目次

目次 1

表目次 4

図目次 5

略号一覧 6

1　製品開発の根拠 8

1.1　薬理学的分類 8

1.2　予定される用法・用量 8

1.3　疾患の背景 8

1.3.1　疾患の概要 8

1.3.2　SBS の疫学 9

1.3.3　SBS の現行の治療 10

1.4　テデュグルチド 11

1.4.1　背景 11

1.4.2　臨床開発プログラム 11

1.4.3　海外での承認情報 12

1.4.4　国内での臨床開発 13

1.4.5　臨床データパッケージ 13

2　生物薬剤学に関する概括評価 22

2.1　テデュグルチド製剤 22

2.1.1　医薬品情報 22

2.1.2　化学構造 22

2.1.3　製剤 23

2.1.4　製剤開発 23

2.1.5　皮下投与後のテデュグルチドのバイオアベイラビリティ 24

3　臨床薬理に関する概括評価 25

3.1　薬物動態 25

3.1.1　日本人成人 SBS 患者での試験 26
3.1.2　日本人小児 SBS 患者での試験 27
3.1.3　日本人及び非日本人 SBS 患者での薬物動態 28
3.2　薬力学 29
3.2.1　曝露反応解析における C_{max} の位置づけ 29
3.2.2　絨毛高 29
3.2.3　PS を必要とする日本人及び非日本人 SBS 患者でのシトルリン評価 29
3.2.4　日本人及び非日本人 SBS 患者での非経口サポートの減少 30
3.2.5　試験治療下の有害事象 30
3.3　特別な試験 - 免疫原性 31
3.3.1　成人試験 31
3.3.2　小児試験 32
4　有効性の概括評価 35
4.1　試験デザイン、試験集団、人口統計学的特性及び基準値の特性 35
4.1.1　成人試験 35
4.1.2　小児試験 36
4.1.3　臨床試験と臨床診療 37
4.2　主要な有効性の結果 37
4.2.1　成人試験における主要な有効性結果 38
4.2.2　小児試験における主要な有効性結果 43
4.3　副次的有効性評価 46
4.3.1　PS カロリー量の減少 47
4.3.2　週間 PS 施行日数の減少 47
4.3.3　1 日あたりの PS 施行時間の減少 48
4.3.4　EN 量の増加 49
4.3.5　経腸の自律性の獲得 49
4.4　有効性と推奨用量 50

5　安全性の概括評価 53
5.1　薬理学的クラスの安全性プロファイル 53
5.2　重要な安全性所見 53
5.2.1　成人試験 54
5.2.2　小児試験 65
5.2.3　死亡 80
5.2.4　器官別大分類 80
5.2.5　特に注目すべき有害事象 80
5.2.6　その他の安全性評価 81
5.3　参考的な安全性所見 82
5.4　製造販売後使用経験における安全性 83
5.5　安全性の結論 83
6　ベネフィットとリスクに関する結論 85
6.1　治療の背景 85
6.1.1　疾患の背景 85
6.1.2　現行の治療 86
6.2　ベネフィット 88
6.3　リスク 89
6.4　ベネフィット・リスク評価 90
7　参考文献 92

表目次

表 2.5 - 1　テデュグルチドの臨床開発プログラムを構成する臨床試験.....12

表 2.5 - 2　テデュグルチドの臨床試験一覧 [a].....16

表 2.5 - 3　CL0600-020 試験及び SHP633-306 試験：来院別 PS 量と変化量（ITT 集団）.....39

表 2.5 - 4　CL0600-020/021 試験及び CL0600-004/005 試験：奏効を示した被験者数及びその割合（PS 量がベースラインから 20%～100%減少した被験者数と割合）（ITT 集団）.....41

表 2.5 - 5　TED-C14-004 試験：被験者日誌データに基づく来院別ベースラインからの PS 量の変化（ITT 集団）.....42

表 2.5 - 6　TED-C14-006 試験及び SHP633-302 試験：被験者日誌データに基づくベースラインからの PS 量（mL/kg/日）の変化（ITT 集団）.....44

表 2.5 - 7　SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験：PS 量が 20%以上、50%以上及び 75%以上の減少した被験者数と割合.....45

表 2.5 - 8　CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験：テデュグルチド群全体の 5%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）.....55

表 2.5 - 9　CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験：テデュグルチド群全体の 2%以上に発現した治験薬と関連ありとされた有害事象（安全性解析対象集団）.....58

表 2.5 - 10　SHP633-306 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）.....61

表 2.5 - 11　TED-C14-004 試験：ステージ 2 において被験者 2 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）.....63

表 2.5 - 12　TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験：テデュグルチド群全体の 5 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）.....67

表 2.5 - 13　TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験：テデュグルチド群全体の 2 例以上に発現した治験薬と関連ありとされた有害事象（安全性解析対象集団）.....71

表 2.5 - 14　SHP633-302 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）.....74

表 2.5 - 15　SHP633-302 試験：治験薬と関連ありとされた有害事象一覧（安全性解析対象集団）.....78

図目次

図 2.5 - 1　　テデュグルチドの構造式 22

略号一覧

記号	日本語	英語
AUC	濃度-時間曲線下面積	Area under the concentration-time curve
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
AUC_{ss}	定常状態の濃度-時間曲線下面積	Area under the concentration-time curve at steady state
BMI	体格指数	Body Mass Index
CFR	米国連邦規則	Code of Federal Regulations
CL/F	見かけのクリアランス	Apparent clearance
C_{max}	最高濃度	Maximum concentration
$C_{max\ ss}$	定常状態の最高濃度	Maximum concentration at steady state
CSR	治験総括報告書	Clinical Study Report
CYP	シトクロム P450	Cytochrome P450
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4	Dipeptidyl peptidase-4
EC	欧州委員会	European Commission
EC_{50}	50%効果濃度	50% effective concentration
E_{max}	最大効果	Maximum effect
EN	経腸栄養	Enteral nutrition
ESRD	末期腎不全	End stage renal disease
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
IDB	統合解析データベース	Integrated database
IFALD	腸管不全関連肝疾患	Intestinal failure-associated liver disease
Ka	吸収速度定数	Rate constant of absorption
LLOQ	定量下限	Lower limit of quantification
NTT	テデュグルチド無投与	No-teduglutide treatment
PD	薬力学	Pharmacodynamics
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
SBS-IF	腸管不全を伴う短腸症候群	Short bowel syndrome with intestinal failure
SD	標準偏差	Standard deviation
SOC	器官別大分類	System Organ Class

sWFI	滅菌注射用水	Sterile water for injection
$t_{1/2}$	消失半減期	Elimination half-life
TEAE	試験治療下の有害事象	Treatment emergent adverse event
T_{max}	最高濃度到達時間	Time to reach maximum concentration (C_{max})
Vc/F, V_z/F	見かけの分布容積	Apparent volume of distribution

1　製品開発の根拠

1.1　薬理学的分類

テデュグルチド（遺伝子組換え）（ALX-0600 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。本剤は 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。

1.2　予定される用法・用量

通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.05 mg/kg を皮下注射する。
添付文書案を 1.8 項に示す。

1.3　疾患の背景

1.3.1　　疾患の概要

短腸症候群（SBS）は日常生活及び社会生活に支障を来たし、生命を脅かす稀で重篤な病態であり、腸管不全の主要原因である（Nightingale et al, 2006、Pironi et al, 2015）。SBS による腸管不全には外科切除によるものと先天性欠損によるものがあり、主要栄養素及び／又は水分並びに電解質の吸収が必要最小限を下回る腸管機能低下と定義される。

SBS の一般的な原因としては、成人では手術後の予期しない合併症、がん、腸間膜血管疾患、クローン病が挙げられ（Fishbein et al, 2002、Thompson et al, 2005、Thompson et al, 2003）、小児では、乳児の壊死性腸炎、中腸軸捻転、腸閉鎖症、及び腹壁破裂等が挙げられる（Duro et al, 2008、Squires et al, 2012）。SBS 患者は、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（O'Keefe et al, 2006）。また、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、脂溶性ビタミン欠乏症、骨減少症、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）。

腸管不全は、健康や成長を維持するために静脈内補給を必要とし、主要栄養素、水分及び電解質の吸収が必要最小値を下回る腸機能の低下として定義される（Pironi et al, 2016）。栄養素又は水分の静脈内補給を以降、経静脈サポート（PS）と定義する。定義上、PS を必要とする SBS 患者は腸管不全を伴う（SBS-IF）。

腸の広範切除後に、多くの成人及び小児患者は経腸の自律性を再獲得することが可能である。つまり、PS から完全離脱できる。しかし、2 年以降の更なる順応は期待できない（Brubaker, 2018）。最初の診断から 2 年以内に経腸の自律性を獲得しない患者は、PS から離脱する可能性が低い（Fleming et al, 1980、O'Keefe et al, 2006、Buchman et al, 2003）。これらの患者にとって、PS は命綱である。しかし、PS は中心静脈カテーテル関連の血流感染、デバイス（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と関連し、これらの危険性は PS 期間が長くなるとともに増加する（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）。現在の医学的管理下の 10 年生存率は、SBS 患者全体では 52%であるが、慢性的に PS を必要とする患者では 40.7%であり PS から離脱した患者の 67%に比べて有意に低い（Amiot et al, 2013）。

PS を必要とすることは生活の質（QOL）に重大な悪影響を及ぼす（本概括評価 6.1.1 参照）。例えば、通常食を食べられず、常に最も近くにあるトイレの場所を心配しなければならない。また、静脈内ポンプのアラームやトイレの往復のために十分に睡眠をとることもできない。カテーテル感染、カテーテル閉塞、カテーテル破損によって頻繁に入院することもある。必要不可欠な救命用品がかさばり、要冷蔵であるため移動がままならない。水泳も制限される可能性がある。すなわち、SBS 患者及びその介護者は「通常の」生活を送ることができず、患者と介護者は相応の負担を負っている（Huisman-de Waal et al, 2007、Jeppesen et al, 1999、Kelly et al, 2014、Persoon et al, 2005、Kelly et al, 2014）。

以上より、PS 依存から経腸の自律性を獲得することは、成人及び小児 SBS 患者全てにとって重要な目標であり、アンメットメディカルニーズである（Belza et al, 2017、Khan et al, 2015、Squires et al, 2012）。

1.3.2　SBS の疫学

SBS の有病率は多くの国で不明であり、同様に日本においても有病率及び罹患率は不明である（Wing et al, 2018）。多くの推定値は SBS のために在宅での長期的な PS を必要とする患者のデータに基づいている。Oley Foundation for Home Parenteral and Enteral Nutrition 及び American Society for Parenteral and Enteral Nutrition のデータによると、米国で PS を必要とする成人 SBS 患者は約 15000 人であると推定されている。欧州では、成人における安定した SBS 平均有病率は、100 万人中 4 人未満である（Bakker et al, 1999）。また、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）。

2011 年に国内の 302 医療機関を対象に行われた全国調査では、63 医療機関から 354 例の腸管不全患者が報告され、このうち 195 例が SBS、147 例が小腸運動機能不全であった。また、小腸

運動機能不全患者のうち 86 例（59%）は小腸切除の既往を有し、SBS の合併がみられた（上野, 2012）。SBS 患者 194 例のうち、18 歳未満での発症は 139 例（71%）、1 歳未満での発症は 99 例（51%）であった（和田, 2012）。生存例 310 例のうち、184 例は 6 ヵ月以上中心静脈栄養から離脱できておらず、不可逆的腸管不全と考えられた（上野, 2012）。

また 4922 名の医師を対象に在宅中心静脈栄養法（HPN）に関する全国調査が 2016 年 12 月から 2 ヵ月間実施され（回答数 906 件、回収率 18.4%）、質問時点で 6 ヵ月以上の中心静脈栄養を実施している患者数は成人が 494 人、乳幼児・小児が 195 人、計 689 人であった。SBS の有無を質問した結果、成人患者 480 人のうち 300 人（62.5%）及び乳幼児・小児患者 195 人のうち 105 人（53.8%）が、SBS であるとの回答であった（井上, 2018）。

さらに、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）結果では、小腸機能障害をもつ患者は 65 歳未満 1000 人、65 歳以上 1000 人と推定されている（厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部、2018 年）。小腸機能障害の障害等級の内訳は推定されていなかったが、身体障害者のうち、1 又は 2 級の障害を持つ患者が約 50%であることを勘案すると、小腸機能障害 1 級に該当する「総摂取カロリーの 60%以上を常時中心静脈栄養で行う必要があり、残存小腸 75 cm 未満（乳幼児は 30 cm 未満）の患者」は、小腸機能障害の 50%未満と推定される。

これらのことから、本剤の対象となる PS を必要とする SBS の国内患者数は最大でも 1000 人未満であると推定される。

1.3.3　SBS の現行の治療

本項では現在実施されている SBS 治療の概要を簡潔に述べる。詳細は本概括評価 6.1.2 参照。

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）。

1.4　テデュグルチド

1.4.1　　背景

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る。本剤は 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。

天然型 GLP-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（Drucker and Yusta, 2014）。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。GLP-2 は小腸吸収上皮には直接作用しない。GLP-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限局して発現している（Yusta et al, 2000、Orskov et al, 2005、Guan et al, 2003）。これらの細胞は、インスリン様成長因子（IGF-1）、ErbB リガンド、ケラチノサイト増殖因子（KGF）、血管作用性腸管ペプチド（VIP）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、GLP-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（Wojdemann et al, 1998、Wojdemann et al, 1999、Benjamin et al, 2000、Guan et al, 2003、Stephens et al, 2006、Meier et al, 2006、Bremholm et al, 2009）。外因性 GLP-2 の薬理活性は、内在性下流因子を分泌する上皮下の筋線維芽細胞及び腸神経細胞により抑制されるため、治療域が広い。

テデュグルチドは天然型 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。しかし、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、半減期（$t_{1/2}$）（健康被験者で約 2 時間、成人 SBS 患者で約 1.3 時間）が天然型 GLP-2（約 7 分）よりも長い。

1.4.2　　臨床開発プログラム

テデュグルチドは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（Jeppesen et al, 2005、Jeppesen, 2007、Mardini and de Villiers, 2008）。SBS 動物モデル及び正常動物による試験のデータを基に（Scott et al, 1998、Sigalet and Martin, 2000、Drozdowski and Thomson, 2009、Estall and Drucker, 2006、Martin et al, 2004）、ヒトにテデュグルチドを投与すると、陰窩及び絨毛に機能的変化をもたらし、脂肪、窒素、ナトリウム、カリウム、カロリー及び消化管内の水分の絶対吸収量及び相対吸収量が増加するため、結果として、脂肪、窒素、ナトリウム、カリウム、カロリー及び消化管内の水分の便中又はストーマへの排泄量の低下が見込まれた。脂肪、窒素、ナトリウム、カリウム及びカロリーの吸収が増すことで、PS 投与量を減じながら栄養状態を維持すること、また、患者によっては PS からの完全離脱が可能になることが期待された。さらに、消化管内の水分の吸収量が増すことで、便水分量又は重要な主要栄養素のストーマ損失量の減少というベネフィットもある。テデュグルチド臨床プログラムでは、これらの有益な作用が示された。

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は 27 の臨床試験（うち 5 試験は国内のみで実施）で構成されている。また、海外では海外レジストリ試験 1 試験が実施中である。全試験とも ICH GCP、ヘルシンキ宣言の原則、米国連邦規則（CFR）、EU 臨床試験指令、及びその他の該当する国又は地域の規制とガイドラインに従って実施した。途中で中止した試験はなく、国内臨床試験実施計画は試験開始前に試験デザイン、用量選択、解析方法について医薬品医療機器総合機構（機構）の助言を受け、合意に至っている。

臨床開発プログラムを構成する完了した試験及び実施中の試験概要を表 2.5 - 1 に示す。

表 2.5 - 1　　テデュグルチドの臨床開発プログラムを構成する臨床試験

Age Group	**Region**	**Completed**		**Ongoing**		
		Phase 3	**Phase 1 or 2**	**Phase 3**	**Phase 1 or 2**	
Adults	Overseas	5	12	0	0	20
	Japan	2	0	1	0	
Pediatrics	Overseas	3	0	2	0	7
	Japan	1	0	1	0	
Total		**11**	**12**	**4**	**0**	**27**[a]

[a] In addition, there is an ongoing, non-interventional global registry (Study TED-R13-002) that does not currently have sites in Japan.

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。各試験の説明は 2.7.3.1.2 項、5.2 項又は各治験総括報告書（CSR）参照。多くの試験で無作為化の前に最適化期間と安定化期間を設置した。最適化期間の目的は各被験者の忍容性が認められる安定した最小の PS 量を確立することであり、安定化期間の目的は、少なくとも 4 週間連続して PS 量の維持を示すことであった。一部の試験にはテデュグルチド無投与（NTT）期間及び複数回の 28 週投与サイクルを設置した。

1.4.3　　海外での承認情報

テデュグルチドは 40 ヵ国以上で 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）。

1.4.4　　国内での臨床開発

テデュグルチドは国内で希少疾病用医薬品指定を受けている（指定番号：[26 薬] 第 356 号）。医療上の必要性の高い未承認薬として厚生労働省から本剤の開発要請を受け、成人 SBS 患者を対象とした臨床試験を実施した。

[redacted]相談（[redacted] ［1.13 項］；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、[redacted]、機構の助言を受け、その後合意に至り、[redacted]を開始した。

[redacted]相談（[redacted] ［1.13 項］；書面により 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに実施）が行われ、[redacted]、機構と協議した結果、[redacted]実施することとした。また、[redacted]相談（[redacted] ［1.13 項］；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）において、[redacted]が推奨された。[redacted]相談（[redacted] ［1.13 項］；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を行い、その後合意に至った。

1.4.5　　臨床データパッケージ

テデュグルチドの臨床開発プログラムに含まれる臨床試験の詳細を表 2.5 - 2 に示す。臨床データパッケージに含む全試験の記述は 2.7.3.1.1 項、個々の試験の詳細は 2.7.3.2.1 項参照。

本概要に記載されている内容は、2020 年 10 月申請時点のデータであり、SHP633-305 試験の中間解析及び SHP633-301 試験の最終解析のデータを更新している。

テデュグルチドは成人及び小児 SBS 患者、クローン病患者、健康成人志願者、日本人の成人及び小児 SBS 患者を対象に臨床試験を実施している。開発プログラムには臨床試験 27 試験が含まれ、その内訳は第 3 相試験 15 試験、第 2 相試験 3 試験、第 1 相試験 9 試験であり、これらのうち、第 3 相試験 5 試験（成人試験 3 試験、小児試験 2 試験）は日本人 SBS 患者を対象に実施された。なお、これらの臨床試験以外に、海外でレジストリ試験 1 試験が実施中である。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに（20[redacted] 年[redacted] 月現在も）被験者 823 例がテデュグルチドの開発に関わる臨床試験に参加し、このうち 718 例にテデュグルチドが投与された（成人 613 例、小児 105 例）。

機構との治験相談（本概括評価 1.4.4）での議論に基づき、本申請においては成人及び小児 SBS 患者を対象として実施した国内外の第 3 相試験に焦点をあてる。

海外試験データは、国内試験データを評価するための基盤となるため、本概括評価では国内試験よりも先に記載する。

以下に臨床データパッケージを示す。

	評価資料	参考資料
海外試験	11 試験： CL0600-004, CL0600-005, CL0600-020, CL0600-021, 1621/13, CL0600-022, C09-001, TED-C14-006, SHP-633-303, SHP-633-304, TED-C13-003	11 試験： TED-C11-001, SHP633-301, CL0600-006, CL0600-015, CL0600-017, CL0600-018, C10-003, ALX-0600-92001, TED-C10-004, CL0600-008, CL0600-009
国内試験	4 試験： SHP633-302, SHP633-305, SHP633-306, SHP633-307	1 試験： TED-C14-004

以下に本概括評価における留意事項を示す。

- 「PS」は試験によって異なる用語で使用されていることがある。PS は経静脈栄養（PN）及び経静脈栄養／補液（PN/IV）と同義であり、いずれも図表及び一覧表で使用されている。
- 海外試験は、これまでに何度か被験者データが統合されている。例えば、最初にテデュグルチドを製造販売承認申請した際に、海外成人試験を統合解析しため、それを Overseas Adult IDB と呼称する。さらに 20[redacted] 年には海外小児試験を統合解析した。この統合解析を Overseas Pediatric IDB と呼称する。これらの統合解析については、2.7.4.1.1.1.3 項参照。
- SHP633-306 試験、SHP633-307 試験及び TED-C14-004 試験のデータは、一部の安全性評価項目において統合解析した。2.7.4.1.1.1.3 項参照。
- 海外の継続試験で特定の試験デザインに関連する種々の方法でデータが解析されている場合がある。例えば、試験参加前の NTT 期間の有無、複数の投与サイクル、先行コア試験における投与群（継続試験参加者が先行のコア試験でプラセボ投与）など。成人を対象とした海外第 3 相継続試験の安全性評価の解析グループの詳細は 2.7.4.1.1.1.5.1.2 項、小児を対象とした海外第 3 相継続試験の安全性評価の解析グループの詳細は 2.7.4.1.1.1.5.2.2 項参照。

海外試験データの利用根拠を以下に示す。

- SBS の病態には国内外で明らかな差はなく、また SBS に至る病因、腸管切除に至った基礎疾患や切除後の PS 依存度も国内外で同様である（岩渕 et al, 1997、Vanderhoof et al, 1992、榊原, 1980、Pullan, 1959、Weber et al, 1991）。SBS の治療については、PS の適応や目標とする栄養管理状態に関しても国内外のガイドラインで明らかな差はない（American Gastroenterological, 2003、Buchman, 2005、Matarese and Abu-Elmagd, 2005、日本静脈経腸栄養学会, 2013）。
- 本剤 0.05 mg/kg/日皮下投与の有効性及び安全性は、海外で実施された複数の第 3 相試験において示されている。さらに、年齢、性別、体重、小腸切除に至った基礎疾患及び地域等の内因性及び外因性要因に関する部分集団解析では、疾患の希少性から各部分集団に含まれる被験者数は限られるものの、有効性及び安全性に関して部分集団間でおおむね一貫した成績が示されている。

- 国内コア 3 試験（TED-C14-004 試験、SHP633-306 試験及び SHP633-302 試験）で、日本人 SBS 患者におけるテデュグルチドの薬物動態は非日本人被験者の薬物動態と同様であることが示され、日本人 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの有効性及び安全性は海外で実施された試験との一貫性が認められた。

表 2.5 - 2　　テデュグルチドの臨床試験一覧 [a]

試験の種類	試験 ID	実施国	試験の状況	試験の目的	試験デザイン	投与群及び被験者数（安全性解析対象集団）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	総括報告書添付場所評価／参考
成人第 3 相試験（8 試験）									
海外第 3 相試験（5 試験）									
海外第 3 相試験－プラセボ対照試験（2 試験）									
有効性、安全性	CL0600-020	海外	完了	有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較検討	第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験	テデュグルチド： 42 例（0.05 mg/kg/日　SC） プラセボ：43 例	SBS 患者	24 週間	Module 5.3.5.1 評価資料
有効性、安全性	CL0600-004	海外	完了	有効性、安全性、忍容性、及び薬物動態をプラセボと比較検討	第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験	プラセボ：16 例 テデュグルチド： 35 例（0.05 mg/kg/日　SC） 32 例（0.10 mg/kg/日　SC）	SBS 患者	24 週間	Module 5.3.5.1 評価資料
海外第 3 相試験－継続投与試験（3 試験）									
継続投与試験	CL0600-021	海外	完了	長期の安全性及び有効性の検討	第 3 相、多施設共同、非盲検、CL0600-020 試験からの継続投与試験	テデュグルチド： 88 例（0.05 mg/kg/日　SC）	SBS 患者	最長 2 年間	Module 5.3.5.2 評価資料
継続投与試験	CL0600-005	海外	完了	長期の安全性及び有効性の検討	第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、CL0600-004 試験からの継続投与試験	テデュグルチド： 31 例（0.05 mg/kg/日　SC） 34 例（0.10 mg/kg/日　SC）	SBS 患者	28 週間	Module 5.3.5.2 評価資料
継続投与試験	TED-C11-001	海外	完了	長期の安全性及び有効性の検討	第 3 相、多施設共同、非盲検、CL0600-021 試験からの継続投与試験	テデュグルチド：14 例 （0.05 mg/kg/日　SC）	SBS 患者	最長 1 年間	Module 5.3.5.2 参考資料

表 2.5 - 2　　テデュグルチドの臨床試験一覧 [a]

試験の種類	試験 ID	実施国	試験の状況	試験の目的	試験デザイン	投与群及び被験者数（安全性解析対象集団）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	総括報告書添付場所評価／参考
国内第 3 相試験（3 試験）									
安全性、有効性	SHP633-306	日本	完了	日本人における安全性、有効性、及び薬物動態の検討	第 3 相、多施設共同、非盲検試験	テデュグルチド：7 例（0.05 mg/kg/日　SC）	SBS 患者	24 週間	Module 5.3.5.2 評価資料
安全性、有効性	TED-C14-004	日本	完了	日本人における安全性、有効性、及び薬物動態の検討	長期継続投与期間を含む、第 3 相、非盲検、多施設共同、4 ステージ試験	テデュグルチド：11 例（0.05 mg/kg/日　SC）	SBS 患者	24 週間+長期継続投与期間	Module 5.3.5.2 参考資料
継続投与試験	SHP633-307	日本	実施中 中間解析完了	日本人における長期の安全性、有効性の検討	第 3 相、多施設共同、非盲検、SHP633-306 試験及び TED-C14-004 試験からの継続投与試験	テデュグルチド：11 例（0.05 mg/kg/日　SC）	SBS 患者	長期継続投与	Module 5.3.5.2 評価資料
小児試験（7 試験）									
海外小児第 3 相試験（5 試験）									
海外小児第 3 相試験－コア試験（2 試験）									
安全性、薬物動態、PD	TED-C13-003	海外	完了	小児における薬物動態、安全性、及び忍容性、薬力学的効果を標準治療と比較検討	第 3 相、多施設共同、非盲検試験	テデュグルチド： 8 例（0.0125 mg/kg/日 SC）、 14 例（0.025 mg/kg/日　SC） 15 例（0.05 mg/kg/日　SC） 標準治療：5 例	SBS 患者	12 週間	Module 5.3.5.2 評価資料

表 2.5 - 2　　テデュグルチドの臨床試験一覧 [a]

試験の種類	試験 ID	実施国	試験の状況	試験の目的	試験デザイン	投与群及び被験者数（安全性解析対象集団）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	総括報告書添付場所 評価／参考
安全性、有効性、PD	TED-C14-006	海外	完了	小児における安全性、忍容性、薬物動態、及び有効性／PD の検討	第 3 相、多施設共同、二重盲検試験 非盲検下でテデュグルチド群又は標準治療群を選択 テデュグルチド用量群は二重盲検下で割付	テデュグルチド： 24 例（0.025 mg/kg/日 SC） 26 例（0.05 mg/kg/日 SC） 標準治療：9 例	SBS 患者	24 週間	Module 5.3.5.2 評価資料
海外小児第 3 相試験－継続投与試験（2 試験）									
継続投与試験	SHP633-303	海外	実施中 [1]	小児における長期の安全性及び有効性の検討	第 3 相、後向き及び前向き、非盲検、TED-C13-003 試験からの継続投与試験	テデュグルチド：16 例 [b] （0.05 mg/kg/日 SC） TED/NTT：8 例	SBS 患者	長期継続投与 [c]	Module 5.3.5.2 Module 5.3.5.2 (final) 評価資料
継続投与試験	SHP633-304	海外	実施中 [2]	小児における長期の安全性及び有効性の検討	第 3 相、非盲検、TED-C14-006 試験及び SHP633-301 試験からの継続投与試験	テデュグルチド：49 例 [d] （0.05 mg/kg/日 SC） NTT/NTT：6 例 （中間解析時に SHP633-301 試験からの移行例は含まれない）	SBS 患者	長期継続投与 [c]	Module 5.3.5.2 Module 5.3.5.2 (final) 評価資料
海外乳児第 3 相試験（1 試験）									
安全性、有効性及び薬物動態	SHP633-301	海外	完了 [3] 中間解析完了 最終解析完了	乳児における安全性、有効性／PD 及び薬物動態の検討	第 3 相、無作為化、非盲検試験	中間解析時： テデュグルチド：3 例 （0.05 mg/kg/日 SC） 標準治療：3 例 最終解析時： テデュグルチド：5 例 （0.05 mg/kg/日 SC） 標準治療：5 例	SBS 患者	24 週間	Module 5.3.5.2 Module 5.3.5.2 (final) 参考資料

表 2.5 - 2　　テデュグルチドの臨床試験一覧 [a]

試験の種類	試験 ID	実施国	試験の状況	試験の目的	試験デザイン	投与群及び被験者数（安全性解析対象集団）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	総括報告書添付場所評価／参考
国内小児・乳児第 3 相試験（2 試験）									
安全性、有効性	SHP633-302	日本	完了	日本人小児における安全性、有効性、及び薬物動態の検討	第 3 相、多施設共同、非盲検試験	テデュグルチド：10 例（0.05 mg/kg/日 SC）	SBS 患者	24 週間	Module 5.3.5.2 評価資料
継続投与試験	SHP633-305	日本	実施中 中間解析完了	日本人小児における長期の安全性及び有効性の検討	第 3 相、非盲検、SHP633-302 試験からの継続投与試験	テデュグルチド：9 例（小児 7 例、乳児 2 例）（0.05 mg/kg/日 SC）	SBS 患者	長期継続投与 [c]	Module 5.3.5.2 評価資料
臨床薬理試験（10 試験）									
バイオアベイラビリティ（BA）	CL0600-006	海外	完了	BA 皮下注対 1 時間点滴静注	第 1 相、単施設、無作為化、非盲検、2-way クロスオーバー試験	テデュグルチド：14 例（0.12 mg/kg/dose IV 及び 0.12 mg/kg/dose SC）	健康被験者	2 回の単回投与	Module 5.3.1.1 参考資料
BA	CL0600-015	海外	完了	BA 投与部位	第 1 相、単施設、無作為化、非盲検、3-way クロスオーバー試験	テデュグルチド：18 例（0.1 mg/kg/dose SC）	健康被験者	3 回の単回投与	Module 5.3.1.2 参考資料
安全性、忍容性、薬物動態	1621/13	海外	完了	単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態	第 1 相、単施設、単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験	テデュグルチド：24 例（4 用量のうちのいずれか：2.5 mg、5.0 mg、7.0 mg 又は 10 mg SC） プラセボ：8 例	健康被験者	単回投与	Module 5.3.3.1 評価資料
安全性、忍容性、薬物動態	CL0600-022	海外	完了	反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態	第 1 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増反復投与試験	テデュグルチド：71 例（7 用量のうちいずれか：10、15、20、25、30、50 又は 80 mg/日 SC） プラセボ：24 例	健康被験者	8 日間	Module 5.3.3.1 評価資料

表 2.5 - 2　　テデュグルチドの臨床試験一覧 [a]

試験の種類	試験 ID	実施国	試験の状況	試験の目的	試験デザイン	投与群及び被験者数（安全性解析対象集団）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	総括報告書添付場所評価／参考
内因性要因、薬物動態	CL0600-017	海外	完了	肝機能障害患者における薬物動態	第 1 相、単施設、非盲検、並行群間、前向き、健康人対照試験	テデュグルチド：24 例（20 mg SC）	健康被験者 肝機能障害患者	単回投与	Module 5.3.3.3 参考資料
内因性要因、薬物動態	CL0600-018	海外	完了	腎機能障害患者における薬物動態	第 1 相、単施設、非盲検、並行群間、前向き、健康人対照試験	テデュグルチド：36 例（10 mg SC）	健康被験者 腎機能障害患者	単回投与	Module 5.3.3.3 参考資料
QT/QTc	C09-001	海外	完了	QT/QTc	第 1 相、単施設、無作為化、二重盲検（テデュグルチド投与につき）、単回投与、プラセボ及び陽性対照、4 期、チェンジオーバー試験	72 例 （全例：テデュグルチド 5 mg SC、20 mg SC、プラセボ SC、モキシフロキサシン 400 mg oral）	健康被験者	4 回の単回投与	Module 5.3.4.1 評価資料
薬物動態、PD	C10-003	海外	完了	胃内容排出に対する影響の検討	第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験	テデュグルチド：23 例（4 mg SC） プラセボ：13 例	健康被験者	10 日間	Module 5.3.4.1 参考資料
薬物動態、PD	TED-C10-004	海外	完了	胆嚢運動及び胆道内腔径に対する影響	第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験	テデュグルチド：29 例（4 mg SC） プラセボ：31 例	健康被験者	5 日間	Module 5.3.4.1 参考資料
安全性、忍容性、薬物動態、PD	ALX-0600-92001	海外	完了	安全性及び忍容性、残存腸の水及び主要栄養素の吸収能に対する影響を測定、薬物動態	第 2 相、多施設共同、非盲検、用量漸増パイロット試験	テデュグルチド： 3 例（0.03 mg/kg/日 QD SC） 10 例（0.10 mg/kg/日 QD SC） 4 例（0.15 mg/kg/日 QD SC） 5 例（0.10 又は 0.15 mg/kg/日 BID SC）	SBS 患者	21 日間	Module 5.3.4.2 参考資料

表 2.5 - 2　　テデュグルチドの臨床試験一覧 [a]

試験の種類	試験 ID	実施国	試験の状況	試験の目的	試験デザイン	投与群及び被験者数（安全性解析対象集団）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	総括報告書添付場所評価／参考
その他の試験－クローン病（2 試験）									
その他の臨床試験	CL0600-008	海外	完了	クローン病患者を対象とする安全性及び有効性試験	第 2 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、パイロット試験	テデュグルチド： 24 例（0.05 mg/kg/日　SC） 26 例（0.10 mg/kg/日　SC） 25 例（0.20 mg/kg/日　SC） プラセボ：25 例	クローン病患者	8 週間	Module 5.3.5.4 参考資料
その他の臨床試験	CL0600-009	海外	完了	クローン病患者を対象とする継続投与試験	第 2 相、多施設共同、非盲検、CL0600-008 試験からの継続投与試験	テデュグルチド：67 例 （0.10 mg/kg/日　SC）	クローン病患者	12 週間	Module 5.3.5.4 参考資料

IV=静脈内投与；SC=皮下投与；PD=薬力学；QD=1 日 1 回；BID=1 日 2 回；TED/NTT=先行試験でテデュグルチドを投与され、本試験でテデュグルチドを投与されていない被験者；NTT/NTT=先行試験及び／又は本試験でテデュグルチドを投与されていない被験者

1. 本試験は 2020 年 10 月申請時には実施中であった。本概括評価には 2018 年 1 月のデータカットオフ時点のデータを示す。最終の総括報告書は照会事項回答別添（[redacted]_別添資料）として 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に機構へ提出し、5.3.5.2.6 項（final）に格納。最終の総括報告書において結論の変更はなかった。
2. 本試験は 2020 年 10 月申請時には実施中であった。本概括評価には 2018 年 2 月のデータカットオフ時点のデータを示す。その後、2020 年 11 月に最終被験者の最終来院を実施し、試験は完了した。最終の総括報告書は 5.3.5.2.7 項（final）に格納。
3. 本試験は 2020 年 10 月申請時には実施中であった。本概括評価には 2019 年 10 月 9 日のデータカットオフ時点のデータ及び最終の総括報告書のデータを示す。最終の総括報告書は照会事項回答別添（[redacted]_別添資料）として 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に機構へ提出した。最終の総括報告書において結論の変更はなかった。最終の総括報告書は 5.3.5.2.12 項（final）に格納。

a　TED-R13-002 試験は実施中のレジストリ試験であり、この表に示さない。テデュグルチド投与の有無に関わらず SBS を有する患者を組み入れた。
b　前向き期間で、治験薬を 1 回以上投与され（安全性解析対象集団）、中間解析に含めた被験者数。
c　本試験では、疾患の経過に応じて無投与期間及び 24 週間投与を繰り返す。
d　先行試験及び／又は本試験でテデュグルチドを投与された被験者数。

2　生物薬剤学に関する概括評価

テデュグルチドの生物薬剤学プロファイルを本項で要約する。詳細は 2.7.1 項「生物薬剤学試験及び関連する分析法」に記載した。

2.1　テデュグルチド製剤

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る。GLP-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。テデュグルチドは、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 GLP-2 とは異なる（図 2.5 - 1）。テデュグルチドは天然型 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 DPP-4 によるタンパク分解的切断に耐性を示すため、終末相の $t_{1/2}$（健康被験者で約 2 時間、成人 SBS 患者で約 1.3 時間）が天然型 GLP-2（約 7 分）よりも長い。その結果、より強い生物活性を示す。

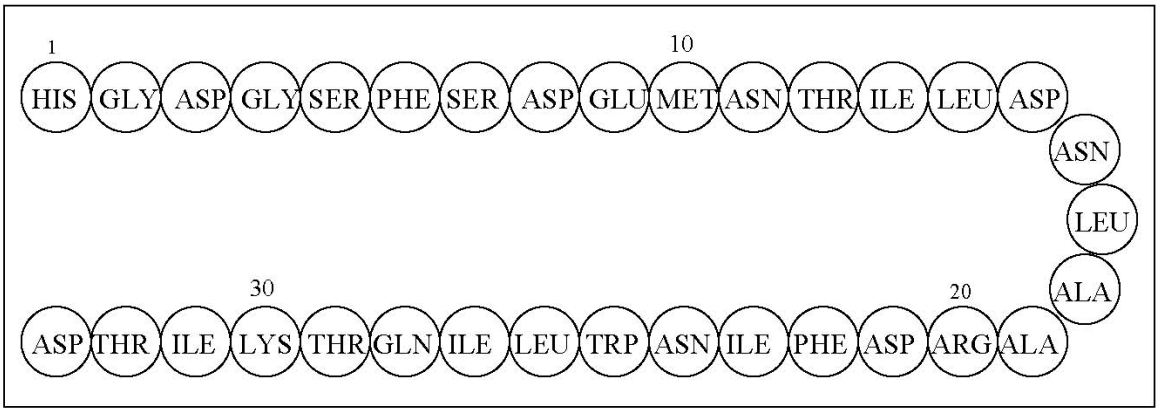
2.1.1　医薬品情報

- 医薬品国際一般名称：teduglutide
- 日本医薬品一般的名称：テデュグルチド（遺伝子組換え）／Teduglutide (Genetical Recombination)

2.1.2　化学構造

構造式を図 2.5 - 1 に示す。

図 2.5 - 1　　テデュグルチドの構造式



2.1.3　　製剤

本剤は 5 mg のテデュグルチドを含有する白色凍結乾燥粉末であり，単回使用ガラスバイアルで提供される。本剤は 0.5 mL の滅菌注射用水（sWFI）で用時溶解する。本剤は再溶解すると目標濃度 10 mg/mL となる。各バイアルには有効成分（テデュグルチド）の他に、添加剤として L-ヒスチジン、D-マンニトール、リン酸二水素ナトリウム二水和物、リン酸水素二ナトリウム二水和物、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、水酸化ナトリウム及び塩酸を含む。

製剤の詳細は 2.7.1.1 項に記載した。

2.1.4　　製剤開発

テデュグルチドの製造販売予定製剤は、0.05 mg/kg/日を自己皮下投与するのに適した剤形となるよう設計されている。この製剤は、生理的 pH（pH 7.4）の澄明で等張な液を単回投与することを目的としている。この製剤は凍結乾燥製剤であり、長期間安定で、使用者が使用直前に容易に溶解できるものである。

製造販売予定製剤は、凍結乾燥粉末として 5 mg のテデュグルチドを含有している。この粉末は、凍結乾燥用ブロモブチルゴム栓付タイプ 1 ガラスバイアル（3 mL 容量）に入っており、25°C 以下で保管する。使用直前に、プレフィルドシリンジとして提供される 0.5 mL の sWFI を用いて、目標濃度が 10 mg/mL となるようこのテデュグルチド粉末を再溶解する。再溶解された製剤には、安定剤として L-ヒスチジン、等張化剤として D-マンニトール、緩衝剤としてリン酸二水素ナトリウム二水和物、リン酸水素二ナトリウム二水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物及びリン酸水素二ナトリウム七水和物、pH 調節剤として水酸化ナトリウム及び塩酸といった添加剤が含まれる。

臨床開発プログラム全体を通じて、大きな製剤変更はなかった。1621/13 試験（5.3.3.1 項）で使用された単回投与用液剤及び CL0600-022 試験（5.3.3.1 項）で使用された 65 mg 凍結乾燥製剤を除いて、臨床で投与された全ての製剤は、製造販売予定製剤と同一の添加剤を含む凍結乾燥粉末製剤であった。これらの凍結乾燥製剤で変更されたパラメータは、バイアルあたりのテデュグルチド含量（1.25、2.5、5、10、14 又は 20 mg）及びテデュグルチド濃度（2.5、5、10 又は 20 mg/mL）のみであった。海外での成人及び小児試験において使用された製剤の比較をそれぞれ 2.7.1 項　表 2.7.1- 1 及び 2.7.1 項　表 2.7.1- 2 に示す。国内での成人及び小児試験において使用された製剤の比較をそれぞれ 2.7.1 項　表 2.7.1- 3 及び 2.7.1 項　表 2.7.1- 4 に示す。

臨床開発に使用された凍結乾燥製剤のテデュグルチド含量は 1.25、2.5、5、10、14、20 及び 65 mg であり、再溶解後のテデュグルチド濃度は 2.5、5、10、20 又は 50 mg/mL であった。製造販売予定製剤のテデュグルチド含量は 5 mg であり、0.5 mL の sWFI に溶解し、10 mg/mL の溶液を調製する。

製剤開発の詳細は 2.7.1.1.2 項に記載した。

2.1.5　　皮下投与後のテデュグルチドのバイオアベイラビリティ

海外で実施された第 1 相無作為化試験 2 試験において、非日本人の健康男女被験者を対象に皮下投与後のテデュグルチドのバイオアベイラビリティが検討された。上腕部、大腿部及び腹部ともに皮下投与でよく用いられる投与部位であるが、ペプチド療法では投与部位が異なるとバイオアベイラビリティに変動がみられる場合が多い。CL0600-006 試験（5.3.1.1 項）では、絶食下の健康被験者を対象に、テデュグルチド 0.12 mg/kg の 1 時間点滴静脈内投与時と比較して、腹部に単回皮下投与時のバイオアベイラビリティを検討した。CL0600-015 試験（5.3.1.2 項）では皮下投与部位として、上腕部、大腿部及び腹部とすることが適切かを検討した。具体的には、テデュグルチド 10 mg の腹部皮下投与時と比較した大腿部又は上腕部単回皮下投与時の相対的バイオアベイラビリティを求めた。

CL0600-006 試験では、健康被験者にテデュグルチドを腹部に皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 87.1%であり、投与 4 時間後（中央値）に最高濃度（C_{max}）に到達した。CL0600-015 試験では、腹部、腕及び大腿部にテデュグルチドを皮下投与後の曝露量は同程度であることが示された。また、いずれの皮下投与部位でも安全性及び忍容性は良好であることが示された。

バイオアベイラビリティの評価に用いた分析法に関する詳細は 2.7.1.1.4 項、バイオアベイラビリティ試験結果の詳細は 2.7.1.2 及び 2.7.1.3 項に記載した。

3　臨床薬理に関する概括評価

本項では、乳児（修正月齢 4 ヵ月以上、12 ヵ月未満）、小児（1～17 歳）及び成人（18 歳以上）の年齢層における日本人 SBS 患者への用法・用量を裏付ける、臨床薬物動態及び薬力学特性に係る重要な解析を示す。詳細は 2.7.2 項「臨床薬理の概要」に示し、2.7.2 項で評価に用いた試験は表 2.7.2 - 1 に示した。

テデュグルチドの薬物動態及び薬力学特性は、ヒト生体試料を用いた試験 7 試験、海外で実施された臨床薬理試験 10 試験、海外で実施された SBS 患者を対象に薬物動態及び／又は薬力学を検討した有効性及び安全性試験 11 試験、海外で実施されたクローン病患者を対象とした有効性及び安全性試験 2 試験で検討された。国内での承認を裏付けるため、国内試験 4 試験（日本人成人 SBS 患者を対象とした TED-C14-004 試験［5.3.5.2 項］、SHP633-306 試験［5.3.5.2 項］及び SHP633-307 試験［5.3.5.2 項］並びに日本人小児 SBS 患者を対象とした SHP633-302 試験［5.3.5.2 項］）においてテデュグルチドの臨床薬物動態特性が評価された。

要約すると、テデュグルチドを 0.05 mg/kg で 1 日 1 回皮下投与することによって直接的かつ効果的に、腸における水分、主要栄養素及び電解質の吸収能を高める。また、SBS 患者の栄養状態を維持したまま、PS 量の顕著な減少を達成して維持することが可能である。テデュグルチドを使用している SBS 患者では、栄養素、水分及び電解質の吸収において臨床的に重要な改善が認められた。この所見は、構造的適応に対する直接的作用及び血漿中シトルリン濃度の上昇として示される腸細胞量の増加により更に裏付けられる。

国内外で実施された試験ではテデュグルチドの薬物動態及び薬力学はよく特徴づけられた。また、成人、小児及び乳児を含む日本人 SBS 患者と非日本人 SBS 患者の間で、用量曝露関係、曝露反応関係（絨毛高、シトルリン、PS 量、悪心及び腹痛の発現率）が類似していることが示された。臨床試験から得られた成績と母集団モデル解析に基づき、非日本人 SBS 患者（成人、小児及び乳児）と同様に、日本人 SBS 患者に対して 0.05 mg/kg の 1 日 1 回投与が適切であると考えられた。

3.1　薬物動態

薬物動態評価の詳述及び解析は 2.7.2.2.2 項に示した。

薬物動態解析対象集団には計 25 例の日本人 SBS 患者（成人 14 例及び小児 11 例）及び計 194 例の非日本人 SBS 患者（成人 98 例、65 歳超の高齢者 8 例及び小児 88 例）が含められた。また、SBS 患者以外に健康被験者や腎機能障害又は肝機能障害の被験者など計 259 例が含められた。日本人及び非日本人 SBS 患者の年齢の中央値（範囲）はそれぞれ 31.0 歳（0.758～53.0 歳）及び 28.0 歳（0.380～80.0 歳）であった。日本人及び非日本人 SBS 患者の体重の中央値（範囲）はそれぞれ 45.0 kg（5.15～74.9 kg）及び 45.8 kg（7.04～87.9 kg）であった。

テデュグルチドの薬物動態は用量及び投与期間に依存せず、性別の影響も受けない。共変量の一つである体重は、吸収速度定数（Ka）、見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（Vc/F）に有意な影響を及ぼした。抗テデュグルチド抗体の有無は CL/F に影響しなかった。予

想された通り、皮下投与部位は薬物動態に影響を及ぼし、腕部及び大腿部投与時と比較して腹部投与時では曝露量は高かった。しかしながら、腕部及び大腿部投与時での Ka の代表値は腹部投与時と比較して 23%低いのみで、その影響は臨床的に重要ではないと考えられた。最も重要なこととして、人種（日本人 vs 非日本人）は Ka、CL/F 及び Vc/F に影響しなかった。日本人及び非日本人成人 SBS 患者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg で皮下投与したときの曝露量は類似しており、定常状態の最高濃度（$C_{max\ ss}$）の平均値はそれぞれ 46.3 及び 37.5 ng/mL、定常状態の濃度-時間曲線下面積（AUC_{ss}）の平均値はそれぞれ 232 及び 216 ng•hr/mL であった。日本人及び非日本人小児 SBS 患者でも同様に曝露量は類似しており、$C_{max\ ss}$ の平均値はそれぞれ 32.2 及び 34.5 ng/mL、AUC_{ss} の平均値はそれぞれ 102 及び 126 ng•hr/mL であった。これらの知見に基づき、日本人 SBS 患者と非日本人 SBS 患者の薬物動態は類似していると結論付けられた。

内因性 GLP-2 の異化と同様に、テデュグルチドも異化経路を介して小さなペプチド断片やアミノ酸に分解されると予想される。シトクロム P450（CYP）及びトランスポーターを介した薬物相互作用について評価した *in vitro* 試験に基づき、薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性は低い。ただし、SBS 患者にテデュグルチドを長期間投与することによって腸管吸収能が上昇すると、経口投与された併用薬の吸収量を増加させる可能性がある。

非日本人では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 C_{max} 及び濃度-時間曲線下面積（AUC）は 10%～15%小さかったことから、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者での用量調節は不要である。また、健康被験者と比較して、中等度の腎機能障害を有する日本人被験者の CL/F は 37%小さかったことから、中等度の腎機能障害を有する患者では 50%の用量減量が推奨される。重度の腎機能障害又は末期腎不全（ESRD）の日本人被験者のデータは得られていないが、非日本人から得られた結果に基づき 50%の用量減量が推奨される。非日本人から得られた結果に基づき、高齢の SBS 患者に対して用量調節は不要である。

3.1.1　日本人成人 SBS 患者での試験

海外成人試験及び国内成人試験での薬物動態評価の詳述及び解析はそれぞれ 2.7.2.2.2.3.1.1 項及び 2.7.2.2.2.3.1.2 項に示した。

国内で実施された TED-C14-004 試験（5.3.5.2 項）では、血漿中濃度が検出できた 8 例より得られたテデュグルチドの測定可能であった最終時点までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）及び無限時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）はそれぞれ 201±51.6 及び 204±51.1 ng•hr/mL であり、ほぼ同じ値であったことから、テデュグルチドの消失相は十分に評価されていることが示唆された。C_{max} は 49.7 ng/mL、最高濃度到達時間（T_{max}）は 2.64±1.02 時間であった。また、$t_{1/2}$ は 1.21±0.65 時間であった。CL/F は 14.5±4.09 L/hr であり、体重で補正すると 0.259±0.0672 L/hr/kg であった（2.7.2.2.2.3.1.2.1 項）。

国内で実施された SHP633-306 試験（5.3.5.2 項）では、テデュグルチドは速やかに全身循環系に到達し、全ての被験者で投与 15 分後に血漿中濃度が検出された。C_{max} は投与約 3 時間後に認められ、その後血漿中から速やかに消失し、投与 12 時間後には定量下限（LLOQ）未満まで減少した。Week 4 及び Week 12 の投与前の血漿中テデュグルチド濃度は全ての被験者で LLOQ 未満

であり、反復投与によるテデュグルチドの蓄積はないことが示唆された。$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 240.3±80.651 及び 251.5±85.369 ng•hr/mL であった。C_{max} は 49.50±16.427 ng/mL、T_{max} は 3.586±1.6435 時間であった。また、$t_{1/2}$ は 1.069±0.21089 時間であった。CL/F は 10936.4±4188.2 mL/hr であり、体重の平均値で補正すると 228.9±101.42 mL/hr/kg であった。本試験での曝露量は、TED-C14-004 試験で得られた値と同程度であった（2.7.2.2.2.3.1.2.2 項）。

国内で実施中の SHP633-307 試験（5.3.5.2 項）では、薬物動態（PK）プロファイルは TED-C14-004 試験と類似しており、テデュグルチドの薬物動態は同じ被験者で新しい付属キットを使用した場合と従来の付属キットを使用した場合とで類似していることが示唆された。TED-C14-004 試験から移行した被験者では、投与期間を通してテデュグルチドの曝露が認められた。$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値はそれぞれ 200.4±71.569 及び 208.7±72.740 ng•hr/mL であった。C_{max} は 54.11±18.680 ng/mL、T_{max} は 2.100±0.40208 時間であった。また、$t_{1/2}$ は 1.334±0.58342 時間であった。CL/F は 14.91±6.2422 L/hr であり、体重で補正すると 0.2740±0.10361 L/hr/kg であった。V_z/F は 30.06±19.590 L であり、体重で補正すると 0.5343±0.30829 L/kg であった。本試験での PK パラメータは TED-C14-004 試験で得られた値と類似しており、テデュグルチドの薬物動態は投与期間に依存しないことが示唆された（2.7.2.2.2.3.1.2.3 項）。

3.1.2　日本人小児 SBS 患者での試験

海外小児試験及び国内小児試験での薬物動態評価の詳述及び解析はそれぞれ 2.7.2.2.2.3.2.1 項及び 2.7.2.2.2.3.2.2 項に示した。

海外で実施された SHP633-301 試験［5.3.5.2 項、5.3.5.2 項（final）］では、中間解析において全ての被験者で少なくとも 1 時点で血漿中テデュグルチド濃度が検出された（2.7.2.2.2.3.2.1.3 項）。最終解析において乳児被験者からスパースサンプリングによって得られた結果より、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の皮下投与を受けたときに試験期間を通してテデュグルチドの曝露が認められることが確認された（2.7.2.2.2.3.2.1.3 項）。

国内で実施された SHP633-302 試験（5.3.5.2 項）では、10 例の被験者が組み入れられ、2 例が乳児、8 例が小児であった。なお、治験実施計画書 Amendment 3 以降で組み入れられた小児 6 例は分けて解析した。投与期間を通してテデュグルチドの曝露が認められ、初回投与 1 時間後の血漿中テデュグルチド濃度は、治験実施計画書 Amendment 3 以降で組み入れられた小児では 23.7±12.82 ng/mL、乳児では 63.7±35.07 ng/mL（乳児 2 例の個別値はそれぞれ 88.5 及び 38.9 ng/mL）であった。初回投与 6 時間後の血漿中テデュグルチド濃度は、治験実施計画書 Amendment 3 以降で組み入れられた小児では 6.1±4.57 ng/mL、乳児では 3.6 ng/mL（n=1）であった。本試験で解析した小児全体での血漿中テデュグルチド濃度は、単回及び反復投与時ともに治験実施計画書 Amendment 3 以降で組み入れられた小児での濃度と類似していた。Amendment 3 以前に組み入れられた小児 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）では、いずれの時点でも血漿中濃度が検出された（2.7.2.2.2.3.2.2.1 項）。

3.1.3　日本人及び非日本人 SBS 患者での薬物動態

3.1.3.1　成人での薬物動態

成人での母集団薬物動態解析の詳述は 2.7.2.3.2 項に示した。

日本人及び非日本人 SBS 患者を対象に実施された臨床試験と、母集団薬物動態解析のモデリング＆シミュレーションに基づき、テデュグルチドの薬物動態は用量及び投与期間に依存せず、性別の影響も受けないと結論付けられた。共変量の一つである体重は、Ka、CL/F 及び Vc/F に有意な影響を及ぼした。抗テデュグルチド抗体の有無は CL/F に影響しなかった。予想された通り、皮下投与部位は薬物動態に影響を及ぼし、腕部及び大腿部投与時と比較して腹部投与時では曝露量は高くなった。しかしながら、腕部及び大腿部投与時での Ka の代表値は腹部投与時と比較して 23%低いのみで、その影響は臨床的に重要ではないと考えられた。最も重要なこととして、人種（日本人 vs 非日本人）は Ka、CL/F 及び Vc/F に影響しなかった。これらの知見に基づき、薬物動態の観点から、非日本人 SBS 患者と同様に日本人 SBS 患者での用法・用量は 0.05 mg/kg の 1 日 1 回投与と結論付けられた。

日本人及び非日本人成人 SBS 患者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg で皮下投与したときの $C_{max\ ss}$ の平均値はそれぞれ 46.3 及び 37.5 ng/mL であった。日本人及び非日本人成人 SBS 患者での AUC_{ss} の平均値はそれぞれ 232 及び 216 ng·hr/mL であった。すなわち、日本人成人 SBS 患者での $C_{max\ ss}$ 及び AUC_{ss} は、非日本人成人 SBS 患者と比較してそれぞれ 23%及び 7.4%高かった。日本人及び非日本人成人 SBS 患者での $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 1.10 時間及び 1.24 時間であった。また、日本人成人 SBS 患者での CL/F 及び Vc/F（体重で補正した値）はそれぞれ 0.228 L/hr/kg 及び 0.348 L/kg であり、非日本人成人 SBS 患者の値（それぞれ 0.249 L/hr/kg 及び 0.439 L/kg）との差は約 20%以内であった（2.7.2.3.2 項）。

3.1.3.2　小児及び乳児での薬物動態

小児での母集団薬物動態解析の詳述は 2.7.2.3.3.4 項に示した。

小児（18 歳未満）での薬物動態を母集団薬物動態解析のモデリング＆シミュレーションによって評価した。日本人及び非日本人小児（18 歳未満）SBS 患者での $C_{max\ ss}$ の平均値はそれぞれ 32.2 及び 34.5 ng/mL であった。日本人及び非日本人小児 SBS 患者での AUC_{ss} の平均値はそれぞれ 102 及び 126 ng•hr/mL であった。すなわち、日本人小児 SBS 患者での $C_{max\ ss}$ 及び AUC_{ss} と非日本人成人 SBS 患者の値との差は 20%以内であった。日本人及び非日本人小児 SBS 患者での $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 0.890 時間及び 1.00 時間であった。日本人及び非日本人小児 SBS 患者での CL/F（体重で補正した値）はそれぞれ 0.512 及び 0.428 L/hr/kg であり、その差は 20%以内であった。また、日本人及び非日本人小児 SBS 患者での Vc/F（体重で補正した値）はそれぞれ 0.619 及び 0.617 L/kg であり、その差は 1%以内であった。6 歳未満の日本人小児 SBS 患者での $C_{max\ ss}$ の個別値は 25.9～62.8 ng/mL であり、6 歳未満の非日本人 SBS 患者での値（21.9～85.0 ng/mL）と同程度でその範囲内であった。また、日本人及び非日本人成人 SBS 患者での個別値（それぞれ 29.0～61.8 ng/mL 及び 19.5～75.4 ng/mL）ともほぼ同程度であった。同様の傾向は AUC_{ss} でも

認められ、6 歳未満の日本人小児 SBS 患者での個別値は 58.2～122 ng•hr/mL であり、6 歳未満の非日本人 SBS 患者での値（57.3～409 ng•hr/mL）の範囲内であった。6 歳以上 18 歳未満の日本人小児 SBS 患者での $C_{max\ ss}$ の個別値は 20.8～40.4 ng/mL であり、6 歳以上 18 歳未満の非日本人 SBS 患者での値（20.7～71.3 ng/mL）と同程度でその範囲内であった。また、日本人及び非日本人成人 SBS 患者での個別値（それぞれ 29.0～61.8 ng/mL 及び 19.5～75.4 ng/mL）ともほぼ同程度であった。同様の傾向は AUC_{ss} でも認められ、6 歳以上 18 歳未満の日本人小児 SBS 患者での個別値は 85.9～154 ng•hr/mL であり、6 歳以上 18 歳未満の非日本人 SBS 患者での値（115～179 ng•hr/mL）と同程度又はその範囲内であった。これらの結果より、非日本人 SBS 小児患者と同様に、日本人 SBS 小児患者（18 歳未満）での用法・用量は 0.05 mg/kg の 1 日 1 回投与であることが支持された（2.7.2.3.3.4 項）。

3.2　薬力学

薬力学評価の詳述及び解析は 2.7.2 項に示した。主要な結果を本項に示す。健康被験者及び SBS 又はクローン病患者を対象とした臨床薬力学試験及び薬物動態／薬力学（PK/PD）解析の概要を、表形式で付録表 2.7.2 - 3 に示す。

3.2.1　曝露反応解析における C_{max} の位置づけ

様々な母集団 PK/PD 又は曝露反応モデルにおいて、曝露の指標として C_{max} 及び AUC を検討した。その結果、AUC と比較して C_{max} の方が同程度又はより統計学的に有意な曝露反応関係を示すケースが多かった。これらの結果に加え、各年齢層で曝露反応関係が認められたことから、モデル及び用量の妥当性を裏付ける曝露の指標として C_{max} を用いることが妥当であると考える。

3.2.2　絨毛高

テデュグルチドが絨毛高に及ぼす影響の薬力学評価の詳述は 2.7.2.3.5.1 項に示した。主要な結果を本項に示す。

CL0600-004 試験では、非日本人 SBS 患者にテデュグルチドを 0.05 及び 0.10 mg/kg で投与後、ベースラインを基準とした Week 24 での絨毛高の変化率の平均値はそれぞれ+40.4%及び+46.4%であった。探索的なモデリングより、Week 24 で 50%効果濃度（EC_{50}）は 4.12 ng/mL であった。90%効果濃度は 37.1 ng/mL であり、これは日本人及び非日本人被験者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg で投与したときの C_{max} の平均値と同程度であった（2.7.2.3.5.1 項）。

3.2.3　PS を必要とする日本人及び非日本人 SBS 患者でのシトルリン評価

テデュグルチドが血漿中シトルリンに及ぼす影響の薬力学評価の詳述は 2.7.2.3.5.2 項に示した。主要な結果を本項に示す。

テデュグルチドを 0.05 mg/kg で 1 日 1 回投与したときの Week 24 での曝露量、ベースラインのシトルリン濃度及びベースラインからのシトルリン濃度の変化率を日本人成人 SBS 患者と非日本人成人 SBS 患者で比較した。変化率は日本人成人 SBS 患者と非日本人成人 SBS 患者で同程度であり（それぞれ+98.9%及び+94.1%）、曝露量及びベースラインのシトルリン濃度も類似していた。一方で、日本人小児 SBS 患者でのベースラインからのシトルリン濃度の変化率は、非日本人小児 SBS 患者と比較して低く、それぞれ+46.1%及び+63.1%であった。PK/PD モデルを用いて共変量について検討した結果、人種（日本人 vs 非日本人）、年齢層（小児 vs 成人）及び抗テデュグルチド抗体ともにシトルリン濃度に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.5.2 項）。

3.2.4　日本人及び非日本人 SBS 患者での非経口サポートの減少

PS を必要とする SBS 患者での PS に対する影響の PK/PD 関係の評価の詳述は 2.7.2.3.7.1 項に示した。主要な結果を本項に示す。なお、本剤の開発プログラムにおいてテデュグルチドの PS パラメータに対する影響は有効性評価項目と考えられていたので、本概括評価 4 でも示す。

日本人及び非日本人より得られたデータを用いて、曝露及び時間の関数として反応モデルを構築した。PS 量減少に対する影響の最大効果（E_{max}）は C_{max} に依存し、C_{max} が高いほど E_{max} も高くなることが示唆された。最大効果の 50%に到達する時間は約 168 日であったことから、Day 168（Week 24）で最大効果の 50%が認められることが示唆された。ベースラインでの PS 処方量の平均値は日本人及び非日本人成人 SBS 患者でそれぞれ 15.6 及び 10.1 L/週であった。ベースラインから Week 24 までの PS 処方量の変化量は日本人及び非日本人成人 SBS 患者でそれぞれ−4.88 及び−2.77 L/週、ベースラインから定常状態までの PS 処方量の最大変化量はそれぞれ−9.76 及び−5.54 L/週であった。ベースラインでの PS 処方量の平均値は日本人及び非日本人小児 SBS 患者でそれぞれ 8.70 及び 7.47 L/週であった。ベースラインから Week 24 までの PS 処方量の変化量は日本人及び非日本人小児 SBS 患者でそれぞれ−1.51 及び−2.79 L/週、ベースラインから定常状態までの PS 処方量の最大変化量はそれぞれ−3.03 及び−5.58 L/週であった。抗テデュグルチド抗体は、ベースラインからの PS 量の変化に影響を及ぼさなかった。要約すると、日本人 SBS 患者と非日本人成人 SBS 患者で、成人及び小児ともに類似した曝露反応関係が認められた（2.7.2.3.7.1 項）。

3.2.5　試験治療下の有害事象

PS を必要とする SBS 患者での安全性に対する影響の PK/PD 関係の評価の詳述は 2.7.2.3.7.2 項に示した。主要な結果を本項に示す。

テデュグルチドの曝露量と有害事象の発現頻度との関係を評価するために曝露反応解析を実施した。その結果、嘔吐及び下痢の発現頻度に関して曝露反応関係は認められなかった。しかしながら、悪心及び腹痛の発現頻度に関して統計学的に有意な曝露反応関係が認められ、曝露量が高い部分集団（主に 0.10 mg/kg/日投与の被験者より構成される）では悪心及び腹痛の発現頻度が高

かった。これらの発現頻度に対して、人種（日本人 vs 非日本人）、年齢及び抗テデュグルチド抗体の有意な影響は認められなかった（2.7.2.3.7.2 項）。

3.3　特別な試験 - 免疫原性

テデュグルチドの投与による抗体産生の可能性を計 12 試験（海外及び国内で実施された成人及び小児を対象とした試験）で検討した。主要な結果は本項に示す。成人及び小児を対象とした臨床試験でのテデュグルチドの免疫原性評価の詳述及び解析は 2.7.2.4.1 項に示した。

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のと同様に、テデュグルチドの投与によっても抗体が産生される可能性がある。結論として、抗テデュグルチド抗体が陽性、GLP-2 に対する交差反応性を有する、又は中和抗体陽性のいずれの被験者においても、免疫関連の症状又は過敏症は認められなかった。

3.3.1　成人試験

海外で実施された成人を対象とした CL0600-020 試験（6 ヵ月、無作為化、プラセボ対照試験、5.3.5.1 項）及びその継続投与試験である CL0600-021 試験（24 ヵ月の非盲検試験、5.3.5.2 項）の統合データに基づくと、テデュグルチドを 0.05 mg/kg で 1 日 1 回皮下投与したときに抗テデュグルチド抗体が産生された被験者は、Month 3 で 2/60 例（3%）、Month 6 で 13/77 例（17%）、Month 12 で 16/67 例（24%）、Month 24 で 11/33 例（33%）、Month 30 で 14/29 例（48%）であった。抗体産生は、臨床的に重要な安全性に関する所見及び有効性の減弱と関連せず、薬物動態の変動も認められなかった（付録表 2.7.2 - 4）。

海外で実施された成人を対象とした CL0600-020 試験（5.3.5.1 項）では、抗テデュグルチド抗体を有する 5/6 例（83%）で天然 GLP-2 に対する交差反応性が認められた。これらの被験者では免疫関連の症状を示すエビデンスは認められなかった（2.7.2.4.1.1.1.1 項）。

海外で実施された成人を対象とした CL0600-021 試験（5.3.5.2 項）では、中和抗体が認められた被験者はいなかった。注射部位反応及び／又は過敏症反応が 7 例に認められた。これらの事象の内訳は、抗テデュグルチド抗体が認められなかった被験者 3 例、抗テデュグルチド抗体が認められた被験者 4 例であった（2.7.2.4.1.1.1.2 項）。

海外で実施された成人を対象とした TED-C11-001 試験（5.3.5.2 項）では、1 例では初回来院時に中和抗体が認められたが、以降の来院時には認められなかった。この被験者では免疫に関連する有害事象は認められなかった（2.7.2.4.1.1.1.3 項）。

国内で実施された成人を対象とした TED-C14-004 試験（5.3.5.2 項）では、4/11 例（36.4%）がいずれかの時点で抗テデュグルチド抗体陽性であったが、Month 6 終了以降に抗テデュグルチド抗体陽性の新たな被験者は認められなかった。いずれかの時点で抗テデュグルチド抗体が認められた 4 例の被験者のうち、過敏症反応と一致する徴候及び症状を認めた被験者はいなかった。Month 24 時点で 3 例が中和抗体陽性であったが、いずれの被験者ともに Month 24 以降では抗テ

デュグルチド抗体が陰性であり（すなわち、中和抗体の検査は免除された）、投与終了時では11/11 例（100%）で抗テデュグルチド抗体が陰性であった（2.7.2.4.1.1.2.1 項）。

国内で実施された成人を対象とした SHP633-306 試験（5.3.5.2 項）では、Week 24 では 1/6 例（16.7%）の被験者が抗テデュグルチド抗体及び中和抗体ともに陽性であったが、力価は 20 と非常に低かった。この被験者は試験期間を通してテデュグルチドに対する奏効性を示さなかった。また、この被験者では過敏症反応又は注射部位反応と一致するような徴候及び症状は認められなかった（2.7.2.4.1.1.2.2 項）。

国内で実施された成人を対象とした SHP633-307 試験（5.3.5.2 項、TED-C14-004 試験又は SHP633-306 試験の継続投与試験）では、ベースラインでは抗テデュグルチド抗体陽性の被験者は認められなかった。SHP633-306 試験から移行した 2/4 例（50%）では総投与 12 ヵ月（先行試験の投与期間含む、以下同様）で抗テデュグルチド抗体が陽性であり、1/4 例（25%）で中和抗体が検出された。TED-C14-004 試験から移行した 2/5 例（40%）では総投与 39 ヵ月で抗テデュグルチド抗体が陽性であり、いずれの被験者でも中和抗体が検出された。TED-C14-004 試験から移行した 1/1 例（100%）の被験者では総投与 57 ヵ月で抗テデュグルチド抗体が陽性であった。中和抗体が検出された被験者を含む、抗テデュグルチド抗体陽性の全ての被験者ではベースラインからの PS 量の減少が維持されたため、抗テデュグルチド抗体の産生によって有効性が消失するという関係性は認められなかった。抗テデュグルチド抗体陽性の被験者では、過敏症反応やその兆候は報告されていない。したがって、抗テデュグルチド抗体と過敏症反応の間に相関は認められなかった（2.7.2.4.1.1.2.3 項）。

3.3.2　小児試験

海外で実施された小児を対象とした TED-C13-003 試験（5.3.5.2 項）では、1/35 例（2.9%）で、非中和性の抗テデュグルチド抗体の産生が認められた。この被験者では過敏症又は免疫関連の臨床症状は認められなかった。3 ヵ月後に行われた追跡調査では陰性であった。また、試験期間を通して PS 量は一定であった（2.7.2.4.1.2.1.1 項）。

海外で実施された小児を対象とした TED-C14-006 試験（5.3.5.2 項）では、抗テデュグルチド抗体の産生率は成人試験と同程度であった。小児での抗テデュグルチド抗体産生は、過敏症や有効性の減弱との関連は認められなかった（2.7.2.4.1.2.1.2 項）。

海外で実施された小児を対象とした継続投与試験である SHP633-303 試験（5.3.5.2 項、TED-C13-003 試験［コア試験］の継続投与試験）及び SHP633-304 試験（5.3.5.2 項、TED-C14-006 試験［コア試験］の継続投与試験）ではデータを統合し、結果を投与サイクル別及び群別に示した。NTT/TED 群にはコア試験で標準治療を受けて継続投与試験でのみテデュグルチドの投与を受けた被験者、TED/TED 群にはコア試験及び継続投与試験の両方でテデュグルチドの投与を受けた被験者を含めた。NTT/TED 群の 2 例では、いずれも抗テデュグルチド抗体が陰性であり、中和抗体も認められなかった。TED/TED 群では Cycle 1 Day 1 に 6/59 例（10.2%）、Cycle 1 Week 24 に 19/39 例（48.7%）、Cycle 1 Week 28 に 3/13 例（23.1%）、Cycle 2 Day 1 に 5/20 例（25.0%）で抗テデュグルチド抗体が認められた。過敏症は認められず、全ての注射部位反応は

軽度かつ非重篤であり、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。Cycle 1 Week 24 に 1 例（2.6%）で中和抗体が認められた（2.7.2.4.1.2.1.3 項）。

海外で実施された小児を対象とした SHP633-301 試験［5.3.5.2 項、5.3.5.2 項（final）］では、中間解析の時点でテデュグルチド群及び標準治療群に無作為化された各 3 例（計 6 例）の乳児において、ベースライン、Week 12 及び Week 28 で抗テデュグルチド抗体は認められなかった（2.7.2.4.1.2.1.4 項）。最終解析の時点でテデュグルチド群及び標準治療群に無作為化された各 5 例（計 10 例）の乳児において、ベースライン、Week 12 及び Week 28（又は最終来院時）で抗テデュグルチド抗体は認められなかった（2.7.2.4.1.2.1.4 項）。

国内で実施された小児を対象とした SHP633-302 試験（5.3.5.2 項）では、小児 2/8 例に抗テデュグルチド抗体が認められた。Week 24 に 1 例で抗テデュグルチド抗体が認められたが、この被験者は 4 週間後の試験終了時では陰性であった。別の被験者では試験終了時（投与終了時の 4 週間後）で抗テデュグルチド抗体が認められた。この被験者では Week 24 では陰性であった。いずれの被験者ともに、抗テデュグルチド抗体陽性の時点で中和抗体も認められた。また、乳児 2 例では、投与終了時及び試験終了時ともに抗テデュグルチド抗体が認められた。そのうち 1 例では中和抗体が投与終了時及び試験終了時ともに認められた。中和抗体が認められなかった乳児はレスポンダー（体重によって標準化した PS 量が 20%以上減少）であり、それ以外の中和抗体が認められた被験者（小児 2 例及び乳児 1 例）はレスポンダーではなかった。抗テデュグルチド抗体陽性であった小児 2 例中 1 例では試験期間を通して注射部位反応が認められ、治験責任医師（又はその指名を受けた者）によって治験薬と関連ありと判断された。抗テデュグルチド抗体陰性であった 3 例の小児でもまた試験期間を通して注射部位反応が認められた。アナフィラキシーが認められた小児 1 例は抗テデュグルチド抗体陰性であった。アナフィラキシーの重症度は軽度であり、テデュグルチドに起因するものではないと判断された（2.7.2.4.1.2.2.1 項）。

国内で実施中の小児を対象とした SHP633-305 試験（第 3 相継続投与試験、全ての被験者がコア試験である SHP633-302 試験で投与を受けた）では、データカットオフの時点での結果を示す。本試験の投与開始前である Cycle 1 Day 1 に小児被験者 1 例及び乳児被験者 1 例で抗テデュグルチド抗体が認められた。これらの被験者では Week 24 まで抗テデュグルチド抗体が継続して認められた。うち、乳児被験者では注射部位反応が発現したが治験薬との関連は否定された（5.3.5.2 項 SHP633-305 Interim CSR Listing 16.2.7）。本乳児はデータカットオフ時点で Week 28 に到達していなかった。一方、小児被験者では投与に起因する免疫原性反応はみられず、Week 28 時点では抗テデュグルチド抗体陰性であり、PS 量減少を維持していた。Cycle 1 Day 1 に抗テデュグルチド抗体が認められなかった被験者では、Week 12 で小児被験者 2 例及び乳児被験者 1 例に抗テデュグルチド抗体及び中和抗体が認められ、Week 24 で小児被験者 2 例に抗テデュグルチド抗体が認められた。小児被験者 1 例及び乳児被験者 1 例で、テデュグルチド無投与での追跡調査期間の終了時（Week 28）まで、抗テデュグルチド抗体が認められた（いずれも Cycle 1 Day 1 時点で陽性であった 2 例とは異なる被験者）（5.3.5.2 項 SHP633-305 Interim CSR Table 28、Listing 16.2.8.5）。平均すると、抗テデュグルチド抗体が認められた被験者（中和抗体が認められた被験者も含む）では、ベースラインからの PS 量の減少が持続しており、抗テデュグルチド抗体陽性と有効性の欠如に関連性は認められなかった（5.3.5.2 項 SHP633-305 Interim CSR Table

14.3.3.7.1）。データカットオフ時点で、乳児被験者 2 例ともに Cycle 1 のみ完了していたが、小児被験者では最長 Cycle 5 まで完了している（5.3.5.2 項 SHP633-305 Interim CSR Table 28）。

抗テデュグルチド抗体が認められた被験者において、テデュグルチドに関連した過敏症反応の報告はない。したがって、抗テデュグルチド抗体陽性と過敏症反応に関連は認められなかった。また、抗テデュグルチド抗体陽性と有効性との関連も認められなかった（2.7.4.4.3.2.5 項）。

4　有効性の概括評価

本項では、試験デザイン、人口統計学的特性、基準値の特性、及び有効性評価が類似している海外及び国内試験の有効性の概括評価を述べる。本評価に使用した試験の概要については表 2.5 - 1、本概括評価 1.4.2 及び 1.4.5 参照。SBS 患者におけるテデュグルチドの有効性の詳細な評価については、2.7.3 項参照。

総じて、SBS 患者に対してテデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回投与することにより、PS 量に臨床的意義のある減少（PS 量の 20%以上の減少として定義）及び PS 施行時間の減少が認められた。

4.1　試験デザイン、試験集団、人口統計学的特性及び基準値の特性

4.1.1　成人試験

成人 SBS 患者の治療におけるテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の有効性の根拠は、海外で実施された第 3 相プラセボ対照試験である CL0600-020 試験（5.3.5.1 項）、CL0600-004 試験（5.3.5.1 項）の 2 試験及びその継続投与試験である CL0600-021 試験（5.3.5.2 項）、CL0600-005 試験（5.3.5.2 項）で示されている。独立した継続投与試験である TED-C11-001 試験（5.3.5.2 項）では、さらに長期的な有効性の裏付けが得られている。TED-C11-001 試験では CL0600-021 試験で約 24 ヵ月間の投与を完了した被験者を組み入れ、非盲検でテデュグルチド 0.05 mg/kg/日を最長 1 年間継続投与した。

国内承認申請のために 3 試験（SHP633-306 試験［5.3.5.2 項］、SHP633-307 試験［5.3.5.2 項］及び TED-C14-004 試験［5.3.5.2 項］）を実施し、16 歳以上の日本人 SBS 患者を対象としてテデュグルチドの有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。試験開始前に試験デザインについて機構と合意した（本概括評価 1.4.4）。

4.1.1.1　主要な有効性評価（成人）

成人 SBS 患者におけるテデュグルチドの有効性及び安全性は海外のプラセボ対照、第 3 相試験 2 試験（CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験）で評価された。日本人の成人 SBS 患者におけるテデュグルチドの有効性及び安全性プロファイルが海外の試験で確立された有効性及び安全性と同様であることを確認するために SHP633-306 試験は、海外のピボタル第 3 相試験である CL0600-020 試験と同様の試験デザインとした。

概して、人口統計学的及び基準値の特性（人種以外）、SBS の病歴、ベースライン時の PS 量及び週間 PS 施行日数は、有効性を評価する上で十分に類似していた。2.7.3.1.2.1 項の試験デザインの記述及び 2.7.3.3.1 項の SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験の人口統計学的及び基準値の特性の比較を参照。また、本概括評価では SHP633-306 試験と CL0600-020 試験の結果を並べて示す。

4.1.1.2　　効果の持続性の評価（成人）

成人 SBS 患者におけるテデュグルチドの効果の持続性は海外の長期継続投与試験 3 試験（CL0600-005 試験［5.3.5.2 項］、CL0600-021 試験［5.3.5.2 項］及び TED-C11-001 試験［5.3.5.2 項］）で検討した。日本人の成人 SBS 患者におけるテデュグルチドの効果の持続性及び安全性プロファイルが海外の試験で確立されたものと同様であることを確認するために TED-C14-004 試験（5.3.5.2 項）の継続期間及び実施中の SHP633-307 試験（5.3.5.2 項）で評価した。

総じて、人口統計学的及び基準値の特性（人種以外）、SBS の病歴、ベースライン時の PS 量及び週間 PS 施行日数は、効果の持続を評価する上で十分に類似していた。

4.1.2　　小児試験

小児 SBS 患者の治療におけるテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の有効性及び安全性の根拠は、海外で実施された第 3 相試験である TED-C13-003 試験（5.3.5.2 項）、TED-C14-006 試験（5.3.5.2 項）の 2 試験及びその継続投与試験で現在実施中（申請時点）である SHP633-303 試験（5.3.5.2 項）、SHP633-304 試験（5.3.5.2 項）で示されている。また、乳児を対象とした SHP633-301 試験［5.3.5.2 項、5.3.5.2 項（final）］を実施した。SHP633-301 試験については、中間解析結果及び最終解析結果を示す。

国内承認申請のために第 3 相試験を 2 試験（SHP633-302 試験［5.3.5.2 項］及び SHP633-305 試験［5.3.5.2 項］）を実施し、日本人の小児 SBS 患者を対象としてテデュグルチドの有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。コア試験である SHP633-302 試験は完了しており、その継続試験である SHP633-305 試験は実施中である。本概括評価に示した SHP633-305 試験の中間解析のためのデータカットオフ日は小児被験者については 2020 年 4 月 15 日、乳児被験者については 2020 年 7 月 14 日であった。この中間解析には小児コホート 7 例の及び乳児コホート 2 例の本試験の 6 ヵ月以上のデータが含まれる。試験開始前に試験デザインについて機構と合意した。

4.1.2.1　　主要な有効性評価（小児）

小児 SBS 患者におけるテデュグルチドの有効性及び安全性は海外の第 3 相試験である、TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験並びに SHP633-301 試験（乳児）の 3 試験で評価された。日本人の小児 SBS 患者におけるテデュグルチドの有効性及び安全性プロファイルが海外の試験で確立された有効性及び安全性と同様であることを評価するために SHP633-302 試験は、海外の小児第 3 相コア試験と同様の試験デザインとした。

概して、人口統計学的及び基準値の特性（人種以外）、SBS の病歴、ベースライン時の PS 量及び週間 PS 施行日数は、有効性を評価する上で十分に類似していた。本概要では SHP633-302 試験と TED-C14-006 試験の人口統計学的及び基準値の特性を並べて示すが、詳細は 2.7.3.1.2.2 項の試験デザインの記述、及び 2.7.3.3.2 項の SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験の人口統計学的及び基準値の特性の比較を参照。

4.1.2.2　　効果の持続性の評価（小児）

小児 SBS 患者におけるテデュグルチドの効果の持続性は海外の継続投与試験 2 試験（SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験［いずれも実施中］）で検討した。日本人の小児 SBS 患者におけるテデュグルチドの効果の持続性を評価するために実施中の SHP633-305 試験は、海外の継続投与試験と同様の試験デザインとした。

総じて、人口統計学的及び基準値の特性（人種以外）、SBS の病歴、ベースライン時の PS 量及び週間 PS 施行日数は、効果の持続を評価する上で十分に類似していた。

4.1.3　臨床試験と臨床診療

全般的に、人口統計学、SBS の病歴、疾患の特性など、国内試験で検討された集団の主な特性は、国内臨床診療においてテデュグルチドによる治療が想定される集団と類似している。臨床試験と臨床診療の違いに基づいて、本申請データにおける限界について、以下に示す。

一般に、重篤な合併症を有する被験者（がん、重度の栄養失調、免疫抑制剤で治療中の炎症性腸疾患）は、薬物の影響を正確に安全性と有効性に反映する可能性を高めるために、多くの臨床試験の対象から除外された。つまり、テデュグルチドの安全性が良好であることを踏まえると、臨床診療での SBS 患者の一部は、臨床試験でみられるよりも頻回又は重度の SBS 合併症がある状態で治療を開始する可能性がある。同様に、臨床試験では試験登録前 12 ヵ月間の基礎疾患合併症による入院に関する除外基準があったが、テデュグルチド投与により、入院回数や合併症が低減する可能性があり、この基準は実際の臨床診療では必要ないと考えられる。SBS 患者にとって、合併症及び入院は疾患による負担を増大するが、必ずしもテデュグルチドの効果を減弱するわけではない。このような患者では、テデュグルチド投与による腸管からの水分吸収の改善により、体内水分及び電解質の異常に関連する合併症がより少なくなる可能性さえ期待できる。

臨床試験の適格基準により、ベースラインで総水分摂取量又はカロリー量の多くを PS で摂取している患者を対象としていた。しかし、臨床診療では、経腸の自律性の獲得に近づいている一部の患者もテデュグルチドで治療される可能性がある。

4.2　主要な有効性の結果

日本人を対象とした 5 試験の目的は、日本人 SBS 患者におけるテデュグルチドの有効性及び安全性プロファイルが海外の試験で確立された有効性及び安全性と同様であることを評価することであった。本項では、試験デザイン、人口統計学的及び基準値の特性（人種以外）、及び有効性評価が類似している海外第 3 相試験及び国内試験の有効性概括評価について述べる。

有効性結果は全体として、テデュグルチド 0.05 mg/kg の 1 日 1 回投与により、SBS 患者において、PS 量が臨床的意義のある減少を示し、PS 施行時間が減少することを示唆した。また、長期投与により効果は持続し、さらに改善した。

4.2.1　成人試験における主要な有効性結果

本項では、海外及び国内試験の主要な有効性結果を示す。

4.2.1.1　主要な有効性（成人）

海外のピボタル及びその他の試験において、テデュグルチド 0.05 mg/kg の 1 日 1 回皮下投与により、PS を必要とする成人 SBS 患者に体重、栄養状態、水分、電解質、腎機能に影響することなく、臨床的意義のある週間 PS 量の減少をもたらし、治療に有効であることが示されている。この結果は成人 SBS 患者の幅広い集団にわたり、再現性があり、一般化可能である。

海外第 3 相試験 CL0600-020 試験（5.3.5.1 項）及び国内第 3 相試験 SHP633-306 試験（5.3.5.2 項）における PS 量の変化を表 2.5 - 3 に示す。観察された PS 量の減少は、これら 2 試験で同様であった（2.7.3.3.1.2.1 項）。CL0600-004 試験と TED-C14-004 試験の結果も同様であった（2.7.3.2.1.1.1 項及び 2.7.3.2.1.1.2 項）。

CL0600-020 試験（5.3.5.1 項）において、テデュグルチド群の PS 量は、ベースライン時 12.5 L/週（平均値）であり、Week 24 までの変化量は−4.4±3.81 L/週、変化率は−32.4±18.86%であった（いずれも平均値±標準偏差［SD］、以下同様）。プラセボ群では、ベースライン時 13.4 L/週であり、Week 24 までの変化量は−2.3±2.74 L/週、変化率は−21.3±25.43%であった。両群間の差は統計学的に有意であった（p<0.001）。

SHP633-306 試験（5.3.5.2 項）において、PS 量のベースラインから Week 24 までの変化量及び変化率は−3.3 L/週及び−25.6%であり、CL0600-020 試験のプラセボ群（−2.3 L/週, −21.3%）よりも変化は大きく、CL0600-020 試験のテデュグルチド群（−4.4 L/週、−32.4%）と大きな違いはなかった。

SHP633-306 試験の Week 24 時点における PS 量の変化率（平均値）−25.6%は、CL0600-020 試験のテデュグルチド群における変化率の 95%信頼区間上限（−25.45%）と同様であった。SHP633-306 試験の Week 24 時点における PS 量の変化率（平均値）の 95%信頼区間上限 1.22%は、CL0600-020 試験のプラセボ群における変化率（平均値）−21.3%を上回った。

CL0600-020 試験では、Week 20 及び Week 24 の両時点で週間 PS 量がベースラインから 20%～100%減少を示した被験者をレスポンダーと定義した。レスポンダーの割合は、テデュグルチド群 27/43 例（62.8%）、プラセボ群 13/43 例（30.2%）であった（p=0.002；5.3.5.1 項 CL0600-020 CSR, Section 11.4.1.1）。

SHP633-306 試験では、Week 20 及び Week 24 の両時点で週間 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。被験者日誌データに基づくと、ITT 集団の 4/7 例（57.1%）が奏効を示した（5.3.5.2 項 SHP633-306 CSR, Section 11.1.2.1）。

CL0600-020 試験と SHP633-306 試験のその他の有効性結果の詳細は、2.7.3.3.1.2.1、2.7.3.3.1.2.2、2.7.3.3.1.2.3、2.7.3.3.1.2.4、2.7.3.3.1.2.5 項参照。

成人 SBS 患者を対象にテデュグルチドを投与した試験の有効性結果は、海外試験については 2.7.3.2.1.1.1 項、国内試験については 2.7.3.2.1.1.2 項参照。

表 2.5 - 3　　CL0600-020 試験及び SHP633-306 試験：来院別 PS 量と変化量（ITT 集団）

Visit	SHP633-306 (N=7)				CL0600-020 Placebo (N=43)				CL0600-020 Teduglutide (N=43)			
	n	Actual Mean (SD)	Change Mean (SD)	Percent Change Mean (SD)	n	Actual Mean (SD)	Change Mean (SD)	Percent Change Mean (SD)	n	Actual Mean (SD)	Change Mean (SD)	Percent Change Mean (SD)
Baseline	7	14.9 (6.78)	NA	NA	43	13.4 (7.40)	NA	NA	42	12.5 (7.75)	NA	NA
Week 2	6	12.8 (4.82)	-0.3 (0.47)	-1.6 (2.68)		NA	NA	NA		NA	NA	NA
Week 4	6	11.8 (4.49)	-1.2 (1.44)	-9.2 (9.94)	43	12.9 (7.50)	-0.5 (1.23)	-4.7 (9.63)	40	11.6 (6.66)	-1.1 (2.16)	-6.8 (12.01)
Week 8	6	11.5 (4.14)	-1.6 (2.01)	-10.5 (11.63)	41	12.6 (7.00)	-1.0 (1.63)	-7.8 (12.24)	40	10.8 (6.45)	-2.0 (2.74)	-13.7 (16.03)
Week 12	6	10.8 (4.10)	-2.2 (2.86)	-15.5 (16.98)	39	12.3 (7.18)	-1.5 (1.93)	-13.0 (14.28)	38	10.1 (6.15)	-2.9 (3.22)	-21.1 (17.39)
Week 16	6	10.2 (4.27)	-2.9 (3.41)	-20.6 (16.75)	39	12.0 (7.42)	-1.9 (2.07)	-16.8 (16.46)	38	9.6 (6.18)	-3.4 (3.02)	-26.8 (18.70)
Week 20	6	10.1 (4.56)	-3.0 (2.51)	-23.5 (14.44)	40	11.5 (7.36)	-2.1 (2.41)	-17.6 (18.23)	38	8.7 (5.43)	-3.8 (3.57)	-29.5 (19.56)
Week 24	6	9.7 (4.92)	-3.3 (3.61)	-25.6 (25.52)	39	10.9 (7.41)	-2.3 (2.74)	-21.3 (25.43)	39	8.6 (5.28)	-4.4 (3.81)	-32.4 (18.86)
EOT	7	12.0 (7.50)	-2.9 (3.46)	-22.2 (24.95)	43	11.0 (7.22)	-2.4 (2.79)	-21.0 (24.35)	40	8.4 (5.28)	-4.3 (3.81)	-32.1 (18.71)

Source: Module 2.7.3 表 2.7.3-8
NA=not applicable

4.2.1.2　　効果の持続性（成人）

海外の成人 SBS 患者を対象とした長期継続投与試験である CL0600-005 試験（5.3.5.2 項）及び CL0600-021 試験（5.3.5.2 項）の結果より、最長 30 ヵ月間にわたる長期投与で耐薬性は認められず、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の有益な効果の再現性と持続性が示された。別の継続試験 TED-C11-001 試験（5.3.5.2 項）の被験者でコア試験で 24 週間のテデュグルチド投与後にさらに 24 ヵ月間投与された被験者においても、コア試験で認められたテデュグルチドによる奏効（効果）は維持され、本継続試験期間中に PS 量及び週間 PS 施行日数のベースラインからの更なる減少が認められた。テデュグルチド投与による奏効には血漿シトルリンの増加が伴っていることから、腸細胞量が増加していることが示唆されている。

テデュグルチドを最長 24 ヵ月の継続投与（コア試験を含めた投与期間：最長 30 ヵ月）したときに臨床的意義のある反応（PS 量がベースラインから 20%～100%減少：奏効）を達成した被験者の割合、つまり効果の持続性を表 2.5 - 4 に示す。CL0600-020 試験（5.3.5.1 項）では、テデュグルチド群の Month 6 の奏効を示した被験者の割合は 76.9%であった。テデュグルチド総投与 12 ヵ月後に、さらに奏効を示した被験者の割合は増加した（CL0600-021 試験［5.3.5.2 項］の Month 6 に 91.7%）。CL0600-004 試験（5.3.5.1 項）の Month 6 時点の奏効を示した被験者の割合（59.3%）は CL0600-020 試験（76.9%）よりも小さかったが、両継続投与試験での奏効を示した被験者の割合の増加幅は同様であった（CL0600-004/005 試験の総投与 13 ヵ月 89.5%、CL0600-020/021 試験の総投与 12 ヵ月 91.7%）。CL0600-020/021 試験で総投与 18 ヵ月、総投与 24 ヵ月、総投与 30 ヵ月の奏効を示した被験者の割合はそれぞれ、30/34 例（88.2%）、31/32 例（96.9%）、28/30 例（93.3%）であった。

これらのデータは、テデュグルチドを総投与 12 ヵ月後に約 90%の被験者が奏効を示し、最長 30 ヵ月投与まで維持又は改善されており、テデュグルチド継続投与の効果の持続性を支持するものである。耐薬性の兆候は認められなかった。TED-C11-001 試験（5.3.5.2 項）で 12 ヵ月を超えた継続投与時にも PS 量の継続的減少及び PS 施行日数の減少が認められており、12 ヵ月を超えて投与しても更なる改善の可能性が示された（2.7.3.2.1.1.1.2.3 項）。

CL0600-021 試験及び CL0600-005 試験における効果の持続性のその他の結果は、2.7.3.5.1.1 項参照。

表 2.5 - 4　CL0600-020/021 試験及び CL0600-004/005 試験：奏効を示した被験者数及びその割合（PS 量がベースラインから 20%～100%減少した被験者数と割合）（ITT 集団）

	CL0600-020/021		CL0600-004/005	
Teduglutide Treatment Duration	**Clinically Relevant Response n (%)**	**N**	**Clinically Relevant Response n (%)**	**N[a]**
6 Months (End of 004/020)	30 (76.9)	39	16 (59.3)	27
7 Months (4 weeks in 005/021)	32 (86.5)	37	17 (73.9)	23
8 Months (8 weeks in 005/021)	32 (86.5)	37	14 (63.6)	22
9 Months (12 weeks in 005/021)	35 (97.2)	36	14 (66.7)	21
12-13 Months (28 weeks in 005 and at Month 6 in 021)	33 (91.7)	36	17 (89.5)	19
18 Months (Month 12 in 021)	30 (88.2)	34	NA	NA
24 Months (Month 18 in 021)	31 (96.9)	32	NA	NA
30 Months (Month 24 in 021)	28 (93.3)	30	NA	NA

N = total number of subjects; n = number of subjects in category specified; NA = not applicable PN/IV = parenteral nutrition/intravenous hydration

[a] Subjects who completed study

Source:　Module 2.7.3,表 2.7.3-22.

日本人 SBS 患者における効果の持続性は、国内第 3 相試験 TED-C14-004 試験及び実施中の SHP633-307 試験で評価した。

TED-C14-004 試験（5.3.5.2 項）の結果を表 2.5 - 5 及び 2.7.3.5.1.2.1 項に示す。日本人 SBS 患者にテデュグルチド 0.05 mg/kg/日を最長 41 ヵ月投与し、PS 量が減少したことが示された。本試験は 4 期で構成され、スクリーニング、PS 量最適化及び安定化を含むステージ 1、テデュグルチド 0.05 mg/kg を 24 週間皮下投与するステージ 2、さらに 24 週間追加投与するステージ 3 及び被験者が投与を中止又は SHP633-307 試験へ移行するまで投与を継続するステージ 4 を含む。平均して、36 ヵ月までの投与期間中に PS 量の減少は持続し、経時的に更なる減少も認められた。被験者日誌データに基づくと、ベースラインからのステージ 2 終了時までの PS 量の変化率は −23.3±27.7%であった。本試験の最初の 24 週間のテデュグルチド投与による PS 量の変化は海外試験（CL0600-020 試験［5.3.5.1 項］）におけるテデュグルチド 24 週間投与の結果（−32.4±18.9%）と同様であった。PS 量は TED-C14-004 試験（5.3.5.2 項）の継続投与期間（ステージ 3 及び 4）でも更に減少した。ベースラインから Month 30 までの PS 量の変化率は −53.5±33.9%であった。この変化は海外試験 CL0600-020 試験及び CL0600-021 試験の同時点の TED/TED 群（−65.6±33.6%）と同様であった。TED-C14-004 試験のベースラインから Month 36 までの PS 量の変化率は−53.6±32.8%であった。この変化率は海外試験 CL0600-020 試験、CL0600-021 試験及び TED-C11-001 試験の同時点でみられた変化率（−37.8±63.6%）よりも大きかった。

TED-C14-004 試験における効果の持続性については、2.7.3.2.1.1.2.項及び 2.7.3.5.1.2.1 項参照。

表 2.5 - 5　TED-C14-004 試験：被験者日誌データに基づく来院別ベースラインからの PS 量の変化（ITT 集団）

		Total Teduglutide (N=11)		
Visit	n	Diary (L/week) Mean (SD)	Change (L/week) Mean (SD)	Percent Change (%) Mean (SD)
Baseline	11	17.2 (7.78)		
Week 2	11	17.6 (8.21)	0.4 (1.13)	1.7 (5.54)
Week 4	11	15.7 (7.36)	-1.6 (2.62)	-9.4 (11.10)
Week 8	10	12.8 (4.66)	-3.5 (4.00)	-19.0 (13.64)
Week 12	10	12.5 (5.02)	-3.8 (4.14)	-21.2 (17.32)
Week 16	9	12.1 (6.13)	-4.6 (4.39)	-27.6 (21.52)
Week 20	9	11.7 (6.84)	-5.1 (4.71)	-31.2 (26.29)
Week 24	9	11.8 (6.74)	-4.9 (4.75)	-30.1 (25.89)
End of Stage 2	11	13.5 (8.14)	-3.7 (5.10)	-23.3 (27.73)
Extension Month 6[a]	8	9.8 (7.61)	-6.3 (5.64)	-40.9 (37.03)
Extension Month 18[b]	7	8.0 (7.11)	-7.8 (5.40)	-51.0 (35.39)
Extension Month 24[c]	7	7.4 (6.25)	-8.3 (5.94)	-53.5 (33.87)
Extension Month 30[d]	7	7.7 (7.12)	-8.1 (4.90)	-53.6 (32.78)
End of Treatment[e]	11	12.1 (9.38)	-5.1 (6.40)	-34.1 (38.88)

ITT=intent-to-treat; PS=parenteral support; SD=standard deviation
[a] Corresponds to 12 months of teduglutide exposure.
[b] Corresponds to 24 months of teduglutide exposure.
[c] Corresponds to 30 months of teduglutide exposure.
[d] Corresponds to 36 months of teduglutide exposure.
[e] End of Treatment analysis based on the last observation at which subject was on treatment, which includes 3 subjects with less than 6 months exposure to teuglutide, 1 with <24 months exposure, and 7 with >30 months duration of exposure.
Note: “Diary” is referred to as “actual” in source tables, figures, and listings.
Source: Study TED-C14-004 CSR Table 15.

日本人成人 SBS を対象とした SHP633-307 試験（5.3.5.2 項）は現在実施中であり（2.7.3.5.1.2 項）、奏効とは、週間 PS 量が各コア試験（SHP633-306 試験［5.3.5.2 項］又は TED-C14-004 試験［5.3.5.2 項］）のベースラインから 20%以上減少することと定義した。データカットオフ時点で SHP633-306 試験から移行した 4 例全例及び TED-C14-004 試験から移行した 7 例全例が奏効を示していた（被験者日誌データ）。SHP633-306 試験から移行した被験者のベースラインからの PS 量の変化は総投与 6 ヵ月（先行試験の投与期間含む、以下同様）で−41.6±8.67%、総投与 12 ヵ月で−51.6±28.51%であった（被験者日誌データ）。TED-C14-004 試験から移行した被験者のベースラインからの PS 量の変化は総投与 42 ヵ月で−53.8±33.08%、総投与 48 ヵ月で−57.9±30.09%、及び総投与 54 ヵ月で−59.4±29.29%であった（被験者日誌データ）。

4.2.2　小児試験における主要な有効性結果

4.2.2.1　主要な有効性（小児）

海外の小児 SBS 患者を対象とした試験では、テデュグルチドの 12 週間又は 24 週間の投与により、年齢に対する体重、年齢に対する身長、身長に対する体重の z スコアに影響することなく、すなわち、成長に影響することなく、PS 量及び PS カロリー量、並びに PS 施行時間が臨床的に意義のある減少を示した。長期投与により効果は持続し、さらなる改善も認められたが、テデュグルチドを投与しない場合は、腸管順応も PS 依存度の変化もほとんどみられなかった。

海外小児 TED-C14-006 試験及び国内小児 SHP633-302 試験の被験者日誌データに基づく PS 量のベースラインからの変化を表 2.5 - 6 に示す。海外の小児第 3 相試験 TED-C14-006 試験及び国内の小児第 3 相試験 SHP633-302 試験において、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日投与により、ベースラインから投与終了時までに PS 量は臨床的意義のある減少を示した。

TED-C14-006 試験（5.3.5.2 項）では、0.025 及び 0.05 mg/kg/日群における PS 量のベースライン（それぞれ 56.8±25.24 mL/kg/日及び 60.1±29.19 mL/kg/日）から投与終了時までの変化量はそれぞれ−16.2±10.52 mL/kg/日及び−23.3±17.50 mL/kg/日であり、変化率はそれぞれ−36.2±30.65%及び−41.6±28.90%であった。標準治療群では、ベースライン（79.6±31.12 mL/kg/日）から投与終了時までの変化量は−6.0±4.55 mL/kg/日であり、変化率は−10.2±13.59%であった。TED-C14-006 試験の PS 量の週別変化率のグラフを 2.7.3 項 図 2.7.3-20 に示す。

SHP633-302 試験（5.3.5.2 項）では、PS 量のベースライン（52.9±26.97 mL/kg/日）から投与終了時までの変化量は−14.5±8.03 mL/kg/日であり、変化率は−35.7±33.18%であった（いずれも平均値±SD）。SHP633-302 試験の PS 量の来院ごとの変化率のグラフを 2.7.3 項 図 2.7.3-19 に示す。

表 2.5 - 6　　TED-C14-006 試験及び SHP633-302 試験：被験者日誌データに基づくベースラインからの PS 量（mL/kg/日）の変化（ITT 集団）

	SHP633-302[a]	TED-C14-006			
	0.05 mg/kg/day (N=6)	0.025 mg/kg/day (N=24)	0.05 mg/kg/day (N=26)	Total Teduglutide (N=50)	Standard of Care (N=9)
Baseline					
n	6	20	25	45	9
Mean (SD)	52.9 (26.97)	56.8 (25.24)	60.1 (29.19)	58.7 (27.25)	79.6 (31.12)
End of Treatment					
Observed					
n	6	24	26	50	9
Mean (SD)	38.4 (30.60)	45.8 (30.56)	36.5 (26.71)	41.0 (28.71)	73.6 (32.95)
Change					
n	6	20	25	45	9
Mean (SD)	-14.5 (8.03)	-16.2 (10.52)	-23.3 (17.50)	-20.1 (15.09)	-6.0 (4.55)
Percent Change					
n	6	20	25	45	9
Mean (SD)	-35.7 (33.18)	-36.2 (30.65)	-41.6 (28.90)	-39.2 (29.47)	-10.2 (13.59)

SD=standard deviation
[a] Includes children (1-15 years) enrolled after amendment 3
Source: Module 2.7.3 表 2.7.3-13

TED-C14-006 試験及び SHP633-302 試験のその他の有効性は、2.7.3.3.2.2.1 項、2.7.3.3.2.2.2 項、2.7.3.3.2.2.3 項、2.7.3.3.2.2.4 項参照。

TED-C13-003 試験、TED-C14-006 試験、SHP633-301 試験及び SHP633-302 試験の有効性結果は 2.7.3.2.1.2.1.1.1 項、2.7.3.2.1.2.1.1.2 項、2.7.3.2.1.2.1.1.3 項、及び 2.7.3.2.1.2.2.1.1 項参照。

4.2.2.2　　効果の持続性（小児）

海外の小児 SBS 患者を対象とした海外第 3 相継続投与 2 試験 SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験（実施中）により、テデュグルチドの効果の持続性を評価した。SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験の被験者日誌データに基づく PS 量が 20%以上、50%以上及び 75%以上減少した被験者数と割合を表 2.5 - 7（Pediatric ISS SAP［5.3.5.3 項］）に示す。海外の小児継続投与試験である SHP633-304 試験及び SHP633-303 試験の前向き期間では対象データをコア試験、継続試験の投与サイクルごとに解析した。詳細は SHP633-304 試験の CSR 9.1 項（5.3.5.2 項）及び SHP633-303 試験の CSR 9.1 項（5.3.5.2 項）参照。なお、TED/TED 群はコア試験及び継続試験の前向き期間にテデュグルチドを投与された被験者を指し、NTT/NTT 群はコア試験で標準治療を受け、継続試験の前向き期間にテデュグルチド投与を受けていない被験者を指す。

海外第 3 相継続試験 SHP633-303 試験（5.3.5.2 項）の Cycle 1 において、奏効（PS 量がベースラインから 20%減少と定義）を示す被験者数は、TED/TED 群で経時的に増加した。TED/TED 群

で PS 量のベースラインから 20%減少を達成した被験者は、Cycle 1 Day 1 で 7/16 例（43.8%）、Cycle 1 投与終了時で 10/16 例（62.5%）であった。SHP633-304 試験（5.3.5.2 項）の TED/TED 群における奏効を達成した被験者数は、Cycle 1 Day 1 で 19/38 例（50.0%）、Cycle 1 投与終了時で 30/43 例（69.8%）であった。SHP633-303 試験の TED/TED 群において、PS 量がベースラインから 50%以上減少したのは Cycle 1 Day 1 で 1/16 例（6.3%）、Cycle 1 投与終了時で 5/16 例（31.3%）であった。SHP633-304 試験の TED/TED 群において、PS 量がベースラインから 50%以上減少したのは Cycle 1 Day 1 で 8/38 例（21.1%）、Cycle 1 投与終了時で 12/43 例（27.9%）であった。

SHP633-303 試験（5.3.5.2 項）において、PS 量がベースラインから 75%以上減少した TED/TED 群の被験者は Cycle 1 Day 1 で 1/16 例（6.3%）、Cycle 1 投与終了時で 2/16 例（12.5%）であった。SHP633-304 試験において、PS 量がベースラインから 75%以上減少した TED/TED 群の被験者は Cycle 1 Day 1 で 5/38 例（13.2%）、Cycle 1 投与終了時で 8/43 例（18.6%）であった。

SHP633-304 試験（5.3.5.2 項）の NTT/NTT 群において、PS 量がベースラインから 20%以上の減少を達成した被験者は、無投与期間 1 で 1/5 例（20.0%）、無投与期間 2 で 1/5 例（20.0%）、無投与期間 3 で 1/4 例（25.0%）であった。

SHP633-303 試験の有効性評価については、2.7.3.2.1.2.1.2.1 項又は SHP633-303 試験 CSR 11 項（5.3.5.2 項）参照。SHP633-304 試験の有効性評価については、2.7.3.2.1.2.1.2.2 項又は SHP633-304 試験 CSR 11 項（5.3.5.2 項）参照。

表 2.5 - 7　SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験：PS 量が 20%以上、50%以上及び 75%以上の減少した被験者数と割合

Visit (number of subjects)	Number (%) of subjects with reduction in actual PS volume[1]		
	≥20%	≥50%	≥75%
Teduglutide Treatment Cycle 1-TED/TED subjects			
SHP633-303 (n=16)			
C1D1 (n=16)	7 (43.8)	1 (6.3)	1 (6.3)
Cycle 1 EOT (n=16)	10 (62.5)	5 (31.3)	2 (12.5)
SHP633-304 (N=44)			
C1D1 (n=38)	19 (50.0)	8 (21.1)	5 (13.2)
Cycle 1 EOT (n=43)	30 (69.8)	12 (27.9)	8 (18.6)
No-teduglutide Visit Data for the NTT/NTT Group in SHP633-304 (N=6)			
NT1 (n=5)	1 (20.0)	0	0
NT2 (n=5)	1 (20.0)	1 (20.0)	0
NT3 (n=4)	1 (25.0)	0	0

C1D1=treatment Cycle 1, Day 1; EOT=end of treatment; NT=no-teduglutide; NTT=no teduglutide treatment; PS=parenteral support; TED=teduglutide treatment

1 Note that the endpoints of ≥50%, and ≥75% reductions in PS volume were unique to the integrated Overseas pediatric data evaluation.

Note: NT1, NT2, NT3 refers to “no treatment” and corresponds to Cycle 1, Cycle 2, etc.

Note:　Baseline is defined as the baseline visit in the core study.
Source:　SHP633-303 CSR, Table 14.2.1.1; SHP633-304 CSR, Table 14.2.1.1 and Table 14.2.1.3

実施中の国内小児第 3 相継続投与試験である SHP633-305 試験では、被験者データはデータカットオフ時点でのコア試験及び継続投与試験の投与別、投与サイクル別に解析された。本試験でのベースラインは、先行試験である SHP633-302 試験のベースラインとした。臨床的に意義のある PS 量の減少が 24 週間の投与期間で認められ、Amendment 以降に登録された小児被験者において、被験者日誌に基づく PS 量のベースラインから Cycle 1 投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−19.6±12.24 mL/kg/日（中央値：−21.5 mL/kg/日）、変化率（平均値±SD）は−42.1±38.37%（中央値：−39.0%）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にも、PS 量の減少はほぼ維持されていたことが示唆された。

被験者日誌に基づく PS 量がベースラインから 20%以上減少した被験者数は、小児被験者では、Day 1 時点で 2 例（40.0%）であったが、来院が進むにつれて、3 例（60.0%）に増えた。これらの被験者では 4 週間のテデュグルチド無投与での追跡調査期間中もベースラインから 20%以上の PS 量減少が維持された。乳児被験者 2 例では被験者日誌データに基づく 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 時点で 2 例（100%）であり、投与終了時まで維持したのは 1 例であった。

小児被験者において、経腸の自律性の獲得が 2 例に認められた。Cycle1 Week 4 に経腸の自律性を獲得し、Cycle 2 Week 12 まで維持した 1 例、及びコア試験の Week 12 に経腸の自律性を獲得し、自律性が維持されているために本試験ではテデュグルチドの投与を受けず NTT 期間を継続している 1 例であった。乳児被験者は 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が、経腸の自律性を獲得した被験者はいなかった。

SHP633-305 試験の有効性評価については、2.7.3.2.1.2.2.2 項、2.7.3.5.2.2 項、SHP633-305 試験 CSR 11 項（5.3.5.2）項参照。

これらの試験で、テデュグルチドを計 48 週間投与することにより、PS 量、PS カロリー量及び PS 施行時間は臨床的に意義のある減少を示した。テデュグルチドの長期投与により効果は持続又は更なる改善を示した。一方で、テデュグルチドが投与されない場合には腸管順応はほとんど認められなかった。これらの結果に基づき、小児 SBS 患者も腸管順応の最適化及び PS 依存度を最大限に低下させるためには、成人 SBS 患者と同様にテデュグルチドの継続的な長期投与が必要であると考えられる。

4.3　副次的有効性評価

本項では以下の副次的有効性評価の要約を示す。なお、これらの項目は全試験では評価されていない。

- PS カロリー量の減少

- PS 施行日数の減少
- 1 日あたりの PS 施行時間の減少
- 経腸栄養の増加
- 経腸の自律性の獲得

4.3.1　PS カロリー量の減少

以下の試験の結果より、テデュグルチド投与により成人及び小児 SBS 患者の PS カロリー量を減少させることが示された。

成人を対象とした国内第 3 相試験 TED-C14-004 試験（5.3.5.2 項）では、テデュグルチドの投与期間が長いほど PS カロリー量が減少した。ステージ 2 終了時の PS カロリー量のベースラインからの変化率は−33.4±30.4%であった。PS カロリー量はステージ 3 及びステージ 4 でさらに減少し、PS カロリー量のベースラインからの変化率は Month 24 では−51.0±37.4%、Month 30 では−57.0±35.74%で、Month 36 では−53.9±34.5%であった（2.7.3.2.1.1.2.2 項）。

乳児を対象とした海外第 3 相試験 SHP633-301 試験［5.3.5.2 項（final）］では最終解析において、ベースラインから投与終了時までの PS カロリー量の変化率（平均値±SD）は、被験者日誌データに基づくと、テデュグルチド群−27.0±29.47%、標準治療群−13.7±21.87%であった。医師処方データに基づいた PS カロリー量の変化率（平均値±SD）は、テデュグルチド群−27.8±30.78%、標準治療群−38.9±39.89%であった（2.7.3.2.1.2.1.1.3 項）。

小児を対象とした国内第 3 相試験 SHP633-302 試験（5.3.5.2 項）では、治験実施計画書 Amendment 3 以降に組み入れた小児、小児コホート全体及び乳児コホートにおいて、ベースラインから投与終了時までの PS カロリー量（平均値）がそれぞれ 35%、26%及び 26%減少した（治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児 6 例は別解析を実施した）（2.7.3.2.1.2.2 項）。

これらの PS カロリー量の減少は経腸カロリー摂取に対する忍容性の増加によってバランスがとられ、体重減少、電解質の不均衡、脱水及び栄養失調を示すことはなかった。つまり、腸吸収と腸の機能が臨床的に意義のある改善を示した結果として、PS カロリー量が減少したことを表している。

4.3.2　週間 PS 施行日数の減少

海外及び国内試験の結果から、テデュグルチド投与により成人及び小児 SBS 患者の週間 PS 施行日数を減少することが示された。試験の概要を以下に示す。一部の試験では週間 PS 施行日数の減少を週あたりの日数で解析しているが、他の試験ではベースラインからの変化率で解析した。

成人を対象とした海外第 3 相試験 CL0600-020 試験（5.3.5.1 項）では、Week 24 における週間 PS 施行日数のベースラインからの変化率はテデュグルチド群−17.1±20.2%、プラセボ群−10.0±21.3%であった（2.7.3.3.1.2.4 項）。

成人を対象とした海外第 3 相継続投与試験 CL0600-021 試験（5.3.5.2 項）では、大半の被験者で週間 PS 施行日数が 1 日以上減少したが、最大で 3 日減少した被験者もみられた（2.7.3.2.1.1.1.2.1 項）。

成人を対象とした国内第 3 相試験 SHP633-306 試験（5.3.5.2 項）では、Week 24 の週間 PS 施行日数のベースラインからの変化率は−7.1±17.5%であった（2.7.3.2.1.1.2.1 項）。

成人を対象とした国内第 3 相試験 TED-C14-004 試験（5.3.5.2 項）では、ステージ 2 終了時における週間 PS 施行日数のベースラインからの変化率は−11.7±23.8%であった。ベースラインから Month 24、Month 30 及び Month 36 の週間 PS 施行日数の変化率はいずれも−30.6±47.7%であった（2.7.3.2.1.1.2.2 項）。

小児を対象とした海外小児コア試験 TED-C13-003 試験（5.3.5.2 項）では、週間 PS 施行日数の最大 3 日の減少が 5 例に認められた（2.7.3.2.1.2.1.1.1 項）。

小児を対象とした海外小児継続投与試験 SHP633-303 試験（5.3.5.2 項）では、TED/TED 群のベースラインから Cycle 1 投与終了時における週間 PS 施行日数の変化率は−9.1±29.78%であった（2.7.3.2.1.2.1.2.1 項）。

乳児を対象とした海外第 3 相試験 SHP633-301 試験［5.3.5.2 項（final）］では最終解析において、ベースラインから投与終了時までの週間 PS 施行日数の変化率（平均値±SD）は、被験者日誌データに基づくと、テデュグルチド群−28.5±30.05%、標準治療群ではベースラインから投与終了時までに変化（平均値）は認められなかった。医師処方データに基づいた週間 PS 施行日数の変化率（平均値±SD）は、テデュグルチド群−28.0±26.37%、標準治療群−20.0±21.67%であった（2.7.3.2.1.2.1.1.3 項）。

小児を対象とした国内第 3 相小児試験 SHP633-302 試験（5.3.5.2 項）では、週間 PS 施行日数が 7 日から 0 日に減少した被験者が 1 例認められた（経腸の自律性の獲得、本概括評価 4.3.5、2.7.3.2.1.2.2.1 項）。

実施中の国内小児第 3 相継続投与試験である SHP633-305 試験において Amendment 以降に登録された小児被験者の週間 PS 施行日数はベースライン時 7.0 日/週（n=6）であり、データカットオフ時点で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−20.0±44.72%（n=5）、Cycle 2 では−25.0 ± 50.0%（n=4）であった。これはサイクルを跨いでも有効性が持続することを示唆している（5.3.5.2 項 SHP633-305 CSR Table 14.2.5.1）。

一般に、テデュグルチドの投与期間が長くなるにつれて、PS 施行日数が減少し、最終的には多くの患者が経腸の自律性を獲得した（本概括評価 4.3.5 参照）。全体として、週間 PS 施行日数の減少により、SBS 患者は移動の自由度が増大するため、QOL を改善することができると期待される。

4.3.3　1 日あたりの PS 施行時間の減少

海外及び国内試験の結果、テデュグルチド投与により SBS 患者における PS 施行時間が減少することが示された。主要な試験の概要を以下に示す。

小児を対象とした海外コア試験 TED-C14-006 試験（5.3.5.2 項）において、0.05 mg/kg/日群におけるベースラインから投与終了時までの 1 日あたりの PS 施行時間の変化率は、−26.1±36.14%であった。

乳児を対象とした海外第 3 相試験 SHP633-301 試験［5.3.5.2 項（final）］では最終解析において、ベースラインから投与終了時までの 1 日あたりの PS 施行時間の変化率（平均値±SD）は、被験者日誌データに基づくと、テデュグルチド群−28.9±30.61%、標準治療群−1.9±4.59%であった。医師処方データに基づいた 1 日あたりの PS 施行時間の変化率（平均値±SD）は、テデュグルチド群−0.95±2.13%、標準治療群−4.3±6.39%であった（2.7.3.2.1.2.1.1.3 項）。

国内第 3 相小児試験 SHP633-302 試験（5.3.5.2 項）では、ベースラインから投与終了時までの 1 日あたりの PS 施行時間の変化率は−24.2±38.78%であった。

1 日あたりの PS 施行時間の変化率は PS 量の変化率と同様であった。1 日あたりの PS 施行時間の減少により、SBS 患者の移動の自由度が増大するため、QOL を改善することができると期待される。

4.3.4　EN 量の増加

海外及び国内試験の結果より、テデュグルチドによる治療は小児 SBS 患者の EN 量及び／又は EN カロリー量を増加させることが示された。主要な試験の概要を以下に示す。

小児を対象とした海外第 3 相コア試験 TED-C14-006 試験（5.3.5.2 項）において、0.05 mg/kg/日群の投与終了時におけるベースラインからの EN 量の変化率は、+79.5±134.49%であった。

乳児を対象とした海外第 3 相試験 SHP633-301 試験［5.3.5.2 項（final）］では最終解析において、テデュグルチド投与を受けた被験者では、被験者日誌データに基づく EN 量（平均値）は増加したが、医師処方データに基づく EN 量（平均値）は減少した。テデュグルチド投与を受けた被験者のうち 12 ヵ月未満の乳児におけるテデュグルチドの治療効果は、小児を対象としたこれまでの臨床試験で観察されたものと同様であったが、標準治療群の被験者では、被験者日誌データに基づく臨床的改善はあまり認められなかった（2.7.3.2.1.2.1.1.3 項）。

小児を対象とした国内第 3 相コア試験 SHP633-302 試験（5.3.5.2 項）では、投与終了時の EN 量のベースラインからの変化率は+53.1±111.01%であった。

EN 量の増加に耐える能力は腸機能の充足度改善の指標である。したがって、EN 量の増加は QOL の改善につながる可能性がある。

4.3.5　経腸の自律性の獲得

海外及び国内試験の結果より、成人及び小児 SBS 患者に対するテデュグルチドの投与により、全体に占める割合は小さくても相当数の被験者において経腸の自律性を獲得した被験者がみられた。主要な試験の概要を以下に示す。

成人を対象とした海外第 3 相コア試験 CL0600-004 試験（5.3.5.1 項）では、3 例が経腸の自律性を獲得した（2.7.3.2.1.1.1.1.2 項）。成人を対象とした海外第 3 相継続投与試験 CL0600-021 試験

（5.3.5.2 項）では、13 例が経腸の自律性を獲得した（2.7.3.2.1.1.1.2.1 項）。成人を対象とした海外第 3 相継続投与試験 TED-C11-001 試験（5.3.5.2 項）では、2 例の被験者が経腸の自律性を獲得し、先行コア試験において経腸の自律性を獲得した 2 例では経腸の自律性が維持された（2.7.3.2.1.1.1.2.3 項）。

成人を対象とした国内第 3 相試験 TED-C14-004 試験（5.3.5.2 項）では、ステージ 3 に移行した 2 例がステージ 3 終了時までに経腸の自律性を獲得し、この 2 例はステージ 4 に移行し、ステージ 4 を通じて試験終了時まで経腸の自律性を維持した（2.7.3.2.1.1.2.2 項）。TED-C14-004 で経腸の自律性を獲得した 2 例が、その継続試験である SHP633-307 試験（5.3.5.2 項）のカットオフ時まで経腸の自律性を維持していた。

小児を対象とした海外第 3 相コア試験 TED-C13-003 試験（5.3.5.2 項）では、経腸の自律性の定義を、投与終了時に PS が処方されておらず投与終了時来院の前の週の被験者日誌に PS 量の記録がないこととし、被験者 2 例がこの定義された経腸の自律性を獲得した。また、試験終了時に PS の処方が中止された別の 2 例も認められた（2.7.3.2.1.2.1.1.1 項）。小児を対象とした海外第 3 相コア試験 TED-C14-006 試験（5.3.5.2 項）では、5 例が経腸の自律性を獲得した（2.7.3.3.2.2.3 項）。小児を対象とした海外第 3 相継続投与試験 SHP633-303 試験（5.3.5.2 項）では、先行試験で経腸の自律性を獲得した 2 例で経腸の自律が維持された（2.7.3 2.1.2.1.2.1 項）。小児を対象とした海外第 3 相継続投与試験 SHP633-304 試験（5.3.5.2 項）では、Cycle 1 投与終了時に 7/43 例（16.3%）が経腸の自律性を獲得した。これら 7 例のうち 5 例はコア試験で経腸の自律性を獲得していた。コア試験で経腸の自律性を獲得し、Cycle 1 投与終了時に維持されていた被験者のうち 1 例は Cycle 2 の Week 2 に、PS 施行を開始した。（2.7.3.2.1.2.1.2.2 項）。

小児を対象とした国内第 3 相試験 SHP633-302 試験（5.3.5.2 項）では、1 例が経腸の自律性を獲得した（2.7.3.3.2.2.3 項）。

実施中の国内小児第 3 相継続投与試験である SHP633-305 試験では、データカットオフ時点で小児コホートの 2 例が経腸の自律性を獲得していた。Cycle1 Week 4 に経腸の自律性を獲得し、Cycle 2 Week 12 まで維持した 1 例、及びコア試験の Week 12 に経腸の自律性を獲得し、自律性が維持されているために本試験ではテデュグルチドの投与を受けず NTT 期間を継続している 1 例であった（2.7.3.2.1.2.2.2 項）。乳児被験者は 2 例ともに経腸の自律性を獲得していなかった。

本概括評価 6.1.1 及び 6.1.2 で述べるように、SBS 患者にとって経腸の自律性を獲得することは、人生を変える大きな効果である。移動の自由と QOL の大幅な改善に加えて、中心静脈ライン感染症、敗血症、カテーテル閉塞、カテーテル破損等の PS の合併症のリスク及びそれらによる頻回入院やカテーテル交換の必要性がなくなる。国内外の試験で得られた結果は極めて一貫しており、テデュグルチドによる奏効は頑健性及び再現性があることが示唆された。

4.4　有効性と推奨用量

本項では 2.7.3.4 項に示すとおり、日本人患者を含む、成人 SBS 患者、小児 SBS 患者及び特別な集団におけるテデュグルチド推奨用量の概要を示す。推奨用量に関する臨床試験の解析については 2.7.3.4 項参照。予定される用法・用量については 1.8 項に示す。

成人 SBS 患者、小児 SBS 患者に対する推奨される使用方法は以下のとおりである。

- テデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回投与する
- 投与ごとに皮下注射部位を変更する。大腿部、上腕、腹部に投与可能である。
- 静脈内投与及び筋肉内投与を禁止する。
- 単回使用製品である。
- 溶解後 3 時間以内に投与する。
- 中等度以上の腎機能障害患者及び末期腎不全（ESRD）患者は投与量を半量にする。

2.7.3.4.2 項及び 2.7.3.4.5 項に述べるとおり、成人 SBS 患者の推奨用量は海外第 3 相試験である CL0600-020 試験（5.3.5.1 項）、CL0600-004 試験（5.3.5.1 項）の結果に基づいた。いずれの試験も ALX-0600-92001 試験（5.3.4.2 項）で観察された薬力学結果から推定されたテデュグルチドの有効性を確認し、SBS 患者に対するテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の有効性を示した。テデュグルチド 0.05 mg/kg/日に比較してテデュグルチド 0.10 mg/kg/日に追加的ベネフィットがみられないことは CL0600-004 試験（5.3.5.1 項）及び CL0600-005 試験（5.3.5.2 項）で示された。

2.7.3.4.3 項に述べるとおり、小児 SBS 患者の推奨用量は TED-C14-006 試験（5.3.5.2 項）の結果に基づいた。小児 SBS 患者を対象とした本試験で、テデュグルチド投与は標準治療に比べて、PS 量、PS カロリー量、週間 PS 施行日数、1 日あたりの PS 施行時間を減少させた。過去数年間にわたって PS を必要としていたにも関わらず、テデュグルチドを投与した被験者全体の 10%が 24 週間以内に経腸の自律性を獲得した。また、テデュグルチド投与により、EN 量、EN カロリー量及び血漿中シトルリン濃度も増加した。テデュグルチド 0.025 mg/kg/日と 0.05 mg/kg/日の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おいて用量 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 SBS 患者に対する用量選択を裏付けるため、テデュグルチドの母集団薬物動態解析を実施した（5.3.3.5 項 SHIR-CSC-148）。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テデュグルチドの 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、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（1～17 歳）の SBS 患者に対してテデュグルチドを 24 週間にわたり連日皮下投与した場合における、テデュグルチド曝露量と PS 量のベースラインからの変化率との関係を評価した（5.3.4.2 項 SHIR-CSC-148-ER）。なお、曝露反応解析を実施するにあたり、成人 SBS 患者と小児 SBS 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の結果、小児 SBS 患者に用量 0.05 mg/kg のテデュグルチドを投与した場合の C_{max} の平均値（34.6 ng/mL）は EC_{50} を約 40%上回ることが示唆された。

特別な患者集団に関して、薬物動態及び有効性の部分集団解析の結果、性別、年齢、人種、肝機能パラメータ及び体格指数（BMI）は SBS 患者におけるテデュグルチドの有効性に影響を与え

ることはなく、用量調節を必要としないことが示された。中等度の肝機能障害を有する患者の薬物動態試験（5.3.3.3 項 CL0600-017 試験）により、テデュグルチド用量調節を必要とするような異常な蓄積が生じる可能性は低いことが示された。腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（5.3.3.3 項 CL0600-018 試験）からは、テデュグルチドの総曝露量が腎機能障害の重症度とともに増加することが確認された。したがって、中等度又は重度の腎機能障害患者及び末期腎不全（ESRD）患者への投与時は投与量を 50%とすることを推奨する。CL0600-018 試験ではまた、65 歳以上及び 65 歳未満の健康被験者における PK データを検討しており、年齢は PK パラメータに影響を与えなかったことが確認された。したがって、高齢の SBS 患者において用量の調節は必要でないと考えられた。

以下に述べるように、日本人 SBS 患者における推奨用量はテデュグルチドの科学的考察、母集団薬物動態解析の結果及び各臨床試験の有効性及び安全性に基づいている。

本剤が GLP-2 など一般的な内因性ペプチドと同様の異化代謝経路により代謝されると推定されること、CYP の誘導／阻害作用を示さないこと及び皮下投与であるため本剤の吸収は食事の影響を受けないと考えられること等を勘案すると、本剤の薬物動態に民族差は予測されない。また、本剤は 0.05～0.4 mg/kg で C_{max} 及び AUC に用量比例性が認められており、日本人集団において本剤の曝露量が他民族と比べて著しく異なることはないと考えられる。

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（5.3.3.5 項 SHIR-CSC-129-Japanese）、年齢、性別、人種、アラニンアミノトランスフェラーゼ、クレアチニンクリアランス、皮下投与部位、SBS、投与量、製剤を含む共変量を変動の要因として検討した。その結果、人種（日本人 vs 非日本人）は Ka、CL/F 及び Vc/F に影響しないことが示された（2.7.2.3.2 項）。

2.7.3.3 項で述べたとおり、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日は成人及び小児 SBS 患者に臨床的に意義のある PS 依存度の軽減をもたらし、日本人 SBS 患者にテデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与することは適切であると考える。

5　安全性の概括評価

本項では特に断りのない限り、有害事象とは試験治療下の有害事象（TEAE）であり、重篤な有害事象とは試験治療下の重篤な有害事象を示す。

本項では、海外及び国内試験の安全性の概括評価を述べる。本評価の根拠となる試験の概要を表 2.5 - 1、表 2.5 - 2、本概括評価 1.4.2、1.4.5 に示した。SBS 患者におけるテデュグルチドの安全性評価のさらなる詳細については 2.7.4 項参照。

テデュグルチドの臨床試験 27 試験のデータ（表 2.5 - 2）を、2.7.4 項 臨床的安全性の概要に含めた。本申請では、成人及び小児 SBS 患者を対象とした海外及び国内第 3 相コア試験及びその継続投与試験のデータに焦点を当てる。臨床データパッケージ及び統合解析の詳細については本概括評価 1.4.5 参照。安全性データの大部分は試験ごとに提示したが、海外の一部のデータは海外での初回承認申請のために統合されており、必要に応じてこれらのデータを本文中に提示した。

2020 年 5 月 11 日時点で、823 例がテデュグルチドの臨床開発プログラムに参加した。うち 718 例にテデュグルチドが投与され、うち成人が 613 例、小児が 105 例であった。海外試験では、690 例にテデュグルチドが投与され、うち成人が 595 例、小児が 90 例、乳児が 5 例であった。国内試験では 28 例にテデュグルチドが投与され、うち成人が 18 例、小児が 8 例、乳児が 2 例であった。

2.7.4 項における安全性評価において、海外試験と国内試験との間に新たな傾向や予測できない懸念は認められなかったことから、日本人 SBS 患者におけるテデュグルチドの安全性プロファイルは、海外成人及び小児 SBS 患者を対象とした臨床試験の結果と同様であることが確認された。日本人集団において、新たな安全性上の問題は認められなかった。

5.1　薬理学的クラスの安全性プロファイル

テデュグルチドはペプチド製剤であるため、抗体が産生する可能性がある。現在までのデータによると、抗テデュグルチド抗体と過敏症又は有効性の低下に関連性は認められていない。添付文書（案）のテデュグルチドに関連する副作用については、1.8 項参照。

5.2　重要な安全性所見

海外及び国内のいずれの試験においても、被験者（SBS 患者）における人口統計学的特性、病歴、ベースライン時の PS 量及び週間 PS 施行日数等の主な特徴は、本申請で予定される対象患者集団（日本人 SBS 患者）を反映していたため（本概括評価 4.1、2.7.4.1.3.1 項、2.7.4.1.3.2 項）、本申請における安全性の結果を評価する上で十分に試験間比較が可能であった。全体として、国内試験の安全性データを検討した結果、日本人 SBS 患者におけるテデュグルチドの安全性プロファイルは、海外試験で確立されたものと同様であることが確認された。医療機器関連事

象及び製品の問題は全て、PS に使用した中心静脈カテーテルに関連したものであり、テデュグルチドの調製や投与に使用する機器に関連したものではなかった。

5.2.1　成人試験

5.2.1.1　曝露状況（成人）

成人を対象とした海外第 3 相コア試験 CL0600-020 試験（5.3.5.1 項）及び CL0600-004 試験（5.3.5.1 項）の統合データにおけるテデュグルチド群 109 例で、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群及び 0.10 mg/kg/日群の曝露期間（平均値±SD）は、それぞれ 21.79±6.98 週間及び 23.20±5.63 週間であった（2.7.4.1.2.2.1.1 項）。

CL0600-020 試験の継続投与試験である CL0600-021 試験（88 例、5.3.5.2 項）におけるテデュグルチドの曝露期間（平均値±SD）は 84.97±34.75 週間であった（CL0600-021 試験登録後の曝露期間、2.7.4.1.2.2.1.2 項）。

CL0600-004 試験の継続投与試験である CL0600-005 試験（65 例、5.3.5.2 項）におけるテデュグルチドの曝露期間（平均値±SD）は 178.7±47.0 日であり、7 ヵ月又は 8 ヵ月の投与を受けた被験者が最も多く、49.2%であった（CL0600-005 試験登録後の曝露期間、2.7.4.1.2.2.1.2 項）。

CL0600-021 試験（5.3.5.2 項）を完了した成人被験者を対象とし、さらに継続投与を行った海外第 3 相継続投与試験 TED-C11-001 試験（14 例、5.3.5.2 項）において、テデュグルチドの曝露期間（平均値±SD）は 38.92±9.78 週間であった（TED-C11-001 試験登録後の曝露期間、2.7.4.1.2.2.1.2 項）。

国内試験である TED-C14-004 試験（5.3.5.2 項）及び SHP633-306 試験（5.3.5.2 項）、並びに両試験の継続試験である SHP633-307 試験（5.3.5.2 項）の統合データ（18 例）において、テデュグルチドの曝露期間（平均値±SD）は 787.1±721.11 日（範囲：15～1709 日）、週で表すと 112.4±103.02 週間（範囲：2～244 週間）であった。最長投与期間は、4 例が 51 ヵ月以上 54 ヵ月未満、3 例が 54 ヵ月以上 57 ヵ月未満であった。（コア試験 TED-C14-004 試験での曝露期間を含む。2.7.4.1.2.2.1.5 項）。

5.2.1.2　有害事象（成人）

海外コア試験 CL0600-020 試験（5.3.5.1 項）及び CL0600-004 試験（5.3.5.1 項）の統合データにおいて、テデュグルチド群 109 例で頻度の高い（10%以上）有害事象は、腹痛（28.4%）、悪心（25.7%）、腹部膨満（16.5%）、消化管ストーマ合併症（15.6%）、頭痛（15.6%）、嘔吐（13.8%）、鼻咽頭炎（12.8%）、尿路感染（12.8%）、及び注射部位血腫（11.0%）であった（表 2.5 - 8）。有害事象の大半は軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.1.3.1.1 項、2.7.4 項 表 2.7.4 - 21）。

表 2.5 - 8　　CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験：テデュグルチド群全体の 5%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		Placebo (N=59)		Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=77)		Teduglutide 0.10 mg/kg/day (N=32)		Teduglutide All (N=109)	
		n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Any TEAE		49 (83.1)	372	68 (88.3)	530	31 (96.9)	248	99 (90.8)	778
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	26 (44.1)	81	47 (61.0)	154	19 (59.4)	70	66 (60.6)	224
Abdominal pain	腹痛	12 (20.3)	16	20 (26.0)	26	11 (34.4)	12	31 (28.4)	38
Nausea	悪心	12 (20.3)	16	18 (23.4)	27	10 (31.3)	13	28 (25.7)	40
Abdominal distension	腹部膨満	1 (1.7)	2	15 (19.5)	21	3 (9.4)	4	18 (16.5)	25
Vomiting	嘔吐	6 (10.2)	12	9 (11.7)	14	6 (18.8)	8	15 (13.8)	22
Flatulence	鼓腸	4 (6.8)	4	7 (9.1)	14	2 (6.3)	8	9 (8.3)	16
Diarrhoea	下痢	6 (10.2)	9	4 (5.2)	5	3(9.4)	3	7 (6.4)	8
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.7)	1	4 (5.2)	5	2 (6.3)	4	6 (5.5)	9
General Disorders and Administration Site Conditions	全身障害および投与局所様態	20 (33.9)	47	30 (39.0)	56	19 (59.4)	44	49 (45.0)	100
Injection site haematoma	注射部位血腫	3 (5.1)	4	4 (5.2)	4	8 (25.0)	9	12 (11.0)	13
Fatigue	疲労	5 (8.5)	5	5 (6.5)	6	5 (15.6)	7	10 (9.2)	13
Pyrexia	発熱	5 (8.5)	6	7 (9.1)	8	3 (9.4)	3	10 (9.2)	11
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (3.4)	3	8 (10.4)	9	1 (3.1)	1	9 (8.3)	10
Injection site erythema	注射部位紅斑	0	0	3 (3.9)	3	5 (15.6)	5	8 (7.3)	8

表 2.5 - 8　　CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験：テデュグルチド群全体の 5%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		Placebo (N=59)		Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=77)		Teduglutide 0.10 mg/kg/day (N=32)		Teduglutide All (N=109)	
		n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	31 (52.5)	58	43 (55.8)	98	20 (62.5)	40	63 (57.8)	138
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (3.4)	3	9 (11.7)	12	5 (15.6)	7	14 (12.8)	19
Urinary tract infection	尿路感染	7 (11.9)	8	10 (13.0)	14	4 (12.5)	5	14 (12.8)	19
Catheter sepsis	カテーテル敗血症	2 (3.4)	3	5 (6.5)	11	4 (12.5)	5	9 (8.3)	16
Influenza	インフルエンザ	1 (1.7)	1	4 (5.2)	4	4 (12.5)	4	8 (7.3)	8
Catheter related infection	カテーテル関連感染	1 (1.7)	1	6 (7.8)	7	0	0	6 (5.5)	7
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	13 (22.0)	26	21 (27.3)	28	11 (34.4)	18	32 (29.4)	46
Gastrointestinal stoma complication	消化管ストーマ合併症	3 (5.1)	3	13 (16.9)	14	4 (12.5)	5	17 (15.6)	19
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	15 (25.4)	18	12 (15.6)	15	5 (15.6)	6	17 (15.6)	21
Decreased appetite	食欲減退	2 (3.4)	2	5 (6.5)	6	3 (9.4)	3	8 (7.3)	9
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	14 (23.7)	21	12 (15.6)	22	11 (34.4)	15	23 (21.1)	37
Arthralgia	関節痛	3 (5.1)	4	4 (5.2)	7	3 (9.4)	3	7 (6.4)	10
Nervous System Disorders	神経系障害	9 (15.3)	24	16 (20.8)	40	10 (31.3)	21	26 (23.9)	61
Headache	頭痛	8 (13.6)	12	10 (13.0)	31	7 (21.9)	13	17 (15.6)	44

E = Total number of events; TEAE = Treatment emergent adverse event; TESAE = Treatment emergent serious adverse event.
Studies included: CL0600-020, CL0600-004.
Note: Percentages are based upon the number of subjects in the Safety Population.
Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within thirty days after discontinuation of study drug.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: All adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source: Module 5.3.5.3. Overseas Adult ISS Table 9.1.2 and ISS Table 9.3.2

海外コア試験 CL0600-020（5.3.5.1 項）及び CL0600-004 試験（5.3.5.1 項）の統合データにおいて、テデュグルチド群で頻度の高い（10%以上）治験薬と関連ありとされた有害事象は、消化管ストーマ合併症（13.8%）、悪心（12.8%）、腹部膨満（10.1%）及び腹痛（10.1%）であった（表 2.5 - 9、2.7.4.2.1.1.4.1.1 項）。投与中止に至った有害事象を発現したのはテデュグルチド群の被験者の 9.2%、プラセボ群の被験者の 6.8%であった（5.3.5.3 項 Adult ISS Table 9.1.2）。投与中止に至った有害事象の大半は 1 例に 1 件のみ発現した単発の事象であった。テデュグルチド群の 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は腹部膨満及び便秘であった（2.7.4.2.1.4.1.1.1 項）。被験者 1 例が CL0600-004 試験の無作為化前に死亡した（本概括評価 5.2.3）。

表 2.5 - 9　　CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験：テデュグルチド群全体の 2%以上に発現した治験薬と関連ありとされた有害事象（安全性解析対象集団）

				Teduglutide					
		Placebo (N=59)		0.05 mg/kg/day (N=77)		0.10 mg/kg/day (N=32)		All (N=109)	
Parameter		n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	14 (23.7)	35	27 (35.1)	69	9 (28.1)	23	36 (33.0)	92
Nausea	悪心	7 (11.9)	9	11 (14.3)	15	3 (9.4)	5	14 (12.8)	20
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	10 (13.0)	14	1 (3.1)	2	11 (10.1)	16
Abdominal pain	腹痛	7 (11.9)	8	9 (11.7)	12	2 (6.3)	2	11 (10.1)	14
Vomiting	嘔吐	1 (1.7)	1	5 (6.5)	6	2 (6.3)	4	7 (6.4)	10
Flatulence	鼓腸	4 (6.8)	4	5 (6.5)	5	0	0	5 (4.6)	5
Abdominal tenderness	腹部圧痛	1 (1.7)	1	1 (1.3)	1	2 (6.3)	2	3 (2.8)	3
Constipation	便秘	2 (3.4)	3	3 (3.9)	3	0	0	3(2.8)	3
General Disorders and Administration Site Conditions	全身障害および投与局所様態	8 (13.6)	12	14 (18.2)	26	15(46.9)	23	29(26.6)	49
Injection site haematoma	注射部位血腫	3 (5.1)	4	4 (5.2)	4	6 (18.8)	7	10 (9.2)	11
Injection site erythema	注射部位紅斑	0	0	3 (3.9)	3	5 (15.6)	5	8 (7.3)	8
Injection site pain	注射部位疼痛	0	0	1 (1.3)	4	4 (12.5)	4	5 (4.6)	8
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	4 (5.2)	5	1 (3.1)	1	5 (4.6)	6
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (5.1)	4	13 (16.9)	15	6 (18.8)	8	19 (17.4)	23
Gastrointestinal stoma complication	消化管ストーマ合併症	3 (5.1)	3	12 (15.6)	13	3 (9.4)	4	15 (13.8)	17
Investigations	臨床検査	3 (5.1)	3	6 (7.8)	6	2 (6.3)	3	8 (7.3)	9
Weight increased	体重増加	2 (3.4)	2	3 (3.9)	3	0	0	3 (2.8)	3
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	1 (1.7)	1	4 (5.2)	5	3 (9.4)	3	7 (6.4)	8
Decreased appetite	食欲減退	1 (1.7)	1	3 (3.9)	4	2 (6.3)	2	5 (4.6)	6

表 2.5 - 9　CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験：テデュグルチド群全体の 2%以上に発現した治験薬と関連ありとされた有害事象（安全性解析対象集団）

				Teduglutide					
		Placebo (N=59)		0.05 mg/kg/day (N=77)		0.10 mg/kg/day (N=32)		All (N=109)	
Parameter		**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (2.6)	2	1 (3.1)	1	3 (2.8)	3
Erythema	紅斑	0	0	2 (2.6)	2	1 (3.1)	1	3 (2.8)	3

E = Total number of events; TEAE = Treatment emergent adverse event; TESAE = Treatment emergent serious adverse event.
Studies included: CL0600-020, CL0600-004.
Note: Percentages are based upon the number of subjects in the Safety Population.
Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within thirty days after discontinuation of study drug.
Note: Related AEs include AEs that were 'possibly related', 'probably related', 'related' or with relationship missing.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence of System Organ Class and Preferred Term but can be counted multiple times for the number of events.
Note: All adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Source: Module 5.3.5.3 Adult ISS, Table 9.16.1

海外継続投与試験 CL0600-021 試験（5.3.5.2 項）及び CL0600-005 試験（5.3.5.2 項）の統合データ（153 例）で頻度の高い（10%以上）有害事象は腹痛（20.9%）、悪心（16.3%）、体重減少（16.3%）、尿路感染（14.4%）、頭痛（12.4%）、下痢（11.8%）、発熱（11.8%）、腹部膨満（11.1%）、無力症（11.8%）、鼻咽頭炎（11.8%）、嘔吐（10.5%）であった（2.7.4.2.1.1.2.1.2 項）。有害事象の最大重症度は、大半の被験者で軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.1.1.1.2 項）。

治験薬との関連有無別の有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡のデータは統合せず、試験ごとに示す。

CL0600-021 試験（5.3.5.2 項、統合されていない）では被験者の 52.3%が治験薬と関連ありとされた有害事象を発現した（5.3.5.2 項 CL0600-021 CSR, Table 12-2）。うち頻度の高い事象は腹部膨満、腹痛、鼓腸、体液貯留、注射部位紅斑、悪心及び嘔吐であった（2.7.4.2.1.1.4.1.2 項、5.3.5.2 項 CL0600-021 CSR, Table 14.3.1.9）。また、投与中止に至った有害事象は被験者の 15/88 例（17.0%）に 23 件発現した（5.3.5.2 項 CL0600-021 CSR Table 12-7、2.7.4.2.1.4.1.1.2 項）。試験期間中に被験者 3 例が死亡した（2.7.4.2.1.1.1.1.2 項、2.7.4.2.1.2.1.2 項、本概括評価 5.2.3）。

CL0600-005 試験（5.3.5.2 項、統合されていない）では治験薬と関連ありとされた有害事象が被験者の 38.5%に発現し、頻度の高い事象は腹痛、注射部位紅斑及び腸管ストーマ合併症であった（2.7.4.2.1.1.4.1.2 項、5.3.5.2 項 CL0600-005 CSR Table 12-6）。被験者 8 例（12.3%）が有害事象により投与中止に至った。試験期間中に死亡はみられなかった。

海外継続投与試験 TED-C11-001 試験（5.3.5.2 項、統合されていない）で頻度の高い（2 例以上）有害事象（グループ化 PT）は無力状態（asthenic conditions）及び下痢（diarrhea）であり、いずれも 3/14 例（21.4%）に発現した（2.7.4.2.1.1.1.1.2 項、5.3.5.2 項 TED-C11-001 CSR Table 14.3.2.10）。有害事象の大半は軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.1.1.1.2 項）。被験者の 21.4%が治験薬と関連ありとされた有害事象を発現した（2.7.4.2.1.1.4.1.2 項、5.3.5.2 項 TED-C11-001 CSR Table 12-2）。治験薬と関連ありとされた有害事象は、消化器関連有害事象（腹痛、下痢、結腸ポリープ等）並びに早期満腹及び注射部位血腫であった（2.7.4.2.1.1.1.1.2 項、5.3.5.2 項 TED-C11-001 CSR Table 14.3.1.8）。試験期間中に、中止に至った有害事象及び死亡はみられなかった（2.7.4.2.1.4.1.1.2 項、2.7.4.2.1.2.1.2 項）。

成人を対象とした国内 SHP633-306 試験（5.3.5.2 項）では、最も頻度の高い有害事象は腹部膨満、注射部位反応、発熱及び上咽頭炎（各 2 例［28.6%］、2.7.4.2.1.1.2.1.4 項）であった（表 2.5 - 10）。有害事象の大半は軽度又は中等度であった。被験者 4 例（57.1%）が治験薬と関連ありとされた有害事象を 6 件発現し、うち 2 例以上にみられた有害事象は腹部膨満（2 例［28.6%］、2.7.4.2.1.1.4.1.3 項）であった。投与中止に至った有害事象は 1 例（14.3%）に認められた。試験期間中に死亡はみられなかった（2.7.4.2.1.2.1.3 項）。

表 2.5 - 10　　SHP633-306 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		Total Teduglutide (N=7)	
		All-causality TEAEs	
System Organ Class Preferred Term		**Subjects n (%)**	**Events**
Any TEAE		**7 (100.0)**	**34**
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (28.6)	2
Anaemia	貧血	1 (14.3)	1
Polycythaemia	赤血球増加症	1 (14.3)	1
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (57.1)	6
Abdominal distension	腹部膨満	2 (28.6)	2
Abdominal pain	腹痛	1 (14.3)	1
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (14.3)	1
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (14.3)	1
Nausea	悪心	1 (14.3)	1
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (42.9)	4
Injection site reaction	注射部位反応	2 (28.6)	2
Pyrexia	発熱	2 (28.6)	2
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (14.3)	1
Cholelithiasis	胆石症	1 (14.3)	1
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (42.9)	4
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (28.6)	2
Device related infection	医療機器関連感染	1 (14.3)	1
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	1 (14.3)	1
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (42.9)	4
Gastrointestinal stoma complication	消化管ストーマ合併症	1 (14.3)	1
Muscle contusion	筋挫傷	1 (14.3)	1
Rib fracture	肋骨骨折	1 (14.3)	1
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (14.3)	1
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (14.3)	1
Hypozincaemia	低亜鉛血症	1 (14.3)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	1
Back pain	背部痛	1 (14.3)	1
Nervous system disorders	神経系障害	1 (14.3)	4
Epilepsy	てんかん	1 (14.3)	3
Headache	頭痛	1 (14.3)	1
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (14.3)	1
Menorrhagia	月経過多	1 (14.3)	1

表 2.5 - 10　　SHP633-306 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		Total Teduglutide (N=7)	
		All-causality TEAEs	
System Organ Class Preferred Term		**Subjects n (%)**	**Events**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (28.6)	2
Epistaxis	鼻出血	1 (14.3)	1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (14.3)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (28.6)	3
Dry skin	皮膚乾燥	1 (14.3)	1
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (14.3)	1
Urticaria	蕁麻疹	1 (14.3)	1
Vascular disorders	血管障害	1 (14.3)	1
Phlebitis	静脈炎	1 (14.3)	1

Note: Percentages are based on the Safety Population.
Note: Treatment-emergent AEs (TEAEs) were defined as AEs whose onset occurred, severity worsened, or intensity increased after receiving the study medication.
Note: Relationship to study treatment is based upon investigator assessment.
Note: Subjects were counted no more than once for incidence but could be counted multiple times for the number of events.
Note: System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA 21.0
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-306 CSR Table 14.3.2.2

成人を対象とした国内コア TED-C14-004 試験（ステージ 2：コア期間；5.3.5.2 項）の被験者 11 例において、最も頻度の高い有害事象は、医療機器関連感染（45.5%）、次いで腹痛（36.4%）及び発熱（36.4%）であった（表 2.5 - 11、5.3.5.2 項 TED-C14-004 CSR Table 14.3.2.2.1）。有害事象の大半は軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.1.1.1.3 項、2.7.4 項 表 2.7.4 - 23）。有害事象の大半は 1 例に 1 件発現した単発の事象であった。2 例以上に発現した治験薬と関連ありとされた有害事象を 2.7.4 項 表 2.7.4 - 36 に示す。被験者 2 例以上に発現した事象は腹痛、注射部位反応及び嘔吐（いずれも 2 例［18.2%］2 件）であった。ステージ 2 で発現した関連ありとされた有害事象の大半は軽度又は中等度であった（5.3.5.2 項 TED-C14-004 CSR, Table 14.3.2.4.1）。ステージ 2 で発現した治験薬と関連ありとされた有害事象の大半は、1 例に 1 件のみ発現した単発の事象であった。投与中止に至った有害事象は 2 例（18.2%）に 2 件発現し、いずれも治験薬と関連ありとされた（5.3.5.2 項 TED C14-004 CSR, Table 14.3.2.12.1）。本試験期間中に被験者 1 例が死亡した（本概括評価 5.2.3）。

表 2.5 - 11　TED-C14-004 試験：ステージ 2 において被験者 2 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		Teduglutide (N=11) Subjects n (%)	Events
Any TEAE		10 (90.9)	87
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	8 (72.7)	21
Abdominal pain	腹痛	4 (36.4)	4
Abdominal distension	腹部膨満	2 (18.2)	2
Vomiting	嘔吐	2 (18.2)	2
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (54.5)	17
Pyrexia	発熱	4 (36.4)	4
Device occlusion	医療機器閉塞	2 (18.2)	3
Injection site reaction	注射部位反応	2 (18.2)	2
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	5 (45.5)	15
Device related infection	医療機器関連感染	5 (45.5)	8
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	3 (27.3)	5
Dehydration	脱水	2 (18.2)	2
Nervous System Disorders	神経系障害	3 (27.3)	3
Headache	頭痛	2 (18.2)	2
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (27.3)	3
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	2 (18.2)	2

n=number of subjects experiencing the event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Percentages are based on the safety population.
Note: Treatment emergent adverse events (TEAEs) are defined as any adverse events whose onset occurs, severity worsens or intensity increases after receiving the study drug.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence, but can be counted multiple times for the number of events.
Note: System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA J 17.1.
Source: Module 5.3.5.2 TED-C14-004 CSR, Table 14.3.2.2.1

成人を対象とした国内継続投与 SHP633-307 試験（5.3.5.2 項）において、頻度の高い（2 例以上）有害事象を 5.3.5.2 項 SHP633-307 CSR Table 15 に示す。被験者の 25%以上（3 例以上）に発現した有害事象は、医療機器関連感染（5 例、45.5%）、インフルエンザ（4 例、36.4%）及び鼻咽頭炎（3 例、27.3%）（5.3.5.2 項 SHP633-307 CSR Section 12.2.2）であった。有害事象の大半は、被験者 1 例に 1 件のみ発現した単発の事象であった。有害事象の大半は軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.1.1.1.4 項）。治験責任医師（又はその指名を受けた者）により治験薬との関連ありと判断された有害事象は、被験者 1 例（9.1%）に 1 件発現した軽度、非重篤の皮下出血であった（5.3.5.2 項 SHP633-307 CSR Section 12.2.3.1）。中止に至った有害事象及び試験期間中に死亡に至った被験者は認められなかった（5.3.5.2 項 SHP633-307 CSR Table 14.3.2.1）。

成人を対象とした国内 TED-C14-004 試験（5.3.5.2 項）の長期継続投与期間（ステージ 3 及び 4）の被験者 8 例において、頻度の高い（20%以上）有害事象は医療機器関連感染（62.5%）、頭痛（62.5%）、鼻咽頭炎（62.5%）、関節痛（50.0%）、悪心（37.5%）、発熱（37.5%）、カテーテル留置部位疼痛（25.0%）、医療機器閉塞（25.0%）、脱水（25.0%）、接触性皮膚炎（25.0%）、下痢（25.0%）、インフルエンザ（25.0%）、不眠症（25.0%）、口腔咽頭痛（25.0%）、口内炎（25.0%）及び血管痛（25.0%）であった（5.3.5.2 項 TED-C14-004 CSR Table 14.3.2.2.2）。継続期間に発現した有害事象の大半は軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.1.3.1.4 項）。継続期間において治験薬と関連ありとされた有害事象が 1 件（発熱）発現した（5.3.5.2 項 TED-C14-004 CSR, Table 14.3.2.5.2）。本継続期間において、中止に至った有害事象及び死亡はみられなかった。

5.2.1.3　　重篤な有害事象（成人）

成人を対象とした海外コア試験 CL0600-020 試験（5.3.5.1 項）及び CL0600-004 試験（5.3.5.1 項）の統合データにおいて、有害事象の大半は非重篤であった（2.7.4.2.1.1.1.1 項）。重篤な有害事象の最も頻度の高い器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（22.9%）であった（2.7.4.2.1.3.1.1 項）。治験薬と関連ありとされた重篤な有害事象はテデュグルチド群では 10 例（9.2%）に 14 件発現し、事象は小腸閉塞（2 例 2 件）、胆嚢炎（1 例 2 件）並びに急性胆嚢炎、小腸狭窄、腸閉塞、短腸症候群（医師記載用語：SBS の悪化）、腹痛、痔出血、昏睡、薬物濃度増加、過眠症及びうっ血性心不全（それぞれ 1 例 1 件）であった（5.3.5.3 項 Adult ISS Table 9.1.2、2.7.4.2.1.3.1.1 項）。

成人を対象とした海外継続投与 CL0600-021 試験（5.3.5.2 項）及び CL0600-005 試験（5.3.5.2 項）の統合データにおいて、有害事象の大半は非重篤であった（2.7.4.2.1.1.1.1.2 項）。重篤な有害事象の最も頻度の高い SOC は「感染症および寄生虫症」（31.4%）であった（2.7.4.2.1.3.1.2 項）。治験薬と関連ありとされた重篤な有害事象は 10 例（6.5%）に 14 件発現した（5.3.5.3 項 Adult ISS Table 9.1.3）。

成人を対象とした海外継続投与 TED-C11-001 試験（5.3.5.2 項）において、有害事象の大半は非重篤であった（2.7.4.2.1.1.1.2 項）。重篤な有害事象の最も頻度の高い SOC は「感染症および寄生虫症」（21.4%）であった（5.3.5.2 項 TED-C11-001 CSR Table 12-5）。全ての重篤な有害事象は治験薬と関連なしとされた。特に注目すべき重篤な有害事象は 1 例に 2 件発現した（2.7.4.2.1.5 項、5.3.5.2 項 TED-C11-001 CSR Section 12.2.3.1）。特に注目すべき有害事象の概要は本概括評価 5.2.5 を、詳細は 2.7.4.2.1.5 項参照。

成人を対象とした国内コア SHP633-306 試験（5.3.5.2 項）において、被験者 3 例（42.9%）に 5 件の重篤な有害事象が発現し、有害事象の大半は非重篤であった（2.7.4.2.1.1.1.1.3 項）。重篤な有害事象の最も頻度の高い SOC は「感染症および寄生虫症」（2 例、28.6%）であった。全ての重篤な有害事象は治験薬と関連なしとされた（2.7.4.2.1.3.1.3 項）。

成人を対象とした国内コア TED-C14-004 試験（5.3.5.2 項）のステージ 2 において、有害事象の大半は非重篤であった（2.7.4.2.1.1.1.3 項）。重篤な有害事象の最も頻度の高い SOC は「感染症

および寄生虫症」（45.5%）であった（2.7.4.2.1.3.1.3 項）。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（9.1%）に 3 件（急性肝不全、腸炎、腸閉塞）発現した（2.7.4.2.1.3.1.3 項）。

成人を対象とした国内継続投与 SHP633-307 試験（5.3.5.2 項）において、有害事象の大半は非重篤であった（2.7.4.2.1.1.1.4 項）。重篤な有害事象の最も頻度の高い SOC は「感染症および寄生虫症」（36.4%）であった（5.3.5.2 項 SHP633-307 CSR Table 16）。全ての重篤な有害事象は治験薬と関連なしとされた（2.7.4.2.1.3.1.4 項）。

成人を対象とした国内 TED-C14-004 試験（5.3.5.2 項）の長期継続投与期間において、有害事象の大半は非重篤であった（2.7.4.2.1.1.1.4 項）。重篤な有害事象の最も頻度の高い SOC は「感染症および寄生虫症」（62.5%）であった（2.7.4.2.1.3.1.4 項）。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（12.5%）に 1 件（発熱）発現した（2.7.4.2.1.3.1.4 項）。

5.2.2　小児試験

5.2.2.1　曝露状況（小児）

小児を対象とした海外コア試験 TED-C13-003 試験（5.3.5.2 項）及び TED-C14-006 試験（5.3.5.2 項）の統合データにおいて、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日（38 例）及び 0.05 mg/kg/日（41 例）の曝露期間（平均値±SD）は、それぞれ 19.7±5.88 週間（範囲：12～25 週間）及び 19.5±5.95 週間（範囲：8～24 週間）であった。大半の被験者は 12～24 週間の投与を受けた（2.7.4.1.2.2.2.1 項）。

TED-C14-006 試験及び TED-C13-003 試験のそれぞれの継続投与試験である SHP633-304 試験（5.3.5.2 項）及び SHP633-303 試験（5.3.5.2 項、前向き期間のみ）の統合データにおいて、テデュグルチドの曝露期間（平均値±SD）はコア試験の投与群ごとに、NTT/TED 群（コア試験でテデュグルチドを投与されなかった被験者）で 22.3±2.42 週間（範囲：21～24 週間）、TED/TED 群（コア試験及び継続試験ともにテデュグルチドを投与された被験者）で 24.6±8.25 週間（範囲：0.4～47 週間）であった。NTT/TED 群の 2/2 例の曝露期間は 12～24 週間であり、TED/TED 群での曝露期間は、3 例（5.0%）は 12 週以下、28 例（46.7%）は 12～24 週間以下、29 例（48.3%）は 24～48 週間以下であった（2.7.4.1.2.2.2.2 項）。

乳児を対象とした海外 SHP633-301 試験（5.3.5.2 項）（中間解析）のテデュグルチド群（3 例）での曝露期間（平均値±SD）は、138.3±51.38 日（範囲：79～168 日）であり、2 例は 24 週間（168 日）以上、1 例は 4～12 週間未満（28～84 日未満）であった（2.7.4.1.2.2.2.3 項）。最終解析［5.3.5.2 項（final）］におけるテデュグルチドの曝露期間（平均値±SD）は 149.4±42.15 日（範囲：74～169 日）であり、4 例は 24 週間（168 日）以上、1 例は 4～12 週間未満（28～84 日未満）であった（2.7.4.1.2.2.2.3 項）。

小児及び乳児を対象とした国内コア試験 SHP633-302 試験（5.3.5.2 項）の小児コホート（8 例）では、テデュグルチドの曝露期間（平均値±SD）は 164.4±11.07 日（範囲：137～169 日）であった。小児コホートの大半（7/8 例）の曝露期間は 24 週間以上であった（2.7.4.1.2.2.2.4 項）。

乳児コホート（2 例）では、テデュグルチドの曝露期間（平均値±SD）は 167.5±0.71 日であり、両乳児とも 24 週間テデュグルチドを投与された。

SHP633-302 試験の継続投与試験である SHP633-305 試験（5.3.5.2 項）の小児コホートにおけるテデュグルチドの曝露期間（平均値±SD、SHP633-302 試験の曝露期間を含む）は 68.33±38.922 週（範囲：24.0～147.9 週）であった（小児コホートの 7 例中 6 例が SHP633-305 試験でテデュグルチドを投与された）。乳児コホート 2 例におけるテデュグルチドの曝露期間（平均値±SD、SHP633-302 試験の曝露期間を含む）は 42.93±7.374 週であった。各乳児被験者の曝露期間はそれぞれ、37.7 週及び 48.1 週であった（2.7.4.1.2.2.2.5 項）。

5.2.2.2　　有害事象（小児）

小児を対象とした海外コア TED-C13-003 試験（5.3.5.2 項）及び TED-C14-006 試験（5.3.5.2 項）の統合データにおいて、テデュグルチド群全体（87 例）で頻度の高い（15%以上）有害事象は嘔吐（35.6%）、発熱（33.3%）、上気道感染（29.9%）、咳嗽（21.8%）、腹痛（18.4%）、下痢（17.2%）、鼻咽頭炎（16.1%）及び医療機器関連感染（16.1%）であった（2.7.4.2.1.1.2.2.1 項、表 2.5 - 12）。有害事象の大半は軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.1.1.2.1 項）。

表 2.5 - 12　　TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験：テデュグルチド群全体の 5 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

Category		0.0125 mg/kg/day Teduglutide (N=8)		0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=38)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=41)		Total Teduglutide (N=87)		Standard of Care (N=14)	
		n(%)	E	n(%)	E	n(%)	E	n(%)	E	n(%)	E
Any TEAE		8 (100.0)	57	38 (100.0)	384	40 (97.6)	459	86 (98.9)	900	14 (100.0)	104
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	4 (50.0)	14	29 (76.3)	87	30 (73.2)	119	63 (72.4)	220	6 (42.9)	20
Vomiting	嘔吐	0	0	16 (42.1)	33	15 (36.6)	46	31 (35.6)	79	6 (42.9)	8
Abdominal Pain	腹痛	1 (12.5)	1	5 (13.2)	10	10 (24.4)	22	16 (18.4)	33	1 (7.1)	1
Diarrhoea	下痢	0	0	9 (23.7)	10	6 (14.6)	10	15 (17.2)	20	2 (14.3)	3
Nausea	悪心	1 (12.5)	3	5 (13.2)	5	5 (12.2)	11	11 (12.6)	19	1 (7.1)	1
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	0	0	3 (7.9)	8	3 (7.3)	3	6 (6.9)	11	1 (7.1)	1
Abdominal Distension	腹部膨満	1 (12.5)	2	1 (2.6)	1	3 (7.3)	4	5 (5.7)	7	0	0
Faecal Volume Increased	便量増加	1 (12.5)	1	2 (5.3)	2	2 (4.9)	2	5 (5.7)	5	0	0
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (50.0)	6	21 (55.3)	35	27 (65.9)	62	52 (59.8)	103	8 (57.1)	14
Pyrexia	発熱	1 (12.5)	1	10 (26.3)	14	18 (43.9)	25	29 (33.3)	40	6 (42.9)	10
Fatigue	疲労	0	0	1 (2.6)	1	5 (12.2)	12	6 (6.9)	13	0	0
Injection Site Bruising	注射部位内出血	0	0	3 (7.9)	4	2 (4.9)	4	5 (5.7)	8	0	0
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	7 (87.5)	13	32 (84.2)	76	35 (85.4)	86	74 (85.1)	175	11 (78.6)	29
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	2 (25.0)	3	12 (31.6)	17	12 (29.3)	14	26 (29.9)	34	6 (42.9)	7
Device Related Infection	医療機器関連感染	1 (12.5)	1	5 (13.2)	9	8 (19.5)	10	14 (16.1)	20	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (25.0)	2	5 (13.2)	5	7 (17.1)	10	14 (16.1)	17	3 (21.4)	3
Viral Infection	ウイルス感染	0	0	3 (7.9)	4	4 (9.8)	5	7 (8.0)	9	2 (14.3)	3
Gastroenteritis Viral	ウイルス性胃腸炎	1 (12.5)	1	3 (7.9)	3	2 (4.9)	2	6 (6.9)	6	1 (7.1)	1
Influenza	インフルエンザ	0	0	3 (7.9)	3	3 (7.3)	3	6 (6.9)	6	0	0

表 2.5 - 12　　TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験：テデュグルチド群全体の 5 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

Category		0.0125 mg/kg/day Teduglutide (N=8)		0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=38)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=41)		Total Teduglutide (N=87)		Standard of Care (N=14)	
		n(%)	E	n(%)	E	n(%)	E	n(%)	E	n(%)	E
Rhinitis	鼻炎	0	0	1 (2.6)	1	5 (12.2)	6	6 (6.9)	7	0	0
Ear Infection	耳感染	1 (12.5)	1	1 (2.6)	1	3 (7.3)	3	5 (5.7)	5	1 (7.1)	1
Investigations	臨床検査	4 (50.0)	4	19 (50.0)	50	13 (31.7)	53	36 (41.4)	107	4 (28.6)	8
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	8 (21.1)	8	4 (9.8)	4	12 (13.8)	12	0	0
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	1 (12.5)	1	5 (13.2)	6	4 (9.8)	5	10 (11.5)	12	2 (14.3)	2
Aspartate Aminotransferase Increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	6 (15.8)	6	1(2.4)	1	7 (8.0)	7	0	0
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	3 (37.5)	4	12 (31.6)	27	11 (26.8)	12	26 (29.9)	43	1 (7.1)	1
Dehydration	脱水	1 (12.5)	1	8 (21.1)	13	2 (4.9)	2	11 (12.6)	16	1 (7.1)	1
Nervous System Disorders	神経系障害	1 (12.5)	6	8 (21.1)	11	10 (24.4)	24	19 (21.8)	41	1 (7.1)	5
Headache	頭痛	1 (12.5)	5	5 (13.2)	6	7 (17.1)	17	13 (14.9)	28	1 (7.1)	3
Product Issues	製品の問題	2 (25.0)	3	12 (31.6)	16	8 (19.5)	10	22 (25.3)	29	1 (7.1)	1
Device Breakage	医療機器破損	1 (12.5)	1	6 (15.8)	8	3 (7.3)	4	10 (11.5)	13	0	0
Device Dislocation	医療機器位置異常	0	0	4 (10.5)	4	1 (2.4)	1	5 (5.7)	5	0	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25.0)	5	10 (26.3)	13	20 (48.8)	29	32 (36.8)	47	4 (28.6)	10
Cough	咳嗽	1 (12.5)	3	4 (10.5)	5	14 (34.1)	16	19 (21.8)	24	4 (28.6)	5
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	9 (23.7)	30	9 (22.0)	16	18 (20.7)	46	5 (35.7)	6
Rash	発疹	0	0	2 (5.3)	4	3 (7.3)	7	5 (5.7)	11	1 (7.1)	1

E=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety population in each treatment group.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: Adverse events were coded to primary system organ class and preferred term using MedDRA dictionary, Version 19.1.
Source: Overseas Pediatric ISS Table 7.1

表 2.5 - 13 に示したとおり、頻度の高い（3%以上）治験薬と関連ありとされた有害事象は腹痛（5.7%）、嘔吐（4.6%）及び注射部位内出血（3.4%）であった（2.7.4.2.1.1.4.2.1 項）。投与中止に至った有害事象はみられなかった（2.7.4.2.1.4.1.2.1 項）。

表 2.5 - 13　TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験：テデュグルチド群全体の 2 例以上に発現した治験薬と関連ありとされた有害事象（安全性解析対象集団）

		0.0125 mg/kg/day Teduglutide (N=8)		0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=38)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=41)		Total Teduglutide (N=87)	
		n(%)	E	n(%)	E	n(%)	E	n(%)	E
Any Related TEAE		2 (25.0)	7	13 (34.2)	25	12 (29.3)	56	27 (31.0)	88
Eye Disorders	眼障害	0	0	0	0	3 (7.3)	3	3 (3.4)	3
Lid Sulcus Deepened	眼瞼溝深化	0	0	0	0	2 (4.9)	2	2 (2.3)	2
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	2 (25.0)	4	6 (15.8)	12	6 (14.6)	31	14 (16.1)	47
Abdominal Pain	腹痛	0	0	2 (5.3)	6	3 (7.3)	11	5 (5.7)	17
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (2.6)	1	3 (7.3)	10	4 (4.6)	11
Abdominal Distension	腹部膨満	1 (12.5)	1	0	0	1 (2.4)	1	2 (2.3)	2
Dyschezia	排便障害	0	0	0	0	2 (4.9)	2	2 (2.3)	2
Flatulence	鼓腸	0	0	2 (5.3)	2	0	0	2 (2.3)	2
Nausea	悪心	1 (12.5)	2	0	0	1 (2.4)	3	2 (2.3)	5
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5)	2	5 (13.2)	6	5 (12.2)	9	11 (12.6)	17
Injection Site Bruising	注射部位内出血	0	0	2 (5.3)	3	1 (2.4)	3	3 (3.4)	6
Injection Site Haemorrhage	注射部位出血	0	0	0	0	2 (4.9)	3	2 (2.3)	3
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.4)	4	2 (2.3)	5
Stoma Complication	ストーマ合併症	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.4)	1	2 (2.3)	2
Nervous System Disorders	神経系障害	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.4)	1	2 (2.3)	2
Headache	頭痛	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.4)	1	2 (2.3)	2

E=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety population in each treatment group.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: Adverse events were coded to primary system organ class and preferred term using MedDRA dictionary, Version 19.1.
Source: Overseas Pediatric ISS Table 9.1

小児を対象とした海外継続投与 SHP633-304 試験（5.3.5.2 項）及び SHP633-303 試験（5.3.5.2 項、前向き期間のみ）の統合データにおいて、全 TED 群 73 例（テデュグルチド投与を受けた被験者全体）で頻度の高い（10%以上）有害事象は、嘔吐（28.8%）、上気道感染（19.2%）、発熱（16.4%）、腹痛（15.1%）、下痢（11.0%）、ウイルス感染（11.0%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11.0%）であった（2.7.4.2.1.1.2.2.2 項）。有害事象の大半は軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.1.1.2.2 項）。テデュグルチド群で頻度の高い（3%以上）治験薬と関連ありとされた有害事象は腹痛（5.6%）、嘔吐（5.6%）、悪心（3.4%）、注射部位内出血（3.4%）、注射部位腫脹（3.4%）及びストーマ合併症（3.4%）であった（2.7.4.2.1.1.4.2.2 項）。SHP633-303 試験では、中止に至った有害事象はみられなかった。SHP633-304 試験では有害事象による試験の中止が 2 例にみられ、うち 1 例（胆汁うっ滞の既往歴あり）が血中ビリルビン増加の重篤な有害事象（中等度、治験責任医師［又はその指名を受けた者］により治験薬と関連なしとされた）により治験薬の投与を中止した。他の 1 例は治験薬と関連なしとされた重度の SBS の悪化により試験を中止し、本事象によりその後死亡した（臨床プログラム全体の死亡の詳細について、本概括評価 5.2.3、2.7.4.2.1.2 項参照）。

乳児を対象とした海外 SHP633-301 試験（5.3.5.2 項）（中間解析）において、最も頻度の高い有害事象は 2 例（66.7%）に認められた嘔吐であり、その他の有害事象は全て 1 例に 1 件のみみられた単発の事象であった（2.7.4.2.1.1.2.2.3 項）。有害事象の大半は軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.1.3.2.3 項）。治験薬と関連ありとされた有害事象は 1 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）であった（2.7.4.2.1.1.4.2.3 項）。中止に至った有害事象はみられなかった（2.7.4.2.1.4.1.2.3 項）。最終解析［5.3.5.2 項（final)］において、テデュグルチド群で最も頻度の高い有害事象は 3 例（60.0%）に認められた嘔吐であり、次いで下痢、排便回数増加、発熱、上咽頭炎及び医療機器破損が各 2 例（40.0%）にみられた（2.7.4.2.1.1.2.2.3 項）。有害事象の大半は軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.1.3.2.3 項）。テデュグルチド群において治験薬と関連ありとされた有害事象は 2 例（20.0%）に 9 件発現した。うち 1 例はテデュグルチドを中止し、最終評価は Day 207 であった（叙述は 5.3.5.2 項 SHP633-301 CSR, Section 14.3.3 を参照、2.7.4.2.1.4.1.2.3 項）。もう 1 例は試験を継続し、その後継続投与試験に組み入れられた［5.3.5.2 項（final） SHP633-301 Final CSR, Section 12.2.3.1、2.7.4.2.1.1.4.2.3 項］。

小児を対象とした国内コア SHP633-302 試験（5.3.5.2 項）で発現した頻度の高い有害事象は、ウイルス性上気道感染（6 例［75.0%］6 件）、医療機器関連感染（4 例［50.0%］5 件）、発疹（4 例［50.0%］6 件）、注射部位紅斑（3 例［37.5%］12 件）及び医療機器損傷（3 例［37.5%］3 件）等であった（表 2.5 - 14、2.7.4.2.1.1.2.2.4 項）。有害事象の大半は軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.1.1.2.4 項）。

表 2.5 - 14　　SHP633-302 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT		Children[a] After Amendment 3[c] (N=6)		Total Children[a] (N=8)		Infants[b] (N=2)	
		n (%)	No of Events	n (%)	No of Events	n (%)	No of Events
Any TEAEs		**6 (100.0)**	**67**	**8 (100.0)**	**93**	**2 (100.0)**	**19**
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (66.7)	7	6 (75.0)	11	1 (50.0)	1
Abdominal distension	腹部膨満	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (16.7)	1	2 (25.0)	2	0	0
Constipation	便秘	1 (16.7)	1	2 (25.0)	2	0	0
Dental caries	齲歯	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Enterocolitis	腸炎	1 (16.7)	1	2 (25.0)	2	1 (50.0)	1
Gastritis	胃炎	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Enteritis	小腸炎	0	0	1 (12.5)	1	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	23	5 (62.5)	33	2 (100.0)	4
Injection site erythema	注射部位紅斑	2 (33.3)	9	3 (37.5)	12	0	0
Catheter site granuloma	カテーテル留置部位肉芽腫	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Injection site bruising	注射部位内出血	1 (16.7)	5	2 (25.0)	9	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Injection site rash	注射部位発疹	1 (16.7)	4	1 (12.5)	4	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Pyrexia	発熱	1 (16.7)	2	2 (25.0)	3	2 (100.0)	4
Injection site haematoma	注射部位血腫	0	0	1 (12.5)	1	0	0

表 2.5 - 14　　SHP633-302 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT		Children[a] After Amendment 3[c] (N=6)		Total Children[a] (N=8)		Infants[b] (N=2)	
		n (%)	No of Events	n (%)	No of Events	n (%)	No of Events
Injection site induration	注射部位硬結	0	0	1 (12.5)	1	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	2 (25.0)	2	0	0
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	0	0	1 (12.5)	1	0	0
Food allergy	食物アレルギー	0	0	1 (12.5)	1	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (83.3)	17	7 (87.5)	24	2 (100.0)	6
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	4 (66.7)	4	6 (75.0)	6	1 (50.0)	1
Device related infection	医療機器関連感染	3 (50.0)	3	4 (50.0)	5	1 (50.0)	2
Adenovirus infection	アデノウイルス感染	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	1 (16.7)	1	2 (25.0)	2	0	0
Influenza	インフルエンザ	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	1 (16.7)	3	2 (25.0)	5	0	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Rhinitis	鼻炎	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	0	0	1 (50.0)	1
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	1 (50.0)	2
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (33.3)	3	2 (25.0)	3	1 (50.0)	1
Frostbite	凍傷	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Gastrostomy tube site complication	胃瘻管部合併症	1 (16.7)	2	1 (12.5)	2	0	0
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	0	0	0	0	1 (50.0)	1

表 2.5 - 14　　SHP633-302 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT		Children[a] After Amendment 3[c] (N=6)		Total Children[a] (N=8)		Infants[b] (N=2)	
		n (%)	No of Events	n (%)	No of Events	n (%)	No of Events
Investigations	臨床検査	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (50.0)	3	4 (50.0)	4	0	0
Dehydration	脱水	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Hyperzincaemia	高亜鉛血症	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	0	0	1 (12.5)	1	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Headache	頭痛	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Product issues	製品の問題	3 (50.0)	3	3 (37.5)	3	0	0
Device damage	医療機器損傷	3 (50.0)	3	3 (37.5)	3	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (50.0)	3
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	0	0	1 (50.0)	3
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (83.3)	8	7 (87.5)	10	1 (50.0)	4
Rash	発疹	4 (66.7)	6	4 (50.0)	6	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (16.7)	1	2 (25.0)	2	1 (50.0)	1
Eczema	湿疹	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	0	0	0	1 (50.0)	1

表 2.5 - 14　　SHP633-302 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT		Children[a] After Amendment 3[c] (N=6)		Total Children[a] (N=8)		Infants[b] (N=2)	
		n (%)	No of Events	n (%)	No of Events	n (%)	No of Events
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	0	0	1 (12.5)	1	1 (50.0)	2

PT=preferred term; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event
a: Children aged 1 through 15 years.
b: Infants of 4 through <12 months corrected gestational age.
c: The number of children enrolled based upon the protocol amendment 3 and 4.
Note: TEAEs were defined as any adverse events whose onset occurred, severity worsens or intensity increases during or after receiving the study medication.
Note: Subjects were counted no more than once for incidence but counted multiple times for the number of events.
Note: SOCs and PTs were coded using MedDRA 20.0.
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-302 CSR Table 14.3.2.2

被験者 2 例以上に発現した治験薬と関連ありとされた有害事象は、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（表 2.5 - 15、2.7.4.2.1.1.4.2.4 項）。投与中止に至った有害事象は 1 例に 1 件発現した（アナフィラキシー反応）（2.7.4.2.1.4.1.2.4 項）。試験期間中に死亡はみられなかった。

表 2.5 - 15　SHP633-302 試験：治験薬と関連ありとされた有害事象一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT		Children[a] After Amendment 3[c] (N=6)		Total Children[a] (N=8)		Infants[b] (N=2)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Any TEAEs Related to Treatment		**4 (66.7)**	**17**	**6 (75.0)**	**20**	**0**	**0**
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (16.7)	2	3 (37.5)	4	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (16.7)	1	2 (25.0)	2	0	0
Constipation	便秘	0	0	1 (12.5)	1	0	0
Gastritis	胃炎	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	14	4 (50.0)	15	0	0
Injection site erythema	注射部位紅斑	2 (33.3)	8	3 (37.5)	9	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Injection site rash	注射部位発疹	1 (16.7)	4	1 (12.5)	4	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
rash	発疹	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0

SOC=System Organ Class; PT=preferred term
a: Children aged 1 through 15 years.
b: Infants of 4 through <12 months corrected gestational age.
c: The number of children enrolled based upon the protocol amendment 3 and 4.
Note: Relationship to study treatment was based upon investigator assessment.
Note: Subjects were counted multiple times if they had multiple AEs with different relationship.
Note: SOCs and PTs were coded using MedDRA 20.0.
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-302 CSR Table 14.3.2.5a

国内の小児を対象とした実施中の継続投与 SHP633-305 試験（データカットオフ時点）において、小児コホートで頻度の高い有害事象はウイルス性上気道感染（4 例［57.1%］21 件）、医療機器破損（3 例［42.9%］5 件）及び発熱（3 例［42.9%］3 件）であった（2.7.4.2.1.1.2.2.5 項）。乳児コホートでは、両乳児に発現した有害事象はなかった（2.7.4.2.1.1.2.2.5 項）。治験薬と関連ありとされた有害事象は、小児コホートのみで報告され、2 例（28.6%）に 2 件発現した。小児コホートではすべての有害事象は軽度又は中等度であり、死亡、中止に至った有害事象又は特に注目すべき有害事象はみられなかった。乳児コホートでは有害事象の大半は軽度又は中等度であり、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。小児及び乳児いずれのコホートでも、医療機器関連の事象は全て、PS に使用した中心静脈カテーテルに関連したものであり、テデュグルチドの調製又は投与に使用する機器に関連したものではなかった（2.7.4.2.1.1.2.2.5 項）。

5.2.2.3　　重篤な有害事象（小児）

小児を対象とした海外コア TED-C13-003 試験（5.3.5.2 項）及び TED-C14-006 試験（5.3.5.2 項）の統合データにおいて、有害事象の大半は非重篤であった（2.7.4.2.1.1.1.2.1 項）。重篤な有害事象の最も頻度の高い SOC は「感染症および寄生虫症」（37.9%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（19.5%）であった（2.7.4.2.1.3.2.1 項）。治験薬と関連ありとされた重篤な有害事象は 2 例に認められ、その内訳は、硬便及び胃腸管閉塞を発現した 1 例とイレウスを発現した 1 例であった（2.7.4.2.1.3.2.1 項）。

小児を対象とした海外継続投与 SHP633-304 試験（5.3.5.2 項）及び SHP633-303 試験（5.3.5.2 項、前向き期間のみ）の統合データにおいて、有害事象の大半は非重篤であった（2.7.4.2.1.1.1.2.2 項）。重篤な有害事象の最も頻度の高い SOC は「感染症および寄生虫症」（24.7%）であった（2.7.4.2.1.3.2.2 項）。治験薬と関連ありとされた重篤な有害事象は TED/TED 群で発現した 1 件（代謝性アシドーシス）であった（2.7.4.2.1.3.2.2 項）。

小児を対象とした海外 SHP633-301 試験（5.3.5.2 項）（中間解析）において、有害事象の大半は非重篤であった（2.7.4.2.1.1.1.2.3 項）。テデュグルチド群で 2 件の重篤な有害事象が発現し、その内訳は、発熱及び医療機器機能不良（テデュグルチドの調製や投与に使用する機器ではなく、PS の投与に使用された中心静脈カテーテルに関連する。最終解析時に本事象は医療機器リークに変更）であった。（2.7.4.2.1.3.2.3 項）。全ての重篤な有害事象は治験薬と関連なしとされた（2.7.4.2.1.3.2.3 項）。最終解析［5.3.5.2 項（final）］において、有害事象の大半は非重篤であった。発現した重篤な有害事象はテデュグルチド群において 4 例（80.0%）に 5 件、標準治療群では 3 例（60.0%）に 6 件であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしとされた（2.7.4.2.1.1.1.2.3 項）。

小児を対象とした国内コア SHP633-302 試験（5.3.5.2 項）において、有害事象の大半は非重篤であった（2.7.4.2.1.1.1.2.4 項）。重篤な有害事象の最も頻度の高い SOC は、小児コホートで「感染症および寄生虫症」5 例（62.5%）であり、乳児コホートでは「一般・全身障害および投与部位の状態」並びに「感染症および寄生虫症」（いずれも 2 例全例）であった（2.7.4.2.1.3.2.4 項）。小児コホートで治験薬と関連ありとされた重篤な有害事象は 1 例に発現した腹痛のみであった（2.7.4.2.1.3.2.4 項）。乳児コホートで発現した重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしとされた。

国内の小児を対象とした実施中の継続投与 SHP633-305 試験（5.3.5.2 項）において、データカットオフ時点で、有害事象の大半は非重篤であった（2.7.4.2.1.1.1.2.5 項）。小児コホートでは 6 例（85.7%）に 18 件の重篤な有害事象が発現し、うち 2 例以上に発現した事象は医療機器破損（3 例［42.9%］5 件）及び医療機器関連感染（2 例［28.6%］3 件）であった。全ての重篤な有害事象は治験薬と関連なしとされた。乳児コホートでは、1 例が重篤な有害事象（急性膵炎）を発

現し、投与が中断された（5.3.5.2 項 SHP633-305 CSR Section 12.3.1.3）。その他に乳児コホートで発現した重篤な有害事象はアデノウイルス性胃腸炎、痙攣発作及び上気道感染であり、各 1 例に発現した。全ての重篤な有害事象は治験薬と関連なしとされた。医療機器関連の重篤な有害事象は全て、PS に使用した中心静脈カテーテルに関連したものであり、テデュグルチドの調製又は投与に使用する機器に関連したものではなかった（2.7.4.2.1.3.2.5 項）。

5.2.3　死亡

2020 年 10 月申請時のデータでは、臨床開発プログラム全体の各試験のデータカットオフ時点で被験者 6 例が死亡した。

- CL0600-004 試験では、5[redacted] 歳の白人女性が無作為化及び治験薬投与開始以前に死亡した。
- CL0600-021 試験では、6[redacted] 歳の白人男性がテデュグルチド投与開始後約 7 ヵ月に非小細胞肺癌により死亡した。
- 同 CL0600-021 試験において、ホジキン病歴のある 4[redacted] 歳男性がテデュグルチド投与開始後約 11 ヵ月に腸癌の全身性増悪（起源が不明の転移性腺癌）により死亡した。
- 同 CL0600-021 試験において、6[redacted] 歳男性がテデュグルチド投与開始後約 28 ヵ月に敗血症により死亡した。
- TED-C14-004 試験では、3[redacted] 歳日本人男性がテデュグルチド投与開始後約 2 ヵ月に急性肝不全及び急性腎不全により死亡した。
- SHP633-304 試験では、1[redacted] 歳白人男性がテデュグルチド投与開始後約 11 ヵ月に SBS の悪化により死亡した。

詳細については、2.7.4.2.1.2 項参照。

5.2.4　器官別大分類

テデュグルチドの臨床開発プログラム全体で最も頻度の高い有害事象の SOC は「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」であった（2.7.4.2.1.6 項）。これらの SOC に属する有害事象について、臨床開発プログラムの全試験で検討したところ、新たな傾向や予測できない徴候は認められず、海外及び国内試験でおおむね同様の傾向が認められ、これらの有害事象の特徴は基礎疾患と一致していた。

5.2.5　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は多くの試験で収集され、臨床開発プログラムの進行により改定されたため、試験間で同一ではなかった。最新の試験を含む多くの試験において、特に注目すべき有害事象は以下の事象と定義した。

- 既存の結腸ポリープの成長

- 胆道系を含む消化器における良性の上皮腫瘍
- 腫瘍の成長（消化器又は肝胆道系に限定されない良性及び／又は悪性腫瘍）

国内臨床試験においては、成人及び小児のいずれの患者においても、特に注目すべき有害事象は認められなかった。臨床開発プログラム全体にわたる特に注目すべき有害事象の考察については、2.7.4.2.1.5 項参照。

5.2.6　その他の安全性評価

5.2.6.1　臨床検査値、バイタルサイン、心電図、抗体及び体重／BMI

テデュグルチドの開発プログラムを通して、臨床試験で成人 SBS 患者に対しテデュグルチドを投与したときの臨床検査評価、バイタルサイン、心電図、抗体検査（本概括評価 3.3）及び体重／BMI を全体及び部分集団ごとに評価した。臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び体重／BMI に臨床的に意味のある変化は認められなかった。抗テデュグルチド抗体の評価の結果では、抗テデュグルチド抗体の陽性は過敏症の有害事象と関連しておらず、全ての注射部位反応は軽度、非重篤であり、投与中止に至ったものはなかった。部分集団解析を年齢別（小児 SBS 患者）及び人種別（日本人 SBS 患者）に行った。これらの部分集団では、テデュグルチド開発プログラム全体の集団との間に、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、抗体及び体重／BMI に関して差はみられず、同様の結果であった。

5.2.6.2　特別な集団及び状況

海外試験の安全性データを、内因性要因、外因性要因、薬物相互作用、妊娠中及び授乳中の投与、過量投与、薬物乱用及び誤用、離脱症状及び反跳現象、自動車運転／機械操作能力への影響等の特別な集団及び状況において評価した（2.7.4.5 項）。結果の要約を以下に示す。添付文書（案）については 1.8 項参照。これらの特別な集団では、テデュグルチド開発プログラム全体の集団との間に、有害事象又は重篤な有害事象の頻度、重症度、又は治験薬との関連性に関して差はみられず、同様の結果であった。

成人での性別による部分集団解析について、有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現頻度は、男性より女性でやや高かった（2.7.4.5.1.1 項）。

海外小児（乳児を含む）SBS 患者集団におけるテデュグルチドの安全性プロファイルは、成人 SBS 患者を対象としたこれまでの経験と同様であり、この集団において新たな安全性上のリスクや徴候は特定されていない（2.7.4.5.1.2.1 項）。添付文書の「使用上の注意」の項には、テデュグルチド 5 mg 製剤は体重 10 kg を超える患者への使用に限定されていることを記載する。さらに、5 mg 製剤を投与できない患者にも投与できるように、1.25 mg 製剤が市販されるまでは体重 10 kg 未満の小児を対象とした臨床試験が実施される。また、海外成人安全性データの部分集団

解析の結果、65 歳未満と 65 歳以上で臨床的に意味のある安全性の差は認められなかった（2.7.4.5.1.2.2 項）。

成人での人種による部分集団解析の結果、黒人又はその他の人種の被験者数が限られていることから、これらの部分集団解析からテデュグルチドの有害事象プロファイルが人種に影響されるかどうかについて結論を出すことはできなかった（2.7.4.5.1.3 項）。

肝機能障害については、海外で実施された薬物動態試験の解析から、Child Pugh 分類 B の被験者を対象とした試験に基づくと、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は必要ない。重度の肝機能障害を有する被験者を対象とした試験は実施されていない（2.7.4.5.1.4 項）。腎機能障害に関しては、海外で実施された薬物動態試験により、中等度及び重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50 mL/分未満）又は末期腎不全の患者では、用量を 50%減量することが推奨される。軽度の腎機能障害では用量調節は必要ない（2.7.4.5.1.5 項）。

結腸の連続性、クローン病の既往歴及びストーマの有無による部分集団解析の結果、全体としてこれらの内因性要因は、有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現頻度に大きく影響した。しかしながら、全体として臨床的に意味のある傾向は認められなかった（2.7.4.5.1.6 項、2.7.4.5.1.7 項、2.7.4.5.1.8 項）。

妊婦又は授乳婦への投与に関するデータは限られていることから、妊婦又は妊娠中の胎児へのリスクを否定することはできず、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。ヒト乳汁中にテデュグルチドが移行するかどうかは不明であるため、新生児／乳児へのリスクを除外することはできず、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。テデュグルチドがヒトの受胎能に及ぼす影響に関するデータは限られている（2.7.4.5.4 項）。

過量投与の経験は極めて限られている。小児を対象とした海外コア試験 TED-C14-006 試験（5.3.5.2 項）の 1 例では、ベースライン来院時に約 6 倍の過量投与が認められた（2.7.4.5.5 項）。過量投与に関連した有害事象はなく、テデュグルチドの投与は継続された（2.7.4.5.5 項）。

離脱症状及び反跳現象については、海外小児継続投与試験（SHP633-304 試験及び SHP633-303 試験の前向き期間）において、小児 SBS 患者での長期投与の必要性を検討するためにテデュグルチドの投与を中断した。臨床的増悪又は疾患関連症状を除き、離脱症状及び反跳現象に関連する有害事象はみられなかった（2.7.4.5.7 項）。

全体として、日本人小児（乳児を含む）及び成人 SBS 患者におけるテデュグルチドの安全性プロファイルは、海外の小児及び成人 SBS 患者を対象とした試験のこれまでの経験と一致していた。日本人集団において、新たな安全性上の問題は認められなかった。

5.3　参考的な安全性所見

テデュグルチド製造販売後における SBS 患者を対象とした前向き、非介入レジストリ試験（TED-R13-002 試験［5.3.6.2 項］）が海外で実施中である。本試験において治験依頼者から本剤の提供は行わなかった。本レジストリ試験の最新結果（2.7.4.6.3 項）は、本概括評価に示した海外及び国内試験の結果及び海外添付文書の内容と同様であり、支持する結果であった。

クローン病患者を対象としてテデュグルチドを投与した臨床試験の安全性の結果（第 2 相試験である CL0600-008 試験［5.3.5.4 項］及び非盲検 12 週間継続投与試験である CL0600-009 試験［5.3.5.4 項］）は、本概括評価に記載した国内外の臨床試験結果と同様であり、支持する結果であった。これら 2 試験の安全性の結果は各試験の CSR 参照。

臨床薬理試験の安全性の結果（CL0600-006 試験［5.3.1.1 項］、CL0600-015 試験［5.3.1.2 項］、1621/13 試験［5.3.3.1 項］、C09-001 試験［5.3.4.1 項］、CL0600-017 試験［5.3.3.3 項］、CL0600-018 試験［5.3.3.3 項］、CL0600-022 試験［5.3.3.1 項］、C10-003 試験［5.3.4.1 項］、ALX-0600-92001 試験［5.3.4.2 項］及び TED-C10-004 試験［5.3.4.1 項］）は、本概括評価に記載した国内外の臨床試験結果と同様であり、支持する結果であった。これらの試験の安全性の結果は各試験の CSR 参照。

5.4　製造販売後使用経験における安全性

製造販売後のテデュグルチドの安全性データは、本概括評価に記載した国内外の臨床試験結果及び海外添付文書と同様の結果であった（2.7.4.6.1 項参照）。

世界で定期的安全性最新報告が毎年実施されており、最新の報告である 2019 年 8 月 31 日から 2020 年 8 月 30 日までの期間の安全性及び有効性情報が評価され、主な結果は以下のとおりであった。報告時の市販データに基づくと、テデュグルチドの累積曝露は 8949 人年と推定された。全体として、テデュグルチドは SBS 患者の治療において臨床的に意味のある有益性を示すことが示され、本剤の長期投与により効果の持続がもたらされる。テデュグルチド 0.05 mg/kg/日を皮下投与した際の特定されたリスク及び潜在的リスクは同定されているものの、1 歳以上の SBS 患者に対し良好なベネフィット・リスクプロファイルを有しており、他の代替医薬品が存在しない患者に重要な長期治療の選択肢を提供することができる。現在、SBS 及び腸管不全患者の治療では、標準治療として PS が選択されるが、PS には重大なリスクが明らかにされており、代替治療は極めて限られている。テデュグルチドの確立された好ましいベネフィット・リスクプロファイルに対し、2020 年の定期的安全性最新報告の期間中に懸念は確認されず、本期間中に確認された世界的なベネフィット・リスクプロファイルは、テデュグルチドのこれまでに累積した使用経験と一致している。

5.5　安全性の結論

臨床試験全体を通して、有害事象を報告した被験者の割合が最も高かった SOC は、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。これらの SOC に属する有害事象について検討したところ、新たな傾向や予測できない傾向は認められず、国内外の試験間でおおむね同様の傾向であった。有害事象の大半は軽度又は中等度であった。最も頻度の高い、治験薬と関連ありとされた有害事象は、腹痛、腹部膨満、悪心、嘔吐等の消化器関連の有害事象及び注射部位紅斑、内出血、腫脹等の注射部位の有害事象であった。有害事象の大半は非重篤であった。

臨床試験を通じて、重篤な有害事象を報告した被験者の割合が最も高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」であった。重篤な有害事象の多くは 1 例のみに発現した単一の事象であった。治験薬と関連ありとされた重篤な有害事象の SOC は多様であり、PS の投与に使用した中心静脈カテーテルに関連した医療機器関連感染事象を除いて、傾向はみられなかった。PS 投与機器による感染は、SBS 患者が経験する重篤で高頻度にみられる合併症である。

医療機器関連の感染事象又は「製品の問題」は全て、PS に使用した中心静脈カテーテルに関連したものであり、テデュグルチドの調製又は投与に使用する機器に関連したものではなかった。

臨床試験を通じて、特に注目すべき有害事象を追跡し、報告した。いずれの国内試験においても、成人及び小児被験者ともに、いずれの特に注目すべき有害事象（結腸ポリープ、腫瘍の成長、良性腫瘍及び悪性腫瘍）も認められていない。

臨床試験を通じて、曝露期間が増加しても有害事象の発現頻度は増加しないことから、テデュグルチドの長期的な忍容性が良好であることが示唆された。

臨床開発プログラム全体では、被験者 6 例が死亡し、そのうち 1 例の死亡は試験の無作為化前であった。試験期間中に死亡した 5 例の死因は、非小細胞肺癌、腸癌の全身性増悪（起源が不明の転移性腺癌）、敗血症、急性肝不全及び急性腎不全、SBS の悪化であった。

試験を通して、臨床検査値、バイタルサイン、体重／BMI、又は心電図に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

複数の試験を通じて、抗テデュグルチド抗体を検討したところ、抗テデュグルチド抗体の陽性は過敏症の有害事象と関連しておらず、全ての注射部位反応は軽度、非重篤であり、投与中止に至ったものはなかった。

安全性について、年齢別（小児 SBS 患者）及び人種別（日本人 SBS 患者）に検討した。これらの部分集団では、テデュグルチド開発プログラム全体集団との間に、有害事象又は重篤な有害事象の頻度、重症度、又は治験薬との関連性に関して差はみられず、同様の結果であった。

海外での市販後の安全性評価（実施中のレジストリ試験を含む）及びクローン病におけるテデュグルチドの安全性評価、臨床薬理試験の安全性の結果は、本申請で提示した海外及び国内試験の結果と同様であった。

国内臨床試験の安全性評価において、海外臨床試験と国内臨床試験との間に新たな傾向や予測できない懸念は認められなかったこと（2.7.4 項）から、日本人小児（乳児を含む）及び成人 SBS 患者におけるテデュグルチドの安全性プロファイルは、海外小児及び成人 SBS 患者を対象とした試験の結果と同様であることが示された。日本人集団において、新たな安全性上の問題は認められなかった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　　疾患の背景

SBS は日常生活及び社会生活に支障を来たし、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 PS 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。

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、前述の本概括評価 1.3.2 で示したように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。

腸は優れた順応性を持つ。腸管不全の患者の中には、経口又は経腸摂取量を増やすことで代謝的に適応し、水分、電解質、微量元素、ビタミン、栄養素の吸収不良を補うことが可能となり（Messing et al, 1999、Jeppesen and Mortensen, 2000）、経腸の自律性を獲得、つまり、PS から完全に離脱する者もみられる。この順応反応は GLP-2 によって制御されており、通常 1 年から 2 年以内にみられ、2 年以降の更なる順応は期待できない（Brubaker, 2018）。中には順応できず、慢性腸管不全へ進行する患者もみられる（Kelly et al, 2014、Sondheimer et al, 1998［Duggan and Jaksic, 2017 で引用］）。この適応期間に経腸の自律性を獲得できない患者が PS から離脱する可能性は低い（Fleming et al, 1980、O'Keefe et al, 2006、Buchman et al, 2003）。

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、QOL を大幅に低下させる（Winkler and Smith, 2014、Huisman-de Waal et al, 2007）。PS を使用した治療レジメンは多大な労力を要し、かつ複雑であり、訪問看護師、栄養士、薬剤師、医師などの介護者の完全なチームが必要である（Mayer and Kerner, 2017）。患者と介護者の QOL の低下には、活動の制限と社会的機能の制限が含まれる（Jeppesen et al, 1999、Persoon et al, 2005）。必要不可欠な救命用品がかさばり、要冷蔵であるため移動がままならない。（Winkler and Smith, 2014）。PS 実施のための体外式カテーテルは、中心静脈への汚染リスクも含む様々な理由で、入浴、水泳、スポーツへの参加などの活動を制限する（Kelly et al, 2014）。PS 施行中は、患者は輸液カテーテルにつながれており、静脈内カテーテルは絡まったり、ねじれたりする（Winkler and Smith, 2014）。一般に小児はより活動的であり、特に遊んでいる最中には、これらのカテーテルを保護することに無頓着なので、これらの活動の制限は小児により大きな影響を与える。

さらに、成人患者及び介護者は、複雑な技術を習得し投与を管理する必要があるが、これには時間がかかり、煩わしいものであり、社会との関わり方の変化や孤立などのライフスタイルの大幅な調整が必要である（Kelly et al, 2014）。中心静脈へのアクセスと抜去には時間がかかり、施行中の待ち時間も長時間必要であり、また全ての手順に細心の注意が必要である（Kelly et al, 2014）。患者とその介護者の両者にとって、特に成長期の子供にとって最も有害な影響は、注入ポンプの警告音が頻回に鳴り、睡眠が分断されることである。夜間の PS 注入は睡眠障害と関連しており、その結果として夜間多尿と身体的疲労をもたらす（Winkler and Smith, 2014、Kelly et al, 2014、Persoon et al, 2005）。

最近の SBS の治療の進歩により、SBS 患者の生存率は劇的に改善した（Duggan and Jaksic, 2017、Cohran et al, 2017）。しかしながら、腸管不全関連肝疾患（IFALD）、カテーテル関連血流感染、中心静脈ライン関連静脈血栓症、中心静脈アクセスの劣化、患者とその介護者の QOL への影響といった SBS の全患者に現実的なリスクは残っている。

PS 依存状態から経腸の自律性を獲得することは、依然として小児 SBS 患者にとって重要な目標であり、アンメットメディカルニーズである（Belza et al, 2017、Khan et al, 2015、Squires et al, 2012）。

6.1.2　現行の治療

テデュグルチドは PS を必要とする SBS を適応症として 30 ヵ国以上で承認されている。

国内で成人及び小児 SBS 患者の腸管順応を促進する薬物治療は承認されていない。患者に腸管順応がみられるまでは、PS による管理を実施し、経口／経腸栄養へ段階的に移行させる。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的対策（小腸移植又は小腸延長術）が一般的である（河野　et al., 2019）。

SBS の治療戦略としては、非吸収栄養素で残存している腸の L 細胞を刺激し、それらが腸管順応反応を刺激する GLP-2 や他のホルモンを産生することを期待することである（Brubaker,

2018)。L 細胞は、遠位回腸及び近位結腸の内腔に未吸収の脂肪酸、ペプチド及び胆汁酸が存在すると反応するため、患者が腸の吸収可能量を超える食物を摂取することで、GLP-2 は腸管吸収表面積の増加と腸管順応を引き起こす（DiBaise et al, 2004、Liu et al, 1996、Vanderhoof et al, 1992)。しかし、この治療戦略は下痢を発症することが多く、下痢を管理することは難しい場合があり、QOL に大きな影響を与える（Fordtran et al, 1968)。EN 過多になると、重度の浸透圧性下痢及び脱水、腸炎、D-乳酸アシドーシスにつながる可能性があるため、EN 摂取の漸増は細心の注意を要する手順である。

この目的のため、PS 離脱を目指す成人患者では、持続的に過食することが求められる。幼い小児は、様々な理由により食事のコンプライアンスが制限される可能性があるため、栄養チューブを使用して特殊組成栄養剤を与えることがよくある。多くの場合、特殊組成栄養剤の 1 日の投与法としては日中にボーラス投与して夜間に持続投与する。連続して一晩中栄養を与えることは、残存する L 細胞への刺激を最大化するだけでなく、限られた残存腸が栄養素と水分を吸収する機会を最大化する（Joly et al, 2009、Olieman et al, 2010)。このような定期的経管栄養を受けている小児は、食欲が低下しており、経口摂取に対して関心が低いことがよくある。これは、経口摂取に伴う悪心、嘔吐、鼓腸、下痢などの吸収不良に関連する胃腸症状によって悪化する可能性があり、経口摂取に対する嫌悪感につながる可能性がある（Joly et al, 2009、Olieman et al, 2010)。

遠位小腸の切除は、消化管通過、胆汁酸合成、胃酸産生、食欲、上皮バリア機能、内臓血流、胆嚢運動性、及び腸上皮成長及びアポトーシスを調節するいくつかのホルモンフィードバックループを阻害する。これらの多くは GLP-2 を介した反応である。回腸遠位部と近位結腸が除去されると L 細胞が除去され、フィードバックループが阻害される。これらのプロセスを標的とする薬物により、失われたシグナルの一部の再構築が期待される。例えば、胃酸過多を最小限に抑えるためのプロトンポンプ阻害薬及び抗蠕動剤による「回腸ブレーキ（ileal brake)」（回腸内の腸管栄養の存在下での胃排出の緩徐化）の再構築である（Drucker and Yusta, 2014)。

また、成人では、腸上皮の増殖を促進するために、成長ホルモンと経腸グルタミンが併用されることがある。しかし、有効性データは限られており、SBS の治療における成長ホルモンのベネフィット・リスク比には疑問の余地がある（Mayer and Kerner, 2017)。

要約すると、患者ケアの改善にも関わらず、IFALD、カテーテル関連血流感染、中心静脈ライン関連静脈血栓症、中心静脈アクセスの劣化、患者及びその介護者の QOL への深刻な影響などの現実的なリスクが依然として残存している（Gosselin and Duggan, 2014、Dreesen et al, 2013、Duggan and Jaksic, 2017、Bines, 2009)。現在の SBS 患者の治療目標は、PS の最小化、EN の最大化、腸管順応プロセス及び患者及び介護者の QOL の最適化であり、最終的には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)。

6.2　ベネフィット

本項では、国内での SBS 患者の治療におけるテデュグルチドのベネフィット・リスク評価に不可欠な、今回の臨床データパッケージに含まれる試験で観察された主要なベネフィットを示す。テデュグルチドの定量的な有効性については 2.7.3 項参照。全体的なベネフィット・リスク評価については、本概括評価 6.4 参照。

全体として、これらの試験における有効性の評価項目は、SBS 患者にとって最も重要である PS 量、PS カロリー量及び PS 施行時間の変化に焦点を当てた。国内試験における評価項目は、主要な海外試験で用いられた主要評価項目と同様としたため、適切に比較することが可能である。最終的には、以下の項で述べるように、海外及び国内試験で評価されたデータから、テデュグルチド投与を受けた成人及び小児の SBS 患者において、初期投与及び継続投与時に臨床的意義のある効果が認められ、長期投与の忍容性は良好であることが示されている。この結果は再現性があり、SBS 患者の幅広い集団に一般化できる。長期継続投与試験の結果から、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日を 30 ヵ月まで投与した場合の有益な効果の再現性及び持続性が示されている。

成人及び小児 SBS 患者へのテデュグルチド投与による全体的なベネフィットを以下に列挙する。これらを裏付ける有効性の結果は本概括評価 4.2 及び 4.3 に示した。

- PS 量の減少
- PS カロリー量の減少
- 週間 PS 施行日数の減少
- 1 日あたりの PS 施行時間の減少
- 経腸栄養の増加
- 経腸の自律性の獲得

テデュグルチド 0.05 mg/kg の 1 日 1 回皮下投与により、臨床的に意義のある PS 量の減少をもたらすことが海外及び国内試験で示された。国内 SHP633-306 試験の Week 24 時点における PS 量の変化率（平均値）−25.6%は、海外 CL0600-020 試験のテデュグルチド群における変化率の 95%信頼区間上限（−25.45%）と同様であった。SHP633-306 試験のレスポンダーの割合（57.1%）は、CL0600-020 試験のテデュグルチド群のレスポンダーの割合（62.8%）と大きな違いはなく、プラセボ群（30.2%）より高かった。また、テデュグルチド投与を受けた日本人小児 SBS 患者では、PS 量及び PS カロリー量の臨床的に意義のある減少が示された。日本人小児を対象とした SHP633-302 試験では、被験者日誌データに基づく PS 量の 20%以上の減少が小児被験者の 66.7%及び乳児被験者の 50.0%に認められた。

PS 依存度が低下することにより、本概括評価 6.1.1 で述べた PS 施行に伴うリスクの減少につながる可能性があり、それには中心静脈カテーテル関連の血流感染、デバイス（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減らす可能性も含まれる。さらに、移動の自由、睡眠分断の減少、運動性の向上のような患者及び介護者の QOL の向上をもたらす可能性がある。

要約すると、テデュグルチドによる治療のベネフィットは、腸管吸収の臨床的に意義のある改善、それに紐づく長期治療によって持続可能な PS 依存度の低下、経口又は経腸栄養への耐容性の増加、並びに長期 PS 施行に関連する深刻な合併症及び後遺症の回避の可能性である。さらに、国内試験におけるテデュグルチド投与の結果は海外試験と同様の有効性を示しており、海外と同様のベネフィットが得られると考えられる。

ベネフィットの検討に関して考えられる限界について述べる。多くの臨床試験ではテデュグルチド投与への非盲検割付けを実施したが、有益性の期待によるバイアスの可能性がある。治験責任医師（又はその指名を受けた者）は、全ての被験者に対して栄養管理アルゴリズムに従うように指示されたが、既知の海外データに基づいて、テデュグルチドを投与された被験者の PS 量の減少及び経腸栄養の増加への耐容性を過大評価した可能性がある。しかし、経腸栄養の耐容性の増加、体重の維持又は増加、水分補給の維持、血漿中シトルリン濃度の上昇、下痢回数の維持又は減少等は、PS 依存度の低下が治験責任医師（又はその指名を受けた者）のバイアスではなく、腸機能の改善を示すベネフィットによるバランスがとれていたことを表している。投与群間と用量群間には、有効性データの臨床的評価に十分な対象患者集団の類似性があった（本概括評価 4.1 参照）。

6.3　リスク

本項では日本人の成人及び小児 SBS 患者のテデュグルチド治療におけるベネフィット・リスク評価に不可欠である臨床試験で観察されたリスクの簡潔な分析を示す。

全体として、全ての試験において、テデュグルチド長期投与時の潜在的リスク及びテデュグルチドの作用機序による潜在的リスク等、SBS 患者に関連する側面を評価した。以下の項で述べるように、海外及び国内試験で評価されたデータから、長期投与時の忍容性は良好であり、テデュグルチドによる治療のリスクは特定され、管理されていることが示された。

テデュグルチドは 30 ヵ国以上で製造販売承認を取得しており、初回の承認は 2012 年である。したがって、安全性プロファイルは海外市販後において十分確立されており、また特定されたリスク及び潜在的リスクは様々な地域で実施されているリスク管理計画に含まれている。

本申請において提示された安全性データは、いずれも試験別の評価に加え、年齢（小児 SBS 患者）及び人種（日本人 SBS 患者）に基づく部分集団ごとに評価した。これら部分集団内において、有害事象の大半は軽度から中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。国内試験では、特に注目すべき有害事象はみられず、中止に至った有害事象が成人で 3 件及び小児で 1 件みられた。これらの部分集団で有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度、重症度又は治験薬との因果関係に異なる傾向は認められず、SBS 患者におけるテデュグルチドの全体的な安全評価と同様であると考えられた。日本人集団において、新たな安全性上の問題は認められなかった。

要約すると、日本人被験者での臨床試験結果は、既知のテデュグルチドの安全性プロファイルと同様であり、日本人成人及び小児 SBS 患者での臨床開発プログラムにおいて新たなリスク又は潜在的なリスクは観察、検証されていない。リスク管理計画案は 1.11 項参照。

安全性データの評価の限界となり得る点としては、国内試験が非盲検試験であり、被験者数が比較的少数であったことである。これらの限界はあるものの、日本人集団におけるテデュグルチドの安全性は、テデュグルチドの既知の安全性プロファイルと同様であり、海外試験及び市販後の経験から、テデュグルチドの安全性は十分に確立されていることが示唆された。

6.4　ベネフィット・リスク評価

本項では、日本人の成人及び小児 SBS 患者におけるテデュグルチド治療の全体的なベネフィット・リスク評価を示す。ベネフィットとリスクの比較の根拠、エビデンスの解釈に影響を与える不確実性（限界）について説明し、日本人の成人及び小児 SBS 患者におけるテデュグルチド治療のベネフィット・リスクの概要を示し、結論を示す。

ベネフィットとリスクの比較の根拠

主なベネフィットとリスクを比較検討するための主な根拠を以下に示す。

- 日本人 SBS 患者におけるテデュグルチドによるベネフィットはアンメットメディカルニーズに関連しなければならない。
- ベネフィットは現行の治療を超えて、患者ケアを改善しなければならない。
- 国内 SBS 患者に対するテデュグルチド投与の既知又は予期されるリスクは、テデュグルチドの臨床開発プログラムで標準治療又はプラセボを投与された被験者に認められたリスクと同等以下であること、又は、日本人医師及び日本人患者及びその介護者が受け入れ可能でなければならない。
- 国内試験で観察された安全性プロファイルは既知の安全性プロファイルと同様でなければならない。
- リスクを受け入れ可能か否かの判断は、テデュグルチド治療がない場合の疾患の重症度に一部依存する。
- 患者の家族及び患者の介護者のベネフィットを重視しなければならない。
- 患者の将来の生産性を考慮しなければならない。
- 将来の治療から除外される可能性を考慮すべきである。

エビデンスの解釈に影響する不確実性と、それらがベネフィット・リスク評価に与える影響を以下に示す。

- 希少疾病であるために被験者数が少なく、有効性解析の多くが記述的である。
- この希少疾病に対する治療がより標準化され、根拠に基づいたものになるに従い、患者の転帰は継続的に改善される。

ベネフィット・リスク評価

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る。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 を患者に投与することは、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学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が示され、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 ヵ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。

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応えると思われ、リスク管理は可能であると考えられる。したがって、テデュグルチドによる治療のベネフィットはリスクを上回ることが示されたと考える。

7　参考文献

American Gastroenterological A. American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology. 2003;124(4):1105-10. (5.4.1)

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. (5.4.2)

Avitzur Y, Courtney-Martin G. Enteral approaches in malabsorption. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016;30(2):295-307. (5.4.3)

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. (5.4.4)

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. (5.4.5)

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. (5.4.6)

Bines JE. Intestinal failure: A new era in clinical management. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24 Suppl 3:S86-92. (5.4.7)

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. (5.4.8)

Brubaker PL. Glucagon-like Peptide-2 and the Regulation of Intestinal Growth and Function. Compr Physiol. 2018;8(3):1185-210. (5.4.9)

Buchman AL. Short-bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3(11):1066-70. (5.4.11)

Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology. 2003;124(4):1111-34. (5.4.10)

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)

Cohran VC, Prozialeck JD, Cole CR. Redefining short bowel syndrome in the 21st century. Pediatr Res. 2017;81(4):540-9. (5.4.16)

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)

Drozdowski L, Thomson AB. Intestinal hormones and growth factors: effects on the small intestine. World J Gastroenterol. 2009;15(4):385-406. (5.4.20)

Drucker DJ, Yusta B. Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon-like peptide-2. Annu Rev Physiol. 2014;76:561-83. (5.4.21)

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)

Duro D, Kamin D, Duggan C. Overview of pediatric short bowel syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;47 Suppl 1:S33-6. (5.4.24)

Estall JL, Drucker DJ. Glucagon-like Peptide-2. Annu Rev Nutr. 2006;26:391-411. (5.4.25)

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. (5.4.26)

Fleming CR, Witzke DJ, Beart RW, Jr. Catheter-related complications in patients receiving home parenteral nutrition. Ann Surg. 1980;192(5):593-9. (5.4.27)

Fordtran JS, Rector FC, Carter NW. The mechanisms of sodium absorption in the human small intestine. J Clin Invest. 1968;47(4):884-900. (5.4.28)

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)

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. (5.4.31)

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)

Jeppesen PB. Growth factors in short-bowel syndrome patients. Gastroenterol Clin North Am. 2007;36(1):109-21, vii. (5.4.36)

Jeppesen PB, Langholz E, Mortensen PB. Quality of life in patients receiving home parenteral nutrition. Gut. 1999;44(6):844-52. (5.4.33)

Jeppesen PB, Mortensen PB. Intestinal failure defined by measurements of intestinal energy and wet weight absorption. Gut. 2000;46(5):701-6. (5.4.34)

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. (5.4.35)

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. (5.4.37)

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. (5.4.38)

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. (5.4.39)

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. (5.4.40)

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. (5.4.42)

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. (5.4.44)

Matarese LE, Abu-Elmagd K. Somatropin for the treatment of short bowel syndrome in adults. Expert Opin Pharmacother. 2005;6(10):1741-50. (5.4.45)

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)

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. (5.4.47)

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. (5.4.48)

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)

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. (5.4.53)

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. (5.4.54)

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. (5.4.55)

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. (5.4.57)

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)

Pullan JM. Massive intestinal resection. Proc R Soc Med. 1959;52(1):31-7. (5.4.59)

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)

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. (5.4.61)

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

Sigalet DL, Martin GR. Hormonal therapy for short bowel syndrome. J Pediatr Surg. 2000;35(2):360-4. (5.4.63)

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. (5.4.64)

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)

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. (5.4.66)

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. (5.4.67)

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)

Thompson JS, DiBaise JK, Iyer KR, Yeats M, Sudan DL. Postoperative short bowel syndrome. J Am Coll Surg. 2005;201(1):85-9. (5.4.70)

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. (5.4.71)

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

Vanderhoof JA, Langnas AN, Pinch LW, Thompson JS, Kaufman SS. Short bowel syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1992;14(4):359-70. (5.4.73)

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)

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. (5.4.76)

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

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. (5.4.78)

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)

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. (5.4.80)

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. (5.4.81)

Yusta B, Huang L, Munroe D, Wolff G, Fantaske R, Sharma S, et al. Enteroendocrine localization of GLP-2 receptor expression in humans and rodents. Gastroenterology. 2000;119(3):744-55. (5.4.82)

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 (5.4.83)

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；929-935 (5.4.84)

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 (5.4.85)

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 (5.4.86)

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)

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 (5.4.88)

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 (5.4.90)

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 (5.4.91)