

レベスティブ皮下注用を 投与する際の注意事項

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



薬価基準収載

レベスティブ[®] 皮下注用
3.8mg
0.95mg

劇薬 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

一般名: テデュグルチド(遺伝子組換え) Revestive[®] teduglutide

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、肝胆道系又は脾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、肝胆道系又は脾臓に悪性腫瘍の既往歴のある患者[8.1、8.2、9.1.1参照]

目 次

ご使用の前に	3
禁忌	3
効能又は効果	3
特定の背景を有する患者に関する注意	4
自己投与の適用	5
投与開始前に必要な検査と処置	5
投与にあたって	6
用法及び用量	6
腎機能障害又はその潜在的リスクのある患者に対する投与量について	6
注射液量について	6
投与量の計算	7
投与中/投与終了後に必要な検査と処置	9
投与継続の判断について	10
経口併用薬の吸収促進について	10
貯法について	10
自己注射のご指導の手引き	11
副作用	14
参考) 短腸症候群患者(成人)を対象とした国内第Ⅲ相試験の概要	15
参考) 短腸症候群患者(小児)を対象とした国内第Ⅲ相試験の概要	16
参考) 短腸症候群患者(小児)を対象とした国内第Ⅲ相長期継続試験の概要	17
胆嚢・胆道障害に関する留意点	18
脾疾患に関する留意点	19
体液貯留に関する留意点	20
腸閉塞に関する留意点	21
消化管ストーマ合併症に関する留意点	22
腸ポリープに関する留意点	23
胃腸、肝胆道系及び脾臓の腫瘍に関する留意点	25
短腸症候群患者(成人)を対象とした海外第Ⅲ相試験の有害事象及び副作用発現頻度	26
短腸症候群患者(成人)を対象とした国内第Ⅲ相試験の有害事象及び副作用発現頻度	35
短腸症候群患者(小児)を対象とした海外第Ⅲ相試験の有害事象及び副作用発現頻度	36
短腸症候群患者(小児)を対象とした国内第Ⅲ相試験の有害事象及び副作用発現頻度	40
短腸症候群患者(小児)を対象とした国内第Ⅲ相長期継続投与試験の有害事象及び副作用発現頻度	42
医療関係者向け、患者さん向け資材のご案内	46

ご使用の前に

レベスティブ(本剤)を投与する際には、患者さんの状態を事前にご確認ください。

禁忌

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]

投与中における消化器悪性腫瘍のリスクについて

- ・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、適切な処置を行ってください。
- ・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、適切な処置を行ってください。

効能又は効果

短腸症候群

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ヵ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]

特定の背景を有する患者に関する注意

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してください。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ます ^{1, 2)} 。また臨床試験において、腸ポリープが認められています ³⁾ 。
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してください。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ります。
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)	投与量を0.025mg/kgにしてください。腎機能の低下に応じて、血中濃度が上昇するおそれがあります。
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してください。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ました ²⁾ 。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ませんでした ⁴⁾ 。
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ます ⁵⁾ 。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ました ²⁾ 。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ませんでした ⁶⁾ 。
小児等	修正月齢 ^{注1)} 4ヵ月未満の患者への投与は推奨されません。修正月齢4ヵ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施していません。
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してください。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ります。

注1) 出産予定日を基準とした月齢で、計算方法は「生まれた日からの月齢-早く生まれた月数」です。

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

1) テデュグルチドの反復投与毒性試験(社内資料、承認審査時評価資料)

2) テデュグルチドのがん原性試験(社内資料、承認審査時評価資料)

3) テデュグルチドの有害事象(社内資料、承認審査時評価資料)

4) テデュグルチドのラット胚・胎児発生毒性試験(社内資料、承認審査時評価資料)

5) テデュグルチドの胎盤通過及び乳汁移行(社内資料、承認審査時評価資料)

6) 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(社内資料、承認審査時評価資料)

自己投与の適用

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必要があります。自己投与の適用については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判断**してください。

投与開始前に必要な検査と処置

注意を要する副作用	検査	内容
腸ポリープ	大腸内視鏡検査、 他の画像検査、 便潜血検査	【成人】 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してください。 【小児(1歳以上)】 本剤の投与開始前に便潜血検査を行ってください。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してください。 【小児(1歳未満)】 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してください。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してください。
胃、小腸、肝胆道系 及び脾臓のポリープ や増殖性変化	生化学検査、 内視鏡検査 等	投与開始前は患者の状態を十分観察してください。 胃、小腸、肝胆道系又は脾臓に悪性腫瘍を有する患者は禁忌のため投与しないでください。胃、小腸、肝胆道系又は脾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、適切な処置を行ってください。
胆嚢炎、胆管炎、 胆石症等	肝機能検査 (ビリルビン、ALP等)、 画像検査	投与開始前は定期的に肝機能検査(ビリルビン、ALP等)や画像検査を行ってください。
脾疾患	脾機能検査 (リパーゼ、アミラーゼ等)、 画像検査	投与開始前は定期的に脾機能検査(リパーゼ、アミラーゼ等)や画像検査を行ってください。

投与にあたって

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。

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)
・ 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
・ 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。

本剤投与中における有効性の評価について

有効性の評価にあたっては、主に経腸の自律性の達成を含む経静脈サポート(PS)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してください。

腎機能障害又はその潜在的リスクのある患者に対する投与量について

腎機能の低下に応じて、血中濃度が上昇するおそれがあります。下記を参考に投与量を調整してください。

☐ 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)	投与量を0.025mg/kgにしてください。 7ページ
☐ 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してください。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ります。

注射液量について

- ・ 本剤は調製した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し過量充填されており、1バイアル中に5mg(3.8mg製剤)及び1.25mg(0.95mg製剤)のテデュグルチド(遺伝子組換え)が含まれています。
- ・ 1バイアル中の5mg(3.8mg製剤)又は1.25mg(0.95mg製剤)のテデュグルチド(遺伝子組換え)を必ず添付の溶解液0.5mL全量で用時溶解して、それぞれテデュグルチド(遺伝子組換え)10mg/mL又は2.5mg/mLの濃度として用います。

- ・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ます**。注射液0.38mLはテデュグルチド（遺伝子組換え）の投与量として3.8mg（3.8mg製剤）及び0.95mg（0.95mg製剤）に相当します。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してください。
- ・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、テデュグルチド（遺伝子組換え）10mg/mL（3.8mg製剤）又は2.5mg/mL（0.95mg製剤）の濃度で**必要な注射液量へ必ず調整（余分な量の薬液を破棄）してください**。

本剤の投与量は、体液量が安定した状態で測定された体重をもとに算出してください。

体重10kg以上の場合	3.8mg製剤を用いてください。
中等度以上の腎機能障害患者では体重20kg以上の場合 （クレアチニンクリアランス50mL/min未満）	
体重10kg未満の場合	0.95mg製剤を用いてください。
中等度以上の腎機能障害患者では体重20kg未満の場合 （クレアチニンクリアランス50mL/min未満）	

投与量の計算

0.95mg製剤を用いる場合

$$\text{投与量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{0.05 \text{ (mg/kg)}}{2.5 \text{ (mg/mL)}}$$

参考 各体重におけるレベスティブの1日投与量

体重 (kg)		1日投与量 (レベスティブ相当量)		体重 (kg)		1日投与量 (レベスティブ相当量)	
下限	上限	右記以外の患者	中等度以上の 腎機能障害患者 ^{注1)}	下限	上限	右記以外の患者	中等度以上の 腎機能障害患者 ^{注1)}
1.0	1.4	0.02mL (0.050mg)	0.01mL (0.025mg)	8.0	8.4	0.16mL (0.400mg)	0.08mL (0.200mg)
1.5	1.9	0.03mL (0.075mg)		8.5	8.9	0.17mL (0.425mg)	
2.0	2.4	0.04mL (0.100mg)	0.02mL (0.050mg)	9.0	9.4	0.18mL (0.450mg)	0.09mL (0.225mg)
2.5	2.9	0.05mL (0.125mg)		9.5	9.9	0.19mL (0.475mg)	
3.0	3.4	0.06mL (0.150mg)	0.03mL (0.075mg)	10.0	10.9	3.8mg製剤を 用いてください	0.10mL (0.250mg)
3.5	3.9	0.07mL (0.175mg)		11.0	11.9		0.11mL (0.275mg)
4.0	4.4	0.08mL (0.200mg)	0.04mL (0.100mg)	12.0	12.9		0.12mL (0.300mg)
4.5	4.9	0.09mL (0.225mg)		13.0	13.9		0.13mL (0.325mg)
5.0	5.4	0.10mL (0.250mg)	0.05mL (0.125mg)	14.0	14.9		0.14mL (0.350mg)
5.5	5.9	0.11mL (0.275mg)		15.0	15.9		0.15mL (0.375mg)
6.0	6.4	0.12mL (0.300mg)	0.06mL (0.150mg)	16.0	16.9		0.16mL (0.400mg)
6.5	6.9	0.13mL (0.325mg)		17.0	17.9		0.17mL (0.425mg)
7.0	7.4	0.14mL (0.350mg)	0.07mL (0.175mg)	18.0	18.9		0.18mL (0.450mg)
7.5	7.9	0.15mL (0.375mg)		19.0	19.9		0.19mL (0.475mg)

注1) クレアチニンクリアランス50mL/min未満
※投与量 (mL) は小数第3位を切捨て

投与にあたって

3.8mg製剤を用いる場合

$$\text{投与量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{0.05 (\text{mg/kg})}{10 (\text{mg/mL})}$$

参考 各体重におけるレベスティブの1日投与量

体重 (kg)		1日投与量 (レベスティブ相当量)		体重 (kg)		1日投与量 (レベスティブ相当量)	
下限	上限	右記以外の患者	中等度以上の 腎機能障害患者 ^{注1)}	下限	上限	右記以外の患者	中等度以上の 腎機能障害患者 ^{注1)}
10.0	11.9	0.05mL (0.5mg)	0.95mg製剤を 用いてください	56.0	57.9	0.28mL (2.8mg)	0.14mL (1.4mg)
12.0	13.9	0.06mL (0.6mg)		58.0	59.9	0.29mL (2.9mg)	
14.0	15.9	0.07mL (0.7mg)		60.0	61.9	0.30mL (3.0mg)	0.15mL (1.5mg)
16.0	17.9	0.08mL (0.8mg)		62.0	63.9	0.31mL (3.1mg)	
18.0	19.9	0.09mL (0.9mg)		64.0	65.9	0.32mL (3.2mg)	0.16mL (1.6mg)
20.0	21.9	0.10mL (1.0mg)	0.05mL (0.5mg)	66.0	67.9	0.33mL (3.3mg)	
22.0	23.9	0.11mL (1.1mg)		68.0	69.9	0.34mL (3.4mg)	0.17mL (1.7mg)
24.0	25.9	0.12mL (1.2mg)	0.06mL (0.6mg)	70.0	71.9	0.35mL (3.5mg)	
26.0	27.9	0.13mL (1.3mg)		72.0	73.9	0.36mL (3.6mg)	0.18mL (1.8mg)
28.0	29.9	0.14mL (1.4mg)	0.07mL (0.7mg)	74.0	75.9	0.37mL (3.7mg)	
30.0	31.9	0.15mL (1.5mg)		76.0	77.9	0.38mL (3.8mg)	0.19mL (1.9mg)
32.0	33.9	0.16mL (1.6mg)	0.08mL (0.8mg)	78.0	79.9	0.39mL (3.9mg)	
34.0	35.9	0.17mL (1.7mg)		80.0	81.9	0.40mL (4.0mg)	0.20mL (2.0mg)
36.0	37.9	0.18mL (1.8mg)	0.09mL (0.9mg)	82.0	83.9	0.41mL (4.1mg)	
38.0	39.9	0.19mL (1.9mg)		84.0	85.9	0.42mL (4.2mg)	0.21mL (2.1mg)
40.0	41.9	0.20mL (2.0mg)	0.10mL (1.0mg)	86.0	87.9	0.43mL (4.3mg)	
42.0	43.9	0.21mL (2.1mg)		88.0	89.9	0.44mL (4.4mg)	0.22mL (2.2mg)
44.0	45.9	0.22mL (2.2mg)	0.11mL (1.1mg)	90.0	91.9	0.45mL (4.5mg)	
46.0	47.9	0.23mL (2.3mg)		92.0	93.9	0.46mL (4.6mg)	0.23mL (2.3mg)
48.0	49.9	0.24mL (2.4mg)	0.12mL (1.2mg)	94.0	95.9	0.47mL (4.7mg)	
50.0	51.9	0.25mL (2.5mg)		96.0	97.9	0.48mL (4.8mg)	0.24mL (2.4mg)
52.0	53.9	0.26mL (2.6mg)	0.13mL (1.3mg)	98.0	99.9	0.49mL (4.9mg)	
54.0	55.9	0.27mL (2.7mg)					

注1) クレアチニンクリアランス50mL/min未満
※投与量 (mL) は小数第3位を切捨て

投与中/投与終了後に必要な検査と処置

注意を要する副作用	検査	内容
腸ポリープ	大腸内視鏡検査、 他の画像検査、 便潜血検査	【成人】 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ってください。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ってください。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ってください。 【小児(1歳以上)】 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ってください。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ってください。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してください。 【小児(1歳未満)】 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ってください。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してください。
胃、小腸、肝胆道系 及び膵臓のポリープ や増殖性変化	生化学検査、内視鏡検査 又は他の画像検査 等	本剤の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、適切な処置を行ってください。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、適切な処置を行ってください。
胆嚢炎、胆管炎、 胆石症等	肝機能検査 (ビリルビン、ALP等)、 画像検査	投与中は定期的に肝機能検査(ビリルビン、ALP等)や画像検査を行ってください。
膵疾患	膵機能検査 (リパーゼ、アミラーゼ等)、 画像検査	投与中は定期的に膵機能検査(リパーゼ、アミラーゼ等)や画像検査を行ってください。
体液量の過剰及び うっ血性心不全、 脱水症	電解質バランス及び 体液量の状態	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ります。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してください。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の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してください。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してください。

投与にあたって

投与継続の判断について

本剤の投与中は継続的に有効性を評価してください。

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してください。

成人	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してください。
小児	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してください。

経口併用薬の吸収促進について

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してください。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してください。

現在服用している経口剤がある場合には、医師又は薬剤師、看護師に伝えるようご指導ください。

他の医療機関または他診療科を受診する場合には、レベスティブによる治療を受けていることを医師又は薬剤師、看護師に伝えるようご指導ください。

貯法について

3.8mg製剤	- 凍結を避け、25℃以下で保存してください。 - 患者が家庭で保存する場合においても、凍結を避けて25℃以下で保存するようご指導ください。
0.95mg製剤	- 凍結を避け、2～8℃で保存してください。 - 患者が家庭で保存する場合においても、凍結を避けて2～8℃で冷蔵保存するようご指導ください。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℃以下で使用期限を超えない範囲で6ヵ月以内に使用するようご指導ください。

自己注射のご指導の手引き

投与前の準備(自己投与ガイドブックP4～P7)

- ・レベスティブ皮下注について、患者さんもしくはご家族の方に薬剤の使用法や保管方法をご指導ください。
- ・薬剤は子供の手の届かないところに保管するようご指導ください。
- ・3.8mg製剤は、凍結を避けた**25℃以下**の場所で保管し、0.95mg製剤は凍結を避けた**2～8℃**の場所で保管するようご指導ください。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℃以下**で使用期限を超えない範囲で6ヵ月以内に使用するようご指導ください。
- ・溶解液シリンジは振らない、直射日光下に放置しないよう保管方法は必ず守っていただくことをご指導ください。
- ・注射は常に明るく清潔で平らな場所で行うようご指導ください。

注射の準備

注射に必要なもの

包装箱に入っているもの

3.8mg製剤(緑色のキャップ) または 0.95mg製剤(黄色のキャップ)
薬剤バイアル(レベスティブ)

バイアルアダプター

溶解液(注射用水)入りシリンジ

医療機関から提供された場合のみ
自己注射専用補助具

注射用シリンジ
変形防止のためロック式を推奨します

注射針

綿球またはガーゼ

消毒用アルコール綿
ばんそうこう

廃棄容器
破損しにくく密閉できるもの

※注射器具(自己注射専用補助具を除く)は**すべて1回のみ使用可能**です。一度使用したらすぐ廃棄してください。
自己注射専用補助具は繰り返し使用いただけます。誤って廃棄しないようにしてください。
廃棄方法の詳しい情報は14ページ

保管方法

0.95mg製剤(黄色のキャップ)の場合は、凍結を避けて**2～8℃**の場所で保管してください。
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℃以下**で使用期限を超えない範囲で6ヵ月以内に使用してください。

凍結させないでください。

溶解液入りシリンジは振らないでください。

3.8mg製剤(緑色のキャップ)の場合は、凍結を避けて**25℃以下**の場所で保管してください。

直射日光下や炎天下の車内には放置しないでください。

子供の手の届かないところに保管してください。

保冷バッグに入れて持ち運んでください。

注射の準備

注射の前に

- 1 明るく清潔で平らな場所を作業スペースとして確保してください。
- 2 石鹸で手を洗ってください。
- 3 薬剤、注射に必要な器具類をそろえます。
注1) 薬剤バイアルのキャップは3.8mg製剤が緑色、0.95mg製剤が黄色です。
注2) 自己注射専用補助具は、医療機関から提供された場合のみ使用します。

以下の点にお気づきの場合、本剤を使用しないでください。

- ・薬剤バイアルや注射器具が一部でも破損している場合
- ・箱に記載されている使用期限を過ぎている場合
- ・お薬や溶解液(注射用水)に濁りまたは異物がみられる場合

注射部位の確認

成人または小児の場合
(小児の場合は指導を受けたご家族が注射してください)

乳児の場合
(指導を受けたご家族が注射してください)

腹部
※おへその周囲5cm以内は避けてください。

太もも前面
※患者さんご自身が注射する場合は避けてください。

上腕の背部
※患者さんご自身が注射する場合は避けてください。

注射部位として、上記のいずれか1ヵ所を選んでください。

注射部位で炎症が発見しないよう、注射する部位は毎回変えてください。4日間同じ場所に注射しないでください。

※数回の注射部位から少なくとも3cmは離してください。

※ほくろ、傷跡、あざのある部位や、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結など)には注射しないでください。

投与量の確認

お薬手帳
おくすり

主治医に指示されたお薬の投与量を確認します。

※投与量がわからない場合は主治医に連絡して、指示を仰いでください。

皮下注射とは?

皮膚と筋肉組織の間にある皮下組織に行う注射のことです。
皮下注射に適している部位は、たるみがあって柔らかく、関節や神経、血管、骨などから離れている部位です。皮下脂肪の多い部位は、比較的高みが少ないといわれています。

真皮 表皮
皮下組織
筋肉

自己注射のご指導の手引き

投与の手順(自己投与ガイドブックP8～P12)

- ・注射する部位は毎回変えて、前回の注射部位から少なくとも3cmは離して注射するようご指導ください。
- ・安定した注射部位を確保するために、注射部位のまわりの皮膚をしっかりとつまんで注射するようご指導ください。
- ・清潔を保つために、薬液が触れる部分(バイアルのゴム栓、バイアルアダプターの上部や底、溶解液入りシリンジや注射用シリンジの開口部)には手で触れないようご指導ください。

注射の手順

お薬の溶解

1

薬剤入りバイアルのキャップを外し(a)、消毒用アルコール綿でゴム栓の部分を拭きます(b)。

⚠️ アルコール綿で拭いた後、中央のゴム栓に触らないでください。
バイアルを清潔に保つため、自然乾燥するまでそのままにしてください。
バイアルに息を吹きかけないでください。

2

バイアルアダプターを包装から取り出しバイアルにしっかりと押し付けて取り付けます。

⚠️ アダプター上部や底には触れないでください。触れた場合は消毒用アルコール綿で拭いてください。

3

溶解液入りシリンジのキャップを折り曲げて外し(c)、バイアルアダプターに回しながら取り付けます(d)。

⚠️ プランジャー(注射器のピストン)に触れないでください。
無理にシリンジを押しさないでください。

1回の注射でバイアルを2本使う場合^{注1)}

2本目のバイアルと溶解液入りシリンジ、アダプターを使って①～③の工程を同様に行ってください。

4

シリンジのプランジャーをゆっくり押し、シリンジ内の溶解液をバイアル内にすべて注入します(e)。

⚠️ プランジャーを引き上げないでください。

5

バイアルを手のひらに挟み約15秒間そとと転がします(g)。バイアルとシリンジを一度ゆっくりと上下逆さにした後、元に戻してバイアルを作業スペースに約2分間立てておきます(h)。バイアル内の薬液が完全に溶けていることを確認します。

⚠️ バイアルは振らないでください。
薬液が溶けていない場合はバイアルをもう一度約15秒間転がし、約2分間待ちます。
薬液に濁り、微粒子または沈殿が認められる場合は、そのバイアルは使用せず、新しいバイアルを用意して最初からもう一度やり直してください。

6

プランジャーを押し下げたままシリンジを回し、バイアルアダプターから外します。

⚠️ 薬液は注射後、振ったりせずにできるだけすみやかに使用してください。
すぐに使用できない場合は開封後3時間以内に使用してください。

注1) 体重78kg以上の患者さん(3.8mg製剤をお持ちの方)のみ対象です。

注射の手順

薬液の注射器への吸引

7

未開封の注射用シリンジをパッケージから取り出し、バイアルアダプターに取り付けます(ロック式シリンジの場合は回しながら取り付けます)。

⚠️ 注射用シリンジおよびバイアルアダプターの開口部には触れないでください。

8

バイアルアダプターとシリンジをゆっくりと上下逆さにします。バイアルの側面を軽くたたき、すべての液体が注射用シリンジに入るようにします。シリンジプランジャーをゆっくり引き戻し(i)、すべての薬液をシリンジ内に吸引します(j)。

⚠️ シリンジ内に気泡がある場合は、シリンジプランジャーを押し付けて気泡をバイアル内に戻してください。

9

シリンジを外し(k)、包装を外したキャップ付き注射針を取り付けて(l)、作業スペースにそっと置きます。

⚠️ 注射用シリンジの開口部には触れないでください。

薬液の投与

10

石鹸で手を洗います。

11

シリンジをまっすぐ上にむけ、気泡が上部に上がってくるまで指で軽くたたきます。針の先端から水滴が出てくるまで、プランジャーをゆっくりと押しします。

⚠️ 注射針の内部が液で満たされ空気がすべて取り除かれたことを確認するために、水滴が出たことを確認することは重要です。

12

シリンジの針を上にして持ち、プランジャーの上部のゴム製リングの端と、必要な用量を示した目盛りが一致するまで、余分な量の薬液を慎重に押し出して破棄します。必ずシリンジの目盛りを確認して、医師から指示された薬液の量へ調整してください。

⚠️ 必要な用量を示した目盛りを目の高さに合わせながら、余分な量の薬液を押し出します。

注射の手順

13

注射部位を露出させ、アルコール綿で拭き、自然乾燥させます。

⚠️ 注射する部位は毎回変えて、前回の注射部位から少なくとも3cmは離してください。

14

注射用シリンジの針のキャップを外します。片手でそとと注射する場所の皮膚をつまみず。もう一方の手で注射用シリンジを持ち、皮膚に針を素早く刺します。すべての薬液が皮膚に注射されるまで、プランジャーをゆっくり押しします。

⚠️ 使用済みの注射針とシリンジはすぐに廃棄してください。
自己注射専用補助具は誤って廃棄しないようにしてください。

15

つまんでいた皮膚から指を離し、針を皮膚からまっすぐ引き抜きます。出血した場合はアルコール綿またはガーゼで、出血が止まるまで注射部位を軽く押さえます。投与部位にばんそうこうを貼付します。

⚠️ 針先が隠れます。
注射針が入る深さを一定にできます。
針を刺すときに手元が安定します。

自己注射専用補助具のご留意があります

レベスティブの注射操作をサポートするための自己注射専用補助具をご用意しています。ご希望の場合は、主治医にご相談ください。
自己注射専用補助具の使用の詳細は、取扱説明書をご覧ください。

注射が終わったら(自己投与ガイドブックP13～ P14)

- ・使用済みの針と注射用シリンジは、破損しにくく密閉できる容器に入れ、医療機関に持参するようご指導ください。
- ・注射の記録は治療を進める上で重要な情報となりますので、「短腸症候群治療ダイアリー」にご記入いただき、医療機関を受診する際は持参するようご指導ください。
- ・何らかの体調の変化に気づいたら、すぐに医療機関に連絡するようご指導ください。



副作用

重大な副作用

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ります。

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ります。

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ります。

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ります。

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ります。

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

参考) 短腸症候群患者(成人)を対象とした 国内第Ⅲ相試験の概要

SHP633-306試験の概要¹⁾

成人(国内データ)

1) テデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績：SHP633-306(社内資料、承認審査時評価資料)

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
試験の種類	国内第Ⅲ相臨床試験(コア試験)
対象	主な選択基準として以下を満たす日本人短腸症候群患者 ・ 同意文書への署名時点で16歳以上の男性又は女性 ・ 広範囲の腸切除による短腸症候群のため腸管不全を来とし、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 ・ 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 ・ 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
例数	7例
投与方法・投与量	テデュグルチド0.05mg/kgを腹部(4分割のうちいずれか1ヵ所)、大腿又は腕のいずれかに1日1回皮下投与した。
投与期間	被験者は、最長7日間のスクリーニング期間、条件付きのPS最適化期間(最長8週間)、及びテデュグルチド投与前の安定化期間(最長8週間)に参加した。したがって、スクリーニング、最適化期間、及び安定化期間は合計で最長17週間となった。 最適化期間及び安定化期間の後、被験者は24週間にわたり治験薬の投与を受けた。
肝機能検査及び 腎機能検査を含む臨床検査	PS量の最適化期間は約2週間毎(最大4回)、テデュグルチド投与期間は約2週間毎→約4週間毎(ベースライン、2、4、6、8、12、16、20、24週)に実施した ^{注2)} 。
有効性評価項目	・ 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) ・ レスポンダーの割合(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) ・ 各来院時点の奏効を示した患者割合(週間PS量がベースラインから20%以上減少した患者) ・ 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 ・ 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
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 ・ 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

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) スクリーニング期間(最長7日間)及びPS量の安定化期間(4～8週間)の来院時も実施。

参考) 短腸症候群患者(小児)を対象とした 国内第Ⅲ相試験の概要

SHP633-302試験の概要²⁾

小児(国内データ)

2) テデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績：SHP633-302(社内資料、承認審査時評価資料)

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	主な選択基準として以下を満たす短腸症候群の日本人小児患者 ・ 修正月齢^{注2)}4～12ヵ月未満の男女乳児、又は1～15歳の男性又は女性 ・ 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 ・ 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
例数	<1～15歳> 8例 <修正月齢4ヵ月～12ヵ月未満> 2例
投与方法・投与量	テデュグルチド0.05mg/kgを腹部、大腿又は腕のいずれかに1日1回皮下投与した。
投与期間	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。
肝機能検査及び 膵機能検査を含む臨床検査	テデュグルチド投与期間は約1週間毎→約2週間毎(ベースライン、1、2、4、6、8、10、12週)に実施した ^{注3)} 。
有効性評価項目	・ 週間PS量及び週間PSカロリー量、週間経腸栄養(EN)^{注4)}量及び週間ENカロリー量の変化(ベースラインから各来院時点まで、投与終了から試験終了時点まで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(週間PS量がベースラインから20%以上減少した患者) ・ PSからの完全離脱の達成(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) ・ 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まで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まで、投与終了から試験終了時点までの変化量及び変化率) 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	・ 有害事象 ・ 体重、身長(体長)、頭囲(月齢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(UGI/SBFT)等の消化器検査 ・ 修正月齢4～12ヵ月未満の乳児：UGI/SBFT

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) 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3) スクリーニング期間(最短2週間)の来院時も実施。テデュグルチド投与期間の来院する週以外については必要に応じて実施。

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。

参考)短腸症候群患者(小児)を対象とした国内第Ⅲ相長期継続試験の概要

SHP633-305試験の概要³⁾

小児(国内データ)

3) テデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績：SHP633-305(社内資料、承認審査時評価資料)

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	主な選択基準として以下を満たす短腸症候群の日本人小児患者 ・SHP633-302試験(コア試験)を完了している者 ・テデュグルチドの投与中止後にPS量が増加した者 ・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 ・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 ・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 ・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
例数	<1～15歳[SHP633-302試験(コア試験)開始時の年齢]> 7例 <修正月齢^{注2)}4ヵ月～12ヵ月未満(コア試験開始時の年齢)> 2例
投与方法・投与量	テデュグルチド0.05mg/kgを腹部、大腿又は腕のいずれかに1日1回皮下投与した。
投与期間	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。
肝機能検査及び 膵機能検査を含む臨床検査	テデュグルチド投与期間は約1週間毎→約2週間毎→約3週間毎→約4週間毎(ベースライン、1、2、4、6、9、12、16、20、24週)に実施した ^{注3)} 。
有効性評価項目	・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(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) ・週間PS施行日数のベースラインからの変化(変化量) など
安全性評価項目	・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

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) 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3) 追跡調査期間(無投与期間)の来院時も実施。テデュグルチド投与期間の来院する週以外については必要に応じて実施。

※ 海外データは併合解析を行っているため試験概要の記載を省略しています

胆嚢・胆道障害に関する留意点

主な事象

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ります。

症状

胆道仙痛(右脇腹、みぞおちの痛み)、発熱、嘔気、嘔吐、黄疸 等

発現機序

テデュグルチド(遺伝子組換え)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ます。本剤により過形成が発現した場合、胆汁の濃縮を引き起こし、胆砂や胆石等のリスクを高める可能性があります。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¹⁾、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ります。

1) Christensen M, et al. Regul Pept. 2010; 163(1-3) : 96-101.

臨床試験における有害事象発現頻度

成人 海外の成人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験(ALX0600-92001、CL0600-004、CL0600-005、CL0600-020及びCL0600-021。以下、海外成人試験)の統合解析において、胆嚢・胆道障害関連有害事象の発現頻度は、本剤群で7.4%(14/190例、24件)でした。そのうち、54.2%(13/24件)が重篤でした。海外の成人を対象とした二重盲検試験(CL0600-004 及び CL0600-020。以下、海外成人二重盲検試験)の統合解析における胆嚢・胆道障害関連有害事象の発現頻度は、本剤群で4.6%(5/109例)、プラセボ群で1.7%(1/59例)でした。国内の成人を対象とした第Ⅲ相試験(SHP633-306。以下、国内成人試験)において、胆嚢・胆道障害関連有害事象の発現頻度は、本剤群で14.3%(1/7例)で、重篤な事象は認められませんでした。

小児 海外の小児を対象とした第Ⅲ相試験(TED-C13-003及びTED-C14-006。以下、海外小児試験)の統合解析において、胆嚢・胆道障害関連有害事象の発現頻度は、本剤群で2.3%(2/87例、4件)でした。そのうち、25.0%(1/4件)が重篤でした。
国内の小児を対象とした第Ⅲ相試験(SHP633-302。以下、国内小児試験)において、本剤群で胆嚢・胆道障害関連有害事象の発現は認められませんでした。国内の小児を対象とした第Ⅲ相継続投与試験(SHP633-305。以下、国内小児継続投与試験)において、胆嚢・胆道障害関連有害事象の発現頻度は、本剤群の1歳未満の乳児で50%(1/2例、1件)、1～15歳の小児では発現は認められませんでした。重篤な事象は認められませんでした。

投与開始前及び投与中の注意事項

・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)や画像検査を行ってください。

膵疾患に関する留意点

主な事象

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ります。

症状

重度の腹痛、嘔気、嘔吐、発熱、背部痛 等

発現機序

本剤は胆汁の濃縮を引き起こし、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ります。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ます。

臨床試験における有害事象発現頻度

成人 海外成人試験の統合解析において、膵疾患関連有害事象の発現頻度は、本剤群で5.8% (11/190例、18件) でした。そのうち、16.6% (3/18件) が重篤でした。海外成人二重盲検試験の統合解析における膵疾患関連有害事象の発現頻度は、本剤群で2.8% (3/109例)、プラセボ群で1.7% (1/59例) でした。
国内成人試験において、本剤群で膵疾患関連有害事象の発現は認められませんでした。

小児 海外小児試験の統合解析において、本剤群で膵疾患関連有害事象の発現は認められませんでした。
国内小児試験において、本剤群での膵疾患関連有害事象の発現頻度は、1～15歳の小児で16.7% (1/6例)、1歳未満の乳児では発現は認められませんでした。重篤な事象は認められませんでした。国内小児継続投与試験において、膵疾患関連有害事象の発現頻度は、本剤群の1～15歳の小児で16.7% (1/6例、1件)、1歳未満の乳児で50.0% (1/2例、1件) でした。そのうち、1歳未満の乳児で報告された1件は重篤な事象でした。

投与開始前及び投与中の注意事項

・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) や画像検査等を行ってください。

体液貯留に関する留意点

主な事象

体液量の過剰及びそれに伴ううっ血性心不全があらわれることがあります。

症状

急激な体重増加、顔面や下肢の浮腫、呼吸困難 等

発現機序

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ります。

臨床試験における有害事象発現頻度

成人 海外成人試験の統合解析において、うっ血性心不全を含む体液貯留関連有害事象の発現頻度は、本剤群で25.8% (49/190例) でした。また、うっ血性心不全の有害事象の発現頻度は、本剤群で1.6% (3/190例、4件) でした。そのうち、50.0% (2/4件) が重篤でした。海外成人二重盲検試験の統合解析における体液貯留関連有害事象の発現頻度は、本剤群で12.8% (14/109例)、プラセボ群で8.5% (5/59例) でした。

国内成人試験において、本剤群で体液貯留関連有害事象の発現は認められませんでした。

小児 海外小児試験の統合解析において、本剤群で頻脈3.4% (3/87例) 及び末梢性浮腫1.1% (1/87例) が認められました。重篤な事象は認められませんでした。また、うっ血性心不全の有害事象の発現は認められませんでした。

国内小児試験及び国内小児継続投与試験において、本剤群で体液貯留関連有害事象の発現は認められませんでした。

投与開始時及び投与中の注意事項

- ・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ります。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してください。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してください。
- ・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してください。

腸閉塞に関する留意点

主な事象

結腸狭窄、小腸狭窄等の腸閉塞があらわれることがあります。

症状

腹痛、腹部膨満、食欲不振、嘔気、嘔吐 等

発現機序

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あります。

臨床試験における有害事象発現頻度

成人 海外成人試験の統合解析において、腸管の狭窄及び閉塞関連有害事象の発現頻度は、本剤群で6.8% (13/190例、20件)でした。そのうち、50.0%(10/20件)が重篤でした。海外成人二重盲検試験の統合解析における腸管の狭窄及び閉塞関連有害事象の発現頻度は、本剤群で7.3%(8/109例)であり、プラセボ群で発現は認められませんでした。

国内成人試験において、本剤群で腸管の狭窄及び閉塞関連有害事象の発現は認められませんでした。

小児 海外小児試験の統合解析において、本剤群で重篤なイレウスが1.1%(1/87例)に認められました。国内小児試験において、本剤群で腸管の狭窄及び閉塞関連有害事象の発現は認められませんでした。国内小児継続投与試験において、腸管の狭窄及び閉塞関連有害事象の発現頻度は、本剤群の1～15歳の小児で16.7%(1/6例、2件)、1歳未満の乳児では発現は認められませんでした。1～15歳の小児で発現した2件はいずれも重篤な事象でした。

投与時の注意事項

- ・ 結腸狭窄、小腸狭窄等の腸閉塞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ってください。

消化管ストーマ合併症に関する留意点

主な事象

ストーマサイズの増大やストーマの浮腫、閉塞、脱出等の異常があらわれることがあります。

発現機序

本剤の投与による腸間膜血流の増加¹⁾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ます。

1) Bremholm L, et al. Scand J Gastroenterol. 2009; 44(3) : 314-319.

臨床試験における有害事象発現頻度

成人 海外成人試験の統合解析において、消化管ストーマを有する患者での消化管ストーマ合併症関連有害事象の発現頻度は本剤群で45.6%(31/68例、47件)でした。そのうち、6.4%(3/47件)が重篤でした。海外成人二重盲検試験の統合解析における消化管ストーマを有する患者での消化管ストーマ合併症関連有害事象の発現頻度は、本剤群で37.8%(17/45例)、プラセボ群で13.6%(3/22例)でした。主な事象はストーマサイズの増大及びストーマ乳頭サイズの増大でした。

国内成人試験において、消化管ストーマ合併症関連有害事象の発現頻度は、本剤群で14.3%(1/7例)であり、重篤な事象は認められませんでした。

小児 海外小児試験の統合解析において、消化管ストーマ合併症関連有害事象の発現頻度は、本剤群で6.9%(6/87例)であり、重篤な事象は認められませんでした。

国内小児試験において、本剤群での消化管ストーマ合併症関連有害事象の発現頻度は、1～15歳の小児で16.7%(1/6例)、1歳未満の乳児では発現は認められませんでした。重篤な事象は認められませんでした。

国内小児継続投与試験において、消化管ストーマ合併症関連有害事象の発現頻度は、本剤群の1～15歳の小児で16.7%(1/6例、1件)、1歳未満の乳児では発現は認められませんでした。重篤な事象は認められませんでした。

投与時の注意事項

- ・消化管ストーマの閉塞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ってください。

腸ポリープに関する留意点

主な事象

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ります。

主な症状

血便、黒色便、下血、腹痛、便秘 等

発現機序

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^{1, 2, 3)}、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ります。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、胆嚢及び脾臓に粘膜過形成及び/又は肥大が認められました。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ています。

1) Wallis K, et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009; 12(5) : 526-532.

2) Orskov C, et al. Regul Pept. 2005; 124(1-3) : 105-112.

3) Yusta B, et al. Gastroenterology. 2000; 119(3) : 744-755.

臨床試験における有害事象発現頻度

成人 海外成人試験の統合解析において、腸ポリープ関連有害事象の発現頻度は、本剤群で6.3%(12/190例)でした。海外成人二重盲検試験の統合解析における腸ポリープ関連有害事象の発現頻度は、本剤群で1.8%(2/109例)、プラセボ群で1.7%(1/59例)でした。

国内成人試験において、本剤群で腸ポリープ関連有害事象の発現は認められませんでした。

小児 海外小児試験の統合解析において、本剤群で腸ポリープ関連有害事象の発現は認められませんでした。国内小児試験及び国内小児継続投与試験において、本剤群で腸ポリープ関連有害事象の発現は認められませんでした。

投与開始前、投与中及び投与終了後の注意事項

- 成人**
- ・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してください。
 - ・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ってください。
 - ・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^{*}などを参考に適切な処置を行ってください。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ってください。

^{*} 日本消化器病学会 編：大腸ポリープ診療ガイドライン2020(改訂第2版)，25-28，南江堂，2020。

腸ポリープに関する留意点

- 小児**
- ・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ってください。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してください。
 - ・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してください。
 - ・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ってください。
 - ・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ってください。
 - ・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してください。

胃腸、肝胆道系及び膵臓の腫瘍に関する留意点

主な事象

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ります。

発現機序

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^{1, 2, 3)}、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ります。その作用は胃腸、肝胆道系及び膵臓に限られると考えられます。本剤は標準的な*in vitro*及び*in vivo*遺伝毒性試験で陰性でしたが、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ます。

なお、胃腸、肝胆道系及び膵臓以外の臓器を含む一般的な良性及び悪性腫瘍の成長を促進する可能性は否定されていません。

1) Wallis K, et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009; 12(5) : 526-532.

2) Orskov C, et al. Regul Pept. 2005; 124(1-3) : 105-112.

3) Yusta B, et al. Gastroenterology. 2000; 119(3) : 744-755.

臨床試験における有害事象発現頻度

海外の成人患者を対象とした長期継続投与試験CL0600-021において、腫瘍関連有害事象は本剤群で転移性腺癌、扁平上皮肺癌及び非小細胞性肺癌が各1例みられました。いずれも重篤であり、2例の転帰は死亡でした。国内成人試験、海外小児試験及び国内小児試験において、本剤群で腫瘍関連有害事象は認められていません。国内小児継続投与試験の1～15歳の小児において、本剤群で頭部の皮下腫瘍が1例みられましたが、非重篤であり本剤投与下で回復しました。1歳未満の乳児では発現は認められませんでした。

投与開始前、投与中及び投与終了後の注意事項

- ・ 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、適切な処置を行ってください。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、適切な処置を行ってください。
- ・ 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なら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ってください。

短腸症候群患者(成人)を対象とした海外第Ⅲ相試験の有害事象及び副作用発現頻度

テデュグルチドの海外第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料、承認審査時評価資料)

成人(海外データ)

テデュグルチドの短腸症候群患者(成人)を対象とした海外第Ⅲ相試験の副作用発現頻度は以下のとおりでした。

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)			テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)	
	有害事象	副作用		有害事象	副作用
血液およびリンパ系障害	10(7.5)	1(0.7)	耳および迷路障害	4(3.0)	0
貧血	5(3.7)	1(0.7)	耳痛	1(0.7)	0
大球性貧血	1(0.7)	0	中耳滲出液	1(0.7)	0
溶血性貧血	1(0.7)	0	回転性めまい	2(1.5)	0
鉄欠乏性貧血	2(1.5)	0	内分泌障害	6(4.5)	0
白血球減少症	1(0.7)	0	副腎機能不全	1(0.7)	0
リンパ節炎	1(0.7)	0	クッシング様	2(1.5)	0
好中球減少症	1(0.7)	0	副甲状腺機能亢進症	1(0.7)	0
心臓障害	11(8.2)	1(0.7)	甲状腺機能低下症	2(1.5)	0
不整脈	1(0.7)	0	眼障害	7(5.2)	0
心房細動	1(0.7)	0	眼瞼痙攣	1(0.7)	0
うっ血性心不全	3(2.2)	1(0.7)	白内障	1(0.7)	0
心筋症	1(0.7)	0	結膜蒼白	2(1.5)	0
期外収縮	1(0.7)	0	結膜炎	1(0.7)	0
左房拡張	1(0.7)	0	眼痛	1(0.7)	0
左室肥大	1(0.7)	0	眼部腫脹	1(0.7)	0
動悸	2(1.5)	0	眼充血	1(0.7)	0
心膜炎	1(0.7)	0	霧視	1(0.7)	0
右房拡張	1(0.7)	0	視力障害	1(0.7)	0
上室性期外収縮	1(0.7)	0	胃腸障害	93(69.4)	57(42.5)
頻脈性不整脈	1(0.7)	0	腹部不快感	8(6.0)	1(0.7)
頻脈	3(2.2)	0	腹部膨満	27(20.1)	17(12.7)
三尖弁閉鎖不全症	1(0.7)	0	腹部ヘルニア	2(1.5)	0
心室性期外収縮	1(0.7)	0	腹痛	41(30.6)	24(17.9)
先天性、家族性および 遺伝性障害	2(1.5)	1(0.7)	下腹部痛	4(3.0)	0
心房中隔欠損症	1(0.7)	0	上腹部痛	10(7.5)	3(2.2)
臍血腫	1(0.7)	1(0.7)	腹部圧痛	2(1.5)	1(0.7)
			腹壁血腫	1(0.7)	0
			異常便	2(1.5)	2(1.5)

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)	
	有害事象	副作用
肛門の炎症	1 (0.7)	0
アフタ性口内炎	1 (0.7)	0
バレット食道	1 (0.7)	0
大腸炎	2 (1.5)	1 (0.7)
結腸ポリープ	3 (2.2)	3 (2.2)
結腸狭窄	1 (0.7)	0
便秘	6 (4.5)	3 (2.2)
クローン病	4 (3.0)	2 (1.5)
齲歯	1 (0.7)	0
下痢	19 (14.2)	2 (1.5)
憩室	1 (0.7)	0
口内乾燥	1 (0.7)	0
十二指腸ポリープ	1 (0.7)	0
消化不良	6 (4.5)	1 (0.7)
嚥下障害	1 (0.7)	0
腸管皮膚瘻	1 (0.7)	0
おくび	2 (1.5)	0
便量減少	2 (1.5)	1 (0.7)
便量増加	3 (2.2)	0
鼓腸	15 (11.2)	8 (6.0)
胃炎	2 (1.5)	0
胃腸の炎症	1 (0.7)	0
消化管運動障害	1 (0.7)	0
消化管浮腫	1 (0.7)	0
消化器痛	1 (0.7)	1 (0.7)
胃腸音異常	1 (0.7)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	1 (0.7)
歯肉炎	2 (1.5)	0
舌痛	1 (0.7)	0
痔出血	1 (0.7)	1 (0.7)
痔核	5 (3.7)	0

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)	
	有害事象	副作用
裂孔ヘルニア	1 (0.7)	0
回腸狭窄	1 (0.7)	0
イレウス	2 (1.5)	0
炎症性腸疾患	1 (0.7)	1 (0.7)
腸管閉塞	4 (3.0)	3 (2.2)
腸管ポリープ	1 (0.7)	0
腸管狭窄	1 (0.7)	0
腹腔内血腫	1 (0.7)	0
空腸狭窄	1 (0.7)	1 (0.7)
口唇血腫	1 (0.7)	0
メレナ	1 (0.7)	0
悪心	33 (24.6)	18 (13.4)
嚥下痛	1 (0.7)	0
膵管狭窄	1 (0.7)	0
急性膵炎	1 (0.7)	0
慢性膵炎	1 (0.7)	0
ファーター乳頭狭窄	1 (0.7)	0
耳下腺腫大	1 (0.7)	0
直腸炎	1 (0.7)	0
直腸分泌物	2 (1.5)	1 (0.7)
直腸出血	1 (0.7)	0
レッチング	1 (0.7)	1 (0.7)
短小腸症候群	1 (0.7)	1 (0.7)
小腸閉塞	2 (1.5)	2 (1.5)
小腸狭窄	1 (0.7)	1 (0.7)
舌苔	1 (0.7)	1 (0.7)
歯痛	1 (0.7)	0
嘔吐	18 (13.4)	8 (6.0)
一般・全身障害および 投与部位の状態	68 (50.7)	26 (19.4)
無力症	18 (13.4)	3 (2.2)

数字は例数、()内は%

MedDRA/J ver. 12.0

短腸症候群患者(成人)を対象とした海外第Ⅲ相試験の 有害事象及び副作用発現頻度

テデュグルチドの海外第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料、承認審査時評価資料)

成人(海外データ)

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)			テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)	
	有害事象	副作用		有害事象	副作用
カテーテル合併症	7(5.2)	0	注射部位そう痒感	2(1.5)	2(1.5)
カテーテル留置部位分泌物	2(1.5)	0	注射部位発疹	2(1.5)	2(1.5)
カテーテル留置部位紅斑	6(4.5)	0	注射部位反応	2(1.5)	2(1.5)
カテーテル留置部位出血	1(0.7)	0	注射部位腫脹	4(3.0)	4(3.0)
カテーテル留置部位炎症	1(0.7)	0	注射部位蕁麻疹	1(0.7)	1(0.7)
カテーテル留置部位浮腫	1(0.7)	0	滴下投与部位そう痒感	1(0.7)	0
カテーテル留置部位疼痛	1(0.7)	0	倦怠感	2(1.5)	0
カテーテル留置部位そう痒感	1(0.7)	0	非心臓性胸痛	1(0.7)	0
胸部不快感	1(0.7)	0	浮腫	2(1.5)	2(1.5)
胸痛	4(3.0)	0	末梢性浮腫	14(10.4)	6(4.5)
悪寒	2(1.5)	0	疼痛	2(1.5)	0
早期満腹	1(0.7)	0	ポリープ	1(0.7)	0
顔面浮腫	3(2.2)	1(0.7)	発熱	22(16.4)	0
疲労	13(9.7)	2(1.5)	軟部組織の炎症	1(0.7)	0
全身性浮腫	2(1.5)	1(0.7)	口渇	1(0.7)	0
肉芽腫	1(0.7)	0	口渇感減少	2(1.5)	2(1.5)
異常高熱	3(2.2)	0	ワクチン接種部位紅斑	1(0.7)	0
治癒不良	1(0.7)	0	肝胆道系障害	15(11.2)	4(3.0)
埋込み部位滲出液	1(0.7)	0	ファーター膨大部狭窄	1(0.7)	0
埋込み部位血管外漏出	1(0.7)	0	胆管狭窄	1(0.7)	0
埋込み部位硬結	1(0.7)	0	胆嚢炎	3(2.2)	2(1.5)
インフルエンザ様疾患	4(3.0)	1(0.7)	急性胆嚢炎	5(3.7)	1(0.7)
注入部位血管外漏出	1(0.7)	0	胆石症	4(3.0)	0
注入部位腫瘤	1(0.7)	0	胆汁うっ滞	1(0.7)	0
注射部位紅斑	6(4.5)	6(4.5)	胆嚢穿孔	1(0.7)	0
注射部位血腫	6(4.5)	6(4.5)	高ビリルビン血症	1(0.7)	0
注射部位出血	1(0.7)	1(0.7)	門脈圧亢進症	2(1.5)	2(1.5)
注射部位硬結	2(1.5)	1(0.7)	免疫系障害	4(3.0)	0
注射部位炎症	1(0.7)	1(0.7)	アナフィラキシー反応	1(0.7)	0
注射部位疼痛	2(1.5)	2(1.5)	造影剤アレルギー	1(0.7)	0

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)	
	有害事象	副作用
薬物過敏症	1 (0.7)	0
季節性アレルギー	1 (0.7)	0
感染症および寄生虫症	93 (69.4)	1 (0.7)
急性副鼻腔炎	1 (0.7)	0
アデノウイルス感染	1 (0.7)	0
菌血症	1 (0.7)	0
細菌性疾患キャリアー	1 (0.7)	0
細菌感染	1 (0.7)	0
脳膿瘍	1 (0.7)	0
気管支炎	1 (0.7)	0
カンジダ症	2 (1.5)	0
カテーテル菌血症	7 (5.2)	0
カテーテル関連感染	11 (8.2)	0
カテーテル敗血症	14 (10.4)	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (0.7)	0
カテーテル留置部位感染	10 (7.5)	0
中心静脈カテーテル感染	10 (7.5)	0
クロストリジウム感染	1 (0.7)	0
クロストリジウム・ ディフィシレ大腸炎	2 (1.5)	0
憩室炎	1 (0.7)	0
眼感染	1 (0.7)	0
真菌血症	1 (0.7)	0
真菌感染	1 (0.7)	0
真菌性敗血症	1 (0.7)	0
せつ	1 (0.7)	0
胃腸炎	3 (2.2)	0
消化器カンジダ症	1 (0.7)	0
胃腸感染	2 (1.5)	0
ウイルス性胃腸感染	1 (0.7)	0
陰部ヘルペス	2 (1.5)	0

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)	
	有害事象	副作用
歯肉感染	1 (0.7)	0
肝嚢胞感染	1 (0.7)	0
帯状疱疹	1 (0.7)	0
埋込み部位膿疱	1 (0.7)	0
感染性嚢腫	1 (0.7)	0
感染	1 (0.7)	0
伝染病病原体キャリアー	2 (1.5)	0
感染性血栓症	1 (0.7)	0
インフルエンザ	7 (5.2)	0
注入部位感染	1 (0.7)	0
注射部位感染	1 (0.7)	0
椎間板炎	1 (0.7)	0
腎感染	1 (0.7)	0
喉頭炎	1 (0.7)	0
下気道感染	1 (0.7)	0
髄膜炎	1 (0.7)	0
単核球症症候群	1 (0.7)	0
鼻咽頭炎	20 (14.9)	0
口腔カンジダ症	1 (0.7)	0
口腔真菌感染	1 (0.7)	0
口腔ヘルペス	3 (2.2)	0
骨髓炎	1 (0.7)	0
外耳炎	1 (0.7)	0
細菌の過剰増殖	2 (1.5)	0
隣感染	1 (0.7)	0
咽頭炎	3 (2.2)	0
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.5)	0
肺炎	7 (5.2)	0
術後膿瘍	1 (0.7)	0
術後創感染	3 (2.2)	0
直腸膿瘍	1 (0.7)	0

短腸症候群患者(成人)を対象とした海外第Ⅲ相試験の 有害事象及び副作用発現頻度

テデュグルチドの海外第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料、承認審査時評価資料)

成人(海外データ)

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)			テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)	
	有害事象	副作用		有害事象	副作用
鼻炎	2(1.5)	0	医療機器閉塞	1(0.7)	0
敗血症	5(3.7)	0	上顎炎	1(0.7)	0
敗血症症候群	1(0.7)	0	転倒	1(0.7)	0
副鼻腔炎	4(3.0)	0	尾骨骨折	1(0.7)	0
皮膚感染	1(0.7)	0	消化管ストーマ合併症	25(18.7)	22(16.4)
ブドウ球菌感染	1(0.7)	0	頭部損傷	1(0.7)	0
ブドウ球菌性敗血症	1(0.7)	0	熱射病	1(0.7)	0
ブドウ球菌皮膚感染	1(0.7)	0	癍痕ヘルニア	1(0.7)	0
歯膿瘍	3(2.2)	0	損傷	1(0.7)	0
歯感染	1(0.7)	0	腸管吻合合併症	1(0.7)	0
気管炎	1(0.7)	0	関節捻挫	0	0
結核	2(1.5)	0	腰椎骨折	1(0.7)	0
上気道感染	6(4.5)	0	医療用具合併症	4(3.0)	0
細菌性上気道感染	1(0.7)	0	開放創	1(0.7)	0
尿路感染	23(17.2)	1(0.7)	眼窩周囲血腫	1(0.7)	0
細菌性尿路感染	2(1.5)	0	処置後合併症	1(0.7)	0
膣感染	1(0.7)	0	処置後不快感	1(0.7)	1(0.7)
ウイルス感染	5(3.7)	0	処置後出血	3(2.2)	2(1.5)
ウイルス性上気道感染	1(0.7)	0	処置による悪心	1(0.7)	0
外陰腔真菌感染	3(2.2)	0	処置による疼痛	4(3.0)	0
創部膿瘍	1(0.7)	0	処置後局所反応	3(2.2)	1(0.7)
創傷感染	1(0.7)	0	肋骨骨折	1(0.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	56(41.8)	26(19.4)	交通事故	1(0.7)	0
偶発的過量投与	1(0.7)	0	皮膚裂傷	1(0.7)	0
節足動物咬傷	1(0.7)	0	表在性異物	1(0.7)	0
眼部化学熱傷	1(0.7)	0	皮下血腫	1(0.7)	1(0.7)
鎖骨骨折	1(0.7)	0	眼の擦過傷	1(0.7)	0
挫傷	5(3.7)	1(0.7)	縫合関連合併症	1(0.7)	0
医療機器破損	4(3.0)	0	創し開	1(0.7)	0
医療機器位置異常	3(2.2)	0	創部分泌	1(0.7)	0

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)	
	有害事象	副作用
臨床検査	57(42.5)	13(9.7)
腹部ブルーイ	1(0.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(1.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2(1.5)	0
血中アミラーゼ増加	5(3.7)	1(0.7)
血中重炭酸塩減少	9(6.7)	0
血中ビリルビン増加	2(1.5)	1(0.7)
血中カルシウム減少	2(1.5)	0
血中コレステロール増加	1(0.7)	0
血中クロモグラニンA増加	1(0.7)	1(0.7)
血中クレアチニン増加	5(3.7)	0
血液培養陽性	2(1.5)	0
血中ブドウ糖増加	1(0.7)	0
血中マグネシウム減少	3(2.2)	0
血中リン減少	2(1.5)	0
血中ナトリウム増加	1(0.7)	0
血中トリグリセリド増加	2(1.5)	1(0.7)
血中尿素増加	1(0.7)	0
尿中血陽性	1(0.7)	0
C-反応性蛋白増加	4(3.0)	1(0.7)
薬物濃度増加	1(0.7)	1(0.7)
心電図QT延長	1(0.7)	1(0.7)
心電図T波振幅減少	1(0.7)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(1.5)	0
ヘマトクリット減少	1(0.7)	0
ヘモグロビン減少	2(1.5)	0

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)	
	有害事象	副作用
心拍数増加	1(0.7)	0
ヘリコバクター検査陽性	1(0.7)	0
INR増加	3(2.2)	1(0.7)
リパーゼ増加	5(3.7)	1(0.7)
肝機能検査値異常	1(0.7)	0
リンパ球数減少	1(0.7)	0
好中球数増加	1(0.7)	0
プレアルブミン減少	2(1.5)	0
赤血球数減少	1(0.7)	0
子宮頸部スミア異常	1(0.7)	0
尿浸透圧上昇	1(0.7)	0
尿量減少	3(2.2)	0
尿中シュウ酸塩	1(0.7)	0
ビタミンD減少	1(0.7)	0
体重減少	24(17.9)	2(1.5)
体重増加	7(5.2)	3(2.2)
白血球数増加	1(0.7)	0
尿中白血球陽性	2(1.5)	0
代謝および栄養障害	41(30.6)	12(9.0)
食欲不振	3(2.2)	0
悪液質	2(1.5)	1(0.7)
カルシウム欠乏	1(0.7)	0
食欲減退	9(6.7)	4(3.0)
脱水	15(11.2)	0
電解質失調	1(0.7)	1(0.7)
水分過負荷	1(0.7)	1(0.7)
体液貯留	5(3.7)	3(2.2)
耐糖能障害	1(0.7)	0
痛風	1(0.7)	0
ヘモジデリン沈着症	1(0.7)	0
高アミラーゼ血症	2(1.5)	0

短腸症候群患者(成人)を対象とした海外第Ⅲ相試験の 有害事象及び副作用発現頻度

テデュグルチドの海外第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料、承認審査時評価資料)

成人(海外データ)

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)			テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)	
	有害事象	副作用		有害事象	副作用
高血糖	2(1.5)	0	筋痙縮	12(9.0)	1(0.7)
高カリウム血症	3(2.2)	0	筋攣縮	1(0.7)	0
高リパーゼ血症	3(2.2)	1(0.7)	筋骨格系胸痛	3(2.2)	0
高トリグリセリド血症	1(0.7)	0	筋骨格不快感	1(0.7)	0
血液量増加症	1(0.7)	0	筋骨格痛	3(2.2)	0
低アルブミン血症	4(3.0)	1(0.7)	筋骨格硬直	1(0.7)	0
低カルシウム血症	3(2.2)	0	筋痛	1(0.7)	0
低カリウム血症	7(5.2)	1(0.7)	頸部痛	1(0.7)	0
低マグネシウム血症	1(0.7)	0	四肢の結節	1(0.7)	0
低ナトリウム血症	1(0.7)	0	骨粗鬆症	3(2.2)	0
過小食	1(0.7)	0	四肢痛	10(7.5)	0
低リン酸血症	1(0.7)	0	腱炎	3(2.2)	0
低蛋白血症	2(1.5)	0	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)	7(5.2)	1(0.7)
鉄欠乏	2(1.5)	0	基底細胞癌	1(0.7)	0
鉄過剰	1(0.7)	0	胃腸管腺腫	1(0.7)	0
乳酸アシドーシス	1(0.7)	0	肺扁平上皮癌、病期不明	1(0.7)	0
栄養障害	2(1.5)	0	転移性新生物	1(0.7)	1(0.7)
ビタミンB12欠乏	1(0.7)	0	非小細胞肺癌	1(0.7)	0
ビタミンD欠乏	4(3.0)	0	直腸腺腫	1(0.7)	0
ビタミンK欠乏	1(0.7)	0	甲状腺新生物	1(0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	37(27.6)	4(3.0)	神経系障害	36(26.9)	4(3.0)
関節痛	11(8.2)	1(0.7)	意識変容状態	1(0.7)	0
関節炎	2(1.5)	0	失声症	1(0.7)	0
背部痛	9(6.7)	2(1.5)	脳浮腫	1(0.7)	0
骨痛	2(1.5)	0	灼熱感	1(0.7)	0
側腹部痛	1(0.7)	0	脳血管発作	1(0.7)	0
足変形	1(0.7)	0	昏睡	1(0.7)	1(0.7)
関節滲出液	1(0.7)	0	浮動性めまい	6(4.5)	0
関節腫脹	2(1.5)	0	味覚異常	3(2.2)	1(0.7)
四肢不快感	1(0.7)	0			

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)	
	有害事象	副作用
頭痛	20(14.9)	2(1.5)
過眠症	1(0.7)	1(0.7)
感覚減退	1(0.7)	0
味覚減退	1(0.7)	0
筋緊張低下	1(0.7)	0
嗜眠	1(0.7)	0
意識消失	1(0.7)	0
記憶障害	1(0.7)	0
片頭痛	3(2.2)	0
錯感覚	2(1.5)	0
外傷後頭痛	1(0.7)	0
失神寸前の状態	1(0.7)	0
坐骨神経痛	2(1.5)	0
傾眠	1(0.7)	0
失神	2(1.5)	0
振戦	2(1.5)	0
精神障害	19(14.2)	2(1.5)
不安	3(2.2)	0
白日夢	1(0.7)	0
妄想性障害、詳細不明	1(0.7)	0
うつ病	7(5.2)	0
軽躁	1(0.7)	1(0.7)
不眠症	7(5.2)	1(0.7)
統合失調症、妄想型	1(0.7)	0
自殺企図	1(0.7)	0
腎および尿路障害	15(11.2)	0
膀胱不快感	1(0.7)	0
膀胱結石	1(0.7)	0
肋骨脊柱角圧痛	2(1.5)	0
排尿困難	1(0.7)	0
血尿	2(1.5)	0

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)	
	有害事象	副作用
水腎症	2(1.5)	0
水尿管症	1(0.7)	0
腎結石症	4(3.0)	0
夜間頻尿	1(0.7)	0
蛋白尿	1(0.7)	0
腎動脈閉塞	1(0.7)	0
腎萎縮	1(0.7)	0
腎仙痛	4(3.0)	0
腎嚢胞	1(0.7)	0
急性腎不全	2(1.5)	0
慢性腎不全	1(0.7)	0
切迫性尿失禁	1(0.7)	0
尿路閉塞	1(0.7)	0
生殖系および乳房障害	9(6.7)	1(0.7)
良性前立腺肥大症	1(0.7)	0
月経困難症	2(1.5)	0
閉経期症状	1(0.7)	0
月経過多	1(0.7)	0
不規則月経	1(0.7)	0
頻発月経	1(0.7)	1(0.7)
精液変色	1(0.7)	0
膣出血	1(0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31(23.1)	1(0.7)
慢性閉塞性肺疾患	1(0.7)	0
咳嗽	6(4.5)	0
呼吸困難	7(5.2)	1(0.7)
労作性呼吸困難	1(0.7)	0
鼻出血	2(1.5)	0
喀血	2(1.5)	0
胸水症	1(0.7)	0
低酸素症	1(0.7)	0

短腸症候群患者(成人)を対象とした海外第Ⅲ相試験の 有害事象及び副作用発現頻度

テデュグルチドの海外第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料、承認審査時評価資料)

成人(海外データ)

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)	
	有害事象	副作用
口腔咽頭痛	5(3.7)	0
胸水	2(1.5)	0
肺高血圧症	1(0.7)	0
肺水腫	1(0.7)	0
ラ音	1(0.7)	0
気道うっ血	1(0.7)	0
鼻漏	1(0.7)	0
低音性連続性ラ音	1(0.7)	0
副鼻腔うっ血	2(1.5)	0
睡眠時無呼吸症候群	1(0.7)	0
咽喉刺激感	2(1.5)	0
上気道うっ血	3(2.2)	0
声帯肥厚	1(0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	24(17.9)	3(2.2)
脱毛症	1(0.7)	0
血性水疱	1(0.7)	0
冷汗	1(0.7)	0
薬疹	1(0.7)	0
皮膚乾燥	2(1.5)	0
斑状出血	2(1.5)	0
紅斑	3(2.2)	2(1.5)
多汗症	2(1.5)	0
過角化	1(0.7)	0
爪の障害	1(0.7)	0
寝汗	6(4.5)	0
そう痒症	1(0.7)	1(0.7)
全身性そう痒症	1(0.7)	0
紫斑	1(0.7)	0
発疹	5(3.7)	0
紅斑性皮疹	1(0.7)	0

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=134)	
	有害事象	副作用
全身性皮疹	1(0.7)	0
斑状皮疹	1(0.7)	0
ひび・あかざれ	1(0.7)	0
皮膚変色	2(1.5)	0
皮膚剥脱	1(0.7)	0
皮膚硬結	1(0.7)	0
皮膚のつっぱり感	1(0.7)	0
皮膚潰瘍	1(0.7)	0
蕁麻疹	2(1.5)	0
外科および内科処置	3(2.2)	0
中心静脈カテーテル留置	1(0.7)	0
抜歯	3(2.2)	0
血管障害	28(20.9)	6(4.5)
動脈障害	1(0.7)	0
動脈硬化症	1(0.7)	0
深部静脈血栓症	1(0.7)	0
潮紅	3(2.2)	3(2.2)
血腫	5(3.7)	2(1.5)
ほてり	9(6.7)	0
高血圧	5(3.7)	1(0.7)
低血圧	4(3.0)	0
腸骨動脈閉塞	1(0.7)	0
頸静脈血栓症	1(0.7)	0
静脈炎	2(1.5)	0
鎖骨下静脈血栓症	4(3.0)	0
上大静脈狭窄	1(0.7)	0
静脈瘤	1(0.7)	0
大静脈血栓症	3(2.2)	0
静脈閉塞	1(0.7)	0

MedDRA/J ver. 12.0

数字は例数、()内は%

短腸症候群患者(成人)を対象とした国内第Ⅲ相試験の有害事象及び副作用発現頻度

テデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料、承認審査時評価資料)

成人(国内データ)

テデュグルチドの短腸症候群患者(成人)を対象とした国内第Ⅲ相試験の副作用発現頻度は以下のとおりでした。

	テデュグルチド群 (n=7)	
	有害事象	副作用
血液およびリンパ系障害	2(28.6)	1(14.3)
貧血	1(14.3)	0
赤血球増加症	1(14.3)	1(14.3)
胃腸障害	4(57.1)	2(28.6)
腹部膨満	2(28.6)	2(28.6)
腹痛	1(14.3)	0
下腹部痛	1(14.3)	0
胃食道逆流性疾患	1(14.3)	0
悪心	1(14.3)	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	3(42.9)	1(14.3)
注射部位反応	2(28.6)	1(14.3)
発熱	2(28.6)	0
肝胆道系障害	1(14.3)	0
胆石症	1(14.3)	0
感染症および寄生虫症	3(42.9)	0
医療機器関連感染	1(14.3)	0
医療機器使用部位感染	1(14.3)	0
上咽頭炎	2(28.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	3(42.9)	1(14.3)
消化管ストーマ合併症	1(14.3)	1(14.3)
筋挫傷	1(14.3)	0
肋骨骨折	1(14.3)	0
脊椎圧迫骨折	1(14.3)	0
代謝および栄養障害	1(14.3)	0
低垂鉛血症	1(14.3)	0
筋骨格系および 結合組織障害	1(14.3)	0
背部痛	1(14.3)	0

	テデュグルチド群 (n=7)	
	有害事象	副作用
神経系障害	1(14.3)	0
てんかん	1(14.3)	0
頭痛	1(14.3)	0
生殖系および乳房障害	1(14.3)	0
月経過多	1(14.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(28.6)	1(14.3)
鼻出血	1(14.3)	0
口腔咽頭痛	1(14.3)	1(14.3)
皮膚および皮下組織障害	2(28.6)	0
皮膚乾燥	1(14.3)	0
皮下出血	1(14.3)	0
蕁麻疹	1(14.3)	0
血管障害	1(14.3)	0
静脈炎	1(14.3)	0

MedDRA/J ver. 21.0

数字は例数、()内は%

短腸症候群患者(小児)を対象とした海外第Ⅲ相試験の有害事象及び副作用発現頻度

テデュグルチドの海外第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料、承認審査時評価資料)

小児(海外データ)

テデュグルチドの短腸症候群患者(小児)を対象とした海外第Ⅲ相試験の副作用発現頻度は以下のとおりでした。

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=41)			テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=41)	
	有害事象	副作用		有害事象	副作用
血液およびリンパ系障害	3(7.3)	0	吐便症	1(2.4)	1(2.4)
貧血	1(2.4)	0	便量増加	2(4.9)	1(2.4)
汎血球減少症	1(2.4)	0	排便回数増加	1(2.4)	0
リンパ節症	1(2.4)	0	吐血	1(2.4)	0
心臓障害	2(4.9)	0	血便排泄	1(2.4)	0
チアノーゼ	1(2.4)	0	口唇出血	1(2.4)	0
頻脈	1(2.4)	0	悪心	5(12.2)	1(2.4)
耳および迷路障害	1(2.4)	0	肛門周囲紅斑	1(2.4)	0
耳痛	1(2.4)	0	肛門周囲痛	1(2.4)	0
眼障害	4(9.8)	3(7.3)	嘔吐	15(36.6)	3(7.3)
眼部腫脹	1(2.4)	1(2.4)	一般・全身障害および 投与部位の状態	27(65.9)	5(12.2)
眼瞼溝深化	2(4.9)	2(4.9)	無力症	1(2.4)	0
眼充血	1(2.4)	0	カテーテル留置部位紅斑	1(2.4)	0
斜視	1(2.4)	0	悪寒	1(2.4)	0
霧視	1(2.4)	0	疲労	5(12.2)	0
胃腸障害	30(73.2)	6(14.6)	注射部位内出血	2(4.9)	1(2.4)
腹部膨満	3(7.3)	1(2.4)	注射部位変色	1(2.4)	0
腹痛	10(24.4)	3(7.3)	注射部位出血	3(7.3)	2(4.9)
上腹部痛	3(7.3)	0	注射部位腫瘍	1(2.4)	1(2.4)
異常便	1(2.4)	0	注射部位発疹	1(2.4)	0
アフタ性潰瘍	1(2.4)	0	注射部位腫脹	1(2.4)	1(2.4)
呼気臭	1(2.4)	1(2.4)	医療機器関連損傷	1(2.4)	0
口唇のひび割れ	1(2.4)	0	倦怠感	1(2.4)	0
便秘	3(7.3)	1(2.4)	医療機器使用部位紅斑	2(4.9)	0
下痢	6(14.6)	0	医療機器使用部位皮膚炎	1(2.4)	0
排便障害	2(4.9)	2(4.9)	医療機器使用部位疼痛	2(4.9)	0
嚥下障害	1(2.4)	0	疼痛	1(2.4)	1(2.4)
消化不良	1(2.4)	0	発熱	18(43.9)	0
好酸球性結腸炎	1(2.4)	0			

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=41)	
	有害事象	副作用
口渇	1 (2.4)	0
免疫系障害	3 (7.3)	0
アナフィラキシー反応	1 (2.4)	0
季節性アレルギー	2 (4.9)	0
感染症および寄生虫症	35 (85.4)	0
肛門膿瘍	1 (2.4)	0
菌血症	1 (2.4)	0
細菌性疾患キャリアー	1 (2.4)	0
細菌尿	2 (4.9)	0
カテーテル留置部位感染	3 (7.3)	0
結膜炎	1 (2.4)	0
コロナウイルス感染	1 (2.4)	0
医療機器関連感染	8 (19.5)	0
医療機器関連敗血症	2 (4.9)	0
耳感染	3 (7.3)	0
感染性腸炎	1 (2.4)	0
眼感染	1 (2.4)	0
ウイルス性胃炎	1 (2.4)	0
胃腸炎	1 (2.4)	0
ウイルス性胃腸炎	2 (4.9)	0
インフルエンザ	3 (7.3)	0
医療機器使用部位蜂巣炎	1 (2.4)	0
メタニューモウイルス感染	1 (2.4)	0
鼻咽頭炎	7 (17.1)	0
中耳炎	1 (2.4)	0
急性中耳炎	1 (2.4)	0
パラインフルエンザ ウイルス感染	1 (2.4)	0
咽頭炎	2 (4.9)	0
肺炎	1 (2.4)	0
RSウイルス感染	1 (2.4)	0

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=41)	
	有害事象	副作用
気道感染	2 (4.9)	0
鼻炎	5 (12.2)	0
ロタウイルス感染	1 (2.4)	0
皮膚細菌感染	1 (2.4)	0
皮下組織膿瘍	1 (2.4)	0
上気道感染	12 (29.3)	0
尿路感染	2 (4.9)	0
ウイルス感染	4 (9.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (12.2)	1 (2.4)
節足動物刺傷	1 (2.4)	0
挫傷	2 (4.9)	0
消化管ストーマ合併症	1 (2.4)	1 (2.4)
人による咬傷	1 (2.4)	0
裂傷	1 (2.4)	0
鼻部損傷	1 (2.4)	0
処置後瘻孔	1 (2.4)	0
ストーマ合併症	1 (2.4)	1 (2.4)
ストーマ部紅斑	2 (4.9)	0
ストーマ部出血	1 (2.4)	0
臨床検査	13 (31.7)	3 (7.3)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	4 (9.8)	1 (2.4)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	0
血中アルブミン減少	1 (2.4)	0
血中アルカリフォス ファターゼ減少	1 (2.4)	0
血中重炭酸塩減少	4 (9.8)	0
血中カルシウム減少	2 (4.9)	0
血中クレアチン減少	1 (2.4)	0
血中マグネシウム減少	1 (2.4)	0

数字は例数、()内は%

MedDRA/J ver. 19.1

短腸症候群患者(小児)を対象とした海外第Ⅲ相試験の 有害事象及び副作用発現頻度

テデュグルチドの海外第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料、承認審査時評価資料)

小児(海外データ)

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=41)			テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=41)	
	有害事象	副作用		有害事象	副作用
血中リン減少	1 (2.4)	0	低カリウム血症	1 (2.4)	0
血中トリグリセリド増加	1 (2.4)	0	過小食	1 (2.4)	0
血中尿素減少	1 (2.4)	0	代謝性アシドーシス	1 (2.4)	0
血中尿酸増加	1 (2.4)	0	筋骨格系および結合組織障害	2 (4.9)	0
尿中血陽性	2 (4.9)	0	関節腫脹	1 (2.4)	0
C-反応性蛋白増加	2 (4.9)	0	筋力低下	1 (2.4)	0
尿中結晶陽性	2 (4.9)	0	四肢痛	1 (2.4)	0
消化管ストーマ排液減少	1 (2.4)	1 (2.4)	神経系障害	10 (24.4)	1 (2.4)
消化管ストーマ排液増加	1 (2.4)	1 (2.4)	意識レベルの低下	1 (2.4)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.4)	0	浮動性めまい	2 (4.9)	0
ヘマトクリット減少	2 (4.9)	0	頭痛	7 (17.1)	1 (2.4)
ヘモグロビン減少	2 (4.9)	0	嗜眠	1 (2.4)	0
便潜血陽性	1 (2.4)	1 (2.4)	外傷後頭痛	1 (2.4)	0
血小板数減少	1 (2.4)	0	痙攣発作	1 (2.4)	0
尿中蛋白	1 (2.4)	0	製品の問題	8 (19.5)	0
尿中蛋白陽性	1 (2.4)	0	医療機器破損	3 (7.3)	0
赤血球数増加	1 (2.4)	0	医療機器位置異常	1 (2.4)	0
尿中赤血球陽性	2 (4.9)	0	医療機器の問題	1 (2.4)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.4)	0	医療機器機能不良	2 (4.9)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (2.4)	0	医療機器閉塞	1 (2.4)	0
尿量減少	1 (2.4)	0	精神障害	4 (9.8)	0
体重減少	1 (2.4)	0	激越	1 (2.4)	0
尿中白血球陽性	3 (7.3)	0	注意欠陥多動性障害	1 (2.4)	0
代謝および栄養障害	11 (26.8)	2 (4.9)	易刺激性	1 (2.4)	0
アシドーシス	1 (2.4)	0	中期不眠症	1 (2.4)	0
食欲減退	3 (7.3)	1 (2.4)	腎および尿路障害	3 (7.3)	0
脱水	2 (4.9)	0	着色尿	1 (2.4)	0
過食	1 (2.4)	1 (2.4)	血尿	1 (2.4)	0
低血糖症	2 (4.9)	0	水腎症	1 (2.4)	0
			腎結石症	1 (2.4)	0

	テデュグルチド0.05mg/kg群 (n=41)	
	有害事象	副作用
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (48.8)	0
喘息	1 (2.4)	0
咳嗽	14 (34.1)	0
鼻出血	2 (4.9)	0
低炭酸症	1 (2.4)	0
鼻閉	2 (4.9)	0
口腔咽頭痛	2 (4.9)	0
湿性咳嗽	1 (2.4)	0
呼吸障害	1 (2.4)	0
鼻漏	1 (2.4)	0
上気道うっ血	1 (2.4)	0
皮膚および皮下組織障害	9 (22.0)	1 (2.4)
脱毛症	1 (2.4)	1 (2.4)
皮膚炎	1 (2.4)	0
アトピー性皮膚炎	1 (2.4)	0
接触性皮膚炎	1 (2.4)	0
おむつ皮膚炎	1 (2.4)	0
湿疹	1 (2.4)	1 (2.4)
紅斑	1 (2.4)	0
過剰肉芽組織	1 (2.4)	0
発疹	3 (7.3)	0
皮膚亀裂	1 (2.4)	0
血管障害	3 (7.3)	0
血腫	1 (2.4)	0
蒼白	1 (2.4)	0
上大静脈症候群	1 (2.4)	0

数字は例数、()内は%

MedDRA/J ver. 19.1

短腸症候群患者(小児)を対象とした国内第Ⅲ相試験の有害事象及び副作用発現頻度

デデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料、承認審査時評価資料)

小児(国内データ)

デデュグルチドの短腸症候群患者(小児)を対象とした国内第Ⅲ相試験の副作用発現頻度は以下のとおりでした。

	Amendment 3以降の小児 (1~15歳) ^{注1)} (n=6)		小児(1~15歳) (n=8)		乳児 (修正月齢4~12ヵ月未満) (n=2)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
胃腸障害	4(66.7)	1(16.7)	6(75.0)	3(37.5)	1(50.0)	0
腹部膨満	1(16.7)	0	1(12.5)	0	0	0
腹痛	1(16.7)	1(16.7)	2(25.0)	2(25.0)	0	0
便秘	1(16.7)	0	2(25.0)	1(12.5)	0	0
齲歯	1(16.7)	0	1(12.5)	0	0	0
小腸炎	0	0	1(12.5)	0	0	0
腸炎	1(16.7)	0	2(25.0)	0	1(50.0)	0
胃炎	1(16.7)	1(16.7)	1(12.5)	1(12.5)	0	0
肛門周囲痛	1(16.7)	0	1(12.5)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3(50.0)	3(50.0)	5(62.5)	4(50.0)	2(100.0)	0
カテーテル留置部位肉芽腫	1(16.7)	0	1(12.5)	0	0	0
注射部位内出血	1(16.7)	0	2(25.0)	0	0	0
注射部位紅斑	2(33.3)	2(33.3)	3(37.5)	3(37.5)	0	0
注射部位血腫	0	0	1(12.5)	0	0	0
注射部位硬結	0	0	1(12.5)	0	0	0
注射部位疼痛	1(16.7)	1(16.7)	1(12.5)	1(12.5)	0	0
注射部位発疹	1(16.7)	1(16.7)	1(12.5)	1(12.5)	0	0
注射部位反応	1(16.7)	1(16.7)	1(12.5)	1(12.5)	0	0
発熱	1(16.7)	0	2(25.0)	0	2(100.0)	0
免疫系障害	0	0	2(25.0)	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	1(12.5)	0	0	0
食物アレルギー	0	0	1(12.5)	0	0	0
感染症および寄生虫症	5(83.3)	0	7(87.5)	0	2(100.0)	0
アデノウイルス感染	1(16.7)	0	1(12.5)	0	0	0
医療機器関連感染	3(50.0)	0	4(50.0)	0	1(50.0)	0
胃腸炎	1(16.7)	0	1(12.5)	0	0	0
歯肉炎	1(16.7)	0	1(12.5)	0	0	0
手足口病	1(16.7)	0	2(25.0)	0	0	0
インフルエンザ	1(16.7)	0	1(12.5)	0	0	0
医療機器使用部位感染	1(16.7)	0	2(25.0)	0	0	0

	Amendment 3以降の小児 (1～15歳) ^{注1)} (n=6)		小児(1～15歳) (n=8)		乳児 (修正月齢4～12ヵ月未満) (n=2)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
中耳炎	0	0	0	0	1 (50.0)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	0	0
鼻炎	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	1 (50.0)	0
ウイルス性上気道感染	4 (66.7)	0	6 (75.0)	0	1 (50.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (33.3)	0	2 (25.0)	0	1 (50.0)	0
凍傷	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	0	0
胃瘻管部合併症	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	0	0
ワクチン接種合併症	0	0	0	0	1 (50.0)	0
臨床検査	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	0	0
アミラーゼ増加	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (50.0)	0	4 (50.0)	0	0	0
脱水	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	0	0
高リパーゼ血症	0	0	1 (12.5)	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	0	0
高亜鉛血症	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	0	0
神経系障害	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	0	0
頭痛	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	0	0
製品の問題	3 (50.0)	0	3 (37.5)	0	0	0
医療機器損傷	3 (50.0)	0	3 (37.5)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	0	0
亀頭包皮炎	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (50.0)	0
上気道の炎症	0	0	0	0	1 (50.0)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (83.3)	0	7 (87.5)	0	1 (50.0)	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	1 (50.0)	0
おむつ皮膚炎	0	0	1 (12.5)	0	1 (50.0)	0
皮膚乾燥	1 (16.7)	0	2 (25.0)	0	1 (50.0)	0
湿疹	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	0	0
発疹	4 (66.7)	0	4 (50.0)	0	0	0

数字は例数、()内は%

MedDRA/J ver. 20.0

注1) 治験実施計画書Amendment 3で治験薬の調整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、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。これらの理由により、Amendment 3以降に登録された小児については別解析を実施した。

短腸症候群患者(小児)を対象とした国内第Ⅲ相長期継続投与試験の有害事象及び副作用発現頻度

デデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料、承認審査時評価資料)

小児(国内データ)

デデュグルチドの短腸症候群患者(小児)を対象とした国内第Ⅲ相長期継続投与試験の副作用発現頻度は以下のとおりでした。

	Amendment 3 ^{注1)} 以降の小児 (1~15歳) ^{注2)} (n=6)		小児(1~15歳) (n=7)		乳児 (修正月齢4~12ヵ月未満) (n=2)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
血液およびリンパ系障害	0	0	1(14.3)	0	0	0
貧血	0	0	1(14.3)	0	0	0
眼障害	3(50.0)	0	3(42.9)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
眼脂	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
斜視	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
胃腸障害	6(100.0)	1(16.7)	7(100.0)	1(14.3)	1(50.0)	0
腹部膨満	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
腹痛	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
口唇炎	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
結腸血腫	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
便秘	2(33.3)	0	2(28.6)	0	0	0
齲歯	2(33.3)	0	2(28.6)	0	0	0
小腸炎	2(33.3)	0	2(28.6)	0	0	0
腸炎	2(33.3)	0	2(28.6)	0	0	0
胃障害	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	0	0
イレウス	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
口唇乾燥	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
悪心	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
急性腭炎	0	0	0	0	1(50.0)	0
直腸脱	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
口内炎	1(16.7)	0	2(28.6)	0	0	0
嘔吐	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3(50.0)	1(16.7)	4(57.1)	1(14.3)	1(50.0)	0
注射部位疼痛	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	0	0
注射部位反応	0	0	0	0	1(50.0)	0
発熱	3(50.0)	0	4(57.1)	0	0	0
肝胆道系障害	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
薬物性肝障害	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0

	Amendment 3 ^{注1)} 以降の小児 (1～15歳) ^{注2)} (n=6)		小児(1～15歳) (n=7)		乳児 (修正月齢4～12ヵ月未満) (n=2)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
免疫系障害	1(16.7)	0	2(28.6)	0	0	0
食物アレルギー	0	0	1(14.3)	0	0	0
季節性アレルギー	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
感染症および寄生虫症	5(83.3)	0	6(85.7)	0	2(100.0)	0
アデノウイルス結膜炎	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
細菌性関節炎	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
β溶血性レンサ球菌感染	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
結膜炎	1(16.7)	0	1(14.3)	0	1(50.0)	0
医療機器関連感染	3(50.0)	0	4(57.1)	0	1(50.0)	0
精巣上体炎	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
胃腸炎	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
アデノウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1(50.0)	0
手足口病	0	0	1(14.3)	0	0	0
咬傷感染	0	0	1(14.3)	0	0	0
インフルエンザ	1(16.7)	0	2(28.6)	0	0	0
医療機器使用部位感染	1(16.7)	0	1(14.3)	0	1(50.0)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1(50.0)	0
中耳炎	0	0	0	0	1(50.0)	0
歯周炎	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
レンサ球菌感染	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	1(50.0)	0
ウイルス感染	0	0	0	0	1(50.0)	0
ウイルス性咽頭炎	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	3(50.0)	0	4(57.1)	0	1(50.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	4(66.7)	0	5(71.4)	0	1(50.0)	0
耳介血腫	0	0	0	0	1(50.0)	0
挫傷	0	0	0	0	1(50.0)	0
骨端損傷	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
転倒	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0

数字は例数、()内は%

MedDRA/J ver. 20.0

注1) 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)。

注2) SHP633-302試験(コア試験)の治験実施計画書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、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。これらの理由により、コア試験の治験実施計画書Amendment 3以降に登録された小児については別解析を実施した。

短腸症候群患者(小児)を対象とした国内第Ⅲ相長期継続 投与試験の有害事象及び副作用発現頻度

デデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料、承認審査時評価資料)

小児(国内データ)

	Amendment 3 ^{注1)} 以降の小児 (1~15歳) ^{注2)} (n=6)		小児(1~15歳) (n=7)		乳児 (修正月齢4~12ヵ月未満) (n=2)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
骨折	0	0	1(14.3)	0	0	0
胃瘻管部合併症	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
熱射病	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
角膜損傷	0	0	1(14.3)	0	0	0
靱帯損傷	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
処置による疼痛	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
創合併症	2(33.3)	0	2(28.6)	0	0	0
臨床検査	2(33.3)	1(16.7)	3(42.9)	1(14.3)	2(100.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1(50.0)	0
アミラーゼ増加	0	0	1(14.3)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1(50.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1(50.0)	0
好酸球数増加	0	0	0	0	1(50.0)	0
リパーゼ増加	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
代謝および栄養障害	2(33.3)	0	3(42.9)	0	1(50.0)	0
脱水	1(16.7)	0	2(28.6)	0	1(50.0)	0
低マグネシウム血症	0	0	1(14.3)	0	0	0
低亜鉛血症	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	1(14.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2(33.3)	0	2(28.6)	0	0	0
関節腫脹	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
筋肉痛	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
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(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
新生物	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1(50.0)	0
痙攣発作	0	0	0	0	1(50.0)	0
製品の問題	4(66.7)	0	5(71.4)	0	1(50.0)	0
医療機器破損	2(33.3)	0	3(42.9)	0	1(50.0)	0

	Amendment 3 ^{注1)} 以降の小児 (1～15歳) ^{注2)} (n=6)		小児(1～15歳) (n=7)		乳児 (修正月齢4～12ヵ月未満) (n=2)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
医療機器損傷	3(50.0)	0	3(42.9)	0	0	0
医療機器閉塞	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
精神障害	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
頭を激しくぶつつける	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(66.7)	0	4(57.1)	0	1(50.0)	0
喘息	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
咳嗽	2(33.3)	0	2(28.6)	0	0	0
鼻出血	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1(50.0)	0
鼻漏	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
上気道の炎症	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5(83.3)	1(16.7)	6(85.7)	2(28.6)	1(50.0)	0
ざ瘡	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	1(50.0)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	1(14.3)	0	0	0
おむつ皮膚炎	0	0	0	0	1(50.0)	0
薬疹	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
皮膚乾燥	1(16.7)	0	2(28.6)	0	0	0
湿疹	0	0	1(14.3)	1(14.3)	0	0
皮下出血	2(33.3)	0	2(28.6)	0	0	0
汗疹	1(16.7)	0	2(28.6)	0	0	0
発疹	3(50.0)	0	3(42.9)	0	0	0
皮膚びらん	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
皮膚硬結	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	0	0
蕁麻疹	1(16.7)	0	2(28.6)	0	0	0
外科および内科処置	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0
中心静脈カテーテル除去	1(16.7)	0	1(14.3)	0	0	0

数字は例数、()内は%

MedDRA/J ver. 20.0

注1) 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)。

注2) SHP633-302試験(コア試験)の治験実施計画書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、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。これらの理由により、コア試験の治験実施計画書Amendment 3以降に登録された小児については別解析を実施した。

医療関係者向け、患者さん向け資材のご案内

医療関係者向け

レベスティブ皮下注用を投与する際の 注意事項(チェックシート)

レベスティブを投与する際の注意事項の確認にご利用いただけます。



医療関係者向け

レベスティブ皮下注用：体重換算表(下敷き)

本資材にも掲載している「各体重におけるレベスティブの1日投与量」を下敷き形式でもご用意しています。



医療関係者向け SBS Expert (Webサイト)

短腸症候群について詳しく解説した医療関係者専用サイトです。



<https://www.takedamed.com/health/gastrointestinal/sbs-expert/>

または



患者さん向け

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～

レベスティブを自己投与する際の操作方法や注意点、副作用に対する注意喚起をまとめた資材です。



患者さん向け 自己投与における調製・投与方法のポイント(動画)

レベスティブを自己投与する際の操作方法や注意点について詳しく解説した動画をご覧ください。



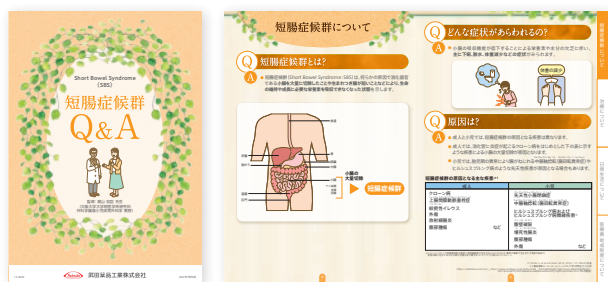
<https://www.revestive.jp/self-administration/> または



患者さん向け

短腸症候群Q&A

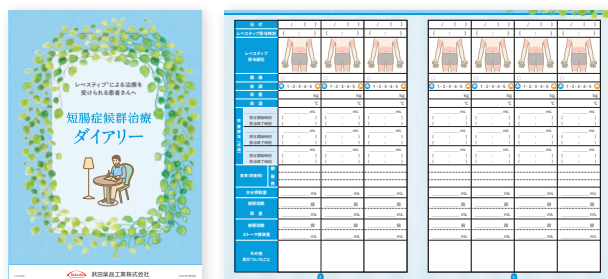
短腸症候群という病態や治療、日常生活、医療費助成制度などをQ&Aでまとめた資料です。



患者さん向け

短腸症候群治療ダイアリー

レベスティブ自己投与期間中の体調管理など日々の記録を記入するための資料です。



患者さん向け

レベスティブ®による治療を受けられる患者さんへ

レベスティブによる治療を受けられる上での注意点、短腸症候群という病態や治療、日常生活、医療費助成制度をまとめた資料です。



患者さん向け

SBS Life (Webサイト)

短腸症候群に関する情報や患者さんの生活をサポートするための情報を紹介する専門サイトです。



<https://www.sbs-life.jp/>

または





製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

【文献請求先及び問い合わせ先】

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）