

レベスティブ皮下注用 3.8mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはでき
ません。

武田薬品工業株式会社

目次

1	起原又は発見の経緯	4
2	短腸症候群（SBS）の病態及び治療	5
2.1	SBS の病態及び疫学	5
2.2	SBS の現行の治療	5
3	開発の経緯	7
3.1	品質	7
3.2	非臨床試験	7
3.2.1	薬理試験	8
3.2.2	薬物動態試験	8
3.2.3	毒性試験	8
3.3	臨床試験	9
3.3.1	海外における臨床開発計画	9
3.3.2	国内における臨床開発計画	10
4	予定する効能又は効果、用法及び用量	20
5	治験相談等の経緯	21
6	本剤の特徴及び有用性	22
6.1	テデュグルチドの特徴及び有用性	22
6.2	セット製品とすることの臨床上の必要性	23
7	参考文献	24

表目次

表 1.5 - 1	海外第 3 相試験の概要.....	10
表 1.5 - 2	開発の経緯.....	16
表 1.5 - 3	効能又は効果、用法及び用量.....	20

略号一覧

記号	日本語	英語
AUC _{0-t}	測定可能であった最終時点までの濃度-時間曲線下面積	Area under the concentration-time curve from time 0 to the time of last measurable plasma concentration
AUC _{0-inf}	無限時間までの濃度-時間曲線下面積	Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity
CL/F	見かけのクリアランス	Apparent clearance
C _{max}	最高濃度	Maximum concentration
CYP	シトクロム P450	Cytochrome P450
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ	Dipeptidyl peptidase-4
EC	欧州委員会	European Commission
EN	経腸栄養	Enteral nutrition
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
GLP-2	グルカゴン様ペプチド-2	Glucagon-like peptide-2
GLP-2R	グルカゴン様ペプチド-2 受容体	Glucagon-like peptide-2 receptor
NOEL	無影響量	No observed effect level
PK	薬物動態	Pharmacokinetic
PS	経静脈サポート	Parenteral support
QOL	生活の質	Quality of Life
SBS	短腸症候群	Short bowel syndrome
t _{1/2}	消失半減期	Elimination half-life
T _{max}	最高濃度到達時間	Time to reach maximum concentration (C _{max})
TPN	中心静脈栄養	Total parenteral nutrition

1 起原又は発見の経緯

テデュグルチド（遺伝子組換え）（以下、テデュグルチド）は、天然型ヒトグルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）の新規遺伝子組換えアナログである。テデュグルチドは33個のアミノ酸からなるペプチドで、GLP-2と同様の機序を介して作用する。天然型GLP-2との相違は、N末端2位のアラニンがグリシンに置換されている点のみである。このアミノ酸置換により、ジペプチジルペプチダーゼ（DPP-4）による分解に対してより耐性を示すことができたため、半減期を延長させることが可能となった。

2 短腸症候群（SBS）の病態及び治療

2.1 SBS の病態及び疫学

SBS は日常生活及び社会生活に支障を来し、生命を脅かす稀で重篤な病態である (Nightingale et al, 2006)。SBS には外科手術によるものと、先天性欠損によるものがある (O'Keefe et al, 2006)。SBS は通常食でタンパクエネルギー、水分、電解質、微量栄養素のバランスを維持できない病態であり (O'Keefe et al, 2006)、健康及び成長を維持するために栄養素又は水分の静脈内補給〔経静脈サポート (parenteral support、PS) と定義〕を必要とする (Pironi et al, 2016)。

一般に、SBS 患者は栄養障害、下痢、脱水、電解質異常、栄養素の吸収不良、胃酸過多、代謝性アシドーシス、胆石症、腎結石症、脂肪便症、小腸細菌の異常増殖などさまざまな合併症を起こしやすく、また、主要栄養素、水分、電解質の腸からの吸収が減少するため、体重を維持できない傾向が強い (Dudrick et al, 1991、Nightingale, 1999、Rombeau and Rolandelli, 1987、Shanbhogue and Molenaar, 1994、Vanderhoof and Langnas, 1997、Wilmore et al, 1997、Nightingale et al, 2006、O'Keefe et al, 2006)。成人と比較して、小児は腸管不全関連肝疾患のリスクが高い。また水分とカロリーの必要量が体重に対してより高く、栄養状態が成長と発達に影響を及ぼしやすい。

PS は命を救う一方で、PS 施行期間が長くなるにつれて中心静脈カテーテル関連の血流感染、カテーテル関連の合併症（破損又は血栓症）、代謝性骨疾患感染、肝機能障害などの重篤な合併症を伴うリスクが増大する (Gosselin and Duggan, 2014、Dreesen et al, 2013、Duggan and Jaksic, 2017、Bines, 2009)。さらに、経腸の自律性を獲得できなかった患者は、獲得できた患者よりも死亡率が高い (Gosselin and Duggan, 2014、Dreesen et al, 2013、Duggan and Jaksic, 2017、Goulet et al, 2005)。

また、上記の PS 長期治療の医学的リスクに加えて、それらのリスク対処のための入院の必要性、中心静脈カテーテル交換のための外科手術の潜在的必要性、及び PS 施行が複雑であることやその頻度から、患者と介護者双方に臨床的、社会的、及び経済的に負の影響を与え、生活の質 (QOL) を大幅に低下させる (Winkler and Smith, 2014、Huisman-de Waal et al, 2007)。

成人における SBS の真の罹患率及び有病率は不明であり、近年の調査で米国の腸管不全の有病率は 100 万人中 3～4 人 (DiBaise et al, 2004)、欧州では 100 万人中 5～20 人であると報告されている (Sundaram et al, 2002、Pironi et al, 2016)。新生児の SBS 発症率は出生 10 万人あたり 24.5 人と推定され (Wales et al, 2004)、小児 SBS 患者の 83%は幼年期に発症すると推定されている (Spencer et al, 2005)。一方、PS を必要とする SBS の国内患者数は、これまでの調査結果から最大でも 1000 人未満であると推定される。

2.2 SBS の現行の治療

国内で成人及び小児 SBS 患者の腸管順応を促進する承認された薬物治療はない。

SBS 患者の現在の治療目標は経腸栄養 (EN) の最適化、腸管順応プロセスの最大化、PS 依存度の最小化、疾患に関連する症状の管理、PS 関連疾患罹患率の低減、可能であれば最終的には

経腸の自律性への移行である（[Gosselin and Duggan, 2014](#)、[Carroll et al, 2016](#)、[Avitzur and Courtney-Martin, 2016](#)）。

これまで SBS の治療は主として食事療法、経口水分補給、止瀉薬、胃酸分泌抑制薬等による残存小腸機能の最適化に重点が置かれてきた。腸管順応がみられるまでは、PS による管理を実施し、経口／経腸栄養に移行させる。腸管順応による栄養学的自立を期待できない場合には外科手術（小腸移植又は小腸延長術）が一般的である（[河野 et al., 2019](#)）。

3 開発の経緯

テデュグルチドの開発は、1990 年に Allelix Biopharmaceuticals Inc. (カナダ) (以下、Allelix 社) により開始された。2003 年に NPS Pharmaceuticals Inc. (米国) (以下、NPS 社) が Allelix 社を買収し、2007 年に NPS 社は北米を除く開発・販売権を Nycomed International Management GmbH (スイス) (以下、Nycomed 社) に譲渡した。2011 年に武田薬品工業株式会社 (以下、申請者) が Nycomed 社を買収し、2013 年に NPS 社は申請者から全世界での独占的開発・販売権を取得した。その後、2015 年に Shire plc (アイルランド) (以下、Shire 社) が NPS 社を買収し、2019 年に申請者が Shire 社を買収した。

その間、2012 年に欧州及び米国において、SBS 患者の治療を適応としたテデュグルチドの承認を取得した (販売名は、それぞれ Revestive 及び 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た。現在は 40 カ国以上で承認されている [小児 (1 歳以上) の適応を含む] (2021 年 2 月現在)。

なお、本邦の開発にあたっては、「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」での結果に基づき、厚生労働省から開発要請を受けている (要望番号 III-(1)-11)。() 開発要請は NPS Pharma Japan 株式会社に対して行われ、2016 年にシャイアー・ジャパン株式会社に引き継がれた後、2020 年に申請者に承継された。また、2014 年に申請者を NPS Pharma Japan 株式会社、予定される効能又は効果を短腸症候群として希少疾病用医薬品の指定を受け、2020 年にシャイアー・ジャパン株式会社を経て、申請者に承継された [指定番号：(26 薬) 第 356 号、令和 2 年 8 月 17 日付薬生薬審発 0817 第 5 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知]。

3.1 品質

テデュグルチド原薬及び製剤の規格及び試験方法は、実測値、物理的・化学的性質及び安定性試験の成績に基づき設定した。添付溶解液の規格及び試験方法は、日本薬局方「注射用水 (容器入り)」及び日本薬局方 注射剤の採取容量試験法に基づき設定した。なお、設定した試験方法については、分析法バリデーションを実施し、採用した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。また、試験方法は特に規定しない場合は日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

製剤の安定性試験は長期保存試験、中間的試験、加速試験及び光安定性試験を実施した。長期データ及び加速データが経時的な変化及び変動をほとんど示さなかったことから、凍結を避け 25℃ 以下保存での有効期間を 4 年間とした。

3.2 非臨床試験

哺乳類でのアミノ酸配列の高い相同性及び GLP-2 受容体 (GLP-2R) の発現の保持に基づき、テデュグルチドは多くの動物種 (マウス、ラット、フェレット、イヌ、ミニブタ及びサル) で *in vivo* 活性を示した。テデュグルチドの薬理、薬物動態及び毒性プロファイルは試験を実施した全

動物種で類似していた。テデュグルチドの反応性の差は、GLP-2R における活性の差というよりも、むしろ生理学的な種特異的差異によると考えられる。

3.2.1 薬理試験

テデュグルチドはヒト GLP-2 の新規遺伝子組換えアナログであり、1 個のアミノ酸が置換されていることで DPP-4 による分解に耐性を示し、より持続した生物活性を示す。テデュグルチドが結合する GLP-2R は、腸管内の少数の細胞型及び腸管外では極めて少数の細胞型にのみ発現する。マウスでのテデュグルチドによる腸管栄養作用はシグモイド型用量反応曲線を示した。低用量では、作用は投与期間に依存したが、高用量では投与期間の延長による薬理作用の増強は認められなかった。また、いくつかの試験でテデュグルチド投与中止により腸管栄養作用はコントロールレベルに戻ることが示された。

テデュグルチドは、主な薬理作用である用量依存的な腸管栄養作用に加え、粘膜バリア機能及び吸収促進作用により中心静脈栄養（TPN）による腸萎縮を改善し、小腸切除後の残存腸管の機能的な改善をもたらす。また、テデュグルチドはその他の各種腸疾患モデルでの腸損傷及び機能障害に対して効果を示した。

3.2.2 薬物動態試験

テデュグルチドの臨床投与経路は皮下投与を予定していることから、ほとんどの非臨床試験は皮下投与で実施した。テデュグルチド皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは全動物種を通して 75%超であり、曝露量はおおむね線形性を示し、性差、種差及び系統差はみられなかった。全身循環からはタンパク質分解によって消失すると考えられている。シトクロム P450

(CYP) を介した代謝は起こらない。テデュグルチド及び関連フラグメントは糸球体ろ過を介して消失すると考えられ、消失半減期 ($t_{1/2}$) は 0.36～3.1 時間であった。

3.2.3 毒性試験

マウスで 6 ヶ月間まで、サルで 12 ヶ月間までの主要な反復投与毒性試験において、次のような特記すべき所見が観察された。

- テデュグルチドの薬理活性に関連した影響（すなわち、小腸及び大腸の重量増加及び伸長並びに関連するこれらの臓器における病理組織学的粘膜過形成及び／又は肥大）
- 非標的臓器における過度の薬理学的反応に関連した影響
- 投与部位での影響

テデュグルチドの遺伝毒性は標準的な *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において陰性であった。

マウスがん原性試験では、テデュグルチド投与により、1 mg/kg/day 以上で胆嚢の良性腺腫が増加し、1 及び 12.5 mg/kg/day（低用量及び高用量）群の雄で統計学的に有意であった。本所見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に対する反応であると考えられる。また、12.5 mg/kg/day 群の雄で投薬に関連した空腸腺癌が増加

した。本所見についても、テデュグルチドの薬理活性に関連した二次的影響である可能性が示唆された。無発がん量は 3.5 mg/kg/day と判断した。

ラット 2 年間がん原性試験では、テデュグルチド 35 mg/kg/day 群の雄で胆管及び空腸の良性腫瘍発現頻度の増加を認め、無影響量 (NOEL) は 3 mg/kg/day と判断した。いずれの用量においても、投与に関連した悪性腫瘍は認められず、他の一般的な自然発生腫瘍の発現頻度はテデュグルチド投与によって増加しなかった。

テデュグルチドは、ラットの生殖能、初期胚発生又は精子パラメータに影響を及ぼさず、ラット及びウサギにおいて奇形の増加又は発生毒性を引き起こさず、ラットの出生前及び出生後の発生に影響を及ぼさなかった。したがって、非臨床データセットに、雌雄生殖能及び胎児に対する安全性上の問題は認められなかった。テデュグルチドの胎盤通過性は低く、胎児曝露は限定的である。また、授乳ラットでの乳汁中分泌率も低かった。

幼若ミニブタでの 13 週間投与試験を実施した。GLP-2 及び GLP-2R の発現は、新生児、幼若及び成熟動物で異なることが知られているが、幼若ミニブタを用いた試験結果に、成熟マウス、ラット及びサルの結果と比較して、新たな又は特有の毒性は認められなかった。このことから、小児集団へのテデュグルチド投与に、特有のリスクはないことが示唆された。

テデュグルチドは、マウス (短期曝露)、ラット及びウサギにおいて抗原性を示さず、マウス (長期曝露) では軽度から中等度、サルでは全例ではないが数匹に弱い抗体反応が認められた。マウス及びサルにおいて抗テデュグルチド抗体の発現に伴う腸での薬理活性の低下は認められなかった。さらに、全試験を通じて、抗体の存在によって全身曝露量が減少するという一貫したエビデンスも認められなかった。したがって、マウス及びサルで抗テデュグルチド抗体が発現したものの、これらの動物種がテデュグルチドの非臨床毒性試験に不適切であるとはみなされない。

非臨床試験結果に基づくと、テデュグルチドは適切な安全域を有していることが示された。

テデュグルチドは試験した動物種において同様の作用を示し、テデュグルチドの安全性が十分に確立された。

3.3 臨床試験

3.3.1 海外における臨床開発計画

成人及び小児におけるテデュグルチドの臨床開発プログラムでは海外で 22 の臨床試験が実施され、レジストリ試験 1 試験が実施中である。

第 3 相試験は成人及び小児 SBS 患者を対象としてテデュグルチドを投与した時の安全性及び有効性 (最初の奏効*及び効果の持続性) を評価する試験であった。海外第 3 相試験の概要を表 1.5 - 1 に示す。

* PS 量がベースラインから 20%以上減少すること

表 1.5 - 1 海外第 3 相試験の概要

	試験番号	試験の標題
成人	CL0600-020	PS を必要とする SBS 患者を対象としテデュグルチドの有効性及び安全性を検討する 24 週間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群試験
	CL0600-021	PS を必要とする SBS 患者を対象とするテデュグルチドの長期非盲検試験（CL0600-020 試験の長期継続投与試験）
	CL0600-004	PS を必要とする SBS 患者を対象としテデュグルチドの有効性及び安全性を検討する試験
	CL0600-005	治験実施計画書 CL0600-004 を完了した PS を必要とする SBS 患者を対象としてテデュグルチドの安全性及び有効性を検討する試験（CL0600-004 試験の長期継続投与試験）
	TED-C11-001	CL0600-021 試験を完了し PS に依存している SBS 患者を対象とするテデュグルチドの 1 年間投与、非盲検試験（CL0600-021 試験の長期継続投与試験）
小児	TED-C13-003	PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験
	SHP633-303	TED-C13-003 試験を完了した小児 SBS 被験者を対象にテデュグルチドの長期的安全性及び有効性を検討する後向き及び前向き、非盲検試験（TED-C13-003 試験の長期継続投与試験）
	TED-C14-006	17 歳までの PS を必要とする SBS を有する小児被験者を対象にテデュグルチドの 2 用量を検討する 24 週間、二重盲検、安全性、有効性、及び薬力学試験
	SHP633-304	TED-C14-006 試験を完了した SBS 小児被験者を対象にテデュグルチドの長期安全性及び有効性を評価する前向き、非盲検試験（TED-C14-006 試験の長期継続投与試験）
	SHP633-301	PS を必要とする月齢 4 ヶ月から 12 ヶ月の乳児 SBS 患者を対象とした、テデュグルチド 24 週間投与の安全性、有効性及び薬物動態を検討する無作為化、非盲検試験

上記第 3 相試験を含む臨床試験において、SBS 患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤は 40 カ国以上で SBS を適応症として承認取得している。主な承認日は以下のとおりである：成人 SBS 患者（2012 年 8 月 30 日欧州委員会（EC）、2012 年 12 月 21 日米国食品医薬品局 [FDA]）、1 歳以上の小児 SBS 患者（2016 年 6 月 29 日 EC、2019 年 5 月 16 日 FDA）。

3.3.2 国内における臨床開発計画

国内における臨床開発計画については 5 項に示す治験相談を踏まえ、成人試験では TED-C14-004 試験、SHP633-306 試験及びその継続投与試験である SHP633-307 試験、小児試験では SHP633-302 試験及びその継続投与試験である SHP633-305 試験を実施した。

以下に評価資料として用いた国内試験の結果概要について記載する。

(1) 国内成人第 3 相試験（SHP633-306 試験）

PS を必要とする日本人成人 SBS 患者を対象として、本剤 0.05 mg/kg を 1 日 1 回、24 週間皮下投与したときの安全性、有効性、及び薬物動態（PK）を評価した。本試験は、条件付き PS 最適化期間、必須の PS 安定化期間及び 24 週間の投与期間からなる非盲検多施設共同試験であった。

有効性について、被験者日誌データに基づく週間 PS 量（平均値±SD）は、ベースライン時 14.9±6.78 L/週であり、試験終了時までの変化量は-2.9±3.46 L/週であり、その変化率は-22.2±24.95%であった。週間 PS 量がベースラインから Week 20 及び Week 24 の両時点において 20%以上減少した被験者をレスポnderと定義した。レスポnderは、ITT 集団では 4/7 例（57.1%）であり、PP 集団では 4/6 例（66.7%）であった。被験者日誌データに基づく週間 PS 施行日数（平均値±SD）はベースライン時で 7.0±0 日/週であり、投与終了時点での変化日数は-0.4±1.13 日/週であり、変化率は-6.1±16.20%であった。本試験期間中に PS からの完全離脱を達成した被験者は認められなかった。血漿中シトルリン濃度（平均値±SD）はベースライン時の 18.4±10.01 µmol/L から投与終了時までに 12.0±11.73 µmol/L 増加し、その変化率は 88.9±114.54%であった。本試験において、臨床的に意義のある PS 量の減少が認められ、日本人成人 SBS 患者でみられた治療の奏効及び血漿中シトルリン濃度の増加は、これまでに海外で実施された腸管不全を有する成人 SBS 患者を対象とした試験での結果と同様であった。

PK について、測定可能であった最終時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）及び無限時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）（平均値±SD）はそれぞれ 240±80.65 ng•hr/mL 及び 252±85.37 ng•hr/mL であった。最高濃度（C_{max}）（平均値±SD）は 49.5±16.43 ng/mL、最高濃度到達時間（T_{max}）（平均値±SD）は 3.59±1.644 時間であった。t_{1/2}（平均値±SD）は 1.1±0.21 時間であった。見かけのクリアランス（CL/F）（平均値±SD）は 10936±4188.2 mL/hr であり、体重の平均値で補正すると 229±101.4 mL/hr/kg であった。これまでに海外で実施された成人 SBS 患者を対象とした試験での結果と同様であった。反復投与による蓄積はみられなかった。

安全性について、有害事象は被験者 7 例（100%）に 34 件、治験薬と関連ありとされた有害事象は 4 例（57.1%）に 6 件発現した。治験薬と関連ありとされた有害事象で複数例に認められた事象は、腹部膨満（2 例 [28.6%]）であった。試験期間中死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例（42.9%）に 5 件発現し、いずれも治験薬との関連なしとされた。重篤な有害事象の転帰はいずれも回復又は軽快であった。有害事象のため投与を中止した被験者は 1 例（14.3%）であった。日本人成人 SBS 患者において、テデググルチドの忍容性は概して良好であった。本試験で発現した有害事象の特性及び発現頻度は、基礎疾患及びこれまでに海外で実施された成人 SBS 患者を対象とした試験での結果とおおむね同様であった。

(2) 国内成人第 3 相継続投与試験（SHP633-307 試験）

SHP633-306 試験又は TED-C14-004 試験で 24 週間の投与を終了した日本人 SBS 患者を対象として、本剤の長期安全性及び有効性を評価した（以下、本試験の観察時点は先行試験の投与期間を含めた時点である）。本試験は継続実施中であり、2020 年 2 月 4 日のデータカットオフに基づく結果を示す。

有効性について、被験者日誌データに基づく週間 PS 量（平均値±SD）は、SHP633-306 試験から移行した被験者では、ベースライン時 13.0±5.53 L/週であり、ベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、総投与 6 ヶ月で-5.3±2.58 L/週（-41.6±8.67%）、総投与 12 ヶ月で-7.3±6.47 L/週（-51.6±28.51%）、データカットオフ前最終来院時で-7.6±6.95 L/週（-53.0±30.89%）であっ

た。TED-C14-004 試験から移行した被験者では、ベースライン時 15.7 ± 8.70 L/週であり、ベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、総投与 42 カ月で -8.3 ± 5.56 L/週 ($-53.8 \pm 33.08\%$)、総投与 48 カ月で -8.7 ± 4.46 L/週 ($-57.9 \pm 30.09\%$)、総投与 54 カ月で -8.9 ± 4.31 L/週

($-59.4 \pm 29.29\%$)、データカットオフ前最終来院時で -8.9 ± 4.31 L/週 ($-59.4 \pm 29.29\%$) であった。週間 PS 量がベースラインから 20%以上減少することを奏効と定義した。奏効を示した被験者は、SHP633-306 試験から移行した 4/4 例 (100.0%) 及び TED-C14-004 試験から移行した 7/7 例

(100.0%) であった。被験者日誌データに基づく週間 PS 施行日数（平均値 $\pm$ SD）は、SHP633-306 試験から移行した被験者では、ベースライン時 7.0 ± 0 日/週であり、ベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、総投与 6 カ月で -0.8 ± 1.50 日/週 ($-10.7 \pm 21.43\%$)、総投与 12 カ月で -1.4 ± 1.38 日/週 ($-19.6 \pm 19.67\%$)、データカットオフ前最終来院時で -1.9 ± 2.25 日/週 ($-26.8 \pm 32.14\%$) であった。TED-C14-004 試験から移行した被験者では、ベースライン時 7.0 ± 0 日/週であり、ベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、総投与 42 カ月で -2.2 ± 3.29 日/週 ($-31.6 \pm 46.99\%$)、総投与 48 カ月で -2.1 ± 3.34 日/週 ($-30.6 \pm 47.69\%$)、総投与 54 カ月で -2.2 ± 3.29 日/週 ($-31.6 \pm 46.99\%$)、データカットオフ前最終来院時で -2.2 ± 3.29 日/週

($-31.6 \pm 46.99\%$) であった。データカットオフ時点までに PS からの完全離脱を達成した被験者は、SHP633-306 試験から移行した被験者ではみられなかったが、TED-C14-004 試験から移行した被験者 2 例 (28.6%) は本試験登録時点で 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。血漿中シトルリン濃度（平均値 $\pm$ SD）は、SHP633-306 試験から移行した被験者では、ベースライン時 19.5 ± 11.80 $\mu\text{mol/L}$ であり、ベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、総投与 12 カ月で $+13.0 \pm 5.57$ $\mu\text{mol/L}$ ($+79.1 \pm 33.49\%$)、データカットオフ前最終来院時で $+13.0 \pm 5.57$ $\mu\text{mol/L}$ ($+79.1 \pm 33.49\%$) であった。TED-C14-004 試験から移行した被験者では、ベースライン時 18.8 ± 8.09 $\mu\text{mol/L}$ であり、ベースラインからの変化量（変化率）の平均値は、総投与 42 カ月で $+34.3 \pm 13.36$ $\mu\text{mol/L}$ ($+204.0 \pm 55.32\%$)、総投与 48 カ月で $+50.7 \pm 13.58$ $\mu\text{mol/L}$ ($+315.2 \pm 124.02\%$)、総投与 54 カ月で $+30.3 \pm 6.79$ $\mu\text{mol/L}$ ($+191.2 \pm 83.12\%$)、データカットオフ前最終来院時で $+19.2 \pm 18.85$ $\mu\text{mol/L}$ ($+103.6 \pm 88.70\%$) であった。

PK について、TED-C14-004 試験から移行した被験者において、本試験の PK プロファイルは TED-C14-004 で報告されたプロファイルと類似していたことから、同じ被験者群に対して最初の付属品キット（TED-C14-004 試験で使用）及び新たな付属品キット（SHP633-307 試験で使用）のいずれを用いて投与しても PK は同様であることが示唆された。

SHP633-306 試験から移行した被験者において、試験期間中のテデュグルチド曝露が示された。反復投与後の投与前濃度は、全て定量下限未満であったことから、SBS 患者へテデュグルチドを反復投与しても蓄積しないことが示唆された。

安全性について、有害事象は被験者 11 例中 9 例 (81.8%) に 64 件発現し、治験薬と関連ありとされた有害事象は TED-C14-004 試験から移行した 1 例 (9.1%) に発現した皮下出血 1 件であった。データカットオフ時までに死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 7 例

(63.6%) に 15 件発現し、いずれも治験薬と関連なしとされた。有害事象による投与中止例はみられなかった。本試験で発現した有害事象の特性及び頻度は、成人 SBS 患者を対象とした過去

の試験で報告された基礎疾患及び既知の副作用とおおむね同様であった。新たな安全性上の問題は特定されなかった。

(3) 国内小児第3相試験 (SHP633-302 試験)

PS を必要とする修正月齢 4 ヶ月から 15 歳の日本人 SBS 小児患者を対象として、本剤 0.05 mg/kg を 1 日 1 回、24 週間皮下投与したときの安全性、有効性、及び PK を評価した。本試験は、最短 2 週間のスクリーニング期間及び 24 週間の投与期間からなる非盲検多施設共同試験であった。

本試験には被験者 10 例 [小児 8 例 (1~15 歳) 及び乳児 2 例 (修正月齢 4~12 ヶ月未満)] を組み入れた。治験実施計画書 Amendment 3 でバイアルアダプターの導入を含む、治験薬投与に使用される補助キットが変更され、また治験実施計画書 Amendment 3 では、両親／保護者のトレーニングプロセス、及び治験薬投与の監督方法を更新した。これらの理由により、治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者については別解析を実施した。治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録され、テデュグルチド投与を受けた小児被験者は 6 例であった。6 例全例が 28 週間の試験を完了した。乳児被験者 2 例はいずれも治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録され、テデュグルチド投与を受けた。

有効性について、治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された被験者における結果について要約する。小児被験者の PS 量 (平均値±SD) は、ベースライン時 52.9 ± 26.97 mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量は -14.5 ± 8.03 mL/kg/日であり、その変化率は $-35.7 \pm 33.18\%$ であった。乳児被験者では、ベースライン時 99.7 ± 5.56 mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量は -26.2 ± 13.61 mL/kg/日であり、その変化率は $-26.7 \pm 15.14\%$ であった。小児被験者の PS カロリー (平均値±SD) は、ベースライン時 29.3 ± 9.78 kcal/kg/日であり、投与終了時までの PS カロリーの変化量は -9.7 ± 8.68 kcal/kg/日であり、その変化率は $-35.2 \pm 33.69\%$ であった。乳児被験者では、ベースライン時 53.4 ± 6.68 kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量は -13.8 ± 3.17 kcal/kg/日、その変化率は $-25.7 \pm 2.73\%$ であった。小児被験者において、投与終了時に体重で補正した PS 量が 20%以上減少した被験者は 4 例 (66.7%) であり、乳児被験者では、投与期間中に 1 例が PS 量の 20%以上減量を達成した。中腸軸捻転により SBS と診断された 11 歳の男性被験者 1 例が Week 12 に経腸の自律性を獲得し、試験期間中、その自律性は保たれた。その他の被験者で経腸の自律性を獲得した者はみられなかった。テデュグルチド投与により、経腸の自律性を獲得した前述の被験者の週間 PS 施行日数が 7 日/週から 0 日/週へと大きく減少した。他の被験者の PS 施行日数は試験期間をとおして 7 日/週であった。血漿中シトルリン濃度は小児被験者では 47%上昇した。乳児被験者では血漿中シトルリン濃度を測定しなかった。

安全性について、全被験者についての結果を要約する。有害事象は小児コホートでは 8 例 (100%) に 93 件、乳児被験者では 2 例に 19 件発現した。治験薬と関連ありとされた有害事象は小児コホートでは 6 例 (75.0%) に 20 件認められ、治験薬と関連ありとされた有害事象で複数例に認められた事象は、注射部位紅斑 3 例 (37.5%) 9 件及び腹痛 2 例 (25.0%) 2 件であった。試験期間中に死亡例は認められなかった。

小児コホートでは、重篤な有害事象は6例（75.0%）に15件認められ、複数の被験者に発現した重篤な有害事象は、医療機器関連感染3例（37.5%）4件、医療機器使用部位感染2例（25.0%）3件及び腸炎2例（25.0%）2件であった。医療機器関連の有害事象は全て、PSに使用した中心静脈カテーテルの合併症であり、テデュグルチドの調製及び投与に使用した医療機器に関連したものではなかった。治験薬と関連ありとされた重篤な有害事象は、被験者1例に発現した腹痛のみであった。重篤な有害事象はいずれも回復した。

乳児被験者2例はいずれも重篤な有害事象を発現したが、両乳児に発現した重篤な有害事象は発熱のみであり、いずれも中等度とされた。また中等度の医療機器関連感染並びに軽度の上気道感染及び上気道の炎症がそれぞれ1例に発現した。治験薬と関連ありとされた重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象はいずれも回復した。

有害事象のため投与を中止した被験者は小児被験者1例のみであり、治験薬との関連なしとされた。日本人小児 SBS 患者において、テデュグルチドの忍容性は概して良好であった。本試験で発現した有害事象の特性及び発現頻度は、基礎疾患及びこれまでに実施された小児 SBS 患者を対象とした試験での結果とおおむね同様であった。

(4) 国内小児第3相継続投与試験（SHP633-305 試験）

SHP633-302 試験で24週間の投与を終了した日本人小児 SBS 患者を対象として、本剤の長期安全性及び有効性を評価した。本試験は継続実施中であり、小児及び乳児被験者はそれぞれ2020年4月15日及び2020年7月14日のデータカットオフ日に基づく結果を示す。

日本人小児被験者7例及び日本人乳児被験者2例が登録された。これら被験者は全例がコア試験（SHP633-302 試験）又は本試験でテデュグルチドの投与を受けた。処方されたテデュグルチドが適切に投与されていることを保証するために、治験実施計画書 Amendment 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の導入、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含む）が変更された。登録された小児被験者7例のうち1例は、SHP633-302 試験への登録が Amendment 前であった。乳児被験者2例はともに Amendment 以降に登録された。有効性では Amendment 以降に登録された6例の結果に重点を置く。登録された被験者9例のうち、小児被験者1例は本試験に参加したが経腸の自律性が維持されているため、本試験ではデータカットオフ時点でテデュグルチドの投与を受けていない。残る被験者8例の内訳は小児被験者6例及び乳児被験者2例であり、これら8例の被験者は本試験でテデュグルチド投与を24週間以上受けた。データカットオフ時点で中止例は認められなかったが、データカットオフ直後に乳児1例が重度の急性膵炎のリスクのため試験を中止した。したがって、この中止は本中間解析には反映されていない。

有効性について、Amendment 以降に登録された小児被験者の PS 量は、ベースライン時 52.9 ± 26.97 mL/kg/日（平均値±SD）であり、ベースラインから本試験の Cycle 1 投与終了時（Week 24）までの変化量（平均値±SD）は -19.6 ± 12.24 mL/kg/日（中央値：-21.5 mL/kg/日）であり、ベースラインから各サイクル投与終了時までの変化率（平均値±SD）は、Cycle 1 では $-42.1 \pm 38.37\%$ （n=5）、Cycle 2 では $-56.4 \pm 31.84\%$ （n=4）、Cycle 3 では -46.7% （n=1）であった。

ベースラインから Cycle 1 Week 28 までの変化率（平均値）は-39.8%であったことから、投与終了時から Week 28 までの 4 週間のテデュグルチド無投与での追跡調査期間中、PS 量の減少はほぼ維持されていたことが示唆された。乳児コホートの PS 量は、ベースライン時 99.7 ± 5.56 mL/kg/日であり、ベースラインから本試験の Cycle 1 投与終了時（Week 24）までの変化量（平均値 $\pm$ SD）は -31.9 ± 16.24 mL/kg/日（中央値：-31.9 mL/kg/日）、変化率（平均値 $\pm$ SD）は $-32.5 \pm 18.10\%$ （中央値：-32.5%）であった。これは小児コホート全体と同程度であった。

Amendment 以降に登録された小児被験者（n=5）において、体重で標準化した PS 量がベースラインから 20%以上減少した被験者数は、Day 1（本試験開始時）では被験者日誌データ及び医師処方データともに 2 例（40.0%）であり、Cycle 1 終了時では、被験者日誌データでは 3 例（60.0%）、医師処方データでは 4 例（80.0%）へと来院が進むにつれて増加した。これらの被験者は 4 週間のテデュグルチド無投与での追跡調査期間中も PS 量の減少を維持した。乳児コホート（2 例）において、体重で標準化した PS 量がベースラインから 20%以上減少した被験者数は、Day 1（本試験開始時）では被験者日誌データで 2 例（100%）、医師処方データで 1 例（50.0%）であった。投与終了時まで被験者日誌データ及び医師処方データともに 20%以上の減少を維持した被験者数は 1 例であった。

小児コホートでは、被験者 2 例が経腸の自律性を獲得した。1 例は Cycle 1 Week 4 に経腸の自律性を獲得し、Cycle 2 Week 12 まで自律性が維持された。残る 1 例は先行試験（SHP633-302 試験）で Week 12 に経腸の自律性を獲得し、経腸の自律性が維持されているため本試験ではテデュグルチドを投与せず、NTT 期間を継続している。乳児コホートでは被験者 2 例ともに PS 量のベースラインから 20%以上の減少を達成したものの、経腸の自律性は獲得していない。

安全性について、全被験者についての結果を要約する。小児コホートでは 7 例（100%）に 101 件の有害事象が発現した。うち 2 例（28.6%）に発現した 2 件が治験薬と関連ありとされた。全ての有害事象は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は 6 例（85.7%）に 18 件発現したが、いずれも治験薬と関連なしとされた。有害事象による治験薬の投与中止、死亡例、及び特に注目すべき有害事象はいずれもみられなかった。乳児コホートでは 2 例（100%）に 12 件の有害事象が発現した。うち 4 件が重篤であった。有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、重度の有害事象は 1 件（急性膵炎）であった。治験薬と関連ありとされた有害事象、死亡、中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象はみられなかった。日本人 SBS 小児患者において、テデュグルチド長期投与の忍容性は概して良好であった。本試験で発現した有害事象の特性及び発現頻度は、被験者の基礎疾患を反映しており、SHP633-302 試験及びこれまでに実施された SBS 小児患者を対象とした試験での結果と概ね同様であった。

国内外の開発経緯については、表 1.5-2 に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
テデュグルチド

表 1.5 - 2 開発の経緯

試験項目			実施時期	1995	2000	2005	2010	2015	2020
				H7	H12	H17	H22	H27	R2
品質	製剤及び処方		19■年■月～20■年■月						
	製造	原薬	20■年■月～20■年■月						
		製剤	20■年■月～20■年■月						
		添付溶解液	20■年■月～20■年■月						
	安定性試験	原薬	20■年■月～20■年■月						
		製剤	20■年■月～20■年■月						
		添付溶解液	20■年■月～20■年■月						
薬理	効力を裏付ける試験		19■年■月～20■年■月						
	副次的薬理試験		19■年■月～20■年■月						
	安全性薬理試験		19■年■月～20■年■月						
動態	薬物動態試験		19■年■月～20■年■月						
毒性	単回投与毒性試験		19■年■月～19■年■月						
	反復投与毒性試験		19■年■月～20■年■月						
	遺伝毒性試験		19■年■月～20■年■月						
	がん原性試験		20■年■月～20■年■月						
	生殖発生毒性試験		20■年■月～20■年■月						
	幼若動物を用いた試験		20■年■月～20■年■月						
	局所刺激性試験		20■年■月～20■年■月						
	その他の毒性試験		19■年■月～20■年■月						

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
テデュグルチド

表 1.5 - 2 開発の経緯（続き）

	実施地域	試験項目（試験番号）	評価/ 参考	実施時期	1995	2000	2005	2010	2015	2020
					H7	H12	H17	H22	H27	R2
臨床 (成人)	国内	第3相	安全性、有効性及び薬物動態検討試験（SHP633-306 試験）	評価	2018 年 7 月～ 2019 年 8 月					
			長期継続投与試験（SHP633-307 試験）	評価	2018 年 7 月～ 進行中					
			安全性、有効性及び薬物動態検討試験（TED-C14-004 試験）	参考	2014 年 12 月～ 2018 年 11 月					
	海外	第1相	単回投与試験（1621/13 試験）	評価	19■年■月～ 19■年■月					
			QT/QTc 試験（C09-001 試験）	評価	2009 年 11 月～ 2010 年 2 月					
			反復投与試験（CL0600-022 試験）	評価	2006 年 9 月～ 2007 年 4 月					
			バイオアベイラビリティ試験（CL0600-006 試験）	参考	20■年■月～ 20■年■月					
			バイオアベイラビリティ試験（CL0600-015 試験）	参考	2004 年 6 月～ 2004 年 10 月					
			肝機能障害患者における PK 試験（CL0600-017 試験）	参考	2007 年 7 月～ 2007 年 8 月					
			腎機能障害患者における PK 試験（CL0600-018 試験）	参考	2009 年 10 月～ 2010 年 1 月					
			胃内容排出に対する影響試験（C10-003 試験）	参考	2010 年 9 月～ 2010 年 11 月					
			食後の胆嚢運動及び胆道内腔径に対する影響試験（TED-C10-004 試験）	参考	20■年■月～ 20■年■月					
		第2相	用量検討試験（ALX-0600-92001 試験）	参考	20■年■月～ 20■年■月					
			クローン病患者を対象とした安全性及び有効性検討試験（CL0600-008 試験）	参考	2003 年 11 月～ 2005 年 7 月					
			クローン病患者を対象とした継続投与試験（CL0600-009 試験）	参考	2004 年 3 月～ 2005 年 11 月					

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
テデュグルチド

表 1.5 - 2 開発の経緯（続き）

	実施地域	試験項目（試験番号）		評価/ 参考	実施時期	1995	2000	2005	2010	2015	2020
						H7	H12	H17	H22	H27	R2
臨床 (成人)	海外	第3相	有効性、安全性検証試験 (CL0600-020 試験)	評価	2008 年 11 月～ 2011 年 1 月						
			長期継続投与試験 (CL0600-021 試験)	評価	2009 年 9 月～ 2013 年 1 月						
			有効性、安全性検討試験 (CL0600-004 試験)	評価	2004 年 5 月～ 2007 年 7 月						
			長期継続投与試験 (CL0600-005 試験)	評価	2005 年 1 月～ 2008 年 1 月						
			長期継続投与試験 (TED-C11-001 試験)	参考	2012 年 5 月～ 2013 年 7 月						

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
テデュグルチド

表 1.5 - 2 開発の経緯（続き）

	実施地域	試験項目（試験番号）	評価/ 参考	実施時期	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
					H25	H26	H27	H28	H29	H30	H31/R1	R2	R3
臨床 (小児)	国内	第3相	安全性、有効性及び薬物動態検討試験（SHP633-302 試験）	評価	2017 年 1 月～ 2020 年 1 月								
		第3相	長期継続投与試験（SHP633-305 試験）	評価	2017 年 8 月～ 進行中								
	海外	第3相	薬物動態、安全性及び薬力学検討試験（TED-C13-003 試験）	評価	2013 年 11 月～ 2015 年 1 月								
			長期継続投与試験（SHP633-303 試験）	評価	2016 年 12 月～ 2020 年 7 月								
			安全性、有効性、及び薬力学検証試験（TED-C14-006 試験）	評価	2016 年 6 月～ 2017 年 8 月								
			長期継続投与試験（SHP633-304 試験）	評価	2017 年 1 月～ 2020 年 11 月								
			乳児を対象とした安全性、有効性及び薬物動態検討試験（SHP633-301 試験）	参考	2018 年 8 月～ 2020 年 9 月								

4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験により、本剤の有効性・安全性が確認されたことから、表 1.5 - 3 に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5 - 3 承認申請時の効能又は効果、用法及び用量

販売名	レベスティブ皮下注用 3.8 mg [1 バイアル中テデュグルチド（遺伝子組換え）として 5 mg 含有]
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
適応症（効能又は効果）	短腸症候群
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 0.05 mg/kg を皮下注射する。

なお、テデュグルチド 5 mg 含有製剤（以下、5 mg 製剤）は 0.5 mg 未満の正確な投与量を確保できないおそれがあるため、0.5 mg/日未満の投与が必要な体重 10 kg 未満の小児患者及び体重 20 kg 未満の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 50 mL/min 未満）には用いないこととしている。そこで、低用量の投与を可能とすべく、現在テデュグルチド 1.25 mg 含有製剤（以下、1.25 mg 製剤）を開発中であり、5 mg 製剤の承認後に剤形追加の申請を計画している。5 mg 製剤の添付文書においては、0.5 mg/日未満の投与が必要な患者へ 5 mg 製剤を使用しないよう注意喚起を行うことに加え、1.25 mg 製剤が上市されるまでは、体重 10 kg 未満の小児及び体重 20 kg 未満で中等度以上の腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験を立ち上げ、当該患者への 1.25 mg 製剤の投与を可能とする予定である。

5 治験相談等の経緯

テデュグルチドの開発に際し、以下の治験相談等を行った。

- (1) 医薬品[]相談（オーファン以外）（20[]年[]月[]日：受付番号第[]号）

について相談し、機構の了承を得た。

- (2) 医薬品■■■■相談（オーファン）（書面により 20■■年■■月■■日までに実施：受付番号第■■■■号）

について相談し、機構の了承を得た。

- (3) 相談（書面により 20 年 月 日までに実施：受付番号第 号）

との機構の見解を得た。

- (4) 医薬品 相談（オーファン）（20 年 月 日：受付番号第 号）

[redacted]
 [redacted]について相談し、[redacted]
 [redacted]が推奨された。

- (5) 相談（書面により 20 年 月 日までに実施：受付番号第 号）

た。

[redacted]について相談し、機構の了承を得

- (6) 医薬品 相談（オーファン）（20 年 月 日：受付番号第 号）

について相談し、機構の了承を得た。

- (7) 医薬品 相談 (20 年 月 日 : 受付番号第 号)

について相談し、機構の了承を得た。

- (8) 医薬品[]相談（オーファン）（書面により 20[]年[]月[]日までに実施：受付番号第[]号）

について相談し、機構の了承を得た。

- (9) 医薬品[]相談（書面により 20[]年[]月[]日までに実施：受付番号第[]号）

に ついて相談し、機構の了承を得た。

6 本剤の特徴及び有用性

6.1 テデュグルチドの特徴及び有用性

テデュグルチドは、天然型ヒト GLP-2 の新規遺伝子組換えアナログであり、天然型 GLP-2 と同一の受容体に結合し、天然型 GLP-2 と同程度の効力及び選択性を示す。テデュグルチドは、N 末端 2 位のアラニンがグリシンに置換されていることにより、DPP-4 による分解に対してより耐性を示すため、天然型 GLP-2 よりも半減期が長く、その結果、より強い生物活性を示す。

一方、SBS は稀で、生命を脅かす疾患である。過去 10 年間に、SBS の管理及び腸リハビリテーションの長期的な結果に大きな進歩がもたらされた。「超短腸 (ultra-short gut)」のために、かつては死亡したり、腸移植を受けたりするような患者でも、現在では、リハビリに成功している。これらの改善にもかかわらず、SBS は依然として管理の困難な疾患である。国内で成人及び小児 SBS の腸管順応を促進する承認された薬物治療はない。直近の腸の広範切除術から 2 年以上も PS を必要とする患者の長期予後は、依然として不良であり、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おり、十分な内因性 GLP-2 を産生できない可能性が高い。外因性 GLP-2 を患者に与えることは、経腸の自律性の回復を保証するものではないが、主要な恒常性シグナルを回復させ、腸管順応の可能性を最大にする。

SBS 患者とその介護者は重大な負担を負っている。医学的管理においては、PS の最小化、EN の最大化、腸管順応プロセスの最適化及び QOL の最適化、最終的に経腸の自律性を目指す

(Gosselin and Duggan, 2014、Carroll et al, 2016、Avitzur and Courtney-Martin, 2016、Neelis et al, 2016、Mayer and Kerner, 2017)。腸管順応を促進する薬理的療法が存在しないことは、本邦における SBS 患者のアンメットメディカルニーズである。テデュグルチド投与により、一貫して臨床的に意義のある有効性、つまり、PS 量の減少、PS カロリー量の減少、週間 PS 施行日数の減少が認められ、一部の被験者は経腸の自律性を獲得した。プラセボ群又は標準治療群の SBS 患者では、これらの効果は認められなかった。

テデュグルチドは 2012 年に欧州、米国で承認されてから、40 カ国以上で承認されており、安全性プロファイルは十分に確立されている。テデュグルチドによる治療のリスクは特定され、十分に特徴づけられている。長期レジストリ試験で特定された新たなリスクはない。また、国内試験において、海外での開発プログラムで特定されたリスク以外に新たなリスクは認められなかった。日本人 SBS 患者において、テデュグルチド 0.05 mg/kg の 1 日 1 回皮下投与により、最も良好なベネフィット・リスクプロファイルが得られる。

国内 SBS 患者において、テデュグルチドによる治療のベネフィットは日本人 SBS 患者のアンメットメディカルニーズに配慮すると思われ、患者集団においてリスク管理は可能であると考えられる。したがって、国内初の SBS 患者の腸管順応を促進する治療法であるテデュグルチドは、有用性が高いと考えられる。

6.2 セット製品とすることの臨床上の必要性

テデュグルチドは、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（医療機器届出番号：27B1X00045000021）をセットとしたコンビネーション製品（セット製品）として申請する。本剤は凍結乾燥製剤であり、用時溶解して用いる注射製剤である。溶解に用いる添付溶解液量は少量（0.5 mL）であり、投与時に製剤バイアルから抜取る量も非常に少ないことから、確実に薬液を抜き取り、投与するためにバイアルアダプターを導入した。また、バイアルアダプターを使用することにより、製剤の溶解及び抜取りの過程で使用する針の数を減らすことができ、針の付け替えに伴う感染リスクの軽減や針刺し事故の防止につながることを期待される。したがって、本バイアルアダプターは製剤バイアル中の粉末製剤を効率的かつ安全に溶解することに加え、バイアルから溶解液を確実に抜き取り、投与するために临床上必要な付属品であると考ええる。なお、本バイアルアダプターは単独では流通しておらず、本剤専用品とする。

以上より、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の3点をセット化した。

7 参考文献

- Avitzur Y, Courtney-Martin G. Enteral approaches in malabsorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(2):295-307. (5.4.3)
- Bines JE. Intestinal failure: A new era in clinical management. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24 Suppl 3:S86-92. (5.4.7)
- Carroll RE, Benedetti E, Schowalter JP, Buchman AL. Management and Complications of Short Bowel Syndrome: an Updated Review. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(7):40. (5.4.15)
- DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 1. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(7):1386-95. (5.4.18)
- Dreesen M, Foulon V, Spriet I, Goossens GA, Hiele M, De Pourcq L, et al. Epidemiology of catheter-related infections in adult patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review. *Clin Nutr*. 2013;32(1):16-26. (5.4.19)
- Dudrick SJ, Latifi R, Fosnocht DE. Management of the short-bowel syndrome. *Surg Clin North Am*. 1991;71(3):625-43. (5.4.22)
- Duggan CP, Jaksic T. Pediatric Intestinal Failure. *N Engl J Med*. 2017;377(7):666-75. (5.4.23)
- Gosselin KB, Duggan C. Enteral nutrition in the management of pediatric intestinal failure. *J Pediatr*. 2014;165(6):1085-90. (5.4.29)
- Goulet O, Baglin-Gobet S, Talbotec C, Fourcade L, Colomb V, Sauvat F, et al. Outcome and long-term growth after extensive small bowel resection in the neonatal period: a survey of 87 children. *Eur J Pediatr Surg*. 2005;15(2):95-101. (5.4.30)
- Huisman-de Waal G, Schoonhoven L, Jansen J, Wanten G, van Achterberg T. The impact of home parenteral nutrition on daily life-a review. *Clin Nutr*. 2007;26(3):275-88. (5.4.32)
- Mayer O, Kerner JA. Management of short bowel syndrome in postoperative very low birth weight infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(1):49-56. (5.4.46)
- Neelis EG, Roskott AM, Dijkstra G, Wanten GJ, Serlie MJ, Tabbers MM, et al. Presentation of a nationwide multicenter registry of intestinal failure and intestinal transplantation. *Clin Nutr*. 2016;35(1):225-9. (5.4.49)
- Nightingale J, Woodward JM, Small B, Nutrition Committee of the British Society of G. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006;55 Suppl 4:iv1-12. (5.4.50)
- Nightingale JM. Management of patients with a short bowel. *Nutrition*. 1999;15(7-8):633-7. (5.4.51)
- O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(1):6-10. (5.4.52)

Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2016;35(2):247-307. (5.4.58)

Rombeau JL, Rolandelli RH. Enteral and parenteral nutrition in patients with enteric fistulas and short bowel syndrome. Surg Clin North Am. 1987;67(3):551-71. (5.4.60)

Shanbhogue LK, Molenaar JC. Short bowel syndrome: metabolic and surgical management. Br J Surg. 1994;81(4):486-99. (5.4.62)

Spencer AU, Neaga A, West B, Safran J, Brown P, Btaiche I, et al. Pediatric short bowel syndrome: redefining predictors of success. Ann Surg. 2005;242(3):403-12. (5.4.65)

Sundaram A, Koutkia P, Apovian CM. Nutritional Management of Short Bowel Syndrome in Adults. J Clin Gastroenterol. 2002;34(3):207-20. (5.4.68)

Vanderhoof JA, Langnas AN. Short-bowel syndrome in children and adults. Gastroenterology. 1997;113(5):1767-78. (5.4.74)

Wales PW, de Silva N, Kim J, Lecce L, To T, Moore A. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. J Pediatr Surg. 2004;39(5):690-5. (5.4.75)

Wilmore DW, Byrne TA, Persinger RL. Short bowel syndrome: new therapeutic approaches. Curr Probl Surg. 1997;34(5):389-444. (5.4.77)

Winkler MF, Smith CE. Clinical, social, and economic impacts of home parenteral nutrition dependence in short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(1 Suppl):32S-7S. (5.4.79)

河野透, 前島拓, 前本篤男, 小腸短腸症候群の発症要因、予防対策と対応. 外科. 2019 ; 81 巻 7 号 : 725-30. (5.4.87)

目次

1	外国における使用状況等	3
2	外国の添付文書等の概要	4

表目次

表 1.6- 1	外国における承認状況.....	3
表 1.6- 2	外国の販売名、剤形・含量、効能・効果及び用法・用量.....	5

1 外国における使用状況等

テデュグルチドは、欧州において 2012 年 8 月に成人を対象として最初に承認された後、米国で同年 12 月に成人を対象として承認された。その後、欧州では 2016 年 6 月に小児（1 歳以上）を対象としても承認され、米国でも 2019 年 5 月に小児（1 歳以上）を対象として承認された。現在は 40 カ国以上で承認されている〔小児（1 歳以上）の適応を含む〕（2021 年 2 月現在）。なお、欧州ではテデュグルチド 5 mg 及び 1.25 mg 製剤が、米国では 5 mg 製剤がそれぞれ承認されている。また、欧米において、4 カ月から 1 歳未満の小児に対する適応の開発中である。

欧州（英・独・仏を含む）、米国、カナダ、オーストラリアにおける承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 外国における承認状況

国又は地域名	成人		小児（1 歳以上）*		含量	備考欄
	承認状況	承認日	承認状況	承認日		
欧州（英・独・仏を含む）	承認	2012 年 8 月 30 日	承認	2016 年 6 月 29 日	5 mg 1.25 mg	最初に承認された国又は地域
米国	承認	2012 年 12 月 21 日	承認	2019 年 5 月 16 日	5 mg	—
カナダ	承認	2015 年 9 月 4 日	承認	2019 年 8 月 13 日	5 mg	—
オーストラリア	承認	2017 年 5 月 17 日	承認	2020 年 5 月 22 日	5 mg	—

* 欧米において、4 カ月から 1 歳未満の小児に対する適応の開発中である。

2 外国の添付文書等の概要

米国及び欧州における本剤の販売名、剤形・含量、効能・効果及び用法・用量を表 1.6-2 に示す。また、最新の米国及び欧州の添付文書並びに企業中核データシートを添付する。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
テデュグルチド

表 1.6- 2 外国の販売名、剤形・含量、効能・効果及び用法・用量

国名	販売名	剤形・含量	効能・効果	用法・用量																				
米国	GATTEX	注射剤 5 mg	GATTEX は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。	成人及び 1 歳以上の小児患者における推奨用法・用量： 本剤は皮下投与に限る。静脈内投与又は筋肉内投与しないこと。 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 0.05 mg/kg の皮下投与である。 投与を忘れた場合、当日中に可能な限り速やかに投与する。1 日に 2 回の投与は行わないこと。 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。																				
欧州	REVESTIVE	注射剤 1.25 mg	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。	<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0.05 mg/kgである。1.25 mg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20 kgを超える小児患者には5 mg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ヵ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ヵ月以上の利用可能なデータはない。 <u>表 1</u> <table><tr><th>体重</th><th>1.25 mg製剤 投与量</th></tr><tr><td>5-6 kg</td><td>0.10 mL</td></tr><tr><td>7-8 kg</td><td>0.14 mL</td></tr><tr><td>9-10 kg</td><td>0.18 mL</td></tr><tr><td>11-12 kg</td><td>0.22 mL</td></tr><tr><td>13-14 kg</td><td>0.26 mL</td></tr><tr><td>15-16 kg</td><td>0.30 mL</td></tr><tr><td>17-18 kg</td><td>0.34 mL</td></tr><tr><td>19-20 kg</td><td>0.38 mL</td></tr><tr><td>>20 kg</td><td>5 mg製剤を用いること</td></tr></table> 本剤の 1 歳未満の小児における有効性及び安全性は確立していない。利用可能なデータはない。 <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 ヲ所に交互に皮下注射する。痛みや瘢痕、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。	体重	1.25 mg製剤 投与量	5-6 kg	0.10 mL	7-8 kg	0.14 mL	9-10 kg	0.18 mL	11-12 kg	0.22 mL	13-14 kg	0.26 mL	15-16 kg	0.30 mL	17-18 kg	0.34 mL	19-20 kg	0.38 mL	>20 kg	5 mg製剤を用いること
体重	1.25 mg製剤 投与量																							
5-6 kg	0.10 mL																							
7-8 kg	0.14 mL																							
9-10 kg	0.18 mL																							
11-12 kg	0.22 mL																							
13-14 kg	0.26 mL																							
15-16 kg	0.30 mL																							
17-18 kg	0.34 mL																							
19-20 kg	0.38 mL																							
>20 kg	5 mg製剤を用いること																							

1.6 外国における使用状況等に関する資料
テデュグルチド

国名	販売名	剤形・ 含量	効能・効果	用法・用量																														
		注射剤 5 mg		<u>用量</u> <u>成人</u> 推奨用量は、1日1回0.05 mg/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ヵ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場合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ヵ月後に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 <table><tr><th>体重</th><th>5 mg製剤 投与量</th></tr><tr><td>38-41 kg</td><td>0.20 mL</td></tr><tr><td>42-45 kg</td><td>0.22 mL</td></tr><tr><td>46-49 kg</td><td>0.24 mL</td></tr><tr><td>50-53 kg</td><td>0.26 mL</td></tr><tr><td>54-57 kg</td><td>0.28 mL</td></tr><tr><td>58-61 kg</td><td>0.30 mL</td></tr><tr><td>62-65 kg</td><td>0.32 mL</td></tr><tr><td>66-69 kg</td><td>0.34 mL</td></tr><tr><td>70-73 kg</td><td>0.36 mL</td></tr><tr><td>74-77 kg</td><td>0.38 mL</td></tr><tr><td>78-81 kg</td><td>0.40 mL</td></tr><tr><td>82-85 kg</td><td>0.42 mL</td></tr><tr><td>86-89 kg</td><td>0.44 mL</td></tr><tr><td>90-93 kg</td><td>0.46 mL</td></tr></table> <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、成人と同量（1日1回0.05 mg/kg）である。5 mg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20 kg未満）には1.25 mg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ヵ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	体重	5 mg製剤 投与量	38-41 kg	0.20 mL	42-45 kg	0.22 mL	46-49 kg	0.24 mL	50-53 kg	0.26 mL	54-57 kg	0.28 mL	58-61 kg	0.30 mL	62-65 kg	0.32 mL	66-69 kg	0.34 mL	70-73 kg	0.36 mL	74-77 kg	0.38 mL	78-81 kg	0.40 mL	82-85 kg	0.42 mL	86-89 kg	0.44 mL	90-93 kg	0.46 mL
体重	5 mg製剤 投与量																																	
38-41 kg	0.20 mL																																	
42-45 kg	0.22 mL																																	
46-49 kg	0.24 mL																																	
50-53 kg	0.26 mL																																	
54-57 kg	0.28 mL																																	
58-61 kg	0.30 mL																																	
62-65 kg	0.32 mL																																	
66-69 kg	0.34 mL																																	
70-73 kg	0.36 mL																																	
74-77 kg	0.38 mL																																	
78-81 kg	0.40 mL																																	
82-85 kg	0.42 mL																																	
86-89 kg	0.44 mL																																	
90-93 kg	0.46 mL																																	

1.6 外国における使用状況等に関する資料
テデュグルチド

国名	販売名	剤形・ 含量	効能・効果	用法・用量																										
				ヵ月以上の利用可能なデータはない。 表 2 <table><tr><th>体重</th><th>5 mg製剤 投与量</th></tr><tr><td>10-11 kg</td><td>0.05 mL</td></tr><tr><td>12-13 kg</td><td>0.06 mL</td></tr><tr><td>14-17 kg</td><td>0.08 mL</td></tr><tr><td>18-21 kg</td><td>0.10 mL</td></tr><tr><td>22-25 kg</td><td>0.12 mL</td></tr><tr><td>26-29 kg</td><td>0.14 mL</td></tr><tr><td>30-33 kg</td><td>0.16 mL</td></tr><tr><td>34-37 kg</td><td>0.18 mL</td></tr><tr><td>38-41 kg</td><td>0.20 mL</td></tr><tr><td>42-45 kg</td><td>0.22 mL</td></tr><tr><td>46-49 kg</td><td>0.24 mL</td></tr><tr><td>≥50 kg</td><td>「成人」の項の表 1参照</td></tr></table> 投与方法 溶解した注射液を、1 日 1 回、腹部を 4 分割したうちの 1 ヲ所に交互に皮下注射する。痛みや癍痕、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。	体重	5 mg製剤 投与量	10-11 kg	0.05 mL	12-13 kg	0.06 mL	14-17 kg	0.08 mL	18-21 kg	0.10 mL	22-25 kg	0.12 mL	26-29 kg	0.14 mL	30-33 kg	0.16 mL	34-37 kg	0.18 mL	38-41 kg	0.20 mL	42-45 kg	0.22 mL	46-49 kg	0.24 mL	≥50 kg	「成人」の項の表 1参照
体重	5 mg製剤 投与量																													
10-11 kg	0.05 mL																													
12-13 kg	0.06 mL																													
14-17 kg	0.08 mL																													
18-21 kg	0.10 mL																													
22-25 kg	0.12 mL																													
26-29 kg	0.14 mL																													
30-33 kg	0.16 mL																													
34-37 kg	0.18 mL																													
38-41 kg	0.20 mL																													
42-45 kg	0.22 mL																													
46-49 kg	0.24 mL																													
≥50 kg	「成人」の項の表 1参照																													

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use GATTEX safely and effectively. See full prescribing information for GATTEX.

GATTEX (teduglutide) for injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2012

INDICATIONS AND USAGE

GATTEX® is a glucagon-like peptide-2 (GLP-2) analog indicated for the treatment of adults and pediatric patients 1 year of age and older with Short Bowel Syndrome (SBS) who are dependent on parenteral support. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Important Administration Information

GATTEX is for adult self-administration or caregiver administration. Self-administration in pediatric patients has not been tested. Use of the GATTEX 5 mg kit is not recommended in pediatric patients weighing less than 10 kg.

Within 6 months prior to initiating treatment with GATTEX:

- Adults: Perform a colonoscopy with removal of polyps. (2.1, 5.1)
- Pediatric patients: Perform fecal occult blood testing; if there is unexplained blood in the stool, perform colonoscopy/sigmoidoscopy. (2.1, 5.1)
- Obtain baseline laboratory assessments (bilirubin, alkaline phosphatase, lipase and amylase). (2.1, 5.3)

Dosage and Administration

- For subcutaneous use only. (2.2)
- The recommended dosage of GATTEX for both adults and pediatric patients is 0.05 mg/kg once daily by subcutaneous injection. (2.2)
- Alternate sites between 1 of the 4 quadrants of the abdomen, or into alternating thighs or alternating arms. (2.2)

Dosage Adjustment for Renal Impairment

- For adult and pediatric patients with moderate and severe renal impairment and end-stage renal disease (estimated glomerular filtration rate less than 60 mL/min/1.73 m²) the recommended dosage is 0.025 mg/kg once daily. (2.3)

Discontinuation

- When treatment is discontinued, monitor for fluid and electrolyte imbalances. (2.5, 5.4)

Preparation

- See full prescribing information for instructions on reconstitution. (2.6)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 5 mg teduglutide in a single-dose vial supplied with 0.5 mL Sterile Water for Injection in a single-dose prefilled syringe. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Acceleration of Neoplastic Growth:** In adults and pediatric patients, colonoscopy is recommended after 1 year of treatment. Perform subsequent colonoscopies no less frequently than every 5 years. In case of intestinal malignancy, discontinue GATTEX. The decision to continue GATTEX in patients with non-gastrointestinal malignancy should be made based on benefit-risk considerations. (5.1)
- **Intestinal Obstruction:** In patients who develop intestinal or stomal obstruction, temporarily discontinue GATTEX pending further clinical evaluation and management. (5.2)
- **Biliary and Pancreatic Disease:** Obtain bilirubin, alkaline phosphatase, lipase, amylase every 6 months. If clinically meaningful changes are seen, further evaluation is recommended including imaging, and reassess continued GATTEX treatment. (5.3)
- **Fluid Overload, Including Congestive Heart Failure:** If fluid overload occurs, adjust parenteral support, and reassess continued GATTEX treatment. (5.4)
- **Potential for Increased Absorption of Oral Medications:** Monitor patients on concomitant oral medications (e.g., benzodiazepines) for adverse reactions related to the concomitant drug; dosage reduction of the other drug may be required. (5.5, 7.1)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥10%) are: abdominal pain, nausea, upper respiratory tract infection, abdominal distension, injection site reaction, vomiting, fluid overload, and hypersensitivity. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Shire-NPS Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-828-2088 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Lactation: Breastfeeding not recommended. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 01/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Important Administration Information
- 2.2 Recommended Dosage and Administration for Adults and Pediatric Patients 1 Year of Age and Older
- 2.3 Dosage Adjustment for Renal Impairment
- 2.4 Monitoring to Assess Safety
- 2.5 Discontinuation of Treatment
- 2.6 Preparation Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Acceleration of Neoplastic Growth
- 5.2 Intestinal Obstruction
- 5.3 Biliary and Pancreatic Disease
- 5.4 Fluid Imbalance and Fluid Overload
- 5.5 Increased Absorption of Concomitant Oral Medication

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Potential for Increased Absorption of Oral Medications

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Treatment of SBS in Adults
- 14.2 Treatment of SBS in Pediatric Patients

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

GATTEX® is indicated for the treatment of adults and pediatric patients 1 year of age and older with Short Bowel Syndrome (SBS) who are dependent on parenteral support.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Information

GATTEX is for adult self-administration or caregiver administration. Self-administration in pediatric patients has not been tested.

Use of the GATTEX 5 mg kit is not recommended in pediatric patients weighing less than 10 kg.

Within 6 months prior to starting treatment with GATTEX:

- Adults: Perform a colonoscopy of the entire colon with removal of polyps [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].
- Pediatric patients: Perform fecal occult blood testing; if there is unexplained blood in the stool, perform colonoscopy/sigmoidoscopy [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].
- Obtain baseline laboratory assessments (bilirubin, alkaline phosphatase, lipase and amylase) [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)].

2.2 Recommended Dosage and Administration for Adults and Pediatric Patients 1 Year of Age and Older

GATTEX is for subcutaneous injection only. Not for intravenous or intramuscular administration.

The recommended dosage of GATTEX is 0.05 mg/kg once daily administered by subcutaneous injection.

If a dose is missed, that dose should be taken as soon as possible on that day. Do not take 2 doses on the same day.

Alternation of sites for subcutaneous injection is recommended, and can include the thighs, upper arms, and the abdomen.

2.3 Dosage Adjustment for Renal Impairment

The recommended dosage in adult and pediatric patients with moderate and severe renal impairment and end-stage renal disease (estimated glomerular filtration rate (eGFR) less than 60 mL/min/1.73 m²) is 0.025 mg/kg once daily [see [Use in Specific Populations \(8.6\)](#)].

2.4 Monitoring to Assess Safety

Colonoscopy Schedule in Adults

A follow-up colonoscopy (or alternate imaging) is recommended at the end of 1 year of GATTEX. If no polyp is found, subsequent colonoscopies should be done no less frequently than every 5 years. If a polyp is found, adherence to current polyp follow-up guidelines is recommended [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

Colonoscopy Schedule in Pediatric Patients

Perform subsequent fecal occult blood testing annually in children and adolescents while they are receiving GATTEX.

Colonoscopy/sigmoidoscopy is recommended for all children and adolescents after 1 year of treatment, every 5 years thereafter while on continuous treatment with GATTEX, and if they have new or unexplained gastrointestinal bleeding [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

Laboratory Testing

Laboratory assessments are recommended every 6 months. If any clinically meaningful elevation is seen, further diagnostic workup is recommended as clinically indicated (i.e., imaging of the biliary tract, liver, or pancreas) [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#), [\(5.3\)](#)].

2.5 Discontinuation of Treatment

Discontinuation of treatment with GATTEX may result in fluid and electrolyte imbalance. Monitor fluid and electrolyte status in patients who discontinue GATTEX treatment [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)].

2.6 Preparation Instructions

- Reconstitute each vial of GATTEX by slowly injecting the 0.5 mL of preservative-free Sterile Water for Injection provided in the prefilled syringe. A 10 mg/mL sterile solution is obtained after reconstitution.
- Allow the vial containing GATTEX and water to stand for approximately 30 seconds and then gently roll the vial between the palms for about 15 seconds. Do not shake the vial.
- Allow the mixed contents to stand for about 2 minutes. Inspect the vial for any undissolved powder. If undissolved powder is observed, gently roll the vial again until all material is dissolved. Do not shake the vial.
- Reconstituted GATTEX is a sterile, clear, colorless to light straw-colored solution, which should be free from particulates. If there is any discoloration or particulates, discard the solution.
- A maximum of 0.38 mL of the reconstituted solution, containing 3.8 mg of teduglutide, can be withdrawn from the vial for dosing.
- If the product remains undissolved after the second attempt, do not use.

Storage of the reconstituted solution

- Administer within 3 hours after reconstitution. Discard any unused portion.
- Do not shake or freeze the reconstituted solution.
- For single use only.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For Injection: 5 mg teduglutide as a white lyophilized powder for reconstitution in a single-dose vial supplied with 0.5 mL Sterile Water for Injection in a single-dose prefilled syringe.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Acceleration of Neoplastic Growth

Based on the pharmacologic activity and findings in animals, GATTEX has the potential to cause hyperplastic changes including neoplasia [see [Clinical Pharmacology \(12.1\)](#), [Nonclinical Toxicology \(13.1\)](#)]. In patients at increased risk for malignancy, the clinical decision to use GATTEX should be considered only if the benefits outweigh the risks. In patients who develop active gastrointestinal malignancy (GI tract, hepatobiliary, pancreatic) while on GATTEX, discontinue GATTEX treatment. In patients who develop active non-gastrointestinal malignancy while on GATTEX, the clinical decision to continue GATTEX should be made based on benefit-risk considerations.

Colorectal Polyps

Colorectal polyps were identified during the clinical studies [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)]. In adults, within 6 months prior to starting treatment with GATTEX, perform colonoscopy of the entire colon with removal of polyps. A follow-up colonoscopy (or alternate imaging) is recommended at the end of 1 year of GATTEX. Perform subsequent colonoscopies every 5 years or more often as needed. If a polyp is found, adherence to current polyp follow-up guidelines is recommended. If colorectal cancer is diagnosed, discontinue GATTEX therapy.

In children and adolescents, perform fecal occult blood testing prior to initiating treatment with GATTEX. Colonoscopy/sigmoidoscopy is required if there is unexplained blood in the stool. Perform subsequent fecal occult blood testing annually in children and adolescents while they are receiving GATTEX. Colonoscopy/sigmoidoscopy is recommended for all children and adolescents after 1 year of treatment, every 5 years thereafter while on continuous treatment with GATTEX, and if they have new or unexplained gastrointestinal bleeding [see [Dosage and Administration \(2.1\)](#)].

Small Bowel Neoplasia

Based on tumor findings in the rat and mouse carcinogenicity studies, monitor patients clinically for small bowel neoplasia [see [Nonclinical Toxicology \(13.1\)](#)]. If a benign neoplasm is found, it should be removed. In case of small bowel cancer, discontinue GATTEX therapy.

5.2 Intestinal Obstruction

Intestinal obstruction has been reported in clinical studies [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)] and postmarketing. In patients who develop intestinal or stomal obstruction, temporarily discontinue GATTEX while the patient is clinically managed. GATTEX may be restarted when the obstructive presentation resolves, if clinically indicated.

5.3 Biliary and Pancreatic Disease

Gallbladder and Biliary Tract Disease

Cholecystitis, cholangitis, and cholelithiasis have been reported in clinical studies [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)] and postmarketing. For identification of the onset or worsening of gallbladder/biliary disease, obtain laboratory assessment of bilirubin and alkaline phosphatase within 6 months prior to starting GATTEX, and at least every 6 months while on GATTEX; or more frequently if needed. If clinically meaningful changes are seen, further evaluation including imaging of the gallbladder and/or biliary tract is recommended; and reassess the need for continued GATTEX treatment.

Pancreatic Disease

Pancreatitis has been reported in clinical studies [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)]. For identification of onset or worsening of pancreatic disease, obtain laboratory assessments of lipase and amylase within 6 months prior to starting GATTEX, and at least every 6 months while on GATTEX; or more frequently if needed. If clinically meaningful changes are seen, further evaluation such as imaging of the pancreas is recommended; and reassess the need for continued GATTEX treatment.

5.4 Fluid Imbalance and Fluid Overload

Fluid Overload

Fluid overload and congestive heart failure have been observed in clinical studies, which were deemed to be related to enhanced fluid absorption associated with GATTEX [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)]. If fluid overload occurs, adjust parenteral support and reassess GATTEX treatment, especially in patients with underlying cardiovascular disease. If significant cardiac deterioration develops while on GATTEX, reassess the need for continued GATTEX treatment.

Fluid and Electrolyte Imbalance

Discontinuation of treatment with GATTEX may also result in fluid and electrolyte imbalance. Monitor fluid and electrolyte status in patients who discontinue treatment with GATTEX [see [Dosage and Administration \(2.5\)](#)].

5.5 Increased Absorption of Concomitant Oral Medication

In the adult placebo-controlled studies, an analysis of episodes of cognition and attention disturbances was performed for patients on benzodiazepines. One patient receiving prazepam concomitantly with GATTEX 0.05 mg/kg once daily experienced a dramatic deterioration in mental status progressing to coma during the first week of GATTEX therapy. The patient was admitted to the ICU and the prazepam blood concentration was >300 mcg/L. GATTEX and prazepam were discontinued, and coma resolved 5 days later.

Monitor patients receiving concomitant oral drugs requiring titration or with a narrow therapeutic index, for adverse reactions due to potential increased absorption of the concomitant drug. The concomitant drug may require a reduction in dosage [see [Drug Interactions \(7.1\)](#)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Acceleration of Neoplastic Growth [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)]
- Intestinal Obstruction [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)]
- Biliary and Pancreatic Disease [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)]
- Fluid Imbalance and Fluid Overload [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)]

6.1 Clinical Trials Experience

Adults

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, the adverse reaction rates observed cannot be directly compared to rates in other clinical trials and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The rates of adverse reactions in 136 adult patients with SBS participating in two randomized, placebo-controlled, 24-week, double-blind clinical studies (Study 1 and Study 3) are summarized in [Table 1](#). Only those reactions with a rate of at least 5% in the GATTEX group, and greater than placebo group, are summarized in Table 1.

Table 1: Common Adverse Reactions* in Adult Patients with SBS in Placebo-Controlled Studies: Studies 1 and 3

Adverse Reaction	Placebo (N=59) (%)	GATTEX 0.05 mg/kg Once Daily (N=77) (%)
Abdominal pain ¹	22	30
Nausea	20	23
Upper respiratory tract infection ²	12	21
Abdominal distension	2	20
Injection site reaction ³	12	13
Vomiting	10	12
Fluid Overload ⁴	7	12
Hypersensitivity ⁵	7	10
Flatulence	7	9
Decreased appetite	3	7
Influenza ⁶	2	7
Skin hemorrhage ⁷	2	5
Cough	0	5
Sleep disturbances ⁸	0	5

* Reported at a rate of at least 5% in the GATTEX group, and greater than the placebo group.

¹ Includes: Abdominal pain, upper abdominal pain, lower abdominal pain

² Includes: Upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, pharyngitis, sinusitis, laryngitis, rhinitis, viral upper respiratory tract infection

³ Includes: Injection site hematoma, injection site erythema, injection site pain, injection site swelling, injection site hemorrhage, injection site discoloration, injection site reaction, injection site rash

⁴ Includes: Fluid overload, peripheral edema, edema, generalized edema, fluid retention and jugular vein distension

⁵ Includes: Erythema, rash, dermatitis allergic, pruritus, rash macular, drug eruption, eyelid edema, flushing

⁶ Includes: Influenza, influenza-like illness

⁷ Includes: Hematoma, abdominal wall hematoma, post procedural hematoma, umbilical hematoma, blood blister

⁸ Includes: Insomnia (3 patients) and hypersomnia (1 patient)

Adverse Reactions in the Subset of Patients with a Stoma

Among the 53 patients with a stoma in the placebo-controlled studies (Study 1 and Study 3), the percentage of patients with gastrointestinal stoma complication was 42% (13/31) for patients receiving GATTEX 0.05 mg/kg/day and 14% (3/22) for patients receiving placebo.

Pediatric Patients 1 Year to Less Than 17 Years of Age

In two clinical studies of 24-week and 12-week duration, 41 pediatric patients aged 1 year to less than 17 years were treated with GATTEX 0.05 mg/kg/day [see [Use in Specific Populations \(8.4\)](#), [Clinical Studies \(14.2\)](#)]. Overall, the safety profile of GATTEX was similar to that in adults. In the long-term extension studies with mean exposure of 41 weeks, no new safety signals were identified.

Less Common Adverse Reactions

Adverse Reactions of Special Interest

Malignancy

Three patients were diagnosed with malignancy in the SBS clinical studies in adults, all of whom were male and had received GATTEX 0.05 mg/kg/day in Study 2. One patient had a history of abdominal radiation for Hodgkin's disease two decades prior to receiving GATTEX and prior liver lesion on CT scan, and was diagnosed with metastatic adenocarcinoma of unconfirmed origin after 11 months of exposure to GATTEX. Two patients had extensive smoking histories and were diagnosed with lung cancers (squamous and non-small cell) after 12 months and 3 months of GATTEX exposure, respectively [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

Intestinal Polyps

In the adult clinical studies, 14 patients with SBS were diagnosed with polyps of the GI tract after initiation of study treatment. In the SBS placebo-controlled studies, 1/59 (2%) of patients on placebo and 1/109 (1%) of patients on GATTEX 0.05 mg/kg/day were diagnosed with intestinal polyps (inflammatory stomal and hyperplastic sigmoidal after 3 and 5 months, respectively). The remaining 12 polyp cases occurred in the extension studies – 2 colorectal villous adenomas (onset at 6 and 7 months in GATTEX 0.1 mg/kg/day (twice the recommended dose) and 0.05 mg/kg/day dose groups, respectively), 2 hyperplastic polyps (onset 6 months in GATTEX 0.1 mg/kg/day dose group and 24 months in GATTEX 0.05 mg/kg/day dose group), 4 colorectal tubular adenomas (onset between 24 and 29 months in GATTEX 0.05 mg/kg/day dose group), 1 serrated adenoma (onset at 24 months in GATTEX 0.05 mg/kg/day dose group), 1 colorectal polyp biopsy not done (onset at 24 months in GATTEX 0.05 mg/kg/day dose group), 1 rectal inflammatory polyp (onset at 10 months in the GATTEX 0.05 mg/kg/day dose group, and 1 small duodenal polyp (onset at 3 months in GATTEX 0.05 mg/kg/day dose group) [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

In the pediatric clinical studies (up to 69 weeks of exposure), there was one case of cecal polyp that was not biopsied and was not seen on repeat colonoscopy.

Gastrointestinal Obstruction

Overall, in the adult clinical studies, 12 patients with SBS experienced one or more episodes of intestinal obstruction/stenosis: 6 in SBS placebo-controlled studies and 6 in the extension studies. The 6 patients in the placebo-controlled studies were all on GATTEX: 3/77 (4%) on GATTEX 0.05 mg/kg/day and 3/32 (9%) on GATTEX 0.1 mg/kg/day (twice the recommended dose). No cases of intestinal obstruction occurred in the placebo group. Onset ranged from 1 day to 6 months. In the adult extension studies, 6 additional patients (all on GATTEX 0.05 mg/kg/day) were diagnosed with intestinal obstruction/stenosis with onsets ranging from 6 days to 19 months. Two of the 6 patients from the placebo-controlled studies experienced recurrence of obstruction in the extension studies. Of all 8 patients with an episode of intestinal obstruction/stenosis in these extension studies, 2 patients required endoscopic dilation and 1 required surgical intervention) [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].

In the pediatric clinical studies (up to 69 weeks of exposure), there was 1 serious adverse reaction of obstruction. Teduglutide was temporarily withheld, obstruction resolved without additional intervention, and there was no recurrence once teduglutide was restarted.

Gallbladder, Biliary and Pancreatic Disease

For gallbladder and biliary disease in the adult placebo-controlled studies, 3 patients with SBS were diagnosed with cholecystitis, all of whom had a prior history of gallbladder disease and were in the GATTEX 0.05 mg/kg/day dose group. No cases were reported in the placebo group. One of these 3 cases had gallbladder perforation and underwent cholecystectomy the next day. The remaining 2 cases underwent elective cholecystectomy at a later date. In the adult extension studies, 4 patients had an episode of acute cholecystitis; 3 patients had new-onset cholelithiasis; and 1 patient experienced cholestasis secondary to an obstructed biliary stent. For pancreatic disease in the adult placebo-controlled studies, 1 patient (GATTEX 0.05 mg/kg/day dose group) had a pancreatic pseudocyst diagnosed after 4 months of GATTEX. In the adult extension studies, 1 patient was diagnosed with chronic pancreatitis; and 1 patient was diagnosed with acute pancreatitis [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)].

Fluid Overload

In the adult placebo-controlled studies, peripheral edema was reported in 2/59 (3%) of patients on placebo and 8/77 (10%) patients on GATTEX; fluid overload was reported in 1/77 (1%) patient in the GATTEX group; no cases of fluid overload were seen in the placebo arm. There were 2 cases of congestive heart failure (CHF, 3%) in the GATTEX arm, 1 of which was reported as a serious adverse event and the other as non-serious. The serious case had onset at 6 months and was possibly associated with previously undiagnosed hypothyroidism and/or cardiac dysfunction [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)].

Other Less Common Adverse Reactions

Reported in less than 5% of patients treated with GATTEX:

Gastrointestinal disorders: Colonic stenosis, Pancreatic duct stenosis, Small intestinal stenosis

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Dyspnea

6.2 Immunogenicity

As with all peptides, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to teduglutide in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

Adults

Based on integrated data from two studies in adults with SBS (a 6-month randomized placebo-controlled study, followed by a 24-month open-label study), the development of anti-teduglutide antibodies in patients who received subcutaneous administration of 0.05 mg/kg GATTEX once daily was 3% (2/60) at Month 3, 17% (13/77) at Month 6, 24% (16/67) at Month 12, 33% (11/33) at Month 24, and 48% (14/29) at Month 30. Anti-teduglutide antibodies were cross-reactive to native glucagon-like peptide (GLP-2) in 5 of the 6 patients (83%) who had anti-teduglutide antibodies and were tested for cross-reactivity. In the same two studies, a total of 36 patients were tested for neutralizing antibodies: one patient developed borderline positive neutralizing antibody responses at month 24 of the extension study. The antibody formation has not been associated with clinically relevant safety findings, reduced efficacy or changed pharmacokinetics of GATTEX.

Pediatric Patients 1 Year to Less than 17 Years of Age

In pediatric patients who received subcutaneous administration of 0.05 mg/kg GATTEX once daily for 24 weeks, the rate of anti-teduglutide antibody formation at Month 6 was 19% (5/26) and was similar to the rate of antibody formation in adult patients (17%). Of the 5 pediatric patients who had developed antibodies to teduglutide at Month 6, 2 patients had neutralizing antibodies. However, with the longer duration of treatment, the rate of anti-teduglutide formation at Month 12 was higher in pediatric patients with 54% (14/26), compared to that of adults (24%). Of the 14 pediatric patients who had developed antibodies to teduglutide at Month 12, 1 patient had neutralizing antibodies.

Among the small number of pediatric patients who developed anti-teduglutide antibodies, no association with adverse events or lack of efficacy was observed.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for Increased Absorption of Oral Medications

Based upon the pharmacodynamic effect of GATTEX, there is a potential for increased absorption of concomitant oral medications. Altered mental status has been observed in patients taking GATTEX and benzodiazepines in the adult clinical studies [see [Warnings and Precautions \(5.5\)](#)].

Monitor patients on concomitant oral drugs requiring titration or with a narrow therapeutic index for adverse reactions related to the concomitant drug while on GATTEX. The concomitant drug may require a reduction in dosage.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

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.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness in pediatric patients less than 1 year of age have not been established.

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 [Dosage and Administration \(2\)](#), [Adverse Reactions \(6.1\)](#), [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#), [Clinical Studies \(14.2\)](#)]. 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).

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 [Clinical Studies \(14.2\)](#)]. Adverse reactions in pediatric patients were similar to those seen in adults [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)].

Juvenile Animal Toxicity Data

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.

8.5 Geriatric Use

Of the 134 patients with SBS that were treated with GATTEX at the recommended dosage of 0.05 mg/kg/day in the clinical studies, 19 patients were 65 years or older while 5 patients were 75 years of age or older. No overall differences in safety or efficacy were observed between these patients and younger patients, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out [see [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

8.6 Renal Impairment

In adult subjects with moderate to severe renal impairment or end-stage renal disease (ESRD) (creatinine clearance <60 mL/min), the exposure to teduglutide increased with the degree of renal impairment [see [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)]. Reduce the dosage of GATTEX by half in both pediatric and adult patients with eGFR less than 60 mL/min/1.73 m² [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)].

8.7 Hepatic Impairment

GATTEX has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh grade C). No dosage adjustment is recommended for patients with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh grade A and B) [see [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

10 OVERDOSAGE

The maximum dose of GATTEX studied during clinical development was 80 mg/day for 8 days. No unexpected systemic adverse reactions were seen. In the event of overdose, the patient should be carefully monitored by the medical professional.

11 DESCRIPTION

The active ingredient in GATTEX (teduglutide) for injection is teduglutide, which is a 33 amino acid glucagon-like peptide-2 (GLP-2) analog manufactured using a strain of *Escherichia coli* modified by recombinant DNA technology. The chemical composition of teduglutide is L-histidyl-L-glycyl-L-aspartyl-L-glycyl-L-seryl-L-phenylalanyl-L-seryl-L-aspartyl-L-glutamyl-L-methionyl-L-asparaginyl-L-threonyl-L-glycyl-L-leucyl-L-asparaginyl-L-asparaginyl-L-leucyl-L-alanyl-L-alanyl-L-arginyl-L-aspartyl-L-phenylalanyl-L-isoleucyl-L-asparaginyl-L-tryptophanyl-L-leucyl-L-isoleucyl-L-glutamyl-L-threonyl-L-lysyl-L-isoleucyl-L-threonyl-L-aspartic acid. The structural formula is:

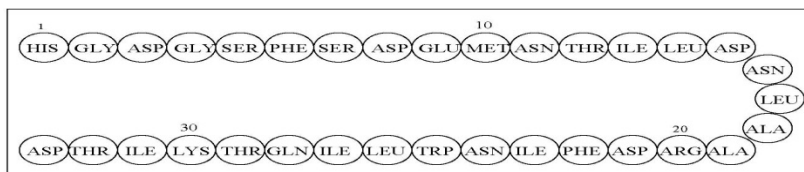


Figure 1: Structural formula of teduglutide

Teduglutide has a molecular weight of 3752 Daltons. Teduglutide drug substance is a clear, colorless to light-straw-colored liquid.

Each single-dose vial of GATTEX contains 5 mg of teduglutide as a white lyophilized powder for reconstitution and administration by subcutaneous injection. In addition to the active pharmaceutical ingredient (teduglutide), each vial of GATTEX contains 3.434 mg dibasic sodium phosphate heptahydrate, 3.88 mg L-histidine, 15 mg mannitol, and 0.644 mg monobasic sodium phosphate monohydrate as excipients. No preservatives are present.

At the time of administration, the lyophilized powder is reconstituted with 0.5 mL of Sterile Water for Injection, which is provided in a single-dose prefilled syringe. A 10 mg/mL sterile solution is obtained after reconstitution. Up to 0.38 mL of the reconstituted solution which contains 3.8 mg of teduglutide can be withdrawn for subcutaneous injection upon reconstitution.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Teduglutide is an analog of naturally occurring human glucagon-like peptide-2 (GLP-2), a peptide secreted by L-cells of the distal intestine. GLP-2 is known to increase intestinal and portal blood flow and inhibit gastric acid secretion. Teduglutide binds to the glucagon-like peptide-2 receptors located in intestinal subpopulations of enteroendocrine cells, subepithelial myofibroblasts and enteric neurons of the submucosal and myenteric plexus. Activation of these receptors results in the local release of multiple mediators including insulin-like growth factor (IGF)-1, nitric oxide and keratinocyte growth factor (KGF).

12.2 Pharmacodynamics

Intestinal Fluid Absorption

The ability of GATTEX to improve intestinal absorption was studied in 17 adult subjects with Short Bowel Syndrome (N=2-3 per dose group) using daily doses of 0.03, 0.1, 0.15 mg/kg (doses ranging from 0.6 to 3 times the recommended dose) in a 21-day, open-label, multi-center, dose-ranging study. All subcutaneous (abdomen) doses studied, except 0.03 mg/kg once daily, resulted in enhanced gastrointestinal fluid (wet weight) absorption of approximately 750 to 1000 mL/day, and increased villus height and crypt depth of the intestinal mucosa.

Cardiac Electrophysiology

At a dose 5 times the recommended dose, GATTEX did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

In healthy subjects, GATTEX administered subcutaneously had an absolute bioavailability of 88% and reached maximum plasma teduglutide concentrations at 3 to 5 hours after administration. Following a

0.05 mg/kg subcutaneous dose in SBS subjects, the median peak teduglutide concentration (C_{max}) was 36 ng/mL and the median area under the curve at steady state (AUC_{tau}) was 0.15 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$. No accumulation of teduglutide was observed following repeated subcutaneous administrations.

The C_{max} and AUC of teduglutide was dose proportional over the dose range of 0.05 to 0.4 mg/kg (up to 8 times the recommended dose of GATTEX).

Distribution

In healthy subjects, teduglutide has a volume of distribution (103 mL/kg) similar to blood volume.

Elimination

Metabolism

The metabolic pathway of teduglutide was not investigated in humans. However, teduglutide is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways, similar to the catabolism of endogenous GLP-2.

Excretion

In healthy subjects, teduglutide plasma clearance was approximately 123 mL/hr/kg which is similar to the GFR suggesting that teduglutide is primarily cleared by the kidney. Teduglutide has a mean terminal half-life ($t_{1/2}$) of approximately 2 hours in healthy subjects and 1.3 hours in SBS subjects.

Use in Specific Populations

Geriatric Patients

No differences were observed between healthy subjects younger than 65 years and those older than 65 years. Experience in subjects 75 years and above is limited.

Pediatric Patients

Following subcutaneous administration, similar steady state C_{max} of teduglutide across age groups was demonstrated by population pharmacokinetics modeling (see [Table 2](#)). However, lower AUC was seen in pediatric patients 1 to 17 years of age as compared with adults and increases with increasing age.

Table 2: Teduglutide Pharmacokinetic Parameters Following Subcutaneous Dosing of GATTEX 0.05 mg/kg by Age Groups

Age	Parameters (Mean $\pm$ SD)			
	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	AUC_{ss} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
12 to 17 years (n=3)	29.7 $\pm$ 8.4	154 $\pm$ 17.6	13.0 $\pm$ 2.3	1.0 $\pm$ 0.01
1 to 11 years (n=37)	33.5 $\pm$ 11.5	128 $\pm$ 56.7	7.45 $\pm$ 2.1	0.7 $\pm$ 0.2

Male and Female Patients

No clinically relevant gender differences were observed.

Patients with Renal Impairment

In adult subjects with moderate to severe renal impairment or end stage renal disease (ESRD) (creatinine clearance <60 mL/min), the C_{max} and AUC_{0-inf} of teduglutide increased with the degree of renal impairment following a single subcutaneous dose of 10 mg GATTEX. Teduglutide exposure increased by a factor of 1.6, 1.4, and 2.1 (C_{max}) and 1.5, 1.7, and 2.6 (AUC_{0-inf}) in subjects with moderate, severe renal impairment and ESRD, respectively, compared to healthy subjects [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#), [Use in Specific Populations \(8.6\)](#)].

Patients with Hepatic Impairment

Subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) had an approximately 10 to 15% lower teduglutide C_{max} and AUC compared to healthy matched control subjects after a single subcutaneous dose of 20 mg GATTEX. This reduction in teduglutide exposure is not thought to be clinically meaningful. GATTEX was not studied in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C).

Drug Interaction Studies

Clinical interaction studies were not performed. No inhibition or induction of the cytochrome P450 enzyme system has been observed based on *in vitro* studies although the relevance of *in vitro* studies to an *in vivo* setting is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenic potential of GATTEX was assessed in 2-year subcutaneous carcinogenicity studies in rats and mice. In a 2-year carcinogenicity study in Wistar Han rats at subcutaneous doses of 3, 10, and 35 mg/kg/day (about 15, 41, and 199 times the exposures [AUC] achieved at the recommended daily human dose of 0.05 mg/kg, respectively), teduglutide caused statistically significant increases in the incidences of adenomas in the bile duct and jejunum of male rats. In a 2-year carcinogenicity study in Crl:CD1(ICR) mice at subcutaneous doses of 1, 3.5, and 12.5 mg/kg/day (about 32, 66, and 244 times the exposures [AUC] achieved at the recommended daily human dose of 0.05 mg/kg, respectively), teduglutide caused a significant increase in papillary adenomas in the gall bladder; it also caused adenocarcinomas in the jejunum in male mice at the high dose of 12.5 mg/kg/day.

Teduglutide was negative in the Ames test, chromosomal aberration test in Chinese hamster ovary cells, and *in vivo* mouse micronucleus assay.

Teduglutide at subcutaneous doses up to 25 mg/kg twice daily (50 mg/kg/day or at least 202 times the clinical exposure (AUC) at the recommended daily human dose of 0.05 mg/kg) was found to have no adverse effect on fertility and reproductive performance of male and female rats.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Treatment of SBS in Adults

Study 1 (Placebo-controlled) and Study 2 (Open-label Extension of Study 1)

Study 1 (CL0600-020, NCT00798967)

The efficacy, safety, and tolerability of GATTEX was evaluated in a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-national, multi-center clinical study (Study 1) in adults with SBS who were dependent on parenteral nutrition/intravenous (PN/I.V.) support for at least 12 months and required PN at least 3 times per week. For 8 weeks (or less) prior to randomization, investigators optimized the PN/I.V. volume of all patients. Optimization was followed by a 4-week to 8-week period of fluid stabilization. Patients then were randomized (1:1) to placebo (n=43) or GATTEX 0.05 mg/kg/day (n=43). Study treatment was administered subcutaneously once daily for 24 weeks. PN/I.V. volume adjustments (up to 30% decrease) and clinical assessments were made at 2, 4, 8, 12, 20, and 24 weeks.

The primary efficacy endpoint was based on a clinical response, defined as a patient achieving at least 20% reduction in weekly PN/I.V. volume from Baseline (immediately before randomization) to both Weeks 20 and 24.

The mean age of patients was 50 years. Mean duration of PN/I.V. dependency prior to enrollment was 6 years (range 1 to 26 years). The most common reasons for intestinal resection leading to SBS were vascular disease (34%, 29/85), Crohn's Disease (21%, 18/85), and "other" (21%, 18/85). Stoma was present in 45% (38/85) of patients, and the most common type was jejunostomy/ileostomy (82%, 31/38). The mean length of remaining small intestine was 77.3±64.4 cm (range: 5 to 343 cm). The colon was not in continuity in 44% (37/85) patients. At baseline, the mean (± SD) prescribed days per week for PN/I.V. infusion was 5.73 (±1.59) days.

The percentages of treatment group responders were compared in the intent-to-treat population of this study which was defined as all randomized patients. Sixty-three percent (27/43) of GATTEX-treated patients versus 30% (13/43) of placebo-treated patients were considered responders (p=0.002).

At Week 24, the mean reduction in weekly PN/I.V. volume was 4.4 Liters for GATTEX-treated patients (from pre-treatment baseline of 12.9 Liters) versus 2.3 Liters for placebo-treated patients (from pre-treatment baseline of 13.2 Liters/week) (p<0.001).

Twenty-one patients on GATTEX (54%) versus 9 on placebo (23%) achieved at least a one-day reduction in PN/I.V. support.

The mean changes from Baseline in PN/I.V. volume by visit are shown in [Figure 2](#).

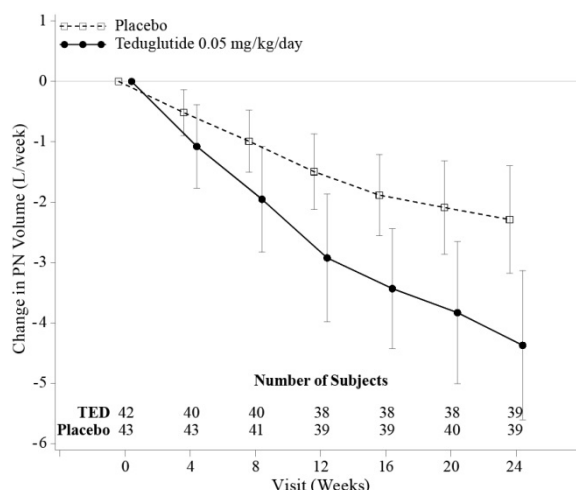


Figure 2: Change ($\pm 95\%$ CI) in PN/I.V. volume (L/week)

Study 2 (CL0600-021, NCT00930644)

Study 2 was a 2-year open-label extension of Study 1 in which 88 patients received GATTEX 0.05 mg/kg/day. Ninety-seven percent (76/78) of patients who completed Study 1 elected to enroll in Study 2 (37 received GATTEX; 39 received Placebo). An additional 12 patients entered Study 2, who had been optimized and stabilized but not randomized in Study 1 because of closed enrollment.

30 months exposure

Thirty GATTEX patients completed a total duration of 30 months (Study 1 followed by Study 2 treatment). Of these, 28 patients (93%) achieved a 20% or greater reduction of parenteral support (PS). Of responders in Study 1 who had completed 2 additional years of continuous treatment with GATTEX, 96% (21/22) sustained their response to GATTEX. The mean reduction in PN/I.V. (n=30) was 7.55 L/week (a 66% reduction from baseline). Ten patients were weaned off their PN/I.V. support while on GATTEX treatment for 30 months. Patients were maintained on GATTEX even if no longer requiring PN/I.V. support. These 10 patients had required PN/I.V. support for 1.2 to 15.5 years, and prior to GATTEX had required between 3.5 L/week and 13.4 L/week of PN/I.V. support. At the end of study, 21 (70%), 18 (60%) and 18 (60%) of the 30 completers achieved a reduction of 1, 2, or 3 days per week in PN/I.V. support, respectively.

24 months exposure

Of the 39 placebo-treated patients from Study 1 entering Study 2, 29 completed 24 months of treatment with GATTEX. The mean reduction in PN/I.V. was 3.11 L/week (an additional 28.3% reduction) from the start of Study 2. Sixteen (55%) of the 29 completers achieved a 20% or greater reduction of PS. At the end of the study, 14 (48%), 7 (24%) and 5 (17%) achieved a reduction of 1, 2, or 3 days per week in PN/I.V. support, respectively. Two patients were weaned off their PN/I.V. support while on GATTEX. Of the 12 patients entering Study 2 directly, 6 completed 24 months of treatment with GATTEX. Similar effects were seen. One of the six patients was weaned off their PN/I.V. support while on GATTEX.

Study 3 (Placebo-controlled) and Study 4 (Blinded Uncontrolled Extension of Study 3)

Study 3 (CL0600-004, NCT00081458)

Study 3 was a randomized, double-blind, placebo-controlled, three parallel-group, multinational study in adults with SBS who were dependent on parenteral nutrition/intravenous (PN/I.V.) support for at least 12 months and required PN at least 3 times per week. After a period of optimization and stabilization similar to Study 1, patients were randomized to receive 24 weeks of one of the following treatment regimens: GATTEX 0.05 mg/kg/day (n=35), GATTEX 0.1 mg/kg/day (twice the recommended dose) (n=33), or placebo (n=16). GATTEX 0.1 mg/kg/day is not a recommended dosage [see [Dosage and Administration \(2.2\)](#)]. The treatment groups were compared using the intent-to-treat population of this study which was defined as all randomized patients who were administered at least one dose of study drug. This population

contained one less patient in the 0.1 mg/kg/day dose group hence n=32 in this group for all analyses. The primary efficacy endpoint was a graded categorical score that did not achieve statistical significance for the high dose. Further evaluation of PN/I.V. volume reduction using the endpoint of response (defined as at least 20% reduction in PN/I.V. fluid from Baseline to Weeks 20 and 24) showed that 46% of patients on GATTEX 0.05 mg/kg/day responded versus 6% on placebo. Patients on GATTEX in both dose groups experienced a 2.5 L/week reduction in PS requirements versus 0.9 L/week for placebo at 24 weeks. Two patients in the GATTEX 0.05 mg/kg/day dose group were weaned off PS by Week 24.

Study 4 (CL0600-005, NCT00172185)

Study 4 was a blinded, uncontrolled extension of Study 3, in which 65 patients from Study 3 received GATTEX for up to an additional 28 weeks of treatment. Of responders in Study 3 who entered Study 4, 75% sustained response on GATTEX after one year of treatment. In the GATTEX 0.05 mg/kg/day dose group, a 20% or greater reduction of PS was achieved in 68% (17/25) of patients. The mean reduction of weekly PN/I.V. volume was 4.9 L/week (52% reduction from baseline) after one year of continuous GATTEX treatment. The patients who had been completely weaned off PN/I.V. support in Study 3 remained off PS through Study 4. During Study 4, an additional patient from Study 3 was weaned off PS.

14.2 Treatment of SBS in Pediatric Patients

Study 5 (TED-C14-006, NCT02682381)

Study 5 was a 24-week, multicenter study conducted in 59 pediatric patients aged 1 year through 17 years with SBS who were dependent on PS. Patients chose whether to receive GATTEX or standard of care (SOC). Patients who chose to receive GATTEX treatment were subsequently randomized in a double-blind manner to 0.025 mg/kg/day (n=24) or 0.05 mg/kg/day (n=26), while 9 patients enrolled in the SOC arm. Randomization to the GATTEX dose groups was stratified by age.

Patients treated with 0.05 mg/kg had a mean age of 6 years at baseline. The most common reasons for intestinal resection leading to SBS were gastroschisis (54%, 14/26), midgut volvulus (23%, 6/26), and necrotizing enterocolitis (12%, 3/26). Stoma was present in 19% (5/26) of patients, and the most common type was jejunostomy (80%, 4/5). The mean length of remaining small intestine was 47 (±28) cm (range: 9 to 120 cm). In the 25 patients who had remaining colon, the colon was in continuity in 22 patients. At baseline, the mean PS volume was 60 (±29) mL/kg/day (range: 24 to 133 mL/kg/day) [8 (±4) L/week (range: 3 to 19 L/week)] and mean PS infusion time was 7 (±1) days/week (range: 5 to 7 days/week) and 11 (±3) hours/day (range: 7 to 20 hours/day).

Results described in [Table 3](#) correspond to the recommended GATTEX dosage of 0.05 mg/kg subcutaneously once daily.

Table 3 Summary of Efficacy Endpoints at Week 24* for Study 5 – Patients treated with GATTEX 0.05 mg/kg/day (N = 26)

Efficacy Endpoints	Results
Reduction in PS volume of at least 20%, n/N (%)	18/26 (69%)
Achieved enteral autonomy, n/N (%)	3/26 (12%)
Reduction in PS infusion of ≥1 day/week, n/N (%)	10/26 (38%)
Change in PS volume from baseline (mL/kg/day), mean (SD) and [mean% (SD)]	-23 (18) mL/kg/day [-42% (29%)]

*Results based on patient diary data, ITT population

Study 6 (SHP633-304, NCT02954458)

Study 6 was a prospective, open-label, long-term extension study of pediatric patients who completed Study 5. In the extension study, patients received additional treatment with GATTEX 0.05 mg/kg subcutaneously once daily if they deteriorated or stopped improving after discontinuation of prior GATTEX treatment. Of the 15 patients who initially responded in Study 5 and enrolled in Study 6, 13 patients (87%) required additional treatment with GATTEX. Efficacy results at the end of the first 24-week treatment period in Study 6 (total treatment for a mean of 40 weeks) were similar to those achieved at the end of 24 weeks treatment in Study 5. One additional patient treated with 0.05 mg/kg in Study 5 eventually achieved enteral autonomy during follow-up in Study 6.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

GATTEX (teduglutide) for injection is supplied as 5 mg of teduglutide as a white, lyophilized powder for reconstitution in a sterile, single-dose glass vial with 0.5 mL Sterile Water for Injection in a single-dose prefilled syringe. The product to be dispensed is either a one-vial kit or a 30-vial kit.

One-vial kits are pre-assembled and ready to be used:

GATTEX 5 mg One-vial Kit (NDC 68875-0103-1):

- One single-dose vial of 5 mg teduglutide (NDC 68875-0101-1)
- One disposable prefilled syringe containing 0.5 mL Sterile Water for Injection USP for reconstitution, with a separate needle (22G x 1½ in) to attach to the syringe
- One sterile disposable 1-mL syringe with needle (26G x 5/8 in) for dosing
- Four alcohol swabs

Storage and Handling of One-Vial Kit

Prior to Dispensing:

- Store GATTEX 5 mg Strength one-vial kits refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze. Do not use beyond the expiration date on the label.

After Dispensing by the Pharmacist:

- Store GATTEX 5 mg Strength one-vial kits at room temperature up to 25°C (77°F). Do not freeze. Dispense with a 90-day “use by” dating.

GATTEX is also supplied in 30-vial cartons to be assembled by the dispensing pharmacist into a 30-vial kit by transferring the trays containing 30 vials from a **Carton of Drug Vials** into a **Carton of Ancillary Supplies**:

*GATTEX 5 mg **Carton of Drug Vials** (NDC 68875-0101-2):*

- Thirty single-dose vials of GATTEX 5 mg (NDC 68875-0101-1)
- **Carton of Ancillary Supplies:**
 - o Thirty disposable prefilled syringes containing diluent (0.5 mL Sterile Water for Injection USP) for reconstitution
 - o Thirty separate needles (22G x 1½ in) to attach to the syringes for reconstitution
 - o Thirty sterile disposable 1-mL syringes with needle (26G x 5/8 in)
 - o Sixty alcohol swabs

The final assembled **30-Vial Kit** should contain the items:

*GATTEX 5 mg Strength **30-Vial Kit** (NDC 68875-0102-1):*

- Thirty single-dose vials of 5 mg teduglutide (NDC 68875-0101-1)
- Thirty disposable prefilled syringes containing 0.5 mL Sterile Water for Injection USP for reconstitution, with 30 separate needles (22G x 1½ in) to attach to the syringes
- Thirty sterile disposable 1-mL syringes with needle (26G x 5/8 in) for dosing
- Sixty alcohol swabs

Storage and Handling of 30-Vial Cartons and 30-Vial Kits

Prior to Dispensing:

- Store GATTEX 5 mg vials refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze. Do not use beyond the expiration date on the label.
- Store the Carton of Ancillary Supplies at room temperature up to 25°C (77°F).

After Dispensing by the Pharmacist:

- Store GATTEX 5 mg Strength 30-vial kits at room temperature up to 25°C (77°F). Do not freeze. Dispense with a 90-day “use by” dating.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Acceleration of Neoplastic Growth

Advise patients and their caregivers that they will need to undergo clinical examinations and repeated colonoscopies (or alternate imaging/diagnostics, such as fecal occult blood testing) during treatment with GATTEX to monitor for the development of polyps and/or neoplasia of the GI tract [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

Intestinal Obstruction

Advise patients and their caregivers to immediately contact their healthcare provider if they experience any symptoms suggestive of intestinal or stomal obstruction [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].

Biliary and Pancreatic Disease

Advise patients and their caregivers that laboratory assessments will be done periodically while on GATTEX to monitor for the onset or worsening of gallbladder, biliary and pancreatic disease, and to report immediately to their healthcare provider if they develop symptoms suggestive of cholecystitis, cholangitis, cholelithiasis or pancreatic disease [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)].

Fluid Overload

Advise patients and their caregivers to immediately contact their healthcare provider if they develop fluid overload or symptoms of congestive heart failure while on GATTEX [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)].

Fluid Imbalance

Advise patients and their caregivers of the risk of fluid and electrolyte imbalance with discontinuation of GATTEX, and to contact their healthcare provider if they develop symptoms suggestive of electrolyte imbalances [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)].

Increased Absorption of Concomitant Oral Medication

Instruct patients and their caregivers to report to their healthcare provider any concomitant oral medications that they are taking in order to assess any potential for increased absorption during GATTEX treatment of those oral medications requiring titration or with a narrow therapeutic index [see [Warnings and Precautions \(5.5\)](#)].

Lactation

Advise women that breastfeeding is not recommended during treatment with GATTEX [see [Use in Specific Populations \(8.2\)](#)].

GATTEX® is a registered trademark of Shire-NPS Pharmaceuticals, Inc., a Takeda company.

©2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited. All rights reserved.

Patented: please see <https://www.shire.com/legal-notice/product-patents>

Manufactured for:
Shire-NPS Pharmaceuticals, Inc.
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
USA

For information about GATTEX contact:
Shire-NPS Pharmaceuticals, Inc.
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
USA
1-800-828-2088
www.GATTEX.com

添付文書概要

本概要は、GATTEX（以下、本剤）を安全かつ有効に使用するために必要な全ての情報を含むものではない。本剤の添付文書全文を参照すること。

GATTEX（テデュグルチド）注、皮下注用
米国での承認：2012年

効能・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。（1）

用法・用量

投与に関する重要事項

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10 kg未満の小児患者に対する本剤5 mg製剤の使用は推奨されない。

本剤の投与開始前6ヵ月以内：

- 成人：大腸内視鏡検査を実施しポリープを切除すること。（2.1、5.1）
- 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。（2.1、5.1）
- 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。（2.1、5.3）

用法・用量

- 皮下投与に限る。（2.2）
- 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0.05 mg/kgの皮下投与である。（2.2）
- 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。（2.2）

腎機能障害患者における用量調節

- 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60 mL/min/1.73 m²未満）の成人及び小児患者の場合、推奨用量は1日1回0.025 mg/kgとする。（2.3）

投与中止

- 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。（2.5、5.4）

調製

- 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。（2.6）

剤形・含量

注射用：テデュグルチド5 mg（単回投与用バイアル）及び注射用水0.5 mL（単回投与用プレフィルドシリンジ）。（3）

禁忌

なし。（4）

警告及び使用上の注意

- 新生物の過形成：成人及び小児患者では、治療開始の1年経過後に大腸内視鏡検査を行うことが望ましい。それ以降は5年に1回以上の頻度で大腸内視鏡検査を実施すること。腸に悪性腫瘍が認められた場合、本剤の投与を中止すること。消化器以外に悪性腫瘍を認めた場合、リスク・ベネフィットを考慮して本剤の投与継続を判断すること。（5.1）
- 腸閉塞：腸閉塞又はストーマ閉塞を認めた場合、本剤を休業し、臨床評価及び臨床管理を行うこと。（5.2）
- 胆道及び膵臓疾患：6ヵ月ごとにビリルビン、アルカリホスファターゼ、リパーゼ及びアミラーゼの検査値を確認すること。臨床的に意味のある変化を認めた場合、画像検査等のさらなる評価を行うことが望ましい。また、本剤の投与継続の必要性を再検討すること。（5.3）
- うっ血性心不全等の水分過負荷：水分過負荷を発現した場合、経静脈栄養量を調整し、本剤の投与継続の必要性を再検討すること。（5.4）
- 併用経口剤の吸収促進の可能性：経口剤（ベンゾジアゼピン系薬剤等）を併用する場合は、併用薬による副作用の発現状況をモニタリングすること。併用薬の投与量の減量が必要な場合がある。（5.5、7.1）

副作用

主な副作用（≥10%）：腹痛、悪心、上気道感染、腹部膨満、注射部位反応、嘔吐、水分過負荷及び過敏症。（6.1）

副作用の疑いに関する報告は、Shire-NPS Pharmaceuticals, Inc. (1-800-828-2088) 又はFDA (1-800-FDA-1088) 若しくはwww.fda.gov/medwatchに連絡すること。

特別な患者集団における使用

授乳婦：本剤投与中の授乳は推奨されない。（8.2）

患者への説明及び患者用ガイド（Medication Guide）については17項を参照すること。

改訂：2021年1月

添付文書全文：目次*

- 1 効能・効果
- 2 用法・用量
 - 2.1 投与に関する重要事項
 - 2.2 成人及び1歳以上の小児患者における推奨用法・用量
 - 2.3 腎機能障害患者における用量調節
 - 2.4 安全性モニタリング
 - 2.5 投与中止
 - 2.6 調製に関する指示事項
- 3 剤形・含量
- 4 禁忌
- 5 警告及び使用上の注意
 - 5.1 新生物の過形成
 - 5.2 腸閉塞
 - 5.3 胆道及び膵臓疾患
 - 5.4 体液平衡失調及び水分過負荷
 - 5.5 併用経口剤の吸収促進
- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験での使用経験
 - 6.2 免疫原性
- 7 薬物相互作用
 - 7.1 経口剤の吸収促進の可能性

- 8 特別な患者集団における使用
 - 8.1 妊婦
 - 8.2 授乳婦
 - 8.4 小児への使用
 - 8.5 高齢者への使用
 - 8.6 腎機能障害
 - 8.7 肝機能障害
- 10 過量投与
- 11 性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性試験
 - 13.1 がん原性、変異原性、生殖発生毒性
- 14 臨床試験
 - 14.1 成人 SBS 患者を対象とした試験
 - 14.2 小児 SBS 患者を対象とした試験
- 16 包装／保管及び取扱い上の注意
- 17 患者への説明

*添付文書から省略された項は掲載していない。

添付文書全文

1 効能・効果

GATTEX[®]（以下、本剤）は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。

2 用法・用量

2.1 投与に関する重要事項

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10 kg未満の小児患者に対する本剤5 mg製剤の使用は推奨されない。

本剤の投与開始前6ヵ月以内：

- 成人：結腸全体の大腸内視鏡検査を実施しポリープを切除すること〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕。
- 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。〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕。
- 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〔警告及び使用上の注意（5.3）参照〕。

2.2 成人及び1歳以上の小児患者における推奨用法・用量

本剤は皮下投与に限る。静脈内投与又は筋肉内投与しないこと。

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0.05 mg/kgの皮下投与である。

投与を忘れた場合、当日中に可能な限り速やかに投与する。1日に2回の投与は行わないこと。

投与部位は、大腿部、上腕、腹部とし、投与部位は投与ごとに変えること。

2.3 腎機能障害患者における用量調節

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60 mL/min/1.73 m²未満）の成人及び小児患者の場合、推奨用量は1日1回0.025 mg/kgとする〔特別な患者集団における使用（8.6）参照〕。

2.4 安全性モニタリング

成人に対する大腸内視鏡検査のタイミング

本剤投与開始から1年経過後には、経過観察の大腸内視鏡検査（又は画像検査）を行うことが望ましい。ポリープを認めない場合には、それ以降は5年に1回以上の頻度で大腸内視鏡検査を行うこと。ポリープを認めた場合には、最新のポリープ診療に関するガイドラインを遵守することが望ましい〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕。

小児に対する大腸内視鏡検査のタイミング

本剤投与中の小児及び未成年患者は、便潜血検査を1年に1回行うこと。

全ての小児患者に対し、本剤投与開始から1年経過後、それ以降の本剤継続中は5年ごとに、また、新たな又は原因不明の消化管出血を認めた場合には、大腸内視鏡検査／S状結腸内視鏡検査を行うことが望ましい〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕。

生化学的検査

生化学的検査を6ヵ月ごとに行うことが望ましい。臨床的に意味のある上昇がみられた場合には、臨床的必要性に応じてさらなる評価を行うことが望ましい（胆道、肝臓、膵臓の画像検査等）〔警告及び使用上の注意（5.1）、（5.3）参照〕。

2.5 投与中止

本剤の投与中止により、水分・電解質バランスが崩れることがある。本剤の投与を中止する場合には、水分・電解質の状態についてモニタリングすること〔警告及び使用上の注意（5.4）参照〕。

2.6 調製に関する指示事項

- プレフィルドシリンジの防腐剤無添加の無菌注射用水0.5 mLをゆっくりとバイアル内に注入し、本剤を溶解する。溶解により10 mg/mLの無菌注射液となる。
- 本剤及び注射用水の入ったバイアルを約30秒間静置した後、バイアルを掌に挟んで約15秒間静かに転がす。振とうしないこと。
- 混合した注射液が入ったバイアルを約2分間静置する。未溶解の粉末がないかバイアルを確認する。未溶解の粉末が認められた場合には、全て溶解するまでバイアルを再度静かに転がす。振とうしないこと。
- 溶解後の本剤は、無菌、澄明で無色～淡黄色の溶液であり、微粒子を含まない。変色や微粒子が認められた場合は廃棄すること。
- テデュグルチド3.8 mgを含む最大0.38 mLの注射液をバイアルから抜き取って投与することができる。
- 再度回転させても溶解しない場合は、使用しないこと。

調製後の溶液の保管

- 溶解後3時間以内に使用すること。使用しなかった溶液は廃棄すること。
- 注射液を振とうさせたり凍結させたりしないこと。
- 単回使用に限る。

3 剤形・含量

注射用：テデュグルチド5 mgを含む用時溶解の白色凍結乾燥粉末（単回投与用バイアル）及び注射用水0.5 mL（単回投与用プレフィルドシリンジ）。

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 新生物の過形成

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過形成性変化を発現するおそれがある〔臨床薬理 (12.1)、非臨床毒性試験 (13.1) 参照〕。悪性腫瘍のリスクの高い患者では、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると臨床的に判断される場合にのみ投与すること。本剤投与中に消化器（消化管、肝胆道、膵臓）に活動性の悪性腫瘍を認めた場合は、本剤の投与を中止すること。本剤投与中に消化器以外に活動性の悪性腫瘍を認めた場合には、リスク・ベネフィットを考慮して本剤の投与継続を臨床的に判断すること。

結腸直腸ポリープ

臨床試験で結腸直腸ポリープの発現が認められた〔副作用 (6.1) 参照〕。成人では、本剤の投与開始前6ヵ月以内に、結腸全体の大腸内視鏡検査を行い、ポリープを切除すること。本剤投与開始から1年経過後には、経過観察の大腸内視鏡検査（又は画像検査）を行うことが望ましい。それ以降は5年ごとに大腸内視鏡検査を行うこと（必要に応じて回数を増やす）。ポリープを認めた場合には、最新のポリープ診療に関するガイドラインを遵守することが望ましい。結腸直腸がんと診断された場合には、本剤の投与を中止すること。

小児及び未成年患者では、本剤の投与開始前に、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。本剤投与中の小児患者は、便潜血検査を1年に1回行うこと。全ての小児患者に対し、本剤投与開始から1年経過後、それ以降の本剤継続中は5年ごとに、また、新たな又は原因不明の消化管出血を認めた場合には、大腸内視鏡検査／S状結腸内視鏡検査を行うことが望ましい〔用法・用量 (2.1) 参照〕。

小腸新生物

ラット及びマウスのがん原性試験で認められた腫瘍所見に基づき、小腸新生物を臨床的にモニタリングすること〔非臨床毒性試験 (13.1) 参照〕。良性の新生物を認めた場合には、切除すること。小腸がんを認めた場合には、本剤の投与を中止すること。

5.2 腸閉塞

臨床試験〔副作用 (6.1) 参照〕及び製造販売後において、腸閉塞の発現が認められている。腸閉塞又はストーマ閉塞を認めた場合、患者が臨床管理下にある間は本剤を休薬すること。閉塞が解消し、本剤の適応となる場合には、本剤の投与を再開することができる。

5.3 胆道及び膵臓疾患

胆嚢及び胆管疾患

臨床試験〔副作用 (6.1) 参照〕及び製造販売後において、胆嚢炎、胆管炎及び胆石症の発現が認められている。胆嚢／胆管疾患の発現又は悪化をモニタリングするため、本剤投与開始前6ヵ月以内に、また本剤投与中は6ヵ月に1回以上（必要に応じて回数を増やす）、ビリルビン及びアルカリホスファターゼの検査値を確認すること。臨床的に意味のある変化がみられた場合には、胆嚢／胆管の画像検査等のさらなる評価を行うことが望ましい。また、本剤の投与継続の必要性を再検討すること。

膵臓疾患

臨床試験で膵炎の発現が認められている〔副作用 (6.1) 参照〕。膵臓疾患の発現又は悪化をモニタリングするため、本剤投与開始前6ヵ月以内に、また本剤投与中は6ヵ月に1回以上（必要に応じて回数を増やす）、リパーゼ及びアミラーゼの検査値を確認すること。臨床的に意味のある変化がみられた場合には、膵臓の画像検査等のさらなる評価を行うことが望ましい。また、本剤の投与継続の必要性を再検討すること。

5.4 体液平衡失調及び水分過負荷

水分過負荷

臨床試験で水分過負荷及びうつ血性心不全の発現が認められ、本剤による水分吸収の亢進と関連性があると考えられた〔副作用 (6.1) 参照〕。水分過負荷を発現した場合には、経静脈栄養量を調整し、特に心血管疾患を有する患者は本剤投与を再検討すること。本剤投与中に心機能の著しい悪化を認めた場合には、本剤の投与継続の必要性を再検討すること。

水分・電解質平衡失調

本剤の投与中止により、水分・電解質バランスが崩れることがある。本剤の投与を中止する場合には、水分及び電解質の状態についてモニタリングすること〔用法・用量 (2.5) 参照〕。

5.5 併用経口剤の吸収促進

成人のプラセボ対照試験において、ベンゾジアゼピン系薬剤を併用している患者を対象として、認知及び注意障害の発現状況に関する解析を行った。本剤の1日1回0.05 mg/kgにプラゼパムを併用していた1例に、本剤投与開始1週目に昏睡に至る精神状態の急激な悪化が認められ、ICUに入院した。プラゼパムの血中濃度は>300 mcg/Lであった。本剤及びプラゼパムは投与中止し、昏睡は5日後に回復した。

用量調節を必要とする経口剤又は治療域の狭い経口剤を併用する場合、併用薬の吸収が増加するおそれがあるため、併用薬による副作用の発現状況をモニタリングすること。併用薬の投与量の減量が必要な場合がある〔薬物相互作用 (7.1) 参照〕。

6 副作用

以下の重篤な副作用は次の項にも記載されている：

- 新生物の過形成〔警告及び使用上の注意 (5.1) 参照〕
- 腸閉塞〔警告及び使用上の注意 (5.2) 参照〕
- 胆道及び膵臓疾患〔警告及び使用上の注意 (5.3) 参照〕
- 体液平衡失調及び水分過負荷〔警告及び使用上の注意 (5.4) 参照〕

6.1 臨床試験での使用経験

成人

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある臨床試験で認められた副作用発現頻度を、他の臨床試験での副作用発現頻度と直接比較することは適切でなく、実臨床で認められる発現頻度を反映していないことがある。

無作為化、二重盲検、プラセボ対照、24週間投与の2試験（Study 1及びStudy 3）における成人SBS患者136例の副作用発現頻度（本剤群で5%以上かつプラセボ群より発現頻度の高い副作用）を表1に示す。

表 1：成人SBS患者を対象としたプラセボ対照試験における主な副作用*（Study 1及びStudy 3）

副作用	プラセボ (N=59) (%)	本剤0.05 mg/kg/日 (N=77) (%)
腹痛 ¹	22	30
悪心	20	23
上気道感染 ²	12	21
腹部膨満	2	20
注射部位反応 ³	12	13
嘔吐	10	12
水分過負荷 ⁴	7	12
過敏症 ⁵	7	10
鼓脹	7	9
食欲減退	3	7
インフルエンザ ⁶	2	7
皮膚出血 ⁷	2	5
咳嗽	0	5
睡眠障害 ⁸	0	5

* 本剤群で5%以上かつプラセボ群より発現頻度の高い副作用。

1 腹痛、上腹部痛、下腹部痛を含む。

2 上気道感染、上咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、喉頭炎、鼻炎、ウイルス性上気道感染を含む。

3 注射部位血腫、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位変色、注射部位反応、注射部位発疹を含む。

4 水分過負荷、末梢性浮腫、浮腫、全身性浮腫、体液貯留、頸静脈拡張を含む。

5 紅斑、発疹、アレルギー性皮膚炎、そう痒症、斑状皮疹、薬疹、眼瞼浮腫、紅潮を含む。

6 インフルエンザ、インフルエンザ様疾患を含む。

7 血腫、腹壁血腫、処置後血腫、臍血腫、血性水疱を含む。

8 不眠症（3例）及び過眠症（1例）を含む。

ストーマを有する患者における副作用

プラセボ対照試験（Study 1及びStudy 3）においてストーマを有する患者53例のうち、消化管ストーマ合併症の発現頻度は、本剤0.05 mg/kg/日群42%（13/31例）及びプラセボ群14%（3/22例）であった。

1～17歳未満の小児患者

24週間投与及び12週間投与の2試験において、1～17歳未満の小児患者41例が本剤0.05 mg/kg/日の投与を受けた〔特別な患者集団における使用（8.4）、臨床試験（14.2）参照〕。全体として、本剤の安全性プロファイルは成人と同様であった。41週間（平均値）曝露の長期継続投与試験において、安全性上の新たな問題点は認められなかった。

まれにみられる副作用

注目すべき副作用

悪性腫瘍

成人SBS患者を対象とした臨床試験において、3例（全て男性）が悪性腫瘍と診断された。Study 2において本剤0.05 mg/kg/日の投与を受けていた。本剤の投与20年前にホジキン病治療目的による腹部放射線療法の治療歴、及びCT画像により肝病変を認めていた1例は、本剤投与11ヵ月後に原発不明転移性腺癌と診断された。2例は長い喫煙歴があり、本剤投与のそれぞれ12ヵ月後及び3ヵ月後に肺癌（扁平上皮及び非小細胞）と診断された〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕。

腸ポリープ

成人SBS患者を対象とした臨床試験において、14例が試験開始後に消化管ポリープと診断された。プラセボ対照試験において、プラセボ群の1/59例（2%）及び本剤0.05 mg/kg/日群の1/109例（1%）が腸ポリープと診断された（3ヵ月後に炎症性ストーマ、及び5ヵ月後にS状結腸の過形成）。残りの12例は継続投与試験で発現し、2例に大腸絨毛腺腫〔本剤0.1 mg/kg/日（推奨用量の倍量）群で6ヵ月時点、及び0.05 mg/kg/日群で7ヵ月時点〕、2例に過形成性ポリープ（本剤0.1 mg/kg/日群で6ヵ月時点、及び0.05 mg/kg/日群で24ヵ月時点）、4例に結腸直腸管状腺腫（本剤0.05 mg/kg/日群で24～29ヵ月時点）、1例に鋸歯状腺腫（本剤0.05 mg/kg/日群で24ヵ月時点）、1例に大腸ポリープ（生検未実施、本剤0.05 mg/kg/日群で24ヵ月時点）、1例に直腸炎症性ポリープ（本剤0.05 mg/kg/日群で10ヵ月時点）、及び1例にわずかな十二指腸ポリープ（本剤0.05 mg/kg/日群で3ヵ月時点）がみられた〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕。

小児の臨床試験（最長69週間投与）では、1例に盲腸ポリープ（生検未実施、複数回の大腸内視鏡検査では確認されず）がみられた。

胃腸閉塞

成人SBS患者の臨床試験では、12例に1回以上の腸閉塞／狭窄が発現し、内訳はプラセボ対照試験で6例、継続投与試験で6例であった。プラセボ対照試験の6例は全て本剤群であり、本剤0.05 mg/kg/日群で3/77例（4%）、本剤0.1 mg/kg/日（推奨用量の倍量）群で3/32例（9%）であった。プラセボ群での発現はみられなかった。1日～6ヵ月の間に発現した。成人の継続投与試験では、6例（全て本剤0.05 mg/kg/日群）が新たに腸閉塞／狭窄と診断された（6日～19ヵ月の間に発現）。プラセボ対照試験の6例のうち、2例は継続投与試験で閉塞再発がみられた。継続投与試験で腸閉塞／狭窄を発現した全8例のうち、2例が内視鏡的拡張術を、1例が外科的介入を必要とした〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕。

小児の臨床試験（最長69週間投与）では、1例に閉塞による重篤な副作用が認められた。デデュグルチドの投与中断により処置なく回復し、投与再開後の再発はみられなかった。

胆嚢及び胆管並びに膵臓疾患

胆嚢及び胆管疾患に関して、成人SBS患者のプラセボ対照試験において、3例が胆嚢炎と診断された（本剤0.05 mg/kg/日群。全例に胆嚢疾患の既往歴あり）。プラセボ群ではみられなかった。この3例のうち1例は胆嚢穿孔を発現し、翌日胆嚢摘出術を受けた。残りの2例は後日、待機的胆嚢摘出術を受けた。成人の継続投与試験では、4例に急性胆嚢炎、3例に新たな胆石症、1例に胆管ステントの閉塞に続発する胆汁うっ滞が発現した。膵臓疾患に関しては、成人のプラセボ対照試験において、1例（本

剤0.05 mg/kg/日群）が投与4ヵ月後に腓胝性嚢胞と診断された。成人の継続投与試験では、1例が慢性膵炎、1例が急性膵炎と診断された〔警告及び使用上の注意（5.3）参照〕。

水分過負荷

成人のプラセボ対照試験において、プラセボ群の2/59例（3%）及び本剤群の8/77例（10%）に末梢性浮腫が、本剤群の1/77例（1%）に水分過負荷がみられた。プラセボ群に水分過負荷はみられなかった。本剤群の2例（3%）にうつ血性心不全がみられ、うち1例は重篤、1例は非重篤な副作用と判断された。重篤な副作用と判断された患者は6ヵ月時点で発現し、それまでに診断されていなかった甲状腺機能低下症及び／又は心機能障害とおそらく関連ありと判断された〔警告及び使用上の注意（5.4）参照〕。

まれにみられるその他の副作用

本剤投与患者の5%未満にみられている：

胃腸障害：結腸狭窄、膵管狭窄、小腸狭窄

呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難

6.2 免疫原性

全てのペプチドと同様、免疫原性の可能性を有する。抗体形成の検出は、測定感度と特異度への依存度が高く、測定での抗体（中和抗体を含む）陽性の発現率は測定法、検体の取り扱い、検体採取時期、併用薬、原疾患等の様々な要因の影響を受けることがある。これらの理由により、以下の試験におけるテデュグルチドに対する抗体発現率を他の試験又は他の製品での抗体発現率と比較すると誤解を招くおそれがある。

成人

成人SBSを対象とした2つの試験（6ヵ月の無作為化プラセボ対照試験及びそれに続く24ヵ月の非盲検試験）の統合データに基づき、本剤0.05 mg/kg/日の皮下投与を受けた患者において抗テデュグルチド抗体の発現率は、Month 3時点で3%（2/60例）、Month 6時点で17%（13/77例）、Month 12時点で24%（16/67例）、Month 24時点で33%（11/33例）、Month 30時点で48%（14/29例）であった。抗テデュグルチド抗体を有し交差反応性試験を受けた6例のうち、5例（83%）で抗テデュグルチド抗体が天然型グルカゴン様ペプチド（GLP-2）に対する交差反応を示した。両試験において、合計36例が中和抗体検査を受け、1例が継続投与試験においてMonth 24時点で境界陽性の中和抗体反応を示した。抗体形成と本剤の臨床的意義のある安全性所見、有効性の低下又は薬物動態の変化との関連性は示唆されていない。

1～17歳未満の小児患者

本剤0.05 mg/kgを1日1回、24週間皮下投与した小児患者において、Month 6時点での抗テデュグルチド抗体発現率は19%（5/26例）で、成人患者の抗体発現率（17%）と同様であった。Month 6時点でテデュグルチドに対する抗体を発現した5例のうち、2例が中和抗体を有していた。ただし、投与期間が長いMonth 12時点での抗テデュグルチド抗体発現率は、小児では54%（14/26例）であり成人（24%）と比較し高かった。Month 12時点でテデュグルチドに対する抗体を発現した14例の小児患者のうち、1例が中和抗体を有していた。

抗テデュグルチド抗体を発現した少数の小児患者において、有害事象、有効性の欠如との関連性は示唆されていない。

7 薬物相互作用

7.1 経口剤の吸収促進の可能性

本剤の薬力学的作用に基づき、併用経口剤の吸収が増加するおそれがある。成人の臨床試験で本剤とベンゾジアゼピン系薬剤を併用していた患者に精神状態の悪化が認められている〔警告及び使用上の注意（5.5）参照〕。

用量調節を必要とする経口剤又は治療域の狭い経口剤を併用する場合は、併用薬による副作用の発現状況をモニタリングすること。併用薬の投与量の減量が必要な場合がある。

8 特別な患者集団における使用

8.1 妊婦

リスクの概要

妊婦への本剤投与の症例報告から得られたデータによると、主要な先天性欠損、流産、又は母体若しくは胎児への有害な影響と薬物との関連性は特定されていない。短腸症候群を有する妊婦は栄養障害のリスクがあり、栄養障害と母体及び胎児への有害な影響は関連性がある（「臨床的検討事項」参照）。動物での生殖発生毒性試験では、器官形成期の妊娠ラット及びウサギにそれぞれテデュグルチドを臨床推奨用量での臨床曝露量（AUCに基づく）の最高686倍及び657倍の曝露量で皮下投与したところ、胚／胎児発生への影響はみられなかった（「データ」参照）。

適応患者集団における主要な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは不明である。全ての妊娠は先天性欠損、死産又は他の有害な転帰の背景リスクを有している。米国の一般集団において、臨床的に認められた妊娠における主要な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは、それぞれ2%～4%及び15%～20%である。

臨床的検討事項

疾患に関連した母体、胚／胎児へのリスク

短腸症候群を有する妊婦は栄養障害のリスクがあり、妊婦の重度の栄養障害は早産、低出生体重、子宮内胎児発育不全、先天性奇形、周産期死亡と関連性がある。

データ

動物データ

生殖発生毒性試験は、器官形成期の妊娠ラットへのテデュグルチド最大1日2回25 mg/kg（50 mg/kg/日）〔臨床推奨用量0.05 mg/kg/日での臨床曝露量の約686倍（AUCに基づく）〕の皮下投与、及び器官形成期の妊娠ウサギへの最大1日2回25 mg/kg（50 mg/kg/日）〔臨床推奨用量0.05 mg/kg/日での臨床曝露量の約657倍（AUCに基づく）〕の皮下投与により実施した。その結果、テデュグルチドによる生殖能及び胎児への有害な影響は認められなかった。ラットでの出生前及び出生後の発生試験（妊娠7日から授乳20日）では、テデュグルチド最大1日2回25 mg/kg（50 mg/kg/日）〔臨床推奨用量0.05 mg/kg/日での臨床曝露量の約343倍（AUCに基づく）〕の投与により、出生前及び出生後の発生

に有意な悪影響は認められなかった。

8.2 授乳婦

リスクの概要

本剤の乳汁中への移行、授乳による本剤の乳児への影響、又は乳汁の分泌に対する本剤の影響に関する情報は無い。テデュグルチドは授乳中のラットの乳汁に移行する（「データ」参照）。テデュグルチドの授乳中の乳児への全身曝露は低いと考えられる。ただし、哺乳児に対し腫瘍形成を含む重篤な副作用のおそれがあるため〔非臨床毒性試験（13.1）参照〕、本剤投与中の授乳は推奨されないことを患者に説明すること。

データ

ラット乳汁移行試験では、出産12日後の授乳中の雌ラットにテデュグルチド25 mg/kg〔臨床推奨用量0.05 mg/kg/日の81倍（体表面積に基づく）〕の単回皮下投与をしたところ、乳汁中に移行したテデュグルチドの最高濃度は、投与1.5時間後及び4時間後で、それぞれ血漿中濃度の0.9%及び2.9%であった。

8.4 小児への使用

1歳未満の小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

1～17歳未満の経静脈栄養を必要とする小児患者におけるSBS治療として、本剤の安全性及び有効性は確立されている。この対象患者への本剤投与は、成人を対象とした適切な対照をおきよく管理された試験、並びに1～17歳未満の小児患者を対象とした有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的データにより裏付けられている〔用法・用量（2）、副作用（6.1）、臨床薬理（12.3）、臨床試験（14.2）参照〕。このデータは、投与期間が24週間（Study 5）及び12週間（NCT01952080）の2試験から得られており、幼児1例（1歳以上2歳未満）、児童37例（2歳以上12歳未満）及び青少年3例（12歳以上17歳未満）の合計41例が本剤を投与された。

これらの2試験及びこれらに続く継続投与試験（Study 6及びNCT02949362）では、小児患者29例が最長94週間、前向きに本剤を投与された〔臨床試験（14.2）参照〕。小児患者における副作用発現状況は成人と同様であった〔副作用（6.1）参照〕。

幼若動物での毒性試験データ

幼若動物を用いた毒性試験では、幼若ミニブタに生後7日から90日間にわたり、テデュグルチドを1日2回0.5、2.5及び12.5 mg/kg（1、5及び25 mg/kg/日）の用量で皮下投与した。これらの用量での曝露量（AUC）は、それぞれ、臨床推奨用量0.05 mg/kg/日での1歳から11歳の小児の臨床曝露量の12倍、25倍及び170倍以上で、12歳から17歳の小児の臨床曝露量の10倍、21倍、141倍以上であった。

幼若ミニブタでは、テデュグルチドの皮下投与により、腸栄養作用、胆嚢粘膜過形成、胆管粘膜過形成及び注射部位反応を示し、成熟動物でみられたものと同様であった。

8.5 高齢者への使用

臨床試験において本剤の推奨用量0.05 mg/kg/日の投与を受けたSBS患者134例のうち、19例は65歳以上で、うち5例は75歳以上であった。これらの患者と非高齢患者との間で安全性、有効性に関して全体的な違いはみられず、また、報告されている他の臨床経験においても、高齢患者と非高齢患者との

間で治療に対する反応の違いは認められていないものの、感受性の高い高齢者がいることも否定できない〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。

8.6 腎機能障害

中等度から重度の腎機能障害又は末期腎不全（ESRD）（クレアチニンクリアランス<60 mL/min）の成人被験者では、腎機能障害の程度に相関しテデュグルチドの曝露量が増加した〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。eGFRが60 mL/min/1.73 m²未満の小児及び成人患者では、本剤の投与量を半量にすること〔用法・用量 (2.3) 参照〕。

8.7 肝機能障害

重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類でグレードC）を対象とした臨床試験は実施していない。軽度若しくは中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類でグレードA及びB）に対する用量調節は推奨されない〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。

10 過量投与

臨床開発プログラムでの本剤の最高用量は、80 mg/日の8日間投与であった。未知の全身性副作用はみられなかった。過量投与が行われた場合には、医師による慎重なモニタリングを行うこと。

11 性状

本剤（テデュグルチド）の有効成分はテデュグルチドであり、組換えDNA技術によって改変した大腸菌株を用いて製造される、33個のアミノ酸残基からなるグルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）アナログである。テデュグルチドの化学組成は、L-ヒスチジル-L-グリシル-L-アスパルチル-L-グリシル-L-セリル-L-フェニルアラニル-L-セリル-L-アスパルチル-L-グルタミル-L-メチオニル-L-アスパラギニル-L-スレオニル-L-イソロイシル-L-ロイシル-L-アスパルチル-L-アスパラギニル-L-ロイシル-L-アラニル-L-アラニル-L-アルギニル-L-アスパルチル-L-フェニルアラニル-L-イソロイシル-L-アスパラギニル-L-トリプトファン-L-ロイシル-L-イソロイシル-L-グルタミル-L-スレオニル-L-リシル-L-イソロイシル-L-スレオニル-L-アスパラギン酸である。構造式は次のとおりである。

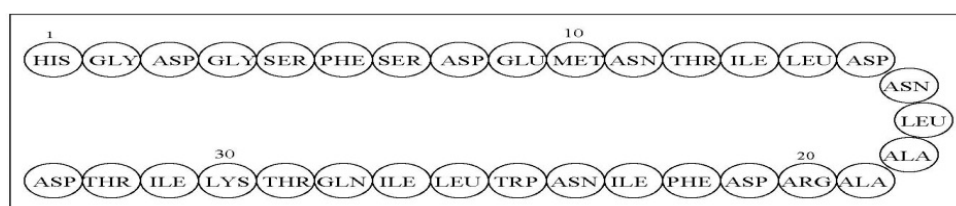


図1：テデュグルチドの構造式

テデュグルチドの分子量は3752ダルトンである。原薬テデュグルチドは、澄明で無色～淡黄色の液体である。

本剤は単回投与用の1バイアル中にテデュグルチド5 mgを含有する白色凍結乾燥粉末であり、溶解後に皮下投与する。また、有効成分（テデュグルチド）のほか、添加剤としてリン酸水素二ナトリウム七水和物3.434 mg、L-ヒスチジン3.88 mg、マンニトール15 mg及びリン酸二水素ナトリウム一水和物0.644 mgを含有する。保存剤は含まない。

投与時に、単回投与用プレフィルドシリンジで供する無菌注射用水0.5 mLで凍結乾燥粉末を溶解す

る。溶解により10 mg/mLの無菌注射液となる。皮下注用注射液として最大0.38 mL（テデュグルチドとして3.8 mg）をバイアルから抜き取ることができる。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

テデュグルチドは、遠位腸管のL細胞から分泌される天然型ヒトグルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）アナログである。GLP-2は、腸及び門脈の血流量を増加させ、胃酸分泌を抑制することが知られている。テデュグルチドは、腸内分泌細胞、上皮下筋線維芽細胞並びに粘膜下及び筋層間神経叢の腸ニューロンに存在するグルカゴン様ペプチド-2受容体に結合する。受容体の活性化により、インスリン様増殖因子（IGF）-1、一酸化窒素、ケラチノサイト増殖因子（KGF）等の複数のメディエーターが局所的に放出される。

12.2 薬力学

腸吸収

成人SBS患者17例（各用量2～3例）を対象とした21日間の非盲検、多施設共同、用量検討試験において、本剤を1日1回0.03、0.1、0.15 mg/kg（推奨用量の0.6～3倍の用量）投与し、本剤による腸吸収の改善効果を確認した。1日1回0.03 mg/kgを除く全ての皮下投与（腹部）により、消化液（湿重量）吸収は約750～1000 mL/日増大し、腸粘膜の絨毛高及び陰窩の深度は増加した。

心臓電気生理学

本剤を推奨用量の5倍量投与したところ、臨床的に意義のあるQT間隔延長は認められなかった。

12.3 薬物動態

吸収

健康被験者に本剤を皮下投与したところ、絶対的バイオアベイラビリティは88%であり、投与3～5時間後に最高濃度に達した。SBS患者にテデュグルチド0.05 mg/kgを皮下投与したところ、最高濃度（ C_{max} ）の中央値は36 ng/mLであり、濃度-時間曲線下面積（ AUC_{0-24} ）の中央値は0.15 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。反復皮下投与によるテデュグルチドの蓄積性は認められなかった。

テデュグルチドの C_{max} 及び AUC は0.05～0.4 mg/kgの範囲（本剤の推奨用量の8倍まで）で用量比例性が認められた。

分布

健康被験者では、テデュグルチドの分布容積は血液量と同程度（103 mL/kg）であった。

消失

代謝

ヒトにおけるテデュグルチドの代謝経路は検討されていない。ただし、テデュグルチドは内因性GLP-2の異化作用と同様、異化作用の過程で小さなペプチド断片やアミノ酸に分解されると考えられる。

排泄

健康被験者では、テデュグルチドの血漿クリアランスは約123 mL/hr/kgであり、これはGFRと同程度であることから、テデュグルチドは主として腎臓を介して消失することが示唆された。テデュグルチドの消失半減期 ($t_{1/2}$) の平均値は、健康被験者で約2時間、SBS患者で約1.3時間であった。

特別な集団における使用

高齢患者

65歳未満の健康被験者と65歳以上の健康被験者との間で違いは認められなかった。75歳以上の投与経験は限られている。

小児患者

母集団薬物動態モデリングの結果、皮下投与後のテデュグルチドの定常状態における C_{max} は年齢層にかかわらず同程度であった（表2参照）。しかし、成人と比較して1～17歳の小児患者のAUCは低く、年齢とともに増加した。

表 2：本剤0.05 mg/kg皮下投与後のテデュグルチドの薬物動態パラメータ（年齢層別）

年齢	パラメータ (平均値 ± 標準偏差)			
	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	AUC _{ss} (ng•h/mL)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
12～17歳 (n=3)	29.7 ± 8.4	154 ± 17.6	13.0 ± 2.3	1.0 ± 0.01
1～11歳 (n=37)	33.5 ± 11.5	128 ± 56.7	7.45 ± 2.1	0.7 ± 0.2

性差

臨床的に意義のある性差は認められなかった。

腎機能障害患者

中等度から重度の腎機能障害又は末期腎不全（ESRD）（クレアチニンクリアランス<60 mL/min）の成人被験者に本剤10 mgを単回皮下投与したところ、テデュグルチドの C_{max} 及びAUC_{0-inf}は腎機能障害の程度に相関し増加した。テデュグルチドの曝露は、健康被験者と比較して、中等度若しくは重度の腎機能障害及びESRDを有する被験者において、 C_{max} はそれぞれ1.6、1.4及び2.1倍並びにAUC_{0-inf}は1.5、1.7及び2.6倍に上昇した〔用法・用量（2.3）、特別な患者集団における使用（8.6）参照〕。

肝機能障害患者

中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類でグレードB）の被験者に本剤20 mgを単回皮下投与したところ、背景を揃えた健康な対照被験者と比較して、テデュグルチドの C_{max} 及びAUCが約10%～15%低下した。これは臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。重度の肝機能障害（Child-Pugh分類でグレードC）を有する被験者に対する本剤の検討はしていない。

薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験は実施されていない。In vitro試験とin vivoの関連性は不明であるが、in vitro試験ではシトクロムP450酵素系の阻害や誘導はみられていない。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、生殖発生毒性

ラット及びマウスを用いた2年間皮下投与ががん原性試験により本剤の発がん性を評価した。Wistar Hanラットに3、10及び35 mg/kg/日〔臨床推奨用量0.05 mg/kg/日での曝露量（AUC）に対してそれぞれ約15、41及び199倍の曝露量に達する用量〕を2年間皮下投与したがん原性試験では、テデュグルチドの投与により雄ラットの胆管及び空腸腺腫の発現率が統計学的に有意に増加した。CrI:CD1（ICR）マウスに1、3.5及び12.5 mg/kg/日〔臨床推奨用量0.05 mg/kg/日での曝露量（AUC）に対してそれぞれ約32、66及び244倍の曝露量に達する用量〕を2年間皮下投与したがん原性試験では、テデュグルチドの投与により胆嚢乳頭状腺腫の発現率が有意に増加した。12.5 mg/kg/日の高用量では雄マウスに空腸腺癌が認められた。

復帰突然変異試験（Ames試験）、チャイニーズハムスター卵巣細胞での染色体異常試験及び*in vivo*マウス小核試験において、テデュグルチドは陰性であった。

雌雄ラットにテデュグルチド1日2回25 mg/kg（50 mg/kg/日）〔臨床推奨用量0.05 mg/kg/日での臨床曝露量に対して202倍以上（AUCに基づく）〕までの用量を皮下投与したところ、生殖能への有害な影響はみられなかった。

14 臨床試験

14.1 成人SBS患者を対象とした試験

Study 1（プラセボ対照試験）及びStudy 2（Study 1の非盲検継続投与試験）

Study 1（CL0600-020試験、NCT00798967）

経静脈栄養／補液（PN/I.V.）を必要とし、12ヵ月以上にわたりPNを週3回以上必要とする成人SBS患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、国際共同、多施設共同試験

（Study 1）において本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価した。無作為化前の最長8週間、患者のPN/I.V.量を最適化した。最適化後の4～8週間を安定化期間とした。その後、患者を無作為化し、プラセボ群（n=43）又は本剤0.05 mg/kg/日群（n=43）に割り付けた（1：1）。治験薬は24週間にわたり1日1回皮下投与した。PN/I.V.量の調整（最大30%の減少）及び臨床評価を2、4、8、12、20及び24週に行った。

有効性の主要評価項目は治療反応とし、Week 20及びWeek 24時点でのいずれにおいても週間PN/I.V.量がベースライン（無作為化の直前）から20%以上の減少（奏効）を達成した患者をレスポnderと定義した。

患者の平均年齢は50歳であった。登録前のPN/I.V.の平均必要期間は6年（範囲：1～26年）であった。SBSに至った腸管切除の主な理由は、血管疾患（34%、29/85例）、クローン病（21%、18/85例）及び「その他」（21%、18/85例）であった。ストーマを有する患者は45%（38/85例）であり、主な部位は空腸／回腸瘻造設（82%、31/38例）であった。残存小腸の平均長は77.3±64.4 cm（範囲：5～343 cm）であった。結腸連続性を有さない患者は44%（37/85例）であった。ベースライン時の1週間あたりの平均PN/I.V.施行日数（±SD）は5.73±1.59日であった。

本試験のintent-to-treat集団（無作為化された全ての患者と定義）を対象とした各群のレスポnder割合を比較した。レスポnder割合は本剤群63%（27/43例）に対し、プラセボ群30%（13/43例）であ

った ($p = 0.002$)。

Week 24時点での週間PN/I.V.量の平均減少量は、本剤群4.4 L（治療前のベースライン12.9 L）に対し、プラセボ群2.3 L（治療前のベースライン13.2 L）であった ($p < 0.001$)。

PN/I.V.量の1日相当量以上の減少が認められたのは、本剤群21例（54%）に対し、プラセボ群9例（23%）であった。

来院ごとの週間PN/I.V.量のベースラインからの平均変化量を図2に示す。

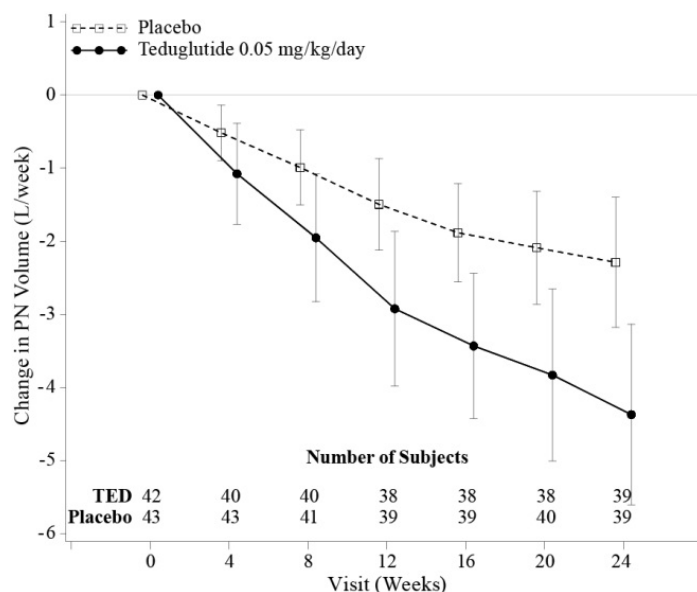


表 2 : PN/I.V.量 (L/週) の変化量 ($\pm 95\%$ CI)

Study 2 (CL0600-021 試験、NCT00930644)

Study 2はStudy 1の2年間の非盲検継続投与試験であり、88例が本剤0.05 mg/kg/日の投与を受けた。Study 1を完了した患者の97%（76/78例）がStudy 2への移行を希望した（本剤群37例、プラセボ群39例）。Study 1において最適化及び安定化されたものの、登録期間満了のため無作為化されなかった12例が追加でStudy 2に登録された。

30ヵ月の曝露状況

30例が合計30ヵ月の本剤投与を完了した（Study 1及びStudy 2の通算）。そのうち、28例（93%）が経静脈栄養サポート（PS）量の20%以上の減少が認められたレスポナーであった。Study 1のレスポナーで、本剤による2年間の継続治療を完了した患者の96%（21/22例）で奏効の持続が認められた。PN/I.V.量の平均減少量 ($n=30$) は7.55 L/週（ベースラインから66%の減少）であった。本剤投与30ヵ月の間に10例がPN/I.V.から離脱し、PN/I.V.離脱後もが本剤投与を継続した。当該10例は過去1.2～15.5年間にわたりPN/I.V.に依存しており、本剤投与前は3.5～13.4 L/週のPN/I.V.を必要としていた。試験終了時点において、試験を完了した30例のうち、21例（70%）、18例（60%）及び18例（60%）に、週間PN/I.V.施行日数のそれぞれ1、2及び3日の減少が認められた。

24ヵ月の曝露状況

Study 2に移行したStudy 1のプラセボ群39例のうち、29例が24ヵ月の本剤投与を受けた。PN/I.V.量の

減少（平均値）はStudy 2の開始時点から3.11 L/週（先行試験終了時からさらに28.3%の減少）であった。試験を完了した29例のうち16例（55%）にPS量の20%以上の減少が認められた。試験終了時点において、14例（48%）、7例（24%）及び5例（17%）に、週間PN/I.V.施行日数のそれぞれ1、2及び3日の減少が認められた。本剤により2例がPSから離脱した。Study 2から参加した12例のうち、6例が24ヵ月の本剤投与を完了し、同様の効果がみられた。6例中1例はPN/I.V.から離脱した。

Study 3（プラセボ対照試験）及びStudy 4（Study 3の盲検非対照継続投与試験）

Study 3（CL0600-004試験、NCT00081458）

Study 3は、12ヵ月以上にわたり経静脈栄養／補液（PN/I.V.）を週3回以上必要とする成人SBS患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、三群並行群間、国際共同試験であった。Study 1と同様、最適化及び安定化を行った後、無作為化し、本剤0.05 mg/kg/日（n=35）、本剤0.1 mg/kg/日（推奨用量の2倍）（n=33）又はプラセボ（n=16）のいずれかを24週間投与した。本剤0.1 mg/kg/日は推奨用量ではない〔用法・用量（2.2）参照〕。当該試験のintent-to-treat集団（無作為化され1回以上の投与を受けた全ての患者と定義）を対象として群間比較した。0.1 mg/kg/日群は1例が未投与であり、全ての解析において32例を対象とした。有効性の主要評価項目はグレード化した奏効スコアであり、高用量群に対して統計学的有意差は認められなかった。しかし、PN/I.V.量の減少を奏効（ベースラインからWeek 20及び24までのPN/I.V.量20%以上の減少と定義）で評価したところ、プラセボ群6%に対して本剤0.05 mg/kg/日群は46%が奏効を達成した。Week 24時点におけるPN/I.V.の減少量はプラセボ群では0.9 L/週に対し、本剤両群では2.5 L/週であった。本剤0.05 mg/kg/日群の2例がWeek 24までにPSから離脱した。

Study 4（CL0600-005試験、NCT00172185）

Study 4は、Study 3の盲検、非対照継続投与試験であり、65例がさらに最長28週間の本剤投与を受けた。Study 4に移行したStudy 3のレスポnderのうち、75%が1年間の治療後においても奏効を維持していた。本剤0.05 mg/kg/日群では、68%（17/25例）においてPN/I.V.量の20%以上の減少が認められた。本剤の投与1年後の1週間あたりのPN/I.V.の平均減少量は4.9 L/週（ベースラインから52%の減少）であった。Study 3においてPSから完全離脱した患者は、Study 4においても離脱を継続していた。Study 4では、PSから離脱した患者がさらに1例に認められた。

14.2 小児SBS患者を対象とした試験

Study 5（TED-C14-006試験、NCT02682381）

Study 5は、PSを必要とする1～17歳までの小児SBS患者59例を対象とした24週間の多施設共同試験であった。患者が本剤投与又は標準治療（SOC）のいずれかを選択した。本剤投与を選択した患者は二重盲検法により0.025 mg/kg/日（n=24）又は0.05 mg/kg/日（n=26）に無作為化された。9例がSOC群に割り付けられた。本剤群への無作為化割り付けでは、年齢により層別化した。

0.05 mg/kg群のベースライン時の平均年齢は6歳であった。SBSに至った腸管切除の主な理由は、腹壁破裂（54%、14/26例）、中腸軸捻転（23%、6/26例）、壊死性腸炎（12%、3/26例）であった。ストーマを有する患者は19%（5/26例）であり、主な部位は空腸瘻造設（80%、4/5例）であった。残存小腸の平均長は47（±28）cm（範囲：9～120 cm）であった。残存結腸を有する25例のうち、22例に連続性があった。ベースライン時の平均PS量は60（±29）mL/kg/日（範囲：24～133 mL/kg/日）〔8（±4）L/週（範囲：3～19 L/週）〕であり、1週間あたりの平均PS施行時間は、7（±1）日/週（範囲：5～7日/

週) かつ11 (±3) 時間/日 (範囲: 7~20 時間/日) であった。

本剤の推奨用量である1日1回0.05 mg/kg (皮下投与) の結果を表3に示す。

表 3 : Week 24時点における有効性評価*の要約 (Study 5、本剤0.05 mg/kg/日、N = 26例)

有効性評価項目	結果
PS量の20%以上の減少、n/N (%)	18/26 (69%)
経腸の自律性獲得、n/N (%)	3/26 (12%)
PS量の減少 (≥1 日/週)、n/N (%)	10/26 (38%)
ベースラインからのPS量の変化 (mL/kg/日)、 平均値 (SD) 及び [平均% (SD)]	-23 (18) mL/kg/日 [-42% (29%)]

*患者日誌に基づく結果 (ITT集団)

Study 6 (SHP633-304試験、NCT02954458)

Study 6は、Study 5を完了した小児患者を対象とした前向き、非盲検の長期継続投与試験であった。本試験では、先行試験での本剤投与中止後に悪化又は改善が止まった場合は、新たに本剤0.05 mg/kgを1日1回皮下投与することとした。Study 5で初回の奏効を示し、Study 6に移行した15例のうち、13例 (87%) が本剤投与を再開した。Study 6の最初の24週間の投与期間終了時点での有効性結果 (投与期間合計の平均値は40週間) は、Study 5のWeek 24時点で認められた結果と同様であった。Study 5の0.05 mg/kg群の1例がStudy 6の追跡調査期間中に新たに経腸の自律性を獲得した。

16 包装/保管及び取扱い上の注意

本剤 (テデュグルチド) は、単回投与用の無菌バイアル中にテデュグルチド5 mgを含有する用時溶解用の白色凍結乾燥粉末に、単回投与用のプレフィルドシリンジの無菌注射用水0.5 mLを添付して供する。1バイアルキット又は30バイアルキットで供給する。

1バイアルキットはすぐに使用可能な構成である。

本剤5 mg の1バイアルキット [GATTEX 5 mg One-vial Kit (NDC 68875-0103-1)] :

- 1バイアルのテデュグルチド5 mg単回投与用バイアル (NDC 68875-0101-1)
- 1本の溶解用無菌注射用水 (USP) 0.5 mLを含む単回使用プレフィルドシリンジ、1本のシリンジ装着用針 (22G × 1½インチ)
- 1本の投与用注射針 (26G × 5/8インチ) 付き無菌単回使用1 mLシリンジ
- 4個のアルコール消毒綿

1バイアルキットの保管及び取扱い

調剤前: 本剤5 mgの1バイアルキットは、2°C~8°C (36°F~46°F) で冷蔵保存する。凍結しないこと。表示の有効期限を過ぎた場合、使用しないこと。

また、本剤は30バイアル入り包装品も供給しており、調剤薬剤師がバイアル入り紙箱から30バイアルが入ったトレイを付属提供品入り紙箱に移し、30バイアルキットとして提供することもある。

バイアル入り紙箱 [GATTEX 5 mg Carton of Drug Vials (NDC 68875-0101-2)] :

- 30バイアルの本剤5 mg単回投与用バイアル [GATTEX 5 mg (NDC 68875-0101-1)]

- 付属提供品入り紙箱 [*Carton of Ancillary Supplies*]

- 30本の溶解液 [無菌注射用水 (USP) 0.5 mL] を含む単回使用プレフィルドシリンジ
- 30本の溶解用シリンジ装着用針 (22G × 1½インチ)
- 30本の投与用注射針 (26G × 5/8インチ) 付き無菌単回使用1 mLシリンジ
- 60個のアルコール消毒綿

30バイアルキットは最終的に次のような構成とする：

本剤5 mgの30バイアルキット [*GATTEX 5 mg Strength 30-Vial Kit (NDC 68875-0102-1)*]：

- 30バイアルの本剤5 mg単回投与用バイアル [*GATTEX 5 mg (NDC 68875-0101-1)*]
- 30本の溶解用無菌注射用水 (USP) 0.5 mLを含有する単回使用プレフィルドシリンジ、30本のシリンジ装着用針 (22G × 1½インチ)
- 30本の投与用の注射針 (26G × 5/8インチ) 付きの無菌単回使用1 mLシリンジ
- 60個のアルコール消毒綿

30バイアル入り包装品及び30バイアルキットの保管及び取扱い

調剤前：

- 本剤5 mgバイアルは、2°C～8°C (36°F～46°F) で冷蔵保存すること。凍結しないこと。
- 付属提供品入り紙箱は25°C (77°F) 以下の室温で保管すること。

薬剤師による調剤後：

- 本剤5 mg含有の30バイアルキットは、25°C (77°F) 以下の室温で保管すること。凍結しないこと。90日間以上の使用期限のあるものを調剤すること。

17 患者への説明

FDAにより承認されている患者向け情報（患者用ガイド及び使用説明書）を読むよう患者に指導する。

新生物の過形成

消化管のポリープ／腫瘍の発現をモニタリングするため、本剤投与中は臨床検査及び継続的な大腸内視鏡検査（又は画像検査／便潜血検査等の検査）を受けるよう患者及び介護者に指導すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

腸閉塞

腸閉塞又はストーマ閉塞を示唆する症状がみられた場合は、直ちに医師に連絡するよう患者及び介護者に指導すること [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

胆道及び膵臓疾患

胆嚢及び胆管並びに膵臓疾患の発現又は悪化をモニタリングするため、本剤投与中は臨床検査を定期的に受けるよう患者及び介護者に指導すること。また、胆嚢炎、胆管炎、胆石症又は膵臓疾患を示

唆する症状がみられた場合は、直ちに医師に連絡するよう指導すること〔警告及び使用上の注意 (5.3) 参照〕。

水分過負荷

本剤投与中に水分過負荷又はうっ血性心不全の症状がみられた場合は、直ちに医師に連絡するよう患者及び介護者に指導すること〔警告及び使用上の注意 (5.4) 参照〕。

体液平衡失調

本剤の投与中止による水分・電解質平衡失調のリスクについて患者及び介護者に説明し、電解質平衡失調を示唆する症状がみられた場合は直ちに医師に連絡するよう指導すること〔警告及び使用上の注意 (5.4) 参照〕。

併用経口剤の吸収促進

本剤投与中に用量調節を必要とする経口剤又は治療域の狭い経口剤を併用する場合は、併用薬の吸収が増加するおそれがあるため、服用中の経口剤を報告するよう患者及び介護者に指導すること〔警告及び使用上の注意 (5.5) 参照〕。

授乳婦

本剤投与中の授乳は推奨されないことを女性患者に指導すること〔特別な患者集団における使用 (8.2) 参照〕。

GATTEX®はShire-NPS Pharmaceuticals, Inc.、武田薬品工業株式会社の登録商標である。

©2021 武田薬品工業株式会社。無断複写・複製・転載を禁じる。

特許： <https://www.shire.com/legal-notice/product-patents>参照。

製造販売元：

Shire-NPS Pharmaceuticals, Inc. 300 Shire Way
Lexington, MA 02421 USA

本剤に関する情報：

Shire-NPS Pharmaceuticals, Inc.
300 Shire Way
Lexington, MA 02421 USA
1-800-828-2088
www.GATTEX.com

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revestive 1.25 mg powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial of powder contains 1.25 mg of teduglutide*.

After reconstitution, each vial contains 1.25 mg teduglutide in 0.5 ml of solution, corresponding to a concentration of 2.5 mg/ml.

*A glucagon-like peptide-2 (GLP-2) analogue produced in *Escherichia coli* cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

The powder is white and the solvent is clear and colourless.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Revestive is indicated for the treatment of patients aged 1 year and above with Short Bowel Syndrome (SBS). Patients should be stable following a period of intestinal adaptation after surgery.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under the supervision of a medical professional with experience in the treatment of SBS.

Treatment should not be initiated until it is reasonable to assume that a patient is stable following a period of intestinal adaptation. Optimisation and stabilisation of intravenous fluid and nutrition support should be performed before initiation of treatment.

Clinical assessment by the physician should consider individual treatment objectives and patient preferences. Treatment should be stopped if no overall improvement of the patient condition is achieved. Efficacy and safety in all patients should be closely monitored on an ongoing basis according to clinical treatment guidelines.

Posology

Paediatric population (≥ 1 year)

Treatment should be initiated under the supervision of a medical professional with experience in the treatment of paediatric SBS.

The recommended dose of Revestive in children and adolescents (aged 1 to 17 years) is 0.05 mg/kg body weight once daily. The injection volume per body weight when using the 1.25 mg strength vial is

provided in Table 1 below. For paediatric patients with a body weight >20 kg, the 5 mg strength vial should be used.

If a dose is missed, that dose should be injected as soon as possible on that day. A treatment period of 6 months is recommended after which treatment effect should be evaluated. In children below the age of two years, treatment should be evaluated after 12 weeks. There are no data available in paediatric patients after 6 months (see section 5.1).

Table 1

Body weight	1.25 mg strength Volume to be injected
5-6 kg	0.10 ml
7-8 kg	0.14 ml
9-10 kg	0.18 ml
11-12 kg	0.22 ml
13-14 kg	0.26 ml
15-16 kg	0.30 ml
17-18 kg	0.34 ml
19-20 kg	0.38 ml
>20 kg	Use the 5 mg strength vial

The safety and efficacy of Revestive in children below 1 year of age have not been established. No data are available.

Special populations

Renal impairment

No dose adjustment is necessary for paediatric patients with mild renal impairment. In paediatric patients with moderate and severe renal impairment (creatinine clearance less than 50 ml/min), and end-stage renal disease, the daily dose should be reduced by 50% (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary for paediatric patients with mild and moderate hepatic impairment based on a study conducted in Child-Pugh grade B adult subjects. Revestive has not been studied in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Method of administration

The reconstituted solution should be administered by subcutaneous injection once daily, alternating sites between 1 of the 4 quadrants of the abdomen. In case the injection into the abdomen is hampered by pain, scarring or hardening of the tissue, the thigh can also be used. Revestive should not be administered intravenously or intramuscularly.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1, or trace residues of tetracycline.

Active or suspected malignancy.

Patients with a history of malignancies in the gastrointestinal tract, including the hepatobiliary system and pancreas within the last five years.

4.4 Special warnings and precautions for use

It is strongly recommended that every time Revestive is administered to a patient, the name and lot number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the lot of the product.

Adults

Colo-rectal polyps

A colonoscopy with removal of polyps should be performed at the time of starting treatment with Revestive. Once yearly follow-up colonoscopies (or alternate imaging) are recommended during the first 2 years of Revestive treatment. Subsequent colonoscopies are recommended at a minimum of five year intervals. An individual assessment whether increased frequency of surveillance is necessary should be performed based on the patient characteristics (e.g., age, underlying disease). See also section 5.1. If a polyp is found, adherence to current polyp follow-up guidelines is recommended. In case of malignancy, Revestive therapy must be discontinued (see section 4.3).

Gastrointestinal neoplasia including hepatobiliary tract

In the rat carcinogenicity study, benign tumours were found in the small bowel and the extrahepatic bile ducts. These observations were not confirmed in clinical studies of more than one year duration. If a neoplasia is detected, it should be removed. In case of malignancy, Revestive treatment must be discontinued (see sections 4.3 and 5.3).

Gallbladder and bile ducts

Cases of cholecystitis, cholangitis, and cholelithiasis have been reported in clinical studies. In case of gallbladder or bile duct-related symptoms, the need for continued Revestive treatment should be reassessed.

Pancreatic diseases

Pancreatic adverse events such as chronic and acute pancreatitis, pancreatic duct stenosis, pancreas infection and increased blood amylase and lipase have been reported in clinical studies. In case of pancreatic adverse events, the need for continued Revestive treatment should be reassessed.

Monitoring of small bowel, gallbladder and bile ducts, and pancreas

SBS patients are to be kept under close surveillance according to clinical treatment guidelines. This usually includes the monitoring of small bowel function, gallbladder and bile ducts, and pancreas for signs and symptoms, and, if indicated, additional laboratory investigations and appropriate imaging techniques.

Intestinal obstruction

Cases of intestinal obstruction have been reported in clinical studies. In case of recurrent intestinal obstructions, the need for continued Revestive treatment should be reassessed.

Fluid overload and Electrolyte Balance

To avoid fluid overload or dehydration, careful adjustment of parenteral support is required in patients taking Revestive. Electrolyte balance and fluid status should be carefully monitored throughout treatment, especially during initial therapeutic response and discontinuation of Revestive treatment

Fluid overload:

Fluid overload has been observed in clinical trials. Fluid overload adverse events occurred most frequently during the first 4 weeks of therapy and decreased over time.

Due to increased fluid absorption, patients with cardiovascular disease, such as cardiac insufficiency and hypertension, should be monitored with regard to fluid overload, especially during initiation of therapy. Patients should be advised to contact their physician in case of sudden weight gain, face swelling, swollen ankles and/or dyspnoea. In general, fluid overload can be prevented by appropriate

and timely assessment of parenteral nutrition needs. This assessment should be conducted more frequently within the first months of treatment.

Congestive heart failure has been observed in clinical trials. In case of a significant deterioration of the cardiovascular disease, the need for continued treatment with Revestive should be reassessed.

Dehydration:

Patients with SBS are susceptible to dehydration that may lead to acute renal failure.

In patients receiving Revestive, parenteral support should be reduced carefully and should not be discontinued abruptly. The patient's fluid status should be evaluated following parenteral support reduction and corresponding adjustment performed, as needed.

Concomitant medicinal products

Patients receiving oral concomitant medicinal products requiring titration or with a narrow therapeutic index should be monitored closely due to potential increased absorption (see section 4.5).

Special clinical conditions

Revestive has not been studied in patients with severe, clinically unstable concomitant diseases, (e.g., cardiovascular, respiratory, renal, infectious, endocrine, hepatic, or CNS), or in patients with malignancies within the last five years (see section 4.3). Caution should be exercised when prescribing Revestive.

Hepatic impairment

Revestive has not been studied in patients with severe hepatic impairment. The data from use in subjects with moderate hepatic impairment do not suggest a need for restricted use.

Discontinuation of treatment

Due to the risk of dehydration, discontinuation of treatment with Revestive should be managed carefully.

Paediatric population

See also general precautions for adults under this section.

Colo-rectal polyps/Neoplasia

Prior to initiating treatment with Revestive, faecal occult blood testing should be done for all children and adolescents. Colonoscopy/sigmoidoscopy is required if there is evidence of unexplained blood in the stool. Subsequent faecal occult blood testing should be done annually in children and adolescents while they are receiving Revestive.

Colonoscopy/sigmoidoscopy is recommended for all children and adolescents after one year of treatment, every 5 years thereafter while on continuous treatment with Revestive, and if they have new or unexplained gastrointestinal bleeding.

Excipients

Revestive contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose. This means that it is essentially 'sodium-free'.

Caution is needed when administering Revestive to persons with a known hypersensitivity to tetracycline (see section 4.3).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No clinical drug-drug interaction studies have been performed. An *in vitro* study indicates that teduglutide does not inhibit cytochrome P450 drug metabolising enzymes. Based upon the pharmacodynamic effect of teduglutide, there is a potential for increased absorption of concomitant medicinal products (see section 4.4).

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.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Revestive has minor influence on the ability to drive, ride a bicycle, and use machines. However, cases of syncope have been reported in clinical studies (see section 4.8). Such events might impact the ability to drive, ride a bicycle, or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Adverse reactions were retrieved from 2 placebo-controlled clinical studies with teduglutide in 109 adult patients with SBS treated with doses of 0.05 mg/kg/day and 0.10 mg/kg/day for up to 24 weeks. Approximately 52% of the patients treated with teduglutide experienced adverse reactions (*versus* 36% of the patients given placebo). The most commonly reported adverse reactions were abdominal pain and distension (45%), respiratory tract infections (28%) (including nasopharyngitis, influenza, upper respiratory tract infection, and lower respiratory tract infection), nausea (26%), injection site reactions (26%), headache (16%), and vomiting (14%). Approximately 38% of the treated patients with a stoma experienced gastrointestinal stoma complications. The majority of these reactions were mild or moderate.

No new safety signals have been identified in patients exposed to 0.05 mg/kg/day of teduglutide for up to 30 months in a long-term open-label extension study.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed below by MedDRA system organ class and by frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. All adverse reactions identified in post-marketing experience are *italicised*.

Frequency	Very common	Common	Uncommon	Not known
System organ class				
Infections and infestations	Respiratory tract infection*	<i>Influenza-like illness</i>		
Immune system disorders				<i>Hypersensitivity</i>
Metabolism and nutrition disorders		Decreased appetite Fluid overload		

Frequency	Very common	Common	Uncommon	Not known
System organ class				
Psychiatric disorders		Anxiety Insomnia		
Nervous system disorders	Headache			
Cardiac disorders		Congestive heart failure		
Vascular disorders			Syncope	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough Dyspnoea		
Gastrointestinal disorders	Abdominal distension Abdominal pain Nausea Vomiting	Colorectal polyp Colonic stenosis Flatulence Intestinal obstruction Pancreatic duct stenosis Pancreatitis [†] Small intestinal stenosis	Duodenal polyp	<i>Gastric polyp</i>
Hepatobiliary disorders		Cholecystitis Cholecystitis acute		
General disorders and administration site conditions	Injection site reaction [‡]	Oedema peripheral		<i>Fluid retention</i>
Injury, poisoning and procedural complications	Gastrointestinal stoma complication			
*Includes the following preferred terms: Nasopharyngitis, Influenza, Upper respiratory tract infection, and Lower respiratory tract infection. [†]Includes the following preferred terms: Pancreatitis, <i>Pancreatitis acute</i>, and Pancreatitis chronic. [‡]Includes the following preferred terms: Injection site haematoma, Injection site erythema, Injection site pain, Injection site swelling and Injection site haemorrhage.				

Description of selected adverse reactions

Immunogenicity

Consistent with the potentially immunogenic properties of medicinal products containing peptides, administration of Revestive may potentially trigger the development of antibodies. Based on integrated data from two trials in adults with SBS (a 6-month randomised placebo-controlled trial, followed by a 24-month open-label trial), the development of anti-teduglutide antibodies in subjects who received subcutaneous administration of 0.05 mg/kg teduglutide once daily was 3% (2/60) at Month 3, 17% (13/77) at Month 6, 24% (16/67) at Month 12, 33% (11/33) at Month 24, and 48% (14/29) at Month 30. In phase 3 studies with SBS patients who received teduglutide for ≥ 2 years, 28% of patients developed antibodies against *E. coli* protein (residual host cell protein from the manufacture). The antibody formation has not been associated with clinically relevant safety findings, reduced efficacy or changed pharmacokinetics of Revestive.

Injection site reactions

Injection site reactions occurred in 26% of SBS patients treated with teduglutide, compared to 5% of patients in the placebo arm. The reactions included injection site haematoma, injection site erythema,

injection site pain, injection site swelling and injection site haemorrhage (see also section 5.3). The majority of reactions were moderate in severity and no occurrences led to drug discontinuation.

C-reactive protein

Modest increases of C-reactive protein of approximately 25 mg/l have been observed within the first seven days of teduglutide treatment, which decreased continuously under ongoing daily injections. After 24 weeks of teduglutide treatment, patients showed small overall increase in C-reactive protein of approximately 1.5 mg/l on average. These changes were neither associated with any changes in other laboratory parameters nor with any reported clinical symptoms. There were no clinically relevant mean increases of C-reactive protein from baseline following long-term treatment with teduglutide for up to 30 months.

Paediatric population

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.

Long-term safety data are not yet available for this paediatric population. No data are available for children under 1 year of age.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

The maximum dose of teduglutide studied during clinical development was 86 mg/day for 8 days. No unexpected systemic adverse reactions were seen (see section 4.8).

In the event of an overdose, the patient should be carefully monitored by the medical professional.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products, various alimentary tract and metabolism products, ATC code: A16AX08.

Mechanism of action

The naturally occurring human glucagon-like peptide-2 (GLP-2) is a peptide secreted by L cells of the intestine which is known to increase intestinal and portal blood flow, inhibit gastric acid secretion, and decrease intestinal motility. Teduglutide is an analogue of GLP-2. In several nonclinical studies, teduglutide has been shown to preserve mucosal integrity by promoting repair and normal growth of the intestine through an increase of villus height and crypt depth.

Pharmacodynamic effects

Similar to GLP-2, teduglutide is 33 amino acids in length with an amino acid substitution of alanine by glycine at the second position of the N-terminus. The single amino acid substitution relative to naturally occurring GLP-2 results in resistance to *in vivo* degradation by the enzyme dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), resulting in an extended half-life. Teduglutide increases villus height and crypt depth of the intestinal epithelium.

Based on the findings derived from pre-clinical studies (see sections 4.4 and 5.3) and the proposed mechanism of action with the trophic effects on intestinal mucosa, there appears to be a risk for the promotion of small intestinal and/or colonic neoplasia. The clinical studies conducted could neither exclude nor confirm such an increased risk. Several cases of benign colorectal polyps occurred during the course of the trials, however, the frequency was not increased compared to placebo-treated patients. In addition to the need for a colonoscopy with removal of polyps by the time of the initiation of the treatment (see section 4.4.), every patient should be assessed for the need of an enhanced surveillance schedule based on the patient characteristics (e.g., age and underlying disease, previous occurrence of polyps etc.).

Clinical efficacy

Paediatric population

The efficacy data presented are derived from 2 controlled studies in paediatric patients up to 24 weeks duration. These studies included 101 patients in the following age groups: 5 patients 1-2 years, 56 patients 2 to <6 years, 32 patients 6 to <12 years, 7 patients 12 to <17 years, and 1 patient 17 to <18 years. Despite the limited sample size, which did not allow meaningful statistical comparisons, clinically meaningful, numerical reductions in the requirement for parenteral support were observed across all age groups.

Teduglutide was studied in a 12-week, open-label, clinical study in 42 paediatric subjects aged 1 year through 14 years with SBS who were dependent on parenteral nutrition. The objectives of the study were to evaluate safety, tolerability, and efficacy of teduglutide compared to standard of care. Three (3) doses of teduglutide, 0.0125 mg/kg/day (n=8), 0.025 mg/kg/day (n=14), and 0.05 mg/kg/day (n=15), were investigated for 12 weeks. Five (5) subjects were enrolled in a standard of care cohort.

Complete weaning

Three subjects (3/15, 20%) on the recommended teduglutide dose were weaned off parenteral nutrition by Week 12. After a 4-week washout period, two of these patients had reinitiated parenteral nutrition support.

Reduction in parenteral nutrition volume

The mean change in parenteral nutrition volume from baseline at Week 12 in the ITT population, based on physician-prescribed data, was -2.57 (± 3.56) l/week, correlating to a -39.11% (± 40.79) mean decrease, compared to 0.43 (± 0.75) l/week, correlating to a 7.38% (± 12.76) increase in the standard of care cohort. At Week 16 (4 weeks following the end of treatment) parenteral nutrition volume reductions were still evident but less than observed at Week 12 when subjects were still on teduglutide (mean decrease of -31.80% (± 39.26) compared to a 3.92% (± 16.62) increase in the standard of care group).

Reduction in parenteral nutrition calories

At Week 12, there was a -35.11% (± 53.04) mean change from baseline in parenteral nutrition calorie consumption in the ITT population based on physician-prescribed data. The corresponding change in the standard of care cohort was 4.31% (± 5.36). At Week 16, the parenteral nutrition calories consumption continued to decrease with percentage mean changes from baseline of -39.15% (± 39.08) compared to -0.87% (± 9.25) for the standard of care cohort.

Increases in enteral nutrition volume and enteral calories

Based on prescribed data, the mean percentage change from baseline at Week 12 in enteral volume, in the ITT population, was 25.82% (± 41.59) compared to 53.65% (± 57.01) in the standard of care cohort. The corresponding increase in enteral calories was 58.80% (± 64.20), compared to 57.02% (± 55.25) in the standard of care cohort.

Reduction in infusion time

The mean decrease from baseline at Week 12 in the number of days/week on parenteral nutrition, in the ITT population based on physician-prescribed data, was -1.36 (± 2.37) days/week corresponding to a percentage decrease of -24.49% (± 42.46). There was no change from baseline in the standard of care

cohort. Four subjects (26.7%) on the recommended teduglutide dose achieved at least a three-day reduction in parenteral nutrition needs.

At Week 12, based on subject diary data, subjects showed mean percentage reductions of 35.55% (± 35.23) hours per day compared to baseline, which corresponded to reductions in the hours/day of parenteral nutrition usage of -4.18 (± 4.08), while subjects in the standard of care cohort showed minimal change in this parameter at the same time point.

An additional 24-week, randomised, double-blind, multicentre study was conducted in 59 paediatric subjects aged 1 year through 17 years who were dependent on parenteral support. The objective was to evaluate safety/tolerability, pharmacokinetics and efficacy of teduglutide. Two doses of teduglutide were studied: 0.025 mg/kg/day (n=24) and 0.05 mg/kg/day (n=26); 9 subjects were enrolled in a standard of care (SOC) arm. Randomisation was stratified by age across dose groups. Results below correspond to the ITT population at the recommended dose of 0.05 mg/kg/day.

Complete weaning

Three (3) paediatric subjects in the 0.05 mg/kg group achieved the additional endpoint of enteral autonomy by week 24.

Reduction in parenteral nutrition volume

Based on subject diary data, 18 (69.2%) subjects in the 0.05 mg/kg/day group achieved the primary endpoint of $\geq 20\%$ reduction in PN/IV volume at end of treatment, compared to baseline; in the SOC arm, 1 (11.1%) subject achieved this endpoint.

The mean change in parenteral nutrition volume from baseline at Week 24, based on subject diary data, was -23.30 (± 17.50) mL/kg/day, corresponding to -41.57% (± 28.90); the mean change in the SOC arm was -6.03 (± 4.5) mL/kg/day (corresponding to a -10.21% [± 13.59]).

Reduction in infusion time

At week 24, there was a decrease in the infusion time of -3.03 (± 3.84) hours/day in the 0.05 mg/kg/day arm, corresponding to a percentage change of -26.09% (± 36.14). The change from baseline in the SOC cohort was -0.21 (± 0.69) hours/day (-1.75% [± 5.89]).

The mean decrease from baseline at Week 24 in the number of days/week on parenteral nutrition, based on subject diary data, was -1.34 (± 2.24) days/week corresponding to a percentage decrease of -21.33% (± 34.09). There was no reduction in PN/IV infusion days per week in the SOC arm.

Adults

Teduglutide was studied in 17 patients with SBS allocated to five treatment groups using doses of 0.03, 0.10 or 0.15 mg/kg teduglutide once daily, or 0.05 or 0.075 mg/kg bid in a 21-day open-label, multicenter, dose-ranging study. Treatment resulted in enhanced gastrointestinal fluid absorption of approximately 750-1000 ml/day with improvements in the absorption of macronutrients and electrolytes, decreased stomal or faecal fluid and macronutrients excretion, and enhanced key structural and functional adaptations in the intestinal mucosa. Structural adaptations were transient in nature and returned to baseline levels within three weeks of discontinuing the treatment.

In the pivotal phase 3 double-blind, placebo-controlled study in patients with SBS, who required parenteral nutrition, 43 patients were randomised to a 0.05 mg/kg/day dose of teduglutide and 43 patients to placebo for up to 24 weeks.

The proportion of teduglutide-treated subjects achieving a 20% to 100% reduction of parenteral nutrition at Week 20 and 24 was statistically significantly different from placebo (27 out of 43 subjects, 62.8% versus 13 out of 43 patients, 30.2%, $p=0.002$). Treatment with teduglutide resulted in a 4.4 l/week reduction in parenteral nutrition requirements (from a pre-treatment baseline of 12.9 litres) versus 2.3 l/week (from a pre-treatment baseline of 13.2 litres) for placebo at 24 weeks. Twenty-one (21) patients treated with teduglutide (48.8%) versus 9 on placebo (20.9%) achieved at least a one day reduction in parenteral nutrition administration ($p=0.008$).

Ninety-seven percent (97%) of patients (37 out of 39 patients treated with teduglutide) that completed the placebo-controlled study entered a long-term extension study where all patients received 0.05 mg/kg of Revestive daily for up to an additional 2 years. In total 88 patients participated in this extension study, thereof 39 treated with placebo and 12 enrolled, but not randomised, in the previous study; 65 of 88 patients completed the extension study. There continued to be evidence of increased response to treatment for up to 2.5 years in all groups exposed to teduglutide in terms of parenteral nutrition volume reduction, gaining additional days off parenteral nutrition per week, and achieving weaning of parenteral support.

Thirty (30) of the 43 teduglutide-treated patients from the pivotal study who entered the extension study completed a total of 30 months of treatment. Of these, 28 patients (93%) achieved a 20% or greater reduction of parenteral support. Of responders in the pivotal study who completed the extension study, 21 out of 22 (96%) sustained their response to teduglutide after an additional 2 years of continuous treatment.

The mean reduction in parenteral nutrition (n=30) was 7.55 l/week (a 65.6% reduction from baseline). Ten (10) subjects were weaned off their parenteral support while on teduglutide treatment for 30 months. Subjects were maintained on teduglutide even if no longer requiring parenteral nutrition. These 10 subjects had required parenteral nutrition support for 1.2 to 15.5 years, and prior to treatment with teduglutide had required between 3.5 l/week and 13.4 l/week of parenteral nutrition support. At the end of study, 21 (70%), 18 (60%) and 18 (60%) of the 30 completers achieved a reduction of 1, 2, or 3 days per week in parenteral support, respectively.

Of the 39 placebo subjects, 29 completed 24 months of treatment with teduglutide. The mean reduction in parenteral nutrition was 3.11 l/week (an additional 28.3% reduction). Sixteen (16, 55.2%) of the 29 completers achieved a 20% or greater reduction of parenteral nutrition. At the end of study, 14 (48.3%), 7 (24.1%) and 5 (17.2%) patients achieved a reduction of 1, 2, or 3 days per week in parenteral nutrition, respectively. Two (2) subjects were weaned off their parenteral support while on teduglutide.

Of the 12 subjects not randomised in the pivotal study, 6 completed 24 months of treatment with teduglutide. The mean reduction in parenteral nutrition was 4.0 l/week (39.4% reduction from baseline – the start of the extension study) and 4 of the 6 completers (66.7%) achieved a 20% or greater reduction in parenteral support. At the end of study, 3 (50%), 2 (33%) and 2 (33%) achieved a reduction of 1, 2, or 3 days per week in parenteral nutrition, respectively. One subject was weaned off their parenteral support while on teduglutide.

In another phase 3 double-blind, placebo-controlled study in patients with SBS, who required parenteral nutrition, patients received a 0.05 mg/kg/day dose (n=35), a 0.10 mg/kg/day dose (n=32) of teduglutide or placebo (n=16) for up to 24 weeks.

The primary efficacy analysis of the study results showed no statistically significant difference between the group on teduglutide 0.10 mg/kg/day and the placebo group, while the proportion of subjects receiving the recommended teduglutide dose of 0.05 mg/kg/day achieving at least a 20% reduction of parenteral nutrition at Week 20 and 24 was statistically significantly different *versus* placebo (46% *versus* 6.3%, $p < 0.01$). Treatment with teduglutide resulted in a 2.5 l/week reduction in parenteral nutrition requirements (from a pre-treatment baseline of 9.6 litres) *versus* 0.9 l/week (from a pre-treatment baseline of 10.7 litres) for placebo at 24 weeks.

Teduglutide treatment induced expansion of the absorptive epithelium by significantly increasing villus height in the small intestine.

Sixty-five (65) patients entered a follow-up SBS study for up to an additional 28 weeks of treatment. Patients on teduglutide maintained their previous dose assignment throughout the extension phase, while placebo patients were randomised to active treatment, either 0.05 or 0.10 mg/kg/day.

Of the patients who achieved at least a 20% reduction of parenteral nutrition at Weeks 20 and 24 in the initial study, 75% sustained this response on teduglutide after up to 1 year of continuous treatment.

The mean reduction of weekly parenteral nutrition volume was 4.9 l/week (52% reduction from baseline) after one year of continuous teduglutide treatment.

Two (2) patients on the recommended teduglutide dose were weaned off parenteral nutrition by Week 24. One additional patient in the follow-up study was weaned off parenteral nutrition.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Revestive in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of SBS (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Teduglutide was rapidly absorbed from subcutaneous injection sites with maximum plasma levels occurring approximately 3-5 hours after dose administration at all dose levels. The absolute bioavailability of subcutaneous teduglutide is high (88%). No accumulation of teduglutide was observed following repeated subcutaneous administration.

Distribution

Following subcutaneous administration, teduglutide has an apparent volume of distribution of 26 litres in patients with SBS.

Biotransformation

The metabolism of teduglutide is not fully known. Since teduglutide is a peptide it is likely that it follows the principal mechanism for peptide metabolism.

Elimination

Teduglutide has a terminal elimination half-life of approximately 2 hours. Following intravenous administration teduglutide plasma clearance was approximately 127 ml/hr/kg which is equivalent to the glomerular filtration rate (GFR). Renal elimination was confirmed in a study investigating pharmacokinetics in subjects with renal impairment. No accumulation of teduglutide was observed following repeated subcutaneous administrations.

Dose linearity

The rate and extent of absorption of teduglutide is dose-proportional at single and repeated subcutaneous doses up to 20 mg.

Pharmacokinetics in subpopulations

Paediatric population

Following subcutaneous administration, similar C_{max} of teduglutide across age groups was demonstrated by population pharmacokinetics modelling. However, lower exposure (AUC) and shorter half-life were seen in paediatric patients 1 to 17 years of age, as compared with adults. The pharmacokinetic profile of Revestive in this paediatric population, as evaluated by clearance and volume of distribution, was different from that observed in adults after correcting for body weights. Specifically, clearance decreases with increasing age from 1 year old to adults. No data are available for paediatric patients with moderate to severe renal impairment and end-stage renal disease (ESRD).

Gender

No clinically relevant gender differences were observed in clinical studies.

Elderly

In a phase 1 study no difference in pharmacokinetics of teduglutide could be detected between healthy subjects younger than 65 years *versus* older than 65 years. Experience in subjects 75 years and above is limited.

Hepatic impairment

In a phase 1 study the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of teduglutide following subcutaneous administration of 20 mg teduglutide was investigated. The maximum exposure and the overall extent of exposure to teduglutide following single 20 mg subcutaneous doses were lower (10-15%) in subjects with moderate hepatic impairment relative to those in healthy matched controls.

Renal impairment

In a phase 1 study, the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of teduglutide following subcutaneous administration of 10 mg teduglutide was investigated. With progressive renal impairment up to and including end-stage renal disease the primary pharmacokinetic parameters of teduglutide increased up to a factor of 2.6 (AUC_{inf}) and 2.1 (C_{max}) compared to healthy subjects.

5.3 Preclinical safety data

Hyperplasia in the gall bladder, hepatic biliary ducts, and pancreatic ducts were observed in subchronic and chronic toxicology studies. These observations were potentially associated with the expected intended pharmacology of teduglutide and were to a varying degree reversible within an 8-13 week recovery period following chronic administration.

Injection site reactions

In pre-clinical studies, severe granulomatous inflammations were found associated with the injection sites.

Carcinogenicity / mutagenicity

Teduglutide was negative when tested in the standard battery of tests for genotoxicity.

In a rat carcinogenicity study, treatment related benign neoplasms included tumours of the bile duct epithelium in males exposed to teduglutide plasma levels approximately 32- and 155-fold higher than obtained in patients administered the recommended daily dose (incidence of 1 out of 44 and 4 out of 48, respectively). Adenomas of the jejunal mucosa were observed in 1 out of 50 males and 5 out of 50 males exposed to teduglutide plasma levels approximately 10- and 155-fold higher than obtained in patients administered the recommended daily dose. In addition, a jejunal adenocarcinoma was observed in a male rat administered the lowest dose tested (animal:human plasma exposure margin of approximately 10-fold).

Reproductive and developmental toxicity

Reproductive and developmental toxicity studies evaluating teduglutide have been carried out in rats and rabbits at doses of 0, 2, 10 and 50 mg/kg/day subcutaneously. Teduglutide was not associated with effects on reproductive performance, *in utero* or developmental parameters measured in studies to investigate fertility, embryo-foetal development and pre- and post-natal development. Pharmacokinetic data demonstrated that the teduglutide exposure of foetal rabbits and suckling rat pups was very low.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

L-histidine

Mannitol

Sodium phosphate monohydrate

Disodium phosphate heptahydrate

Solvent

Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened vials

4 years.

Reconstituted product

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours up to 25°C.

From a microbiological point of view, unless the method of reconstitution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately.

If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Powder

3 ml vial (glass) with rubber stopper (bromobutyl) containing 1.25 mg teduglutide.

Solvent

Pre-filled syringe (glass) with plungers (bromobutyl) containing 0.5 ml of solvent.

Pack size of 28 vials of powder with 28 pre-filled syringes.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Determination of the number of vials needed for administration of one dose must be based on the individual patient's weight and the recommended dose of 0.05 mg/kg/day. The physician should at each visit weigh the patient, determine the daily dose to be administered until next visit and inform the patient accordingly.

A table with the injection volumes based on the recommended dose per body weight for paediatric patients is provided in section 4.2.

The pre-filled syringe must be assembled with a reconstitution needle.

The powder in the vial must then be dissolved by adding all the solvent from the pre-filled syringe.

The vial should not be shaken, but can be rolled between the palms and gently turned upside-down once. Once a clear colourless solution is formed in the vial, the solution should be sucked up into a 1 ml injection syringe (or 0.5 ml or smaller injection syringe for paediatric use) with scale intervals of 0.02 ml or smaller (not included in the pack).

If two vials are needed, the procedure for the second vial must be repeated and the additional solution sucked up into the injection syringe containing the solution from the first vial. Any volume exceeding the prescribed dose in ml must be expelled and discarded.

The solution must be injected subcutaneously into a cleaned area on the abdomen, or if this is not possible, on the thigh (see section 4.2 Method of administration) using a thin needle for subcutaneous injection suitable for paediatric use.

Detailed instructions on the preparation and injection of Revestive are provided in the package leaflet.

The solution must not be used if it is cloudy or contains particulate matter.

For single use only.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

All needles and syringes should be disposed of in a sharps disposal container.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/787/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 30 August 2012
Date of latest renewal: 23 June 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revestive 5 mg powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial of powder contains 5 mg of teduglutide*.

After reconstitution, each vial contains 5 mg teduglutide in 0.5 ml of solution, corresponding to a concentration of 10 mg/ml.

*A glucagon-like peptide-2 (GLP-2) analogue produced in *Escherichia coli* cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

The powder is white and the solvent is clear and colourless.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Revestive is indicated for the treatment of patients aged 1 year and above with Short Bowel Syndrome (SBS). Patients should be stable following a period of intestinal adaptation after surgery.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under the supervision of a medical professional with experience in the treatment of SBS.

Treatment should not be initiated until it is reasonable to assume that a patient is stable following a period of intestinal adaptation. Optimisation and stabilisation of intravenous fluid and nutrition support should be performed before initiation of treatment.

Clinical assessment by the physician should consider individual treatment objectives and patient preferences. Treatment should be stopped if no overall improvement of the patient condition is achieved. Efficacy and safety in all patients should be closely monitored on an ongoing basis according to clinical treatment guidelines.

Posology

Adults

The recommended dose of Revestive is 0.05 mg/kg body weight once daily. The injection volume per body weight is provided below in Table 1. Due to the heterogeneity of the SBS population, a carefully monitored down-titration of the daily dose may be considered for some patients to optimise tolerability of the treatment. If a dose is missed, that dose should be injected as soon as possible on that day.

Treatment effect should be evaluated after 6 months. Limited data from clinical studies have shown that some patients may take longer to respond to treatment (i.e., those who still have presence of colon-in-continuity or distal/terminal ileum); if no overall improvement is achieved after 12 months, the need for continued treatment should be reconsidered.

Continued treatment is recommended for patients who have weaned off parenteral nutrition.

Table 1

Body weight	5 mg strength Volume to be injected
38-41 kg	0.20 ml
42-45 kg	0.22 ml
46-49 kg	0.24 ml
50-53 kg	0.26 ml
54-57 kg	0.28 ml
58-61 kg	0.30 ml
62-65 kg	0.32 ml
66-69 kg	0.34 ml
70-73 kg	0.36 ml
74-77 kg	0.38 ml
78-81 kg	0.40 ml
82-85 kg	0.42 ml
86-89 kg	0.44 ml
90-93 kg	0.46 ml

Paediatric population (≥ 1 year)

Treatment should be initiated under the supervision of a medical professional with experience in the treatment of paediatric SBS.

The recommended dose of Revestive in children and adolescents (aged 1 to 17 years) is the same as for adults (0.05 mg/kg body weight once daily). The injection volume per body weight when using the 5 mg strength vial is provided in Table 2 below. A 1.25 mg strength vial is also available for paediatric use (patients with a body weight <20 kg).

If a dose is missed, that dose should be injected as soon as possible on that day. A treatment period of 6 months is recommended after which treatment effect should be evaluated. In children below the age of two years, treatment should be evaluated after 12 weeks. There are no data available in paediatric patients after 6 months (see section 5.1).

Table 2

Body weight	5 mg strength Volume to be injected
10-11 kg	0.05 ml
12-13 kg	0.06 ml
14-17 kg	0.08 ml
18-21 kg	0.10 ml
22-25 kg	0.12 ml
26-29 kg	0.14 ml
30-33 kg	0.16 ml
34-37 kg	0.18 ml
38-41 kg	0.20 ml

Body weight	5 mg strength Volume to be injected
42-45 kg	0.22 ml
46-49 kg	0.24 ml
≥50 kg	See Table 1 under “Adults” section.

Special populations

Elderly

No dose adjustment is necessary in patients above the age of 65 years.

Renal impairment

No dose adjustment is necessary for adult or paediatric patients with mild renal impairment. In adult or paediatric patients with moderate and severe renal impairment (creatinine clearance less than 50 ml/min), and end-stage renal disease, the daily dose should be reduced by 50% (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary for patients with mild and moderate hepatic impairment based on a study conducted in Child-Pugh grade B subjects. Revestive has not been studied in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Revestive in children below 1 year of age have not been established. No data are available.

Method of administration

The reconstituted solution should be administered by subcutaneous injection once daily, alternating sites between 1 of the 4 quadrants of the abdomen. In case the injection into the abdomen is hampered by pain, scarring or hardening of the tissue, the thigh can also be used. Revestive should not be administered intravenously or intramuscularly.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1, or trace residues of tetracycline.

Active or suspected malignancy.

Patients with a history of malignancies in the gastrointestinal tract, including the hepatobiliary system and pancreas within the last five years.

4.4 Special warnings and precautions for use

It is strongly recommended that every time Revestive is administered to a patient, the name and lot number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the lot of the product.

Adults

Colo-rectal polyps

A colonoscopy with removal of polyps should be performed at the time of starting treatment with Revestive. Once yearly follow-up colonoscopies (or alternate imaging) are recommended during the first 2 years of Revestive treatment. Subsequent colonoscopies are recommended at a minimum of five year intervals. An individual assessment whether increased frequency of surveillance is necessary

should be performed based on the patient characteristics (e.g., age, underlying disease). See also section 5.1. If a polyp is found, adherence to current polyp follow-up guidelines is recommended. In case of malignancy, Revestive therapy must be discontinued (see section 4.3).

Gastrointestinal neoplasia including hepatobiliary tract

In the rat carcinogenicity study, benign tumours were found in the small bowel and the extrahepatic bile ducts. These observations were not confirmed in clinical studies of more than one year duration. If a neoplasia is detected, it should be removed. In case of malignancy, Revestive treatment must be discontinued (see sections 4.3 and 5.3).

Gallbladder and bile ducts

Cases of cholecystitis, cholangitis, and cholelithiasis have been reported in clinical studies. In case of gallbladder or bile duct-related symptoms, the need for continued Revestive treatment should be reassessed.

Pancreatic diseases

Pancreatic adverse events such as chronic and acute pancreatitis, pancreatic duct stenosis, pancreas infection and increased blood amylase and lipase have been reported in clinical studies. In case of pancreatic adverse events, the need for continued Revestive treatment should be reassessed.

Monitoring of small bowel, gallbladder and bile ducts, and pancreas

SBS patients are to be kept under close surveillance according to clinical treatment guidelines. This usually includes the monitoring of small bowel function, gallbladder and bile ducts, and pancreas for signs and symptoms, and, if indicated, additional laboratory investigations and appropriate imaging techniques.

Intestinal obstruction

Cases of intestinal obstruction have been reported in clinical studies. In case of recurrent intestinal obstructions, the need for continued Revestive treatment should be reassessed.

Fluid overload and Electrolyte Balance

To avoid fluid overload or dehydration, careful adjustment of parenteral support is required in patients taking Revestive. Electrolyte balance and fluid status should be carefully monitored throughout treatment, especially during initial therapeutic response and discontinuation of Revestive treatment

Fluid overload:

Fluid overload has been observed in clinical trials. Fluid overload adverse events occurred most frequently during the first 4 weeks of therapy and decreased over time.

Due to increased fluid absorption, patients with cardiovascular disease, such as cardiac insufficiency and hypertension, should be monitored with regard to fluid overload, especially during initiation of therapy. Patients should be advised to contact their physician in case of sudden weight gain, face swelling, swollen ankles and/or dyspnoea. In general, fluid overload can be prevented by appropriate and timely assessment of parenteral nutrition needs. This assessment should be conducted more frequently within the first months of treatment.

Congestive heart failure has been observed in clinical trials. In case of a significant deterioration of the cardiovascular disease, the need for continued treatment with Revestive should be reassessed.

Dehydration:

Patients with SBS are susceptible to dehydration that may lead to acute renal failure.

In patients receiving Revestive, parenteral support should be reduced carefully and should not be discontinued abruptly. The patient's fluid status should be evaluated following parenteral support reduction and corresponding adjustment performed, as needed.

Concomitant medicinal products

Patients receiving oral concomitant medicinal products requiring titration or with a narrow therapeutic index should be monitored closely due to potential increased absorption (see section 4.5).

Special clinical conditions

Revestive has not been studied in patients with severe, clinically unstable concomitant diseases, (e.g., cardiovascular, respiratory, renal, infectious, endocrine, hepatic, or CNS), or in patients with malignancies within the last five years (see section 4.3). Caution should be exercised when prescribing Revestive.

Hepatic impairment

Revestive has not been studied in patients with severe hepatic impairment. The data from use in subjects with moderate hepatic impairment do not suggest a need for restricted use.

Discontinuation of treatment

Due to the risk of dehydration, discontinuation of treatment with Revestive should be managed carefully.

Paediatric population

See also general precautions for adults under this section.

Colo-rectal polyps/Neoplasia

Prior to initiating treatment with Revestive, faecal occult blood testing should be done for all children and adolescents. Colonoscopy/sigmoidoscopy is required if there is evidence of unexplained blood in the stool. Subsequent faecal occult blood testing should be done annually in children and adolescents while they are receiving Revestive.

Colonoscopy/sigmoidoscopy is recommended for all children and adolescents after one year of treatment, every 5 years thereafter while on continuous treatment with Revestive, and if they have new or unexplained gastrointestinal bleeding.

Excipients

Revestive contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose. This means that it is essentially 'sodium-free'.

Caution is needed when administering Revestive to persons with a known hypersensitivity to tetracycline (see section 4.3).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No clinical drug-drug interaction studies have been performed. An *in vitro* study indicates that teduglutide does not inhibit cytochrome P450 drug metabolising enzymes. Based upon the pharmacodynamic effect of teduglutide, there is a potential for increased absorption of concomitant medicinal products (see section 4.4).

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.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Revestive has minor influence on the ability to drive and use machines. However, cases of syncope have been reported in clinical studies (see section 4.8). Such events might impact the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Adverse reactions were retrieved from 2 placebo-controlled clinical studies with teduglutide in 109 patients with SBS treated with doses of 0.05 mg/kg/day and 0.10 mg/kg/day for up to 24 weeks. Approximately 52% of the patients treated with teduglutide experienced adverse reactions (*versus* 36% of the patients given placebo). The most commonly reported adverse reactions were abdominal pain and distension (45%), respiratory tract infections (28%) (including nasopharyngitis, influenza, upper respiratory tract infection, and lower respiratory tract infection), nausea (26%), injection site reactions (26%), headache (16%), and vomiting (14%). Approximately 38% of the treated patients with a stoma experienced gastrointestinal stoma complications. The majority of these reactions were mild or moderate.

No new safety signals have been identified in patients exposed to 0.05 mg/kg/day of teduglutide for up to 30 months in a long-term open-label extension study.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed below by MedDRA system organ class and by frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. All adverse reactions identified in post-marketing experience are *italicised*.

Frequency	Very common	Common	Uncommon	Not known
System organ class				
Infections and infestations	Respiratory tract infection*	<i>Influenza-like illness</i>		
Immune system disorders				<i>Hypersensitivity</i>
Metabolism and nutrition disorders		Decreased appetite Fluid overload		
Psychiatric disorders		Anxiety Insomnia		
Nervous system disorders	Headache			
Cardiac disorders		Congestive heart failure		
Vascular disorders			Syncope	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough Dyspnoea		

Frequency	Very common	Common	Uncommon	Not known
System organ class				
Gastrointestinal disorders	Abdominal distension Abdominal pain Nausea Vomiting	Colorectal polyp Colonic stenosis Flatulence Intestinal obstruction Pancreatic duct stenosis Pancreatitis [†] Small intestinal stenosis	Duodenal polyp	<i>Gastric polyp</i>
Hepatobiliary disorders		Cholecystitis Cholecystitis acute		
General disorders and administration site conditions	Injection site reaction [‡]	Oedema peripheral		<i>Fluid retention</i>
Injury, poisoning and procedural complications	Gastrointestinal stoma complication			
*Includes the following preferred terms: Nasopharyngitis, Influenza, Upper respiratory tract infection, and Lower respiratory tract infection. [†]Includes the following preferred terms: Pancreatitis, <i>Pancreatitis acute</i>, and Pancreatitis chronic. [‡]Includes the following preferred terms: Injection site haematoma, Injection site erythema, Injection site pain, Injection site swelling and Injection site haemorrhage.				

Description of selected adverse reactions

Immunogenicity

Consistent with the potentially immunogenic properties of medicinal products containing peptides, administration of Revestive may potentially trigger the development of antibodies. Based on integrated data from two trials in adults with SBS (a 6-month randomised placebo-controlled trial, followed by a 24-month open-label trial), the development of anti-teduglutide antibodies in subjects who received subcutaneous administration of 0.05 mg/kg teduglutide once daily was 3% (2/60) at Month 3, 17% (13/77) at Month 6, 24% (16/67) at Month 12, 33% (11/33) at Month 24, and 48% (14/29) at Month 30. In phase 3 studies with SBS patients who received teduglutide for ≥ 2 years, 28% of patients developed antibodies against *E. coli* protein (residual host cell protein from the manufacture). The antibody formation has not been associated with clinically relevant safety findings, reduced efficacy or changed pharmacokinetics of Revestive.

Injection site reactions

Injection site reactions occurred in 26% of SBS patients treated with teduglutide, compared to 5% of patients in the placebo arm. The reactions included injection site haematoma, injection site erythema, injection site pain, injection site swelling and injection site haemorrhage (see also section 5.3). The majority of reactions were moderate in severity and no occurrences led to drug discontinuation.

C-reactive protein

Modest increases of C-reactive protein of approximately 25 mg/l have been observed within the first seven days of teduglutide treatment, which decreased continuously under ongoing daily injections. After 24 weeks of teduglutide treatment, patients showed small overall increase in C-reactive protein of approximately 1.5 mg/l on average. These changes were neither associated with any changes in other laboratory parameters nor with any reported clinical symptoms. There were no clinically relevant mean increases of C-reactive protein from baseline following long-term treatment with teduglutide for up to 30 months.

Paediatric population

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.

Long-term safety data are not yet available for this paediatric population. No data are available for children under 1 year of age.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

The maximum dose of teduglutide studied during clinical development was 86 mg/day for 8 days. No unexpected systemic adverse reactions were seen (see section 4.8).

In the event of an overdose, the patient should be carefully monitored by the medical professional.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products, various alimentary tract and metabolism products, ATC code: A16AX08.

Mechanism of action

The naturally occurring human glucagon-like peptide-2 (GLP-2) is a peptide secreted by L cells of the intestine which is known to increase intestinal and portal blood flow, inhibit gastric acid secretion, and decrease intestinal motility. Teduglutide is an analogue of GLP-2. In several nonclinical studies, teduglutide has been shown to preserve mucosal integrity by promoting repair and normal growth of the intestine through an increase of villus height and crypt depth.

Pharmacodynamic effects

Similar to GLP-2, teduglutide is 33 amino acids in length with an amino acid substitution of alanine by glycine at the second position of the N-terminus. The single amino acid substitution relative to naturally occurring GLP-2 results in resistance to *in vivo* degradation by the enzyme dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), resulting in an extended half-life. Teduglutide increases villus height and crypt depth of the intestinal epithelium.

Based on the findings derived from pre-clinical studies (see sections 4.4 and 5.3) and the proposed mechanism of action with the trophic effects on intestinal mucosa, there appears to be a risk for the promotion of small intestinal and/or colonic neoplasia. The clinical studies conducted could neither exclude nor confirm such an increased risk. Several cases of benign colorectal polyps occurred during the course of the trials, however, the frequency was not increased compared to placebo-treated patients. In addition to the need for a colonoscopy with removal of polyps by the time of the initiation of the treatment (see section 4.4.), every patient should be assessed for the need of an enhanced surveillance schedule based on the patient characteristics (e.g., age and underlying disease, previous occurrence of polyps etc.).

Clinical efficacy

Adults

Teduglutide was studied in 17 patients with SBS allocated to five treatment groups using doses of 0.03, 0.10 or 0.15 mg/kg teduglutide once daily, or 0.05 or 0.075 mg/kg bid in a 21-day open-label, multicenter, dose-ranging study. Treatment resulted in enhanced gastrointestinal fluid absorption of approximately 750-1000 ml/day with improvements in the absorption of macronutrients and electrolytes, decreased stomal or faecal fluid and macronutrients excretion, and enhanced key structural and functional adaptations in the intestinal mucosa. Structural adaptations were transient in nature and returned to baseline levels within three weeks of discontinuing the treatment. In the pivotal phase 3 double-blind, placebo-controlled study in patients with SBS, who required parenteral nutrition, 43 patients were randomised to a 0.05 mg/kg/day dose of teduglutide and 43 patients to placebo for up to 24 weeks.

The proportion of teduglutide-treated subjects achieving a 20% to 100% reduction of parenteral nutrition at Week 20 and 24 was statistically significantly different from placebo (27 out of 43 subjects, 62.8% *versus* 13 out of 43 patients, 30.2%, $p=0.002$). Treatment with teduglutide resulted in a 4.4 l/week reduction in parenteral nutrition requirements (from a pre-treatment baseline of 12.9 litres) *versus* 2.3 l/week (from a pre-treatment baseline of 13.2 litres) for placebo at 24 weeks. Twenty-one (21) patients treated with teduglutide (48.8%) *versus* 9 on placebo (20.9%) achieved at least a one day reduction in parenteral nutrition administration ($p=0.008$).

Ninety-seven percent (97%) of patients (37 out of 39 patients treated with teduglutide) that completed the placebo-controlled study entered a long-term extension study where all patients received 0.05 mg/kg of Revestive daily for up to an additional 2 years. In total 88 patients participated in this extension study, thereof 39 treated with placebo and 12 enrolled, but not randomised, in the previous study; 65 of 88 patients completed the extension study. There continued to be evidence of increased response to treatment for up 2.5 years in all groups exposed to teduglutide in terms of parenteral nutrition volume reduction, gaining additional days off parenteral nutrition per week, and achieving weaning of parenteral support.

Thirty (30) of the 43 teduglutide-treated patients from the pivotal study who entered the extension study completed a total of 30 months of treatment. Of these, 28 patients (93%) achieved a 20% or greater reduction of parenteral support. Of responders in the pivotal study who completed the extension study, 21 out of 22 (96%) sustained their response to teduglutide after an additional 2 years of continuous treatment.

The mean reduction in parenteral nutrition ($n=30$) was 7.55 l/week (a 65.6% reduction from baseline). Ten (10) subjects were weaned off their parenteral support while on teduglutide treatment for 30 months. Subjects were maintained on teduglutide even if no longer requiring parenteral nutrition. These 10 subjects had required parenteral nutrition support for 1.2 to 15.5 years, and prior to treatment with teduglutide had required between 3.5 l/week and 13.4 l/week of parenteral nutrition support. At the end of study, 21 (70%), 18 (60%) and 18 (60%) of the 30 completers achieved a reduction of 1, 2, or 3 days per week in parenteral support, respectively.

Of the 39 placebo subjects, 29 completed 24 months of treatment with teduglutide. The mean reduction in parenteral nutrition was 3.11 l/week (an additional 28.3% reduction). Sixteen (16, 55.2%) of the 29 completers achieved a 20% or greater reduction of parenteral nutrition. At the end of study, 14 (48.3%), 7 (24.1%) and 5 (17.2%) patients achieved a reduction of 1, 2, or 3 days per week in parenteral nutrition, respectively. Two (2) subjects were weaned off their parenteral support while on teduglutide.

Of the 12 subjects not randomised in the pivotal study, 6 completed 24 months of treatment with teduglutide. The mean reduction in parenteral nutrition was 4.0 l/week (39.4% reduction from baseline – the start of the extension study) and 4 of the 6 completers (66.7%) achieved a 20% or greater reduction in parenteral support. At the end of study, 3 (50%), 2 (33%) and 2 (33%) achieved a reduction of 1, 2, or 3 days per week in parenteral nutrition, respectively. One subject was weaned off their parenteral support while on teduglutide.

In another phase 3 double-blind, placebo-controlled study in patients with SBS, who required parenteral nutrition, patients received a 0.05 mg/kg/day dose (n=35), a 0.10 mg/kg/day dose (n=32) of teduglutide or placebo (n=16) for up to 24 weeks.

The primary efficacy analysis of the study results showed no statistically significant difference between the group on teduglutide 0.10 mg/kg/day and the placebo group, while the proportion of subjects receiving the recommended teduglutide dose of 0.05 mg/kg/day achieving at least a 20% reduction of parenteral nutrition at Week 20 and 24 was statistically significantly different *versus* placebo (46% *versus* 6.3%, $p < 0.01$). Treatment with teduglutide resulted in a 2.5 l/week reduction in parenteral nutrition requirements (from a pre-treatment baseline of 9.6 litres) *versus* 0.9 l/week (from a pre-treatment baseline of 10.7 litres) for placebo at 24 weeks.

Teduglutide treatment induced expansion of the absorptive epithelium by significantly increasing villus height in the small intestine.

Sixty-five (65) patients entered a follow-up SBS study for up to an additional 28 weeks of treatment. Patients on teduglutide maintained their previous dose assignment throughout the extension phase, while placebo patients were randomised to active treatment, either 0.05 or 0.10 mg/kg/day.

Of the patients who achieved at least a 20% reduction of parenteral nutrition at Weeks 20 and 24 in the initial study, 75% sustained this response on teduglutide after up to 1 year of continuous treatment.

The mean reduction of weekly parenteral nutrition volume was 4.9 l/week (52% reduction from baseline) after one year of continuous teduglutide treatment.

Two (2) patients on the recommended teduglutide dose were weaned off parenteral nutrition by Week 24. One additional patient in the follow-up study was weaned off parenteral nutrition.

Paediatric population

The efficacy data presented are derived from 2 controlled studies in paediatric patients up to 24 weeks duration. These studies included 101 patients in the following age groups: 5 patients 1-2 years, 56 patients 2 to <6 years, 32 patients 6 to <12 years, 7 patients 12 to <17 years, and 1 patient 17 to <18 years. Despite the limited sample size, which did not allow meaningful statistical comparisons, clinically meaningful, numerical reductions in the requirement for parenteral support were observed across all age groups.

Teduglutide was studied in a 12-week, open-label, clinical study in 42 paediatric subjects aged 1 year through 14 years with SBS who were dependent on parenteral nutrition. The objectives of the study were to evaluate safety, tolerability, and efficacy of teduglutide compared to standard of care. Three (3) doses of teduglutide, 0.0125 mg/kg/day (n=8), 0.025 mg/kg/day (n=14), and 0.05 mg/kg/day (n=15), were investigated for 12 weeks. Five (5) subjects were enrolled in a standard of care cohort.

Complete weaning

Three subjects (3/15, 20%) on the recommended teduglutide dose were weaned off parenteral nutrition by Week 12. After a 4-week washout period, two of these patients had reinitiated parenteral nutrition support.

Reduction in parenteral nutrition volume

The mean change in parenteral nutrition volume from baseline at Week 12 in the ITT population, based on physician-prescribed data, was -2.57 (± 3.56) l/week, correlating to a -39.11% (± 40.79) mean decrease, compared to 0.43 (± 0.75) l/week, correlating to a 7.38% (± 12.76) increase in the standard of care cohort. At Week 16 (4 weeks following the end of treatment) parenteral nutrition volume reductions were still evident but less than observed at Week 12 when subjects were still on teduglutide (mean decrease of -31.80% (± 39.26) compared to a 3.92% (± 16.62) increase in the standard of care group).

Reduction in parenteral nutrition calories

At Week 12, there was a -35.11% (± 53.04) mean change from baseline in parenteral nutrition calorie consumption in the ITT population based on physician-prescribed data. The corresponding change in the standard of care cohort was 4.31% (± 5.36). At Week 16, the parenteral nutrition calories consumption continued to decrease with percentage mean changes from baseline of -39.15% (± 39.08) compared to -0.87% (± 9.25) for the standard of care cohort.

Increases in enteral nutrition volume and enteral calories

Based on prescribed data, the mean percentage change from baseline at Week 12 in enteral volume, in the ITT population, was 25.82% (± 41.59) compared to 53.65% (± 57.01) in the standard of care cohort. The corresponding increase in enteral calories was 58.80% (± 64.20), compared to 57.02% (± 55.25) in the standard of care cohort.

Reduction in infusion time

The mean decrease from baseline at Week 12 in the number of days/week on parenteral nutrition, in the ITT population based on physician-prescribed data, was -1.36 (± 2.37) days/week corresponding to a percentage decrease of -24.49% (± 42.46). There was no change from baseline in the standard of care cohort. Four subjects (26.7%) on the recommended teduglutide dose achieved at least a three-day reduction in parenteral nutrition needs.

At Week 12, based on subject diary data, subjects showed mean percentage reductions of 35.55% (± 35.23) hours per day compared to baseline, which corresponded to reductions in the hours/day of parenteral nutrition usage of -4.18 (± 4.08), while subjects in the standard of care cohort showed minimal change in this parameter at the same time point.

An additional 24-week, randomised, double-blind, multicentre study was conducted in 59 paediatric patients aged 1 year through 17 years who were dependent on parenteral support. The objective was to evaluate safety/tolerability, pharmacokinetics and efficacy of teduglutide. Two doses of teduglutide were studied: 0.025 mg/kg/day (n=24) and 0.05 mg/kg/day (n=26); 9 subjects were enrolled in a standard of care (SOC) arm. Randomisation was stratified by age across dose groups. Results below correspond to the ITT population at the recommended dose of 0.05 mg/kg/day.

Complete weaning

Three (3) paediatric subjects in the 0.05 mg/kg group achieved the additional endpoint of enteral autonomy by week 24.

Reduction in parenteral nutrition volume

Based on subject diary data, 18 (69.2%) subjects in the 0.05 mg/kg/day group achieved the primary endpoint of $\geq 20\%$ reduction in PN/IV volume at end of treatment, compared to baseline; in the SOC arm, 1 (11.1%) subject achieved this endpoint.

The mean change in parenteral nutrition volume from baseline at Week 24, based on subject diary data, was -23.30 (± 17.50) mL/kg/day, corresponding to -41.57% (± 28.90); the mean change in the SOC arm was -6.03 (± 4.5) mL/kg/day (corresponding to a -10.21% [± 13.59]).

Reduction in infusion time

At week 24, there was a decrease in the infusion time of -3.03 (± 3.84) hours/day in the 0.05 mg/kg/day arm, corresponding to a percentage change of -26.09% (± 36.14). The change from baseline in the SOC cohort was -0.21 (± 0.69) hours/day (-1.75% [± 5.89]).

The mean decrease from baseline at Week 24 in the number of days/week on parenteral nutrition, based on subject diary data, was -1.34 (± 2.24) days/week corresponding to a percentage decrease of -21.33% (± 34.09). There was no reduction in PN/IV infusion days per week in the SOC arm.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Revestive in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of SBS (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Teduglutide was rapidly absorbed from subcutaneous injection sites with maximum plasma levels occurring approximately 3-5 hours after dose administration at all dose levels. The absolute bioavailability of subcutaneous teduglutide is high (88%). No accumulation of teduglutide was observed following repeated subcutaneous administration.

Distribution

Following subcutaneous administration, teduglutide has an apparent volume of distribution of 26 litres in patients with SBS.

Biotransformation

The metabolism of teduglutide is not fully known. Since teduglutide is a peptide it is likely that it follows the principal mechanism for peptide metabolism.

Elimination

Teduglutide has a terminal elimination half-life of approximately 2 hours. Following intravenous administration teduglutide plasma clearance was approximately 127 ml/hr/kg which is equivalent to the glomerular filtration rate (GFR). Renal elimination was confirmed in a study investigating pharmacokinetics in subjects with renal impairment. No accumulation of teduglutide was observed following repeated subcutaneous administrations.

Dose linearity

The rate and extent of absorption of teduglutide is dose-proportional at single and repeated subcutaneous doses up to 20 mg.

Pharmacokinetics in subpopulations

Paediatric population

Following subcutaneous administration, similar C_{max} of teduglutide across age groups was demonstrated by population pharmacokinetics modelling. However, lower exposure (AUC) and shorter half-life were seen in paediatric patients 1 to 17 years of age, as compared with adults. The pharmacokinetic profile of Revestive in this paediatric population, as evaluated by clearance and volume of distribution, was different from that observed in adults after correcting for body weights. Specifically, clearance decreases with increasing age from 1 year old to adults. No data are available for paediatric patients with moderate to severe renal impairment and end-stage renal disease (ESRD).

Gender

No clinically relevant gender differences were observed in clinical studies.

Elderly

In a phase 1 study no difference in pharmacokinetics of teduglutide could be detected between healthy subjects younger than 65 years *versus* older than 65 years. Experience in subjects 75 years and above is limited.

Hepatic impairment

In a phase 1 study the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of teduglutide following subcutaneous administration of 20 mg teduglutide was investigated. The maximum exposure and the overall extent of exposure to teduglutide following single 20 mg subcutaneous doses were lower (10-15%) in subjects with moderate hepatic impairment relative to those in healthy matched controls.

Renal impairment

In a phase 1 study, the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of teduglutide following subcutaneous administration of 10 mg teduglutide was investigated. With progressive renal impairment up to and including end-stage renal disease the primary pharmacokinetic parameters of teduglutide increased up to a factor of 2.6 (AUC_{inf}) and 2.1 (C_{max}) compared to healthy subjects.

5.3 Preclinical safety data

Hyperplasia in the gall bladder, hepatic biliary ducts, and pancreatic ducts were observed in subchronic and chronic toxicology studies. These observations were potentially associated with the expected intended pharmacology of teduglutide and were to a varying degree reversible within an 8-13 week recovery period following chronic administration.

Injection site reactions

In pre-clinical studies, severe granulomatous inflammations were found associated with the injection sites.

Carcinogenicity / mutagenicity

Teduglutide was negative when tested in the standard battery of tests for genotoxicity.

In a rat carcinogenicity study, treatment related benign neoplasms included tumours of the bile duct epithelium in males exposed to teduglutide plasma levels approximately 32- and 155-fold higher than obtained in patients administered the recommended daily dose (incidence of 1 out of 44 and 4 out of 48, respectively). Adenomas of the jejunal mucosa were observed in 1 out of 50 males and 5 out of 50 males exposed to teduglutide plasma levels approximately 10- and 155-fold higher than obtained in patients administered the recommended daily dose. In addition, a jejunal adenocarcinoma was observed in a male rat administered the lowest dose tested (animal:human plasma exposure margin of approximately 10-fold).

Reproductive and developmental toxicity

Reproductive and developmental toxicity studies evaluating teduglutide have been carried out in rats and rabbits at doses of 0, 2, 10 and 50 mg/kg/day subcutaneously. Teduglutide was not associated with effects on reproductive performance, *in utero* or developmental parameters measured in studies to investigate fertility, embryo-foetal development and pre- and post-natal development. Pharmacokinetic data demonstrated that the teduglutide exposure of foetal rabbits and suckling rat pups was very low.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

L-histidine

Mannitol

Sodium phosphate monohydrate

Disodium phosphate heptahydrate

Sodium hydroxide (pH adjustment)

Hydrochloric acid (pH adjustment)

Solvent

Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened vials

4 years.

Reconstituted product

Chemical and physical stability has been demonstrated for 3 hours at 25°C.

From a microbiological point of view, unless the method of reconstitution precludes the risk of microbial contamination, the solution should be used immediately.

If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C.

Do not freeze.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Powder

3 ml vial (glass) with rubber stopper (bromobutyl) containing 5 mg teduglutide.

Solvent

Pre-filled syringe (glass) with plungers (bromobutyl) containing 0.5 ml of solvent.

Pack sizes of 1 vial of powder with 1 pre-filled syringe or 28 vials of powder with 28 pre-filled syringes.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Determination of the number of vials needed for administration of one dose must be based on the individual patient's weight and the recommended dose of 0.05 mg/kg/day. The physician should at each visit weigh the patient, determine the daily dose to be administered until next visit and inform the patient accordingly.

Tables with the injection volumes based on the recommended dose per body weight for both adults and paediatric patients are provided in section 4.2.

The pre-filled syringe must be assembled with a reconstitution needle.

The powder in the vial must then be dissolved by adding all the solvent from the pre-filled syringe.

The vial should not be shaken, but can be rolled between the palms and gently turned upside-down once. Once a clear colourless solution is formed in the vial, the solution should be sucked up into a 1 ml injection syringe (or 0.5 ml or smaller injection syringe for paediatric use) with scale intervals of 0.02 ml or smaller (not included in the pack).

If two vials are needed, the procedure for the second vial must be repeated and the additional solution sucked up into the injection syringe containing the solution from the first vial. Any volume exceeding the prescribed dose in ml must be expelled and discarded.

The solution must be injected subcutaneously into a cleaned area on the abdomen, or if this is not possible, on the thigh (see section 4.2 Method of administration) using a thin needle for subcutaneous injection.

Detailed instructions on the preparation and injection of Revestive are provided in the package leaflet.

The solution must not be used if it is cloudy or contains particulate matter.

For single use only.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

All needles and syringes should be disposed of in a sharps disposal container.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/787/001
EU/1/12/787/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 30 August 2012
Date of latest renewal: 23 June 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

本医薬品は追加モニタリングの対象である。これにより、新たな安全性情報の迅速な特定が可能になる。医療従事者には、副作用が疑われた際は必ず報告するようお願いする。副作用の報告方法については、4.8項を参照のこと。

1. 製品名

Revestive 1.25 mg粉末及び注射用溶解液

2. 組成・成分

1バイアル中、テデュグルチド*1.25 mgを含む粉末。

溶解後は、1バイアル中、0.5 mL中に1.25 mgのテデュグルチドを含む（2.5 mg/mLに相当）。

*遺伝子組換え技術により大腸菌で産生されたグルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）アナログ。

全添加剤の一覧は6.1項を参照のこと。

3. 性状

注射用の粉末及び溶解液

白色の粉末及び無色澄明の溶解液である。

4. 臨床的特徴

4.1 効能・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。

4.2 用法・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。

用量

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、1日1回0.05 mg/kgである。1.25 mg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20 kgを超える小児患者には5 mg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ヵ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ヵ月以上の利用可能なデータはない（5.1項参照）。

表1

体重	1.25 mg製剤 投与量
5-6 kg	0.10 mL
7-8 kg	0.14 mL
9-10 kg	0.18 mL
11-12 kg	0.22 mL
13-14 kg	0.26 mL
15-16 kg	0.30 mL
17-18 kg	0.34 mL
19-20 kg	0.38 mL
>20 kg	5 mg製剤を用いること

本剤の1歳未満の小児における有効性及び安全性は確立していない。利用可能なデータはない。

特別な患者集団

腎機能障害

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50 mL/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（5.2項参照）。

肝機能障害

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（4.4項及び5.2項参照）。

投与方法

溶解した注射液を、1日1回、腹部を4分割したうちの1ヵ所に交互に皮下注射する。痛みや瘢痕、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。

投与前の本剤の溶解の方法は6.6項を参照すること。

4.3 禁忌

本剤の有効成分若しくは6.1項に示す添加剤、又はテトラサイクリンの微量残留物に対する過敏症の既往歴のある患者。

活動性悪性腫瘍又はその疑いのある患者。

過去5年以内に肝胆道系および膵臓を含む消化管の悪性腫瘍の既往歴のある患者。

4.4 警告及び使用上の注意

患者と投与された製剤ロットの特定のため、本剤の投与ごとに患者の氏名と投与された製剤のロット番号を記録しておくことを強く推奨する。

成人

結腸直腸ポリープ

本剤の投与開始時に、大腸内視鏡検査を実施しポリープを切除すること。本剤投与開始から2年間は1年に1回、大腸内視鏡検査（又は画像検査）を実施することを推奨する。それ以降は5年以内の間隔で実施することを推奨する。患者の特性（例：年齢、基礎疾患）に応じてモニタリングの頻度を増やす必要があるかどうか個別に評価すること。5.1項も参照すること。ポリープが見つかった場合は、現行のポリープフォローアップガイドラインに準拠すること。悪性腫瘍が見つかった場合は、本剤の投与を中止すること（4.3項参照）。

肝胆道を含む消化管腫瘍

ラットの発がん性試験では、小腸及び肝外胆管に良性腫瘍が認められた。これらの所見は1年超の臨床試験ではみられなかった。新生物が認められた場合は切除すること。悪性腫瘍の場合は本剤の投与を中止すること（4.3項及び5.3項参照）。

胆嚢及び胆管

胆嚢炎、胆管炎、胆石症の症例が臨床試験で報告されている。胆嚢又は胆管関連の症状がある場合は、本剤の投与継続の必要性を再評価すること。

膵臓疾患

慢性及び急性膵炎、膵管狭窄症、膵感染、並びに血中アミラーゼ及びリパーゼの増加等の膵関連の有害事象が臨床試験で報告されている。膵関連の有害事象が認められた場合は、本剤の投与継続の必要性を再評価すること。

小腸、胆嚢、胆管、膵臓のモニタリング

SBS患者は、臨床治療ガイドラインに従って詳細にモニタリングすること。モニタリングには通常、小腸機能、胆嚢及び胆管並びに膵臓に関する徴候及び症状のモニタリング、また、必要に応じて追加の臨床検査及び画像検査が含まれる。

腸閉塞

腸閉塞の症例が臨床試験で報告されている。腸閉塞が再発する場合は、本剤の投与継続の必要性を再評価すること。

水分過負荷及び電解質バランス

水分過負荷又は脱水を避けるため、本剤投与中の患者では経静脈栄養量を慎重に調整する必要がある。本剤投与中、特に投与開始初期及び中止時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必要がある。

水分過負荷：

臨床試験で水分過負荷が認められている。水分過負荷は本剤投与開始から4週間以内に最も頻繁に発現し、時間の経過とともに減少した。

特に本剤の投与開始時には水分の吸収が増加するため、心不全や高血圧等の心血管疾患の患者は水分過負荷に関してモニタリングすること。急激な体重増加、顔面腫脹、足首腫脹及び／又は呼吸困難が起こった場合には医師に連絡するよう患者に指導すること。一般に、経静脈栄養の必要性を適切にかつタイムリーに評価することにより水分過負荷を防ぐことができる。この評価は投与開始後の数ヵ月間はより頻繁に実施すること。

うっ血性心不全が臨床試験で認められている。心血管疾患が顕著に増悪した場合は、本剤の継続投与の必要性を再評価すること。

脱水：

SBS患者は脱水になりやすく、脱水は急性腎不全につながるおそれがある。

本剤を投与されている患者では、経静脈栄養を慎重に減少させ、突然中止しないこと。必要に応じて、経静脈栄養の減少とそれに伴う栄養サポートの調整を行った後、患者の水分の状態を評価すること。

併用薬剤

用量設定を必要とする、又は治療指数の狭い経口の併用薬剤を服用している患者は、吸収が増加する可能性があるため、慎重にモニタリングすること（4.5項参照）。

特別な臨床状態

重度の臨床的に不安定な合併症（例：心血管疾患、呼吸器疾患、腎疾患、感染症、内分泌疾患、肝疾患、中枢神経系疾患）又は過去5年以内に悪性腫瘍の既往のある患者を対象とした臨床試験は実施されていない（4.3項参照）。本剤を処方する際は注意すること。

肝機能障害

重度の肝機能障害の患者では本剤の臨床試験は実施されていない。中等度の肝機能障害の被験者における投与データからは本剤の使用を制限する必要性はないことが示唆されている。

治療の中止

脱水のリスクがあるため、本剤の投与中止は慎重に管理すること。

小児集団

本項の成人向けの一般的注意事項も参照すること。

結腸直腸ポリープ・腫瘍

本剤の投与開始前にすべての小児及び未成年に対して便潜血検査を実施すること。原因不明の便潜血が認められた場合は大腸又はS状結腸内視鏡検査を実施すること。その後、本剤投与中は毎年便潜血検査を実施すること。

大腸又はS状結腸内視鏡検査は、投与開始から1年後、及びその後本剤投与継続中は5年ごとにすべての小児及び未成年に対して実施することが推奨される。また、新規若しくは原因不明の消化管出血が認められた場合にも実施が推奨される。

添加剤

本剤には1用量当たり1 mmol (23 mg) 未満のナトリウムが含まれる。これは実質的に「ナトリウムフリー」であることを意味する。

テトラサイクリンに対する過敏症の既往がある患者に本剤を投与する場合は注意すること（4.3項参照）。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の形態の相互作用

薬物相互作用試験は実施されていない。*in vitro*試験では、テデュグルチドはシトクロムP450薬物代謝酵素を阻害しないことが示された。テデュグルチドの薬力学的作用から、併用薬剤の吸収を増加させる可能性がある（4.4項参照）。

4.6 妊孕性、妊婦及び授乳婦

妊婦

妊婦に対する本剤の投与データはない。動物実験では、生殖毒性に関して直接的又は間接的な悪影響は示されていない（5.3項参照）。リスクを避けるため、妊娠中は本剤を投与しないことが望ましい。

授乳婦

本剤がヒト乳汁に排泄されるかどうかは不明である。ラットでは、25 mg/kgの単回皮下注射後の乳汁中のテデュグルチドの平均濃度は母体血漿濃度の3%未満であった。哺乳中の児へのリスクは排除できない。リスクを避けるため、授乳中は本剤を投与しないことが望ましい。

妊孕性

テデュグルチドのヒトの妊孕性に対する影響に関するデータはない。動物実験では、受胎能に対する悪影響は示されていない。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

本剤の自動車運転、自転車走行、機械操作への影響はわずかであるが、臨床試験において失神の報告がある（4.8項参照）。このような事象は自動車運転、自転車走行又は機械操作に影響を及ぼす可能性がある。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

副作用は、成人SBS患者109例を対象にテデュグルチド0.05 mg/kg/日又は0.10 mg/kg/日を最長24週間投与したプラセボ対照臨床試験2試験により検討した。テデュグルチドを投与した患者の約52%に副作用が認められた（プラセボを投与した患者では36%）。主な副作用は、腹痛及び腹部膨満感（45%）、気道感染（28%）（上咽頭炎、インフルエンザ、上気道感染、下気道感染等）、悪心（26%）、注射部位反応（26%）、頭痛（16%）及び嘔吐（14%）であった。テデュグルチドを投与された患者でストーマを有する患者のうち約38%に消化管ストーマ合併症が認められた。副作用の大部分は軽度又は中等度であった。

テデュグルチド0.05 mg/kg/日を最長30ヵ月間投与した非盲検長期継続投与試験では、新たな安全性シグナルは認められなかった。

副作用一覧表

以下の副作用一覧表は、MedDRAの器官別大分類ごとの発現頻度を示している。発現頻度は、very common（1/10以上）、common（1/100以上1/10未満）、uncommon（1/1,000以上1/100未満）、rare（1/10,000以上1/1,000未満）、very rare（1/10,000未満）、not known（利用可能なデータからの推定不能）で定義した。各発現頻度内では重篤度の高い順に副作用を示した。

市販後に特定された副作用はすべて斜体で示す。

発現頻度	Very common	Common	Uncommon	Not known
器官別大分類				
感染症および寄生虫症	気道感染*	インフルエンザ様疾患		
免疫系障害				過敏症
代謝および栄養障害		食欲減退 水分過負荷		
精神障害		不安 不眠症		
神経系障害	頭痛			
心臓障害		うつ血性心不全		

発現頻度	Very common	Common	Uncommon	Not known
器官別大分類				
血管障害			失神	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽 呼吸困難		
胃腸障害	腹部膨満 腹痛 悪心 嘔吐	結腸ポリープ 結腸狭窄 鼓腸 腸閉塞 膵管狭窄 膵炎 [†] 小腸狭窄	十二指腸ポリープ	胃ポリープ
肝胆道系障害		胆嚢炎 急性胆嚢炎		
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 [‡]	末梢性浮腫		体液貯留
傷害、中毒および処置合併症	消化管ストーマ合併症			
*次の基本語を含む：上咽頭炎、インフルエンザ、上気道感染、下気道感染 [†] 次の基本語を含む：膵炎、急性膵炎、慢性膵炎 [‡] 次の基本語を含む：注射部位血腫、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹、注射部位出血				

特定の副作用の説明

免疫原性

ペプチドを含む医薬品は免疫原性を有する可能性があるため、本剤は抗体産生を引き起こす可能性がある。成人SBS患者の臨床試験2試験（6ヵ月のプラセボ対照無作為化比較試験、その24ヵ月の非盲検継続投与試験）の統合データから、1日1回テデュグルチド0.05 mg/kgを皮下投与された被験者における抗テデュグルチド抗体の産生は、3ヵ月目で3%（2/60）、6ヵ月目で17%（13/77）、12ヵ月目で24%（16/67）、24ヵ月目で33%（11/33）、30ヵ月目で48%（14/29）であった。また、SBS患者を対象とした第III相臨床試験において、テデュグルチドを2年以上投与された患者の28%がE.coliタンパク質（製造工程からの残存宿主細胞タンパク質）に対する抗体を産生した。抗体産生による本剤の臨床的安全性への影響や有効性の低下、薬物動態の変化はみられなかった。

注射部位反応

テデュグルチドを投与されたSBS患者の26%に注射部位反応が発現し、プラセボ群では5%に発現した。注射部位反応には、注射部位血腫、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹及び注射部位出血が含まれた（5.3項参照）。注射部位反応の重症度は大部分が中等度であり、投与中止に至った副作用はなかった。

C反応性蛋白

テデュグルチド投与開始から7日以内にC反応性蛋白の約25 mg/Lの緩やかな上昇が認められ、連日の投与により徐々に低下した。テデュグルチドの投与24週間後のC反応性蛋白の上昇は平均で約1.5 mg/Lとわずかであった。これらの変化は、他の検査パラメータの変化や報告された臨床症状の

いずれにも関連していなかった。テデュグルチドの最長30ヵ月長期投与後におけるC反応性蛋白のベースラインからの上昇の平均値は、臨床的に意味のあるものではなかった。

小児患者

完了した臨床試験2試験において、小児患者87例（1～17歳）が登録され、テデュグルチドを最長6ヵ月投与した。有害事象により試験を中止した患者はいなかった。全体として、小児（1～17歳）におけるテデュグルチドの安全性プロファイル（副作用の種類及び発現頻度並びに免疫原性等）は成人と同様であった。

小児（1～17歳）の長期安全性データは得られていない。1歳未満の乳児のデータは得られていない。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品の承認後、副作用が疑われる場合には報告することが重要であり、これにより、医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は副作用が疑われる情報を入手した場合には、Appendix Vに記載された各国の報告システムにより報告すること。

4.9 過量投与

臨床開発プログラムでのテデュグルチドの最高用量は86 mg/日の8日間投与であった。未知の全身性副作用はみられなかった（4.8項参照）。

過量投与が行われた場合には、医師による慎重なモニタリングを行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：その他の消化管及び代謝製品、種々の消化管及び代謝製品、ATCコード：A16AX08

作用機序

天然型ヒトグルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）は、腸のL細胞により分泌されるペプチドであり、腸及び門脈の血流量を増加させ、胃酸分泌を阻害し、腸管運動を低下させることが知られている。テデュグルチドはGLP-2のアナログである。複数の非臨床試験において、テデュグルチドは絨毛高及び陰窩深を増加させることにより腸の修復及び正常な成長を促進し、粘膜構造を維持することが示されている。

薬力学的作用

GLP-2と同様、テデュグルチドは33個のアミノ酸残基から成り、N末端2位のアラニンがグリシンに置換されている。天然型GLP-2と比較してアミノ酸一残基を置換することにより、*in vivo*でジペプチジルペプチダーゼIV（DPP-IV）の分解に対する耐性を示し、半減期を延長させることが可能となる。テデュグルチドにより腸上皮の絨毛高及び陰窩深が増加する。

非臨床試験（4.4項及び5.3項参照）から得られた所見及び予想される作用機序である腸粘膜での栄養作用に基づき、小腸／大腸の新生物過形成のリスクがあると考えられている。これまでに実施した臨床試験では、このリスクを否定したり裏付けたりすることはできなかった。臨床試験中に良性の結腸直腸ポリープが複数の患者に発現したが、プラセボ群と比較して発現頻度の増加は認められなかった。治療開始時に大腸内視鏡検査を実施しポリープを切除する（4.4項参照）ほか、全ての患者に対して、患者の特性（例：年齢、基礎疾患、ポリープの既往歴）に基づき、モニタリングの頻度を増やす必要があるかどうか判断すること。

臨床的有効性

小児患者

小児患者を対象とした最長24週間の2試験において有効性を評価した。両試験で合計101例であり、内訳は1～2歳が5例、2～6歳未満が56例、6～12歳未満が32例、12～17歳未満が7例、17～18歳未満が1例であった。症例数は限られ、意味のある統計学的比較はできないものの、どの年齢層においても経静脈サポートの必要量に臨床的に意義のある減少が認められた。

1～14歳の経静脈栄養を必要とするSBS小児患者42例を対象とした12週間の非盲検臨床試験においてテデュグルチドの検討をした。試験の目的は、標準治療に対するテデュグルチドの安全性、忍容性及び有効性を評価することであった。テデュグルチドを0.0125 mg/kg/日（n=8）、0.025 mg/kg/日（n=14）、0.05 mg/kg/日（n=15）の用量で12週間投与した。5例が標準治療群に登録された。

完全離脱

テデュグルチドを推奨用量で投与された3例（3/15、20%）にWeek 12までに経静脈栄養からの完全離脱がみられた。3例中2例は、4週間のウォッシュアウト期間後に経静脈栄養サポートを再開した。

経静脈栄養量の減少

ITT集団で、Week 12時点での経静脈栄養量（医師処方データ）のベースラインからの平均変化量は、標準治療群が0.43（±0.75）L/週 [7.38%（±12.76）の増加] であるのに対し、-2.57（±3.56）L/週 [平均39.11%（±40.79）の減少] であった。Week 16時点（投与終了4週間後）においてもなお経静脈栄養量の減少はみられたが、Week 12にみられたほどの減少ではなかった [標準治療群が3.92%（±16.62）増加に対して、テデュグルチド群は平均31.80%（±39.26）の減少]。

経静脈栄養カロリー量の減少

ITT集団で、Week 12時点での経静脈栄養カロリー量（医師処方データ）のベースラインからの平均変化率は、-35.11%（±53.04）であった。標準治療群は4.31%（±5.36）であった。Week 16時点での経静脈栄養カロリー量はさらに減少し、平均変化率は標準治療群が-0.87%（±9.25）であるのに対して、-39.15%（±39.08）であった。

経腸栄養量及びカロリー量の増加

ITT集団で、Week 12時点での経腸栄養量（医師処方データ）のベースラインからの平均変化率は標準治療群の53.65%（±57.01）に対して、25.82%（±41.59）であった。経腸栄養カロリー量において

も相対的に増加しており、標準治療群の57.02% (±55.25) に対して、58.80% (±64.20) であった。

経静脈栄養施行時間の減少

ITT集団で、Week 12時点での週間経静脈栄養施行日数（医師処方データ）のベースラインからの平均変化量は、-1.36 (±2.37) 日/週 [-24.49% (±42.46)] であった。標準治療群はベースラインからの変化はみられなかった。テデュグルチドの推奨用量を投与された4例（26.7%）で経静脈栄養必要日数に3日以上以上の減少が認められた。

Week 12時点での1日あたりの経静脈栄養施行時間のベースラインからの平均変化量（患者日誌データ）は、-4.18 (±4.08) 時間/日 [35.55% (±35.23)] であった。標準治療群はほとんど変化がみられなかった。

1～17歳の経静脈サポートを必要とする小児患者59例を対象とした24週間の無作為化、二重盲検、多施設共同継続投与試験を実施した。試験の目的は、テデュグルチドの安全性／忍容性、薬物動態及び有効性の評価をすることであった。テデュグルチドは2用量群、0.025 mg/kg/日 (n=24) 及び0.05 mg/kg/日 (n=26) を設定し、標準治療群には9例を組み入れた。年齢により層別に無作為化し割り付けた。以下は推奨用量0.05 mg/kg/日の結果（ITT集団）を示した。

完全離脱

Week 24までに0.05 mg/kg/日群の小児患者3例に経腸の自律性の獲得がみられた。

経静脈栄養量の減少

投与終了時点で、0.05 mg/kg/日群の18例（69.2%）が主要評価項目である経静脈栄養／補液量の20%以上の減少を達成した（患者日誌データ）。標準治療群では1例（11.1%）が達成した。

Week 24時点での経静脈栄養量（患者日誌データ）のベースラインからの平均変化量は、標準治療群が-6.03 (±4.5) mL/kg/日 [-10.21% (±13.59)] であったのに対して、0.05 mg/kg/日群は-23.30 (±17.50) mL/kg/日 [-41.57% (±28.90)] であった。

経静脈栄養施行時間の減少

Week 24時点での経静脈栄養施行時間のベースラインからの変化量は、標準治療群が-0.21 (±0.69) 時間/日 [-1.75% (±5.89)] であったのに対して、0.05 mg/kg/日群は-3.03 (±3.84) 時間/日 [-26.09% (±36.14)] であった。

Week 24時点での週間経静脈栄養施行日数のベースラインからの平均変化量（患者日誌データ）は、-1.34 (±2.24) 日/週 [-21.33% (±34.09)] であった。標準治療群は減少がみられなかった。

成人患者

21日間の非盲検、多施設共同、用量反応試験において、SBS患者17例を5投与群に組み入れ、テデュグルチドの検討をした（1日1回0.03、0.10若しくは0.15 mg/kg、又は1日2回0.05若しくは

0.075 mg/kg)。テデュグルチドの投与により、主要栄養素及び電解質の吸収改善とともに消化管での水分吸収が約750～1000 mL/日増大し、ストーマ又は糞便中からの水分及び主要栄養素の排泄量が減少し、腸粘膜の重要な構造的及び機能的適応が改善された。構造的適応は一過性であり、投与中止3週間以内にベースライン値に戻った。

経静脈栄養を必要とするSBS患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照、最長24週間投与のピボタル第III相試験において、43例をテデュグルチド0.05 mg/kg/日群に、43例をプラセボ群に無作為化割付けした。

Week 20及びWeek 24時点で、経静脈栄養量の20%～100%減少を達成した被験者の割合は、プラセボ群とテデュグルチド群の比較において統計学的有意差が認められた [13/43例 (30.2%) に対して 27/43例 (62.8%)、 $p=0.002$]。Week 24時点での経静脈栄養必要量は、プラセボ群が2.3 L/週の減少であった (投与前のベースライン13.2 L/週) のに対して、テデュグルチド群は4.4 L/週の減少であった (投与前のベースライン12.9 L/週)。経静脈栄養量の1日相当量以上の減少を達成した被験者は、プラセボ群が9例 (20.9%) であったのに対して、テデュグルチド群は21例 (48.8%) であった ($p=0.008$)。

プラセボ対照試験を完了した患者の97% (テデュグルチド群37/39例) が長期継続投与試験に移行し、全例がさらに最長2年間のテデュグルチド0.05 mg/kgの投与を受けた。組み入れられた合計88例のうち、39例は先行試験でのプラセボ群からの移行患者であり、12例は先行試験に登録されたものの無作為化されなかった患者であった。88例中65例が長期継続投与試験を完了した。テデュグルチドの投与を受けた全ての投与群において、最長2.5年の投与により経静脈栄養量の減少、週間経静脈栄養施行日数の減少及び経静脈サポート離脱の達成のさらなる効果が認められた。

先行試験から移行したテデュグルチド群43例中30例が合計30ヵ月の投与を完了した。そのうち、28例 (93%) に経静脈サポート量の20%以上の減少がみられた。先行試験でのレスポnderで、継続投与試験を完了した患者22例中21例 (96%) に2年間の継続投与終了時点においてもテデュグルチドによる効果の持続が認められた。

経静脈栄養量の平均減少量 ($n=30$) は7.55 L/週 (ベースラインから65.6%の減少) であった。テデュグルチドの30ヵ月投与後に、10例に経静脈サポートからの離脱がみられた。テデュグルチドにより経静脈栄養からの離脱が維持された。当該10例はテデュグルチド投与前に1.2～15.5年にわたり経静脈栄養サポートが必要であり、3.5～13.4 L/週の経静脈栄養サポートを必要としていた。試験終了時点において、試験を完了した30例のうち、21例 (70%)、18例 (60%) 及び18例 (60%) に、週間経静脈サポート施行日数のそれぞれ1、2及び3日の減少がみられた。

先行試験でプラセボ群であった39例のうち、29例が24ヵ月のテデュグルチドの投与を完了した。週間経静脈栄養量の平均減少量は3.11 L/週 (先行試験終了時からさらに28.3%の減少)。経静脈栄養量の20%以上の減少が29例中16例 (55.2%) にみられた。試験終了時点で、14例 (48.3%)、7例 (24.1%) 及び5例 (17.2%) に週間経静脈栄養施行日数のそれぞれ1、2及び3日の減少がみられた。

テデュグルチドの投与により2例に経静脈サポートからの離脱がみられた。

先行試験で無作為化されなかった12例のうち、6例が24ヵ月のテデュグルチドの投与を完了した。週間経静脈栄養量の平均減少量は4.0 L/週 [ベースライン（継続投与試験開始時）から39.4%の減少] であり、24ヵ月投与を完了した6例のうち、経静脈サポート量の20%以上の減少が4例（66.7%）にみられた。試験終了時点で、3例（50%）、2例（33%）及び2例（33%）に週間経静脈栄養施行日数のそれぞれ1、2及び3日の減少がみられた。テデュグルチドの投与により1例に経静脈サポートからの離脱がみられた。

経静脈栄養を必要とするSBS患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照、最長24週間投与の別の第III相試験において、テデュグルチド0.05 mg/kg/日（n=35）、0.10 mg/kg/日（n=32）又はプラセボ（n=16）を投与した。

試験の有効性の主要解析では、テデュグルチド0.10 mg/kg/日群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかったものの、推奨用量0.05 mg/kg/日群ではWeek 20及び24時点で経静脈栄養量の20%以上の減少を達成したレスポnder割合がプラセボ群に対して統計学的に有意差が認められた（46%に対して6.3%、 $p<0.01$ ）。Week 24時点での経静脈栄養量の減少は、プラセボ群0.9 L/週（投与開始前のベースライン10.7 L）であったのに対して、テデュグルチド群2.5 L/週（投与開始前のベースライン9.6 L）であった。

テデュグルチドの投与により、小腸の絨毛高を顕著に増加させ、上皮での吸収増加を促した。

65例がさらに最長28週間投与のSBS継続投与試験に移行した。継続投与試験では、先行試験でテデュグルチド群であった患者は先行試験での投与量に割付けられ、先行試験でプラセボ群であった患者はテデュグルチド0.05 mg/kg/日群又は0.10 mg/kg/日群に無作為化割付けされた。

先行試験でWeek 20及びWeek 24時点で経静脈栄養量の20%以上の減少を達成した患者のうち、75%が最長1年間投与した時点でもテデュグルチドの効果を維持していた。

週間経静脈栄養量の平均減少量は、テデュグルチドを1年投与した時点で4.9 L/週（ベースラインから52%の減少）であった。

Week 24までにテデュグルチドの推奨用量の投与を受けた2例に経静脈栄養からの離脱がみられた。継続投与試験でさらに1例に経静脈栄養からの離脱がみられた。

欧州医薬品庁は、SBS治療を目的とした小児患者の一部又は複数の集団に対する本剤の試験結果の提出義務期限を延期している（小児への使用については、4.2項を参照のこと）。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

テデュグルチドは皮下注射部位から速やかに吸収され、いずれの用量でも投与約3～5時間後に最高血漿濃度に達した。テデュグルチド皮下投与による絶対的バイオアベイラビリティは高く（88%）、反復皮下投与によるテデュグルチドの蓄積は認められなかった。

分布

SBS患者では、テデュグルチド皮下投与後のみかけの分布容積は26 Lであった。

代謝

テデュグルチドの代謝については十分に解明されていない。テデュグルチドはペプチドであるため、一般的なペプチドの代謝と同様であると考えられる。

排泄

テデュグルチドの終末相消失半減期は約2時間である。テデュグルチドの静脈内投与後、血漿クリアランスは約127 mL/hr/kgであり、糸球体濾過量（GFR）とほぼ同程度であった。腎機能障害を有する被験者を対象として薬物動態の検討を行った試験において、テデュグルチドの腎排泄が確認された。反復皮下投与によるテデュグルチドの蓄積は認められなかった。

用量依存性

テデュグルチドの吸収速度及び程度は、20 mgまでの用量での単回及び反復皮下投与で用量比例性を示した。

特別な集団での薬物動態

小児患者

母集団薬物動態モデルにより、いずれの年齢層においても皮下投与後のテデュグルチドの C_{max} は同様であった。しかし、成人と比較して1～17歳の小児患者では、曝露量（AUC）は低く、半減期が短かった。1～17歳の小児患者でのクリアランス及び分布容積は、体重補正後の成人での値と差が認められた。特にクリアランスは1歳から成人まで年齢とともに減少した。中等度若しくは重度の腎機能障害及び末期腎不全（ESRD）を有する小児患者に関するデータは得られていない。

性差

臨床試験では、臨床的に意義のある性差は認められなかった。

高齢者

第I相試験において、65歳未満の健康被験者と65歳以上の健康被験者との間でテデュグルチドの薬物動態に違いはみられなかった。75歳以上の投与経験は限られている。

肝機能障害

第I相試験において、テデュグルチド20 mgの皮下投与後のテデュグルチドの薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討した。20 mgの単回皮下投与後のテデュグルチドの C_{max} 及びAUCは、背景を揃えた健康被験者と比較して中等度の肝機能障害を有する被験者の方が低かった（10%～15%）。

腎機能障害

第I相試験において、テデュグルチド10 mgの皮下投与後のテデュグルチドの薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討した。末期腎不全を含む進行性の腎機能障害を有する被験者では、テデュグルチドのAUC_{inf}及びC_{max}は健康被験者と比較してそれぞれ最大2.6倍及び2.1倍に増加した。

5.3 非臨床試験での安全性データ

反復投与毒性試験において、胆嚢、肝胆管及び膵管に過形成がみられた。これは、テデュグルチドの薬理作用から予測可能と考えられ、長期反復投与後8～13週間の休薬期間後の回復の程度は様々であった。

注射部位反応

非臨床試験において、注射部位に伴う重度の肉芽腫性炎症がみられた。

がん原性／遺伝毒性

テデュグルチドは遺伝毒性の標準的な試験で陰性であった。

ラットがん原性試験では、テデュグルチド投与に関連性のある良性新生物に関して、推奨用量を患者に投与したときに得られる値よりも約32倍及び155倍高いテデュグルチドの血漿中濃度に曝露した雄ラットに胆管上皮腫瘍がみられた（発現率はそれぞれ1/44匹、4/48匹）。推奨用量を患者に投与したときに得られる値よりも約10倍及び155倍高いテデュグルチドの血漿中濃度に曝露した雄ラットそれぞれ1/50匹及び5/50匹に空腸粘膜腺腫がみられた。さらに、当該試験での最低用量を投与した雄ラットに空腸腺癌がみられた（動物はヒトの血漿中濃度の約10倍）。

生殖発生毒性

テデュグルチドの生殖発生毒性試験では、ラット及びウサギに0、2、10及び50 mg/kg/日の用量を皮下投与した。受胎能、胚胎児の発育、出生前後の発育を確認する試験において、生殖能力、子宮内又は発育パラメータへのテデュグルチドの影響は認められなかった。

薬物動態データより、ウサギ胎児及び哺乳期ラットのテデュグルチド曝露量は非常に低いことが示された。

6. 薬剤特性

6.1 添加剤一覧

粉末

L-ヒスチジン

マンニトール

リン酸二水素ナトリウム一水和物

リン酸水素二ナトリウム七水和物

溶解液

注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験を実施していないため、本剤を他剤と混合してはならない。

6.3 有効期間

未開封

4年間

溶解液

使用時の安定性として、最高25℃で24時間の物理的・化学的安定性が確認されている。

微生物学的観点から、溶解の方法が微生物汚染のリスクを排除しない限り、溶解後は直ちに使用すること。

直ちに使用しない場合、使用時の保存時間及び保存条件は使用者の責任となるが、管理及びバリデートされた無菌的条件下で溶解されない限り、使用時の保存時間及び保存条件は通常2～8℃で24時間以内とする。

6.4 保管に関する特別な注意事項

冷蔵庫（2℃～8℃）で保管すること。凍結しないこと。

本剤溶解後の保存条件については、6.3項を参照のこと。

6.5 容器の種類及び内容物

粉末

ゴム栓（ブロモブチル）付き3 mLバイアル（ガラス）にテデュグルチド1.25 mgを含有する。

溶解液

プランジャー（ブロモブチル）付きプレフィルドシリンジ（ガラス）に溶解液0.5 mLを含有する。

包装単位は粉末入りバイアル28バイアル及びプレフィルドシリンジ28本である。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意事項

1回の投与に必要なバイアル数は、個々の患者の体重及び推奨用量0.05 mg/kg/日に基づき決定すること。医師は、診察ごとに患者の体重を確認し、次の診察までの1日投与量を決定するとともに、患者に説明する。

小児患者に対する体重当たりの推奨用量に基づく投与量は4.2項の表に示す。

プレフィルドシリンジに溶解用の針を取り付ける。

次に、プレフィルドシリンジの全ての溶解液をバイアルに加えて粉末を溶解する。

バイアルを振とうしないこと。バイアルを掌に挟んで転がし、穏やかに1回反転させる。無色澄明の注射液が確認できたら、間隔が0.02 mL以下の目盛り付き1 mLシリンジ（又は小児用0.5 mL若しくはそれ未満のシリンジ）に注射液を抜き取る（シリンジはキットに含まれていない）。

2バイアル必要な場合には、再度手順を繰り返し、最初の注射液が入っているシリンジに2回目の注射液を追加で抜き取る。処方量を超える注射液（mL）は、押し出し廃棄すること。

注射液を腹部の清潔な部位に皮下投与する。不可能な場合には、小児向け皮下注用の細い針を使用して大腿部（4.2項「用法・用量」参照）に皮下投与する。

本剤の調製及び注射の詳細な説明は、患者用説明書に示す。

注射液に混濁又は粒子状物質が認められる場合は、使用しないこと。

単回使用に限る。

未使用の製剤又は廃棄物は各国の規制要件に従って廃棄すること。

針及びシリンジは全て鋭利物用廃棄ボックスに廃棄すること。

7. 販売承認保持者

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

8. 販売承認番号

EU/1/12/787/003

9. 初回承認日／更新日

初回承認日：2012年8月30日

最終更新日：2017年6月23日

10. 本文書の改訂日

本剤の詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイトで閲覧可能である (<http://www.ema.europa.eu>)。

本医薬品は追加モニタリングの対象である。これにより、新たな安全性情報の迅速な特定が可能になる。医療従事者には、副作用が疑われた際は必ず報告するようお願いする。副作用の報告方法については、4.8項を参照のこと。

1. 製品名

Revestive 5 mg粉末及び注射用溶解液

2. 組成・成分

1バイアル中、テデュグルチド* 5 mgを含む粉末。

溶解後は、1バイアル中、0.5 mL中に5 mgのテデュグルチドを含む（10 mg/mLに相当）。

*遺伝子組換え技術により大腸菌で産生されたグルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）アナログ。

全添加剤の一覧は6.1項を参照のこと。

3. 性状

注射用の粉末及び溶解液

白色の粉末及び無色澄明の溶解液である。

4. 臨床的特徴

4.1 効能・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。

4.2 用法・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。

用量

成人

推奨用量は、1日1回0.05 mg/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ヵ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場合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

ヵ月後に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	5 mg製剤 投与量
38-41 kg	0.20 mL
42-45 kg	0.22 mL
46-49 kg	0.24 mL
50-53 kg	0.26 mL
54-57 kg	0.28 mL
58-61 kg	0.30 mL
62-65 kg	0.32 mL
66-69 kg	0.34 mL
70-73 kg	0.36 mL
74-77 kg	0.38 mL
78-81 kg	0.40 mL
82-85 kg	0.42 mL
86-89 kg	0.44 mL
90-93 kg	0.46 mL

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0.05 mg/kg）である。5 mg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20 kg未満）には1.25 mg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ヵ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ヵ月以上の利用可能なデータはない（5.1項参照）。

表 2

体重	5 mg製剤 投与量
10-11 kg	0.05 mL
12-13 kg	0.06 mL
14-17 kg	0.08 mL

体重	5 mg製剤 投与量
18-21 kg	0.10 mL
22-25 kg	0.12 mL
26-29 kg	0.14 mL
30-33 kg	0.16 mL
34-37 kg	0.18 mL
38-41 kg	0.20 mL
42-45 kg	0.22 mL
46-49 kg	0.24 mL
≥50 kg	「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（5.2項参照）。

肝機能障害

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（4.4項及び5.2項参照）。

小児患者

本剤の1歳未満の小児における有効性及び安全性は確立していない。利用可能なデータはない。

投与方法

溶解した注射液を、1日1回、腹部を4分割したうちの1ヵ所に交互に皮下注射する。痛みや瘢痕、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。

投与前の本剤の溶解の方法は6.6項を参照すること。

4.3 禁忌

本剤の有効成分若しくは6.1項に示す添加剤、又はテトラサイクリンの微量残留物に対する過敏症の既往歴のある患者。

活動性悪性腫瘍又はその疑いのある患者。

過去5年以内に肝胆道系および膵臓を含む消化管の悪性腫瘍の既往歴のある患者。

4.4 警告及び使用上の注意

患者と投与された製剤ロットの特定のため、本剤の投与ごとに患者の氏名と投与された製剤のロット番号を記録しておくことを強く推奨する。

成人

結腸直腸ポリープ

本剤の投与開始時に、大腸内視鏡検査を実施しポリープを切除すること。本剤投与開始から2年間は1年に1回、大腸内視鏡検査（又は画像検査）を実施することを推奨する。それ以降は5年以内の間隔で実施することを推奨する。患者の特性（例：年齢、基礎疾患）に応じてモニタリングの頻度を増やす必要があるかどうか個別に評価すること。5.1項も参照すること。ポリープが見つかった場合は、現行のポリープフォローアップガイドラインに準拠すること。悪性腫瘍が見つかった場合は、本剤の投与を中止すること（4.3項参照）。

肝胆道を含む消化管腫瘍

ラットの発がん性試験では、小腸及び肝外胆管に良性腫瘍が認められた。これらの所見は1年超の臨床試験ではみられなかった。新生物が認められた場合は切除すること。悪性腫瘍の場合は本剤の投与を中止すること（4.3項及び5.3項参照）。

胆嚢及び胆管

胆嚢炎、胆管炎、胆石症の症例が臨床試験で報告されている。胆嚢又は胆管関連の症状がある場合は、本剤の投与継続の必要性を再評価すること。

膵臓疾患

慢性及び急性膵炎、膵管狭窄症、膵感染、並びに血中アミラーゼ及びリパーゼの増加等の膵関連の有害事象が臨床試験で報告されている。膵関連の有害事象が認められた場合は、本剤の投与継続の必要性を再評価すること。

小腸、胆嚢、胆管、膵臓のモニタリング

SBS患者は、臨床治療ガイドラインに従って詳細にモニタリングすること。モニタリングには通常、小腸機能、胆嚢及び胆管並びに膵臓に関する徴候及び症状のモニタリング、また、必要に応じて追加の臨床検査及び画像検査が含まれる。

腸閉塞

腸閉塞の症例が臨床試験で報告されている。腸閉塞が再発する場合は、本剤の投与継続の必要性を再評価すること。

水分過負荷及び電解質バランス

水分過負荷又は脱水を避けるため、本剤投与中の患者では経静脈栄養量を慎重に調整する必要がある。本剤投与中、特に投与開始初期及び中止時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必要がある。

水分過負荷：

臨床試験で水分過負荷が認められている。水分過負荷は本剤投与開始から4週間以内に最も頻繁に発現し、時間の経過とともに減少した。

特に本剤の投与開始時には水分の吸収が増加するため、心不全や高血圧等の心血管疾患の患者は水分過負荷に関してモニタリングすること。急激な体重増加、顔面腫脹、足首腫脹及び／又は呼吸困難が起こった場合には医師に連絡するよう患者に指導すること。一般に、経静脈栄養の必要性を適切にかつタイムリーに評価することにより水分過負荷を防ぐことができる。この評価は投与開始後の数ヵ月間はより頻繁に実施すること。

うっ血性心不全が臨床試験で認められている。心血管疾患が顕著に増悪した場合は、本剤の継続投与の必要性を再評価すること。

脱水：

SBS患者は脱水になりやすく、脱水は急性腎不全につながるおそれがある。

本剤を投与されている患者では、経静脈栄養を慎重に減少させ、突然中止しないこと。必要に応じて、経静脈栄養の減少とそれに伴う栄養サポートの調整を行った後、患者の水分の状態を評価すること。

併用薬剤

用量設定を必要とする、又は治療指数の狭い経口の併用薬剤を服用している患者は、吸収が増加する可能性があるため、慎重にモニタリングすること（4.5項参照）。

特別な臨床状態

重度の臨床的に不安定な合併症（例：心血管疾患、呼吸器疾患、腎疾患、感染症、内分泌疾患、肝疾患、中枢神経系疾患）又は過去5年以内に悪性腫瘍の既往のある患者を対象とした臨床試験は実施されていない（4.3項参照）。本剤を処方する際は注意すること。

肝機能障害

重度の肝機能障害の患者では本剤の臨床試験は実施されていない。中等度の肝機能障害の被験者における投与データからは本剤の使用を制限する必要性はないことが示唆されている。

治療の中止

脱水のリスクがあるため、本剤の投与中止は慎重に管理すること。

小児集団

本項の成人向けの一般的注意事項も参照すること。

結腸直腸ポリープ・腫瘍

本剤の投与開始前にすべての小児及び未成年に対して便潜血検査を実施すること。原因不明の便潜血が認められた場合は大腸又はS状結腸内視鏡検査を実施すること。その後、本剤投与中は毎年便潜血検査を実施すること。

大腸又はS状結腸内視鏡検査は、投与開始から1年後、及びその後本剤投与継続中は5年ごとにすべての小児及び未成年に対して実施することが推奨される。また、新規若しくは原因不明の消化管出血が認められた場合にも実施が推奨される。

添加剤

本剤には1用量当たり1 mmol (23 mg) 未満のナトリウムが含まれる。これは実質的に「ナトリウムフリー」であることを意味する。

テトラサイクリンに対する過敏症の既往がある患者に本剤を投与する場合は注意すること（4.3項参照）。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の形態の相互作用

薬物相互作用試験は実施されていない。*in vitro*試験では、テデュグルチドはシトクロムP450薬物代謝酵素を阻害しないことが示された。テデュグルチドの薬力学的作用から、併用薬剤の吸収を増加させる可能性がある（4.4項参照）。

4.6 妊孕性、妊婦及び授乳婦

妊婦

妊婦に対する本剤の投与データはない。動物実験では、生殖毒性に関して直接的又は間接的な悪影響は示されていない（5.3項参照）。リスクを避けるため、妊娠中は本剤を投与しないことが望ましい。

授乳婦

本剤がヒト乳汁に排泄されるかどうかは不明である。ラットでは、25 mg/kgの単回皮下注射後の乳汁中のテデュグルチドの平均濃度は母体血漿濃度の3%未満であった。哺乳中の児へのリスクは排除できない。リスクを避けるため、授乳中は本剤を投与しないことが望ましい。

妊孕性

テデュグルチドのヒトの妊孕性に対する影響に関するデータはない。動物実験では、受胎能に対する悪影響は示されていない。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

本剤の自動車運転、機械操作への影響はわずかであるが、臨床試験において失神の報告がある（4.8項参照）。このような事象は自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性がある。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

副作用は、SBS患者109例を対象にテデュグルチド0.05 mg/kg/日又は0.10 mg/kg/日を最長24週間投与したプラセボ対照臨床試験2試験により検討した。テデュグルチドを投与した患者の約52%に副作用が認められた（プラセボを投与した患者では36%）。主な副作用は、腹痛及び腹部膨満感（45%）、気道感染（28%）（上咽頭炎、インフルエンザ、上気道感染、下気道感染等）、悪心（26%）、注射部位反応（26%）、頭痛（16%）及び嘔吐（14%）であった。テデュグルチドを投与された患者でストーマを有する患者のうち約38%に消化管ストーマ合併症が認められた。副作用の大部分は軽度又は中等度であった。

テデュグルチド0.05 mg/kg/日を最長30ヵ月間投与した非盲検長期継続投与試験では、新たな安全性シグナルは認められなかった。

副作用一覧表

以下の副作用一覧表は、MedDRAの器官別大分類ごとの発現頻度を示している。発現頻度は、very common（1/10以上）、common（1/100以上1/10未満）、uncommon（1/1,000以上1/100未満）、rare（1/10,000以上1/1,000未満）、very rare（1/10,000未満）、not known（利用可能なデータからの推定不能）で定義した。各発現頻度内では重篤度の高い順に副作用を示した。

市販後に特定された副作用はすべて斜体で示す。

発現頻度	Very common	Common	Uncommon	Not known
器官別大分類				
感染症および寄生虫症	気道感染*	インフルエンザ様疾患		
免疫系障害				過敏症
代謝および栄養障害		食欲減退 水分過負荷		
精神障害		不安 不眠症		
神経系障害	頭痛			
心臓障害		うっ血性心不全		
血管障害			失神	

発現頻度	Very common	Common	Uncommon	Not known
器官別大分類				
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽 呼吸困難		
胃腸障害	腹部膨満 腹痛 悪心 嘔吐	結腸ポリープ 結腸狭窄 鼓腸 腸閉塞 膵管狭窄 膵炎 [†] 小腸狭窄	十二指腸ポリープ	胃ポリープ
肝胆道系障害		胆嚢炎 急性胆嚢炎		
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 [‡]	末梢性浮腫		体液貯留
傷害、中毒および処置合併症	消化管ストーマ合併症			
*次の基本語を含む：上咽頭炎、インフルエンザ、上気道感染、下気道感染 [†] 次の基本語を含む：膵炎、急性膵炎、慢性膵炎 [‡] 次の基本語を含む：注射部位血腫、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹、注射部位出血				

特定の副作用の説明

免疫原性

ペプチドを含む医薬品は免疫原性を有する可能性があるため、本剤は抗体産生を引き起こす可能性がある。成人SBS患者の臨床試験2試験（6カ月のプラセボ対照無作為化比較試験、その24カ月の非盲検継続投与試験）の統合データから、1日1回テデュグルチド0.05 mg/kgを皮下投与された被験者における抗テデュグルチド抗体の産生は、3カ月目で3%（2/60）、6カ月目で17%（13/77）、12カ月目で24%（16/67）、24カ月目で33%（11/33）、30カ月目で48%（14/29）であった。また、SBS患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、テデュグルチドを2年以上投与された患者の28%がE.coliタンパク質（製造工程からの残存宿主細胞タンパク質）に対する抗体を産生した。抗体産生による本剤の臨床的安全性への影響や有効性の低下、薬物動態の変化はみられなかった。

注射部位反応

テデュグルチドを投与されたSBS患者の26%に注射部位反応が発現し、プラセボ群では5%に発現した。注射部位反応には、注射部位血腫、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹及び注射部位出血が含まれた（5.3項参照）。注射部位反応の重症度は大部分が中等度であり、投与中止に至った副作用はなかった。

C反応性蛋白

テデュグルチド投与開始から7日以内にC反応性蛋白の約25 mg/Lの緩やかな上昇が認められ、連日の投与により徐々に低下した。テデュグルチドの投与24週間後のC反応性蛋白の上昇は平均で約1.5 mg/Lとわずかであった。これらの変化は、他の検査パラメータの変化や報告された臨床症状のいずれにも関連していなかった。テデュグルチドの最長30カ月長期投与後におけるC反応性蛋白の

ベースラインからの上昇の平均値は、臨床的に意味のあるものではなかった。

小児患者

完了した臨床試験2試験において、小児患者87例（1～17歳）が登録され、テデュグルチドを最長6ヵ月投与した。有害事象により試験を中止した患者はいなかった。全体として、小児（1～17歳）におけるテデュグルチドの安全性プロファイル（副作用の種類及び発現頻度並びに免疫原性等）は成人と同様であった。

小児（1～17歳）の長期安全性データは得られていない。1歳未満の乳児のデータは得られていない。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品の承認後、副作用が疑われる場合には報告することが重要であり、これにより、医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は副作用が疑われる情報を入手した場合には、Appendix Vに記載された各国の報告システムにより報告すること。

4.9 過量投与

臨床開発プログラムでのテデュグルチドの最高用量は86 mg/日の8日間投与であった。未知の全身性副作用はみられなかった（4.8項参照）。

過量投与が行われた場合には、医師による慎重なモニタリングを行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：その他の消化管及び代謝製品、種々の消化管及び代謝製品、ATCコード：A16AX08

作用機序

天然型ヒトグルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）は、腸のL細胞により分泌されるペプチドであり、腸及び門脈の血流量を増加させ、胃酸分泌を阻害し、腸管運動を低下させることが知られている。テデュグルチドはGLP-2のアナログである。複数の非臨床試験において、テデュグルチドは絨毛高及び陰窩深を増加させることにより腸の修復及び正常な成長を促進し、粘膜構造を維持することが示されている。

薬力学的作用

GLP-2と同様、テデュグルチドは33個のアミノ酸残基から成り、N末端2位のアラニンがグリシンに置換されている。天然型GLP-2と比較してアミノ酸一残基を置換することにより、*in vivo*でジペプチジルペプチダーゼIV（DPP-IV）の分解に対する耐性を示し、半減期を延長させることが可能となる。テデュグルチドにより腸上皮の絨毛高及び陰窩深が増加する。

非臨床試験（4.4項及び5.3項参照）から得られた所見及び予想される作用機序である腸粘膜での栄

養作用に基づき、小腸／大腸の新生物過形成のリスクがあると考えられている。これまでに実施した臨床試験では、このリスクを否定したり裏付けたりすることはできなかった。臨床試験中に良性の結腸直腸ポリープが複数の患者に発現したが、プラセボ群と比較して発現頻度の増加は認められなかった。治療開始時に大腸内視鏡検査を実施しポリープを切除する（4.4項参照）ほか、全ての患者に対して、患者の特性（例：年齢、基礎疾患、ポリープの既往歴）に基づき、モニタリングの頻度を増やす必要があるかどうか判断すること。

臨床的有効性

成人患者

21日間の非盲検、多施設共同、用量反応試験において、SBS患者17例を5投与群に組み入れ、テデュグルチドの検討をした（1日1回0.03、0.10若しくは0.15 mg/kg、又は1日2回0.05若しくは0.075 mg/kg）。テデュグルチドの投与により、主要栄養素及び電解質の吸収改善とともに消化管での水分吸収が約750～1000 mL/日増大し、ストーマ又は糞便中からの水分及び主要栄養素の排泄量が減少し、腸粘膜の重要な構造的及び機能的適応が改善された。構造的適応は一過性であり、投与中止3週間以内にベースライン値に戻った。

経静脈栄養を必要とするSBS患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照、最長24週間投与のピボタル第III相試験において、43例をテデュグルチド0.05 mg/kg/日群に、43例をプラセボ群に無作為化割付けした。

Week 20及びWeek 24時点で、経静脈栄養量の20%～100%減少を達成した被験者の割合は、プラセボ群とテデュグルチド群の比較において統計学的有意差が認められた [13/43例（30.2%）に対して27/43例（62.8%）、 $p=0.002$]。Week 24時点での経静脈栄養必要量は、プラセボ群が2.3 L/週の減少であった（投与前のベースライン13.2 L/週）のに対して、テデュグルチド群は4.4 L/週の減少であった（投与前のベースライン12.9 L/週）。経静脈栄養量の1日相当量以上の減少を達成した被験者は、プラセボ群が9例（20.9%）であったのに対して、テデュグルチド群は21例（48.8%）であった（ $p=0.008$ ）。

プラセボ対照試験を完了した患者の97%（テデュグルチド群37/39例）が長期継続投与試験に移行し、全例がさらに最長2年間のテデュグルチド0.05 mg/kgの投与を受けた。組み入れられた合計88例のうち、39例は先行試験でのプラセボ群からの移行患者であり、12例は先行試験に登録されたものの無作為化されなかった患者であった。88例中65例が長期継続投与試験を完了した。テデュグルチドの投与を受けた全ての投与群において、最長2.5年の投与により経静脈栄養量の減少、週間経静脈栄養施行日数の減少及び経静脈サポート離脱の達成のさらなる効果が認められた。

先行試験から移行したテデュグルチド群43例中30例が合計30ヵ月の投与を完了した。そのうち、28例（93%）に経静脈サポート量の20%以上の減少がみられた。先行試験でのレスポnderで、継続投与試験を完了した患者22例中21例（96%）に2年間の継続投与終了時点においてもテデュグルチドによる効果の持続が認められた。

経静脈栄養量の平均減少量（n=30）は7.55 L/週（ベースラインから65.6%の減少）であった。テデュグルチドの30ヵ月投与後に、10例に経静脈サポートからの離脱がみられた。テデュグルチドにより経静脈栄養からの離脱が維持された。当該10例はテデュグルチド投与前に1.2～15.5年にわたり経静脈栄養サポートが必要であり、3.5～13.4 L/週の経静脈栄養サポートを必要としていた。試験終了時点において、試験を完了した30例のうち、21例（70%）、18例（60%）及び18例（60%）に、週間経静脈サポート施行日数のそれぞれ1、2及び3日の減少がみられた。

先行試験でプラセボ群であった39例のうち、29例が24ヵ月のテデュグルチドの投与を完了した。週間経静脈栄養量の平均減少量は3.11 L/週（先行試験終了時からさらに28.3%の減少）。経静脈栄養量の20%以上の減少が29例中16例（55.2%）にみられた。試験終了時点で、14例（48.3%）、7例（24.1%）及び5例（17.2%）に週間経静脈栄養施行日数のそれぞれ1、2及び3日の減少がみられた。テデュグルチドの投与により2例に経静脈サポートからの離脱がみられた。

先行試験で無作為化されなかった12例のうち、6例が24ヵ月のテデュグルチドの投与を完了した。週間経静脈栄養量の平均減少量は4.0 L/週 [ベースライン（継続投与試験開始時）から39.4%の減少] であり、24ヵ月投与を完了した6例のうち、経静脈サポート量の20%以上の減少が4例（66.7%）にみられた。試験終了時点で、3例（50%）、2例（33%）及び2例（33%）に週間経静脈栄養施行日数のそれぞれ1、2及び3日の減少がみられた。テデュグルチドの投与により1例に経静脈サポートからの離脱がみられた。

経静脈栄養を必要とするSBS患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照、最長24週間投与の別の第III相試験において、テデュグルチド0.05 mg/kg/日（n=35）、0.10 mg/kg/日（n=32）又はプラセボ（n=16）を投与した。

試験の有効性の主要解析では、テデュグルチド0.10 mg/kg/日群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかったものの、推奨用量0.05 mg/kg/日群ではWeek 20及び24時点で経静脈栄養量の20%以上の減少を達成したレスポnder割合がプラセボ群に対して統計学的に有意差が認められた（46%に対して6.3%、 $p<0.01$ ）。Week 24時点での経静脈栄養量の減少は、プラセボ群0.9 L/週（投与開始前のベースライン10.7 L）であったのに対して、テデュグルチド群2.5 L/週（投与開始前のベースライン9.6 L）であった。

テデュグルチドの投与により、小腸の絨毛高を顕著に増加させ、上皮での吸収増加を促した。

65例がさらに最長28週間投与のSBS継続投与試験に移行した。継続投与試験では、先行試験でテデュグルチド群であった患者は先行試験での投与量に割付けられ、先行試験でプラセボ群であった患者はテデュグルチド0.05 mg/kg/日群又は0.10 mg/kg/日群に無作為化割付けされた。

先行試験でWeek 20及びWeek 24時点で経静脈栄養量の20%以上の減少を達成した患者のうち、75%が最長1年間投与した時点でもテデュグルチドの効果を維持していた。

週間経静脈栄養量の平均減少量は、テデュグルチドを1年投与した時点で4.9 L/週（ベースラインか

ら52%の減少)であった。

Week 24までにテデュグルチドの推奨用量の投与を受けた2例に経静脈栄養からの離脱がみられた。継続投与試験でさらに1例に経静脈栄養からの離脱がみられた。

小児患者

小児患者を対象とした最長24週間の2試験において有効性を評価した。両試験で合計101例であり、内訳は1～2歳が5例、2～6歳未満が56例、6～12歳未満が32例、12～17歳未満が7例、17～18歳未満が1例であった。症例数は限られ、意味のある統計学的比較はできないものの、どの年齢層においても経静脈サポートの必要量に臨床的に意義のある減少が認められた。

1～14歳の経静脈栄養を必要とするSBS小児患者42例を対象とした12週間の非盲検臨床試験においてテデュグルチドの検討をした。試験の目的は、標準治療に対するテデュグルチドの安全性、忍容性及び有効性を評価することであった。テデュグルチドを0.0125 mg/kg/日 (n=8)、0.025 mg/kg/日 (n=14)、0.05 mg/kg/日 (n=15) の用量で12週間投与した。5例が標準治療群に登録された。

完全離脱

テデュグルチドを推奨用量で投与された3例 (3/15、20%) にWeek 12までに経静脈栄養からの完全離脱がみられた。3例中2例は、4週間のウォッシュアウト期間後に経静脈栄養サポートを再開した。

経静脈栄養量の減少

ITT集団で、Week 12時点での経静脈栄養量 (医師処方データ) のベースラインからの平均変化量は、標準治療群が0.43 (±0.75) L/週 [7.38% (±12.76) の増加] であるのに対し、-2.57 (±3.56) L/週 [平均39.11% (±40.79) の減少] であった。Week 16時点 (投与終了4週間後) においてもなお経静脈栄養量の減少はみられたが、Week 12にみられたほどの減少ではなかった [標準治療群が3.92% (±16.62) 増加に対して、テデュグルチド群は平均31.80% (±39.26) の減少]。

経静脈栄養カロリー量の減少

ITT集団で、Week 12時点での経静脈栄養カロリー量 (医師処方データ) のベースラインからの平均変化率は、-35.11% (±53.04) であった。標準治療群は4.31% (±5.36) であった。Week 16時点での経静脈栄養カロリー量はさらに減少し、平均変化率は標準治療群が-0.87% (±9.25) であるのに対して、-39.15% (±39.08) であった。

経腸栄養量及びカロリー量の増加

ITT集団で、Week 12時点での経腸栄養量 (医師処方データ) のベースラインからの平均変化率は標準治療群の53.65% (±57.01) に対して、25.82% (±41.59) であった。経腸栄養カロリー量においても相対的に増加しており、標準治療群の57.02% (±55.25) に対して、58.80% (±64.20) であった。

経静脈栄養施行時間の減少

ITT集団で、Week 12時点での週間経静脈栄養施行日数 (医師処方データ) のベースラインからの平

均変化量は、 $-1.36 (\pm 2.37)$ 日/週 [$-24.49\% (\pm 42.46)$] であった。標準治療群はベースラインからの変化はみられなかった。テデュグルチドの推奨用量を投与された4例 (26.7%) で経静脈栄養必要日数に3日以上の減少が認められた。

Week 12時点での1日あたりの経静脈栄養施行時間のベースラインからの平均変化量 (患者日誌データ) は、 $-4.18 (\pm 4.08)$ 時間/日 [$35.55\% (\pm 35.23)$] であった。標準治療群はほとんど変化がみられなかった。

1～17歳の経静脈サポートを必要とする小児患者59例を対象とした24週間の無作為化、二重盲検、多施設共同継続投与試験を実施した。試験の目的は、テデュグルチドの安全性／忍容性、薬物動態及び有効性の評価をすることであった。テデュグルチドは2用量群、 0.025 mg/kg/日 ($n=24$) 及び 0.05 mg/kg/日 ($n=26$) を設定し、標準治療群には9例を組み入れた。年齢により層別に無作為化し割り付けた。以下は推奨用量 0.05 mg/kg/日 の結果 (ITT集団) を示した。

完全離脱

Week 24までに 0.05 mg/kg/日 群の小児患者3例に経腸の自律性の獲得がみられた。

経静脈栄養量の減少

投与終了時点で、 0.05 mg/kg/日 群の18例 (69.2%) が主要評価項目である経静脈栄養／補液量の20%以上の減少を達成した (患者日誌データ)。標準治療群では1例 (11.1%) が達成した。

Week 24時点での経静脈栄養量 (患者日誌データ) のベースラインからの平均変化量は、標準治療群が $-6.03 (\pm 4.5) \text{ mL/kg/日}$ [$-10.21\% (\pm 13.59)$] であったのに対して、 0.05 mg/kg/日 群は $-23.30 (\pm 17.50) \text{ mL/kg/日}$ [$-41.57\% (\pm 28.90)$] であった。

経静脈栄養施行時間の減少

Week 24時点での経静脈栄養施行時間のベースラインからの変化量は、標準治療群が $-0.21 (\pm 0.69)$ 時間/日 [$-1.75\% (\pm 5.89)$] であったのに対して、 0.05 mg/kg/日 群は $-3.03 (\pm 3.84)$ 時間/日 [$-26.09\% (\pm 36.14)$] であった。

Week 24時点での週間経静脈栄養施行日数のベースラインからの平均変化量 (患者日誌データ) は、 $-1.34 (\pm 2.24)$ 日/週 [$-21.33\% (\pm 34.09)$] であった。標準治療群は減少がみられなかった。

欧州医薬品庁は、SBS治療を目的とした小児患者の一部又は複数の集団に対する本剤の試験結果の提出義務期限を延期している (小児への使用については、4.2項を参照のこと)。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

テデュグルチドは皮下注射部位から速やかに吸収され、いずれの用量でも投与約3～5時間後に最高血漿濃度に達した。テデュグルチド皮下投与による絶対的バイオアベイラビリティは高く (88%)、反復皮下投与によるテデュグルチドの蓄積は認められなかった。

分布

SBS患者では、テデュグルチド皮下投与後のみかけの分布容積は26 Lであった。

代謝

テデュグルチドの代謝については十分に解明されていない。テデュグルチドはペプチドであるため、一般的なペプチドの代謝と同様であると考えられる。

排泄

テデュグルチドの終末相消失半減期は約2時間である。テデュグルチドの静脈内投与後、血漿クリアランスは約127 mL/hr/kgであり、糸球体濾過量（GFR）とほぼ同程度であった。腎機能障害を有する被験者を対象として薬物動態の検討を行った試験において、テデュグルチドの腎排泄が確認された。反復皮下投与によるテデュグルチドの蓄積は認められなかった。

用量依存性

テデュグルチドの吸収速度及び程度は、20 mgまでの用量での単回及び反復皮下投与で用量比例性を示した。

特別な集団での薬物動態

小児患者

母集団薬物動態モデルにより、いずれの年齢層においても皮下投与後のテデュグルチドの C_{max} は同様であった。しかし、成人と比較して1～17歳の小児患者では、曝露量（AUC）は低く、半減期が短かった。1～17歳の小児患者でのクリアランス及び分布容積は、体重補正後の成人での値と差が認められた。特にクリアランスは1歳から成人まで年齢とともに減少した。中等度若しくは重度の腎機能障害及び末期腎不全（ESRD）を有する小児患者に関するデータは得られていない。

性差

臨床試験では、臨床的に意義のある性差は認められなかった。

高齢者

第I相試験において、65歳未満の健康被験者と65歳以上の健康被験者との間でテデュグルチドの薬物動態に違いはみられなかった。75歳以上の投与経験は限られている。

肝機能障害

第I相試験において、テデュグルチド20 mgの皮下投与後のテデュグルチドの薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討した。20 mgの単回皮下投与後のテデュグルチドの C_{max} 及びAUCは、背景を揃えた健康被験者と比較して中等度の肝機能障害を有する被験者の方が低かった（10%～15%）。

腎機能障害

第I相試験において、テデュグルチド10 mgの皮下投与後のテデュグルチドの薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討した。末期腎不全を含む進行性の腎機能障害を有する被験者では、テデュグル

チドのAUC_{inf}及びC_{max}は健康被験者と比較してそれぞれ最大2.6倍及び2.1倍に増加した。

5.3 非臨床試験での安全性データ

反復投与毒性試験において、胆嚢、肝胆管及び膵管に過形成がみられた。これは、テデュグルチドの薬理作用から予測可能と考えられ、長期反復投与後8～13週間の休薬期間後の回復の程度は様々であった。

注射部位反応

非臨床試験において、注射部位に伴う重度の肉芽腫性炎症がみられた。

がん原性／遺伝毒性

テデュグルチドは遺伝毒性の標準的な試験で陰性であった。

ラットがん原性試験では、テデュグルチド投与に関連性のある良性新生物に関して、推奨用量を患者に投与したときに得られる値よりも約32倍及び155倍高いテデュグルチドの血漿中濃度に曝露した雄ラットに胆管上皮腫瘍がみられた（発現率はそれぞれ1/44匹、4/48匹）。推奨用量を患者に投与したときに得られる値よりも約10倍及び155倍高いテデュグルチドの血漿中濃度に曝露した雄ラットそれぞれ1/50匹及び5/50匹に空腸粘膜腺腫がみられた。さらに、当該試験での最低用量を投与した雄ラットに空腸腺癌がみられた（動物はヒトの血漿中濃度の約10倍）。

生殖発生毒性

テデュグルチドの生殖発生毒性試験では、ラット及びウサギに0、2、10及び50 mg/kg/日の用量を皮下投与した。受胎能、胚胎児の発育、出生前後の発育を確認する試験において、生殖能力、子宮内又は発育パラメータへのテデュグルチドの影響は認められなかった。

薬物動態データより、ウサギ胎児及び哺乳期ラットのテデュグルチド曝露量は非常に低いことが示された。

6. 薬剤特性

6.1 添加剤一覧

粉末

L-ヒスチジン

マンニトール

リン酸二水素ナトリウム一水和物

リン酸水素二ナトリウム七水和物

水酸化ナトリウム（pH調整）

塩酸（pH調整）

溶解液

注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験を実施していないため、本剤を他剤と混合してはならない。

6.3 有効期間

未開封

4年間

溶解液

使用時の安定性として、25℃で3時間までの物理的・化学的安定性が確認されている。

微生物学的観点から、溶解の方法が微生物汚染のリスクを排除しない限り、溶解後は直ちに使用すること。

直ちに使用しない場合、使用時の保存時間及び保存条件は使用者の責任となるが、管理及びバリデートされた無菌的条件下で溶解されない限り、使用時の保存時間及び保存条件は通常2～8℃で24時間以内とする。

6.4 保管に関する特別な注意事項

25℃未満で保管すること。

凍結しないこと。

本剤溶解後の保存条件については、6.3項を参照のこと。

6.5 容器の種類及び内容物

粉末

ゴム栓（プロモブチル）付き3 mLバイアル（ガラス）にテデュグルチド5 mgを含有する。

溶解液

プランジャー（プロモブチル）付きプレフィルドシリンジ（ガラス）に溶解液0.5 mLを含有する。

包装単位は粉末入りバイアル1バイアル及びプレフィルドシリンジ1本、又は粉末入りバイアル28バイアル及びプレフィルドシリンジ28本である。

全ての包装単位が市販されているとは限らない。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意事項

1回の投与に必要なバイアル数は、個々の患者の体重及び推奨用量0.05 mg/kg/日に基づき決定すること。医師は、診察ごとに患者の体重を確認し、次の診察までの1日投与量を決定するとともに、患者に説明する。

成人及び小児患者に対する体重当たりの推奨用量に基づく投与量は4.2項の表に示す。

プレフィルドシリンジに溶解用の針を取り付ける。

次に、プレフィルドシリンジの全ての溶解液をバイアルに加えて粉末を溶解する。

バイアルを振とうしないこと。バイアルを掌に挟んで転がし、穏やかに1回反転させる。無色澄明の注射液が確認できたら、間隔が0.02 mL以下の目盛り付き1 mLシリンジ（又は小児用0.5 mL若しくはそれ未満のシリンジ）に注射液を抜き取る（シリンジはキットに含まれていない）。

2バイアル必要な場合には、再度手順を繰り返し、最初の注射液が入っているシリンジに2回目の注射液を追加で抜き取る。処方量を超える注射液（mL）は、押し出し廃棄すること。

注射液を腹部の清潔な部位に皮下投与する。不可能な場合には、皮下注用の細い針を使用して大腿部（4.2項「用法・用量」参照）に皮下投与する。

本剤の調製及び注射の詳細な説明は、患者用説明書に示す。

注射液に混濁又は粒子状物質が認められる場合は、使用しないこと。

単回使用に限る。

未使用の製剤又は廃棄物は各国の規制要件に従って廃棄すること。

針及びシリンジは全て鋭利物用廃棄ボックスに廃棄すること。

7. 販売承認保持者

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ireland

8. 販売承認番号

EU/1/12/787/001
EU/1/12/787/002

9. 初回承認日／更新日

初回承認日：2012年8月30日
最終更新日：2017年6月23日

10. 本文書の改訂日

本剤の詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイトで閲覧可能である (<http://www.ema.europa.eu>)。

Company Core Data Sheet (CCDS)	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



Teduglutide (rDNA origin)

COMPANY CORE DATA SHEET

[REDACTED]

2ページ～15ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

目次

1	同種同効品一覧表	2
---	----------------	---

1 同種同効品一覧表

テデュグルチドの申請時の効能又は効果は「短腸症候群患者における腸管吸収機能の改善」であり、短腸症候群患者の治療薬として承認を受けた既承認の医薬品はないため、同種同効品はない。

目次

1	添付文書（案）	3
2	効能又は効果（案）及びその設定根拠	10
2.1	効能又は効果（案）	10
2.2	効能又は効果の設定根拠	10
2.2.1	成人短腸症候群患者を対象とした試験	11
2.2.2	小児短腸症候群患者を対象とした試験	12
3	用法及び用量（案）及びその設定根拠	14
3.1	用法及び用量（案）	14
3.2	用法及び用量の設定根拠	14
4	使用上の注意（案）及びその設定根拠	17
4.1	禁忌	17
4.1.1	禁忌（案）	17
4.1.2	禁忌の設定根拠	17
4.2	効能又は効果に関連する注意	17
4.2.1	効能又は効果に関連する注意（案）	17
4.2.2	効能又は効果に関連する注意の設定根拠	17
4.3	用法及び用量に関連する注意	18
4.3.1	用法及び用量に関連する注意（案）	18
4.3.2	用法及び用量に関連する注意の設定根拠	18
4.4	重要な基本的注意	18
4.4.1	重要な基本的注意（案）	18
4.4.2	重要な基本的注意の設定根拠	20
4.5	特定の背景を有する患者に関する注意	20
4.5.1	特定の背景を有する患者に関する注意（案）	20
4.5.2	特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠	21
4.6	相互作用	22

4.6.1	相互作用（案）	22
4.6.2	相互作用の設定根拠	22
4.7	副作用	22
4.7.1	副作用（案）	22
4.7.2	副作用の設定根拠	23
4.8	適用上の注意	23
4.8.1	適用上の注意（案）	23
4.8.2	適用上の注意の設定根拠	24
4.9	その他の注意	24
4.9.1	その他の注意（案）	24
4.9.2	その他の注意の設定根拠	24

1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

年 月作成（第1版）

貯法：凍結を避け、25℃以下で保存

有効期間：4年

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

日本標準商品分類番号

872499

レベスティブ皮下注用 3.8mg

REVESTIVE 3.8mg for S.C. Injection

規制区分：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号

－

販売開始

－

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

レベスティブ皮下注用 3.8mg は、次の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。

販売名	レベスティブ皮下注用 3.8mg
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)}
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
添付溶解液	1 シリンジ中 日局注射用水 0.5mL

注1) 本剤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) 1 バイアルから投与可能なテデュグルチド（遺伝子組換え）の分量: 3.8mg [14.1.4 参照]

3.2 製剤の性状

販売名	レベスティブ皮下注用 3.8mg
剤形	注射剤（バイアル）
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。
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。

4. 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。[9.7.1 参照]

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。

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。[9.2.1、16.6.1 参照]
- 7.3 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。

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に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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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^{1,2)}。また臨床試験において、腸ポリープが認められている³⁾。〔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〕

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（クレアチニンクリアランス 50mL/min 未満）

投与量を半量にすること。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、9.7.2、16.6.1 参照〕

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なかった⁴⁾。

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なかった。⁶⁾

9.7 小児等

9.7.1 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。

9.7.2 本剤は 0.5mg 未満の投与量を調整できないため、以下の患者には用いないこと。

- － 体重 10kg 未満
- － 体重 20kg 未満の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）：中等度以上の腎機能障害患者では投与量を半量にする必要があるため〔9.2.1 参照〕

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〕

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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるため、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。

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、うつ血性心不全(0.4%)があらわれることがある。
[8.5、9.1.2、9.8 参照]

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 バイアル中の本剤を添付の溶解液 0.5mL で用時溶解して用いる。
- 14.1.2 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)
- 14.1.3 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。
- 14.1.4 1 バイアルあたり採取できる注射液は 0.38mL であり、デデュグルチド(遺伝子組換え)の投与量 3.8mg に相当する。
- 14.1.5 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。
- 14.1.6 注射液は凍結させないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 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。
- 14.2.2 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。
- 14.2.3 本剤は1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

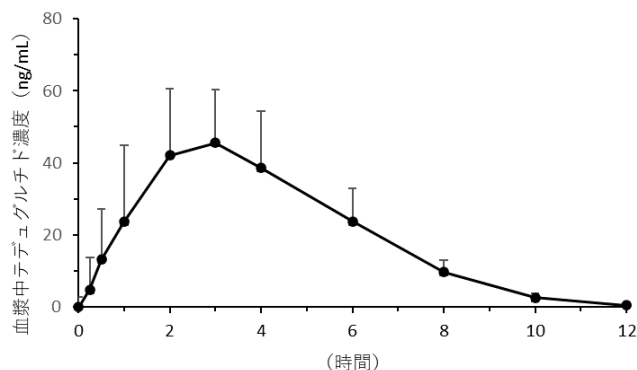
ペプチド製剤では免疫原性を示すことが知られており、本剤投与により抗体が発現する可能性がある。海外の臨床試験では1 日1 回本剤 0.05mg/kg を皮下投与した被験者において、投与開始3 ヶ月後で3% (2/60 例)、6 ヶ月後で17% (13/77 例)、12 ヶ月後で24% (16/67 例)、24 ヶ月後で33% (11/33 例)、30 ヶ月後で48% (14/29 例) に抗デデュグルチド抗体の発現が確認された。国内の臨床試験では1 日1 回本剤 0.05mg/kg を皮下投与した被験者において、投与開始6 ヶ月後で1/6 例、39 ヶ月後で2/5 例に抗デデュグルチド抗体の発現が確認された。抗デ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⁷⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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 例を対象に本剤 0.05mg/kg を単回皮下投与した時の血漿中デ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⁸⁾。



単回投与時の血漿中濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)

本剤 0.05mg/kg を単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

C_{max} (ng/mL)	7 例	49.5 ± 16.43
T_{max} (h)	7 例	3.6 ± 1.64
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	6 例	252 ± 85.37
$t_{1/2}$ (h)	6 例	1.1 ± 0.21
$CL/F/weight$ (mL/h/kg)	6 例	229 ± 101.4
$V_z/F/weight$ (mL/kg)	6 例	356 ± 189.2

平均値 ± 標準偏差

16.1.2 反復投与

16.1.2.1 成人

経静脈栄養を必要とする成人短腸症候群患者 12 例を対象に本剤 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^{9) 注)} (外国人データ)。

注) 本剤の承認用量は1 日1 回 0.05mg/kg である。

本剤 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

	0.03mg/kg (3 例)		0.10mg/kg (5 例)		0.15mg/kg (4 例)	
	Day 1	Day 21	Day 1	Day 21	Day 1	Day 21
$C_{\max}$ (ng/mL)	39.7	43.4	122.5	111.9	179.4	138.5
	±	±	±	±	±	±
	16.9	10.5	64.6	30.5	119.9	70.9
$T_{\max}$ (h)	3.3	2.7	3.1	2.7	3.3	3.5
	±	±	±	±	±	±
	2.3	0.3	0.7	0.6	0.6	0.7
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	236.9 注 1)	—	565.6 ± 296.5	—	825.0 ± 204.5	—
	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)}

平均値±標準偏差

注 1) 1 例の個別値

注 2) 3 例

16.1.2.2 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本剤 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¹⁰⁾。

本剤 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)

		1 歳以上 (6 例)	1 歳未満 (2 例)
Day 1	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)
Week 4	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)

平均値±標準偏差

注 1) 2 例の平均値

注 2) 1 例の個別値

16.2 吸収

本剤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¹¹⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

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*)¹²⁾。

16.4 代謝

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*)¹³⁾。

16.5 排泄

健康被験者を対象に本剤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¹¹⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

中等度並びに重度腎機能障害及び末期腎不全の患者に本剤 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 $AUC_{0-\infty}$ 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と比較して $AUC_{0-\infty}$ 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¹⁴⁾ (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¹⁵⁾。[7.2、9.2.1 参照]

16.6.2 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) に本剤 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¹⁶⁾ (外国人データ)。

16.6.3 高齢者

本剤 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¹⁴⁾ (外国人データ)。[9.8 参照]

16.6.4 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本剤 0.05mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したとき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^{17,18)}。

日本人短腸症候群患者における本剤 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

16.7 薬物相互作用

薬物相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。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*)¹⁹⁾。また、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*)¹⁹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 成人短腸症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験

(1) 国内第Ⅲ相試験 (単群非盲検試験)

経静脈栄養を必要とする 16 歳以上の日本人短腸症候群患者 7 例を

対象に本剤 0.05mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与した。なお、本試験では、最長 8 週間の経静脈サポート最適化期間及び 4～8 週間の経静脈サポート安定化期間の後に、24 週間の治験薬投与期間が設定された。また、被験者が自己投与方法を習得したと治験担当医師に判断された後に、自己投与を実施した。投与 20 週及び 24 週の両時点で週間経静脈栄養量のベースラインからの減少が 20%以上を達成した被験者の割合は 57.1% (4/7 例) であった。24 週における週間経静脈栄養量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) 及び変化率 (平均値±標準偏差) は-3.3±3.61L/週及び -25.6±25.52%であった。本試験中に経静脈栄養からの完全離脱を達成した被験者は認められなかった。24 週時点の週間経静脈栄養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 -0.5±1.2 日/週であった²⁰⁾。副作用発現頻度は、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²¹⁾。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (二重盲検比較試験)

経静脈栄養を必要とする 18 歳以上の短腸症候群患者 86 例を対象に、本剤 0.05mg/kg を 1 日 1 回もしくはプラセボを皮下投与した。なお、本試験では、最長 8 週間の経静脈サポート最適化期間、4～8 週間の経静脈サポート安定化期間及び 24 週間の治験薬投与期間が設定された。また、被験者が自己投与方法を習得したと治験担当医師に判断された後に、自己投与を実施した。投与 20 週及び 24 週の両時点で週間経静脈栄養量のベースラインからの減少が 20%以上を達成した被験者の割合は本剤 0.05mg/kg 群で 62.8% (27/43 例)、プラセボ群で 30.2% (13/43 例) であり、本剤 0.05mg/kg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示された (p=0.002、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)²²⁾。24 週における週間経静脈栄養量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) 及び変化率 (平均値±標準偏差) は、本剤 0.05mg/kg 群で -4.4±3.8L/週及び -32.4±18.9%、プラセボ群で -2.3±2.7L/週及び -21.3±25.4%であった²³⁾。本試験中に経静脈栄養からの完全離脱を達成した被験者は認められなかった。24 週において週間経静脈栄養施行日数にベースラインから 1 日以上減少がみられた被験者の割合は、本剤 0.05mg/kg 群で 53.8% (21/39 例)、プラセボ群で 23.1% (9/39 例) であった²²⁾。副作用発現頻度は、54.8% (23/42 例) であった。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²²⁾。

17.1.2 小児短腸症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験

(1) 国内第Ⅲ相試験 (単群非盲検試験)

経静脈栄養を必要とする修正月齢 4 ヶ月～15 歳までの日本人小児短腸症候群患者 10 例 [小児 8 例 (1～15 歳) 及び乳児 2 例 (4～12 ヶ月未満)] を対象に本剤 0.05mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与した。なお、被験者が自己投与方法を習得したと治験担当医師に判断された後に、自己投与を実施した。解析対象とした 8 例 (小児 6 例、乳児 2 例) について、週間経静脈栄養量のベースラインからの減少が 20%以上を達成した被験者の割合は小児被験者で 66.7% (4/6 例)、乳児被験者で 50.0% (1/2 例) であった。投与終了時における経静脈栄養量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) 及び変化率 (平均値±標準偏差) は、小児被験者において -14.5±8.03mL/kg/日及び -35.7±33.18%、乳児被験者において -26.2±13.61mL/kg/日及び -26.7±15.14%であった。小児被験者 1 例にて、経静脈栄養からの完全離脱を達成した。乳児被験者において経静脈栄養からの完全離脱を達成した被験者は認められなかつ

た²⁴⁾。小児被験者における投与終了時の週間経静脈栄養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 -1.2±2.86 日/週であった²⁵⁾。乳児被験者では経静脈栄養施行日数の減少はみられなかった²⁴⁾。

副作用発現頻度は、小児で 75.0% (6/8 例)、乳児で 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²⁴⁾。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (二重盲検比較試験)

経静脈栄養を必要とする 1～17 歳までの短腸症候群患者 59 例を対象に本剤 0.025mg/kg^(注) 又は 0.05mg/kg を 1 日 1 回皮下投与もしくは標準的な薬物療法を 24 週間行った。なお、被験者が自己投与方法を習得したと治験担当医師に判断された後に、自己投与を実施した。投与終了時において週間経静脈栄養量のベースラインからの減少が 20%以上を達成した被験者の割合は、本剤 0.05mg/kg 群で 69.2% (18/26 例)、標準治療群で 11.1% (1/9 例) であった。投与終了時における経静脈栄養量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) 及び変化率 (平均値±標準偏差) は、本剤 0.05mg/kg 群で -23.30±17.50mL/kg/日及び -41.57±28.90%、標準治療群で -6.03±4.55mL/kg/日及び -10.21±13.59%であった。投与終了時までに本剤 0.05mg/kg 群の 11.5% (3/26 例) が経静脈栄養からの完全離脱を達成した。標準治療群では経静脈栄養からの完全離脱を達成した被験者は認められなかった。本剤 0.05mg/kg 群における投与終了時の週間経静脈栄養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 -1.34±2.24 日/週であった。標準治療群では、週間経静脈栄養施行日数は減少しなかった²⁶⁾。

副作用発現頻度は、本剤 0.05mg/kg 群で 26.9% (7/26 例) であった²⁶⁾。

注) 本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.05mg/kg である。

18. 薬効薬理

18.1 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) 類似体である。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、ケラチノサイト増殖因子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^{27～31)}。

18.2 *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^{32,33)}。

18.3 腸管に対する作用

テデュグルチドは、マウス及びラットにおいて、小腸及び大腸の重量及び長さ、絨毛高及び陰窩深、タンパク質及び DNA 含量を増加させた³⁴⁾。また、ラット中心静脈栄養 (TPN) 誘発性腸形成不全モデルにおいて、腸管重量並びにタンパク質及び DNA 含量を回復させ、絨毛高及び絨毛高/陰窩深比を増加させた³⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:テデュグルチド (遺伝子組換え) (Teduglutide [Genetical Recombination]) [JAN]

分子式: C₁₆₄H₂₅₂N₄₄O₅₅S

分子量: 3,752.08

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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

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）

7 バイアル（日局注射用水 0.5mL 入りシリンジ 7 本及びバイアルアダプター 7 個添付）

23. 主要文献

- 1) テデュグルチドの反復投与毒性試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 6. 6. 3）（社内資料）
- 2) テデュグルチドのがん原性試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 6. 6. 5）（社内資料）
- 3) テデュグルチドの有害事象（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 4. 2. 1. 5. 2）（社内資料）
- 4) テデュグルチドのラット胚・胎児発生毒性試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 6. 6. 6. 2. 1）（社内資料）
- 5) テデュグルチドの胎盤通過及び乳汁移行（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 6. 4. 4. 4）（社内資料）
- 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（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 6. 6. 6. 3. 1）（社内資料）
- 7) テデュグルチドの免疫原性（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 2. 4. 1）（社内資料）
- 8) テデュグルチドの薬物動態試験成績①（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 3. 1. 2. 2）（社内資料）
- 9) テデュグルチドの薬物動態試験成績②（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 3. 1. 1. 1）（社内資料）
- 10) テデュグルチドの薬物動態試験成績③（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 3. 2. 2. 1）（社内資料）
- 11) テデュグルチドの薬物動態試験成績④（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 1. 2. 1. 1）（社内資料）
- 12) テデュグルチドの血漿蛋白結合率（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 6. 4. 4. 3）（社内資料）
- 13) テデュグルチドの代謝安定性（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 6. 4. 5. 1. 1）（社内資料）
- 14) テデュグルチドの薬物動態試験成績⑤（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 2. 2）（社内資料）
- 15) テデュグルチドの母集団薬物動態解析①（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 3. 2）（社内資料）
- 16) テデュグルチドの薬物動態試験成績⑥（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 2. 1）（社内資料）
- 17) テデュグルチドの母集団薬物動態解析②（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 2）（社内資料）
- 18) テデュグルチドの母集団薬物動態解析③（20XX 年 XX 月 XX 日承認、

CTD2. 7. 2. 3. 3. 4）（社内資料）

- 19) テデュグルチドの薬物動態学的薬物相互作用（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 6. 4. 7）（社内資料）
- 20) テデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績①（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 3. 2）（社内資料）
- 21) テデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績②（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 6. 16）（社内資料）
- 22) テデュグルチドの海外第Ⅲ相臨床試験成績①（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 6. 13）（社内資料）
- 23) テデュグルチドの海外第Ⅲ相臨床試験成績②（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 3. 3）（社内資料）
- 24) テデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績③（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 6. 23）（社内資料）
- 25) テデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績④（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 3. 3）（社内資料）
- 26) テデュグルチドの海外第Ⅲ相臨床試験成績③（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 7. 6. 18）（社内資料）
- 27) Cheeseman CI, et al.: Am J Physiol. 1996;271:G477-G482.
- 28) Cottrell JJ, et al.: Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006;290:G293-G300.
- 29) Dubé PE, et al.: Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;293:E460-E465.
- 30) Orskov C, et al.: Regul Pept. 2005;124:105-112.
- 31) Yusta B, et al.: J Biol Chem. 1999;274:30459-30467.
- 32) Demchyshyn LL, et al.: Gastroenterology. 1999;116 suppl. 2:A545.
- 33) Demchyshyn LL, et al.: Gastroenterology. 2001;120 suppl. 1:A509.
- 34) 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（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 4、2. 6. 2. 2. 5）（社内資料）
- 35) 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（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 6）（社内資料）

24. 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
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目 1 番 1 号
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）

26. 製造販売業者等

26.1 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

2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

2.1 効能又は効果（案）

短腸症候群

2.2 効能又は効果の設定根拠

テデュグルチド（以下、本剤）は、天然型ヒトグルカゴン様ペプチド-2 の新規遺伝子組換えアナログである。ヒトグルカゴン様ペプチド-2 は主に回腸及び結腸から分泌されるペプチドで、小腸粘膜内層の器質的及び機能的統合性を制御する。本剤は、33 個のアミノ酸からなるペプチドで、N 末端 2 位のアラニンがグリシンに置換されている点で天然型ヒトグルカゴン様ペプチド-2 とは異なる。

天然型ヒトグルカゴン様ペプチド-2 は、主に回腸及び結腸に分布する腸管内分泌細胞 L 細胞から、腸管腔内の内容物に反応して分泌される。これらの部位に分布する L 細胞は、近位小腸で栄養素が適切に吸収されているか感知する。ヒトグルカゴン様ペプチド-2 は吸収に関与する腸上皮には直接作用せず、ヒトグルカゴン様ペプチド-2 受容体は主に上皮下の筋線維芽細胞と腸内神経細胞に局限して発現している。これらの細胞は、インスリン様成長因子、ErbB リガンド、ケラチノサイト増殖因子、血管作用性腸管ペプチドなどのさまざまなパラクリンシグナルを分泌する。この間接的なメカニズムにより、ヒトグルカゴン様ペプチド-2 は幹細胞増殖促進、上皮細胞アポトーシス抑制、粘膜バリア機能強化、胃排出速度低下、胃酸分泌抑制、及び臓器血流増加などの作用を示す。

本剤は天然型ヒトグルカゴン様ペプチド-2 と同一の受容体に結合し、天然型ヒトグルカゴン様ペプチド-2 と同程度の効力及び選択性を示す。本剤はジペプチジルペプチダーゼ-4 による蛋白分解的切断に耐性を示すため、消失半減期（健康被験者で約 2 時間、成人短腸症候群患者で 1.3 時間）が天然型ヒトグルカゴン様ペプチド-2（約 7 分）よりも長い。その結果、より強い生物活性を示すことにより、腸切除後の腸管順応を加速させ、小腸の選択的バリア機能を亢進させる。テデュグルチドによる治療は、腸管吸収の臨床的に意義のある改善をもたらす、それは即ち、長期治療にわたって持続可能な PS 依存度の低下、経口又は経腸栄養の耐性の増加、及び長期 PS 施行に関連する深刻な合併症、並びに後遺症の回避の可能性に繋がると考えられている。

国内に短腸症候群患者の腸管順応を促進する薬物治療は存在せず、本剤は短腸症候群患者の新たな治療薬になり得ると考え、開発を行った。

本剤の効能又は効果（案）を裏付ける主な試験成績として、短腸症候群患者を対象とした臨床試験成績の要約を以下に示す。

2.2.1 成人短腸症候群患者を対象とした試験

2.2.1.1 海外第 3 相試験 (CL0600-020 試験)

CL0600-020 試験は、経静脈栄養を必要とする海外の短腸症候群患者を対象に、本剤 0.05 mg/kg/日の有効性及び安全性を検討する 24 週間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群試験である。本試験は、スクリーニング来院、経静脈栄養最適化期間、経静脈栄養安定化期間からなるステージ 1 と投与期間であるステージ 2 で構成される。本試験の有効性主要評価項目は、投与 20 週目及び投与 24 週目の両時点であ効を示した被験者（レスポnder）の割合とした。効とは週間経静脈栄養量がベースラインから 20%～100%減少することと定義した。

主要評価項目であるレスポnderの割合は本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、副次評価項目の 1 つである週間経静脈栄養量のベースラインからの変化においても本剤群はプラセボ群に対して統計学的に有意な減少を示した。また、探索的評価項目の 1 つとして、腸細胞量のバイオマーカーである血漿中シトルリン濃度が測定され、ベースラインからの上昇は本剤群がプラセボ群を上回った。血漿中シトルリン濃度の上昇は腸細胞量の増加を示す。

試験を通じて本剤の忍容性は良好であり、安全性に問題はみられなかった。

2.2.1.2 国内第 3 相試験 (SHP633-306 試験)

SHP633-306 試験は、経静脈栄養を必要としている日本人短腸症候群患者を対象に、本剤 0.05 mg/kg/日の安全性、有効性及び薬物動態を検討する 24 週間、非盲検試験である。本試験は、条件付き経静脈栄養最適化期間、必須の経静脈栄養安定化期間、及び 24 週間の投与期間からなり、週間経静脈栄養量、週間経静脈栄養施行日数、血漿中シトルリン濃度等を有効性の評価項目として実施した。

投与 20 週目及び投与 24 週目の両時点であ効を示した被験者の割合は 57.1%（4/7 例）であり、週間経静脈栄養量は投与 24 週目でベースラインから 25.6%減少した。血漿中シトルリン濃度はベースラインから 106.3%上昇した。

SHP633-306 試験でのレスポnderの割合は、CL0600-020 試験のプラセボ群よりも高く、CL0600-020 試験の本剤群と大きな違いはなかった。SHP633-306 試験の投与 24 週目における週間経静脈栄養量の変化量及び変化率は、CL0600-020 試験の本剤群と大きな違いはなく、CL0600-020 試験のプラセボ群よりも大きかった。SHP633-306 試験の投与 24 週目における週間経静脈栄養量の変化率は、CL0600-020 試験の本剤群における変化率の 95%信頼区間上限と同様であった。SHP633-306 試験の血漿中シトルリン濃度の変化量及び変化率は、CL0600-020 試験の本剤群と同様であり、CL0600-020 試験のプラセボ群よりも大きかった。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。

また、いずれの試験も被験者は投与終了後に継続試験へ移行可能であった。CL0600-020 試験の継続試験では、本剤を最長 30 ヶ月投与した被験者も存在するが、週間経静脈栄養量、レスポnder数及び血漿中シトルリン濃度等に対する本剤の効果は維持又は増大することが示され、経

静脈栄養から完全離脱する被験者も認められた。SHP633-306 試験の継続試験（SHP633-307）においても、週間経静脈栄養量の減少、週間経静脈栄養施行日数の減少の点で、本剤投与による効果の経時的増大が継続して認められている。また、両継続試験ともに忍容性は良好であり、安全性に問題がないことも示されている。

以上の臨床試験成績から、短腸症候群における本剤の有効性は国内外で一定の類似性が確認され、安全性プロファイルも類似していた。

2.2.2 小児短腸症候群患者を対象とした試験

2.2.2.1 海外第 3 相試験（TED-C14-006 試験）

TED-C14-006 試験は経静脈栄養を必要とする 17 歳までの海外の短腸症候群小児患者を対象に、本剤 0.025 mg/kg/日及び 0.05 mg/kg/日の安全性、有効性、及び薬力学を検討する 24 週間、二重盲検試験である。本試験は、スクリーニング期間、投与期間、及び追跡調査期間からなる。有効性主要評価項目である投与終了時の週間経静脈栄養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。副次的評価項目である週間経静脈栄養量の減少が認められ、その変化量は本剤群がいずれも標準治療群を上回った。また、経静脈栄養からの完全離脱を達成した被験者は本剤群のみで認められた。血漿中シトルリン濃度は本剤群で上昇したが、標準治療群では変化がなかった。

試験期間中の本剤の忍容性は良好であり、安全性に問題はみられず、安全性プロファイルは成人短腸症候群患者における試験と同様であった。

2.2.2.2 国内第 3 相試験（SHP633-302 試験）

SHP633-302 試験は、経静脈栄養を必要とする修正月齢 4 ヶ月から 15 歳の日本人短腸症候群小児患者を対象に、本剤 0.05 mg/kg/日の安全性、有効性、薬力学及び薬物動態を検討する 24 週間、非盲検試験である。本試験は、スクリーニング期間及び投与期間からなる試験であり、被験者は本剤 0.05 mg/kg/日の投与を受けた。投与終了時の週間経静脈栄養量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合は、小児被験者 66.7%（4/6 例）及び乳児被験者（1 歳未満）50.0%（1/2 例）であり、投与終了時の週間経静脈栄養量はベースラインからそれぞれ 35.7%及び 26.7%減少した。小児被験者で測定された血漿中シトルリン濃度はベースラインから 46.9%上昇した。

SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験のいずれの試験においても、本剤 0.05 mg/kg/日を投与した被験者ではベースラインから投与終了時までに臨床的に意義のある週間経静脈栄養量の減少が認められた。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 試験で本剤の投与を受けた小児被験者の

16.7% (1/6 例) 及び TED-C14-006 試験の本剤 0.05 mg/kg/日を投与した被験者の 11.5% (3/26 例) が経腸の自律性を獲得した。以上より、試験間で一定の類似性はみられたと考えられる。

また、いずれの試験も被験者は投与終了後に継続試験へ移行可能であった。なお、海外の継続投与試験では本剤の長期投与により、小児被験者においても週間経静脈栄養量、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、忍容性は良好であり、安全性に問題がないことも示されている（国内継続試験の結果は審査期間中に提出する）。

以上の臨床試験成績から、短腸症候群における本剤の有効性は国内外で一定の類似性が確認され、安全性プロファイルも類似していた。

以上より、本剤の効能又は効果（案）を「短腸症候群」と設定した。

3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

3.1 用法及び用量（案）

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。
--

3.2 用法及び用量の設定根拠

(1) 成人短腸症候群患者

海外第 2 相用量検討試験（ALX-0600-92001 試験）では、成人短腸症候群患者 17 例を対象に本剤 0.03、0.10、0.15 mg/kg を 1 日 1 回投与又は 0.05 もしくは 0.075 mg/kg を 1 日 2 回投与する用量漸増デザインを用い、吸収など腸の機能改善に対する本剤の作用を検討した 21 日間投与、非盲検、多施設共同、用量設定試験であった。本剤は用量 0.03～0.15 mg/kg/日の範囲で用量比例的かつ線形的な薬物動態プロファイルを示した。21 日間の連日投与は本剤の薬物動態パラメータへ影響を及ぼさなかった。1 日 1 回投与時と 1 日 2 回投与時の曝露量を用量で補正して比較した結果、1 日 2 回投与時の曝露量がわずかに高かったが、被験者数が少なかったため明確な結論を下すことは困難であった。短腸症候群の症状や短腸症候群患者における結腸の有無は本剤の薬物動態に影響しなかった。

本剤の薬力学的作用に関しては、21 日間投与により腸粘膜の構造順応（絨毛高及び陰窩深の可逆的な伸長）が生じた。本剤 0.10 及び 0.15 mg/kg/日の両用量では投与終了時に約 800～1000 mL/日という消化管水分吸収量の大幅な（最大 30%に相当する）増大も認められたが、0.03 mg/kg/日では認められなかった。0.10 mg/kg/日群と 0.15 mg/kg/日群との間に差は認められなかったが、被験者集団の症例数が少なかったため、明確な用量反応関係を導くことは不可能であった。

ALX-0600-92001 試験の投与終了時に、0.10 及び 0.15 mg/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、0.03 mg/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 3 相試験（CL0600-004 試験）では、0.10 mg/kg/日を高用量群として設定するとともに、0.10 mg/kg/日より低く 0.03 mg/kg/日より高い用量での有効性の有無を判断するため 0.05 mg/kg/日を低用量群として設定した。CL0600-004 試験では本剤 0.10 mg/kg/日投与の有効性が 0.05 mg/kg/日投与と比較して増大しない結果が得られた。CL0600-004 試験で本剤 0.10 mg/kg/日群とプラセボ群との間で投与に対する奏効スコア及び Week 20、24 の両時点で臨床的に意義のある奏効を示した被験者（レスポnder）の割合を比較すると、いずれも本剤 0.10 mg/kg/日群が高いが、統計学的に有意な差は認められなかった。本剤の 2 用量とともに経静脈栄養を必要とする短腸症候群患者の経静脈栄養依存度を効果的に軽減させたとする臨床的にも統計学的にも意義のある裏付けが得られた。0.05 mg/kg/日群と比べて 0.10 mg/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 3 相試験 CL0600-020 試験では投与用量として 0.05 mg/kg/日を選択した。CL0600-020 試験では 0.05 mg/kg/日群のレスポnder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（ $p=0.002$ ）、Week 24 の 0.05 mg/kg/日群における週間経静脈栄養量はベースラインから 4.4 L 減少した。

CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験において、経静脈栄養を必要とする成人短腸症候群患者に本剤 0.05 mg/kg/日を投与することにより、臨床的意義のある経静脈栄養依存度の軽減が認められた。両試験とも、Week 20、24 の両時点で臨床的に意義のある奏効を示した被験者の割合は、本剤 0.05 mg/kg/日群がプラセボ群に比し統計学的に有意に高かった。有効性に関する多くの副次的評価項目においても、本剤 0.05 mg/kg/日群とプラセボ群との間に臨床的意義があり統計学的にも有意な差が認められた。CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の結果は本剤の有効性に臨床的な裏付けを与えるとともに、用量設定試験 ALX-0600-92001 試験で得られた薬力学データの正しさを確認するものであった。

国内第 3 相試験（SHP633-306 試験）では、経静脈栄養を必要としている日本人短腸症候群患者を対象に、本剤 0.05 mg/kg/日の安全性、有効性及び薬物動態を検討した。SHP633-306 試験でのレスポnderの割合は、CL0600-020 試験のプラセボ群よりも高く、CL0600-020 試験の本剤群と大きな違いはなかった。SHP633-306 試験の投与 24 週目における週間経静脈栄養量の変化量及び変化率は、CL0600-020 試験の本剤群と大きな違いはなく、CL0600-020 試験のプラセボ群よりも大きかった。SHP633-306 試験の投与 24 週目における週間経静脈栄養量の変化率は、CL0600-020 試験の本剤群における変化率の 95%信頼区間上限と同様であった。SHP633-306 試験の血漿中シトルリン濃度の変化量及び変化率は、CL0600-020 試験の本剤群と同様であり、CL0600-020 試験のプラセボ群よりも大きかった。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 3 相小児試験 TED-C14-006 試験では、標準治療と比較した場合、小児短腸症候群患者に対して本剤を投与した結果、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。過去数年間にわたって経静脈栄養を必要としていたにもかかわらず、本剤を投与した被験者全体の 10%において 24 週間以内に経腸の自律性が獲得された。本剤投与により、EN 量、EN カロリー量、及び血漿中シトルリン濃度も上昇した。0.025 mg/kg/日群と 0.05 mg/kg/日群との間で有効性の差はわずかであったが、全ての有効性パラメータに関して用量 0.05 mg/kg/日の効果が一貫して優れていることが認められた。

ばらつきの要因を分析し、小児短腸症候群患者に対する用量選択を裏付けるため、本剤の母集団薬物動態解析を実施した。シミュレーションの結果、小児被験者（1～17 歳）の定常状態における本剤の最高血漿中濃度（ C_{max} ）は成人と同程度であることが示唆された。その一方で、定常状態における濃度－曲線下面積（ AUC_{ss} ）は年齢によって大きく異なり、成人から 1～2 歳の小児へと年齢が低下するとともに徐々に減少した。

CL0600-004 試験の PK/PD 解析によって AUC は反応性と相関しないことが示されており、臨床データ及び C_{max} によって本剤の用量選択を裏付けられると考えられた。そこで、 C_{max} に基づく曝露反応解析を実施し、成人及び小児の短腸症候群患者に対して本剤を 24 週間にわたり連日皮下投与した場合における、本剤曝露量と週間経静脈栄養量のベースラインからの変化率との関係

を評価した。なお、曝露反応解析を実施するにあたり、成人短腸症候群患者と小児短腸症候群患者との間で同程度のプラセボ反応が認められると想定した。この探索的な曝露反応解析によって、小児短腸症候群患者に用量 0.05 mg/kg の本剤を投与した場合の C_{max} の平均値 (34.6 ng/mL) は 50%効果濃度 (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 (案) として 0.05 mg/kg を支持する結果が得られた。

国内小児第 3 相試験 (SHP633-302 試験) では、経静脈栄養を必要とする修正月齢 4 ヶ月から 15 歳の日本人短腸症候群小児患者を対象に、本剤 0.05 mg/kg/日の安全性、有効性、薬力学及び薬物動態を検討した。乳児患者を含む SHP633-302 試験及び小児を対象とした TED-C14-006 試験のいずれの試験においても、本剤 0.05 mg/kg/日を投与した被験者ではベースラインから投与終了時まで臨床的に意義のある週間経静脈栄養量の減少が認められた。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 試験で本剤の投与を受けた小児被験者の 16.7% (1/6 例) 及び TED-C14-006 試験の本剤 0.05 mg/kg/日を投与した小児被験者の 11.5% (3/26 例) が経腸の自律性を獲得した。以上より、試験間で一定の類似性はみられたと考えられる。

海外で承認された全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 0.05 mg/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)、見かけ上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 (案) を「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。

4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

4.1 禁忌

4.1.1 禁忌（案）

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]

4.1.2 禁忌の設定根拠

2.1 薬物療法の一般原則として設定した。

2.2、2.3 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。

4.2 効能又は効果に関連する注意

4.2.1 効能又は効果に関連する注意（案）

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。[9.7.1 参照]

4.2.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

5.1 国内外臨床試験の治験デザインに基づき設定した。

5.2 「9.7 小児等」の項参照。

4.3 用法及び用量に関連する注意

4.3.1 用法及び用量に関連する注意（案）

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。[9.2.1、16.6.1 参照]
- 7.3 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。

4.3.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

- 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。また、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旨を記載した。
- 7.2 「9.2.1 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）」の項参照。
- 7.3 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、アドヒアランスの維持を図るため設定した。

4.4 重要な基本的注意

4.4.1 重要な基本的注意（案）

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。

4.4.2 重要な基本的注意の設定根拠

- 8.1 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、国内外臨床試験の治験デザインに基づき設定した。
- 8.2 薬理活性及び動物試験での所見並びに海外臨床試験における報告から、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。
- 8.3 薬理活性及び動物試験での所見から、本剤により胆嚢及び胆管の過形成並びにそれに伴う胆汁濃縮の結果、胆砂と胆石のリスクを高める可能性がある。また、グルカゴンの放出が増加し、胆汁うっ滞及び胆嚢炎のリスクの増加並びに胆嚢の蠕動を阻害する可能性がある。臨床試験においても、胆嚢、胆道疾患が報告されていることから設定した。
- 8.4 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。
- 8.5 本剤投与に伴う体液量の過剰により、うっ血性心不全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が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。
- 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。

4.5 特定の背景を有する患者に関する注意

4.5.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。また臨床試験において、腸ポリープが認められている。[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]

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（クレアチニンクリアランス 50 mL/min 未満）

投与量を半量にすること。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、9.7.2、16.6.1 参照]

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。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。

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。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。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。

9.7 小児等

9.7.1 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。

9.7.2 本剤は 0.5mg 未満の投与量を調整できないため、以下の患者には用いないこと。

- 体重 10kg 未満
- 体重 20kg 未満の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）：中等度以上の腎機能障害患者では投与量を半量にする必要があるため [9.2.1 参照]

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]

4.5.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.1.1 前述のとおり、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。

9.1.2 前述のとおり、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。

9.2.1 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（CL0600-018 試験）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。したがって、中等度以上の腎機能障害患者への投与時は投与量を半量とすることとした。

9.5 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、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。

9.6 ラットにおいて本剤 25 mg/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。また、マウス及びラットにおける 2 年間がん原性試験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。

9.7.1 修正月齢4ヵ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。

9.7.2 本剤は0.5 mg 未満の投与量を調整できないため設定した。

9.8 臨床試験において、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及び治療に対する反応の違いは認められていないものの、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。

4.6 相互作用

4.6.1 相互作用（案）

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。

4.6.2 相互作用の設定根拠

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。

4.7 副作用

4.7.1 副作用（案）

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。

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・胆道疾患（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]

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

4.7.2 副作用の設定根拠

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、CL0600-004、CL0600-021、CL0600-005、SHP633-306、SHP633-307、TED-C13-003、TED-C14-006、SHP633-303、SHP633-304、SHP633-302 及び SHP633-305 試験）において、本剤 0.05 mg/kg/日を投与された 233 例において発現した副作用の頻度を示した。

11.1 重大な副作用

前述のとおり、本剤の薬理活性、動物試験での所見及び臨床試験成績に基づき設定した。

11.2 その他の副作用

臨床試験成績に基づき設定した。

4.8 適用上の注意

4.8.1 適用上の注意（案）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 バイアル中の本剤を添付の溶解液 0.5mL で用時溶解して用いる。
- 14.1.2 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)
- 14.1.3 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。
- 14.1.4 1 バイアルあたり採取できる注射液は 0.38mL であり、テデュグルチド（遺伝子組換え）の投与量 3.8mg に相当する。
- 14.1.5 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。
- 14.1.6 注射液は凍結させないこと。
- 14.2 薬剤投与時の注意**
- 14.2.1 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。
- 14.2.2 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。
- 14.2.3 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

4.8.2 適用上の注意の設定根拠

企業中核データシートに基づき本剤の適用に際して必要な注意事項について設定した。

4.9 その他の注意

4.9.1 その他の注意（案）

15. その他の注意

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、本剤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 回本剤 0.05mg/kg を皮下投与した被験者において、投与開始 3 ヶ月後で 3% (2/60 例)、6 ヶ月後で 17% (13/77 例)、12 ヶ月後で 24% (16/67 例)、24 ヶ月後で 33% (11/33 例)、30 ヶ月後で 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 回本剤 0.05mg/kg を皮下投与した被験者において、投与開始 6 ヶ月後で 1/6 例、39 ヶ月後で 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。

4.9.2 その他の注意の設定根拠

抗テデュグルチド抗体発現と本剤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産生が報告されていることから情報提供のため設定した。

目次

1	JAN.....	2
2	INN.....	3

1 JAN

平成 28 年 7 月 5 日付薬生薬審発 0705 第 3 号により以下のとおり通知された。

(日本名) テデュグルチド (遺伝子組換え)

(英 名) Teduglutide (Genetical Recombination)

(化学名)

[日本名]

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。

[英名]

Teduglutide is a recombinant human glucagon like peptide-2 (GLP-2) analog in which Ala at position 2 is substituted by Gly. Teduglutide is a peptide consisting of 33 amino acid residues.

(構造式)

アミノ酸配列：

HGDGSFSDEM NTILDNLAAR DFINWLIQTK ITD

2 INN

teduglutide [Recommended INN: List 52, page 262, WHO Drug Information, Vol. 18, No. 3, 2004]

薬生薬審発 0705 第 3 号
平成 28 年 7 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 27-4-B5

JAN（日本名）：テデュグルチド（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Teduglutide (Genetical Recombination)

アミノ酸配列：

HGDGSFSDEM NTILDNLAAR DFINWLIQTK ITD

$C_{164}H_{252}N_{44}O_{55}S$

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。

Teduglutide is a recombinant human glucagon like peptide-2 (GLP-2) analog in which Ala at position 2 is substituted by Gly. Teduglutide is a peptide consisting of 33 amino acid residues.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

目次

1	毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3
---	-------------------------	---

表目次

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	3
---------------------------------	---

1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10- 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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。					
構造式	アミノ酸配列： HGDGSFSDEM NTILDNLAAR DFINWLIQTK ITD					
効能・効果	短腸症候群					
用法・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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：テデュグルチド（遺伝子組換え） 製剤：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 含有 [1 バイアルから投与可能なテデュグルチド（遺伝子組換え）の分量：3.8mg]					
毒性	急性					
	動物種	投与経路	概略の致死量			
	マウス （雌雄）	皮下	200 mg/kg/日超 ^a			
	サル （雌雄）	皮下	50 mg/kg/日超 ^b			
	^a ：1 回 100 mg/kg を約 8 時間間隔で 1 日 2 回投与					
	^b ：1 回 25 mg/kg を約 8 時間間隔で 1 日 2 回、3 日間投与					
	亜急性／慢性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	マウス （雌雄）	13 週間	皮下	2、10、50 1 日 2 回 ^a	50	なし
	マウス （雌雄）	26 週間	皮下	2、10、25/50 ^b 1 日 2 回 ^a	50	なし
	ラット （雌雄）	14 日間	皮下	10、25、50 1 日 2 回 ^a	50	なし
	ラット （雌雄）	13 週間	皮下	10、25、50 1 日 2 回 ^a	50	なし

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
テデュグルチド

	<table><tr><td>サル (雌雄)</td><td>13 週間</td><td>皮下</td><td>1、5、25 1 日 2 回 ^a</td><td>5</td><td>25：投与部位所見の重症化（皮膚肥厚、肉芽腫性炎症）</td></tr><tr><td>サル (雌雄)</td><td>1 年間</td><td>皮下</td><td>1、5、25 1 日 2 回 ^a</td><td>5</td><td>25：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）、切迫屠殺（投与 150 日目の雄 1/10 例：陰囊及び包皮の腫脹、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）^c</td></tr></table>	サル (雌雄)	13 週間	皮下	1、5、25 1 日 2 回 ^a	5	25：投与部位所見の重症化（皮膚肥厚、肉芽腫性炎症）	サル (雌雄)	1 年間	皮下	1、5、25 1 日 2 回 ^a	5	25：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）、切迫屠殺（投与 150 日目の雄 1/10 例：陰囊及び包皮の腫脹、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） ^c																				
サル (雌雄)	13 週間	皮下	1、5、25 1 日 2 回 ^a	5	25：投与部位所見の重症化（皮膚肥厚、肉芽腫性炎症）																												
サル (雌雄)	1 年間	皮下	1、5、25 1 日 2 回 ^a	5	25：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）、切迫屠殺（投与 150 日目の雄 1/10 例：陰囊及び包皮の腫脹、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） ^c																												
^a：約 8 時間間隔 ^b：最初の 2 週間は 25 mg/kg/日を投与し、残りの期間は 50 mg/kg/日を投与 ^c：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。死因は不明																																	
副作用	国内成人臨床試験（SHP633-306） 副作用（臨床検査値異常含む）発現率 4/7 例＝57.1% <table><tr><td>副作用の種類</td><td>例数 (%)</td></tr><tr><td>腹部膨満</td><td>2 (28.6)</td></tr><tr><td>赤血球増加症</td><td>1 (14.3)</td></tr><tr><td>注射部位反応</td><td>1 (14.3)</td></tr><tr><td>消化管ストーマ合併症</td><td>1 (14.3)</td></tr><tr><td>口腔咽頭痛</td><td>1 (14.3)</td></tr></table> 国内小児臨床試験（SHP633-302） 副作用（臨床検査値異常含む）発現率 小児*6/8 例＝75.0%、乳児*0/2 例＝0% <table><tr><td>副作用の種類 [小児（1~15 歳）]</td><td>例数 (%)</td></tr><tr><td>注射部位紅斑</td><td>3 (37.5)</td></tr><tr><td>腹痛</td><td>2 (25.0)</td></tr><tr><td>便秘</td><td>1 (12.5)</td></tr><tr><td>胃炎</td><td>1 (12.5)</td></tr><tr><td>注射部位疼痛</td><td>1 (12.5)</td></tr><tr><td>注射部位発疹</td><td>1 (12.5)</td></tr><tr><td>注射部位反応</td><td>1 (12.5)</td></tr></table> *：小児（1~15 歳）、乳児（修正月齢 4 ヶ月~1 歳未満）					副作用の種類	例数 (%)	腹部膨満	2 (28.6)	赤血球増加症	1 (14.3)	注射部位反応	1 (14.3)	消化管ストーマ合併症	1 (14.3)	口腔咽頭痛	1 (14.3)	副作用の種類 [小児（1~15 歳）]	例数 (%)	注射部位紅斑	3 (37.5)	腹痛	2 (25.0)	便秘	1 (12.5)	胃炎	1 (12.5)	注射部位疼痛	1 (12.5)	注射部位発疹	1 (12.5)	注射部位反応	1 (12.5)
副作用の種類	例数 (%)																																
腹部膨満	2 (28.6)																																
赤血球増加症	1 (14.3)																																
注射部位反応	1 (14.3)																																
消化管ストーマ合併症	1 (14.3)																																
口腔咽頭痛	1 (14.3)																																
副作用の種類 [小児（1~15 歳）]	例数 (%)																																
注射部位紅斑	3 (37.5)																																
腹痛	2 (25.0)																																
便秘	1 (12.5)																																
胃炎	1 (12.5)																																
注射部位疼痛	1 (12.5)																																
注射部位発疹	1 (12.5)																																
注射部位反応	1 (12.5)																																
会社	<table><tr><td>武田薬品工業株式会社</td><td>製剤：輸入</td></tr></table>					武田薬品工業株式会社	製剤：輸入																										
武田薬品工業株式会社	製剤：輸入																																

目次

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧	2
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧	13
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧	31

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
3	第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書				
3.2	データ又は報告書				
3.2.S	原薬（テデュグルチド（遺伝子組換え）、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.1	一般情報（テデュグルチド（遺伝子組換え）、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.1.1	Nomenclature	-	-	海外	評価
3.2.S.1.2	Structure	-	-	海外	評価
3.2.S.1.3	General Properties	-	-	海外	評価
3.2.S.2	製造（テデュグルチド（遺伝子組換え）、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	-	-	海外	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	-	-
3.2.S.2.2.1	Introduction	-	-	海外	評価
3.2.S.2.2.2	Fermentation and Harvest	-	-	海外	評価
3.2.S.2.2.3	Purification and Filling, Storage and Shipping	-	-	海外	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	-	-	-	-
3.2.S.2.3.1	Raw Materials	-	-	海外	評価
3.2.S.2.3.1	Media and Solutions	-	-	海外	評価
3.2.S.2.3.2	Source, History, and Generation of the Cell Substrate	-	-	海外	評価
3.2.S.2.3.3	Preparation and Testing of the Cell Banks	-	-	海外	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-	-	-
3.2.S.2.4.1	Introduction	-	-	海外	評価
3.2.S.2.4.2	Fermentation and Harvest	-	-	海外	評価
3.2.S.2.4.3	Purification and Filling, Storage and Shipping	-	-	海外	評価

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	-	-	-	-
3.2.S.2.5.1	Introduction	-	-	海外	評価
3.2.S.2.5.2	Contaminant Clearance Validation	-	-	海外	評価
3.2.S.2.5.3	Fermentation and Harvest	-	-	海外	評価
3.2.S.2.5.4	Purification and Filling	-	-	海外	評価
3.2.S.2.5.5	Storage and Shipping	-	-	海外	評価
3.2.S.2.5.6	Chromatography Lifetime Studies	-	-	海外	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	-	-	-	-
3.2.S.2.6.1	Introduction	-	-	海外	評価
3.2.S.2.6.2	Manufacturing Process Changes	-	-	海外	評価
3.2.S.2.6.3	Comparability	-	-	海外	評価
3.2.S.3	特性（テデュグルチド（遺伝子組換え）、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	-	-	海外	評価
3.2.S.3.2	Impurities	-	-	海外	評価
3.2.S.4	原薬の管理（テデュグルチド（遺伝子組換え）、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.4.1	Specification	-	-	海外	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	-	-	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	-	-	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures - Appearance	-	-	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures – Purity and Impurity by RP-HPLC	-	-	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures – Identity and Concentration by RP-HPLC	-	-	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures – Identity by Peptide Map	-	-	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures – pH	-	-	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures – XXXXXXXXXX by RP-HPLC	-	-	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures – E. Coli Protein	-	-	海外	評価

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures – Endotoxin	-	-	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures – Bioburden	-	-	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures – Bioactivity	-	-	海外	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	-	-	海外	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	-	-	海外	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質（テデュグルチド（遺伝子組換え）、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	-	-	海外	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系（テデュグルチド（遺伝子組換え）、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.6	Container Closure System	-	-	海外	評価
3.2.S.7	安定性（テデュグルチド（遺伝子組換え）、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusion	-	-	海外	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	-	海外	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	-	-	海外	評価
3.2.P	製剤（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 注射剤）				
3.2.P.1	製剤及び処方（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 注射剤）				
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	-	-	海外	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 注射剤）				
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	-	-	海外	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	-	-	海外	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	-	-	海外	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	-	-	海外	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	-	-	海外	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	-	-	海外 国内	評価
3.2.P.3	製造（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 注射剤）				

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
3.2.P3.1	Manufacturer(s)	-	-	海外	評価
3.2.P3.2	Batch Formula	-	-	海外	評価
3.2.P3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	海外	評価
3.2.P3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-	海外	評価
3.2.P3.5	Process Validation and/or Evaluation	-	-	海外	評価
3.2.P4	添加剤の管理（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 注射剤）				
3.2.P4.1	Specifications	-	-	海外	評価
3.2.P4.2	Analytical Procedures	-	-	海外	評価
3.2.P4.3	Validation of Analytical Procedures	-	-	海外	評価
3.2.P4.4	Justification of Specifications	-	-	海外	評価
3.2.P4.5	Excipients of Human or Animal Origin	-	-	海外	評価
3.2.P4.6	Novel Excipients	-	-	海外	評価
3.2.P5	製剤の管理（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 注射剤）				
3.2.P5.1	Specification	-	-	海外	評価
3.2.P5.2	Analytical Procedures	-	-	海外	評価
3.2.P5.3	Validation of Analytical Procedures	-	-	海外	評価
3.2.P5.3	Validation of Analytical Procedures – Appearance	-	-	海外	評価
3.2.P5.3	Validation of Analytical Procedure – Identity and Concentration by RP-HPLC	-	-	海外	評価
3.2.P5.3	Validation of Analytical Procedures – Identity by Bioactivity	-	-	海外	評価
3.2.P5.3	Validation of Analytical Procedures – Osmolality	-	-	海外	評価
3.2.P5.3	Validation of Analytical Procedures – pH	-	-	海外	評価
3.2.P5.3	Validation of Analytical Procedures – Clarity and Degree of Opalescence of Liquids	-	-	海外	評価
3.2.P5.3	Validation of Analytical Procedures – Purity and Impurity by RP HPLC	-	-	海外	評価
3.2.P5.3	Validation of Analytical Procedures – ██████████ by RP HPLC	-	-	海外	評価
3.2.P5.3	Validation of Analytical Procedures – Water Content	-	-	海外	評価

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures – Endotoxin	-	-	海外	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures – Uniformity of Dosage Units	-	-	海外	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures – Particulate Matter	-	-	海外	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures – Sterility	-	-	海外	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures – Reconstitution Time	-	-	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	-	-	海外	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	-	-	海外	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	-	-	海外	評価
3.2.P.6	標準品及び標準物質（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 注射剤）				
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	-	-	海外	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 注射剤）				
3.2.P.7	Container Closure System	-	-	海外	評価
3.2.P.8	安定性（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 注射剤）				
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	-	-	海外	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	-	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	-	-	海外	評価
3.2.P	製剤（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 添付溶解液）				
3.2.P.1	製剤及び処方（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 添付溶解液）				
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	-	-	海外	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 添付溶解液）				
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	-	-	海外	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	-	-	海外	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	-	-	海外	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	-	-	海外	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	-	-	海外	評価

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
3.2.P.2.6	Compatibility	-	-	海外	評価
3.2.P.3	製造（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 添付溶解液）				
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	-	-	海外	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	-	-	海外	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	海外	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-	海外	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	-	-	海外	評価
3.2.P.4	添加剤の管理（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 添付溶解液）				
3.2.P.4.1	Specification	-	-	海外	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	-	-	海外	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	-	-	海外	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	-	-	海外	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	-	-	海外	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	-	-	海外	評価
3.2.P.5	製剤の管理（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 添付溶解液）				
3.2.P.5.1	Specification	-	-	海外	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	-	-	海外	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	-	-	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	-	-	海外	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	-	-	海外	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	-	-	海外	評価
3.2.P.6	標準品及び標準物質（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 添付溶解液）				
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	-	-	海外	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 添付溶解液）				
3.2.P.7	Container Closure System	-	-	海外	評価

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
3.2.P.8	安定性（レベスティブ皮下注用 3.8mg, 添付溶解液）				
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	-	-	海外	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	-	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	-	-	海外	評価
3.2.A	その他				
3.2.A.1	製造施設及び設備				
3.2.A.1	Facilities and Equipment - [REDACTED]	-	-	海外	評価
3.2.A.1	Facilities and Equipment - [REDACTED]	-	-	海外	評価
3.2.A.1	Facilities and Equipment - [REDACTED]	-	-	海外	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価				
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	-	-	海外	評価
3.2.A.3	添加剤				
3.2.A.3	Novel Excipients	-	-	海外	評価
3.2.R	各極の要求資料				
3.2.R	Regional Information	-	-	海外	評価
3.3	参考文献				
3.3.1	United States Patent, Patent Number: 5,629,205.	-	-	-	-
3.3.2	United States Patent, Patent Number: 5,288,931.	-	-	-	-
3.3.3	Yanisch-Perron C, Vieira J, Messing J. Improved M13 phage cloning vectors and host strains: nucleotide sequences of the M13mp18 and pUC19 vectors. Gene 1985;33:103-19.	-	-	-	-
3.3.4	Mead DA, Szczesna-Skorupa E, Kemper B. Single-stranded DNA 'blue' T7 promoter plasmids: a versatile tandem promoter system for cloning and protein engineering. Protein Engineering 1986;1(1):67-74.	-	-	-	-
3.3.5	Messing J. A multipurpose cloning system based on the single-stranded DNA bacteriophage M13. 1979.	-	-	-	-
3.3.6	Greener A. Stratagene cloning systems. 1990.	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
3.3.7	Vieira J, Messing J. The pUC plasmids, an M13mp7-derived system for insertion mutagenesis and sequencing with synthetic universal primers. <i>Gene</i> 1982;19:259-68.	-	-	-	-
3.3.8	Minton NP, Chambers SP, Prior SE, Cole ST, Garnier T. Copy number and mobilization properties of pUC plasmids. <i>Focus</i> 1988; 10(3):56.	-	-	-	-
3.3.9	Calos MP. DNA sequence for a low-level promoter of the <i>lac</i> repressor gene and an 'up' promoter mutation. <i>Nature</i> 1978; 274:762-5.	-	-	-	-
3.3.10	Farabaugh PJ. Sequence of the <i>lacI</i> gene. <i>Nature</i> 1978; 274:765-9.	-	-	-	-
3.3.11	Bagdasarian MM, Amann E, Lurz R, Rückert B, Bagdasarian M. Activity of the hybrid <i>trp-lac (tac)</i> promoter of <i>Escherichia coli</i> in <i>Pseudomonas putida</i> . Construction of broad-host-range, controlled-expression vectors. <i>Gene</i> 1983;26:273-82.	-	-	-	-
3.3.12	Miller CA, Tucker WT, Meacock PA, Gustafsson P, Cohen SN. Nucleotide sequence of the partition locus of <i>Escherichia coli</i> plasmid pSC101. <i>Gene</i> 1983;24:309-15.	-	-	-	-
3.3.13	Kalla SR, Gustafsson P. In vitro deletions in the partition locus of plasmid pSC101. <i>Journal of Bacteriology</i> 1984;160(1):434-7	-	-	-	-
3.3.14	Backman K, Boyer HW. Tetracycline resistance determined by pBR322 is mediated by one polypeptide. <i>Gene</i> 1983;26:197-203.	-	-	-	-
3.3.15	Franklin TJ. Resistance of <i>Escherichia coli</i> to tetracyclines. Changes in permeability to tetracyclines in <i>Escherichia coli</i> bearing transferable resistance factors. <i>Biochem. J.</i> 1967;105:371-8.	-	-	-	-
3.3.16	Bolivar F. Construction and characterization of new cloning vehicles, III. Derivatives of plasmid pBR322 carrying unique <i>EcoRI</i> sites for selection of <i>EcoRI</i> generated recombinant DNA molecules. <i>Gene</i> 1978; 4:121-36.	-	-	-	-
3.3.17	Twigg AJ, Sherratt D. Trans-complementable copy-number mutants of plasmid ColE1. <i>Nature</i> 1980;283:216-8.	-	-	-	-
3.3.18	Covarrubias L, Cervantes L, Covarrubias A, Soberón X, Vichido I, Blanco A, et al. Construction and characterization of new cloning vehicles, V. Mobilization and coding properties of pBR322 and several deletion derivatives including pBR327 and pBR328. <i>Gene</i> 1981;13:25-35.	-	-	-	-
3.3.19	Sherman D. Protocol 0014, Electro cell manipulator, ECM 600/630 Electroporation protocol. 1992.	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
3.3.20	Böhm G, Muhr R, Jaenicke R. Quantitative analysis of protein far UV circular dichroism spectra by neural networks. Protein Engineering 1992;5(3):191-5.	-	-	-	-
3.3.21	Demeester J, De Smedt SS, Sanders NN, Hastraete J. Chapter 7 Light Scattering. Methods for structural analysis of protein pharmaceuticals. 2005. 245-75.	-	-	-	-
3.3.22	Alliance Protein Laboratories. Report: Comparability of four ALX0600 bulk lots by dynamic light scattering. 2005.	-	-	-	-
3.3.23	Venneti KC, Hewage CM. Conformational and molecular interaction studies of glucagon-like peptide-2 with its N-terminal extracellular receptor domain. FEBS Letters 2011;585:346-52.	-	-	-	-
3.3.24	A schematic drawing of the stainless steel container	-	-	-	-
3.3.25	Representative certificates of tests and inspection certificates for the stainless steel	-	-	-	-
3.3.26	Electropolish and passivation certifications	-	-	-	-
3.3.27	Certification for the silicone gaskets	-	-	-	-
3.3.28	Munroe DG, Gupta AK, Kooshesh F, Vyas TB, Rizkalla G, Wang H, et al. Prototypic G protein-coupled receptor for the intestinotrophic factor glucagon-like peptide 2. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999;96:1569-73.	-	-	-	-
3.3.29	241102 CoA Supp	-	-	-	-
3.3.30	271789 CoA [REDACTED]-Supp_Stopper	-	-	-	-
3.3.31	271982 CoA [REDACTED]-Supp_Crimp Cap	-	-	-	-
3.3.32	Summary [REDACTED]_10000743	-	-	-	-
3.3.33	Summary [REDACTED]_10001526	-	-	-	-
3.3.34	Summary [REDACTED]_10001526	-	-	-	-
3.3.35	Summary [REDACTED]_2000991	-	-	-	-
3.3.36	Summary [REDACTED]_2000991	-	-	-	-
3.3.37	Summary [REDACTED]_10000792	-	-	-	-
3.3.38	Summary [REDACTED]_10000337	-	-	-	-
3.3.39	Summary [REDACTED]_10000335	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
3.3.40	Summary [REDACTED]_10000410	-	-	-	-
3.3.41	CoC_syringe	-	-	-	-
3.3.42	CoA_syringe	-	-	-	-
3.3.43	BSE_TSE_syringe	-	-	-	-
3.3.44	CoC_Stopper [REDACTED]_new	-	-	-	-
3.3.45	CoA_stopper	-	-	-	-
3.3.46	BSE_TSE_stopper	-	-	-	-
3.3.47	BSE_TSE_foil	-	-	-	-
3.3.48	CoC_Tip Cap [REDACTED]_new	-	-	-	-
3.3.49	CoA [REDACTED]	-	-	-	-
3.3.50	3.2.A.1 JP Facilities and Equipment [REDACTED] Site Map	-	-	-	-
3.3.51	3.2.A.1 JP Facilities and Equipment [REDACTED] Personnel Flow	-	-	-	-
3.3.52	3.2.A.1 JP Facilities and Equipment [REDACTED] Material Flow	-	-	-	-
3.3.53	3.2.A.1 JP Facilities and Equipment [REDACTED] Waste Flow Diagram	-	-	-	-
3.3.54	3.2.A.1 JP Facilities and Equipment [REDACTED] Site Map	-	-	-	-
3.3.55	3.2.A.1 JP Facilities and Equipment [REDACTED] Material Flow - Sterile Area	-	-	-	-
3.3.56	3.2.A.1 JP Facilities and Equipment [REDACTED] Personnel Flow	-	-	-	-
3.3.57	3.2.A.1 JP Facilities and Equipment [REDACTED] Classification area - sterile area 3	-	-	-	-
3.3.58	1.3.01.02.002 VLA Ground floor layout plan	-	-	-	-
3.3.59	1.3.23.10.001 VLA CR3 production area	-	-	-	-
3.3.60	1.3.23.12.001 VLA CR3 area plan	-	-	-	-
3.3.61	1.3.23.14.002 VLA CR3 material flow syringes empty	-	-	-	-
3.3.62	1.3.23.14.005 VLA CR3 material flow stoppers	-	-	-	-
3.3.63	1.3.23.14.007 VLA CR3 material flow closure components	-	-	-	-
3.3.64	1.3.23.15.001 VLA CR3 personnel flow	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
3.3.65	BSE-TSE Statement for ALX-0600 Drug Substance	-	-	-	-
3.3.66	BSE-TSE Compliance Certificate for the Syringe	-	-	-	-
3.3.67	BSE-TSE Compliance Certificate for Rubber Stopper	-	-	-	-
3.3.68	BSE-TSE Compliance Certificate for XXXXXXXXXX	-	-	-	-

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書				
4.2	試験報告書				
4.2.1	薬理試験				
4.2.1.1	効力を裏付ける試験				
4.2.1.1.1	Proliferative Effects of GLP-2 and ALX-0600 Elicited on Small Intestinal Epithelial Cells (ALX0600-10212-R)	19██年██月～19██年██月	████████████████████ ████████████████████ ██████████ ██████████, UK	海外	評価
4.2.1.1.2	Teduglutide (ALX-0600), a glucagon-like peptide-2 (GLP-2) analogue inhibits contractility in the colon (SP08-002-0600)	～20██年██月	████████████████████ ██████████, USA	海外	参考
4.2.1.1.3	Effects of teduglutide (ALX-0600) on motor activity in the canine gastrointestinal tract (SP09-001-0600)	～20██年██月	████████████████████ ██████████, Canada	海外	参考
4.2.1.1.4	Pharmacodynamic Studies of ALX-0600 in Mice (ALX0600-10202-R)	～19██年██月	████████████████████ ██████████, Canada	海外	評価
4.2.1.1.5	Mechanistic Studies of GLP-2 and Analogues (PH02-002)	19██年██月～ 20██年██月	████████████████████ ████████████████████ ██████████ ██████████, UK	海外	評価
4.2.1.1.6	A 14 Day Comparative Pharmacology Study of ALX-0600 Administered by Continuous Intravenous Infusion or Subcutaneous Injection in Female Rats (PH04-024)	20██年██月～20██年██月	████████████████████ ██████████, Canada	海外	評価
4.2.1.1.7	A 14-Day Comparative Study on the Effects of Teduglutide (ALX-0600) Administered by Continuous Subcutaneous Infusion or Subcutaneous Injection on the Gastrointestinal Tract of the Female Rat (SP06-008-0600)	20██年██月～20██年██月	████████████████████ ████████████████████ ██████████, Canada	海外	評価
4.2.1.1.8	Intestinotrophic Effects of teduglutide (ALX-0600) in ferrets (SP10-001-0600)	～20██年██月	████████████████████ ██████████, USA	海外	評価
4.2.1.1.9	Intestinotrophic Effects of ALX-0600 in Dogs (PH02-003)	～20██年██月	██████████ ██████████, USA	海外	評価

1.12 添付資料一覧 テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.2.1.1.10	In vivo Studies: Direct Effects of GLP-2 and ALX-0600 on Epithelial Function in CD-1 Mice (ALX0600-10204-R)	19■■年 ■月～19■■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.1.1.11	ALX-0600 Treatment on Intestinotrophy and D-Xylose Absorption in Rats (ALX0600-10201-R)	19■■年 ■月～19■■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.1.1.12	A 14-Day Subcutaneous Injection Pharmacology Study of ALX-0600 in the Beagle Dog (88626)	19■■年 ■月～19■■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.1.1.13	A 14-Day Subcutaneous Injection Pharmacology study of ALX-0600 in the Cynomolgus Monkey (88627)	19■■年 ■月～19■■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.1.1.14	The Preventative Effects of GLP-2 and ALX-0600 on TPN-Induced Hypoplasia in Rats (ALX0600-10205-R)	19■■年 ■月～20■■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.1.1.15	A Dose-Response Study of ALX-0600 on TPN-Induced Hypoplasia in Rats (ALX0600-10206-R)	19■■年 ■月～20■■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.1.1.16	The Restorative Effects of GLP-2 and ALX-0600 on TPN-Induced Hypoplasia in Rats (ALX0600-10207-R)	19■■年 ■月～20■■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.1.1.17	The Preventative Effects of GLP-2 and ALX-0600 on TPN-Induced Hypoplasia in Tumor-Bearing Rats (ALX0600-10208-R)	19■■年 ■月～20■■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.1.1.18	Effects of ALX-0600 on Adaptation & Recovery Following Massive Intestinal Resection (PH02-001)	～20■■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.1.1.19	Effects of teduglutide (ALX-0600) on small and large intestinal adaptation in a neonatal piglet model of short bowel syndrome (SP10-002-0600)	～20■■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, USA	海外	参考
4.2.1.1.20	Evaluation of the effect of teduglutide, a recombinant GLP-2 receptor agonist, on intestinal function and morphology in short bowel-resected piglets (1777)	～20■■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, Denmark	海外	参考
4.2.1.1.21	Establishment of a CHO cell line transfected with the porcine GLP2 receptor and determination of the functional and binding activities of a compound (19498)	～20■■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, France	海外	参考

1.12 添付資料一覧 テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.2.1.1.22	Effect of ALX-0600 on NSAID-Induced Intestinal Damage in the Rat (PH04-001)	19■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.1.1.23	Effect of ALX-0600 on Intestinal Permeability in a TNBS-Induced Ileitis Guinea Pig Model (PH04-002)	19■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.1.1.24	ALX-0600, an Analogue of Glucagon-Like Peptide 2, Reduces Intestinal Permeability and Ameliorates Enterocolitis in IL-10 Deficient Mice (ALX0600-10214-R)	～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.1.1.25	Effect of ALX-0600 on Radiation-Induced Intestinal Damage in the Rat (ALX0600-10209-R)	19■年 ■月～19■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.1.1.26	Effects of ALX-0600 on Small Intestinal Epithelium Following Irradiation (PH03-001)	19■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, UK	海外	評価
4.2.1.2	副次の薬理試験				
4.2.1.2.1	Cross reactivity screening of teduglutide (ALX-0600) against G-protein coupled receptors (SP08-001-0600)	～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, USA	海外	参考
4.2.1.2.2	Effect of ALX-0600 in a Rat Growth and Body Composition Model (PH03-008)	19■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.1.3	安全性薬理試験				
4.2.1.3.1	Neuropharmacological Profile (NPP) of Teduglutide (ALX-0600) in Rats (0200RN12.001)	20■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.1.3.2	Effects of ALX-0600 on Cloned hERG Channels Expressed in Mammalian Cells (031203.OQQ)	20■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.1.3.3	Effects of ALX-0600 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells (070320.OQQ)	20■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.1.3.4	Effects of ALX-0600 on Action Potentials in Isolated Canine Cardiac Purkinje Fibers (031202.OQQ)	20■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.1.3.5	Evaluation of the Effect of Teduglutide (ALX-0600) on Cardiac Action Potential Parameters Measured in Isolated Canine Purkinje Fibers (1150-002)	20■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, USA	海外	評価

1.12 添付資料一覧 テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.2.1.3.6	ALX-0600: Cardiovascular and Respiratory Effects in the Anaesthetized Dog Following Intravenous Administration (1621/009-D6146)	19■■年■月～19■■年■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■, UK	海外	評価
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験				
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.1.5	その他の薬理試験				
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.2	薬物動態試験				
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書				
4.2.2.1.1	Validation Report for an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Detection and Quantitation of ALX-0600 in CD-1 Mouse Plasma (■■■■■■■■■■ Rev.00)	19■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.2.1.2	Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Quantitation of ALX-0600 in Cynomolgus (<i>Macaca Fascicularis</i>) and Mouse (<i>Mus Musculus</i>) Plasma (43886)	19■■年■月～19■■年■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.2.1.3	Validation Report for an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Detection and Quantitation of ALX-0600 in Rat Plasma Using Method ■■■■■■■■■■ (■■■■■■■■■■ Rev.00)	19■■年■月～19■■年■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.2.1.4	Validation Report for the Analytical Method: Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Quantitation of ALX-0600 in NZW Rabbit Plasma, ■■■■■■■■■■, Rev. 00 (■■■■■■■■■■ Rev.00)	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.2.1.5	Validation Report for the Analytical Method: Detection and Quantitation of ALX-0600 in Biological (Cynomolgus Monkey Plasma) Samples by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ■■■■■■■■■■, Rev. 02 (■■■■■■■■■■ Rev.00)	～20■■年■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.2.1.6	Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Quantitation of ALX-0600 in Minipig Plasma (■■■■■■■■■■ Rev.00)	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.2.2.1.7	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of ALX-0600 in Rat Plasma (PMSF-Treated, K ₃ EDTA) (██████████)	20██年██月～20██年██月	██████████, USA	海外	参考
4.2.2.1.8	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of ALX-0600 in Rat Plasma (K ₃ EDTA) (██████████)	20██年██月～20██年██月	██████████, USA	海外	参考
4.2.2.1.9	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of ALX-0600 in Rabbit, Cynomolgus Monkey, and Gottingen Minipig Plasma (EDTA) (██████████)	20██年██月～20██年██月	██████████, USA	海外	参考
4.2.2.1.10	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of ALX-0600 in Mouse Plasma (EDTA) (██████████)	20██年██月～20██年██月	██████████, USA	海外	参考
4.2.2.1.11	Teduglutide Bioanalytical Method Comparison Study in CD-1 Mice (6852-178)	20██年██月～20██年██月	██████████, USA	海外	評価
4.2.2.1.12	Teduglutide Bioanalytical Method Comparison Study in Rats (6852-179)	20██年██月～20██年██月	██████████, USA	海外	評価
4.2.2.1.13	Validation Report for the Analytical Method: Detection and Quantitation of ALX-0600 in Biological (Sprague-Dawley Rat Milk) Samples by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (██████████ Rev.00)	20██年██月～20██年██月	██████████, Canada	海外	評価
4.2.2.1.14	Validation Report for the Analytical Method: Detection of Antibodies to ALX-0600 in Preclinical (Rat) Biological Samples by Direct Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), ██████████ (██████████ Rev.00)	20██年██月～20██年██月	██████████, Canada	海外	評価
4.2.2.1.15	Validation Report for the Analytical Method: Detection of Antibodies to ALX-0600 in Preclinical Biological Samples by Direct Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), ██████████. Rev.00 (██████████ Rev.00)	20██年██月～20██年██月	██████████, Canada	海外	評価
4.2.2.1.16	Validation of Analytical Method for Detecting of Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) in Mouse Serum by Meso Scale Discovery Electrochemiluminescence Assay (██████████)	20██年██月～20██年██月	██████████, USA	海外	評価
4.2.2.1.17	Validation of Analytical Method for Detection of Neutralizing Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) in Mouse Serum by an <i>in vitro</i> Cell Based Bioassay (██████████)	20██年██月～20██年██月	██████████, USA	海外	評価
4.2.2.2	吸収				

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.2.2.2.1	Bioavailability of ALX-0600 Following Administration of Intravenous and Subcutaneous Doses to Mice (7203-107)	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.2.2.2	Preliminary Pharmacokinetics of ALX-0600: Estimation of Pharmacokinetic Parameters After Single Intravenous or Subcutaneous Bolus Doses of ALX-0600 to Male and Female Sprague-Dawley Rats (ALX0600-10101-R)	～20■年■月	■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.2.2.3	Pharmacokinetics of ALX-0600 in Plasma Following Single Subcutaneous Administration of ALX-0600 to the Rat (800759)	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.2.2.4	Bioavailability of ALX-0600 Following Administration of Intravenous and Subcutaneous Doses to Rabbits (7203-105)	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.2.2.5	ALX-0600: Pharmacokinetic Study in Juvenile Minipigs (51170)	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■■■, Denmark	海外	評価
4.2.2.2.6	Bioavailability of ALX-0600 Following Administration of Intravenous and Subcutaneous Doses to Cynomolgus Monkeys (7203-106)	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.2.3	分布				
4.2.2.3.1	Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of ¹⁴ C-Teduglutide Following Subcutaneous Administration to Male and Female Rats (8248957)	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.2.3.2	The <i>in vitro</i> Plasma Protein Binding and Blood-to-Plasma Partitioning of ¹⁴ C-Teduglutide for Mouse, Rat, Rabbit, Minipig, Monkey, and Human (8248958)	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.2.3.3	Lacteal Excretion and Placental Transfer of ALX-0600 Following Administration of Subcutaneous Doses to Lactating Rats and Pregnant Rabbits (7203-104)	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.2.3.4	Determination of ALX-0600 Concentrations in Cerebrospinal Fluid and Plasma Following Subcutaneous Bolus Doses to Male Sprague-Dawley Rats (ALX0600-10102-R)	～19■年■月	■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.2.4	代謝				
4.2.2.4.1	Stability of ALX-0600 (Teduglutide) in Human Hepatocytes (■■■■-P10-007)	～20■年■月	■■■■■■■■■■, USA	海外	評価

1.12 添付資料一覧 テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.2.2.5	排泄				
4.2.2.5.1	該当なし	-	-	-	-
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）				
4.2.2.6.1	ALX-0600: Determination of Potential to Inhibit Cytochrome P450 Activity (PK0600-E-011)	～20■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, USA	海外	参考
4.2.2.6.2	In Vitro Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of Teduglutide (ALX-0600) (P10-001)	20■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, USA	海外	参考
4.2.2.6.3	In Vitro Assessment of the Induction Potential of Teduglutide (ALX-0600) in Primary Cultures of Human Hepatocytes (P10-002)	20■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, USA	海外	参考
4.2.2.6.4	P-gp Substrate and Inhibitor Assessment of Teduglutide (ALX-0600) (P10-005)	～20■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.2.6.5	In vitro evaluation of the Substrate and Inhibitor Potential of teduglutide for Efflux and Uptake Transporters (V7674M-SHP633)	～20■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.2.7	その他の薬物動態試験				
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3	毒性試験				
4.2.3.1	単回投与毒性試験				
4.2.3.1.1	An Acute Subcutaneous Injection Toxicity Study of ALX-0600 in the Mouse (88614)	19■年 ■月～19■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.3.2	反復投与毒性試験				
4.2.3.2.1	A 14-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study of ALX-0600 in the Mouse (88617)	19■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.3.2.2	A One Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of ALX-0600 with a One Month Recovery in the Mouse (88730)	19■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.3.2.3	A 90-Day Subcutaneous Toxicity Study of ALX-0600 in Mice (0470MN12.001)	20■年 ■月 ～ 20■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, PA USA	海外	評価
4.2.3.2.4	26-Week Subcutaneous Injection Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with ALX-0600 in Mice with an 8-Week Recovery Period (7203-112)	20■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, WI USA	海外	評価

1.12 添付資料一覧 テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.2.3.2.5	ALX-0600: A 14-Day Subcutaneous Toxicity Study in Rats (02-2776)	20██年██月～ 20██年██月	██████████, USA	海外	評価
4.2.3.2.6	ALX-0600: Comparator Toxicity and Toxicokinetic Study in the Wistar Han, Fischer-344 and Sprague Dawley CD® Rat Following Twice Daily Administration by Subcutaneous Injection for 14 Days (800869)	20██年██月～20██年██月	██████████, Canada	海外	評価
4.2.3.2.7	ALX-0600: A 13 Week Subcutaneous Injection Study in the CD Rat with Dietary Optimization (800069)	20██年██月～20██年██月	██████████, Canada	海外	評価
4.2.3.2.8	A Three Day Preliminary Subcutaneous Injection Toxicity Study of ALX-0600 in the Cynomolgus Monkey (88616)	19██年██月～19██年██月	██████████, Canada	海外	評価
4.2.3.2.9	A 14-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study of ALX-0600 in the Cynomolgus Monkey (88619)	19██年██月～20██年██月	██████████, Canada	海外	評価
4.2.3.2.10	A One Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of ALX-0600 with a One Month Recovery Period in the Cynomolgus Monkey (88729)	19██年██月～20██年██月	██████████, Canada	海外	評価
4.2.3.2.11	13-Week Subcutaneous Toxicity and Toxicokinetic Study with ALX-0600 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 30-Day Recovery Period (7203-100)	20██年██月～20██年██月	██████████, USA	海外	評価
4.2.3.2.12	A 1-Year Toxicity Study of ALX-0600 Administered by Subcutaneous Injection Twice Daily to Cynomolgus Monkeys, with a 13-Week Recovery Period (1368-100)	20██年██月～20██年██月	██████████, USA	海外	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験				
4.2.3.3.1	In vitro 試験				
4.2.3.3.1.1	Bacterial Reverse Mutation Assay (88665)	19██年██月～19██年██月	██████████, USA	海外	評価
4.2.3.3.1.2	In vitro mammalian Chromosome Aberration Test (88666)	19██年██月～19██年██月	██████████, USA	海外	評価
4.2.3.3.2	In vivo 試験				
4.2.3.3.2.1	Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test (AA65WK.123.BTL)	20██年██月～20██年██月	██████████, USA	海外	評価

1.12 添付資料一覧 テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.2.3.4	がん原性試験				
4.2.3.4.1	長期がん原性試験				
4.2.3.4.1.1	104-Week Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study with Teduglutide (ALX-0600) in Mice (8214171)	20■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■, USA	海外	評価
4.2.3.4.1.2	ALX-0600: A 104 Week Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study in the Wistar Han IGS Rat (800070)	20■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験				
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.4.3	その他の試験				
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.5	生殖発生毒性試験				
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験				
4.2.3.5.1.1	ALX-0600: A Fertility Study of ALX-0600 Administered Twice Daily by Subcutaneous Injection in the Rat (98357)	20■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, Canada	海外	評価
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験				
4.2.3.5.2.1	ALX-0600: Rat Subcutaneous Embryo/Fetal Development Toxicity Study with Toxicokinetics (7203-117)	20■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■, USA	海外	評価
4.2.3.5.2.2	ALX-0600: A Subcutaneous Rabbit Embryo/Fetal Development Study with Toxicokinetic Analysis (■■■■-487001)	20■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験				
4.2.3.5.3.1	ALX-0600: Subcutaneous Development and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional evaluation (■■■■00008)	20■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■, USA	海外	評価
4.2.3.5.4	幼若動物を用いた試験				
4.2.3.5.4.1	2-Week Subcutaneous Range-Finding Toxicity Study with ALX-0600 in Juvenile Rabbits (7203-109)	20■年 ■月～20■年 ■月	■■■■■■■■■■ ■■, USA	海外	参考

1.12 添付資料一覧 テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.2.3.5.4.2	Chronic Toxicity Study in Juvenile Rabbits of ALX-0600 When Administered Twice-Daily for 26 Weeks by Subcutaneous Injection With a 4-Week Recovery Period (7203-110)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考
4.2.3.5.4.3	ALX-0600: Preliminary study in juvenile minipigs (51153)	20 年 月～20 年 月	, Denmark	海外	評価
4.2.3.5.4.4	ALX-0600 (teduglutide): A 90-Day Toxicity Study in Juvenile Minipigs with a 13-Week Recovery Period Twice Daily Subcutaneous Dosing (66585)	20 年 月～20 年 月	, Denmark	海外	評価
4.2.3.6	局所刺激性試験				
4.2.3.6.1	Acute Intravenous/Perivenous/Intraarterial Tolerance Study with ALX-0600 in Rabbits (7203-101)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	評価
4.2.3.6.2	13-Day Subcutaneous Injection Toxicity Study with ALX-0600 in Minipigs (6852-175)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	評価
4.2.3.7	その他の毒性試験				
4.2.3.7.1	抗原性試験				
4.2.3.7.1.1	Induction of Delayed-Type Hypersensitivity (DTH) Response by a Test Article (0711XA27.001)	19 年 月～19 年 月	, USA	海外	評価
4.2.3.7.1.2	Immunogenicity of ALX-0600 in the New-Zealand White Rabbit (47063)	19 年 月～20 年 月	, Canada	海外	評価
4.2.3.7.2	免疫毒性試験				
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験				
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.7.4	依存性試験				
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験				
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験				

テデュグルチド

23

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.3.8	Bremholm L, Hornum M, Henriksen BM, Holst JJ. Glucagon-like peptide-2 increases mesenteric blood flow in humans. Scand J Gastroenterol 2009; 44:314-9.	-	-	-	-
4.3.9	Davies B and Tim M, Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharmaceutical Research 1993; 10(7):1093-1095.	-	-	-	-
4.3.10	Bulut K, Meier JJ, Ansorge N, Felderbauer P, Schmitz F, Hoffmann P et al. Glucagon-like peptide 2 improves intestinal wound healing through induction of epithelial cell migration in vitro-evidence for a TGF- β -mediated effect. Regul Pept 2004; 121(1-3):137-43.	-	-	-	-
4.3.11	Bunton TE, Bacmeister CX. Diverticulosis and colonic leiomyosarcoma in an aged rhesus macaque. Vet Pathol 1989; 26(4):351-2.	-	-	-	-
4.3.12	Burrin DG, Stoll B, Guan X, Cui L, Chang X, Hadsell D. GLP-2 rapidly activates divergent intracellular signaling pathways involved in intestinal cell survival and proliferation in neonatal piglets. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;292:E281-91.	-	-	-	-
4.3.13	Burrin DG, Stoll B, Guan X, Cui L, Chang X, Holst JJ. Glucagon-like peptide 2 dose-dependently activates intestinal cell survival and proliferation in neonatal piglets. Endocrinology 2005;146:22-32	-	-	-	-
4.3.14	Burrin DG, Stoll B, Jiang R, Petersen Y, Elnif J, Buddington RK et al. GLP-2 stimulates intestinal growth in premature TPN-fed pigs by suppressing proteolysis and apoptosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000;279:G1249-56.	-	-	-	-
4.3.15	Cameron HL, Perdue MH. Stress impairs murine intestinal barrier function: improvement by glucagon-like peptide-2. J Pharmacol Exp Ther 2005;314:214-20.	-	-	-	-
4.3.16	Cameron HL, Yang PC, Perdue MH. Glucagon-like peptide-2-enhanced barrier function reduces pathophysiology in a model of food allergy. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003;284:G905-12.	-	-	-	-
4.3.17	Chance WT, Foley-Nelson T, Thomas I, Balasubramaniam A. Prevention of parenteral nutrition-induced gut hypoplasia by coinfusion of glucagon-like peptide-2. Am J Physiol 1997;273:G559-63.	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.3.18	Chance WT, Sheriff S, Foley-Nelson T, Thomas I, Balasubramaniam A. Maintaining gut integrity during parenteral nutrition of tumor-bearing rats: effects of glucagon-like peptide 2. Nutr Cancer 2000;37:215-22.	-	-	-	-
4.3.19	Charles River, Historical Database Report: Generalities.	-	-	-	-
4.3.20	Cheeseman CI, Tsang R. The effect of GIP and glucagon-like peptides on intestinal basolateral membrane hexose transport. Am J Physiol 1996;271:G477-82.	-	-	-	-
4.3.21	Cheeseman CI. Upregulation of SGLT-1 transport activity in rat jejunum induced by GLP-2 infusion in vivo. Am J Physiol 1997;273:R1965-71.	-	-	-	-
4.3.22	Cottrell JJ, Stoll B, Buddington RK, Stephens JE, Cui L, Chang X et al. Glucagon-like peptide-2 protects against TPN-induced intestinal hexose malabsorption in enterally refed piglets. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006;290:G293-300.	-	-	-	-
4.3.23	DaCambra MP, Yusta B, Sumner-Smith M, Crivici A, Drucker DJ, Brubaker PL. Structural determinants for activity of glucagon-like peptide-2. Biochemistry 2000;39:8888-94.	-	-	-	-
4.3.24	de Heer J, Pedersen J, Orskov C, Holst JJ. The alpha cell expresses glucagon-like peptide-2 receptors and glucagon-like peptide-2 stimulates glucagon secretion from the rat pancreas. Diabetologia 2007;50:2135-42.	-	-	-	-
4.3.25	Demchyshyn LL, Colantonio CM, Liao L, Burrowes C, Yang Z-J. ALX 0600: A potent glucagon-like peptide-2 receptor agonist. Gastroenterology 2001;120 suppl.1:A509.	-	-	-	-
4.3.26	Demchyshyn LL, Colantonio CM, Liao LC, Tong S, Hahn SE, Lee DKH. Pharmacological and functional characterization of the human glucagon-like peptide-2 receptor. Gastroenterol 1999;116 suppl. 2:A545.	-	-	-	-
4.3.27	Drucker DJ, DeForest L, Brubaker PL. Intestinal response to growth factors administered alone or in combination with human[Gly2]glucagon-like peptide 2. Am J Physiol 1997;273:G1252-62.	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.3.28	Drucker DJ, Ehrlich P, Asa SL, Brubaker PL. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide-2. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:7911-16.	-	-	-	-
4.3.29	Drucker DJ, Shi Q, Crivici A, Sumner-Smith M, Tavares W, Hill M et al Regulation of the biological activity of glucagon-like peptide 2 in vivo by dipeptidyl peptidase IV. Nat Biotechnol. 1997 Jul;15(7):673-7.	-	-	-	-
4.3.30	Drucker DJ, Yusta B, Boushey RP, DeForest L, Brubaker PL. Human [Gly2]GLP-2 reduces the severity of colonic injury in a murine model of experimental colitis. Am J Physiol 1999;276:G79-91.	-	-	-	-
4.3.31	Dubé PE, Brubaker PL. Frontiers in glucagon-like peptide-2: multiple actions, multiple mediators. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;293: E460-5.	-	-	-	-
4.3.32	Dubé PE, Rowland KJ, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-2 activates beta-catenin signaling in the mouse intestinal crypt: role of insulin-like growth factor-I. Endocrinol 2008; 149(1):291-301.	-	-	-	-
4.3.33	Guan X, Karpen HE, Stephens J, Bukowski JT, Niu S, Zhang G et al. GLP-2 receptor localizes to enteric neurons and endocrine cells expressing vasoactive peptides and mediates increased blood flow. Gastroenterology 2006;130:150-64.	-	-	-	-
4.3.34	Guan X, Stoll B, Lu X, Tappenden KA, Holst JJ, Hartmann B, Burrin D. GLP-2-mediated up-regulation of intestinal blood flow and glucose uptake is nitric oxide-dependent in TPN-fed piglets. Gastroenterology 2003;125:136-47.	-	-	-	-
4.3.35	Hartmann B, Harr MB, Jeppesen PB, Wojdemann M, Deacon CF, Mortensen PB, Holst JJ. In vivo and in vitro degradation of glucagon-like peptide-2 in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:2884-8.	-	-	-	-
4.3.36	Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, Vilsbøll T, Hartmann B, Henriksen EE et al. Role of Gastrointestinal Hormones in Postprandial Reduction of Bone Resorption. J Bone Miner Res 2003;18:2180-9.	-	-	-	-
4.3.37	Henriksen DB, Alexandersen P, Byrjalsen I, Hartmann B, Bone HG, Christiansen C et al. Reduction of nocturnal rise in bone resorption by subcutaneous GLP-2. Bone 2004;34:140-7.	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.3.38	Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG et al. Disassociation of bone resorption and formation by GLP-2 A 14-day study in healthy postmenopausal women. Bone 2007;40:723-9.	-	-	-	-
4.3.39	Iakoubov R, Lauffer LM, Trivedi S, Kim YI, Brubaker PL. Carcinogenic effects of exogenous and endogenous glucagon-like peptide-2 in azoxymethane-treated mice. Endocrinol 2009; 150(9):4033-43.	-	-	-	-
4.3.40	Irwin DM, Molecular evolution of proglucagon. Regul Pept 2001;98:1-12.	-	-	-	-
4.3.41	Koehler JA, Harper W, Barnard M, Yusta B, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-2 does not modify the growth or survival of murine or human intestinal tumor cells. Cancer Res 2008; 68(19):7897-904.	-	-	-	-
4.3.42	Kumazawa T, Kato T, Hayasaka I. Development and disappearance of wavy ribs caused by azosemide in mice. Cong Anom 1997; 34:241-9.	-	-	-	-
4.3.43	Lovshin J, Estall J, Yusta B, Brown TJ, Drucker DJ. Glucagon-like peptide (GLP)-2 action in the murine central nervous system is enhanced by elimination of GLP-1 receptor signaling. J Biol Chem 2001;276:21489-99.	-	-	-	-
4.3.44	Lovshin JA, Huang Q, Seaberg R, Brubaker PL, Drucker DJ. Extrahypothalamic expression of the glucagon-like peptide-2 receptor is coupled to reduction of glutamate-induced cell death in cultured hippocampal cells. Endocrinology 2004;145:3495-506.	-	-	-	-
4.3.45	Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Glucagon-like peptides 1 and 2 in health and disease: a review. Peptides 2013; 44:75-86.	-	-	-	-
4.3.46	Martin GR, Wallace LE, Hartmann B, Holst JJ, Demchyshyn L, Toney K et al. Nutrient-stimulated GLP-2 release and crypt cell proliferation in experimental short bowel syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005;288:G431-8.	-	-	-	-
4.3.47	Martin GR, Wallace LE, Sigalet, DL. Glucagon-like peptide-2 induces intestinal adaptation in parenterally fed rats with short bowel syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004;286:G964-72.	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.3.48	Masur K, Schwartz F, Entschladen F, Niggemann B, Zaenker KS. DPPIV inhibitors extend GLP-2 mediated tumour promoting effects on intestinal cancer cells. Regul Pept 2006; 137(3):147-55.	-	-	-	-
4.3.49	Meier JJ, Nauck MA, Pott A, Heinze K, Goetze O, Bulut K et al Glucagon-like peptide 2 stimulates glucagon secretion, enhances lipid absorption, and inhibits gastric acid secretion in humans. Gastroenterology 2006;130:44-54.	-	-	-	-
4.3.50	Munroe DG, Gupta AK, Kooshesh F, Vyas TB, Rizkalla G, Wang H et al. Prototypic G protein-coupled receptor for the intestinotrophic factor glucagon-like peptide-2. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:1569-73.	-	-	-	-
4.3.51	Nelson DW, Sharp JW, Brownfield MS, Raybould HE, Ney DM. Localization and activation of glucagon-like peptide-2 receptors on vagal afferents in the rat. Endocrinology 2007;148:1954-62.	-	-	-	-
4.3.52	Orskov C, Hartmann B, Poulsen SS, Thulesen J, Hare KJ, Holst JJ. GLP-2 stimulates colonic growth via KGF, released by subepithelial myofibroblasts with GLP-2 receptors. Regul Pept 2005;124:105-12.	-	-	-	-
4.3.53	Petersen YM, Burrin DG, Sangild PT. GLP-2 has differential effects on small intestine growth and function in fetal and neonatal pigs. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001;281:R1986-93.	-	-	-	-
4.3.54	Ruiz-Grande C, Pintado J, Alarcón C, Castilla C, Valverde I, López-Novoa JM. Renal catabolism of human glucagon-like peptides 1 and 2. Can J Physiol Pharmacol 1990;68:1568-73.	-	-	-	-
4.3.55	Scott RB, Kirk D, MacNaughton WK, Medding JB. GLP-2 augments the adaptive response to massive intestinal resection in rat. Am J Physiol 1998;275:G911-21.	-	-	-	-
4.3.56	Stephens J, Stoll B, Cottrell J, Chang X, Helmrath M, Burrin DG. Glucagon-like peptide-2 acutely increases proximal small intestinal blood flow in TPN-fed neonatal piglets. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2006;290:R283-9.	-	-	-	-
4.3.57	Tang-Christensen M, Larsen PJ, Thulesen J, Romer J, Vrang N. The proglucagon-derived peptide, glucagon-like peptide-2, is a neurotransmitter involved in the regulation of food intake. Nat Med 2000;6:802-7.	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.3.58	Tappenden KA, Albin DM, Bartholome AL, Mangian HF. Glucagon-like peptide-2 and short-chain fatty acids: A new twist to an old story. J Nutr 2003;133:3717-20.	-	-	-	-
4.3.59	Tavares W, Drucker DJ, Brubaker PL. Enzymatic- and renal-dependent catabolism of the intestinotropic hormone glucagon-like peptide-2 in rats. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000;278:E134-9.	-	-	-	-
4.3.60	Thulesen J, Hartmann B, Hare KJ, Kissow H, Ørskov C, Holst JJ et al. Glucagon-like peptide 2 (GLP-2) accelerates the growth of colonic neoplasms in mice. Gut 2004; 53(8):1145-50.	-	-	-	-
4.3.61	Trivedi S, Wibet SC, El-Zimaity HM, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-2 increases dysplasia in rodent models of colon cancer. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012; 302(8):G840-9.	-	-	-	-
4.3.62	Wojdemann M, Wettergren A, Hartmann B, Hilsted L, Holst JJ. Inhibition of sham feeding-stimulated human gastric acid secretion by glucagon-like peptide-2. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2513-7.	-	-	-	-
4.3.63	Wojdemann M, Wettergren A, Hartmann B, Holst JJ. Glucagon-like peptide-2 inhibits centrally induced antral motility in pigs. Scand J Gastroenterol 1998;33:828-32.	-	-	-	-
4.3.64	Yusta B, Boushey RP, Drucker DJ. The glucagon-like peptide-2 receptor mediates direct inhibition of cellular apoptosis via a cAMP-dependent protein kinase-independent pathway. J Biol Chem 2000b;275:35345-52.	-	-	-	-
4.3.65	Yusta B, Huang L, Munroe D, Wolff G, Fantask R, Sharma S et al. Enteroendocrine localization of GLP-2 receptor expression in humans and rodents. Gastroenterolgy 2000a;119:744-55.	-	-	-	-
4.3.66	Yusta B, Somwar R, Wang F, Munroe D, Grinstein S, Klip A et al. Identification of glucagon like peptide-2 (GLP-2)-activated signaling pathways in baby hamster kidney fibroblasts expressing the rat GLP-2 receptor. J Biol Chem 1999;274:30459-67.	-	-	-	-
4.3.67	Thulesen J, Knudsen LB, Hartmann B, Hastrup S, Kissow H, Jeppesen PB et al. The truncated metabolite GLP-2 (3-33) interacts with the GLP-2 receptor as a partial agonist. Regul Pept 2002;103:9-15.	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	タイトル（試験番号）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考
4.3.68	Burrin DG, Stoll B, Guan X. Glucagon-like peptide 2 function in domestic animals. Domest Anim Endocrinol 2003;24:103-22	-	-	-	-
4.3.69	Lovshin J, Yusta B, Iliopoulos I, Migirdicyan A, Dableh L, Brubaker PL et al. Ontogeny of the Glucagon-Like Peptide-2 Receptor Axis in the Developing Rat Intestine. Endocrinology 2000;141:4194-201.	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧

テデュグルチド

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5	第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書						
5.2	-	臨床試験一覧表	-	-	-	-	-
5.3	-	試験報告書及び関連情報					
5.3.1	-	生物薬剤学試験報告書					
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
5.3.1.1.1	CL0600-006	A Phase I, Randomized, Two-way Crossover Bioavailability Study of 0.12 mg/kg ALX-0600 in Normal Healthy Subjects (CL0600-006)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
5.3.1.2.1	CL0600-015	A Phase 1, Randomized, Open-Label, 3-Way Crossover Bioavailability Study of 10 mg Teduglutide in Healthy Adults (CL0600-015)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.3	<i>In vitro</i> - <i>in vivo</i> の関連を検討した試験報告書						
-	-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1		THE QUANTITATION OF L-CITRULLINE IN HUMAN PLASMA BETWEEN 150 AND 10000 ng/mL ()	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.2		THE LC/MS/MS QUANTITATION OF L-CITRULLINE in HUMAN PLASMA BETWEEN 150 and 10000 ng/mL ()	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.2		THE LC/MS/MS QUANTITATION OF L-CITRULLINE in HUMAN PLASMA BETWEEN 150 and 10000 ng/mL ()	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.3		Human Glucagon Competitive Radioimmunoassay ()	～20 年 月	, USA	海外	参考	無

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.1.4.4	■■■■■	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF ALX-0600 IN HUMAN PLASMA (EDTA) (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.5	■■■■■	Validation of an HPLC-MS/MS method for the determination of teduglutide in human EDTA-plasma (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, Germany	海外	参考	無
5.3.1.4.6	■■■■■	Validation Report for the Analytical Method: Detection and Quantitation of ALX-0600 in Human Plasma by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, QC-ANP-GLP-0502 (■■■■■)	19■■年■■月～19■■年■■月	■■■■■	海外	参考	無
5.3.1.4.7	■■■■■	Validation Report for the Analytical Method: Detection of Antibodies to ALX-0600 in Human Serum by Streptavidin Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), QC-ANP-GLP-0510. (■■■■■)	～20■■年■■月	■■■■■	海外	参考	無
5.3.1.4.8	■■■■■	Validation Report for the Analytical Method: Detection of Antibodies to Process Specific <i>E. coli</i> Protein (ECP) in Human Serum by Streptavidin Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), QC-ANP-GLP-0511. (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■	海外	参考	無
5.3.1.4.9	■■■■■	Partial Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Measurement of Antibodies to ALX-0600 in Human Plasma (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.10	■■■■■	Partial Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Measurement of Antibodies to ALX-0600 ECP in Human Plasma (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.11	■■■■■	Validation of an Analytical Method for Detection of Neutralizing Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) in Human Plasma by an in vitro Cell Based Bioassay (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.12	■■■■■	Validation of an MSD Method for Detection of Antibodies to Process Specific <i>E. coli</i> Proteins in Human EDTA Plasma (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.1.4.13	■■■■■	Validation of an MSD Immunogenicity Method for Detection of Antibodies to ALX-0600 and Native GLP-2 in Human EDTA Plasma (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.14	■■■■■	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF ACETAMINOPHEN IN HUMAN PLASMA (LITHIUM HEPARIN) (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.15	■■■■■	THE LC/MS/MS QUANTITATION OF L-CITRULLINE IN HUMAN PLASMA BETWEEN 150 AND 10000 ng/mL (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.16	■■■■■	Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Measurement of Antibodies to ALX-0600 in Human Plasma (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.17	■■■■■	Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Measurement of Antibodies to ALX-0600 ECP Protein in Human Plasma (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.18	■■■■■	Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Assay for Detection, Confirmation, and Titration of Antibodies to ALX-0600 in Human Plasma	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.19	■■■■■	Validation of Cell Based Neutralizing Assay for Detection of Antibodies to ALX-0600 in Human Plasma	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.20	■■■■■	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF GLP-2 IN ACIDIFIED HUMAN PLASMA (P800, EDTA)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.21	■■■■■	DETERMINATION OF L-CITRULLINE IN HUMAN PLASMA SAMPLES FROM PROTOCOL CL0600-021 (■■■■■)	～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.22	■■■■■	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF ALX-0600 IN HUMAN PLASMA (PMSF-TREATED, K ₃ EDTA) (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.1.4.23	████████	LC-MS/MS Determination of ALX-0600 in Human Plasma (EDTA) (████████)	20██年██月～20██年██月	████████, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.24	ALX-0600-92001	Bioanalytical Report Project #ALX0600-92001 (PK Cohort #1, 2, 3, 4, and 5) Analysis of Human Plasma Samples for the Quantification of ALX-0600 Using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Purpose of Investigating Pharmacokinetic Characteristics for Protocol ALX0600-92001 (ALX-0600-92001)	20██年██月～20██年██月	████████, Canada	海外	参考	無
5.3.1.4.24	ALX-0600-92001	Bioanalytical Report Project #ALX0600-92001 (Anti ALX-0600 Cohort 1, 2, 3, 4, and 5) Analysis of Human Plasma Samples for the Detection of Antibodies to ALX-0600 using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Purpose of Investigating Safety Characteristics for Protocol ALX0600-92001 (ALX-0600-92001)	20██年██月～20██年██月	████████, Canada	海外	参考	無
5.3.1.4.24	ALX-0600-92001	Bioanalytical Report Project #ALX0600-92001 (Anti-ECP Cohort 1, 2, 3, 4, and 5) Analysis of Human Plasma Samples for the Detection of <i>E. coli</i> Antibodies using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Purpose of Investigating Safety Characteristics for Protocol ALX0600-92001 (ALX-0600-92001)	20██年██月～20██年██月	████████, Canada	海外	参考	無
5.3.1.4.24	ALX-0600-92001	Letter from Jens Juul Holst, MD to Jennifer Lopansri of NPS Pharmaceuticals, Inc., dated: 05/05/02 (ALX-0600-92001)	20██年██月██日	該当なし	海外	参考	無
5.3.1.4.25	████████	LC-MS/MS Determination of ALX-0600 in Human Plasma (K ₃ EDTA) (████████)	20██年██月～20██年██月	████████, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.26	CL0600-004	Determination of Antibodies against ALX-0600 and ALX-0600 <i>E. coli</i> Protein in Human Plasma Samples for NPS Pharmaceutical Study CL0600-004 (CL0600-004)	20██年██月～20██年██月	████████, USA	海外	参考	無

1.12 添付資料一覧 テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.1.4.26	CL0600-004	A BIOANALYTICAL REPORT FOR THE DETERMINATION OF L-CITRULLINE IN HUMAN PLASMA SAMPLES FROM NPS PROTOCOL CL0600-004 (CL0600-004)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.26	CL0600-004	A STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TEDUGLUTIDE IN SUBJECTS WITH PARENTERAL NUTRITION-DEPENDENT SHORT BOWEL SYNDROME: LC/MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF ALX-0600 IN HUMAN PLASMA (K3EDTA) STUDY AA22109-01 DATED 20	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.27	CL0600-005	Analysis of Antibodies to ALX-0600 and ALX-0600 ECP in support of NPS Pharmaceuticals Study CL0600-005 (CL0600-005)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.27	CL0600-005	DETERMINATION OF L-CITRULLINE IN HUMAN PLASMA SAMPLES FROM NPS PROTOCOL CL0600-005 (CL0600-005)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.28	CL0600-006	LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF ALX-0600 IN HUMAN PLASMA K ₃ EDTA (CL0600-006)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.29	CL0600-008	A PILOT STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF ALX-0600 IN SUBJECTS WITH MODERATELY ACTIVE CROHN'S DISEASE (CL0600-008)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.29	CL0600-008	DETERMINATION OF L-CITRULLINE IN HUMAN PLASMA SAMPLES FROM PROTOCOL CL0600-008 (CL0600-008)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.30	CL600-009	Detection of Neutralizing Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) in Human Plasma by an <i>in vitro</i> Cell Based Bioassay in Support of NPS Pharmaceuticals Study CL0600-009 (CL600-009)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.30	CL600-009	DETERMINATION OF L-CITRULLINE IN EDTA HUMAN PLASMA SAMPLES FROM PROTOCOL CL0600-009 (CL0600-009)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無

1.12 添付資料一覧

テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.1.4.31	CL0600-015	LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF ALX-0600 IN HUMAN PLASMA (K ₃ EDTA) (CL0600-015)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.31	CL0600-015	Analysis of ALX-0600 Levels in Human Plasma Samples by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) to Support Clinical Protocol CL0600-015. (CL0600-015)	～20 年 月		海外	参考	無
5.3.1.4.31	CL0600-015	A Comparison of Bioanalytical Methods (CL0600-015)	～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.32	CL0600-017	LC-MS/MS Method for the Determination of ALX-0600 in Human Plasma (Heparin) (CL0600-017)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.33	CL0600-020	Detection of Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) and Process Specific <i>E. coli</i> Protein (ECP) in Support of NPS Pharmaceuticals Study CL0600-020 (CL0600-020)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.33	CL0600-020	DETERMINATION OF L-CITRULLINE IN HUMAN PLASMA SAMPLES FROM PROTOCOL CL0600-020 (CL0600-020)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.34	CL0600-022	SAMPLE ANALYSIS FOR PROTOCOL CL0600-022, A DOUBLE BLIND MULTI-DOSE TOLERABILITY AND PHARMACOKINETIC STUDY OF TEDUGLUTIDE (CL0600-022)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.35	C10-003	LC-MS/MS Determination of Teduglutide in Human Plasma (EDTA) (C10-003)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.35	C10-003	LC-MS/MS Determination of Acetaminophen in Human Plasma (Heparin) (C10-003)	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.36		Detection and Quantitation of ALX-0600 in Biological Samples by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ()	～20 年 月		海外	参考	無
5.3.1.4.37		Validation of an Analytical Method for the Detection of Neutralizing Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) in Human Plasma by an in vitro Cell Based Bioassay ()	20 年 月～20 年 月	, USA	海外	参考	無

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.1.4.38	■■■■■	Validation of an MSD Method for Detection of Antibodies to Process Specific <i>E. coli</i> Proteins in Human EDTA Plasma (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.39	■■■■■	Detection of Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) and Process Specific <i>E. coli</i> Protein (ECP) in Support of NPS Pharmaceuticals Study CL0600-021 (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.40	■■■■■	Detection of Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) in Support of NPS Pharmaceuticals Study CL0600-004 (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.41	■■■■■	Detection of Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) in Human Plasma in Support of NPS Pharmaceuticals Study TED-C11-001 (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.42	■■■■■ ■■■■■	LC-MS/MS Determination of ALX-0600 in Human Plasma (K ₃ EDTA) (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.43	■■■■■ ■■■■■	DETERMINATION OF CITRULLINE IN HUMAN PLASMA SAMPLES FROM PROTOCOL TED-C14-006 (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.44	■■■■■ ■■■■■	Detection of Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) and Neutralizing Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) in Human Plasma by Meso-Scale Discovery (MSD) Electrochemiluminescence (ECL) in Support of NPS Pharmaceuticals Clinical Protocol Number TED-C14-006 (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.45	■■■■■ ■■■■■	Detection of Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) and Neutralizing Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) in Human Plasma by Meso-Scale Discovery (MSD) Electrochemiluminescence (ECL) in Support of Clinical Protocol Number SHP633-304 (■■■■■)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■, USA	海外	参考	無

1.12 添付資料一覧

テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.1.4.46	██████ ██████	Detection of Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) and Neutralizing Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide) in Human Plasma by Meso-Scale Discovery (MSD) Electrochemiluminescence (ECL) in Support of NPS Pharmaceuticals Clinical Protocol Number SHP633-303	20██年██月～20██年██月	██████████████████ ██████████████████, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.47	██████ ██████	DETERMINATION OF CITRULLINE IN HUMAN PLASMA SAMPLES FROM PROTOCOL TED-C14-004	20██年██月～20██年██月	██████████████████ ██████, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.48	██████ ██████	LC-MS/MS Determination of ALX-0600 (Teduglutide) in Human Plasma (K ₃ EDTA)	20██年██月～20██年██月	██████████████████ USA	海外	参考	無
5.3.1.4.49	██████ ██████	Analysis of Human Plasma Samples for Anti-SHP633 (Teduglutide) Antibody and Neutralizing Anti-SHP633 (Teduglutide) Antibody by MSD or Cell-Based Assay in Support of TED-C14-004	20██年██月～20██年██月	██████████████████ ██████████████████, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.50	██████ ██████	DETERMINATION OF CITRULLINE IN HUMAN PLASMA SAMPLES FROM PROTOCOL SHP633-306	20██年██月～20██年██月	██████████████████ ██████, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.51	██████ ██████	LC-MS/MS Determination of ALX-0600 in Human Plasma (K ₂ EDTA)	20██年██月～20██年██月	██████████████████ USA	海外	参考	無
5.3.1.4.52	██████ ██████	Analysis of Human Plasma Samples for Anti- SHP633 (Teduglutide) Antibody and Neutralizing Anti-SHP633 (Teduglutide) Antibody by MSD or Cell-Based Assay in Support of SHP633-306	20██年██月～20██年██月	██████████████████ ██████████████████, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.53	██████ ██████	DETERMINATION OF CITRULLINE IN K ₃ EDTA HUMAN PLASMA SAMPLES FROM PROTOCOL SHP633-302	20██年██月～20██年██月	██████████████████ ██████, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.54	██████ ██████	LC-MS/MS Determination of ALX-0600 in Human Plasma (K ₂ EDTA)	20██年██月～20██年██月	██████████████████ USA	海外	参考	無
5.3.1.4.55	██████ ██████	Analysis of Human Plasma Samples for Anti- SHP633 (Teduglutide) Antibody and Neutralizing Anti-SHP633 (Teduglutide) Antibody by MSD or Cell-Based Assay in Support of SHP633-302	20██年██月～20██年██月	██████████████████ ██████████████████, USA	海外	参考	無

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.1.4.56	■■■■■ ■■■	Detection of Antibodies to ALX-0600 (teduglutide) and Native GLP-2 in Human Plasma by Meso-Scale Discovery (MSD) Electrochemiluminescence (ECL) and the Evaluation of Neutralizing Antibodies by an in vitro Cell Based Bioassay with Luminescence Detection in Support of NPS Pharmaceuticals Study SHP633-302	20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.57	■■■■■ ■■■■■	DETERMINATION OF CITRULLINE IN HUMAN PLASMA SAMPLES FROM PROTOCOL SHP633-307	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■ ■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.58	■■■■■ ■■■■■	LC-MS/MS Determination of ALX-0600 in Human Plasma (K ₂ EDTA)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■ USA	海外	参考	無
5.3.1.4.59	■■■■■	LC-MS/MS Determination of ALX-0600 in Human Plasma (K ₃ EDTA)	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■ USA	海外	参考	無
5.3.1.4.60	■■■■■	DETERMINATION OF CITRULLINE IN HUMAN PLASMA SAMPLES FROM PROTOCOL TED-C13-003	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.61	■■■■■ ■■■■■	Detection of Antibodies to ALX-0600 (Teduglutide), Neutralizing Antibodies to ALX- 0600 (Teduglutide) and Process Specific <i>E. coli</i> Protein (ECP) in Human Plasma by Meso-Scale Discovery (MSD) Electrochemiluminescence (ECL) in Support of NPS Pharmaceuticals Study TED-C13-003	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■ ■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.62	■■■■■ ■■■■■	Analysis of Human Plasma Samples for Anti-SHP633 (Teduglutide) Antibodies and Neutralizing Anti-SHP633 (Teduglutide) Antibodies by MSD or Cell-Based Assay in Support of SHP633-303	20■■年■■月～20■■年■■ 月	■■■■■ ■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.63	■■■■■ ■■■■■	Analysis of Human Plasma Samples for Anti-SHP633 (Teduglutide) Antibody and Neutralizing Anti-SHP633 (Teduglutide) Antibody by ECL or Cell-Based Assay in Support of SHP633-301	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書						

テデュグルチド

40

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.3.5.1	SHIR-CSC-129- Japanese	POPULATION PK MODELING TO SUPPORT DOSING RATIONALE OF TEDUGLUTIDE IN JAPANESE PATIENTS WITH SHORT BOWEL SYNDROME WHO ARE DEPENDENT ON PARENTERAL SUPPORT (INCLUDING DATA FROM STUDIES SHP633-302, SHP633-306 AND SHP633-307) (SHIR-CSC-129- Japanese)	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	評価	有
5.3.3.5.2	SHIR-CSC-148 amend 1	POPULATION PK MODELING TO SUPPORT DOSING RATIONALE OF TEDUGLUTIDE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH PARENTERAL NUTRITION-DEPENDENT SHORT BOWEL SYNDROME (INCLUDING DATA FROM STUDY TED-C14-006) (SHIR-CSC-148 amend 1)	～20■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	評価	無
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書						
5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						
5.3.4.1.1	C09-001	A Randomised, 4-Period, Placebo and Active- Controlled, Single-Dose, Changeover Trial to Evaluate the Effects of Teduglutide on Cardiac Repolarisation and Conduction in Healthy Male and Female Volunteers (C09-001)	2009 年 11 月～2010 年 2 月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■, Germany	海外	評価	有
5.3.4.1.2	C10-003	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Dosing, Parallel Group Study to Assess the Effects of Teduglutide (ALX-0600) on Gastric Emptying in Healthy Subjects (C10-003)	2010 年 9 月～2010 年 11 月	Cetero Research, USA	海外	参考	無
5.3.4.1.3	TED-C10-004	Effects of Teduglutide on Postprandial Gallbladder Motility and Biliary Luminal Diameters in Healthy Volunteers (TED-C10-004)	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■■■, USA	海外	参考	無
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.4.2.1	ALX-0600-92001	Open-Label, Multicenter, Dose-Ranging, Pilot Study to Examine the Safety, Tolerability and Effect of a 21 Day, Ascending, Multidose Subcutaneous Treatment with ALX-0600 in Patients with Short Bowel Syndrome (ALX-0600-92001)	20■年■月～20■年■月	5 施設（米国及びデンマーク）	海外	参考	無
5.3.4.2.2	SHIR-CSC-129-Japanese	POPULATION PK/PD AND EXPOSURE-RESPONSE ANALYSES TO SUPPORT DOSING OF TEDUGLUTIDE IN JAPANESE PATIENTS WITH SHORT BOWEL SYNDROME WHO ARE DEPENDENT ON PARENTERAL SUPPORT (SHIR-CSC-129-Japanese)	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	評価	有
5.3.4.2.3	SHIR-CSC-148-ER	Exploratory Exposure-Response Analysis of Teduglutide in Adult and Pediatric Patients with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome (SHIR-CSC-148-ER)	～20■年■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	評価	無
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1	CL0600-004	A Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome (CL0600-004)	2004 年 5 月～2007 年 7 月	32 施設（米国、カナダ、ベルギー、デンマーク、ドイツ、フランス、英国、オランダ、ポーランド）	海外	評価	有
5.3.5.1.2	CL0600-020	A 24-Week Study of the Efficacy and Safety of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome (CL0600-020)	2008 年 11 月～2011 年 1 月	27 施設（米国、カナダ、ポーランド、ドイツ、イタリア、フランス、スペイン、英国、デンマーク、オランダ）	海外	評価	有
5.3.5.2	非対照試験報告書						

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.5.2.1	CL0600-005	A Study of the Safety and Efficacy of Teduglutide in Subjects with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome who Completed Protocol CL0600-004 (CL0600-005)	2005 年 1 月～2008 年 1 月	24 施設（米国、カナダ、欧州諸国）	海外	評価	有
5.3.5.2.2	CL0600-021	A Long-term, Open-label Study with Teduglutide for Subjects with Parenteral Nutrition Dependent Short Bowel Syndrome: Final Report (CL0600-021)	2009 年 9 月～2013 年 1 月	25 施設（ポーランド、米国、デンマーク、イタリア、カナダ、ドイツ、フランス、スペイン、英国）	海外	評価	有
5.3.5.2.3	SHP633-306	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、テデュグルチドの 24 週間の安全性、有効性及び薬物動態検討試験	2018 年 7 月～2019 年 8 月	5 施設（日本）	国内	評価	有
5.3.5.2.4	TED-C13-003	A 12-Week Pharmacokinetic, Safety, and Pharmacodynamic Study of Teduglutide in Pediatric Subjects Aged 1 Year through 17 Years, with Short Bowel Syndrome who are Dependent on Parenteral Support (TED-C13-003)	2013 年 11 月～2015 年 1 月	19 施設（米国、英国）	海外	評価	有
5.3.5.2.5	TED-C14-006	A 24-week Double-blind, Safety, Efficacy, and Pharmacodynamic Study Investigating Two Doses of Teduglutide in Pediatric Subjects Through 17 Years of Age with Short Bowel Syndrome who are Dependent on Parenteral Support (TED-C14-006)	2016 年 6 月～2017 年 8 月	27 施設（米国、ベルギー、カナダ、英国、フィンランド、ドイツ及びイタリア）	海外	評価	有
5.3.5.2.6	SHP633-303	A Retrospective and Prospective, Open-label, Long-term Safety and Efficacy Study of Teduglutide in Pediatric Subjects with Short Bowel Syndrome Who Completed TED-C13-003 (SHP633-303)	2016 年 12 月～2020 年 7 月	11 施設（米国、英国）	海外	評価	有
5.3.5.2.7	SHP633-304	A Prospective, Open-label, Long-term Safety and Efficacy Study of Teduglutide in Pediatric Patients with Short Bowel Syndrome Who Completed TED-C14-006 (SHP633-304)	2017 年 1 月～2020 年 11 月	23 施設（米国、ベルギー、カナダ、英国、フィンランド、及びイタリア）	海外	評価	有

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.5.2.8	TED-C14-004	経静脈栄養及び補液に依存する日本人短腸症候群患者に対する teduglutide 投与（及び延長投与）の安全性、有効性及び薬物動態を検討する多施設共同、非盲検、4 ステージ試験	2014 年 12 月～2018 年 11 月	5 施設（日本）	国内	参考	無
5.3.5.2.9	TED-C11-001	A One-year, Open-label Study with Teduglutide for Subjects with Parenteral Nutrition-dependent Short Bowel Syndrome who Completed Study CL0600-021(TED-C11-001)	2012 年 5 月～2013 年 7 月	5 施設（米国）	海外	参考	無
5.3.5.2.10	SHP633-302	経静脈栄養を必要とする月齢 4 ヶ月から 15 歳の日本人短腸症候群小児患者を対象とした、teduglutide の 24 週間の安全性、有効性、薬力学及び薬物動態検討試験	2017 年 1 月～2020 年 1 月	6 施設（日本）	国内	評価	有
5.3.5.2.11	SHP633-307	SHP633-306 試験で 24 週間の投与又は TED-C14-004 試験を終了した日本人短腸症候群患者を対象としたテデュグルチドの非盲検継続投与試験	2018 年 7 月～進行中	5 施設（日本）	国内	評価	有
5.3.5.2.12	SHP633-301	A Randomized, Open-label, 24-Week Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Study of Teduglutide in Infants 4 to 12 Months of Age with Short Bowel Syndrome Who are Dependent on Parenteral Support (SHP633-301)	2018 年 8 月～2020 年 9 月	9 施設（フィンランド、フランス、イタリア及び英国）	海外	参考	無
5.3.5.2.13	SHP633-305	SHP633-302 試験を終了した日本人短腸症候群小児患者を対象とした、テデュグルチドの前向き、非盲検、長期安全性及び有効性試験	2017 年 8 月～進行中	6 施設（日本）	国内	評価	有
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	Adult ISE	Integrated Summary of Efficacy Data (Adult)	-	-	海外	-	無
5.3.5.3.2	Adult ISS	Integrated Summary of Safety Data (Adult)	-	-	海外	-	無
5.3.5.3.3	Pediatric ISS	Integrated Summary of Safety Data (Pediatrics)	-	-	海外	-	無
5.3.5.4	その他の試験報告書						

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.3.5.4.1	CL0600-008	A Pilot Study of the Safety and Efficacy of ALX-0600 in Subjects with Moderately Active Crohn's Disease (A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, Phase 2 study comparing 8-week treatment with teduglutide 0.05, 0.10, and 0.20 mg/kg/day and placebo) (CL0600-008)	2003 年 11 月～2005 年 7 月	33 施設（米国、カナダ）	海外	参考	無
5.3.5.4.2	CL0600-009	An Open-Label Extension Study of the Safety and Efficacy of ALX-0600 in Subjects with Crohn's Disease Who Completed the Pilot Study Protocol CL0600-008 (CL0600-009)	2004 年 3 月～2005 年 11 月	25 施設（米国及びカナダ）	海外	参考	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	-	Periodic Safety Update Report (Reporting Period: ■■■ 20■■■ through ■■■ 20■■■)	20■■■ 年 ■ 月～20■■■ 年 ■ 月	-	海外	参考	無
5.3.6.1		Periodic Benefit-Risk Evaluation Report for Teduglutide	20■■■ 年 ■ 月～20■■■ 年 ■ 月		海外	参考	無
5.3.6.2	TED-R13-002	A Prospective, Multi-center Registry for Patients with Short Bowel Syndrome (TED-R13-002)	2014 年第 2 四半期～進行中	-	海外	参考	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.7.2	-	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-
5.3.7.3	-	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-
5.3.7.4	-	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-
5.3.7.5	-	該当なし	-	-	-	-	-
5.4	参考文献						

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.1	-	American Gastroenterological A. American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology. 2003;124(4):1105-10.	-	-	-	-	-
5.4.2	-	Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. Clin Nutr. 2013;32(3):368-74.	-	-	-	-	-
5.4.3	-	Avitzur Y, Courtney-Martin G. Enteral approaches in malabsorption. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016;30(2):295-307.	-	-	-	-	-
5.4.4	-	Bakker H, Bozzetti F, Staun M, Leon-Sanz M, Hebuterne X, Pertkiewicz M, et al. Home parenteral nutrition in adults: a european multicentre survey in 1997. ESPEN-Home Artificial Nutrition Working Group. Clin Nutr. 1999;18(3):135-40.	-	-	-	-	-
5.4.5	-	Belza C, Fitzgerald K, de Silva N, Avitzur Y, Steinberg K, Courtney-Martin G, et al. Predicting Intestinal Adaptation in Pediatric Intestinal Failure: A Retrospective Cohort Study. Ann Surg. 2017;269(5):988-93.	-	-	-	-	-
5.4.6	-	Benjamin MA, McKay DM, Yang PC, Cameron H, Perdue MH. Glucagon-like peptide-2 enhances intestinal epithelial barrier function of both transcellular and paracellular pathways in the mouse. Gut. 2000;47(1):112-9.	-	-	-	-	-
5.4.7	-	Bines JE. Intestinal failure: A new era in clinical management. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24 Suppl 3:S86-92.	-	-	-	-	-
5.4.8	-	Bremholm L, Hornum M, Henriksen BM, Larsen S, Holst JJ. Glucagon-like peptide-2 increases mesenteric blood flow in humans. Scand J Gastroenterol. 2009;44(3):314-9.	-	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.9	-	Brubaker PL. Glucagon-like Peptide-2 and the Regulation of Intestinal Growth and Function. Compr Physiol. 2018;8(3):1185-210.	-	-	-	-	-
5.4.10	-	Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology. 2003;124(4):1111-34.	-	-	-	-	-
5.4.11	-	Buchman AL. Short-bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3(11):1066-70.	-	-	-	-	-
5.4.12	-	Burrin DG, Stoll B, Guan X, Cui L, Chang X, Hadsell D. GLP-2 rapidly activates divergent intracellular signaling pathways involved in intestinal cell survival and proliferation in neonatal piglets. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;292(1):E281-91.	-	-	-	-	-
5.4.13	-	Burrin DG, Stoll B, Guan X, Cui L, Chang X, Holst JJ. Glucagon-like peptide 2 dose-dependently activates intestinal cell survival and proliferation in neonatal piglets. Endocrinology. 2005;146(1):22-32.	-	-	-	-	-
5.4.14	-	Burrin DG, Stoll B, Jiang R, Petersen Y, Elnif J, Buddington RK, et al. GLP-2 stimulates intestinal growth in premature TPN-fed pigs by suppressing proteolysis and apoptosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2000;279(6):G1249-56.	-	-	-	-	-
5.4.15	-	Carroll RE, Benedetti E, Schowalter JP, Buchman AL. Management and Complications of Short Bowel Syndrome: an Updated Review. Curr Gastroenterol Rep. 2016;18(7):40.	-	-	-	-	-
5.4.16	-	Cohran VC, Prozialeck JD, Cole CR. Redefining short bowel syndrome in the 21st century. Pediatr Res. 2017;81(4):540-9.	-	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.17	-	Crenn P, Coudray–Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. Gastroenterology. 2000;119(6):1496-505.	-	-	-	-	-
5.4.18	-	DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 1. Am J Gastroenterol. 2004;99(7):1386-95.	-	-	-	-	-
5.4.19	-	Dreesen M, Foulon V, Spriet I, Goossens GA, Hiele M, De Pourcq L, et al. Epidemiology of catheter-related infections in adult patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review. Clin Nutr. 2013;32(1):16-26.	-	-	-	-	-
5.4.20	-	Drozdzowski L, Thomson AB. Intestinal hormones and growth factors: effects on the small intestine. World J Gastroenterol. 2009;15(4):385-406.	-	-	-	-	-
5.4.21	-	Drucker DJ, Yusta B. Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon-like peptide-2. Annu Rev Physiol. 2014;76:561-83.	-	-	-	-	-
5.4.22	-	Dudrick SJ, Latifi R, Fosnocht DE. Management of the short-bowel syndrome. Surg Clin North Am. 1991;71(3):625-43.	-	-	-	-	-
5.4.23	-	Duggan CP, Jaksic T. Pediatric Intestinal Failure. N Engl J Med. 2017;377(7):666-75.	-	-	-	-	-
5.4.24	-	Duro D, Kamin D, Duggan C. Overview of pediatric short bowel syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;47 Suppl 1:S33-6.	-	-	-	-	-
5.4.25	-	Estall JL, Drucker DJ. Glucagon-like Peptide-2. Annu Rev Nutr. 2006;26:391-411.	-	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.26	-	Fishbein TM, Schiano T, LeLeiko N, Facciuto M, Ben-Haim M, Emre S, et al. An integrated approach to intestinal failure: results of a new program with total parenteral nutrition, bowel rehabilitation, and transplantation. J Gastrointest Surg. 2002;6(4):554-62.	-	-	-	-	-
5.4.27	-	Fleming CR, Witzke DJ, Beart RW, Jr. Catheter-related complications in patients receiving home parenteral nutrition. Ann Surg. 1980;192(5):593-9.	-	-	-	-	-
5.4.28	-	Fordtran JS, Rector FC, Carter NW. The mechanisms of sodium absorption in the human small intestine. J Clin Invest. 1968;47(4):884-900.	-	-	-	-	-
5.4.29	-	Gosselin KB, Duggan C. Enteral nutrition in the management of pediatric intestinal failure. J Pediatr. 2014;165(6):1085-90.	-	-	-	-	-
5.4.30	-	Goulet O, Baglin-Gobet S, Talbotec C, Fourcade L, Colomb V, Sauvat F, et al. Outcome and long-term growth after extensive small bowel resection in the neonatal period: a survey of 87 children. Eur J Pediatr Surg. 2005;15(2):95-101.	-	-	-	-	-
5.4.31	-	Guan X, Stoll B, Lu X, Tappenden KA, Holst JJ, Hartmann B, et al. GLP-2-mediated up-regulation of intestinal blood flow and glucose uptake is nitric oxide-dependent in TPN-fed piglets 1. Gastroenterology. 2003;125(1):136-47.	-	-	-	-	-
5.4.32	-	Huisman-de Waal G, Schoonhoven L, Jansen J, Wanten G, van Achterberg T. The impact of home parenteral nutrition on daily life-a review. Clin Nutr. 2007;26(3):275-88.	-	-	-	-	-
5.4.33	-	Jeppesen PB, Langholz E, Mortensen PB. Quality of life in patients receiving home parenteral nutrition. Gut. 1999;44(6):844-52.	-	-	-	-	-
5.4.34	-	Jeppesen PB, Mortensen PB. Intestinal failure defined by measurements of intestinal energy and wet weight absorption. Gut. 2000;46(5):701-6.	-	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.35	-	Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio JS, Ziegler TR, et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. Gut. 2005;54(9):1224-31.	-	-	-	-	-
5.4.36	-	Jeppesen PB. Growth factors in short-bowel syndrome patients. Gastroenterol Clin North Am. 2007;36(1):109-21, vii.	-	-	-	-	-
5.4.37	-	Joly F, Dray X, Corcos O, Barbot L, Kapel N, Messing B. Tube feeding improves intestinal absorption in short bowel syndrome patients. Gastroenterology. 2009;136(3):824-31.	-	-	-	-	-
5.4.38	-	Kelly DG, Tappenden KA, Winkler MF. Short bowel syndrome: highlights of patient management, quality of life, and survival. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(4):427-37.	-	-	-	-	-
5.4.39	-	Khan FA, Squires RH, Litman HJ, Balint J, Carter BA, Fisher JG, et al. Predictors of Enteral Autonomy in Children with Intestinal Failure: A Multicenter Cohort Study. J Pediatr. 2015;167(1):29-34 e1.	-	-	-	-	-
5.4.40	-	Liu CD, Rongione AJ, Shin MS, Ashley SW, McFadden DW. Epidermal growth factor improves intestinal adaptation during somatostatin administration in vivo. J Surg Res. 1996;63(1):163-8.	-	-	-	-	-
5.4.41	-	Lovshin JA, Huang Q, Seaberg R, Brubaker PL, Drucker DJ. Extrahypothalamic expression of the glucagon-like peptide-2 receptor is coupled to reduction of glutamate-induced cell death in cultured hippocampal cells. Endocrinology. 2004;145(7):3495-506.	-	-	-	-	-
5.4.42	-	Mardini HE, de Villiers WJ. Teduglutide in intestinal adaptation and repair: light at the end of the tunnel. Expert Opin Investig Drugs. 2008;17(6):945-51.	-	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.43	-	Marier J, Kassir N, Martin P, Wang Y. Population pharmacokinetic modeling of teduglutide to support dosing in pediatric patients with short bowel syndrome. Clin Pharmacol Ther. 2017;101(1):S91.	-	-	-	-	-
5.4.44	-	Martin GR, Wallace LE, Sigalet DL. Glucagon-like peptide-2 induces intestinal adaptation in parenterally fed rats with short bowel syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004;286(6):G964-72.	-	-	-	-	-
5.4.45	-	Matarese LE, Abu-Elmagd K. Somatropin for the treatment of short bowel syndrome in adults. Expert Opin Pharmacother. 2005;6(10):1741-50.	-	-	-	-	-
5.4.46	-	Mayer O, Kerner JA. Management of short bowel syndrome in postoperative very low birth weight infants. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22(1):49-56.	-	-	-	-	-
5.4.47	-	Meier JJ, Nauck MA, Pott A, Heinze K, Goetze O, Bulut K, et al. Glucagon-like peptide 2 stimulates glucagon secretion, enhances lipid absorption, and inhibits gastric acid secretion in humans. Gastroenterology. 2006;130(1):44-54.	-	-	-	-	-
5.4.48	-	Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. Gastroenterology. 1999;117(5):1043-50.	-	-	-	-	-
5.4.49	-	Neelis EG, Roskott AM, Dijkstra G, Wanten GJ, Serlie MJ, Tabbers MM, et al. Presentation of a nationwide multicenter registry of intestinal failure and intestinal transplantation. Clin Nutr. 2016;35(1):225-9.	-	-	-	-	-
5.4.50	-	Nightingale J, Woodward JM, Small B, Nutrition Committee of the British Society of G. Guidelines for management of patients with a short bowel. Gut. 2006;55 Suppl 4:iv1-12.	-	-	-	-	-
5.4.51	-	Nightingale JM. Management of patients with a short bowel. Nutrition. 1999;15(7-8):633-7.	-	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.52	-	O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(1):6-10.	-	-	-	-	-
5.4.53	-	Olieman JF, Penning C, Ijsselstijn H, Escher JC, Joosten KF, Hulst JM, et al. Enteral nutrition in children with short-bowel syndrome: current evidence and recommendations for the clinician. J Am Diet Assoc. 2010;110(3):420-6.	-	-	-	-	-
5.4.54	-	Orskov C, Hartmann B, Poulsen SS, Thulesen J, Hare KJ, Holst JJ. GLP-2 stimulates colonic growth via KGF, released by subepithelial myofibroblasts with GLP-2 receptors. Regul Pept. 2005;124(1-3):105-12.	-	-	-	-	-
5.4.55	-	Persoon A, Huisman-de Waal G, Naber TA, Schoonhoven L, Tas T, Sauerwein H, et al. Impact of long-term HPN on daily life in adults. Clin Nutr. 2005;24(2):304-13.	-	-	-	-	-
5.4.56	-	Petersen YM, Burrin DG, Sangild PT. GLP-2 has differential effects on small intestine growth and function in fetal and neonatal pigs. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2001;281(6):R1986-93.	-	-	-	-	-
5.4.57	-	Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Pelaez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2015;34(2):171-80.	-	-	-	-	-
5.4.58	-	Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2016;35(2):247-307.	-	-	-	-	-
5.4.59	-	Pullan JM. Massive intestinal resection. Proc R Soc Med. 1959;52(1):31-7.	-	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.60	-	Rombeau JL, Rolandelli RH. Enteral and parenteral nutrition in patients with enteric fistulas and short bowel syndrome. Surg Clin North Am. 1987;67(3):551-71.	-	-	-	-	-
5.4.61	-	Scott RB, Kirk D, MacNaughton WK, Meddings JB. GLP-2 augments the adaptive response to massive intestinal resection in rat. Am J Physiol. 1998;275(5):G911-21.	-	-	-	-	-
5.4.62	-	Shanbhogue LK, Molenaar JC. Short bowel syndrome: metabolic and surgical management. Br J Surg. 1994;81(4):486-99.	-	-	-	-	-
5.4.63	-	Sigalet DL, Martin GR. Hormonal therapy for short bowel syndrome. J Pediatr Surg. 2000;35(2):360-4.	-	-	-	-	-
5.4.64	-	Sondheimer JM, Cadnapaphornchai M, Sontag M, Zerbe GO. Predicting the duration of dependence on parenteral nutrition after neonatal intestinal resection. J Pediatr. 1998;132(1):80-4.	-	-	-	-	-
5.4.65	-	Spencer AU, Neaga A, West B, Safran J, Brown P, Btaiche I, et al. Pediatric short bowel syndrome: redefining predictors of success. Ann Surg. 2005;242(3):403-12.	-	-	-	-	-
5.4.66	-	Squires RH, Duggan C, Teitelbaum DH, Wales PW, Balint J, Venick R, et al. Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the Pediatric Intestinal Failure Consortium. J Pediatr. 2012;161(4):723-8.e2.	-	-	-	-	-
5.4.67	-	Stephens J, Stoll B, Cottrell J, Chang X, Helmrath M, Burrin DG. Glucagon-like peptide-2 acutely increases proximal small intestinal blood flow in TPN-fed neonatal piglets. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006;290(2):R283-9.	-	-	-	-	-
5.4.68	-	Sundaram A, Koutkia P, Apovian CM. Nutritional Management of Short Bowel Syndrome in Adults. J Clin Gastroenterol. 2002;34(3):207-20.	-	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.69	-	Takagi Y, Okada A, Sato T, Fukushima T, Shirotani N, Osawa Y, et al. Report on the first annual survey of home parenteral nutrition in Japan. Surg Today. 1995;25(3):193-201.	-	-	-	-	-
5.4.70	-	Thompson JS, DiBaise JK, Iyer KR, Yeats M, Sudan DL. Postoperative short bowel syndrome. J Am Coll Surg. 2005;201(1):85-9.	-	-	-	-	-
5.4.71	-	Thompson JS, Iyer KR, DiBaise JK, Young RL, Brown CR, Langnas AN. Short bowel syndrome and Crohn's disease. J Gastrointest Surg. 2003;7(8):1069-72.	-	-	-	-	-
5.4.72	-	Ukleja A, Romano MM. Complications of parenteral nutrition. Gastroenterol Clin North Am. 2007;36(1):23-46.	-	-	-	-	-
5.4.73	-	Vanderhoof JA, Langnas AN, Pinch LW, Thompson JS, Kaufman SS. Short bowel syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1992;14(4):359-70.	-	-	-	-	-
5.4.74	-	Vanderhoof JA, Langnas AN. Short-bowel syndrome in children and adults. Gastroenterology. 1997;113(5):1767-78.	-	-	-	-	-
5.4.75	-	Wales PW, de Silva N, Kim J, Lecce L, To T, Moore A. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. J Pediatr Surg. 2004;39(5):690-5.	-	-	-	-	-
5.4.76	-	Weber TR, Tracy T, Jr., Connors RH. Short-bowel syndrome in children. Quality of life in an era of improved survival. Arch Surg. 1991;126(7):841-6.	-	-	-	-	-
5.4.77	-	Wilmore DW, Byrne TA, Persinger RL. Short bowel syndrome: new therapeutic approaches. Curr Probl Surg. 1997;34(5):389-444.	-	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.78	-	Wing VK, Song Y, Xiang C, Liu X, Macaulay D, Ponsillo M, et al. Incidence of catheter-related complications among Japanese patients with central venous catheters as well as patients with short bowel syndrome. Clin Exp Gastroenterol. 2018;11:439-45.	-	-	-	-	-
5.4.79	-	Winkler MF, Smith CE. Clinical, social, and economic impacts of home parenteral nutrition dependence in short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(1 Suppl):32S-7S.	-	-	-	-	-
5.4.80	-	Wojdemann M, Wettergren A, Hartmann B, Hilsted L, Holst JJ. Inhibition of sham feeding-stimulated human gastric acid secretion by glucagon-like peptide-2. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(7):2513-7.	-	-	-	-	-
5.4.81	-	Wojdemann M, Wettergren A, Hartmann B, Holst JJ. Glucagon-like peptide-2 inhibits centrally induced antral motility in pigs. Scand J Gastroenterol. 1998;33(8):828-32.	-	-	-	-	-
5.4.82	-	Yusta B, Huang L, Munroe D, Wolff G, Fantáske R, Sharma S, et al. Enteroendocrine localization of GLP-2 receptor expression in humans and rodents. Gastroenterology. 2000;119(3):744-55.	-	-	-	-	-
5.4.83	-	井上善文, 在宅中心静脈栄養法 (HPN) の全国実態調査結果. Medical Nutritionist of PEN Leaders 2018 ; Vol 2 No.1 ; 38-43.	-	-	-	-	-
5.4.84	-	岩渕眞, 内山昌則, 内藤万砂文, 八木実, 飯沼泰史, 短腸症候群の病態生理. JJPEN 1997 ; Vol.19 No10 ; 929-35.	-	-	-	-	-
5.4.85	-	上野豪久, 腸管不全患者における小腸移植適応に関する研究 : (H23-難治-一般-041). 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 分担研究報告書, 2012 ; 27-33.	-	-	-	-	-

1.12 添付資料一覧
テデュグルチド

添付資料 番号	試験番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/ 参考	電子 データ 提出
5.4.86	-	厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部，平成 28 年生活のしづらさなどに関する調査（全国在宅障害児・者等実態調査）結果，2018 年 4 月	-	-	-	-	-
5.4.87	-	河野透，前島拓，前本篤男，小腸短腸症候群の発症要因、予防対策と対応．外科．2019；81 巻 7 号：725-30.	-	-	-	-	-
5.4.88	-	榊原仟．小腸広範切除の病態生理と栄養維持の方法．今日の臨床外科．1980；19；179-204。	-	-	-	-	-
5.4.89	-	嵩原裕夫，在宅栄養療法の現況 小児での在宅静脈栄養．日本臨床．2001；59(5)；848-51.	-	-	-	-	-
5.4.90	-	日本静脈経腸栄養学会，静脈経腸栄養ガイドライン 第 3 版．2013.	-	-	-	-	-
5.4.91	-	和田基，小児腸管不全の現状、予後に関する研究：(H23-難治-一般-041)．厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書，2012；38-43.	-	-	-	-	-