目次

1　医薬品の構造及び薬理学的特性に関する簡潔な情報 4

2　申請する効能・効果 4

3　申請する用法・用量 4

図目次

図 2.6.1- 1　テデュグルチドのアミノ酸配列 4

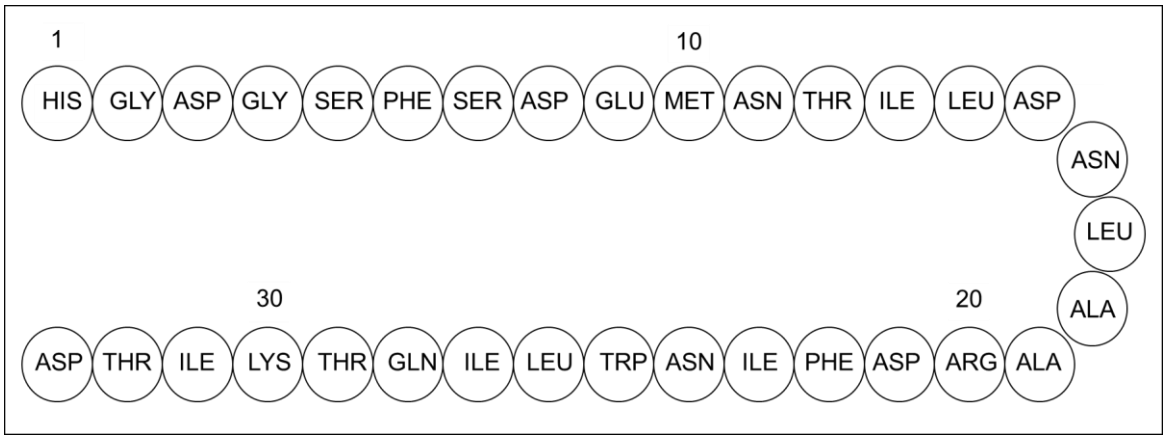
略号及び用語の説明

略号／用語	日本語	英語
DPP	ジペプチジルペプチダーゼ	Dipeptidyl peptidase
GLP-2	ヒトグルカゴン様ペプチド-2	Glucagon-like peptide-2
テデュグルチド	遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）アナログであり、2 番目のアラニンがグリシンに置換された 33 個のアミノ酸残基からなるペプチド(開発コード：ALX-0600)	teduglutide a recombinant human glucagon like peptide-2 (GLP-2) analog in which Ala at position 2 is substituted by Gly, a peptide consisting of 33 amino acid residues (compound code: ALX-0600)

1　医薬品の構造及び薬理学的特性に関する簡潔な情報

テデュグルチドは、天然型ヒトグルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）の新規遺伝子組換えアナログである。テデュグルチドは 33 個のアミノ酸からなるペプチド（分子量 : 3752 ダルトン）であり、GLP-2 との違いはアミノ末端（N 末端）2 位のアラニンがグリシンで置換されている点に限られる（図 2.6.1- 1）。このアミノ酸の置換により、テデュグルチドは天然型 GLP-2 と比較してジペプチジルペプチダーゼ（DPP）-4 による *in vivo* 分解に耐性を示し、消失半減期は延長した。テデュグルチドはジスルフィド結合及び糖鎖を有さず、翻訳後修飾されない。テデュグルチドは遺伝子組換え技術を応用した大腸菌株を用いて製造される。

図 2.6.1- 1　　テデュグルチドのアミノ酸配列



天然型 GLP-2 は主に下部腸管に存在する L 細胞から分泌され、小腸の粘膜内層の維持及び成長を制御する。さらに、腸及び門脈の血流量を増加させ、胃酸分泌を抑制し、胃運動性を低下させる。テデュグルチドは、腸管上皮の増殖と修復を促進することによって粘膜構造を保護する。テデュグルチドは小腸切除後の腸管適応を促進し、栄養トランスポーター活性を増大させ、小腸の消化活動及び粘膜バリア機能を高める。

2　申請する効能・効果

短腸症候群患者における腸管吸収機能の改善

3　申請する用法・用量

通常、成人及び修正月齢 4 ヵ月以上の小児にはテデュグルチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.05mg/kg（体重）を皮下注射する。

目次

1　まとめ……7
2　効力を裏付ける試験……12
2.1　天然型 GLP-2 の生理学的性質……12
2.2　作用機序……12
2.3　腸管運動に対する作用……14
2.3.1　ラット摘出腸管の自発的収縮に対する作用……14
2.3.2　イヌ胃腸運動に対する作用……15
2.4　腸管栄養活性……15
2.4.1　投与量及び投与頻度の検討（マウス）……16
2.4.2　系統間での比較（マウス）……19
2.4.3　静脈内持続投与及び皮下投与の比較（ラット）……20
2.4.4　皮下持続投与及び皮下投与の比較（ラット）……21
2.4.5　フェレットでの腸管栄養作用……21
2.4.6　イヌでの腸管栄養作用……22
2.5　腸管粘膜バリア及び吸収に対する作用……23
2.5.1　マウス腸管粘膜バリアに対する作用……23
2.5.2　ラットでの腸管栄養活性及び D-キシロース吸収に対する作用……24
2.5.3　イヌでの D-キシロース吸収に対する作用……25
2.5.4　カニクイザルでの D-キシロース吸収に対する作用……26
2.6　TPN 誘発性腸形成不全モデルに対する効果……26
2.6.1　ラットでの予防的効果……26
2.6.2　ラットでの用量反応性試験……27
2.6.3　ラットでの治療的効果……28
2.6.4　担がんラットでの予防作用……29
2.7　SBS モデルに対する効果……29
2.7.1　ラットでの効果……30

2.7.2 ブタ新生児での効果 30
2.7.3 ブタ新生児 SBS モデルにおける薬理学的及び薬物動態学的評価 31
2.8 その他の腸疾患モデルに対する作用 32
2.8.1 炎症性腸疾患モデル 32
2.8.1.1 NSAID 誘発性腸炎ラットモデル 32
2.8.1.2 TNBS 誘発性回腸炎モルモットモデル 33
2.8.1.3 自然発症慢性腸炎マウスモデル（IL-10 遺伝子欠損マウス） 33
2.8.2 放射線誘発性腸損傷モデル 34
3 副次的薬理試験 35
3.1 他の受容体に対する活性 35
3.2 成長及び体組成に対する作用 35
3.3 膵臓に対する作用 35
3.4 脳に対する作用 36
4 安全性薬理試験 37
4.1 中枢神経系に対する作用 37
4.2 心血管系及び呼吸器系に対する作用 37
4.2.1 *In vitro* 試験 37
4.2.1.1 hERG カリウム電流に対する作用 37
4.2.1.2 イヌプルキンエ線維の活動電位に対する作用 38
4.2.2 *In vivo* 試験 38
4.2.2.1 麻酔イヌでの静脈内投与による作用 38
5 薬力学的薬物相互作用 39
6 考察及び結論 40
参考文献 42

表目次

表 2.6.2- 1　薬理試験一覧 9

表 2.6.2- 2　テデュグルチド並びにラット及びヒト天然型 GLP-2 の *in vitro* 活性プロファイルの比較 14

表 2.6.2- 3　テデュグルチド維持療法レジメンの腸管栄養活性に対する効果 19

図目次

図 2.6.2- 1　予想される腸管内 GLP-2 の間接的作用機序 13

図 2.6.2- 2　テデュグルチド 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与による マウス小腸重量に対する作用 17

図 2.6.2- 3　テデュグルチドによる腸管栄養作用の時間依存性 18

図 2.6.2- 4　テデュグルチド投与中止後の腸管栄養活性変化 19

図 2.6.2- 5　イヌ小腸重量及び長さに対するテデュグルチドの作用 23

図 2.6.2- 6　ラット小腸重量及び長さに対するテデュグルチドの作用 25

図 2.6.2- 7　TPN 誘発性小腸重量減少に対するテデュグルチドの用量反応性 28

略号及び用語の説明

略号／用語	日本語	英語
Ach	アセチルコリン	acetylcholine
APA	活動電位高	action potential amplitude
APD_{50}	50%再分極時の活動電位持続時間	action potential duration at 50% repolarization
APD_{60}	60%再分極時の活動電位持続時間	action potential duration at 60% repolarization
APD_{90}	90%再分極時の活動電位持続時間	action potential duration at 90% repolarization
AUC	濃度－時間曲線下面積	area under the curve
bid	1 日 2 回	twice daily
cAMP	環状 アデノシン一リン酸	adenosine 3’-5’- cyclic monophosphate
CHO	チャイニーズハムスター卵巣	Chinese hamster ovary
DEXA	二重 X 線吸収測定法	dual-energy X-ray absorptiometry
DNA	デオキシリボ核酸	deoxyribonucleic acid
DPP	ジペプチジルペプチダーゼ	dipeptidyl peptidase
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	ethylenediaminetetraacetic acid
EC_{50}	50%有効濃度	effective concentration resulting in 50% of maximal response
ED_{50}	50%効果量	effective dose resulting in 50% of maximal response
EFS	フィールド刺激	electrical field stimulation
GLP-1R	グルカゴン様ペプチド-1 受容体	glucagon-like peptide-1 receptor
GLP-2	グルカゴン様ペプチド-2	glucagon-like peptide-2
GLP-2R	グルカゴン様ペプチド-2 受容体	glucagon-like peptide-2 receptor
GPCR	G-タンパク質共役受容体	G-protein coupled receptor
Gy	グレイ	gray
HEK	ヒト胚腎臓	human embryonic kidney
hERG	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子	human ether-à-go-go-related gene
HRP	セイヨウワサビペルオキシダーゼ	horseradish peroxidase
IC_{50}	50%阻害濃度	inhibitory concentration resulting in 50% maximal response
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議	International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
IFN	インターフェロン	interferon

略号及び用語の説明（続き）

略号／用語	日本語	英語
IGF	インスリン様増殖因子	insulin-like growth factor
IL	インターロイキン	interleukin
KGF	ケラチノサイト増殖因子	keratinocyte growth factor
MPO	ミエロペルオキシダーゼ	myeloperoxidase
mRNA	伝令リボ核酸	messenger ribonucleic acid
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬	non-steroidal anti-inflammatory drug
PBS	リン酸緩衝生理食塩液	phosphate-buffered saline
PEN	部分的経腸栄養	partial enteral nutrition
PN	経静脈栄養	parenteral nutrition
qd	1 日 1 回	once daily
RMP	静止膜電位	resting membrane potential
SBS	短腸症候群	short bowel syndrome
$t_{1/2}$	消失半減期	elimination half-life
テデュグルチド	遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）アナログであり、2 番目のアラニンがグリシンに置換された 33 個のアミノ酸残基からなるペプチド（開発コード：ALX-0600）	teduglutide a recombinant human glucagon like peptide-2 (GLP-2) analog in which Ala at position 2 is substituted by Gly, a peptide consisting of 33 amino acid residues (compound code: ALX-0600)
TNBS	2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸	2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid
TNF	腫瘍壊死因子	tumor necrosis factor
TPN	中心静脈栄養	total parenteral nutrition
TTX	テトロドトキシン	tetrodotoxin
VIP	血管作動性腸管ポリペプチド	vasoactive intestinal polypeptide
V_{max}	最大脱分極速度	maximum rate of depolarization

1　まとめ

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。天然型 GLP-2 は主に下部腸管から分泌され、小腸粘膜内層の器質的及び機能的統合性を修復する。テデュグルチドは 33 個のアミノ酸残基からなるペプチドで、天然型 GLP-2 と同様の機序を介して作用し、天然型 GLP-2 との相違は、アミノ末端（N 末端）2 位のアラニンがグリシンで置換されている点に限られる。この置換により、テデュグルチドはジペプチジルペプチダーゼ（DPP）-4 による分解に耐性を示すため、天然型 GLP-2 静脈内投与時の消失半減期（$t_{1/2}$）約 7 分（Hartmann et al, 2000）に比べて、テデュグルチド静脈内投与時の $t_{1/2}$ は約 3 時間（5.3.1.1.1 項）と長く、より高い生物学的活性を示す。テデュグルチドは米国及び EU で希少疾病用医薬品指定を受け、2012 年に短腸症候群（SBS）の治療薬として承認されている（米国及び EU の販売名はそれぞれ Gattex®及び Revestive®）。テデュグルチドは遺伝子組み換え技術を応用した大腸菌株を用いて製造される。

テデュグルチドの効力を裏付ける試験（腸管に対する作用）、副次的薬理試験（関連する受容体及び腸管以外の臓器に対する作用）及び安全性薬理試験（心血管系、中枢神経系、呼吸器系に対する作用）を実施した。

効力を裏付ける試験

テデュグルチドの効力を裏付ける薬理学的性質に関する試験は、げっ歯類（マウス及びラット）及び非げっ歯類（フェレット、イヌ及びカニクイザル）を用いて実施した。また、これらの正常動物を用いた試験に加えて、各種腸疾患モデルなどを用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験も実施した（表 2.6.2- 1）。一連の試験において、テデュグルチドの GLP-2 受容体（GLP-2R）に対する選択性及び親和性は天然型 GLP-2 と同等であるが、天然型 GLP-2 よりも強い生物活性を示すことが確認された。

テデュグルチドの腸管栄養作用（intestinotrophic effect）を検討したほとんどの薬理試験では正常動物を用いた腸管重量の測定及び形態学的解析、いくつかの試験ではタンパク質及びデオキシリボ核酸（DNA）含有量、バリア機能及び D-キシロース吸収により評価した。用量反応性、最適投与レジメン、最大効果及び可逆性の検討を含む一連の薬理試験において、テデュグルチドの腸管栄養活性を詳細に評価した。テデュグルチドは *in vitro* でラットの大腸収縮を減少させ、*in vivo* ではイヌの腸管運動に対して神経を介した興奮性及び抑制性作用を生じた。テデュグルチドはマウス、ラット、フェレット及びイヌにおいて腸管栄養活性を示した。マウスでの腸管栄養作用はシグモイド型用量反応曲線を示し、50%効果量（ED_{50}）は 0.98 µg/day（0.05 mg/kg/day）であった。投与用量及び投与期間に依存して、テデュグルチドの腸管栄養作用はプラトーに達したが、投与中止によりコントロールレベルに戻った。テデュグルチドを 14 日間静脈内持続投与した場合、効果の減弱は認められなかった。また、1 日 1 回（qd）又は 1 日 2 回（bid）投与で、マウスでの腸管栄養作用に違いは認められなかった。

さらに、テデュグルチドは腸管栄養活性だけでなく粘膜バリア機能及び吸収に対する促進作用も示した。テデュグルチドはマウス空腸細胞において傍細胞及び経細胞透過性の両方を減少させ

た。この結果から、テデュグルチドは様々な大きさの免疫原性分子の粘膜内への流入を阻害することが示唆される。一方、テデュグルチドは腸管粘膜の吸収機能を促進した。テデュグルチドはラット及びサルにおいて D-キシロース吸収を促進したが、イヌには影響を及ぼさなかった。

テデュグルチドの腸管栄養活性の評価は、正常動物を用いた試験に加えて、中心静脈栄養（TPN）誘発性腸形成不全、SBS モデル及び各種腸疾患モデルを用いた試験にて実施した。ラット TPN モデルにおいて、テデュグルチドの 7～10 日間投与により TPN 誘発性腸形成不全は完全に抑制された。さらに、すでに TPN により発症した腸形成不全に対して、テデュグルチドは治療的効果を示した。公表論文（Scott et al, 1998）で報告されたテデュグルチドによるラット SBS モデルでの腸管適応の増大の再現性を検討したが、テデュグルチドは有意な作用を示さなかった。ブタ新生児 80%腸切除モデルを用いて、非げっ歯類 SBS モデルの腸管適応に対するテデュグルチドの作用を評価した。形態学的解析において、テデュグルチドは陰窩-絨毛構造を有意に改善した。さらにテデュグルチドは、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）誘発性腸炎ラットモデル、2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸（TNBS）誘発性回腸炎モルモットモデル、自然発症腸炎マウスモデル（インターロイキン［IL］-10 遺伝子欠損マウス）を含む各種炎症性腸炎モデル及び放射線誘発性腸管損傷に対しても有効性を示した。

副次的薬理試験

In vitro 受容体結合試験において、テデュグルチド（10 及び 30 µmol/L）は代表的なクラス A G-タンパク質共役受容体（GPCR）に対して有意な相互作用を示さなかった。またテデュグルチドはヒトグルカゴン様ペプチド-1 受容体（GLP-1R）発現細胞での cAMP 産生を促進しなかった。テデュグルチド（0.2 mg/kg qd）のラットへの 14 日間皮下投与により、溶媒投与と比較して体重及び飼料効率がそれぞれ 8.9%及び 8.8%増加したが、いずれも有意な作用ではなかった。GLP-2R は腸管以外にも膵臓内分泌腺及び脳で発現が認められているが、テデュグルチドはこれらの臓器に対して臨床的に意義のある有害作用を示さなかった。

安全性薬理試験

中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対するテデュグルチドの影響を評価した。テデュグルチド 25 mg/kg までの単回皮下投与で、ラットの中枢神経系に対する作用は認められなかった。ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）カリウムチャネル電流及びイヌ心臓プルキンエ線維の活動電位に対して、テデュグルチドはそれぞれ 300 µg/mL 及び 5.8 µg/mL までいずれも影響を及ぼさなかった。また、テデュグルチドの心血管系及び呼吸器系に対する作用を麻酔ビーグル犬で検討した結果、10 mg/kg までの静脈内投与でいずれも作用は認められなかった。

以上より、テデュグルチドは小腸重量、粘膜構造並びにタンパク質及び DNA 含量の評価により、小腸粘膜の吸収表面積を増大させることが示された。テデュグルチドの投与により、機能的吸収能は正常動物で増加し、SBS モデル及び TPN 誘発性腸形成不全モデルではコントロールレベルに回復した。テデュグルチドの GLP-2R に対する親和性は天然型 GLP-2 と同等であるが、

DPP-4 による分解に耐性を示すため、消失半減期が長く、より高い生物学的活性を示すことが確認された。

表 2.6.2- 1　　薬理試験一覧

試験の種類	動物種	報告書番号
効力を裏付ける試験／作用機序		
小腸上皮細胞に対するテデュグルチドの増殖作用	ラット正常小腸細胞株及びヒト結腸腺がん細胞株、並びにマウス初代結腸上皮細胞	ALX0600-10212-R
効力を裏付ける試験／胃腸運動作用		
腸管の自発的収縮に対するテデュグルチドの作用	ラット摘出腸管	SP08-002-0600
イヌ腸管運動に対するテデュグルチドの作用	イヌ（系統不明）	SP09-001-0600
効力を裏付ける試験／腸管栄養活性		
マウスでのテデュグルチド皮下投与による腸管栄養活性	マウス／CD-1	ALX0600-10202-R
テデュグルチド 14 日間皮下投与による系統間（マウス）での腸管栄養活性比較	マウス／CD-1 及び BDF1	PH02-002
ラットでのテデュグルチド 14 日間静脈内持続投与又は皮下投与による腸管栄養作用	ラット／Sprague-Dawley	PH04-024
ラットでのテデュグルチド 14 日間皮下持続投与又は皮下投与による腸管栄養作用	ラット／Sprague- Dawley	SP06-008-0600
フェレットでのテデュグルチドによる腸管栄養作用	フェレット／Fitch	SP10-001-0600
イヌでのテデュグルチドによる腸管栄養作用	イヌ／Beagle	PH02-003
効力を裏付ける試験／腸管粘膜バリア及び吸収に対する作用		
マウス腸管粘膜バリアに対するテデュグルチドの作用	マウス／CD-1	ALX0600-10204-R
ラットでの腸管栄養活性及び D-キシロース吸収に対するテデュグルチドの作用	ラット／Sprague- Dawley	ALX0600-10201-R
イヌでの D-キシロース吸収に対するテデュグルチドの作用	イヌ／Beagle	88626
カニクイザルでの D-キシロース吸収に対するテデュグルチドの作用	サル／Cynomolgus	88627

表 2.6.2- 1　　薬理試験一覧（続き）

試験の種類	動物種	報告書番号
効力を裏付ける試験／TPN 誘発性腸形成不全モデル		
ラット TPN 誘発性腸形成不全モデルに対するテデュグルチドの予防的効果	ラット／Fischer344	ALX0600-10205-R
ラット TPN 誘発性腸形成不全モデルに対するテデュグルチドの予防的効果の用量反応性	ラット／Fischer344	ALX0600-10206-R
ラット TPN 誘発性腸形成不全モデルに対するテデュグルチドの治療的効果	ラット／Fischer344	ALX0600-10207-R
担がんラットにおける TPN 誘発性腸形成不全に対するテデュグルチドの予防的効果	ラット／Fischer344	ALX0600-10208-R
効力を裏付ける試験／SBS モデル		
ラット SBS モデルに対するテデュグルチドの腸管適応作用	ラット／Sprague- Dawley	PH02-001
ブタ新生児 SBS モデルに対するテデュグルチドの腸管適応作用	ブタ（系統不明）	SP10-002-0600
ブタ新生児 SBS モデルにおけるテデュグルチドの薬理学的及び薬物動態学的評価	ブタ／Landrace x Large White x Duroc	1777
ブタ GLP-2R 導入 CHO 細胞株確立の検討	*In vitro*	19498
効力を裏付ける試験／その他の腸疾患モデル		
NSAID 誘発性腸炎ラットモデルに対するテデュグルチドの作用	ラット／Wistar 及び Sprague-Dawley	PH04-001
TNBS 誘発性回腸炎モルモットモデルに対するテデュグルチドの作用	モルモット（系統不明）	PH04-002
自然発症慢性腸炎マウスモデルに対するテデュグルチドの作用	IL-10 遺伝子欠損マウス	ALX0600-10214-R
放射線誘発性腸損傷ラットモデルに対するテデュグルチドの作用	ラット／Sprague- Dawley	ALX0600-10209-R
放射線誘発性腸損傷マウスモデルに対するテデュグルチドの作用	マウス／BDF1	PH03-001

TNP = 中心静脈栄養；SBS =短腸症候群；GLP-2R =グルカゴン様ペプチド-2 受容体；CHO = チャイニーズハムスター卵巣；NSAID =非ステロイド性抗炎症薬；TNBS = 2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸；IL = インターロイキン

表 2.6.2- 1　　薬理試験一覧（続き）

試験の種類	動物種	報告書番号
副次的薬理試験		
その他の G-タンパク質共役受容体に対するテデュグルチドの作用	*In vitro*	SP08-001-0600
テデュグルチドの成長促進作用	ラット（系統不明）	PH03-008
安全性薬理試験		
中枢神経系に対するテデュグルチドの作用	ラット／Sprague- Dawley	0200RN12.001
hERG カリウム電流に対するテデュグルチドの作用	*In vitro*	031203.OQQ 及び 070320.OQQ
イヌプルキンエ線維の活動電位に対するテデュグルチドの作用	イヌ摘出プルキンエ線維	031202.OQQ 及び 1150-002
麻酔イヌの心血管系及び呼吸器系に対するテデュグルチドの作用	イヌ／Beagle	1621/009-D6146

hERG = ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子

2　効力を裏付ける試験

2.1　天然型 GLP-2 の生理学的性質

天然型 GLP-2 は、腸管内容物に応答して主に下部腸管に存在する L 細胞から分泌され、栄養分の吸収を促進する。天然型 GLP-2 は、腸上皮の増殖とアポトーシスの調節作用により、主に腸管粘膜表面の維持と修復に寄与する。さらに、炭水化物、アミノ酸及び脂質吸収能の亢進、刷子縁消化酵素の活性及び発現増加など多彩な機序を介してエネルギー吸収を促進し、六炭糖及び栄養素の輸送を増大させる（Cheeseman and Tsang, 1996; Cheeseman, 1997; Cottrell et al, 2006）。また、胃運動を低下させ、胃酸分泌を抑制し、粘膜バリア機能を強化し、腸及び門脈血流量を急激に増加させる（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）。

GLP-2 はプログルカゴン遺伝子によってコードされる 33 個のアミノ酸からなるペプチドで、ほとんどの脊椎動物でその構造が保持されている（Irwin, 2001）。GLP-2 の N 末端の最初の 10 個のアミノ酸は全ての哺乳動物種で 100%保持されている（Burrin et al, 2003）。この N 末端は DPP-4 分解部位を含み、GLP-2 の生物学的活性に重要な役割を果たしている。N 末端の伸長及び切断によりペプチドは不活性化される一方、カルボキシ末端の変化は、生物活性にほとんど影響しない（Munroe et al, 1999）。血漿中 GLP-2 の $t_{1/2}$ は、DPP-4 による迅速な分解及び腎クリアランスのため約 7 分と短い（Hartmann et al, 2000; Tavares et al, 2000）。さらに、GLP-2 の生物学的作用は、DPP-4 分解により生成する主要代謝物 GLP-2(3-33)との GLP-2R での競合によって抑制されると考えられる（Thulesen et al, 2002）。天然型 GLP-2 及びテデュグルチドの作用は、クラス B GPCR（セクレチン受容体ファミリー）である GLP-2R によって媒介される。GLP-2R は GLP-1 及びグルカゴン受容体と類似している（Munroe et al, 1999; Yusta et al, 1999; Yusta et al, 2000b）。この類似性にも関わらず、GLP-2R は GLP-2 に非常に特異的であり、類縁グルカゴンペプチドファミリーとは結合しない（Munroe et al, 1999; DaCambra et al, 2000）。GLP-2R に結合すると、細胞内環状アデノシン一リン酸（cAMP）濃度が上昇し、複数の下流シグナル経路を活性化する。GLP-2 が示す特異的な活性の一部は、GLP-2R の局在に起因すると考えられる。胃腸管内の GLP-2R タンパク質の発現は、腸内分泌細胞、上皮下筋線維芽細胞、大腸及び小腸の粘膜下並びに筋層間神経叢の腸ニューロンで確認されている（Yusta et al, 2000a; Guan et al, 2006; Orskov et al, 2005; Bjerknes & Cheng, 2001; Nelson et al, 2007）。GLP-2R の発現は生物種間で共通であると考えられる。

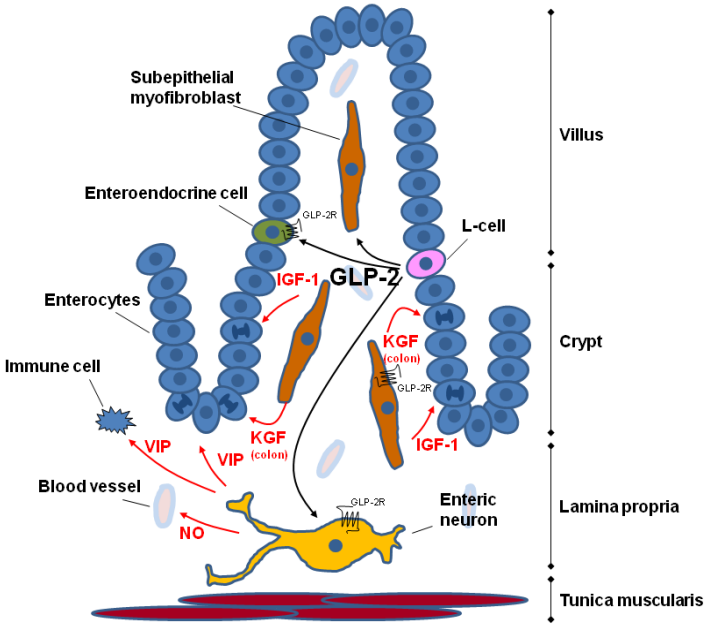
2.2　作用機序

（試験番号 ALX0600-10212-R、添付資料番号 4.2.1.1.1、評価資料）

テデュグルチドは天然型 GLP-2 と同様に、一過性及び安定的 GLP-2R 発現細胞株において cAMP 蓄積を増加させる。これらの発現細胞株におけるヒト及びラット GLP-2R に対するテデュグルチドの 50%有効濃度（EC_{50}）は、ヒト及びラットの天然型 GLP-2 の EC_{50} 値といずれも類似していた（表 2.6.2- 2）。天然型 GLP-2 が GLP-2R に結合すると、インスリン様増殖因子（IGF）-1、ケラチノサイト増殖因子（KGF）及び血管作動性腸管ポリペプチド（VIP）等の増殖因子の分

泌を惹起する複数の下流シグナル経路を刺激する（Dubé & Brubaker, 2007、図 2.6.2- 1）。テデュグルチドによる GLP-2R 刺激後のこれら増殖因子分泌について検討した試験結果はないが、テデュグルチドは天然型 GLP-2 と同じ下流シグナル経路を活性化させると考えられる。天然型 GLP-2 や各種 GLP-2 アナログによる *in vitro* での GLP-2R 活性化は、*in vivo* での腸管栄養活性と関連していることが示されている。これらの試験では、テデュグルチドの GLP-2R に対する選択性及び親和性は天然型 GLP-2 と同等であるが、天然型 GLP-2 よりも強い生物活性を示すことが確認された（Munroe et al, 1999; Demchyshyn et al, 1999, 2001; DaCambra et al, 2000）

図 2.6.2- 1　　予想される腸管内 GLP-2 の間接的作用機序



Expression of the glucagon-like peptide-2 receptor (GLP-2R) in intestinal endocrine cells, intestinal subepithelial myofibroblasts and enteric neurons suggests that glucagon-like peptide-2 (GLP-2), released from L-cells, acts indirectly to produce its diverse actions in the intestine. Insulin-like growth factor (IGF) -1, released from subepithelial myofibroblasts, induces intestinal growth and activates crypt cell proliferation in the small intestine. Other myofibroblast-derived growth factors released indirectly by GLP-2, such as keratinocyte growth factor (KGF), may induce complementary actions in the colon. GLP-2-mediated enteric neuronal signaling enhances intestinal blood flow through a mechanism involving nitrous oxide (NO) production and has anti-inflammatory actions through vasoactive intestinal polypeptide (VIP), although the target of this VIP effect remains undefined. Neural GLP-2R signaling may also influence the crypt epithelium and gastrointestinal motility.
Source: Based on Dubé & Brubaker, 2007.

表 2.6.2- 2　　テデュグルチド並びにラット及びヒト天然型 GLP-2 の *in vitro* 活性プロファイルの比較

Peptide	K_i (nmol/L) High-affinity	K_i (nmol/L) Low-affinity	EC_{50} (nmol/L) (hGLP-2R)	EC_{50} (nmol/L) (rGLP-2R)	E_{max} (%)[a] (rGLP-2R)
Native rat GLP-2	0.06 ± 0.00	259 ± 46	-	1.0 ± 0.2	100 ± 0
Native human GLP-2	1.7 ± 0.4	596 ± 9	0.7 ± 0.2	1.3 ± 0.2	99 ± 10.6
Teduglutide	-	126 ± 5	0.5 ± 0.1	2.0 ± 0.2	103 ± 6

EC_{50} = effective concentration resulting in 50% of maximal response; E_{max} = maximal effective concentration; GLP-2 = glucagon-like peptide-2; Gly = glycine; hGLP-2R=human GLP-2 receptor; Ki = inhibitory constant; rGLP-2R = rat GLP-2 receptor
a = relative to 100 nmol/L rat GLP-2.
Source: Munroe et al, 1999; Demchyshyn et al, 1999; Demchyshyn et al, 2001

テデュグルチドが直接細胞を刺激して増殖を促すマイトジェン活性を有する可能性について、複数のラット小腸及びヒト大腸がん由来細胞株、並びにマウス初代結腸上皮細胞で検討した（試験番号 ALX0600-10212-R）。ラット小腸上皮由来細胞株 IEC6 及び IEC18、ヒト結腸腺がん由来細胞株 HT29 及び T84、並びにマウス初代結腸上皮培養細胞を用いた。

10～500 ng/mL の濃度範囲において、GLP-2 及びテデュグルチドはいずれの細胞株及び初代培養細胞に対しても細胞増殖を刺激しなかった。GLP-2 及びテデュグルチドは、GLP-2R とは無関係な直接的なマイトジェン応答を誘発しないことが示唆された。

2.3　腸管運動に対する作用

天然型 GLP-2 は胃運動を低下させることが知られている（Wojdemann et al, 1998）。そこで、腸管運動に対するテデュグルチドの作用を、ラット摘出腸管を用いた *in vitro* 試験及び麻酔イヌを用いた *in vivo* 試験において評価した。

2.3.1　　ラット摘出腸管の自発的収縮に対する作用

（試験番号 SP08-002-0600、添付資料番号 4.2.1.1.2、参考資料）

テデュグルチドによる腸管の自発的収縮抑制作用について、ラット摘出腸管を用いて評価した。雄 Sprague-Dawley ラット（体重：200～250 g）から摘出した大腸を約 1 cm のセグメントに切断し、95% O_2／5% CO_2 で通気した 37°C の Krebs 栄養液を満たしたマグヌス槽内に懸垂固定した。腸管の収縮及び弛緩は圧トランスデューサーにより測定した。

テデュグルチド及び GLP-2 は摘出腸管の自発的収縮を用量依存的に抑制し、その 50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ 4.9 ± 1.9 nmol/L 及び 13.5 ± 4.5 nmol/L（平均値 ± 標準偏差）と算出された。以上より、テデュグルチドは GLP-2R を介して腸管の *in vitro* 自発的収縮を直接阻害することが明らかとなった。遠位小腸での GLP-2 分泌と一致して、天然型 GLP-2 は直接腸管収縮を抑制し、結腸の通過時間を増大させて、栄養及び水分の吸収を最大限に高める可能性が考えられる。

2.3.2　　イヌ胃腸運動に対する作用

（試験番号 SP09-001-0600、添付資料番号 4.2.1.1.3、参考資料）

テデュグルチドによるイヌの腸管運動に対する作用を評価した。イヌ（6 匹、体重：15～30 kg）をペントバルビタール麻酔下で開腹し、動脈内灌流のため幽門洞、空腸及び回腸において約 10 cm 以上離して 5 つの終動脈にカニューレを留置した。各灌流部位には腸管壁にひずみゲージを装着し、輪状筋収縮を記録した。腸管筋叢神経を刺激するため、ひずみゲージ装着部位から 0.5 cm 遠位の漿膜下に電極を留置した。また、摘出回腸（15～25 cm）を用いて *ex vivo* 試験を実施した。回腸に残った全ての神経及び外因性神経は切断した。摘出回腸の近位及び遠位にひずみゲージを装着し、Krebs Ringer 液を 3 mL/分で動脈内灌流した。ひずみゲージ装着部位から 0.5 cm 遠位に電極を留置した。カニューレ留置部及び摘出回腸のひずみゲージは最大反応が得られるまでアセチルコリン（Ach）の動脈内灌流を増大させて調整した。Ach 最大収縮反応を 100%、basal tone を 0%とし、薬物の反応は Ach 最大反応に対する%で表した。腸管内に局所投与したテデュグルチドはフィールド刺激（EFS）の有無でそれぞれ作用を評価した。摘出回腸は、2 カ所に EFS を 6～8 分毎に交互に与え、EFS 存在下テデュグルチドを 6～9 分にわたり動脈内灌流した。また、テデュグルチドの神経不活性化に対する作用を評価するため、テトロドトキシン（TTX）を各腸管局所（15 µg）及び摘出回腸（30 µg）にボーラス投与した。

テデュグルチド（0.1～100 µg、動脈内灌流）は EFS により用量依存性の興奮作用の後に抑制作用を示し、この作用は幽門洞よりも空腸及び回腸で顕著であった。EFS 無し（自発的な basal tone がない状態）では、テデュグルチドは興奮作用のみを生じ、阻害作用は示さなかった。一方、摘出回腸においてテデュグルチド（300 nmol/L）は EFS 前に収縮を生じ、EFS によりその作用は増強した。テデュグルチドの灌流中止により摘出回腸の EFS に対する反応は低下した。また、テデュグルチドは TTX による筋原性活動をより増大させた。

以上より、テデュグルチドはイヌ腸管運動機能に対して神経原性の興奮及び阻害作用を惹起することが示唆される。これらテデュグルチドの作用の一部は、輪状筋に対する直接的な興奮作用及び腸管神経系からの抑制性メディエータ遊離による抑制作用であると考えられる。

2.4　腸管栄養活性

GLP-2 の主な作用は、陰窩コンパートメント内の細胞増殖刺激及び腸細胞アポトーシスの阻害による小腸の粘膜増殖であり、組織学的には上皮の絨毛伸長と陰窩の軽微な拡大として観察される（Drucker et al, 1996; Drucker et al, 1997）。

マウス、ラット、フェレット及びイヌを用いてテデュグルチドの腸管栄養活性を検討した。マウスでは小腸重量を指標として用量反応関係及び経時的変化を検討した。また、qd 及び bid 投与での効果の比較、並びに投与中止後の小腸重量の回復性の検討を行った。マウスを用いた別の試験では、異なる系統間でのテデュグルチドの腸管栄養活性の比較並びに有糸分裂中の陰窩細胞数及び放射線誘発アポトーシス陰窩細胞数の評価を行った。

ラットを用いた試験では、テデュグルチドの腸管栄養活性を確認し、腸吸収能の変化を検討した。さらにテデュグルチド連日皮下投与による腸管栄養活性を、静脈内持続投与又は皮下持続投与と比較した。フェレット及びイヌを用いた非げっ歯類動物種におけるテデュグルチドの腸管栄養活性の評価には、主要パラメータとして腸重量及び粘膜厚を用いた。

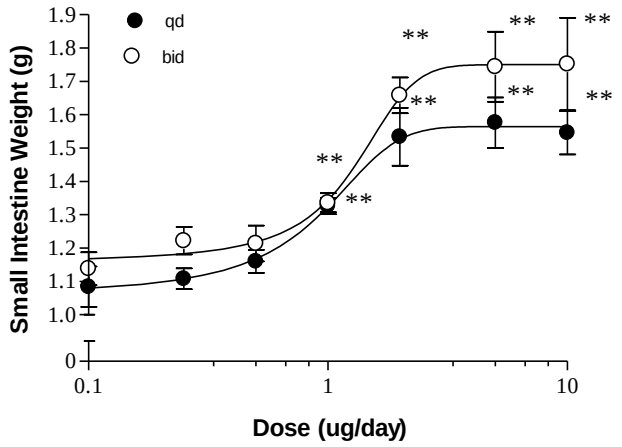
2.4.1　投与量及び投与頻度の検討（マウス）

（試験番号 ALX0600-10202-R、添付資料番号 4.2.1.1.4、評価資料）

腸管上皮に対するテデュグルチドの薬力学的プロファイルをマウスで検討した。本試験では、小腸及び大腸の重量及び長さの測定により、テデュグルチドの用量反応性、投与頻度、薬理作用の可逆性及び維持療法レジメンを評価した。雌 CD-1 マウス（5～6 週齢、体重：約 20 g）にテデュグルチドを種々の皮下投与レジメン（4～5 匹／群）で最長 28 日間投与した。テデュグルチドは 1 日投与量 0.25～10 µg を qd 又は bid 投与した（20 g のマウスでは 0.0125～0.5 mg/kg/day に相当）。

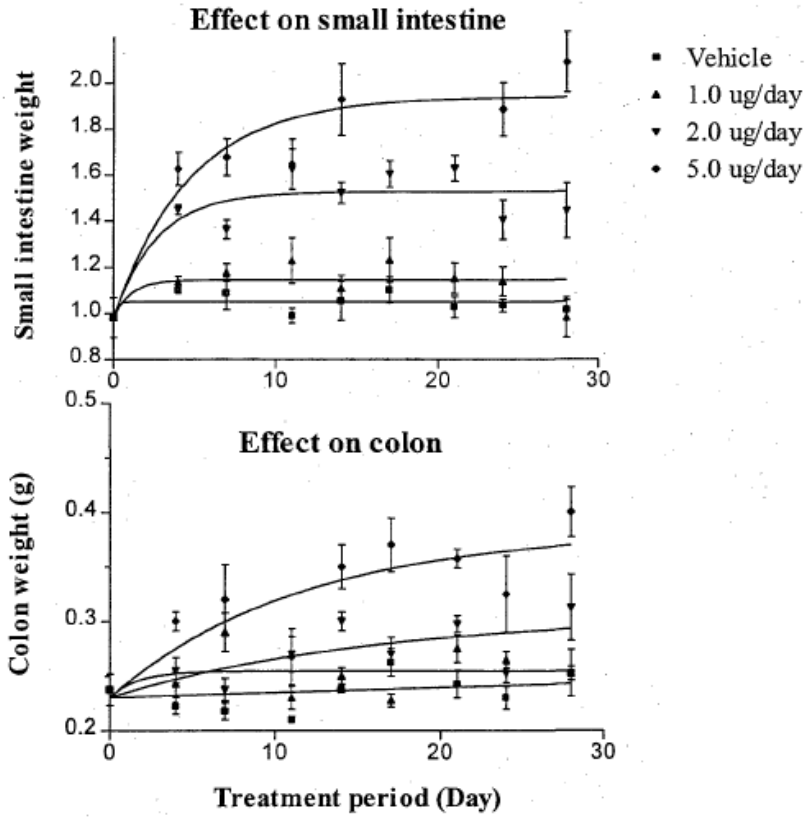
14 日間のテデュグルチド qd 又は bid 投与により、小腸及び大腸重量は用量依存的に増加した。小腸重量に対するテデュグルチドの作用は典型的なシグモイド用量反応曲線を示し、ED_{50} 値は qd 投与で 0.98 µg/day、bid 投与で 1.30 µg/day であった（図 2.6.2- 2）。いずれの用量においても、qd 又は bid 投与による腸管栄養活性に明らかな違いは認められなかった。腸管栄養活性の時間依存性を検討した。腸管重量の有意な増加は少なくとも投与開始 4 日後から観察された（2 及び 5 µg/day）。テデュグルチドによる腸管栄養作用は、1、2 及び 5 µg/day でそれぞれ投与 7 日目、10 日目及び 14 日目にプラトーに達した（図 2.6.2- 3）。テデュグルチド 1、2 及び 5 µg/day 投与により、プラトーでの小腸重量は対照と比較してそれぞれ約 10%、45%及び 85%増加し、大腸重量はそれぞれ約 10%、15%及び 40%増加した。小腸の延長が認められたが、有意な作用ではなかった。

図 2.6.2- 2　　テデュグルチドの 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与による
マウス小腸重量に対する作用



bid = twice daily; qd = once daily; SEM = standard error of the mean
Mice were subcutaneously treated for 14 days bid (-o-) or once daily (qd) (-●-) with a total daily dose of 0.25, 0.5, 1, 2, 5 or 10 μg/day (equivalent to 0.0125 to 0.5 mg/kg/day for a mouse weighing 20 g). N=5/group. Each point represents mean ± SEM.
**: $p < 0.01$ compared to the vehicle control group (Student t-test).
Source: Study ALX0600-10202-R, Figure 2.

図 2.6.2- 3　　テデュグルチドによる腸管栄養作用の時間依存性



bid = twice daily; SEM = standard error of the mean
Mice were subcutaneously treated for up to 28 days bid with a total daily dose of 1, 2 or 5 µg/day. Each point represents mean ± SEM of 4 animals.
Source: Study ALX0600-10202-R, Figure 4.

テデュグルチドによる小腸重量の増加が投与中止後も維持されるか否かについて明らかにするために、雌性 CD-1 マウスに溶媒［リン酸緩衝食塩液（PBS)］又はテデュグルチド（5 µg/day bid）を 14 日間投与して腸管栄養活性を惹起した。その後、マウス 4 匹を安楽死させ、小腸重量を測定した（維持療法前値)。残りのマウスを 1 群 4 匹に分け、各維持療法レジメンのテデュグルチド（5 µg/day bid、2.5 µg/day bid、1.25 µg/day bid、5 µg/day qd 又は 1 日おきに 10 µg/dose）又は PBS を更に 14 日間投与した。試験終了時に全てのマウスを安楽死させ、小腸重量を維持療法前値又は他の維持療法レジメン群と比較した。

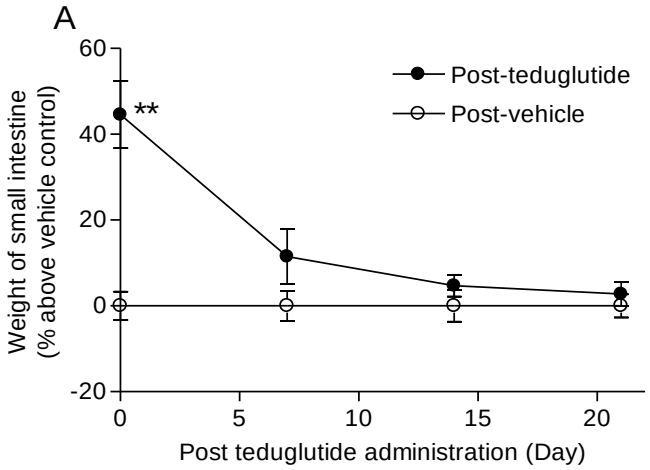
テデュグルチド 5 µg/day bid の 14 日間投与後、小腸重量は溶媒投与と比較して 71.20% ± 15.38%有意に増加した。この小腸重量増加は、5 µg/day bid、2.5 µg/day bid 及び 1.25 µg/day bid の 14 日間維持療法投与で保持された。また、1 日当たりの投与量が同じである 5.0 µg/day bid、5.0 µg/day qd 及び 1 日おきに 10 µg/day のレジメンでも小腸重量は保持された。一方、14 日間溶媒投与したマウスの小腸重量は完全にコントロールレベルに戻った（表 2.6.2- 3)。テデュグルチド（5.0 µg/day bid）による小腸重量増加は、投与中止後 1 週間で急速に減弱し、14 日以内にコントロールレベルまで戻った（図 2.6.2- 4)。

表 2.6.2- 3　　テデュグルチド維持療法レジメンの腸管栄養活性に対する効果

Dosing frequency	Twice a day (bid)	Once a day (qd)	Once every other day
	Small intestine weight (g)		
Pre-maintenance groups			
Vehicle control	0.97 ± 0.03		
Pre-maintenance value	1.67 ± 0.15		
Maintenance dose of teduglutide (µg, equivalent daily dose)			
0 (vehicle)	1.14 ± 0.07**, +		
1.25	1.59 ± 0.08		
2.5	1.88 ± 0.09		
5.0	1.97 ± 0.16	1.66 ± 0.05	1.56 ± 0.01

bid = twice daily; qd =once daily; SEM = standard error of the mean
Maintenance of the intestinotrophic effect on small intestine by 14-day administration of teduglutide at either bid at various dose levels or at a total daily dose of 5.0 µg at various dosing frequencies. Data represents mean ± SEM of 4 animals.
**: p<0.01 compared to other teduglutide maintenance groups (one-way ANOVA), +: p<0.05 compared to the pre-maintenance value (Student t-test).
Source: Study ALX0600-10202-R, Table 2.

図 2.6.2- 4　　テデュグルチド投与中止後の腸管栄養活性変化



bid = twice daily; SEM = standard error of the mean
Mice were subcutaneously administered teduglutide at daily dose of 5 µg bid (-●-) or vehicle (-o-) for 14 days. Thereafter treatment was stopped (Day 0 of post teduglutide administration).
**: p < 0.01 compared to the vehicle control group (Student t-test). Each point represents mean ± SEM of 4 animals.
Source: Study ALX0600-10202-R, Figure 5.

2.4.2　系統間での比較（マウス）

（試験番号 PH02-002、添付資料番号 4.2.1.1.5、評価資料）

異なる系統（BDF1、CD-1）のマウスを用いて、テデュグルチドの腸管栄養活性をより詳細に評価した。また、成熟マウスの腸管で幼若マウスの未成熟な腸管と同様の活性が認められるか否かについて評価した。テデュグルチドの腸管栄養活性は、小腸及び大腸の重量及び長さ、絨毛

高、陰窩深並びに絨毛及び陰窩面積により評価した。また、[^{3}H]チミジン標識を S 期のマーカーとして用いた細胞周期解析により、テデュグルチドによる有糸分裂期及び S 期の陰窩細胞数への影響を検討した。別の試験では、[^{3}H]チミジン及び Ki67 標識を用いて増殖速度及び全周期細胞数に対する GLP-2 の影響を検討した。さらに、陰窩細胞に放射線 1 グレイ（Gy）を 1 回照射してアポトーシスを誘導し、幹細胞のアポトーシスに対するテデュグルチドの作用を評価した。

CD-1 マウス（10～12 週齢、体重：平均 32.5 g）及び BDF1 マウス（10～12 週齢、体重：平均 25 g）にテデュグルチド又は GLP-2（0.2 mg/kg/day bid）を 14 日間皮下投与した。いずれのマウスでもテデュグルチド及び GLP-2 投与による小腸重量の増加は同程度であり、BDF1 マウスで平均 28%及び 34%、CD-1 マウスで 32%及び 30%増加した。大腸重量の増加は CD-1 マウスのみで認められ、テデュグルチド及び GLP-2 によってそれぞれ 15%及び 44%増加した。小腸及び大腸の長さはいずれのマウスにおいても有意な変化は認められなかった。いずれのマウスにおいても、陰窩深及び面積並びに絨毛高及び面積はテデュグルチド及び GLP-2 により増加した。CD-1 マウスにおいて、GLP-2 及びテデュグルチド（0.2 mg/kg/day bid）の 14 日間皮下投与により、陰窩上部での[^{3}H]チミジン取り込みが増加した。細胞周期解析の結果、細胞位置 15～22（移行期後半）においてテデュグルチドによる有意な増加が認められた。BDF1 マウスで変化は認められなかった。より高用量の GLP-2（0.8 mg/kg/day qd）の皮下投与により、BDF1 マウスにおいて[^{3}H]チミジン及び Ki67 標識が大部分の細胞位置にわたり増加した。BDF1 マウスの腸管において、テデュグルチド又は GLP-2（0.2 mg/kg/day bid）14 日間皮下投与後及び放射線 1 Gy 照射 4.5 時間後にアポトーシスは観察されなかった。一方、CD-1 マウスでは GLP-2 投与による細胞位置 4～6 のアポトーシス増加に伴い、細胞位置 4～8 の有糸分裂が有意に減少した。この作用はテデュグルチド投与群では認められなかった。以上より、腸管栄養活性は両系統のマウスで認められたが、テデュグルチドの作用は BDF1 マウスよりも CD-1 マウスでより強く認められ、テデュグルチドの作用に系統差がある可能性が示唆された。

また、幼若動物（5～6 週齢）で行った ALX0600-10202-R 試験と同様に成熟マウス（10～12 週齢）でも腸管栄養活性が認められることが示された。

2.4.3　静脈内持続投与及び皮下投与の比較（ラット）

（試験番号 PH04-024、添付資料番号 4.2.1.1.6、評価資料）

雌性 Sprague-Dawley ラット（9～11 週齢、体重 198～263 g）にテデュグルチドを 14 日間静脈内持続投与（0.5 及び 2.0 mg/kg/day）又は皮下投与（0.5 mg/kg/day bid）したときの腸管栄養作用を比較した。また、投与初日を Day 1 として、Day 2 及び Day 14 にテデュグルチドの血漿中濃度を測定した。いずれの投与経路でも、有意な腸管重量増加、剖検での腸管壁肥厚、病理組織学的検査による腸粘膜過形成が認められた。静脈内持続投与（0.5 mg/kg/day）による腸管重量は、同一用量の皮下投与よりも増加したが、投与経路による組織学的変化の違いは認められなかった。
0.5 mg/kg/day 静脈内持続投与により対照群と比較して有意な小腸の延長が認められた。
2.0 mg/kg/day 静脈内持続投与及び 0.5 mg/kg/day 皮下投与でも小腸の延長傾向は認められたが、

いずれも有意な作用ではなかった。また、全ての群で大腸の延長傾向が認められたが、いずれも有意な作用ではなかった。

0.5 mg/kg/day 静脈内持続投与での定常状態の血漿中濃度は Day 2 で 40.2 ± 8.8 ng/mL 及び Day 14 で 50 ± 30.8 ng/mL であった。一方、2.0 mg/kg/day 静脈内持続投与での定常状態の血漿中濃度は Day 2 で 154 ± 29 ng/mL であったが、Day 14 では曝露は認められなかった。一日当たりの総曝露量は、0.5 mg/kg/day 投与で皮下投与（682 ng·hr/mL）よりも静脈内持続投与（965～1200 ng·hr/mL）の方が高かった。2.0 mg/kg/day 静脈内持続投与では 14 日間持続した曝露が認められなかったことから、その薬理作用の解釈には注意を要する。

2.4.4　皮下持続投与及び皮下投与の比較（ラット）

（試験番号 SP06-008-0600、添付資料番号 4.2.1.1.7、評価資料）

雌性 Sprague-Dawley ラット（10～12 週齢、体重 215～280 g）にテデュグルチドを 14 日間皮下持続投与（0.5、2.0 及び 10 mg/kg/day、腰部から肩甲骨間の皮下に挿入したカテーテルを介して）又は皮下投与（0.5 mg/kg/day qd 又は bid）したときの腸管栄養作用を比較した。

テデュグルチドの皮下持続投与（0.5、2.0 又は 10 mg/kg/day）により、小腸重量及び長さ並びに大腸重量が増大した。平均重量の増加率は大腸よりも小腸で高かった。顕微鏡下、全ての皮下持続投与群において、極軽度から中等度の小腸粘膜過形成が認められた。この所見は、十二指腸及び空腸又は頻度は低いものの回腸で観察された肥厚とよく相関していた。2.0 及び 10 mg/kg/day 投与群のほとんどで極軽度から軽度の大腸粘膜過形成が認められた。テデュグルチド 0.5 mg/kg/day（qd 又は bid）の皮下投与により、小腸重量が増加し、この増加は bid 投与の方が若干顕著であった。大腸重量の増加は認められなかった。極軽度から軽度の小腸粘膜過形成が主に bid 投与群で認められた。一方、極軽度から軽度の大腸粘膜過形成は qd 及び bid 投与した多数の動物で認められた。皮下持続投与と皮下投与による違いとして、皮下持続投与群でのより顕著な小腸重量、小腸延長及び小腸の肉眼的肥厚、並びにより顕著な（より発生率の高い）十二指腸、空腸及び回腸の粘膜過形成が挙げられる。しかし皮下持続投与群で用量反応性が認められなかったことから、いずれの用量でも反応に必要な濃度閾値に達していることが示唆された。

2.4.5　フェレットでの腸管栄養作用

（試験番号 SP10-001-0600、添付資料番号 4.2.1.1.8、評価資料）

雌性 fitch フェレット（12 週齢、680～780 g）にテデュグルチド（0.1 及び 0.5 mg/kg/day bid）を皮下投与したときの腸管栄養活性を、腸管重量及び粘膜厚の形態学的変化により評価した。また、最終投与後及び 18 時間絶食後の GLP-2 又はテデュグルチド濃度の測定のために採血した。

テデュグルチド（0.1 及び 0.5 mg/kg/day bid）の 10 日間皮下投与により、用量依存的な腸管の絶対重量及び相対重量の増加が認められ、この変化は統計学的に有意であった。溶媒投与群と比較して、0.1 及び 0.5 mg/kg/day 群における平均腸管相対重量の増加率はそれぞれ 22.9%及び 39.4%であった。テデュグルチド 0.5 mg/kg/day bid を 20 日間投与したときの腸管相対重量の増加

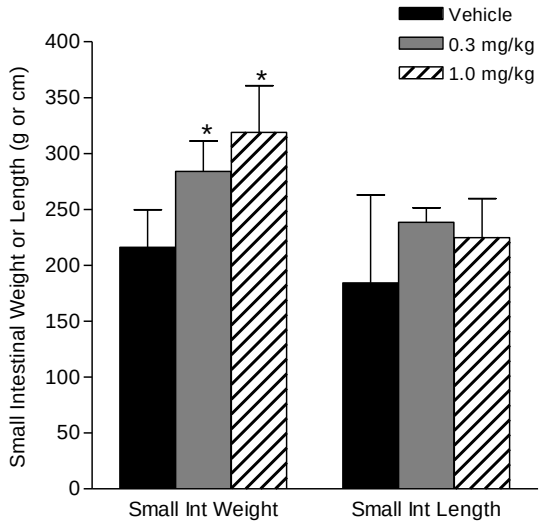
率は 10 日間投与時の 39.4%から 44.9%と増大した。0.5 mg/kg/day 投与 10 日目及び 20 日目に小腸及び結腸粘膜厚の有意な増加が認められた。血漿中テデュグルチド及び GLP-2 濃度は極めて低く、用量群間に有意差は認められなかった。ばらつきが大きかったものの検出可能だった低い GLP-2 濃度は、一般的なフェレットのベースライン値であると考えられる。テデュグルチド 0.5 mg/kg/day bid 20 日間投与後、血漿中に明らかな蓄積は認められなかった。以上の結果から、テデュグルチドはげっ歯類と同様に、非げっ歯類であるフェレットでも腸管栄養活性を示すことが示唆された。

2.4.6　イヌでの腸管栄養作用

（試験番号 PH02-003、添付資料番号 4.2.1.1.9、評価資料）

成熟ビーグル犬（雌雄 2 匹／群、8～11 kg）にテデュグルチド（0.3 及び 1.0 mg/kg/day qd）を 10 日間皮下投与したときの腸管栄養活性を腸管重量及び形態学的パラメータによって評価した。テデュグルチドはいずれの用量でも溶媒投与と比較して小腸重量を有意に増加させた（図 2.6.2- 5）。テデュグルチド投与により小腸の延長傾向が認められたが、有意な作用ではなかった。形態学的変化は腸管重量の増加と一致した。十二指腸では、テデュグルチド 0.3 及び 1.0 mg/kg/day 投与により、溶媒投与と比較して粘膜厚（それぞれ 14%及び 18%）及び陰窩深（それぞれ 16%及び 23%）が有意に増大し、絨毛高は増大傾向を示した。空腸では、粘膜厚（それぞれ 13%及び 12%）及び絨毛高（それぞれ 37%及び 18%）の有意な増大が認められた。回腸では腸管栄養活性は認められなかった。胃及び結腸の重量に有意な変化は認められなかった。一方、胃幽門及び結腸における粘膜厚の有意な増大（それぞれ 18%及び 11%）がテデュグルチド 1.0 mg/kg/day 群で認められた。有意な体重変化は認められなかった。以上より、テデュグルチドがイヌでも腸管栄養活性を示すことが明らかとなった。

図 2.6.2- 5　　イヌ小腸重量及び長さに対するテデュグルチドの作用



qd = once daily; SC = subcutaneous
Dogs were administered teduglutide (0.3 and 1.0 mg/kg/day qd, SC) or vehicle for 10 days. Small intestinal weight and length were measured.
*: $p < 0.05$ compared to the vehicle control group (Tukey or Dunnett's t-test).
Source: Study PH02-003, Figure 1.

2.5　腸管粘膜バリア及び吸収に対する作用

テデュグルチドの腸管粘膜バリア及び吸収に対する作用を、腸管透過性、タンパク質含量、DNA 含量、微絨毛構造及び D-キシロース吸収により評価した。

2.5.1　　マウス腸管粘膜バリアに対する作用

（試験番号 ALX0600-10204-R、添付資料番号 4.2.1.1.10、評価資料）

マウス腸管粘膜バリアに対するテデュグルチド投与の影響を、腸管重量、タンパク質含量、絨毛高及び微絨毛構造、更に腸管透過性により評価した。

雌性 CD-1 マウス（7 週齢、26～32 g）に溶媒（PBS）、テデュグルチド又は GLP-2（5 μg/day bid）を 10 日間皮下投与した。11 日目に空腸を摘出し、絨毛高及び陰窩深を含む形態学的評価及びタンパク質含量測定を実施した。また、Ussing チャンバーを用いて小腸の電解質輸送を電気生理学的に測定した。組織コンダクタンスを測定し、^{51}Cr-エチレンジアミン四酢酸（EDTA：傍細胞輸送）及びセイヨウワサビペルオキシダーゼ（HRP：経細胞輸送）の上皮透過性を評価した。

テデュグルチド及び GLP-2 は小腸重量をそれぞれ 40%及び 22%増加させたが、いずれも体重に影響を及ぼさなかった。テデュグルチド及び GLP-2 は、絨毛高をそれぞれ 41%及び 27%、粘膜のタンパク質含量をそれぞれ 50%及び 33%増加させ、腸管細胞の微絨毛長をほぼ倍増させた。テデュグルチド及び GLP-2 投与により、Ussing チャンバーにマウントした空腸標本の短絡電流はそれぞれ 24%及び 21%低下した。これと一致して、テデュグルチド投与群において $^{22}Na^{+}$及び $^{36}Cl^{-}$の単一方向の経上皮輸送は、粘膜側から漿膜側及び漿膜側から粘膜側のいずれも有意に低下

した。テデュグルチド及び GLP-2 は ^{51}Cr-EDTA の経上皮輸送を有意に低下させた。また、テデュグルチド及び GLP-2 は HRP の経上皮輸送をそれぞれ約 80%及び約 50%低下させた。電子顕微鏡法において、テデュグルチド及び GLP-2 投与群の HRP 含有エンドソーム面積（それぞれ 0.24 ± 0.02 μm^2 及び 0.31 ± 0.02 μm^2）は、溶媒対照群（0.55 ± 0.04 μm^2）と比較して有意に減少した。

以上より、テデュグルチドは腸管粘膜に対する腸管栄養活性のみでなく、腸管粘膜バリア機能も促進し、その作用は GLP-2 よりも強いことが示唆された。

テデュグルチドは、各腸管細胞の微絨毛に対しても成長促進作用を示す（Benjamin et al, 2000）。急性の直接作用は認められないことから、GLP-2 による作用は局所でのメディエータ分泌促進など、全身曝露の必要性が示唆される。テデュグルチド投与による腸管バリア機能促進は、複数のパラメータで示唆される。テデュグルチド投与による組織コンダクタンスの減少は、イオンの受動的流動（主に傍細胞透過性に関与しないプロセス）の減少を示唆している。EDTA など小イオンの流動及び HRP など大イオンの上皮取り込みの減少は、傍細胞及び経細胞透過性の減少を反映している。これらの結果から、テデュグルチドが様々なサイズの免疫原性分子の粘膜への流入を阻害する可能性が示唆される。

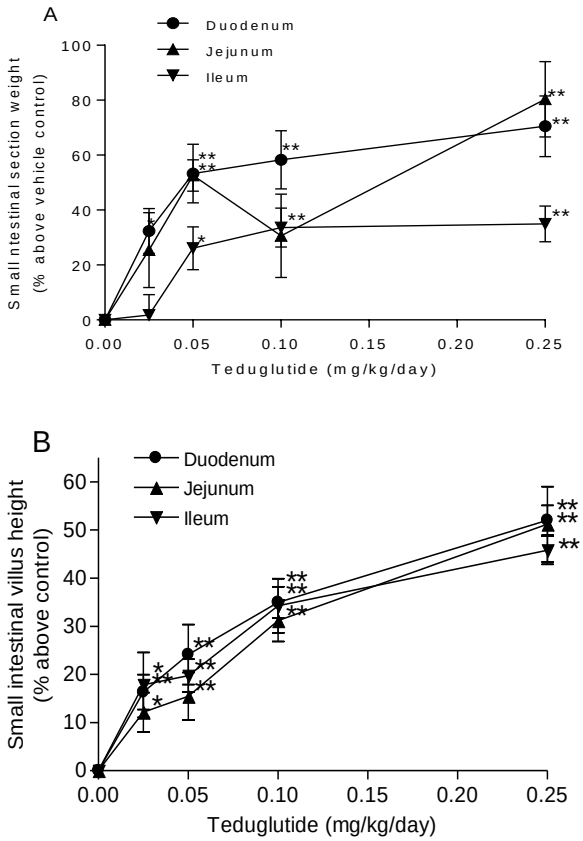
2.5.2　ラットでの腸管栄養活性及び D-キシロース吸収に対する作用

（試験番号 ALX0600-10201-R、添付資料番号 4.2.1.1.11、評価資料）

テデュグルチドによる腸管栄養活性と腸吸収能変化との関連を評価した。雄性 Sprague-Dawley ラット（250～320 g）に溶媒（PBS）又はテデュグルチド（0.025、0.05、0.1 及び 0.25 mg/kg/day bid）を 14 日間皮下投与した。腸管栄養活性は 1）小腸重量及び長さ、2）十二指腸、空腸及び回腸の重量、粘膜 DNA 及びタンパク質含量、3）十二指腸、空腸及び回腸の絨毛高により評価した。腸管吸収は、尿中 D-キシロース排泄により評価した。ラットでは、粘膜増殖に対する外因性 GLP-2 投与の影響は軽度であるが、これはおそらく他の動物種と比べて内因性 DPP-4 濃度が高いためと考えられる。

テデュグルチドは用量依存的に小腸重量を有意に増加させ、0.025 及び 0.25 mg/kg/day での増加率はそれぞれ 23%及び 54%であった。0.25 mg/kg/day 投与により、小腸の長さは溶媒投与群と比較して 10%延長した。テデュグルチド投与によって十二指腸、空腸及び回腸の重量が増加した（図 2.6.2- 6A）。テデュグルチド最高用量における十二指腸及び空腸の重量増加（それぞれ溶媒投与群と比較して 71%及び 80%）は回腸（35%）よりも顕著であった。テデュグルチドは用量依存的に絨毛高を有意に増加させ、その作用は全ての用量において十二指腸、空腸及び回腸で同程度であった（図 2.6.2- 6B）。絨毛高の増加は最低用量 0.025 mg/kg/day での 12%から最高用量 0.25 mg/kg/day での 52%までの範囲であった。粘膜 DNA 及びタンパク質含量は十二指腸、空腸及び回腸で増加し、十二指腸で変化が最も大きかった。D-キシロース溶液投与後 18 時間蓄尿して測定した結果、腸管 D-キシロース吸収はテデュグルチドの全ての用量で増加したが、統計学的に有意ではなかった。体重に有意な変化は認められなかった。

図 2.6.2- 6　　ラット小腸重量及び長さに対するテデュグルチドの作用



bid = twice daily; SEM = standard error of the mean
Rats were administered teduglutide (0, 0.025, 0.05, 0.1, or 0.25 mg/kg bid) for 14 days. Segmental weight and villus height were measured in duodenum (-●-), jejunum (-▲-) and ileum (-▼-).
**: $p < 0.01$ and *: $p < 0.05$ compared to the vehicle control group (Student t-test).
Mean ± SEM (A: n = 8, B: n = 5-8)
Source: Study ALX0600-10201-R, Figure 2 and Figure 3.

2.5.3　　イヌでの D-キシロース吸収に対する作用

（試験番号 88626、添付資料番号 4.2.1.1.12、評価資料）

予備試験として、反復投与時のテデュグルチドの薬理作用についてイヌで検討した。1 匹の雄性ビーグル犬（約 5～7 ヵ月齢、投与開始時 7.5 kg）にテデュグルチド（0.2 mg/kg bid）を 14 日間皮下投与し、連日観察した。運動性、臨床所見、体重、摂餌量及び D-キシロース吸収（第 7、13 及び 14 日に測定）に影響はなかった。胃腸管の変化の評価は行わなかった。イヌは D-キシロース吸収がないため、非げっ歯類として更なる毒性学的評価に適切ではないと当初考えられた。

2.5.4　　カニクイザルでの D-キシロース吸収に対する作用

（試験番号 88627、添付資料番号 4.2.1.1.13、評価資料）

1 匹の雄性若年カニクイザル（投与開始時 2.6 kg）にテデュグルチド（0.2 mg/kg bid）を 14 日間皮下投与した。

投与に関連した臨床所見、体重及び摂餌量に対する影響は観察されなかった。D-キシロース吸収は第 7 日以後 2～3 倍増加した。胃腸管の変化の評価は実施しなかった。吸収試験は腸管に対するテデュグルチドの薬理学的活性の指標となり得る。毒性試験において、カニクイザルにおけるテデュグルチドの腸管栄養活性が確認されている（2.6.6 項）。

2.6　TPN 誘発性腸形成不全モデルに対する効果

SBS 患者の主な栄養補給法は経静脈栄養（PN）である。PN は長期間栄養状態及び水分を維持させることができるが、小腸萎縮などの数多くの合併症を伴う。げっ歯類の腸管上皮は、腸管栄養欠乏による影響を受けやすく、ラット TPN モデルでは、5 日間の TPN により腸管重量は最大 50%減少する（Chance et al, 1997; Chance et al, 2000）。

TPN 誘発性腸形成不全に対するテデュグルチドの作用について、ラットを用いた複数の試験で検討した。これらの試験では、絨毛高、粘膜厚、絨毛／陰窩比並びに粘膜タンパク質及び DNA 含量を評価した。

2.6.1　　ラットでの予防的効果

（試験番号 ALX0600-10205-R、添付資料番号 4.2.1.1.14、評価資料）

テデュグルチド及び GLP-2 の TPN 誘発性腸形成不全に対する予防的効果を比較した。

雄性 Fischer 344 ラット（250～300 g）に外頸静脈内カテーテル留置処置を行い、回復後、通常飼料で 24 時間に摂取する窒素及び熱量と同等の TPN（1.1 kcal/mL、2.5 mL/hr）に切り替えた。TPN 飼育ラットをランダムに群分けし、TPN 単独、GLP-2（0.150 mg/kg/day）添加 TPN、又はテデュグルチド（0.250 mg/kg/day）添加 TPN で 7～9 日間飼育した。

TPN 飼育ラットは、いずれの群でも、平均体重、肝臓及び心臓重量に飼料飼育ラットと比べて有意な変化は認められなかった。胃重量は TPN 単独で低下し、テデュグルチド添加 TPN 及び GLP-2 添加 TPN では、TPN 単独と比較して増加した。TPN 単独により、小腸及び結腸重量はそれぞれ 28%及び 42%有意に低下した。テデュグルチド添加 TPN 及び GLP-2 添加 TPN により、TPN 単独と比較して小腸重量はそれぞれ 90%及び 82%増加し、その作用は有意であった。TPN 単独と比べて、テデュグルチド添加 TPN 及び GLP-2 添加 TPN では結腸重量の増加傾向（26%）が観察された。組織学的検査により、TPN 単独による十二指腸、空腸及び回腸の絨毛高減少に関連した絨毛／陰窩比減少と比較して、テデュグルチド及び GLP-2 添加によりこれらはいずれも増加した。

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

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

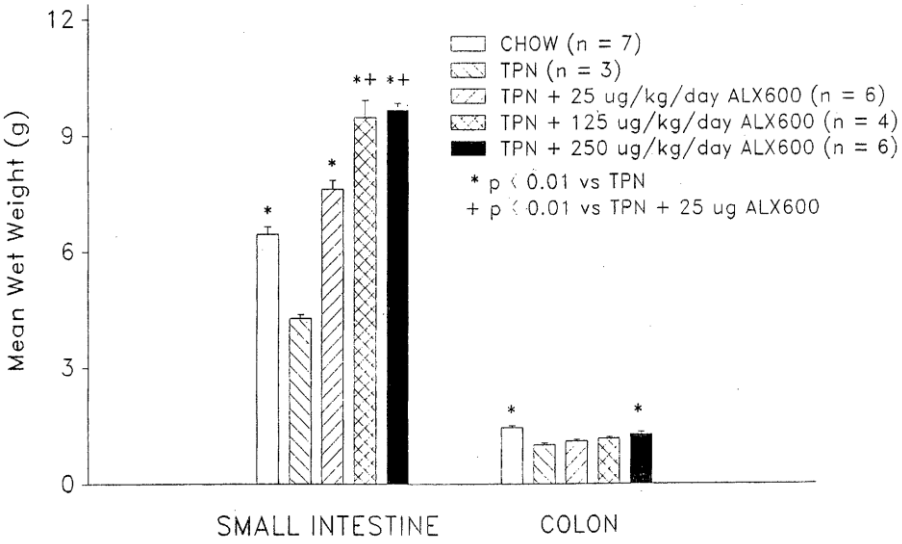
2.6.2　　ラットでの用量反応性試験

（試験番号 ALX0600-10206-R、添付資料番号 4.2.1.1.15、評価資料）

TPN 誘発性腸形成不全に対するテデュグルチドの予防的効果についての用量反応性を、形態学的変化、タンパク質及び DNA 含量並びに腸重量により検討した。雄性 Fischer 344 ラット（250～300 g）に外頸静脈内カテーテル留置処置を行い、回復後、飼育飼料を TPN（1.1 kcal/mL、2.6 mL/hr）に切り替えた。TPN 飼育ラットをランダムに群分けし、TPN 単独又はテデュグルチドの 3 用量（0.025、0.125 及び 0.250 mg/kg/day）を添加した TPN で 10 日間飼育した。

図 2.6.2- 7 に示すように、TPN 単独の小腸重量は減少した。テデュグルチド 0.025 mg/kg/day の添加で小腸重量はコントロールレベルに回復し、0.125 mg/kg/day で最大効果を示す用量依存的な増加を示した。TPN 単独では結腸重量も有意に低下し、テデュグルチド 0.125 mg/kg/day 添加により有意な増加が認められた。群間に体重、肝臓及び心臓重量の有意な変化は観察されなかった。小腸重量の結果と一致して、TPN 単独群における十二指腸、空腸及び回腸のタンパク質含量は飼料飼育群と比較して有意に減少し、この減少はテデュグルチド添加により用量依存的に回復した。タンパク質含量の結果と同様に、各小腸分節の絨毛高は TPN 単独群で減少し、その作用は近位部でより顕著であった。いずれの用量でもテデュグルチド添加により絨毛高が増加し、飼料飼育群の値を上回った。

図 2.6.2- 7　　TPN 誘発性小腸重量減少に対するテデュグルチドの用量反応性



TPN = total parenteral nutrition for 10 days; Chow = control animals receiving normal diet instead of TPN; ALX600 = teduglutide.
*: p<0.01 compared to TPN group and +: p<0.01 compared to TPN+25 µg teduglutide group (Tukey's t-test)
Source: Study ALX0600-10206-R, Figure 2.

2.6.3　　ラットでの治療的効果

（試験番号 ALX0600-10207-R、添付資料番号 4.2.1.1.16、評価資料）

発症した TPN 誘発性腸形成不全に対するテデュグルチドの治療的効果を検討した。

雄性 Fischer 344 ラット（225～275 g）に外頸静脈内カテーテル留置処置を行い、回復後、飼育飼料を TPN（1.1 kcal/mL、2.8 mL/hr）に切り替えた。15 匹中 8 匹は TPN を 10 日間継続し、残りは第 6 日目からテデュグルチド 1 µg/mL（0.250 mg/kg/day に相当）を添加した。本試験は、統計解析に十分な例数を確保するため、独立した 2 試験を実施した。2 試験のデータを統合し、全体の平均値を算出した。

10 日間の TPN により、小腸及び結腸重量並びに十二指腸、空腸、回腸及び結腸のタンパク質含量が減少し、絨毛高及び絨毛／陰窩比も低下した。第 6 日目からテデュグルチドを 5 日間添加すると、小腸及び結腸重量はそれぞれ 90%及び 24%増加した。第 6 日目からのテデュグルチド添加により、十二指腸、空腸及び回腸のタンパク質含量は TPN 単独群と比較してそれぞれ 130%、106%及び 90%増加した。その結果、テデュグルチド添加群における各小腸分節のタンパク質含量は、飼料飼育群よりも高くなった。結腸のタンパク質含量低下に対するテデュグルチドの回復作用は部分的であった。TPN 単独群で認められた脾臓培養細胞のマイトジェン応答減少で示される細胞性免疫の有意な低下に対して、テデュグルチド添加は影響を及ぼさなかった。同様に、TPN 単独群で認められた腸間膜リンパ節でのバクテリアルトランスロケーションに対して、テデュグルチド添加は影響を及ぼさなかった。

以上より、発症した TPN 誘発性腸形成不全に対して、テデュグルチドは結腸タンパク質含量以外の全てのパラメータを回復させた。一方、TPN 誘発性細胞免疫低下及び腸間膜リンパ節でのバクテリアルトランスロケーションに対してテデュグルチドは影響を及ぼさなかった。

2.6.4　担がんラットでの予防作用

（試験番号 ALX0600-10208-R、添付資料番号 4.2.1.1.17、評価資料）

本試験では、重度の免疫抑制を示す担がんラットを用いて、テデュグルチド及び GLP-2 の TPN 誘発性腸形成不全に対する予防的効果を検討した。

雄性 Fischre 344 ラット（カテーテル留置処置時に 250～300 g）にハロタン麻酔下でメチルコラントレンの皮下投与により腫瘍を誘発した。腫瘍誘発 19 日後、担がんラットに外頸静脈内カテーテル留置処置を行った。対照として偽手術を行った担がんラット及び非担がんラットを飼料飼育した。カテーテル留置担がんラットは、回復後、TPN（1.1 kcal/mL、2.5 mL/hr）に切り替え、TPN 単独、テデュグルチド 1 µg/mL（0.25 mg/kg/day に相当）添加 TPN 又は GLP-2 0.1 µg/mL（0.025 mg/kg/day に相当）添加 TPN で 9 日間飼育した。

TPN 単独飼育群での小腸重量は、担がんラット飼料飼育群と比較して有意に減少した。TPN 単独飼育群で減少した小腸重量は、GLP-2 によって担がんラット飼料飼育群レベルまで、テデュグルチドによって非担がんラット飼料飼育群レベル以上に、いずれも有意に増加した。一方、結腸、胃及び肝臓重量に対しては、いずれのペプチドも影響を及ぼさなかった。また、いずれの担がん群でも腫瘍重量には影響が認められなかった。TPN 単独飼育群での十二指腸、空腸及び回腸のタンパク質含量は、担がんラット飼料飼育群と比較して有意に減少した。TPN 単独飼育群で減少したタンパク質含量は、GLP-2 によって担がんラット飼料飼育群レベルまで、テデュグルチドによって非担がんラット飼料飼育群レベル以上に、いずれも有意に増加した。小腸の形態学的に有意な変化はタンパク質含量の変化と一致しており、TPN 単独飼育群で有意に減少した絨毛高は、GLP-2 によって担がんラット飼料飼育群レベルまで、テデュグルチドによって非担がんラット飼料飼育群レベル以上に、いずれも有意に増加した。同様の作用が絨毛／陰窩比に対しても観察された。一方、TPN 誘発性細胞免疫低下及び腸間膜リンパ節でのバクテリアルトランスロケーションに対してテデュグルチド及び GLP-2 はいずれも影響を及ぼさなかった。

2.7　SBS モデルに対する効果

ラット小腸切除モデルは SBS の確立された動物モデルである。小腸切除により吸収不良及び最終的な体重減少をもたらし、切除の程度は吸収不良の程度に関連している。75%以上の小腸を切除したラットでは体重が減少し、切除の程度に応じて残存腸管粘膜において、内因性 GLP-2 濃度の増加、残存腸管の重量、長さ及び直径並びに絨毛高の増大を含む腸管適応が数週間にわたって認められた（Martin et al, 2005）。また、血中 GLP-2 濃度の持続的な増加は陰窩細胞の増殖促進作用に関連し、天然型 GLP-2 又はテデュグルチドを正常動物に投与したときの作用と一致している。ラットでは、小腸切除後の主な GLP-2 の作用は陰窩細胞増殖促進と考えられる（Martin et al,

2004)。一方、TPN 飼育ブタに GLP-2 を投与すると、陰窩細胞アポトーシス減少に関連した腸管重量の増加が認められた（Burrin et al, 2000; Burrin et al, 2005; Burrin et al, 2007)。陰窩細胞に対する作用の違いは、血中 GLP-2 に対する感受性及び残存組織部位の違いによるものかもしれない。以上より、メカニズムに関わらず、TPN あり又は無しの小腸切除動物において、GLP-2 単独投与により腸管適応に関する形態学的及び機能的な変化をもたらすことが示唆される。

本項では、空腸-回腸を部分的に切除したラット及びブタ新生児の SBS モデルを用いてテデュグルチドの効果を検討した。

2.7.1　ラットでの効果

（試験番号 PH02-001、添付資料番号 4.2.1.1.18、評価資料）

本試験は、公表論文で報告されたテデュグルチドによるラット SBS モデルでの腸管適応の増大（Scott et al, 1998）を再現するために実施した。

雄性 Sprague-Dawley ラット（175～200 g）をランダムに sham 溶媒投与群、sham テデュグルチド投与群、SBS 溶媒投与群又は SBS テデュグルチド投与群のいずれかに群分けし、SBS 群では空腸 - 回腸中央部の 75%を外科的に切除した。手術翌日から溶媒又はテデュグルチド（0.1 mg/kg bid）を 21 日間皮下投与した。SBS 群において腸管切除による有意な腸管適応が認められたが、テデュグルチド投与による腸管適応パラメータ（小腸及び粘膜重量、タンパク質及び DNA 含量及びスクラーゼ活性）の有意な増大は認められなかった。摂餌量及び体重には、各テデュグルチド投与群と対応する溶媒投与群との間に有意な違いはなかった。近位小腸では、sham 溶媒投与群と比較して sham テデュグルチド投与群、SBS 溶媒投与群及び SBS テデュグルチド投与群で湿重量及び粘膜重量が有意に増加した。遠位小腸では、sham 溶媒投与群と比較して SBS 溶媒投与群及び SBS テデュグルチド投与群のみで湿重量が有意に増加した。SBS テデュグルチド投与群での小腸及び粘膜重量、タンパク質及び DNA 含量並びにスクラーゼ活性には、SBS 溶媒投与群と比較して有意差はなかった。

以上、テデュグルチドはラット SBS モデルでの腸管切除による腸管適応に対して、有意な増大作用を示さなかった。本試験で使用した小腸は切除近位から採取した一方、公表論文ではより遠位から採取していた。形態学的な腸管適応は切除近位でより顕著であるため、本試験と公表論文でのテデュグルチドの作用が異なっていた可能性がある。

2.7.2　ブタ新生児での効果

（試験番号 SP10-002-0600、添付資料番号 4.2.1.1.19、参考資料）

非げっ歯類 SBS モデルでの腸管適応に対するテデュグルチドの作用を評価した。これまで、ブタ新生児 SBS モデルは短鎖脂肪酸の作用を検討するために使用されている（Bartholome et al, 2004)。また、栄養所要量、胃腸管生理及び代謝の類似性から、PN を受けている乳児 SBS の適切なモデルと考えられる（Tappenden et al, 2003)。

生後 48 時間のブタ新生児は、麻酔下で上大静脈へカテーテル留置及び空腸 - 回腸の 80%切除を受けた。栄養必要量は、100% PN（TPN）又は 80% PN＋20%経腸栄養（部分的経腸栄養：PEN）により摂取した。ブタ新生児をランダムに TPN＋溶媒、PEN＋溶媒、TPN＋テデュグルチド（1 mg/kg/day）又は PEN＋テデュグルチド（1 mg/kg/day）の 4 群に分け、さらに急性作用（術後 4 及び 48 時間目）評価群及び慢性作用（術後 7 日目）評価群に分けた。残存腸管の肉眼解剖学的変化、組織学的変化、細胞成分及び改変 Ussing チャンバーによる栄養吸収を評価した。

PEN＋テデュグルチド群において、陰窩-絨毛構造に有意な形態学的変化が観察された。測定時点及び栄養投与経路にかかわらず、テデュグルチド投与により、十二指腸、空腸及び回腸の絨毛高がそれぞれ 20%、20%及び 12%増加した。全ての測定時点において、PEN＋テデュグルチド群の絨毛高が最大であったことから、テデュグルチド及び PEN による相乗作用が示唆される。テデュグルチド投与群では溶媒投与群と比べて回腸及び結腸の陰窩深が有意に増大した。絨毛高と同様に、陰窩深は術後 7 日目の PEN＋テデュグルチド群で最大であった。栄養投与経路にかかわらず、十二指腸、空腸及び回腸のグルコース輸送と空腸のグルタミン輸送が増加した腸管切除 4 時間後においてテデュグルチドによる有意な作用が認められた。

以上より、ブタ新生児 SBS モデルにおいて、テデュグルチドは構造的及び一過性の機能的な回復を促進することが示唆された。本モデルでのテデュグルチドによる吸収増大は、細胞あたりの機能的容量増加よりも、腸管表面積拡大に起因すると考えられる。

2.7.3　ブタ新生児 SBS モデルにおける薬理学的及び薬物動態学的評価

（試験番号 1777、添付資料番号 4.2.1.1.20、参考資料）
（試験番号 19498、添付資料番号 4.2.1.1.21、参考資料）

ブタ新生児 SBS モデルにテデュグルチドを皮下投与したときの薬理学的及び薬物動態学的評価を実施した（試験番号 1777）。カテーテルを留置した生後 2 日の雌性ブタ新生児の回腸を約 50%切除し、術後すぐに TPN を開始した。動物はランダムに 5 群に分け、術後 1～3 時間目から溶媒又はテデュグルチド（0.01、0.02、0.1 及び 0.2 mg/kg/day）を 5 日間皮下投与した。テデュグルチドの薬物動態プロファイルを評価するために、腸管切除 5 日目の投与 0、30、60、120、240、480 及び 1440 分後に採血した。投与期間中、炭水化物、タンパク質、脂肪並びに絶対的及び相対的エネルギー吸収を測定した。マンニトール／ラクツロース比により腸透過性を評価した。臓器重量、ラクターゼ、スクラーゼ、マルターゼ、DPP-4、アミノペプチダーゼ N 及びアミノペプチダーゼ A 活性の測定並びに組織学的解析も実施した。

有害な臨床所見は認められなかった。全ての用量においてテデュグルチド投与群は溶媒投与群に比べて体重増加が増大した。残存腸管絶対重量の増加傾向が用量依存的に観察されたが、ばらつきが大きかった。テデュグルチドによる絨毛高及び陰窩深の増加が認められたが、統計学的に有意ではなかった。試験期間中、SBS モデルでの水分、主要栄養素、熱量吸収及び消化機能の増大が認められなかったため、テデュグルチドの 5 日間皮下投与による腸管適応促進作用は観察できなかった。テデュグルチドの薬物動態的解析により、t_{max} は 0.5 時間、$t_{1/2}$ は 0.4～0.6 時間であった。血漿中曝露量（濃度－時間曲線下面積：AUC）及び C_{max} 値は用量増加とともに増大し

た。試験期間中及び剖検時に投薬に関連した有害作用は認められず、病理組織学的毒性変化も認められなかった。

ブタ新生児 SBS モデルで有意な腸管適応が認められなかったことが受容体感受性の違いに起因するのか否かを明らかにする目的で、GLP-2 の力価及び親和性のヒト受容体との比較のためにブタ GLP-2R をクローン化した（試験番号 19498）。しかし、放射性リガンド結合試験や機能的試験での評価に十分なブタ組換え GLP-2R を発現する細胞株は同定されなかった。陽性対照であるヒト組換え GLP-2R 細胞株の結果より、本試験の実験条件は有効であることが確認されている。

以上の結果から、テデュグルチドによるブタ新生児 SBS モデルでの腸管適応の増大作用の有無について結論は得られなかった。

2.8　その他の腸疾患モデルに対する作用

インドメタシン誘発性腸炎、デキストラン硫酸誘発性大腸炎及び化学療法誘発性粘膜炎などのげっ歯類腸疾患モデルにおいて、テデュグルチドは死亡率の低下及び疾患に関連した病理組織的所見の改善を示し、テデュグルチドの更なる腸疾患治療薬としての可能性が示唆されている（Boushey et al, 1999; Drucker et al, 1999; Boushey et al, 2001）。また、テデュグルチドはアレルギー及びストレス誘発性腸炎マウスモデルにおいて腸透過性及び管腔取り込みを軽減し、腸の病態生理学的な改善を示した（Cameron et al, 2003; Cameron and Perdue, 2005）。

2.8.1　炎症性腸疾患モデル

2.8.1.1　NSAID 誘発性腸炎ラットモデル

（試験番号 PH04-001、添付資料番号 4.2.1.1.22、評価資料）

NSAID 誘発性急性及び慢性腸炎ラットモデルに対するテデュグルチドの作用を評価した。雄性ラット（Wistar 又は Sprague-Dawley、200～250 g）にインドメタシン（5 又は 10 mg/kg）を単回経口投与し、空腸に急性腸炎を惹起した。テデュグルチド（0.1 mg/kg bid）はインドメタシンと同時又はその 7 日前に皮下投与し、さらに 11 日間連日投与した。スクロース、ラクトース及びマンニトールをマーカーとして、インドメタシン投与前後の胃及び小腸の透過性を評価した。急性腸炎モデルで認められた胃及び小腸の透過性増大は、インドメタシン投与前又は投与時からテデュグルチドを連日投与することにより完全に抑制された。

雄性 Wistar ラットにインドメタシン（7.5 mg/kg bid）を皮下投与し、空腸に慢性腸炎を惹起した。小腸の部位特異的なプローブを用いて、透過性測定、生化学的解析及び形態学的解析を実施した。インドメタシン誘発性慢性腸炎モデルにおいて、テデュグルチド及び溶媒投与群の 4 日目の小腸透過性は有意に同程度増加していた。インドメタシン投与前又は投与時からテデュグルチドを投与した動物の小腸透過性は 10 日目までにベースラインに回復したが、溶媒投与群では 14 日目まで有意に増加したままであった。テデュグルチド投与により有意な絨毛高の増大が認められた。テデュグルチド投与群では、溶媒投与群と比較して肉眼的な損傷スコア、ミエロペルオキ

シダーゼ（MPO）活性の有意な減少が認められた。以上より、テデュグルチドはインドメタシン投与前及び同時投与のいずれの群でも溶媒投与群と比較して腸管透過性、肉眼的腸管損傷、MPO活性及び形態学的変化に対して有意な改善作用を示した。

2.8.1.2　TNBS 誘発性回腸炎モルモットモデル

（試験番号 PH04-002、添付資料番号 4.2.1.1.23、評価資料）

TNBS 誘発性回腸炎モルモットモデルに対するテデュグルチドの作用を評価した。このモデルでは、エタノール投与により小腸上皮を損傷し、ハプテンとして作用する TNBS が粘膜下層に到達するようにした。その後、ヒトクローン病で認められるような腸壁内での慢性炎症が惹起される。TNBS（10%エタノール中 40 mg/mL）のモルモット回腸内投与により、尿中ラクツロース：マンニトール比を指標とした小腸透過性が増加した。溶媒投与群において、TNBS により増加した小腸透過性は、TNBS 投与 14 日目までにベースラインレベルに戻った。TNBS 投与後、テデュグルチド（0.10 mg/kg bid）の 18 日間皮下投与は、増加した腸管透過性の最大値に影響を及ぼさなかったものの、増加した腸透過性の回復を有意に促進し、TNBS 投与 7 日目までにベースラインレベルまで、投与 10 日目までにベースライン未満まで減少させた。テデュグルチド投与の有無にかかわらず、スクロース排泄を指標とした胃透過性の有意な変化は観察されなかった。

2.8.1.3　自然発症慢性腸炎マウスモデル（IL-10 遺伝子欠損マウス）

（試験番号 ALX0600-10214-R、添付資料番号 4.2.1.1.24、評価資料）

IL-10 遺伝子欠損マウスは、通常の飼育条件下で慢性小腸結腸炎を自然発症する。病態部位におけるパッチ状の粘膜再生、陰窩及び絨毛構造の異常並びに固有層及び粘膜下層での各種炎症細胞の重度浸潤を特徴とし、発症機序及び病理学的性質はヒトのクローン病と類似している。本試験では、テデュグルチドが IL-10 欠損マウスの腸管透過性を抑制し、腸炎の発症及び進行を抑制するかについて評価した。

IL-10 欠損マウス又はその野生型マウスをランダムに群分けし、生後 72 時間から 10 週齢までテデュグルチド（0.2 mg/kg bid 12 時間毎）又は溶媒を皮下投与した。経口投与したスクロース、ラクツロース、マンニトール及びスクラロースの尿中排泄を指標とした腸管透過性は、3 週齢から週 1 回測定した。10 週齢で炎症評価のため胃、空腸並びに近位及び遠位結腸を採取した。胃腸管炎症は、MPO 活性、サイトカインプロファイル及び形態学的解析により評価した。さらに、体重に対する脾臓重量の比を免疫機構活性の指標として用いた。

IL-10 欠損マウスで認められる小腸透過性の増加は、テデュグルチド投与により有意に改善した。また、テデュグルチドは空腸及び回腸の湿重量を有意に増加させたが、粘膜のタンパク質及び DNA 含量には影響を及ぼさなかった。IL-10 欠損マウスで認められた結腸の粘膜損傷スコアの有意な増加に対してテデュグルチドは影響を及ぼさなかった。IL-10 欠損マウスにおいて胃及びその他の小腸部位に肉眼的な損傷は認められなかった。IL-10 欠損マウスにおいて、テデュグルチドにより脾臓重量が減少し、空腸の MPO 活性増加は抑制された。テデュグルチドはインター

フェロン（IFN）-γの増加を減少させたが、腫瘍壊死因子（TNF）-αの増加には影響を及ぼさなかった。

2.8.2　放射線誘発性腸損傷モデル

（試験番号 ALX0600-10209-R、添付資料番号 4.2.1.1.25、評価資料）
（試験番号 PH03-001、添付資料番号 4.2.1.1.26、評価資料）

電離放射線への曝露により上皮機能が破壊され、管腔細菌、細菌生成物又は抗原の粘膜への移行を阻止する腸管バリア機能が損なわれると考えられる。本試験では、テデュグルチドが放射線誘発性上皮機能不全を改善するか否かについてラットを用いて評価した（試験番号 ALX0600-10209-R）。雄性 Sprague-Dawley ラット（7～8 週齢、200～250 g）をランダムに群分けし、溶媒又はテデュグルチド（0.1 mg/kg bid）を皮下投与した。投与期間は放射線照射 5 日前～3 日後とした。ラットの腹骨盤部に限局したガンマ線照射を行った。予備試験において、12 Gy の放射線照射により再現性のある肉眼的腸損傷（充血及び腸管壁の菲薄化）が惹起されることが明らかになった。空腸の MPO 活性の増加傾向は、放射線照射前 5 日間及び照射後 3 日間のテデュグルチド投与により抑制された。放射線は回腸及び結腸の MPO 活性に影響を及ぼさなかった。また、尿中ラクツロース：マンニトールを指標とした腸透過性にも有意な作用を示さなかった。Ussing チャンバーを用いた試験において、放射線照射による空腸組織コンダクタンスの増加は、放射線照射前のテデュグルチド投与により抑制された。

別の試験では、雄性 BDF1 マウス（10～12 週齢、平均 25 g）への高線量放射線照射による腸損傷に対するテデュグルチドの保護作用を検討した（試験番号 PH03-001）。保護作用は腸粘膜の再生陰窩数（生存陰窩画分）により評価した。12～15Gy 照射前 6 又は 14 日間のテデュグルチド（0.2 mg/kg bid）皮下投与は、陰窩生存率を増加させ、高線量放射線照射による小腸損傷に対して中程度の保護作用を示した。テデュグルチドは、放射線照射前投与時に最大効果を示し、生存陰窩数は倍増した。放射線照射後（すなわち陰窩再生過程）にテデュグルチド投与を継続した場合、有意な保護作用は認められなかった。テデュグルチドは、主に放射線照射前に投与した場合にその保護作用を示した。

3　副次的薬理試験

3.1　他の受容体に対する活性

（試験番号 SP08-001-0600、添付資料番号 4.2.1.2.1、参考資料）

テデュグルチドの他受容体に対する活性を、*in vitro* 受容体結合試験及び組織又は標的受容体発現細胞を用いた cAMP 生成試験により評価した。テデュグルチド（10 及び 30 µmol/L）は、セロトニン（5HT1A、1B、1D、2A、2C、6 又は 7：≤17%）、ドーパミン（D1、2、4 又は 5：≤21%）、α1-アドレナリン作動性（≤35%）及びムスカリン性受容体（M1 及び 2：≤45%）を含む代表的な GPCR に対して作用を示さなかった。テデュグルチドは、一過性ヒト GLP-1R 発現ヒト胚腎臓（HEK）293 細胞の cAMP 生成をわずかに増加させ、その増加率は 10 µmol/L 及び 30 µmol/L でそれぞれ 2%及び 3%であった。テデュグルチド（1 pmol/L～1 µmol/L）は、安定的ヒト GLP-1R 発現チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞の cAMP 生成に影響を及ぼさなかった。

3.2　成長及び体組成に対する作用

（試験番号 PH03-008、添付資料番号 4.2.1.2.2、評価資料）

天然型 GLP-2 はその腸管栄養活性により、食物の吸収を促進する（Marathe et al, 2013）。栄養吸収の改善の結果、テデュグルチドは成長及び体組成に影響を及ぼすと考えられる。

本試験では、テデュグルチド連日投与による成長促進作用を評価した。ラット（系統及び週齢不明）にテデュグルチド（0.2 mg/kg qd）を 14 日間皮下投与した。成長作用は、体重、摂餌量、累積飼料効率及び二重 X 線吸収測定法（DEXA）を用いた体組成解析により評価した。テデュグルチド投与により体重及び飼料効率がそれぞれ 8.9%及び 8.8%増加したが、いずれも統計学的に有意ではなかった。DEXA 解析において、テデュグルチド及び溶媒投与群の除脂肪率及び体脂肪率に統計学的有意差は認められなかった。

3.3　膵臓に対する作用

GLP-2R 伝令リボ核酸（mRNA）の発現レベルは近位小腸の 1/1000 であるものの、GLP-2R がヒト及びラット膵臓内分泌腺のα細胞に発現することが知られている（de Heer et al, 2007）。ラット灌流膵臓において GLP-2 投与によりグルカゴン分泌が上昇した。ただし、ラット灌流膵臓を用いた *in vitro* 試験でグルカゴン分泌刺激作用を示すためには、超生理的濃度（10 nmol/L）の GLP-2 を要する。マウス及びサルを用いたテデュグルチドの長期投与では血漿中グルコース濃度に有意な変化は認められなかった（2.6.6.3 項）。

3.4　脳に対する作用

これまでのところ、GLP-2R 発現細胞の中枢神経での分布を検討した試験は限られている（Munroe et al, 1999）。マウス及びラットの海馬、視床下部背内側核、視床下部腹内側核、孤束核、傍小脳脚核、乳頭体上核及び黒質で GLP-2R 発現神経細胞が確認された（Yusta et al, 2000a; Lovshin et al, 2001; Tang-Christensen et al, 2000; Lovshin et al, 2004）。これまで、非げっ歯類の脳における GLP-2R 類似受容体の発現を検討したデータはない。

げっ歯類及び非げっ歯類を用いたテデュグルチドの毒性試験及びラットを用いた神経行動学的安全性薬理試験では、行動に対する有害反応はみられていない（2.6.6.3 項及び本項 4）。

4　安全性薬理試験

全ての安全性薬理試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に準拠し、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）S7A（安全性薬理試験ガイドライン）に従って実施された。一連の *in vivo* 及び *in vitro* 安全性薬試験結果から、テデュグルチドが中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対して影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

4.1　中枢神経系に対する作用

（試験番号 0200RN12.001、添付資料番号 4.2.1.3.1、評価資料）

雄性 Sprague-Dawley ラット（約 8 週齢、279～338 g）にテデュグルチド 1、5 又は 25 mg/kg を単回皮下投与したときの中枢神経に及ぼす影響を評価した。テデュグルチドはいずれの用量においても、明らかな神経薬理学的及び毒性学的作用を引き起こさなかった。テデュグルチド 1 mg/kg 投与 60 分後に、体温の有意な低下が観察されたが、正常範囲内の変化であった。5 及び 25 mg/kg 投与群では体温に影響は認められなかった。体温低下に用量依存性は認められなかったため、投与に関連した作用ではないと判断した。

4.2　心血管系及び呼吸器系に対する作用

4.2.1　*In vitro* 試験

4.2.1.1　hERG カリウム電流に対する作用

（試験番号 031203.OQQ、添付資料番号 4.2.1.3.2、評価資料）
（試験番号 070320.OQQ、添付資料番号 4.2.1.3.3、評価資料）

hERG を発現させた HEK293 細胞を用いて、カリウムチャネル電流に対するテデュグルチドの作用を電圧固定法により測定した。最初の試験（試験番号 031203.OQQ）ではテデュグルチド 4 濃度（0.05、0.5、5 及び 50 ng/mL）を検討した。テデュグルチド 0.05、0.5、5 及び 50 ng/mL の hERG カリウムチャネル電流阻害（平均 ± 標準偏差、n=3）は、それぞれ 2.1% ± 1.0%、4.4% ± 1.7%、2.8% ± 0.9%、4.1% ± 0.7%であり、溶媒対照では 1.3% ± 0.3%であった。hERG カリウム電流に対する阻害作用の IC_{50} 値は算出できなかったが、50 ng/mL を超えると推定された。

より高い濃度（30 及び 300 µg/mL）を用いて再試験を行った（試験番号 070320.OQQ）。テデュグルチド 30 及び 300 µg/mL の hERG カリウムチャネル電流阻害（平均 ± 標準偏差、n=3）は、それぞれ 0.4% ± 0.5%及び 0.6% ± 0.5%であり、溶媒対照では 0.6% ± 0.1%であった。テデュグルチドは hERG カリウム電流に対して有意な阻害作用を示さなかった。

4.2.1.2　　イヌプルキンエ線維の活動電位に対する作用

（試験番号 031202.OQQ、添付資料番号 4.2.1.3.4、評価資料）
（試験番号 1150-002、添付資料番号 4.2.1.3.5、評価資料）

摘出したイヌプルキンエ線維の活動電位に対するテデュグルチドの作用を検討した。

最初の試験（試験番号 031202.OQQ）では、テデュグルチド 3 濃度（0.05、0.5 及び 5 ng/mL、n=4）を順次添加し、3 種類の刺激間隔（基本周期 2、1 及び 0.5 s）で活動電位パラメータに対するテデュグルチドの作用を溶媒対照と比較した。測定パラメータは、静止膜電位（RMP；mV）、活動電位高（APA；mV）、最大脱分極速度（V_{max}；V/s）、60%及び 90%再分極時の活動電位持続時間（それぞれ APD_{60} 及び APD_{90}；ms）とした。

テデュグルチドはいずれの濃度及び刺激間隔においても、溶媒対照と比較して有意な APD_{90} 及び APD_{60} の延長を示さなかった。また、テデュグルチドはいずれの濃度及び刺激間隔においても、RMP、APA、V_{max} に対して有意な変化を示さなかった。

より高い濃度を用いて再試験を行った（試験番号 1150-002）。テデュグルチド 0.3、1.0、3.0 及び 10 µg/mL は、APD_{90} 及び 50%再分極時の活動電位持続時間（APD_{50}）並びに他のパラメータに対して、いずれも溶媒対照と比較して有意な作用を示さなかった。その後の溶液分析により、調整濃度 10 µg/mL は実際濃度 2.3～5.8 µg/mL であった。

4.2.2　*In vivo* 試験

4.2.2.1　　麻酔イヌでの静脈内投与による作用

（試験番号 1621/009-D6146、添付資料番号 4.2.1.3.6、評価資料）

テデュグルチド（0.1、1.0 及び 10 mg/kg）静脈内投与による心血管系及び呼吸器系に対する作用を麻酔ビーグル犬で検討した。雌雄ビーグル犬（各 5 匹、約 5～8.5 ヵ月齢、10.2～11.4 kg）は、プロポフォール又イソフルランにより麻酔した。プロポフォール麻酔動物では、低用量テデュグルチド（0.1 mg/kg）の投与により一過性の心拍数増加（83 拍／分から 124 拍／分）、一過性の最大心室収縮力増加（3222 mmHg/s から 4059 mmHg/s）及び一過性の大腿動脈血流量低下（107 mL／分から 89 mL／分）が認められた。心電図（ECG）では、0.1 mg/kg 投与群でのみ RR 間隔、QT 間隔及び ST 間隔が一過性に短縮したが、これは心拍数増加と同時に発生した変化である。呼吸器系パラメータも 0.1 mg/kg 投与群で変化し、毎分換気量増加（948 mL から 1406 mL）及び呼吸数増加（15 拍／分から 25 拍／分）が認められた。しかし、これより高い用量のテデュグルチド（1.0 及び 10.0 mg/kg）では、いずれのパラメータにも影響が認められなかったことから、0.1 mg/kg での作用は投与に関連したものではないと判断した。イソフルラン麻酔動物において、テデュグルチド 1.0 及び 10.0 mg/kg は測定した全てのパラメータに影響を及ぼさなかった。以上より、テデュグルチドは麻酔イヌの心血管系及び呼吸器系機能に生物学的に意義のある作用を有しないと結論付けることができる。

5　薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。吸収増加などテデュグルチドの作用機序を考慮すると、胃腸管吸収される治療指数の狭い併用薬は用量調節が必要になるかもしれない。

6　考察及び結論

GLP-2 は腸管の正常な発達並びに腸上皮及び粘膜の安定性に関与する内因性メディエータである。陰窩細胞の増殖促進及び腸上皮細胞のアポトーシス抑制により、粘膜重量及び表面積を増大させる。GLP-2 は急速に分解して尿中排泄されるため全身曝露は比較的低く、その生物学的活性は制限される。

テデュグルチドは GLP-2 の主要代謝酵素である DPP-4 による分解に抵抗性を示す。GLP-2R に対する親和性及び選択性は GLP-2 と同程度であり、cAMP 蓄積に対して同様の効力を示す。また、テデュグルチドは GLP-2 と同様の腸管栄養活性を示す。テデュグルチドの方が血漿中半減期が長いため、生物学的活性がより高い点で GLP-2 と異なる。

テデュグルチドは飼料飼育した正常なマウス及びラットにおいて、小腸及び大腸の重量及び長さ、絨毛高及び陰窩深並びにタンパク質及び DNA 含量の増加を指標とする有意な腸管栄養活性を示す。粘膜 DNA 含量の増加は、小腸上皮の構造の変化が細胞数増加の結果であることを示唆している。さらにテデュグルチドはマウスの微絨毛長を増加させる。細胞増殖促進及びアポトーシス抑制作用にもかかわらず、テデュグルチド投与後の上皮及び粘膜構造は正常である。小腸重量の有意な増加は用量及び時間依存性に認められ、連日投与の数日後にプラトーに達する。回腸及び結腸に比べて十二指腸及び空腸で重量、DNA 及びタンパク質含量の増加が顕著であった。1 日投与量が同じであれば qd 投与と bid 投与との間に有意差は認められず、qd 投与が実行可能な投与レジメンであると考えられる。投与中止後、テデュグルチドの腸管栄養活性はコントロールレベルまで戻り、その経時的変化はげっ歯類腸粘膜の細胞レベルのターンオーバー速度と一致していた。テデュグルチドの腸管に対する作用は、フェレット、イヌ及びサルを含む非げっ歯類動物でも観察される。

腸管栄養活性の結果として、小腸の吸収表面積が拡大し、吸収効率を高めることができる。これは、例えば広範囲腸切除のために TPN 又は SBS によって誘発される腸上皮萎縮など、吸収効率が低下している疾患に有益である。ラット TPN モデルにおいて、テデュグルチドは腸上皮保護作用及び腸形成不全の改善作用を示し、腸管重量並びにタンパク質及び DNA 含量を回復させた。腸管重量及びタンパク質含量の増加に伴って絨毛高は増加し、絨毛高／陰窩深比が増加した。テデュグルチドによる DNA 含量増加は、既存の細胞増殖に加えて細胞数が増加した結果だと考えられる。さらに、ラット TPN モデルを用いた追加試験により、TPN 誘発腸管上皮形成不全に対してテデュグルチドは予防的効果だけでなく、すでに発症した腸萎縮を改善する治療的効果も有することが示された。

また、テデュグルチドは SBS モデルにおいて栄養素吸収の促進及び粘膜表面積の拡大により腸管上皮を保護し、胃腸管機能を高めることが示唆された。テデュグルチドは小腸直径及び重量、スクラーゼ活性、DNA 及びタンパク質含量を増大することにより、広範囲腸切除したラットでの腸管適応を増強した。さらに、ブタ新生児 SBS モデルにおいて、テデュグルチドは腸管の構造的及び一過性の機能的な回復をもたらすことが示唆された。このように栄養作用及び吸収能増大作用を示すテデュグルチドは、腸切除後の水分及び栄養分の吸収不良の治療に有効であると考えられる。他の増殖因子と比較して小腸に特異的なテデュグルチドの活性は、GLP-2R の発

現が腸管の腸内分泌細胞、筋線維芽細胞及び腸ニューロンに限局していることに起因していると考えられる。

テデュグルチドは GLP-2R に対して高い選択性を有するため、副次的な薬力学的作用は考えられない。GLP-2R は腸管以外にも膵臓及び脳で発現が若干認められているが、テデュグルチドはこれらの臓器に対して臨床的に意義のある有害作用を示さなかった。

テデュグルチドの中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する作用を検討した *in vitro* 及び *in vivo* 安全性薬理試験より、テデュグルチドはこれらの重要な器官機能に対して明らかな影響を及ぼさないことが示唆された。

以上、テデュグルチドの GLP-2R に対する選択性及び親和性は天然型 GLP-2 と同程度であり、DPP-4 分解抵抗性によるより長い半減期のため、その生物学的活性は GLP-2 より高いことが明らかとなった。テデュグルチドの連日皮下投与による作用は腸管特異的で、腸粘膜吸収表面積を増大させることが示された。

参考文献

Bartholome AL, Albin DM, Baker DH, Holst JJ, Tappenden KA. Supplementation of total parenteral nutrition with butyrate acutely increases structural aspects of intestinal adaptation after an 80% jejunoileal resection in neonatal piglets. J Parenter Enteral Nutr 2004: 28:210-23 (4.3.3)

Benjamin MA, McKay DM, Yang P-C, Cameron H, Perdue MH. Glucagon-like peptide-2 enhances intestinal epithelial barrier function of both transcellular and paracellular pathways in the mouse. Gut 2000;47:112-9. (4.3.4)

Bjerknes M, Cheng H. Modulation of specific intestinal epithelial progenitors by enteric neurons. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:12497-502. (4.3.5)

Boushey RP, Yusta B, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 2 decreases mortality and reduces the severity of indomethacin-induced murine enteritis. Am J Physiol 1999;277:E937-47. (4.3.7)

Boushey RP, Yusta B, Drucker DJ. Glucagon-like peptide (GLP)-2 reduces chemotherapy-associated mortality and enhances cell survival in cells expressing a transfected GLP-2 receptor. Cancer Res 2001;61:687-93. (4.3.6)

Bremholm L, Hornum M, Henriksen BM, Larsen S, Holst JJ. Glucagon-like peptide-2 increases mesenteric blood flow in humans. Scand J Gastroenterol 2009; 44:314-9. (4.3.8)

Burrin DG, Stoll B, Jiang R, Petersen Y, Elnif J, Buddington RK et al. GLP-2 stimulates intestinal growth in premature TPN-fed pigs by suppressing proteolysis and apoptosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000;279:G1249–56. (4.3.14)

Burrin DG, Stoll B, Guan X. Glucagon-like peptide 2 function in domestic animals. Domest Anim Endocrinol 2003;24:103-22. (4.3.68)

Burrin DG, Stoll B, Guan X, Cui L, Chang X, Holst JJ. Glucagon-like peptide 2 dose-dependently activates intestinal cell survival and proliferation in neonatal piglets. Endocrinology 2005;146:22-32. (4.3.13)

Burrin DG, Stoll B, Guan X, Cui L, Chang X, Hadsell D. GLP-2 rapidly activates divergent intracellular signaling pathways involved in intestinal cell survival and proliferation in neonatal piglets. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;292:E281-91. (4.3.12)

Cameron HL, Yang P-C, Perdue MH. Glucagon-like peptide-2-enhanced barrier function reduces pathophysiology in a model of food allergy. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003;284:G905-12. (4.3.16)

Cameron HL, Perdue MH. Stress impairs murine intestinal barrier function: improvement by glucagon-like peptide-2. J Pharmacol Exp Ther 2005;314:214-20. (4.3.15)

Chance WT, Foley-Nelson T, Thomas I, Balasubramaniam A. Prevention of parenteral nutrition-induced gut hypoplasia by coinfusion of glucagon-like peptide-2. Am J Physiol 1997;273:G559-63. (4.3.17)

Chance WT, Sheriff S, Foley-Nelson T, Thomas I, Balasubramaniam A. Maintaining gut integrity during parenteral nutrition of tumor-bearing rats: effects of glucagon-like peptide 2. Nutr Cancer 2000;37:215-22. (4.3.18)

Cheeseman CI, Tsang R. The effect of GIP and glucagon-like peptides on intestinal basolateral membrane hexose transport. Am J Physiol 1996;271:G477-82. (4.3.20)

Cheeseman CI. Upregulation of SGLT-1 transport activity in rat jejunum induced by GLP-2 infusion *in vivo*. Am J Physiol 1997;273:R1965-71. (4.3.21)

Cottrell JJ, Stoll B, Buddington RK, Stephens JE, Cui L, Chang X et al. Glucagon-like peptide-2 protects against TPN-induced intestinal hexose malabsorption in enterally refed piglets. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006;290:G293-300. (4.3.22)

DaCambra MP, Yusta B, Sumner-Smith M, Crivici A, Drucker DJ, Brubaker PL. Structural determinants for activity of glucagon-like peptide-2. Biochemistry 2000;39:8888-94. (4.3.23)

de Heer J, Pedersen J, Orskov C, Holst JJ. The alpha cell expresses glucagon-like peptide-2 receptors and glucagon-like peptide-2 stimulates glucagon secretion from the rat pancreas. Diabetologia 2007;50:2135-42. (4.3.24)

Demchyshyn LL, Colantonio CM, Liao LC, Tong S, Hahn SE, Lee DKH. Pharmacological and functional characterization of the human glucagon-like peptide-2 receptor. Gastroenterology 1999;116 suppl. 2:A545. (4.3.26)

Demchyshyn LL, Colantonio CM, Liao L, Burrowes C, Yang Z-J. ALX-0600: A potent glucagon-like peptide-2 receptor agonist. Gastroenterology 2001;120 suppl.1:A509. (4.3.25)

Drucker DJ, Ehrlich P, Asa SL, Brubaker PL. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide-2. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:7911-16. (4.3.28)

Drucker DJ, DeForest L, Brubaker PL. Intestinal response to growth factors administered alone or in combination with human[Gly^2]glucagon-like peptide 2. Am J Physiol 1997;273:G1252-62. (4.3.27)

Drucker DJ, Yusta B, Boushey RP, DeForest L, Brubaker PL. Human [Gly^2]GLP-2 reduces the severity of colonic injury in a murine model of experimental colitis. Am J Physiol 1999;276:G79-91. (4.3.30)

Dubé PE, Brubaker PL. Frontiers in glucagon-like peptide-2: multiple actions, multiple mediators. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;293: E460-5. (4.3.31)

Guan X, Stoll B, Lu X, Tappenden KA, Holst JJ, Hartmann B et al. GLP-2-mediated up-regulation of intestinal blood flow and glucose uptake is nitric oxide-dependent in TPN-fed piglets. Gastroenterology 2003;125:136-47. (4.3.34)

Guan X, Karpen HE, Stephens J, Bukowski JT, Niu S, Zhang G et al. GLP-2 receptor localizes to enteric neurons and endocrine cells expressing vasoactive peptides and mediates increased blood flow. Gastroenterology 2006;130:150-64. (4.3.33)

Hartmann B, Harr MB, Jeppesen PB, Wojdemann M, Deacon CF, Mortensen PB et al. *In vivo* and *in vitro* degradation of glucagon-like peptide-2 in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:2884-8. (4.3.35)

Irwin DM. Molecular evolution of proglucagon. Regul Pept 2001;98:1-12. (4.3.40)

Lovshin J, Estall J, Yusta B, Brown TJ, Drucker DJ. Glucagon-like peptide (GLP)-2 action in the murine central nervous system is enhanced by elimination of GLP-1 receptor signaling. J Biol Chem 2001;276:21489-99. (4.3.43)

Lovshin JA, Huang Q, Seaberg R, Brubaker PL, Drucker DJ. Extrahypothalamic expression of the glucagon-like peptide-2 receptor is coupled to reduction of glutamate-induced cell death in cultured hippocampal cells. Endocrinology 2004;145:3495-506. (4.3.44)

Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Glucagon-like peptides 1 and 2 in health and disease: a review. Peptides 2013; 44:75-86. (4.3.45)

Martin GR, Wallace LE, Sigalet DL. Glucagon-like peptide-2 induces intestinal adaptation in parenterally fed rats with short bowel syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004;286:G964-72. (4.3.47)

Martin GR, Wallace LE, Hartmann B, Holst JJ, Demchyshyn L, Toney K et al. Nutrient-stimulated GLP-2 release and crypt cell proliferation in experimental short bowel syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005;288:G431-8. (4.3.46)

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;130:44-54. (4.3.49)

Munroe DG, Gupta AK, Kooshesh F, Vyas TB, Rizkalla G, Wang H et al. Prototypic G protein-coupled receptor for the intestinotrophic factor glucagon-like peptide-2. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:1569-73. (4.3.50)

Nelson DW, Sharp JW, Brownfield MS, Raybould HE, Ney DM. Localization and activation of glucagon-like peptide-2 receptors on vagal afferents in the rat. Endocrinology 2007;148:1954-62. (4.3.51)

Orskov C, Hartmann B, Poulsen SS, Thulesen J, Hare KJ, Holst JJ. GLP-2 stimulates colonic growth via KGF, released by subepithelial myofibroblasts with GLP-2 receptors. Regul Pept 2005;124:105-12. (4.3.52)

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:G911-21. (4.3.55)

Stephens J, Stoll B, Cottrell J, Chang X, Helmrath M, Burrin DG. Glucagon-like peptide-2 acutely increases proximal small intestinal blood flow in TPN-fed neonatal piglets. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2006;290:R283-9. (4.3.56)

Tang-Christensen M, Larsen PJ, Thulesen J, Romer J, Vrang N. The proglucagon-derived peptide, glucagon-like peptide-2, is a neurotransmitter involved in the regulation of food intake. Nat Med 2000;6:802-7. (4.3.57)

Tappenden KA, Albin DM, Bartholome AL, Mangian HF. Glucagon-like peptide-2 and short-chain fatty acids: A new twist to an old story. J Nutr 2003;133:3717-20. (4.3.58)

Tavares W, Drucker DJ, Brubaker PL. Enzymatic- and renal-dependent catabolism of the intestinotropic hormone glucagon-like peptide-2 in rats. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000;278:E134-9. (4.3.59)

Thulesen J, Knudsen LB, Hartmann B, Hastrup S, Kissow H, Jeppesen PB et al. The truncated metabolite GLP-2 (3-33) interacts with the GLP-2 receptor as a partial agonist. Regul Pept 2002;103:9-15. (4.3.67)

Wojdemann M, Wettergren A, Hartmann B, Hilsted L, Holst JJ. Inhibition of sham feeding-stimulated human gastric acid secretion by glucagon-like peptide-2. J. Clin Endocrinol Metab 1999;84:2513-17. (4.3.62)

Wojdemann M, Wettergren A, Hartmann B, Holst JJ. Glucagon-like peptide-2 inhibits centrally induced antral motility in pigs. Scand J Gastroenterol 1998;33:828-32. (4.3.63)

Yusta B, Somwar R, Wang F, Munroe D, Grinstein S, Klip A et al. Identification of glucagon like peptide-2 (GLP-2)-activated signaling pathways in baby hamster kidney fibroblasts expressing the rat GLP-2 receptor. J Biol Chem 1999;274:30459-67. (4.3.66)

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 2000a;119:744-55. (4.3.65)

Yusta B, Boushey RP, Drucker DJ. The glucagon-like peptide-2 receptor mediates direct inhibition of cellular apoptosis via a cAMP-dependent protein kinase-independent pathway. J Biol Chem 2000b;275:35345-52. (4.3.64)

目次

2.6.3.1　薬理試験：一覧表 2

2.6.3.2　効力を裏付ける試験 7

2.6.3.3　副次的薬理試験 8

2.6.3.4　安全性薬理試験 9

2.6.3.4.1　*In vitro* 試験 9

2.6.3.4.2　*In vivo* 試験 10

2.6.3.5　薬理学的薬物相互作用試験 10

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Test Article: Teduglutide

Type of Study/Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Primary Pharmacodynamics					
Proliferative effects of GLP-2 and teduglutide elicited on small intestinal epithelial cells	Rat small intestinal cell lines: IEC-6, IEC-18; Human colonic adenocarcinoma cell lines: HT-29, T84; Mouse colonic epithelium primary cultures; cell proliferation	*In vitro*	[redacted], UK	ALX0600-10212-R	4.2.1.1.1
Teduglutide, a glucagon-like peptide-2 (GLP-2) analogue inhibits contractility in the colon	Rat/Sprague-Dawley, colon segments; contractility	*Ex vivo*	[redacted], USA	SP08-002-0600	4.2.1.1.2
Effects of teduglutide on motor activity in the canine gastrointestinal tract	Dog/unspecified; GI tract motor activity	Intra-arterial	[redacted], Canada	SP09-001-0600	4.2.1.1.3
Pharmacodynamic studies of teduglutide in mice	Mouse/CD-1; intestinotrophic activity	Subcutaneous	[redacted], Canada	ALX0600-10202-R	4.2.1.1.4
Mechanistic studies of GLP-2 and analogues	Mouse/CD-1, BDF1; intestinotrophic properties	Subcutaneous	[redacted], UK	PH02-002	4.2.1.1.5
A 14-day comparative pharmacology study of teduglutide administered by continuous intravenous infusion or subcutaneous injection in female rats	Rat/Sprague-Dawley; intestinotrophic pharmacology	Subcutaneous / Intravenous	[redacted], Canada	PH04-024	4.2.1.1.6

2.6.3.1　　薬理試験：一覧表（続き）

Test Article: Teduglutide

Type of Study/Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
A 14-day comparative study on the effects of teduglutide administered by continuous subcutaneous infusion or subcutaneous injection on the gastrointestinal tract of the female rat	Rat/Sprague-Dawley; intestinotrophic pharmacology	Subcutaneous / Subcutaneous infusion	[redacted], Canada	SP06-008-0600	4.2.1.1.7
Intestinotrophic effects of teduglutide in ferrets	Ferret/Fitch; intestinotrophic activity	Subcutaneous	[redacted], USA	SP10-001-0600	4.2.1.1.8
Intestinotrophic effects of teduglutide in dogs	Dog/Beagle; intestinotrophic activity	Subcutaneous	[redacted], USA	PH02-003	4.2.1.1.9
In vivo studies: Direct effects of GLP-2 and teduglutide on epithelial function in CD-1 mice	Mouse/CD-1; intestinal barrier function	Subcutaneous	[redacted], Canada	ALX0600-10204-R	4.2.1.1.10
Teduglutide treatment on intestinotrophy and D-xylose absorption in rats	Rat/Sprague-Dawley; intestinotrophic pharmacology and D-xylose absorption	Subcutaneous	[redacted], Canada	ALX0600-10201-R	4.2.1.1.11
A 14-day subcutaneous injection pharmacology study of teduglutide in the beagle dog	Dog/Beagle; D-xylose absorption	Subcutaneous	[redacted], Canada	88626	4.2.1.1.12
A 14-day subcutaneous injection pharmacology study of teduglutide in the cynomolgus monkey	Monkey/Cynomolgus; D-xylose absorption	Subcutaneous	[redacted], Canada	88627	4.2.1.1.13

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

Test Article: Teduglutide

Type of Study/Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
The preventative effects of GLP-2 and teduglutide on TPN-induced hypoplasia in rats	Rat/Fischer344; TPN-induced hypoplasia	Intravenous	[redacted], USA	ALX0600-10205-R	4.2.1.1.14
A dose-response study of teduglutide on TPN-induced hypoplasia in rats	Rat/Fischer344; TPN-induced hypoplasia	Intravenous	[redacted], USA	ALX0600-10206-R	4.2.1.1.15
The restorative effects of GLP-2 and teduglutide on TPN-induced hypoplasia in rats	Rat/Fischer344; TPN-induced hypoplasia	Intravenous	[redacted], USA	ALX0600-10207-R	4.2.1.1.16
The preventative effects of GLP-2 and teduglutide on TPN-induced hypoplasia in tumor-bearing rats	Rat/Fischer344; TPN-induced hypoplasia	Intravenous	[redacted], USA	ALX0600-10208-R	4.2.1.1.17
Effects of teduglutide on adaptation and recovery following massive intestinal resection	Rat/Sprague-Dawley; small bowel resection	Subcutaneous	[redacted] USA	PH02-001	4.2.1.1.18
The effects of teduglutide on small and large intestinal adaptation in a neonatal piglet model of short bowel syndrome	Neonatal Pig/unspecified; small bowel resection	Intravenous	[redacted], USA	SP10-002-0600	4.2.1.1.19
Evaluation of the effect of teduglutide, a recombinant GLP-2 receptor agonist, on intestinal function and morphology in short bowel-resected piglets	Pig/Landrace x Large White x Duroc; small bowel resection	Subcutaneous	[redacted], Denmark	1777	4.2.1.1.20
Establishment of a CHO cell line transfected with the porcine GLP2 receptor and determination of the functional and binding activities of a compound	CHO transfected with human or porcine GLP-2R	*In vitro*	[redacted], France	19498	4.2.1.1.21

2.6.3.1　　薬理試験：一覧表（続き）

Test Article: Teduglutide

Type of Study/Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Effect of teduglutide on NSAID-induced intestinal damage in the rat	Rat/Sprague-Dawley, Wistar; NSAID-induced enteritis	Subcutaneous	[redacted], Canada	PH04-001	4.2.1.1.22
Effect of teduglutide on intestinal permeability in a TNBS-induced ileitis guinea pig model	Guinea Pig/unspecified; TNBS-induced ileitis	Subcutaneous	[redacted], Canada	PH04-002	4.2.1.1.23
Teduglutide, an analogue of glucagon-like peptide 2, reduces intestinal permeability and ameliorates enterocolitis in IL-10 deficient mice	Mouse/IL-10 deficient; spontaneous enterocolitis	Subcutaneous	[redacted], Canada	ALX0600-10214-R	4.2.1.1.24
Effect of teduglutide on radiation-induced intestinal damage in the rat	Rat/Sprague-Dawley; radiation-induced enteritis	Subcutaneous	[redacted], Canada	ALX0600-10209-R	4.2.1.1.25
Effects of teduglutide on small intestinal epithelium following irradiation	Mouse/BDF1; radiation-induced enteritis	Subcutaneous	[redacted], UK	PH03-001	4.2.1.1.26
Secondary Pharmacodynamics					
Cross reactivity screening of teduglutide against G-protein coupled receptors	HEK293, CHO-K, GH_4Cl transfected with GPCRs / rat frontal cortex; receptor profiling	*In vitro*	[redacted], USA	SP08-001-0600	4.2.1.2.1
Effect of teduglutide in a rat growth and body composition model	Rat/unspecified; growth and body composition	Subcutaneous	[redacted], USA	PH03-008	4.2.1.2.2

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

Test Article: Teduglutide

Type of Study/Description	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Safety Pharmacology					
Neuropharmacological profile of teduglutide in rats	Rat/Sprague-Dawley; neuropharmacological function	Subcutaneous	[redacted], USA	0200RN12.001 [a]	4.2.1.3.1
Effects of teduglutide on cloned hERG channels expressed in mammalian cells	Cloned hERG channels expressed in HEK293	*In vitro*	[redacted], USA	031203.OQQ [a]	4.2.1.3.2
Effects of teduglutide on cloned hERG potassium channels expressed in human embryonic kidney cells	Cloned hERG channels expressed in HEK293	*In vitro*	[redacted], USA	070320.OQQ [a]	4.2.1.3.3
Effects of teduglutide on action potentials in isolated canine cardiac Purkinje fibers	Canine cardiac purkinje fibers	*In vitro*	[redacted], USA	031202.OQQ [a]	4.2.1.3.4
Evaluation of the effect of teduglutide on cardiac action potential parameters measured in isolated canine Purkinje fibers	Canine cardiac purkinje fibers	*In vitro*	[redacted], USA	1150-002 [a]	4.2.1.3.5
Teduglutide: cardiovascular and respiratory effects in the anaesthetized dog following intravenous administration	Dog/Beagle; cardiovascular and respiratory effect	Intravenous	[redacted], UK	1621/009-D6146 [a]	4.2.1.3.6
Pharmacodynamic Drug Interactions					
N/A					

BDF1 = hybrid C57BL/6 and DBA/2 mouse strain; CD-1 = Swiss albino mouse strain; CHO = Chinese hamster ovary; GH_4Cl = rat pituitary tumour cell line; GI = gastrointestinal; GLP-2 = glucagon-like peptide-2; GLP-2R = glucagon-like peptide-2 receptor; GPCRs = G protein-coupled receptors; HEK = human embryonic kidney; hERG = human ether-à-go-go-related gene; HT29 = human colonic adenocarcinoma cell line; IEC = rat intestinal epithelial cell line; IL = interleukin; NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug; N/A = not applicable; T84 = human colonic adenocarcinoma cell line; TNBS = 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid; TPN = total parenteral nutrition

[a] Study was conducted in accordance with Good Laboratory Practice guidelines.

2.6.3.2　　効力を裏付ける試験

2.6.2.2 項を参照

2.6.3.3　　副次的薬理試験

2.6.2.3 項を参照

2.6.3.4 安全性薬理試験

2.6.3.4.1 *In vitro* 試験

Test Article: Teduglutide

Organ System(s) Evaluated	Species/Strain	Method of Administration	Doses[a]	Gender and No. per Group	Noteworthy findings	GLP Compliance	Study Number	Location in CTD
Cardiovascular (hERG Current)	Cloned hERG Channels Expressed in HEK293	*In vitro*	0.05, 0.5, 5.0, 50 ng/mL	3 cells per group	Teduglutide did not inhibit hERG current by any amount that was statistically significantly different from vehicle controls.	Yes	031203.OQQ	4.2.1.3.2
Cardiovascular (hERG Current)	Cloned hERG Channels Expressed in HEK293	*In vitro*	30 and 300 µg/mL	3 cells per group	Teduglutide did not inhibit hERG current by any amount that was statistically significantly different from vehicles controls.	Yes	070320.OQQ	4.2.1.3.3
Cardiovascular (Action Potential in Dog Purkinje Fibers)	Canine Cardiac Purkinje Fibers	*In vitro*	0.05, 0.5 5.0 ng/mL	4 fiber preparations at 3 stimulus intervals	Teduglutide did not prolong action potential repolarization in isolated canine Purkinje fibers.	Yes	031202.OQQ	4.2.1.3.4
Cardiovascular (Action Potential in Dog Purkinje Fibers)	Canine Cardiac Purkinje Fibers	*In vitro*	0.3, 1.0, 3.0, 10 µg/mL	3 fiber preparations at 3 stimulus intervals	Teduglutide had no effect on action potential duration or action potential parameters such as rate of depolarization (V_{max}), overshoot (OS), and resting membrane potential (E_M).	Yes	1150-002	4.2.1.3.5

GLP = Good Laboratory Practice; HEK = human embryonic kidney; hERG = human ether-à-go-go-related gene; No. = number
[a] Single dose unless specified otherwise.

2.6.3.4.2　*In vivo* 試験

Test Article: Teduglutide

Organ System(s) Evaluated	Species/Strain	Method of Administration	Doses[a] (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy findings	GLP Compliance	Study Number	Location in CTD
Central Nervous System	Rat/Sprague-Dawley	Subcutaneous	1, 5, 25	10 males	Teduglutide did not produce any apparent neuropharmacological effects, toxicological signs or biologically relevant effects upon body temperature	Yes	0200RN12.001	4.2.1.3.1
Cardiovascular and Respiratory	Dog/Beagle	Intravenous	0.1, 1, 10 (propofol anesthesia), 0.1, 1, 10 (isoflurane anesthesia)	2 males and 1 female in groups of vehicle and propofol anesthesia, 1 male and 3 females in a group of isoflurane anesthesia	There were no dose-dependent, teduglutide-related effects on cardiovascular or respiratory function in the anesthetized animals.	Yes	1621/009-D6146	4.2.1.3.6

GLP = Good Laboratory Practice; No. = number
[a] Single dose unless specified otherwise.

2.6.3.5　薬理学的薬物相互作用試験

該当なし