう痒症、フルニエ壊疽、トリコモナス症
良性・悪性腫瘍	SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に含まれる PT
心血管系への影響	以下の SMQ に含まれる PT： 虚血性心疾患、不整脈、心不全、中枢神経系血管障害
骨代謝への影響	以下の PT： 寛骨臼骨折、足関節部骨折、鎖骨骨折、複雑骨折、圧迫骨折、顔面骨骨折、大腿骨頚部骨折、大腿骨骨折、腓骨骨折、足骨折、前腕骨折、骨折、仙骨骨折、頭蓋骨陥没骨折、若木骨折、手骨折、股関節部骨折、上腕骨骨折、腸骨骨折、顎の骨折、多発骨折、開放骨折、骨粗鬆症性骨折、膝蓋骨骨折、病的骨折、橈骨骨折、肋骨骨折、肩甲骨骨折、頭蓋底骨折、脊椎圧迫骨折、脊椎骨折、胸骨骨折、ストレス骨折、脛骨骨折、尺骨骨折、手首関節骨折、尾骨骨折、外傷性骨折、頚椎骨折、腰椎骨折、胸椎骨折、粉砕骨折、転位骨折、骨端骨折、骨盤骨折、頭蓋骨骨折、上肢骨折、下肢骨折、隆起骨折、剥離骨折、嵌入骨折、人工関節周囲骨折、非定型大腿骨骨折、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中リン減少、血中リン増加、Ｎ－テロペプチド、血中副甲状腺ホルモン減少、血中副甲状腺ホルモン増加、ビタミンＤ増加、ビタミンＤ減少

表 2.7.4-付録-1　症候群別有害事象（注目すべき有害事象）の定義（続き）

項目名	定義
腎機能への影響	SOC「腎および尿路障害」に含まれる PT
	以下の PT： 尿中クレアチニン増加、血中尿素増加、シスタチンＣ増加、糸球体濾過率減少、尿中アルブミン陽性、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、尿中β２ミクログロブリン増加、β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加、尿中蛋白陽性、尿中血陽性、尿沈渣異常、尿沈渣陽性、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性、尿中好酸球陽性、尿中移行上皮細胞陽性、尿中細胞、尿円柱陽性、尿中結晶陽性、尿中シュウ酸塩増加、尿中亜硝酸塩陽性
肝機能への影響	SOC「肝胆道系障害」に含まれる PT
	以下の PT： アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加、尿中ウロビリノーゲン増加、尿中ウロビリノーゲン減少
消化器への影響	SOC「胃腸障害」に含まれる PT

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

2.7.5 参考文献

大正製薬株式会社

2.7.5 参考文献

参考文献は、各セクションの末尾に記載した。

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

大正製薬株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1　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） 6
2.7.6.1.1　試験方法の概略 6
2.7.6.1.2　結果の要約 8
2.7.6.1.3　結論 15
2.7.6.2　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） 16
2.7.6.2.1　試験方法の概略 16
2.7.6.2.2　結果の要約 20
2.7.6.2.3　結論 37

表

表2.7.6.1-1　試験方法の概要（01-01試験） 6
表2.7.6.1-2　被験者の内訳（01-01試験） 9
表2.7.6.1-3　被験者背景（薬物動態解析対象集団）（01-01試験） 9
表2.7.6.1-4　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（01-01試験） 11
表2.7.6.1-5　血漿中未変化体の用量比例性（薬物動態解析対象集団）（01-01試験） 12
表2.7.6.1-6　血漿中代謝物の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（01-01試験） 13
表2.7.6.1-7　各血漿中代謝物の用量比例性（薬物動態解析対象集団）（01-01試験） 13
表2.7.6.1-8　有害事象（安全性解析対象集団）（01-01試験） 14
表2.7.6.2-1　試験方法の概要（03-01試験） 16
表2.7.6.2-2　被験者の内訳：割付前（03-01試験） 20
表2.7.6.2-3　被験者の内訳：割付後（03-01試験） 21
表2.7.6.2-4　解析対象例数（03-01試験） 21
表2.7.6.2-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（03-01試験） 22
表2.7.6.2-6　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） 23
表2.7.6.2-7　治療期Ⅰ終了時のHbA1c変化量の群間比較（FAS）（03-01試験） 24
表2.7.6.2-8　12週時のHbA1c治療目標達成率（FAS）（03-01試験） 24
表2.7.6.2-9　治療期Ⅰ終了時の空腹時血糖値変化量の群間比較（FAS）（03-01試験） 25
表2.7.6.2-10　治療期Ⅰ終了時の体重変化量の群間比較（FAS）（03-01試験） 25
表2.7.6.2-11　治療期Ⅰ終了時の各評価項目の変化量の群間比較（FAS）（03-01試験） 26
表2.7.6.2-12　全期間のHbA1cの推移（FAS）（03-01試験） 29
表2.7.6.2-13　全期間の有害事象（安全性解析対象集団）（03-01試験） 30
表2.7.6.2-14　治療期Iの有害事象（安全性解析対象集団）（03-01試験） 33

図

図2.7.6.1-1 血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（01-01試験） 11
図2.7.6.2-1 治験デザイン（03-01試験） 20
図2.7.6.2-2 全期間のHbA1cの推移図（FAS）（03-01試験） 28

略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（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
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPR	C-peptide immunoreactivity	C-ペプチド
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
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GAD	glutamic acid decarboxylase	グルタミン酸脱炭酸酵素
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	high density lipoprotein	高密度リポ蛋白質
HOMA-R	homeostasis model assessment for insulin resistance	HOMA-R 指数
HOMA-β	homeostasis model assessment for beta cell function	HOMA-β 指数
IA-2	insulinoma-associated protein-2	-
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LDL	low density lipoprotein	低密度リポ蛋白質
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
NC	not calculated	算出不可
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	全米グリコヘモグロビン標準化プログラム
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	消失相に基づく見かけの分布容積
ZnT-8	zinc transporter 8	亜鉛輸送担体 8

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）

用語の定義

用語	定義
開始時 （ベースライン）	治験薬初回投与以前に行われ、それに最も近い評価・観察・検査の実施時期
観察期	来院 1（−4 週）の検査・観察から二重盲検用治験薬を最初に服用するまでの期間
治療期 I	二重盲検期用の治験薬を最初に服用してから非盲検期用の治験薬を最初に服用する前又は中止時までの期間
治療期 II	非盲検期用の治験薬を最初に服用してから来院 12（52 週）又は中止時までの期間
全期間	特に定める場合を除き、治療期 I と治療期 II を合わせた期間
中間解析（1 回目）	2024 年 6 月 13 日（最後の被験者の治療期 I 終了時）をデータカットオフ日とした中間解析
中間解析（2 回目）	2024 年 12 月 16 日（最後の被験者の投与 28 週終了時）をデータカットオフ日とした中間解析
血清クレアチニン 基準値	【男性】 $-1.259X^5+7.815X^4-18.57X^3+21.39X^2-11.71X+2.628$ 【女性】 $-4.536X^5+27.16X^4-63.47X^3+72.43X^2-40.06X+8.778$ X には身長（m）を入れる
注目すべき有害事象	低血糖、頻尿、循環血漿量の減少を示唆する変化、血圧低下、ケトアシドーシスに関連する変化、尿路感染症、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、消化器への影響を注目すべき有害事象と定義した。それぞれの定義は総括報告書のとおり
肥満度	100×（実測体重－標準体重）/ 標準体重
標準体重	TS071ped-01-01 試験では標準体重②を算出。 TS071ped-03-01 試験では中間解析（1 回目）時は標準体重①及び②を算出。中間解析（2 回目）時及び最終解析時は標準体重①を算出。 ①性別・身長別標準体重 ②性別・年齢別・身長別標準体重
服薬率	100×投与期間中の服薬錠数 / 規定服薬錠数 ただし、服薬率が 100%を超える場合は 100%と取り扱う
薬剤群	【治験対象被験者、有効性及び安全性（有害事象を除く）】 · P/T 群：初回割付時にプラセボに割り付けられた被験者※（治療期 I 中止例は除く） · T/T 群：初回割付時に TS-071 2.5 mg に割り付けられた被験者※ 【安全性（有害事象）】 · TS-071 群※：P/T 群の治療期 I に発現した有害事象を除く 【データ一覧】 · P/T 群：初回割付時にプラセボに割り付けられた被験者※ · T/T 群：初回割付時に TS-071 2.5 mg に割り付けられた被験者※ ただし、有害事象関連及び服薬状況一覧は、「プラセボ群」又は「2.5 mg 群」で表示する ※各群には、5 mg への増量を含む
M1、M2、M3、M17	ルセオグリフロジンの代謝物

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　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）

資料番号 5.3.4.2-1

2.7.6.1.1　試験方法の概略

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（01-01 試験）

項目	内容
治験の標題	TS-071 の小児 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験
治験実施計画書番号	TS071ped-01-01
治験実施医療機関	20 施設
治験実施期間	2018 年 8 月 6 日～2019 年 9 月 24 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第 I 相
治験の目的	小児 2 型糖尿病患者を対象に、非盲検にて TS-071（以下、本剤）を単回投与した際の薬物動態、薬力学（尿糖排泄作用）及び安全性を検討する。
治験方法	本治験は、非対照、非盲検、多施設共同並行群間試験で実施した。 代諾者からの同意及び被験者からの同意又はアセントが得られ、被験者として適格と判定された者にスクリーニング検査（入院期開始の 4～14 日前以内）を実施した。また、治験責任医師又は治験分担医師はスクリーニング検査後 6～16 日以内に治験薬投与予定日を設定し、投与予定日の 2 日前に本治験のための入院適否を判断した。 治験責任医師又は治験分担医師が治験薬を投与可能と判断した被験者に対して、本剤 1.25、2.5 又は 5 mg を単回経口投与した。また、治験薬投与日の翌日以降に退院し、治験薬投与日の 4～10 日後（入院期終了の 3～9 日後）に事後検査を実施した。 本治験のための入院期間は 3 泊 4 日としたが、対象疾患の治療上必要と判断した教育入院中などに本治験を実施することも可とした。
被験者数	計画時：18 例 （治験薬投与例数：本剤 1.25 mg 群 6 例、2.5 mg 群 6 例、5 mg 群 6 例） 解析時：19 例 （治験薬投与例数：本剤 1.25 mg 群 6 例、2.5 mg 群 6 例、5 mg 群 7 例）
主要な組入れ基準	主な選択基準： ・　性別不問、同意取得時の年齢が 9 歳以上、18 歳未満の患者 ・　事前に本治験の説明を受け、代諾者から文書による同意が得られる患者 ・　スクリーニング検査時に測定した HbA1c（NGSP 値）が 6.5%以上、10.5%以下の患者 ・　スクリーニング検査 1 週間前より糖尿病治療薬による治療（インスリン製剤などの注射製剤を含む）を受けていない、又はメトホルミンを投与しており、スクリーニング検査 1 週間前から入院期終了まで一定用法・用量を継続投与可能な患者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（01-01 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主要な組入れ基準
（続き）</td><td>主な除外基準
· 2 型糖尿病以外の糖尿病（1 型糖尿病、2 型以外の特定の機序・疾患による糖尿病、単一遺伝子糖尿病、妊娠糖尿病）を合併する患者
· 膵島関連自己抗体（GAD 抗体、IA-2 抗体、ZnT-8 抗体、インスリン自己抗体）のいずれかが陽性の患者
· 血糖値に影響すると考えられる、糖尿病以外の内分泌疾患（甲状腺機能異常を伴う疾患など）又は遺伝的症候群（Down 症候群、Prader-Willi 症候群、Turner 症候群など）を有する患者
· 糖尿病性ケトアシドーシスをスクリーニング検査前 1 年間に複数回発現した患者
· 進行した糖尿病細小血管症（例：前増殖網膜症あるいは増殖網膜症、薬物治療を継続的に実施しているにもかかわらず症状のコントロールが不十分な糖尿病神経障害など）を合併する患者
· 糖尿病大血管症（脳血管障害、冠動脈疾患、末梢動脈疾患）を合併する又は既往を有する患者
· 尿路感染症又は生殖器感染症を合併している、又は繰り返し発現している患者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬
<table>
<tr><th>治験薬の種類</th><th>1 錠中のルセオグリフロジン含有量</th><th>剤形</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>TS-071 錠 1.25 mg</td><td>1.25 mg</td><td rowspan="3">白色～灰白色のフィルムコーティング錠</td><td rowspan="3">[redacted]</td></tr>
<tr><td>TS-071 錠 2.5 mg</td><td>2.5 mg</td></tr>
<tr><td>TS-071 錠 5 mg</td><td>5 mg</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>本剤 1.25、2.5 又は 5 mg のいずれか 1 錠を朝食直前に、水 150 mL とともに単回経口投与した。</td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>単回投与</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1. 薬物動態
血漿中未変化体及び代謝物（M1、M2、M3、M17）濃度
2. 薬力学
尿糖（定量）
3. 安全性
有害事象及び副作用、臨床検査値、体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図
4. その他
尿量、摂水量</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（01-01 試験）（続き）

項目	内容
解析手法	1.　薬物動態 薬物動態解析対象集団を対象に、以下の集計及び解析を行った。 ·　血漿中未変化体及び代謝物濃度について、薬剤群別に基本統計量を算出し、推移図を作成した。 ·　血漿中未変化体及び代謝物濃度からノンコンパートメント解析法により薬物動態パラメータを算出し、薬剤群別に基本統計量を算出した。 ·　未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）について、用量比例性を検討した。 2.　薬力学 薬力学解析対象集団を対象に、以下の集計・解析を行った。 ·　薬力学評価項目について、薬剤群別に基本統計量を算出した。 ·　変化量について、空腹時血糖値を共変量としたモデルを用い、用量反応性について検討した。 3.　薬物動態と薬力学の関係 薬物動態解析対象集団と同時に薬力学解析対象集団に属する被験者を対象とし、薬物動態と薬力学（尿糖排泄量）の関係を検討した。 4.　安全性 安全性解析対象集団を対象に、以下の集計・解析を行った。 ·　有害事象及び副作用について、薬剤群別に頻度集計及び件数を集計した。 ·　薬剤群及び重症度別に頻度集計を行った。 ·　臨床検査、体重、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図検査について、計量値データは薬剤群別に基本統計量を算出し、計数値データは薬剤群別にクロス集計を行った。 5.　その他 安全性解析対象集団を対象に、以下の集計・解析を行った。 ·　尿量及び摂水量について、薬剤群別に基本統計量を算出した。 6.　有意水準及び信頼係数 有意水準は 5%（両側）とした。信頼係数は、用量比例性の検討では 95%（両側）とした。

2.7.6.1.2　結果の要約

2.7.6.1.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に示す。

小児 2 型糖尿病患者 19 例が本剤 1.25 mg 群（6 例）、2.5 mg 群（6 例）、5 mg 群（7 例）にそれぞれ割り当てられ、19 例全ての被験者に治験薬が投与された。治験中止例はなく、全例が治験を完了した。治験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかった。

これら 19 例全てを薬物動態解析対象集団、薬力学解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した。

表 2.7.6.1-2　被験者の内訳（01-01 試験）

群	1.25 mg	2.5 mg	5 mg	合計
治験薬投与例数	6	6	7	19
治験完了例数	6	6	7	19
治験中止例数	0	0	0	0

単位：例
（引用元：総括報告書 表 10-2）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景を表 2.7.6.1-3 に示す。

性別は男児が 7 例、女児が 12 例、年齢［中央値（最小値, 最大値）、以下同様］は 15.0（11, 17）歳、BMI は 28.20 （18.8, 52.9）であった。2 型糖尿病の罹患期間は 2.10（0.1, 4.0）年、開始時の空腹時血糖値は 123.00（82.0, 194.0）mg/dL であった。メトホルミンによる治療なしが 3 例、治療ありが 16 例であった。

投与群間で、人口統計学的及び他の基準値の特性に、結果に影響を及ぼすような臨床的に意味のある偏りは認められなかった。

表 2.7.6.1-3　被験者背景（薬物動態解析対象集団）（01-01 試験）

群	**1.25** mg	**2.5** mg	**5** mg	合計
解析対象例数（例）	**6**	**6**	**7**	**19**
性別				
男	2	2	3	7
女	4	4	4	12
年齢（歳）	14.3 ± 1.8	13.8 ± 2.3	14.6 ± 1.9	14.3 ± 1.9
中央値	14.5	14.5	15.0	15.0
（最小値, 最大値）	(12, 17)	(11, 16)	(11, 17)	(11, 17)
体重（kg）	70.23 ± 16.91	69.40 ± 21.68	90.07 ± 31.46	77.28 ± 25.32
中央値	70.65	69.45	87.40	72.50
（最小値, 最大値）	(46.5, 93.0)	(45.3, 107.3)	(54.9, 150.1)	(45.3, 150.1)
BMI	26.10 ± 4.95	26.83 ± 5.84	34.49 ± 9.33	29.42 ± 7.82
中央値	26.45	26.65	33.90	28.20
（最小値, 最大値）	(18.8, 32.5)	(21.2, 36.9)	(26.1, 52.9)	(18.8, 52.9)
罹患期間（年）	1.52 ± 1.20	1.78 ± 1.57	1.74 ± 1.17	1.68 ± 1.25
中央値	1.65	1.70	2.10	2.10
（最小値, 最大値）	(0.2, 2.8)	(0.1, 4.0)	(0.1, 3.0)	(0.1, 4.0)
肥満度（%）	29.17 ± 25.22	34.00 ± 24.81	71.30 ± 46.73	46.22 ± 38.30
合併症の有無				
無	4		1	5
有	2	6	6	14

表 2.7.6.1-3　被験者背景（薬物動態解析対象集団）（01-01 試験）（続き）

群	**1.25** mg	**2.5** mg	**5** mg	合計
合併症の分類				
糖尿病性合併症				
その他の合併症	2	6	6	14
内訳				
高血圧症			1	1
脂質代謝障害	1	1	2	4
心疾患			1	1
肝・胆道系疾患		2	4	6
腎疾患				
内分泌疾患		1	1	2
消化器疾患		1	1	2
その他	2	5	5	12
メトホルミン治療				
無	2		1	3
有	4	6	6	16
HbA1c（%）[a]	7.33 ± 0.54	7.75 ± 0.89	8.23 ± 1.13	7.79 ± 0.93
空腹時血糖値（mg/dL）	116.83 ± 16.51	126.33 ± 37.81	114.43 ± 25.90	118.95 ± 26.91
中央値	119.50	124.00	115.00	123.00
（最小値, 最大値）	(94.0, 138.0)	(90.0, 194.0)	(82.0, 151.0)	(82.0, 194.0)
eGFR（mL/min/1.73m^2）	140.2 ± 34.2	127.2 ± 20.4	121.0 ± 16.3	129.0 ± 24.4
中央値	127.0	122.5	117.0	120.0
（最小値, 最大値）	(110, 200)	(106, 155)	(99, 147)	(99, 200)

平均値±SD
a：治験手順上知り得たデータであるが、治験収集範囲外のデータ
（引用元：総括報告書 表 11-2）

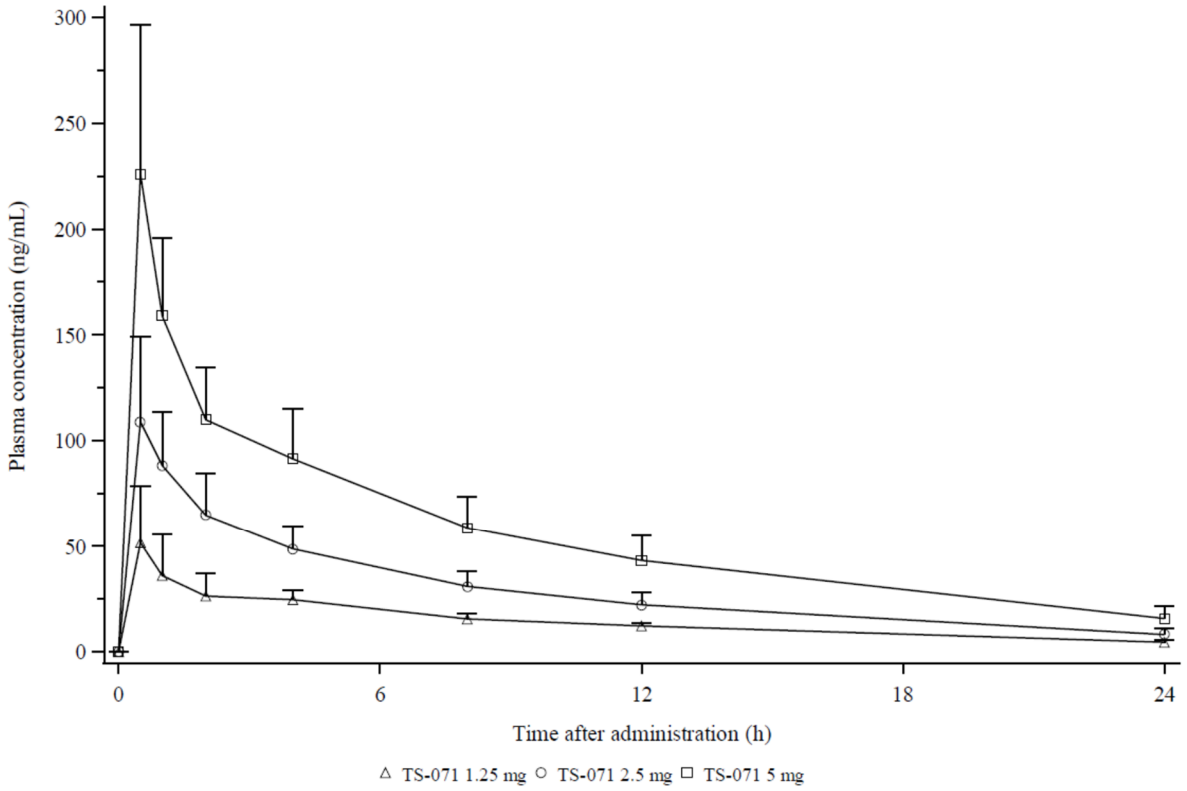
2.7.6.1.2.2　薬物動態の結果

(1)　血漿中未変化体の濃度推移及び薬物動態パラメータ

血漿中未変化体の濃度推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.6.1-1 及び表 2.7.6.1-4 に示す。

血漿中未変化体の用量比例性の検討結果を表 2.7.6.1-5 に示す。

本剤を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は用量に比例して上昇した。本剤 1.25、2.5 及び 5 mg 群のいずれも、血漿中未変化体濃度は投与 0.5 時間後に C_{max} に到達した。本剤 1.25、2.5 及び 5 mg 群の C_{max}（平均値、以下同様）は、それぞれ 56.2、114 及び 226 ng/mL であり、$AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 399、787 及び 1500 h*ng/mL であった。$t_{1/2}$、CL/F 及び Vz/F はいずれも各投与群で大きな違いはなかった（総括報告書 表 11-3）。血漿中未変化体の C_{max}、AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$は、本剤 1.25～5 mg の範囲で用量比例性が認められた。



（平均値±SD）

図 2.7.6.1-1　血漿中未変化体濃度推移（薬物動態解析対象集団）（01-01 試験）

（引用元：総括報告書 図 11-1）

表 2.7.6.1-4　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（01-01 試験）

用量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (h*ng/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1.25	6	56.2 ± 17.3	0.500 (0.483, 4.00)	341 ± 59.7	399 ± 65.8	8.78 ± 1.47
2.5	6	114 ± 34.6	0.500 (0.467, 0.983)	692 ± 163	787 ± 193	7.89 ± 0.974
5	7	226 ± 70.0	0.500 (0.467, 1.00)	1300 ± 313	1500 ± 365	8.22 ± 1.49

平均値±SD
a：中央値（最小値, 最大値）
（引用元：総括報告書 表 11-3）

表 2.7.6.1-5　血漿中未変化体の用量比例性（薬物動態解析対象集団）（01-01 試験）

薬物動態パラメータ	点推定値 [a]	95%CI[a]		評価
		下限	上限	
C_{max}	1.00	0.72	1.29	*
$AUC_{0\text{-}last}$	0.96	0.76	1.15	*
$AUC_{0\text{-}\infty}$	0.94	0.75	1.14	*

a：各薬物動態パラメータの自然対数変換値での回帰係数
*：95%CI が 1 を含む
用量：本剤 1.25～5 mg
（引用元：総括報告書 表 11-8）

(2)　血漿中代謝物の濃度推移及び薬物動態パラメータ

血漿中代謝物（M1、M2、M3、M17）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-6 に、用量比例性の検討結果を表 2.7.6.1-7 に示す。

本剤を単回経口投与したとき、血漿中代謝物の C_{max} が最も高いのはいずれの群も M2 であり、次いで M17、M3、M1 の順であった。また、血漿中 M1 濃度は 1.25 mg 群の 4 例では全時点で定量下限（0.1 ng/mL）未満であった（総括報告書 Listing 15.2-4-2）。2.5 及び 5 mg 群は同様の推移を示し、いずれも投与 2 時間後に C_{max} に到達した。M2、M3 及び M17 の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（M17 を除く）は、本剤 1.25～5 mg の範囲で用量比例性が認められた。

表 2.7.6.1-6　血漿中代謝物の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（01-01 試験）

代謝物	用量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (h*ng/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
M1	1.25	-	NC	NC	NC	NC	NC
	2.5	5	0.412 ± 0.195	2.00 (0.967, 4.08)	5.98 ± 2.64	10.1 ± 2.16	17.2 ± 6.21
	5	7	0.352 ± 0.151	2.00 (0.983, 7.97)	4.81 ± 2.91	9.06 ± 3.40[b]	15.0 ± 6.38[b]
M2	1.25	6	1.87 ± 0.442	4.00 (0.967, 12.0)	34.1 ± 7.48	53.9 ± 8.67[c]	16.5 ± 3.20[c]
	2.5	6	4.55 ± 1.49	3.98 (1.95, 4.08)	80.3 ± 21.3	131 ± 36.3	16.7 ± 3.88
	5	7	8.91 ± 4.03	3.97 (0.983, 8.00)	152 ± 48.6	266 ± 36.1[c]	16.4 ± 4.95[c]
M3	1.25	6	0.341 ± 0.0974	0.734 (0.500, 4.00)	2.37 ± 0.549	5.54 ± 1.63[c]	14.5 ± 6.82[c]
	2.5	6	0.838 ± 0.666	0.742 (0.467, 1.00)	6.48 ± 4.62	9.19 ± 3.96	10.6 ± 3.94
	5	7	2.21 ± 2.42	1.00 (0.500, 1.05)	21.4 ± 16.5	25.9 ± 16.9	10.3 ± 2.59
M17	1.25	6	1.09 ± 0.192	5.98 (3.93, 12.0)	18.7 ± 3.66	NC	NC
	2.5	6	2.54 ± 1.43	3.98 (3.92, 4.08)	39.2 ± 19.3	52.7 ± 21.2	12.0 ± 3.19
	5	7	7.27 ± 7.92	3.97 (3.92, 8.00)	109 ± 96.5	167 ± 114[c]	12.0 ± 4.02[c]

平均値±SD
a：中央値（最小値, 最大値）
b：N=6
c：N=5
（引用元：総括報告書 表 11-4～7）

表 2.7.6.1-7　各血漿中代謝物の用量比例性（薬物動態解析対象集団）（01-01 試験）

	薬物動態パラメータ	点推定値[a]	95%CI[a]		評価
			下限	上限	
M1	C_{max}	NC	NC	NC	
	$AUC_{0\text{-}last}$	NC	NC	NC	
	$AUC_{0\text{-}\infty}$	NC	NC	NC	
M2	C_{max}	1.09	0.81	1.37	*
	$AUC_{0\text{-}last}$	1.06	0.83	1.29	*
	$AUC_{0\text{-}\infty}$	1.15	0.95	1.36	*
M3	C_{max}	1.15	0.62	1.67	*
	$AUC_{0\text{-}last}$	1.46	0.98	1.94	*
	$AUC_{0\text{-}\infty}$	1.04	0.60	1.47	*
M17	C_{max}	1.17	0.73	1.62	*
	$AUC_{0\text{-}last}$	1.14	0.75	1.53	*
	$AUC_{0\text{-}\infty}$	NC	NC	NC	

a：各薬物動態パラメータの自然対数変換値での回帰係数
*：95%CI が 1 を含む
用量：本剤 1.25～5 mg
（引用元：総括報告書 表 11-8）

2.7.6.1.2.3　薬力学の結果

(1)　尿糖排泄量

尿糖排泄量の変化量及び用量反応性を検討した（総括報告書 表 11-9、表 11-10）。

治験薬投与前後 24 時間の尿糖排泄量の変化量（平均値±SD）は、本剤 1.25、2.5 及び 5 mg 群で、それぞれ 48.68 ± 21.39、57.43 ± 19.77 及び 67.19 ± 24.40 g であり、いずれの投与群でも本剤による尿糖排泄作用が確認された。

2.7.6.1.2.4　安全性の結果

(1)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.1-8 に示す。

有害事象は、本剤 1.25 mg 群の 6 例には発現せず、2.5 mg 群では 6 例中 2 例、5 mg 群では 7 例中 4 例に発現した。そのうち副作用と判断されたのは、5 mg 群の 1 例のみであった（総括報告書 表 12-2）。

基本語別では、本剤 2.5 mg 群で悪心及び上咽頭炎各 1 例、5 mg 群で頭痛 2 例、アセトン血症及び汗疹各 1 例であった。このうち、5 mg 群で発現したアセトン血症は副作用と判断された。いずれの有害事象も重症度は軽度であり、転帰は回復又は軽快であった（総括報告書 Listing 16.2.7.1）。

表 2.7.6.1-8　有害事象（安全性解析対象集団）（01-01 試験）

群	**1.25** mg	**2.5** mg	**5** mg
例数	**6**	**6**	**7**
発現例数	**0**	**2**	**4**
器官別大分類／基本語			
胃腸障害		1	
悪心		1	
感染症および寄生虫症		1	
上咽頭炎		1	
代謝および栄養障害			1
アセトン血症			1
神経系障害			2
頭痛			2
皮膚および皮下組織障害			1
汗疹			1

MedDRA/J ver.22.0
単位：例
（引用元：総括報告書 表 12-3）

(2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった（総括報告書 表 12-2）。

(3)　臨床検査値

臨床検査値（血中ケトン体濃度の高値を除く）に、臨床上問題となる変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-8～10、Listing 15.5.1）。血中ケトン体濃度は投与 24 時間後に高値を示したが、事後検査ではほとんどの被験者で開始時と同程度に回復した。

(4)　体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図

体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図に、臨床上問題となる所見や変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-11～14、Figure 15.4-2、Figure 15.4-3）。

(5)　尿量及び摂水量

尿量及び摂水量に、臨床上問題となる所見や変動は認められなかった（総括報告書 Table 15.4-15、Table 15.4-16）。

2.7.6.1.3　結論

日本人小児 2 型糖尿病患者を対象に本剤 1.25、2.5 及び 5 mg をそれぞれ単回経口投与したとき、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た。また、本剤による尿糖排泄作用が認められた。なお、特に問題となる有害事象は発現せず、死亡及びその他の重篤な有害事象も発現しなかったことから、忍容性が確認された。

2.7.6.2　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）

資料番号 5.3.5.1-1

2.7.6.2.1　試験方法の概略

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（03-01 試験）

項目	内容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	TS071ped-03-01
治験実施医療機関	58 施設
治験実施期間	2021 年 3 月 5 日～2025 年 3 月 6 日 （最初の被験者の同意取得日～最後の被験者の最終観察日）
開発の相	第Ⅲ相
治験の目的	一定の食事療法・運動療法で血糖コントロールが不十分な小児 2 型糖尿病患者を対象に、TS-071（以下、本剤）又はプラセボを二重盲検下で 1 日 1 回、12 週間投与した際の有効性及び安全性を検討する。併せて、本剤を 52 週間投与した際の有効性及び安全性を検討する。
治験方法	無作為化、プラセボ対照二重盲検比較、長期投与、多施設共同試験 詳細な治験デザインは図 2.7.6.2-1 参照
被験者数	計画時：45 例 解析時： ・　治療期 I FAS：48 例（本剤 2.5 mg 群：31 例、プラセボ群：17 例） PPS：44 例（本剤 2.5 mg 群：29 例、プラセボ群：15 例） 安全性解析対象集団：48 例（本剤 2.5 mg 群：31 例、プラセボ群：17 例） ・　全期間 FAS：48 例（P/T 群：17 例、T/T 群：31 例） 安全性解析対象集団：48 例（P/T 群：17 例、T/T 群：31 例）

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（03-01 試験）（続き）

項目	内容
主要な組入れ基準	主な選択基準： ・　治験責任医師又は治験分担医師が 2 型糖尿病と診断した患者（診療区分：外来） ・　性別不問、同意取得時の年齢が 10 歳以上 18 歳未満の患者 ・　事前に本治験の説明を受け、代諾者から文書による同意が得られた患者 ・　2 型糖尿病に対する治療が以下のいずれかに該当する患者 ・ 来院 1（−4 週）の 8 週間以上前から、一定の食事療法・運動療法（運動療法は実施可能な患者のみ必須）のみで治療中の患者 ・ 来院 1（−4 週）の 8 週間以上前から、一定の食事療法・運動療法（運動療法は実施可能な患者のみ必須）に加え、承認用量の範囲内かつ一定用量のメトホルミン製剤単独で治療中の患者 ・　来院 1（−4 週）に測定した HbA1c（NGSP 値）が 7.0%以上 12.0%以下の患者 ・　来院 1（−4 週）前の 8 週間以内に測定した全ての HbA1c（NGSP 値）と、来院 1（−4 週）に測定した HbA1c の差が±1.0%以内の患者 ・　来院 1（−4 週）に測定した空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上 250 mg/dL 未満の患者 主な除外基準 ・　2 型糖尿病以外の糖尿病（1 型糖尿病、2 型以外の特定の機序・疾患による糖尿病、単一遺伝子糖尿病、妊娠糖尿病）を合併する患者 ・　膵島関連自己抗体（GAD 抗体、IA-2 抗体、ZnT-8 抗体、インスリン自己抗体）のいずれかが陽性の患者 ・　血糖値に影響すると考えられる、糖尿病以外の内分泌疾患（甲状腺機能異常を伴う疾患など）又は遺伝的症候群（Down 症候群、Prader-Willi 症候群、Turner 症候群など）を有する患者 ・　来院 1（−4 週）前 8 週間以内にメトホルミンを除く全ての糖尿病治療薬及び副腎皮質ステロイド薬（外用、点鼻、点眼などの局所投与を除く）の投与を受けた患者 ・　糖尿病性ケトアシドーシスを同意取得前 1 年以内に複数回発現した患者 ・　進行した糖尿病細小血管症（例：前増殖網膜症あるいは増殖網膜症、薬物治療を継続的に実施しているにもかかわらず症状のコントロールが不十分な糖尿病神経障害など）を合併する患者 ・　糖尿病大血管症（脳血管障害、冠動脈疾患、末梢動脈疾患）を合併する又は既往を有する患者 ・　尿路感染症又は生殖器感染症を合併している、又は繰り返し発現している患者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（03-01 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>被験薬及び対照薬
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>1 錠中のルセオグリフロジン含有量</th><th>剤形</th></tr>
<tr><td rowspan="2">被験薬</td><td>TS-071 錠 2.5 mg</td><td>2.5 mg</td><td rowspan="3">白色～灰白色のフィルムコーティング錠</td></tr>
<tr><td>TS-071 錠 5 mg</td><td>5 mg</td></tr>
<tr><td>対照薬</td><td>TS-071 錠プラセボ</td><td>含有せず</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>治験薬名</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>TS-071 錠 2.5 mg（二重盲検期）</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>TS-071 錠プラセボ（二重盲検期）</td><td></td></tr>
<tr><td>TS-071 錠 2.5 mg（非盲検期）</td><td></td></tr>
<tr><td>TS-071 錠 5 mg（非盲検期）</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験薬の用法・用量及び投与方法</td><td>治療期 I （0～12 週）では、二重盲検下にて TS-071 錠 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 （12～52 週）では、非盲検下にて TS-071 錠 2.5 mg 1 錠を 1 日 1 回、朝食前に経口投与した。来院 8（24 週）、来院 9（28 週）又は来院 10（36 週）で下記に示す増量基準をいずれも満たした場合は、5 mg への増量を可とした。増量時は TS-071 錠 5 mg 1 錠を 1 日 1 回、朝食前に経口投与した。なお、5 mg への増量後に治験責任医師又は治験分担医師が安全性に問題があると判断した場合に限り 2.5 mg への減量を可とした。
<u>増量基準</u>
· 治験責任医師又は治験分担医師が増量を判断する来院の 1 回前及び 2 回前の来院で測定した HbA1c（NGSP 値）が、連続で 7.5%以上の場合
· 治験責任医師又は治験分担医師が増量しても安全性に問題ないと判断した場合</td></tr>
<tr><td>治験薬投与期間</td><td>計 52 週間
［治療期 I （二重盲検）：12 週間、治療期 II （非盲検）：40 週間］</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1. 有効性
主要評価項目
· HbA1c（評価指標：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変化量）
副次評価項目
· HbA1c（主要評価項目以外の評価指標）、空腹時血糖値、体重
その他の評価項目
· グリコアルブミン、空腹時血中インスリン、血中 CPR、空腹時血清脂質、HOMA-R、HOMA-β、肥満度
2. 安全性
有害事象及び副作用、標準 12 誘導心電図検査（臥位）、バイタルサイン［体温（腋下）、診察室血圧（座位）、脈拍数（座位）］、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、身長、体重
3. 薬物動態
血漿中未変化体濃度</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（03-01 試験）（続き）

項目	内容
解析手法	1.　解析対象集団 ·　FAS 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 ·　PPS 選択／除外基準違反などの重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の試験治療規定を遵守し、主要評価項目の測定・観察値が利用可能な被験者を対象とした集団 ·　安全性解析対象集団 治験薬が 1 回でも投与され、治験薬投与後に安全性評価項目の測定・観察が 1 回でも行われた被験者を対象とした集団 ·　薬物動態解析対象集団 治験薬が 1 回でも投与され、薬物動態評価に係る治験実施計画書の規定を遵守し、薬物動態評価項目が利用可能な被験者を対象とした集団 2.　有効性 FAS を対象とし、以下の集計・解析を行った。さらに、主要評価項目については、PPS を対象とし、FAS と同様の集計・解析を行った。 ·　主要評価項目 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 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、推移図（折れ線グラフ、平均値±SE）を作成した。 変化量について、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）。 HbA1c が 6.5%未満及び 7.0%未満に達した被験者、HbA1c 変化量が −0.3%未満に達した被験者を薬剤群別に頻度集計を行った。 3.　安全性 安全性解析対象集団を対象とし、以下の集計・解析を行った。 ·　有害事象及び副作用 薬剤群別に頻度集計及び件数を集計した。また、薬剤群及び重症度別、並びに薬剤群及び発現時期別にそれぞれ頻度集計を行った。 ·　臨床検査、身長、体重、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図検査 計量値データは薬剤群別に基本統計量を算出し、計数値データは薬剤群別にクロス集計を行った。 4.　薬物動態 本治験の薬物動態解析対象集団及び他の治験の薬物動態解析対象集団を併合して、本治験の解析とは独立し母集団薬物動態解析を行うこととした。血漿中未変化体濃度について、一覧表を作成した。なお、本治験の薬物動態解析では、中間解析を実施しなかった。 5.　有意水準及び信頼係数 有意水準は、特に定める場合を除いて 5%（両側）とした。また、信頼係数は、特に定める場合を除いて 95%（両側）とした。

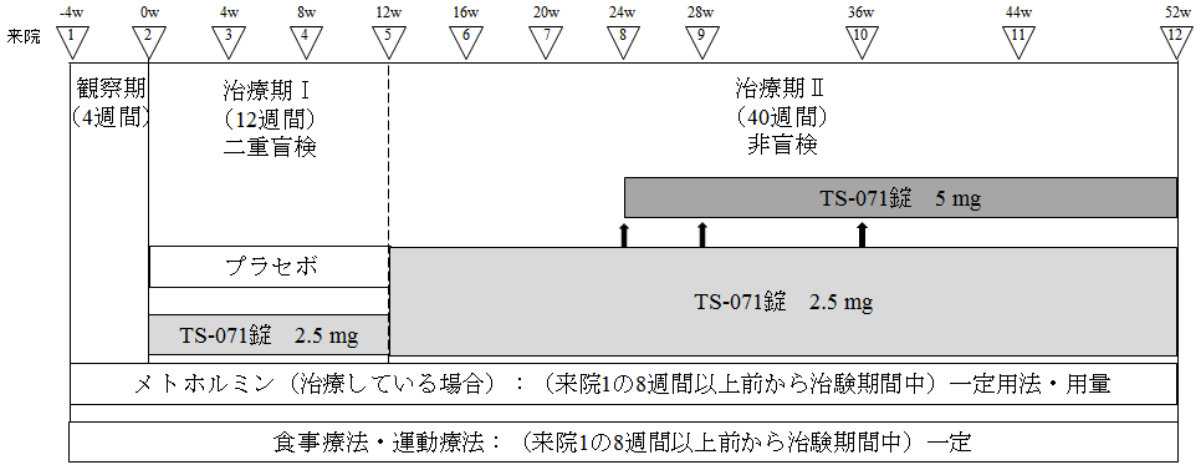


図 2.7.6.2-1　治験デザイン（03-01 試験）

（引用元：総括報告書 図 9-1）

2.7.6.2.2　結果の要約

2.7.6.2.2.1　治験対象被験者

(1)　被験者の内訳

割付前の被験者の内訳を表 2.7.6.2-2、割付後の被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示す。

本治験では、76 例の被験者の代諾者から同意を取得し、被験者本人からのアセント又は同意を取得した。このうち、27 例が組入れ基準不適格のため、治験薬割付前に中止となった。

本治験では、治験薬が割り付けられた 49 例のうち、本剤 2.5 mg 群 1 例が治験実施計画書違反により治験薬投与開始前に治験を中止したため、48 例を解析対象とした。治療期Ⅰでプラセボを投与され治療期Ⅱから本剤を投与された被験者（以下、プラセボ群又は P/T 群）は 17 例、治療期Ⅰ及び治療期Ⅱのいずれも本剤 2.5 mg を投与された被験者（以下、本剤 2.5 mg 群又は T/T 群）は 31 例であった（総括報告書 表 11-1、表 11-2、表 12-1）。このうち、治療期Ⅱで T/T 群の 3 例が治験を中止し、内訳は、有害事象が 2 例及びその他が 1 例（増量例）であった（総括報告書 Listing 16.2.4.1f、Listing 16.2.1f）。

治療期Ⅱに本剤を 5 mg に増量した被験者は 12 例（P/T 群 3 例、T/T 群 9 例）であった（総括報告書 Listing 16.2.4.1f）。

表 2.7.6.2-2　被験者の内訳：割付前（03-01 試験）

	合計
同意取得例数	76
治験薬割付け	49 (64.5)
治験薬割付前の中止 　組入れ基準不適格	27 (35.5) 27

(　)：%

（引用元：総括報告書 表 10-1）

表 2.7.6.2-3　被験者の内訳：割付後（03-01 試験）

治療期	治療期 I			全期間		
薬剤群	プラセボ	2.5 mg	合計	P/T	T/T	合計
割付例数	17	32	49	17	32	49
完了	17 (100.0)	31 (96.9)	48 (98.0)	17 (100.0)	28 (87.5)	45 (91.8)
中止	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (12.5)	4 (8.2)
治験実施計画書違反	0	1[a]	1	0	1[a]	1
有害事象	0	0	0	0	2	2
その他	0	0	0	0	1	1

(　)：%
a：本被験者（同一被験者）は治療期 I の治験薬投与開始前に中止した
（引用元：総括報告書 表 10-2、表 10-3）

(2)　解析対象例数

各解析対象集団の解析対象例数を表 2.7.6.2-4 に示す。

治療期 I では、治験薬を割り付けられた 49 例のうち、48 例（本剤 2.5 mg 群 31 例、プラセボ群 17 例）を FAS 及び安全性解析対象集団に採用した。治験薬投与開始前に中止した本剤 2.5 mg 群の 1 例は、FAS 及び安全性解析対象集団から除外された。また、44 例（本剤 2.5 mg 群 29 例、プラセボ群 15 例）を PPS に採用した。

全期間でも同様に 48 例（P/T 群 17 例、T/T 群 31 例）を FAS 及び安全性解析対象集団に採用した。

表 2.7.6.2-4　解析対象例数（03-01 試験）

治療期	治療期 I			全期間		
薬剤群	プラセボ	2.5 mg	合計	P/T	T/T	合計
割付例数	17	32	49	17	32	49
FAS	17 (100.0)	31 (96.9)	48 (98.0)	17 (100.0)	31 (96.9)	48 (98.0)
PPS	15 (88.2)	29 (90.6)	44 (89.8)	-	-	-
安全性解析対象集団	17 (100.0)	31 (96.9)	48 (98.0)	17 (100.0)	31 (96.9)	48 (98.0)

(　)：%
（引用元：総括報告書 Table 15.2-1a、Table 15.2-1f、Table 15.2-2a、Table 15.3-1a、Table 15.3-1f）

治療期 I では、治験実施計画書からの重要な逸脱は、プラセボ群では認められず、本剤 2.5 mg 群では 1 例に認められた。逸脱の内容は、選択／除外基準違反であった（総括報告書 表 10-4）。

全期間では、治験実施計画書からの重要な逸脱は、P/T 群では認められず、T/T 群では 2 例に認められた。逸脱の内容は、選択／除外基準違反及び併用治療違反（各 1 例）であった（総括報告書 表 10-5）。

2.7.6.2.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-5 に示す。

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。

表 2.7.6.2-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

薬剤群		**P/T**	**T/T**	**合計**
解析対象例数		**17**	**31**	**48**
性別	男	8 (47.1)	7 (22.6)	15 (31.3)
	女	9 (52.9)	24 (77.4)	33 (68.8)
年齢 (歳)	平均値±SD	14.3 ± 1.4	14.4 ± 1.8	14.3 ± 1.7
	中央値	14.0	14.0	14.0
	最小値, 最大値	12, 17	11, 17	11, 17
体重 (kg)	平均値±SD	76.59 ± 20.69	73.53 ± 17.29	74.61 ± 18.41
	中央値	77.20	74.10	75.00
	最小値, 最大値	38.4, 110.4	36.2, 102.1	36.2, 110.4
BMI	平均値±SD	29.61 ± 5.19	28.26 ± 5.49	28.74 ± 5.37
	中央値	28.50	27.70	27.85
	最小値, 最大値	22.0, 41.1	17.0, 40.4	17.0, 41.1
肥満度 [a] (%)	平均値±SD	52.76 ± 22.58	42.35 ± 26.19	46.04 ± 25.24
	中央値	45.80	38.00	43.75
	最小値, 最大値	15.2, 104.2	−15.8, 100.8	−15.8, 104.2
罹病期間 (年)	平均値±SD	1.71 ± 1.25	2.36 ± 1.81	2.13 ± 1.65
	中央値	1.30	1.50	1.45
	最小値, 最大値	0.3, 4.0	0.3, 6.3	0.3, 6.3
合併症の有無	なし	2 (11.8)	4 (12.9)	6 (12.5)
	あり	15 (88.2)	27 (87.1)	42 (87.5)
合併症の分類［重複集計］	糖尿病性合併症 [b]	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.1)
	その他の合併症 [c]	11 (64.7)	18 (58.1)	29 (60.4)
糖尿病性合併症の分類［重複集計］	腎症	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.1)
	腎症以外の糖尿病性合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メトホルミン使用の有無	なし	6 (35.3)	9 (29.0)	15 (31.3)
	あり	11 (64.7)	22 (71.0)	33 (68.8)
HbA1c (%)	平均値±SD	9.01 ± 1.35	8.79 ± 1.04	8.87 ± 1.15
	中央値	8.50	8.70	8.70
	最小値, 最大値	7.2, 11.7	6.7, 11.1	6.7, 11.7
空腹時血糖値 (mg/dL)	平均値±SD	190.9 ± 56.2	185.5 ± 42.6	187.4 ± 47.4
	中央値	167.0	175.0	175.0
	最小値, 最大値	123, 339	101, 262	101, 339
eGFR (mL/min/1.73m^2)	平均値±SD	142.59 ± 34.07	142.22 ± 30.46	142.35 ± 31.42
	中央値	143.40	148.30	147.60
	最小値, 最大値	86.9, 234.1	85.5, 217.2	85.5, 234.1

表 2.7.6.2-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（03-01 試験）（続き）

薬剤群		P/T	T/T	合計
解析対象例数		17	31	48
HOMA-R	平均値±SD 中央値 最小値, 最大値	9.12 ± 3.80 8.10 4.3, 14.8	8.89 ± 6.08 7.60 0.6, 24.7	8.98 ± 5.34 7.95 0.6, 24.7

(　)：%
a：性別・身長別標準体重を用いて算出
b：網膜症、腎症、神経障害、冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患、足潰瘍・壊疽を集計
c：脂質代謝障害、肝・胆道系疾患、肥満を集計
（引用元：総括報告書 表 11-3）

2.7.6.2.2.3　服薬状況

治療期 I の服薬率が 80%以上であった被験者の割合は、本剤 2.5 mg 群で 90.6%（29/32 例）、プラセボ群で 94.1%（16/17 例）であり、群間で服薬率に差は認められなかった（総括報告書 表 11-4）。

全期間の服薬率が 80%以上であった被験者の割合は、P/T 群で 94.1%（16/17 例）、T/T 群で 87.5%（28/32 例）であった（総括報告書 表 11-5）。

2.7.6.2.2.4　有効性の結果

(1)　主要評価項目（治療期 I ）

本剤 2.5 mg 群における治療期 I 終了時の HbA1c 変化量を表 2.7.6.2-6 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）%であった。95%CI の上限は、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）を下回っていることから、HbA1c の有意な低下を示し、有効性が検証された。

表 2.7.6.2-6　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：総括報告書 表 11-6）

(2)　副次評価項目（治療期 I ）

1)　HbA1c（主要評価項目以外の評価指標）

本剤 2.5 mg 群では、4 週時から HbA1c の低下が認められ、12 週時まで経時的に低下した。一方、プラセボ群の HbA1c は、開始時から 12 週時までほとんど変化しなかった（総括報告書 図 11-1）。

治療期 I 終了時の HbA1c 変化量の群間比較を表 2.7.6.2-7 に示す。

治療期 I 終了時の HbA1c 変化量の点推定値は、本剤 2.5 mg 群で−1.48%、プラセボ群で 0.28%であった。群間差の点推定値（95%CI）は−1.76（−2.49, −1.02）%であり、本剤 2.5 mg 群の HbA1c は、群間に有意差が認められた。

12 週時の HbA1c 治療目標達成率を表 2.7.6.2-8 に示す。

12 週時に HbA1c が 7.0%未満に達した被験者の割合は、本剤 2.5 mg 群で 41.9%（13/31 例）であり、プラセボ群［11.8%（2/17 例)］と比較して高かった。HbA1c が 6.5%未満に達した被験者の割合は、本剤 2.5 mg 群で 6.5%（2/31 例)、プラセボ群で 5.9%（1/17 例）であり、群間に差はなく、本剤 2.5 mg 群の達成率が低かったのは、開始時の HbA1c（HbA1c の平均値：8.79%）（総括報告書 Table 15.2-3a）が高値であったことが影響したと考えられた。

12 週時に HbA1c が改善（変化量−0.3%未満）した被験者の割合は本剤 2.5 mg 群で 90.3%（28/31 例）であり、プラセボ群［29.4%（5/17 例)］と比較して高かった。

表 2.7.6.2-7　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：総括報告書 表 11-7、表 11-8）

表 2.7.6.2-8　12 週時の HbA1c 治療目標達成率（FAS）（03-01 試験）

	HbA1c の治療目標値					
	HbA1c 7.0%未満		HbA1c 6.5%未満		HbA1c 変化量−0.3%未満	
薬剤群	プラセボ	2.5 mg	プラセボ	2.5 mg	プラセボ	2.5 mg
解析対象例数	17	31	17	31	17	31
達成例数（%）	2 (11.8)	13 (41.9)	1 (5.9)	2 (6.5)	5 (29.4)	28 (90.3)

（引用元：総括報告書 表 11-9、表 11-10）

2）　空腹時血糖値

本剤 2.5 mg 群では 12 週時の空腹時血糖値は開始時より低下し、プラセボ群でも 12 週時の空腹時血糖値は開始時よりわずかに低下した（総括報告書 図 11-2)。

治療期 I 終了時の空腹時血糖値変化量の群間比較を表 2.7.6.2-9 に示す。

治療期 I 終了時の空腹時血糖値変化量の点推定値は、本剤 2.5 mg 群で−54.3 mg/dL、プラセボ群で−9.9 mg/dL であった。群間差の点推定値（95%CI）は−44.3（−67.3, −21.4）mg/dL であり、本剤 2.5 mg 群の空腹時血糖値は、群間に有意差が認められた。

表 2.7.6.2-9　治療期 I 終了時の空腹時血糖値変化量の群間比較（FAS）（03-01 試験）

薬剤群	例数	空腹時血糖値 (mg/dL)					
		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	190.9 ± 56.2	178.5 ± 52.8	−9.9	[−28.4, 8.5]	-	-
2.5 mg	31	185.5 ± 42.6	132.6 ± 30.9	−54.3	[−67.9, −40.6]	−44.3	[−67.3, −21.4]

点推定値：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-11、表 11-12）

3)　体重

本剤 2.5 mg 群では 4 週時からわずかな低下が認められ、12 週時まで持続した。プラセボ群では、開始時から 12 週時までほとんど変化しなかった（総括報告書 図 11-3）。

治療期 I 終了時の体重変化量の群間比較を表 2.7.6.2-10 に示す。

治療期 I 終了時の体重変化量の点推定値は、本剤 2.5 mg 群で−0.96 kg、プラセボ群で−0.51 kg であった。群間差の点推定値（95%CI）は−0.44（−1.73, 0.84）kg であった。

表 2.7.6.2-10　治療期 I 終了時の体重変化量の群間比較（FAS）（03-01 試験）

薬剤群	例数	体重 (kg)					
		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	76.59 ± 20.69	76.05 ± 21.01	−0.51	[−1.55, 0.52]	-	-
2.5 mg	31	73.53 ± 17.29	72.58 ± 16.95	−0.96	[−1.72, −0.19]	−0.44	[−1.73, 0.84]

点推定値：最小二乗平均
（引用元：総括報告書 表 11-13、表 11-14）

(3)　その他の評価項目（治療期 I ）

その他の有効性の評価項目として、グリコアルブミン、空腹時血中インスリン、血中 CPR、空腹時血清脂質（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪）、HOMA-R、HOMA-β 及び肥満度を評価した。

治療期 I 終了時の各評価項目の変化量の群間比較を表 2.7.6.2-11 に示す。また、治療期 I の各評価時期の値及び変化量の推移は総括報告書 表 11-15 に示す。

本剤 2.5 mg 群の値が開始時と比較して改善し、その程度が群間に有意差が認められた項目はグリコアルブミン及び HOMA-R であった。治療期 I 終了時のグリコアルブミン変化量の点推定値は、本剤 2.5 mg 群で−4.64%、プラセボ群で 0.11%であり、群間差の点推定値（95%CI）は−4.74（−6.99, −2.49）%であった。治療期 I 終了時の HOMA-R 変化量の点推定値は、本剤 2.5 mg 群で−3.52、プラセボ群で−1.20 であり、群間差の点推定値（95%CI）は−2.32（−4.10, −0.53）であった。

空腹時血中インスリン及び HOMA-β では、本剤 2.5 mg 群の値は開始時から改善傾向を示したが、その程度はプラセボ群と同程度であった。血中 CPR、総コレステロール、LDL コレステロ

ール、HDL コレステロール、中性脂肪及び肥満度では、本剤 2.5 mg 群及びプラセボ群の値はいずれも開始時からほとんど変化しなかった又は変動に一定の傾向が認められなかった。

表 2.7.6.2-11　治療期 I 終了時の各評価項目の変化量の群間比較（FAS）（03-01 試験）

薬剤群	例数	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
グリコアルブミン (%)							
プラセボ	17	20.82 ± 4.23	20.69 ± 5.60	0.11	[−1.69, 1.91]	-	-
2.5 mg	31	19.87 ± 3.48	15.36 ± 3.36	−4.64	[−5.97, −3.30]	−4.74	[−6.99, −2.49]
空腹時血中インスリン (μU/mL)							
プラセボ	17	20.35 ± 9.47	17.86 ± 11.70	−2.31	[−5.27, 0.65]	-	-
2.5 mg	31	19.03 ± 12.74	16.52 ± 10.24	−2.60	[−4.79, −0.41]	−0.29	[−3.98, 3.39]
血中 CPR (ng/mL)							
プラセボ	17	3.39 ± 0.85	3.07 ± 1.08	−0.34	[−0.66, −0.02]	-	-
2.5 mg	31	3.59 ± 1.51	3.31 ± 1.46	−0.27	[−0.51, −0.03]	0.07	[−0.33, 0.47]
総コレステロール (mg/dL)							
プラセボ	17	200.4 ± 40.1	192.5 ± 36.2	−6.9	[−17.1, 3.3]	-	-
2.5 mg	31	188.5 ± 38.8	194.9 ± 41.7	5.9	[−1.6, 13.4]	12.8	[0.1, 25.5]
LDL コレステロール (mg/dL)							
プラセボ	17	129.2 ± 37.3	126.2 ± 35.0	−2.7	[−11.0, 5.6]	-	-
2.5 mg	31	124.2 ± 32.4	129.0 ± 35.6	4.7	[−1.5, 10.8]	7.4	[−2.9, 17.7]
HDL コレステロール (mg/dL)							
プラセボ	17	51.2 ± 10.5	48.4 ± 8.2	−2.7	[−5.6, 0.2]	-	-
2.5 mg	31	48.8 ± 14.8	51.1 ± 15.3	2.2	[0.1, 4.4]	4.9	[1.3, 8.6]
中性脂肪 (mg/dL)							
プラセボ	17	142.6 ± 82.2	143.8 ± 67.1	2.6	[−30.3, 35.5]	-	-
2.5 mg	31	134.4 ± 67.1	125.6 ± 93.8	−9.6	[−33.9, 14.8]	−12.2	[−53.1, 28.8]
HOMA-R							
プラセボ	17	9.12 ± 3.80	7.85 ± 5.26	−1.20	[−2.64, 0.23]	-	-
2.5 mg	31	8.89 ± 6.08	5.41 ± 3.33	−3.52	[−4.58, −2.46]	−2.32	[−4.10, −0.53]
HOMA-β (%)							
プラセボ	17	70.16 ± 45.65	90.08 ± 122.92	18.89	[−19.89, 57.67]	-	-
2.5 mg	31	61.03 ± 45.80	100.75 ± 72.74	40.27	[11.60, 68.95]	21.38	[−26.96, 69.72]
肥満度 [a] (%)							
プラセボ	17	52.76 ± 22.58	51.81 ± 24.43	−1.00	[−3.03, 1.03]	-	-
2.5 mg	31	42.35 ± 26.19	40.09 ± 26.13	−2.24	[−3.73, −0.74]	−1.23	[−3.78, 1.31]

点推定値：最小二乗平均
a：性別・身長別標準体重を用いて算出
（引用元：総括報告書 表 11-15、表 11-16）

(4)　長期投与による有効性（全期間）

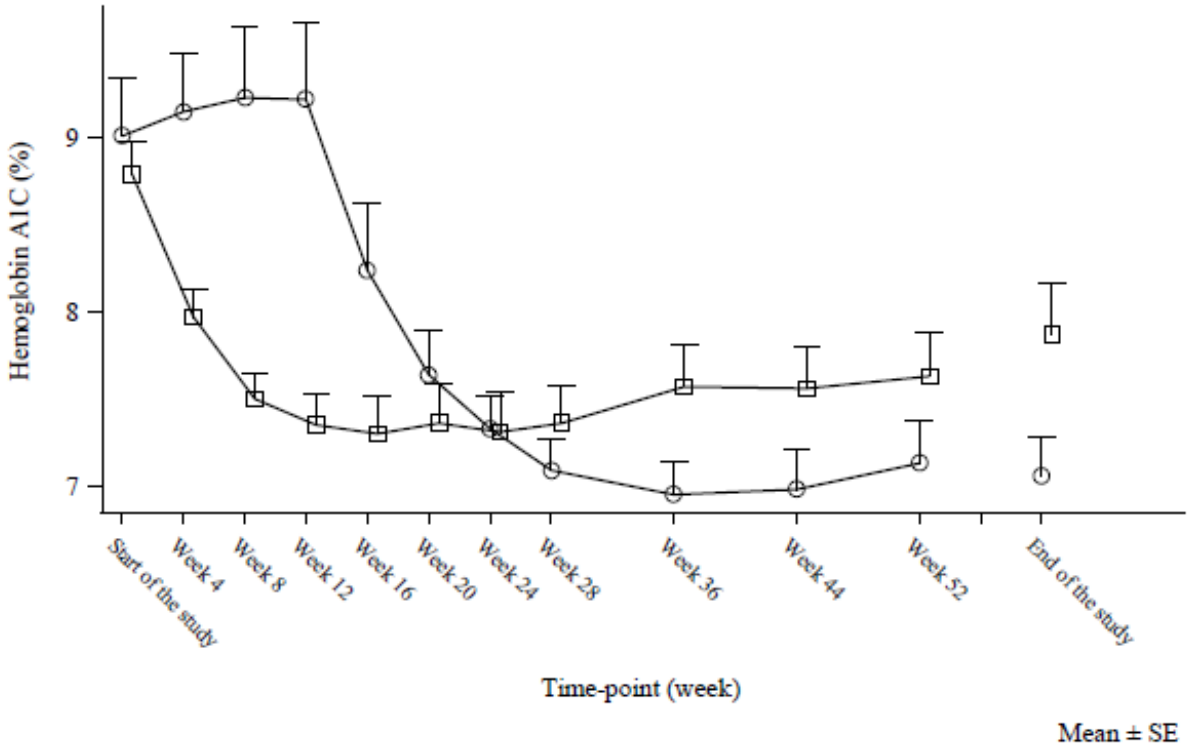
本項では、T/T 群を対象に全期間の有効性を解析した。

全期間の各評価時期の HbA1c の値及び変化量の推移を図 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-12 に示す。

T/T 群では、4 週時から HbA1c の低下が認められ、16 週時まで経時的に低下した後、52 週時まで持続した。52 週時の開始時からの HbA1c 変化量の平均値は−1.16%であった。また、治験終了時の治験開始時からの変化量の平均値は−0.92%であり、本剤投与による HbA1c の低下作用は長期間持続することが示された。

T/T 群の HbA1c が 7.0%未満に達した被験者の割合は、12 週時で 41.9%（13/31 例）、24 週時で 46.7%（14/30 例）、52 週時で 32.1%（9/28 例）であり、HbA1c が 6.5%未満に達した被験者の割合は、12 週時で 6.5%（2/31 例）、24 週時で 23.3%（7/30 例）、52 週時で 17.9%（5/28 例）であった（総括報告書 表 11-18）。

T/T 群の HbA1c 変化量が−0.3%未満に達した被験者の割合は、12 週時で 90.3%（28/31 例）、24 週時で 86.7%（26/30 例）、52 週時で 67.9%（19/28 例）であった。（総括報告書 表 11-19）。



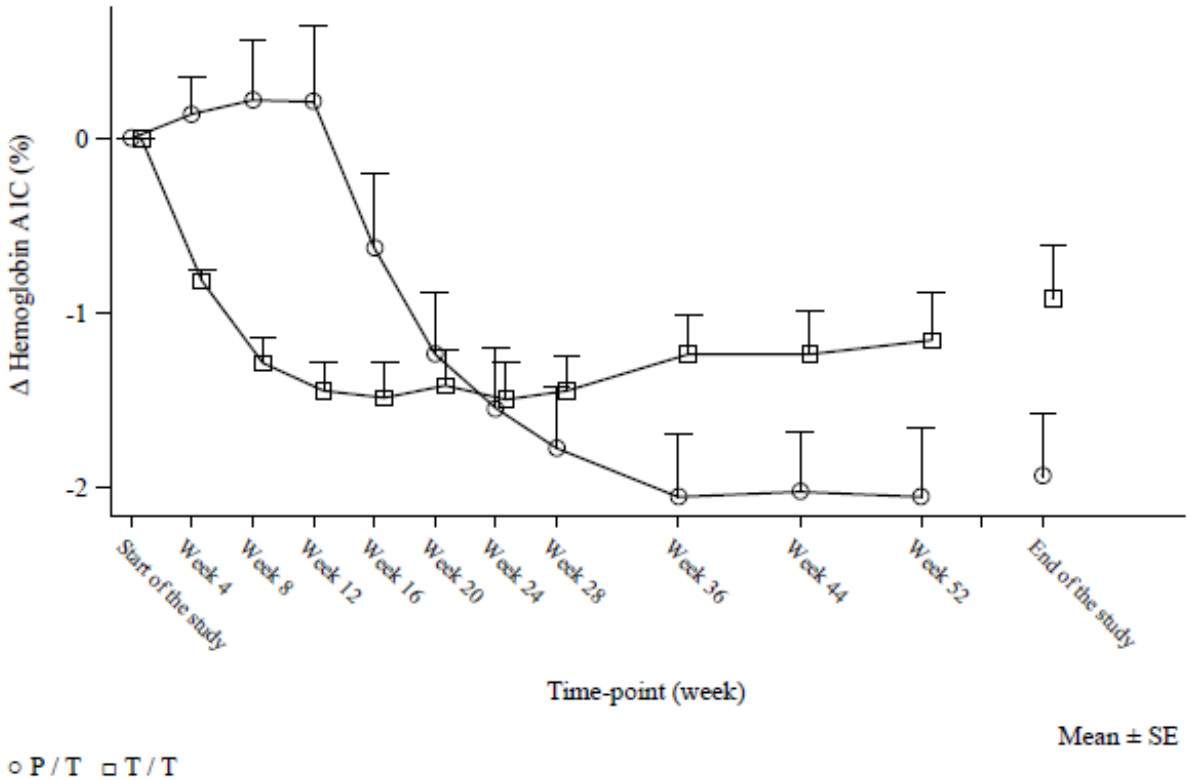


図 2.7.6.2-2　全期間の HbA1c の推移図（FAS）（03-01 試験）

（引用元：総括報告書 図 11-4）

表 2.7.6.2-12　全期間の HbA1c の推移（FAS）（03-01 試験）

評価時期	例数	T/T 群	
		HbA1c (%)	
		測定値	開始時からの変化量
		平均値±SD	平均値±SD
開始時	31	8.79 ± 1.04	-
4 週	31	7.97 ± 0.89	−0.82 ± 0.38
8 週	30	7.50 ± 0.81	−1.29 ± 0.75
12 週	31	7.35 ± 0.98	−1.45 ± 0.92
16 週	29	7.30 ± 1.16	−1.49 ± 1.11
20 週	29	7.36 ± 1.24	−1.42 ± 1.12
24 週	30	7.31 ± 1.25	−1.50 ± 1.14
28 週	30	7.36 ± 1.19	−1.45 ± 1.09
36 週	30	7.57 ± 1.31	−1.24 ± 1.22
44 週	29	7.56 ± 1.29	−1.24 ± 1.34
52 週	28	7.63 ± 1.34	−1.16 ± 1.49
治験終了	31	7.87 ± 1.68	−0.92 ± 1.74

（引用元：総括報告書 表 11-17）

2.7.6.2.2.5　安全性の結果

有害事象は、全期間（P/T 群の治療期 I に発現した有害事象を除く）及び治療期 I でそれぞれ集計し、解析した。

(1)　安全性（全期間）

全期間では、有害事象は 48 例中 41 例（85.4%）、副作用は 14 例（29.2%）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 3 例（6.3%）、投与中止に至った有害事象は 2 例（4.2%）、治験薬の減量・休薬に至った有害事象は 1 例（2.1%）に認められた（総括報告書 表 12-2）。

1)　有害事象

全期間に発現した有害事象を表 2.7.6.2-13 に示す。

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

有害事象の重症度別発現例数は、軽度が 40 例（83.3%）、中等度が 5 例（10.4%）、高度が 3 例（6.3%）であった。発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度であった。高度の有害事象は、便秘、フルニエ壊疽及び糖尿病（各 1 例）であった（総括報告書 表 12-7）。

発現時期別の有害事象の発現割合は、投与初期に高く、12 週未満及び 12 週以降 26 週未満で各 58.3%（28/48 例）、26 週以降 38 週未満で 40.4%（19/47 例）、38 週以降 52 週未満で 34.0%（16/47 例）、52 週以降で 11.8%（2/17 例）であった。また、個々の有害事象については発現時期別の発現割合に一定の傾向は認められなかった（総括報告書 表 12-6）。

表 2.7.6.2-13　全期間の有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

用量	本剤 2.5 mg（5 mg 増量を含む）
解析対象例数	48
有害事象発現例数 (%)	41 (85.4)
器官別大分類及び基本語	例数 (%)
血液およびリンパ系障害	1 (2.1)
血小板非減少性紫斑病	1 (2.1)
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)
血便排泄	1 (2.1)
悪心	2 (4.2)
痔出血	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.2)
発熱	1 (2.1)
腫脹	1 (2.1)
肝胆道系障害	1 (2.1)
脂肪肝	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	27 (56.3)
膀胱炎	3 (6.3)
フルニエー壊疽	1 (2.1)
胃腸炎	2 (4.2)
麦粒腫	1 (2.1)
インフルエンザ	5 (10.4)
上咽頭炎	11 (22.9)
外耳炎	2 (4.2)
爪囲炎	1 (2.1)
歯冠周囲炎	1 (2.1)
咽頭炎	1 (2.1)
膿尿	1 (2.1)
扁桃炎	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)
咽頭扁桃炎	1 (2.1)
コロナウイルス感染	1 (2.1)
無症候性細菌尿	1 (2.1)
レンサ球菌感染	1 (2.1)
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)
角膜損傷	1 (2.1)
靭帯捻挫	1 (2.1)
挫傷	1 (2.1)
創傷	2 (4.2)
四肢骨折	1 (2.1)
臨床検査	2 (4.2)
血中ケトン体増加	2 (4.2)

表 2.7.6.2-13　全期間の有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）（続き）

用量	本剤 2.5 mg（5 mg 増量を含む）
解析対象例数	**48**
有害事象発現例数 (%)	**41　(85.4)**
器官別大分類及び基本語	**例数　(%)**
代謝および栄養障害	3　(6.3)
アセトン血症	1　(2.1)
糖尿病	1　(2.1)
低血糖	1　(2.1)
ケトーシス	1　(2.1)
筋骨格系および結合組織障害	3　(6.3)
背部痛	1　(2.1)
筋膜炎	1　(2.1)
筋肉痛	1　(2.1)
神経系障害	5　(10.4)
体位性めまい	1　(2.1)
頭痛	3　(6.3)
失神寸前の状態	1　(2.1)
精神障害	1　(2.1)
遺尿	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	3　(6.3)
無月経	1　(2.1)
月経困難症	1　(2.1)
外陰腟そう痒症	1　(2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10　(20.8)
喘息	2　(4.2)
咳嗽	1　(2.1)
アレルギー性鼻炎	5　(10.4)
扁桃肥大	1　(2.1)
口腔咽頭不快感	1　(2.1)
口腔咽頭痛	2　(4.2)
皮膚および皮下組織障害	8　(16.7)
ざ瘡	1　(2.1)
皮膚炎	1　(2.1)
ざ瘡様皮膚炎	1　(2.1)
接触皮膚炎	1　(2.1)
湿疹	1　(2.1)
発疹	2　(4.2)
色素沈着障害	1　(2.1)
外科および内科処置	1　(2.1)
抜歯	1　(2.1)

事象名：MedDRA/J version 27.0
（引用元：総括報告書 表 12-4）

2)　副作用

全期間で 2 例以上認められた副作用は、膀胱炎 3 例（6.3%）、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 2 例（4.2%）であった（総括報告書 表 12-5）。

副作用の重症度別発現例数は、軽度が 12 例（25.0%）、中等度が 1 例（2.1%）、高度が 2 例（4.2%）であった。発現した副作用の重症度は、ほとんどが軽度であった。高度の副作用は、便秘及びフルニエ一壊疽（各 1 例）であった（総括報告書 Table 15.3-8f）。

発現時期別の副作用の発現割合は、投与初期に高く、12 週未満で 22.9%（11/48 例）、12 週以降 26 週未満で 14.6%（7/48 例）、26 週以降 38 週未満で 6.4%（3/47 例）、38 週以降 52 週未満で 2.1%（1/47 例）、52 週以降で 5.9%（1/17 例）であった。また、個々の副作用については発現時期別の発現割合に一定の傾向は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-10f）。

(2)　安全性（治療期Ⅰ）

本剤 2.5 mg 群では、有害事象は 31 例中 22 例（71.0%）、副作用は 9 例（29.0%）に認められた。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（総括報告書 表 12-3）。

プラセボ群では、有害事象は 17 例中 9 例（52.9%）に認められた。副作用は認められなかった。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（総括報告書 表 12-3）。

1)　有害事象

治療期間Ⅰに発現した有害事象を表 2.7.6.2-14 に示す。

プラセボ群と比較して本剤 2.5 mg 群で 2 例以上多くみられた有害事象は、下痢［本剤 2.5 mg 群 3 例（9.7%）、プラセボ群 0 例、以下同順］、上咽頭炎［4 例（12.9%）、2 例（11.8%）］及び多尿［2 例（6.5%）、0 例］であった。

重症度別では、本剤 2.5 mg 群は、軽度が 20 例（64.5%）、中等度が 3 例（9.7%）であり、高度の有害事象は認められなかった。プラセボ群では、有害事象の重症度はいずれも軽度であった（総括報告書 Table 15.3-5a）。

表 2.7.6.2-14　治療期 I の有害事象（安全性解析対象集団）（03-01 試験）

薬剤群	プラセボ	2.5 mg
解析対象例数	17	31
有害事象発現例数	9 (52.9)	22 (71.0)
器官別大分類及び基本語	例数 (%)	
眼障害	1 (5.9)	
アレルギー性結膜炎	1 (5.9)	
胃腸障害	1 (5.9)	5 (16.1)
便秘	1 (5.9)	
齲歯		1 (3.2)
下痢		3 (9.7)
痔出血		1 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	1 (3.2)
発熱	1 (5.9)	1 (3.2)
感染症および寄生虫症	5 (29.4)	9 (29.0)
細菌尿	1 (5.9)	
膀胱炎		1 (3.2)
インフルエンザ	1 (5.9)	2 (6.5)
上咽頭炎	2 (11.8)	4 (12.9)
外耳炎	1 (5.9)	1 (3.2)
中耳炎	1 (5.9)	
トリコモナス症		1 (3.2)
外陰部腟カンジダ症		1 (3.2)
レンサ球菌感染	1 (5.9)	
傷害、中毒および処置合併症	2 (11.8)	2 (6.5)
免疫反応	1 (5.9)	1 (3.2)
挫傷	1 (5.9)	
創傷		1 (3.2)
臨床検査		1 (3.2)
血中ケトン体増加		1 (3.2)
代謝および栄養障害		2 (6.5)
アセトン血症		1 (3.2)
低血糖		1 (3.2)
ケトーシス		1 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害		1 (3.2)
背部痛		1 (3.2)
神経系障害		1 (3.2)
体位性めまい		1 (3.2)
精神障害	2 (11.8)	
不眠症	1 (5.9)	
自己破壊的行動	1 (5.9)	
腎および尿路障害		3 (9.7)
頻尿		1 (3.2)
多尿		2 (6.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (3.2)
アレルギー性鼻炎		1 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.9)	2 (6.5)
湿疹	1 (5.9)	1 (3.2)
発疹		1 (3.2)

事象名：MedDRA/J version 27.0
（引用元：総括報告書 表 12-8）

2）　副作用

副作用は本剤 2.5 mg 群で 31 例中 9 例（29.0%）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。

本剤 2.5 mg 群で認められた副作用は多尿［2 例（6.5%）］、膀胱炎、トリコモナス症、外陰部腟カンジダ症、血中ケトン体増加、アセトン血症、低血糖、ケトーシス及び頻尿［各 1 例（3.2%）］であった（総括報告書 表 12-9）。重症度別では、軽度が 8 例（25.8%）、中等度が 1 例（3.2%）であり、高度の副作用は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-6a）。

(3)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡例は認められなかった（総括報告書 Listing 15.4.2-1f）。その他の重篤な有害事象は 3 例に認められ、その内訳は、便秘、フルニエ壊疽及び糖尿病（各 1 例）であった（総括報告書 Listing 15.4.2-2f）。

便秘は、1[redacted] 歳の女性に認められ、重症度は高度であり、副作用と判定された。本剤の投与は継続し、転帰は回復であった。糖尿病は、1[redacted] 歳の女性に認められ、重症度は高度であり、副作用ではなかった。本剤の投与は中止され、転帰は未回復（事後報告で回復）であった。フルニエ壊疽は、1[redacted] 歳の女性に認められ、重症度は高度であり、副作用と判定された。本剤の投与は中止され、転帰は未回復（事後報告で回復）であった。いずれの事象も治療期Ⅱに発現した（総括報告書 Listing 15.4.2-2f、Listing 16.2.4.1f）。

(4)　投与中止に至った有害事象

全期間で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壊疽（各 1 例）であった。いずれも重篤な有害事象であった（総括報告書 Listing 15.4.2-3f）。

なお、休薬に至った有害事象はコロナウイルス感染 1 例に認められ、重篤度は非重篤、転帰は回復であった（総括報告書 Listing 16.2.7.1f）。

(5)　注目すべき有害事象

全期間に発現した有害事象を対象に注目すべき有害事象を集計し、検討した。

1）　低血糖

低血糖に関連する有害事象は 48 例中 1 例（2.1%）に認められ、その内訳は低血糖であった。本事象は、重症度が軽度であり、非重篤の副作用と判定された。また、本事象は 12 週未満に発現した（総括報告書 Table 15.3-7f、Table 15.3-9f、Table 15.3-15f、Table 15.3-27f、Table 15.3-28f）。

2）　頻尿

頻尿に関連する有害事象は 48 例中 4 例（8.3%）に認められ、その内訳は多尿（2 例）、遺尿及び頻尿（各 1 例）であった。いずれの事象も重症度が軽度であり、非重篤であった。多尿（2

例）及び頻尿（1 例）が副作用と判定された。頻尿に関連する有害事象はいずれも 12 週未満に発現した（総括報告書 Table 15.3-7f、Table 15.3-9f、Table 15.3-15f、Table 15.3-29f、Table 15.3-30f）。

3） 体液量減少に関連する変化（循環血漿量減少及び血圧低下）

循環血漿量減少に関連する有害事象及び血圧低下に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-31f、Table 15.3-33f）。

4） ケトアシドーシスに関連する変化

ケトアシドーシスに関連する有害事象は 48 例中 4 例（8.3%）に認められ、その内訳は血中ケトン体増加（2 例）、アセトン血症及びケトーシス（各 1 例）であった。いずれの事象も重症度が軽度であり、非重篤の副作用と判定された。発現時期別では特定の傾向は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-7f、Table 15.3-9f、Table 15.3-15f、Table 15.3-35f、Table 15.3-36f）。

5） 尿路・生殖器感染症

尿路感染症に関連する有害事象は 48 例中 4 例（8.3%）に認められ、その内訳は膀胱炎（3 例）、膿尿及び無症候性細菌尿（各 1 例）であった。重症度は、膀胱炎の 1 例が中等度であり、その他は軽度であった。尿路感染症に関連する有害事象は、いずれも非重篤であり、副作用と判定された。発現時期別では特定の傾向は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-7f、Table 15.3-9f、Table 15.3-15f、Table 15.3-37f、Table 15.3-38f）。

生殖器感染症に関連する有害事象は 48 例中 4 例（8.3%）に認められ、その内訳は外陰部腟カンジダ症（2 例）、フルニエー壊疽、トリコモナス症及び外陰腟そう痒症（各 1 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 例は重篤な有害事象であり、本剤の投与中止に至った。その他は非重篤な有害事象であった。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。発現時期別では特定の傾向は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-7f、Table 15.3-9f、Table 15.3-15f、Table 15.3-39f、Table 15.3-40f、Listing 15.4.2-2f）。

6） 良性・悪性腫瘍

良性・悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-41f）。

7） 心血管系への影響

心血管系疾患に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-43f）。

8） 骨代謝への影響

骨代謝に関連する有害事象は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-45f）。

9）　腎機能への影響

腎機能に関連する有害事象は 48 例中 3 例（6.3%）に認められ、その内訳は多尿（2 例）、頻尿（1 例）であった。いずれの事象も重症度が軽度であり、非重篤の副作用と判定された。また、いずれの事象も 12 週未満に発現した（総括報告書 Table 15.3-7f、Table 15.3-9f、Table 15.3-15f、Table 15.3-47f、Table 15.3-48f）。

10）　肝機能への影響

肝機能に関連する有害事象は 48 例中 1 例（2.1%）に認められ、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、副作用ではなかった。また、本事象は 26 週以降 38 週未満に発現した（総括報告書 Table 15.3-7f、Table 15.3-9f、Table 15.3-15f、Table 15.3-49f、Table 15.3-50f）。

11）　消化器への影響

消化器に関連する有害事象は 48 例中 10 例（20.8%）に認められ、その内訳は、下痢（4 例）、上腹部痛、便秘、齲歯及び悪心（各 2 例）、血便排泄及び痔出血（各 1 例）であった。副作用と判定された事象は便秘の 2 例のみであった。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。その他の事象はいずれも重症度は軽度であり、非重篤な有害事象であった。発現時期別では特定の傾向は認められなかった（総括報告書 Table 15.3-7f、Table 15.3-9f、Table 15.3-15f、Table 15.3-51f、Table 15.3-52f、Listing 15.4.2-2f）。

(6)　臨床検査値

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。その他の臨床検査値に、臨床上問題となる変動は認められなかった。

(7)　身長、体重、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図

身長、体重、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図に、臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.2.2.6　増量例での有効性及び安全性

本項では、治療期Ⅱに本剤を 5 mg に増量した症例での有効性及び安全性を評価した。

(1)　増量例での有効性

FAS の T/T 群 31 例のうち、治療期Ⅱに本剤 5 mg に増量した被験者（増量例）は 9 例、増量しなかった被験者（非増量例）は 22 例であった。

1）　T/T 群における全期間の検討

開始時の HbA1c（平均値±SD、以下同様）は、T/T 群の増量例で 9.64 ± 0.89%、非増量例で 8.45 ± 0.89%であり、非増量例と比較して増量例で高かった。治験終了時の開始時からの HbA1c

変化量は、増量例で−1.26 ± 2.10%、非増量例で−0.79 ± 1.61%であり、非増量例と比較して増量例で HbA1c の変化量は大きかった。（総括報告書 表 11-22）。

T/T 群の増量例 9 例のうち、治験終了時に HbA1c が 7.0%未満に達したのは 1 例であり、治験終了時に HbA1c が 6.5%未満に達した被験者は認められなかった（総括報告書 表 11-23）。治験終了時に開始時からの HbA1c 変化量が 0.0%未満に達した被験者は 7 例（77.8%）、−0.3%未満に達した被験者は 6 例（66.7%）であり、増量した多くの被験者で HbA1c の改善が認められた（総括報告書 表 11-24）。

2） 全増量例における増量後の検討

全増量例において、増量開始時からの HbA1c 変化量（平均値±SD、以下同様）は、増量 12 又は 16 週後で−0.28 ± 1.02%、投与終了時で−0.28 ± 0.98%であり、本剤の増量後に HbA1c の改善が認められた（総括報告書 表 11-25）。

増量開始時からの HbA1c 変化量が 0.0%未満に達した被験者は、増量 12 又は 16 週後で 12 例中 5 例（41.7%）、投与終了時で 12 例中 7 例（58.3%）であり、−0.3%以下に達した被験者は、増量 12 又は 16 週後及び投与終了時でいずれも 12 例中 4 例（33.3%）であった。一部の症例において増量効果が認められた（総括報告書 表 11-26、図 11-6）。

また、体重について、一部の症例において増量後に低下が認められ、投与終了時まで持続した（総括報告書 Figure 15.2-5f、Figure 15.2-7f）。

(2) 増量例での安全性

全期間の安全性解析対象集団 48 例のうち、増量例は 12 例であった。

増量以降に有害事象は 12 例中 6 例（50.0%）に認められた（総括報告書 12-10）。いずれの有害事象も発現例数は各 1 例であった。副作用は 2 例（16.7%）に認められ、その内訳は膿尿及びケトーシス（各 1 例）であった（総括報告書 表 12-11）。増量以降に死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量・休薬に至った有害事象は認められなかった（総括報告書 表 12-2）。

増量以降の有害事象及び副作用の発現割合は全期間の発現割合より高くなることはなく、また、特筆すべき有害事象及び副作用の事象も認められなかった。

2.7.6.2.3 結論

一定の食事療法・運動療法で血糖コントロールが不十分な小児 2 型糖尿病患者を対象に、本剤を投与した際の有効性及び安全性を検討した。

- 本剤 2.5 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性が検証された。また、本剤 2.5 mg（5 mg への増量を含む）の長期投与による有効性が確認された。
- 注目すべき有害事象のうち副作用と判定された事象で発現割合が高いのは尿路・生殖器感染症であり、小児に対して新たな安全性リスクを示唆するものは認められず、成人における安全性プロファイルと同様であった。

・ 本剤 5 mg への増量により一部の被験者で有効性が認められ、増量以降の有害事象及び副作用の発現割合は全期間の発現割合より高くなることはなかった。

以上から、本剤は小児 2 型糖尿病患者に対して有効性を示し、安全性に新たな問題は認められなかった。