

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

GLP-2アナログ製剤
テデュグルチド（遺伝子組換え）皮下注用製剤

レベスティブ[®] 皮下注用3.8mg
レベスティブ[®] 皮下注用0.95mg
Revestive[®] 3.8mg for S.C. Injection
Revestive[®] 0.95mg for S.C. Injection

剤形	注射剤（バイアル）												
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）												
規格・含量	レベスティブ皮下注用3.8mg：1バイアル中テデュグルチド（遺伝子組換え）5mg レベスティブ皮下注用0.95mg：1バイアル中テデュグルチド（遺伝子組換え）1.25mg												
一般名	和名：テデュグルチド（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Teduglutide（Genetical Recombination）（JAN）												
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	<table><thead><tr><th></th><th>レベスティブ皮下注用 3.8mg</th><th>レベスティブ皮下注用 0.95mg</th></tr></thead><tbody><tr><td>製造販売承認年月日：</td><td>2021年6月23日</td><td>2022年9月2日</td></tr><tr><td>薬価基準収載年月日：</td><td>2021年8月12日</td><td>2023年5月24日</td></tr><tr><td>販売開始年月日：</td><td>2021年8月18日</td><td>2023年6月8日</td></tr></tbody></table>		レベスティブ皮下注用 3.8mg	レベスティブ皮下注用 0.95mg	製造販売承認年月日：	2021年6月23日	2022年9月2日	薬価基準収載年月日：	2021年8月12日	2023年5月24日	販売開始年月日：	2021年8月18日	2023年6月8日
	レベスティブ皮下注用 3.8mg	レベスティブ皮下注用 0.95mg											
製造販売承認年月日：	2021年6月23日	2022年9月2日											
薬価基準収載年月日：	2021年8月12日	2023年5月24日											
販売開始年月日：	2021年8月18日	2023年6月8日											
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社												
医薬情報担当者の連絡先													
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） くすり相談チャットボット「DI-bot」 https://www.takedamed.com/contact/ （二次元コード） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/												



本IFは2023年6月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
(1) 承認条件.....	2
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMP の概要.....	3

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	4
(1) 和名.....	4
(2) 洋名.....	4
(3) 名称の由来.....	4
2. 一般名.....	4
(1) 和名（命名法）.....	4
(2) 洋名（命名法）.....	4
(3) ステム（stem）.....	4
3. 構造式又は示性式.....	4
4. 分子式及び分子量.....	4
5. 化学名（命名法）又は本質.....	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	6
(1) 外観・性状.....	6
(2) 溶解性.....	6
(3) 吸湿性.....	6
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	6
(5) 酸塩基解離定数.....	6
(6) 分配係数.....	6
(7) その他の主な示性値.....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	7
(1) 剤形の区別.....	7
(2) 製剤の外観及び性状.....	7
(3) 識別コード.....	7
(4) 製剤の物性.....	7
(5) その他.....	7
2. 製剤の組成.....	8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	8
(2) 電解質等の濃度.....	8
(3) 熱量.....	8

3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	10
(2) 包装	11
(3) 予備容量	11
(4) 容器の材質	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	14
(1) 用法及び用量の解説	14
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	14
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	16
(1) 臨床データパッケージ	16
(2) 臨床薬理試験	20
(3) 用量反応探索試験	21
(4) 検証的試験	22
(5) 患者・病態別試験	101
(6) 治療的使用	101
(7) その他	102
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	108
2. 薬理作用	108
(1) 作用部位・作用機序	108
(2) 薬効を裏付ける試験成績	109
(3) 作用発現時間・持続時間	113
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	114
(1) 治療上有効な血中濃度	114
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	114
(3) 中毒域	116
(4) 食事・併用薬の影響	116
2. 薬物速度論的パラメータ	116
(1) 解析方法	116
(2) 吸収速度定数	116
(3) 消失速度定数	116
(4) クリアランス	116

(5) 分布容積.....	116
(6) その他.....	116
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	116
(1) 解析方法.....	116
(2) パラメータ変動要因.....	117
4. 吸収.....	117
5. 分布.....	117
(1) 血液－脳関門通過性.....	117
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	118
(3) 乳汁への移行性.....	118
(4) 髄液への移行性.....	118
(5) その他の組織への移行性.....	118
(6) 血漿蛋白結合率.....	119
6. 代謝.....	119
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	119
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	119
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	119
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	119
7. 排泄.....	120
8. トランスポーターに関する情報.....	120
9. 透析等による除去率.....	120
10. 特定の背景を有する患者.....	120
11. その他.....	121

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由.....	122
2. 禁忌内容とその理由.....	122
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	122
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	122
5. 重要な基本的注意とその理由.....	123
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	126
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	126
(2) 腎機能障害患者.....	127
(3) 肝機能障害患者.....	127
(4) 生殖能を有する者.....	127
(5) 妊婦.....	127
(6) 授乳婦.....	128
(7) 小児等.....	128
(8) 高齢者.....	129
7. 相互作用.....	129
(1) 併用禁忌とその理由.....	129
(2) 併用注意とその理由.....	129
8. 副作用.....	130
(1) 重大な副作用と初期症状.....	130
(2) その他の副作用.....	131
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	133
10. 過量投与.....	133
11. 適用上の注意.....	134

12. その他の注意.....	135
(1) 臨床使用に基づく情報.....	135
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	135
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験.....	136
(1) 薬効薬理試験.....	136
(2) 安全性薬理試験.....	136
(3) その他の薬理試験.....	136
2. 毒性試験.....	137
(1) 単回投与毒性試験.....	137
(2) 反復投与毒性試験.....	137
(3) 遺伝毒性試験.....	138
(4) がん原性試験.....	138
(5) 生殖発生毒性試験.....	139
(6) 局所刺激性試験.....	141
(7) その他の特殊毒性.....	142
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分.....	144
2. 有効期間.....	144
3. 包装状態での貯法.....	144
4. 取扱い上の注意.....	144
5. 患者向け資材.....	144
6. 同一成分・同効薬.....	144
7. 国際誕生年月日.....	145
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	145
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	145
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	145
11. 再審査期間.....	145
12. 投薬期間制限に関する情報.....	145
13. 各種コード.....	145
14. 保険給付上の注意.....	145
X I . 文献	
1. 引用文献.....	146
2. その他の参考文献.....	147
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況.....	148
2. 海外における臨床支援情報.....	152
X III . 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	155
(1) 粉碎.....	155
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	155
2. その他の関連資料.....	155

略語集

略語	略語内容
BID	1日2回
BMI	体格指数
BUN	血中尿素窒素
cAMP	環状アデノシンーリン酸
CL/F	見かけの全身クリアランス
CSF	脳脊髄液
CYP	シトクロム P450
EC ₅₀	50%有効濃度
ED ₅₀	50%有効用量
EGF	上皮成長因子
EN	経腸栄養
GLP	グルカゴン様ペプチド
HEK	ヒト胎児腎
hERG	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
IGF	インスリン様増殖因子
IV	静脈内投与
KGF	ケラチノサイト増殖因子
PEN	部分的経腸栄養
PN	経静脈栄養
PN/IV	経静脈栄養／補液
PO	経口投与
PS	経静脈サポート
QD	1日1回
QTcF	Fridericia 補正式による補正 QT 間隔
SBS	短腸症候群
SC	皮下投与
TPN	中心静脈栄養
ULN	基準範囲上限
Vc/F	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

短腸症候群は日常生活及び社会生活に支障を来し、腸管不全の主要原因となることから、長期的な経静脈サポート (PS)^注が必要となる管理の困難な疾患である。直近の腸の広範囲切除術から2年以上PSを必要とする患者の長期予後は不良であり、ヒトグルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) を産生する腸セグメントの切除を受けた患者は、腸吸収機能を調節する重要なホルモンを欠いていることから、十分な内因性GLP-2を産生できない可能性が高いと考えられる。そのため、外因性GLP-2を患者に投与することは、経腸の主要な恒常性シグナルを回復させ、腸管順応を促す可能性があると考えられる。

テデュグルチド (遺伝子組換え) (以下本剤) は、短腸症候群患者の腸管順応を促進することを目的に開発された世界初の治療薬で、天然型GLP-2のアナログ製剤である。本剤は、33個のアミノ酸からなるペプチドで、天然型GLP-2と同一の受容体に結合し、同様の効力及び選択性を示す。N末端2位のアラニンがグリシンに置換することにより、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) による分解に対して耐性を示す。

本剤は、2012年に欧州及び米国において、短腸症候群の治療を適応とした販売許可を取得した (販売名：欧州：Revestive、米国：Gattex)。その後、2016年に欧州、2019年に米国において、それぞれ小児に対する適応を取得し、現在は40ヵ国以上で販売許可を取得している [小児 (1歳以上) の適応を含む] (2022年5月時点)。

本邦における本剤の開発にあたっては、2014年「第19回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の結果に基づき、厚生労働省から開発要請を受けた。また、同年、予定されている効能又は効果を「短腸症候群」として希少疾病用医薬品に指定され、その後、レベスティブ皮下注用3.8mg製剤が、2021年6月に「短腸症候群」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

しかしながら、レベスティブ皮下注用3.8mg製剤は、0.5mg未満の投与量を調整できないため、体重10kg未満の短腸症候群患者及び体重20kg未満の中等度以上の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス50mL/min未満) を有する短腸症候群患者には用いないこととされていた。そこで、これらの患者への投与を可能にするため、レベスティブ皮下注用0.95mg製剤の剤形追加を承認申請し、2022年9月に製造販売承認を取得した。

注) 経静脈サポート (PS) は栄養素又は水分の静脈内補給と定義され、経静脈栄養 (PN) 及び経静脈栄養/補液 (PN/IV) と同義。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、短腸症候群治療薬として開発された天然型ヒトグルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) の遺伝子組換えアナログ製剤 (皮下注射) である。2012年以降、40ヵ国以上で販売許可を取得している (2022年5月時点)。

(「I. 1. 開発の経緯」の項参照)

- (2) 本剤は、経静脈サポート (PS)^注を必要とする成人短腸症候群患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CL0600-004 試験) において、小腸における絨毛高を増加させた (海外データ)。

注) 経静脈サポート (PS) は栄養素又は水分の静脈内補給と定義され、経静脈栄養 (PN) 及び経静脈栄養/補液 (PN/IV) と同義。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

- (3) 本剤は、PSを必要とする成人短腸症候群患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CL0600-020 試験：STEPS) において、24週時点の週間PS量をベースラインから減少させた (海外データ)。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

- (4) 重大な副作用としては腸ポリープ、腸閉塞、消化管ストーマの閉塞、胆嚢・胆道障害、膝疾患、体液貯留が認められている。また、主な副作用（発現頻度 10%以上）として、腹痛、注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位疼痛等）、消化管ストーマ合併症（ストーマサイズの増大、ストーマ乳頭サイズの増大等）の発現が報告されている。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、製剤バイアル、添付溶解液（注射用水を含むプレフィルドシリンジ）及びバイアルアダプターをセットとしたコンビネーション製品（セット製品）である。

（「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照）

- (2) 0.95mg 製剤は、同じテデュグルチド量（mg）を投与する際の投与容量（mL）が 3.8mg 製剤の 4 倍になるため、体重 10kg 未満の患者及び体重 20kg 未満の中等度以上の腎機能障害を有する患者の投与量（0.05mg/kg 及び 0.025mg/kg）を正確に調製することが可能である。

（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」及び「Ⅷ. 6. (7) 小児等」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・医療従事者向け資料：レバスティブ皮下注用を投与する際の注意事項（「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資料：レバスティブ皮下注用3.8mg・0.95mgによる治療を受ける患者さんとそのご家族へ（「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）	有
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和3年8月11日付、保医発0811第3号・一部改正 令和5年5月23日付、保医発0523第2号）（「Ⅹ. 14. 保険給付上の注意」の項参照）	有

(2023年6月時点)

本剤は、「短腸症候群」を予定される効能又は効果として 2014 年 11 月 20 日に希少疾病用医薬品の指定 [指定番号：(26 薬) 第 356 号] を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。（「Ⅴ. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

承認条件としての全例調査の重要性、本調査の目的、調査対象、調査方法を説明し、契約を締結した後、あるいは調査契約締結の意思がある旨の了承文書を取得した後に本剤の納入を行う。

6. RMP の概要

■医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・胆嚢・胆道障害 ・膵疾患 ・体液貯留 ・腸閉塞 ・消化管ストーマ合併症 ・腸ポリープ ・胃腸、肝胆道系及び膵臓の腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・胃腸、肝胆道系及び膵臓以外の腫瘍 ・経口併用薬の吸収促進に伴う副作用 ・投薬過誤 	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・ 特定使用成績調査（全例調査）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・ 医療従事者向け資材（レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項）の作成及び提供
・ 患者向け資材（レベスティブ皮下注用 3.8mg・0.95mg による治療を受ける患者さんとそのご家族へ）の作成及び提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レベスティブ皮下注用 3.8mg

レベスティブ皮下注用 0.95mg

(2) 洋名

Revestive 3.8mg for S.C. Injection

Revestive 0.95mg for S.C. Injection

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

テデュグルチド（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Teduglutide（Genetical Recombination）（JAN）

teduglutide（INN）

(3) ステム（stem）

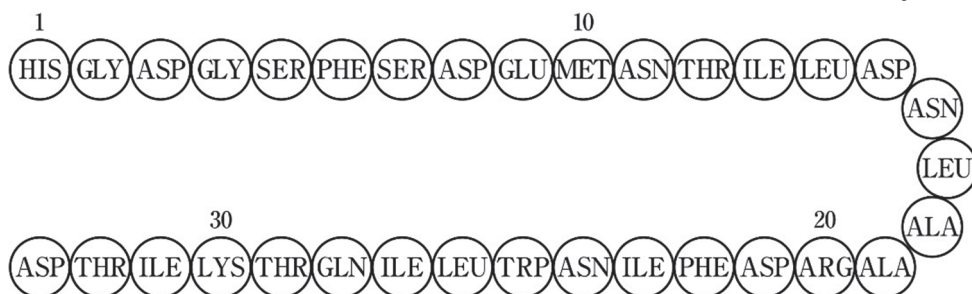
-tide：peptides and glycopeptides

-glutide：glucagon-like Peptide（GLP）analogues

3. 構造式又は示性式

テデュグルチド（遺伝子組換え）は 33 個のアミノ酸残基からなる 1 本のポリペプチド鎖であり、ジスルフィド結合、糖鎖結合部位及び翻訳後修飾はない。一次構造（アミノ酸配列）を以下に示す。

テデュグルチドのアミノ酸配列：HGDGSFSDEM NTILDNLAAR DFINWLIQTK ITD



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆₄H₂₅₂N₄₄O₅₅S

分子量：3,752.08

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：テデュグルチドは、遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）類縁体であり、2番目の Ala が Gly に置換されている。テデュグルチドは、33 個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ALX-0600、SHP633、TAK-633

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色の澄明の液

(2) 溶解性

テデュグルチドは pH 5.5 未満では溶けず、肉眼で沈殿が認められるが、中性 pH へ滴定すると可逆性を示す。また、テデュグルチドは、中性の pH 条件下では 10mmol/L 炭酸水素アンモニウム緩衝液に 10mg/mL 以上、リン酸塩で緩衝された生理食塩液に 40mg/mL 以上溶解する。

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH : 6.9～7.9

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20±5℃	ステンレス製容器、 プラチナ硬化シリコン製ガスケット付き のステンレス製の栓	60 ヶ月	規格内
加速試験	5±3℃		2 週間	一部のロットで含量が 規格下限を下回った。
凍結／融解サイ クル試験	融解：5±3℃（24 時間）、 凍結：-20±5℃（12 時間 以上）の 3 サイクル		-	
	溶解：25±2℃（18 時間） 及び 5±3℃（12 時間）、 凍結：-20±5℃（24 時間 以上）の 4 サイクル	規格内		

測定項目：性状、pH、含量、純度、類縁物質、生物活性（相対力価）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

逆相液体クロマトグラフィー

定量法

逆相液体クロマトグラフィー





IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解して用いる注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	レベスティブ皮下注用 3.8mg	レベスティブ皮下注用 0.95mg
性状	白色の粉末の凍結乾燥製剤 本剤を添付溶解液で溶解するとき、無色澄明の液となる。	
外観		
		
pH	6.9～7.9 ^{注)}	
浸透圧比	約 1（日局生理食塩液に対する比） ^{注)}	

注) 添付溶解液で溶解したとき。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	レベスティブ皮下注用 3.8mg	レベスティブ皮下注用 0.95mg
有効成分	1 バイアル中 テデュグルチド（遺伝子組換え） ^{注1)} 5mg ^{注2)}	1 バイアル中 テデュグルチド（遺伝子組換え） ^{注1)} 1.25mg ^{注2)}
添加剤	1 バイアル中 D-マンニトール 15mg、L-ヒスチジン 3.88mg、リン酸水素二ナトリウム七 水和物 2.29mg、リン酸水素二ナトリ ウム二水和物 0.76mg、リン酸二水素 ナトリウム一水和物 0.43mg、リン酸 二水素ナトリウム水和物 0.24mg、pH 調節剤	1 バイアル中 D-マンニトール 15mg、L-ヒスチジン 3.88mg、リン酸水素二ナトリウム七 水和物 3.15mg、リン酸水素二ナトリ ウム二水和物 0.19mg、リン酸二水素 ナトリウム一水和物 0.59mg、リン酸 二水素ナトリウム水和物 0.06mg、pH 調節剤
添付溶解液	1 シリンジ中 日局注射用水 0.5mL	

注 1) テデュグルチドは遺伝子組換え技術により大腸菌を用いて製造される。

注 2) 調製した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し、1 バイアルから 3.8mg 又は 0.95mg を注射するに足る量を確保するため過量充填されており、添付溶解液 0.5mL で溶解した時にそれぞれ 10mg/mL 又は 2.5mg/mL となる。（「Ⅷ. 11. 適用上の注意 14.2.1、14.2.2、14.2.5、14.2.6」の項参照）

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

1 シリンジ中

日局注射用水 0.5mL

4. 力価

相対力価：0.75～1.25

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に混在する可能性のある不純物として、テデュグルチドに由来しない製剤の製造工程由来不純物、製剤の製造工程中に生成するテデュグルチド由来の目的物質由来不純物及び主に保存中にテデュグルチドの分解により生成する目的物質由来不純物がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

■レベスティブ皮下注用 3.8mg、注射剤

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5℃	成り行き	—	ガラス バイアル (3mL Type I)	60 ヶ月	規格内
	25℃	60%RH	—			
中間的試験	30℃	65%RH	—		24 ヶ月	規格内
加速試験	40℃	75%RH	—		6 ヶ月	規格内
光安定性試験 試験 1A ^{注1)}	5℃	—	白色蛍光		120 万 lux・h	規格内
光安定性試験 試験 1B ^{注1)}		—	近紫外蛍光		200W・h/m ²	規格内
光安定性試験 試験 2 ^{注2)}	25±2℃	—	白色蛍光		24 時間以上	規格内
光安定性試験 試験 3 ^{注3)}	25±2℃	—	白色蛍光		24 時間以上	規格内

測定項目：性状、不溶性異物、pH、不溶性微粒子、溶状、含量、生物活性、類縁物質等

注1) 一次包装した製剤（凍結乾燥粉末）を用いて行った。

注2) ラベルを取り除いて一次包装した再溶解の溶液（曝光前に注射用水 1.0mL で再溶解した液）を用いて行った。

注3) ラベルを取り除いて一次包装した再溶解の溶液（曝光前に注射用水 0.5mL で再溶解した液）を用いて行った。

■レベスティブ皮下注用 3.8mg、添付溶解液

プレフィルドシリンジの全採取容量範囲 0.50～3.0mL にわたる全充填量範囲を担保するように、1.5mL シリンジを用いた 0.5mL 充填品及び 1.0mL 充填品並びに 3.0mL シリンジを用いた 3.0mL 充填品を使用して、各試験を行った。

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5℃及び 30℃	5℃の場合： 成り行き	—	1.5mL ガラス製シリンジ (0.5mL 充填品及び 1.0mL 充填品)	60 ヶ月	規格内
		30℃の場合： 65%RH		3.0mL ガラス製シリンジ (3.0mL 充填品)		一部を除き 規格内 ^{注1)}
加速試験	40℃	75%RH	—	1.5mL ガラス製シリンジ (0.5mL 充填品及び 1.0mL 充填品)	6 ヶ月	規格内
				3.0mL ガラス製シリンジ (3.0mL 充填品)		規格内

測定項目：性状、不溶性異物、導電率、過マンガン酸カリウム還元性物質、不溶性微粒子、採取用量、エンドトキシン、無菌、摺動性、容器完全性

注1) 3.0mL 充填品を 30℃/65%RH で保存したときの摺動性を除いて規格内。

■レベスティブ皮下注用 0.95mg、注射剤

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5℃	成り行き	—	ガラス	48 ヶ月	規格内
加速試験	25℃	60%RH	—	バイアル	12 ヶ月	規格内 ^{注1)}
苛酷試験	40℃	75%RH	—	(3mL Type I)	6 ヶ月	規格内
光安定性試験	25℃	—	白色蛍光 近紫外蛍光	ガラス バイアル (3mL Type I) ^{注2)}	120 万 lux・h 以上 200W・ h/m ² 以上	規格内
			白色蛍光 近紫外蛍光	ガラス バイアル (3mL Type I) ^{注3)}	120 万 lux・h 以上 200W・ h/m ² 以上	規格内

測定項目：性状、pH、再溶解時間、不溶性微粒子、溶状、含量、生物活性、類縁物質等

注1) 現在も実施中

注2) 紙箱に入れたラベル未貼付のバイアル品（一次包装品）を用いて行った。

注3) ラベル未貼付のバイアル品（一次包装品）を用いて行った。

■レベスティブ皮下注用 0.95mg、添付溶解液

レベスティブ皮下注用 0.95mg の添付溶解液は、レベスティブ皮下注用 3.8mg の添付溶解液と同一のものである。

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) **包装**

〈レベスティブ皮下注用 3.8mg〉

1 バイアル（日局注射用水 0.5mL 入りシリンジ 1 本及びバイアルアダプター1 個添付）

〈レベスティブ皮下注用 0.95mg〉

1 バイアル（日局注射用水 0.5mL 入りシリンジ 1 本及びバイアルアダプター1 個添付）

(3) **予備容量**

該当資料なし

(4) **容器の材質**

一次包装

ガラスバイアル：ホウケイ酸ガラス、Type I

ゴム栓：ブロモブチルゴム

キャップ：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 短腸症候群

<解説>

経静脈栄養を必要とする海外の成人短腸症候群患者を対象に、本剤 0.05mg/kg/日を1日1回皮下投与した際の有効性及び安全性を検討した24週間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第Ⅲ相試験（CL0600-020試験）^{1,2,3)}では、有効性主要評価項目であるレスポンドー〔投与20週目及び投与24週目の両時点で週間経静脈サポート（PS）^{注)}量がベースラインから20%以上減少した被験者〕の割合において、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。試験を通じて本剤の忍容性は良好であり、安全性に特段の問題はみられなかった。

経静脈栄養を必要とする17歳までの海外の小児短腸症候群患者を対象に、本剤 0.025mg/kg 及び 0.05mg/kg を1日1回皮下投与した際の安全性、有効性、及び薬力学を検討した24週間、二重盲検第Ⅲ相試験（TED-C14-006試験）^{4,5)}において、有効性主要評価項目である投与終了時の週間PS量がベースラインから20%以上減少した被験者の割合は、本剤群はいずれも標準治療群を上回った。試験期間中の本剤の忍容性は良好であり、安全性に特段の問題はみられず、安全性プロファイルは成人短腸症候群患者における臨床試験と同様であった。

経静脈栄養を必要とする日本人短腸症候群患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（成人：SHP633-306試験^{6,7)}、小児：SHP633-302試験^{8,9)}）では、海外の臨床試験と類似した有効性が確認され、安全性に特段の問題は認められなかった。

以上の臨床試験の結果を踏まえ、本剤の効能又は効果を「短腸症候群」と設定した。

注) 経静脈サポート（PS）は、栄養素又は水分の静脈内補給と定義し、経静脈栄養（PN）及び経静脈栄養/補液（PN/IV）と同義である。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は腸管の順応期間を経て、経静脈栄養量及び補液量が安定した、あるいはそれ以上低減することが困難と判断された患者に投与すること。
- 5.2 修正月齢 4 ヶ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、投与は推奨されない。[9.7 参照]

<解説>

- 5.1 成人短腸症候群患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CL0600-020 試験）^{1, 2, 3)} 及び国内第Ⅲ相試験（SHP633-306 試験）^{6, 7)}、小児短腸症候群患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（TED-C14-006 試験）^{4, 5)} 及び国内第Ⅲ相試験（SHP633-302 試験）^{8, 9)} において、経静脈サポート（PS）量が安定している患者を対象としたことから設定した。PS 量に関する国内臨床試験の患者選択基準は下表のとおりであった。成人短腸症候群患者を対象とした臨床試験では、本剤の投与開始前に最適化期間（必要に応じて最長 8 週間）及び安定化期間（最短 4 週間～最長 8 週間）を設けた。

国内臨床試験における栄養療法に関する患者選択基準

		選択基準（抜粋）
成人	SHP633-306 試験 ^{6, 7)}	<ul style="list-style-type: none"> ●スクリーニング来院前の 1 週間及びベースライン来院前の 2 週間の間に、週 3 回以上 PS を必要とする者。 ●本剤投与開始直前の連続した少なくとも 4 週間、PS を安定して必要とする者。 <p>安定の定義は以下のとおりである。</p> <ol style="list-style-type: none"> a. 実際に使用した PS 量が処方された PS 量と同様である。 b. ベースライン来院の 48 時間経口水分摂取量及び尿量（I/O）がそれぞれ最終最適化来院時における 48 時間 I/O の±25%以内に収まっている。 c. 最終最適化来院時、安定化来院時及びベースライン来院時において、48 時間ごとの尿量が 2L 未満に低下しておらず、4L を超えていない。
小児	SHP633-302 試験 ^{8, 9)}	<ul style="list-style-type: none"> ●必要なカロリー及び/又は水分/電解質の 30%以上を PS で得る必要がある短腸症候群の患者 ●PS を安定して行っている者 <p>【乳児コホート（修正月齢 4～12 ヶ月未満の乳児）の場合】</p> <p>通常、経腸栄養による栄養吸収の増加がわずかである、又は全くないこと（PS による栄養補給の減少が 10%以下又は経腸栄養へ進展）により、スクリーニング前少なくとも 1 ヶ月間及びスクリーニング期間中、PS の大幅な低減が不可能であると治験責任医師により判断される者</p> <p>【小児コホート（1～15 歳の小児）の場合】</p> <p>通常、経腸栄養による栄養吸収の増加がわずかである、又は全くないこと（PS による栄養補給の減少が 10%以下又は経腸栄養へ進展）により、スクリーニング前少なくとも 3 ヶ月間及びスクリーニング期間中、PS の大幅な低減が不可能であると治験責任医師により判断される者</p>

- 5.2 修正月齢^{注)} 4 ヶ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施していないため、設定した。「Ⅷ. 6. (7) 小児等」の項も参照のこと。

注) 修正月齢は、出産予定日を基準とした月齢のことであり、計算方法は「生まれた日からの月齢－早く生まれた月数」である。

例：出産予定日より 2 ヶ月早く生まれてきた場合、生後 2 ヶ月で「修正月齢 0 ヶ月」、生後半年で「修正月齢 4 ヶ月」と数える。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 成人短腸症候群患者

海外第Ⅱ相用量検討試験（ALX-0600-92001 試験）では、0.10及び0.15mg/kg/日の両群で消化管水分吸収量の大幅な増加が認められたが両群間に差が認められなかったこと、また、0.03mg/kg/日では消化管水分吸収量の増加が認められなかったことから、海外第Ⅲ相試験（CL0600-004 試験）では、0.10mg/kg/日を高用量群として設定するとともに、0.05mg/kg/日を低用量群として設定した。CL0600-004 試験では、本剤0.05mg/kg/日群と比べて0.10mg/kg/日群のさらなる臨床的有用性は認められなかったため、海外第Ⅲ相試験（CL0600-020 試験）では投与用量として0.05mg/kg/日を選択した。CL0600-020 試験では0.05mg/kg/日群のレスポンスの割合が62.8%とプラセボ群の30.2%に比較して統計学的に有意に高く（ $p=0.002$ ）、投与24週時の0.05mg/kg/日群における週間経静脈栄養量はベースラインから4.4L減少した。

CL0600-020 試験及びCL0600-004 試験では、多くの副次的評価項目においても、本剤0.05mg/kg/日群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた。

国内第Ⅲ相試験（SHP633-306 試験）では、本剤0.05mg/kg/日の投与24週目における週間経静脈栄養量の変化量及び変化率、週間経静脈栄養量の変化率、血漿中シトルリン濃度の変化量及び変化率について、CL0600-020 試験の結果と同様であった。SHP633-306 試験は症例数が限られているものの、試験間で一定の類似性はみられたと考えられる。

2) 小児短腸症候群患者

海外第Ⅲ相小児試験（TED-C14-006 試験）では、標準治療と比較した場合、週間経静脈栄養量、週間経静脈栄養カロリー量、週間経静脈栄養施行日数及び1日あたりの経静脈栄養施行時間に臨床的に意義のある減少が認められた。本剤0.025mg/kg/日群と0.05mg/kg/日群との間で有効性の差はわずかであったが、すべての有効性パラメータに関して用量0.05mg/kg/日の効果が一貫して優れていることが認められた。

CL0600-004 試験では、小児短腸症候群患者に本剤0.05mg/kgを投与した場合の C_{max} の平均値（34.6ng/mL）は50%有効濃度（ EC_{50} ）を約40%上回ることが示唆され、小児短腸症候群患者の用法及び用量として0.05mg/kg/日を支持する結果が得られた。

小児及び乳児の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（SHP633-302 試験）と小児患者を対象としたTED-C14-006 試験では、本剤0.05mg/kg/日の投与において、週間経静脈栄養量がベースラインから投与終了までに20%以上減少した被験者の割合は両試験で類似していた。また、SHP633-302 試験及びTED-C14-006 試験では経腸の自律性を獲得した小児被験者の割合はそれぞれ16.7%（1/6例）及び11.5%（3/26例）で、試験間で一定の類似性がみられたと考えられる。

海外で承認されたすべての国での本剤の成人及び小児（1歳以上）の用法及び用量は0.05mg/kg/日である。成人患者及び小児患者を対象とした国内臨床試験において海外試験との類似性がみられたことに加え、国内外の成人及び小児データ（臨床試験17試験）を用いてモデリング&シミュレーションを用いた母集団薬物動態解析を実施し、人種（日本人 vs 非日本人）は吸収速度定数（ K_a ）、見かけの全身クリアランス（ CL/F ）及び見かけの分布容積（ V_c/F ）に影響しないことが示されている。

以上より、本剤の用法及び用量を「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」とした。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与中は継続的に有効性を評価すること。成人では12ヵ月間の投与でも改善が認められない場合には、投与継続の必要性を検討すること。小児では投与6ヵ月後に有効性を評価し投与継続の必要性を検討すること。本剤投与中に経静脈栄養が不要になった患者においては、個々の患者の状況を踏まえて本剤の投与継続の必要性を検討すること。

7.2 中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50mL/min 未満）患者では、本剤の血中濃度が上昇することから、1回あたりの投与量は0.025mg/kg とすること。[7.3、9.2.1、16.6.1 参照]

7.3 下表を参照し患者の体重に応じて、投与製剤を選択すること。3.8mg 製剤と 0.95mg 製剤との生物学的同等性試験は実施していないため、互換使用を行わないこと。[7.2、9.2.1、16.6.1 参照]

対象患者	投与製剤（販売名）
<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重 10kg 以上 ・ 中等度以上の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 未満）では体重 20kg 以上 	レバスティブ皮下注用 3.8mg
<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重 10kg 未満^{注)} ・ 中等度以上の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 未満）では体重 20kg 未満^{注)} 	レバスティブ皮下注用 0.95mg

注) 3.8mg 製剤は 0.5mg 未満の投与量を調整できないため、これらの患者には用いないこと。

7.4 投与を忘れた場合には、気づいた時点で直ちに投与すること。ただし、1日に2回の投与は行わないこと。

<解説>

7.1 本剤投与中の継続的な有効性評価については、国内外臨床試験に基づき、治療効果の判定及び本剤の投与継続の要否を検討する時点を設定した。

本剤の投与中は継続的に有効性を評価すること。有効性及び投与継続の必要性を評価・検討するにあたっては、主に経腸の自律性の達成を含む経静脈栄養量の減少のほか、疾患の状態や術後経過、体液/電解質の異常、症状（下痢など）及び栄養状態、特に小児においては成長及び発達の状態などに基づき検討すること。

7.2 腎機能が低下している患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50mL/min 未満）患者では、1回あたりの投与量は0.025mg/kg とすること。「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.2.1」の項参照。

7.3 3.8mg 製剤又は 0.95mg 製剤を使用する患者を特定するため設定した。

7.4 本剤の投与を忘れた場合の対応を明確にし、さらには本剤の過量投与を防止する観点も含め、服薬アドヒアランスの維持を図るため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(3.8mg 製剤承認時)

■評価資料

相 試験番号 (地域)	対象	試験の目的	試験デザイン	用法及び用量： 例数*	投与期間
国内成人臨床試験					
第Ⅲ相 SHP633-306 (日本)	短腸症候群 患者	日本人における安全性、有効性及び薬物動態の検討	多施設共同、非盲検試験	本剤： 7例 (0.05mg/kg/日 SC)	24週間
第Ⅲ相 SHP633-307 (日本)	短腸症候群 患者	日本人における長期の安全性及び有効性の検討	多施設共同、非盲検、SHP633-306試験及び TED-C14-004試験からの継続投与試験	本剤： 11例 (0.05mg/kg/日 SC)	長期継続投与 ^{a)}
海外成人臨床試験					
第Ⅲ相 CL0600-020 (海外)	短腸症候群 患者	有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験	本剤： 42例 (0.05mg/kg/日 SC) プラセボ：43例	24週間
第Ⅲ相 CL0600-021 (海外)	短腸症候群 患者	長期の安全性及び有効性の検討	多施設共同、非盲検、CL0600-020試験からの継続投与試験	本剤： 88例 (0.05mg/kg/日 SC)	最長2年間
第Ⅲ相 CL0600-004 (海外)	短腸症候群 患者	有効性、安全性、忍容性及び薬物動態をプラセボと比較検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験	本剤： 35例 (0.05mg/kg/日 SC) 32例 (0.10mg/kg/日 SC) プラセボ：16例	24週間
第Ⅲ相 CL0600-005 (海外)	短腸症候群 患者	長期の安全性及び有効性の検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、CL0600-004試験からの継続投与試験	本剤： 31例 (0.05mg/kg/日 SC) 34例 (0.10mg/kg/日 SC)	28週間

SC：皮下投与 ※：安全性解析対象集団

TED-R13-002試験は実施中のレジストリ試験であり、この表には示していない。本剤投与の有無に関わらず短腸症候群を有する患者を組み入れた。

a) 本試験では、疾患の経過に応じて無投与期間及び24週間投与を繰り返す。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

■評価資料（つづき）

相 試験番号 (地域)	対象	試験の目的	試験デザイン	用法及び用量： 例数*	投与期間
国内小児・乳児臨床試験					
第Ⅲ相 SHP633-302 (日本)	短腸症候群 患者	日本人小児に おける安全性、 有効性及び薬 物動態の検討	多施設共同、非盲 検試験	本剤： 10例 (0.05mg/kg/日 SC)	24週間
第Ⅲ相 SHP633-305 (日本)	短腸症候群 患者	日本人小児に おける長期の 安全性及び有効 性の検討	多施設共同、非盲 検、SHP633-302 試 験からの継続投与 試験	本剤： 9例 (0.05mg/kg/日 SC)	長期継続 投与 ^{a)}
海外小児臨床試験					
第Ⅲ相 TED-C14-006 (海外)	短腸症候群 患者	小児における 安全性、忍容 性、薬物動態及 び有効性／薬 力学の検討	多施設共同、二重 盲検試験 ・非盲検下で本剤群 又は標準治療群を 選択 ・本剤用量群は二重 盲検下で割付	本剤： 24例 (0.025mg/kg/日 SC) 26例 (0.05mg/kg/日 SC) 標準治療：9例	24週間
第Ⅲ相 SHP633-304 (海外)	短腸症候群 患者	小児における 長期の安全性 及び有効性の 検討	非盲検、TED-C14- 006 試験及び SHP633-301 試験か らの継続投与試験	本剤： 49例 ^{c)} (0.05mg/kg/日 SC) NTT/NTT：6例	長期継続 投与 ^{a,d)}
第Ⅲ相 TED-C13-003 (海外)	短腸症候群 患者	小児における 薬物動態、安全 性及び忍容性、 薬力学的効果 を標準治療と 比較検討	多施設共同、非盲 検試験	本剤： 8例 (0.0125mg/kg/日 SC) 14例 (0.025mg/kg/日 SC) 15例 (0.05mg/kg/日 SC) 標準治療：5例	12週間
第Ⅲ相 SHP633-303 (海外)	短腸症候群 患者	小児における 長期の安全性 及び有効性の 検討	後向き及び前向 き、非盲検、TED- C13-003 試験から の継続投与試験	本剤： 16例 ^{b)} (0.05mg/kg/日 SC) TED/NTT：5例	長期継続 投与 ^{a)}

SC：皮下投与 ※：安全性解析対象集団

TED/NTT：先行試験で本剤を投与され、本試験で本剤を投与されていない被験者

NTT/NTT：先行試験及び／又は本試験で本剤を投与されていない被験者

TED-R13-002 試験は実施中のレジストリ試験であり、この表には示していない。本剤投与の有無に関わらず短腸症候群を有する患者を組み入れた。

a) 本試験では、疾患の経過に応じて無投与期間及び24週間投与を繰り返す。

b) 前向き期間で、治験薬を1回以上投与され（安全性解析対象集団）、中間解析に含めた被験者数。

c) 先行試験及び／又は本試験で本剤を投与された被験者数。

d) 中間解析時に SHP633-301 試験からの移行例は含まない。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデグレルチド（遺伝子組換え）として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

■評価資料（つづき）

相 試験番号 (地域)	対象	試験の目的	試験デザイン	用法及び用量： 例数*	投与期間
臨床薬理試験					
第 I 相 1621/13 (海外)	健康被験者	単回投与時の 安全性、忍容性 及び薬物動態	単施設、単盲検、プ ラセボ対照、用量 漸増単回投与試験	本剤：24 例（2.5mg、 5.0mg、7.0mg 又は 10mg SC） プラセボ：8 例	単回投与
第 I 相 CL0600-022 (海外)	健康被験者	反復投与時の 安全性、忍容性 及び薬物動態	単施設、無作為化、 二重盲検、プラセ ボ対照、用量漸増 反復投与試験	本剤：71 例（10mg、 15mg、20mg、25mg、 30mg、50mg 又は 80mg/ 日 SC） プラセボ：24 例	8 日間
第 I 相 C09-001 (海外)	健康被験者	QT/QTc	単施設、無作為化、 二重盲検（本剤投 与につき）、単回投 与、プラセボ及び 陽性対照、4 期、 チェンジオーバ ー試験	72 例 全例： 本剤 5mg SC、20mg SC プラセボ SC モキシフロキサシ ン 400mg PO	4 回の単 回投与

SC：皮下投与、PO：経口投与 ※：安全性解析対象集団

TED-R13-002 試験は実施中のレジストリ試験であり、この表には示していない。本剤投与の有無に関わらず短腸症候群を有する患者を組み入れた。

■参考資料

相 試験番号 (地域)	対象	試験の目的	試験デザイン	用法及び用量： 例数*	投与期間
国内成人臨床試験					
第Ⅲ相 TED-C14- 004 (日本)	短腸症候群 患者	日本人におけ る安全性、有効 性、及び薬物動 態の検討	長期継続投与期間 を含む、非盲検、多 施設共同、4 ステ ージ試験	本剤： 11 例（0.05mg/kg/日） SC	24 週間+ 長期継続 投与期間
海外成人臨床試験					
第Ⅲ相 TED-C11- 001 (海外)	短腸症候群 患者	長期の安全性 及び有効性の 検討	多施設共同、非盲 検、CL0600-021 試 験からの継続投与 試験	本剤： 14 例（0.05mg/kg/日） SC	最長 1 年 間
海外乳児臨床試験					
第Ⅲ相 SHP633-301 (海外)	短腸症候群 患者	乳児における 安全性、有効性 ／薬力学及び 薬物動態の検 討	無作為化、非盲検 試験	本剤： 3 例（0.05mg/kg/日 SC） 標準治療：3 例	24 週間

SC：皮下投与 ※：安全性解析対象集団

TED-R13-002 試験は実施中のレジストリ試験であり、この表には示していない。本剤投与の有無に関わらず短腸症候群を有する患者を組み入れた。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

■参考資料（つづき）

相 試験番号 (地域)	対象	試験の目的	試験デザイン	用法及び用量： 例数*	投与期間
臨床薬理試験					
第II相 ALX-0600- 92001 (海外)	短腸症候群 患者	安全性及び忍容 性、残存腸の水 及び主要栄養素 の吸収能に対す る影響を測定、 薬物動態	多施設共同、非盲 検、用量漸増パイ ロット試験	本剤： 3例(0.03mg/kg/日 QD SC) 10例(0.10mg/kg/日 QD SC) 4例(0.15mg/kg/日 QD SC) 5例(0.10又は0.15mg/kg/ 日 BID SC)	21日間
第I相 CL0600-006 (海外)	健康被験者	バイオアバイ ラビリティ 皮下注対1時 間点滴静注	単施設、無作為化、 非盲検、2-way クロ スオーバー試験	本剤：14例 (0.12mg/kg/dose IV 及 び0.12mg/kg/dose SC)	2回の単 回投与
第I相 CL0600-015 (海外)	健康被験者	バイオアバイ ラビリティ 投与部位	単施設、無作為化、 非盲検、3-way クロ スオーバー試験	本剤：18例 (0.1mg/kg/dose SC)	3回の単 回投与
第I相 CL0600-017 (海外)	健康被験者 肝機能障害患 者	肝機能障害患 者における薬 物動態	単施設、非盲検、並 行群間、前向き、健 康人対照試験	本剤：24例(20mg SC)	単回投与
第I相 CL0600-018 (海外)	健康被験者 腎機能障害患 者	腎機能障害患 者における薬 物動態	単施設、非盲検、並 行群間、前向き、健 康人対照試験	本剤：36例(10mg SC)	単回投与
第I相 C10-003 (海外)	健康被験者	胃内容排出に 対する影響の 検討	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 反復投与試験	本剤：23例(4mg SC) プラセボ：13例	10日間
第I相 TED-C10-004 (海外)	健康被験者	胆嚢運動及び 胆道内腔径に 対する影響	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 反復投与試験	本剤：29例(4mg SC) プラセボ：31例	5日間
その他の試験（クローン病）					
第II相 CL0600-008 (海外)	クローン病 患者	クローン病患 者を対象とす る安全性及び 有効性の検討	多施設共同、無作 為化、二重盲検、プ ラセボ対照、パイ ロット試験	本剤： 24例(0.05mg/kg/日 SC) 26例(0.10mg/kg/日 SC) 25例(0.20mg/kg/日 SC) プラセボ：25例	8週間
第II相 CL0600-009 (海外)	クローン病 患者	クローン病患 者を対象とす る継続投与試 験	多施設共同、非盲 検、CL0600-008 試 験からの継続投与 試験	本剤：67例 (0.10mg/kg/日 SC)	12週間

SC：皮下投与、IV：静脈内投与、QD：1日1回、BID：1日2回 ※：安全性解析対象集団

TED-R13-002 試験は実施中のレジストリ試験であり、この表には示していない。本剤投与の有無に関わらず短腸症候群を有する患者を組み入れた。

注意：本剤の承認された効能又は効果は、「短腸症候群」である。また、本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

(0.95mg 製剤承認時)

相 試験番号 (地域)	対象	登録 被験者数	投与期間	治験薬	評価資料 ／参考資料
第Ⅲ相 SHP633-302 (国内)	PSを必要とする日本人小児及び乳児短腸症候群患者 (修正月齢 4 ヶ月～15 歳)	10例 (小児 8 例、 乳児 2 例)	24 週間	0.95mg製剤 3.8mg 製剤	評価資料
第Ⅲ相 SHP633-305 (国内)	SHP633-302 試験を完了した日本人小児及び乳児短腸症候群患者	9例 (小児 7 例、 乳児 2 例)	長期継続投与 ¹⁾ (SHP633-302 試験の継続投与試験)	0.95mg製剤 3.8mg 製剤	評価資料
第Ⅲ相 SHP633-301 (海外)	PSを必要とする外国人乳児短腸症候群患者 (修正月齢 4 ヶ月～12 ヶ月)	10 例	24 週間	0.95mg製剤	参考資料
第Ⅲ相 SHP633-303 (海外)	TED-C13-003 試験を完了した外国人小児短腸症候群患者	24 例 ³⁾	長期継続投与 ¹⁾ (TED-C13-003 試験の継続投与試験)	0.95mg製剤 ⁴⁾ 3.8mg 製剤	評価資料
第Ⅲ相 SHP633-304 (海外)	TED-C14-006 試験又はSHP633-301試験を完了した外国人小児及び乳児短腸症候群患者	61 例	長期継続投与 ¹⁾ (TED-C14-006 試験及びSHP633-301試験からの継続投与試験)	0.95mg製剤 3.8mg製剤	評価資料
第Ⅲ相 TED-C13-003 (海外)	PSを必要とする外国人小児短腸症候群患者 (1～17 歳)	42 例	12 週間	0.95mg製剤 ⁴⁾ 3.8mg 製剤	評価資料
母集団PK解析 SHIR-CSC- 129-PKglobal	—	480 例	—	—	評価資料
母集団PK/PD 及び曝露反応 解析 SHIR-CSC- 129-ERglobal	—	251 例 ⁵⁾	—	—	評価資料

1) : 本試験では、疾患の経過に応じて無投与期間及び 24 週間投与を繰り返す。

2) : データカットオフ 2020 年 4 月 15 日 (小児)、2020 年 7 月 14 日 (乳児)

3) : 前向き期間の登録被験者数

4) : 0.95mg 製剤を投与された被験者は認められなかった。

5) : 国内外の成人及び小児での臨床試験 10 試験から得られた、PS 量 (医師処方データ) 及び曝露量の解析に含まれた被験者数。

※各臨床試験の試験デザイン、用法及び用量については、(3.8mg 製剤承認時) の臨床データパッケージの同試験を参照。

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

1) 単回投与 (海外第 I 相試験 : 1621/13 試験)

健康被験者 32 例に本剤 2.5mg、5mg、7mg 及び 10mg を腹部に単回皮下投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。各群の 6 例に本剤を、2 例にプラセボを投与した。

本試験期間中に死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はみられなかった。有害事象は13例に計23件発現したが、大部分(91%)は軽度であり、中等度に分類された事象は2件のみであった。プラセボ又は本剤2.5mg及び5mg投与後に治験薬に関連する有害事象はみられなかった。本剤7mg群及び10mg群で、治験薬に関連する有害事象が発現した被験者はそれぞれ4例(66.7%)及び2例(33.3%)であり、治験薬と関連する事象はそれぞれ4/7件及び2/5件であった。治験薬に関連する有害事象はいずれも軽度であった。報告された治験薬と関連する有害事象6件の内訳は、注射部位疼痛が3件(7mg群2件、10mg群1件)、注射部位反応が2件(7mg群、10mg群各1件)、発疹が1件(7mg群)であった。

(レバスティブ皮下注用3.8mg承認時資料：2021年6月)

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド(遺伝子組換え)として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

2) 反復投与(海外第I相試験：CL0600-022試験)

健康被験者95例を対象とし、本剤(10mg/日、15mg/日、20mg/日、25mg/日、30mg/日、50mg/日又は80mg/日のいずれか)又はプラセボを1日1回又は1日2回、8日間皮下投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。

有害事象は、プラセボ群では17例(70.8%)に70件、テデュグルチド群では69例(97.2%)に339件発現した。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現例数は80例(プラセボ群：16例、本剤群：64例)で、発現件数は312件(プラセボ群：43件、本剤群：269件)であった。本剤群で発現頻度の高かった治験薬と関連のある有害事象は、注射部位疼痛(22例、31.0%)、腹部膨満(20例、28.2%)、便秘及び頭痛(15例、21.1%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALP)増加(12例、16.9%)、腹痛、悪心及び注射部位紅斑(10例、14.1%)、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASP)増加(9例、12.7%)であった。

試験期間中に死亡例の報告はなかった。重篤な有害事象(顔面骨骨折)が1例に認められ、治験薬との関連なしと判断された。テデュグルチド群の被験者1例が有害事象(中等度の血管迷走神経性失神)により治験薬の投与及び試験を中止した。当該事象は治験薬と関連ありと判断された。

(レバスティブ皮下注用3.8mg承認時資料：2021年6月)

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド(遺伝子組換え)として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

3) QT/QTc(海外第I相試験：C09-001試験)

健康被験者72例(男性40例、女性32例)に本剤5mg及び20mgを単回皮下投与したときのQTcF間隔の延長作用について、プラセボを対照、モキシフロキサシンを陽性対照として比較検討した。QTcF間隔のプラセボとの差は、本剤5mgが-1.38ミリ秒(投与2時間後)~0.98ミリ秒(投与24時間後)、20mgが-0.96ミリ秒(投与12時間後)~3.12ミリ秒(投与5時間後)であった。モキシフロキサシン400mg投与後のプラセボとの差の算術平均値($\Delta\Delta$ QTcF)は、7.91ミリ秒(投与24時間後)~14.37ミリ秒(投与4時間後)であった。QTcF間隔を解析した結果、Thorough QT(TQT)試験は本剤5mg及び20mgについて陰性であり、95%片側信頼区間上限の最大値は、本剤5mg及び20mgで3.0ミリ秒及び4.5ミリ秒であった。

(レバスティブ皮下注用3.8mg承認時資料：2021年6月)

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド(遺伝子組換え)として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈成人短腸症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験〉

① SHP633-306 試験（国内第Ⅲ相臨床試験）^{6, 7)}

目的	経静脈サポート (PS) ^{注1)} を必要とする成人の日本人短腸症候群患者を対象にテデュグルチドの24週間投与の安全性、有効性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検試験
試験の種類	国内第Ⅲ相臨床試験（コア試験）
対象	PSを必要とする成人（同意文書署名時点で16歳以上）の日本人短腸症候群患者
例数	ITT集団、薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団：7例 Per Protocol (PP) 集団：6例
主な選択基準	(1) 広範囲の腸切除（損傷、腸軸捻転、血管疾患、癌、クローン病に起因するなど）による短腸症候群のため腸管不全を来たし、同意取得時点で12ヵ月以上継続してPSを必要としている者 (2) スクリーニング来院前の1週間及びベースライン来院前の2週間の間に、週3回以上PSを必要とする者 (3) テデュグルチド投与開始直前の連続した少なくとも4週間、PSを安定して必要とする者。安定の定義は以下のとおりである：a. 実際に使用したPS量が処方されたPS量と同様である、b. ベースライン来院の48時間経口水分摂取量及び尿量 (I/O) がそれぞれ最終最適化来院時における48時間I/Oの±25%以内に収まっている、c. 最終最適化来院時、安定化来院時及びベースライン来院時において、48時間ごとの尿量が2L未満に低下しておらず、4Lを超えていない (4) クローン病の既往歴がある患者については、ベースライン来院前の少なくとも12週間までに、臨床評価により臨牀的寛解が確認されている者（処置に基づく寛解のエビデンスを含めてもよい） など
主な除外基準	(1) 過去6ヵ月以内に、グルカゴン様ペプチド (GLP) -2、ヒト成長ホルモン又はこれらホルモンのアナログを使用した者 (2) 過去30日以内に、オクトレオチド、GLP-1アナログ、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬又は経腸グルタミンを使用した者 (3) テデュグルチドの使用歴がある者 (4) 活動性炎症性腸疾患 (IBD) 患者又は過去6ヵ月以内に免疫抑制療法（例：アザチオプリン、抗TNF剤）に変更があったIBD患者 (5) 嚢胞性線維症、微絨毛封入体病、家族性腺腫性ポリポーシス等の遺伝性疾患に起因する腸管の吸収不良を有する者 (6) 慢性仮性腸閉塞又は重度蠕動不全を有する者 (7) 過去6ヵ月以内に、臨牀的に問題となる腸管狭窄又は腸閉塞を発現したか、小腸追跡造影を含む上部消化管造影検査においてこれらのエビデンスが認められた者 (8) 過去3ヵ月以内に、腸管延長術を含む大規模な腸の外科手術を受けた者（栄養管の挿入又は内視鏡処置は認められる） (9) 中等度又は重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが50mL/min未満） (10) 現在、癌の診断を受けている者又は過去5年以内に外科的に治癒可能な皮膚癌を除く癌既往歴を有する者 (11) 重度の肝胆道系疾患を有する者 (12) 臨牀的に問題となる活動性膵臓疾患を有する者 (13) 過去12ヵ月以内に、短腸症候群又はPSに関連して（中心静脈カテーテルに関連する血流感染、腸閉塞、重度の水分/電解質異常など）5回以上入院した者 など
投与方法・投与量及び投与期間	本試験は、スクリーニング期間（最長7日間）、PS量の最適化期間（0～8週間）及びテデュグルチド投与前のPS量の安定化期間（4～8週間）、テデュグルチド投与期間（24週間）から構成される。安定化期間を終了し、テデュグルチド投与期間へ組み入れられた全対象患者に対し、テデュグルチド0.05mg/kgを1日1回皮下投与した。投与期間は24週間とした。

有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 各来院時点及び投与終了時点の週間PS量のベースラインからの変化（変化量及び変化率） 投与期間中のPS量の調整（増量、維持、減量）は、患者の48時間尿量に基づいて行った（調整の基準は表1及び表2を参照） レスポnderの割合（レスポnderの定義は解析計画を参照） 各来院時点の奏効を示した患者割合（奏効の定義は解析計画を参照） 各来院時点の週間PS施行日数のベースラインからの変化（変化量及び変化率） PSからの完全離脱の達成（PSからの完全離脱の定義は解析計画を参照） 各来院時点の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化（変化量及び変化率） など <p>※PSの評価項目には患者日誌データ又は医師処方データを用いた。</p>
薬物動態評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 血漿中テデュグルチド濃度
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象 12誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査値、抗テデュグルチド抗体、48時間尿量、体重、BMIの変化 など
解析計画	<p>有効性の解析はITT集団又はPP集団を対象に行った。有効性評価項目の連続変数は記述統計量を用いて要約し、カテゴリー変数は患者数及び割合を要約した。奏効は、週間PS量がベースラインから20%以上減少することと定義し、20週時点で奏効を示し、24週時点で再度奏効を示した患者をレスポnderと定義した。PSからの完全離脱は、治験責任医師が24週時点又は投与終了時点でPSを処方せず、最終投与来院前2週間の患者日誌にPSの使用が記録されていない場合と定義した。</p> <p>安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に行った。有害事象は MedDRA v21.0 を使用してコード化し、各事象の発現頻度を集計した。</p>

注1) 経静脈サポート (PS) は栄養素又は水分の静脈内補給と定義され、経静脈栄養 (PN) 及び経静脈栄養/補液 (PN/IV) と同義。

表1 48時間尿量に基づく規定来院時の経静脈栄養の調整

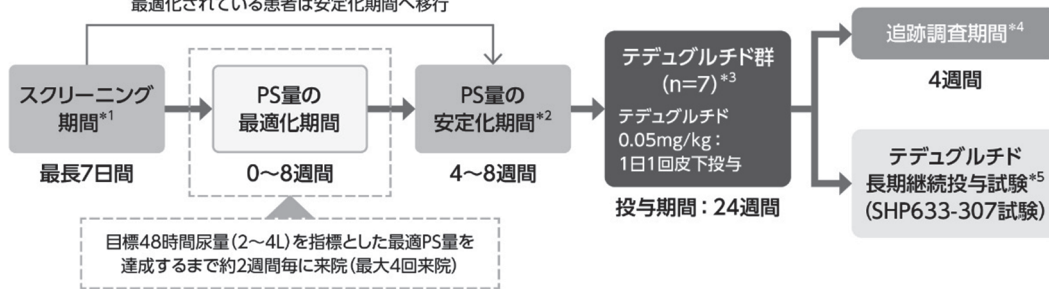
排尿量	PS量に対する措置
1.0L/日未満又は安定化した排尿量に基づく目標値未満	PS量を10%以上、又は以前の投与量まで増量する。
1.0L/日以上でベースライン値未満	患者が脱水している、又は栄養補給が不十分な場合（表2参照）、PS量を増量し、そうでない場合はPS量を維持する。
ベースライン値以上でベースライン値の10%未満の増加	PS量を維持する。
ベースライン値の10%以上の増加	PS量を安定化したベースライン値の10%以上、臨床的に適切な量まで（最大30%）減量する。

表2 全ての来院時及び中間安全性評価来院時における水分及び栄養分補給の目標基準

水分補給の評価	適正な水分補給状態
ヘマトクリット	基準値上限 (ULN) 以下
血清尿素窒素 (BUN)	ULN 以下
血清クレアチニン	ULN の2倍以下
尿中ナトリウム	20mmol/L 以上
脱水の臨床徴候及び症状	なし
4週間の体重変化	1.5kg 未満の変化

a) 試験デザイン

スクリーニング来院時点で目標48時間尿量(2~4L)を指標としたPS量で最適化されている患者は安定化期間へ移行



【来院スケジュール】

投与期間：ベースライン (0)、1、2、4、8、12、16、20、24 週に来院

※最終投与から4週間後に追跡調査として電話連絡を実施

- *1：スクリーニング来院時点で、患者が最適化されたPS量(目標48時間尿量2~4Lを指標)を受けていない場合はPS量の最適化期間へ移行し、最適化されている場合はPS量の安定化期間へ移行した。
- *2：安定化期間では目標PS量を4週間以上(最長8週間)維持することとし、本期間中は、これ以上のPS調整は行わないこととした。
- *3：24週間の投与期間を完了した患者は6例であり、医師の判断により1例が試験期間中に投与を中止した。
- *4：本試験を中止した患者又は本試験を完了し、長期継続投与試験SHP633-307の適格基準を満たさず、同試験に参加できなかった患者は、テデュグルチド最終投与の4週間後に安全性の追跡調査として電話連絡を受けた。
- *5：本試験を完了し、長期継続投与試験SHP633-307の適格基準を満たす場合は同試験に参加してテデュグルチドの投与を継続できた。

b) 患者背景

項目	カテゴリー	テデュグルチド群 (n=7)
年齢 (歳) [平均値 (標準偏差)]		40.4 (8.92)
年齢 (歳) [例数 (%)]	45歳未満 45歳以上 65歳未満	5 (71.4) 2 (28.6)
性別 [例数 (%)]	男性 女性	3 (42.9) 4 (57.1)
人種 [例数 (%)]	アジア人	7 (100.0)
民族 [例数 (%)]	非ヒスパニック又は非ラテン系	7 (100.0)
スクリーニング時の身長 (cm) [平均値 (標準偏差)]		160.5 (5.83)
ベースラインの体重 (kg) [平均値 (標準偏差)]		48.9 (7.12)
ベースラインのBMI (kg/m ²) [平均値 (標準偏差)]		19.0 (2.57)
短腸症候群の罹病期間 (年) [平均値 (標準偏差)]		19.3 (6.8)
短腸症候群の病因 [例数 (%)]	クローン病 血管病変 外傷 腸軸捻転 悪性腫瘍 その他	6 (85.7) 0 0 1 (14.3) 0 0
ストーマ造設の有無 [例数 (%)]	あり なし	5 (71.4) 2 (28.6)
ストーマの種類 ^{注1)} [例数 (%)]	空腸ストーマ 回腸ストーマ 結腸ストーマ その他	0 5 (100.0) 0 0
残存結腸の有無 [例数 (%)]	あり なし	4 (57.1) 3 (42.9)
残存結腸の割合 ^{注2)} (%) [平均値 (標準偏差)]		31.3 (14.4)
結腸の連続性 ^{注3)} [例数 (%)]	あり なし	3 (75.0) 1 (25.0)
残存小腸の長さ ^{注4)} (cm) [平均値 (標準偏差)]		233.4 (133.5)
残存小腸の長さ [例数 (%)]	60cm未満 60cm以上 不明	0 5 (71.4) 2 (28.6)
回腸遠位部/末端部の残存 [例数 (%)]	あり なし	0 7 (100.0)
回盲弁の有無 ^{注5)} [例数 (%)]	あり なし	0 0
残存小腸の長さの測定方法 [例数 (%)]	手術 画像検査 その他 未測定	5 (71.4) 1 (14.3) 0 1 (14.3)
PS 使用歴 (年) [平均値 (標準偏差)]		11.1 (3.9)
スクリーニング時の週間 PS 処方量 (L/週) [平均値 (標準偏差)]		13.7 (6.8)
スクリーニング時の週間 PS 処方日数 (日/週) [平均値 (標準偏差)]		7.0 (0)
ベースラインの週間 PS 処方量 (L/週) [平均値 (標準偏差)]		14.9 (6.7)
ベースラインの週間 PS 処方日数 (日/週) [平均値 (標準偏差)]		7.0 (0)

注1) 割合はストーマ造設患者数に基づく (テデュグルチド群 n=5)。

注2) 解析例数は右に基づく (テデュグルチド群 n=4)。

注3) 割合は結腸残存患者数に基づく (テデュグルチド群 n=4)。

注4) 解析例数は右に基づく (テデュグルチド群 n=5)。

注5) 回盲弁の有無の割合は、回腸遠位部/末端部の残存患者数に基づく。本試験では、回腸遠位部/末端部「あり」の患者数はテデュグルチド群で n=0 であったため、回盲弁「あり」及び「なし」の患者数はいずれも 0 であった。

c) 各来院時点の週間 PS 量のベースラインからの変化量及び変化率 (ITT 集団、患者日誌データ)

【有効性評価項目】

各来院時点の週間 PS 量のベースラインからの変化量及び変化率は以下のとおりであった。24 週時点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は-3.3±3.61L/週、変化率 (平均値±標準偏差) は-25.6±25.52%であった。

■各来院時点の週間 PS 量のベースラインからの変化量及び変化率

来院	テデュグルチド群 (n=7)			
	例数 ^{注1)}	週間 PS 量 (L/週)	変化量 (L/週)	変化率 (%)
ベースライン	7	14.9 (6.78)	—	—
2 週時点	6	12.8 (4.82)	-0.3 (0.47)	-1.6 (2.68)
4 週時点	6	11.8 (4.49)	-1.2 (1.44)	-9.2 (9.94)
8 週時点	6	11.5 (4.14)	-1.6 (2.01)	-10.5 (11.63)
12 週時点	6	10.8 (4.10)	-2.2 (2.86)	-15.5 (16.98)
16 週時点	6	10.2 (4.27)	-2.9 (3.41)	-20.6 (16.75)
20 週時点	6	10.1 (4.56)	-3.0 (2.51)	-23.5 (14.44)
24 週時点	6	9.7 (4.92)	-3.3 (3.61)	-25.6 (25.52)
投与終了時点	7	12.0 (7.50)	-2.9 (3.46)	-22.2 (24.95)

平均値 (標準偏差)

注 1) 24 週間の投与期間を完了した患者は 6 例 (85.7%) であり、医師の判断により 1 例が試験期間中に投与を中止した。

d) レスポンダーの割合 (ITT 集団/PP 集団、患者日誌データ) 【有効性評価項目】

患者日誌データに基づくレスポンダー^{*}の割合は、ITT 集団では 4/7 例、PP 集団では 4/6 例であった。

^{*}奏効は、週間 PS 量がベースラインから 20%以上減少することと定義し、20 週時点で奏効を示し、24 週時点で再度奏効を示した患者をレスポンダーと定義した。

e) 24 週時点の奏効を示した患者割合 (ITT 集団、患者日誌データ) 【有効性評価項目】

患者日誌データに基づく奏効を示した患者割合は、24 週時点では 4/7 例であった。

f) 24 週時点の週間 PS 施行日数のベースラインからの変化日数及び変化率

(ITT 集団、患者日誌データ) 【有効性評価項目】

週間 PS 施行日数 (平均値±標準偏差) はベースライン時点で 7.0±0 日/週であり、24 週時点のベースラインからの変化日数 (平均値±標準偏差) は-0.5±1.23 日/週、変化率 (平均値±標準偏差) は-7.1±17.50%であった。

g) PS からの完全離脱の達成 (ITT 集団/PP 集団) 【有効性評価項目】

ITT 集団及び PP 集団のいずれにおいても、24 週時点までに PS からの完全離脱を達成した患者は認められなかった。

h) 24 週時点の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化量及び変化率

【有効性評価項目、参考情報】

血漿中シトルリン濃度 (平均値±標準偏差) はベースライン時点で 18.4±10.01µmol/L であり、24 週時点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は 14.3±10.91µmol/L、変化率 (平均値±標準偏差) は 106.3±114.89%であった。

【シトルリン濃度】 腸細胞量のバイオマーカー

i) 安全性（安全性解析対象集団）

副作用の発現頻度は57.1%（4/7例）であり、主な副作用は、腹部膨満28.6%（2/7例）であった。発現した副作用は以下のとおりであった。

■副作用発現状況

器官別大分類 基本語	テデュグルチド群 (n=7)
副作用発現例数	4 (57.1)
血液およびリンパ系障害 赤血球増加症	1 (14.3) 1 (14.3)
胃腸障害 腹部膨満	2 (28.6) 2 (28.6)
一般・全身障害および投与部位の状態 注射部位反応	1 (14.3) 1 (14.3)
傷害、中毒および処置合併症 消化管ストーマ合併症	1 (14.3) 1 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 口腔咽頭痛	1 (14.3) 1 (14.3)

MedDRA v21.0

例数 (%)

重篤な副作用は、認められなかった。

投与中止に至った副作用は、1例（口腔咽頭痛及び消化管ストーマ合併症を発現した1例）に認められた。

死亡に至った副作用は、認められなかった。

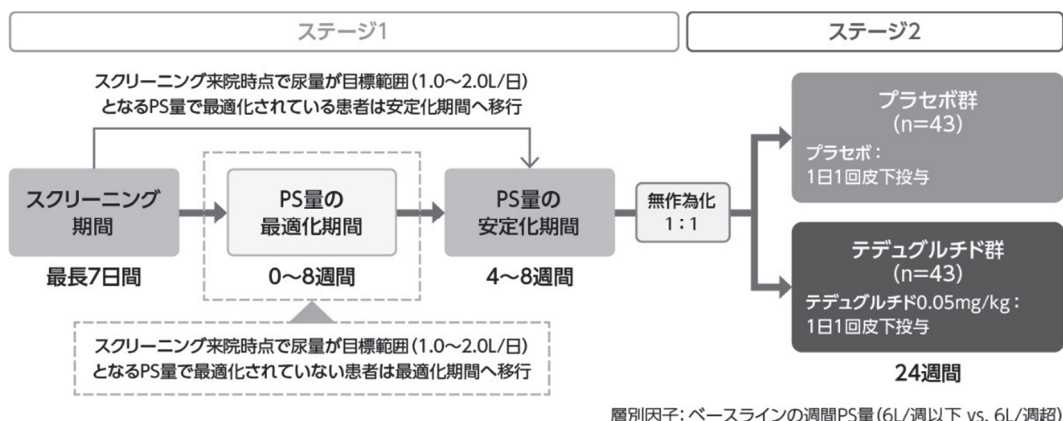
② CL0600-020 試験：STEPS（国際共同第Ⅲ相臨床試験、海外データ）^{1, 2, 3)}

目的	経静脈サポート（PS） ^{注1)} を必要とする成人の短腸症候群患者を対象として、テデュグルチドの有効性、安全性及び忍容性をプラセボとの比較において検討する。
試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照
試験の種類	国際共同第Ⅲ相臨床試験（コア試験）
対象	PSを必要とする成人（同意取得時点で18歳以上）の短腸症候群患者
例数	ITT集団：86例（テデュグルチド群43例、プラセボ群43例） 安全性解析対象集団：85例（テデュグルチド群42例、プラセボ群43例）
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 小腸広範切除（外傷、腸軸捻、血管病変、悪性腫瘍、クローン病など）により短腸症候群に至った腸管不全者 (2) クローン病の既往歴を有する者は、投与開始前に臨床評価に基づく臨床的寛解が12週間以上持続している者（処置に基づく寛解のエビデンスを含めてもよい） (3) 小腸の広範囲切除に起因するPS使用を、同意取得前12ヵ月以上継続している者 (4) スクリーニング前の1週間及びベースライン前の2週間、吸収不良（進行中）による必要エネルギー、水分、又は電解質の必要量を満たすためPSを3回/週以上必要とした者 (5) 無作為割付けの直前に、PSの安定化が4週間以上持続している者。安定化の定義は以下のとおり <ol style="list-style-type: none"> a. 患者日誌データによるPS量がPS処方量と一致すること b. ベースラインの48時間経口水分摂取量及び尿量（I/O）が、PS量が最適化され、安定化期間に移行する時点の48時間I/O量の±25%以内に収まっている c. 最適化期間及び安定化期間を完了した時点で、48時間あたりの尿量が2L未満にならない、又は4Lを超えていない など
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 悪性腫瘍又は臨床的に問題となるリンパ増殖性疾患の既往歴を有し、無病期間が5年未満の者 （切除された皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌、若しくは非悪性度で外科的切除された上皮内癌は除外とはしなかった） (2) スクリーニング前6ヵ月以内に天然グルカゴン様ペプチド（GLP）-2又はヒト成長ホルモンを使用した者 (3) スクリーニング前30日以内にIVグルタミン、オクトレオチド、GLP-1アナログ、又はジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害剤を使用した者 (4) 過去にテデュグルチドの使用経験を有する者 (5) スクリーニング前6ヵ月以内に生物学的療法〔抗腫瘍壊死因子（抗TNF）又はナタリズマブなど〕を受けたクローン病患者 (6) 過去3ヵ月以内に免疫抑制療法の長期全身投与を開始又は変更した炎症性腸疾患（IBD）患者 (7) スクリーニング来院前12ヵ月以内に短腸症候群又はPSに関係する入院（カテーテル敗血症、腸閉塞、重度の水-電解質異常など）を5回以上経験した者 (8) 体重が88kgを超える者 (9) BMIが15kg/m²未満の者 (10) 重度の肝機能障害又は腎機能障害の徴候を有する者 など
投与方法・投与量及び投与期間	<p>本試験は2ステージで構成され、ステージ1にはスクリーニング（最長7日間）、PS量の最適化期間（0～8週）、及びPS量の安定化期間（4～8週間）が含まれた。最適化期間及び安定化期間を完了した患者を1：1の割合で無作為割付し、ステージ2のプラセボ又はテデュグルチド投与期間（24週間）へ組み入れた。投与期間の治療は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ群：プラセボを1日1回、24週間皮下投与した。 ・テデュグルチド群：テデュグルチド0.05mg/kgを1日1回、24週間皮下投与した。
主要評価項目	・レスポンドアの割合（レスポンドアの定義は解析計画を参照）
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・各来院時点の週間PS量のベースラインからの変化（変化量及び変化率） ・奏効の持続期間（来院回数）が0回、1回、2回、3回以上であった患者割合（奏効の持続期間の定義は解析計画を参照） ・20週及び24週の両時点で週間PS量が20%以上減少又は2L以上減少した患者割合 ・PSからの完全離脱の達成（PSからの完全離脱の定義は解析計画を参照） など <p>※PSの評価項目には患者日誌データを用いた。</p>

探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 24 週時点の週間 PS 施行日数が 1 日以上減少した患者割合 ・ 各来院時点の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化（変化量） など <p>※PS の評価項目には患者日誌データを用いた。</p>
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象 ・ 12 誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査安全性データ、抗テデュグルチド抗体及び /又は抗大腸菌タンパク質抗体、尿量及び体重の変化 など
有意水準	5%（両側検定）
解析計画	<p>有効性の解析は ITT 集団を対象に行った。主要評価項目の解析には、ベースラインの週間 PS 量を層別因子（6L/週以下 vs. 6L/週超）とした Cochran-Mantel-Haensze (1 CMH) 検定を用いて、テデュグルチド群及びプラセボ群間におけるレスポンドの割合を比較した。副次評価項目のうちカテゴリー変数であるものについては、主要評価項目と同様の方法を用いて解析した。副次評価項目のうち連続変数であるものは、治療群及びベースラインの週間 PS 量を要因とする ANCOVA を用いて解析した。副次評価項目の有効性パラメータの検定は階層的に行った。奏効は、週間 PS 量がベースラインから 20%以上減少することと定義し、20 週時点で奏効を示し、24 週時点で再度奏効を示した患者をレスポンドと定義した。奏効の持続期間は、24 週時点で奏効が認められ、かつそれ以前の連続する来院時においても奏効が認められた場合に、奏効が連続して観察された来院の回数に基づくものとした。PS からの完全離脱は、最終来院までに治験責任医師により PS が処方されなくなった、又は患者日誌データに基づき最終投与来院時に PS を使用していなかった場合と定義した。</p> <p>安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に行った。有害事象は MedDRA v12.0 を使用してコード化し、各事象の発現頻度を集計した。</p>

注 1) 経静脈サポート (PS) は栄養素又は水分の静脈内補給と定義され、経静脈栄養 (PN) 及び経静脈栄養/補液 (PN/IV) と同義。

a) 試験デザイン



【ステージ1：スクリーニング期間、PS量の最適化期間（0～8週間）、PS量の安定化を確認するための安定化期間（4～8週間）】

- 最適化期間では、忍容可能かつ尿量が1.0～2.0L/日となるベースラインのPS量を患者ごとに設定することを目的とした（48時間の尿量測定時間中はなるべく経口水分摂取量を一定にするよう患者に指導した）。
- 安定化期間では、PS量が4週間以上安定していた患者は無作為割付されてステージ2の投与期間へ移行し、無作為割付の直前にPS量が連続4週間以上安定しなかった場合は、再度最適化期間を開始することが認められ、2回の最適化期間を経てもPS量が安定しなかった患者は、無作為割付されないこととした。

【ステージ2：24週間のテデュグルチド又はプラセボの投与期間】

- 最適化期間及び安定化期間を完了した患者を、テデュグルチド群及びプラセボ群に1：1の割合で無作為割付した。
- 投与期間中は治験責任医師（又はその指名を受けた者）が治験実施計画書に定められたガイダンスに従ってPS量の調整を行った（尿量が1.0L/日未満であった場合はPSを増量、尿量がベースラインから10%以上増加していた場合はPSを減量）。PSの減量幅は安定化したベースラインPS量の10%以上、30%以下とした。治験責任医師（又はその指名を受けた者）が医学上必要と判断する場合は上記ガイダンスの規定範囲外でのPS量調整も可とした。
- PS量調整の可否の判断は2、4、8、12、16及び20週で実施した。

【来院スケジュール】

投与期間：ベースライン（0）、1、2、4、8、12、16、20、24週に来院

b) 患者背景（ITT集団）

項目	カテゴリー	プラセボ群 (n=43)	本剤 0.05mg/kg 群 (n=43)	全体 (n=86)
年齢 (歳) [平均値 (標準偏差)]		49.7 (15.6)	50.9 (12.6)	50.3 (14.1)
年齢 (歳) [例数 (%)]	45歳未満	14 (32.6)	13 (30.2)	27 (31.4)
	45歳以上65歳未満	23 (53.5)	23 (53.5)	46 (53.5)
	65歳以上	6 (14.0)	7 (16.3)	13 (15.1)
性別 [例数 (%)]	男性	19 (44.2)	21 (48.8)	40 (46.5)
	女性	24 (55.8)	22 (51.2)	46 (53.5)
人種 [例数 (%)]	白人	41 (95.3)	42 (97.7)	83 (96.5)
	黒人	1 (2.3)	0	1 (1.2)
	アジア人	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (2.3)
民族 [例数 (%)]	ヒスパニック又はラテン系	4 (9.3)	5 (11.6)	9 (10.5)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	39 (90.7)	38 (88.4)	77 (89.5)
ベースラインの週間PS量 [例数 (%)]	6L/週以下	7 (16.3)	8 (18.6)	15 (17.4)
	6L/週超	36 (83.7)	35 (81.4)	71 (82.6)
ベースラインの身長 ^{注1)} (cm) [平均値 (標準偏差)]		165.9 (9.6)	166.9 (9.7)	166.4 (9.6)

項目	カテゴリー	プラセボ群 (n=43)	本剤 0.05mg/kg 群 (n=43)	全体 (n=86)
ベースラインの体重 ^{注1)} (kg) [平均値 (標準偏差)]		61.7 (12.6)	62.7 (11.4)	62.2 (12.0)
ベースラインの BMI ^{注1)} (kg/m ²) [平均値 (標準偏差)]		22.3 (3.1)	22.5 (3.2)	22.4 (3.1)
短腸症候群の病因 [例数 (%)]	クローン病	8 (18.6)	10 (23.3)	18 (20.9)
	血管病変	16 (37.2)	13 (30.2)	29 (33.7)
	外傷	4 (9.3)	4 (9.3)	8 (9.3)
	腸軸捻転	6 (14.0)	3 (7.0)	9 (10.5)
	悪性腫瘍	2 (4.7)	1 (2.3)	3 (3.5)
	その他	7 (16.3)	12 (27.9)	19 (22.1)
ストーマ造設の有無 [例数 (%)]	あり	17 (39.5)	21 (48.8)	38 (44.2)
	なし	26 (60.5)	22 (51.2)	48 (55.8)
ストーマの種類 ^{注2)} [例数 (%)]	空腸ストーマ	5 (29.4)	11 (52.4)	16 (42.1)
	回腸ストーマ	9 (52.9)	6 (28.6)	15 (39.5)
	結腸ストーマ	1 (5.9)	4 (19.0)	5 (13.2)
	その他	2 (11.8)	0	2 (5.3)
結腸の連続性 [例数 (%)]	あり	23 (53.5)	26 (60.5)	49 (57.0)
	なし	20 (46.5)	17 (39.5)	37 (43.0)
残存結腸の割合 ^{注3)} (%) [平均値 (標準偏差)]		70.3 (27.1)	55.8 (20.4)	63.0 (24.8)
残存小腸の長さ ^{注4)} (cm) [平均値 (標準偏差)]		68.7 (63.9)	84.4 (64.6)	76.5 (64.4)
残存小腸の長さ [例数 (%)]	60cm未満	24 (55.8)	16 (37.2)	40 (46.5)
	60cm以上	16 (37.2)	24 (55.8)	40 (46.5)
回腸遠位部/末端部の残存 [例数 (%)]	あり	14 (32.6)	10 (23.3)	24 (27.9)
	なし	29 (67.4)	33 (76.7)	62 (72.1)
回盲弁の有無 ^{注5)} [例数 (%)]	あり	10 (71.4)	3 (30.0)	13 (54.2)
	なし	4 (28.6)	7 (70.0)	11 (45.8)
残存小腸の長さの測定方法 ^{注6)} [例数 (%)]	手術	34 (81.0)	36 (85.7)	70 (83.3)
	画像検査	6 (14.3)	4 (9.5)	10 (11.9)
	その他	2 (4.8)	2 (4.8)	4 (4.8)
PS 使用歴 ^{注1)} (年) [平均値 (標準偏差)]		5.9 (5.7)	6.6 (6.3)	6.3 (6.0)
スクリーニング時の週間 PS 処方量 ^{注1)} (L/週) [平均値 (標準偏差)]		13.4 (7.0)	12.9 (7.4)	13.2 (7.2)
スクリーニング時の週間 PS 処方日数 ^{注1)} (日/週) [平均値 (標準偏差)]		5.9 (1.5)	5.6 (1.7)	5.8 (1.6)
ベースラインの週間 PS 処方量 ^{注1)} (L/週) [平均値 (標準偏差)]		13.3 (7.5)	12.4 (7.7)	12.9 (7.6)
ベースラインの週間 PS 処方日数 ^{注1)} (日/週) [平均値 (標準偏差)]		5.9 (1.5)	5.6 (1.6)	5.7 (1.6)

注1) 解析例数は右に基づく (プラセボ群 n=43、テデュグルチド群 n=42、合計 n=85)。

注2) 割合はストーマ造設患者数に基づく (プラセボ群 n=17、テデュグルチド群 n=21、合計 n=38)。

注3) 解析例数は右に基づく (プラセボ群 n=25、テデュグルチド群 n=25、合計 n=50)。

注4) 解析例数は右に基づく (プラセボ群 n=40、テデュグルチド群 n=40、合計 n=80)。

注5) 割合は回腸遠位部/末端部の残存患者数に基づく (プラセボ群 n=14、テデュグルチド群 n=10、合計 n=24)。

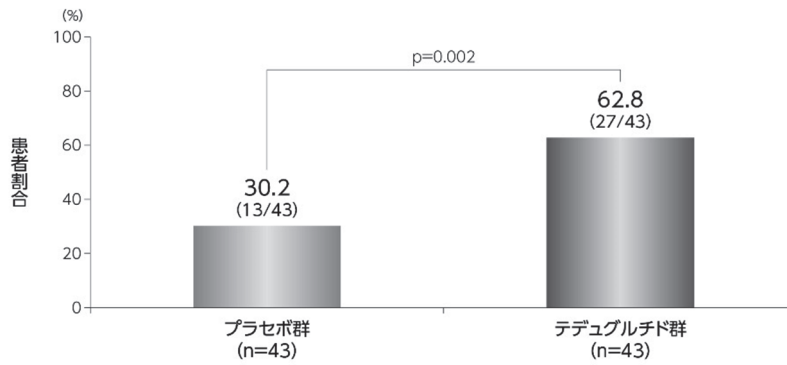
注6) 割合は右の患者数に基づく (プラセボ群 n=42、テデュグルチド群 n=42、合計 n=84)。

c) レスポンダーの割合 (ITT 集団、患者日誌データ) 【主要評価項目】

レスポンダー*の割合は、プラセボ群では 30.2% (13/43 例)、テデュグルチド群では 62.8% (27/43 例) であり、プラセボ群と比較してテデュグルチド群で有意に高かった (p=0.002、層別 CMH 検定)。

※奏効は、週間 PS 量がベースラインから 20%以上減少することと定義し、20 週時点で奏効を示し、24 週時点で再度奏効を示した患者をレスポンダーと定義した。

■レスポナーの割合



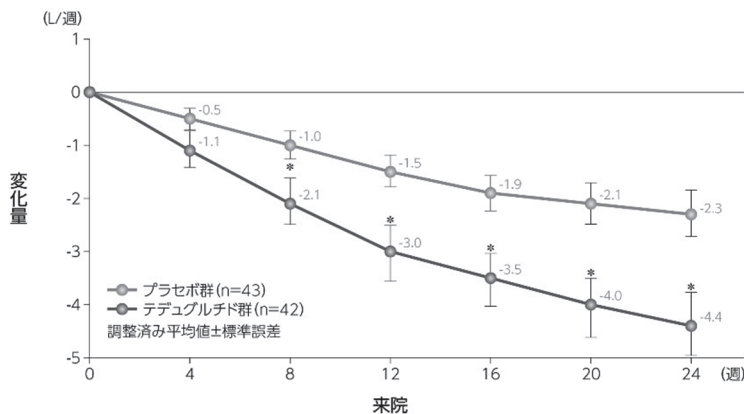
ベースラインの週間PS量(6L/週以下 vs. 6L/週超)を層別因子としたCMH検定
括弧内の数値は例数で示した患者割合

d) 各来院時点の週間PS量のベースラインからの変化量及び変化率の推移

(ITT 集団、患者日誌データ)【副次評価項目】

各来院時点の週間PS量のベースラインからの変化量及び変化率の推移は以下のとおりであった。24週時点のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群では -2.3 ± 2.74 L/週、テデュグルチド群では -4.4 ± 3.81 L/週、24週時点のベースラインからの変化率(平均値±標準偏差)は、それぞれ $-21.3 \pm 25.43\%$ 及び $-32.4 \pm 18.86\%$ であり、プラセボ群と比較してテデュグルチド群で有意に減少した($p < 0.001$, ANCOVA)。

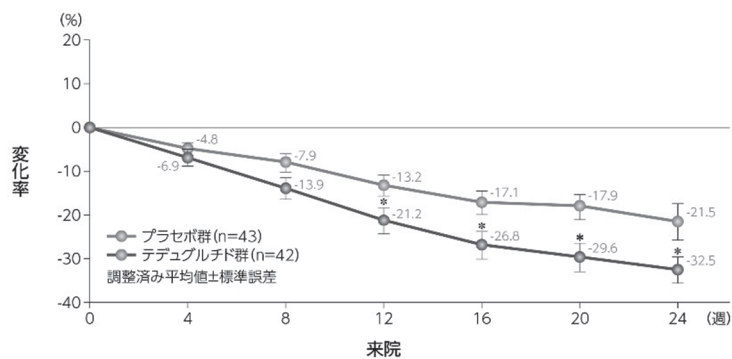
■各来院時点の週間PS量のベースラインからの変化量の推移



プラセボ群 (n)	43	43	41	39	39	40	39
テデュグルチド群 (n)	42	40	40	38	38	38	39

*: $p < 0.05$ (vs. プラセボ群)、治療群及びベースラインの週間PS量を要因とするANCOVA

■各来院時点の週間PS量のベースラインからの変化率の推移



プラセボ群 (n)	43	43	41	39	39	40	39
テデュグルチド群 (n)	42	40	40	38	38	38	39

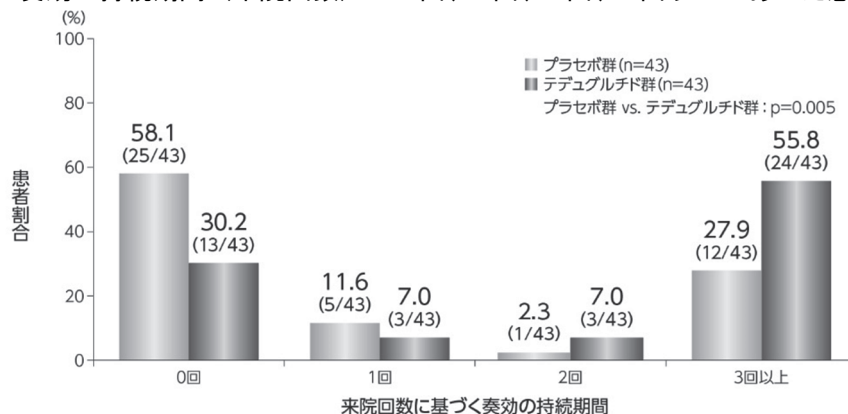
*: $p < 0.05$ (vs. プラセボ群)、治療群及びベースラインの週間PS量を要因とするANCOVA

e) 奏効の持続期間（来院回数）が0回、1回、2回、3回以上であった患者割合（ITT 集団）

【副次評価項目】

プラセボ群及びテデュグルチド群の来院回数に基づく奏効の持続期間が0回、1回、2回、3回以上であった患者割合は、以下のとおりであった。プラセボ群と比較してテデュグルチド群で有意に奏効の持続期間が長かった（ $p=0.005$ 、層別 CMH 検定）。

■ 奏効の持続期間（来院回数）が0回、1回、2回、3回以上であった患者割合



ベースラインの週間PS量(6L/週以下 vs. 6L/週超)を層別因子としたCMH検定
括弧内の数値は例数で示した患者割合

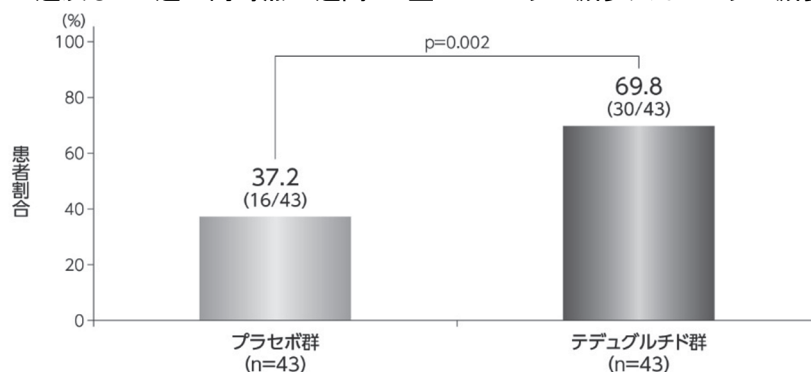
【奏効の持続期間】24 週時点で奏効だった例において、それまでの期間中に連続して奏効が認められた来院回数に基づいて奏効の持続期間を評価した（例：24 週時点で奏効が認められ、その直前の来院時に奏効が認められなければ「1 回」、その直前の 1 回の来院で奏効が認められれば「2 回」と評価）。

f) 20 週及び 24 週の両時点で週間 PS 量が 20%以上減少又は 2L 以上減少した患者割合

(ITT 集団、患者日誌データ) 【副次評価項目】

20 週及び 24 週の両時点で週間 PS 量が 20%以上減少又は 2L 以上減少した患者割合は、プラセボ群では 37.2%（16/43 例）、テデュグルチド群では 69.8%（30/43 例）であり、プラセボ群と比較してテデュグルチド群で有意に高かった（ $p=0.002$ 、層別 CMH 検定）。

■ 20 週及び 24 週の両時点で週間 PS 量が 20%以上減少又は 2L 以上減少した患者割合



ベースラインの週間PS量(6L/週以下 vs. 6L/週超)を層別因子としたCMH検定
括弧内の数値は例数で示した患者割合

g) PS からの完全離脱の達成（ITT 集団）【副次評価項目】

試験終了時点において、PS からの完全離脱を達成したと判断された患者は、両群ともに認められなかった。

h) 24 週時点の週間 PS 施行日数が 1 日以上減少した患者割合 (ITT 集団、患者日誌データ)

【探索的評価項目】

24 週時点において週間 PS 施行日数が 1 日以上減少した患者割合は、プラセボ群では 23.1% (9/39 例)、テデュグルチド群では 53.8% (21/39 例) であった。

i) 24 週時点の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

【探索的評価項目、参考情報】

24 週時点の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群では 0.7±6.3μmol/L、テデュグルチド群では 20.6±17.5μmol/L であった。

j) 安全性 (安全性解析対象集団)

副作用の発現頻度は、プラセボ群では 44.2% (19/43 例)、テデュグルチド群では 54.8% (23/42 例) であった。このうち、主な副作用は、消化管ストーマ合併症 23.8% (10/42 例)、腹部膨満、腹痛、悪心がそれぞれ 16.7% (7/42 例) であった。また、いずれかの投与群で発現例数が 3 例以上認められた副作用は、以下のとおりであった。

■副作用発現状況 (いずれかの投与群で発現例数が 3 例以上)

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=43)	テデュグルチド群 (n=42)
副作用発現例数	19 (44.2)	23 (54.8)
胃腸障害	13 (30.2)	17 (40.5)
腹部膨満	0	7 (16.7)
腹痛	6 (14.0)	7 (16.7)
悪心	6 (14.0)	7 (16.7)
鼓腸	3 (7.0)	5 (11.9)
嘔吐	1 (2.3)	3 (7.1)
全身障害および投与局所様態	6 (14.0)	8 (19.0)
末梢性浮腫	0	3 (7.1)
障害、中毒および処置合併症	3 (7.0)	10 (23.8)
消化管ストーマ合併症	3 (7.0)	10 (23.8)
臨床検査	3 (7.0)	5 (11.9)
体重増加	2 (4.7)	3 (7.1)
神経系障害	3 (7.0)	1 (2.4)
頭痛	3 (7.0)	1 (2.4)

MedDRA v12.0

例数 (%)

重篤な副作用は、テデュグルチド群の 2 例 (急性胆嚢炎、小腸狭窄が各 1 例) に認められた。投与中止に至った副作用は、プラセボ群の 3 例 (腸管ポリープ、便量増加、排便回数増加が各 1 例)、テデュグルチド群の 2 例 (腹部膨満、腹痛が各 1 例) に認められた。死亡に至った副作用は、両群のいずれにおいても認められなかった。

③ CL0600-004 試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験、海外データ）

目的	経静脈サポート（PS） ^{注1）} を必要とする成人の短腸症候群患者を対象にテデュグルチドの有効性、安全性、忍容性及び薬物動態をプラセボとの比較において検討する。
試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照
試験の種類	国際共同第Ⅲ相臨床試験（コア試験）
対象	PSを必要とする成人（同意取得時の年齢が18歳以上）の短腸症候群患者
例数	ITT集団及び安全性解析対象集団：83例 （プラセボ群16例、テデュグルチド0.05mg/kg群35例、テデュグルチド0.10mg/kg群32例） Per Protocol（PP）集団：70例 （プラセボ群15例、テデュグルチド0.05mg/kg群26例、テデュグルチド0.10mg/kg群29例）
主な選択基準	<p>(1) 外傷、腸軸捻転、血管病変、悪性腫瘍、クローン病などによる小腸広範囲切除により短腸症候群に至った者</p> <p>a. 悪性腫瘍の既往を有する患者の場合、無病期間が少なくとも5年間あること</p> <p>b. クローン病の既往を有する者の場合、臨床評価に基づく臨床的寛解が得られていること</p> <p>(2) 組み入れ時の体重が90kg未満である者</p> <p>(3) 小腸広範囲切除に起因するPS使用が、同意取得前12ヵ月以上持続している者（この間に行われた瘻再建の小手術は容認した）</p> <p>(4) ベースライン時に、持続的な吸収不良により、必要エネルギー又は電解質の必要量を満たすためPS療法を週3回以上必要とした者</p> <p>(5) 無作為割付前に連続して4週間以上、以下が安定している者</p> <p>a. PSの使用状況及び投与量</p> <p>b. 48時間尿量（1.0～2.0L/日）</p> <p>c. 尿中ナトリウム（20mmol/日超）</p> <p>d. 腎機能〔血清クレアチニン及び血中尿素窒素（BUN）1.5×基準値上限（ULN）以下〕</p> <p>e. ヘマトクリットが十分な水分補給を示している（ULN以下）</p> <p>f. 腸運動を変化させる薬剤</p> <p>(6) BMIが18～27kg/m²である者</p> <p>(7) 肝機能が正常である者（アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼのいずれも2.0×ULN未満、総ビリルビン1.25×ULN未満、及びアルカリホスファターゼ2.5×ULN未満）など</p>
主な除外基準	<p>(1) 悪性腫瘍又は臨床的に問題となるリンパ増殖性疾患の既往歴を有し、無病期間が5年未満の者。なお、切除された皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌、又は上皮内子宮頸癌は例外とした</p> <p>(2) アルコール又は薬物乱用の既往歴（1年以内）を持つ者</p> <p>(3) テデュグルチドの投与経験を持つ者</p> <p>(4) スクリーニング来院前3ヵ月以内に天然GLP-2を使用した者</p> <p>(5) スクリーニング来院前1ヵ月以内に入院した者</p> <p>(6) 以下のいずれかの疾患を有する者（放射線性腸炎、強皮症、セリアック病、熱帯性スプルー、難治性スプルー、偽性腸閉塞、活動性の炎症性腸疾患（IBD）、大腸内視鏡生検又はポリープ切除時における前悪性又は悪性病変の所見、治験期間中の待機手術、ヒト免疫不全ウイルス検査陽性、免疫不全、テデュグルチド又は製剤中のいずれかの成分に対するアレルギーの可能性、コントロール不良かつ未治療の重要な活動性全身性疾患）</p> <p>(7) 必要な休薬期間を取得できない者〔休薬期間が12週間必要な薬剤：モノクローナル抗体治療薬、休薬期間が30日間必要な薬剤：全身性副腎皮質ステロイド（短期間の漸減投与は可能、依頼者と検討する）、他の生物製剤、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、オクトレオチド、IVグルタミン など〕など</p>

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

投与方法・投与量及び投与期間	<p>本試験は、スクリーニング期間、PS量の最適化期間（3日間～8週間）、PS量の安定化期間（4～8週間）、及びテデュグルチド投与期間（24週間）から構成される。安定化期間では4週間にわたりPS量が安定していることを確認した。最適化期間及び安定化期間を完了した患者を以下の3つの群に1：2：2の割合で無作為割付した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ群：プラセボを1日1回、24週間皮下投与した。 ・テデュグルチド0.05mg/kg群：テデュグルチド0.05mg/kgを1日1回、24週間皮下投与した。 ・テデュグルチド0.10mg/kg群^{注2)}：テデュグルチド0.10mg/kgを1日1回、24週間皮下投与した。 <p>また、本試験を完了した患者は長期継続投与試験に参加することが可能であった。長期継続投与試験に参加しなかった患者は治験薬の最終投与から4週間後に追跡調査を行った。</p>																										
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・奏効スコアが0、1、2、3、4及び5を示した患者割合（奏効スコアの定義については解析計画を参照） 																										
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・レスポnderの割合（レスポnderの定義は解析計画を参照） ・各来院時点の週間PS施行日数が1日以上減少した患者割合 ・各来院時点の週間PS量のベースラインからの変化（変化量及び変化率） ・PSからの完全離脱の達成（PSからの完全離脱の定義は解析計画を参照） など 																										
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・週間PS量が20%減少するまでの期間 ・投与終了時点の生検による腸管粘膜の絨毛高及び陰窩深のベースラインからの変化（変化量） など 																										
薬物動態評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿中テデュグルチド濃度 																										
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・12誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査安全性データ、抗テデュグルチド抗体、抗大腸菌タンパク質抗体、静脈内（IV）カテーテル合併症、尿量の変化、体重 など 																										
有意水準	5%																										
解析計画	<p>本試験では、安定化期間を完了した患者を、プラセボ群、テデュグルチド0.05mg/kg群又はテデュグルチド0.10mg/kg群^{注2)}に1：2：2の割合で無作為割付した。層別因子はベースラインのPS使用頻度レベル（レベル1：補液及び電解質点滴を週3～7回、レベル2：PSを週3～5回、レベル3：PSを週6～7回）とした。</p> <p>有効性の解析はITT集団及びPP集団を対象に行った。主要評価項目は記述統計量を用いて要約し、副次評価項目であるレスポnderは患者数及び割合を要約した。その他の有効性評価項目は、連続変数は記述統計量を用いて要約し、カテゴリー変数は患者数及び割合を要約した。奏効は、週間PS量がベースラインから20%以上減少することと定義した。主要評価項目である奏効スコアには、16～24週の奏効の程度及び持続期間を総合的にグレード化して点数化した指標を用いた（表を参照）。奏効の程度は、ベースラインからの週間PS量の減少により規定し、最小値を20%、最大値を100%とした。奏効の持続期間は、16～20週及び20～24週の間のみられた奏効を対象とした。</p> <p>レスポnderは、20週時点で奏効を示し、24週時点で再度奏効を示した患者と定義した。PSからの完全離脱は、最終来院までに治験責任医師によりPSが処方されなくなった、又は患者日誌データに基づき最終投与来院時にPSを使用していなかった場合と定義した。</p> <p style="text-align: center;">奏効スコア</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="4">20～24週</th> </tr> <tr> <th>20%未満の減少</th> <th>20%～39%減少</th> <th>40%～99%減少</th> <th>100%減少</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center; vertical-align: middle;">16 ～ 20 週</td> <td style="text-align: center;">20%未満の減少</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">20%～39%減少</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">40%以上減少</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">5</td> </tr> </tbody> </table>			20～24週				20%未満の減少	20%～39%減少	40%～99%減少	100%減少	16 ～ 20 週	20%未満の減少	0	1	2	3	20%～39%減少	0	2	3	4	40%以上減少	0	3	4	5
				20～24週																							
		20%未満の減少	20%～39%減少	40%～99%減少	100%減少																						
16 ～ 20 週	20%未満の減少	0	1	2	3																						
	20%～39%減少	0	2	3	4																						
	40%以上減少	0	3	4	5																						

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

<p>解析計画 (つづき)</p>	<p>主要評価項目である奏効スコアにおける全投与群の比較には ANCOVA を用い、ベースラインの PS 量及び投与群を因子とし、ベースラインの週間 PS 量を共変量とした。治療効果に関する複数の仮説を検定する場合、多重比較の調整にステップダウン手順を用い、高用量のテデュグルチド 0.10mg/kg 群^{注2)} とプラセボ群とを比較して有意水準 0.05 で有意差が認められた場合にのみテデュグルチド 0.05mg/kg 群とプラセボ群の比較検定を行うこととした。</p> <p>副次評価項目であるレスポンド率の割合の投与群間の対比較には、Fisher の直接確率法を用いて行い、ANCOVA を用いて無作為割付の層別に用いたベースラインの PS 使用頻度レベル及び投与群を層として割合に関する投与群間の比較を行った (ベースラインの週間 PS 量を共変量とした)。週間 PS 量のベースラインからの変化量については、投与群間の pairwise differences と対応する 95%信頼区間に、二元配置反復測定 ANCOVA による推定値を用いた。このモデルでは、ベースラインの PS による無作為割付の層別、投与群、来院の効果をを用い、ベースラインの PS 量を共変量とした。</p> <p>安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に行った。有害事象は MedDRA v7.0 を使用してコード化し、各事象の発現頻度を集計した。</p>
-----------------------	---

注 1) 経静脈サポート (PS) は栄養素又は水分の静脈内補給と定義され、経静脈栄養 (PN) 及び経静脈栄養/補液 (PN/IV) と同義。

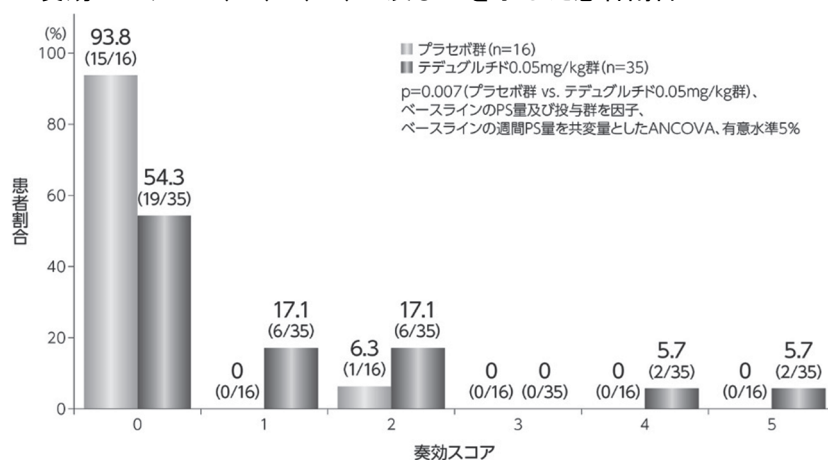
注 2) テデュグルチド 0.10mg/kg 群は、本邦における承認用法及び用量外であるため、患者背景及び有効性の成績から除外した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

a) 奏効スコアが0、1、2、3、4及び5を示した患者割合 (ITT 集団) 【主要評価項目】

プラセボ群及びテデュグルチド 0.05mg/kg 群の各奏効スコアを示した患者割合は以下のとおりであった。

■ 奏効スコアが0、1、2、3、4及び5を示した患者割合



括弧内の数値は例数で示した患者割合

*：上位評価項目である0.1mg/kg投与群とプラセボ群との間に有意差が認められなかったため、0.05mg/kg投与群とプラセボ群との間における検定結果は参考値（名目上のp値）である。

※奏効スコアのグレード表は試験概要の解析計画を参照。

b) レスポンダーの割合 (ITT 集団) 【副次評価項目】

レスポナー*の割合は、プラセボ群では 6.3% (1/16 例)、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では 45.7% (16/35 例) であった。

※レスポナーは、20 週時点で奏効を示し、24 週時点で再度奏効を示した患者と定義した。

c) 週間 PS 施行日数が1日以上減少した患者割合 (ITT 集団) 【副次評価項目】

週間 PS 施行日数が1日以上減少した患者割合は、プラセボ群では 25.0% (4/16 例)、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では 31.4% (11/35 例) であった。

d) 24 週時点の週間 PS 量のベースラインからの変化量 (ITT 集団) 【副次評価項目】

24 週時点の週間 PS 量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群では -0.9 ± 1.41 L/週、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では -2.5 ± 2.34 L/週であった。

e) 24 週時点の PS からの完全離脱の達成 (ITT 集団) 【副次評価項目】

24 週時点における PS からの完全離脱を達成した患者割合は、プラセボ群では 0% (0/16 例)、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では 5.7% (2/35 例) であった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として1日1回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

f) 安全性（安全性解析対象集団）

副作用の発現頻度は、プラセボ群では 12.5% (2/16 例)、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では 42.9% (15/35 例)、テデュグルチド 0.10mg/kg 群では 59.4% (19/32 例) であった。このうち、主な副作用（いずれかの投与群で 5%以上に発現）は以下のとおりであった。

■副作用発現状況（いずれかの投与群で 5%以上に発現）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=16)	テデュグルチド 0.05mg/kg 群 (n=35)	テデュグルチド 0.10mg/kg 群 (n=32)	テデュグルチド群の 全体 (n=67)
副作用発現例数	2 (12.5)	15 (42.9)	19 (59.4)	34 (50.7)
胃腸障害	1 (6.3)	10 (28.6)	9 (28.1)	19 (28.4)
腹部膨満	0	3 (8.6)	1 (3.1)	4 (6.0)
腹痛	1 (6.3)	2 (5.7)	1 (3.1)	3 (4.5)
腹部圧痛	0	0	2 (6.3)	2 (3.0)
便秘	0	2 (5.7)	0	2 (3.0)
消化不良	1 (6.3)	0	0	0
鼓腸	1 (6.3)	0	0	0
軟便	1 (6.3)	0	0	0
悪心	1 (6.3)	4 (11.4)	3 (9.4)	7 (10.4)
嘔吐	0	2 (5.7)	2 (6.3)	4 (6.0)
全身障害および投与局 所様態	2 (12.5)	6 (17.1)	15 (46.9)	21 (31.3)
注射部位挫傷	0	1 (2.9)	6 (18.8)	7 (10.4)
注射部位皮膚炎	1 (6.3)	0	0	0
注射部位紅斑	0	1 (2.9)	5 (15.6)	6 (9.0)
注射部位出血	1 (6.3)	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	4 (12.5)	4 (6.0)
口渇感減少	0	2 (5.7)	0	2 (3.0)
傷害、中毒および処置 合併症	0	3 (8.6)	5 (15.6)	8 (11.9)
腸管ストーマ合併症	0	1 (2.9)	4 (12.5)	5 (7.5)
代謝および栄養障害	0	1 (2.9)	2 (6.3)	3 (4.5)
食欲減退	0	0	2 (6.3)	2 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (5.7)	1 (3.1)	3 (4.5)
紅斑	0	2 (5.7)	1 (3.1)	3 (4.5)

MedDRA v7.0

例数 (%)

重篤な副作用は、テデュグルチド 0.05mg/kg 群の 6 例 [小腸閉塞、胆嚢炎、うっ血性心不全、腹痛が各 1 例、痔出血及び短小腸症候群を発現した 1 例、昏睡、薬物濃度増加（ベンゾジアゼピン）及び過眠症を発現した 1 例]、テデュグルチド 0.10mg/kg 群の 2 例（小腸閉塞、腸管閉塞が各 1 例）に認められた。

投与中止に至った副作用は、テデュグルチド 0.05mg/kg 群の 6 例（痔出血、便秘、うっ血性心不全が各 1 例、悪心、嘔吐、無力症及び味覚異常を発現した 1 例、薬物濃度増加、過眠症及び昏睡を発現した 1 例、腹部膨満及び便秘を発現した 1 例）、テデュグルチド 0.10mg/kg 群の 1 例（睪炎及び小腸閉塞を発現した 1 例）に認められた。

死亡に至った副作用は、いずれの群でも認められなかった。

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月）

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

〈小児短腸症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験〉

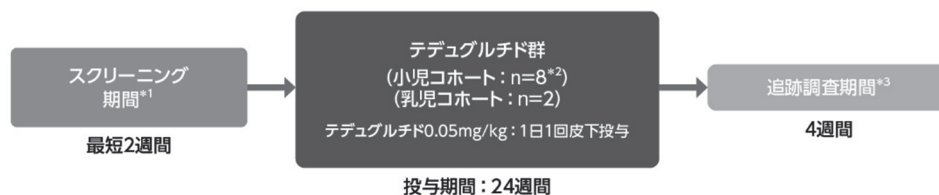
④ SHP633-302 試験（国内第Ⅲ相臨床試験）^{8, 9)}

目的	経静脈サポート（PS） ^{注1)} を必要とする乳児及び小児の日本人短腸症候群患者を対象にテデュグルチド 24 週間投与の安全性、忍容性、有効性、薬力学及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検
試験の種類	国内第Ⅲ相臨床試験（コア試験）
対象	PS を必要とする乳児及び小児の日本人短腸症候群患者
例数	【小児コホート（1～15歳）】 ITT集団、薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団：8例 ^{注2)} 、Per Protocol（PP）集団：7例 【乳児コホート（修正月齢 ^{注3)} 4ヵ月～12ヵ月未満）】 ITT 集団、薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団：2 例、PP 集団：1 例
主な選択基準	(1) 修正月齢 4～12 ヶ月未満の男女乳児、又は 1～15 歳の男性又は女性 (2) 広範囲の腸切除（壊死性腸炎、中腸軸捻転、腸管閉鎖症、又は腹壁破裂等に起因）による短腸症候群の現病歴のある者 (3) 必要なカロリー及び/又は水分/電解質の 30%以上を PS で得る必要がある短腸症候群の患者 (4) PS を安定して行っている者 【乳児コホート（修正月齢 4～12 ヶ月未満の乳児）の場合】 通常、経腸栄養（EN） ^{注4)} による栄養吸収の増加がわずかである、又は全くないこと（PS による栄養補給の減少が 10%以下又は EN へ進展）により、スクリーニング前少なくとも 1 ヶ月間及びスクリーニング期間中、PS の大幅な低減が不可能であると治験責任医師により判断される者 【小児コホート（1～15 歳の小児）の場合】 通常、EN による栄養吸収の増加がわずかである、又は全くないこと（PS による栄養補給の減少が 10%以下又は EN へ進展）により、スクリーニング前少なくとも 3 ヶ月間及びスクリーニング期間中、PS の大幅な低減が不可能であると治験責任医師により判断される者 など
主な除外基準	(1) 経口又は経管栄養レジメンに進むことができないと予想される者 (2) スクリーニング前 3 ヶ月以内に連続的横切開腸形成術又はその他の腸管延長術を実施した者 (3) EN に対する不耐性及び PS の低減不能の要因となる、既知の臨床的に問題となる未治療の腸閉塞者 (4) 嚢胞性線維症又は他の既知の DNA 異常（例：家族性腺腫性ポリポーシス、ファンコニー・ビッケル症候群）により吸収が不安定であること (5) スクリーニング前の EN に対する不耐性及び PS の低減不能の主要因子となる、偽性結腸閉塞又は持続的な重度の活動性腹壁破裂関連蠕動不全等の既知の重度蠕動不全症候群。EN への進展を制限すると予想される場合を重度と定義する (6) スクリーニング前 6 ヶ月以内に行われた上部消化管造影における、直近の臨床的に問題となる閉塞のエビデンス (7) スクリーニング前 3 ヶ月以内の広範囲の腸切除を含む大規模な消化器外科手術（ただし、栄養管の挿入、吻合部潰瘍手術、10cm 以下の軽微な腸切除、又は内視鏡処置は認められる） (8) 不安定な心疾患、先天性心疾患、又はチアノーゼ疾患 (9) 癌及び臨床的に問題となるリンパ増殖性疾患の既往歴（切除した基底上皮癌、扁平上皮癌、又は非侵襲性かつ外科的切除した上皮内癌を除く） (10) スクリーニング前に他の試験薬（グルタミン又は Omegaven ^{注5)} 以外）を使用した他の臨床試験に参加してから 3 ヶ月以内又は当該試験薬の半減期の 5.5 倍の期間以内のいずれか長い方の期間が経過していない者。治験期間中の参加も認められない (11) テデュグルチド又は天然型/合成グルカゴン様ペプチド（GLP）-2 の使用歴のある者 (12) スクリーニング前 3 ヶ月以内の GLP-1 アナログ又はヒト成長ホルモンの使用歴のある者

<p>主な除外基準 (つづき)</p>	<p>(13) スクリーニング前3ヵ月以内のオクトレオチド又はジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害剤の使用歴のある者</p> <p>(14) スクリーニング前6ヵ月以内に、生物学的療法 [抗腫瘍壊死因子 (抗 TNF) など] による治療を受けた活動性クローン病を有する者</p> <p>(15) 長期の全身免疫抑制療法 (スクリーニング前3ヵ月以内の開始又は変更) を必要とする炎症性腸疾患 (IBD) を有する者</p> <p>(16) スクリーニング前3ヵ月以内の、4回以上の短腸症候群の重篤な合併症 (感染症によるカテーテル敗血症、血栓、腸閉塞、重度の水電解質障害の診断) 又は PS に関連する入院がある者</p> <p>(17) スクリーニング前1ヵ月以内又はスクリーニング中における、PSの要件に影響を与える重篤な合併症がある者 [合併症を伴わない菌血症の治療、中心静脈カテーテルの交換/修理、又は同程度の問題 (当該問題がなければ患者は安定しているもの) は除外]</p> <p>(18) スクリーニング及びベースライン時の体重が 5kg 未満の者</p> <p>(19) スクリーニング期間中に認められた活動性、重度又は不安定で臨床的に問題となる肝機能障害の徴候がみられる者</p> <p>(20) 推算糸球体濾過量 50mL/min/1.73m² 未満の持続性かつ活動性又は不安定な既知の臨床的に問題となる腎機能障害の徴候がある者</p> <p>(21) 不安定で臨床的に問題となる未治療の活動性膵臓又は胆道疾患 など</p>
<p>投与方法・ 投与量及び 投与期間</p>	<p>本試験はスクリーニング期間 (最短2週間) と投与期間 (24週間) から構成された。全対象患者に対し、テデュグルチド 0.05mg/kg を1日1回、皮下投与した。投与期間は24週間とした。</p>
<p>有効性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ PS量及びPSカロリー量、経腸栄養 (EN) ^{注4)} 量及びENカロリー量の変化 [ベースラインから各来院時点、投与終了から試験終了時点 (追跡調査期間) の変化量及び変化率] ・ 各来院時点の奏効を示した患者割合 (奏効の定義は解析計画を参照) ・ PSからの完全離脱の達成 (PSからの完全離脱の定義は解析計画を参照) ・ 週間PS施行日数及び1日あたりのPS施行時間の変化 (ベースラインから各来院時点の変化量及び変化率) ・ 血漿中シトルリン濃度の変化 [ベースラインから各来院時点、投与終了から試験終了時点 (追跡調査期間) の変化量及び変化率] など <p>※PS及びENの評価項目には患者日誌データ又は医師処方データを用いた。 ※PS量及びPSカロリー量、EN量及びENカロリー量は、1週間における1日平均量に基づいて算出。</p>
<p>薬物動態 評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血漿中テデュグルチド濃度
<p>安全性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象、体重、身長 (体長)、頭囲 (生後36ヵ月まで)、成長曲線の傾向、バイタルサイン、心電図、臨床検査安全性データ、尿量、排便量、抗テデュグルチド抗体 ・ 1~15歳の小児：結腸内視鏡検査又はS状結腸鏡検査、腹部超音波検査、便潜血検査、及び小腸追跡造影を含む上部消化管造影等の消化器検査 ・ 修正月齢4~12ヵ月未満の乳児：上部消化管造影
<p>解析計画</p>	<p>有効性の解析はITT集団を対象に行った。有効性評価項目の連続変数は記述統計量を用いて要約し、カテゴリー変数は患者数及び割合を要約した。小児コホート8例のうち6例は治験実施計画書Amendment 3 (2018年1月24日改訂：最初の患者の同意取得日から約1年後)以降に組み入れられ、この6例はITT集団及びPP集団に含められた。治験実施計画書Amendment 3では、治験薬の調製及び投与に使用する付属キット (バイアルアダプターを含む) が変更された。また、治験実施計画書Amendment 3では親/保護者へのトレーニングプロセス及び治験薬投与の監視を行うための措置を規定した。そのため、治験実施計画書Amendment 3以降に登録された小児コホート6例については、全小児コホートとは別解析 (サブグループ解析) を実施することを事前に規定した。奏効は、PS量がベースラインから20%以上減少することと定義した。PSからの完全離脱は、投与終了時点でPS処方がなく、投与終了時来院前の1週間の患者日誌にPSの記録がないことと定義した。PS量及びPSカロリー量、EN量及びENカロリー量は、1週間における1日平均量に基づいて算出した。</p> <p>安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に行った。有害事象は MedDRA v20.0 を使用してコード化し、各事象の発現頻度を集計した。</p>

注1) 経静脈サポート (PS) は栄養素又は水分の静脈内補給と定義され、経静脈栄養 (PN) 及び経静脈栄養補液 (PN/IV) と同義。
注2) 8例のうち6例は治験実施計画書Amendment 3以降に組み入れられた。これら6例はITT集団及びPP集団に含められた。
注3) 出産予定日を基準とした月齢：生まれた日からの月齢-早く生まれた月数
注4) 経口又は栄養チューブによって与えられる特殊組成栄養剤で、母乳、食卓食品 (table foods)、経口電解質溶液は含まない。
注5) 本邦では未承認。

a) 試験デザイン



【来院スケジュール】

投与期間：ベースライン (0)、1、2、4、6、8、10、12、15、18、21 及び 24 週に来院

追跡調査期間：テデュグルチド最終投与から 4 週間後 (24 週間の投与完了の場合は 28 週) に最終来院

※試験期間中、来院する週以外の全ての週において、患者への電話連絡を行った。

※全ての来院時及び電話連絡時に安全性のモニタリング及び PS 量の調整を行った。

*1：患者の栄養サポートの要件を確認するとともに、適格性パラメータを満たしているかを確認。

*2：8 例のうち 6 例は治験実施計画書 Amendment 3 (2018 年 1 月 24 日改訂：最初の患者の同意取得日から約 1 年後) 以降に組み入れられた。

これら 6 例は ITT 集団及び PP 集団に含められた。治験実施計画書 Amendment 3 で治験薬の調製及び投与に使用する付属キット (バイアルアダプターを含む) が変更された。また、治験実施計画書 Amendment 3 で親/保護者へのトレーニングプロセス及び治験薬投与の監視を行うための措置を規定した。

*3：本試験を完了した患者は長期継続投与試験 SHP633-305 に参加し、適格基準を満たす場合はテデュグルチドの投与を継続することができた。長期継続投与試験に参加しなかった患者又は本試験を中止した患者は最終投与の 4 週間後に追跡来院をすることとした。

b) 患者背景

項目	カテゴリー	全小児コホート (n=8)	Amendment 3 以降の小児コホート (n=6)	乳児コホート (n=2)
小児の年齢 (歳) [平均値 (標準偏差)]		7.0 (3.57)	7.1 (3.92)	—
乳児の実年齢 (月) [平均値 (標準偏差)]				10.8 (1.84)
乳児の修正月齢 ^{注1)} (月) [平均値 (標準偏差)]				10.0 (1.20)
性別 [例数 (%)]	男性 女性	7 (87.5) 1 (12.5)	5 (83.3) 1 (16.7)	1 (50.0) 1 (50.0)
人種 [例数 (%)]	日本人	8 (100.0)	6 (100.0)	2 (100.0)
身長 ^{注2)} の年齢Zスコア [平均値 (標準偏差)]		-2.15 (1.39)	-1.78 (1.42)	-3.65 (1.14)
体重 ^{注2)} の年齢Zスコア [平均値 (標準偏差)]		-1.92 (1.38)	-1.61 (1.41)	-2.92 (2.67)
BMI ^{注2, 3)} の年齢Zスコア [平均値 (標準偏差)]		-0.86 (1.51)	-0.86 (1.73)	—
体重 ^{注2)} の身長Zスコア [平均値 (標準偏差)]		—	—	-1.35 (4.91)
頭囲 ^{注2, 4, 5)} の年齢Zスコア [平均値 (標準偏差)]		2.63 (—)	2.63 (—)	0.04 (2.81)
短腸症候群の病因 [例数 (%)]	壊死性腸炎 中腸軸捻転 腸管閉鎖 腹壁破裂 Long-segmentヒル シュスプルング病 その他	0 6 (75.0) 1 (12.5) 1 (12.5) 0 0	0 5 (83.3) 1 (16.7) 0 0	0 1 (50.0) 0 0 0
ストーマ造設の有無 [例数 (%)]	あり なし	0 8 (100.0)	0 6 (100.0)	0 2 (100.0)
ストーマの種類 ^{注6)} [例数 (%)]	空腸ストーマ 回腸ストーマ 結腸ストーマ その他	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0
残存結腸の有無 [例数 (%)]	あり なし	8 (100.0) 0	6 (100.0) 0	2 (100.0) 0
残存結腸の割合 (%) [平均値 (標準偏差)]		82.5 (32.40)	88.3 (28.58)	75.0 (35.36)
結腸の連続性 ^{注7)} [例数 (%)]	あり なし	8 (100.0) 0	6 (100.0) 0	2 (100.0) 0
残存小腸の長さ ^{注8)} (cm) [平均値 (標準偏差)]		23.1 (15.86)	25.1 (17.08)	6.0 (5.66)
回腸遠位部/末端部の残存 [例数 (%)]	あり なし	5 (62.5) 3 (37.5)	5 (83.3) 1 (16.7)	1 (50.0) 1 (50.0)
回盲弁の有無 ^{注9)} [例数 (%)]	あり なし	4 (80.0) 1 (20.0)	4 (80.0) 1 (20.0)	1 (100.0) 0
ベースラインのPS量 (mL/kg/日) [平均値 (標準偏差)]		66.6 (34.35)	52.9 (26.97)	99.7 (5.56)

注1) 出産予定日を基準とした月齢：生まれた日からの月齢－早く生まれた月数

注2) Zスコアは、右の式により算出（乳児のZスコアは、補正された修正月齢に基づく）：(患者の測定値-基準母集団の平均値) ÷ 基準母集団の標準偏差値

注3) BMI及びBMIの年齢Zスコアは、2歳以上の小児のみを対象に算出した。

注4) 頭囲は生後36ヵ月以下の場合にのみ測定。

注5) 解析例数は右に基づく（全小児コホート n=1、Amendment 3 以降の小児コホート n=1、乳児コホート n=2）。

注6) ストーマの種類^{注6)}の割合は、ストーマ造設患者数に基づく。本試験では、ストーマを造設している患者数はいずれの群でも n=0 であったため、各ストーマの種類^{注6)}の患者数はいずれも 0 であった。

注7) 割合は結腸残存患者数に基づく（全小児コホート n=8、Amendment 3 以降の小児コホート n=6、乳児コホート n=2）。

注8) 解析例数は右に基づく（全小児コホート n=7、Amendment 3 以降の小児コホート n=5、乳児コホート n=2）。

注8) 割合は回腸遠位部/末端部の残存患者数に基づく（全小児コホート n=5、Amendment 3 以降の小児コホート n=5、乳児コホート n=1）

c) PS量のベースラインから投与終了時点及び追跡調査期間の変化量及び変化率

(ITT 集団、患者日誌データ) 【有効性評価項目、サブグループ解析】

投与終了時点のPS量のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、全小児コホートでは-11.8±8.47mL/kg/日、小児コホートのうち、治験実施計画書 Amendment 3以降に登録された小児患者6例(以降、Amendment 3以降の小児コホート)では-14.5±8.03mL/kg/日、乳児コホートでは-26.2±13.61mL/kg/日であり、変化率(平均値±標準偏差)はそれぞれ-27.7±31.79%、-35.7±33.18%及び-26.7±15.14%であった。

■PS量のベースラインから投与終了時点及び追跡調査期間の変化量及び変化率

	全小児コホート (n=8)	Amendment 3 以降の 小児コホート (n=6)	乳児コホート (n=2)
ベースラインのPS量 (mL/kg/日)	66.6 (34.35)	52.9 (26.97)	99.7 (5.56)
ベースラインから投与終了時点 変化量 (mL/kg/日)	-11.8 (8.47)	-14.5 (8.03)	-26.2 (13.61)
変化率 (%)	-27.7 (31.79)	-35.7 (33.18)	-26.7 (15.14)
投与終了から試験終了時点 ^{注1)} 変化量 (mL/kg/日)	—	4.4 (7.99)	-3.8 (0.67)
変化率 (%)	—	12.8 (23.02)	-5.5 (2.35)

平均値(標準偏差)

注1) 投与終了後の追跡調査期間(4週間)。

※PS量は、1週間における1日平均量に基づいて算出。

d) PSカロリー量のベースラインから投与終了時点及び追跡調査期間の変化量及び変化率

(ITT 集団、患者日誌データ) 【有効性評価項目、サブグループ解析】

投与終了時点のPSカロリー量のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、全小児コホートでは-7.2±8.70kcal/kg/日、Amendment 3以降の小児コホートでは-9.7±8.68kcal/kg/日、乳児コホートでは-13.8±3.17kcal/kg/日であり、変化率(平均値±標準偏差)はそれぞれ-26.2±33.00%、-35.2±33.69%及び-25.7±2.73%であった。

■PSカロリー量のベースラインから投与終了時点及び追跡調査期間の変化量及び変化率

	全小児コホート (n=8)	Amendment 3 以降の 小児コホート (n=6)	乳児コホート (n=2)
ベースラインの週間PSカロリー量 (kcal/kg/日)	33.9 (11.99)	29.3 (9.78)	53.4 (6.68)
ベースラインから投与終了時点 変化量 (kcal/kg/日)	-7.2 (8.70)	-9.7 (8.68)	-13.8 (3.17)
変化率 (%)	-26.2 (33.00)	-35.2 (33.69)	-25.7 (2.73)
投与終了から試験終了時点 ^{注1)} 変化量 (kcal/kg/日)	—	2.6 (5.39)	-4.0 (1.38)
変化率 (%)	—	9.9 (18.79)	-10.3 (4.40)

平均値(標準偏差)

注1) 投与終了後の追跡調査期間(4週間)。

※PSカロリー量は、1週間における1日平均量に基づいて算出。

*Amendment 3以降の小児コホートについては、全小児コホートとは別解析(サブグループ解析)を実施することを事前に規定した。

e) 投与終了時点の奏効を示した患者割合 (ITT 集団、患者日誌データ)

【有効性評価項目、サブグループ解析】

投与終了時点において奏効^{*}を示した患者割合は、Amendment 3 以降の小児コホートでは 4/6 例、乳児コホートでは 1/2 例であった。Amendment 3 以降の小児コホートで奏効を示した 4 例のうち 3 例は追跡調査期間 (投与終了から試験終了) 中も PS 量の減量が保たれた。Amendment 3 以前に組み入れられた小児 2 例では奏効は認められなかった。

※奏効は、週間 PS 量がベースラインから 20%以上減少することと定義した。

f) PS からの完全離脱の達成 (ITT 集団) 【有効性評価項目、サブグループ解析】

Amendment 3 以降の小児コホートの 1 例^{注1)} が 12 週時点で PS からの完全離脱を達成し、試験期間中、維持された。

その他の患者では PS からの完全離脱の達成は認められなかった。

注 1) 中腸軸捻転により短腸症候群と診断された 11 歳の男児。

g) 週間 PS 施行日数のベースラインから投与終了時点の変化日数及び変化率

(ITT 集団、患者日誌データ) 【有効性評価項目、サブグループ解析】

Amendment 3 以降の小児コホートの週間 PS 施行日数 (平均値±標準偏差) は、ベースライン時点で 7.0 ± 0 日/週であり、ベースラインから投与終了時点の変化日数 (平均値±標準偏差) は -1.2 ± 2.86 日/週、変化率 (平均値±標準偏差) は $-16.7 \pm 40.82\%$ であった。乳児コホートではベースラインからの変化は認められなかった。

なお、テデュグルチド投与により、PS からの完全離脱を達成した Amendment 3 以降の小児コホート 1 例の週間 PS 施行日数は 7 日/週から 0 日/週へと減少し、他の小児及び乳児患者の PS 施行日数は試験期間を通じて 7 日/週であった。

h) 1 日あたりの PS 施行時間のベースラインから投与終了時点の変化量及び変化率

(ITT 集団、患者日誌データ) 【有効性評価項目、サブグループ解析】

1 日あたりの PS 施行時間のベースラインから投与終了時点の変化量 (平均値±標準偏差) は、全小児コホートでは -2.1 ± 4.16 時間/日、Amendment 3 以降の小児コホートでは -2.8 ± 4.67 時間/日であり、変化率 (平均値±標準偏差) はそれぞれ $-18.1 \pm 34.63\%$ 及び $-24.2 \pm 38.78\%$ であった。乳児コホートではベースラインからの変化は認められなかった。

i) EN 量及び EN カロリー量のベースラインから投与終了時点の変化量及び変化率

(ITT 集団、患者日誌データ) 【有効性評価項目、サブグループ解析】

① EN 量に関する結果

Amendment 3 以降の小児コホートの EN 量 (平均値±標準偏差) は、ベースライン時点で 13.3 ± 13.37 mL/kg/日であり、ベースラインから投与終了時点の変化量 (平均値±標準偏差) は 1.4 ± 8.41 mL/kg/日、変化率^{注1)} (平均値±標準偏差) は $53.1 \pm 111.01\%$ であった。乳児コホートではベースラインからの変化は認められなかった。

*Amendment 3 以降の小児コホートについては、全小児コホートとは別解析 (サブグループ解析) を実施することを事前に規定した。

②EN カロリー量に関する結果

Amendment 3 以降の小児コホートの EN カロリー量（平均値±標準偏差）は、ベースライン時点で $12.3 \pm 14.16 \text{ kcal/kg/日}$ であり、ベースラインから投与終了時点の変化量（平均値±標準偏差）は $1.1 \pm 6.60 \text{ kcal/kg/日}$ 、変化率^{注1)}（平均値±標準偏差）は $56.8 \pm 117.88\%$ であった。乳児コホートではベースラインからの変化は認められなかった。

※EN 量及び EN カロリー量は、1 週間における 1 日平均量に基づいて算出。

注 1) ベースラインからの変化率はベースライン時に EN サポートを受けていた Amendment 3 以降に登録された 4 例を解析対象として算出した。

【経腸栄養（EN）】経口又は栄養チューブによって与えられる特殊組成栄養剤として定義され、母乳、食卓食品（table foods）、経口電解質溶液は含まない。

j) 血漿中シトルリン濃度のベースラインから投与終了時点の変化量及び変化率（ITT 集団）

【有効性評価項目、サブグループ解析、参考情報】

Amendment 3 以降の小児コホートの血漿中シトルリン濃度（平均値±標準偏差）は、ベースライン時点で $12.9 \pm 10.77 \mu\text{mol/L}$ であり、ベースラインから投与終了時点の変化量（平均値±標準偏差）は $4.3 \pm 3.57 \mu\text{mol/L}$ 、変化率（平均値±標準偏差）は $46.9 \pm 36.98\%$ であった。乳児コホートでは血漿中シトルリン濃度の測定は行われなかった。

【シトルリン濃度】腸細胞量のバイオマーカー

k) 安全性（安全性解析対象集団）

副作用の発現頻度は、全小児コホートでは 75.0%（6/8 例）、Amendment 3 以降の小児コホートでは 66.7%（4/6 例）、乳児コホートでは 0%（0/2 例）であった。主な副作用（小児）は、注射部位紅斑 37.5%（3/8 例）、腹痛 25.0%（2/8 例）であった。

また、発現した副作用は以下のとおりであった。

■副作用発現状況

	全小児コホート (n=8)	Amendment 3 以降の 小児コホート (n=6)	乳児コホート (n=2)
副作用発現例数	6 (75.0)	4 (66.7)	0
胃腸障害	3 (37.5)	1 (16.7)	0
腹痛	2 (25.0)	1 (16.7)	0
便秘	1 (12.5)	0	0
胃炎	1 (12.5)	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (50.0)	3 (50.0)	0
注射部位紅斑	3 (37.5)	2 (33.3)	0
注射部位疼痛	1 (12.5)	1 (16.7)	0
注射部位発疹	1 (12.5)	1 (16.7)	0
注射部位反応	1 (12.5)	1 (16.7)	0

MedDRA v20.0

例数 (%)

重篤な副作用は、全小児コホートの 1 例（腹痛 1 例）に認められた。

投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は、いずれのコホートでも認められなかった。

*Amendment 3 以降の小児コホートについては、全小児コホートとは別解析（サブグループ解析）を実施することを事前に規定した。

⑤ TED-C14-006 試験（海外第Ⅲ相臨床試験、海外データ）^{4, 5)}

目的	経静脈サポート（PS） ^{注1)} を必要とする小児の短腸症候群患者を対象にテデュグルチド 0.025mg/kg 又は 0.05mg/kg 投与及び標準治療を行い、テデュグルチドの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検
試験の種類	海外第Ⅲ相臨床試験（コア試験）
対象	17歳までのPSを必要とする小児の短腸症候群患者
例数	ITT 集団、安全性解析対象集団：59 例 （テデュグルチドの 0.025mg/kg 群 ^{注2)} ：24 例、0.05mg/kg 群：26 例、標準治療群：9 例） 薬物動態解析対象集団：テデュグルチド投与群の 48 例 （テデュグルチドの 0.025mg/kg 群 ^{注2)} ：23 例、0.05mg/kg 群：25 例）
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 腸の大切除（壊死性腸炎、中腸軸捻転、腸管閉鎖、又は腹壁破裂に起因する）による短腸症候群の現病歴を有する者 (2) スクリーニング前に 30%以上のカロリー及び/又は水分/電解質必要量を提供する PS を必要とした短腸症候群を有する者 (3) PS が安定している者。PS の大幅な減量が不可能であると評価され、通常、スクリーニングの前少なくとも 3 ヶ月間及びスクリーニング期間中に経腸栄養（EN）^{注3)}の進展がごくわずかである又はない（PS の変化又は摂取量の増加が 10%以下）と試験責任医師が評価している者。中心静脈アクセスの中断、又は敗血症の治療等の事象による一時的な不安定性は、PS を事象発現前のベースラインの 10%以内に戻す場合は認められる など
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 経口又は経管栄養レジメンを進めることができないと予測される者 (2) スクリーニング前 3 ヶ月以内に連続的横切開腸形成術又はその他の腸延長術を実施した者 (3) 栄養補給不耐性及び PS を減量不可能な、臨床的に問題となる既知で未治療の腸閉塞を有する者 (4) 嚢胞性線維症又は既知の DNA 異常（例：家族性腺腫性ポリポーシス、ファンコニー・ビッケル症候群）により吸収が不安定である者 (5) スクリーニング前に、重度の既知の運動障害症候群（偽性腸閉塞又は持続性の重度の活動性腹壁破裂関連運動障害など）があり、これらにより栄養補給不耐性及び PS 施行が不可能である者。EN の進展を制限することが予想される場合、運動障害を重度と定義した (6) スクリーニング前 6 ヶ月以内に実施した上部消化管造影で臨床的に問題となる閉塞が認められた者 (7) スクリーニング来院前 3 ヶ月以内に重大な腸切除を含む消化器大手術を受けた者（栄養管の挿入、吻合部潰瘍の修復、10cm 以下の軽微な腸切除、又は内視鏡手術は除く） (8) 不安定な心疾患、先天性心疾患又はチアノーゼ性疾患を有する者（心室又は心房中隔欠損修復、及び開存動脈管結紮を受けた患者は除く） (9) 癌又は臨床的に問題となるリンパ増殖性疾患の既往を有する者（切除された皮膚基底細胞癌又は扁平上皮癌、又は非侵襲性で外科的に切除された上皮内癌は除く） (10) テデュグルチド又は天然/合成グルカゴン様ペプチド（GLP）-2 の使用歴がある者 (11) スクリーニング前 3 ヶ月以内に GLP-1 アナログ又はヒト成長ホルモンの使用歴がある者 (12) スクリーニング前 3 ヶ月以内にオクトレオチド又はジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬の使用歴がある者 (13) スクリーニング来院前 6 ヶ月以内に生物学的療法 [例：抗腫瘍壊死因子（抗 TNF）] による治療を受けた活動性クローン病を有する者 (14) スクリーニング前 3 ヶ月以内に導入又は変更した長期全身性免疫抑制療法を要する炎症性腸疾患（IBD）を有する者 (15) スクリーニング来院前 3 ヶ月以内に 4 回以上の短腸症候群関連又は PS 関連の入院がある者（感染に関連したカテーテル敗血症、血栓、腸閉塞、重度の水分-電解質障害の記録など） (16) スクリーニング前 1 ヶ月以内又はスクリーニング期間中の PS 量に影響を及ぼす重大な予定外の入院があった者。ただし、菌血症の合併症を伴わない治療、中心静脈ライン交換/修理、又はその他、患者が安定している場合を除く

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

主な除外基準 (つづき)	(17) スクリーニング及びベースライン来院時に体重が 10kg 未満の者 (18) スクリーニング期間中に活動性、重度、又は不安定とされる、臨床的に問題となる肝機能障害の徴候が認められる者 (19) 持続的な活動性又は不安定とされる、臨床的に問題となる既知の腎障害の徴候を有する者 (すなわち推算糸球体濾過率が 50mL/min/1.73m ² 未満) など
投与方法・ 投与量及び 投与期間	本試験は、スクリーニング期間 (最短2 週間)、投与期間 (24 週間)、追跡調査期間 (4 週間) から構成される。投与期間中の治療は以下のとおりである。 テデュグルチド 0.025mg/kg 群 ^{注2)} : テデュグルチド 0.025mg/kg を 1 日 1 回、24 週間皮下投与 テデュグルチド 0.05mg/kg 群 : テデュグルチド 0.05mg/kg を 1 日 1 回、24 週間皮下投与 標準治療群 : PS 離脱のアルゴリズムを含む短腸症候群の標準的な薬物療法を実施
主要評価項目	・投与終了時点の PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合
その他の有効 性評価項目	・各来院時点の PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合 ・PS からの完全離脱の達成 (PS からの完全離脱の定義は解析計画を参照) ・PS 量及びPS カロリー量、経腸栄養 (EN) ^{注3)} 量及びEN カロリー量、血漿中シトルリン濃度の変化 [ベースラインから各来院時点、投与終了から試験終了時点 (追跡調査期間) の変化量及び変化率] ・週間 PS 施行日数及び1 日あたりの PS 施行時間の変化 (ベースラインから各来院時点の変化量及び変化率) など ※PS 及びEN の評価項目には患者日誌データ又は医師処方データを用いた。 ※PS 量及びPS カロリー量、EN 量及びEN カロリー量は、1 週間における1 日平均量に基づいて算出。
薬物動態評価 項目	・血漿中テデュグルチド濃度
安全性評価 項目	・有害事象、バイタルサイン、体重、身長、頭囲 (生後 36 ヶ月まで)、BMI 及び関連する Z スコア、心電図、臨床検査安全性データ、尿量、排便量 ・テデュグルチド群のみ抗テデュグルチド抗体、消化器検査 (結腸内視鏡検査又は S 状結腸鏡検査、腹部超音波検査、便潜血検査、及び小腸追跡を含む上部消化管造影) など
解析計画	本試験ではテデュグルチド群と標準治療群の2群を設定し、スクリーニング期間中に患者はテデュグルチド群又は標準治療群のいずれかを選択した (非盲検)。テデュグルチド群を選択した患者は二重盲検下でテデュグルチド 0.025mg/kg群 ^{注2)} と 0.05mg/kg群の2用量群に無作為割付した。層別因子は年齢 (1歳未満、1歳以上12歳未満、12歳以上17歳未満、17歳以上18歳未満) とした。 有効性の解析はITT集団を対象に行った。有効性評価項目の連続変数は記述統計量を用いて要約し、カテゴリー変数は患者数及び割合を要約した。PSからの完全離脱は、投与終了時点でPS処方がなく、投与終了時来院前の1週間の患者日誌にPSの記録がないことと定義した。PS量及びPSカロリー量、EN量及びENカロリー量は、1週間における1日平均量に基づいて算出した。 安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に行った。有害事象は MedDRA v19.1 を使用してコード化し、各事象の発現頻度を集計した。

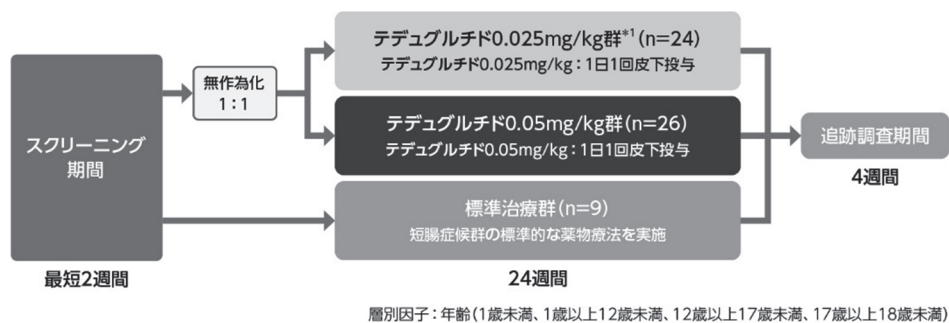
注1) 経静脈サポート (PS) は栄養素又は水分の静脈内補給と定義され、経静脈栄養 (PN) 及び経静脈栄養/補液 (PN/IV) と同義。

注2) テデュグルチド 0.025mg/kg 群は、本剤における承認用法及び用量外であるため、患者背景及び有効性の成績から除外した。

注3) 経口又は栄養チューブによって与えられる特殊組成栄養剤で、母乳、食卓食品 (table foods)、経口電解質溶液は含まない。

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

a) 試験デザイン



【来院スケジュール】

投与期間：ベースライン (0)、1、2、4、6、8、10、12、15、18、21 及び 24 週に来院

追跡調査期間：テデュグルチド最終投与から 4 週間後 (28 週) に最終来院

※試験期間中、来院する週以外の全ての週において、患者への電話連絡を行った。

※全ての来院時及び電話連絡時に安全性のモニタリング及びPS量の調整を行った。

*1：テデュグルチド 0.025mg/kg 群は、本邦における承認用法及び用量外であるため、患者背景及び有効性の成績から除外した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

b) 患者背景

項目	カテゴリー	テデュグルチド 0.05mg/kg 群 (n=26)	標準治療群 (n=9)
年齢 (歳) [平均値 (標準偏差)]		6.2 (3.67)	5.7 (4.72)
年齢 (歳) [例数 (%)]	1歳未満 1歳以上12歳未満 12歳以上17歳未満 17歳以上18歳未満	0 24 (92.3) 2 (7.7) 0	0 8 (88.9) 0 1 (11.1)
性別 [例数 (%)]	男性 女性 初経前 ^{注1)} 初経後 ^{注1)}	19 (73.1) 7 (26.9) 7 (100) 0	6 (66.7) 3 (33.3) 2 (66.7) 1 (33.3)
人種 [例数 (%)]	白人 黒人・アフリカ系米国人 アジア人 その他 不明	21 (80.8) 3 (11.5) 1 (3.8) 0 1 (3.8)	2 (22.2) 1 (11.1) 1 (11.1) 2 (22.2) 3 (33.3)
民族 [例数 (%)]	ヒスパニック又はラテン系 非ヒスパニック又は非ラテン系 不明	5 (19.2) 20 (76.9) 1 (3.8)	4 (44.4) 2 (22.2) 3 (33.3)
身長 ^{注2)} の Z スコア [平均値 (標準偏差)]		-1.31 (1.18)	-0.39 (1.59)
体重 ^{注2)} の Z スコア [平均値 (標準偏差)]		-0.88 (1.11)	-0.22 (0.81)
BMI ^{注2)} の Z スコア [平均値 (標準偏差)]		-0.03 (1.18)	0.08 (0.56)
頭囲 ^{注2, 3)} の Z スコア [平均値 (標準偏差)]		-0.13 (0.49)	-0.97 (-)
短腸症候群の病因 [例数 (%)]	壊死性腸炎 中腸軸捻転 腸管閉鎖 腹壁破裂 Long-segmentヒルシウスプルング病 その他	3 (11.5) 6 (23.1) 1 (3.8) 14 (53.8) 1 (3.8) 1 (3.8)	2 (22.2) 3 (33.3) 0 2 (22.2) 2 (22.2) 0
ストーマ造設 [例数 (%)]	あり なし	5 (19.2) 21 (80.8)	3 (33.3) 6 (66.7)
ストーマの種類 ^{注4)} [例数 (%)]	空腸ストーマ 回腸ストーマ 結腸ストーマ その他	4 (80.0) 1 (20.0) 0 0	2 (66.7) 1 (33.3) 0 0
残存結腸の有無 [例数 (%)]	あり なし	25 (96.2) 1 (3.8)	6 (66.7) 3 (33.3)
残存結腸の割合 ^{注5)} (%) [平均値 (標準偏差)]		68.8 (30.72)	60.3 (33.45)
結腸の連続性 ^{注6)} [例数 (%)]	あり なし	22 (88.0) 3 (12.0)	6 (100.0) 0
残存小腸の長さ ^{注7)} (cm) [平均値 (標準偏差)]		46.8 (27.90)	45.3 (31.05)
回腸遠位部/末端部 の残存 [例数 (%)]	あり なし	9 (34.6) 17 (65.4)	3 (33.3) 6 (66.7)
回盲弁の有無 ^{注8)} [例数 (%)]	あり なし	7 (77.8) 2 (22.2)	3 (100.0) 0
ベースラインのPS量 (mL/kg/日) [平均値 (標準偏差)]		60.1 (29.19)	79.6 (31.12)

注 1) 割合は女性患者数に基づく (テデュグルチド 0.05mg/kg 群 n=7、標準治療群 n=3)。

注 2) ベースライン時の Z スコア。Z スコアは、以下の式により算出：

(患者の測定値-基準母集団の中央値) ÷ 基準母集団の標準偏差値

注 3) 頭囲は生後 36 カ月以下の場合にのみ測定。

注 4) 割合はストーマ造設患者数に基づく (テデュグルチド 0.05mg/kg 群 n=5、標準治療群 n=3)。

注 5) 解析例数は右に基づく (テデュグルチド 0.05mg/kg 群 n=22、標準治療群 n=6)。

注 6) 割合は結腸残存患者数に基づく (テデュグルチド 0.05mg/kg 群 n=25、標準治療群 n=6)。

注 7) 解析例数は右に基づく (テデュグルチド 0.05mg/kg 群 n=24、標準治療群 n=9)。

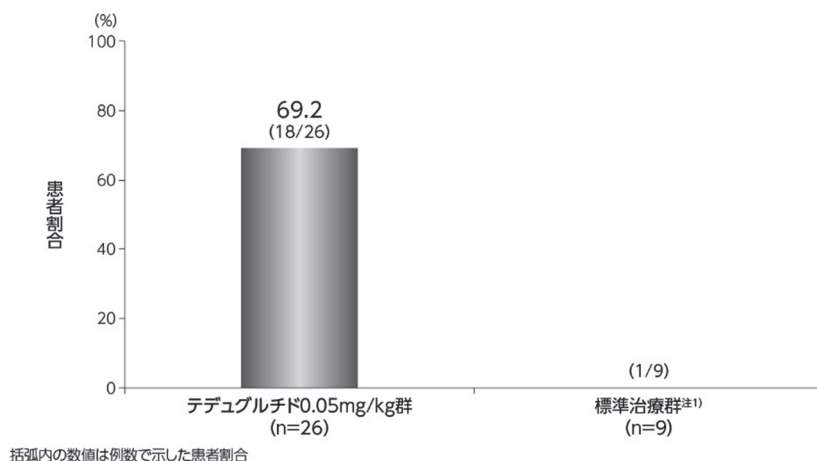
注 8) 割合は回腸遠位部/末端部の残存患者数に基づく (テデュグルチド 0.05mg/kg 群 n=9、標準治療群 n=3)。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

c) 投与終了時点の PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合
(ITT 集団、患者日誌データ)【主要評価項目】

投与終了時点において PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合は、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では 18/26 例 (69.2%)、標準治療群では 1/9 例であった。

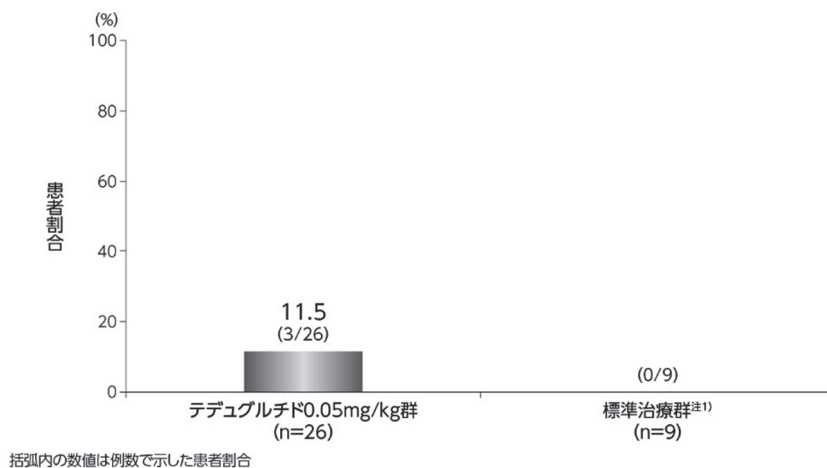
■ 投与終了時点の PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合



d) 投与終了時点の PS からの完全離脱の達成 (ITT 集団)【その他の有効性評価項目】

投与終了時点における PS からの完全離脱を達成した患者割合は、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では 3/26 例 (11.5%) であった。標準治療群では PS からの完全離脱を達成した患者はいなかった。

■ 投与終了時点の PS からの完全離脱の達成



e) PS 量のベースラインから投与終了時点及び追跡調査期間の変化量及び変化率
(ITT 集団、患者日誌データ)【その他の有効性評価項目】

投与終了時点の PS 量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では-23.30±17.50mL/kg/日、標準治療群では-6.03±4.55mL/kg/日であり、変化率 (平均値±標準偏差) はそれぞれ-41.57±28.90%及び-10.21±13.59%であった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

■PS量のベースラインから投与終了時点及び追跡調査期間の変化量及び変化率

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=26)	標準治療群 (n=9)
ベースラインのPS量 (mL/kg/日) 注1)	60.1 (29.19)	79.6 (31.12)
ベースラインから投与終了時点 変化量 (mL/kg/日) 注1)	-23.3 (17.50)	-6.0 (4.55)
変化率 (%) 注1)	-41.6 (28.90)	-10.2 (13.59)
投与終了時のPS量 (mL/kg/日)	36.5 (26.71)	73.6 (32.95)
投与終了から試験終了時点注2)		
変化量 (mL/kg/日)	1.5 (12.68)	-3.0 (4.94)
変化率 (%)	-3.3 (29.69)	-2.5 (4.79)

平均値 (標準偏差)

注1) 解析例数：テデュグルチド0.05mg/kg群 n=25、標準治療群 n=9

注2) 投与終了後の追跡調査期間 (4週間)。

※PS量は、1週間における1日平均量に基づいて算出。

f) PSカロリー量のベースラインから投与終了時点の変化量及び変化率

(ITT 集団、患者日誌データ)【その他の有効性評価項目】

投与終了時点のPSカロリー量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、テデュグルチド0.05mg/kg群では-19.0±14.28kcal/kg/日、標準治療群では-0.5±4.95kcal/kg/日であり、変化率 (平均値±標準偏差) はそれぞれ-44.3±31.28%及び1.9±17.58%であった。

■PSカロリー量のベースラインから投与終了時点の変化量及び変化率

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=26)	標準治療群 (n=9)
ベースラインのPSカロリー量(kcal/kg/日)	43.3 (16.52)	44.6 (22.53)
ベースラインから投与終了時点 変化量 (kcal/kg/日)	-19.0 (14.28)	-0.5 (4.95)
変化率 (%)	-44.3 (31.28)	1.9 (17.58)

平均値 (標準偏差)

※PSカロリー量は、1週間における1日平均量に基づいて算出。

g) 週間PS施行日数のベースラインから投与終了時点の変化日数及び変化率

(ITT 集団、患者日誌データ)【その他の有効性評価項目】

投与終了時点の週間PS施行日数のベースラインからの変化日数 (平均値±標準偏差) は、テデュグルチド0.05mg/kg群では-1.34±2.24日/週、変化率 (平均値±標準偏差) は-21.3±34.09%であった。標準治療群ではベースラインからの変化は認められなかった。

■週間PS施行日数のベースラインから投与終了時点の変化量及び変化率

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=26)	標準治療群 (n=9)
ベースラインの週間PS施行日数 (日/週)	6.6 (0.79)	6.6 (1.33)
ベースラインから投与終了時点 変化量 (日/週)	-1.3 (2.24)	0.0 (0.00)
変化率 (%)	-21.3 (34.09)	0.0 (0.00)

平均値 (標準偏差)

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

h) 1日あたりのPS施行時間のベースラインから投与終了時点の変化量及び変化率

(ITT 集団、患者日誌データ)【その他の有効性評価項目】

投与終了時点の1日あたりのPS施行時間のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、テデュグルチド0.05mg/kg群では-3.0±3.84時間/日、標準治療群では-0.2±0.69時間/日であり、変化率(平均値±標準偏差)はそれぞれ-26.1±36.14%及び-1.8±5.89%であった。

■1日あたりのPS施行時間のベースラインから投与終了時点の変化量及び変化率

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=26)	標準治療群 (n=9)
ベースラインの1日あたりのPS施行時間 (時間/日)	11.2 (2.99)	12.6 (5.50)
ベースラインから投与終了時点 変化量(時間/日)	-3.0 (3.84)	-0.2 (0.69)
変化率(%)	-26.1 (36.14)	-1.8 (5.89)

平均値(標準偏差)

i) EN量のベースラインから投与終了時点の変化量及び変化率 (ITT 集団、患者日誌データ)

【その他の有効性評価項目】

投与終了時点のEN量のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、テデュグルチド0.05mg/kg群では11.0±16.59mL/kg/日、標準治療群では0.7±5.91mL/kg/日であり、変化率(平均値±標準偏差)はそれぞれ79.5±134.49%及び-2.5±33.87%であった。

■EN量のベースラインから投与終了時点の変化量及び変化率

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=26)	標準治療群 (n=9)
ベースラインのEN量(mL/kg/日) 注1)	27.6 (29.47)	14.0 (18.19)
ベースラインから投与終了時点 変化量(mL/kg/日) 注1)	11.0 (16.59)	0.7 (5.91)
変化率(%) 注2)	79.5 (134.49)	-2.5 (33.87)

平均値(標準偏差)

注1) 解析例数: テデュグルチド0.05mg/kg群 n=25、標準治療群 n=9

注2) 解析例数: テデュグルチド0.05mg/kg群 n=20、標準治療群 n=5

※EN量は、1週間における1日平均量に基づいて算出。

j) ENカロリー量のベースラインから投与終了時点の変化量及び変化率

(ITT 集団、患者日誌データ)【その他の有効性評価項目】

投与終了時点のENカロリー量のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、テデュグルチド0.05mg/kg群では13.0±18.93kcal/kg/日、標準治療群では4.2±13.75kcal/kg/日であり、変化率(平均値±標準偏差)はそれぞれ86.5±128.11%及び37.1±107.53%であった。

注意: 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド(遺伝子組換え)として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

■ EN カロリー量のベースラインから投与終了時点の変化量及び変化率

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=26)	標準治療群 (n=9)
ベースラインの EN カロリー量 (kcal/kg/日) 注1)	24.1 (21.25)	12.4 (17.37)
ベースラインから投与終了時点 変化量 (kcal/kg/日) 注1) 変化率 (%) 注2)	13.0 (18.93) 86.5 (128.11)	4.2 (13.75) 37.1 (107.53)

平均値 (標準偏差)

注 1) 解析例数：テデュグルチド 0.05mg/kg 群 n=25、標準治療群 n=9

注 2) 解析例数：テデュグルチド 0.05mg/kg 群 n=20、標準治療群 n=5

※EN カロリー量は、1 週間における 1 日平均量に基づいて算出。

k) 血漿中シトルリン濃度のベースラインから投与終了時点の変化量及び変化率 (ITT 集団)

【その他の有効性評価項目、参考情報】

投与終了時点の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では 12.0±12.00µmol/L、標準治療群では 0.1±7.79µmol/L であり、変化率 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 92.0±73.01%及び 16.3±48.90%であった。

■ 血漿中シトルリン濃度のベースラインから投与終了時点の変化量及び変化率

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=26)	標準治療群 (n=9)
ベースラインの血漿中シトルリン濃度 (µmol/L) 注1)	16.0 (11.54)	12.6 (8.43)
ベースラインから投与終了時点 変化量 (µmol/L) 注1) 変化率 (%) 注1)	12.0 (12.00) 92.0 (73.01)	0.1 (7.79) 16.3 (48.90)

平均値 (標準偏差)

注 1) 解析例数：テデュグルチド 0.05mg/kg 群 n=24、標準治療群 n=8

【シトルリン濃度】腸細胞量のバイオマーカー

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

1) 安全性

有害事象の発現頻度は、テデュグルチドの 0.025mg/kg 群では 100.0% (24/24 例)、0.05mg/kg 群では 96.2% (25/26 例)、標準治療群では 100.0% (9/9 例)^{注)}であった。

副作用の発現頻度は、テデュグルチドの 0.025mg/kg/日群で 33.3% (8/24 例)、0.05mg/kg 群では 26.9% (7/26 例)であった。発現した副作用は以下のとおりであった。

注) 本試験において標準治療群 (非盲検) は治験薬が投与されておらず、副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) は評価されていない。

■ 副作用発現状況 (安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	テデュグルチド 0.025mg/kg/日群 (n=24)	テデュグルチド 0.05mg/kg/日群 (n=26)	テデュグルチド群 の合計 (n=50)
副作用発現例数	8 (33.3)	7 (26.9)	15 (30.0)
胃腸障害	4 (16.7)	2 (7.7)	6 (12.0)
腹痛	1 (4.2)	1 (3.8)	2 (4.0)
嘔吐	1 (4.2)	1 (3.8)	2 (4.0)
糞塊	1 (4.2)	0	1 (2.0)
鼓腸	1 (4.2)	0	1 (2.0)
イレウス	1 (4.2)	0	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.7)	3 (11.5)	7 (14.0)
注射部位内出血	2 (8.3)	0	2 (4.0)
注射部位腫瘍	0	1 (3.8)	1 (2.0)
注射部位反応	1 (4.2)	0	1 (2.0)
注射部位腫脹	0	1 (3.8)	1 (2.0)
末梢性浮腫	1 (4.2)	0	1 (2.0)
疼痛	0	1 (3.8)	1 (2.0)
臨床検査	1 (4.2)	2 (7.7)	3 (6.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (3.8)	1 (2.0)
消化管ストーマ排液増加	0	1 (3.8)	1 (2.0)
血小板数減少	1 (4.2)	0	1 (2.0)
代謝および栄養障害	0	1 (3.8)	1 (2.0)
食欲減退	0	1 (3.8)	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.8)	1 (2.0)
脱毛症	0	1 (3.8)	1 (2.0)
湿疹	0	1 (3.8)	1 (2.0)

MedDRA v19.1

例数 (%)

重篤な副作用は、テデュグルチド 0.025mg/kg 群の 2 例 (糞塊、イレウスが各 1 例) に認められた。

投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は、テデュグルチド投与のいずれの群でも認められなかった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

⑥ TED-C13-003 試験（海外第Ⅲ相臨床試験、海外データ）¹⁰⁾

目的	経静脈サポート (PS) ^{注1)} を必要とする小児の短腸症候群患者を対象に、3用量のテデュグルチド投与を12週間行い、薬物動態、安全性、忍容性及び有効性を標準治療との比較において検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
試験の種類	海外第Ⅲ相臨床試験（コア試験）
対象	PSを必要とする1～17歳までの小児の短腸症候群患者
例数	ITT 集団及び安全性解析対象集団：42 例 (テデュグルチド 0.0125mg/kg 群 ^{注2)} ：8 例、0.025mg/kg 群 ^{注2)} ：14 例、0.05mg/kg 群：15 例、標準治療群：5 例)
主な選択基準	(1) スクリーニング前の少なくとも12ヵ月間に広範囲の腸切除の結果としての短腸症候群の現病歴がある者（壊死性腸炎、中腸軸捻転症、腸管閉鎖症、又は腹壁破裂症など） (2) 必要なカロリー及び/又は水分/電解質の30%以上をPSで得る必要がある短腸症候群の患者 (3) ベースラインの前に、治験責任医師によって少なくとも3ヵ月間安定したPSを実施していると判断される者。通常は経腸栄養 (EN) の増加が最小限又は全くないことによりPSを大幅に減らすことが不可能であると定義される（すなわち、PSによる栄養補給の減少が10%以下又はENへ進展） など
主な除外基準	(1) スクリーニングから3ヵ月以内に連続横切開腸形成術又はその他の腸管延長術を実施した者 (2) 臨床的に問題となる未治療の腸閉塞又は活動性狭窄を有する者 (3) 嚢胞性線維症、未治療のヒルシュスプルング病又は他の既知のDNA異常（例：家族性腺腫性ポリポーシス、ファンコニー・ビッケル症候群）により吸収が不安定である者 (4) 偽性結腸閉塞又は持続的な重度の活動性腹壁破裂関連蠕動不全等の既知の重度蠕動不全症候群のX線撮影又はマノメトリック法によるエビデンスを有する者 (5) スクリーニング前6ヵ月以内に行われた上部消化管造影における、直近の臨床的に問題となる閉塞のエビデンスを有する者 (6) スクリーニング前3ヵ月以内に行われた広範囲の胃腸外科的手術（栄養チューブの挿入又は内視鏡処置は認められる）を実施した者 (7) 不安定な心疾患、先天性心疾患、又はチアノーゼ疾患を有する者（心室又は心房中隔欠損修復を受けた患者を除く） (8) 癌及び臨床的に問題となるリンパ増殖性疾患の既往歴を有する者（切除した基底上皮癌、扁平上皮癌、又は非侵襲性かつ外科的に切除した上皮内癌を除く） (9) スクリーニング前1ヵ月以内に他の試験薬を用いる他の臨床試験への参加、又は3ヵ月以内の試験的抗体治療、又はテデュグルチドの安全性に影響を及ぼしたであろう試験薬を用いる臨床試験への同時参加をした者 (10) スクリーニング前3ヵ月以内の天然グルカゴン様ペプチド (GLP) -2及びGLP-1アナログ又はヒト成長ホルモンの使用歴を有する者 (11) スクリーニング前3ヵ月以内の経口又は静脈内グルタミン、オクトレオチド、又はジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬の使用歴を有する者 (12) テデュグルチド使用歴を有する者 (13) スクリーニング前6ヵ月以内に生物学的療法 [例：抗腫瘍壊死因子 (抗TNF) 又はナタリズマブ] で治療を受けた活動性クローン病の患者 (14) 長期の全身免疫抑制療法 (スクリーニング前3ヵ月以内の開始又は変更) を必要とする炎症性腸疾患 (IBD) を有する者 (15) スクリーニング前3ヵ月以内に4回以上の短腸症候群関連又はPS関連の入院をした者 (カテーテル敗血症、血栓、腸閉塞、重度の電解質障害) (16) スクリーニング前1ヵ月以内に予定外の入院をした者 (24時間観察又は中心ラインの交換/修理、その他、患者が安定している場合を除く) (17) 体重が年齢の5パーセント未満又は10kg未満の者 (18) スクリーニング期間中に認められた臨床検査結果によって示される活動性、重度又は不安定で臨床的に問題となる肝機能障害の徴候を有する者 (19) スクリーニング時に臨床検査結果で示される、連続的に活動性又は不安定な既知の臨床的に問題となる腎機能障害の徴候を有する者 (20) 不安定で臨床的に問題となる膵臓又は胆道疾患を有する者 など

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

投与方法・投与量及び投与期間	<p>本試験はスクリーニング期間（最短2週間）、投与期間（12週間）及び追跡調査期間（4週間）から構成される。投与期間中の治療は以下のとおりである。なお、テデュグルチドを投与した群では、低用量の群から順次12週間の投与を開始して検討した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・テデュグルチド0.0125mg/kg群^{注2)}：テデュグルチド0.0125mg/kgを1日1回、12週間皮下投与 ・テデュグルチド0.025mg/kg群^{注2)}：テデュグルチド0.025mg/kgを1日1回、12週間皮下投与 ・テデュグルチド0.05mg/kg群：テデュグルチド0.05mg/kgを1日1回、12週間皮下投与 ・標準治療群：標準治療を12週間実施
有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・試験終了時点の週間PS量がベースラインから20%以上減少した患者割合 ・週間PS量及び週間PSカロリー量、週間EN量及び週間ENカロリー量のベースラインから12週時点の変化（変化量及び変化率） ・週間PS量及び週間PSカロリー量、週間EN量及び週間ENカロリー量のベースラインから16週（投与終了4週間後）時点の変化（変化量及び変化率） ・週間PS施行日数及び1日あたりのPS施行時間のベースラインから12週時点の変化（変化量及び変化率） ・週間PS施行日数及び1日あたりのPS施行時間のベースラインから16週（投与終了4週間後）時点の変化（変化量及び変化率） ・PSからの完全離脱の達成（PSからの完全離脱の定義は解析計画を参照） など <p>※ PS及びENの評価項目には患者日誌データ又は医師処方データをを用いた。医師処方データは週間PS処方量、週間PS処方カロリー量、週間PS処方日数、週間EN処方カロリー量の評価に用いられた。</p>
薬物動態評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿中テデュグルチド濃度
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・身体所見、バイタルサイン（体重、心拍数、血圧を含む）、心電図、臨床検査安全性データ（電解質バランス、グルコースを含む） ・抗テデュグルチド抗体、抗大腸菌タンパク質抗体 ・経口栄養耐性、EN耐性、栄養摂取量及び尿量/排便量 ・画像検査を含む消化管特有の検査（大腸内視鏡検査、S状結腸鏡検査、腹部超音波検査、便潜血検査など）
解析計画	<p>有効性の解析はITT集団を対象に行った。有効性評価項目の連続変数は記述統計量を用いて要約し、カテゴリー変数は患者数及び割合を要約した。PSからの完全離脱は、投与終了時点でPS処方がなく、投与終了時来院前の1週間の患者日誌にPSの記録がないことと定義した。</p> <p>安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に行った。有害事象はMedDRA v12.0を使用してコード化し、各事象の発現頻度を集計した。</p>

注1) 経静脈サポート（PS）は栄養素又は水分の静脈内補給と定義され、経静脈栄養（PN）及び経静脈栄養/補液（PN/IV）と同義。

注2) テデュグルチド 0.0125mg/kg 群及び 0.025mg/kg 群は、本邦における承認用法及び用量外である。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

a) 試験終了時点の週間 PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合

(ITT 集団、患者日誌データ)【有効性評価項目】

試験終了時点の週間 PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合は、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では 8/15 例 (53.3%)、標準治療群では 0/5 例であった。

b) PS からの完全離脱の達成 (ITT 集団)【有効性評価項目】

PS からの完全離脱の達成は、テデュグルチド 0.05mg/kg 群の 1 例 (6.7%) に認められた。

c) 週間 PS 処方量のベースラインから 12 週及び 16 週時点の変化量及び変化率

(ITT 集団、医師処方データ)【有効性評価項目】

12 週時点の医師処方データに基づく週間 PS 処方量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では -2.6 ± 3.56 L/週、標準治療群では 0.4 ± 0.75 L/週であり、変化率 (平均値±標準偏差) はそれぞれ $-39.1 \pm 40.79\%$ 及び $7.4 \pm 12.76\%$ であった。

■週間 PS 処方量のベースラインから 12 週及び 16 週時点の変化量及び変化率

来院時	テデュグルチド 0.05mg/kg 群 (n=15)	標準治療群 (n=5)
ベースラインの週間 PS 処方量 (L/週)	7.2 (3.063)	7.4 (2.272)
ベースラインから12週時点 変化量 (L/週) 注1)	-2.6 (3.56)	0.4 (0.75)
変化率 (%) 注1)	-39.1 (40.79)	7.4 (12.76)
ベースラインから16週時点 変化量 (L/週) 注1)	-2.0 (3.09)	0.2 (1.03)
変化率 (%) 注1)	-31.8 (39.26)	3.9 (16.62)

平均値 (標準偏差)

注1) 解析例数 : テデュグルチド0.05mg/kg群n=14、標準治療群n=5

d) 週間 PS 処方カロリー量のベースラインから 12 週時点の変化率 (ITT 集団、医師処方データ)

【有効性評価項目】

12 週時点の医師処方データに基づく週間 PS 処方カロリー量のベースラインからの変化率 (平均値±標準偏差) は、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では $-35.1 \pm 53.04\%$ 、標準治療群では $4.3 \pm 5.36\%$ であった。

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

e) 週間 PS 処方日数のベースラインから 12 週及び 16 週時点の変化量及び変化率

(ITT 集団、医師処方データ)【有効性評価項目】

12 週時点の医師処方データに基づく週間 PS 処方日数のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では-1.4±2.40 日/週であり、変化率 (平均値±標準偏差) は-24.5±42.46%であった。標準治療群ではベースラインからの変化は認められなかった。

■週間 PS 処方日数のベースラインから 12 週及び 16 週時点の変化量及び変化率

来院時	テデュグルチド 0.05mg/kg 群 (n=15)	標準治療群 (n=5)
ベースラインの週間 PS 処方日数 (日/週)	6.7 (0.90)	7.0 (0.00)
ベースラインから12週時点 変化量 (日/週) 注1) 変化率 (%) 注1)	-1.4 (2.40) -24.5 (42.46)	0.0 (0.00) 0.0 (0.00)
ベースラインから16週時点 変化量 (日/週) 注1) 変化率 (%) 注1)	-0.8 (2.08) -13.5 (37.46)	0.0 (0.00) 0.0 (0.00)

平均値 (標準偏差)

注1) 解析例数 : テデュグルチド0.05mg/kg群n=14、標準治療群n=5

f) 1 日あたりの PS 施行時間のベースラインから 12 週及び 16 週時点の変化量及び変化率

(ITT 集団、患者日誌データ)【有効性評価項目】

12 週時点の患者日誌データに基づく 1 日あたりの PS 施行時間のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では-4.2±4.08 時間/日、標準治療群では-0.4±1.14 時間/日であり、変化率 (平均値±標準偏差) はそれぞれ-35.6±35.23%及び-1.8±7.55%であった。

■週間 PS 処方日数のベースラインから 12 週及び 16 週時点の変化量及び変化率

来院時	テデュグルチド 0.05mg/kg 群 (n=15)	標準治療群 (n=5)
ベースラインの 1 日あたりの施行時間 (時間/日)	12.4 (3.40)	12.1 (2.31)
ベースラインから12週時点 変化量 (時間/日) 注1) 変化率 (%) 注1)	-4.2 (4.08) -35.6 (35.23)	-0.4 (1.14) -1.8 (7.55)
ベースラインから16週時点 変化量 (時間/日) 注2) 変化率 (%) 注2)	-3.2 (4.16) -22.4 (28.02)	-0.5 (1.03) -3.1 (7.1)

平均値 (標準偏差)

注1) 解析例数 : テデュグルチド0.05mg/kg群n=12、標準治療群n=4

注2) 解析例数 : テデュグルチド0.05mg/kg群n=10、標準治療群n=5

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

g) 週間 EN 量のベースラインから 12 週及び 16 週時点の変化量及び変化率

(ITT 集団、患者日誌データ)【有効性評価項目】

12 週時点の患者日誌データに基づく週間 EN 量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では 1.0±1.13L/週、標準治療群では 0.7±0.72L/週であり、変化率 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 58.0±44.95%及び 16.8±14.92%であった。

■週間 EN 量のベースラインから 12 週及び 16 週時点の変化量及び変化率

来院時	テデュグルチド 0.05mg/kg 群 (n=15)	標準治療群 (n=5)
ベースラインの週間 EN 量 (L/週)	2.3 (2.28)	3.8 (3.32)
ベースラインから12週時点 変化量 (L/週) 注1) 変化率 (%) 注2)	1.0 (1.13) 58.0 (44.95)	0.7 (0.72) 16.8 (14.92)
ベースラインから16週時点 変化量 (L/週) 注3) 変化率 (%) 注4)	0.9 (0.97) 58.9 (63.93)	0.8 (0.62) 52.1 (66.19)

平均値 (標準偏差)

注1) 解析例数: テデュグルチド0.05mg/kg群n=12、標準治療群n=4

注2) 解析例数: テデュグルチド0.05mg/kg群n=8、標準治療群n=3

注3) 解析例数: テデュグルチド0.05mg/kg群n=13、標準治療群n=5

注4) 解析例数: テデュグルチド0.05mg/kg群n=9、標準治療群n=4

注意: 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

h) 安全性（安全性解析対象集団）

副作用の発現頻度は、テデュグルチド 0.0125mg/kg 群^{注1)}では 25.0% (2/8 例)、0.025mg/kg 群^{注1)}では 35.7% (5/14 例)、0.05mg/kg 群では 33.3% (5/15 例)であった。標準治療群では副作用は認められなかった。発現した副作用は以下のとおりであった。

■副作用発現状況

器官別大分類 基本語	テデュグルチド 0.0125mg/kg 群 ^{注1)} (n=8)	テデュグルチド 0.025mg/kg 群 ^{注1)} (n=8)	テデュグルチド 0.05mg/kg 群 (n=8)	全 TED 群 (n=37)	標準治療群 (n=5)
副作用発現例数	2 (25.0)	5 (35.7)	5 (33.3)	12 (32.4)	0
血液およびリンパ系障害					
好中球減少症	0	1 (7.1)	0	1 (2.7)	0
血小板減少症	0	1 (7.1)	0	1 (2.7)	0
眼障害					
くぼんだ眼	0	0	3 (20.0)	3 (8.1)	0
眼瞼浮腫	0	0	2 (13.3)	2 (5.4)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (6.7)	1 (2.7)	0
胃腸障害	2 (25.0)	2 (14.3)	4 (26.7)	8 (21.6)	0
腹痛	0	1 (7.1)	2 (13.3)	3 (8.1)	0
腹部膨満	1 (12.5)	0	1 (6.7)	2 (5.4)	0
悪心	1 (12.5)	0	1 (6.7)	2 (5.4)	0
排便痛	0	0	2 (13.3)	2 (5.4)	0
嘔吐	0	0	2 (13.3)	2 (5.4)	0
呼気臭	0	0	1 (6.7)	1 (2.7)	0
便秘	0	0	1 (6.7)	1 (2.7)	0
便量増加	0	0	1 (6.7)	1 (2.7)	0
吐糞症	0	0	1 (6.7)	1 (2.7)	0
鼓腸	0	1 (7.1)	0	1 (2.7)	0
血便排泄	1 (12.5)	0	0	1 (2.7)	0
全身障害および投与局所様態	1 (12.5)	1 (7.1)	2 (13.3)	4 (10.8)	0
注射部位出血	0	0	2 (13.3)	2 (5.4)	0
注射部位不快感	1 (12.5)	0	0	1 (2.7)	0
注射部位血腫	0	0	1 (6.7)	1 (2.7)	0
注射部位疼痛	0	1 (7.1)	0	1 (2.7)	0
感染症および寄生虫症					
上気道感染	0	1 (7.1)	0	1 (2.7)	0
上気道感染	0	1 (7.1)	0	1 (2.7)	0
傷害、中毒および処置合併症					
消化管ストーマ合併症 ^{注2)}	0	1 (7.1)	1 (6.7)	2 (5.4)	0
処置後局所反応	0	0	1 (100.0)	1 (25.0)	0
処置後局所反応	0	1 (7.1)	0	1 (2.7)	0
臨床検査					
便潜血陽性	0	0	1 (6.7)	1 (2.7)	0
便潜血陽性	0	0	1 (6.7)	1 (2.7)	0
代謝および栄養障害					
過食	0	0	1 (6.7)	1 (2.7)	0
過食	0	0	1 (6.7)	1 (2.7)	0
筋骨格系および結合組織障害					
四肢痛	1 (12.5)	0	0	1 (2.7)	0
四肢痛	1 (12.5)	0	0	1 (2.7)	0
神経系障害					
頭痛	0	1 (7.1)	1 (6.7)	2 (5.4)	0
頭痛	0	1 (7.1)	1 (6.7)	2 (5.4)	0

MedDRA v12.0

例数 (%)

注1) テデュグルチド 0.0125mg/kg 群及び 0.025mg/kg 群は、本邦における承認用法及び用量外である。

注2) 割合は安全性解析対象集団におけるストーマ造設患者数に基づく。

重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は、いずれの群でも認められなかった。

(レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月)

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

⑦ SHP633-301 試験（海外第Ⅲ相臨床試験、海外データ）

目的	経静脈サポート（PS） ^{注1）} を必要とする小児の短腸症候群患者を対象に、テデュグルチド投与を24週間行い、安全性、有効性/薬力学（PD）及び薬物動態（PK）を評価する。
試験デザイン	無作為化、非盲検
試験の種類	海外第Ⅲ相臨床試験（コア試験）
対象	PSを必要とする修正月齢4ヵ月～12ヵ月までの乳児短腸症候群患者
例数	10例（テデュグルチド群5例、標準治療群5例） 安全性及び有効性/PD解析対象：10例 薬物動態：テデュグルチド群の5例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> (1) 体重が5kg以上で、スクリーニング時及びベースライン時の体重/身長比Zスコアが-2を超える者。 (2) 水分又はカロリー必要量の50%以上をPSで得る必要がある短腸症候群。 (3) スクリーニング前1ヵ月以上にわたりPSを安定して行っている者。すなわち、PS離脱の試みにもかかわらず、体重により標準化した非経口総水分量及びカロリー摂取量の変化が10%以下であることと定義された。中心静脈アクセスの中断、又は敗血症の治療等の事象による一時的な不安定性は許容する。 など
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> (1) テデュグルチドによる治療歴がある者。 (2) 嚢胞性線維症、微絨毛封入体病等の遺伝性疾患による腸管吸収不良の者。 (3) スクリーニング前のENに対する不耐性及びPSの低減不能の主要因子となる、偽性結腸閉塞又は持続的な重度の活動性腹壁破裂関連蠕動不全等の既知の重度蠕動不全症候群を有する者。（ENへの進展を制限すると予想される場合を重度と定義した） (4) 栄養チューブがない場合の経口嫌悪など、腸へのアクセスがないために経口又は経腸栄養を進めることができない者。 (5) 腸閉塞又は臨床的に問題となる腸管狭窄を有する者。 (6) 連続的な横断的腸形成若しくは広範囲の腸切除又は吻合術などの大規模な消化管手術が、スクリーニング前3ヵ月以内に実施又は試験期間中に計画された者。 (7) 不安定な心疾患を有する者。 (8) 推定糸球体濾過量50mL/min/1.73m²未満の腎機能障害を有する者。 (9) スクリーニング前1ヵ月以内又はスクリーニング中に、腸管不全の重篤な合併症（カテーテル関連血流感染、哺乳不耐による栄養中断、カテーテル関連血栓症、重度の体液又は電解質障害等）を3件以上有した者。 (10) がんの既往歴、若年性ポリポーシス、バックウィズ-ヴィーデマン症候群等の既知のがん素因症候群を有する者、又は早発性消化器癌（肝胆道癌、膵癌を含む）を発症した一親等血縁者を有する者。 (11) グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-2（GLP2）、インスリン様増殖因子-1、成長ホルモン、ソマトスタチン若しくはこれらの類似体又はグルタミンを併用する者。 (12) 治験薬を用いた臨床試験に参加してから3ヵ月以内又は半減期の5.5倍の期間以内のいずれか長い期間が経過していない者。など
投与方法・投与量及び投与期間	<p>本試験は、2～4週間のスクリーニング期間、24週間の投与期間及び4週間の追跡調査期間からなる試験である。</p> <p>ベースライン来院時（Week0）に、被験者をテデュグルチド群又は標準治療群に1：1で無作為に割り付けた。その際、小腸ストーマ（空腸末端ストーマ又は回腸ストーマなど）の有無により層別化した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・テデュグルチド群：テデュグルチド0.05mg/kgを1日1回、24週間皮下投与（全例0.95mg製剤を使用） ・標準治療群：標準治療を24週間実施

有効性評価項目	<p>有効性</p> <p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインからWeek 24（又は投与終了時）までのPS量（体重で標準化）20%以上の減少 <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインからWeek 24（又は投与終了時）までのPSカロリー量（体重で標準化）の20%以上の減少 ・Week 24までに経腸の自律性を獲得 ・経腸の自律性獲得までの期間 ・ベースラインから各来院までのPS量（体重で標準化）の変化量 ・ベースラインから各来院までのPSカロリー量（体重で標準化）の変化量 ・ベースラインから各来院までのEN量（体重で標準化）の変化量 ・ベースラインから各来院までのENカロリー（体重で標準化）の変化量 ・ベースラインからWeek 24（又は投与終了時）までのEN量（体重で標準化）20%以上の増量 ・ベースラインからWeek 24（又は投与終了時）までのENカロリー量（体重で標準化）20%以上の増量 <p>その他の有効性評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・天然グルカゴン様ペプチド-2（GLP-2） ・ベースラインから各来院までの1日あたりのPS施行時間（変化量及び変化率） ・ベースラインから各来院までの週間PS施行日数（変化量及び変化率） ・追跡調査期間中の中断基準（escape criteria） <p>※PS及びENの評価項目には患者日誌データ及び医師処方データを用いた。</p>
薬物動態評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿中テデュグルチド濃度
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・身体的検査 ・バイタルサイン（体温、心拍数、血圧を含む） ・体重、身長、頭囲及び体重／身長比Zスコア（修正月齢で補正） ・臨床検査安全性データ（生化学検査、血液学的検査） ・尿量 ・排便量（又は混合） ・抗テデュグルチド抗体
解析計画	<p>ITT集団と安全性解析対象集団は同一であった。</p> <p>10例（テデュグルチド群5例、標準治療群5例）</p> <p>連続変数については、被験者数、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最大値及び最小値等の記述統計量を用いて要約した。カテゴリ変数については、被験者数及び割合を要約した。</p> <p>有効性</p> <p>体重で標準化したPS量、PSカロリー量、EN量、ENカロリー量、1日あたりのPS施行時間及び週間PS施行日数を含む有効性／PDデータを、投与群別及び来院別に要約した。</p> <p>Week 24又は投与終了時において、PS量（体重で標準化）がベースラインから20%以上減少し、EN量及びENカロリー量（体重で標準化）が20%以上増加した被験者数及び割合投与群別に要約した。各予定来院時及び投与終了時に経腸の自律性を獲得した被験者数及び割合を投与群別に要約した。</p> <p>薬物動態</p> <p>「VII. 薬物動態に関する項目」参照</p> <p>安全性</p> <p>臨床検査値及びバイタルサインを含む安全性データを来院別に要約した。有害事象も要約した。記述統計量は、必要に応じて、定量的安全性データ及びベースラインからの変化について算出した。定性的安全性データについては、頻度を集計した。</p>

注1) 経静脈サポート（PS）は栄養素又は水分の静脈内補給と定義され、経静脈栄養（PN）及び経静脈栄養/補液（PN/IV）と同義。

a) 患者背景（安全性解析対象集団）

項目	カテゴリー	テデュグルチド群 (n=5)	標準治療群 (n=5)	全体 (n=10)
乳児の修正月齢 ^{注1)} (月) [平均値 (標準偏差)]		8.5 (3.09)	8.3 (2.65)	8.4 (2.71)
	4-6 カ月未満 [例数 (%)]	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (30.0)
	6-12 カ月 [例数 (%)]	3 (60.0)	4 (80.0)	7 (70.0)
乳児の実年齢 (月) [平均値 (標準偏差)]		10.0 (2.98)	10.3 (2.98)	10.1 (2.81)
性別 [例数 (%)]	男性	4 (80.0)	3 (60.0)	7 (70.0)
	女性	1 (20.0)	2 (40.0)	3 (30.0)
人種 [例数 (%)]	白人	4 (80.0)	4 (80.0)	8 (80.0)
	アジア人	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
民族	ヒスパニック又はラテン系	0	0	0
	上記以外	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)
身長 ^{注2)} の年齢Zスコア [平均値 (標準偏差)]		-0.56 (2.034)	0.11 (1.263)	-0.23 (1.635)
体重 ^{注2)} の年齢Zスコア [平均値 (標準偏差)]		-0.87 (1.681)	-0.58 (1.314)	-0.73 (1.431)
体重/身長比 ^{注2)} Zスコア [平均値 (標準偏差)]		-0.73 (1.288)	-0.75 (1.088)	-0.74 (1.124)
頭囲 ^{注2)} の年齢Zスコア [平均値 (標準偏差)]		n=4 0.78 (1.138)	n=5 -0.07 (1.681)	n=9 0.31 (1.450)

注1) 出産予定日を基準とした月齢：生まれた日からの月齢－早く生まれた月数

注2) Zスコアは、右の式により算出（乳児のZスコアは、補正された修正月齢に基づく）：(患者の測定値-基準母集団の平均値) ÷ 基準母集団の標準偏差値

短腸症候群の主な原因は腹壁破裂（テデュグルチド群 3 例、標準治療群 2 例）、壊死性腸炎（テデュグルチド群 1 例、標準治療群 2 例）及び腸管閉鎖（テデュグルチド群 1 例）及びその他（標準治療群 1 例）であった。残存小腸の長さの平均値（10 例中 9 例で手術により測定）は、テデュグルチド群で 23.4±10.69cm、標準治療群で 35.0±34.92cm、全体で 29.2±25.10cm であった。標準治療群の 1 例はストーマ（結腸ストーマ）を有していた。全ての被験者は結腸が残存しており、残存結腸の割合（平均値）は 65.6±23.37% であった。残存結腸の連続性が認められた被験者は 9 例（90.0%）であった。テデュグルチド群の 1 例は回盲弁を有していた。被験者 8 例が上部消化管/小腸造影検査（upper gastrointestinal series with small bowel follow-through）を受け、テデュグルチド群の 1 例に異常（小腸ループのやや拡張あり、造影剤クリアランス 24 時間）が報告された。

■有効性の結果（ITT 集団、患者日誌データ及び医師処方データ）

b) ベースラインから Week 24（又は投与終了時）までの PS 量（体重で標準化）20%以上の減少
【主要評価項目】

ベースラインから投与終了時まで PS 量が 20%以上減少した被験者数は、被験者日誌データに基づく、テデュグルチド群 3 例（60.0%）、標準治療群 1 例（20.0%）であり（標準治療群の 2 例はデータ欠落）、医師処方データに基づく、各投与群ともに 3 例（60.0%）であった。

c) ベースラインからの PS 量の変化【副次評価項目】

PS 量 (平均値±SD) は、被験者日誌に基づく、テデュグルチド群ではベースライン時 95.3±45.93mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-21.5±28.91mL/kg/日、その変化率 (平均値±SD) は-24.8±34.72%であった。標準治療群ではベースライン時 70.9±14.44mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-9.5±7.50mL/kg/日、その変化率 (平均値±SD) は-16.8±16.39%であった。

医師処方データに基づいた PS 量 (平均値±SD) は、テデュグルチド群ではベースライン時 94.0±45.03mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-22.9±26.94mL/kg/日、その変化率 (平均値±SD) は-27.3±33.52%であった。標準治療群ではベースライン時 67.7±13.65mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-14.9±12.32mL/kg/日、その変化率 (平均値±SD) は-22.4±17.20%であった。

d) ベースラインからの PS カロリー量の変化【副次評価項目】

ベースラインから投与終了時までに PS カロリー量が 20%以上減少した被験者数は、被験者日誌データに基づく、テデュグルチド群 3 例 (60.0%)、標準治療群 1 例 (20.0%) であり (標準治療群の 2 例はデータ欠落)、医師処方データに基づく、各投与群ともに 3 例 (60.0%) であった。

PS カロリー量 (平均値±SD) は、被験者日誌に基づく、テデュグルチド群ではベースライン時 67.3±11.50kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-16.1±17.55kcal/kg/日、その変化率 (平均値±SD) は-27.0±29.47%であった。標準治療群ではベースライン時 65.1±18.20kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-6.1±10.39kcal/kg/日、その変化率 (平均値±SD) は-13.7±21.87%であった。

医師処方データに基づいた PS カロリー量 (平均値±SD) は、テデュグルチド群ではベースライン時 66.3±14.96kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-15.3±17.84kcal/kg/日、その変化率 (平均値±SD) は-27.8±30.78%であった。標準治療群ではベースライン時 62.5±18.31kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-20.4±21.02kcal/kg/日、その変化率 (平均値±SD) は-38.9±39.89%であった。

e) PS からの完全離脱【副次評価項目】

経腸の自律性を獲得した被験者はいなかった。

f) EN 量のベースラインからの変化【副次評価項目】

ベースラインから投与終了時までに EN 量が 20%以上増加した被験者数は、被験者日誌データに基づく、テデュグルチド群では 2 例 (40.0%) であり、標準治療群では認められなかった (各投与群 3 例はデータ欠落)。

EN 量 (平均値±SD) は、被験者日誌に基づく、テデュグルチド群ではベースライン時 9.7±14.71mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は+16.1±18.68mL/kg/日、その変化率 (平均値±SD) は+273.2±246.78%であった。標準治療群ではベースライン時 33.6±20.76mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-15.3±31.50mL/kg/日、その変化率 (平均値±SD) は-44.3±78.85%であった。

ベースラインから投与終了時までに EN 量が 20%以上増加した被験者数は、医師処方データに基づく、テデュグルチド群では認められず、標準治療群 2 例 (40.0%) であった (テデュグルチド群 4 例及び標準治療群 1 例はデータ欠落)。

医師処方データに基づいた EN 量 (平均値±SD) は、テデュグルチド群ではベースライン時 7.8±15.63mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-1.3±2.56mL/kg/日、その

変化率 (平均値±SD) は-16.4 (-) %であった。標準治療群ではベースライン時 31.9±19.89mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は+2.3±22.23mL/kg/日、その変化率 (平均値±SD) は+14.8±69.83%であった。

g) EN カロリー量のベースラインからの変化【副次評価項目】

ベースラインから投与終了時まで EN カロリー量が 20%以上増加した被験者数は、被験者日誌データに基づくと、テデュグルチド群では 2 例 (40.0%) であり、標準治療群では認められなかった (各投与群 3 例はデータ欠落)。

EN カロリー量 (平均値±SD) は、被験者日誌に基づくと、テデュグルチド群ではベースライン時 6.5±9.86kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は+9.1±10.66kcal/kg/日、その変化率 (平均値±SD) は+207.1±153.16%であった。標準治療群ではベースライン時 25.5±18.30kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-9.4±21.40kcal/kg/日、その変化率 (平均値±SD) は-44.3±78.85%であった。

医師処方データに基づくと、ベースラインから投与終了時まで EN カロリー量が 20%以上増加した被験者数は、テデュグルチド群では認められず、標準治療群では 2 例 (40.0%) であった (テデュグルチド群 4 例及び標準治療群 1 例はデータ欠落)。

医師処方データに基づいた EN カロリー量 (平均値±SD) は、テデュグルチド群ではベースライン時 7.0±14.06kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-1.2±2.31kcal/kg/日、その変化率 (平均値±SD) は-16.4 (-) %であった。標準治療群ではベースライン時 24.7±19.17kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は+3.1±16.29kcal/kg/日、その変化率 (平均値±SD) は+24.2±78.12%であった。

h) 天然型 GLP-2【その他の有効性評価項目】

ベースライン時の天然型 GLP-2 測定ができたテデュグルチド群 4 例のうち、投与終了時の PS 量がベースラインから 20%以上減少した 3 例のベースラインの天然型 GLP-2 濃度 (平均値) は 180.7±38.55pg/mL であり、投与終了時の PS 量減少が 20%未満であった 1 例のベースラインの天然型 GLP-2 濃度 (平均値) は 75.0pg/mL であった。テデュグルチド群において、ベースラインの内因性 GLP-2 濃度が最も低い被験者は投与終了時の PS 減少量が相対的に小さかった。

i) 週間 PS 施行日数及び 1 日あたりの PS 施行時間のベースラインからの変化【その他の有効性評価項目】

PS 施行日数 (平均値±SD) は、被験者日誌に基づくと、テデュグルチド群ではベースライン時 6.7±0.45 日/週であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-1.9±2.01 日/週、その変化率 (平均値±SD) は-28.5±30.05%であった。標準治療群ではベースライン時 7.00±0.00 日/週であり、投与終了時までに変化 (平均値) は認められなかった。

医師処方データに基づいた PS 施行日数 (平均値±SD) は、テデュグルチド群ではベースライン時 6.6±0.89 日/週であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-1.8±1.79 日/週、その変化率 (平均値±SD) は-28.0±26.37%であった。標準治療群ではベースライン時 7.00±0.00 日/週であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-1.4±1.52 日/週、その変化率 (平均値±SD) は-20.0±21.67%であった。

1 日あたりの PS 施行時間 (平均値±SD) は、被験者日誌に基づくと、テデュグルチド群ではベースライン時 11.2±0.79 時間であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-3.1±3.31 時間、その変化率 (平均値±SD) は-28.9±30.61%であった。標準治療群ではベースライン時 13.0±1.47 時間であり、投与終了時までの変化量 (平均値±SD) は-0.3±0.63 時間、その変化率 (平均値±SD) は-1.9±4.59%であった。

医師処方データに基づいた1日あたりのPS施行時間(平均値±SD)は、テデュグルチド群ではベースライン時11.7±0.67時間であり、投与終了時までの変化量(平均値±SD)は-0.10±0.22時間、その変化率(平均値±SD)は-0.95±2.13%であった。標準治療群ではベースライン時12.6±1.34時間であり、投与終了時までの変化量(平均値±SD)は-0.60±0.89時間、その変化率(平均値±SD)は-4.3±6.39%であった。

■安全性(安全性解析対象集団)

治験責任医師により治験薬と関連ありとされた有害事象はテデュグルチド群で2例(20.0%)に9件発現した。うち8件は被験者1例に発現し(腹部膨満、胃腸音異常、嘔吐[5件]、及び便量増加)、また本被験者では治験薬と関連なしとされた胃腸関連の有害事象が複数発現した。これらの有害事象は間欠的で軽度から中等度と判断され、転帰はすべて回復であった。本被験者は、嘔吐(2件)、胃腸音異常、及び便量増加の事象のために、被験者の両親により治験薬の投与は中断され、再開されなかった(治験責任医師による安全性のための判断ではなかった)。残る1例では、Week 20に有害事象として報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加(152U/L、正常範囲6~34U/L)が認められた。本被験者のベースライン時のALT値は243U/Lであり、Week 24の最終来院時に示した88U/Lを含み試験期間中に間欠的なALT上昇が認められた。本有害事象は中等度と判断され、Week 24に回復した。治験薬に対する処置はされなかった。

■副作用発現状況

器官別大分類	テデュグルチド群		標準治療群		全体	
基本語	(N=5)		(N=5)		(N=10)	
副作用発現例数	2 (40.0)	9	0	0	2 (20.0)	9
胃腸障害	1 (20.0)	7	0	0	1 (10.0)	7
腹部膨満	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
胃腸音異常	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
嘔吐	1 (20.0)	5	0	0	1 (10.0)	5
臨床検査	2 (40.0)	2	0	0	2 (20.0)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
便量増加	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1

MedDRA ver21.0

例数(%)

(レバスティブ皮下注用0.95mg承認時資料:2022年9月)

2) 安全性試験

〈成人短腸症候群患者を対象とした第Ⅲ相長期継続投与試験〉

① SHP633-307 試験（国内第Ⅲ相長期継続投与試験）【中間解析】

目的	SHP633-306 試験を完了、又は TED-C14-004 試験に参加中の経静脈サポート (PS) ^{注1)} を必要とする成人の日本人短腸症候群患者を対象にテデュグルチドの長期継続投与試験を行い、安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検
試験の種類	国内第Ⅲ相長期継続投与試験 (SHP633-306 試験又は TED-C14-004 試験からの移行)
対象	SHP633-306 試験を完了、又は TED-C14-004 試験に参加中の PS を必要とする成人の日本人短腸症候群患者
例数	安全性解析対象集団: 11 例 (SHP633-306 試験完了の 4 例、TED-C14-004 試験参加中の 7 例)
主な選択基準	・ SHP633-306 試験を完了、又は TED-C14-004 試験の延長投与期間に参加した者
主な除外基準	設定なし
投与方法・投与量及び投与期間	全対象患者に対し、テデュグルチド 0.05mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した。テデュグルチドが製造販売される、患者が治験への参加を中止する、あるいは治験が中止されるまでの期間中、テデュグルチドを投与する (テデュグルチド総投与期間は、コア試験 SHP633-306 試験又は TED-C14-004 試験の投与期間を含む)。
有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 各来院時点の奏効を示した患者数 (奏効の定義は解析計画を参照) ・ 各来院時点の週間PS量のベースラインからの変化 (変化量及び変化率) ・ PSからの完全離脱の達成 (PSからの完全離脱の定義は解析計画を参照) ・ 各来院時点の週間PS施行日数のベースラインからの変化 (変化量及び変化率) ・ 各来院時点の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化 (変化量及び変化率) など ※ベースラインの設定は解析計画を参照 ※PS の評価項目には患者日誌データ又は医師処方データを用いた。
薬物動態評価項目	・ 血漿中テデュグルチド濃度
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象 ・ 心電図、バイタルサイン、安全性臨床検査データ、抗テデュグルチド抗体、48時間尿量、体重、BMIの変化、消化器検査結果の変化 など
解析計画	本長期継続投与試験におけるベースラインの設定は、コア試験 (SHP633-306試験又は TED-C14-004試験) のテデュグルチド投与開始時点とした (テデュグルチド総投与期間は、コア試験の投与期間を含む)。 有効性の解析は安全性解析対象集団を対象に行った。有効性評価項目の連続変数は記述統計量を用いて要約し、カテゴリー変数は患者数及び割合を要約した。奏効は、週間PS量がベースラインから20%以上減少することと定義した。PSからの完全離脱は、治験責任医師が試験終了時点でPSを処方せず、最終投与来院前2週間の患者日誌にPSの使用が記録されていない場合と定義した。 安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に行った。有害事象はMedDRA v21.0を使用してコード化し、各事象の発現頻度を集計した。 中間解析のデータカットオフは 2020 年 2 月 4 日とした。

注 1) 経静脈サポート (PS) は栄養素又は水分の静脈内補給と定義され、経静脈栄養 (PN) 及び経静脈栄養/補液 (PN/IV) と同義。

a) 安全性

副作用の発現頻度は、SHP633-306 試験から移行した患者群では 0% (0/4 例)、TED-C14-004 試験から移行した患者群では 14.3% (1/7 例、皮下出血 1 例) であった。

重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は、SHP633-306 試験から移行した患者群及び TED-C14-004 試験から移行した患者群のいずれにおいても認められなかった。

データカットオフ: 2020 年 2 月 4 日

b) 各来院時点の奏効を示した患者数（安全性解析対象集団、患者日誌データ）

【有効性評価項目】

各来院時点における奏効を示した患者数は以下のとおりであった。

SHP633-306 試験から移行した患者群では、12 ヶ月時点（総投与期間 12 ヶ月）において奏効を示した患者数は 4 例であった。

TED-C14-004 試験から移行した患者群では、54 ヶ月時点（総投与期間 54 ヶ月）において奏効を示した患者数は 7 例であった。

■各来院時点の奏効を示した患者数

来院時 ^{注1)} (テデュグルチド総投与期間)	SHP633-306試験からの移行患者群 (n=4)	TED-C14-004試験からの移行患者群 ^{注2)} (n=7)
	患者日誌データ (例数)	患者日誌データ (例数)
6 ヶ月時点 (6 ヶ月間)	4	—
12 ヶ月時点 (12 ヶ月間)	4	—
42 ヶ月時点 (42 ヶ月間)	0	7
48 ヶ月時点 (48 ヶ月間)	0	7
54 ヶ月時点 (54 ヶ月間)	0	7

注 1) 各来院時点は、コア試験（SHP633-306 試験又は TED-C14-004 試験）のテデュグルチド投与開始時点（ベースライン）からの期間とした。

注 2) 本試験における TED-C14-004 試験からの移行患者群では、テデュグルチド総投与期間 39 ヶ月以降の解析データが用いられている。

データカットオフ：2020 年 2 月 4 日

c) 各来院時点の週間 PS 量のベースラインからの変化量及び変化率（安全性解析対象集団、患者日誌データ）【有効性評価項目】

各来院時点の週間 PS 量のベースラインからの変化量及び変化率は以下のとおりであった。

SHP633-306 試験から移行した患者群では、12 ヶ月時点（総投与期間 12 ヶ月）の週間 PS 量のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は-7.3±6.47L/週、変化率（平均値±標準偏差）は-51.6±28.51%であった。

TED-C14-004 試験から移行した患者群では、54 ヶ月時点（総投与期間 54 ヶ月）の週間 PS 量のベースラインからの変化量は-8.9±4.31L/週、変化率は-59.4±29.29%であった。

■各来院時点の週間 PS 量のベースラインからの変化量及び変化率

来院時 ^{注1)} (テデュグルチド 総投与期間)	SHP633-306試験からの移行患者群 (n=4)			TED-C14-004試験からの移行患者群 ^{注3)} (n=7)		
	週間PS量 (L/週)	変化量 (L/週)	変化率 (%)	週間PS量 (L/週)	変化量 (L/週)	変化率 (%)
ベースライン	13.0 (5.53)	—	—	15.7 (8.70)	—	—
6 ヶ月時点 (6 ヶ月間)	—	-5.3 (2.58)	-41.6 (8.67)	—	—	—
12 ヶ月時点 (12 ヶ月間)	—	-7.3 (6.47)	-51.6 (28.51)	—	—	—
42 ヶ月時点 (42 ヶ月間)	—	—	—	—	-8.3 (5.56)	-53.8 (33.08)
48 ヶ月時点 (48 ヶ月間)	—	—	—	—	-8.7 (4.46)	-57.9 (30.09)
54 ヶ月時点 (54 ヶ月間)	—	—	—	—	-8.9 (4.31)	-59.4 (29.29)
最終来院時 ^{注2)}	—	-7.6 (6.95)	-53.0 (30.89)	—	-8.9 (4.31)	-59.4 (29.29)

平均値（標準偏差）

注 1) 各来院時点は、コア試験（SHP633-306 試験又は TED-C14-004 試験）のテデュグルチド投与開始時点（ベースライン）からの期間とした。

注 2) データカットオフ前の最終来院時。

注 3) 本試験における TED-C14-004 試験からの移行患者群では、テデュグルチド総投与期間 39 ヶ月以降の解析データが用いられている。

データカットオフ：2020 年 2 月 4 日

d) 各来院時点の週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量及び変化率

（安全性解析対象集団、患者日誌データ）【有効性評価項目】

各来院時点の週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量及び変化率は以下のとおりであった。

SHP633-306 試験から移行した患者群では、12 ヶ月時点（総投与期間 12 ヶ月）の週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は-1.4±1.38 日/週、変化率（平均値±標準偏差）は-19.6±19.67%であった。

TED-C14-004 試験から移行した患者群では、54 ヶ月時点（総投与期間 54 ヶ月）の週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量は-2.2±3.29 日/週、変化率は-31.6±46.99%であった。

■各来院時点の週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量及び変化率

来院時 ^{注1)} (テデュグルチド 総投与期間)	SHP633-306試験からの移行患者群 (n=4)			TED-C14-004試験からの移行患者群 ^{注3)} (n=7)		
	週間PS施行 日数 (日/週)	変化量 (日/週)	変化率 (%)	週間PS施行 日数 (日/週)	変化量 (日/週)	変化率 (%)
ベースライン	7.0 (0)	—	—	7.0 (0)	—	—
6 ヶ月時点 (6 ヶ月間)	—	-0.8 (1.50)	-10.7 (21.43)	—	—	—
12 ヶ月時点 (12 ヶ月間)	—	-1.4 (1.38)	-19.6 (19.67)	—	—	—
42 ヶ月時点 (42 ヶ月間)	—	—	—	—	-2.2 (3.29)	-31.6 (46.99)
48 ヶ月時点 (48 ヶ月間)	—	—	—	—	-2.1 (3.34)	-30.6 (47.69)
54 ヶ月時点 (54 ヶ月間)	—	—	—	—	-2.2 (3.29)	-31.6 (46.99)
最終来院時 ^{注2)}	—	-1.9 (2.25)	-26.8 (32.14)	—	-2.2 (3.29)	-31.6 (46.99)

平均値（標準偏差）

注 1) 各来院時点は、コア試験（SHP633-306 試験又は TED-C14-004 試験）のテデュグルチド投与開始時点（ベースライン）からの期間とした。

注 2) データカットオフ前の最終来院時。

注 3) 本試験における TED-C14-004 試験からの移行患者群では、テデュグルチド総投与期間 39 ヶ月以降の解析データが用いられている。

データカットオフ：2020 年 2 月 4 日

e) PS からの完全離脱の達成【有効性評価項目】

SHP633-306 試験から移行した患者群では、本長期継続投与試験期間中に PS からの完全離脱を達成した患者は認められなかった^{注1)}。

TED-C14-004 試験から移行した患者群では 2/7 例が本長期継続投与試験の登録時点で PS からの完全離脱を達成しており、データカットオフ時点まで離脱状態を維持していた。

注 1) SHP633-306 試験から移行した患者 4 例の中で、データカットオフ時点では PS 処方がなく、患者日誌データにおいて、総投与期間 14 ヶ月の来院前 2 週間に 1 週あたり 2 日間 0.5L の PS を受け、総投与期間 14 ヶ月の来院後 7 日間は PS を受けていない患者が 1 例みられた。

データカットオフ：2020 年 2 月 4 日

f) 各来院時点の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化量及び変化率

(安全性解析対象集団)【有効性評価項目、参考情報】

各来院時点の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化量及び変化率は以下のとおりであった。

SHP633-306 試験から移行した患者群では、12 ヶ月時点（総投与期間 12 ヶ月）の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は $13.0 \pm 5.57 \mu\text{mol/L}$ 、変化率（平均値±標準偏差）は $79.1 \pm 33.49\%$ であった。

TED-C14-004 試験から移行した患者群では、54 ヶ月時点（総投与期間 54 ヶ月）の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化量は $30.3 \pm 6.79 \mu\text{mol/L}$ 、変化率は $191.2 \pm 83.12\%$ であった。

■各来院時点の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化量及び変化率

来院時 ^{注1)} (テデュグルチド 総投与期間)	SHP633-306試験からの移行患者群 (n=4)			TED-C14-004試験からの移行患者群 ^{注3)} (n=7)		
	血漿中 シトルリン濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	変化量 ($\mu\text{mol/L}$)	変化率 (%)	血漿中 シトルリン濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	変化量 ($\mu\text{mol/L}$)	変化率 (%)
ベースライン	19.5 (11.80)	—	—	18.8 (8.09)	—	—
12 ヶ月時点 (12 ヶ月間)	—	13.0 (5.57)	79.1 (33.49)	—	—	—
42 ヶ月時点 (42 ヶ月間)	—	—	—	—	34.3 (13.36)	204.0 (55.32)
48 ヶ月時点 (48 ヶ月間)	—	—	—	—	50.7 (13.58)	315.2 (124.02)
54 ヶ月時点 (54 ヶ月間)	—	—	—	—	30.3 (6.79)	191.2 (83.12)
最終来院時 ^{注2)}	—	13.0 (5.57)	79.1 (33.49)	—	19.2 (18.85)	103.6 (88.70)

平均値 (標準偏差)

注 1) 各来院時点は、コア試験 (SHP633-306 試験又は TED-C14-004 試験) のテデュグルチド投与開始時点 (ベースライン) からの期間とした。

注 2) データカットオフ前の最終来院時。

注 3) 本試験における TED-C14-004 試験からの移行患者群では、テデュグルチド総投与期間 39 ヶ月以降の解析データが用いられている。

【シトルリン濃度】腸細胞量のバイオマーカー

データカットオフ：2020 年 2 月 4 日

(レベスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月)

② CL0600-021 試験：STEPS-2（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、海外データ）¹¹⁾

目的	テデュグルチド 24 週間投与を検討した CL0600-020 試験（コア試験）を完了、同試験に参加、又は参加に適格とされた経静脈サポート（PS） ^{注1)} を必要とする成人の短腸症候群患者を対象にテデュグルチド長期継続投与を行い、安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	国際共同、多施設、非盲検
試験の種類	国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験（CL0600-020 試験からの移行）
対象	CL0600-020 試験を完了、参加、又は参加に適格とされた PS を必要とする成人の短腸症候群患者
例数	ITT集団及び安全性解析対象集団：88例 <ul style="list-style-type: none"> ・ NT→TED群（12例）：CL0600-020試験（コア試験）でスクリーニングの対象とされたが無作為割付されなかったために、コア試験において治験薬（プラセボ又はテデュグルチド）未投与（NT）で、本長期継続投与試験においてテデュグルチド投与（TED）を受けた患者 ・ PBO→TED群（39例）：コア試験においてプラセボ投与（PBO）を受け、本長期継続投与試験においてテデュグルチド投与（TED）を受けた患者 ・ TED→TED群（37例）：コア試験及び本長期継続投与試験の両方でテデュグルチド投与（TED）を受けた患者
主な選択基準	CL0600-020 試験の完了時、本試験への参加の可能性を確認するために患者のレビューを行った。 以下の基準を全て満たした患者は本試験に参加できるものとした。 <ul style="list-style-type: none"> ・ CL0600-020 試験において 24 週間の投与を完了した者。又は、治験責任医師及び治験依頼者の判断に基づき、治験薬と関連のない有害事象により投与の早期中止が必要となった者。又は、約 86 例の無作為割付終了後、CL0600-020 試験のステージ 1（最適化/安定化）を問題なく終了した者（すなわち、無作為割付に適格） ・ CL0600-021 試験の試験関連手順を実行する前に、参加のための同意説明文書に署名し日付を記載した者
主な除外基準	設定なし
投与方法・投与量及び投与期間	CL0600-020 試験（コア試験）におけるプラセボ又はテデュグルチド投与の有無にかかわらず、本長期継続投与試験では全対象患者（NT→TED群、PBO→TED群、TED→TED群）に対しテデュグルチド 0.05mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した。投与期間は最長 2 年間とした（コア試験でのテデュグルチド曝露期間も含めた本試験におけるテデュグルチド総投与期間は、NT→TED群及び PBO→TED群では最長 24 ヶ月、TED→TED群では最長 30 ヶ月）。
有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 各来院時点の週間PS量のベースラインからの変化（変化量及び変化率） ・ 各来院時点の奏効を示した患者割合（奏効の定義は解析計画を参照） ・ 各来院時点の週間PS量がベースラインから20%以上、50%以上、75%以上及び100%減少した患者数及び患者割合 ・ 奏効の持続期間（来院回数）が0回、1回、2回、3回以上であった患者割合（奏効の持続期間の定義は解析計画を参照） ・ PSからの完全離脱の達成及び離脱時期（PSからの完全離脱の定義は解析計画を参照） ・ 24ヶ月時点の週間PS施行日数の変化（変化量） ・ 各来院時点の週間PS施行日数が1日/週以上、2日/週以上、3日/週以上減少した患者割合 など ※PS の評価項目には患者日誌データを用いた。
探索的評価項目	・ 各来院時点の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化（変化量） など
薬物動態評価項目	・ 血漿中テデュグルチド濃度
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象 ・ 臨床検査安全性データ、12誘導心電図、バイタルサイン、体重、BMI、身体所見、48時間尿量及び48時間経口水分摂取量、抗テデュグルチド抗体、抗大腸菌タンパク質抗体、試験終了時の大腸内視鏡検査、テデュグルチドの血漿中濃度 など
解析計画	ベースラインの設定は、CL0600-020試験（コア試験）においてテデュグルチド投与を受けたTED→TED群の場合は、コア試験のテデュグルチド初回投与時点とした。コア試験においてプラセボ投与を受けたPBO→TED群、又は治験薬の投与を何も行っていないNT→TED群の場合は、本長期継続投与試験のテデュグルチド投与開始前の最終来院時点をベースラインとした。 有効性の解析はITT集団を対象に行った。有効性評価項目の連続変数は記述統計量を用いて要約し、カテゴリ変数は患者数及び割合を要約した。奏効は、患者日誌データに基づく週間PS量がベースラインから20%以上減少することと定義した。奏効の持続期間は、最終投与来院の時点で奏効が認められ、かつそれ以前の連続する来院時においても奏効が認められた場合に、奏効が連続して観察された来院の回数に基づくものとした。

解析計画 (つづき)	PS からの完全離脱は、最終来院までに治験責任医師により PS が処方されなくなった、又は患者日誌データに基づき最終投与来院時に PS を使用していなかった場合と定義した。安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に行った。有害事象は MedDRA v12.0 を使用してコード化し、各事象の発現頻度を集計した。
---------------	--

注1) 経静脈サポート (PS) は栄養素又は水分の静脈内補給と定義され、経静脈栄養 (PN) 及び経静脈栄養/補液 (PN/IV) と同義。

a) 安全性 (安全性解析対象集団)

副作用の発現頻度は、NT→TED 群及び PBO→TED 群合わせて 60.8% (31/51 例)、TED→TED 群では 40.5% (15/37 例) であった。このうち、主な副作用 (合計の 2%以上に発現) は以下のとおりであった。

■ 副作用発現状況 (合計の 2%以上に発現)

器官別大分類 基本語	NT→TED 群及び PBO→TED 群 (n=51)	TED→TED 群 (n=37 例)	合計 (n=88)
副作用発現例数	31 (60.8)	15 (40.5)	46 (52.3)
胃腸障害	24 (47.1)	8 (21.6)	32 (36.4)
腹痛	14 (27.5)	3 (8.1)	17 (19.3)
悪心	7 (13.7)	1 (2.7)	8 (9.1)
腹部膨満	4 (7.8)	3 (8.1)	7 (8.0)
鼓腸	3 (5.9)	1 (2.7)	4 (4.5)
嘔吐	3 (5.9)	1 (2.7)	4 (4.5)
上腹部痛	1 (2.0)	1 (2.7)	2 (2.3)
異常便	2 (3.9)	0	2 (2.3)
結腸ポリープ	2 (3.9)	0	2 (2.3)
下痢	2 (3.9)	0	2 (2.3)
腸閉塞	2 (3.9)	0	2 (2.3)
全身障害および投与局所様態	7 (13.7)	3 (8.1)	10 (11.4)
注射部位紅斑	2 (3.9)	1 (2.7)	3 (3.4)
注射部位腫脹	3 (5.9)	0	3 (3.4)
無力症	1 (2.0)	1 (2.7)	2 (2.3)
注射部位血腫	1 (2.0)	1 (2.7)	2 (2.3)
注射部位そう痒感	2 (3.9)	0	2 (2.3)
注射部位発疹	2 (3.9)	0	2 (2.3)
末梢性浮腫	2 (3.9)	0	2 (2.3)
肝胆道系障害	2 (3.9)	0	2 (2.3)
門脈圧亢進症	2 (3.9)	0	2 (2.3)
傷害、中毒および処置合併症	8 (15.7)	3 (8.1)	11 (12.5)
消化管ストーマ合併症 ^{注1)}	8 (42.1)	2 (11.8)	10 (27.8)
代謝および栄養障害	3 (5.9)	3 (8.1)	6 (6.8)
体液貯留	1 (2.0)	2 (5.4)	3 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	4 (7.8)	0	4 (4.5)
背部痛	2 (3.9)	0	2 (2.3)

MedDRA v12.0

例数 (%)

注1) 割合はストーマ造設患者数に基づく (NT→TED 群及び PBO→TED 群 n=19、TED→TED 群 n=17、合計 n=36)。

重篤な副作用は、NT→TED 群及び PBO→TED 群合わせて 4 例 (注射部位血腫、転移性新生物、消化管ストーマ合併症が各 1 例、胆嚢炎、腸閉塞、消化管ストーマ合併症及び門脈圧亢進症を発現した 1 例)、TED→TED 群の 5 例 (上腹部痛、腹痛、血中ビリルビン増加、高血圧、クローン病が各 1 例) に認められた。

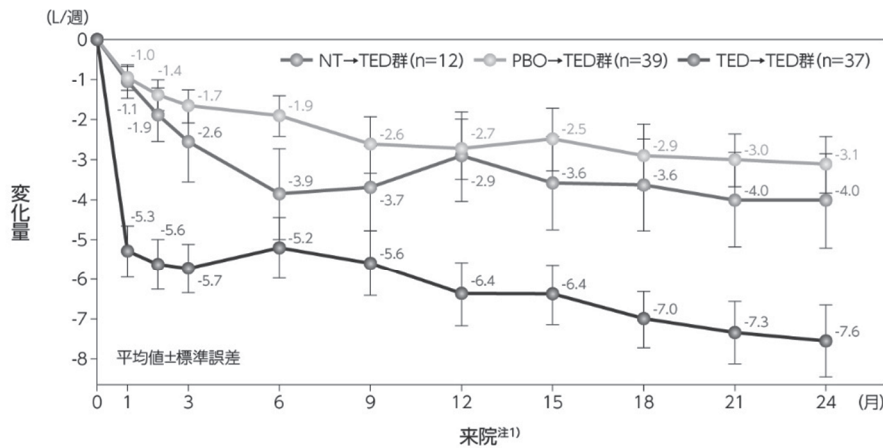
投与中止に至った副作用は、NT→TED 群及び PBO→TED 群合わせて 9 例 (腹痛 3 例、消化管ストーマ合併症 2 例、末梢性浮腫、転移性新生物が各 1 例、電解質失調、無力症及び悪液質を発現した 1 例、消化管ストーマ合併症、腹痛、腸閉塞及び悪心を発現した 1 例)、TED→TED 群の 2 例 (体重減少及びクローン病 1 例) に認められた。

死亡に至った副作用は、NT→TED 群の 1 例 (転移性新生物 1 例) に認められた。

b) 各来院時点の週間PS量のベースラインからの変化量及び変化率の推移 (ITT 集団、患者日誌データ) 【有効性評価項目】

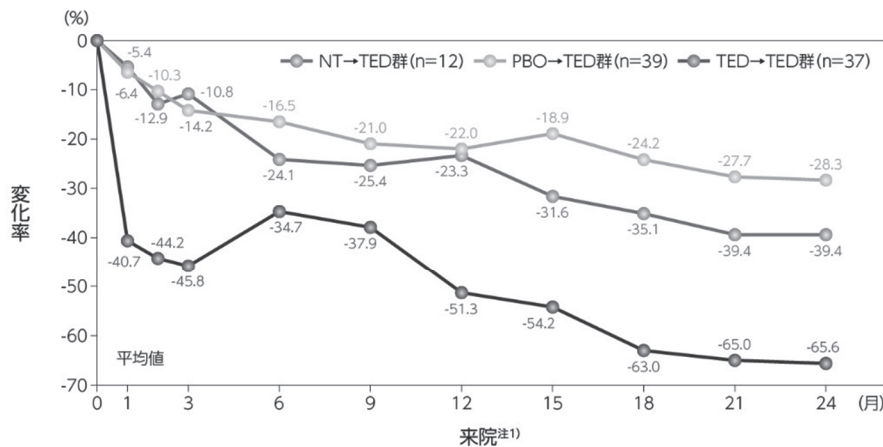
各来院時点の週間PS量のベースラインからの変化量及び変化率の推移は以下のとおりであった。24 ヶ月時点^{注1)}のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、NT→TED 群では-4.0±2.91L/週、PBO→TED 群では-3.1±3.88L/週、TED→TED 群では-7.6±4.93L/週、24 ヶ月時点のベースラインからの変化率 (平均値±標準偏差) はそれぞれ-39.4±36.50%、-28.3±35.17%及び-65.6±33.61%であった。

■各来院時点の週間PS量のベースラインからの変化量の推移



NT→TED群 (n)	12	11	10	10	6	7	6	6	6	6	6
PBO→TED群 (n)	39	37	36	35	35	34	33	31	30	29	29
TED→TED群 (n)	37	37	37	36	36	34	33	33	32	32	30

■各来院時点の週間PS量のベースラインからの変化率の推移



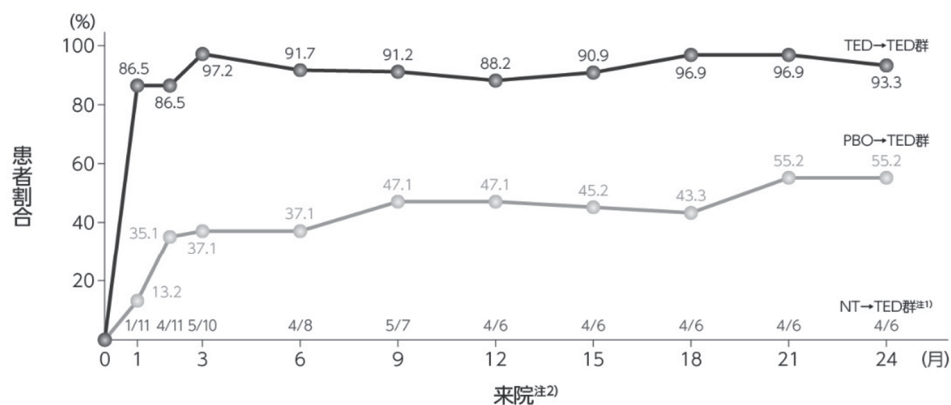
NT→TED群 (n)	12	11	10	10	6	7	6	6	6	6	6
PBO→TED群 (n)	39	37	36	35	35	34	33	31	30	29	29
TED→TED群 (n)	37	37	37	36	36	34	33	33	32	32	30

注 1) 本長期継続投与試験開始後の来院タイミングを示す (テデュグルチド総投与期間は、NT→TED 群及び PBO→TED 群では最長 24 ヶ月、TED→TED 群では最長 30 ヶ月)。

c) 各来院時点の奏効を示した患者割合の推移 (ITT 集団、患者日誌データ) 【有効性評価項目】

各来院時点における奏効を示した患者割合の推移は以下のとおりであった。24 ヶ月時点^{注1)}において奏効を示した患者割合は、NT→TED 群では 4/6 例、PBO→TED 群では 55.2%、TED→TED 群では 93.3%であった。

■各来院時点の奏効を示した患者割合の推移



NT→TED群(n)	12	11	11	10	8	7	6	6	6	6	6
PBO→TED群(n)	39	38	37	35	35	34	34	31	30	29	29
TED→TED群(n)	37	37	37	36	36	34	34	33	32	32	30

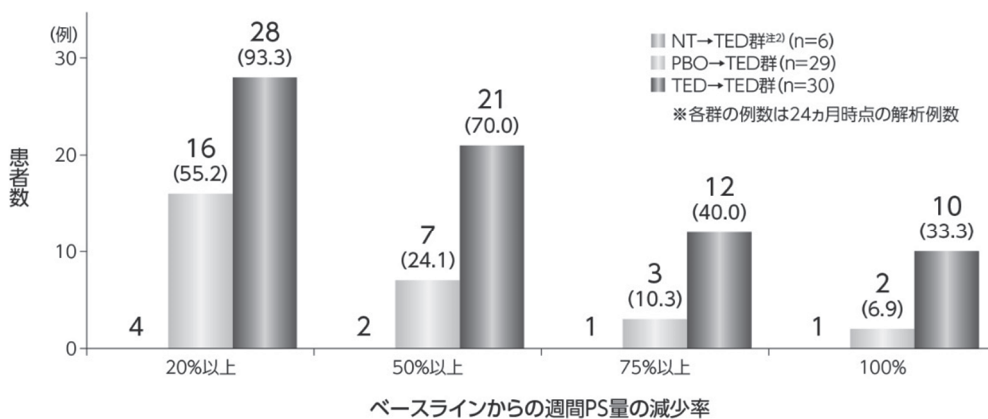
注 1) NT→TED 群は、6 ヶ月時点以降の症例数が 10 例未満であるためグラフ化を行わず患者割合の例数のみを記載。

注 2) 本長期継続投与試験開始後の来院タイミングを示す（テデュグルチド総投与期間は、NT→TED 群及び PBO→TED 群では最長 24 ヶ月、TED→TED 群では最長 30 ヶ月）。

d) 24 ヶ月時点の週間 PS 量がベースラインから 20%以上、50%以上、75%以上及び 100%減少した患者数（ITT 集団、患者日誌データ）【有効性評価項目】

24 ヶ月時点^{注 1)}において週間 PS 量がベースラインから 20%以上、50%以上、75%以上及び 100%減少した患者数は以下のとおりであった。

■24 ヶ月時点^{注 1)}の週間 PS 量がベースラインから 20%以上、50%以上、75%以上及び 100%減少した患者数



括弧内の数値は週間 PS 量が減少した患者割合 (%)

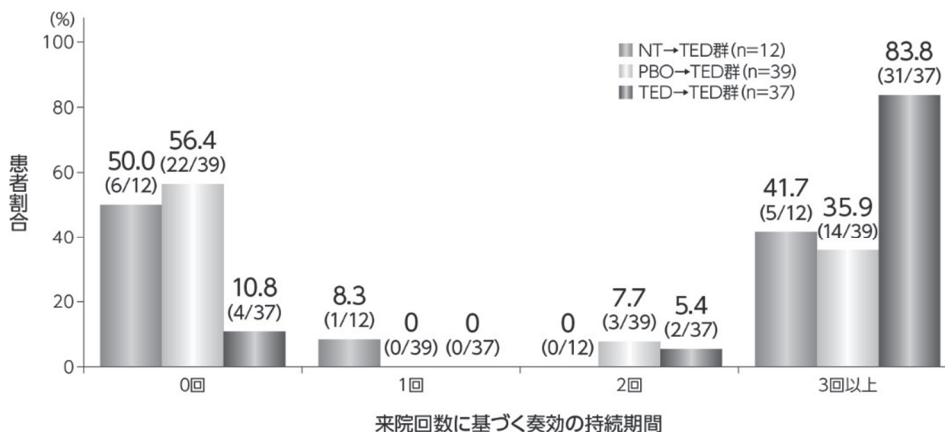
注 1) 本長期継続投与試験開始後の来院タイミングを示す（テデュグルチド総投与期間は NT→TED 群及び PBO→TED 群では 24 ヶ月、TED→TED 群では 30 ヶ月）。

注 2) NT→TED 群は、症例数が 10 例未満であるためグラフ化を行わず例数のみを記載。

e) 奏効の持続期間（来院回数）が0回、1回、2回、3回以上であった患者割合
 (ITT 集団、患者日誌データ)【有効性評価項目】

来院回数に基づく奏効の持続期間が0回、1回、2回、3回以上であった患者割合は、以下のとおりであった。奏効の持続期間が来院回数3回以上であった患者割合は、NT→TED 群では41.7% (5/12 例)、PBO→TED 群では35.9% (14/39 例)、TED→TED 群では83.8% (31/37 例) であった。

■ 奏効の持続期間（来院回数）が0回、1回、2回、3回以上であった患者割合



括弧内の数値は例数で示した患者割合

※3 ヶ月より前の予定来院は解析から除外した（予定来院は全て3 ヶ月間隔）。

【奏効の持続期間】最終投与の来院時点で奏効だった例において、それまでの期間中に連続して奏効が認められた来院回数に基づいて奏効の持続期間を評価した（例：最終投与の来院時点で奏効が認められ、その直前の来院時に奏効が認められなければ「1回」、その直前の1回の来院で奏効が認められれば「2回」と評価）。

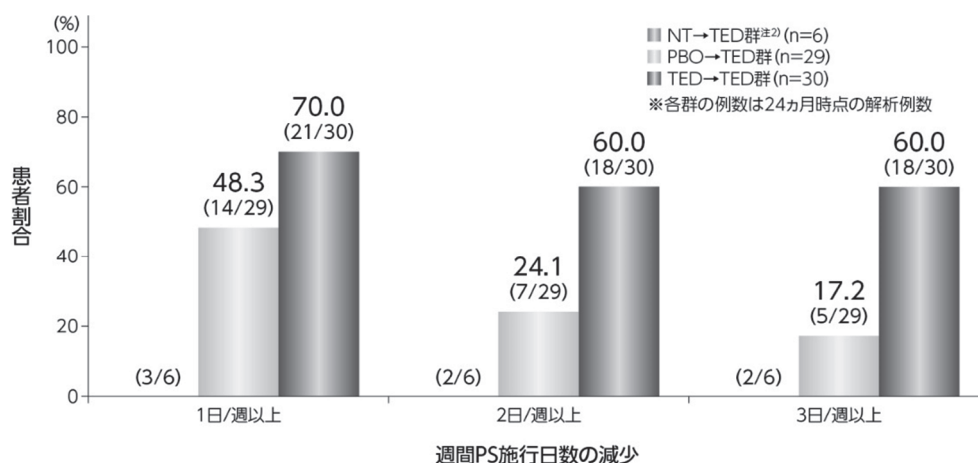
f) 最終投与時点におけるPSからの完全離脱の達成及び離脱時期 (ITT 集団)【有効性評価項目】

最終投与時点におけるPSからの完全離脱を達成した患者割合は、NT→TED 群では8.3% (1/12 例)、PBO→TED 群では5.1% (2/39 例)、TED→TED 群では27.0% (10/37 例) であった。PS 離脱後初来院時点におけるこれら患者のテデュグルチド投与期間は、NT→TED 群では551日間、PBO→TED 群では629日間及び544日間、TED→TED 群では196～889日間であった。

g) 24 ヶ月時点の週間PS 施行日数が1日/週以上、2日/週以上、3日/週以上減少した患者割合
 (ITT 集団、患者日誌データ)【有効性評価項目】

24 ヶ月時点^{注1)}において週間PS 施行日数が1日/週以上、2日/週以上、3日/週以上減少した患者割合は以下のとおりであった。3日/週以上減少した患者割合は、NT→TED 群では2/6 例、PBO→TED 群では17.2% (5/29 例)、TED→TED 群では60.0% (18/30 例) であった。

■ 4 ヶ月時点^{注1)}の週間PS施行日数が1日/週以上、2日/週以上、3日/週以上減少した患者割合



注1) 本長期継続投与試験開始後の来院タイミングを示す(テデュグルチド総投与期間はNT→TED群及びPBO→TED群では24ヵ月、TED→TED群では30ヵ月)。

注2) NT→TED群は、症例数が10例未満であるためグラフ化を行わず例数のみを記載。

h) 24 ヶ月時点の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化量【探索的評価項目、参考情報】

24 ヶ月時点^{注1)}の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、NT→TED群では $2.1 \pm 10.31 \mu\text{mol/L}$ 、PBO→TED群では $9.2 \pm 18.23 \mu\text{mol/L}$ 、TED→TED群では $14.3 \pm 16.68 \mu\text{mol/L}$ であった。

注1) 本長期継続投与試験開始後の来院タイミングを示す(テデュグルチド総投与期間はNT→TED群及びPBO→TED群では24ヵ月、TED→TED群では30ヵ月)。

注2) NT→TED群は、症例数が10例未満であるためグラフ化を行わず例数のみを記載。

【シトルリン濃度】腸細胞量のバイオマーカー

(レバスティブ皮下注用3.8mg承認時資料:2021年6月)

③ CL0600-005 試験（国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験、海外データ）

目的	24 週間のテデュグルチド投与を検討した CL0600-004 試験（コア試験）を完了し、経静脈サポート（PS） ^{注1)} を必要とする成人の短腸症候群患者を対象にテデュグルチド長期継続投与を行い、安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、並行群間
試験の種類	国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験（CL0600-004 試験からの移行）
対象	CL0600-004 試験を完了した PS を必要とする成人の短腸症候群患者
例数	ITT集団：65例 【6カ月実薬群】 ・プラセボ→0.05mg/kg群（6例）：CL0600-004試験（コア試験）でプラセボ投与を受け、本長期継続投与試験でテデュグルチド0.05mg/kg投与を受けた患者 ・プラセボ→0.10mg/kg群 ^{注2)} （7例）：コア試験でプラセボ投与を受け、本長期継続投与試験でテデュグルチド0.10mg/kg投与を受けた患者 【1年実薬群】 ・0.05→0.05mg/kg群（25例）：コア試験及び本長期継続投与試験の両方でテデュグルチド0.05mg/kg投与を受けた患者 ・0.10→0.10mg/kg群 ^{注2)} （27例）：コア試験及び本長期継続投与試験の両方でテデュグルチド0.10mg/kg投与を受けた患者
主な選択基準	24 週間の CL0600-004 試験（コア試験）を完了した PS を必要とする成人の短腸症候群患者
主な除外基準	設定なし
投与方法・投与量及び投与期間	CL0600-004 試験（コア試験）でプラセボの投与を受けた患者は、本長期継続投与試験でテデュグルチドの 0.05mg/kg 投与又は 0.10mg/kg 投与を受ける群（プラセボ→0.05mg/kg 群、プラセボ→0.10mg/kg 群 ^{注2)} ）に無作為割付された。コア試験でテデュグルチドの投与を受けた患者は、本試験でも同用量のテデュグルチドを継続投与した（0.05→0.05mg/kg 群、0.10→0.10mg/kg 群 ^{注2)} ）。 本長期継続投与試験でのテデュグルチド投与は以下のとおりである。 ・プラセボ→0.05mg/kg 群及び 0.05→0.05mg/kg 群： テデュグルチド 0.05mg/kg を 1 日 1 回、28 週間皮下投与した。 ・プラセボ→0.10mg/kg 群及び 0.10→0.10mg/kg 群 ^{注2)} ： テデュグルチド 0.10mg/kg を 1 日 1 回、28 週間皮下投与した。 コア試験から通算したテデュグルチドの投与期間は、プラセボ→0.05mg/kg 群とプラセボ→0.10mg/kg 群 ^{注2)} は 28 週間（6 カ月実薬群）、0.05→0.05mg/kg 群と 0.10→0.10mg/kg 群 ^{注2)} は 52 週間（1 年実薬群）であった。
有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・CL0600-004試験（コア試験）のレスポンドーかつCL0600-005（本長期継続投与試験）の 28週時点で奏効を示した患者割合（レスポンドー及び奏効の定義は解析計画を参照） ・28週時点の奏効を示した患者割合（奏効の定義は解析計画を参照） ・28週時点の週間PS量のベースラインからの変化（変化量） ・PSからの完全離脱の達成（PSからの完全離脱の定義は解析計画を参照） ・28週時点の週間PS施行日数がベースラインから1日以上減少した患者数及び患者割合 ・28週時点のIVカテーテルアクセスの必要性がベースラインから減少した患者割合 ・28週時点の週間PSカロリー量のベースラインからの変化（変化量） ・28週時点の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化（変化量） など
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・48時間経口水分摂取量、48時間尿量、IVカテーテル合併症の発現した患者数及び患者割合、IVカテーテル合併症の件数、12誘導心電図、体重 など

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

解析計画	<p>CL0600-004試験（コア試験）の盲検解除を避けるため、テデュグルチド各群への割付はコア試験の無作為割付の段階で盲検下にて行い、割付結果は本長期継続投与試験の終了まで伏せることとした。本長期継続投与試験のベースラインの設定は、6ヵ月実薬群はコア試験の投与終了時点のデータをベースラインとし、1年実薬群ではコア試験のベースラインのデータを基準とした。</p> <p>有効性の解析はITT集団を対象に行った。有効性評価項目の連続変数は記述統計量を用いて要約し、カテゴリー変数は患者数及び割合を要約した。奏効は、週間PS量がベースラインから20%以上減少することと定義した。コア試験のレスポンド率は、同試験の20週及び24週の両時点で奏効が認められた患者と定義した。PSからの完全離脱は、最終来院までに治験責任医師によりPSが処方されなくなった、又は患者日誌データに基づき最終投与来院時にPSを使用していなかった場合と定義した。</p> <p>投与群間での奏効の割合の比較には、Pearsonのχ^2検定を用いた。投与群間での連続変数の比較には、一元配置分散分析（one-way ANOVA）を用い、共変量又はベースラインカテゴリー変数の調整は行わなかった。投与群内におけるベースラインからの変化量については、対応のあるt検定を用いて有意差を評価した。</p> <p>安全性の解析はITT集団を対象に行った。有害事象はMedDRA v7.0を使用してコード化し、各事象の発現頻度を集計した。</p>
------	---

注1) 経静脈サポート (PS) は栄養素又は水分の静脈内補給と定義され、経静脈栄養 (PN) 及び経静脈栄養/補液 (PN/IV) と同義。

注2) プラセボ→0.10mg/kg 群及び 0.10→0.10mg/kg 群は、本邦における承認用法及び用量外であるため、患者背景及び有効性の成績から除外した。

a) 安全性 (ITT 集団)

副作用の発現頻度は、6ヵ月実薬群のプラセボ→0.05mg/kg 群では 66.7% (4/6 例)、プラセボ→0.10mg/kg 群では 57.1% (4/7 例)、1年実薬群の 0.05→0.05mg/kg 群では 24.0% (6/25 例)、0.10→0.10mg/kg 群では 40.7% (11/27 例) であった。このうち、主な副作用（合計で3例以上に認められた副作用）は以下のとおりであった。

■副作用発現状況（合計で3例以上に認められた副作用）

器官別大分類 基本語	6ヵ月実薬群		1年実薬群		合計 (n=65)
	プラセボ→ 0.05mg/kg 群 (n=6)	プラセボ→ 0.10mg/kg 群 (n=7)	0.05→ 0.05mg/kg 群 (n=25)	0.10→ 0.10mg/kg 群 (n=27)	
副作用発現例数	4 (66.7)	4 (57.1)	6 (24.0)	11 (40.7)	25 (38.5)
胃腸障害	1 (16.7)	0	4 (16.0)	5 (18.5)	10 (15.4)
腹痛	0	0	2 (8.0)	2 (7.4)	4 (6.2)
全身障害および投与局 所様態	2 (33.3)	3 (42.9)	1 (4.0)	3 (11.1)	9 (13.8)
注射部位紅斑	0	2 (28.6)	0	1 (3.7)	3 (4.6)
障害、中毒および処置 合併症	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (8.0)	7 (7.4)	6 (9.2)
腸管ストーマ合併症	0	1 (14.3)	2 (8.0)	1 (3.7)	4 (6.2)

MedDRA v7.0

例数 (%)

重篤な副作用は、1年実薬群である 0.05→0.05mg/kg 群の1例（腸管閉塞1例）に認められた。投与中止に至った副作用は、1年実薬群である 0.05→0.05mg/kg 群の1例〔炎症性腸疾患 (IBD) 1例〕、0.10→0.10mg/kg 群の3例（腹痛1例、嘔吐及び腹痛を発現した1例、嘔吐及び悪心を発現した1例）に認められた。

死亡に至った副作用は、いずれの群でも認められなかった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

b) CL0600-004 試験のレスポンドーかつ CL0600-005 試験の 28 週時点で奏効を示した患者割合 (ITT 集団) 【有効性評価項目】

CL0600-004 試験 (コア試験) のレスポンドーであり、かつ CL0600-005 試験 (本長期継続投与試験) の 28 週時点でも引き続き奏効を示した患者割合は、1 年実薬群の 0.05→0.05mg/kg 群では 12/16 例 (75.0%) であった。

c) 28 週時点の奏効を示した患者割合 (ITT 集団) 【有効性評価項目】

28 週時点において奏効を示した患者割合は、6 ヶ月実薬群のプラセボ→0.05mg/kg 群では 5/6 例、1 年実薬群の 0.05→0.05mg/kg 群では 17/25 例 (68.0%) であった。

d) PS からの完全離脱の達成 (ITT 集団) 【有効性評価項目】

1 年実薬群における 0.05→0.05mg/kg 群の 1 例が、52 週間のテデュグルチド投与後 (コア試験での 24 週間を含む)、PS からの完全離脱を達成した。

e) 28 週時点の週間 PS 施行日数がベースラインから 1 日以上減少した患者数 (ITT 集団) 【有効性評価項目】

28 週時点において週間 PS 施行日数がベースラインから 1 日以上減少した患者数は、6 ヶ月実薬群のプラセボ→0.05mg/kg 群では 4/6 例、1 年実薬群の 0.05→0.05mg/kg 群では 17/25 例 (68.0%) であった。

f) 28 週時点の IV カテーテルアクセスの必要性がベースラインから減少した患者割合 (ITT 集団) 【有効性評価項目】

28 週時点において IV カテーテルアクセスの必要性がベースラインから減少した患者割合は、1 年実薬群の 0.05→0.05mg/kg 群では 12/25 例 (48.0%) であった。

【ベースラインの設定】6 ヶ月実薬群は CL0600-004 試験 (コア試験) の投与終了時点のデータ、1 年実薬群ではコア試験のベースラインのデータを基準とした。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

g) 28 週時点の週間 PS カロリー量のベースラインからの変化量 (ITT 集団) 【有効性評価項目】
 28 週時点の週間 PS カロリー量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、6 ヶ月実薬群のプラセボ→0.05mg/kg 群では-5,796±6,809kJ/週、1 年実薬群の 0.05→0.05mg/kg 群では-14,690±12,476kJ/週であった。

■ 28 週時点の週間 PS カロリー量のベースラインからの変化量

	6 ヶ月実薬群	1 年実薬群
	プラセボ→0.05mg/kg 群 (n=6)	0.05→0.05mg/kg 群 (n=25)
ベースラインの週間 PS カロリー量 (kJ/週)	18,805 (10,498)	26,152 (13,805)
28 週時点の週間 PS カロリー量 (kJ/週) 注1)	13,009 (9,443)	11,663 (8,999)
ベースラインから 28 週時点 変化量 (kJ/週) 注1)	-5,796 (6,809)	-14,690 (12,476)

平均値 (標準偏差)

1kJ (キロジュール) =0.239kcal

注1) 解析例数: プラセボ→0.05mg/kg 群 n=6、0.05→0.05mg/kg 群 n=20

【ベースラインの設定】6 ヶ月実薬群は CL0600-004 試験 (コア試験) の投与終了時点のデータ、1 年実薬群ではコア試験のベースラインのデータを基準とした。

h) 28 週時点の週間 PS 量のベースラインからの変化量 (ITT 集団) 【有効性評価項目】
 28 週時点の週間 PS 量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、6 ヶ月実薬群のプラセボ→0.05mg/kg 群では-2.8±3.3L/週、1 年実薬群の 0.05→0.05mg/kg 群では-4.9±2.9L/週であった。

i) 28 週時点の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化率 (ITT 集団)

【有効性評価項目、参考情報】

28 週時点の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化率 (平均値) は、6 ヶ月実薬群のプラセボ→0.05mg/kg 群では 63.6%、1 年実薬群の 0.05→0.05mg/kg 群では 67.8%であった。

【ベースラインの設定】6 ヶ月実薬群は CL0600-004 試験 (コア試験) の投与終了時点のデータ、1 年実薬群ではコア試験のベースラインのデータを基準とした。

【シトルリン濃度】腸細胞量のバイオマーカー

(レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料 2021 年 6 月)

注意: 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

〈小児短腸症候群患者を対象とした第Ⅲ相長期継続投与試験〉

④ SHP633-305 試験（国内第Ⅲ相長期継続投与試験）

目的	テデュグルチド 24 週間投与を検討した乳児及び小児対象の SHP633-302 試験（コア試験）を完了し、経静脈サポート（PS） ^{注1)} を必要とする乳児及び小児の日本人短腸症候群患者を対象にテデュグルチドの長期継続投与試験を行い、安全性、忍容性及び有効性を検討する。
試験デザイン	前向き、多施設共同、非盲検
試験の種類	国内第Ⅲ相長期継続投与試験（SHP633-302 試験からの移行）
対象	SHP633-302 試験（コア試験）完了の PS を必要とする乳児及び小児の日本人短腸症候群患者
例数	【小児コホート [SHP633-302試験（コア試験）開始時の年齢：1～15歳]】 安全性解析対象集団：7例 ^{注2)} 【乳児コホート（コア試験開始時の年齢：修正月齢 ^{注3)} 4ヵ月～12ヵ月未満）】 安全性解析対象集団：2例
主な選択基準	【試験の選択基準】 SHP633-302試験（コア試験）を完了している者 など 【テデュグルチド投与の選択基準】 (1) テデュグルチドの投与中止後にPS量が増加した者 (2) 以前のテデュグルチド投与中にPS量が減少したが、その後、テデュグルチド投与を中止すると改善が停止した者 (3) テデュグルチドの投与中止後に最大耐量の経腸栄養（EN）を実施したにもかかわらず、栄養状態が悪化した（体重減少又は成長不全など）者 (4) テデュグルチドの投与中止後に最大耐量での経腸による水分及び電解質摂取を実施したにもかかわらず、水分又は電解質状態が悪化した者 (5) テデュグルチドの投与中止と関連して重度の下痢が発現した者
主な除外基準	【試験の除外基準】 設定なし 【テデュグルチド投与の除外基準】 (1) 投与前来院時の体重が5kg未満の者 (2) 消化管に未切除の消化管ポリープ、既知のポリープ症、前癌性変化又は悪性腫瘍がある者 (3) 過去5年以内に癌の既往を有する者。ただし、外科的に根治可能な皮膚癌はこれに含まない (4) テデュグルチド投与前来院の前3ヵ月以内に連続的横切開腸形成術又はその他の腸の大手術を受けた者。ただし、栄養管の挿入、吻合部潰瘍の修復、10cm以下の軽微な腸切除、及び内視鏡手術は許容する (5) 28週間サイクル中に腸及びその他の大手術が計画又は予定されている者 (6) 臨床的に問題となる腸管狭窄又は腸閉塞を有する者 (7) 臨床的に問題となる活動性又は再発脾疾患又は胆道疾患を有する者 (8) 投与前来院時において、活動性、重度、又は不安定とされる臨床的に問題となる肝機能障害又は肝損傷を有する者 (9) 投与前来院時において、推算糸球体濾過率50mL/min/1.73m ² 未満によって示される腎障害を有する者 (10) 不安定心疾患、先天性心疾患又はチアノーゼ性心疾患を有する者（ただし、心室又は心房中隔欠損修復又は動脈管開存の結紮を受けた者は除く） (11) 投与前来院の前3ヵ月以内又は治験薬の半減期の5.5倍以内（いずれか長い方）及び28週間サイクルの期間中に治験薬（グルタミン又は静注用脂肪乳剤を除く）を用いた臨床試験に参加した者 (12) テデュグルチド投与前来院の前3ヵ月以内にグルカゴン様ペプチド（GLP）-1、GLP-2（テデュグルチド以外）、インスリン様成長因子-1（IGF-1）、又は成長ホルモンのアナログの投与を受けた者 (13) 投与前来院の前3ヵ月以内にオクトレオチド又はジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害剤の投与を受けた者 など

<p>投与方法・投与量及び投与期間</p>	<p>患者は、疾患の経過に応じて複数回のテデュグルチド無投与期間及び/又は複数回の28週間テデュグルチド投与サイクル [24週間の投与期間+4週間の追跡調査期間（無投与期間）] に参加することとした。テデュグルチドは0.05mg/kgを1日1回皮下投与した。</p> <p>【追跡調査期間の中断基準】</p> <p>以下の基準1つ以上に該当する場合には、治験責任医師の判断により、患者は追跡調査期間を中断し投与前来院に直接進めることとした。</p> <p>(1) テデュグルチド投与中止後にPS量が増加した者</p> <p>(2) テデュグルチド投与中止後に最大耐量のENを実施したにもかかわらず、栄養状態が悪化した者（体重減少又は成長不全など）</p> <p>(3) テデュグルチド投与中止後に最大耐量の経腸補液及び電解質摂取を実施したにもかかわらず、水分又は電解質状態が悪化した者</p> <p>(4) テデュグルチド投与中止と関連して重度の下痢が発現した者</p> <p>(5) 前のテデュグルチド投与サイクルでの追跡調査期間を離脱した者</p>
<p>有効性評価項目</p>	<p>各テデュグルチド投与サイクルの投与期間終了時（24週時点又は投与終了時点）及び各サイクルの各来院時点 [0（1日目）、1、2、4、6、9、12、16、20、24、28週] において、コア試験のベースラインとの比較により解析した。無投与期間においても12週毎にデータを収集し解析した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PS量のベースラインからの変化（変化量及び変化率） ・ PS量がベースラインから20%以上減少した患者割合 ・ PSからの完全離脱の達成（PSからの完全離脱の定義は解析計画を参照） ・ 週間PS施行日数のベースラインからの変化（変化量） など <p>※ベースラインの設定については、解析計画を参照</p> <p>※PSの評価項目には患者日誌データ又は医師処方データを用いた。</p> <p>※PS量は、1週間における1日平均量に基づいて算出。</p>
<p>安全性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象 ・ バイタルサイン、臨床検査値、尿量、排便量、抗テデュグルチド抗体、消化器検査（便潜血検査及び結腸内視鏡検査又はS状結腸鏡検査を含む） ・ 体重、身長（体長）、頭囲（生後36ヵ月まで）、及び体格指数（BMI）のZスコア <p>※無投与期間においても12週毎にデータを収集し解析した。</p>
<p>解析計画</p>	<p>本試験では、SHP633-302試験（コア試験）の登録時の年齢による2つの患者コホートについて解析した（乳児コホート：修正月齢4ヵ月～12ヵ月未満、小児コホート：1～15歳）。小児コホートの7例のうち6例はコア試験の治験実施計画書Amendment 3^{注4)}（2018年1月24日改訂：コア試験における最初の患者の同意取得日から約1年後）以降に組み入れられた。コア試験の治験実施計画書Amendment 3では、治験薬の調製及び投与に使用する付属キット（バイアルアダプターを含む）が変更された。また、本治験実施計画書Amendment 3では親/保護者へのトレーニングプロセス及び治験薬投与の監視を行うための措置を規定した。そのため、コア試験の治験実施計画書Amendment 3以降に登録された小児患者（Amendment 3以降の小児コホート）については、全小児コホートとは別解析（サブグループ解析）を実施することを事前に規定した。また、乳児コホートのサブグループ解析を実施することも事前に規定した。ベースラインは、コア試験のベースライン値を基準として設定した。</p> <p>有効性の解析は安全性解析対象集団を対象に行った。有効性評価項目の連続変数は記述統計量を用いて要約し、カテゴリー変数は患者数及び割合を要約した。PSからの完全離脱は、評価時点でPS処方がなく、評価時来院前の1週間の患者日誌にPSの記録がないことと定義した。週間PS量は、1週間における1日平均量に基づいて算出した。</p> <p>安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象に行った。有害事象はMedDRA v20.0を使用してコード化し、各事象の発現頻度を集計した。</p>

注1) 経静脈サポート (PS) は栄養素又は水分の静脈内補給と定義され、経静脈栄養 (PN) 及び経静脈栄養/補液 (PN/IV) と同義。

注2) 7例のうち6例はコア試験 (SHP633-302 試験) の治験実施計画書 Amendment 3 以降に組み入れられた。

注3) 出産予定日を基準とした月齢：生まれた日からの月齢－早く生まれた月数

注4) 本長期継続投与試験においては治験実施計画書 Amendment 2（本資料では、コア試験の治験実施計画書 Amendment 3 とした）。

a) 安全性（安全性解析対象集団）

副作用の発現頻度は、全小児コホートでは57.1%（4/7例）、小児コホートのうち、SHP633-302試験（コア試験）の治験実施計画書 Amendment 3以降に登録された小児患者6例（以降、Amendment 3以降の小児コホート）では50.0%（3/6例）、乳児コホートでは0%（0/2例）であった。発現した副作用は以下のとおりであった。

■副作用発現状況

	全小児コホート (n=7)	Amendment 3以降の 小児コホート (n=6)	乳児コホート (n=2)
副作用発現例	4 (57.1)	3 (50.0)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (28.6)	1 (16.7)	0
皮膚硬結	1 (14.3)	1 (16.7)	0
湿疹	1 (14.3)	0	0
胃腸障害	1 (14.3)	1 (16.7)	0
胃障害	1 (14.3)	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3)	1 (16.7)	0
注射部位疼痛	1 (14.3)	1 (16.7)	0
臨床検査	1 (14.3)	1 (16.7)	0
リパーゼ増加	1 (14.3)	1 (16.7)	0

MedDRA v20.0

例数 (%)

重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は、いずれのコホートでも認められなかった。

*Amendment3 以降の小児コホートについては、全小児コホートとは別解析（サブグループ解析）を実施すること、また乳児コホートについてもサブグループ解析を実施することを事前に規定した。

b) 各テデュグルチド投与サイクルにおける PS 量のベースラインからの変化率

(安全性解析対象集団、患者日誌データ)【有効性評価項目、サブグループ解析】

各テデュグルチド投与サイクルにおける投与終了時点又は 28 週時点での PS 量のベースラインからの変化率は以下のとおりであった。

テデュグルチド投与サイクル 1 における投与終了時点の PS 量のベースラインからの変化率 (平均値±標準偏差) は、全小児コホートでは-39.6±34.86%、Amendment 3 以降の小児コホートでは-42.1±38.37%、乳児コホートでは-32.5±18.10%であった。

テデュグルチド投与最終サイクルにおける投与終了時点の PS 量のベースラインからの変化率 (平均値±標準偏差) は、全小児コホートでは-62.3±30.57%、Amendment3 以降の小児コホートでは-60.8±33.93%、乳児コホートでは-59.8±56.79%であった。

■各テデュグルチド投与サイクルにおける PS 量のベースラインからの変化率

		全小児コホート (n=7)	Amendment 3 以降の 小児コホート (n=6)	乳児コホート (n=2)
ベースラインの PS 量 (mL/kg/日)		61.5 (33.57)	52.9 (26.97)	99.7 (5.56)
サイクル 1	投与終了時点 ベースラインからの変化率 (%)	n=6 -39.6 (34.86)	n=5 -42.1 (38.37)	n=2 -32.5 (18.10)
	28 週時点 ベースラインからの変化率 (%)	n=6 -36.8 (38.06)	n=5 -39.8 (41.79)	n=1 -21.0
サイクル 2	投与終了時点 ベースラインからの変化率 (%)	n=6 -44.3 (33.11)	n=5 -45.1 (36.96)	n=1 -56.6
	28 週時点 ベースラインからの変化率 (%)	n=2 -60.4 (38.24)	n=1 -87.4	ND
サイクル 3	投与終了時点 ベースラインからの変化率 (%)	n=6 -52.8 (28.54)	n=5 -51.7 (31.78)	n=1 -65.6
サイクル 4	投与終了時点 ベースラインからの変化率 (%)	n=5 -62.9 (26.18)	n=4 -61.5 (30.01)	n=1 -100.0
サイクル 5	投与終了時点 ベースラインからの変化率 (%)	n=3 -73.9 (5.30)	n=2 -73.2 (7.26)	ND
サイクル 6	投与終了時点 ベースラインからの変化率 (%)	n=2 -75.7 (0.54)	n=1 -75.3	ND
サイクル 7	投与終了時点 ベースラインからの変化率 (%)	n=1 -82.9	ND	ND
サイクル 8	投与終了時点 ベースラインからの変化率 (%)	n=1 -70.9	ND	ND
サイクル 9	投与終了時点 ベースラインからの変化率 (%)	n=1 -69.8	ND	ND
最終 サイクル	投与終了時点 ベースラインからの変化率 (%)	n=6 -62.3 (30.57)	n=5 -60.8 (33.93)	n=2 -59.8 (56.79)

ND: データなし

平均値 (標準偏差)

※PS 量は、1 週間における 1 日平均量に基づいて算出。

【ベースラインの設定】 SHP633-302 試験 (コア試験) のベースライン値を基準として設定した。

*Amendment 3 以降の小児コホートについては、全小児コホートとは別解析 (サブグループ解析) を実施することを事前に規定した。

- c) テデュグルチド投与サイクル 1 における各来院時点の PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合（安全性解析対象集団、患者日誌データ）

【有効性評価項目、サブグループ解析】

テデュグルチド投与サイクル 1 における各来院時点の PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合は以下のとおりであった。

PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合は、全小児コホートでは、テデュグルチド投与サイクル 1 の 1 日目では 2/6 例、投与終了時点では 4/6 例、Amendment3 以降の小児コホートでは、それぞれ 2/5 例及び 3/5 例であった。乳児コホートでは、テデュグルチド投与サイクル 1 の 1 日目では 2/2 例、投与終了時点では 1/2 例であった。

■ テデュグルチド投与サイクル 1 における各来院時点の PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合

	全小児コホート (n=7)	Amendment 3 以降の小児コホート (n=6)	乳児コホート (n=2)
1 日目	2/6	2/5	2/2
1 週時点	2/6	2/5	1/2
2 週時点	2/6	2/5	1/2
4 週時点	2/6	2/5	1/2
6 週時点	3/6	3/5	1/2
9 週時点	3/6	3/5	2/2
12 週時点	3/6	3/5	2/2
16 週時点	3/6	3/5	2/2
20 週時点	3/6	3/5	2/2
24 週時点	4/6	3/5	1/2
投与終了時点	4/6	3/5	1/2
25 週時点（追跡調査期間）	4/6	3/5	2/2
26 週時点（追跡調査期間）	4/6	3/5	1/1
27 週時点（追跡調査期間）	4/6	3/5	1/1
28 週時点	4/6	3/5	1/1

※PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合は、各来院時の患者日誌データの記録があった患者数に基づく。

【ベースラインの設定】 SHP633-302 試験（コア試験）のベースライン値を基準として設定した。

*Amendment3 以降の小児コホートについては、全小児コホートとは別解析（サブグループ解析）を実施すること、また乳児コホートについてもサブグループ解析を実施することを事前に規定した。

d) PS からの完全離脱の達成（安全性解析対象集団）【有効性評価項目、サブグループ解析】

全小児コホートでは 2 例が PS からの完全離脱を達成した。1 例は、SHP633-302 試験（コア試験）で PS からの完全離脱を達成して本長期継続投与試験中も維持していた。もう 1 例は本長期継続投与試験（サイクル 1 の 4 週時点）で PS からの完全離脱を達成した。乳児コホートでは、1 例が PS からの完全離脱を達成した（サイクル 4 の 4 週時点）。

■対象患者の身体的特徴及び有効性の結果

コホート (性別)	年齢 ^{注1)} (月/歳)	短腸 症候群の 病因	残存 小腸の 長さ (cm)	回腸遠 位部/末 端部の 残存	回盲弁 の有無	残存 結腸の 割合 ^{注2)} (%)	完全離脱の 達成：サイ クル/週	投与終 了時点 の PS 変化 量 (mg/kg/ 日)	投与終了 時点の PS 変化率 (%)	投与終了 時点の週 間 PS 施行 日数の変 化量 (日/週)
乳児 1 (女性)	12.1/ 10.8	その他： 先天性 中腸欠損	2	なし	なし	50	なし	-20.4	-19.7	0
乳児 2 (男性)	9.5/ 9.1	中腸 軸捻転	10	あり	あり	100	サイクル 4/ 4 週	-95.8	-100	-7
小児 1 (男性)	2.7	中腸 軸捻転	1.5	あり	あり	100	なし	-23.9	-23.3	0
小児 2 (男性)	5.7	中腸 軸捻転	不明	あり	あり	100	なし	-12.8	-27	0
小児 3 (男性)	12	中腸 軸捻転	25	あり	あり	100	NTT1	-27.5	-100	-7
小児 4 (男性)	4.1	中腸 軸捻転	6.5	なし	なし	100	なし	-79.1	-69.8	0
小児 5 (男性)	11.9	中腸 軸捻転	19	あり	なし	30	なし	-41.4	-75.3	0
小児 6 (男性)	6.1	中腸 軸捻転	32	あり	あり	100	なし	-41.6	-78.3	0
小児 7 (女性)	4.4	腸管閉鎖	48	なし	なし	100	サイクル 1/ 4 週	-31.2	-100	-7

注 1) 小児は年齢（歳）、乳児は実月齢/修正月齢（月）

注 2) 全例で残存結腸あり

NTT1：サイクル 1 におけるテデュグルチド無投与期間

*Amendment3 以降の小児コホートについては、全小児コホートとは別解析（サブグループ解析）を実施すること、また乳児コホートについてもサブグループ解析を実施することを事前に規定した。

e) 各テデュグルチド投与サイクルにおける週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量

(安全性解析対象集団、患者日誌データ)【有効性評価項目、サブグループ解析】

各テデュグルチド投与サイクルにおける投与終了時点又は 28 週時点での週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量は以下のとおりであった。

ベースラインの週間 PS 施行日数は、全ての患者で 7 日/週であった。

テデュグルチド投与サイクル 1 における投与終了時点の週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、全小児コホートでは-1.2±2.86 日/週、Amendment 3 以降の小児コホートでは-1.4±3.13 日/週であった。テデュグルチド投与最終サイクルにおける投与終了時点の週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、全小児コホートでは-1.2±2.86 日/週、Amendment 3 以降の小児コホートでは-1.4±3.13 日/週であった。

乳児コホートの週間 PS 施行日数は、1 例は PS からの完全離脱を達成した 4 サイクル目まで減少することがなく、もう 1 例はベースライン時、試験期間中ともに週 7 日の PS 施行日数を必要とした。

■各テデュグルチド投与サイクルにおける週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量

		全小児 コホート (n=7)	Amendment 3 以降の 小児コホート (n=6)	乳児コホート (n=2)
ベースラインの週間 PS 施行日数 (日/週)		7.0 (0.00)	7.0 (0.00)	7.0 (0.00)
サイクル 1	投与終了時点 ベースラインからの変化量 (日/週)	n=6 -1.2 (2.86)	n=5 -1.4 (3.13)	n=2 0.0 (0.00)
	28 週時点 ベースラインからの変化量 (日/週)	n=6 -1.2 (2.86)	n=5 -1.4 (3.13)	n=1 0.0
サイクル 2	投与終了時点 ベースラインからの変化量 (日/週)	n=6 -1.2 (2.86)	n=5 -1.4 (3.13)	n=1 0.0
	28 週時点 ベースラインからの変化量 (日/週)	n=2 -3.0 (4.24)	n=1 -6.0	ND
サイクル 3	投与終了時点 ベースラインからの変化量 (日/週)	n=6 -1.2 (2.86)	n=5 -1.4 (3.13)	n=1 0.0
サイクル 4	投与終了時点 ベースラインからの変化量 (日/週)	n=5 -1.4 (3.13)	n=4 -1.8 (3.50)	n=1 -7.0
サイクル 5	投与終了時点 ベースラインからの変化量 (日/週)	n=3 0.0 (0.00)	n=2 0.0 (0.00)	ND
サイクル 6	投与終了時点 ベースラインからの変化量 (日/週)	n=2 0.0 (0.00)	n=1 0.0	ND
サイクル 7	投与終了時点 ベースラインからの変化量 (日/週)	n=1 0.0	ND	ND
サイクル 8	投与終了時点 ベースラインからの変化量 (日/週)	n=1 0.0	ND	ND
サイクル 9	投与終了時点 ベースラインからの変化量 (日/週)	n=1 0.0	ND	ND
最終 サイクル	投与終了時点 ベースラインからの変化量 (日/週)	n=6 -1.2 (2.86)	n=5 -1.4 (3.13)	n=2 -3.5 (4.95)

ND: データなし

平均値 (標準偏差)

【ベースラインの設定】 SHP633-302 試験 (コア試験) のベースライン値を基準として設定した。

*Amendment 3 以降の小児コホートについては、全小児コホートとは別解析 (サブグループ解析) を実施することを事前に規定した。

(レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料)

⑤ SHP633-304 試験（海外第Ⅲ相長期継続投与試験、海外データ）【中間解析】

目的	テデュグルチド 24 週間投与を検討した小児対象の TED-C14-006 試験又は乳児対象の SHP633-301 試験 ^{注1)} （コア試験）を完了した経静脈サポート（PS） ^{注2)} を必要とする小児の短腸症候群患者を対象にテデュグルチドの長期継続投与試験を行い、安全性、忍容性及び有効性を検討する。
試験デザイン	前向き、多施設共同、非盲検
試験の種類	海外第Ⅲ相長期継続投与試験（TED-C14-006 試験からの移行）
対象	TED-C14-006 試験（コア試験）完了の PS を必要とする小児の短腸症候群患者 ※本試験の対象には、コア試験においてテデュグルチド 0.025mg/kg 群 ^{注3)} に割り付けられた患者が含まれる。
例数	安全性解析対象集団：55例 ・NTT→NTT群6例：TED-C14-006試験（コア試験）及び本試験においてテデュグルチド投与歴がない患者 ・NTT→TED群2例：コア試験においてテデュグルチド投与歴がなく、本試験でテデュグルチド投与歴がある患者 ・TED→NTT群3例：コア試験においてテデュグルチド投与歴があり、本試験ではテデュグルチド投与歴がない患者 ・TED→TED 群 44 例：コア試験及び本試験の両試験でテデュグルチド投与歴がある患者 ※NTT：テデュグルチド無投与、TED：テデュグルチド投与
主な選択基準	【試験の選択基準】 TED-C14-006試験（コア試験）を完了している者（標準治療群を含む） など 【テデュグルチド投与の選択基準】 (1) テデュグルチド投与前来院の前少なくとも3ヵ月間及び同来院時において、テデュグルチド投与を受けておらず、PSを施行しており、かつ、PSの大幅な減量及び経腸栄養（EN）の進展（PSの変化又は摂取量の増加が10%以下など）がいずれも不可能であると治験責任医師が評価している者。中心静脈アクセスの中断、又は敗血症の治療等の事象による一時的な不安定性は、PSを事象発現前のベースラインの10%以内に戻す場合は認められる (2) テデュグルチドの投与歴を有し、以下の基準の1つ以上を満たす者： a. テデュグルチドの投与中止後にPS量が増加した b. 以前のテデュグルチド投与中にPS量が減少したが、その後、テデュグルチド投与を中止すると改善が停止した c. テデュグルチドの投与中止後に最大耐量のENを実施したにもかかわらず、栄養状態が悪化した（体重減少又は成長不全など） d. テデュグルチドの投与中止後に最大耐量の経腸補液及び電解質摂取を実施したにもかかわらず、水分又は電解質状態が悪化した e. テデュグルチドの投与中止と関連して重度の下痢が発現した
主な除外基準	【試験の除外基準】 設定なし 【テデュグルチド投与の除外基準】 (1) 投与前来院時の体重が10kg未満の者 (2) 消化管（GI）内に未切除のGIポリープ、既知のポリープ症、前悪性病変、又は悪性病変を有する者 (3) 過去5年以内に癌の既往を有する者（外科的に根治可能な皮膚癌はこれに含まない） (4) テデュグルチド投与前来院の前3ヵ月以内に連続的横切開腸形成術又はその他の腸の大手術を受けた者。ただし、栄養管の挿入、吻合部潰瘍の修復、10cm以下の軽微な腸切除、及び内視鏡手術は許容する (5) 28週間サイクル中に腸及びその他の大手術が計画又は予定されている者 (6) 臨床的に問題となる腸管狭窄又は腸閉塞を有する者 (7) 臨床的に問題となる活動性又は再発膵疾患又は胆道疾患を有する者 (8) 投与前来院時において、活動性、重度、又は不安定とされる臨床的に問題となる肝機能障害又は肝損傷を有する者 (9) 投与前来院時において、推算糸球体濾過率50mL/min/1.73m ² 未満によって示される腎障害を有する者 (10) 不安定心疾患、先天性心疾患、又はチアノーゼ性疾患を有する者（心室若しくは心房中隔欠損修復、又は開存動脈管結紮を受けた者はこれに含まない）

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

<p>主な除外基準 (つづき)</p>	<p>(11) 投与前来院の前3ヵ月以内又は治験薬の半減期の5.5倍以内 (いずれか長い方) 及び28週間サイクルの期間中に治験薬 (グルタミン、Omegaven^{注4)}、及びSmoflipid^{注4)}を除く) を用いた臨床試験に参加した者</p> <p>(12) テデュグルチド投与前来院の前3ヵ月以内にグルカゴン様ペプチド (GLP) -1、GLP-2 (テデュグルチド以外)、インスリン様成長因子-1 (IGF-1)、又は成長ホルモンのアナログの投与を受けた者</p> <p>(13) 投与前来院の前3ヵ月以内にオクトレオチド又はジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害剤の投与を受けた者 など</p>
<p>投与方法・ 投与量及び 投与期間</p>	<p>患者は、疾患の経過に応じて複数回のテデュグルチド無投与 (NTT) 期間及び/又は複数回の28週間テデュグルチド投与サイクル [24週間の投与期間+4週間の追跡調査期間 (無投与期間)] に参加することとした。各テデュグルチド投与前来院の期間は1~21日間とした。TED-C14-006試験 (コア試験) における割付群にかかわらず、本試験のテデュグルチド投与サイクルでは全対象患者に対し、テデュグルチド0.05mg/kgを1日1回皮下投与した。</p> <p>【追跡調査期間の中断基準】</p> <p>以下の基準の1つ以上に該当する場合には、治験責任医師の判断により、患者は追跡調査期間を中断し投与前来院に直接進めることとした。</p> <p>(1) テデュグルチド投与中止後にPS量が増加した者</p> <p>(2) テデュグルチド投与中止後に最大耐量の経腸栄養 (EN) を実施したにもかかわらず、栄養状態が悪化した者 (体重減少又は成長不全など)</p> <p>(3) テデュグルチド投与中止後に最大耐量の経腸補液及び電解質摂取を実施したにもかかわらず、水分又は電解質状態が悪化した者</p> <p>(4) テデュグルチド投与中止と関連して重度の下痢が発現した者</p>
<p>有効性評価項目</p>	<p>各テデュグルチド投与サイクルの投与期間終了時 (24週時点又は投与終了時点) 及び各サイクルの各来院時点 [0 (1日目)、1、2、4、6、9、12、16、20、24、28週] において、コア試験及び/又はテデュグルチド初回投与のベースラインとの比較により解析した。無投与期間においても12週毎にデータを収集し解析した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・PS量がベースラインから20%以上減少した患者割合 ・PS量及び週間PSカロリー量のベースラインからの変化 (変化量及び変化率) ・PSからの完全離脱の達成 (PSからの完全離脱の定義は解析計画を参照) ・週間PS施行日数及び1日あたりのPS施行時間のベースラインからの変化 (変化量及び変化率) <p>※ベースラインの設定については、解析計画を参照。</p> <p>※PSの評価項目には患者日誌データ又は医師処方データを用いた。</p> <p>※PS量及びPSカロリー量は、1週間における1日平均量に基づいて算出。</p>
<p>安全性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・バイタルサイン、臨床検査安全性データ、尿量、便排泄量、抗テデュグルチド抗体、消化器検査 (便潜血検査及び結腸内視鏡検査又はS状結腸鏡検査を含む) ・体重、身長、頭囲 (生後36ヵ月まで)、及びBMIのZスコア など <p>※無投与期間においても12週毎にデータを収集し解析した。</p>
<p>解析計画</p>	<p>ベースラインの設定は、NTT→NTT群、TED→NTT群、TED→TED群ではTED-C14-006試験 (コア試験) のベースライン (テデュグルチド初回投与又は標準治療の開始時点) とし、NTT→TED群では本試験のベースライン (テデュグルチド初回投与開始時点) とした。有効性の解析は安全性解析対象集団を対象に行った。有効性評価項目の連続変数は記述統計量を用いて要約し、カテゴリー変数は患者数及び割合を要約した。PSからの完全離脱は、評価時点でPS処方がなく、評価来院前の1週間の患者日誌にPSの記録がないことと定義した。PS量及びPSカロリー量は、1週間における1日平均量に基づいて算出した。安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に行った。有害事象はMedDRA v19.1を使用してコード化し、各事象の発現頻度を集計した。</p> <p>中間解析のデータカットオフは2018年2月2日とした。データカットオフ時点では、治験実施計画書はSHP633-301試験 (乳児対象のコア試験) からの移行患者を含める内容に改訂されていなかったため、本中間解析結果にSHP633-301試験から移行した患者は含まれていなかった。</p>

注1) 中間解析のデータカットオフ時点では、TED-C14-006試験からの移行患者のみを含める内容であったため、本中間解析においてはSHP633-301試験からの移行患者の結果は除外した。

注2) 経静脈サポート (PS) は栄養素又は水分の静脈内補給と定義され、経静脈栄養 (PN) 及び経静脈栄養/補液 (PN/IV) と同義。

注3) テデュグルチド0.025mg/kg群は、本邦における承認用法及び用量外である。

注4) 本邦では未承認。

注意: 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

a) 安全性（安全性解析対象集団）

副作用の発現頻度は、TED→TED 群では 22.7%（10/44 例）であり、発現した副作用は以下のとおりであった。NTT→NTT 群、NTT→TED 群及び TED→NTT 群では副作用の発現は認められなかった。

■副作用発現状況

器官別大分類 基本語	NTT→NTT 群 (n=6)	NTT→TED 群 (n=2)	TED→NTT 群 (n=3)	TED→TED 群 (n=44)	全 TED 群 (n=49)
副作用発現例数	0	0	0	10 (22.7)	10 (20.4)
胃腸障害	0	0	0	2 (4.5)	2 (4.1)
大腸ポリープ	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
悪心	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
嘔吐	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	3 (6.8)	3 (6.1)
注射部位紅斑	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
注射部位反応	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
注射部位腫脹	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	3 (6.8)	3 (6.1)
消化管ストーマ合併症	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
投薬過誤	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
ストーマ合併症	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
代謝性アシドーシス	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
神経系障害	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
精神運動亢進	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
発疹	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)

MedDRA v19.1

例数 (%)

重篤な副作用は、TED→TED 群の 2 例（代謝性アシドーシス、投薬過誤^{注1)} が各 1 例）に認められた。

投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は、いずれの群でも認められなかった。

注 1) 投薬過誤の症例は非重篤であったが、治験実施計画書の規定に従い重篤な有害事象報告書を用いて報告されたため、当該イベントは臨床試験データベースに重篤な有害事象として誤って登録された。

データカットオフ：2018年2月2日

本中間解析における有効性の結果について

TED→TED 群の 44 例中 29 例がサイクル 1 のテデュグルチド投与を完了していたが、サイクル 2 のテデュグルチド投与を完了した患者はいなかった。NTT→TED 群の 2 例中 1 例のみがサイクル 1 において、24 週間のテデュグルチド投与を完了した。そのため、本中間解析（データカットオフ：2018年2月2日）では、テデュグルチド投与の有効性データについては、TED→TED 群のサイクル 1 のテデュグルチド投与期間に重点を置くこととした。

また、テデュグルチド曝露患者におけるテデュグルチド無投与期間のデータは、TED→TED 群 44 例中 5 例による 1 回の無投与来院及び TED→NTT 群 3 例による 1 回の無投与来院に限られたことから、テデュグルチド無投与期間の有効性データについては、NTT→NTT 群の 6 例を対象とした最初の 36 週間（サイクル 1～サイクル 3、1 サイクル 12 週間）の追跡調査に重点を置くこととした。

a) 各サイクルにおいて PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合

(安全性解析対象集団、患者日誌データ)【有効性評価項目】

TED→TED 群において PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合は、テデュグルチド投与サイクル 1 の 1 日目では 50.0% (19/38 例)、投与終了時点では 69.8% (30/43 例) であった。

NTT→NTT 群において PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合は、テデュグルチド無投与期間のサイクル 1 では 1/5 例、サイクル 2 では 1/5 例、サイクル 3 では 1/4 例であった。

【ベースラインの設定】TED→TED 群及び NTT→NTT 群では TED-C14-006 試験 (コア試験) のベースラインを本解析のベースラインとした。

データカットオフ：2018年2月2日

b) 各サイクルにおける PS 量のベースラインからの変化量及び変化率

(安全性解析対象集団、患者日誌データ)【有効性評価項目】

TED→TED 群及び NTT→NTT 群の各サイクルにおける PS 量のベースラインからの変化量及び変化率は以下のとおりであった。

TED→TED 群における PS 量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、テデュグルチド投与サイクル 1 の投与終了時点では-23.3±18.55mL/kg/日であった。

NTT→NTT 群における PS 量のベースラインからの変化量は、テデュグルチド無投与期間のサイクル 3 では-7.0±6.46mL/kg/日であった。

■各サイクルにおける週間 PS 量のベースラインからの変化量及び変化率

	PS 量 (mL/kg/日)	変化量 (mL/kg/日)	変化率 (%)
TED→TED 群 (n=44)			
ベースライン	61.3 (27.56)	—	—
テデュグルチド投与サイクル 1			
1 日目	—	-16.5 (15.68)	-33.7 (33.27)
投与終了時点	—	-23.3 (18.55)	-43.0 (34.38)
NTT→NTT 群 (n=6)			
ベースライン	62.0 (23.55)	—	—
テデュグルチド無投与期間			
サイクル 1	—	-5.5 (7.28)	-13.1 (21.32)
サイクル 2	—	-8.6 (9.35)	-19.2 (27.39)
サイクル 3	—	-7.0 (6.46)	-10.9 (8.97)

平均値 (標準偏差)

※PS 量は、1 週間における 1 日平均量に基づいて算出。

【ベースラインの設定】TED→TED 群及び NTT→NTT 群では TED-C14-006 試験 (コア試験) のベースラインを本解析のベースラインとした。

データカットオフ：2018年2月2日

c) 各サイクルにおける PS カロリー量のベースラインからの変化量及び変化率

(安全性解析対象集団、患者日誌データ)【有効性評価項目】

TED→TED 群及び NTT→NTT 群の各サイクルにおける PS カロリー量のベースラインからの変化量及び変化率は以下のとおりであった。

TED→TED 群における PS カロリー量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、テデュグルチド投与サイクル 1 の投与終了時点では-19.1±13.04kcal/kg/日であった。

NTT→NTT 群における PS カロリー量のベースラインからの変化量は、テデュグルチド無投与期間のサイクル 3 では-0.8±4.65kcal/kg/日であった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

■各サイクルにおける PS カロリー量のベースラインからの変化量及び変化率

	PS カロリー量 (kcal/kg/日)	変化量 (kcal/kg/日)	変化率 (%)
TED→TED 群 (n=44)			
ベースライン	44.8 (18.96)	—	—
テデュグルチド投与サイクル 1			
1 日目	—	-16.2 (11.14)	-42.4 (29.19)
投与終了時点	—	-19.1 (13.04)	-48.5 (32.29)
NTT→NTT 群 (n=6)			
ベースライン	47.6 (21.57)	—	—
テデュグルチド無投与期間			
サイクル 1	—	0.3 (6.19)	0.2 (23.89)
サイクル 2	—	-2.8 (7.77)	-7.2 (30.40)
サイクル 3	—	-0.8 (4.65)	-0.4 (8.08)

平均値 (標準偏差)

※PS カロリー量は、1 週間における 1 日平均量に基づいて算出。

【ベースラインの設定】TED→TED 群及び NTT→NTT 群では TED-C14-006 試験 (コア試験) のベースラインを本解析のベースラインとした。

データカットオフ：2018 年 2 月 2 日

d) PS からの完全離脱の達成 (安全性解析対象集団) 【有効性評価項目】

TED→TED 群において、テデュグルチド投与のサイクル 1 の投与終了時点までに PS からの完全離脱を達成した患者割合は 16.3% (7/43 例) であった。この 7 例のうち 5 例は、TED-C14-006 試験 (コア試験) の期間中に PS からの完全離脱を達成していた。コア試験の期間中及び本試験のサイクル 1 の投与終了時点で PS からの完全離脱を達成していた 1 例は、サイクル 2 の 2 週時点で PS 施行を開始した。

データカットオフ時点において、その他の群では PS からの完全離脱を達成した患者はいなかった。

データカットオフ：2018 年 2 月 2 日

e) 各サイクルにおける週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量及び変化率

(安全性解析対象集団、患者日誌データ) 【有効性評価項目】

TED→TED 群及び NTT→NTT 群の各サイクルにおける週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量及び変化率は以下のとおりであった。

TED→TED 群における週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、テデュグルチド投与サイクル 1 の投与終了時点では-1.3±2.44 日/週であった。

NTT→NTT 群においては、テデュグルチド無投与期間のサイクル 3 では週間 PS 施行日数のベースラインからの変化は認められなかった。

■各サイクルにおける週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量及び変化率

	週間 PS 施行日数 (日/週)	変化量 (日/週)	変化率 (%)
TED→TED 群 (n=44)			
ベースライン	6.7 (0.88)	—	—
テデュグルチド投与サイクル 1			
1 日目	—	-1.0 (1.89)	-18.0 (34.44)
投与終了時点	—	-1.3 (2.44)	-22.0 (40.27)
NTT→NTT 群 (n=6)			
ベースライン	6.2 (1.79)	—	—
テデュグルチド無投与期間			
サイクル 1	—	0	0
サイクル 2	—	-0.2 (0.45)	-6.7 (14.91)
サイクル 3	—	0	0

平均値 (標準偏差)

【ベースラインの設定】TED→TED 群及び NTT→NTT 群では TED-C14-006 試験 (コア試験) のベースラインを本解析のベースラインとした。

データカットオフ：2018 年 2 月 2 日

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

f) 各サイクルにおける1日あたりのPS施行時間のベースラインからの変化量及び変化率

(安全性解析対象集団、患者日誌データ)【有効性評価項目】

TED→TED群及びNTT→NTT群の各サイクルにおける1日あたりのPS施行時間のベースラインからの変化量及び変化率は以下のとおりであった。

TED→TED群における1日あたりのPS施行時間のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、テデュグルチド投与サイクル1の投与終了時点では-3.7±3.91時間/日であった。NTT→NTT群における1日あたりのPS施行時間のベースラインからの変化量は、テデュグルチド無投与期間のサイクル3では-0.2±0.36時間/日であった。

■各サイクルにおける1日あたりのPS施行時間のベースラインからの変化量及び変化率

	1日あたりのPS施行時間 (時間/日)	変化量 (時間/日)	変化率 (%)
TED→TED群 (n=44)			
ベースライン	11.7 (2.94)	—	—
テデュグルチド投与サイクル1			
1日目	—	-2.6 (2.74)	-26.3 (32.36)
投与終了時点	—	-3.7 (3.91)	-33.4 (36.26)
NTT→NTT群 (n=6)			
ベースライン	9.0 (2.29)	—	—
テデュグルチド無投与期間			
サイクル1	—	-0.2 (0.33)	-3.3 (4.53)
サイクル2	—	-0.6 (0.99)	-10.5 (19.29)
サイクル3	—	-0.2 (0.36)	-2.1 (4.10)

平均値 (標準偏差)

【ベースラインの設定】TED→TED群及びNTT→NTT群ではTED-C14-006試験(コア試験)のベースラインを本解析のベースラインとした。

データカットオフ: 2018年2月2日

(レバスティブ皮下注用3.8mg承認時資料2021年6月)

注意: 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド(遺伝子組換え)として1日1回0.05mg/kgを皮下注射する。」である。

⑥ SHP633-303 試験（海外第Ⅲ相長期継続投与試験、海外データ）【中間解析】

目的	TED-C13-003 試験（コア試験）を完了した経静脈サポート（PS） ^{注1)} を必要とする小児の短腸症候群患者を対象にテデュグルチド投与の長期継続投与試験を行い、後ろ向き及び前向きに安全性、忍容性及び有効性を検討する。
試験デザイン	後ろ向き及び前向き、多施設共同、非盲検
試験の種類	海外第Ⅲ相長期継続投与試験（TED-C13-003 試験からの移行）
対象	TED-C13-003試験（コア試験）を完了したPSを必要とする小児の短腸症候群患者 ※ 本試験の対象には、コア試験においてテデュグルチド 0.0125mg/kg 群及び 0.025mg/kg 群に割り付けられた患者が含まれる。
例数	RETRO集団（後ろ向き期間の解析集団）：29例 ^{注2)} <ul style="list-style-type: none"> ・R-TED→NTT群（24例）：TED-C13-003試験（コア試験）においてテデュグルチド投与歴があり、本試験の後ろ向き期間中にテデュグルチド投与歴がない患者 ・R-TED→TED群（5例）：コア試験及び本試験の後ろ向き期間中のいずれにおいてもテデュグルチド投与歴がある患者 安全性解析対象集団（前向き期間の解析集団）：24例 ^{注2)} <ul style="list-style-type: none"> ・TED→NTT群（8例）：コア試験においてテデュグルチド投与歴があり、本試験の前向き期間中にテデュグルチド投与歴がない患者 ・TED→TED群（16例）：コア試験及び本試験の前向き期間中のいずれにおいてもテデュグルチド投与歴がある患者
主な選択基準	<p>【試験の選択基準】</p> <p>TED-C13-003試験（コア試験）を完了している者（標準治療群を含む） など</p> <p>【テデュグルチド投与の選択基準：以下の基準を1つ以上満たす】</p> <p>(1) 投与前来院前3ヵ月間以上及び投与前来院期間中に、PSを受けており、かつ、PSの大幅な減少及び経腸栄養（EN）の進展（例：PSの変化又は経腸摂取量の増加が10%以下）のいずれも不可能であると治験責任医師に判断された者（中心静脈アクセスの中断、又は敗血症の治療等の事象による一時的な不安定性は、PS量を事象発現前のベースラインの10%以内に戻す場合は許容）</p> <p>(2) テデュグルチドの投与歴を有し、以下の基準の1つ以上を満たす者：</p> <ul style="list-style-type: none"> a. テデュグルチドの投与中止後にPS量が増加した b. 前回のテデュグルチド投与中にPS量が減少したが、テデュグルチド投与中止後に改善がみられなくなった c. テデュグルチドの投与中止後に最大耐量のENを実施したにもかかわらず、栄養状態が増悪した（例：体重減少又は成長不全） d. テデュグルチドの投与中止後に最大耐量での経腸による水分及び電解質摂取を実施したにもかかわらず、水分又は電解質の状態が増悪した e. テデュグルチドの投与中止と関連して重度の下痢が認められた
主な除外基準	<p>【試験の除外基準】</p> <p>設定なし</p> <p>【テデュグルチド投与の除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 投与前来院時の体重が10kg未満の者 (2) 未切除の消化管ポリープ、既知のポリープ症、前悪性病変、又は悪性病変を消化管内に有する者 (3) 過去5年以内に癌の既往を有する者。ただし、外科的に根治可能な皮膚癌はこれに含まない (4) テデュグルチド投与前来院前3ヵ月以内に腸管延長術又はその他の腸の大手術を受けた者（ただし、栄養管の挿入、吻合部潰瘍手術、10cm以下の軽微な腸切除、及び内視鏡処置は許容） (5) 28週間の投与サイクル中に腸及びその他の大手術が計画又は予定されている者 (6) 臨床的に問題となる腸管狭窄又は腸閉塞を有する者 (7) 臨床的に問題となる活動性又は再発脾疾患又は胆道疾患を有する者 (8) 投与前来院時において、臨床検査値を含め、活動性、重度、又は不安定とされる臨床的に問題となる肝機能障害又は肝損傷を有する者 (9) 投与前来院時において、推算糸球体濾過率50mL/min/1.73m²未満によって示される腎障害を有する者 (10) 不安定心疾患、先天性心疾患、又はチアノーゼ性疾患を有する者（心室若しくは心房中隔欠損修復、又は開存動脈管結紮を受けた者を除く）

<p>主な除外基準 (つづき)</p>	<p>(11) 投与前来院前3ヵ月以内又は治験薬の半減期の5.5倍以内 (いずれか長いほう) 及び28週間投与サイクルの期間中に試験薬 (グルタミン、Omegaven^{注3)}、Smoflipid^{注3)}、及びテデュグルチドを除く) を用いた臨床試験に参加した者</p> <p>(12) テデュグルチド投与前来院前3ヵ月以内にグルカゴン様ペプチド (GLP) -1、GLP-2 (テデュグルチド以外)、インスリン様成長因子-1 (IGF-1)、又は成長ホルモンのアナログの投与を受けた者</p> <p>(13) 投与前来院前3ヵ月以内にオクトレオチド又はジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害剤の投与を受けた者 など</p>
<p>投与方法・投与量及び投与期間</p>	<p>本試験の適格患者は、疾患の経過に応じて複数回のテデュグルチド無投与 (NTT) 期間及び/又は複数回の28週間テデュグルチド投与サイクル [24週間の投与期間+4週間の追跡調査期間 (無投与期間)] から構成される前向き期間に参加することとした。各テデュグルチド投与前来院の期間は1~21日間とした。</p> <p>TED-C13-003試験 (コア試験) における割付群にかかわらず、本試験のテデュグルチド投与サイクルでは全対象患者に対し、テデュグルチド0.05mg/kgを1日1回皮下投与した。</p> <p>【追跡調査期間の中断基準】</p> <p>以下の基準1つ以上に該当する場合には、治験責任医師の判断により、患者は追跡調査期間を中断し投与前来院に直接進めることとした。</p> <p>(1) テデュグルチド投与中止後にPS量が増加した者</p> <p>(2) テデュグルチド投与中止後に最大耐量のENを実施したにもかかわらず、栄養状態が悪化した者 (体重減少又は成長不全など)。</p> <p>(3) テデュグルチド投与中止後に最大耐量の経腸補液及び電解質摂取を実施したにもかかわらず、水分又は電解質状態が悪化した者</p> <p>(4) テデュグルチド投与中止と関連して重度の下痢が発現した者</p>
<p>有効性評価項目</p>	<p>以下の項目について、後ろ向き期間及び前向き期間の両データを解析した。前向き期間の有効性評価項目については、各テデュグルチド投与サイクルの投与期間終了時 (24週時点又は投与終了時点) 及び各サイクルの各来院時点 [0 (1日目)、1、2、4、6、9、12、16、20、24、28週] において、コア試験及び/又はテデュグルチド初回投与のベースラインとの比較により解析した。無投与期間においても12週毎にデータを収集し解析した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・PS量が20%以上減少、50%以上減少、75%以上減少した患者割合 ・PS量及びPSカロリーのベースラインからの変化 (変化量及び変化率) ・PSからの完全離脱の達成 (PSからの完全離脱の定義は解析計画を参照) ・週間PS施行日数のベースラインからの変化 (変化量及び変化率) など <p>※PSの評価項目には、後ろ向き期間では医師処方データを用い、前向き期間では患者日誌データ又は医師処方データを用いた。</p> <p>※PS量及びPSカロリー量は、1週間における1日平均量に基づいて算出。</p>
<p>安全性評価項目</p>	<p>以下の項目は、後ろ向き期間 [TED-C13-003試験 (コア試験) の終了時から前向き期間の開始時まで] において解析した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・テデュグルチドと関連する有害事象、重篤な有害事象 ・特に注目すべき有害事象 [既存の結腸ポリープの成長、肝胆道系を含む消化管の良性新生物、腫瘍増殖能 (例: 消化管又は肝胆道系の腫瘍に限定されないあらゆる種類の良性及び/又は悪性新生物)] <p>以下の項目は、前向き期間の開始時から解析した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・バイタルサイン (体温、心拍数、及び血圧を含む)、安全性臨床検査データ (血液生化学検査、血液学的検査、及び尿検査)、尿量、排便量、抗テデュグルチド抗体、消化管固有の検査 (便潜血検査及び結腸内視鏡検査又はS状結腸鏡検査を含む) <p>以下の項目は、コア試験のベースラインと比較して解析した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・身長 (又は体長)、体重、頭囲 (生後36ヵ月まで)、及び体格指数 (BMI) のZスコア など <p>※無投与期間においても12週毎にデータを収集し解析した。</p>
<p>解析計画</p>	<p>本試験では、TED-C13-003試験 (コア試験) 完了時点から本試験に参加するまでの後ろ向き期間のデータ及び、本試験のスクリーニングを経てテデュグルチド無投与 (NTT) 期間及び/又はテデュグルチド投与サイクルに参加後の前向き期間の両データを解析した。患者は後ろ向きデータの収集のみに同意することも可能とした。前向き期間の有効性評価項目は、各テデュグルチド投与期間の終了時点 (24週時点又は投与終了時点) 及び各来院時点において、コア試験及び/又はテデュグルチド初回投与のベースラインとの比較により解析した。</p>

解析計画 (つづき)	<p>有効性の解析は、RETRO集団及び安全性解析対象集団（前向き集団）を対象に行った。有効性評価項目の連続変数は記述統計量を用いて要約し、カテゴリー変数は患者数及び割合を要約した。後ろ向き期間中は患者の患者日誌への記入が十分でなかったことから、後ろ向き期間の有効性データは医師処方データに基づいた。前向き期間の有効性データは、患者日誌データ及び医師処方データを通じて収集した。PS量及びPSカロリー量は、1週間における1日平均量に基づいて算出した。PSからの完全離脱は、後ろ向きデータにおいてはPSの処方が認められない状態とし、前向きデータにおいてはPS量及びPS処方量のいずれも認められない状態と定義した。</p> <p>安全性の解析についても、RETRO集団及び安全性解析対象集団（前向き集団）を対象に行った。有害事象は、MedDRA v19.1を使用してコード化し、各事象の発現頻度を集計した。</p> <p>中間解析のデータカットオフは2018年1月12日とした。中間解析には、全ての後ろ向きデータ、並びに前向き期間において24週間以上の観察を完了した患者21例及び22週間以上の観察を完了した3例の前向きデータが含まれた。</p>
---------------	---

注1) 経静脈サポート (PS) は栄養素又は水分の静脈内補給と定義され、経静脈栄養 (PN) 及び経静脈栄養/補液 (PN/IV) と同義。

注2) 本試験に組み入れられた患者はいずれもTED-C13-003試験 (コア試験) においてテデュグルチド投与を受けていた。

注3) 本邦では未承認。

a) 安全性 (RETRO 集団)

副作用の発現頻度は、R-TED→TED 群では 20% (1/5 例、腹痛及び便秘を発現した 1 例)、R-TED→NTT 群では 0% (0/24 例) であった。

重篤な副作用は、いずれの群でも認められなかった。後ろ向き期間において、投与中止に関する情報収集は実施しなかった。死亡に至った副作用は、いずれの群でも認められなかった。

b) 安全性 (安全性解析対象集団)

副作用の発現頻度は、TED→TED 群では 12.5% (2/16 例)、TED→NTT 群では 0% (0/8 例) であった。発現した副作用は以下のとおりであった。

■ 副作用発現状況

器官別大分類 基本語	TED→TED 群 (n=16)	TED→NTT 群 (n=8)
副作用発現例数	2 (12.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (12.5)	0
注射部位硬結	1 (6.3)	0
注射部位疼痛	1 (6.3)	0
注射部位腫脹	1 (6.3)	0

MedDRA v19.1

例数 (%)

重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は、いずれの群でも認められなかった。

データカットオフ：2018年1月12日

後ろ向きデータの有効性評価項目 (RETRO 集団)

c) PS からの完全離脱の達成 (PS の処方が認められない状態) (RETRO 集団、医師処方データ)

【有効性評価項目】

後ろ向き期間の終了時点までに R-TED→TED 群の 2/5 例 [1 例は TED-C13-003 試験 (コア試験) 完了の 48 週間後、もう 1 例はコア試験完了の 96 週間後に PS を中止] 及び R-TED→NTT 群の 3/24 例 (12.5%、1 例はコア試験完了の 24 週間後、2 例はコア試験完了の 96 週間後に PS を中止) が、PS からの完全離脱を達成していた。

前向きデータの有効性評価項目（安全性解析対象集団）

本中間解析における前向き期間の有効性の結果について

前向き期間のデータカットオフ時点（2018年1月12日）において、16例中13例がサイクル1のテデュグルチド投与を完了しており、6例がサイクル2を開始していたが未完了であった。

TED→TED群の16例中2例がテデュグルチド無投与期間来院を実施した。そのため、TED→TED群の有効性データはサイクル1のデータに重点を置いた。

d) 各サイクルにおけるPS量が20%以上、50%以上及び75%以上減少した患者割合

（安全性解析対象集団、患者日誌データ）【有効性評価項目】

各サイクルにおけるPS量が20%以上、50%以上、75%以上減少した患者割合は以下のとおりであった。TED→TED群においてPS量が20%以上減少した患者割合は、テデュグルチド投与のサイクル1の1日目では7/16例（43.8%）、投与終了時点では10/16例（62.5%）であった。

TED→NTT群においてPS量が20%以上減少した患者割合は、テデュグルチド無投与期間のサイクル1では2/6例、サイクル2及びサイクル3ではそれぞれ3/5例、2/5例であった。

■各サイクルにおけるPS量が20%以上、50%以上及び75%以上減少した患者割合

来院	PS量		
	20%以上減少	50%以上減少	75%以上減少
TED→TED群 (n=16)			
テデュグルチド投与サイクル1			
1日目 (n=16)	7 (43.8)	1 (6.3)	1 (6.3)
投与終了時点 (n=16)	10 (62.5)	5 (31.3)	2 (12.5)
TED→NTT群 (n=8)			
テデュグルチド無投与期間			
サイクル1 (n=6)	2	0	0
サイクル2 (n=5)	3	2	2
サイクル3 (n=5)	2	1	1

例数 (%)

データカットオフ：2018年1月12日

e) 各サイクルにおけるPS量のベースラインからの変化量及び変化率

（安全性解析対象集団、患者日誌データ）【有効性評価項目】

TED→TED群及びTED→NTT群の各サイクルにおけるPS量のベースラインからの変化量及び変化率は以下のとおりであった。

TED→TED群におけるPS量のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、テデュグルチド投与サイクル1の投与終了時点では $-22.8 \pm 19.03 \text{ mL/kg/日}$ 、変化率（平均値±標準偏差）は $-36.9 \pm 30.96\%$ であった。

TED→NTT群におけるPS量のベースラインからの変化量は、テデュグルチド無投与期間のサイクル3では $-24.3 \pm 24.28 \text{ mL/kg/日}$ 、変化率（平均値±標準偏差）は $-39.2 \pm 43.75\%$ であった。

■各サイクルにおけるPS量のベースラインからの変化量及び変化率

来院	PS量 (mL/kg/日)	変化量 (mL/kg/日)	変化率 (%)
TED→TED群 (n=16)			
ベースライン	61.4 (24.13)	—	—
テデュグルチド投与サイクル1			
1日目	—	-10.7 (16.65)	-15.3 (41.54)
投与終了時点	—	-22.8 (19.03)	-36.9 (30.96)
最終追跡調査時点	—	-24.2 (20.25)	-31.6 (24.10)
TED→NTT群 (n=8)			
ベースライン	75.6 (40.65)	—	—
テデュグルチド無投与期間			
サイクル1	—	-16.0 (21.81)	-15.9 (19.47)
サイクル2	—	-29.9 (27.71)	-48.5 (49.83)
サイクル3	—	-24.3 (24.28)	-39.2 (43.75)

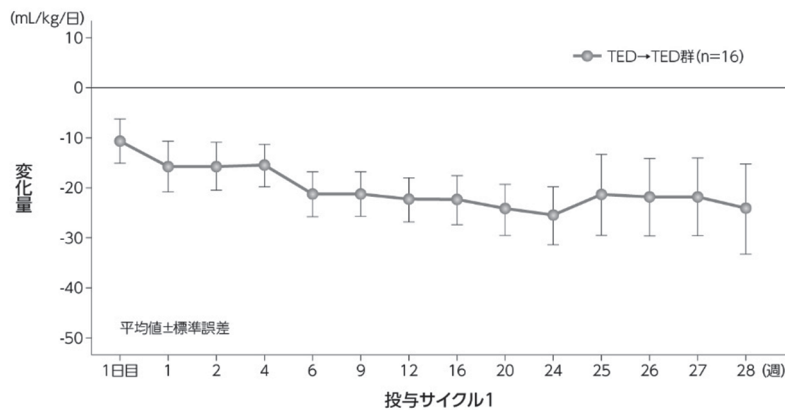
平均値 (標準偏差)

【ベースラインについて】有効性評価項目は、TED-C13-003 試験 (コア試験) のベースラインとの比較により解析した。

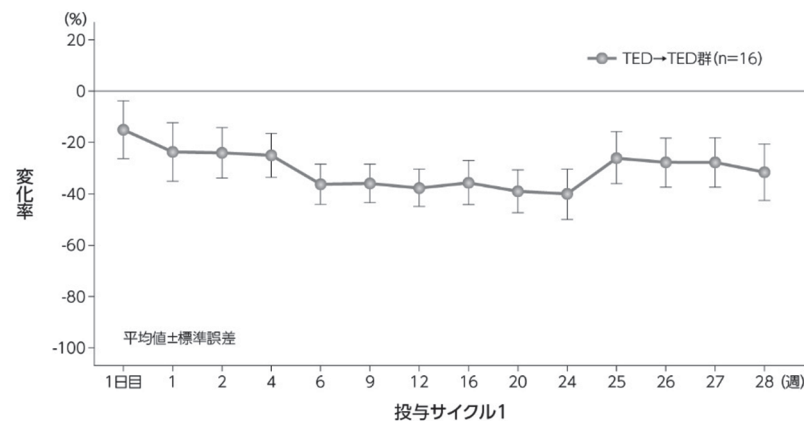
データカットオフ：2018年1月12日

TED→TED 群の投与サイクル1におけるPS量のベースラインからの変化量及び変化率の推移は、以下のとおりであった。

■TED→TED 群の投与サイクル1におけるPS量のベースラインからの変化量の推移



■TED→TED 群の投与サイクル1におけるPS量のベースラインからの変化率の推移



※PS量は、1週間における1日平均量に基づいて算出。

【ベースラインについて】有効性評価項目は、TED-C13-003 試験 (コア試験) のベースラインとの比較により解析した。

データカットオフ：2018年1月12日

f) 各サイクルにおける PS カロリー量のベースラインからの変化量及び変化率

【安全性解析対象集団、患者日誌データ】【有効性評価項目】

TED→TED 群及び TED→NTT 群の各サイクルにおける PS カロリー量のベースラインからの変化量及び変化率は以下のとおりであった。

TED→TED 群における PS カロリー量のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、テデュグルチド投与サイクル 1 の投与終了時点では-17.6±18.70kcal/kg/日、変化率（平均値±標準偏差）は-33.8±43.98%であった。

TED→NTT 群における PS カロリー量のベースラインからの変化量は、テデュグルチド無投与期間のサイクル 3 では-13.8±12.91kcal/kg/日、変化率（平均値±標準偏差）は-36.5±42.45%であった。

■各サイクルにおける PS カロリー量のベースラインからの変化量及び変化率

来院	PS カロリー量 (kcal/kg/日)	変化量 (kcal/kg/日)	変化率 (%)
TED→TED 群 (n=16)			
ベースライン	45.9 (19.98)	—	—
テデュグルチド投与サイクル 1 投与終了時点	—	-17.6 (18.70)	-33.8 (43.98)
28 週時点	—	-21.0 (17.05)	-33.3 (26.22)
TED→NTT 群 (n=8)			
ベースライン	51.6 (17.99)	—	—
テデュグルチド無投与期間 サイクル 1	—	-0.7 (9.78)	-2.7 (16.81)
サイクル 2	—	-22.5 (23.89)	-47.3 (48.61)
サイクル 3	—	-13.8 (12.91)	-36.5 (42.45)

平均値（標準偏差）

※PS カロリー量は、1 週間における 1 日平均量に基づいて算出。

【ベースラインについて】有効性評価項目は、TED-C13-003 試験（コア試験）のベースラインとの比較により解析した。

データカットオフ：2018 年 1 月 12 日

g) PS からの完全離脱の達成（PS 量及び PS 処方量のいずれも認められない状態）

【安全性解析対象集団】【有効性評価項目】

データカットオフ時点（2018 年 1 月 12 日）において、前向き期間中に PS からの完全離脱を新たに達成した患者は認められなかった。TED→TED 群では 1/16 例（6.3%）に、前向き期間のサイクル 1 の投与終了時点及びサイクル 2 の投与終了時点で PS からの完全離脱の維持が確認され、この症例はテデュグルチド投与開始 18 週間後の後ろ向き期間中において PS からの完全離脱（PS 処方なし）を達成した。

TED→NTT 群では 2/8 例に、前向き期間において PS からの完全離脱の維持が認められた。これらの患者のうち 1 例は、後ろ向き期間中にテデュグルチド投与を受けていた。

h) 各サイクルにおける週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量及び変化率

【安全性解析対象集団、患者日誌データ】【有効性評価項目】

TED→TED 群及び TED→NTT 群の各サイクルにおける週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量及び変化率は以下のとおりであった。

TED→TED 群における週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、テデュグルチド投与サイクル 1 の投与終了時点では-0.7±2.07 日/週、変化率（平均値±標準偏差）は-9.1±29.78%であった。

TED→NTT 群における週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量は、テデュグルチド無投与期間のサイクル 3 では-1.8±3.50 日/週、変化率（平均値±標準偏差）は-25.0±50.00%であった。

■各サイクルにおける週間PS施行日数のベースラインからの変化量及び変化率

来院	週間PS施行日数(日/週)	変化量 (日/週)	変化率 (%)
TED→TED群 (n=16)			
ベースライン	6.8 (0.58)	—	—
テデュグルチド投与サイクル1 投与終了時点	—	-0.7 (2.07)	-9.1 (29.78)
TED→NTT群 (n=8)			
ベースライン	6.6 (1.06)	—	—
テデュグルチド無投与期間			
サイクル1	—	0	0
サイクル2	—	-2.8 (3.83)	-40.0 (54.77)
サイクル3	—	-1.8 (3.50)	-25.0 (50.00)

平均値(標準偏差)

【ベースラインについて】有効性評価項目は、TED-C13-003試験(コア試験)のベースラインとの比較により解析した。

データカットオフ：2018年1月12日

(レバスティブ皮下注用3.8mg承認時資料2021年6月)

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査(全例調査)については、「V.5.(6)2承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

特定使用成績調査(全例調査)(実施中^{注)})

日常診療の使用実態下での短腸症候群患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。

注) 倫理的無償供給によりレバスティブ皮下注用3.8mg製剤が投与された患者については、無償供給期間(レバスティブ皮下注用3.8mg製剤の承認取得日から薬価基準記載の前日まで)を含む。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

(7) その他

1) リアルワールドエビデンス¹²⁾ (海外データ)

目的	成人の短腸症候群におけるテデュグルチド治療による症例を集積する。
試験デザイン	単施設、後ろ向き研究
対象	成人の短腸症候群患者
例数	18例
投与方法・投与量及び投与期間	テデュグルチド0.05mg/kgは、1日1回36ヵ月間皮下投与した。
有効性評価項目	経静脈サポートからの離脱率、経静脈サポート量及びカロリー量の変化
安全性評価項目	テデュグルチドと関連する有害事象、重篤な有害事象

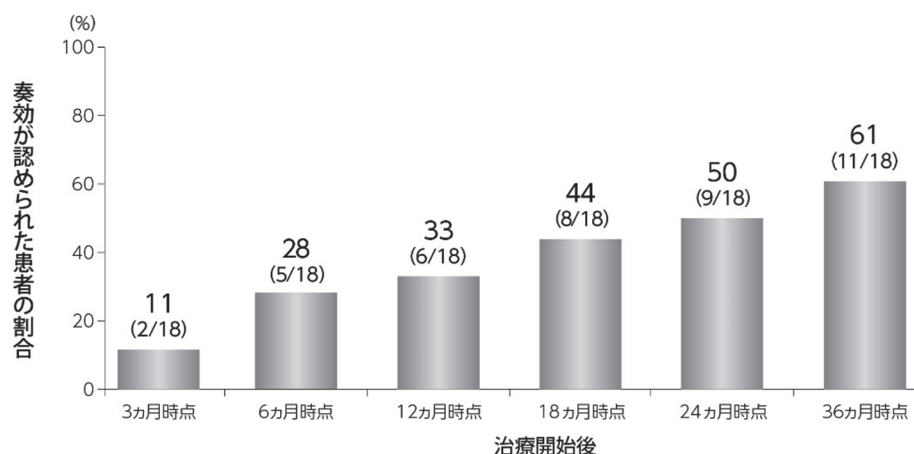
a) 患者背景

項目	カテゴリー	全患者 (n=18)
年齢 (歳) [中央値 (範囲)]		47 (20-81)
性別 [例数]	男性	7
	女性	11
結腸の連続性 [例数]	あり	15
	なし	3
ストーマ造設 [例数]	あり	3
	なし	15
腸切除からテデュグルチド投与開始までの期間 (年) [中央値 (範囲)]		4 (1-13)
テデュグルチド投与開始までの経静脈サポートの期間 (月) [中央値 (範囲)]		36 (4-96)
ベースラインの週間経静脈サポート量 (L/週) [中央値 (範囲)]		9.9 (2.7-30)
ベースラインの経静脈サポートカロリー量 (kcal/日) [中央値 (範囲)]		682 (0-1823)
残存小腸の長さ (cm)		55 (6-180)

b) 経静脈サポートからの完全離脱の達成【有効性評価項目】

治療開始 36 ヶ月時点において、経静脈サポートからの完全離脱を達成した患者割合は、テデュグルチド 0.05mg/kg 群で 11/18 例 (61%) であった。11 例中 8 例 (72%) の患者は、経口摂取のみで十分な栄養/水分補給を維持することができ、3 例 (28%) の患者は経腸栄養を必要とした。

■ 経口摂取のみで十分な栄養や水分を維持できる患者の割合



c) 週間経静脈サポート量のベースラインからの減少率及び減少量【有効性評価項目】

治療開始 36 ヶ月時点において、テデュグルチド 0.05mg/kg 群で 18 例中 16 例 (89%) の患者は、経静脈サポート量を減少することができた。週間経静脈サポート量の減少量の中央値 (範囲) は、5.4L (0-16.8L) であった。

d) 週間経静脈サポートカロリー量のベースラインからの減少率及び減少量【有効性評価項目】
テデュグルチド 0.05mg/kg 群における週間経静脈サポートカロリー量の減少率の中央値（範囲）は 82%（0-100%）で、減少量の中央値（範囲）は、570kcal/日（0-1179kcal/日）であった。

e) 副作用発現状況

主な副作用はストーマの腫大（3例：人工肛門患者のみ）、腹痛（6/18例：33%）、悪心（4例：22%）、腹痛と鼓腸（2例：11%）、注射部位の圧痛（1例：5%）であった。治療を中止した患者はいなかった。

f) 本研究の主な限界

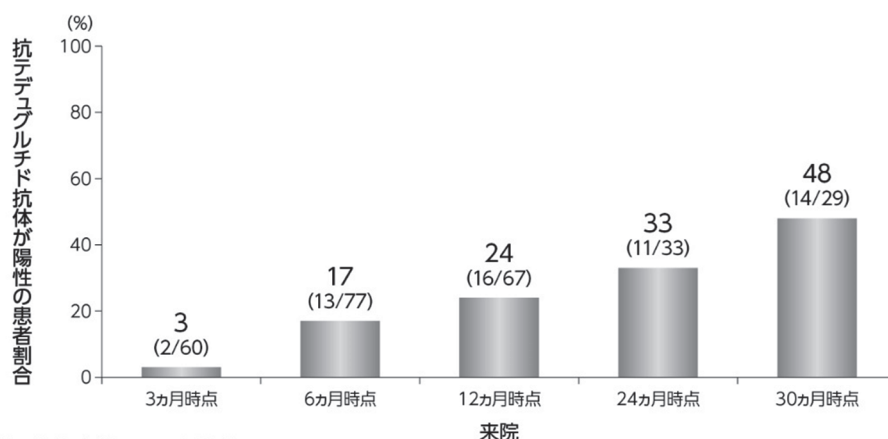
文献中に記載なし。

2) テデュグルチドに対する抗体産生

① 成人の国際共同第Ⅲ相臨床試験の統合成績（海外データ）

経静脈サポートを必要とする成人短腸症候群患者を対象にテデュグルチド 0.05mg/kg を 1日1回投与した国際共同第Ⅲ相臨床試験（85例）とその長期継続投与試験（88例）の統合データにおいて、投与開始後の抗テデュグルチド抗体陽性であった患者割合の推移は以下のとおりであった。

■ 成人短腸症候群患者における抗テデュグルチド抗体の発現状況



括弧内の数値は例数で示した患者割合

[試験方法]

経静脈サポートを必要とする成人短腸症候群患者を対象とした CL0600-020 試験（コア試験、85例）及び CL0600-021 試験（長期継続投与試験、88例）の統合データを用いて解析を行った。テデュグルチド 0.05mg/kg を 1日1回、最長 30ヵ月皮下投与したときの、抗テデュグルチド抗体の発現状況を評価した。

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021年6月）

② 成人の国内第Ⅲ相臨床試験

経静脈サポートを必要とする日本人の成人短腸症候群患者を対象にテデュグルチド 0.05mg/kg を 1日1回投与した国内第Ⅲ相臨床試験において、抗テデュグルチド抗体陽性の患者割合は、投与開始 6ヵ月後では 1/6例、39ヵ月後では 2/5例であった。

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021年6月）

③ 成人の国際共同第Ⅲ相臨床試験（海外データ）

経静脈サポートを必要とする成人短腸症候群患者（88例）を対象とした国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験においてテデュグルチド 0.05mg/kg を1日1回、最長2年間皮下投与したとき、抗テデュグルチド抗体陽性であった患者割合は42.5%（37/87例）で、中和抗体が認められた患者はいなかった。

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021年6月）

④ 小児の海外国際共同第Ⅲ相臨床試験（海外データ）

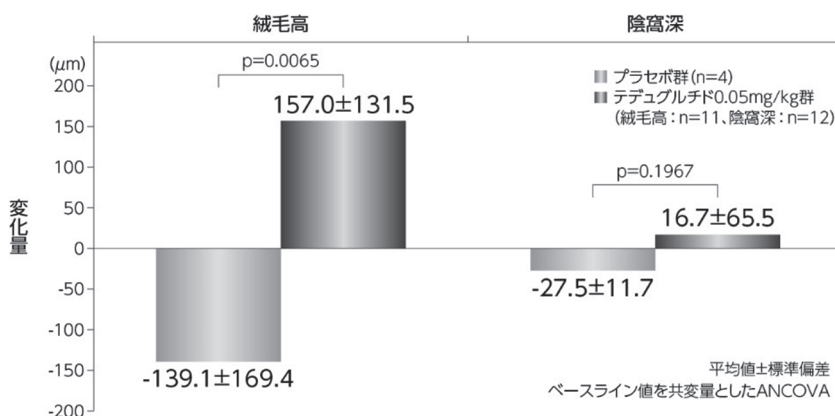
17歳までの経静脈サポートを必要とする小児短腸症候群患者（59例）を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験においてテデュグルチド 0.05mg/kg を1日1回、24週間皮下投与したとき、24週時点の抗テデュグルチド抗体陽性であった患者割合は19.2%（5/26例）で、中和抗体が認められた患者割合は7.7%（2/26例）であった。

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021年6月）

3) 小腸の絨毛高及び陰窩深の変化（海外データ）

経静脈サポートを必要とする外国人の成人短腸症候群患者（83例）を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、プラセボ又はテデュグルチド 0.05mg/kg を1日1回、24週間皮下投与したときの投与終了時点における絨毛高及び陰窩深のベースラインからの変化量は以下のとおりであった。

■ 成人短腸症候群患者における小腸の絨毛高及び陰窩深の変化



[試験方法]

経静脈サポートを必要とする成人短腸症候群患者（83例、CL0600-004試験）をプラセボ群又はテデュグルチド 0.10mg/kg 群^{注)}、0.05mg/kg 群に無作為割付し、1日1回、24週間皮下投与した。ベースライン及び投与終了時点（20週及び24週の任意の時点）で小腸生検を実施し、絨毛高及び陰窩深を評価した。プラセボ群及びテデュグルチド 0.05mg/kg 群における統計学的有意差検定については、ベースライン値を共変量とした ANCOVA で調整した値を用いて行った。

注) テデュグルチド 0.10mg/kg 群は、本邦における承認用法及び用量外であるため結果から除外した。

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021年6月）

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

4) 血漿中シトルリン濃度の変化（参考情報）

シトルリンは、腸細胞で産生されるアミノ酸であり、腸細胞量のバイオマーカーとして考えられている。日本人の成人及び小児短腸症候群患者（成人：14例、小児：8例）を対象にテデュグルチド 0.05mg/kg を1日1回、24週間皮下投与したときの24週時点における血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化量及び変化率は以下のとおりであった。

■日本人の成人及び小児短腸症候群患者における血漿中シトルリン濃度のベースラインから24週時点までの変化量及び変化率

血漿中シトルリン濃度	成人患者 (n=14)	小児患者 (n=8)
ベースラインの濃度 (μmol/L)	18.6 (8.72)	11.3 (9.56)
24週時点の濃度 (μmol/L)	34.3 (18.9)	15.3 (9.13)
ベースラインから24週時点 変化量 (μmol/L)	15.6 (14.8)	4.00 (3.13)
変化率 (%)	98.9 (113)	46.1 (31.6)

平均値（標準偏差）

〔試験方法〕

経静脈サポートを必要とする日本人の成人短腸症候群患者（14例）、及び日本人の小児短腸症候群患者（8例）にテデュグルチド 0.05mg/kg を1日1回、24週間皮下投与し、ベースライン及び24週時点の血漿中シトルリン濃度を評価した。

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021年6月）

（0.95mg 製剤承認時）

1) 投与製剤別の有効性

臨床データパッケージに含めた臨床試験のうち、被験者に 0.95mg 製剤が投与されたコア試験（SHP633-302 試験及び SHP633-301 試験）及び継続投与試験（SHP633-305 試験及び SHP633-304 試験）において、体重 20kg 以下の被験者を対象に投与製剤別の有効性を検討した。0.95mg 製剤のみを投与された被験者グループを 0.95mg 製剤投与群、投与期間中に 0.95mg 製剤から 3.8mg 製剤に切り替えて投与された被験者グループを切替え投与群、3.8mg 製剤のみを投与された被験者グループを 3.8mg 製剤投与群と表示する。なお、SHP633-301 試験ではテデュグルチド群全例が 0.95mg 製剤のみで投与された。各試験の体重 20kg 以下の被験者における投与製剤別の内訳は下表に示すとおりであった。

投与製剤による被験者の内訳（体重 20kg 以下の被験者）

	0.95mg製剤投与群	切替え投与群	3.8mg製剤投与群
SHP633-302試験	4例	－	3例
SHP633-301試験	5例	－	－
SHP633-305試験	2例	2例	3例
SHP633-304試験	9例	8例	14例

0.95mg 製剤投与群のベースラインからの PS 量の変化量及び変化率（平均値±SD）（被験者日誌データ）を以下に述べる。被験者日誌データは医師処方データよりも有効性をより正確に反映する測定値であるが、SHP633-304 試験では被験者日誌データに欠落が多かったため、医師処方データを用いて評価した。

コア試験（SHP633-302 試験、SHP633-301 試験）において、0.95mg 製剤投与群のベースラインから投与終了時までの PS 量の変化量及び変化率（平均値±SD）（被験者日誌データ）は、SHP633-302 試験では $-17.30 \pm 13.08 \text{ mL/kg/日}$ 及び $-17.30 \pm 14.10\%$ （4例）、SHP633-301 試験では $-21.54 \pm 28.91 \text{ mL/kg/日}$ 及び $-24.77 \pm 34.72\%$ （5例）であった。

継続投与試験において、0.95mg 製剤投与群のベースラインから各サイクル終了時までの PS 量の変化量及び変化率（平均値±SD）は、SHP633-305 試験（被験者日誌データ）の Cycle 1 終了時-31.88±16.24mL/kg/日及び-32.49±18.10%（2 例）、SHP633-304 試験（医師処方データ）の Cycle 1 終了時-21.62±29.40mL/kg/日及び-30.42±48.05%（7 例）、Cycle 2 終了時-11.83±51.77mL/kg/日及び+3.00±46.54%（3 例）であった。SHP633-305 試験の Cycle 2 では 0.95mg 製剤投与群の被験者は認められなかった。

各試験のベースラインからの PS 量の変化量及び変化率（平均値±SD）は、SHP633-302 試験の 3.8mg 製剤投与群で-10.64±6.58mL/kg/日及び-24.51±12.60%（3 例）であり、SHP633-304 試験（医師処方データ）の Cycle 1 終了時、3.8mg 製剤群で-25.51±20.36mL/kg/日及び-35.94±36.41%（14 例）、切り替え群で-15.24±14.11mL/kg/日及び-14.51±20.95%（7 例）、Cycle 2 終了時、3.8mg 製剤群で-26.66±26.57mL/kg/日及び-41.91±42.44%（14 例）、切り替え群で-24.90±17.67mL/kg/日及び-25.87±22.99%（7 例）であった。SHP633-305 試験の 3.8mg 製剤投与群で-20.34±17.00mL/kg/日及び-52.10±49.27%（3 例）、切り替え群で-23.14±10.61mL/kg/日及び-21.14±8.38%（2 例）（Cycle 1 終了時）であった。

被験者数が少なく解釈には限界があるものの、体重 20kg 以下の被験者において、0.95mg 製剤の 24 週間投与及び長期投与により PS 量がベースラインから減少する傾向が認められた。同様に切替え投与群、3.8mg 製剤投与群においてもテデュグルチドの 24 週間投与又は長期投与により PS 量がベースラインから減少する傾向が認められた。

2) 安全性

0.95mg 製剤投与群における各試験の有害事象発現状況の概要を下表に示す。

■0.95mg 製剤投与群における有害事象発現状況の概要（体重 20kg 以下の被験者）

	SHP633-302 N=4	SHP633-305 N=2	SHP633-301 N=5	SHP633-304 N=9
有害事象	4 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	9 (100.0)
重症度				
軽度	0	1 (50.0)	2 (40.0)	1 (11.1)
中等度	4 (100.0)	0	2 (40.0)	2 (22.2)
重度	0	1 (50.0)	1 (20.0)	6 (66.7)
治験薬との関連				
関連なし	4 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	9 (100.0)
関連あり	2 (50.0)	0	2 (40.0)	4 (44.4)
重篤な有害事象	4 (100.0)	2 (100.0)	4 (80.0)	9 (100.0)
治験薬との関連				
関連なし	4 (100.0)	2 (100.0)	4 (80.0)	9 (100.0)
関連あり	0	0	0	1 (11.1)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (20.0)	1 (11.1)
死亡	0	0	0	1 (11.1)

治験薬と関連ありとされた有害事象は、SHP633-302 試験 2 例（50.0%）、SHP633-301 試験 2 例（40.0%）及び SHP633-304 試験 4 例（44.4%）であった。治験薬と関連ありとされた重篤な有害事象は、SHP633-304 試験の 1 例（11.1%）であった。

国内試験（SHP633-302 試験及び SHP305 試験）において、被験者数は限られているものの有害事象発現状況は試験全体及び 3.8mg 製剤投与群と比較して、0.95mg 製剤投与群及び切替え投与群で大きく異なることはなかった。海外試験（SHP633-301 試験及び SHP304 試験）においても 0.95mg

製剤投与群及び切替え投与群の有害事象の発現状況に臨床上問題となる傾向は認められなかった。本申請データパッケージに含めた試験における 0.95mg 製剤投与群及び切替え投与群において、試験全体及び 3.8mg 製剤投与群と比較して有害事象発現状況や比較的良好とみられる有害事象等に大きな違いはなく、0.95mg 製剤投与時の安全性に臨床上問題となる傾向は認められなかった。

(レバスティブ皮下注用 0.95mg 承認時資料：2022 年 9 月)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当なし

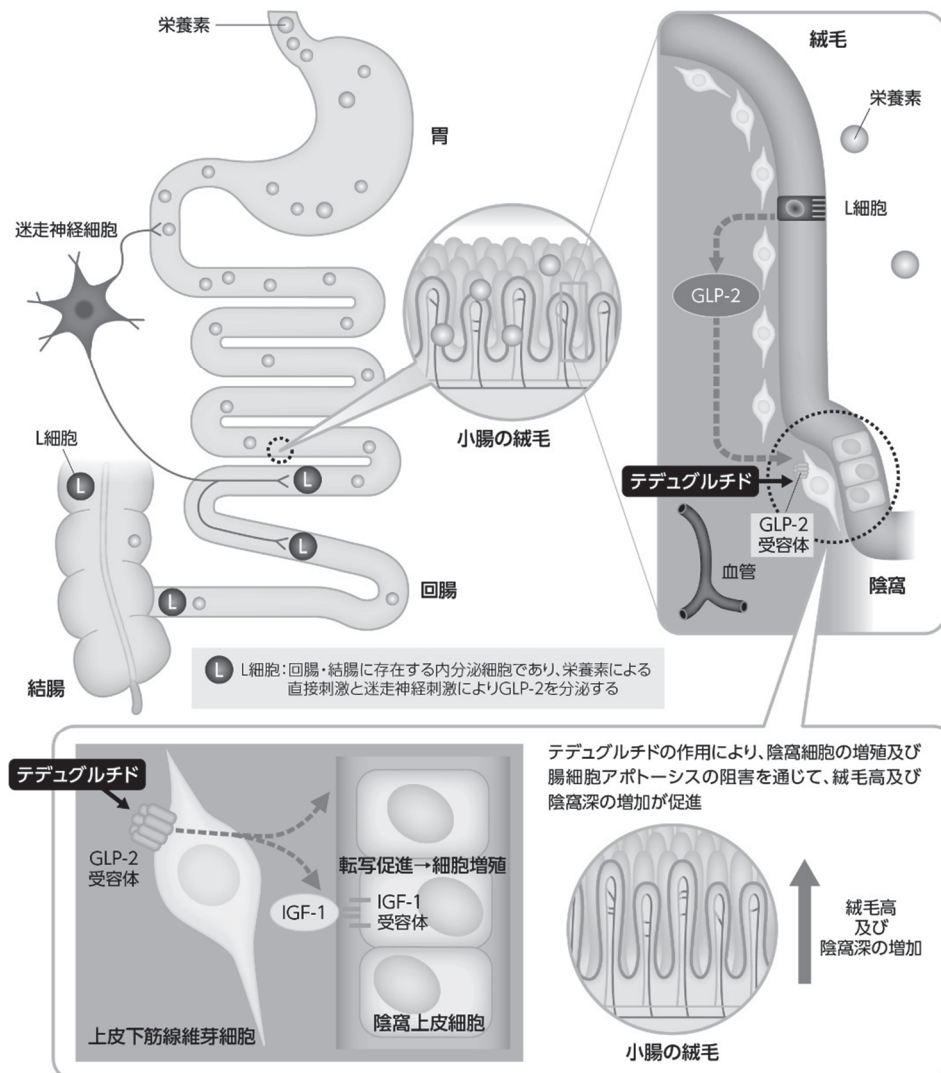
注意：関連のある化合物の効能・効果等は最新の添付文書又は電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

テデュグルチドは遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) 類縁体である。GLP-2 は腸管内分泌細胞 (L 細胞) から分泌され、栄養分の吸収促進並びに腸管粘膜の維持及び修復に寄与している。GLP-2 により GLP-2 受容体が活性化すると細胞内環状アデノシンリン酸 (cAMP) が上昇し、インスリン様増殖因子-1 (IGF-1)、ケラチノサイト増殖因子 (KGF) 等の増殖因子の分泌を惹起する複数の下流シグナル経路が活性化される^{13~17)}。

■ テデュグルチドの作用機序



監修：久留米大学医学部 外科学講座小児外科部門 主任教授 加治 建 先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 活性

cAMP を指標としたヒト GLP-2 受容体に対する 50%有効濃度 (EC₅₀) は、テデュグルチド (0.5nmol/L) と天然型ヒト GLP-2 (0.7nmol/L) で類似していた^{18,19)}。

2) 腸管栄養活性²⁰⁾

① 投与量及び投与頻度の検討 (マウス)

雌の CD-1 マウス (4~5 匹/群、5~6 週齢) にテデュグルチド 0.25~10μg/日を 1 日 1 回又は 1 日 2 回最長 28 日間皮下投与した。

テデュグルチド 1 日 1 回又は 1 日 2 回 14 日間の投与により、小腸及び大腸の重量は用量依存的に増加し、小腸重量の増加に対するテデュグルチドの 50%有効用量 (ED₅₀) 値は 1 日 1 回投与で 0.98μg/日、1 日 2 回投与で 1.30μg/日であった。テデュグルチド 1、2 及び 5μg/日による腸管栄養作用は、それぞれ投与 7 日目、10 日目及び 14 日目にプラトーに達した。

テデュグルチド 5μg/日を 1 日 2 回 14 日間投与後、小腸重量は溶媒投与群と比較して 71.20%±15.38%の有意な増加を示した。この小腸重量増加は、テデュグルチド 1.25μg/日、2.5μg/日及び 5μg/日の 1 日 2 回 14 日間維持療法投与で保持された。また、テデュグルチド 5.0μg/日の 1 日 2 回投与による小腸重量増加は、投与中止後 1 週間で急速に減弱し、14 日以内にコントロールレベルまで戻った。

② 系統間での比較 (マウス)

異なる系統 (BDF1、CD-1) のマウスを用いて、テデュグルチドの腸管栄養活性 (小腸及び大腸の重量及び長さ、絨毛高、陰窩深並びに絨毛及び陰窩面積) について評価した。

BDF1 マウス (10~12 週齢) 及び CD-1 マウス (10~12 週齢) にテデュグルチド又は GLP-2 (0.2mg/kg/日) を 1 日 2 回 14 日間皮下投与した。テデュグルチド及び GLP-2 投与による小腸重量の増加は、BDF1 マウスで平均 28%及び 34%、CD-1 マウスで 32%及び 30%であった。大腸重量の増加は CD-1 マウスのみで認められ、テデュグルチド及び GLP-2 によってそれぞれ 15%及び 44%増加した。小腸及び大腸の長さはいずれのマウスにおいても有意な変化は認められなかった。いずれのマウスにおいても、陰窩深及び面積並びに絨毛高及び面積はテデュグルチド及び GLP-2 により増加した。

また、幼若マウス (5~6 週齢) 及び成熟マウス (10~12 週齢) で同様な腸管栄養活性が認められた。

③ 静脈内持続投与及び皮下投与の比較 (ラット)

雌の SD ラット (9~11 週齢) にテデュグルチドを 14 日間静脈内持続投与 (0.5 及び 2.0mg/kg/日) 又は皮下投与 (0.5mg/kg/日、1 日 2 回) したときの腸管栄養作用を比較した。

0.5mg/kg/日静脈内持続投与により対照群と比較して有意な小腸の延長が認められた。

2.0mg/kg/日静脈内持続投与及び 0.5mg/kg/日皮下投与でも小腸の延長傾向は認められたが、いずれも有意な作用ではなかった。また、すべての群で大腸の延長傾向が認められたが、いずれも有意な作用ではなかった。2.0mg/kg/日静脈内持続投与では 14 日間持続した曝露が確認できなかった。

④ 皮下持続投与及び皮下投与の比較 (ラット)

雌の SD ラット (10~12 週齢) にテデュグルチドを皮下に挿入したカテーテルを介して 14 日間皮下持続投与 (0.5、2.0 及び 10mg/kg/日) 又は皮下投与 (0.5mg/kg/日、1 日 1 回又は 1 日 2 回) したときの腸管栄養作用を比較した。

テデュグルチド（0.5、2.0 又は 10mg/kg/日）の皮下持続投与により、小腸の重量及び長さ並びに大腸重量が増大した。平均重量の増加率は大腸よりも小腸で高かった。テデュグルチド 0.5mg/kg/日（1日1回又は1日2回）の皮下投与により、小腸重量が増加し、この増加は1日2回投与の方が若干顕著であった。大腸重量の増加は認められなかった。皮下持続投与群では皮下投与群と比較して、より顕著な小腸重量、小腸延長及び小腸の肉眼的肥厚、並びにより発生率の高い十二指腸、空腸及び回腸の粘膜過形成が認められた。

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021年6月）

⑤ フェレットでの腸管栄養作用

雌の fitch フェレット（12週齢）にテデュグルチド（0.1 及び 0.5mg/kg/日）を1日2回10日間皮下投与したときの平均腸管相対重量の増加率は、溶媒投与群と比較して、それぞれ 22.9%及び 39.4%であった。テデュグルチド 0.5mg/kg/日を1日2回20日間投与したときの腸管相対重量の増加率は10日間投与時の 39.4%から 44.9%に増大した。また、テデュグルチド 0.5mg/kg/日の10日目及び20日目に小腸及び結腸粘膜厚の有意な増加が認められた。

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021年6月）

⑥ イヌでの腸管栄養作用

成熟ビーグル犬（雌雄2匹/群）にテデュグルチド（0.3 及び 1.0mg/kg/日）を1日1回10日間皮下投与した結果、いずれの用量においても溶媒投与と比較して小腸重量が有意に増加した。また、テデュグルチド投与により小腸の延長傾向が認められたが、有意な作用ではなかった。形態学的変化では、テデュグルチド 0.3 及び 1.0mg/kg/日投与により、溶媒投与と比較して十二指腸の粘膜厚（それぞれ 14%及び 18%）及び陰窩深（それぞれ 16%及び 23%）が有意に増大し、絨毛高は増大傾向を示した。空腸では、粘膜厚（それぞれ 13%及び 12%）及び絨毛高（それぞれ 37%及び 18%）の有意な増大が認められた。回腸では腸管栄養活性は認められず、胃及び結腸の重量に有意な変化は認められなかった。一方、胃幽門及び結腸における粘膜厚の有意な増大（それぞれ 18%及び 11%）がテデュグルチド 1.0mg/kg/日群で認められた。

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021年6月）

3) 腸管粘膜バリア及び吸収に対する作用²⁰⁾

① マウス腸管粘膜バリアに対する作用

雌の CD-1 マウス（7週齢）にテデュグルチド（5 μ g/日）又は GLP-2（5 μ g/日）を1日2回10日間皮下投与した。11日目に空腸の絨毛高及び陰窩深を含む形態学的評価及びタンパク質含量測定を実施し、また、小腸の電解質輸送を電気生理学的に測定した。

テデュグルチド及び GLP-2 は小腸重量をそれぞれ 40%及び 22%増加させたが、いずれもマウスの体重に影響を及ぼさなかった。テデュグルチド及び GLP-2 は、絨毛高をそれぞれ 41%及び 27%、粘膜のタンパク質含量をそれぞれ 50%及び 33%増加させ、腸管細胞の微絨毛長をほぼ倍増させた。テデュグルチド及び GLP-2 投与により、空腸標本の短絡電流はそれぞれ 24%及び 21%低下した。これと一致して、テデュグルチド投与群において $^{22}\text{Na}^+$ 及び $^{36}\text{Cl}^-$ の単一方向の経上皮輸送は、粘膜側から漿膜側及び漿膜側から粘膜側のいずれも有意に低下した。テデュグルチド及び GLP-2 は $^{51}\text{Cr-EDTA}$ の経上皮輸送を有意に低下させた。また、テデュグルチド及び GLP-2 は HRP の経上皮輸送をそれぞれ約 80%及び約 50%低下させた。電子顕微鏡法において、テデュグルチド及び GLP-2 は、HRP 含有エンドソーム面積（それぞれ $0.24 \pm 0.02 \mu\text{m}^2$ 及び $0.31 \pm 0.02 \mu\text{m}^2$ ）を溶媒対照群（ $0.55 \pm 0.04 \mu\text{m}^2$ ）と比較して有意に減少させた。

② ラットでの腸管栄養活性及び D-キシロース吸収に対する作用

雄の SD ラット (250~320g) にテデュグルチド (0.025、0.05、0.1 及び 0.25mg/kg/日) を 1 日 2 回 14 日間皮下投与した。テデュグルチドは用量依存的に小腸重量を有意に増加させ、0.025 及び 0.25mg/kg/日での増加率はそれぞれ 23% 及び 54% であった。テデュグルチド 0.25mg/kg/日投与により、溶媒投与群と比較して小腸の長さは 10% 延長し、回腸、十二指腸及び空腸の重量はそれぞれ 35%、71% 及び 80% 増加した。また、テデュグルチドは用量依存的に絨毛高を有意に増加させ、その作用はすべての用量において十二指腸、空腸及び回腸で同程度であった。粘膜 DNA 及びタンパク質含量は十二指腸、空腸及び回腸で増加し、十二指腸での変化が最も大きかった。腸管における D-キシロース吸収はテデュグルチドのすべての用量で増加したが、統計学的に有意ではなかった。

4) TPN 誘発性腸形成不全モデルに対する効果²¹⁾

① ラットでの予防的効果

雄の Fischer 344 ラット (250~300g) に外頸静脈内カテーテル留置処置を行い、中心静脈栄養 (TPN) による飼育に切り替えた。TPN 飼育ラットは、TPN 単独、GLP-2 (0.150mg/kg/日) 添加 TPN、又はテデュグルチド (0.250mg/kg/日) 添加 TPN で 7~9 日間飼育した。

胃重量は TPN 単独で低下し、テデュグルチド添加 TPN 及び GLP-2 添加 TPN では、TPN 単独と比較して増加した。小腸重量は、テデュグルチド添加 TPN 及び GLP-2 添加 TPN では、TPN 単独と比較してそれぞれ 90% 及び 82% の有意な増加を示し、結腸重量は、TPN 単独と比べて増加傾向 (26%) が観察された。TPN 単独による十二指腸、空腸及び回腸の絨毛/陰窩比減少は、テデュグルチド及び GLP-2 添加によりいずれも増加した。

TPN 単独により空腸及び回腸のタンパク質含量は有意に減少し、いずれもテデュグルチド添加 TPN (149% 及び 94%) 及び GLP-2 添加 TPN (134% 及び 86%) により有意に増加した。一方、TPN 単独による結腸タンパク質含量の減少には、テデュグルチド及び GLP-2 添加による有意な影響はなかった。TPN 単独による各小腸分節の DNA 含量は、いずれもテデュグルチド及び GLP-2 添加により有意に増加した。

培養脾細胞増殖を指標とした TPN 誘発性細胞免疫低下及び腸間膜リンパ節でのバクテリアルトランスロケーションに対して、テデュグルチド及び GLP-2 はいずれも影響を及ぼさなかった。

② ラットでの用量反応性試験

雄の Fischer 344 ラット (250~300g) に外頸静脈内カテーテル留置処置を行い、TPN による飼育に切り替えた。TPN 飼育ラットは、TPN 単独又はテデュグルチドの 3 用量 (0.025、0.125 及び 0.250mg/kg/日) を添加した TPN で 10 日間飼育した。

TPN 単独で減少した小腸重量は、テデュグルチド 0.025mg/kg/日の添加でコントロールレベルに回復し、0.125mg/kg/日で最大効果を示す用量依存的な増加を示した。TPN 単独では結腸重量も有意に低下し、テデュグルチド 0.125mg/kg/日添加により有意な増加が認められた。TPN 単独群における十二指腸、空腸及び回腸のタンパク質含量は飼料飼育群と比較して有意に減少し、この減少はテデュグルチド添加により用量依存的に回復した。

各小腸分節の絨毛高は TPN 単独群で減少し、テデュグルチド添加によりいずれの用量においても絨毛高が増加し、飼料飼育群の値を上回った。

③ ラットでの治療的効果

雄の Fischer 344 ラット (225~275g) に外頸静脈内カテーテル留置処置を行い、TPN による飼育に切り替えた。15 匹中 8 匹は TPN を 10 日間継続し、残りは第 6 日目から 5 日間テデュグルチド 1µg/mL (0.250mg/kg/日に相当) を添加した。

10 日間の TPN により、小腸及び結腸の重量並びに十二指腸、空腸、回腸及び結腸のタンパク質含量が減少し、絨毛高及び絨毛/陰窩比も低下した。テデュグルチド添加は、小腸及び結腸の重量をそれぞれ 90%及び 24%増加させた。また、テデュグルチド添加は、十二指腸、空腸及び回腸のタンパク質含量を TPN 単独群と比較してそれぞれ 130%、106%及び 90%増加させた。その結果、テデュグルチド添加群における各小腸分節のタンパク質含量は、飼料飼育群よりも高くなった。TPN 単独群で認められた脾臓培養細胞のマイトジェン応答減少で示される細胞性免疫の有意な低下及び腸間膜リンパ節でのバクテリアトランスロケーションに対して、テデュグルチド添加は影響を及ぼさなかった。

④ 担がんラットでの予防作用

雄の Fischer 344 ラット（カテーテル留置処置時に 250~300g）にハロタン麻酔下でメチルコラントレンの皮下投与により腫瘍を誘発した。腫瘍誘発 19 日後、担がんラットに外頸静脈内カテーテル留置処置を行い、TPN による飼育に切り替え、TPN 単独、テデュグルチド 1 μ g/mL (0.25mg/kg/日に相当) 添加 TPN 又は GLP-2 0.1 μ g/mL (0.025mg/kg/日に相当) 添加 TPN で 9 日間飼育した。対照として偽手術を行った担がんラット及び非担がんラットを飼料飼育した。

TPN 単独飼育群で減少した小腸重量は、GLP-2 によって担がんラット飼料飼育群レベルまで、テデュグルチドによって非担がんラット飼料飼育群レベル以上に、いずれも有意に増加した。TPN 単独飼育群で減少したタンパク質含量は、GLP-2 によって担がんラット飼料飼育群レベルまで、テデュグルチドによって非担がんラット飼料飼育群レベル以上に、いずれも有意に増加した。また、TPN 単独飼育群で認められた絨毛高の減少は、GLP-2 によって担がんラット飼料飼育群レベルまで、テデュグルチドによって非担がんラット飼料飼育群レベル以上に、いずれも有意に増加した。同様の作用が絨毛/陰窩比に対しても観察された。一方、TPN 誘発性細胞免疫低下及び腸間膜リンパ節でのバクテリアトランスロケーションに対してテデュグルチド及び GLP-2 はいずれも影響を及ぼさなかった。

5) 短腸症候群モデルに対する効果

① ラットでの効果

雄の SD ラット（175~200g）に外科的手術を施し、空腸一回腸中央部の 75%を切除した短腸症候群-溶媒投与群、短腸症候群-テデュグルチド投与群、又は偽手術-溶媒投与群、偽手術-テデュグルチド投与群のいずれかに群分けを行い、手術翌日から溶媒又はテデュグルチド（0.1mg/kg）を 1 日 2 回 21 日間皮下投与した。短腸症候群群において腸管切除による有意な腸管適応が認められたが、テデュグルチド投与による腸管適応パラメータ（小腸及び粘膜重量、タンパク質及び DNA 含量及びスクラーゼ活性）の有意な増大は認められなかった。摂餌量及び体重には、各テデュグルチド投与群と溶媒投与群との間に有意な違いはなかった。近位小腸では、偽手術-溶媒投与群と比較して偽手術-テデュグルチド投与群、短腸症候群-溶媒投与群及び短腸症候群-テデュグルチド投与群で湿重量及び粘膜重量が有意に増加した。遠位小腸では、偽手術-溶媒投与群と比較して短腸症候群-溶媒投与群及び短腸症候群-テデュグルチド投与群のみで湿重量が有意に増加した。短腸症候群-テデュグルチド投与群での小腸及び粘膜重量、タンパク質及び DNA 含量並びにスクラーゼ活性には、短腸症候群-溶媒投与群と比較して有意な差はなかった。

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月）

② ブタ新生児での効果

生後 48 時間のブタ新生児に、麻酔下で上大静脈へカテーテル留置及び空腸-回腸の 80%切除を行った。栄養必要量は、100%PN (TPN) 又は 80%PN+20%経腸栄養（部分的経腸栄養：PEN）に

より摂取させ、ブタ新生児をランダムに TPN+溶媒、PEN+溶媒、TPN+テデュグルチド(1mg/kg/日)又はPEN+テデュグルチド(1mg/kg/日)の4群に分けた。

PEN+テデュグルチド群において、陰窩-絨毛構造に有意な形態学的変化が観察された。測定時点及び栄養投与経路にかかわらず、テデュグルチド投与により、十二指腸、空腸及び回腸の絨毛高がそれぞれ20%、20%及び12%増加した。すべての測定時点において、PEN+テデュグルチド群の絨毛高が最大であった。

テデュグルチド投与群では溶媒投与群と比べて回腸及び結腸の陰窩深が有意に増大した。絨毛高と同様に、陰窩深は術後7日目のPEN+テデュグルチド群で最大であった。栄養投与経路にかかわらず、十二指腸、空腸及び回腸のグルコース輸送と空腸のグルタミン輸送が増加した腸管切除4時間後においてテデュグルチドによる作用が認められた。

(レベスティブ皮下注用3.8mg承認時資料：2021年6月)

③ ブタ新生児短腸症候群モデルにおける薬理的評価

カテーテルを留置した生後2日の雌のブタ新生児の回腸を約50%切除し、術後すぐにTPNを開始した。ブタ新生児はランダムに5群に分け、溶媒又はテデュグルチド(0.01、0.02、0.1及び0.2mg/kg/日)を術後1~3時間目から5日間皮下投与した。

テデュグルチドのすべての投与群において、溶媒投与群に比べて体重増加が増大した。残存腸管絶対重量の増加傾向が用量依存的に観察された。テデュグルチドによる絨毛高及び陰窩深の増加が認められたが、統計学的に有意ではなかった。試験期間中、短腸症候群モデルでの水分、主要栄養素、熱量吸収及び消化機能の増大が認められなかったため、テデュグルチドの5日間皮下投与による腸管適応促進作用は観察できなかった。

(レベスティブ皮下注用3.8mg承認時資料：2021年6月)

6) その他の腸疾患モデルに対する作用

テデュグルチドは、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)誘発性腸炎、2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸(TNBS)誘発性回腸炎、化学療法誘発性粘膜炎及び自然発症慢性腸炎(インターロイキン[IL]-10遺伝子欠損マウス)を含む各種げっ歯類炎症性腸炎モデル及び放射線誘発性腸損傷に対しても有効性を示した。また、テデュグルチドはアレルギー及びストレス誘発性腸炎マウスモデルにおいて腸透過性及び管腔取り込みを軽減し、腸の病態生理学的な改善を示した。

(レベスティブ皮下注用3.8mg承認時資料：2021年6月)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

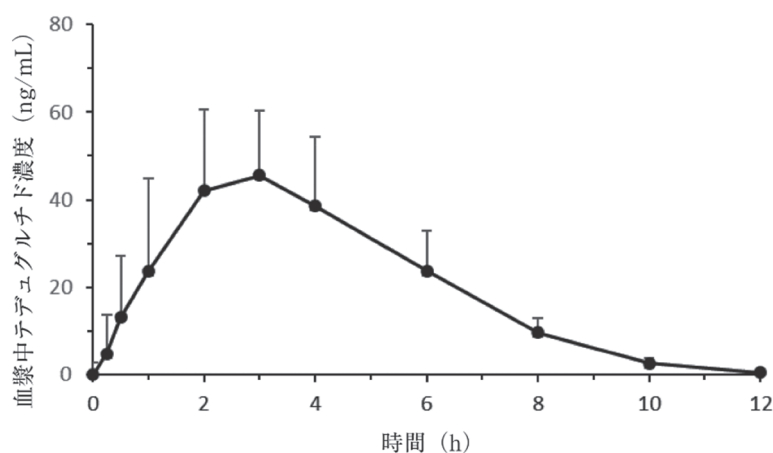
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

経静脈栄養を必要とする日本人成人短腸症候群患者 7 例を対象にテデュグルチド 0.05mg/kg を単回皮下投与した時の血漿中テデュグルチド濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった²²⁾。

■ 単回投与時の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



■ テデュグルチド 0.05mg/kg を単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	例数	平均値±標準偏差
C _{max} (ng/mL)	7	49.5±16.43
T _{max} (h)	7	3.6±1.64
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	6	252±85.37
t _{1/2} (h)	6	1.1±0.21
CL/F/weight (mL/h/kg)	6	229±101.4
V _Z /F/weight (mL/kg)	6	356±189.2

2) 反復投与

成人

経静脈栄養を必要とする成人短腸症候群患者 12 例を対象にテデュグルチド 0.03~0.15mg/kg を 1 日 1 回 21 日間皮下投与した時の薬物動態パラメータは Day 1 及び Day 21 で類似しており、蓄積性は認められなかった。また、0.03~0.15mg/kg の範囲で用量比例性が認められた（外国人データ）²³⁾。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

■ テデュグルチド 0.03~0.15mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	平均値±標準偏差					
	0.03mg/kg (n=3)		0.10mg/kg (n=5)		0.15mg/kg (n=4)	
	Day 1	Day 21	Day 1	Day 21	Day 1	Day 21
C _{max} (ng/mL)	39.7±16.9	43.4±10.5	122.5±64.6	111.9±30.5	179.4±119.9	138.5±70.9
T _{max} (h)	3.3±2.3	2.7±0.3	3.1±0.7	2.7±0.6	3.3±0.6	3.5±0.7
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	236.9 ^{注1)}	-	565.6±296.5	-	825.0±204.5	-
AUC _τ (ng·h/mL)	139.7±86.1	148.5±42.8	539.0±286.7	533.0±197.9	792.3±217.4	698.8±261.7
t _{1/2} (h)	2.0 ^{注1)}	1.2±0.9	1.6±0.9	1.2±0.1	2.0±0.7	1.5±0.1 ^{注2)}

注 1) 1 例の個別値

注 2) 3 例

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

小児

修正月齢 4 ヶ月以上 15 歳以下の経静脈栄養を必要とする日本人短腸症候群患者を対象にテデュグルチド 0.05mg/kg を反復皮下投与した時の血漿中テデュグルチド濃度は以下のとおりであった²⁴⁾。

■ テデュグルチド 0.05mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与時の血漿中テデュグルチド濃度 (ng/mL)

		平均値±標準偏差	
		1 歳以上 (6 例)	1 歳未満 (2 例)
Day1	投与後 1 時間	23.7±12.8 (6 例)	63.7 ^{注1)} (2 例)
	投与後 6 時間	6.1±4.6 (4 例)	3.6 ^{注2)} (1 例)
Week4	投与後 2 時間	26.2±9.1 (6 例)	31.2 ^{注1)} (2 例)
	投与後 4 時間	18.3±12.4 (6 例)	7.2 ^{注1)} (2 例)

注 1) 2 例の平均値

注 2) 1 例の個別値

3) 母集団薬物動態解析

外国人健康成人並びに日本人及び外国人の短腸症候群患者（成人及び小児）（478 例）から得られた血漿中テデュグルチド濃度データ（6,775 ポイント）を用いて母集団薬物動態解析を行った。日本人成人及び小児短腸症候群患者にテデュグルチド 0.05mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与した時の母集団薬物動態解析の結果に基づき推定した薬物動態パラメータは以下のとおりであった^{25,26)}。

■ 日本人短腸症候群患者におけるテデュグルチド 0.05mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与時の推定薬物動態パラメータ

	18 歳以上 (14 例)	18 歳未満 (11 例)
C _{max,ss} (ng/mL)	46.3±11.0	32.2±11.9
AUC _{ss} (ng·h/mL)	232±52.9	102±31.1
t _{1/2} (h)	1.10±0.304	0.890±0.294
CL/F/weight (L/h/kg)	0.228±0.0520	0.512±0.164
Vc/F/weight (L/kg)	0.348±0.0760	0.619±0.156

平均値±標準偏差

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
薬物相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
1-コンパートメントモデルを用いた。

(2) 吸収速度定数
テデュグルチド皮下投与後の吸収速度定数 (K_a) は $0.330h^{-1}$ であった。
(レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月)

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
日本人成人短腸症候群患者 (14 例) にテデュグルチドを $0.05mg/kg$ で皮下投与したとき、母集団解析によるテデュグルチドの見かけのクリアランス (CL/F) の平均値 (体重で補正した値) は $0.228L/h/kg$ であった。
(レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月)

(5) 分布容積
日本人成人短腸症候群患者 (14 例) にテデュグルチドを $0.05mg/kg$ で皮下投与したとき、母集団解析によるテデュグルチドの見かけの分布容積 (V_c/F) の平均値 (体重で補正した値) は $0.348L/kg$ であった。
(レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月)

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法
(3.8mg 製剤申請時)

日本人の PS を必要とする短腸症候群患者での用法及び用量を裏付けるため、国内外の成人及び小児データ (臨床試験 17 試験) を用いて、母集団薬物動態解析並びに PK/PD 解析及び曝露反応解析のモデリング&シミュレーションを実施した。

薬物動態解析対象集団には日本人短腸症候群患者 25 例 (成人 14 例及び小児 11 例) 及び非日本人短腸症候群患者 194 例 (成人 98 例、65 歳超の高齢者 8 例及び小児 88 例)、更に短腸症候群患者以外に健康被験者や腎機能障害又は肝機能障害の被験者など 259 例の合計 478 例が含まれる。

(0.95mg 製剤申請時)

3.8mg 製剤の承認申請時に提出した母集団 PK 解析におけるデータセット (478 例) に、SHP633-301 試験の最終解析の際に追加された乳児短腸症候群患者 2 例のデータを加えることで、母集団 PK 解析のデータセットを更新した。本解析では、国内外の成人及び小児での臨床試験 17 試験から得られた、101 例の小児短腸症候群患者 (修正月齢 4 ヶ月から 17 歳、体重 5.15~58.0kg) を含む 480 例の PK データを用いて、テデュグルチドの PK 特性を評価した。また、年齢、性別、人種、肝機能、腎機能、SBS の症状の有無、抗薬物抗体、皮下投与部位、投与量及び製剤といった複数の共変量を評価した。

(レバスティブ皮下注用 0.95mg 承認時資料 : 2022 年 9 月)

(2) パラメータ変動要因

(3.8mg 製剤申請時)

母集団薬物動態のモデリング&シミュレーション及び国内外での臨床試験成績に基づき、テデュグルチドの薬物動態学的特性は用量及び投与期間に依存せず、性別の影響も受けないと結論付けられた。共変量の一つである体重は、 K_a 、 CL/F 及び V_c/F に有意な影響を及ぼした。抗テデュグルチド抗体の有無は CL/F に影響しなかった。皮下投与部位は K_a に影響を及ぼし、腕部及び大腿部投与時と比較して腹部投与時では曝露量は高かった。しかしながら、腕部及び大腿部投与時での K_a の代表値は腹部投与時と比較して 23%低いのみで、その影響は臨床的に重要ではないと考えられた。

人種 (日本人 vs 非日本人) は K_a 、 CL/F 及び V_c/F に影響しなかったため、非日本人短腸症候群患者と同様に日本人短腸症候群患者での用法及び用量は 0.05mg/kg の 1 日 1 回投与と結論付けられた。

(レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料 : 2021 年 6 月)

(0.95mg 製剤申請時)

最終モデルから算出された母集団 PK パラメータは、3.8mg 製剤の承認申請時に提出した値と類似しており、共変量の解析結果も 3.8mg 製剤の承認申請時に提出した結果と同様であった。

(レバスティブ皮下注用 0.95mg 承認時資料 : 2022 年 9 月)

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

テデュグルチドを腹部に皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 87.1%であった (外国人データ)²⁷⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

(参考)

交配期のニュージーランド白色ウサギ（雌 3 匹／群、5～6 ヶ月齢）にテデュグルチド 25mg/kg を妊娠 6 日目から 18 日目まで 1 日 1 回皮下投与した結果、最終投与 1.5 時間後の母体血漿中テデュグルチド濃度（平均値）は 6846ng/mL、胎児血漿中テデュグルチド濃度は 8.6ng/mL であった。胎児血漿中濃度の母体血漿中濃度に対する割合は 0.1% で、胎児血漿中濃度は ELISA でのバックグラウンド値（11.5ng/mL）と同程度であった。

（レベスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月）

(3) 乳汁への移行性

(参考)

授乳中の SD ラット（雌 6 匹／群、14～15 週齢）に、テデュグルチド 25mg/kg を出産 12 日後に単回皮下投与した結果、投与 1.5 時間後及び 4 時間後の母体血漿中濃度は、それぞれ 8977ng/mL 及び 466ng/mL であった。投与 1.5 時間後及び 4 時間後の乳汁中テデュグルチド濃度は、それぞれ 82.1ng/mL 及び 13.6ng/mL であった。乳汁中濃度の血漿中濃度に対する割合は、投与 1.5 時間後及び 4 時間後でそれぞれ 0.9% 及び 2.9% であった。なお、ELISA で測定した天然型 GLP-2 のバックグラウンド値は、ラット血漿（<0.5ng/mL）及び乳汁（<1.6ng/mL）ともに検出限界を下回っていた²⁸⁾。

(4) 髄液への移行性

(参考)

SD ラット（雄 2 又は 5 匹／群、体重 260～300g）に絶食下でテデュグルチド 3 及び 10mg/kg を単回皮下投与した結果、血漿中テデュグルチド濃度の平均 C_{max} はそれぞれ 1.37 及び 2.76 μ g/mL であった。脳脊髄液中のテデュグルチド濃度は投与 2～3 時間後に C_{max} （それぞれ 66 及び 12ng/mL）に達し、これは血漿中 C_{max} の 5% 未満であった。

（レベスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月）

(5) その他の組織への移行性

(参考)

SD ラット（雄 1 匹／時点、10～12 週齢）に ¹⁴C-テデュグルチド 8mg/kg（218 μ Ci/kg）を単回皮下投与した結果、多くの組織で投与 4 時間後に C_{max} に達した。投与部位を除いて、投与 4 時間後に C_{max} を示した組織は、脾臓、胃粘膜、腎皮質、眼窩内涙腺及び眼窩外涙腺であり、それぞれ 50600、45400、39100、36000 及び 35800ng eq./g であった。各組織中放射能は C_{max} に達した後、最終測定時点である 72 時間までに消失した。投与部位を除いて、投与 72 時間後に高い放射能濃度を示した組織は、軟骨、骨端線、腎皮質、腎及び肝であり、それぞれ 18200、16000、10900、9980 及び 7610ng eq./g であった。放射能が長い間検出された原因として、標識化されたグリシン及びグリシンを含む代謝物が再吸収されたことが考えられる。

Long Evans ラット（雌雄各 1 匹／時点、10～12 週齢）に ¹⁴C-テデュグルチド 8mg/kg（218 μ Ci/kg）を単回皮下投与した結果、多くの組織で投与 4 時間後に C_{max} に達した。

雄 Long Evans ラットでは、投与部位を除いて投与 4 時間後に C_{max} を示した組織は、腎皮質、腎臓、脾臓、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺及び胃粘膜であり、それぞれ 57500、46400、41500、25600、23900 及び 23700ng eq./g であった。組織中放射能濃度は C_{max} に達した後に低下したが、最終測定時点である 672 時間でもほとんどの組織で定量可能であった。投与部位を除いて、投与 672 時間

後で高い放射能濃度を示した組織は、軟骨、皮膚（有色）、皮膚（白色）、骨膜及び骨端線であり、それぞれ 10100、3980、2840、2500 及び 1970ng eq./g であった。

雌 Long Evans ラットでは、投与部位を除いて、投与 4 時間後に C_{max} を示した組織は、胃粘膜、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、唾液腺、腎皮質であり、それぞれ 51000、43900、40500、35700 及び 33400ng eq./g であった。各組織中放射能濃度は C_{max} に達した後に低下したが、最終測定時点である 672 時間でもほとんどの組織で定量可能であった。投与部位を除いて、投与 672 時間後に高い放射能濃度を示した組織は、軟骨、骨端線、皮膚（白色）、骨膜、皮膚（有色）であり、それぞれ 7260、6940、2610、2440 及び 1810ng eq./g であった。

なお、SD ラット及び Long Evans ラットともに、脳及び精巣に放射能が検出されたことから、放射能が血液－脳関門及び血液－精巣関門を通過することが示唆された。SD ラット及び Long Evans ラットでのブドウ膜及び皮膚への分布の結果から ^{14}C -テデュグルチドのメラニンへの選択的な結合はなく、2 種類のラット系統間に顕著な組織分布の差はなかった。

(レベスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月)

血球移行

SD ラット（雌雄各 3 匹／時点、11～13 週齢）に ^{14}C -テデュグルチド 8mg/kg (218 μ Ci/kg) を単回皮下投与した結果、血液及び血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ は長く、血液／血漿中放射能濃度比（平均）も高かった。血液／血漿中放射能濃度比は、投与後 24 時間までは 1 を下回ったが経時的に増加したことから、 ^{14}C -テデュグルチド関連物質と血液細胞との結合が増加したことが示唆された。

(レベスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月)

(6) 血漿蛋白結合率

(参考)

テデュグルチドのヒト血漿蛋白結合率は検討した濃度範囲 (25、100、1000 及び 10000ng/mL) で、79.2%～93.5%であった (*in vitro*)²⁹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

テデュグルチドは天然型 GLP-2 (グルカゴン様ペプチド-2) と同様に加水分解による代謝を受け、ペプチドやアミノ酸に分解されると考えられる。テデュグルチドはヒト肝細胞中で安定であり、肝細胞に関連する代謝経路はないことが示唆された (*in vitro*)³⁰⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

(参考)

テデュグルチドは CYP450 の阻害及び誘導を引き起こさないことが示された (*in vitro*)³¹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康被験者を対象にテデュグルチドを静脈内投与後のクリアランスは約 123mL/h/kg で糸球体ろ過量 (GFR) にほぼ等しく、テデュグルチドが主として腎臓を介して消失することが示唆された (外国人データ) ²⁷⁾。

8. トランスポーターに関する情報

テデュグルチドは P-gp の基質や阻害剤ではないことが示された (*in vitro*) ³¹⁾。

また、テデュグルチドは乳がん耐性タンパク (BCRP)、organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3、OCT2、multidrug and toxin extrusion protein (MATE) 1 及び MATE2K の基質ではなく、臨床での C_{max} よりも高い 0.3 μ mol/L で阻害剤とならないことが示された (*in vitro*)。

(レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料 : 2021 年 6 月)

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

中等度腎機能障害 (クレアチンクリアランス 30~50mL/min) 並びに重度腎機能障害 (クレアチンクリアランス 30mL/min 未満) 及び末期腎不全 (透析を必要とする) の患者にテデュグルチド 10mg を単回皮下投与した時の血漿中テデュグルチド濃度の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、腎機能障害の重症度が高いほど高値となり、中等度腎機能障害及び末期腎不全の患者では腎機能正常者 (クレアチンクリアランス 80mL/min 以上) と比較して AUC_{0-inf} がそれぞれ 1.5 倍及び 2.6 倍、 C_{max} がそれぞれ 1.6 倍及び 2.1 倍であった ³²⁾ (外国人データ)。また、母集団薬物動態解析の結果、軽度腎機能障害の日本人患者での CL/F 及び Vc/F の平均値は腎機能正常の日本人患者での値との差が 10%以内であったが、中等度腎機能障害の日本人患者では腎機能正常の日本人患者と比較して CL/F 及び Vc/F がそれぞれ 37%及び 24%低かった ³³⁾。

■ テデュグルチド 10mg 皮下投与後の AUC_{0-inf} と C_{max} の統計学的比較 (外国人データ)

対象	AUC_{0-inf} 比 (%) [90%信頼区間]	C_{max} 比 ^{a)} (%) [90%信頼区間]
中等度腎機能障害患者 vs. 腎機能正常者 ^{b)}	152 [127-182]	158 [118-212]
重度腎機能障害患者 vs. 腎機能正常者 ^{b)}	172 [137-216]	141 [94-211]
末期腎不全患者 vs. 腎機能正常者 ^{b)}	259 [205-327]	208 [134-323]

a) 幾何平均比 (腎機能障害患者/腎機能正常者)

b) 腎機能正常者については、各腎機能障害を有する患者と性別、BMI ($\pm 10\%$) 及び年齢 (年齢が 50 歳以下の場合には ± 5 歳、年齢が 50 歳を超える場合は $\pm 10\%$) を対応させた。

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

(2) 肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類、グレード B）にテデュグルチド 20mg を単回皮下投与した時の血漿中テデュグルチド濃度の C_{max} 及び AUC は、中等度の肝障害を有する被験者の方が、肝機能正常者よりも 10%～15%低かった³⁴⁾（外国人データ）。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

(3) 高齢者

テデュグルチド 10mg を単回皮下投与した時の血漿中テデュグルチド濃度の C_{max} 及び AUC は、65 歳未満の健康被験者と 65 歳以上の健康被験者で同程度であった³²⁾（外国人データ）。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

2.2 胃腸、肝胆道系又は膵臓に悪性腫瘍を有する患者 [8.1、8.2、9.1.1 参照]

2.3 過去5年以内に、胃腸、肝胆道系又は膵臓に悪性腫瘍の既往歴のある患者 [8.1、8.2、9.1.1 参照]

<解説>

2.1 医薬品全般に対する注意事項として設定した。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により過敏症が発現する可能性があることから投与しないこと。

本剤の組成・性状は「Ⅳ. 1. (2) 製剤の外観及び性状」及び「Ⅳ. 2. 製剤の組成」の項参照。

2.2、2.3 本剤の薬理活性及び動物試験での所見から、本剤により新生物を含む増殖性変化を発現するおそれがあることから設定した。

新生物を含む増殖性変化については、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1 及び 8.2」及び「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 臨床試験において、大腸ポリープが報告されている。成人では、本剤の投与開始前の6ヵ月以内に大腸内視鏡検査又は他の画像検査等を実施し、大腸ポリープを認めた場合には投与開始前に切除を検討すること。投与開始後1年から2年の間に、大腸内視鏡検査又は他の画像検査等により経過を観察することが望ましい。大腸ポリープのリスクの高い患者では、必要に応じてその後も5年以内を目途に大腸内視鏡検査を行うこと。大腸ポリープを認めた場合には、最新のポリープの治療に関するガイドライン等を参考に適切な処置を行うこと。大腸癌と診断された場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

1歳以上の小児では、本剤の投与開始前に便潜血検査を行うこと。原因不明の潜血が認められた場合には大腸内視鏡検査又は他の画像検査等を行い、大腸ポリープを認めた場合には投与開始前に切除を検討すること。便潜血検査で原因不明の潜血が認められた小児では、本剤投与中は年1回の頻度で便潜血検査を行うこと。1歳未満の小児では、実施可能性も考慮した上で投与開始前の便潜血検査及び大腸内視鏡検査等を実施すること。全ての小児で、本剤投与中は投与開始1年後、それ以降は5年ごと、及び原因不明の消化管出血が認められた場合には、大腸内視鏡検査又は他の画像検査等を行い、大腸ポリープの有無を確認することが望ましい。大腸ポリープ又は大腸癌を認めた場合は適切な処置を行うこと。

本剤投与終了後は必要に応じて便潜血検査及び大腸内視鏡検査等を実施すること。[2.2、2.3、11.1.1 参照]

8.2 本剤の薬理作用及び非臨床試験成績から、胃、小腸、肝胆道系及び膵臓にポリープや増殖性変化が認められる可能性があるため、本剤の投与開始前、投与中及び投与終了後は患者の状態を十分観察し、胃、小腸、肝胆道系又は膵臓に悪性腫瘍が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。胃、小腸、肝胆道系又は膵臓に良性の腫瘍が認められた場合には、切除を検討する等、適切な処置を行うこと。[2.2、2.3、9.1.1 参照]

8.3 胆嚢炎、胆管炎及び胆石症があらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査（ビリルビン、ALP等）や画像検査を行うこと。[11.1.3 参照]

8.4 慢性膵炎、急性膵炎、膵管狭窄、膵感染等の膵疾患があらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に膵機能検査（リパーゼ、アミラーゼ等）や画像検査を行うこと。[11.1.4 参照]

8.5 本剤投与により、消化管から吸収される水分量が増加し、体液量が過剰となり、うっ血性心不全があらわれることがある。一方で、短腸症候群の患者は脱水症になりやすいため、本剤投与中は経静脈栄養量を注意深く調整すること。特に本剤の投与開始から数ヵ月間、中止時、急激に電解質バランスや体液量が変動するおそれがある場合（脱水、感染、腸閉塞、術後等）には、電解質バランス及び体液量の状態を注意深く観察すること。また、急激な体重増加、顔面や下肢の浮腫、呼吸困難等が認められた場合には、医師に相談するよう患者又はその家族に指導すること。なお、臨床試験において、投与開始4週間後まで体液量の過剰が高い頻度で認められた。[11.1.5 参照]

8.6 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、以下の点に注意すること。

- 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその家族が理解し、患者又はその家族が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

- 自己投与を適用する場合には、使用済みの注射針及び注射器を再使用しないように患者又はその家族に注意を促し、全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。

<解説>

8.1 本剤の薬理活性及び動物試験での所見から、本剤により新生物を含む増殖性変化を発現するおそれがある。また、臨床試験において大腸ポリープが報告されていることから、国内外臨床試験の試験デザインに基づき設定した。

本剤は主に腸管に存在する GLP-2 受容体に結合する。本剤の GLP-2 様作用により下流メディエーター（IGF-1、EGF 及び KGF）の分泌を促し^{16,17,35)}、腸細胞の成長を促進することで腸ポリープを引き起こす可能性がある。非臨床反復投与毒性試験において、小腸、大腸、胃、肝内外胆管、胆嚢及び膵臓に粘膜過形成及び/又は肥大が認められた³⁶⁾。また、本剤の2年間がん原性試験において、ラットで胆管及び空腸の良性腫瘍の有意な増加が、マウスで胆嚢の乳頭状腺腫の発現が認められた³⁷⁾。

本剤投与前及び投与中・投与終了後は下表に示す検査を定期的実施し、適切な処置を行うこと。

投与前及び投与中・投与終了後に必要な検査と処置

検査	実施時期	内容
大腸内視鏡検査、 他の画像検査、 便潜血検査	投与前	<p>【成人】</p> <p>本剤の投与開始前の6ヵ月以内に大腸内視鏡検査又は他の画像検査等を実施し、大腸ポリープを認めた場合には投与開始前に切除を検討すること。</p> <p>【小児（1歳以上）】</p> <p>本剤の投与開始前に便潜血検査を行うこと。原因不明の潜血が認められた場合には大腸内視鏡検査又は他の画像検査等を行い、大腸ポリープを認めた場合には投与開始前に切除を検討すること。</p> <p>【小児（1歳未満）】</p> <p>実施可能性も考慮した上で、投与開始前の便潜血検査及び大腸内視鏡検査等を実施すること。大腸ポリープを認めた場合には投与開始前に切除を検討すること。</p>
	投与中・ 投与終了後	<p>【成人】</p> <p>投与開始後1年から2年の間に、大腸内視鏡検査又は他の画像検査等により経過を観察することが望ましい。大腸ポリープのリスクの高い患者では、必要に応じてその後も5年以内を目途に大腸内視鏡検査を行うこと。大腸ポリープを認めた場合には、最新のポリープの治療に関するガイドライン等を参考に適切な処置を行うこと。大腸癌と診断された場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。</p> <p>【小児（1歳以上）】</p> <p>本剤投与開始前の便潜血検査で原因不明の潜血が認められた場合には、本剤投与中は年1回の頻度で便潜血検査を行うこと。本剤投与中は投与開始1年後、それ以降は5年ごと、及び原因不明の消化管出血が認められた場合には、大腸内視鏡検査又は他の画像検査等を行い、大腸ポリープの有無を確認することが望ましい。大腸ポリープ又は大腸癌を認めた場合は適切な処置を行うこと。本剤投与終了後は必要に応じて便潜血検査及び大腸内視鏡検査等を実施すること。</p> <p>【小児（1歳未満）】</p> <p>本剤投与中は投与開始1年後、それ以降は5年ごと、及び原因不明の消化管出血が認められた場合には、大腸内視鏡検査又は他の画像検査等を行い、大腸ポリープの有無を確認することが望ましい。大腸ポリープ又は大腸癌を認めた場合は適切な処置を行うこと。本剤投与終了後は必要に応じて便潜血検査及び大腸内視鏡検査等を実施すること。</p>

新生物を含む増殖性変化については、「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.2、2.3」の項、臨床試験における大腸ポリープの発現状況については、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照。

8.2 8.1に記載のとおり、本剤の薬理活性及び動物試験での所見から、本剤により新生物を含む増殖性変化を発現するおそれがあることから設定した。問診や診察により腹部症状や便の性状変化(下血、黒色便を含む)、体重減少、発熱及び黄疸等の全身症状を確認し、全血球計算(CBC)、肝胆道系酵素等の血液検査並びに便潜血検査等によるスクリーニングを行った上で、必要に応じて腹部超音波検査、CT、MRI、内視鏡検査等の画像検査を行うこと。

本剤のGLP-2様作用により下流メディエーター(IGF-1、EGF及びKGF)の分泌を促し^{16,17,35)}、新生物を含む腸細胞の成長を促進することで良性の上皮腫瘍を引き起こす、又は腫瘍細胞の成長を促進する可能性がある。本剤の作用機序及び非臨床試験で得られた所見に基づき、本剤による増殖性変化のリスクは胃腸、肝胆道系及び膵臓に限られると考えられる。

本剤は標準的な*in vitro*及び*in vivo*遺伝毒性試験で陰性だったが、2年間がん原性試験において、ラットで胆管及び空腸の良性腫瘍の有意な増加が、マウスで胆嚢の乳頭状腺腫及び空腸腺癌の発現が認められている³⁷⁾。

海外の成人短腸症候群患者を対象とした長期継続投与試験(CL0600-021試験)¹¹⁾において、本剤群で転移性腺癌、扁平上皮肺癌及び非小細胞肺癌が各1例みられた。いずれも重篤であり、2例の転帰は死亡であった。国内成人試験、海外小児試験及び国内小児試験において、本剤群で悪性腫瘍関連有害事象は認められていない。

〈海外の成人短腸症候群患者を対象とした長期継続投与試験(CL0600-021試験)における悪性腫瘍関連有害事象を発現した症例の詳細〉

- ・転移性腺癌の1例は、ホジキン病(化学療法及び放射線療法を受けた)の既往歴があり、試験中止後30日以内に死亡した。死亡は、転移性腺癌の発現後10日、本剤投与開始後11ヵ月で認められ、本事象は本剤と関連ありと判断された。
- ・非小細胞肺癌の1例は、本剤投与開始後3ヵ月に非小細胞肺癌と診断され、診断後5ヵ月に死亡した。本事象は本剤との関連なしと判断された。
- ・扁平上皮肺癌の1例は、本剤投与開始後約2年に扁平上皮肺癌と診断された。本事象は本剤との関連なしと判断された。

新生物を含む増殖性変化については、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 2.2、2.3」の項、臨床試験における大腸ポリープの発現状況については、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照。

8.3 本剤の動物試験での所見及び薬理活性から、胆嚢炎、胆管炎及び胆石症を発現させるおそれがある。本剤のマウス及びサル反復投与毒性試験において、胆嚢及び胆管の過形成が認められている³⁶⁾。過形成は、胆汁の濃縮を引き起こし、胆砂や胆石等のリスクを増加させる可能性がある。また、GLP-2濃度の上昇はグルカゴンの放出を増加させることが知られており、これにより胆嚢の蠕動が阻害され、胆汁うっ滞及び胆嚢炎のリスクが増加する可能性がある³⁸⁾。

臨床試験においても、胆嚢・胆道障害が報告されていることから設定した。臨床試験における胆嚢・胆道障害の発現状況については、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」の項参照。

8.4 本剤の薬理活性から、胆汁濃縮の結果、胆砂と胆石のリスクを高め、膵炎等の膵疾患を発現させるおそれがある。また、本剤のサル反復投与毒性試験において、膵管の過形成が認められている。臨床試験においても、膵疾患が報告されていることから設定した。臨床試験における膵疾患の発現状況については、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.4」の項参照。

8.5 本剤の投与により消化管から吸収される水分量が増加することから、体液貯留及びそれに伴う心血管障害を引き起こす可能性がある。海外臨床試験においても、うっ血性心不全が報告されていることから設定した。また、通常、短腸症候群の患者は脱水症になりやすく、特に本剤投与開始時、中止時及び急激に電解質バランスや体液量の変動するおそれがある場合に注意が

必要であることから設定した。臨床試験における体液貯留の発現状況については、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.5」の項参照。

- 8.6 本剤は患者又はその家族による自己投与が行われることから設定した。下表の注意事項を参考に、自己投与の適用の適否について検討すること。

自己投与適用に関する注意

投与開始時	<ul style="list-style-type: none"> 医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
自己投与の適用	<ul style="list-style-type: none"> 医師が患者又はその家族に関して、自己投与適用の妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施すること。 本剤投与による危険性と対処法について患者又はその家族が理解し、患者又はその家族が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
適用後	<ul style="list-style-type: none"> 本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。 使用済みの注射針及び注射器を再使用しないように患者又はその家族に注意を促し、全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。 使用済みの注射針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。

本剤の投与方法については、「VIII. 11. 適用上の注意」の項も参照のこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 胃腸、肝胆道系及び膵臓以外に悪性腫瘍を有する患者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。非臨床試験において、胃腸、肝胆道系及び膵臓の増殖性変化が認められている^{36,37)}。また臨床試験において、腸ポリープが認められている³⁹⁾。[2.2、2.3、8.1、8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 心不全及び高血圧等の心血管疾患の既往歴のある患者

特に投与開始から数ヵ月間は体液量の状態を注意深く観察すること。吸収水分量の増加により、うっ血性心不全のリスクが高まるおそれがある。[8.5、9.8、11.1.5 参照]

<解説>

- 9.1.1 本剤の薬理活性及び動物試験での所見から、本剤により新生物を含む増殖性変化を発現するおそれがあることから設定した。新生物を含む増殖性変化については、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 2.2 及び 2.3」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1 及び 8.2」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項も参照のこと。
- 9.1.2 本剤により吸収水分量が増加し、うっ血性心不全のリスクが高まるおそれがあることから設定し、特に注意が必要な期間を明記した。体液貯留については、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.5」、「VIII. 6. (8) 高齢者」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.5」の項も参照のこと。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度以上の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス 50mL/min 未満）

投与量を 0.025mg/kg にすること。腎機能の低下に応じて、血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、7.3、16.6.1 参照]

<解説>

腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（CL0600-018 試験、外国人データ）³²⁾ から、本剤の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、腎機能障害の重症度が高いほど高値となり、中等度腎機能障害及び末期腎不全患者では腎機能正常者と比較して AUC_{0-inf} がそれぞれ 1.5 倍及び 2.6 倍、C_{max} がそれぞれ 1.6 倍及び 2.1 倍であった。また、母集団薬物動態解析の結果、軽度腎機能障害の日本人の短腸症候群患者での CL/F 及び Vc/F の平均値は腎機能正常の日本人患者での値との差が 10%以内であったが、中等度腎機能障害の日本人の短腸症候群患者では腎機能正常の日本人患者と比較して CL/F 及び Vc/F がそれぞれ 37%及び 24%低値であった。したがって、中等度以上の腎機能障害患者への本剤投与時は、投与量を 0.025mg/kg として投与すること（「VII. 10. (1)腎機能障害患者」の項参照）。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。マウス及びラットのがん原性試験において、それぞれ臨床用量の 45.1 倍以上及び 9.8 倍以上の曝露量で 2 年間曝露した結果、胃腸、肝胆道系及び膵臓の増殖性変化が認められた³⁷⁾。一方、生殖発生毒性試験において、ラットの母動物に臨床用量の 219 倍の曝露量で妊娠 6～17 日まで曝露した結果、母動物及び児ともに異常は認められなかった⁴⁰⁾。

<解説>

本剤は妊娠中のラット及びウサギにおいて、胚胎児発生への影響は認められなかったものの、マウス及びラットにおける 2 年間がん原性試験³⁷⁾ で新生物を含む増殖性変化を発現する可能性が示唆されている。妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから設定した（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットにおいて、乳汁中への移行が確認されている²⁸⁾。マウス及びラットのがん原性試験において、それぞれ臨床用量の 45.1 倍以上及び 9.8 倍以上の曝露量で 2 年間曝露した結果、胃腸、肝胆道系及び膵臓の増殖性変化が認められた³⁷⁾。一方、生殖発生毒性試験において、ラットの母動物に臨床用量の 500 倍の投与量で妊娠 7 日～分娩後 20 日まで曝露した結果、母動物及び児ともに異常は認められなかった⁴¹⁾。

<解説>

ラットにおいて本剤 25mg/kg 単回皮下投与時に最大 2.9%の乳汁中への移行が認められている²⁸⁾。また、マウス及びラットにおける 2 年間がん原性試験³⁷⁾において新生物を含む増殖性変化を発現する可能性が示唆されている。授乳婦を対象とした臨床試験は実施していないものの、本剤の哺乳中の児への影響が懸念されるため設定した（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）。

ラット血漿及び乳汁中テデュグルチド濃度平均値

検体採取時間	テデュグルチド濃度			
	母体血漿中濃度 (ng/mL)	胎児血漿中濃度 (ng/mL)	乳汁中濃度 (ng/mL)	乳汁中濃度/ 母体血漿中濃度
投与後 1.5 時間	8,977	ND	82.1	0.9%
投与後 4 時間	466	ND	13.6	2.9%

ND : not determined

(7) 小児等

9.7 小児等

修正月齢 4 ヶ月未満の患者への投与は推奨されない。修正月齢 4 ヶ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。[5.2 参照]

<解説>

修正月齢^{注)} 4 ヶ月未満の小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、投与は推奨されないことから設定した。「V. 2. 効能又は効果に関連する注意 5.2」の項参照。

注) 修正月齢は、出産予定日を基準とした月齢のことであり、計算方法は「生まれた日からの月齢－早く生まれた月数」である。

例：出産予定日より 2 ヶ月早く生まれてきた場合、生後 2 ヶ月で「修正月齢 0 ヶ月」、生後半年で「修正月齢 4 ヶ月」と数える。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

電解質バランス及び体液量の状態を注意深く観察しながら慎重に投与すること。腎機能や心機能が低下していることがあり、脱水による腎機能障害、体液量の過剰によるうっ血性心不全等があらわれるおそれがある。[8.5、9.1.2、11.1.5、16.6.3 参照]

<解説>

本剤 10mg を投与したときの年齢の薬物動態に及ぼす影響を検討した臨床試験（CL0600-018 試験、外国人データ）において、血漿中テデュグルチド濃度推移は、腎機能が正常な 65 歳未満（非高齢）の健康被験者 10 例と 65 歳以上（高齢）の健康被験者 8 例とで類似しており、AUC 及び C_{max} も差は認められなかった。また、他の臨床試験においても、高齢患者と非高齢患者との間で安全性、有効性に関する全体的な違いや治療に対する反応の違いは認められなかった。

しかしながら、高齢者では腎機能や心機能が低下している患者が存在し、脱水による腎機能障害、体液量の過剰によるうっ血性心不全等があらわれるおそれがあることから設定した。

体液貯留については、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.5」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.5」の項参照。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。」である。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤の薬理作用により、併用する経口剤の吸収を高める可能性があるため、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて併用する経口剤の投与量を調整すること。特に、漸増投与が必要又は治療域が狭い経口剤を併用する場合には注意すること。

<解説>

本剤投与により腸管吸収能が上昇し、併用する経口剤の吸収量を増加させる可能性があることから設定した。

<参考>

薬物相互作用を検討した臨床試験は実施されていないが、テデュグルチドは CYP450 の阻害及び誘導を引き起こさず、P 糖タンパク（P-gp）の基質や阻害剤ではないことが示された（*in vitro*）³¹⁾。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<解説>

成人及び小児患者を対象とした国内外臨床試験成績に基づき設定した。実施した臨床試験（CL0600-020 試験、CL0600-004 試験、CL0600-021 試験、CL0600-005 試験、SHP633-306 試験、SHP633-307 試験、TED-C13-003 試験、TED-C14-006 試験、SHP633-303 試験、SHP633-304 試験、SHP633-302 試験及び SHP633-305 試験）で、本剤 0.05mg/kg を投与された 233 例において発現した副作用の頻度を示した。

臨床試験における副作用の発現状況については、「VIII. 8. ■副作用一覧」を参照のこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 腸ポリープ (1.7%)

大腸ポリープ、十二指腸ポリープ等の腸ポリープがあらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.2 腸閉塞、消化管ストーマの閉塞 (3.0%)

結腸狭窄、小腸狭窄等の腸閉塞、消化管ストーマの閉塞があらわれることがある。

11.1.3 胆嚢・胆道障害 (1.7%)

胆嚢炎、急性胆嚢炎、胆管炎、胆石症等の胆嚢・胆道障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.4 膵疾患 (0.9%)

慢性膵炎、急性膵炎、膵管狭窄、膵感染等の膵疾患があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 体液貯留 (4.3%)

体液貯留により、うっ血性心不全 (0.4%) があらわれることがある。[8.5、9.1.2、9.8 参照]

<解説>

11.1.1 臨床試験において本剤 0.05mg/kg を投与された患者のうち、本剤との因果関係が「関連あり」と判断された腸ポリープ関連の有害事象の発現頻度は 1.7% (4/233 例) であった。その内訳は、大腸ポリープが 1.7% (4/233 例) であった。腸ポリープについては、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」の項も参照のこと。

11.1.2 本剤の投与による腸粘膜の増殖と充血により、腸管の狭窄及び閉塞が引き起こされる可能性が考えられる。また、本剤の投与による腸間膜血流の増加⁴²⁾及びそれに伴う粘膜表面積の増加により、消化管ストーマ合併症が引き起こされる可能性が考えられる。臨床試験において本剤 0.05mg/kg を投与された患者のうち、本剤との因果関係が「関連あり」と判断された腸管の狭窄及び閉塞、消化管ストーマの閉塞関連の有害事象の発現頻度は 3.0% (7/233 例) であった。その内訳は、腸閉塞が 1.3% (3/233 例)、小腸閉塞が 0.9% (2/233 例)、消化器痛、空腸狭窄及び小腸狭窄が各 0.4% (1/233 例) であった (重複あり)。

11.1.3 臨床試験において本剤 0.05mg/kg を投与された患者のうち、本剤との因果関係が「関連あり」と判断された胆嚢・胆道障害関連の有害事象の発現頻度は 1.7% (4/233 例) であった。その内訳は、胆嚢炎が 0.9% (2/233 例)、急性胆嚢炎及び血中ビリルビン増加が各 0.4% (1/233 例) であった。胆嚢・胆道障害については、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」の項も参照のこと。

11.1.4 臨床試験において本剤 0.05mg/kg を投与された患者のうち、本剤との因果関係が「関連あり」と判断された膵疾患関連の有害事象の発現頻度は 0.9% (2/233 例) であった。その内訳は、高リパーゼ血症、リパーゼ増加、アミラーゼ増加が各 0.4% (1/233 例) であった (重複あり)。膵疾患については、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」の項も参照のこと。

11.1.5 臨床試験において本剤 0.05mg/kg を投与された患者のうち、本剤との因果関係が「関連あり」と判断された体液貯留関連の有害事象の発現頻度は 4.3% (10/233 例) であった。その内訳は、末梢性浮腫が 2.1% (5/233 例)、体液貯留が 1.3% (3/233 例)、浮腫が 0.9% (2/233 例)、水分過負荷、末梢腫脹、呼吸困難及びうっ血性心不全が各 0.4% (1/233 例) でした (重複あり)。体液貯留については、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.5」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」及び「VIII. 6. (8) 高齢者」の項も参照のこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
胃腸障害	腹痛	腹部膨満、悪心、嘔吐	鼓腸	
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位疼痛等)			
免疫系障害				過敏症
感染症および寄生虫症			インフルエンザ様疾患	鼻咽頭炎、インフルエンザ
傷害、中毒および処置合併症	消化管ストーマ合併症(ストーマサイズの増大、ストーマ乳頭サイズの増大等)			
代謝および栄養障害			食欲減退	
神経系障害			頭痛	
精神障害			不眠症	
呼吸器、胸郭および縦隔障害				咳嗽

<解説>

成人及び小児患者を対象とした国内外臨床試験 (CL0600-020 試験、CL0600-004 試験、CL0600-021 試験、CL0600-005 試験、SHP633-306 試験、SHP633-307 試験、TED-C13-003 試験、TED-C14-006 試験、SHP633-303 試験、SHP633-304 試験、SHP633-302 試験及び SHP633-305 試験) 成績に基づき設定した。他の臨床試験及び海外の製造販売後にみられた副作用は、頻度不明として示した。臨床試験における副作用の発現状況については、「VIII. 8. ■副作用一覧」を参照のこと。

■副作用一覧*

解析対象例数	233
副作用発現例数	109
副作用発現頻度 (%)	46.8

副作用の種類	発現例数 (%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.9)
貧血	1 (0.4)
赤血球増加症	1 (0.4)
心臓障害	1 (0.4)
うっ血性心不全	1 (0.4)
眼障害	3 (1.3)
眼瞼溝深化	2 (0.9)
眼窩周囲腫脹	1 (0.4)
胃腸障害	70 (30.0)
腹部不快感	1 (0.4)
腹部膨満	20 (8.6)
腹痛	29 (12.4)
上腹部痛	3 (1.3)
腹部圧痛	1 (0.4)
異常便	2 (0.9)
呼気臭	1 (0.4)
大腸炎	1 (0.4)
便秘	5 (2.1)
クローン病	2 (0.9)
下痢	2 (0.9)
排便困難	2 (0.9)
消化不良	1 (0.4)
吐糞症	1 (0.4)
鼓腸	8 (3.4)
胃障害	1 (0.4)
胃炎	1 (0.4)
消化器痛	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)
痔出血	1 (0.4)
炎症性腸疾患	1 (0.4)
腸閉塞	3 (1.3)
空腸狭窄	1 (0.4)
大腸ポリープ	4 (1.7)
悪心	20 (8.6)
直腸分泌物	1 (0.4)
レッチング	1 (0.4)
短腸症候群	1 (0.4)
小腸閉塞	2 (0.9)
小腸狭窄	1 (0.4)
舌苔	1 (0.4)
嘔吐	12 (5.2)

副作用の種類	発現例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (17.2)
無力症	3 (1.3)
顔面浮腫	1 (0.4)
疲労	2 (0.9)
全身性浮腫	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)
注射部位内出血	4 (1.7)
注射部位紅斑	10 (4.3)
注射部位血腫	3 (1.3)
注射部位出血	3 (1.3)
注射部位硬結	2 (0.9)
注射部位炎症	1 (0.4)
注射部位腫瘤	1 (0.4)
注射部位疼痛	5 (2.1)
注射部位そう痒感	2 (0.9)
注射部位発疹	3 (1.3)
注射部位反応	5 (2.1)
注射部位腫脹	7 (3.0)
注射部位蕁麻疹	1 (0.4)
浮腫	2 (0.9)
末梢性浮腫	5 (2.1)
疼痛	1 (0.4)
末梢腫脹	1 (0.4)
口渇感減少	2 (0.9)
肝胆道系障害	4 (1.7)
胆嚢炎	2 (0.9)
急性胆嚢炎	1 (0.4)
門脈圧亢進症	2 (0.9)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)
尿路感染	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	31 (13.3)
挫傷	1 (0.4)
消化管ストーマ合併症	25 (10.7)
投薬過誤	1 (0.4)
ストーマ合併症	2 (0.9)
ストーマ部不快感	1 (0.4)
ストーマ部出血	2 (0.9)
ストーマ部反応	1 (0.4)
皮下血腫	1 (0.4)

副作用の種類	発現例数 (%)
臨床検査	17 (7.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
アミラーゼ増加	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)
血中クロモグラニンA増加	1 (0.4)
血中トリグリセリド増加	1 (0.4)
C-反応性蛋白増加	1 (0.4)
薬物濃度増加	1 (0.4)
心電図 QT 延長	1 (0.4)
便量減少	1 (0.4)
便量増加	1 (0.4)
消化管ストーマ排液減少	1 (0.4)
消化管ストーマ排液増加	1 (0.4)
国際標準比増加	1 (0.4)
リパーゼ増加	1 (0.4)
便潜血陽性	1 (0.4)
体重減少	2 (0.9)
体重増加	3 (1.3)
代謝および栄養障害	15 (6.4)
悪液質	1 (0.4)
食欲減退	5 (2.1)
電解質失調	1 (0.4)
水分過負荷	1 (0.4)
体液貯留	3 (1.3)
高リパーゼ血症	1 (0.4)
過食	1 (0.4)
低アルブミン血症	1 (0.4)
低カリウム血症	1 (0.4)
代謝性アシドーシス	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.7)
関節痛	1 (0.4)
背部痛	2 (0.9)
筋痙縮	1 (0.4)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)	1 (0.4)
遠隔転移を伴う新生物	1 (0.4)
神経系障害	6 (2.6)
昏睡	1 (0.4)
味覚不全	1 (0.4)
頭痛	3 (1.3)
過眠症	1 (0.4)
精神運動亢進	1 (0.4)
精神障害	2 (0.9)
軽躁	1 (0.4)
不眠症	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)
頻発月経	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.9)
呼吸困難	1 (0.4)
口腔咽頭痛	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	8 (3.4)
脱毛症	1 (0.4)
湿疹	1 (0.4)
紅斑	2 (0.9)
皮下出血	1 (0.4)
そう痒症	1 (0.4)
発疹	2 (0.9)
臍血腫	1 (0.4)
血管障害	6 (2.6)
潮紅	3 (1.3)
血腫	2 (0.9)
高血圧	1 (0.4)

有害事象名 : MedDRA ver. 23.0

(レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時集計 : 2021 年 4 月)

*CL0600-020 試験、CL0600-004 試験、CL0600-021 試験、CL0600-005 試験、SHP633-306 試験、SHP633-307 試験 (TED-C14-004 試験から移行した患者を含む)、TED-C13-003 試験、TED-C14-006 試験、SHP633-303 試験 (前向きコホートのみ)、SHP633-304 試験、SHP633-302 試験、SHP633-305 試験の併合解析。本剤 0.05mg/kg 投与患者を対象とした。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈3.8mg 製剤〉

14.1.1 患者が家庭で保存する場合においても、3.8mg 製剤は凍結を避けて 25°C以下で保存すること。

〈0.95mg 製剤〉

14.1.2 患者が家庭で保存する場合においても、0.95mg 製剤は凍結を避けて 2~8°Cで冷蔵保存すること。やむを得ず 0.95mg 製剤を冷蔵保存できない場合には、凍結を避け 25°C以下で使用期限を超えない範囲で 6 ヶ月以内に使用するよう指導すること。

14.2 薬剤調製時の注意

〈3.8mg 製剤〉

14.2.1 バイアル中のテデュグルチド 5mg を添付の溶解液 0.5mL 全量で用時溶解し、テデュグルチド 10mg/mL の濃度として用いる。 [3.1、14.2.5、14.2.6 参照]

〈0.95mg 製剤〉

14.2.2 バイアル中のテデュグルチド 1.25mg を添付の溶解液 0.5mL 全量で用時溶解し、テデュグルチド 2.5mg/mL の濃度として用いる。 [3.1、14.2.5、14.2.6 参照]

〈製剤共通〉

14.2.3 本剤に溶解液を加えた後、バイアルを掌に挟んで転がし、その後穏やかに 1 回反転させること。（激しく振とうしないこと）

14.2.4 調製後、濁り、微粒子、沈殿等が認められる場合には使用しないこと。

14.2.5 1 バイアルあたり、注射液 0.38mL 又はそれ以上を注射用シリンジへ採取できる。注射液 0.38mL はテデュグルチドの投与量として 3.8mg 製剤で 3.8mg、0.95mg 製剤で 0.95mg に相当する。製剤間で注射液のテデュグルチド濃度が異なるため、用いる製剤を変更する際には注射液量に注意すること。 [3.1、14.2.1、14.2.2、14.2.6 参照]

14.2.6 注射液をバイアルから注射用シリンジに全量採取した後、3.8mg 製剤はテデュグルチド 10mg/mL の濃度で、0.95mg 製剤はテデュグルチド 2.5mg/mL の濃度で必要な注射液量へ調整すること。 [3.1、14.2.1、14.2.2、14.2.5 参照]

14.2.7 調製後は速やかに投与すること。本剤は保存剤を含有していないため、調製後は 3 時間以内に使用すること。未使用分は廃棄すること。

14.2.8 注射液は凍結させないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。投与部位は投与毎に変更すること。

14.3.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には投与しないこと。

14.3.3 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

<解説>

本剤投与時の注意事項として設定した。投与方法の手順の詳細については、「レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項」(医療従事者向け資料)及び「レベスティブ皮下注用 3.8mg・0.95mg による治療を受ける患者さんとそのご家族へ（自己投与ガイドブック）」(患者向け資料)を参照すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

ペプチド製剤では免疫原性を示すことが知られており、テデュグルチド投与により抗体が発現する可能性がある。海外の臨床試験では1日1回テデュグルチド0.05mg/kgを皮下投与した被験者において、投与開始3ヵ月後で3% (2/60例)、6ヵ月後で17% (13/77例)、12ヵ月後で24% (16/67例)、24ヵ月後で33% (11/33例)、30ヵ月後で48% (14/29例)に抗テデュグルチド抗体の発現が確認された。国内の臨床試験では1日1回テデュグルチド0.05mg/kgを皮下投与した被験者において、投与開始6ヵ月後で1/6例、39ヵ月後で2/5例に抗テデュグルチド抗体の発現が確認された。抗テデュグルチド抗体の発現が確認された被験者において、臨床的に問題となる安全性の所見、効果の減弱又は薬物動態への影響は認められなかった⁴³⁾。

<解説>

抗テデュグルチド抗体発現とテデュグルチドの有効性又は安全性との間に明らかな関連性は認められていないが、国内外臨床試験では抗テデュグルチド抗体の発現が報告されていることから情報提供のため設定した。

成人短腸症候群患者を対象とした海外の2試験（CL0600-020試験、CL0600-020試験の継続投与試験として2年間の安全性を追跡したCL0600-021試験）の統合データに基づくと、テデュグルチド0.05mg/kgを1日1回皮下投与したときに抗テデュグルチド抗体が発現した被験者は、投与開始3ヵ月後で3% (2/60例)、6ヵ月後で17% (13/77例)、12ヵ月後で24% (16/67例)、24ヵ月後で33% (11/33例)、30ヵ月後で48% (14/29例)であった。CL0600-020試験では、テデュグルチドの投与を受けた6/34例 (17.6%)で24週目に抗テデュグルチド抗体が認められた。中和抗体が認められた被験者はいなかった。これら6例はいずれもレスポナー[※]であったが、免疫関連の症状を示すエビデンスは認められなかった。また、抗テデュグルチド抗体が認められた5/6例 (83%)で天然GLP-2に対する交差反応性が認められた。CL0600-021試験では、42.5% (37/87例)で抗テデュグルチド抗体が陽性であった。中和抗体が認められた被験者はいなかった。注射部位反応及び/又は過敏症反応は、抗テデュグルチド抗体が認められなかった被験者3例、抗テデュグルチド抗体が認められた被験者4例に認められた。

小児短腸症候群患者を対象とした臨床試験（TED-C14-006試験）での抗テデュグルチド抗体発現率は、成人を対象とした臨床試験と同程度であった。小児での抗テデュグルチド抗体発現は、注射部位反応及び/又は過敏症反応、有効性の消失と関連していなかった。利用可能なデータが得られている成人及び小児短腸症候群患者を対象とした臨床試験のデータを用いて、母集団薬物動態解析の共変量として抗テデュグルチド抗体の有無を評価した結果、抗テデュグルチド抗体の発現はわずかであり、薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

※投与20週目及び投与24週目の両時点で週間経静脈サポート（PS）がベースラインから20～100%減少した被験者

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験種類	動物種／系統	投与方法	投与量	性別及び例数／群	特記所見
中枢神経系	ラット／SD	皮下	1、5、25mg/kg	雄：10	いずれの用量においても明らかな神経薬理的及び毒性学的作用を引き起こさなかった。
心血管系	HEK293細胞	<i>in vitro</i>	0.05、0.5、5.0、50ng/mL	3	いずれの濃度においても hERG カリウム電流に対する阻害は、5%未満であり、50%阻害濃度 (IC ₅₀) 値は算出できなかった。
			30、300µg/mL	3	30 及び 300µg/mL の hERG カリウムチャンネル電流阻害 (平均±標準偏差) は、それぞれ 0.4%±0.5%及び 0.6%±0.5%であった。
	イヌブルキンエ線維	<i>in vitro</i>	0.05、0.5、5.0ng/mL	4	いずれの濃度においても活動電位高、活動電位持続時間及びその他の活動電位パラメータに対して影響を及ぼさなかった。
			0.3、1.0、3.0 及び 5.8µg/mL	3	
心血管系及び呼吸器系	イヌ／ビーグル	静脈内	0.1、1、10mg/kg (プロポフォール又はイソフルラン麻酔下)	雄：2、雌：1 (プロポフォール麻酔下) 雄：1、雌：3 (イソフルラン麻酔下)	0.1mg/kg において、一過性的変化がみられたが、用量依存的な影響はなかった。

(レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021年6月)

(3) その他の薬理試験

1) 他の受容体に対する作用

テデュグルチドの他受容体に対する活性を、*in vitro* 受容体結合試験及び組織又は標的受容体発現細胞を用いた cAMP 生成試験により評価した。テデュグルチド (10 及び 30µmol/L) は、セロトニン受容体 (5-HT_{1A}、1B、1D、2A、2C、6 又は 7 に対する阻害率は ≤17%)、ドーパミン受容体 (D₁、2、4 又は 5 に対する阻害率は ≤21%)、アドレナリン作動性受容体 (α₁ に対する阻害率は ≤35%) 及びムスカリン性アセチルコリン受容体 (M₁ 及び 2 に対する阻害率は ≤45%) を含む代表的な GPCR に対して作用を示さなかった。

テデュグルチドは、一過性ヒト GLP-1R 発現 HEK293 細胞の cAMP 生成をわずかに増加させ、その増加率は 10µmol/L 及び 30µmol/L でそれぞれ 2%及び 3%であった。また、テデュグルチド (1pmol/L～1µmol/L) は、安定的ヒト GLP-1R 発現 CHO 細胞の cAMP 生成に影響を及ぼさなかった。

(レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021年6月)

2) 成長及び体組成に対する作用

ラット（系統及び週齢不明）にテデュグルチド 0.2mg/kg を 1 日 1 回 14 日間皮下投与し、成長促進作用を評価した結果、体重及び飼料効率がそれぞれ 8.9% 及び 8.8% 増加したが、いずれも統計学的に有意ではなかった。二重 X 線吸収測定法（DEXA）を用いた体組成解析では、テデュグルチド及び溶媒投与群の除脂肪率及び体脂肪率に統計学的有意差は認められなかった。

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月）

3) 膵臓に対する作用

ヒトと同様に GLP-2 受容体が膵臓内分泌腺の α 細胞に発現しているラットの灌流膵臓を用いた *in vitro* 試験において、GLP-2（10nmol/L）はグルカゴン分泌を上昇させた。

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月）

4) 脳に対する作用

げっ歯類及び非げっ歯類を用いた毒性試験及びラットを用いた神経行動学的安全性薬理試験では、行動に対する有害反応はみられていない。

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月）

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	投与量	性別及び例数/群	主な所見
CD-1 マウス	皮下	0、200mg/kg/日 (1回100mg/kgを約8時間間隔で2回)	雄：5 雌：5	特記すべき所見なし 概略の致死量：200mg/kg/日超

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月）

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日) ^{a)}	性別及び例数/群	主な所見
CD-1 マウス	皮下 14 日間	0、10、20	雄：10	特記すべき所見なし 無毒性量：20mg/kg/日
CD-1 マウス	皮下 4 週間	0、0.2、0.6、2	雄：21 雌：21 (4 週間回復性試験の動物雌雄各 6 例を含む)	特記すべき所見なし 無毒性量：2mg/kg/日
CD-1 マウス	皮下 13 週間	0、2、10、50	雄：20 雌：20 (30 日間回復性試験の動物雌雄各 5 例を含む)	特記すべき所見なし 無毒性量：50mg/kg/日
CD-1 マウス	皮下 26 週間	0、2、10、25/50 (最初の 2 週間は 25、残りの期間は 50)	0、25/50 雄：31 雌：31 (8 週間回復性試験の動物雌雄各 10 例を含む) 2、10 雄：21 雌：21	特記すべき所見なし 無毒性量：50mg/kg/日

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日) ^{a)}	性別及び 例数/群	主な所見
SD ラット	皮下 14 日間	0、10、25、50	雄：10 雌：10	特記すべき所見なし 無毒性量：50mg/kg/日
Wistar Han ラット、Fischer-344 ラット、SD ラット	皮下 14 日間	Wistar Han、Fischer-344：0、10、25、50 SD：50	各系統 雄：10 雌：10	特記すべき所見なし 無毒性量：すべての系統で50mg/kg/日
SD ラット	皮下 13 週間	0、10、25、50	雄：15 雌：15	特記すべき所見なし 無毒性量：50mg/kg/日
カニクイザル	皮下 3 日間	0、50	雄：1 雌：1	十二指腸及び空腸に軽微な粘膜過形成（本剤の投与に関連するとみなされた） 概略の致死量：50mg/kg/日超
カニクイザル	皮下 14 日間	0、10、20	雄：3	20mg/kg/日：胃重量の増加 無毒性量：10mg/kg/日
カニクイザル	皮下 4 週間	0、0.2、0.6、2.0	雄：5 雌：5 （4 週間回復性試験の動物雌雄各 2 例を含む）	2mg/kg/日：胆嚢上皮粘膜過形成（胃、肝臓及び脾臓で観察された変化は 4 週間の休薬期間後に回復又はほぼ回復） 無毒性量：2mg/kg/日
カニクイザル	皮下 13 週間	0、1、5、25	雄：6 雌：6 （30 日間回復性試験の動物雌雄各 2 例を含む）	25mg/kg/日：投与部位の皮膚肥厚、やや重度～重度の肉芽腫性炎症（投与部位における局所的炎症は、30 日間の休薬期間後、重症度は低下したが持続） 無毒性量：5mg/kg/日
カニクイザル	皮下 1 年間 （対照群の雌雄各 4 例及び 25mg/kg/日群の雄 3 例及び雌 4 例並びに 1 及び 5mg/kg/日群の 1 群あたり雌雄各 2 例については中間評価のため 27 週間）	0、1、5、25	0、25 雄：10 雌：10 （0 及び 25 mg/kg/日群については 13 週間回復性試験の動物雌雄各 2 例を含む） 1、5 雄：6 雌：6	25mg/kg/日：投与部位所見の重症化（肥厚、皮下組織の血管中心性混合細胞性炎症及び好酸球性肉芽腫性炎症、肉芽腫を伴う線維症）、瀕死による切迫屠殺（投与 150 日目の雄 1/10 例：陰嚢及び包皮の腫脹、腹部膨満、投与部位肥厚、体重減少、摂餌量減少、円背位、アルブミン減少、フィブリノーゲン及び好中球絶対数の増加、赤血球パラメータ減少） ^{b)} 13 週間の休薬期間後、肉芽腫を伴う線維症に進行 無毒性量：5mg/kg/日

a) 約 8 時間間隔で 1 日 2 回投与

b) これらの所見は投与部位における慢性活動性炎症に関連する可能性が高かった。瀕死の原因は不明。

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月）

(3) 遺伝毒性試験

テデュグルチドは、標準的な *in vitro*（細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳動物細胞を用いる染色体異常試験）及び *in vivo*（マウス骨髄小核試験）の遺伝毒性試験において、陰性であった。

（レバスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月）

(4) がん原性試験

1) マウス 104 週間皮下投与がん原性試験

CD-1 マウス（雌雄各 80 匹/群）に、0、1、3.5 及び 12.5mg/kg/日のテデュグルチドを 1 日 1 回 104 週間皮下投与した結果、1mg/kg/日以上で胆嚢の乳頭状腺腫を増加させ、12.5mg/kg/日群の雄

で空腸腺癌を増加させた。胆嚢の腫瘍は良性であり、その特徴は上皮における乳頭状突起のより広範な増殖であった。これは、テデュグルチドの薬理活性に関連した二次的影響及び／又はこの組織における局所刺激作用への反応であると考えられる。また、高用量群の雄に観察された空腸腫瘍は本剤の薬理活性に関連した二次的影響である可能性もあるが、投薬に関連した所見と考えられた。無発がん量は3.5mg/kg/日と判断した。

(レバスティブ皮下注用3.8mg承認時資料：2021年6月)

2) ラット 104 週間皮下投与がん原性試験

Wistar Han ラット (雌雄各 50 匹/群) に、0、3、10 及び 35mg/kg/日のテデュグルチドを約 8 時間間隔で 1 日 2 回 104 週間皮下投与した結果、投薬に関連した悪性腫瘍は認められなかった。35mg/kg/日群の雄で胆管上皮由来の良性腫瘍及び空腸粘膜腺腫の発現頻度が統計学的に増加した。10mg/kg/日群の雄 1 匹において、胆管腫が 1 ヶ所認められたため、良性腫瘍性変化に関する無影響量は、3mg/kg/日と判定された。

(レバスティブ皮下注用3.8mg承認時資料：2021年6月)

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び初期胚発生試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	性別及び 例数/群	投与期間	交配日	帝王切開日
SD ラット (雄：12 週齢、 雌：9 週齢)	皮下	0、2、10、50 (約 8 時間間隔 で 1 日 2 回)	雄：22 雌：22	雄：交配前 28 日間及 び交配後約 3 週間 雌：交配前 14 日間か ら妊娠 7 日まで	妊娠 0 日	妊娠 13 日

結果

親動物 (一般毒性)

- ・死亡例は認められず、投薬に関連した一般症状の変化は認められなかった。
- ・雌雄で、小腸及び大腸の絶対重量及び相対重量に用量依存的増加が観察され、これらの増加は概して統計学的に有意であった。また、腸壁肥厚の発現頻度増加が、十二指腸、回腸及び空腸に認められた。

親動物 (交配及び受胎能)

- ・雌の性周期、交配までの平均日数、交尾率、雄の授胎率及び雌の受胎率に影響は認められなかった。
- ・卵巣及び子宮の所見 (黄体数、着床数、生存胚及び死亡胚の数、吸収数並びに着床前及び着床後胚損失率など) に影響を与えなかった。
- ・生殖器の重量に対する影響はなく、雄における精巣上体精子数、精子の運動性及び形態並びに精子形成周期に対する影響も認められなかった。
- ・無毒性量：50mg/kg/日

(レバスティブ皮下注用3.8mg承認時資料：2021年6月)

2) ラット胚・胎児発生毒性試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	母動物数/ 群	投与期間	交配日	帝王切開日
SD ラット (雌：10 週齢)	皮下	0、2、10、50 (約 8 時間間隔 で 1 日 2 回)	25	妊娠 6～17 日	妊娠 0 日	妊娠 20 日

結果

母動物 (一般毒性)

- ・死亡例は認められず、注目すべき一般症状は認められなかった。
- ・無毒性量：50mg/kg/日

F1

- ・胎児体重は、50mg/kg/日で減少する傾向がみられた。
- ・無毒性量：50mg/kg/日

(レバスティブ皮下注用3.8mg承認時資料：2021年6月)

3) ウサギ胚・胎児発生毒性試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	母動物数/ 群	投与期間	交配日	帝王切開日
ニュージ ーランド 白色 ウサギ (6.5ヵ月 齢)	皮下	0、2、10、50 (約8時間間 隔で1日2回)	22	妊娠7～20日	妊娠0日	妊娠29日

結果

母動物 (一般毒性)

- ・50mg/kg 日群の雌1匹が妊娠13日に後肢障害により瀕死状態となったため、切迫屠殺した。
- ・いずれの用量においても、一般症状に投薬に関連した所見は認められなかった。
- ・用量に関連した投与部位の肥厚及び/又は発赤が確認された。
- ・無毒性量：50mg/kg/日

F1

- ・子宮内胎児成長及び胎児生存は各群間で同様であり、胎児の外表、内臓及び骨格における所見の発現頻度も同程度であった。
- ・無毒性量：50mg/kg/日

(レバスティブ皮下注用3.8mg承認時資料：2021年6月)

4) ラット出生前/出生後の発生並びに母体機能に関する試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	母動物数/ 群	投与期間	交配日	帝王切開日
SDラット (雌：66日 齢)	皮下	0、10、25、50 (約8時間間 隔で1日2回)	22	妊娠7～授乳20日	妊娠0日	該当せず (自然分娩)

結果

母動物 (一般毒性)

- ・死亡例は認められず、投薬に関連した一般症状は認められなかった。
- ・無毒性量：50mg/kg/日

母動物 (生殖能)

- ・0、10、25及び50mg/kg/日群において、交配させた22匹の雌ラットのうち、それぞれ21匹、22匹、19匹及び18匹が妊娠した。自然分娩及び同腹児所見に影響は認められなかった。
- ・無毒性量：50mg/kg/日

F1

- ・投薬に関連した死亡又は一般症状は認められず、体重、体重変化量、摂餌量、精巣及び精巣上体重量、性的成熟度(包皮分離日又は膻開口日)、自発運動量、学習と記憶、あるいは交配及び受胎能パラメータに対する影響もみられなかった。
- ・無毒性量：50mg/kg/日

(レバスティブ皮下注用3.8mg承認時資料：2021年6月)

5) 幼若ミニブタ毒性試験及び回復性試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	例数/群	投与期間
ミニブタ	皮下	0、1、5、25 (約8時間間 隔で1日2回)	雄：8～11 雌：8～12 (0及び25mg/kg/日群については13週間 回復性試験の動物雌雄各3～5例を含む)	授乳7日目～ 90日間

結果

- ・本試験で観察された薬力学的反応は、若齢成熟動物(マウス、ラット及びサル)を用いて実施された試験と一致しており、幼若動物に特有の毒性は認められなかった。
- ・全投薬群において胆嚢及び投与部位の変化が認められたため、無毒性量を特定できなかった。

(レバスティブ皮下注用3.8mg承認時資料：2021年6月)

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギ単回静脈内／静脈周囲／動脈内投与局所刺激性試験

雄のニュージーランド白色ウサギ（6匹／群）に、テデュグルチドを、耳翼辺縁静脈内に直接（25mg/kg 静脈内ボラス投与、投与容量：1.25mL/kg）、耳翼辺縁静脈周囲（0.84mg/kg 静脈周囲投与、投与容量：約0.1mL）又は耳中心動脈内に直接（25mg/kg 動脈内投与、投与容量：1.25mL/kg）単回投与した。静脈内投与後、投与部位に刺激性は認められなかったが、静脈周囲及び動脈内投与後には投与手技に関連するとみられる血腫形成を伴う一過性の明瞭な紅斑が認められた。これらの変化は投与4日目までに概ね消失した。

（レバスティブ皮下注用3.8mg承認時資料：2021年6月）

2) ミニブタ13日間皮下投与刺激性試験

雌のGottingenミニブタ（4匹／群）に、テデュグルチドを下表の試験デザインに従って皮下投与した。各動物において6カ所の投与部位を定め、2カ所（部位1及び2）には溶媒を、4カ所（部位3～6）には被験物質を投与した。また、1群4匹には連日投与し、他の1群4匹には4日ごとに投与した。

4日ごとに投与した動物に刺激性は認められず、剖検所見はなかった。病理組織学的検査では、ほとんどが低頻度でごく軽微から軽度の出血及び慢性炎症のみであり、50mg/mLを投与した動物において、単発的に壊死及び巨細胞が認められた。

連日投与動物では2カ所の溶媒投与部位に皮膚所見は確認されなかった。4カ所の被験物質投与部位において、刺激性に関して用量反応性が認められ、最も重度の影響が認められた箇所は部位5（50mg/mL、投与容量1mL）であり、部位6（50mg/mL、投与容量0.6mL）、部位4（30mg/mL、投与容量1mL）、部位3（20mg/mL、投与容量1mL）では重症度が低かった。

連日投与動物の溶媒投与部位又は部位3では剖検所見は認められなかった。他の3つの部位（部位4、5及び6）では変色が報告され、部位5では皮膚の癒着及び肥厚も認められた。

病理組織学的検査では、テデュグルチド連日投与によって、投与部位に刺激性がみられ、その特徴は、浮腫、線維症、出血、マクロファージ（巨細胞を含む）及びリンパ球の浸潤、慢性活動性炎症並びに壊死であった。病理組織学的検査所見の発現頻度及び重症度は、部位4、部位5及び部位6で同程度であり、部位3では若干軽度であった。これに対して、溶媒投与部位では、骨格筋変性、線維症、出血及びリンパ球浸潤が認められた。

群/投与間隔	例数 (雌)	テデュグルチド投与濃度 (mg/mL)					
		投与部位					
		1 ^{a)}	2 ^{b)}	3 ^{c)}	4 ^{c)}	5 ^{c)}	6 ^{d)}
1：連日（13日間）	4	0	0	20	30	50	50
2：4日ごと（1、5、9及び13日目）	4	0	0	20	30	50	50

a) 溶媒A [3%マンニトール及び50mM L-ヒスチジン含有35mMリン酸緩衝液 (pH7.4±0.1)] を投与容量1mL

b) 溶媒B [3%マンニトール及び20mM L-ヒスチジン含有60mMリン酸緩衝液 (pH7.8±0.1)] を投与容量1mL

c) 投与容量1mL（溶媒成分は、投与部位3では溶媒Aと類似、投与部位4では溶媒Bと同一、投与部位5では溶媒Bと類似）

d) 投与容量0.6mL（溶媒成分は、溶媒Bと類似）

（レバスティブ皮下注用3.8mg承認時資料：2021年6月）

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性

① マウス遅延型過敏反応試験

雌の BALB/cByJ マウス (10 匹/群) に、テデュグルチド 0.1 又は 1.0mg/kg はフロイントアジュバント存在下又は非存在下で、溶媒対照 (PBS) 又はオボアルブミン (陽性対照) はいずれもアジュバント存在下で、週 1 回、3 週間皮下投与した。最終投与 1 週間後に、右耳介に抗原を、左耳介に対照として溶媒を注入し、その 24 時間後に耳介の腫脹を測定した。

試験期間中、陽性対照群の 1 匹及びテデュグルチド群の 2 匹 (0.1 及び 1mg/kg 群で各 1 匹、いずれもアジュバント存在下) の計 3 匹が死亡した。これらは、投薬に関連した死亡ではないとみなされた。

オボアルブミンは、溶媒対照と比較して有意な耳介腫脹を引き起こした ($p < 0.001$)。テデュグルチド群 (0.1 又は 1.0mg/kg) は、フロイントアジュバントの有無にかかわらず、耳介腫脹を引き起こさなかった。

(レベスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月)

② ウサギ免疫原性試験

ニュージーランド白色ウサギ (雌雄各 3 匹/群) に、初回抗原刺激として投与 1 日目にテデュグルチド (0.25mg/mL、1.0mL) 又はオボアルブミン (0.25mg/mL、1.0mL) をフロイントアジュバントと共に皮下投与し、初回投与後 4 週間目 (右大腿) 及び 6 週間目 (左大腿) に、テデュグルチド又はオボアルブミンを筋肉内に追加投与した。二重免疫拡散法を用いて、血清中テデュグルチド及びオボアルブミンに対する特異的抗体の存在を判定した結果、テデュグルチド投与群では、抗原抗体反応は認められなかったが、オボアルブミン群では、抗原抗体反応が認められた。

(レベスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月)

③ 反復投与試験での抗体発現

動物種	投与量 (mg/kg/日)	投与期間 (週)	結果 (抗テデュグルチド抗体の発現)
マウス	0.2、0.6、2	4	2mg/kg/日：雌 5/21 で抗体発現 回復期間後：発現なし
マウス	2、10、50	13	発現なし
マウス	2、10、50	26	発現なし
マウス	1、3.5、12.5	104	1mg/kg/日 抗体発現：投与 13 週で雄 3/4、雌 4/4 投与 26 週で雄 3/4、雌 4/4 中和抗体発現：投与 13 週で雄 2/3、雌 2/4 投与 26 週で雄 1/3、雌 3/4 3.5mg/kg/日 抗体発現：投与 13 週で雄 2/4、雌 3/4 投与 26 週で雄 3/4、雌 3/4 中和抗体発現：投与 13 週で雄 1/2、雌 3/3 投与 26 週で雄 3/3、雌 3/3 12.5mg/kg/日 抗体発現：投与 13 週で雄 1/4、雌 4/4 投与 26 週で雄 4/4、雌 2/3 中和抗体発現：投与 13 週で雄 1/1、雌 4/4 投与 26 週で雄 2/4、雌 1/1
ラット	10、25、50	13	発現なし

動物種	投与量 (mg/kg/日)	投与期間 (週)	結果 (抗テデュグルチド抗体の発現)
サル	0.2、0.6、2	4	0.6mg/kg/日：雄 1/5、雌 1/5 で抗体発現 2mg/kg/日：雄 2/5、雌 1/5 で抗体発現 回復期間後 2mg/kg/日：雄 1/2
サル	1、5、25	13	5mg/kg/日：雄 1/6 で抗体発現 25mg/kg/日：雄 5/6、雌 5/6 で抗体発現 回復期間後 25mg/kg/日：雄 2/2 で抗体発現
サル	1、5、25	52	25mg/kg/日：雄 5/6、雌 2/6 で抗体発現 回復期間後：発現なし

(レベスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月)

2) 溶血性及び血液適合性試験

マウス (CD-1)、ミニブタ (Hanford)、カニクイザル及びヒトの血液を用いて、全血中におけるテデュグルチドの溶血性並びに血清及び血漿との適合性を評価した。

マウス、ミニブタ、カニクイザル又はヒトの全血とテデュグルチド (0.2、2.0 及び 20.0mg/mL) 又は溶媒を混合したとき、溶血を引き起こさなかった。同様に、マウス、ミニブタ、カニクイザル又はヒトの血清又は血漿と混合したとき、沈殿又は凝固を引き起こさなかった。

(レベスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月)

3) カニクイザル C 反応性タンパク増加に関する探索的毒性メカニズム試験

臨床試験において、プラセボ群と比較してテデュグルチド群で C 反応性タンパク (CRP) の増加が観察されたため、サルでの CRP 増加の可能性を検討した。

雌のカニクイザル 6 匹に、濃度の異なる *Escherichia coli* タンパク質 (ECP：0、77 及び 124ppm) を含有した 3 ロットのテデュグルチド (10mg/kg) 又はプラセボ (マンニトール及び L-ヒスチジン含有リン酸緩衝液) を 7 日間のウォッシュアウト期間を設けてそれぞれ皮下投与し、投与後 6、12、24 及び 48 時間に採血し、CRP 濃度を測定した。

各投与後に CRP 濃度の増加がみられ、概して 24 時間時点で最高値に達し、48 時間までに投与前値に戻った。CRP 濃度の上昇は、プラセボ及び ECP 0ppm のロットに比べて ECP 77ppm 及び 124ppm のロットにおいて大きかった。また、ECP を含むテデュグルチド初回投与時の CRP 濃度は、ECP 濃度にかかわらず常に 2 回目投与時よりも高値であった。

(レベスティブ皮下注用 3.8mg 承認時資料：2021 年 6 月)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：レベスティブ皮下注用 3.8mg

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

レベスティブ皮下注用 0.95mg

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：テデュグルチド（遺伝子組換え）

劇薬

2. 有効期間

有効期間：4年

3. 包装状態での貯法

レベスティブ皮下注用 3.8mg：凍結を避け、25℃以下で保存

レベスティブ皮下注用 0.95mg：凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

- ・レベスティブ皮下注用 3.8mg・0.95mg による治療を受ける患者さんとそのご家族へ（RMP のリスク最小化のために作成された資材）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

- ・Web サイトおよび各種資材のご案内

- ・短腸症候群 Q&A

- ・短腸症候群治療ダイアリー

- ・レベスティブによる治療を受ける患者さんとそのご家族へ

- ・レベスティブ皮下注を投与される患者さんへ

患者向けサイト：

- ・SBS LIFE <https://www.sbs-life.jp/>

患者向けアプリ：

- ・SBS ノート <https://www.revestive.jp/app/>

レベスティブ治療患者さん対象 患者サポートプログラム：

- ・TOMO <https://www.tomointro.jp/?r=sbs&t=sbs>

（最新情報・資材は医療関係者向けホームページ <https://www.takedamed.com/medicine/revestive/>参照）

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

2012年8月30日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レバスティブ 皮下注用 3.8mg	2021年6月23日	30300AMX00295	2021年8月12日	2021年8月18日
レバスティブ 皮下注用 0.95mg	2022年9月2日	30400AMX00399	2023年5月24日	2023年6月8日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

レバスティブ皮下注用 3.8mg

10年：2021年6月23日～2031年6月22日（希少疾病用医薬品）

レバスティブ皮下注用 0.95mg

残余期間：2022年9月2日～2031年6月22日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理シ ステム用コード
レバスティブ 皮下注用 3.8mg	2499419D1026	2499419D1026	199155001	629915501
レバスティブ 皮下注用 0.95mg	2499419D2022	2499419D2022	199234201	629923401

14. 保険給付上の注意

- ①本剤の効能又は効果に関連する注意において、「本剤は腸管の順応期間を経て、経静脈栄養量及び補液量が安定した、あるいはそれ以上低減することが困難と判断された患者に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ②本剤の用法及び用量に関連する注意において、「本剤の投与中は継続的に有効性を評価すること。成人では12ヵ月間の投与でも改善が認められない場合には、投与継続の必要性を検討すること。小児では投与6ヵ月後に有効性を評価し投与継続の必要性を検討すること。本剤投与中に経静脈栄養が不要になった患者においては、個々の患者の状況を踏まえて本剤の投与継続の必要性を検討すること。」とされているので、使用に当たっては十分に留意すること。
- ③本剤はテデュグルチド製剤であり、本剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

（令和3年8月11日付、保医発0811第3号・一部改正 令和5年5月23日付、保医発0523第2号）

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) テデュグルチドの海外第Ⅲ相臨床試験成績① (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.13) (社内資料)
- 2) テデュグルチドの海外第Ⅲ相臨床試験成績② (2021年6月23日承認、CTD2.7.3.3) (社内資料)
- 3) Jeppesen PB, et al.:Gastroenterology.2012;143(6):1473-1481.(PMID: 22982184)
- 4) テデュグルチドの海外第Ⅲ相臨床試験成績③ (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.18) (社内資料)
- 5) Kocoshis SA, et al.:JPEN J Parenter Enteral Nutr.2020;44(4):621-631.(PMID: 31495952)
- 6) テデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績① (2021年6月23日承認、CTD2.7.3.2) (社内資料)
- 7) テデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績② (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.16) (社内資料)
- 8) テデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績③ (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.23) (社内資料)
- 9) テデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績④ (2021年6月23日承認、CTD2.7.3.3) (社内資料)
- 10) Carter BA, et al.: J Pediatr. 2017; 181: 102-111. e5.(PMID: 27855998)
- 11) Schwartz LS, et al.:Clin Transl Gastroenterol.2016;7(2):e142.(PMID: 26844839)
- 12) Lam K, et al.: J Parenter Enter Nutr.2018; 42: 225-230.(PMID: 29505151)
- 13) Cheeseman CI, et al.:Am J Physiol. 1996;271:G477-G482.(PMID: 8843773)
- 14) Cottrell JJ, et al.:Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.2006;290:G293-G300.(PMID: 16166344)
- 15) Dubé PE, et al.:Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;293:E460-E465.(PMID: 17652153)
- 16) Orskov C, et al.:Regul Pept. 2005;124:105-112.(PMID: 15544847)
- 17) Yusta B, et al.:J Biol Chem. 1999;274:30459-30467.(PMID: 10521425)
- 18) Demchyshyn LL, et al.:Gastroenterology. 1999;116 suppl. 2:A545.
- 19) Demchyshyn LL, et al.:Gastroenterology. 2001;120 suppl.1:A509.
- 20) テデュグルチドの腸管栄養活性、腸管粘膜バリア及び吸収に対する作用 (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.4、2.6.2.2.5) (社内資料)
- 21) テデュグルチドの TPN 誘発性腸形成不全モデルに対する効果 (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.6) (社内資料)
- 22) テデュグルチドの薬物動態試験成績① (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.3.1.2.2) (社内資料)
- 23) テデュグルチドの薬物動態試験成績② (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.3.1.1.1) (社内資料)
- 24) テデュグルチドの薬物動態試験成績③ (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.3.2.2.1) (社内資料)
- 25) テデュグルチドの母集団薬物動態解析② (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3.2) (社内資料)
- 26) テデュグルチドの母集団薬物動態解析③ (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3.3.4) (社内資料)
- 27) テデュグルチドの薬物動態試験成績④ (2021年6月23日承認、CTD2.7.1.2.1.1) (社内資料)
- 28) テデュグルチドの胎盤通過及び乳汁移行 (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.4) (社内資料)
- 29) テデュグルチドの血漿蛋白結合率 (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.3) (社内資料)
- 30) テデュグルチドの代謝安定性 (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.5.1.1) (社内資料)
- 31) テデュグルチドの薬物動態学的薬物相互作用 (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.7) (社内資料)
- 32) テデュグルチドの薬物動態試験成績⑤ (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.2.2.2) (社内資料)
- 33) テデュグルチドの母集団薬物動態解析④ (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3.3.2) (社内資料)
- 34) テデュグルチドの薬物動態試験成績⑥ (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.2.2.1) (社内資料)
- 35) Wallis K, et al.:Curr Opin Clin Nutr Metab Care.2009;12(5):526-532.(PMID: 19474717)
- 36) テデュグルチドの反復投与毒性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.3) (社内資料)
- 37) テデュグルチドのがん原性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.5) (社内資料)
- 38) Christensen M, et al.:Regul Pept.2010;163:96-101.(PMID: 20580750)

- 39) テデュグルチドの有害事象 (2021年6月23日承認、CTD2.7.4.2.1.5.2) (社内資料)
- 40) テデュグルチドのラット胚・胎児発生毒性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.6.2.1) (社内資料)
- 41) テデュグルチドのラット出生前／出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.6.3.1) (社内資料)
- 42) Bremholm L, et al. Scand J Gastroenterol 2009; 44: 314-319.(PMID: 19005872)
- 43) テデュグルチドの免疫原性 (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.4.1) (社内資料)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

テデュグルチドは 40 カ国以上で短腸症候群を適応症として承認取得している [小児 (1 歳以上) の適応を含む]。(2022 年 5 月時点)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果
短腸症候群

6. 用法及び用量
通常、テデュグルチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。

■ 欧州における承認取得状況 (2023 年 2 月改訂)

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能又は効果/用法及び用量
欧州	Revestive	2012/8/30 (成人) 2016/6/29 (小児)	Revestive 1.25mg 粉末及び注射用 溶解液	<p>【効能又は効果】 1 歳以上の短腸症候群 (SBS) の治療。患者は、手術後の腸管順応期間経過後に安定していること。</p> <p>【用法及び用量】 治療は、SBS の治療経験のある専門医の監督下で開始すること。 腸管順応期間経過後、患者が安定していると合理的に判断できるまで治療を開始しないこと。治療の開始前に経静脈栄養及び補液量を最適化し、安定させておくこと。 各患者の治療目的と患者の意思を考慮して医師による臨床的評価を行うこと。患者の状態に総合的な改善が達成されない場合は治療を中止すること。臨床治療ガイドラインに従って、すべての患者の有効性及び安全性を詳細にモニタリングすること。</p> <p><u>用量</u> <u>小児 (1 歳以上)</u> 治療は、小児 SBS の治療経験のある専門医の監督下で開始すること。 小児及び未成年者 (1~17 歳) の推奨用量は、1 日 1 回 0.05mg/kg である。1.25mg 製剤を用いた場合の体重当たりの投与量を以下の表 1 に示す。体重が 20kg を超える小児患者には 5mg 製剤を用いること。 投与し忘れた場合は、当日中にできるだけ早く投与すること。推奨される 6 ヶ月の治療期間が経過した後に治療効果を評価すること。2 歳未満の小児では、12 週間後に治療効果を評価すること。小児患者における投与期間 6 ヶ月以上の利用可能なデータはない。</p>

			<p>表 1</p> <table border="1" data-bbox="847 181 1358 533"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>1.25mg 製剤 投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-6kg</td> <td>0.10mL</td> </tr> <tr> <td>7-8kg</td> <td>0.14mL</td> </tr> <tr> <td>9-10kg</td> <td>0.18mL</td> </tr> <tr> <td>11-12kg</td> <td>0.22mL</td> </tr> <tr> <td>13-14kg</td> <td>0.26mL</td> </tr> <tr> <td>15-16kg</td> <td>0.30mL</td> </tr> <tr> <td>17-18kg</td> <td>0.34mL</td> </tr> <tr> <td>19-20kg</td> <td>0.38mL</td> </tr> <tr> <td>>20kg</td> <td>5mg 製剤を用いること</td> </tr> </tbody> </table> <p>1歳未満の小児におけるデータはセクション 5.1 及び 5.2 に記載しているが、用法及び用量として推奨されていない。</p> <p><u>特別な患者集団</u></p> <p><u>腎機能障害</u> 軽度の腎機能障害の小児患者に対して用量調節は必要ない。中等度から重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50mL/min 未満）又は末期腎不全の小児患者では、1日投与量を半量にすること。</p> <p><u>肝機能障害</u> Child-Pugh 分類グレード B の成人被験者を対象に実施された試験から、軽度から中等度の肝機能障害の小児患者に対して用量調節は必要ない。重度の肝機能障害の患者集団では、本剤は検討されていない。</p> <p><u>投与方法</u> 溶解した注射液を、1日1回、腹部を4分割したうちの1カ所に交互に皮下注射する。痛みや癢痕、組織の硬化により腹部への注射が困難な場合は大腿への注射も可能である。本剤は静脈内及び筋肉内に注射しないこと。</p> <p>Revestive 5mg 粉末及び注射用溶解液</p> <p>【効能又は効果】 1歳以上の短腸症候群（SBS）の治療。患者は、手術後の腸管順応期間経過後に安定していること。</p> <p>【用法及び用量】 治療は、SBS の治療経験のある専門医の監督下で開始すること。 腸管順応期間経過後、患者が安定していると合理的に判断できるまで治療を開始しないこと。治療の開始前に経静脈栄養及び補液量を最適化し、安定させておくこと。 各患者の治療目的と患者の意思を考慮して医師による臨床的評価を行うこと。患者の状態に総合的な改善が達成されない場合は治療を中止すること。臨床治療ガイドラインに従って、すべての患者の有効性及び安全性を詳細にモニタリングすること。</p> <p><u>用量</u> <u>成人</u> 推奨用量は、1日1回 0.05mg/kg である。体重当たりの投与量を以下の表 1 に示す。SBS 患者は多様なため、治療の忍容性が最適化されるよう患者により 1日の投与量を慎重にモニタリングして減量することを検討する。投与し忘れた場合は、当日中にできるだけ早く投与すること。 6 ヶ月後に治療効果を評価すること。ただし、臨床試験での限られたデータから、治療反応までに時間を要する可能性があることが示されている（結腸又は遠位/末端回腸がまだ存在する患者）。12 ヶ月後に</p>	体重	1.25mg 製剤 投与量	5-6kg	0.10mL	7-8kg	0.14mL	9-10kg	0.18mL	11-12kg	0.22mL	13-14kg	0.26mL	15-16kg	0.30mL	17-18kg	0.34mL	19-20kg	0.38mL	>20kg	5mg 製剤を用いること
体重	1.25mg 製剤 投与量																						
5-6kg	0.10mL																						
7-8kg	0.14mL																						
9-10kg	0.18mL																						
11-12kg	0.22mL																						
13-14kg	0.26mL																						
15-16kg	0.30mL																						
17-18kg	0.34mL																						
19-20kg	0.38mL																						
>20kg	5mg 製剤を用いること																						

総合的な改善がみられない場合は、治療継続の必要性を再検討すること。

経静脈栄養から離脱した患者は、治療を継続することが望ましい。

表 1

体重	5mg 製剤 投与量
38-41kg	0.20mL
42-45kg	0.22mL
46-49kg	0.24mL
50-53kg	0.26mL
54-57kg	0.28mL
58-61kg	0.30mL
62-65kg	0.32mL
66-69kg	0.34mL
70-73kg	0.36mL
74-77kg	0.38mL
78-81kg	0.40mL
82-85kg	0.42mL
86-89kg	0.44mL
90-93kg	0.46mL

小児 (1 歳以上)

治療は、小児 SBS の治療経験のある専門医の監督下で開始すること。

小児及び未成年者 (1~17 歳) の推奨用量は、成人と同量 (1 日 1 回 0.05mg/kg) である。5mg 製剤を用いた場合の体重当たりの投与量を以下の表 2 に示す。小児患者 (体重が 20kg 未満) には 1.25mg 製剤も使用可能である。

投与し忘れた場合は、当日中にできるだけ早く投与すること。推奨される 6 ヶ月の治療期間が経過した後に治療効果を評価すること。2 歳未満の小児では、12 週間後に治療効果を評価すること。小児患者における投与期間 6 ヶ月以上の利用可能なデータはない。

表 2

体重	5mg 製剤 投与量
10-11kg	0.05mL
12-13kg	0.06mL
14-17kg	0.08mL
18-21kg	0.10mL
22-25kg	0.12mL
26-29kg	0.14mL
30-33kg	0.16mL
34-37kg	0.18mL
38-41kg	0.20mL
42-45kg	0.22mL
46-49kg	0.24mL
≥50kg	「成人」の項の表 1 参照

特別な患者集団

高齢者

65 歳以上の患者に対して用量調節は必要ない。

腎機能障害

軽度の腎機能障害の成人又は小児患者に対して用量調節は必要ない。中等度から重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス 50 mL/min 未満) 又は末期腎不全の成人又は小児患者では、1 日投与量を半量にすること。

				<p><u>肝機能障害</u> Child-Pugh 分類グレード B の被験者を対象に実施された試験から、軽度から中等度の肝機能障害の患者に対して用量調節は必要ない。重度の肝機能障害の患者集団では、本剤は検討されていない。</p> <p><u>小児患者</u> 1 歳未満の小児におけるデータはセクション 5.1 及び 5.2 に記載しているが、用法及び用量として推奨されていない。</p> <p><u>投与方法</u> 溶解した注射液を、1 日 1 回、腹部を 4 分割したうちの 1 ヶ所に交互に皮下注射する。痛みや癬痕、組織の硬化により腹部への注射が困難な場合は大腿への注射も可能である。本剤は静脈内及び筋肉内に注射しないこと。</p>
--	--	--	--	--

■ 米国における承認取得状況 (2021 年 1 月改訂)

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能又は効果／用法及び用量
米国	Gattex	2012/12/21 (成人) 2019/5/16 (小児)	注射用：テデュ グルチド 5mg (単回投与用バ イアル) 及び注 射用水 0.5mL (単回投与用ブ レフィルドシリ ンジ)	<p>【効能又は効果】 本剤は、グルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) アナログであり、経静脈栄養を必要とする成人及び 1 歳以上の小児の短腸症候群 (SBS) 患者の治療に適応される。</p> <p>【用法及び用量】 <u>投与に関する重要事項</u> 本剤は、成人患者の自己投与又は介護者による投与に用いるものである。小児患者の自己投与については検討されていない。体重が 10kg 未満の小児患者に対する本剤 5mg 製剤の使用は推奨されない。 本剤の投与開始前 6 ヶ月以内： ・成人：大腸内視鏡検査を実施しポリープを切除すること。 ・小児：便潜血検査を実施すること。便中に原因不明の潜血が認められた場合には、大腸内視鏡検査/S 状結腸内視鏡検査を実施すること。 ・ベースラインの生化学的検査 (ビリルビン、アルカリホスファターゼ、リパーゼ及びアミラーゼ) を確認すること。</p> <p><u>用法・用量</u> ・皮下投与に限る。 ・本剤の推奨用量は、成人及び小児患者のいずれにおいても 1 日 1 回 0.05mg/kg の皮下投与である。 ・投与部位は、大腿部、腕、四分割した腹部のいずれかを交互に変えること。</p> <p><u>腎機能障害患者における用量調節</u> ・中等度から重度の腎機能障害又は末期腎不全 (推定糸球体濾過量が 60mL/min/1.73m² 未満) の成人及び小児患者の場合、推奨用量は 1 日 1 回 0.025mg/kg とする。</p> <p><u>投与中止</u> ・投与を中止する場合は、水分・電解質バランスについてモニタリングすること。</p> <p><u>調製</u> ・調製に関する指示事項については添付文書全文を参照すること</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における電子添文「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、欧州の SmPC 及び米国の添付文書の記載並びにオーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。マウス及びラットのがん原性試験において、それぞれ臨床用量の 45.1 倍以上及び 9.8 倍以上の曝露量で 2 年間曝露した結果、胃腸、肝胆道系及び膵臓の増殖性変化が認められた³⁷⁾。一方、生殖発生毒性試験において、ラットの母動物に臨床用量の 219 倍の曝露量で妊娠 6～17 日まで曝露した結果、母動物及び児ともに異常は認められなかった⁴⁰⁾。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットにおいて、乳汁中への移行が確認されている²⁸⁾。マウス及びラットのがん原性試験において、それぞれ臨床用量の 45.1 倍以上及び 9.8 倍以上の曝露量で 2 年間曝露した結果、胃腸、肝胆道系及び膵臓の増殖性変化が認められた³⁷⁾。一方、生殖発生毒性試験において、ラットの母動物に臨床用量の 500 倍の投与量で妊娠 7 日～分娩後 20 日まで曝露した結果、母動物及び児ともに異常は認められなかった⁴¹⁾。

■ 欧州の SmPC (2023 年 2 月改訂)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of Revestive in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (*see section 5.3*). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Revestive during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether teduglutide is excreted in human milk. In rats, mean teduglutide concentration in milk was less than 3% of the maternal plasma concentration following a single subcutaneous injection of 25 mg/kg. A risk to the breast-fed newborn/infant cannot be excluded. As a precautionary measure it is preferable to avoid the use of Revestive during breast-feeding.

Fertility

There are no data on the effects of teduglutide on human fertility. Animal data do not indicate any impairment of fertility.

■ 米国の添付文書 (2021 年 1 月改訂)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from case reports with GATTEX use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Pregnant women with short bowel syndrome are at risk for malnutrition, which is associated with adverse maternal and fetal outcomes (*see Clinical Considerations*). In animal reproduction studies, no effects on embryo-fetal development were observed with the subcutaneous administration of teduglutide to pregnant rats and rabbits during organogenesis at exposures up to 686 and 657 times, respectively, the clinical exposure at the recommended human dose (based on AUC) (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

Pregnant women with short bowel syndrome are at risk for malnutrition. Severe malnutrition in pregnant women is associated with preterm delivery, low birth weight, intrauterine growth restriction, congenital malformations and perinatal mortality.

Data

Animal Data

Reproduction studies have been performed in pregnant rats at subcutaneous doses of teduglutide up to 25 mg/kg twice daily (50 mg/kg/day) (about 686 times the clinical exposure (AUC) at the recommended daily human dose of 0.05 mg/kg) and in pregnant rabbits at subcutaneous doses up to 25 mg/kg twice daily (50 mg/kg/day) (about 657 times the clinical exposure (AUC) at the recommended daily human dose of 0.05 mg/kg) during the period of organogenesis. These studies did not reveal any evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to teduglutide. In a pre- and postnatal development study in rats (gestation day 7 to lactation day 20), teduglutide did not show any significant adverse effects on pre- and postnatal development at doses up to 25 mg/kg twice daily (50 mg/kg/day) (about 343 times the clinical exposure (AUC) at the recommended daily human dose of 0.05 mg/kg).

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of GATTEX in human milk, the effects of GATTEX on the breastfed infant, or the effects of GATTEX on milk production. Teduglutide is present in the milk of lactating rats (*see Data*). Systemic exposure of teduglutide to a breastfed infant is expected to be low. However, because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, including tumorigenicity [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*], advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with GATTEX.

Data

In a milk excretion study in the rat, a single subcutaneous dose of 25 mg/kg of teduglutide (81 times the recommended daily human dose of 0.05 mg/kg based on body surface area) was administered to lactating female rats at Day 12 postpartum. The maximum concentration of teduglutide in the milk corresponded to 0.9% and 2.9% of the plasma concentration at 1.5 and 4 hours after dosing, respectively.

■ オーストラリアの分類

	分類
Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	B1 (2020年11月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：Category B1

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

本邦における電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、欧州の SmPC 及び米国の添付文書の記載とは異なる。

9.7 小児等

修正月齢 4 ヶ月未満の患者への投与は推奨されない。修正月齢 4 ヶ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。[5.2 参照]

出典	記載内容
欧州の SmPC (2023 年 2 月)	<p>4.8 Undesirable effects</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>In two completed clinical trials, there were 87 paediatric subjects (aged 1 to 17 years) enrolled and exposed to teduglutide for a duration of up to 6 months. No subject discontinued the studies due to an adverse event. Overall, the safety profile of teduglutide (including type and frequency of adverse reactions, and immunogenicity) in children and adolescents (ages 1-17 years) was similar to that in adults.</p> <p>In a completed clinical trial in paediatric subjects (aged 4 to 12 months corrected gestational age), a total of 10 subjects were randomized, 5 in the teduglutide arm and 5 in the Standard of Care arm, of which eight subjects completed the study. Adverse events reported in the study were consistent with the safety profile seen in the previous paediatric studies and no new safety issues were identified.</p> <p>Long-term safety data are not yet available for the paediatric population.</p>
米国の添付文書 (2021 年 1 月改訂)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness in pediatric patients less than 1 year of age have not been established.</p> <p>The safety and effectiveness of GATTEX have been established in pediatric patients 1 year to less than 17 years of age who are dependent on parenteral support for the treatment of SBS. Use of GATTEX in this population is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults, with additional efficacy, safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic data in pediatric patients 1 year to less than 17 years of age [see <i>Dosage and Administration (2)</i>, <i>Adverse Reactions (6.1)</i>, <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>, <i>Clinical Studies (14.2)</i>]. These data were derived from two studies of 24-week (Study 5) and 12-week (NCT01952080) duration in which 41 pediatric patients were treated with GATTEX in the following groups: 1 infant (1 year to less than 2 years), 37 children (2 years to less than 12 years) and 3 adolescents (12 years to less than 17 years).</p> <p>In these 2 studies and the corresponding extension studies (Study 6 and NCT02949362), 29 pediatric patients were administered GATTEX prospectively for up to 94 weeks [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>]. Adverse reactions in pediatric patients were similar to those seen in adults [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>].</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u></p> <p>In a juvenile toxicity study, teduglutide was administered to juvenile minipigs at subcutaneous doses of 0.5, 2.5 and 12.5 mg/kg twice daily (1, 5, and 25 mg/kg/day) from post-natal day 7 and continuing for 90 days. Exposures (AUC) at these doses were at least 12-, 25-, and 170-fold the pediatric clinical exposure for ages 1 year to 11 years at 0.05 mg/kg, respectively, and 10-, 21-, and 141-fold the pediatric clinical exposure for ages 12 years to 17 years at 0.05 mg/kg, respectively. In juvenile minipigs, subcutaneous teduglutide caused intestinotrophic effects, gall bladder mucosal hyperplasia, bile duct mucosal hyperplasia, and injection site reactions, similar to those observed in adult animals.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

- ・レベスティブ皮下注用を投与する際の注意事項（RMP のリスク最小化のために作成された資料）

「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

患者向け資料：

- ・レベスティブ皮下注用 3.8mg・0.95mg による治療を受ける患者さんとそのご家族へ（RMP のリスク最小化のために作成された資料）

「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

- ・Web サイトおよび各種資料のご案内

- ・短腸症候群 Q&A

- ・短腸症候群治療ダイアリー

- ・レベスティブによる治療を受ける患者さんとそのご家族へ

- ・レベスティブ皮下注を投与される患者さんへ

患者向けサイト：

- ・SBS LIFE <https://www.sbs-life.jp/>

患者向けアプリ：

- ・SBS ノート <https://www.revestive.jp/app/>

レベスティブ治療患者さん対象 患者サポートプログラム：

- ・TOMO <https://www.tomointro.jp/?r=sbs&t=sbs>

（最新情報・資料は医療関係者向けホームページ <https://www.takedamed.com/medicine/revestive/>参照）

