目次

目次 1

表目次 2

図目次 3

略号一覧 4

要旨 5

1　背景及び概観 6

1.1　緒論 6

1.2　製剤開発 6

1.2.1　概要 6

1.2.2　臨床開発で用いた製剤 7

1.3　バイオアベイラビリティ試験の概要 11

1.4　分析法の概要 11

1.4.1　分析法 11

1.4.2　バリデーション試験 12

2　個々の試験結果の要約 21

2.1　バイオアベイラビリティ試験 21

2.1.1　CL0600-006 試験 21

2.1.2　CL0600-015 試験 23

3　全試験を通しての結果の比較と解析 27

4　付録 28

参考文献一覧 34

表目次

表 2.7.1- 1　海外での成人試験において使用されたテデュグルチド臨床用バッチの比較 8

表 2.7.1- 2　海外での小児試験において使用されたテデュグルチド臨床用バッチの比較 9

表 2.7.1- 3　国内での成人試験において使用されたテデュグルチド臨床用バッチの比較 10

表 2.7.1- 4　国内での小児試験において使用されたテデュグルチド臨床用バッチの比較 10

表 2.7.1- 5　ELISA を用いたテデュグルチド分析法バリデーション試験結果の要約 13

表 2.7.1- 6　LC-MS/MS を用いたテデュグルチド分析法バリデーション試験結果の要約 13

表 2.7.1- 7　ELISA を用いた抗テデュグルチド抗体分析法バリデーション試験結果の要約 14

表 2.7.1- 8　ECL を用いた抗テデュグルチド抗体分析法バリデーション試験結果の要約 15

表 2.7.1- 9　MSD の ECL 免疫測定を用いた抗テデュグルチド抗体分析法バリデーション試験結果の要約 15

表 2.7.1- 10　細胞バイオアッセイを用いた中和抗体分析法バリデーション試験結果の要約 16

表 2.7.1- 11　ELISA を用いた抗 ECP 抗体分析法バリデーション試験結果の要約 16

表 2.7.1- 12　ECL 免疫測定を用いた抗 ECP 抗体分析法バリデーション試験結果の要約 17

表 2.7.1- 13　MSD の ECL 免疫測定を用いた抗 ECP 抗体分析法バリデーション試験結果の要約 17

表 2.7.1- 14　LC-MS/MS を用いた L-シトルリン分析法バリデーション試験結果の要約 18

表 2.7.1- 15　LC-MS/MS を用いたアセトアミノフェン分析法バリデーション試験結果の要約 19

表 2.7.1- 16　RIA を用いたグルカゴン分析法バリデーション試験結果の要約 19

表 2.7.1- 17　LC-MS/MS を用いた内因性 GLP-2 分析法バリデーション試験結果の要約 20

表 2.7.1- 18　テデュグルチドの PK パラメータの要約（CL0600-006 試験） 22

表 2.7.1- 19　テデュグルチドの PK パラメータの要約（CL0600-015 試験） 24

表 2.7.1- 20　テデュグルチドの相対的バイオアベイラビリティに関する統計解析結果の要約 26

付録表 2.7.1- 1　バイオアベイラビリティ試験の要約 29

付録表 2.7.1- 2　バリデーション報告書の一覧 31

図目次

図 2.7.1- 1　テデュグルチドの構造式 6

図 2.7.1- 2　テデュグルチドを 0.12 mg/kg で点滴静脈内投与又は皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値）（CL0600-006 試験） 23

図 2.7.1- 3　テデュグルチドを 10 mg で腹部、大腿部及び上腕部に皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値）（CL0600-015 試験） 25

略号一覧

略号	日本語	英語
AUC	濃度-時間曲線下面積	Area under the curve
AUC_{0-t}	測定可能であった最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積	Area under the curve from time 0 to the time of last measurable plasma concentration
AUC_{0-inf}	無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積	Area under the curve extrapolated to infinity
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4	Dipeptidyl peptidase-4
ECL	電気化学発光	Electrochemiluminescent
ECP	大腸菌タンパク質	*Escherichia coli* protein
ELISA	酵素免疫測定法	Enzyme-linked immunosorbent assay
EU	欧州連合	European Union
GLP-2	グルカゴン様ペプチド-2	Glucagon-like peptide-2
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析	Liquid chromatography–tandem mass spectrometry
MSD	-	Meso-scale discovery
PK	薬物動態	Pharmacokinetics
QC	-	Quality control
RIA	ラジオイムノアッセイ	Radioimmunoassay
SBS	短腸症候群	Short bowel syndrome
SD	標準偏差	Standard deviation
sWFI	滅菌注射用水	Sterilized water for injection
$t_{1/2}$	消失半減期	Half-life
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to reach maximum plasma concentration (C_{max})

要旨

本概要（生物薬剤学試験及び関連する分析法）では、テデュグルチド製剤の概要、バイオアベイラビリティ試験及び臨床試験で用いられた分析法のバリデーション試験結果を示す。

テデュグルチド（遺伝子組換え）は天然型ヒトグルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）のアナログであり、短腸症候群（SBS）患者の治療を目的とする。

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。

健康被験者にテデュグルチドを腹部に皮下投与したとき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）に最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した。

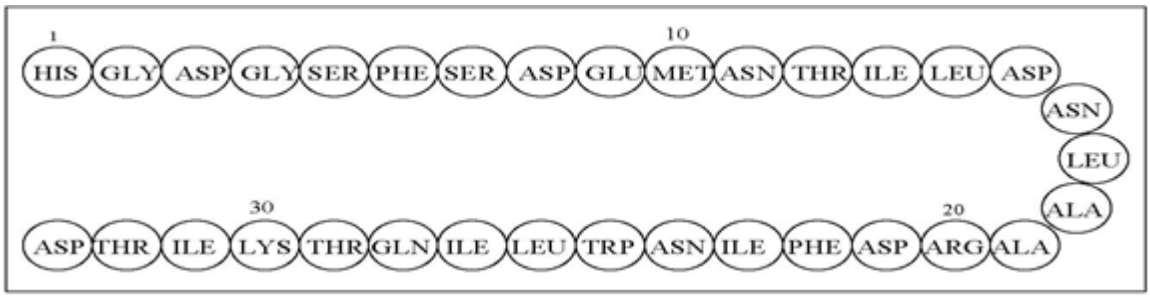
ヒト血漿中のテデュグルチド、抗テデュグルチド抗体、中和抗体、抗大腸菌タンパク質（ECP）抗体、シトルリン及び GLP-2 を定量するための分析法のフルバリデーション試験を実施した。

1　背景及び概観

1.1　緒論

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 2.7.1- 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。テデュグルチドはジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）によるタンパク分解的切断に耐性を示すため、終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）（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。その結果、より強い生物活性を示す。

図 2.7.1- 1　　テデュグルチドの構造式



1.2　製剤開発

1.2.1　　概要

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。

1.2.2　　臨床開発で用いた製剤

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 試験で使用された単回投与用液剤及び CL0600-022 試験で使用された 65 mg 凍結乾燥製剤を除いて、臨床試験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表 2.7.1- 1 及び表 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表 2.7.1- 3 及び表 2.7.1- 4 に示す。

表 2.7.1- 1　　海外での成人試験において使用されたテデュグルチド臨床用バッチの比較

Teduglutide per Vial	**10 mg**	**10 mg**	**14 mg**	**20 mg**	**65 mg**	**10 mg**	**5 mg**				
Batch(es)	8106801	8402901	0860101 0860102	2140301	2610601	0840301 0840302 0840401 0840402 0840403	2100301 2100401 2100402 2100403	10703841[b] 10703845[b]	CL9-123	CL9-125	CL0-322
Dosage form	Liquid	Lyophilized powder			Lyophilized powder	Lyophilized powder	Lyophilized powder				
Reconstitution volume	-	1.0 mL	0.7 mL	1.0 mL	1.2 mL[a]	0.5 mL	0.5 mL				
Teduglutide Concentration	3.5 mg/mL	10 mg/mL	20 mg/mL	20 mg/mL	50 mg/mL	20 mg/mL	10 mg/mL				
Clinical study	1621/13 (Phase 1)	ALX-0600-92001 (Phase 2a)	CL0600-008 (Phase 2 Crohn)	CL0600-015 (Phase 1)	-	CL0600-004, CL0600-005 (Phase 3)		CL0600-020 (Phase 3, pivotal)			-
Clinical study	-	CL0600-006 (Phase 1)	-	CL0600-017 (Phase 1)	-	CL0600-009 (Phase 2 Crohn)	-	CL0600-021 (Phase 3)			
Clinical study	-	-	-	CL0600-022 (Phase 1)		-	-	-	C09-001 (Phase 1)	C10-003 (Phase 1)	-
Clinical study	-	-	-	-	-	-	-	-	CL0600-018 (Phase 1)	-	-

a　Volume expansion factor included in calculations of concentration for teduglutide and excipients.
b　Batch numbers of respectively 10704165 and 10704166 assigned to batch 10703841 and 10703845 after packaging and labeling of the naked vials.

表 2.7.1- 2　　海外での小児試験において使用されたテデュグルチド臨床用バッチの比較

Teduglutide per Vial	**1.25 mg**				**2.5 mg**		**5 mg**		
Batch(es)	CL3-005	851703F	CL4-160	640953F	CL3-006	CL4-161	CL0-322	CL3-462	710553F 880803F
Dosage form	Lyophilized powder				Lyophilized powder		Lyophilized powder		
Reconstitution volume	0.5 mL				0.5 mL		0.5 mL		
Teduglutide Concentration	2.5 mg/mL				5 mg/mL		10 mg/mL		
Clinical study	TED-C13-003 (Phase 3)	SHP633-301 (Phase 3)		-	TED-C13-003 (Phase 3)	TED-C14-006 (Phase 3)	TED-C13-003 (Phase 3)	TED-C13-003 (Phase 3)	SHP633-303 (Phase 3)
Clinical study	-	-	SHP633-303 (Phase 3)		-		-	TED-C14-006 (Phase 3)	SHP633-304 (Phase 3)
Clinical study	-	SHP633-304 (Phase 3)			-		-	-	-

表 2.7.1- 3　　国内での成人試験において使用されたテデュグルチド臨床用バッチの比較

Teduglutide per Vial	**5 mg**		
Batch(es)	T1404 T1403 NT004	710553F	880803F
Dosage form	Lyophilized powder		
Reconstitution volume	0.5 mL		
Teduglutide Concentration	10 mg/mL		
Clinical study	TED-C14-004 (Phase 3)		SHP633-306 (Phase 3)
Clinical study	-	SHP633-306 (Phase 3)	SHP633-307 (Phase 3)
Clinical study	-	SHP633-307 (Phase 3)	-

表 2.7.1- 4　　国内での小児試験において使用されたテデュグルチド臨床用バッチの比較

Teduglutide per Vial	**1.25 mg**				**5 mg**		
Batch(es)	85170F	CL4-160	640953F	851703F	T1403	CL3-462	710553 880803F
Dosage form	Lyophilized powder				Lyophilized powder		
Reconstitution volume	0.5 mL				0.5 mL		
Teduglutide Concentration	2.5 mg/mL				10 mg/mL		
Clinical study	SHP633-302 (Phase 3)			-	SHP633-302 (Phase 3)		
Clinical study	-	-	SHP633-305 (Phase 3)		-	SHP633-305 (Phase 3)	

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。

臨床試験用製剤は[redacted]、カナダ）で主に製造したが、その後に[redacted]、米国）を臨床試験の製剤及び米国の市販製剤の製造所として導入した。日本の市販製剤の製造は[redacted]、イタリア）で実施されている（3.2.P.2.3 項）。[redacted]における工程移管及び同時に実施したスケールアップの際に、組成の変更は行われなかった。[redacted]で製造された製造販売予定製剤と、[redacted]で製造された主要な第 3 相試験用の製剤の間で同等性／同質性が実証された。

5 mg 製剤を確立した後、小児における臨床開発を裏付けるために 1.25 及び 2.5 mg の凍結乾燥製剤が製造された。これらの製剤は、有効成分の濃度が低いこと以外は 5 mg の製剤と同一であった。これらの 3 種類の製剤の容器及び施栓系は同一であった。これらの 3 種類の製剤の製造工程は、1.25 及び 2.5 mg の製剤の凍結乾燥サイクルを修正したこと以外は同一であった。

製造販売予定製剤については、凍結乾燥及び保管には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）を用いる。臨床試験では、sWFI が入ったバイアルを再溶解用に凍結乾燥製剤に添付した。テデュグルチド製造販売予定製剤については、注入量を変えることによって、体重に合わせた用量が投与される。

1.3　バイオアベイラビリティ試験の概要

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。CL0600-006 試験では、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た単回皮下投与時のバイオアベイラビリティを検討した。テデュグルチドの用法は 1 日 1 回皮下投与を予定しているため、CL0600-015 試験では投与部位として、上腕部、大腿部及び腹部とすることが適切かを検討した。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 試験を含む初期の臨床試験では腹部に皮下投与されていた。CL0600-015 試験ではテデュグルチド 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。

1.4　分析法の概要

1.4.1　　分析法

ヒト血漿中テデュグルチド、抗テデュグルチド抗体、テデュグルチドに対する中和抗体、L-シトルリン又は内因性 GLP-2 を定量するために、複数の分析法が構築された。いずれの分析法も、試験実施時のガイドラインに基づいてバリデートされた。それらの分析法の要約、バリデーション試験が実施された施設及び分析法が用いられた臨床試験を付録表 2.7.1- 2 に示した。

血漿中テデュグルチド濃度分析法は、臨床開発中も更新された。初期の酵素免疫測定法（ELISA）を用いた分析法は、カナダの [redacted] でバリデートされ（[redacted] 試験、5.3.1.4 項）、1621/13 試験、CL0600-006 試験、CL0600-015 試験及び ALX-0600-92001 試験で用いられた。内因性 GLP-2 の影響を抑えるため、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いた分析法が、米国の [redacted] でバリデートされた（[redacted] 試験、5.3.1.4 項）。[redacted] はその後、[redacted] に吸収された。また、LC-MS/MS を用いた分析法が、ドイツの [redacted] でバリデートされ（[redacted] 試験、5.3.1.4 項）、欧州連合（EU）で実施された CL0600-018 試験及び C09-001 試験で用いられた。

同様に、ヒト血漿中抗テデュグルチド抗体の各種分析法がバリデートされ、様々な臨床試験で用いられた。ELISA を用いた分析法が、カナダの [redacted] でバリデートされ（[redacted] 試験、5.3.1.4 項）、ALX-0600-92001 試験で用いられた。電気化学発光（ECL）免疫測定を用いた分析法が、米国の [redacted] でバリデートされ（[redacted] 試験、5.3.1.4 項）、

CL0600-004 試験、CL0600-008 試験及び CL0600-009 試験で用いられた。本分析法は米国の[redacted]へ移管され、バリデートされ（[redacted]試験、5.3.1.4 項）、CL0600-004 試験及び CL0600-005 試験で用いられた。Meso-scale discovery（MSD）の ECL 免疫測定を用いた分析法が、[redacted]でバリデートされた（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。本分析法は後に[redacted]に移管され、クロスバリデートされた（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。

ヒト血漿中テデュグルチドに対する中和抗体を検出するための細胞バイオアッセイが[redacted]でバリデートされた（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。本分析法は後に[redacted]に移管され、クロスバリデートされた（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。

ヒト血漿中抗 ECP 抗体を測定するため、複数の分析法がバリデートされた。ELISA を用いた分析法が、カナダの[redacted]でバリデートされ（[redacted]試験、5.3.1.4 項）、ALX-0600-92001 試験で用いられた。次に、ECL 免疫測定を用いた分析法が、米国の[redacted]でバリデートされ（[redacted]試験、5.3.1.4 項）、米国の[redacted]へ移管後、バリデートされた（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。分析性能を向上させるため、MSD の ECL 免疫測定を用いた分析法が、[redacted]でバリデートされた（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。

臨床試験でのテデュグルチドの薬力学的評価のために、LC-MS/MS を用いたヒト血漿中 L-シトルリン分析法が、米国の[redacted]でバリデートされた（[redacted]試験、5.3.1.4 項及び[redacted]試験、5.3.1.4 項）。[redacted]はその後、[redacted]、次いで[redacted]になった。試料中安定性を評価するためにパーシャルバリデーションが実施された（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。

その他のバリデートされた分析法は、（1）ヒト血漿中アセトアミノフェンを定量するための LC-MS/MS を用いた分析法（[redacted]、米国、[redacted]試験、5.3.1.4 項）、（2）ヒト血漿中グルカゴンを定量するためのラジオイムノアッセイ（RIA）（[redacted]、米国、[redacted]試験、5.3.1.4 項）、（3）ヒト血漿中の内因性 GLP-2 を定量するための LC-MS/MS を用いた分析法（[redacted]、米国、[redacted]試験、5.3.1.4 項）が挙げられ、いずれも付録表 2.7.1- 2 に示した。

1.4.2　バリデーション試験

臨床試験を裏付けるための分析法バリデーション試験結果、凍結保存試料の長期安定性を以降の項で記載する。

1.4.2.1　テデュグルチドの分析法

1.4.2.1.1　ELISA を用いたテデュグルチドの分析法

ヒト血漿中テデュグルチドを定量するための ELISA を用いた分析法が、[redacted]でバリデートされた（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。

分析法バリデーション試験の結果は表 2.7.1- 5 に要約した

表 2.7.1- 5　　ELISA を用いたテデュグルチド分析法バリデーション試験結果の要約

Parameter	Validation Results	
Validation report number	[redacted]	
Matrix	Human plasma	
Calibration range in plasma	0.2 to 200 ng/mL	
LLOQ in plasma	0.05 ng/mL	
	Intra-assay	Inter-assay
Precision (%CV)	6.5 to 7.8	3.9 to 7.5
Accuracy (%Recovery)	106.5 to 120.8	99.2 to 112.6
Freezer storage stability	2 weeks at -60°C to -80°C	
Freeze-thaw stability	4 cycles	

Source: Module 5.3.1.4, [redacted] validation report

1.4.2.1.2　　LC-MS/MS を用いたテデュグルチドの分析法

ヒト血漿中テデュグルチドを定量するための LC-MS/MS を用いた分析法が、米国の[redacted] でバリデートされた（[redacted] 試験、5.3.1.4 項）。EU での臨床試験を裏付けるため、LC-MS/MS を用いた分析法がドイツの[redacted] でバリデートされた（[redacted] 試験、5.3.1.4 項）。これらの分析法のバリデーション試験の結果は表 2.7.1- 6 に要約した。

表 2.7.1- 6　　LC-MS/MS を用いたテデュグルチド分析法バリデーション試験結果の要約

Parameter	Validation Results		
Validation Report Number	[redacted]		[redacted]
Matrix	Human plasma		Human plasma
Standard curve range	1.00 to 120 ng/mL		1.00 to 500 µg/L
LLOQ	1.00 ng/mL		1.00 µg/L
Instrument	AB Sciex API 4000	AB Sciex API 5000	AB Sciex API 4000
Inter-batch Precision (% CV)	4.0 to 12.8	3.8 to 8.0	0.85 to 13.03
Intra-batch precision (% CV)	3.0 to 8.5	1.4 to 11.3	1.59 to 17.07
Inter-batch Accuracy (% Bias)	96.0 to 107.7	-4.7 to 11.0	90.0 to 101.4
Intra-batch Accuracy (% Bias)	90.9 to 111.0	-8.3 to 14.0	87.1 to 108.6
Long-term freezer stability	182 days at -20°C; 796 days at -80°C		Not assessed
Freeze-thaw stability	6 cycles at -80°C; 5 cycles under ultraviolet-shielded light		3 cycles at -80°C

Source: validation reports Module 5.3.1.4, [redacted] and Module 5.3.1.4, [redacted]

1.4.2.2　　血漿中テデュグルチド濃度を定量するための ELISA と LC-MS/MS の比較

ELISA（本概要 1.4.2.1.1）ではテデュグルチド及び内因性 GLP-2 ペプチドの両方を測定しているため、ELISA によって得られたデータは内因性 GLP-2 ペプチドで補正した。LC-MS/MS（本概要 1.4.2.1.2）ではヒト血漿中テデュグルチドのみを測定するため、内因性 GLP-2 ペプチドの影響

を除外できた。ELISA と LC-MS/MS の比較を CL0600-015 試験に含め、独立したレポートでその結果を報告した（CL0600-015 試験、5.3.1.4 項）。

1.4.2.3　抗テデュグルチド抗体の分析法

1.4.2.3.1　ELISA を用いた抗テデュグルチド抗体の分析法

ELISA を用いた抗テデュグルチド抗体の分析法が[redacted]でバリデートされた（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。バリデーション試験の結果は表 2.7.1- 7 に要約した。

表 2.7.1- 7　ELISA を用いた抗テデュグルチド抗体分析法バリデーション試験結果の要約

Parameter	Validation Results
Validation report number	[redacted]
Matrix	Human plasma
Instrumentation	Vmax Microplate Reader with Softmax Pro™ software (version 2.6.1)
Intra-assay precision	CV = 2.3% CV range = 1.1% to 3.2%
Inter-plate precision	CV = 1.5% CV range = 2.2% to 3.5%
Inter-assay precision	CV = 21.3% CV range = 3.1% to 24.7%
Inter-analyst precision	% Difference = 16.8%

Source: Module 5.3.1.4, [redacted] validation report

1.4.2.3.2　ECL 免疫測定を用いた抗テデュグルチド抗体の分析法

ヒト血漿中抗テデュグルチド抗体を定量するための ECL 免疫測定を用いた分析法が、米国の[redacted]でバリデートされた（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。[redacted]はその後、[redacted]に買収された。本分析法は米国の[redacted]に移管され、バリデートされた（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。バリデーション試験の結果は表 2.7.1- 8 に要約した。

表 2.7.1- 8　　ECL を用いた抗テデュグルチド抗体分析法バリデーション試験結果の要約

Parameter	Validation Results	
Validation Report Number	[redacted]	[redacted]
Matrix	Human plasma	Human plasma
Standard Curve Range	123 to 30000 ng/mL	123 to 30000 ng/mL
Instrument	M-Series 384 Analyzer, [redacted]	M-Series 384 Analyzer, [redacted]
Inter-assay Precision (% CV)	6.4 to 17.6	7.2 to 13.5
Intra-assay Precision (% CV)	5.4 to 9.0	3.0 to 12.6
Inter-assay Accuracy (%)	88.2 to 101	93.0 to 99.9
Freeze-thaw stability	5 cycles	
Confirmation of positive response by drug inhibition	Not assessed	≥50%

Source: Module 5.3.1.4, [redacted] and Module 5.3.1.4, [redacted] validation reports

1.4.2.3.3　　MSD の ECL 免疫測定を用いた抗テデュグルチド抗体の分析法

試験実施時の免疫原性ガイドラインに従って、ヒト血漿中抗テデュグルチド抗体を定量するための MSD の ECL 免疫測定を用いた分析法が[redacted]でバリデートされた([redacted]試験、5.3.1.4 項)。本分析法は [redacted] に移管され、クロスバリデートされた([redacted]試験、5.3.1.4 項)。バリデーション試験の結果は表 2.7.1- 9 に要約した。

表 2.7.1- 9　　MSD の ECL 免疫測定を用いた抗テデュグルチド抗体分析法バリデーション試験結果の要約

Parameter	Validation Results	
Validation Report Number	[redacted]	[redacted]
Matrix	Human Plasma	Human Plasma
Instrument	MSD Sector Imager 2400	MSD QuickPlex SQ120
Assay Sensitivity	19.5 ng/mL	82.2 ng/mL
Screening Assay		
Inter-assay Precision (% CV)	2.1 to 4.3	3.2 to 7.2
Intra-assay Precision (% CV)	0 to 20.5	1.1 to 5.9
Confirmation Assay		
Inter-assay Precision (% CV)	Not assessed	3.8 to 11.7
Intra-assay Precision (%CV)	Not assessed	1.6 to 14.9
Screening Cut Point	1.09	1.12375
Confirmation Cut Point	14.07%	22%
Titer Cut Point	1.09	1.21951
Freeze-thaw stability	Up to 6 cycles	
Long Term Storage Stability	Up to 528 days	

Source: Module 5.3.1.4, [redacted] and Module 5.3.1.4, [redacted] validation reports

1.4.2.3.4　テデュグルチドに対する中和抗体を検出するための細胞バイオアッセイ

ヒト血漿中テデュグルチドに対する中和抗体を検出するための *in vitro* 細胞バイオアッセイが [redacted] でバリデートされた（[redacted] 試験、5.3.1.4 項）。本分析法は後に [redacted] に移管され、クロスバリデートされた（[redacted] 試験、5.3.1.4 項）。バリデーション試験の結果は表 2.7.1- 10 に要約した。

表 2.7.1- 10　細胞バイオアッセイを用いた中和抗体分析法バリデーション試験結果の要約

Parameter	Validation Results	
Validation Report Number	[redacted]	[redacted]
Matrix	Human Plasma	Human Plasma
Inter-assay Precision (% CV)	13.9 to 36.6	10.9 to 40.9
Intra-assay Precision (%CV)	12.1 to 35.2	2.4 to 14.3
Cut Point	1.320	1.19217
Freeze-thaw stability	Up to 6 cycles	
Long Term Storage Stability	199 days at -70°C	

Source: Module 5.3.1.4, [redacted] and Module 5.3.1.4, [redacted] validation reports

1.4.2.4　抗 ECP 抗体の分析法

1.4.2.4.1　ELISA を用いた抗 ECP 抗体の分析法

製造工程で混入した ECP に起因するヒト血漿中抗 ECP 抗体を定量するための ELISA を用いた分析法が、[redacted] でバリデートされた（[redacted] 試験、5.3.1.4 項）。バリデーション試験の結果は表 2.7.1- 11 に要約した。

表 2.7.1- 11　ELISA を用いた抗 ECP 抗体分析法バリデーション試験結果の要約

Parameter	Validation Results
Validation report number	[redacted]
Matrix	Human plasma
Instrumentation	Vmax Microplate Reader with Softmax Pro™ software (version 2.6.1)
Sample dilution range	1:100 - 1:12800
Intra-assay precision	CV = 3.7% CV range = 3.3% to 10.2%
Inter-plate precision	CV = 6.1%
Inter-assay precision	CV = 12.7% CV range = 4% to 10.2%
Inter-analyst precision	% Difference = 24.5%

Source: Module 5.3.1.4, [redacted] validation report

1.4.2.4.2　ECL 免疫測定を用いた抗 ECP 抗体の分析法

製造工程で混入した ECP に起因するヒト血漿中抗 ECP 抗体を定量するための ECL 免疫測定を用いた分析法が、米国の[redacted]でバリデートされた（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。本分析法は[redacted]に移管され、バリデートされた（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。バリデーション試験の結果は表 2.7.1- 12 に要約した。

表 2.7.1- 12　ECL 免疫測定を用いた抗 ECP 抗体分析法バリデーション試験結果の要約

Parameter	Validation Results	
Validation Report Number	[redacted]	[redacted]
Matrix	Human plasma	Human plasma
Standard Curve Range	256 to 40000 ng/mL	256 to 40000 ng/mL
LLOQ	600 ng/mL	Sensitivity QC 600 ng/mL
Instrument	M-Series 384 Analyzer, [redacted]	M-Series 384 Analyzer, [redacted]
Inter-assay Precision (% CV)	8.3 to 17.3	8.0 to 19.9
Intra-assay Precision (% CV)	4.3 to 20.1	4.1 to 28.1
Inter-assay Accuracy	89.1 to 105% Recovery	-1.1 to -10.1% Bias
Freeze-thaw stability	Up to 6 cycles	
Confirmation of positive response by drug inhibition	Not assessed	≥50%

Source: Module 5.3.1.4, [redacted] and Module 5.3.1.4, [redacted] validation report

1.4.2.4.3　MSD の ECL 免疫測定を用いた抗 ECP 抗体分析法

製造工程で混入した ECP に起因するヒト血漿中抗 ECP 抗体を定量するための MSD の ECL 免疫測定を用いた分析法が、[redacted] でバリデートされた（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。バリデーション試験の結果は表 2.7.1- 13 に要約した。

表 2.7.1- 13　MSD の ECL 免疫測定を用いた抗 ECP 抗体分析法バリデーション試験結果の要約

Parameter	Validation Results
Validation report number	[redacted]
Matrix	Human Plasma
Instrumentation	Meso-Scale Discovery Sector Imager 2400
Inter-assay Precision (%CV)	11.7 to 18.1
Intra-assay Precision (%CV)	0.8 to 5.3
Cut point	6215.2
Freezer storage stability	35 days at -70°C

Source: Module 5.3.1.4, [redacted] validation report

1.4.2.5　　L-シトルリンの分析法

1.4.2.5.1　　LC-MS/MS を用いた L-シトルリンの分析法

ヒト血漿中 L-シトルリンを定量するための LC-MS/MS を用いた分析法が、[redacted]（その後[redacted]、現在は[redacted]）でバリデートされた（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。バリデーション試験報告書を更新し（[redacted]試験、5.3.1.4 項）、その後安定性の情報が更新された（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。遠心分離時の温度が試料の安定性に及ぼす影響を評価するため、パーシャルバリデーション試験が実施された（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。バリデーション試験の結果は表 2.7.1- 14 に要約した。

表 2.7.1- 14　　LC-MS/MS を用いた L-シトルリン分析法バリデーション試験結果の要約

Parameter	**Validation Results**			
Validation Report Number	[redacted]		[redacted]	
Matrix	Human plasma (with K_3EDTA)		Human plasma (with K_3EDTA)	
Standard curve range	150 to 10000 ng/mL		150 to 10,000 ng/mL	
LLOQ	150 ng/mL		150 ng/mL	
Precision and Accuracy	Precision (%CV)	Accuracy (%Bias)	Precision (%CV)	Accuracy (%Bias)
Inter-batch	3.20 to 4.52	-5.73 to 6.00	≤6.28	-7.56 to 0.444
Intra-batch	2.60 to 4.66	-6.93 to 8.67	≤8.24	-8.89 to 3.56
LLOQ QC	2.91	7.33	≤8.97	≤-9.33
Long-term freezer stability	69 days at -70°C and -20°C		235 days at -20°C; 781 days at -70°C	
Freeze-thaw stability	3 cycles at -70°C and -20°C		4 cycles at -20°C; 6 cycles at -70°C	

Source: validation reports Module 5.3.1.4, [redacted] and Module 5.3.1.4, [redacted]

1.4.2.6　　その他の分析法

1.4.2.6.1　　LC-MS/MS を用いたアセトアミノフェン分析法

ヒト血漿中アセトアミノフェンを定量するための LC-MS/MS を用いた分析法が、米国の[redacted]でバリデートされ、C10-003 試験でのアセトアミノフェンの吸収プロファイルを評価するために用いられた（[redacted]試験、5.3.1.4 項）。バリデーション試験の結果は表 2.7.1- 15 に要約した。

表 2.7.1- 15　　LC-MS/MS を用いたアセトアミノフェン分析法バリデーション試験結果の要約

Parameter	Validation Results	
Analyte	Acetaminophen	
Quantitation range	50 to 10000 ng/mL	
LLOQ	50.0 ng/mL	
Precision and accuracy	Precision (% CV)	Accuracy (% Bias)
Inter-batch	2.2 to 6.4	0.4 to 3.6
Intra-batch	1.9 to 6.8	-2.4 to 6.0
Long-term stability	460 days at -20°C; 6 days at -80°C	
Freeze-thaw stability	6 cycles at -20°C	

Source: Module 5.3.1.4, [redacted] validation report

1.4.2.6.2　　RIA を用いたグルカゴン分析法

ヒト血漿中グルカゴンを定量するための競合的 RIA を用いた分析法が、米国の[redacted]でバリデートされた（[redacted] 試験、5.3.1.4 項）。バリデーション試験の結果は表 2.7.1- 16 に要約した。

表 2.7.1- 16　　RIA を用いたグルカゴン分析法バリデーション試験結果の要約

Parameter	Validation Results
Validation report number	[redacted]
Matrix	Human plasma (with EDTA)
Instrumentation	Cobra II Gamma Counter (SN 421201)
Standard curve range	4.7 to 150 pmol/L
LLOQ	8.6 pmol/L (at a CV of 20%)
Inter-assay precision (%CV)	5.9 to 7.6
Bench top stability	Up to 3 hours at room temperature
Refrigerator stability	Up to 5 days at 2-8 ˚C
Freeze-thaw stability	Up to 3 cycles
Reference range	In-house: 23.9 – 54.7 pmol/L; Manufacturer: <60.0 pmol/L

Source: Module 5.3.1.4, [redacted] validation report

1.4.2.6.3　　LC-MS/MS を用いた内因性 GLP-2 分析法

内因性 GLP-2 を定量するための LC-MS/MS を用いた分析法が、米国の[redacted]でバリデートされた（[redacted] 試験、5.3.1.4 項）。チャコール処理したヒト血漿（GLP-2 を含まない）を検量線用標準試料及び定量下限の Quality control（QC）試料の調製に用い、酸性化されたヒト血漿をその他の QC 試料の調製に用いた。バリデーション試験の結果は表 2.7.1- 17 に要約した。

表 2.7.1- 17　　LC-MS/MS を用いた内因性 GLP-2 分析法バリデーション試験結果の要約

Parameter	**Validation Results**	
Matrix	Human plasma (with K_3EDTA)	
Standard curve range	75.0 to 1600 pg/mL	
LLOQ (pg/mL)	75.0 pg/mL	
Precision and accuracy	Precision (% CV)	Accuracy (% Bias)
Inter-Batch	3.1 to 10.9	-0.5 to 6.7
Intra-Batch	1.7 to 11.2	-6.5 to 10.3
Long-term storage stability	In acidified plasma: 146 days at -80°C In acidified charcoal-stripped plasma: 146 days at -80°C	
Freeze-Thaw Stability	In acidified human plasma: 4 cycles In acidified charcoal-stripped plasma: 2 cycles	

Source: Module 5.3.1.4, [redacted] validation report

2　個々の試験結果の要約

2.1　バイオアベイラビリティ試験

以下のバイオアベイラビリティ試験（CL0600-006 試験）及び相対的バイオアベイラビリティ試験（CL0600-015 試験）の薬物動態（PK）の結果は本概要 4 に示した。

2.1.1　CL0600-006 試験

CL0600-006 試験は、絶食下の健康被験者を対象に、テデュグルチド 0.12 mg/kg を単回皮下投与及び 1 時間点滴静脈内投与したときのバイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性の評価を主要目的としてデザインされた第 1 相、無作為化、2way クロスオーバー試験であった（5.3.1.1 項）。18～45 歳の男女 14 例が組み入れられ、14 例全例が治験を完了した。各試験期に、テデュグルチドの PK 解析用血液試料を次に示す時点で採取した：投与直前（0 時間）、1 時間の点滴静脈内投与開始又は皮下投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12 及び 24 時間後。更に、点滴静脈内投与終了 5、10 及び 20 分後の時点でも血液試料を採取した。血漿中テデュグルチド濃度は、[redacted]、カナダ）において、バリデートされた ELISA によって測定された。テデュグルチドの PK パラメータを表 2.7.1- 18 に要約する。

表 2.7.1- 18　　テデュグルチドの PK パラメータの要約（CL0600-006 試験）

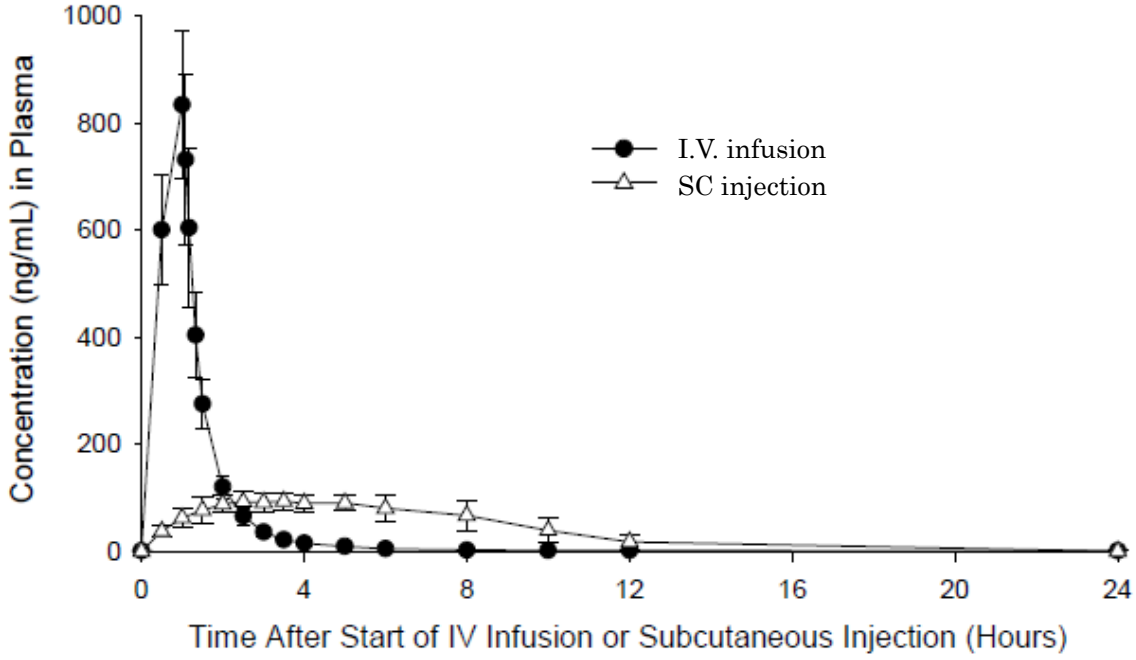
	Method of teduglutide administration (0.12 mg/kg)			
	Subcutaneous injection		Intravenous infusion (1 hr)	
Parameter	**N**	**Mean (SD)[a]**	**N**	**Mean (SD)[a]**
C_{max} (ng/mL)	14	112 (18)	14	841 (123)
T_{max} (hr)	14	4.00 (1.50 to 8.00)	14	0.961 (0.941 to 1.27)
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	14	872 (202)	14	1003 (161)[b]
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	14	886 (200)	12[c]	1004 (175)
$t_{1/2}$ (hr)	14	2.23 (0.68)	12[c]	5.17 (2.79)
CL (mL/hr/kg)	NA	NC	12[c]	123 (22)
Vd_{β} (mL/kg)	NA	NC	12[c]	878 (391)
Vd_{ss} (mL/kg)	NA	NC	12[c]	122 (30)
MRT (hr)	NA	NC	12[c]	1.02 (0.33)
F (%)[d]	14	87.1 (14.0)	NA	NC

AUC = Area under the curve; CL = Clearance; C_{max} = Maximum plasma concentration; F = Absolute bioavailability; MRT = Mean residence time; NA = Not applicable; NC = Not calculated; SD = Standard deviation; $t_{1/2}$ = Half-life; T_{max} = Time to reach maximum plasma concentration; Vd_{β} = Volume of distribution during the terminal phase; Vd_{ss} = Volume of distribution at steady state
[a] Arithmetic mean (standard deviation) is presented. For T_{max}, the median (range) is presented. Values calculated without correction for baseline levels of endogenous GLP-2–related peptides.
[b] The mean AUC_{0-t} was 996 ng•hr/mL in the 12 subjects for whom AUC_{0-inf} was calculated.
[c] Two subjects were not included in these calculations because of fluctuating teduglutide plasma levels in the terminal phase.
[d] Mean F (%) determined by calculating the F (%) after SC administration for each of the 14 subjects and taking the arithmetic mean.
Source: Module 5.3.1.1, CL0600-006 CSR, Table 11.4-1

点滴静脈内投与終了後、テデュグルチド濃度は徐々に低下し（図 2.7.1- 2）、$t_{1/2}$ の平均値±標準偏差（SD）は 5.17±2.79 時間であった。一部の被験者でテデュグルチド濃度が終末相に増加したが、これは濃度分析法においてテデュグルチドに加えて他の内因性 GLP-2 関連ペプチドも検出していることが関連している可能性がある。ベースライン値で補正後の $t_{1/2}$ の平均値±SD は 3.20±1.67 時間であり、このことからベースライン値の補正によって終末相での血漿中濃度の増加傾向をある程度除去していることが示唆された。濃度-時間曲線下面積（AUC）は、測定可能であった最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）が 996 ng•hr/mL、無限時間までの血漿中濃度時間-曲線下面積（AUC_{0-inf}）が 1004 ng•hr/mL であった。定常状態の分布容積は 122±30mL/kg であった。

皮下投与後、テデュグルチドは速やかに吸収及び消失した（図 2.7.1- 2）。$t_{1/2}$ は 2.23±0.68 時間であった。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の平均値は、それぞれ 872 及び 886 ng•hr/mL であった。

図 2.7.1- 2　　テデュグルチドを 0.12 mg/kg で点滴静脈内投与又は皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値）（CL0600-006 試験）



I.V. = intravenous; SC = subcutaneous
Note:　0.12 mg/kg teduglutide administered as a 1-hour IV infusion or as a single SC injection
Source: Module 5.3.1.1, CL0600-006 CSR, Figure 14.2.1-1

$AUC_{0\text{-}t}$ の平均値を基に算出した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は高く、87.1%（±14%）であった。テデュグルチド 0.12 mg/kg の点滴静脈内投与又は皮下投与は安全であり、忍容性も良好であった。

2.1.2　CL0600-015 試験

CL0600-015 試験は、第 1 相、無作為化、非盲検、3way クロスオーバー試験であり、テデュグルチド 10 mg の腹部投与時に対する大腿部及び上腕部に単回皮下投与時の相対的バイオアベイラビリティを評価すると共に、これら 3 つの部位にテデュグルチドを皮下投与後の PK 及び安全性を評価した（5.3.1.2 項）。この治験には 18～45 歳の健康男女 18 例が組み入れられ、16 例が治験を完了した。被験者は、3 回（Day 1、Day 4 及び Day 7）にわたってテデュグルチド 10 mg 単回投与を受けた。各投与日の次に示す時点で血液試料を採取した : 投与前（0 時間）、投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12 及び 24 時間後。さらに、Day 1 及び Day 4 の投与 48 時間後の時点でも試料を採取した。米国の [redacted] で開発及びバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて血漿中テデュグルチド濃度を測定した。3 つのテデュグルチド投与部位におけるテデュグルチドの PK パラメータを表 2.7.1- 19 に要約する。

表 2.7.1- 19　　テデュグルチドの PK パラメータの要約（CL0600-015 試験）

	Injection site					
	Abdomen		Thigh		Arm	
Parameter	**N**	**Mean (SD)[a]**	**N**	**Mean (SD)[a]**	**N**	**Mean (SD)[a]**
C_{max} (ng/mL)	16	144 (59)	16	118 (35)	16	113 (52)
T_{max} (hr)	NA	3.50 (2.50 to 5.03)	NA	4.00 (2.50 to 6.00)	NA	4.50 (3.00 to 6.08)
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	16	846 (202)	16	731 (200)	16	754 (227)
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	16	930 (200)	16	816 (214)	15	863 (256)
$t_{1/2}$ (hr)	16	2.09 (1.07)	16	2.22 (0.98)	15	2.12 (1.26)
F_{thigh}[b]	NA	NA	16	0.877 (0.133)	NA	NA
F_{arm}[b]	NA	NA	NA	NA	15	0.914 (0.153)

AUC = Area under the curve; C_{max} = Maximum plasma concentration; F_{arm} = Relative bioavailability of teduglutide (arm relative to abdomen); F_{thigh} = Relative bioavailability of teduglutide (thigh relative to abdomen); NA = Not applicable; SD = Standard deviation; $t_{1/2}$ = Half-life; T_{max} = Time to reach maximum plasma concentration

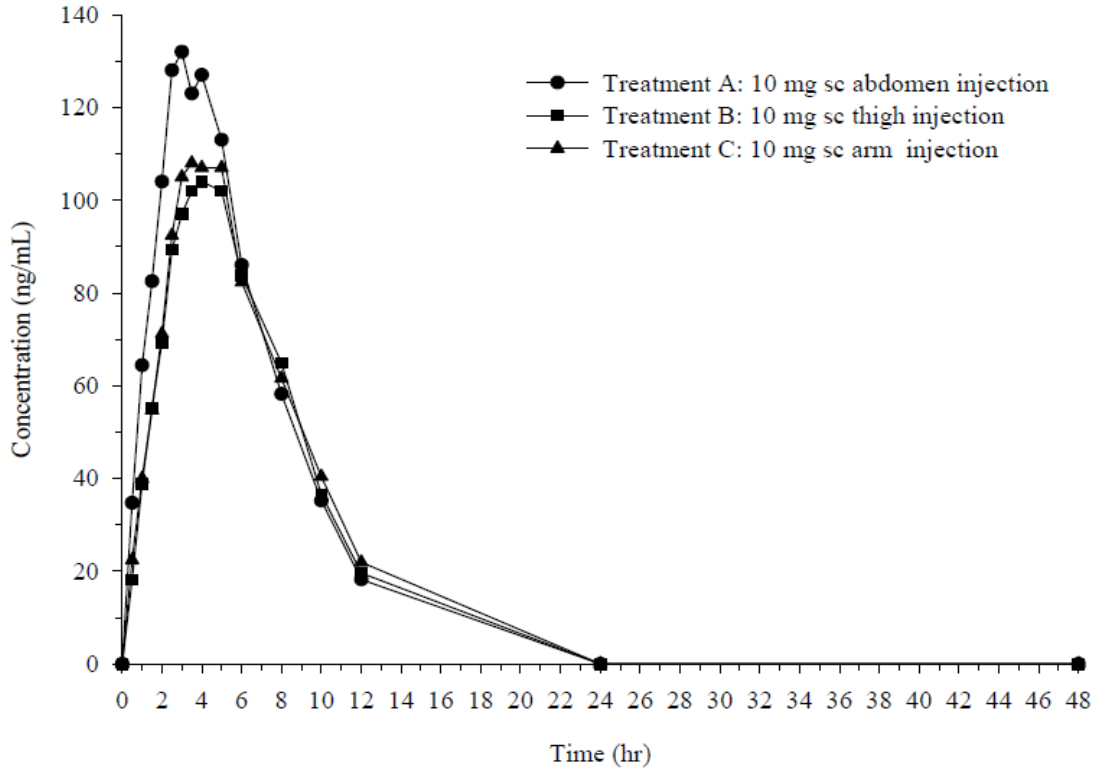
[a] Geometric mean (standard deviation) is presented; for $t_{1/2}$, harmonic mean (standard deviation) is presented. For T_{max}, the median (range) is presented.

[b] Relative bioavailability values based on AUC_{0-inf}

Source: Module 5.3.1.2, CL0600-015 CSR, Tables 14.2.2-1a, Tables 14.2.2-1b, and Tables 14.2.2-1c

3 つの投与部位で皮下投与後、テデュグルチドは吸収された後、速やかに消失した。3 つの投与部位において、テデュグルチドの血漿中濃度-時間推移は同様であった（図 2.7.1- 3）。約 4 時間で C_{max} に達し、その後は投与後 12 時間まで一定して一相性の消失を示した。

図 2.7.1- 3　　テデュグルチドを 10 mg で腹部、大腿部及び上腕部に皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値）（CL0600-015 試験）



hr = hour; sc = subcutaneous
Source: Module 5.3.1.2, CL0600-015 CSR, Figure 11-1

テデュグルチドの吸収速度は腹部投与時が最も速く、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 3.5 時間であり、次いで大腿部では 4.0 時間、上腕部では 4.5 時間の順であった。$t_{1/2}$ の平均値は 2.09～2.22 時間の範囲であり、3 つの投与部位で同程度であった。C_{max} の平均値は腹部投与時が最も高く、次いで大腿部、上腕部の順であった。全身曝露量は腹部投与時が最も大きく、次いで上腕部、大腿部の順であったが、これらの差は統計学的に有意ではなかった。

腹部投与時に対するテデュグルチドの相対的バイオアベイラビリティを $AUC_{0\text{-}inf}$ を基に算出すると、大腿部及び上腕部投与時でそれぞれ 89%及び 92%であった。$AUC_{0\text{-}t}$ 又は $AUC_{0\text{-}inf}$ の比の 90%信頼区間は、80%～125%の範囲内であったことから、皮下投与後の全身曝露量は 3 つの投与部位で同程度であることが示された（表 2.7.1- 20）。

表 2.7.1- 20　　テデュグルチドの相対的バイオアベイラビリティに関する統計解析結果の要約

Parameter	Mean[a]			Comparison	Ratio	90% CI[b]
	Thigh	Arm	Abdomen			
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	745	NA	851	Thigh vs. Abdomen	87.5	(82.6, 92.8)
	NA	768	851	Arm vs. Abdomen	90.3	(85.1, 95.7)
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	836	NA	943	Thigh vs. Abdomen	88.6	(82.2, 95.5)
	NA	869	941	Arm vs. Abdomen	92.4	(85.3, 100)

NA=not applicable; vs.=versus
[a] Geometric least squares mean from ANCOVA.
[b] 90%confidence interval of geometric least squares mean ratio from ANCOVA
Source: Module 5.3.1.2, CL0600-015 CSR, Table 11-3

以上の結果から、腹部、上腕部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。3 つの部位で皮下投与後、テデュグルチドは安全であり、忍容性も良好であった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

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 C_{max} に到達した。

4　付録

本概要 2.1 で示したバイオアベイラビリティ試験（CL0600-006 試験）及び相対的バイオアベイラビリティ試験（CL0600-015 試験）について付録表 2.7.1- 1 に示した。本概要 1.4.2 で要約した分析法の一覧を付録表 2.7.1- 2 に示した。

付録表 2.7.1- 1　　バイオアベイラビリティ試験の要約

Study No.	Study Objective	Study Design	Treatments	Subjects	Mean parameters (SD)							
					C_{max} (ng/mL)	T_{max}[b] (hr)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	CL (mL/hr/kg)	Vd_{ss} (mL/kg)	F (%)
CL0600-006[a]	Phase 1 study to evaluate the bioavailability of a SC injection relative to a 1-hour intravenous infusion of 0.12 mg/kg teduglutide, to determine the PK of an IV injection of 0.12 mg/kg teduglutide	Randomized, open-label, 2-way crossover study	Teduglutide 0.12 mg/kg as a 1-hour intravenous injection OR 0.12 mg/kg as a single dose SC injection (10 mg/mL)	14 healthy men and women between 18 and 45 years of age	**SC:**							
					112 (18)	4.00 (1.50 to 8.00)	872 (202)	886 (200)	2.23 (0.68)	NC	NC	87.1 (14.0)
					IV:							
					841 (123)	0.961 (0.941 to 1.27)	1003 (161)[c]	1004 (175)[d]	5.17 (2.79)[d]	123 (22)[d]	122 (30)[d]	NC

付録表 2.7.1- 1　　バイオアベイラビリティ試験の要約

Study No.	Study Objective	Study Design	Treatments	Subjects	Mean parameters (SD)						
						C_{max} (ng/mL)	T_{max}[b] (hr)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	$t_{½}$ (hr)	F_{AUC0-t} (%)	$F_{AUC0-inf}$ (%)
CL0600-015	Phase 1 study to determine the relative bioavailability of a SC injection of 10 mg teduglutide in the thigh and arm, relative to the abdomen, and to evaluate the PK and safety of SC injections of 10 mg teduglutide in the arm, thigh, and abdomen.	Randomized open label, 3-way crossover	Teduglutide (20mg/vial lyophilized powder): Single dose of 10 mg as a SC injection (20 mg/mL)	18 healthy men and women between 18 and 45 years of age; 16 subjects were analyzed	Abdomen	144 (59)	3.50 (2.50 to 5.03)	846 (202)	930 (200)	2.09 (1.07)	NA	NA
					Thigh	118 (35)	4.00 (2.50 to 6.00)	731 (200)	816 (214)	2.22 (0.98)	86.5 (12.0)	87.7 (13.3)
					Arm	113 (52)	4.50 (3.00 to 6.08)	754 (227)	863 (256)	2.12 (1.26)	89.2 (14.1)	91.4 (15.3)

AUC = Area under the curve;　C_{max} = Maximum plasma concentration;　CL = Clearance;　CSR = Clinical Study Report;　F = Bioavailability (for Study CL0600-015: relative to abdomen);　NA = Not applicable;　NC = Not calculated;　SD = Standard deviation;　$t_{1/2}$ = Half-life;　T_{max} = Time to reach C_{max};　Vd_{ss} = Volume of distribution at steady state

[a] Pharmacokinetics parameters for Study CL0600-006 are presented without correction for baseline levels of endogenous GLP-2–related peptides.

[b] The median (range) is presented for T_{max}.

[c] The mean **AUC_{0-t}** was 996 ng•hr/mL in the 12 Study CL0600-006 subjects for whom **AUC_{0-inf}** was calculated.

[d] Two subjects were not included in these Study CL0600-006 calculations because of fluctuating teduglutide plasma levels in the terminal phase.

Source: Module 5.3.1.1, CL0600-006 CSR; Module 5.3.1.2, CL0600-015 CSR

付録表 2.7.1- 2　　バリデーション報告書の一覧

Validation Report No. (Lab)	Analyte	Assay Type	Matrix	Studies for which the assay was used
[redacted]	Teduglutide	ELISA	Human plasma	1621/13, CL0600-006, CL0600-015, ALX-0600-92001
[redacted]	Teduglutide	LC-MS/MS	Human plasma (with K_3EDTA)	CL0600-004, CL0600-008, CL0600-015, CL0600-017, CL0600-021, CL0600-022, C10-003, TED-C10-004, TED-C13-003, TED-C14-004 (interim report), TED-C14-006, SHP633-301, SHP633-302, SHP633-306, SHP633-307
[redacted]	Teduglutide	LC-MS/MS	Human plasma (with potassium-EDTA)	CL0600-018, C09-001
[redacted]	Anti-teduglutide antibodies	Streptavidin ELISA	Human plasma	ALX-0600-92001
[redacted]	Anti-teduglutide antibodies	ECL immunoassay	Pooled normal human plasma (with sodium-EDTA)	CL0600-004, CL0600-008, CL0600-009
[redacted]	Anti-teduglutide antibodies	ECL immunoassay	Human plasma	CL0600-004, CL0600-005
[redacted]	Anti-teduglutide antibodies	MSD ECL immunoassay	Normal human plasma (with K_2EDTA)	CL0600-004, CL0600-020, CL0600-021, TED-C13-003, TED-C14-006, SHP633-303 (interim report), SHP633-304 (interim report), TED-C14-004 (interim report)
[redacted]	Anti-teduglutide antibodies	MSD ECL immunoassay	Normal human plasma (with K_2EDTA)	TED-C14-004 (final report), SHP633-301, SHP633-302, SHP633-305, SHP633-306, SHP633-307

付録表 2.7.1- 2　　バリデーション報告書の一覧

Validation Report No. (Lab)	Analyte	Assay Type	Matrix	Studies for which the assay was used
[redacted] ([redacted])	Anti-teduglutide neutralizing antibodies	In vitro cell-based bioassay with a luminometer detection platform	Normal human plasma (with K_2EDTA or K_3EDTA)	CL0600-009, CL0600-020, CL0600-021, TED-C13-003, TED-C14-006, SHP633-303 (interim report), SHP633-304 (interim report), TED-C14-004 (interim report)
[redacted] ([redacted])	Anti-teduglutide neutralizing antibodies	In vitro cell-based bioassay with a luminometer detection platform	Normal human plasma (with K_2EDTA or K_3EDTA)	TED-C14-004 (final report), SHP633-301, SHP633-302, SHP633-305, SHP633-306, SHP633-307
[redacted] ([redacted])	Anti-ECP antibodies	Streptavidin ELISA	Human plasma	ALX-0600-92001
[redacted] ([redacted])	Anti-ECP antibodies	ECL immunoassay	Pooled normal human plasma (with sodium-EDTA)	CL0600-004
[redacted] ([redacted])	Anti-ECP antibodies	ECL immunoassay	Human plasma	CL0600-004, CL0600-005
[redacted] ([redacted])	Anti-ECP antibodies	MSD ECL immunoassay	Normal human plasma (with K_2EDTA)	CL0600-020, CL0600-021, TED-C13-003, TED-C14-004 (interim report)
[redacted] ([redacted])	L-Citrulline	LC-MS/MS	Human plasma (with K_3EDTA)	CL0600-015
[redacted] ([redacted])	L-Citrulline	LC-MS/MS	Human plasma (with K_3EDTA)	CL0600-004, CL0600-005, CL0600-008, CL0600-009, CL0600-020, CL0600-021
[redacted] ([redacted])	L-Citrulline	LC-MS/MS	Human plasma (with K_3EDTA)	TED-C14-004, TED-C13-003, TED-C14-006, SHP633-302, SHP633-306, SHP633-307
[redacted] ([redacted])	Acetaminophen	LC-MS/MS	Human plasma (with lithium heparin)	C10-003

付録表 2.7.1- 2　　バリデーション報告書の一覧

Validation Report No. (Lab)	Analyte	Assay Type	Matrix	Studies for which the assay was used
[redacted] ([redacted])	Glucagon	RIA	Human plasma (with EDTA)	C10-003
[redacted] ([redacted])	GLP-2	Protein precipitation followed by a solid phase extraction with analysis/detection by LC-MS/MS	Acidified human plasma	SHP633-301

ECL = Electrochemiluminescent; ECP = *E. coli* protein; EDTA = Ethylenediaminetetraacetic acid; ELISA = Enzyme-linked immunosorbent assay; GLP-2 = glucagon-like peptide 2, LC-MS/MS = Liquid chromatography tandem mass spectrometry; MSD = Meso-scale discovery; RIA = Radioimmunoassay

参考文献一覧

該当なし。

目次

目次 1
表目次 3
図目次 7
略号一覧 10
要旨 13
1　背景及び概観 16
2　個々の試験結果の要約 20
2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 20
2.1.1　血漿タンパク結合率及び血球分配率 20
2.1.2　CYP 阻害 21
2.1.3　CYP 誘導 21
2.1.4　*In vitro* 代謝 22
2.1.5　トランスポーター 22
2.2　臨床薬物動態 23
2.2.1　健康被験者の薬物動態 23
2.2.2　特別な集団での薬物動態 39
2.2.3　SBS 患者の薬物動態 46
2.3　臨床薬力学 68
2.3.1　粘膜の構造学的／組織学的な変化及び腸管吸収に対する作用 68
2.3.2　PS に対する作用 78
2.3.3　骨代謝指標、骨密度及び除脂肪組織に対する影響 79
2.3.4　血漿中シトルリン濃度に対する作用 79
2.3.5　胃内容排出に対する影響 80
2.3.6　胆汁動態に対する影響 83
2.3.7　インスリン、グルカゴン、コレシストキニン及びグルコースに対する影響 86
2.3.8　心室の再分極に対する影響 94

3 全試験を通しての結果の比較と解析 97
3.1 母集団薬物動態のモデリング＆シミュレーション 97
3.2 PS を必要とする成人 SBS 患者での薬物動態 99
3.3 特別な集団での薬物動態 102
3.3.1 肝機能障害 102
3.3.2 腎機能障害 102
3.3.3 高齢者 105
3.3.4 小児及び乳児 105
3.4 代謝及び薬物相互作用の可能性 112
3.5 薬力学 112
3.5.1 小腸の絨毛高及び陰窩深 112
3.5.2 血漿中シトルリン 115
3.5.3 QTc に対する影響 121
3.6 免疫原性に対する影響 121
3.7 PS を必要とする SBS 患者での PK/PD 関係 125
3.7.1 非経口サポート 125
3.7.2 安全性（嘔吐、下痢、悪心、腹痛） 130
4 特別な試験 136
4.1 免疫原性 136
4.1.1 成人試験 136
4.1.2 小児試験 140
5 付録 144
参考文献一覧 165

表目次

表 2.7.2 - 1　臨床薬理試験及び薬物動態及び／又は薬力学を検討した試験の概要*.....17

表 2.7.2 - 2　テデュグルチドを 2.5、5、7 又は 10 mg で皮下投与後の血漿中テデュグルチドの PK パラメータの要約（1621/13 試験）.....27

表 2.7.2 - 3　テデュグルチドを 5 及び 20 mg で皮下投与後の主要な PK パラメータの幾何平均値（68%範囲）（C09-001 試験）.....29

表 2.7.2 - 4　各コホートにおけるテデュグルチド製剤の投与量、濃度及び投与容量（CL0600-022 試験）.....30

表 2.7.2 - 5　テデュグルチド（50 mg/mL 製剤）を 10～80 mg で皮下投与後の Day 1 における PK パラメータ（CL0600-022 試験）.....31

表 2.7.2 - 6　テデュグルチド（50 mg/mL 製剤）を 10～80 mg で皮下投与後の Day 8 における PK パラメータ（CL0600-022 試験）.....32

表 2.7.2 - 7　テデュグルチド 20 mg/mL 製剤と 50 mg/mL 製剤を皮下投与後の PK パラメータの比較（男女併合値）（CL0600-022 試験）.....32

表 2.7.2 - 8　テデュグルチドの蓄積性の評価（男女併合値）（CL0600-022 試験）.....33

表 2.7.2 - 9　テデュグルチドの用量比例性の評価（男女併合値）（CL0600-022 試験）.....33

表 2.7.2 - 10 テデュグルチドを 4 mg で反復投与後の Day 5 における PK パラメータ（TED-C10-004 試験）.....38

表 2.7.2 - 11 テデュグルチドを 4 mg で反復投与後の Day 5 における PK パラメータ（人種別）（TED-C10-004 試験）.....39

表 2.7.2 - 12 肝機能障害被験者及び背景を揃えた健康被験者にテデュグルチドを 20 mg で単回皮下投与後の PK パラメータ（CL0600-017 試験）.....41

表 2.7.2 - 13 各群の説明（CL0600-018 試験）.....42

表 2.7.2 - 14 65 歳以上の健康被験者（高齢者）と 65 歳未満の健康被験者（非高齢者）におけるテデュグルチドの PK パラメータの比較（CL0600-018 試験）.....43

表 2.7.2 - 15 テデュグルチドを 10 mg で皮下投与後の PK パラメータの幾何平均値（68%範囲）（CL0600-018 試験）.....43

表 2.7.2 - 16 テデュグルチドを 10 mg で皮下投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の統計学的比較（CL0600-018 試験）.....44

表 2.7.2 - 17 SBS 患者にテデュグルチドを反復皮下投与後の Day 1 及び Day 21 の PK パラメータ（ALX-0600-92001 試験）.....47

表 2.7.2 - 18 SBS 患者にテデュグルチドを 0.05 及び 0.10 mg/kg で皮下投与後の PK パラメータの事後推定値の記述統計量（CL0600-004 試験）.....49

表 2.7.2 - 19 共変量解析：免疫原性の結果（CL0600-004 試験）.....49

表 2.7.2 - 20 テデュグルチドの母集団薬物動態解析の代表値（CL0600-21 試験の PK データを含めたものと含めないもの）.....50

表 2.7.2 - 21 母集団薬物動態解析から得られたテデュグルチドの個々の被験者の PK パラメータの記述統計量（CL0600-021 試験）.....50

表 2.7.2 - 22 SBS 又はクローン病患者及び健康被験者におけるテデュグルチドの個々の PK パラメータの記述統計量.....51

表 2.7.2 - 23 母集団薬物動態解析から得られた反復投与時のテデュグルチドの PK パラメータの記述統計量（CL0600-021 試験）.....51

表 2.7.2 - 24 テデュグルチドの PK パラメータ（TED-C14-004 試験）.....53

表 2.7.2 - 25 テデュグルチドの PK パラメータ（SHP633-306 試験）.....55

表 2.7.2 - 26 TED-C14-004 試験から移行した被験者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg で皮下投与後の血漿中テデュグルチドの PK パラメータ（SHP633-307 試験）.....59

表 2.7.2 - 27 薬物動態の結果の要約（TED-C13-003 試験）.....61

表 2.7.2 - 28 テデュグルチドの PK パラメータ（TED-C14-006 試験）.....64

表 2.7.2 - 29 各被験者の時点ごとの血漿中テデュグルチド濃度の要約（中間解析結果、SHP633-301 試験）.....65

表 2.7.2 - 30 時点ごとの血漿中テデュグルチド濃度の要約（最終解析結果、SHP633-301 試験）.....65

表 2.7.2 - 31 血漿中テデュグルチド濃度（ng/mL）の要約（SHP633-302 試験）.....68

表 2.7.2 - 32 各群での粘膜生検による形態計測の要約（Per-Protocol 解析対象集団）（ALX-0600-92001 試験）.....69

表 2.7.2 - 33 粘膜における陰窩-絨毛構造のベースラインから試験終了時までの変化（CL0600-004 試験）.....77

表 2.7.2 - 34 テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 10 におけるアセトアミノフェンの PK パラメータ（PK/PD 集団）（C10-003 試験）.....81

表 2.7.2 - 35 Day 5 における胆嚢最大排出率（%）の ANCOVA（TED-C10-004 試験）.....84

表 2.7.2 - 36 テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 10 におけるインスリンの PK パラメータ（PK/PD 集団）（C10-003 試験）.....87

表 2.7.2 - 37 テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 10 におけるグルカゴンの PK パラメータ（PK/PD 集団）（C10-003 試験）.....89

表 2.7.2 - 38 テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 10 におけるグルコースの PK パラメータ（PK/PD 集団）（C10-003 試験）.....91

表 2.7.2 - 39 テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 0 及び Day 5 における CCK の PK パラメータ（TED-C10-004 試験）.....94

表 2.7.2 - 40 テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 0 及び Day 5 におけるグルカゴンの PK パラメータ（TED-C10-004 試験）.....94

表 2.7.2 - 41 混合モデル法に基づいた、プラセボで補正した QTcF（ミリ秒）のベースラインからの変化量の点推定値（C09-001 試験）.....95

表 2.7.2 - 42 最終モデルから算出された母集団薬物動態パラメータの推定値.....98

表 2.7.2 - 43 日本人及び非日本人成人 SBS 患者でのテデュグルチドの PK パラメータの記述統計量.....100

表 2.7.2 - 44 日本人及び非日本人成人 SBS 患者でのテデュグルチドの PK パラメータ（体重で補正した値）の記述統計量.....101

表 2.7.2 - 45 日本人成人 SBS 患者でのテデュグルチドの PK パラメータの記述統計量（腎機能障害の重症度別）.....103

表 2.7.2 - 46 日本人及び非日本人小児（18 歳未満）SBS 患者でのテデュグルチドの PK パラメータの記述統計量.....106

表 2.7.2 - 47 日本人及び非日本人小児（18 歳未満）SBS 患者でのテデュグルチドの PK パラメータ（体重で補正した値）の記述統計量.....107

表 2.7.2 - 48 日本人及び非日本人小児（6 歳未満）SBS 患者でのテデュグルチドの PK パラメータの記述統計量（年齢層別）.....108

表 2.7.2 - 49 日本人及び非日本人小児（6 歳以上 18 歳未満）SBS 患者でのテデュグルチドの PK パラメータの記述統計量（年齢層別）.....110

表 2.7.2 - 50 曝露の指標として C_{max} を用い、絨毛高のベースラインからの変化率を解析した曝露反応モデルから得られたパラメータ.....113

表 2.7.2 - 51 日本人及び非日本人被験者での PK パラメータ及びシトルリン濃度の記述統計量（Week 24±1）.....118

表 2.7.2 - 52 曝露反応解析　パラメータ推定値.....119

表 2.7.2 - 53 PS 処方量のベースラインからの変化に関するパラメータ推定値.....127

表 2.7.2 - 54 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 で投与したときの PS 処方量のベースラインからの変化に関する記述統計量.....128

表 2.7.2 - 55 日本人及び非日本人小児 SBS 患者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg で投与したときの PS 処方量のベースラインからの変化に関する記述統計量.....129

表 2.7.2 - 56 来院ごとの抗体産生の要約（SHP633-306 試験）.....138

表 2.7.2 - 57 来院ごとの抗体産生の要約–全被験者（SHP633-307 試験）.....139

表 2.7.2 - 58 抗テデュグルチド抗体産生の要約（SHP633-302 試験） 142

付録表 2.7.2 - 1　　臨床試験における PK パラメータの要約 145

付録表 2.7.2 - 2　　CL0600-004 試験及び CL0600-008 試験における母集団薬物動態解析の要約 153

付録表 2.7.2 - 3　　臨床薬力学及び PK/PD 試験の要約 154

付録表 2.7.2 - 4　　来院ごとの抗体産生結果の要約（CL0600-020 及び CL0600-021 試験の統合データ）–安全性解析対象集団 164

図目次

図 2.7.2 - 1　テデュグルチドを 10 mg で腹部、大腿部及び上腕部に皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値）（CL0600-015 試験）.....25

図 2.7.2 - 2　テデュグルチドを 2.5、5、7 又は 10 mg で皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（中央値）（1621/13 試験）.....26

図 2.7.2 - 3　テデュグルチドを 5 又は 20 mg で皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度（幾何平均値、68%範囲）（C09-001 試験）.....29

図 2.7.2 - 4　テデュグルチド（50 mg/mL 製剤）を 10～80 mg で皮下投与後の Day 1 及び Day 8 における血漿中テデュグルチド濃度（平均値）（CL0600-022 試験）.....31

図 2.7.2 - 5　男女別被験者別の投与量と CL/F との関係（CL0600-022 試験）.....34

図 2.7.2 - 6　CL/F の性別間比較（コホート併合）（CL0600-022 試験）.....35

図 2.7.2 - 7　テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 10 における血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±SD）（C10-003 試験）.....36

図 2.7.2 - 8　テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 5 における血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±SD）（TED-C10-004 試験）.....37

図 2.7.2 - 9　肝機能障害を有する被験者及び背景を揃えた健康被験者にテデュグルチドを 20 mg で単回皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±SD）（CL0600-017 試験）.....40

図 2.7.2 - 10 65 歳以上（高齢者）の健康被験者と 65 歳未満（非高齢者）の健康被験者におけるテデュグルチド濃度推移の比較（CL0600-018 試験）.....42

図 2.7.2 - 11 腎機能障害を有する被験者及び各対照群の健康被験者におけるテデュグルチドの CL/F と CLcr との関係（CL0600-018 試験）.....45

図 2.7.2 - 12 PS を必要とする日本人 SBS 患者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で単回皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±標準誤差）（線形スケール）（TED-C14-004 試験）.....52

図 2.7.2 - 13 PS を必要とする日本人 SBS 患者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で単回皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±標準誤差）（対数スケール）（TED-C14-004 試験）.....53

図 2.7.2 - 14 PS を必要とする日本人 SBS 患者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で単回皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±SD）（線形スケール）（SHP633-306 試験）.....54

図 2.7.2 - 15 PS を必要とする日本人 SBS 患者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で単回皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±SD）（対数スケール）（SHP633-306 試験）.....55

図 2.7.2 - 16 TED-C14-004 試験から移行した被験者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で単回皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±SD）（線形スケール及び対数スケール）（SHP633-307 試験） 57

図 2.7.2 - 17 SHP633-306 試験から移行した被験者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で単回皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±SD）（線形スケール及び対数スケール）（SHP633-307 試験） 58

図 2.7.2 - 18 テデュグルチドを 0.05 mg/kg で単回皮下投与後の被験者ごとの血漿中テデュグルチド濃度推移– Day 1（SHP633-302 試験） 66

図 2.7.2 - 19 テデュグルチドを 0.05 mg/kg で反復皮下投与後の被験者ごとの血漿中テデュグルチド濃度推移– Visit 6（Week 4）（SHP633-302 試験） 67

図 2.7.2 - 20 ベースラインをゼロ時点とした、SBS 患者における投与群別の消化管水分吸収の経時的変化（ALX-0600-92001 試験） 70

図 2.7.2 - 21 ベースラインをゼロ時点とした、SBS 患者における投与群別の脂質吸収の経時的変化（ALX-0600-92001 試験） 71

図 2.7.2 - 22 ベースラインをゼロ時点とした、SBS 患者における投与群別の窒素吸収の経時的変化（ALX-0600-92001 試験） 72

図 2.7.2 - 23 ベースラインをゼロ時点とした、SBS 患者における投与群別のカロリー吸収の経時的変化（ALX-0600-92001 試験） 73

図 2.7.2 - 24 ベースラインをゼロ時点とした、SBS 患者における投与群別のナトリウム吸収の経時的変化（ALX-0600-92001 試験） 74

図 2.7.2 - 25 ベースラインをゼロ時点とした、SBS 患者における投与群別のカリウム吸収の経時的変化（ALX-0600-92001 試験） 75

図 2.7.2 - 26 ベースライン及び試験終了時の粘膜における陰窩及び絨毛構造（CL0600-004 試験） 78

図 2.7.2 - 27 テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 0 及び Day 10 における血漿中アセトアミノフェン濃度推移（平均値±SD）（C10-003 試験） 82

図 2.7.2 - 28 投与群及び投与日ごとの胆嚢最大排出率の箱ひげ図（TED-C10-004 試験） 85

図 2.7.2 - 29 テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 5 における CCK 濃度推移（平均値±SD）（TED-C10-004 試験） 92

図 2.7.2 - 30 テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 5 におけるグルカゴン濃度推移（平均値±SD）（TED-C10-004 試験） 93

図 2.7.2 - 31 用量別の小腸の絨毛高の変化（個別データ） 114

図 2.7.2 - 32 テデュグルチドの C_{max} と絨毛高のベースラインからの Wee 24 までの変化の相関 115

図 2.7.2 - 33 非日本人被験者でのシトルリン濃度推移 119

図 2.7.2 - 34 CL0600-004 試験での非日本人被験者でのシトルリン濃度推移（用量別）.....120

図 2.7.2 - 35 日本人被験者でのシトルリン濃度推移.....120

図 2.7.2 - 36 AUC とベースラインからのシトルリン濃度の変化の関係 121

図 2.7.2 - 37 抗テデュグルチド抗体の有無のテデュグルチド濃度推移に対する影響
（CL0600-004 試験）（0.12 mg/kg） 122

図 2.7.2 - 38 抗テデュグルチド抗体の有無のテデュグルチド濃度推移に対する影響
（CL0600-021 試験）（0.05 mg/kg） 123

図 2.7.2 - 39 抗テデュグルチド抗体の有無のテデュグルチド濃度推移に対する影響
（TED-C14-006 試験）（0.025 又は 0.05 mg/kg） 124

図 2.7.2 - 40 抗テデュグルチド抗体の有無のテデュグルチド濃度推移に対する影響
（SHP633-307 試験）（0.05 mg/kg） 125

図 2.7.2 - 41 非日本人成人 SBS 患者での PS 処方量の推移（CL0600-021 試験） 129

図 2.7.2 - 42 日本人及び非日本人 SBS 患者での PS 処方量のベースラインからの変動の
推移（CL0600-021 試験）（0.05 mg/kg） 130

図 2.7.2 - 43 嘔吐の発現頻度と C_{max} 及び AUC の関係を評価した曝露反応解析.....132

図 2.7.2 - 44 下痢の発現頻度と C_{max} 及び AUC の関係を評価した曝露反応解析.....133

図 2.7.2 - 45 悪心の発現頻度と C_{max} 及び AUC の関係を評価した曝露反応解析.....134

図 2.7.2 - 46 腹痛の発現頻度と C_{max} 及び AUC の関係を評価した曝露反応解析.....135

略号一覧

略号	日本語	英語
AIC	赤池情報量規準	Akaike Criteria
ALP	アルカリホスファターゼ	Alkaline phosphatase
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	Alanine aminotransferase
ANCOVA	共分散分析	Analysis of Covariance
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_{0-3}	食後 0～3 時間の濃度-時間曲線下面積	Area under the concentration-time curve from 0 to 3 hours after a meal
AUC_{0-10}	食後 0～10 時間の濃度-時間曲線下面積	Area under the concentration-time curve from 0 to 10 hours after a meal
AUC_{last}	$AUC_{0-t}+C_{last}/\lambda_z$ より台形法を用いて算出した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 using the linear trapezoidal method, calculated as $AUC_{0-t} + C_{last}/\lambda_z$
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
BCRP	乳がん耐性タンパク	Breast cancer resistance protein
BMI	体格指数	Body mass index
Caco-2	ヒト結腸がん由来の細胞株	Human colonic adenocarcinoma cell line
CBD	総胆管	Common bile duct
CCK	コレシストキニン	Cholecystokinin
CHD	総肝管	Common hepatic duct
CI	信頼区間	Confidence interval
CL/F	見かけのクリアランス	Apparent clearance
CLcr	クレアチニンクリアランス	Creatinine clearance
C_{max}	最高濃度	Maximum (peak) concentration
$C_{max\ 0-3}$	食後 0～3 時間の最高濃度	Maximum (peak) concentration from 0 to 3 hours after a meal
$C_{max\ ss}$	定常状態の最高濃度	Maximum (peak) concentration at steady state
CSR	治験総括報告書	Clinical Study Report
CYP	シトクロム P450	Cytochrome P450
EC_{50}	50%効果濃度	50% effective concentration
EC_{50}	90%効果濃度	90% effective concentration
ECG	心電図	Electrocardiogram
ELISA	酵素免疫測定法	Enzyme-linked immunosorbent assay
E_{max}	最大効果	Maximum effect

略号	日本語	英語
ESRD	末期腎不全	End-stage renal disease
ET_{50}	最大効果の 50%に到達する時間	Time associated with 50% of the maximum effect
GLP-2	グルカゴン様ペプチド-2	Glucagon-like peptide-2
HEK	ヒト胎児由来腎臓	Human embryonic kidney
IC_{50}	50%阻害濃度	50% inhibitory concentration
Ka	吸収速度定数	Rate constant of absorption
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析	Liquid chromatography tandem mass spectrometry
LLOQ	定量下限	Lower limit of quantification
LSC	液体シンチレーションカウンター	Liquid scintillation counter
MATE	-	Multidrug and toxin extrusion protein
MDCK	イヌ腎臓尿細管上皮細胞	Madin-Darby canine kidney cell line
mRNA	メッセンジャーリボ核酸	Messenger ribonucleic acid
OAT	有機アニオントランスポーター	Organic anion transporter
OATP	-	Organic anion transporting polypeptide
OCT	-	Organic cation transporter
PD	薬力学	Pharmacodynamics
PK	薬物動態	Pharmacokinetics
P-gp	P 糖タンパク	P-glycoprotein
PN/IV	経静脈栄養及び補液（非経口サポート［PS］を参照）	Parenteral nutrition/intravenous fluids (referred to as parenteral support [PS])
PS	非経口サポート（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、いずれも引用元で使用されている）	Parenteral support (PS is synonymous with parenteral nutrition [PN] and with parenteral nutrition/intravenous fluids [PN/IV], abbreviations of which may be used in source documents)
QT	QT 間隔：心電図で、心室の脱分極を示す Q 波の初めから、心室の再分極の開始を示す T 波の終わりまでの時間	Time interval between the start of the Q wave and the end of the T wave represents electrical depolarization and repolarization of the ventricles
QTc	補正した QT 間隔	Corrected QT interval
QTcF	Fridericia の補正式を用いて補正した QT 間隔	Corrected QT interval using Fridericia’s formula
SBS	短腸症候群	Short bowel syndrome
SD	標準偏差	Standard deviation
sWFI	滅菌注射用水	Sterilized water for injection
$t_{1/2}$	消失半減期	Half-life
TEAE	試験治療下の有害事象	Treatment-emergent adverse event

略号	日本語	英語
T_{max}	最高濃度到達時間	Time to reach maximum concentration (C_{max})
Vd_{ss}	定常状態の分布容積	Volume of distribution at steady state
V/F, Vc/F, V_z/F	見かけの分布容積	Apparent volume of distribution

要旨

本概要では、国内外で実施された健康被験者、様々な年齢層の日本人及び非日本人短調症候群（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及び薬力学について記載する。本剤の、乳児（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・用量は以下に示す本概要の要旨によって説明される。

- 薬物動態解析対象集団
  本集団には計 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 患者以外でも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。
- 薬物動態学的特性
  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。
- 薬物相互作用の可能性
  - 内因性グルカゴン様ペプチド-2（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。
  - 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。
- 特別な集団

- 肝機能障害
  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最高濃度（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。
- 腎機能障害
  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。
- 高齢者
  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。

• 薬力学及び曝露反応関係（探索的解析）
  - 曝露反応解析における C_{max} の位置づけ
    様々な母集団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。
  - 絨毛高
    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 での 50%効果濃度（EC_{50}）は 4.12 ng/mL であった。90%効果濃度（EC_{90}）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。
  - シトルリン
    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の平均値を日本人成人 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。薬物動態／薬力学（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（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。

- 非経口サポート（PS）量の減少
  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。テデュグルチドの 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（ET_{50}）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、成人及び小児ともに日本人 SBS 患者と非日本人成人 SBS 患者で類似した曝露反応関係が認められた。
- 試験治療下の有害事象（TEAE）
  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。

結論

結論として、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。

日本人及び非日本人 SBS 患者において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。

1　背景及び概観

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。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。テデュグルチドはジペプチジルペプチダーゼ-4 によるタンパク分解的切断に耐性を示すため、消失半減期（$t_{1/2}$、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。その結果、より強い生物活性を示す。

本概要（臨床薬理の概要）では、ヒトの薬物動態及び薬力学に関する試験成績に基づきテデュグルチドの臨床薬理学的特性を示す。 本概要に示す内容は 2020 年 10 月の申請時に得られていた成績に加え、その後に更新された SHP633-305 試験の中間データ及び SHP633-301 試験の最終データを含む。

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 *in vitro* 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。

日本での承認を支持するため、国内で実施された成人 SBS 患者を対象とした試験 3 試験（TED-C14-004 試験、SHP633-306 試験及び SHP633-307 試験）、小児 SBS 患者を対象とした試験 1 試験（SHP633-302 試験）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。

本概要に記載した試験の概要を表 2.7.2 - 1 に示す。この表に示されている、クローン病患者を対象とした臨床試験（CL0600-008 試験及び CL0600-009 試験）の結果は本概要では示さず、薬物動態（PK）パラメータ、母集団薬物動態解析結果及び臨床薬力学の成績をそれぞれ付録表 2.7.2 - 1、付録表 2.7.2 - 2 及び付録表 2.7.2 - 3 に示した。また、CL0600-008 試験及び CL0600-009 試験の治験総括報告書（CSR）をそれぞれ 5.3.5.4 項及び 5.3.5.4 項に添付した。

表 2.7.2 - 1　　臨床薬理試験及び薬物動態及び／又は薬力学を検討した試験の概要*

			Number of Treated Subjects		
Study Type	**Study Identifier**	**Study Population**	**Placebo**	**Teduglutide**	**Total**
Human Biomaterial Studies (in vitro)					
Protein binding, blood-to-plasma partitioning	8248958	-	-	-	-
CYP inhibition (exploratory)	PK0600-E-011	-	-	-	-
CYP inhibition (confirmatory)	P10-001	-	-	-	-
CYP induction	P10-002	-	-	-	-
P-gp inhibition	P10-005	-	-	-	-
Teduglutide stability in human hepatocytes	TED-P10-007	-	-	-	-
Drug Transporters	V7674M-SHP633	-	-	-	-
Clinical Pharmacology Single Dose Studies[a]					
Bioavailability (SC vs IV)	CL0600-006	Healthy	0	14	14
Bioavailability (SC abdomen vs thigh, arm)	CL0600-015	Healthy	0	18	18
PK and initial tolerability	1621/13	Healthy	8	24	32
Intrinsic Factor PK – Hepatic	CL0600-017	Hepatic-impaired		12	
		Healthy	0	12	24
Intrinsic Factor PK – Renal	CL0600-018	Renal-impaired		18	
		Healthy	0	18	36
PD Cardiac Repolarization	C09-001	Healthy	69[b]	72[b]	72[b]
Clinical Pharmacology Multiple Dose Studies					
PK and tolerability	CL0600-022[a]	Healthy	24	71	95
PD Gastric Emptying and PK/PD	C10-003[a]	Healthy	13	23	36
PD Intestinal Absorption and PK/PD	ALX-0600-92001[a]	SBS	0	17 (1)[c]	17 (1)[c]
PD Biliary Kinetics and PK/PD	TED-C10-004	Healthy	31	29	60
Efficacy and Safety Studies					
Adult Subjects with Short Bowel Syndrome					
Overseas Studies					
Placebo-controlled, 24-week[d]	CL0600-020	SBS	43	42 (1)[c]	85 (1)[c]
Uncontrolled, open-label, up to 2-years[e]	CL0600-021	SBS	0	88 (37)[f]	88 (37)[f]
Placebo-controlled, 24-week[a,g]	CL0600-004	SBS	16	67 (1)[c]	83 (1)[c]

Study Type	Study Identifier	Study Population	Number of Treated Subjects		
			Placebo	Teduglutide	Total
Uncontrolled, 28-week extension[d]	CL0600-005	SBS	0	65 (52)[f]	65 (65)[f]
Japanese Studies					
Uncontrolled, 24-week[a,e]	TED-C14-004	SBS	0	11	11
Uncontrolled, 24-week[a,e]	SHP633-306	SBS	0	7	7
Uncontrolled, 3-year extension[a]	SHP633-307	SBS	0	11 (11)[f]	11 (11)[f]
Pediatric Subjects with Short Bowel Syndrome					
Overseas Studies					
Uncontrolled, 12-week[a,e]	TED-C13-003	SBS	5[i]	37	42
Placebo-controlled, 24-week[a]	TED-C14-006	SBS	9[i]	50	59
Open-label, 24-week[a,j] (Interim Datacut 09 Oct 2019)	SHP633-301	SBS	3[i]	3	6
Open-label, 24-week[a,j] (Final Data 24 Sep 2020)	SHP633-301	SBS	5[i]	5	10
Uncontrolled, 3-year extension[d]	SHP633-303	SBS	8 (8)[f]	16 (16)[f]	16 (16)[f]
Uncontrolled, 3-year extension[d]	SHP633-304	SBS	6 (3)[f]	49 (47)[f]	55 (47)[f]
Japanese Studies					
Uncontrolled, 24-week[a,e]	SHP633-302	SBS	0	10	10
Other Studies					
Placebo-controlled, 8-week[a,e]	CL0600-008	Crohn’s	25	75	100
Uncontrolled, 12-week extension[d]	CL0600-009	Crohn’s	0	67 (48)[f]	67 (48)[f]

CYP = Cytochrome P450; IV = Intravenous; PD = Pharmacodynamic; P-gp = P-glycoprotein; PK = Pharmacokinetic; SBS = Short bowel syndrome; SC = Subcutaneous

[*] As of original submission date of Oct 2020.

[a] Included in adult or pediatric pop PK data.

[b] Subjects who received both teduglutide and placebo in this crossover study are counted once in each column. Seventy of the 72 subjects received a single oral dose of 400 mg moxifloxacin as positive control.

[c] Numbers in parentheses refer to the number of subjects randomized but not dosed.

[d] Included measurements of plasma citrulline as a PD parameter; PK was not examined.

[e] Included measurements of plasma citrulline as a PD parameter and PK was examined.

[f] Numbers in parentheses refer to the number of subjects exposed to the drug in a previous study.

[g] Data derived from this study included in population PK analysis (SBS) and in PK analysis to assess the effect of antibodies on teduglutide. Also included as part of this study were PK/PD assessments for plasma citrulline and biopsy sampling for histological evaluation of intestinal mucosa.

[h] Data derived from this study included in population PK analysis (Crohn's disease). Also included as part of this study were PK/PD assessments for Crohn's disease activity index (CDAI) and plasma citrulline.

[i] Standard of care group.

[j] PK was examined (no measurements of citrulline as PD parameter).

2　個々の試験結果の要約

2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

テデュグルチドの臨床薬理学的特性に関するヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は、以下の 7 試験を実施した；^{14}C-テデュグルチドのタンパク結合率及び血球分配率を算出した 1 試験、CYP 分子種に対する阻害の可能性を検討した 2 試験、CYP 分子種に対する誘導の可能性を検討した 1 試験、P 糖タンパク（P-gp）の基質又は阻害剤の可能性を評価した 1 試験、ヒト肝細胞における安定性を評価した 1 試験、各種トランスポーターの基質又は阻害剤の可能性を評価した 1 試験。これらの試験より得られた結果を以下に要約する。

ヒト生体試料を用いた試験に関する詳細は 2.6.4 項「薬物動態試験の概要文」に記載した。

2.1.1　血漿タンパク結合率及び血球分配率

2.1.1.1　8248958 試験

CD-1 マウス、Wistar Han ラット、Sprague-Dawley ラット、ニュージーランド白色ウサギ、Gottingen ミニブタ、カニクイザル及びヒト血漿での ^{14}C-テデュグルチドのタンパク結合率を算出した（4.2.2.3.2 項）。濃度依存性を評価するため、4 濃度（ヒト：25、100、1000 及び 10000 ng/mL、各種動物：50、100、1000 及び 10000 ng/mL）で検討した。各血漿に ^{14}C-テデュグルチドを添加後 37°C で 0 及び 60 分間インキュベートし、カットオフ分子量 30000 Da の再生セルロース膜を使用した Centrifree YM-30 遠心フィルターを用いて、限外ろ過を実施した。各分画中放射能濃度は液体シンチレーションカウンター（LSC）にて測定した。タンパク結合率に濃度依存性はみられず、25（ヒト）又は 50（動物）から 10000 ng/mL の濃度範囲で、マウス（83.9%～91.7%）、Wistar Han ラット（81.2%～86.2%）、Sprague-Dawley ラット（81.5%～85.8%）、ウサギ（87.4%～88.6%）、ミニブタ（88.6%～90.7%）、サル（72.2%～90.2%）及びヒト（79.2%～93.5%）と算出され、中等度のタンパク結合率を示した。いくつかの動物種において検討した最高濃度（10000 ng/mL）で明らかなタンパク結合率の増加がみられたが、これはテデュグルチドの凝集によるアーチファクトであると考えられた。

また、^{14}C-テデュグルチドの血液／血漿中放射能濃度を算出した。上記と同濃度の ^{14}C-テデュグルチドを全血に添加し、37°C で 30 分間インキュベートした。インキュベート後の血液／血漿中放射能濃度は LSC で測定した。25（ヒト）又は 50（動物）から 10000 ng/mL での血液／血漿中放射能濃度比の平均値は、マウスで 0.635～0.724、Wistar Han ラットで 0.653～0.713、Sprague-Dawley ラットで 0.675～1.68、ウサギで 0.824～1.22、ミニブタで 0.802～1.13、サルで 0.781～1.08 及びヒトで 0.582～1.60 であった。また、^{14}C-テデュグルチドの血球結合率は、マウスで 1.49%～13.7%、Wistar Han ラットで 15.4%～22.5%、Sprague-Dawley ラットで 18.1%～67.0%、ウサギで 19.3%～45.4%、ミニブタで 15.8%～40.4%、サルで 25.9%～46.4%及びヒトで 14.6%～68.4%であった。1000 ng/mL 以下では、血液／血漿中放射能濃度比及び血球結合率に明らかな濃度依存性はなかったが、いずれも全ての動物種で検討した最高濃度（10000 ng/mL）では増加が

認められた。これはテデュグルチドの凝集によるアーチファクトであると考えられた。
1000 ng/mL 以下のデータから評価すると、いずれの動物種でも、^{14}C-テデュグルチドは主として血漿中に分配され、血液／血漿中放射能濃度比の平均値は、マウスで 0.635～0.647、Wistar Han ラットで 0.653～0.667、Sprague-Dawley ラットで 0.675～0.710、ウサギで 0.824～0.844、ミニブタで 0.802～0.849、サルで 0.781～0.815 及びヒトで 0.582～0.669 であった。血球結合率の平均値は、マウスで最も低く（1.49%～3.38%）、サルで最も高かった（25.9%～29.1%）。その他の動物種では 14.6%～29.1%であった。

2.1.2　CYP 阻害

2.1.2.1　PK0600-E-011 試験

テデュグルチド（200 及び 2000 ng/mL）による CYP 阻害の可能性を、各 CYP 発現系（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）及び蛍光基質を用いて評価した（4.2.2.6.1 項）。各分子種において、適切な陽性対照（選択的阻害剤）を 2 濃度含めた。テデュグルチドは検討したいずれの CYP 分子種の代謝活性も阻害しなかった。

2.1.2.2　P10-001 試験

テデュグルチドによる CYP（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）阻害の可能性をヒト肝ミクロソームで検討した（4.2.2.6.2 項）。ヒト肝ミクロソームに各 CYP の選択的プローブ基質（CYP3A4 ではミダゾラム及びテストステロンの 2 種）を添加し、テデュグルチド（8.2、24.7、74.1、222、667 及び 2000 ng/mL）又は選択的阻害剤を添加、あるいは非添加条件下でインキュベートした。また、時間依存的阻害の可能性を評価するため、各 CYP の選択的プローブ基質を添加する前に、テデュグルチドをヒト肝ミクロソームに添加して 30 分間プレインキュベートした。選択的阻害剤及びテデュグルチドが、選択的基質の代謝物生成に及ぼす影響を評価した。陽性対照である選択的阻害剤による十分な CYP 活性への影響がみられたため、本アッセイのインキュベーション条件は十分であることが示された。

テデュグルチドは 2000 ng/mL まで検討したいずれの CYP 分子種に対しても直接及び時間依存的阻害作用を示さなかった。阻害活性は 50%を超えなかったため、これらの CYP 分子種に対する直接及び時間依存的阻害の 50%阻害濃度（IC_{50}）値は算出できなかった。

2.1.3　CYP 誘導

2.1.3.1　P10-002 試験

テデュグルチドによる CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用をヒト肝細胞培養系を用いて評価した（4.2.2.6.3 項）。3 例の異なるドナーから得られたヒト肝細胞にテデュグルチ

ド（20、200 及び 2000 ng/mL）及び CYP の選択的誘導薬（オメプラゾール、フェノバルビタール及びリファンピシン）を添加し、3 日間インキュベートした。メッセンジャーRNA（mRNA）の評価では 2 日間インキュベートした。*In situ* 試料を採取し、各 CYP の選択的基質（CYP1A2：アセトアミノフェン、CYP2B6：ブプロピオン、CYP3A4：テストステロン）に対する代謝活性を評価した。また、各 CYP 分子種の mRNA レベルも評価した。テデュグルチドによる代謝活性の上昇は、検討した濃度で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 でそれぞれ陽性対照の 0.17%、0.91%及び 0.44%以下であった。以上のことから、臨床においてこれら CYP の誘導作用を介した薬物相互作用を起こす可能性は少ないと考えられた。

2.1.4　*In vitro* 代謝

2.1.4.1　TED-P10-007 試験

ヒト肝細胞懸濁液中でテデュグルチドをインキュベートしたときの安定性を評価する試験を実施した（4.2.2.4.1 項）。テデュグルチドは 37°C で 90 分間インキュベートした。テデュグルチドの代謝物は検出されなかったことから、テデュグルチドは検討したインキュベーション条件下で安定であることが示された。

2.1.5　トランスポーター

2.1.5.1　P10-005 試験

テデュグルチドが P-gp の基質及び阻害剤となる可能性を検討するために、ヒト結腸がん由来の細胞株（Caco-2）単層膜細胞を用いて評価した（4.2.2.6.4 項）。

テデュグルチドは 1 µmol/L で Caco-2 細胞膜を透過しなかったことから、efflux ratio を算出することはできず、テデュグルチドが P-gp の基質であることを示す決定的な情報も得られなかった。

ジゴキシンの膜透過に対する阻害率は、テデュグルチドが 0.75 µmol/L のときに 0%であったことから、テデュグルチドは P-gp の阻害剤でないことが示された。臨床における定常状態の C_{max}（結合型及び非結合型を含む）を IC_{50} で除した値は 0.1 未満であったため、P-gp 基質との *in vivo* 薬物相互作用試験は不要であると考えられた。

2.1.5.2　V7674M-SHP633 試験

テデュグルチドが乳がん耐性タンパク（BCRP）、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、OCT2、multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1 及び MATE2K の基質／阻害剤である可能性について検討した（4.2.2.6.5 項）。

テデュグルチドが OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2K の基質となる可能性については各トランスポーターを発現させたヒト胎児由来腎臓（HEK）293 細胞及びベクター細胞で評価した。テデュグルチドの各細胞での輸送はベクター細胞と同様であった。

また、テデュグルチドのこれらトランスポーターに対する阻害作用を HEK293 細胞を用いて評価した。テデュグルチド 0.3 µmol/L での MATE1 に対する弱い阻害作用（12.3%の阻害）を除いて、これらトランスポーターに対する阻害作用はみられなかった。

テデュグルチドが BCRP の基質となる可能性について、BCRP を発現させたイヌ腎臓尿細管由来上皮細胞（MDCK）（BCRP-MDCK）及び MDCK 細胞を用いて評価した。これらの細胞にテデュグルチドが 1 µmol/L になるように添加し、双方向の輸送を評価したが、テデュグルチドの膜透過性が低かったため efflux ratio を算出することはできなかった。この結果から、テデュグルチドは BCRP の基質ではないことが示された。

また、テデュグルチドの BCRP に対する阻害作用について、BCRP の基質としてクラドリビンを用いて評価した。テデュグルチド 0.3 µmol/L による阻害は 18.0%と弱かった。

以上の結果から、テデュグルチドは BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2K の基質ではなく、臨床での C_{max} よりも高い 0.3 µmol/L で阻害剤とならないことが示された。

2.2　臨床薬物動態

健康被験者又は SBS 患者にテデュグルチドを投与して多数回採血し、血漿中濃度を測定した。各臨床試験における PK パラメータを付録表 2.7.2 - 1 に要約する。

2.2.1　健康被験者の薬物動態

2.2.1.1　CL0600-006 試験

CL0600-006 試験は、健康被験者にテデュグルチド 0.12 mg/kg を絶食下で単回皮下投与及び 1 時間点滴静注したときのバイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性の評価を主要目的とした、第 1 相、無作為化、2-way クロスオーバー試験であった（5.3.1.1 項）。テデュグルチドは 1 バイアル当たり 10 mg の凍結乾燥粉末製剤として提供され、これを投与前に 1.0 mL の滅菌注射用水（sWFI）で溶解した。20～41 歳の男女 14 例が無作為化された。

テデュグルチドの薬物動態解析用血液検体は、各期間中、次に示す時点に採取した：投与直前（0 時間）、1 時間の点滴静注開始又は皮下投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12 及び 24 時間後。更に、点滴静注終了 5、10 及び 20 分後の時点でも血液検体を採取した。血漿中テデュグルチド濃度は、定量範囲 0.2～200 ng/mL のバリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）を用いて測定した（2.7.1.1.4.2.1.1 項）。テデュグルチドの PK パラメータは表 2.7.1 - 18 に要約した。

点滴静注終了後、テデュグルチド濃度は徐々に低下し、$t_{1/2}$の平均値±標準偏差（SD）は5.17±2.79時間であった。測定可能であった最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）及び無限時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）はそれぞれ996±170及び1004±175 ng•hr/mLであった。定常状態の分布容積（Vd_{ss}）は122±30 mL/kgであった。

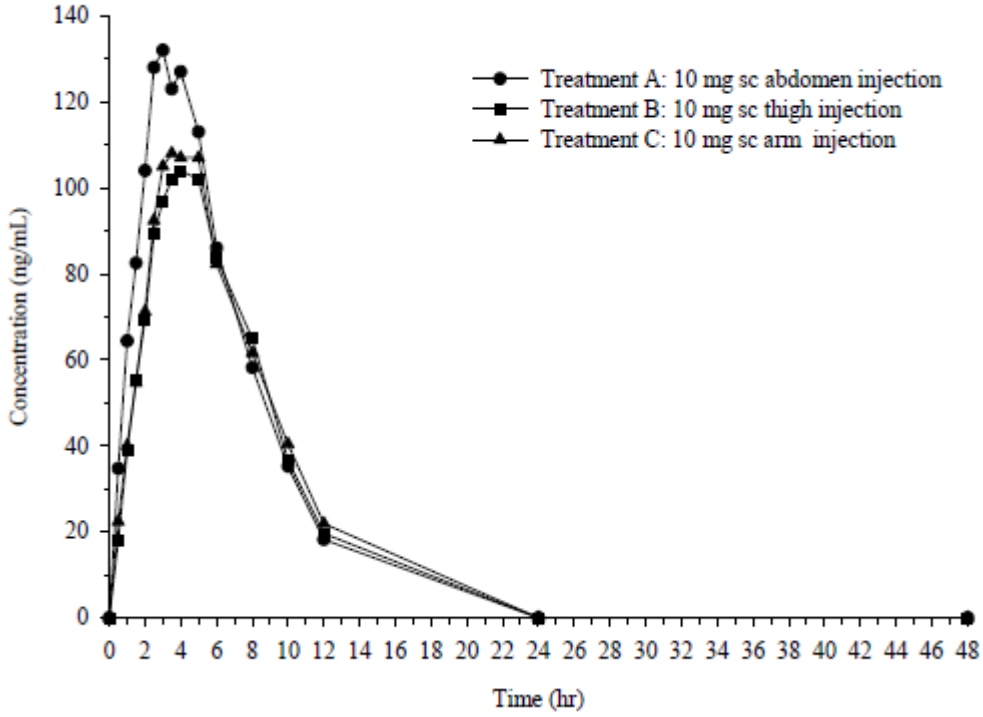
腹部への皮下投与後、テデュグルチドは吸収された後に血漿中から速やかに消失し、$t_{1/2}$は2.23±0.68時間であった。AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}はそれぞれ872±202及び886±200 ng•hr/mLであった。AUC_{0-t}を基に算出した皮下投与後のテデュグルチドのバイオアベイラビリティは高く、87%±14%であった。

2.2.1.2　CL0600-015 試験

CL0600-015試験は、健康成人を対象とした第1相、無作為化、非盲検、3-wayクロスオーバー試験であり、テデュグルチド10 mgの腹部投与時に対する大腿部及び上腕部に皮下投与時の相対的バイオアベイラビリティを評価することを主要目的とした（5.3.1.2項）。テデュグルチドは1バイアル当たり20 mgの凍結乾燥粉末製剤として提供され、これを投与前に1.0 mLのsWFIで溶解し、理論濃度20 mg/mLの溶液とした。18～45歳の健康男女18例を、各群3例からなる6種類の投与順序群に無作為に割り付けた。各群の被験者に、テデュグルチド10 mgを群ごとに異なる順序で腹部（投与A）、大腿部（投与B）及び上腕部（投与C）に単回皮下投与した。投与はDay 1、Day 4及びDay 7に実施した。

各投与日の次に示す時点でテデュグルチドの薬物動態解析用血液検体を採取した：投与前（0時間）、投与0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12及び24時間後。さらに、Day 1及びDay 4の投与48時間後の検体を採取した。血漿中テデュグルチド濃度の評価には、定量範囲1.00～120 ng/mLのバリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法（2.7.1.1.4.2.1.2項）及びバリデートされたELISA（2.7.1.1.4.2.1.1項）を用いた。ELISAとLC-MS/MSを用いたテデュグルチド定量の比較については、2.7.1.1.4.2.2項に記載した。PKパラメータの算出には、LC-MS/MSで得られた血漿中テデュグルチド濃度を用いた。3つの投与部位別の血漿中テデュグルチド濃度の平均値の経時的推移を図 2.7.2 - 1に示す。テデュグルチドのPKパラメータは表 2.7.1 - 19に要約した。

図 2.7.2 - 1　　テデュグルチドを 10 mg で腹部、大腿部及び上腕部に皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値）（CL0600-015 試験）



SC = Subcutaneous
Source: Module 5.3.1.2 CSR, CL0600-015 Figure 11-1

3 つの投与部位のいずれにおいても、テデュグルチドは皮下投与後に吸収された後、速やかに消失した。$t_{1/2}$（平均値）の範囲は 2.1～2.2 時間であり、3 部位間で類似していた。テデュグルチドの C_{max} 平均値±SD は腹部投与時が最も高く（144±59 ng/mL）、次いで大腿部（118±35 ng/mL）、上腕部（113±52 ng/mL）の順であった。総曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は腹部投与時が最も高く（それぞれ 846±202 及び 930±200 ng•hr/mL）、次いで上腕部（754±227 及び 863±256 ng•hr/mL）、大腿部（731±200 及び 816±214 ng•hr/mL）の順であった。AUC_{0-inf} を基に算出すると、腹部投与時に対するテデュグルチドの相対的バイオアベイラビリティは、大腿部及び上腕部投与時でそれぞれ 89%及び 92%であった（表 2.7.1 - 20）。AUC_{0-t} 又は AUC_{0-inf} の比の 90%信頼区間（CI）が 80%～125%の範囲内であったことから、皮下投与後の総曝露量は 3 つの投与部位で同程度であることが示された。

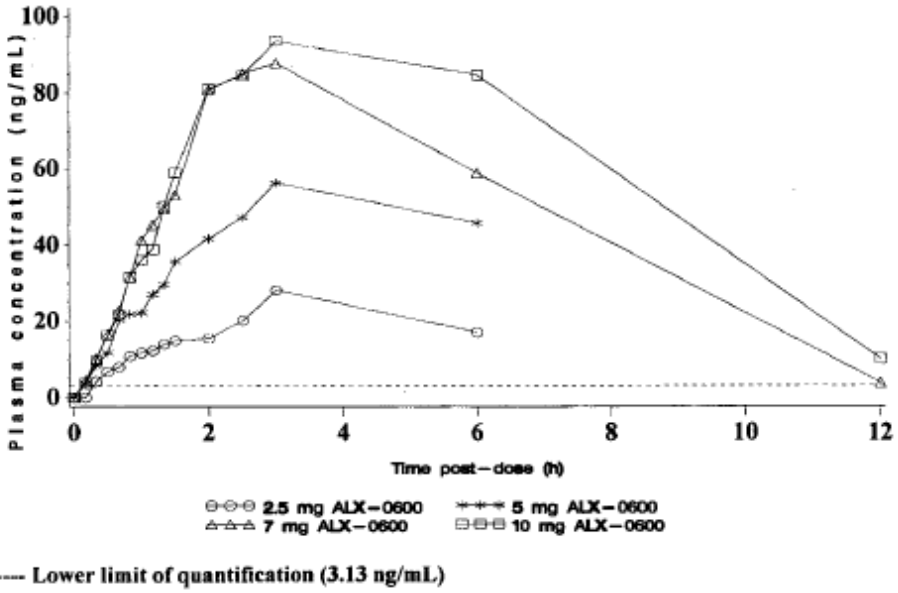
2.2.1.3　　1621/13 試験

1621/13 試験は、健康被験者を対象とした第 1 相、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験であり、テデュグルチド 2.5、5、7 又は 10 mg を腹部に単回皮下投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした（5.3.3.1 項）。テデュグルチドは理論濃度 3.5 mg/mL の溶液のバイアルとして提供された。19～44 歳の健康な白人男性 32 例が組み入れら

れた（各群 8 例からなる 4 群）。各群の 6 例にテデュグルチドを投与し、2 例にプラセボを投与した。テデュグルチド 5 mg の単回投与を受けた 1 例が、投与 15 分後に血管迷走神経性失神が発現したため採血を取りやめた（失神は 3 分間続いた）。この被験者の薬物動態解析は完了できなかったが、安全性及び忍容性の評価は全て実施した。

血漿中テデュグルチド濃度を解析するため、血液検体を次に示す時点で採取した：投与前及び投与 10、20、30、40、50、60、70、80、90 分並びに 2、2.5、3、6、12 時間後。血漿中テデュグルチド濃度の測定は、定量範囲 0.2～200 ng/mL のバリデートされた ELISA を用いて実施した（2.7.1.1.4.2.1.1 項）。血漿中テデュグルチド濃度の中央値の経時的推移を図 2.7.2 - 2、テデュグルチドの PK パラメータを表 2.7.2 - 2 に要約する。

図 2.7.2 - 2　　テデュグルチドを 2.5、5、7 又は 10 mg で皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（中央値）（1621/13 試験）



Note: ALX-0600 = Teduglutide.
Source: Module 5.3.3.1, 1621/13 CSR Figure 1

表 2.7.2 - 2　　テデュグルチドを 2.5、5、7 又は 10 mg で皮下投与後の血漿中テデュグルチドの PK パラメータの要約（1621/13 試験）

Parameter	Dose of teduglutide			
	2.5 mg	5 mg	7 mg	10 mg
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL) [1]	169 (132-217)	411 (320-528)	521 (392-692)	732 (587-913)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL) [1]	122 (89.1-167)	312 (231-422)	452 (355-576)	612 (470-797)
C_{max} (ng/mL) [1]	27.1 (17.3-42.5)	63.3 (41.6-96.5)	95.7 (70.6-130)	101 (82.1-125)
T_{max} (h) [2]	3.00 (2.50-6.00)	3.00 (2.50-6.00)	2.75 (2.00-6.00)	2.75 (2.00-6.00)
$t_{1/2}$ (h) [3]	1.90 (1.51-3.51)	1.40 (1.23-1.97)	1.72 (1.19-2.43)	1.75 (1.03-2.98)
CL/F (mL/min) [4]	251 (53.6)	206 (38.3)	231 (64.5)	232 (46.0)

1) Geometric mean (95% confidence interval), 2) Median (min-max), 3) Harmonic mean (min-max), 4) Arithmetric mean (SD)
Source: Module 5.3.3.1, 1621/13 CSR, Table K

テデュグルチド 2.5、5、7 及び 10 mg 投与時の C_{max}（平均値）は、それぞれ 27.1、63.3、95.7 及び 101 ng/mL であり、いずれも投与 3 時間後に認められた。投与 12 時間後では、2.5、5、7 及び 10 mg 投与群のそれぞれ 5/6 例、3/5 例、2/6 例及び 1/6 例において、血漿中テデュグルチド濃度は定量下限（LLOQ）を下回っていた。大半の被験者で終末消失相を特定できなかったが、6 時間及び 12 時間の時点を終末消失相の始点及び終点として $t_{1/2}$ を推定した。なお、12 時間の時点の値が LLOQ（3.13 ng/mL）未満であったとき、LLOQ の半分の値を用いて推定した。

テデュグルチドの PK パラメータの被験者間変動は全ての用量で中程度であり、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の変動係数は、2.5～10 mg の用量範囲でそれぞれ 21.8%～26.5%及び 22.3%～42.2%であった。また、$t_{1/2}$、最高濃度到達時間（T_{max}）及び CL/F はテデュグルチド 2.5～10 mg の用量範囲で類似していた。

AUC 及び C_{max} の用量比例性を評価するために回帰分析した結果、傾きの推定値（95%CI）は、$AUC_{0\text{–}inf}$ が 1.05（0.86～1.24）、$AUC_{0\text{-}t}$ が 1.18（0.97～1.39）、C_{max} が 1.00（0.73～1.28）であった。対応する p 値はそれぞれ約 0.57、0.09 及び 0.98 であったため、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の傾きと 1.00 との差異は統計学的に有意ではないことが示され、テデュグルチドは用量範囲 2.5～10 mg で、AUC 及び C_{max} に用量比例性があることが示唆された。

要約すると、テデュグルチドは速やかに吸収され、2.5～10 mg の用量範囲にわたって $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} に用量比例性があることが示唆された。

2.2.1.4　　C09-001 試験

C09-001 試験は、第 1 相、無作為化、4 期、プラセボ及び陽性対照、単回投与、チェンジオーバー試験であり、健康被験者を対象としてテデュグルチドの薬物動態、安全性及び忍容性を検討

し、また心室再分極及び心臓伝導に対するテデュグルチドの影響を評価することを目的とした（5.3.4.1 項）。薬力学の結果は本概要 2.3.8 に示した。18～45 歳の健康な男女 72 例が組み入れられた。

被験者は、24 の投与シーケンスのいずれかに無作為化され、以下に示す単回投与を受けた。

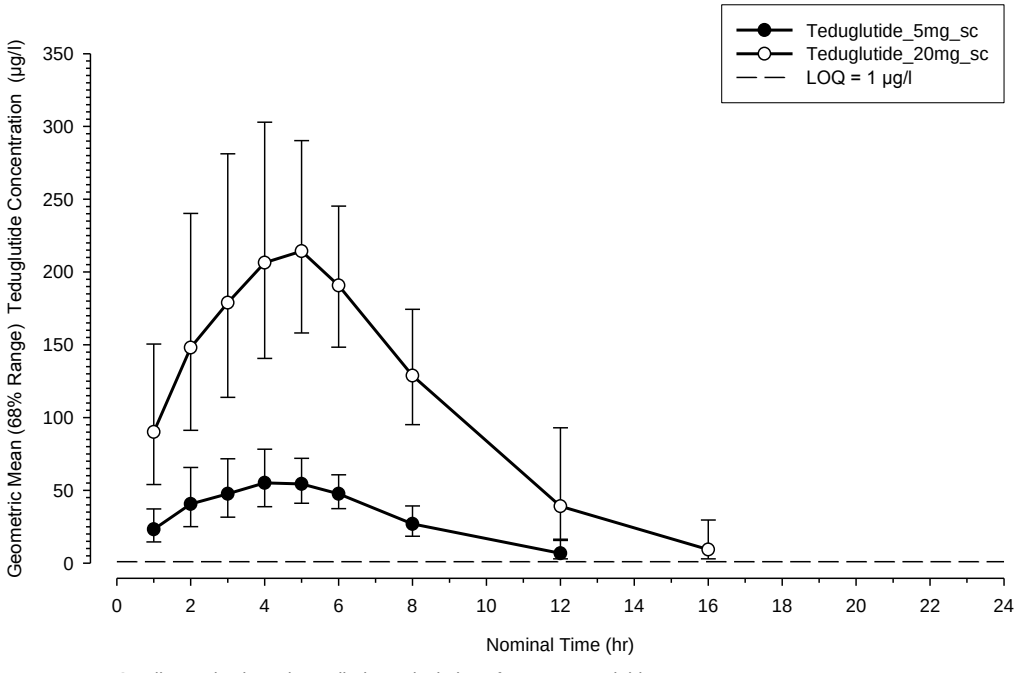
- テデュグルチド 5 mg 皮下投与
- テデュグルチド 20 mg 皮下投与
- テデュグルチドに対応するプラセボ皮下投与
- モキシフロキサシン 400 mg 経口投与（陽性対照）

テデュグルチドは 1 バイアル当たり 5 mg の凍結乾燥粉末製剤として提供され、これを投与前に 0.5 mL の sWFI で溶解し、理論濃度 10 mg/mL の溶液とした。

各投与期に、血液検体を次に示す時点で採取した：投与前 60 分以内、0 時間（投与時）、投与 1、2、3、4、5、6、8、12、16 及び 24 時間後。血漿中テデュグルチド濃度は、定量範囲 1.00～500 µg/L のバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した（2.7.1.1.4.2.1.2 項）。各投与期間でプラセボを投与された被験者での投与 3 時間後の血漿テデュグルチド濃度を測定した結果、いずれも LLOQ 未満であり無作為化の遵守が確認された。

血漿中テデュグルチド濃度の平均値の経時的推移を図 2.7.2 - 3、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} を表 2.7.2 - 3 に要約する。

図 2.7.2 - 3　　テデュグルチドを 5 又は 20 mg で皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度（幾何平均値、68%範囲）（C09-001 試験）



LOQ = Limit of quantification; SC = Subcutaneous.
Source: Module 5.3.4.1, C09-001 CSR, Figure 11.4-2

表 2.7.2 - 3　　テデュグルチドを 5 及び 20 mg で皮下投与後の主要な PK パラメータの幾何平均値（68%範囲）（C09-001 試験）

	Treatment group	
Parameter	**Teduglutide 5 mg SC**	**Teduglutide 20 mg SC**
AUC_{0-inf} (µg•h/L)	438.9 (359.6, 535.7)	1885 (1589, 2237)
C_{max} (µg/L)	60.8 (44.1, 84.0)	231 (170, 314)

AUC_{0-inf} = Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; C_{max} = Maximum (peak) plasma concentration; SC = Subcutaneous.
Source: Module 5.3.4.1, C09-001 CSR, Table 2.3

テデュグルチド 5 及び 20 mg 投与群における T_{max} の中央値はそれぞれ 4.16 及び 5.07 時間、$t_{1/2}$ の中央値はそれぞれ 1.81 及び 1.87 時間であった。

用量比例性を評価するために、5 mg の用量を基準として用量補正した AUC_{0-inf} 及び C_{max} を対比較した。テデュグルチド 10 mg/mL を 2 mL までの容量で皮下投与したとき、最小二乗幾何平均値の比及びその 90%CI は AUC_{0-inf} で 108%（106%～111%）、C_{max} は 95%（91%～99%）であり、標準的な生物学的同等性の範囲内（80%～125%）であったことから、5 mg と 20 mg の間に用量比例性があることが明確に示された。また、テデュグルチド 2 mL の皮下投与による薬物動態への影響がないことが示された。

要約すると、テデュグルチドを健康被験者に 5 及び 20 mg の用量（被験者を 70 mg/kg と仮定するとそれぞれ約 0.07 及び 0.286 mg/kg）で皮下投与したとき、この 2 用量間に曝露量の用量比例性があることが示された。

2.2.1.5　　CL0600-022 試験

CL0600-022 試験は、第 1 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であり、健康被験者にテデュグルチドを 1 日 1 回又は 1 日 2 回 8 日間反復皮下投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討することを目的として実施された（5.3.3.1 項）。テデュグルチドは凍結乾燥粉末製剤として提供され、これを投与前に 1.0 及び 1.2 mL の sWFI で溶解し、それぞれ 20 及び 50 mg/mL とした。男女被験者 95 例が無作為化された（71 例にテデュグルチド、24 例にプラセボを投与）。テデュグルチドの投与は表 2.7.2 - 4 のとおり実施した。

表 2.7.2 - 4　　各コホートにおけるテデュグルチド製剤の投与量、濃度及び投与容量（CL0600-022 試験）

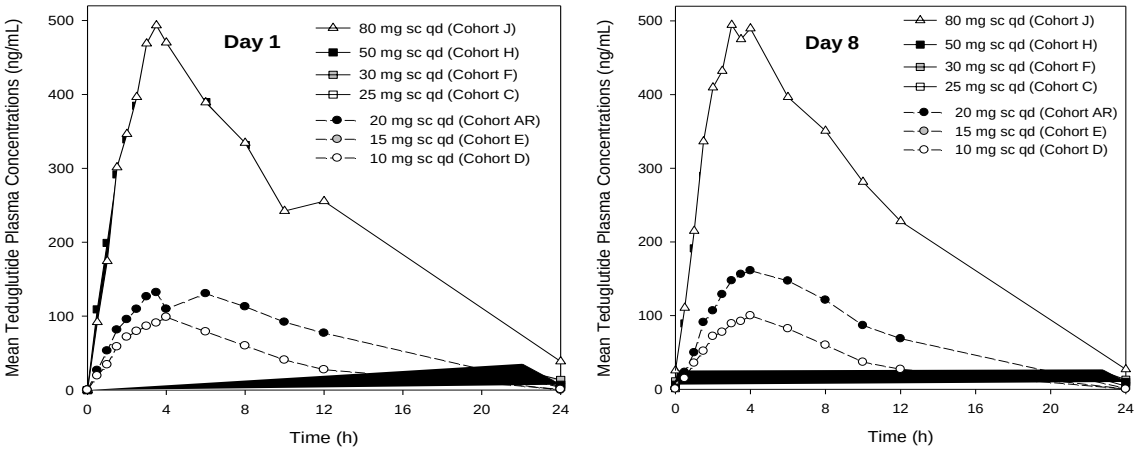
Cohort	Teduglutide (mg/dose)	Daily Dose (mg)	Formulation (mg/mL)	Volume per Injection (mL)
A	20	20	20	1.0
AR	20	20	50	0.4
C	25	25	50	0.5
D	10	10	50	0.2
E	15	15	50	0.3
F	30	30	50	0.6
H	50	50	50	1.0
J	80	80	50	0.8 (2x)[a]

[a] Each 80-mg dose was administered as 2 injections of 0.8 mL given 3- to 4-cm apart within a single quadrant of the abdomen.
Source: Modified from Module 5.3.3.1, CL0600-022 CSR, Table 9-1

Day 1 及び Day 8 に血液検体を次に示す時点で採取した：0 時間（投与前 30 分以内）、投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、8、10、12 及び 24 時間後。血漿中テデュグルチド濃度は、定量範囲 1.00～120 ng/mL のバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した（2.7.1.1.4.2.1.2 項）。

テデュグルチド 50 mg/mL 製剤を皮下投与後の Day 1 及び Day 8 における血漿中濃度の平均値の経時的推移（男女被験者を併合）を図 2.7.2 - 4 に示す。

図 2.7.2 - 4　　テデュグルチド（50 mg/mL 製剤）を 10～80 mg で皮下投与後の Day 1 及び Day 8 における血漿中テデュグルチド濃度（平均値）（CL0600-022 試験）



QD = Once daily; SC = Subcutaneous.
Source: Module 5.3.3.1, CL0600-022 CSR, Figure 11-1

全体的に、10～80 mg の用量範囲でテデュグルチドの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max} の平均値は、Day 1 及び Day 8 で類似していた（表 2.7.2 - 5 及び表 2.7.2 - 6）。この結果は、反復皮下投与によるテデュグルチドの蓄積がごくわずかであったことを示唆し、Day 8 のテデュグルチド投与前の血漿中濃度の平均値が低かったことからも裏付けられた。テデュグルチドは吸収された後、速やかに消失した。$t_{1/2}$ の平均値は、Day 1 では 3.17～5.53 時間、Day 8 では 2.99～4.63 時間であった。Day 1 及び Day 8 ともに、用量が増加しても T_{max} は比較的一定（2.75～6.00 時間）であった。

表 2.7.2 - 5　　テデュグルチド（50 mg/mL 製剤）を 10～80 mg で皮下投与後の Day 1 における PK パラメータ（CL0600-022 試験）

Parameters Day 1	**Arithmetic Mean (SD)**						
	AR 20 mg qd	**C** 25 mg qd	**D** 10 mg qd	**E** 15 mg qd	**F** 30 mg qd	**H** 50 mg qd	**J** 80 mg qd
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	1430 (162.2)	1658 (310.0)	774 (128)	1172 (444.4)	2189 (628.2)	4166 (864.6)	5113 (1002.1)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	1528 (213.2)	1784 (653.1)	857 (146.1)	1423 (483.2)	2634 (1295.3)	4526 (1020.3)	5707 (972.2)
C_{max} (ng/mL)	152 (54.5)	162 (51.3)	101 (38.1)	175 (89.3)	250 (169.3)	456 (96.5)	562 (355.1)
T_{max} * (h)	4.00 (3.00, 12.0)	6.00 (3.50, 12.0)	4.00 (3.00, 6.00)	3.50 (1.50, 12.0)	6.00 (3.00, 8.00)	4.00 (2.50, 8.00)	6.00 (3.00, 12.0)
$t_{1/2}$ (h)	3.38 (2.31)	3.60 (1.70)	3.20 (1.300)	3.17 (1.774)	5.53 (6.970)	3.33 (1.029)	5.41 (4.992)

* Median (Min, Max)
Source: Module 5.3.3.1, CL0600-022 CSR, Table 14.2.3

表 2.7.2 - 6　　テデュグルチド（50 mg/mL 製剤）を 10～80 mg で皮下投与後の Day 8 における PK パラメータ（CL0600-022 試験）

Parameters Day 8	Arithmetic Mean (SD)						
	AR 20 mg qd	C 25 mg qd	D 10 mg qd	E 15 mg qd	F 30 mg qd	H 50 mg qd	J 80 mg qd
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	1418 (288)	1529 (290.3)	740 (144.7)	1135 (565.8)	2266 (679.3)	4057 (987.8)	5088 (1209)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	1790 (364)	1924 (928.7)	863 (140.1)	1289 (663.1)	2433 (651.4)	4316 (894.8)	5377 (910)
C_{max} (ng/mL)	165 (57.4)	150 (47.8)	104 (36.2)	186 (105.4)	211 (101.6)	454 (156.6)	555 (329.8)
T_{max} * (h)	4.00 (2.50, 6.00)	4.00 (3.00, 10.0)	4.00 (3.00, 6.00)	2.75 (0.52, 4.00)	5.00 (3.00, 6.02)	3.75 (2.50, 6.00)	4.00 (3.00, 8.00)
$t_{1/2}$ (h)	4.50 (2.513)	4.63 (2.681)	3.40 (1.535)	2.99 (1.147)	4.61 (1.93)	3.25 (1.753)	4.49 (3.348)

* Median (Min, Max)
Source: Module 5.3.3.1, CL0600-022 CSR, Table 11-3

Day 1 及び Day 8 において 20 mg を投与したときのテデュグルチドの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max} を自然対数に変換し、コホート A（20 mg/mL 製剤を 1.0 mL 投与）とコホート AR（50 mg/mL 製剤を 0.4 mL 投与）とを分散分析により解析した。投与日と製剤の間の交互作用はいずれの PK パラメータについても統計学的に有意ではなかったことから、Day 1 と Day 8 のデータをプールして比較した。結果については表 2.7.2 - 7 に示す。

表 2.7.2 - 7　　テデュグルチド 20 mg/mL 製剤と 50 mg/mL 製剤を皮下投与後の PK パラメータの比較（男女併合値）（CL0600-022 試験）

Parameters	Geometric LSM (%CV)		Analysis of variance		
	A 20 mg qd (20 mg/mL)	AR 20 mg qd (50 mg/mL)	Ratio of LSM (A/AR)	90% CI for Ratio	P–Value
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	1723 (15.2)	1408 (15.3)	122.6	108.8 – 138.1	0.0091
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	1861 (13.0)	1637 (19.6)	115.1	102.1 – 129.7	0.0573
C_{max} (ng/mL)	266 (36.5)	151 (32.5)	177.7	136.9 – 230.7	0.0015

Source: Module 5.3.3.1, CL0600-022 CSR, Table 11-4

テデュグルチド 20 mg 皮下投与時の AUC_{0-inf}と C_{max}は、50 mg/mL 製剤 0.4 mL（コホート AR）よりも 20 mg/mL 製剤 1.0 mL（コホート A）の方が、それぞれ約 15%及び 78%高かった。C_{max}の群間比較は統計学的に有意であった（p = 0.0015）。

テデュグルチド 50 mg/mL 製剤を反復皮下投与したときの蓄積性を評価するため、分散分析により、各コホート内で Day 8 の AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max} を Day 1 の値と比較した（表 2.7.2 - 8）。全ての PK パラメータの比率から、1 日 1 回反復皮下投与によるテデュグルチドの蓄積はごくわずかであることが示唆された。

表 2.7.2 - 8　　テデュグルチドの蓄積性の評価（男女併合値）（CL0600-022 試験）

Day 8/ Day 1	Geometric Mean (90% Confidence Intervals) – Cohorts*							
	A 20 mg qd	**AR** 20 mg qd	**C** 25 mg qd	**D** 10 mg qd	**E** 15 mg qd	**F** 30 mg qd	**H** 50 mg qd	**J** 80 mg qd
$AUC_{0–inf}$	1.01 (0.94 – 1.09)	1.16 (1.02 – 1.33)	0.94 (0.83 – 1.06)	1.01 (0.91 – 1.12)	1.05 (0.88 – 1.25)	0.94 (0.81 – 1.10)	0.96 (0.85 – 1.08)	0.99 (0.83 – 1.18)
$AUC_{0–t}$	0.95 (0.90 – 1.00)	0.98 (0.91 – 1.06)	0.92 (0.85 – 1.00)	0.96 (0.88 – 1.05)	0.68 (0.27 – 1.70)	1.01 (0.97 – 1.06)	0.95 (0.87 – 1.03)	0.99 (0.87 – 1.12)
C_{max}	0.93 (0.78 – 1.11)	1.07 (0.91 – 1.27)	0.92 (0.84 – 1.01)	1.02 (0.87 – 1.20)	0.86 (0.41 – 1.78)	0.89 (0.71 – 1.12)	0.96 (0.86 – 1.08)	0.99 (0.81 – 1.20)

* Teduglutide was administered as 50 mg/mL in all cohorts, with the exception of Cohort A (20 mg/mL)
Source: Module 5.3.3.1, CL0600-022 CSR, Table 14.2.4

パワーモデルを用いて用量依存性を評価した。コホート AR とコホート A を比較すると製剤濃度の影響が認められたため、コホート A は用量依存性の評価に含めず、50 mg/mL の製剤のみで評価した。AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max} のいずれも投与日と製剤の間の交互作用は統計学的に有意ではなかったことから、用量依存性の評価は、Day 1 と Day 8 のデータをプールして実施した。自然対数変換した PK パラメータの傾き及び 95%CI の結果を表 2.7.2 - 9 に示した。

表 2.7.2 - 9　　テデュグルチドの用量比例性の評価（男女併合値）（CL0600-022 試験）

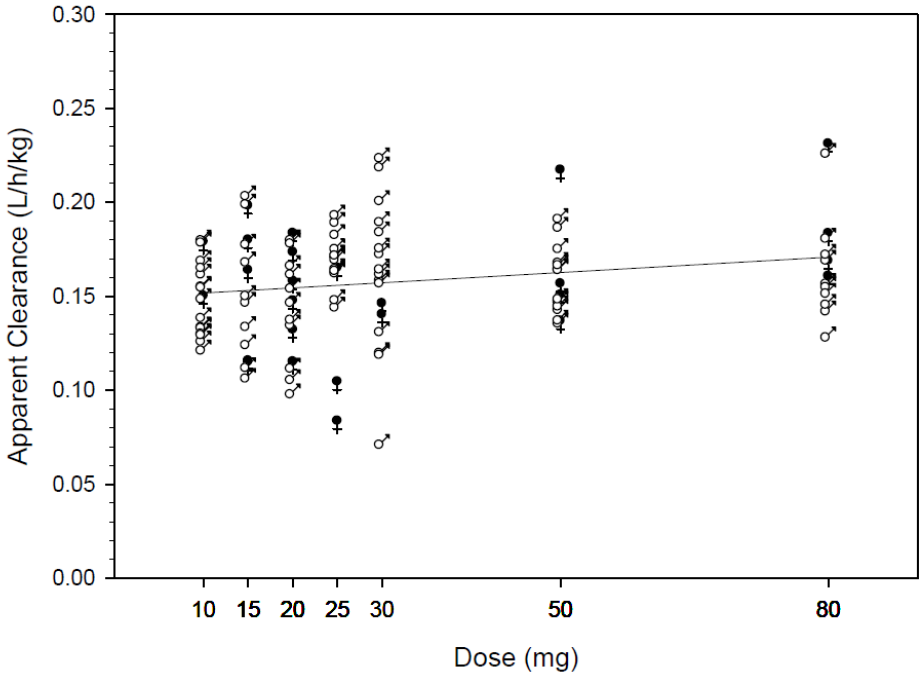
Ln–Transformed Parameters	Slope Estimate	95% CI of Slope
$AUC_{0–t}$	0.95	0.86, 1.04
$AUC_{0–inf}$	0.91	0.81, 1.01
C_{max}	0.80	0.64, 0.96

AUC_{0-t} = Area under the concentration-time curve from time 0 to last measurable plasma concentration; AUC_{0-inf} = Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; CI = Confidence interval; C_{max} = Maximum (peak) plasma concentration.
Source: Module 5.3.3.1, CL0600-022 CSR, Table 11-6

$AUC_{0–t}$及び $AUC_{0–inf}$は、Day 1 及び Day 8 のいずれにおいても 10～80 mg の範囲で用量比例性が確認された（傾きの 95% CI はいずれも 1.00 を含んだ）。C_{max} は、10～80 mg の範囲ではその上昇は用量比を下回ったが（95% CI の上限値が 1.00 未満）、80 mg を除外すると用量比例性が確認された（95% CI は 0.61 から 1.04 であり、1.00 を含む）。

個々の被験者について体重補正した CL/F を算出し、被験者ごとの CL/F と投与量との関係を図 2.7.2 - 5 に示した。

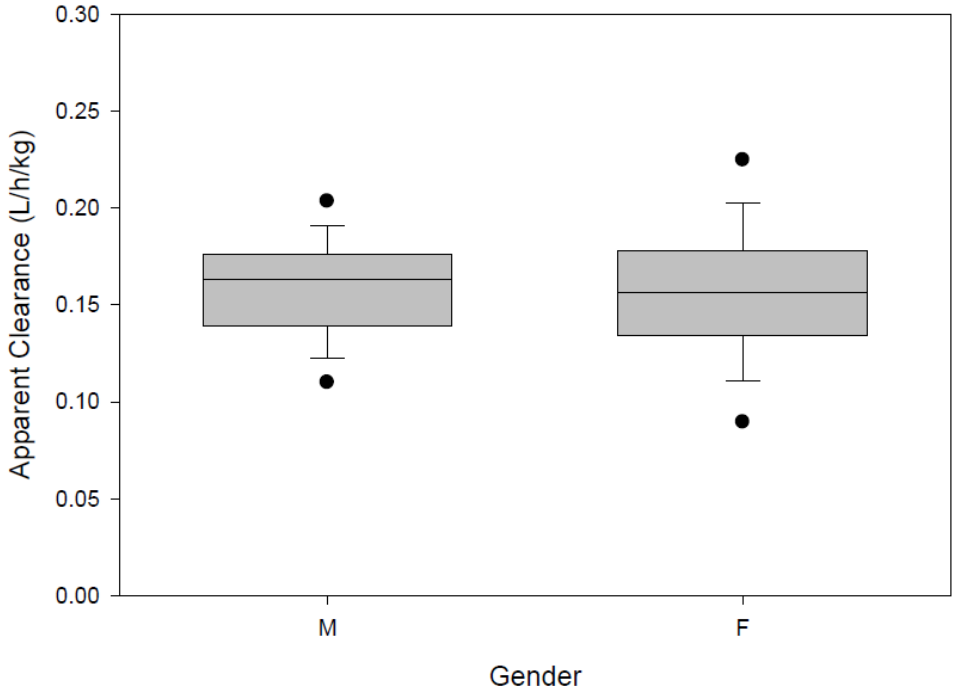
図 2.7.2 - 5　　男女別被験者別の投与量と CL/F との関係（CL0600-022 試験）



Source: Module 5.3.3.1, CL0600-022 CSR, Figure 11-3

男女被験者の個々の CL/F は、検討した用量範囲で比較的一定であり、テデュグルチドの AUC_{0-inf} が用量に比例して増加することと一致した。そこで、各コホートの CL/F を併合して性差があるかを評価したところ（図 2.7.2 - 6）、男性で 0.155 L/hr/kg、女性で 0.159 L/hr/kg であった。CL/F に性差は概して認められず、データの分布も男女間で類似していた。

図 2.7.2 - 6　　CL/F の性別間比較（コホート併合）（CL0600-022 試験）



Note: Median and 5th/95th percentile are represented in the above Whisker Plot.
Values from individual cohorts were pooled.
Source: Module 5.3.3.1, CL0600-022 CSR, Figure 11-4

要約すると、テデュグルチドの AUC は Day 1 及び Day 8 ともに用量に比例して増加し、C_{max} は 10～50 mg の範囲で用量比例性がみられた。製剤の濃度及び／又は投与容量は C_{max} に影響を及ぼし、また程度は低いが AUC にも影響すると考えられる。8 日間反復皮下投与した後も、テデュグルチドの蓄積は認められなかった。CL/F に性差は認められなかった。

2.2.1.6　　C10-003 試験

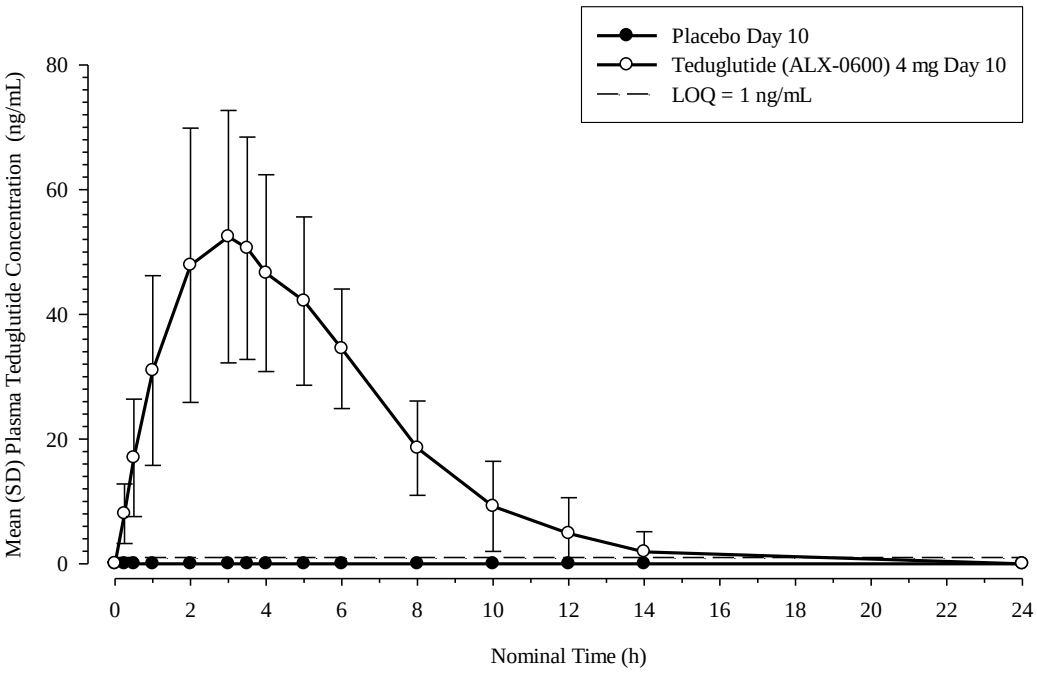
C10-003 試験は、第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、並行群間比較試験であり、テデュグルチド 4 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与し、アセトアミノフェンの薬物動態を用いて胃内容排出に対するテデュグルチドの影響を検討した（5.3.4.1 項）。ここではテデュグルチドの薬物動態の結果のみ示し、アセトアミノフェンの薬物動態の結果は本概要 2.3.5 に示した。また、バイオマーカー（グルカゴン、グルコース、インスリン）に対するテデュグルチドの影響も評価し、本概要 2.3.7 に示した。18～45 歳の健康な男女 36 例が組み入れられた（テデュグルチド投与群：23 例、プラセボ投与群：13 例）。テデュグルチドは 1 バイアル当たり 5 mg の凍結乾燥粉末製剤として提供され、これを投与前に 0.5 mL の sWFI で溶解し、理論濃度 10 mg/mL の溶液とした。

テデュグルチドの薬物動態を測定するために、血液検体を次に示す時点で採取した：Day 10 の投与前（0 時間）、投与 15 及び 30 分並びに 1、2、3、3.5、4、5、6、8、10、12、14 及び 24 時

間後。血漿中テデュグルチド濃度は、定量範囲 1.00～120 ng/mL のバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した（2.7.1.1.4.2.1.2 項）。

テデュグルチド 4 mg を 1 日 1 回 10 日間反復皮下投与後の Day 10 における血漿中濃度推移を図 2.7.2 - 7 に示す。

図 2.7.2 - 7　　テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 10 における血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±SD）（C10-003 試験）



SD = Standard deviation.
Note: Study medication administered at Hour 0. Boost meal given at Hour 3; standard meal provided at Hour 7.
Source: Module 5.3.4.1, C10-003 CSR, Figure 11-8

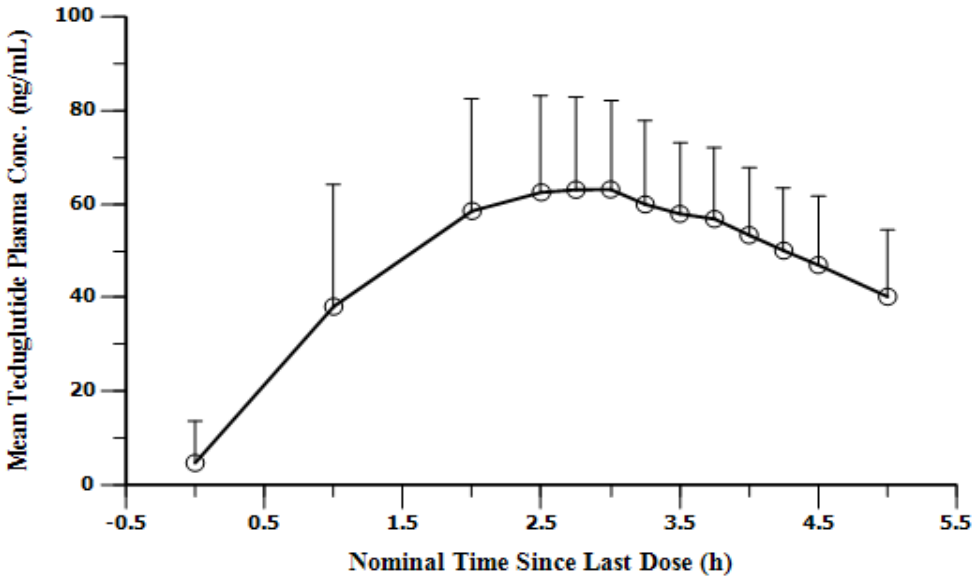
テデュグルチド 4 mg を 1 日 1 回 10 日間反復皮下投与後の T_{max} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 3.78 及び 1.72 時間であった。C_{max} 及び AUC はそれぞれ 56.9 ng/mL 及び 351 ng•hr/mL であった。

2.2.1.7　　TED-C10-004 試験

TED-C10-004 試験は、健康成人を対象とした第 1 相、無作為化、二重盲検、反復投与、並行群間比較試験であり、テデュグルチド 4 mg の 5 日間反復皮下投与が食後の胆嚢運動性並びに総肝管（CHD）と総胆管（CBD）の内腔径に及ぼす影響を、プラセボとの比較により評価することを主な目的とした（5.3.4.1 項）。ここではテデュグルチドの PK パラメータについてのみ示し、薬力学の結果は本概要 2.3.6 及び 2.3.7 に示した。テデュグルチドは凍結乾燥粉末製剤として 5 mg を封入したバイアルで提供され、これを投与前に 0.5 mL の sWFI で溶解した。18～45 歳の男女 60 例が無作為化された（テデュグルチド投与群：29 例、プラセボ投与群：31 例）。

一晩絶食後の Day 5 にテデュグルチドを投与し、その 3 時間後に食事（Boost Plus™）を摂取させた。食事摂取前後（摂取 3、2 及び 1 時間並びに 30 及び 15 分前、ベースライン時、摂取 15、30、45、60、75、90 及び 120 分後）にテデュグルチドの薬物動態解析用の血液検体を採取した。血漿中テデュグルチド濃度は、定量範囲 1.00～120 ng/mL のバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した（2.7.1.1.4.2.1.2 項）。Day 5 における血漿中テデュグルチド濃度推移を図 2.7.2 - 8 に示す。

図 2.7.2 - 8　　テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 5 における血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±SD）（TED-C10-004 試験）



Conc. = concentration; h = hours; SD = standard deviation.
Source: Module 5.3.4.1, TED-C10-004 CSR, Figure 11-1

テデュグルチド 4 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与の Day 5 を定常状態と仮定し、血漿中テデュグルチド濃度をノンコンパートメント法により解析した。テデュグルチド 4 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与の Day 5 における PK パラメータを表 2.7.2 - 10 に示す。

表 2.7.2 - 10　　テデュグルチドを 4 mg で反復投与後の Day 5 における PK パラメータ（TED-C10-004 試験）

Summary Statistic	N	Geometric Mean	Mean (SD)
T_{max} (h)	28	2.93	3.00 (1.08-5.08)[a]
C_{max} (ng/mL)	28	66.2	69.4 (21.55)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	28	227	236 (67.25)
k_{el} (1/h)	23[b]	0.344	0.392 (0.21)
$t_{1/2}$ (h)	23[b]	2.02	2.28 (1.13)
CL/F (L/h)	8[c]	11.7	11.8 (1.67)
Vz/F (L)	8[c]	19.2	20.2 (7.29)
AUC_{τ} (ng•h/mL)	8[c]	342	345 (50.44)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from the time of drug administration (time 0) to the last measurable concentration; AUC_{τ} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the dosing interval (τ) of 24 hours; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; CL/F = apparent clearance; k_{el} = apparent first-order terminal elimination rate constant; N = number of subjects; SD = standard deviation; $t_{1/2½}$, terminal elimination phase half-life; T_{max} = time to reach maximum observed plasma drug concentration; Vz/F = apparent volume of distribution based on the terminal phase.

[a] Median (Range).

[b] Values were not reported if there were less than 3 quantifiable concentration-time values in the terminal phase not including C_{max} or if the calculated half-life was greater than PK sampling interval (5 hours).

[c] Values were not reported if k_{el} could not be reported or if the extrapolated component of AUC_{τ} was greater than 25% of AUC_{τ}.

Source: Modified from Module 5.3.4.1, TED-C10-004 CSR, Table 11-3

血漿中テデュグルチド濃度の T_{max} の中央値は、Boost Plus™摂取時（テデュグルチド投与後 3.0 時間）に認められた。

Day 5 におけるテデュグルチドの PK パラメータの平均値に関して、白人被験者と非白人被験者の間に大きな差は認められなかった（表 2.7.2 - 11）。

表 2.7.2 - 11　　テデュグルチドを 4 mg で反復投与後の Day 5 における PK パラメータ（人種別）（TED-C10-004 試験）

Summary Statistic	Mean (± SD)	
	Non Caucasian (n =9)	Caucasian (n = 19)
T_{max} (h)	2.59 (1.23)	3.35 (0.74)
C_{max} (ng/mL)	75.9 (21.50)	66.4 (21.47)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	256 (65.55)	227 (67.79)
t_{last} (h)	5.08 (0.00)	5.09 (0.02)
Pre-meal AUC (ng•h/mL)	155 (61.22)	113 (46.14)
Post-meal AUC (ng•h/mL)	101 (23.85)	114 (29.94)
$AUC_{15min-t}$ (ng•h/mL)	80.0 (20.55)	94.1 (24.18)
k_{el} (1/h)	0.465 (0.23)[a]	0.352 (0.19)[c]
$t_{1/2}$ (h)	1.83 (0.86) [a]	2.53 (1.21)[c]
CL/F (L/h)	12.0 (1.69)[b]	11.6 (1.87) [b]
Vz/F (L)	21.4 (9.79) [b]	19.0 (4.94) [b]
AUC_{τ} (ng•h/mL)	337 (44.54) [b]	353 (61.52) [b]

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from the time of drug administration (time 0) to the last measurable concentration; AUC_{τ} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the dosing interval (τ) of 24 hours; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; CL/F = apparent clearance; k_{el} = apparent first-order terminal elimination rate constant; N = number of subjects; Post-meal AUC = area under the plasma concentration-time curve from the time of meal administration to the time of last measurable concentration; Pre- Premeal
AUC = area under the plasma concentration-time curve from 3 hours prior until the time of meal administration;
SD = standard deviation; $t_{1/2}$, terminal elimination phase half-life; T_{max} = time to reach maximum observed plasma drug concentration; Vz/F = apparent volume of distribution based on the terminal phase.
[a] n = 8; Values were not reported if there were less than 3 quantifiable concentration-time values in the terminal phase not including C_{max} or if the calculated half-life was greater than PK sampling interval (5 hours).
[b] n = 4; Values were not reported if k_{el} could not be reported or if the extrapolated component of AUC_{τ} was greater than 25% of AUC_{τ}.
[c] n = 15; Values were not reported if there were less than 3 quantifiable concentration-time values in the terminal phase not including C_{max} or if the calculated half-life was greater than PK sampling interval (5 hours).
Source: Modified from Module 5.3.4.1, TED-C10-004 CSR, Table 14.2.1.3

2.2.2　特別な集団での薬物動態

中等度の肝機能障害及び腎機能障害がテデュグルチドの薬物動態に及ぼす影響を、それぞれ CL0600-017 試験及び CL0600-018 試験で評価した。

さらに、CL0600-018 試験では、高齢（65 歳以上）の健康被験者にテデュグルチドを皮下投与したときの薬物動態を非高齢の健康被験者との比較により評価した。

2.2.2.1　CL0600-017 試験

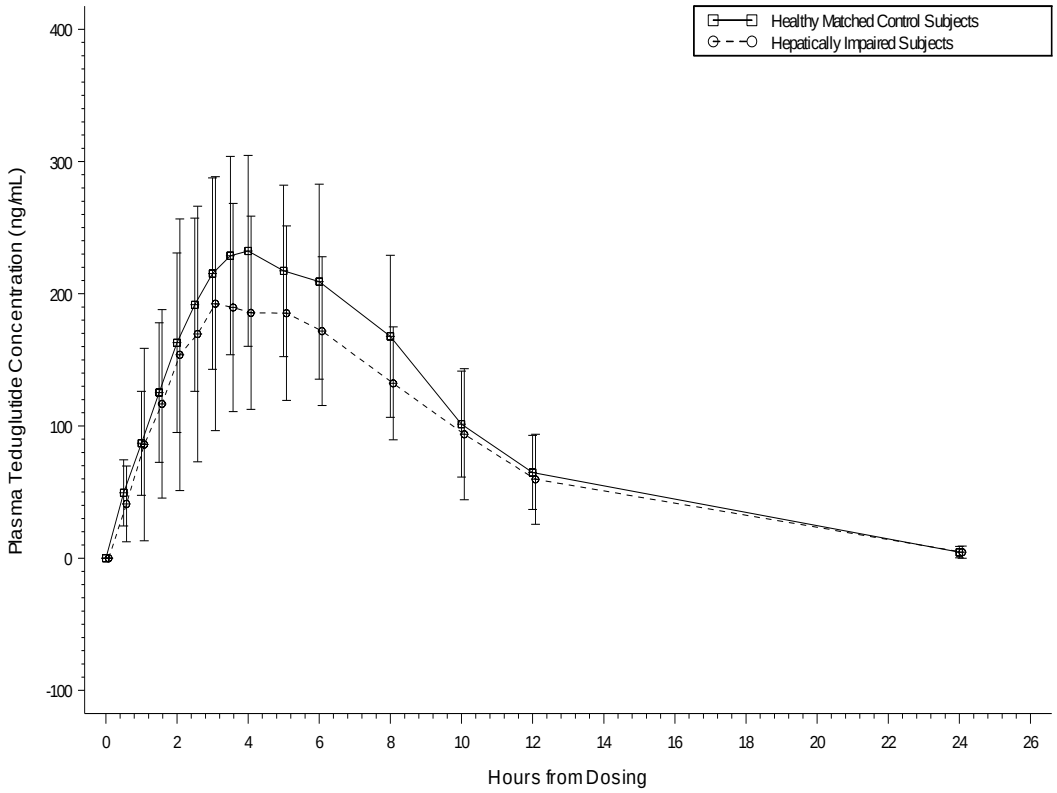
CL0600-017 試験は、第 1 相、非盲検試験であり、テデュグルチド 20 mg 皮下投与後の薬物動態に対する中等度肝機能障害の影響を評価することを目的として実施された（5.3.3.3 項）。中等度肝機能障害の被験者（Child-Pugh 分類、グレード B）12 例、これに対して性別、年齢、腎機能及び体格指数（BMI）の背景を揃えた健康被験者 12 例を組み入れた。全ての被験者が試験を完了した。テデュグルチドは 1 バイアル当たり 20 mg の凍結乾燥粉末製剤として提供され、これを投与前に 1 mL の sWFI で溶解し、理論濃度 20 mg/mL の溶液とした。

血漿中テデュグルチド濃度を測定するために、血液検体を次に示す時点で採取した：0 時間（投与前 30 分以内）、投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12 及び 24 時間後。

血漿中テデュグルチド濃度は、定量範囲 1.00～120 ng/mL のバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した（2.7.1.1.4.2.1.2 項）。

テデュグルチドの C_{max} の平均値は、中等度の肝機能障害を有する被験者の方が、背景を揃えた健康な対照被験者よりも低く、また早い時点で認められることが示された。テデュグルチドを 20 mg で単回皮下投与後の C_{max} 及び AUC は、中等度の肝機能障害を有する被験者の方が、背景を揃えた健康な対照被験者よりも 10%～15%低かった（図 2.7.2 - 9 及び表 2.7.2 - 12）。C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値の比の 90%CI は影響なしの境界である 80%～125%に収まらなかったが、中等度の肝機能障害を有する被験者において問題となるようなテデュグルチドの蓄積や用量調節が必要となる可能性は低いことが示唆された。

図 2.7.2 - 9　　肝機能障害を有する被験者及び背景を揃えた健康被験者にテデュグルチドを 20 mg で単回皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±SD）（CL0600-017 試験）



SD = Standard deviation.
Source: Module 5.3.3.3, CL0600-017 CSR, Figure 11.4.1.1.1

表 2.7.2 - 12　　肝機能障害被験者及び背景を揃えた健康被験者にテデュグルチドを 20 mg で単回皮下投与後の PK パラメータ（CL0600-017 試験）

Pharmacokinetic Parameters	Impaired Mean ± SD (N = 12)	Normal Mean ± SD (N = 12)	% GMR (90% CI)*
C_{max} (ng/mL)	215 ± 95.6	244 ± 76.7	90.46 (75.93 – 107.77)
T_{max} (h)	5.00 (2.00, 8.00)	4.00 (2.50, 6.00)	NA
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	1676.8 ± 705.62	1993.6 ± 554.16	85.12 (70.58 - 102.67)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	1948.9 ± 654.65 [1)]	2177.0 ± 639.26	89.40 (75.08 - 106.45)
$t_{1/2}$ (h)	3.05 ± 0.890 [1)]	2.95 ± 0.813	NA
Kel (1/h)	0.254 ± 0.112 [1)]	0.252 ± 0.0706	NA
CL/F (L/h)	11.20 ± 3.311 [1)]	10.10 ± 3.789	NA
Vd/F (L)	50.35 ± 23.04 [1)]	43.24 ± 19.94	NA
ln(C_{max})	5.290 ± 0.4126	5.445 ± 0.3609	NA
ln($AUC_{(0-t)}$)	7.356 ± 0.3762	7.558 ± 0.3078	NA
ln($AUC_{(0-inf)}$)	7.529 ± 0.3111 [1)]	7.642 ± 0.3207	NA

NA = Not applicable.
T_{max} is presented as Median (Min, Max) as T_{max} is not a continuous variable but depends on discrete sampling times
Impaired = the Administration of 20 mg Teduglutide in Hepatically Impaired Subjects (test)
Normal = the Administration of 20 mg Teduglutide in Healthy Matched Control Subjects (reference)
* = 90% CI and % Geometric Mean Ratios (% GMR) were calculated based on exponentiated LSMEANS from the ANCOVA on lntransformed parameters
%GMR = (impaired/normal)*100
Weight was used as the covariate in the ANCOVA.
1) N = 11
Source: Module 5.3.3.3, CL0600-017 CSR, Table 14.2.3, 14.2.4 and 14.2.5

2.2.2.2　　CL0600-018 試験

CL0600-018 試験は、第 1 相、非盲検試験であり、テデュグルチドを 10 mg で皮下投与後の PK パラメータに対する腎機能障害の影響を評価することを目的とした（5.3.3.3 項）。この試験の副次的目的は、高齢（65 歳以上）の健康被験者におけるテデュグルチドの PK プロファイルを明らかにすること及び腎機能障害を有する被験者にテデュグルチドを 10 mg で投与時の安全性並びに忍容性を評価することであった。

計 36 例を各群 6 例で以下のように組み入れた（表 2.7.2 - 13）。性別及び年齢の分布を類似させるため、各群には男性及び女性被験者をそれぞれ 2 例以上、高齢被験者を 2 例以上組み入れた。

表 2.7.2 - 13　　各群の説明（CL0600-018 試験）

	Renal function	Creatinine clearance
Group 1	Moderate renal impairment	30 - 50 mL/min
Group 2 (Control group healthy subjects to Group 1)	Normal renal function	≥80 mL/min
Group 3	Severe renal impairment	<30 mL/min
Group 4 (Control group healthy subjects to Group 3)	Normal renal function	≥80 mL/min
Group 5	End stage renal disease (requiring dialysis)	-
Group 6 (Control group healthy subjects to Group 5)	Normal renal function	≥80 mL/min

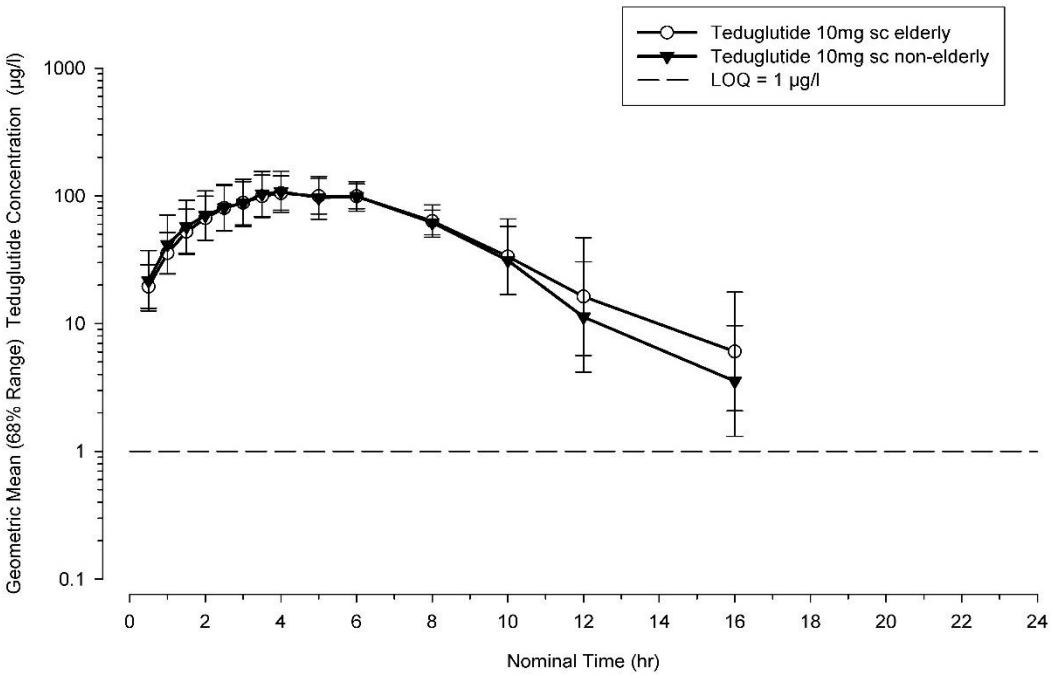
Source: Module 5.3.3.3, CL0600-018 CSR, Table 9.3.1

テデュグルチドは 1 バイアル当たり 5 mg の凍結乾燥粉末製剤として提供され、これを 0.5 mL の sWFI で溶解し、理論濃度 10 mg/mL の溶液とした。

血液検体を次に示す時点で採取した：0 時間（投与前 30 分）、投与 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、16、20 及び 24 時間後。血漿中テデュグルチド濃度は、定量範囲 1.00～500 µg/L のバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した（2.7.1.1.4.2.1.2 項）。

血漿中テデュグルチド濃度推移は、腎機能が正常な 65 歳未満（非高齢）の健康被験者 10 例と 65 歳以上（高齢）の健康被験者 8 例とで類似しており（図 2.7.2 - 10）、AUC 及び C_{max} も差は認められなかった（表 2.7.2 - 14）。このため、健康被験者において、年齢はテデュグルチドの薬物動態に影響しないと考えられた。

図 2.7.2 - 10　　65 歳以上（高齢者）の健康被験者と 65 歳未満（非高齢者）の健康被験者におけるテデュグルチド濃度推移の比較（CL0600-018 試験）



SC = Subcutaneous.
Note: Small sample size rule applied to calculation of the summary variable.
Note: Zero treated as missing for calculation of statistics.
Source: Module 5.3.3.3, CL0600-018 CSR, Figure 11.4-8.

表 2.7.2 - 14　　65 歳以上の健康被験者（高齢者）と 65 歳未満の健康被験者（非高齢者）におけるテデュグルチドの PK パラメータの比較（CL0600-018 試験）

Pharmacokinetic Parameters	Elderly Mean ± SEM (N = 8)	Nonelderly Mean ± SEM (N = 10)
C_{max} (µg/L)	116 ± 12.5	119 ± 11.7
T_{max} (h)	5.13 ± 0.57	4.65 ± 0.37
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg•h/L)	891 ± 32.4	856 ± 50.2
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg•h/L)	896.6 ± 31.89	862.8 ± 49.85
$t_{1/2}$ (h)	1.62 ± 0.09	1.51 ± 0.11

SEM = Standard Error of the Mean
Source: Module 5.3.3.3, CL0600-018 CSR, Table 11.4.5

血漿中テデュグルチド濃度推移は、腎機能障害を有する被験者と背景を揃えた健康な対照被験者とで類似していたが、血漿中濃度の平均値は腎機能障害を有する被験者の方が全例で高値であった。全投与群におけるテデュグルチドの主要な PK パラメータを表 2.7.2 - 15 に示す。健康な対照被験者では $t_{1/2}$ の平均値が 1.64 時間であったのに対し、末期腎不全（ESRD）患者では 2.21 時間であり、テデュグルチドの消失は若干遅くなることが示された。

表 2.7.2 - 15　　テデュグルチドを 10 mg で皮下投与後の PK パラメータの幾何平均値（68%範囲）（CL0600-018 試験）

	Group[a]					
Parameter	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg•h/l)	1333 (1064, 1668)	875.5 (795.2, 963.9)	1610 (1219, 2126)	934.1 (821.5, 1062)	2073 (1627, 2642)	800.4 (652.9, 981.3)
C_{max} (µg/l)	160 (112, 229)	101 (85.5, 120)	192 (121, 306)	136 (103, 181)	213 (140, 324)	102 (67.3, 155)

$AUC_{0\text{–}inf}$ = Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; C_{max} = Maximum (peak) plasma concentration; SC = Subcutaneous.
[a] Group 1: Moderate renal impairment; Group 2 (Control group healthy subjects to Group 1); Group 3: Severe renal impairment; Group 4 (Control group healthy subjects to Group 3); Group 5: End stage renal disease (requiring dialysis); Group 6: (Control group healthy subjects to Group 5).
Source: Module 5.3.3.3, CL0600-018 CSR, Table 2-2

$AUC_{0\text{–}inf}$ 及び C_{max} の統計学的比較において、腎機能障害を有する被験者の方が高いことが示された（表 2.7.2 - 16）。テデュグルチドの $AUC_{0\text{–}inf}$ 及び C_{max} は、腎機能障害の重症度が高いほど高値となり、末期腎不全（ESRD）被験者では健康被験者と比較して $AUC_{0\text{–}inf}$ が 2.6 倍、C_{max} が 2.1 倍であった。これらのデータより、テデュグルチドは主に腎臓から排泄されることが示唆された。

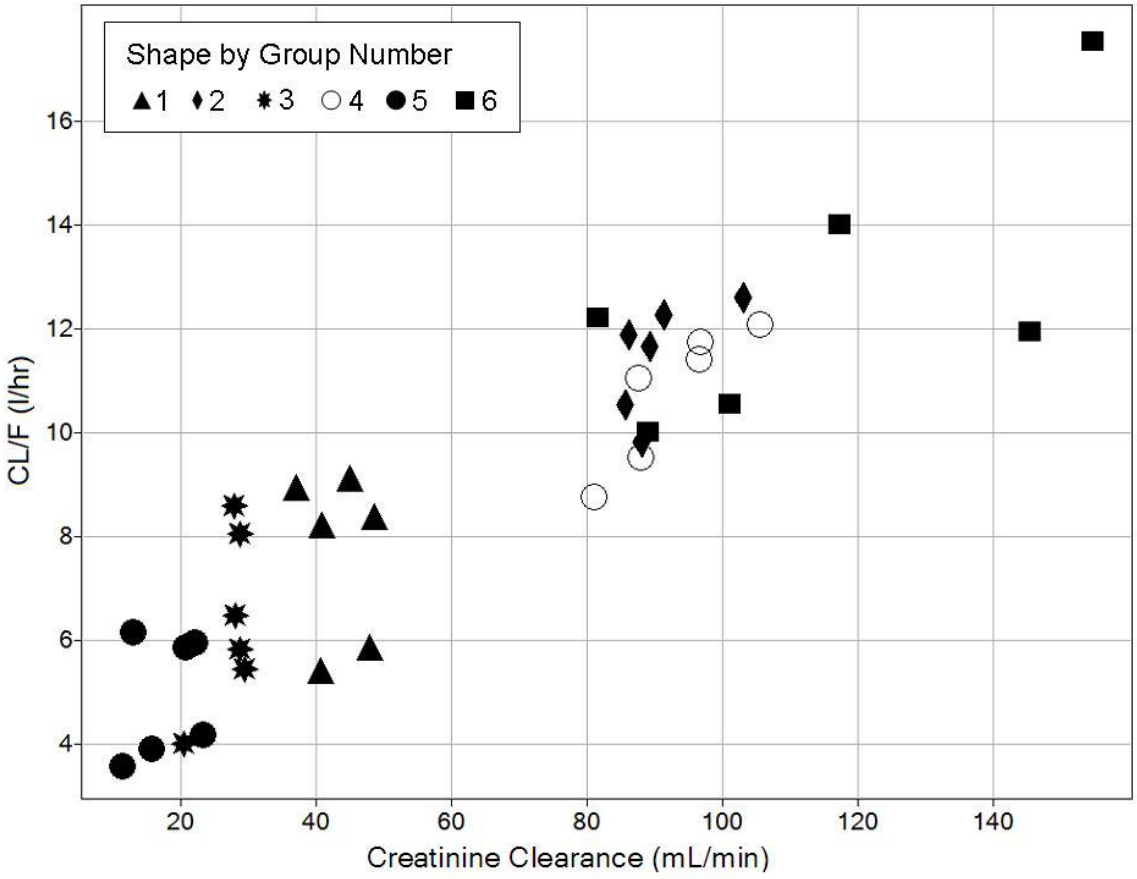
表 2.7.2 - 16　　テデュグルチドを 10 mg で皮下投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の統計学的比較（CL0600-018 試験）

Test Group[a]	**1**		**3**		**5**	
Reference Group[a]	**2**		**4**		**6**	
	Ratio [%]	**90% CI [%]**	**Ratio [%]**	**90% CI [%]**	**Ratio [%]**	**90% CI [%]**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg•h/l)	152	127-182	172	137-216	259	205-327
C_{max} (µg/l)	158	118-212	141	94-211	208	134-323

$AUC_{0\text{–}inf}$ = Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; CI = Confidence interval; C_{max} = Maximum (peak) plasma concentration; SC = Subcutaneous.
[a] Group 1: Moderate renal impairment; Group 2 (Control group healthy subjects to Group 1); Group 3: Severe renal impairment; Group 4 (Control group healthy subjects to Group 3); Group 5: End stage renal disease (requiring dialysis); Group 6: (Control group healthy subjects to Group 5).
Source: Module 5.3.3.3, CL0600-018 CSR, Table 2-3

テデュグルチドの CL/F は腎機能障害の重症度が高いほど低下した（図 2.7.2 - 11）。これらのデータ及び $AUC_{0\text{–}inf}$ 並びに C_{max} の統計学的評価（表 2.7.2 - 15 及び表 2.7.2 - 16）から、テデュグルチドの全身曝露量は腎機能障害の重症度が高いほど増加することが示された。

図 2.7.2 - 11　　腎機能障害を有する被験者及び各対照群の健康被験者におけるテデュグルチドの CL/F と CLcr との関係（CL0600-018 試験）



CLcr = Creatinine clearance, CL/F = Apparent total body clearance.
Group 1: Moderate renal impairment; Group 2 (Control group healthy subjects to Group 1); Group 3: Severe renal impairment; Group 4 (Control group healthy subjects to Group 3); Group 5: End stage renal disease (requiring dialysis); Group 6: (Control group healthy subjects to Group 5).
Source: Module 5.3.3.3, CL0600-018 CSR, Listing 16.2.4.1, Table 14.2.2.1.5, Table 14.2.2.2.5, Table 14.2.2.3.5, Table 14.2.2.4.5, Table 14.2.2.5.5, and Table 14.2.2.6.5

要約すると、中等度並びに重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス［CLcr］＜50 mL/min）及び末期腎不全（ESRD）の被験者に対しては、健康被験者とほぼ同程度の AUC 及び C_{max} を維持するために、用量を 50%減量する必要がある。

2.2.3　SBS 患者の薬物動態

2.2.3.1　成人試験

2.2.3.1.1　海外試験

2.2.3.1.1.1　ALX-0600-92001 試験

ALX-0600-92001 試験は、非盲検、用量漸増、反復投与試験であり、SBS 患者にテデュグルチドを 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 21 日間の短期間反復投与したときの安全性、忍容性及び有効性を検討することを目的とした（5.3.4.2 項、Jeppesen et al, 2005）。さらに、18 歳以上の男女 SBS 患者 17 例におけるテデュグルチド反復投与時の PK パラメータを検討した。5 つの投与群を設け、結腸を有さない被験者から成る 3 群、この 3 群のうち 2 群の被験者を用いるリチャレンジ群、結腸の 50%以上が残存する被験者群とした。以下の 3 用量と 2 通りの投与法でテデュグルチドを検討した。

- 第 1 群（結腸なし）：　0.03 mg/kg、1 日 1 回（n = 3）
- 第 2 群（結腸なし）：　0.10 mg/kg、1 日 1 回（n = 5）
- 第 3 群（結腸なし）：　0.15 mg/kg、1 日 1 回（n = 4）
- 第 4 群（結腸なし）：　（リチャレンジ）0.05 又は 0.075 mg/kg、1 日 2 回（n = 5、第 2 群及び第 3 群からそれぞれ 3 例及び 2 例）
- 第 5 群（結腸の 50%以上が残存）：　0.10 mg/kg、1 日 1 回（n = 5）

試験は、スクリーニング相（Day −14～−1）、投与前相（Day −3～−1）、21 日間投与相及び 21 日間追跡調査相の計 4 相とした。1 日 1 回投与の場合、被験者は朝、治験薬を自己投与した。1 日 2 回投与の場合、被験者は 12 時間ごとに治験薬を自己投与した。PK パラメータを解析するために、血液検体を Day 1 及び Day 21 の次に示す時点で採取した：投与前、投与 0.25、0.5、1、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10 及び 12 時間後。血漿中テデュグルチド濃度測定は、定量範囲 0.05～2.5 ng/mL の ELISA を用いて実施した（2.7.1.1.4.2.1.1 項）。

テデュグルチドの PK パラメータは表 2.7.2 - 17 に要約した。テデュグルチド 0.03～0.15 mg/kg/日の範囲では、Day 21 の AUC_{τ} 及び Day 1 の $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量比例性を有した。テデュグルチドの PK パラメータに、21 日間の反復投与による影響は認められなかったことから、テデュグルチドの薬物動態は投与期間に依存しないと考えられた。SBS 患者では、SBS の症状や結腸の有無によるテデュグルチドの薬物動態への影響は認められなかった。

表 2.7.2 - 17　SBS 患者にテデュグルチドを反復皮下投与後の Day 1 及び Day 21 の PK パラメータ（ALX-0600-92001 試験）

Pharmacokinetic Parameter	Estimate of the Pharmacokinetic Parameter											
	0.03 mg/kg (n=3)		0.10 mg/kg (n=5)		0.15 mg/kg (n=4)		0.15 mg/kg given as 0.075 mg/kg/dose bid (n=2)		0.10 mg/kg given as 0.05 mg/kg/dose bid (n=3)		Colon group 0.10 mg/kg (n=5)	
	Day 1	Day 21	Day 1	Day 21	Day 1	Day 21	Day 1	Day 21	Day 1	Day 21	Day 1	Day 21
C_{max} (ng/mL)	39.7	43.4	122.5	111.9	179.4	138.5	94.2	79.4	78.4	88.8	99.8	114.9
T_{max} (h)	3.3	2.7	3.1	2.7	3.3	3.5	2.8	2.8	3.7	3.0	3.2	3.6
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	236.9	NA	565.6	NA	825.0	NA	504.6	NA	452.3	NA	521.5	NA
AUC_{τ} (ng•h/mL)	139.7	148.5	539.0	533.0	792.3	698.8	502.6	379.9	437.0	353.2	507.8	583.6
$t_{1/2}$ (h)	2.0	1.2	1.6	1.2	2.0	1.5	1.1	1.3	1.6	2.5	1.6	1.2

Note: all results shown as the Mean; NA = not applicable.
Source: Module 5.3.4.2, ALX-0600-92001 CSR, Table 12.1.3A, Table 12.1.3B and Table 12.1.3C

2.2.3.1.1.2　　CL0600-004 試験

CL0600-004 試験は、第 3 相、無作為化、二重盲検、並行群間比較、多施設国際共同、24 週間試験であり、PS を必要とする SBS 患者を対象として 2 用量のテデュグルチドの有効性、安全性、忍容性及び薬物動態をプラセボと比較検討することを目的とした（5.3.5.1 項）。試験の一部として母集団薬物動態解析も実施した。テデュグルチドを 1 日 1 回 24 週間、腹部又は大腿部に皮下投与した。計 83 例を 3 群（テデュグルチド 0.05 mg/kg/日［10 mg/mL］、テデュグルチド 0.10 mg/kg/日［20 mg/mL］、プラセボ）に 2：2：1 の比率で無作為化した。テデュグルチドは凍結乾燥粉末製剤として提供され、これを投与前に 0.5 mL の sWFI で溶解した。3.0 mL の各バイアルにテデュグルチドが 5 又は 10 mg 含まれていた。母集団薬物動態解析では、計 63 例（このうち 40 例がテデュグルチド 0.05 mg/kg/日、23 例がテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与を受けた）を対象として解析を実施した（NPS-RAS-004 Addendum、5.3.5.1 項）。母集団薬物動態解析の概要を付録表 2.7.2 - 2 に示す。

テデュグルチドの薬物動態解析用の血液検体を、ベースライン時、Week 8、Week 16 及び Week 24 に採取した。血漿中テデュグルチド濃度は、定量範囲 1.00～120 ng/mL のバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した（2.7.1.1.4.2.1.2 項）。

テデュグルチドの PK パラメータの平均値及び個々の被験者の値は、非線形混合効果モデル法を用いた母集団薬物動態解析（NPS-RAS-004 Addendum、5.3.5.1 項）によって特徴づけられた。1 次吸収、1 次消失過程及び吸収ラグタイムを含む 1-コンパートメントモデルが、基本モデルとして用いられた。テデュグルチドの PK パラメータに影響を及ぼす可能性がある共変量として、性別、人種、年齢、体重、血清 CLcr、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、血清アルカリホスファターゼ（ALP）、投与部位、投与回数、腸切除の理由及び残存結腸（連続）などの様々な被験者特性を検定した。共変量（特に年齢、性別、人種、投与回数）はいずれも CL/F、V/F 及び Ka に影響を及ぼさなかった。最終モデルでは、CL/F に対する CLcr の影響のみを含めた。この解析で、代表的な被験者におけるテデュグルチドの CL/F は 12.2 L/hr（範囲：10.2～13.9 L/hr）と推定され、V/F は約 65.3 L であった。テデュグルチドの薬物動態に対して年齢は有意な影響を及ぼさなかったため、65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者の間で年齢のみで差異が生じることは予想されなかった。なお、CL0600-004 試験の完了後、母集団薬物動態モデルは新たに得られた国内外の SBS 患者での臨床データも含めて最適化された（SHIR-CSC-129-Japanese、母集団薬物動態解析、5.3.3.5 項）。それを用いた解析によって検討されたテデュグルチドの薬物動態は本概要 3.1 に示す。

母集団薬物動態解析により、CL-0600-004 試験における個々の被験者での PK パラメータの事後推定値が得られた。各用量群での PK パラメータの記述統計量を表 2.7.2 - 18 に要約する。

表 2.7.2 - 18　　SBS 患者にテデュグルチドを 0.05 及び 0.10 mg/kg で皮下投与後の PK パラメータの事後推定値の記述統計量（CL0600-004 試験）

Descriptive Statistics	C_{max} (ng/mL)		AUC (mg*h/L)		T_{max} (h)		$T_{1/2}$ (h)	
	0.05 mg/kg	0.10 mg/kg	0.05 mg/kg	0.10 mg/kg	0.05 mg/kg	0.10 mg/kg	0.05 mg/kg	0.10 mg/kg
N	33	30	33	30	33	30	33	30
Mean	36.36	70.50	0.2348	0.5515	2.461	2.972	1.087	1.536
SD	13.60	26.07	0.06400	0.1882	0.7106	0.8423	0.5185	0.9973

N = Number of subjects; SD = Standard deviation
Source: Module 5.3.5.1, NPS-RAS-004 Addendum, Table 5-2

CL0600-004 試験の被験者を対象として、抗テデュグルチド抗体がテデュグルチドの PK パラメータに及ぼす影響を評価するための母集団薬物動態解析も実施した（NPSP-RAS-017 Addendum、5.3.5.1 項）。解析は段階的に実施し、NPS-RAS-004（5.3.5.1 項）で構築済みの母集団薬物動態モデル（腹部、腕部又は大腿部における部位特異的な Ka を用いた 1-コンパートメントモデル）を用いて、CL0600-004 試験での血漿中テデュグルチド濃度をモデル化した。CL0600-004 試験での免疫原性に関する結果に対して、テデュグルチドの PK パラメータの変動を説明するカテゴリカル共変量（抗体の存在の有無）を検定した。

抗体の存在は、目的関数値の統計学的変化をもたらさなかった。さらに、CL/F に対する抗体の影響の推定値は 1 に近く、抗体の影響を Vc/F に含めると被験者間のばらつきが増大した（表 2.7.2 - 19）。

表 2.7.2 - 19　　共変量解析：免疫原性の結果（CL0600-004 試験）

Parameter	Covariates	MOF	ΔMOF	Estimate [a]	BSV (CL/F)	BSV (V_c/F)
Previous Final Model		2029.591			45.61	48.58
CL/F	ANTB	2027.786	–1.805	0.81	44.27	50.50
V_c/F	ANTB	2025.691	3.900	0.59	46.80	50.20

[a] For categorical covariates, the estimate is the multiplicative factor of the equation.
ANTB= Presence of antibodies; BSV= Between-subject variability; CL/F= Apparent clearance, MOF= Minimum objective function; ΔMOF= Difference between the MOF value for the tested model and the base model; V_c/F= Apparent volume of central distribution
p-value <0.01 ΔMOF>=6.63 for one degree of freedom.
Source: Module 5.3.5.1, NPSP-RAS-017 Addendum, Table 3.1

2.2.3.1.1.3　　CL0600-021 試験

海外試験 8 試験のデータを用いた最初の母集団薬物動態解析（NPS-RAS-004、5.3.5.1 項）に対して、CL0600-021 試験の薬物動態及び人口統計学的データを統合したデータセットを用いて再解析し、CL0600-021 試験での PK パラメータの事後推定値を算出した（NPSP-RAS-017、5.3.5.2 項）。今回の解析及び以前の母集団薬物動態解析で得られた代表値を表 2.7.2 - 20 に示す。今回の解析で用いたモデルより得られた代表値と、以前の母集団薬物動態解析で用いたモデルより得られた代表値に大きな差は認められなかった。

表 2.7.2 - 20　テデュグルチドの母集団薬物動態解析の代表値（CL0600-21 試験の PK データを含めたものと含めないもの）

Population PK Parameter		Final Model	BSV (%)	Model Updated with CL0600-021	BSV (%)
Ka (h^{-1})	Abdomen	0.412	42.3	0.400	43.1
	Other site	0.298		0.297	
Lag (h)		0.208 (fixed)	31.6 (fixed)	0.208 (fixed)	31.6
CL/F (L/h)	Men	$12.7\ X\ \left(\frac{WT}{70.9}\right)^{0.245}$	29.9	$12.8\ X\ \left(\frac{WT}{70.9}\right)^{0.198}$	30.7
	Women	$10.6\ X\ \left(\frac{WT}{70.9}\right)^{0.245}$		$10.9\ X\ \left(\frac{WT}{70.9}\right)^{0.198}$	
Vc/F (L)		$36.0\ X\ \left(\frac{WT}{70.9}\right)^{2.00}$	38.5	$35.9\ X\ \left(\frac{WT}{70.9}\right)^{2.02}$	38.5
Error Model					
Additive Error (ng/mL)		5.42	NA	5.42	NA
Proportional Error (%)		25.2	NA	25.2	NA

BSV= between subject variability; CL/F=apparent clearance; Ka=first-order constant rate of absorption; NA=not applicable; Vc/F=apparent volume of distribution; WT=baseline body weight (kg)
Source: Module 5.3.5.2, NPSP-RAS-017, Table 2

1-コンパートメントモデルを用いて解析した個々の被験者の PK パラメータの事後推定値の記述統計量を表 2.7.2 - 21 に要約する。

表 2.7.2 - 21　母集団薬物動態解析から得られたテデュグルチドの個々の被験者の PK パラメータの記述統計量（CL0600-021 試験）

Descriptive Statistics	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	Ka (h^{-1})	Lag (h)	$t_{1/2}$ (h)
N	21	21	21	21	21
Mean	13.1	27.2	0.384	0.207	1.50
Min	7.70	11.9	0.177	0.202	0.557
Median	12.3	23.6	0.358	0.207	1.37
Max	22.5	56.7	0.666	0.211	2.30
CV (%)	27.3	45.4	33.3	1.3	41.2
Geometric Mean	12.6	24.8	0.364	0.207	1.36
CV Geometric Mean (%)	27.2	46.4	35.1	1.3	49.9

CL/F=apparent clearance; CV=coeffienct of variation; Ka=first-order constant rate of absorption; max=maximum; min=minimum; n=number of subjects; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; Vc/F=apparent volume of distribution
Source: Module 5.3.5.2, NPSP-RAS-017, Table 3

母集団薬物動態解析のデータセットに含まれる健康被験者及び SBS 又はクローン病の患者における PK パラメータの事後推定値の記述統計量を表 2.7.2 - 22 に示す。Vc/F は健康被験者よりも SBS 又はクローン病の患者の方が小さく、平均値はそれぞれ 48.1 L 及び 27.5 L であった。これは、SBS 又はクローン病の患者の方が低体重であったためと考えられ、健康被験者の体重の平均値は 79.2 kg に対し、SBS 又はクローン病の患者では 61.2 kg であった。

表 2.7.2 - 22　　SBS 又はクローン病患者及び健康被験者におけるテデュグルチドの個々の PK パラメータの記述統計量

Descriptive Statistics	Healthy Subjects				Subjects with SBS or Crohn's Disease			
	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	Ka (h^{-1})	Lag (h)	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	Ka (h^{-1})	Lag (h)
N	145	145	145	145	136	136	136	136
Mean	12.5	48.1	0.297	0.226	12.5	27.5	0.382	0.203
Min	5.81	7.34	0.148	0.134	3.19	7.32	0.113	0.0857
Median	12.1	43.0	0.286	0.213	12.0	25.5	0.363	0.208
Max	22.6	130	0.812	0.430	23.7	120	1.50	0.293
CV (%)	24.5	46.9	30.4	22.9	32.1	49.8	40.2	15.3
Geometric Mean	12.1	43.4	0.286	0.221	11.8	25.0	0.357	0.200
CV Geometric Mean (%)	24.9	48.2	28.3	21.7	35.8	44.9	38.0	17.1

CL/F=apparent clearance; CV=coeffienct of variation; Ka=first-order constant rate of absorption; max=maximum; min=minimum; n=number of subjects; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; Vc/F=apparent volume of distribution
Source: Module 5.3.5.2, NPSP-RAS-017, Table 4

母集団 PK モデルを用いて、定常状態での濃度推移をシミュレートした。CL0600-021 試験におけるテデュグルチドを反復投与後の PK パラメータの記述統計量を表 2.7.2 - 23 に要約する。

表 2.7.2 - 23　　母集団薬物動態解析から得られた反復投与時のテデュグルチドの PK パラメータの記述統計量（CL0600-021 試験）

Descriptive Statistics	AUC_{ss} (ng•h/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$T_{max,ss}$ (h)
N	21	21	21	21
Mean	247	0.182	38.4	2.61
Min	129	$3.34*10^{-05}$	17.2	1.40
Median	235	0.104	36.0	2.60
Max	387	0.739	55.6	4.01
CV (%)	29.2	109.4	32.7	26.6
Geometric Mean	236	0.0510	36.3	2.52
CV Geometric Mean (%)	31.8	1937.0	36.8	27.9

AUC_{ss}=area under the plasma drug concentration-time curve under steady-state conditions; $C_{max,ss}$=maximum observed plasma concentration under steady-state conditions; $C_{min,ss}$=minimum observed plasma concentration under steady-state conditions; CV=coeffienct of variation; max=maximum; min=minimum; n=number of subjects; $T_{max.ss}$= time to reach maximumconcentration under steady-state conditions
Source: Module 5.3.5.2, NPSP-RAS-017, Table 5

CL0600-021 試験の SBS 患者における AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の値は、CL0600-004 試験で 0.05 mg/kg の反復投与を受けた被験者 33 例の値（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の平均値±SD はそれぞれ 234.8±64 ng•hr/mL 及び 36.4±13.6 ng/mL）と同程度であった（表 2.7.2 - 18）。

2.2.3.1.2　国内試験

2.2.3.1.2.1　TED-C14-004 試験

TED-C14-004 試験は、非盲検、多施設共同、4 ステージ試験であり、日本人の PS を必要とする SBS 患者を対象としてテデュグルチドの安全性、有効性及び薬物動態を 24 週間にわたり評価

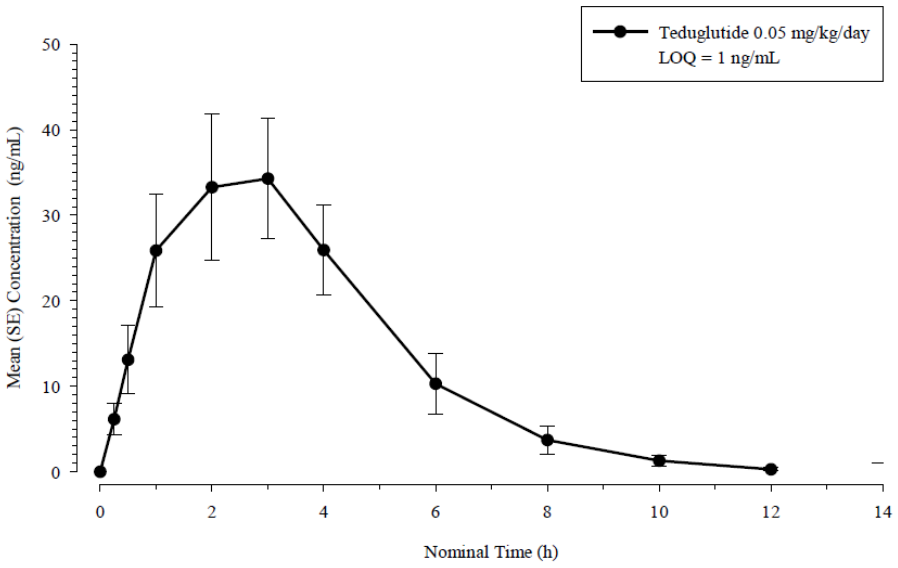
した後、長期継続投与により長期の安全性と有効性を評価した（5.3.5.2 項）。全ての被験者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で投与した。ステージ 1 は、スクリーニング来院、最長 8 週間の PS 量最適化期間（必要な場合）及び最長 8 週間の PS 量安定化期間とした。ステージ 2 は 24 週間の投与期間であった。ステージ 3 及び 4 は長期継続投与期間であり、ステージ 3 では最長 24 ヵ月 テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を継続した。ステージ 4 では、被験者は長期継続投与試験である SHP633-307 試験へ移行するまで、又は被験者が本試験を中止するまで、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を継続した。

Day 13 の投与後に薬物動態検体を採取した 1 例を除き、ステージ 2 のテデュグルチド投与 1 日目（ベースライン／Day 0）に、単回投与後の薬物動態を評価した。薬物動態解析用の血液検体を、投与前、投与 15、30 及び 60 分、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間後に採取した。Visit 2 で薬物動態検体を採取できなかった場合、Visit 7 までのいずれかの来院で採取することとした。フルバリデートされた LC-MS/MS 法により、テデュグルチドを定量した。定量下限は 1 ng/mL であった。

3/11 例でいずれの時点でもテデュグルチドが検出されなかった。社内で包括的に評価した結果、被験者が再溶解された薬物をシリンジに吸い上げることができず、結果として誤って空気を皮下投与したことが、本所見の主要な原因として特定された。これは、試験実施施設から返却されたバイアルの重量測定及びインタビューに基づくものである。

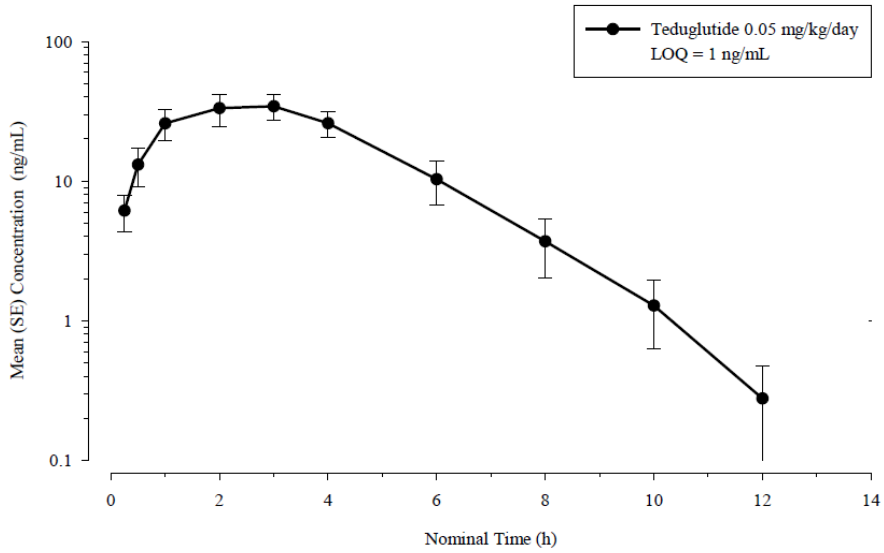
血漿中濃度が検出できた 8 例より得られた血漿中濃度推移を図 2.7.2 - 12 及び図 2.7.2 - 13 に示す。

図 2.7.2 - 12　　PS を必要とする日本人 SBS 患者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で単回皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±標準誤差）（線形スケール）（TED-C14-004 試験）



Source: Module 5.3.5.2, TED-C14-004 CSR, Figure 6

図 2.7.2 - 13　　PS を必要とする日本人 SBS 患者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で単回皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±標準誤差）（対数スケール）（TED-C14-004 試験）



Source: Module 5.3.5.2, TED-C14-004 CSR, Figure 7

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 PK パラメータを表 2.7.2 - 24 に要約する。$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値±SD 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、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。

表 2.7.2 - 24　　テデュグルチドの PK パラメータ（TED-C14-004 試験）

	n	Mean ± SD
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	8	201 ±51.6
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	8	204 ±51.1
C_{max} (ng/mL)	8	49.7 ±19.7
T_{max} (h)	8	2.64 ±1.02
$t_{1/2}$ (h)	8	1.21 ±0.65
CL/F (L/h)	8	14.5 ±4.09
V_z/F (L)	8	27.8 ±22.5
CL/F/Weight (L/h/kg)	8	0.259 ±0.0672
V_z/F/Weight (L/kg)	8	0.487 ±0.386

Source: Module 5.3.5.2, TED-C14-004 CSR, Table 22

2.2.3.1.2.2　　SHP633-306 試験

SHP633-306 試験は、非盲検、多施設共同試験であり、日本人の PS を必要とする成人 SBS 患者を対象としてテデュグルチドの安全性、有効性及び薬物動態を 24 週間にわたり評価した（5.3.5.2 項）。全ての被験者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で皮下投与した。スクリーニング

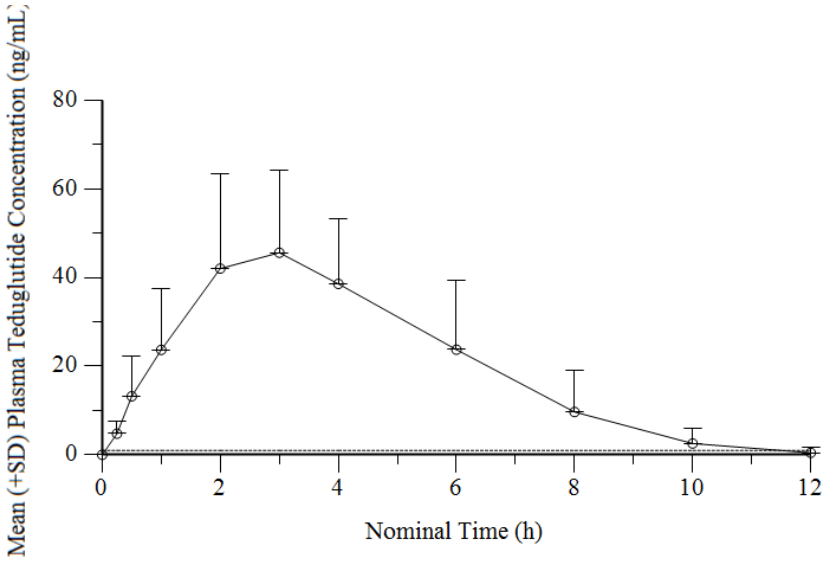
時に、被験者の PS 量が最適化されていない場合、当該被験者は最長 8 週間の最適化期間に参加し、その後、最長 8 週間の安定化期間に移行した。安定化期間後、被験者は 24 週間の投与期間に移行した。

薬物動態解析用の血液検体を、ベースライン来院（Visit 2）の投与前、投与 15 及び 30（±5）分、1、2 及び 3 時間（±10 分）、4、6、8、10 及び 12 時間（±30 分）後に採取した。また、Week 4（Visit 2）又は Week 12（Visit 7）の投与前、投与 1 及び 2 時間（±10 分）後にも採取した。

皮下投与後、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 LLOQ 未満まで減少した。

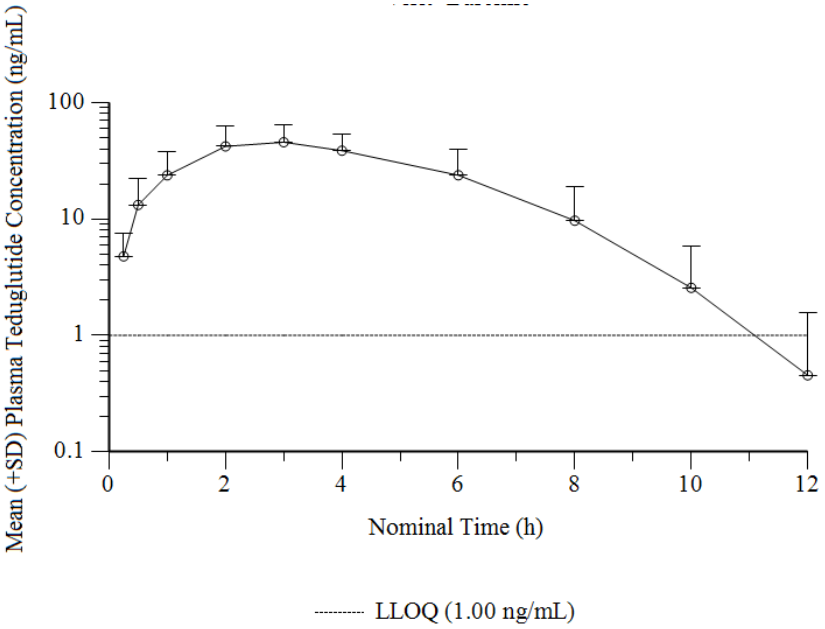
7 例の被験者が薬物動態解析対象集団に含められた。テデュグルチドを 0.05 mg/kg で単回皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値）の線形スケール及び対数スケールをそれぞれ図 2.7.2 - 14 及び図 2.7.2 - 15 に示す。Week 4 及び Week 12 の投与前の血漿中テデュグルチド濃度は全ての被験者で LLOQ 未満であり、反復投与によるテデュグルチドの蓄積はないことが示唆された。

図 2.7.2 - 14　　PS を必要とする日本人 SBS 患者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で単回皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±SD）（線形スケール）（SHP633-306 試験）



Source: Module 5.3.5.2, SHP633-306 CSR, Figure 4

図 2.7.2 - 15　　PS を必要とする日本人 SBS 患者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で単回皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±SD）（対数スケール）（SHP633-306 試験）



Source: Module 5.3.5.2, SHP633-306 CSR, Figure 5

テデュグルチドの PK パラメータの記述統計量を表 2.7.2 - 25 に示す。$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値±SD 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 L/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。

表 2.7.2 - 25　　テデュグルチドの PK パラメータ（SHP633-306 試験）

Pharmacokinetic Parameters	**n**	**Mean (SD)**
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	7	240.3 (80.651)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	6	251.5 (85.369)
C_{max} (ng/mL)	7	49.50 (16.427)
T_{max} (h)	7	3.586 (1.6435)
$t_{1/2}$ (h)	6	1.069 (0.21089)
CL/F (mL/h)	6	10936.4 (4188.2)
CL/F/weight (mL/h/kg)	6	228.9 (101.42)
V_z/F (mL)	6	17302.1 (8618.5)
V_z/F/weight (mL/kg)	6	356.4 (189.17)

Source: Module 5.3.5.2, SHP633-306 CSR, Table 14.3.1

2.2.3.1.2.3　　SHP633-307 試験

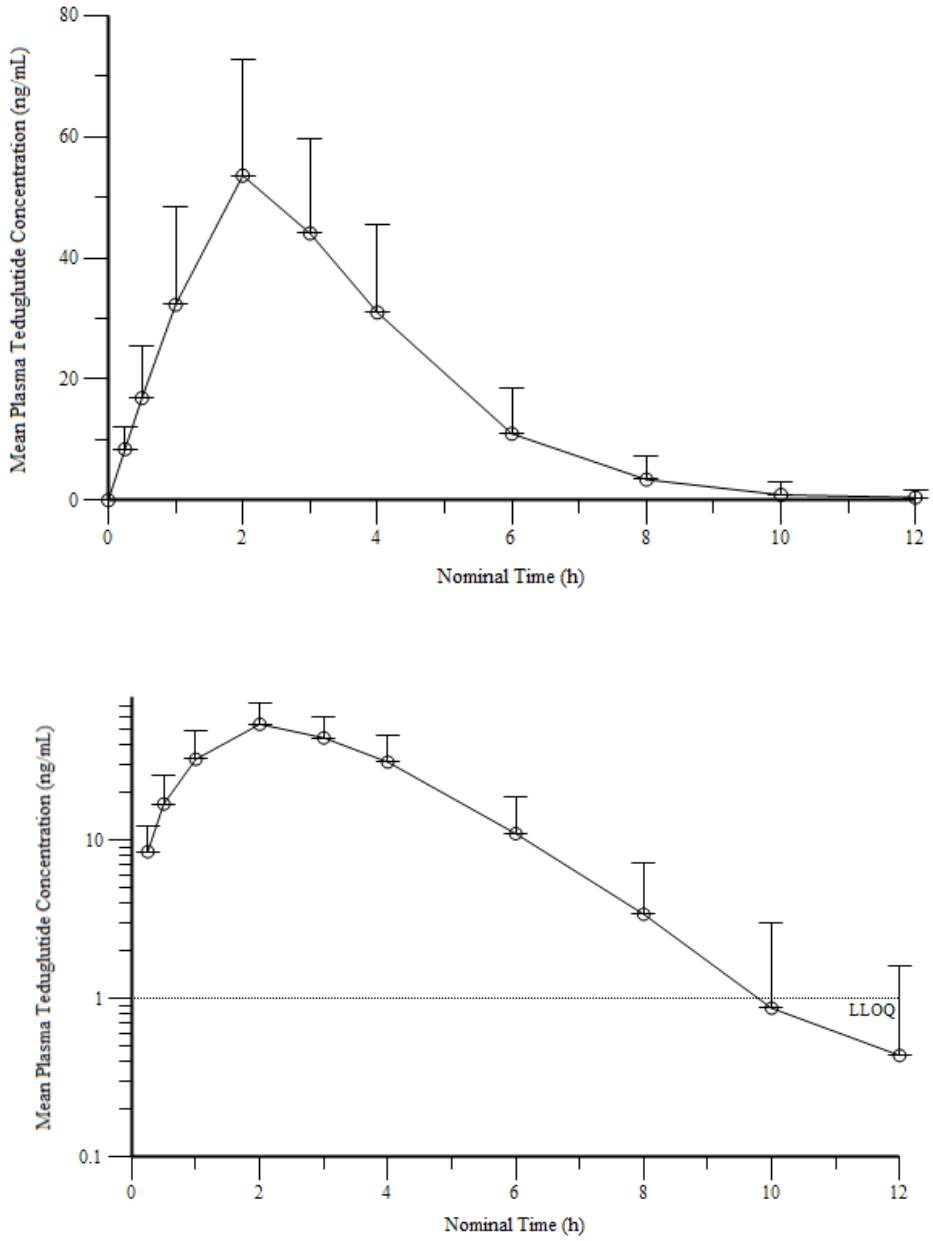
SHP633-307 試験は、現在実施中の非盲検、多施設共同、長期継続投与試験であり、SHP633-306 試験を完了した、又は TED-C14-004 試験の継続投与期間に参加した日本人被験者を対象としてテデュグルチドの長期安全性及び有効性を評価した。テデュグルチドが市販される、被験者が治験への参加を中止する、又は治験が中止されるまで、全ての被験者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で皮下投与する。投与期間は最長で約 3 年と予想されている。

TED-C14-004 試験から移行した被験者では、薬物動態解析用の検体を、SHP633-307 試験に移行後の最初の来院（Visti 1）の投与前、投与 15 及び 30（±5）分、1、2 及び 3 時間（±10 分）、4、6、8、10 及び 12 時間（±30 分）後に採取した。SHP633-306 試験から移行した被験者では、薬物動態解析用の検体を、SHP633-307 試験に移行後の最初の来院（Visti 1）の投与前、投与 1 及び 2 時間（±10 分）後に採取した。

TED-C14-004 試験から移行した 7 例及び SHP633-306 試験から移行した 4 例の計 11 例の被験者が薬物動態解析対象集団に含められた。テデュグルチドを 0.05 mg/kg で単回皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値）の線形スケール及び対数スケールを、TED-C14-004 試験から移行した被験者と SHP633-306 試験から移行した被験者に分けてそれぞれ図 2.7.2 - 16 及び図 2.7.2 - 17 に示す。

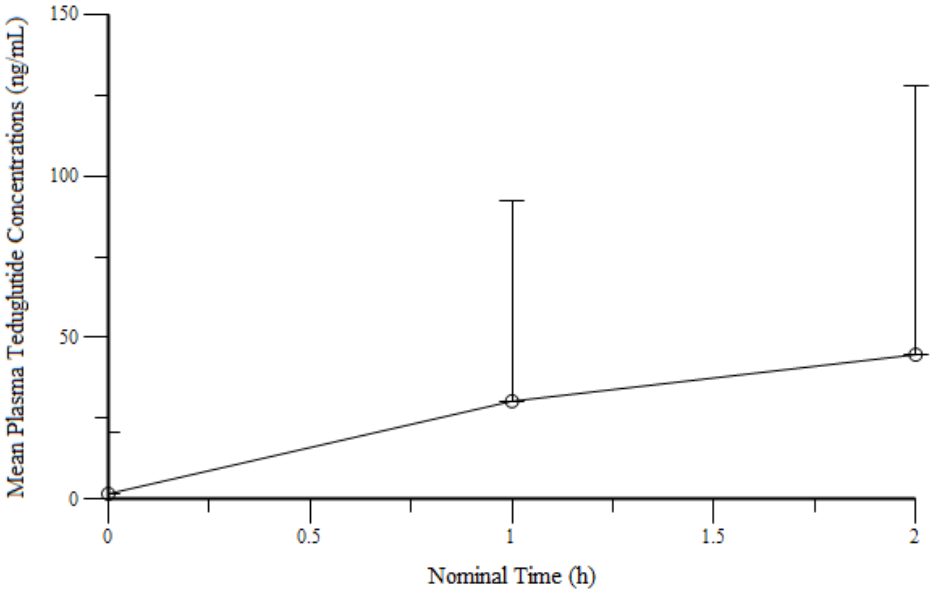
SHP633-307 試験での PK プロファイルは TED-C14-004 試験と類似しており、テデュグルチドの薬物動態は同じ被験者で新しい付属キットを使用した場合と従来の付属キットを使用した場合とで類似していることが示唆された。TED-C14-004 試験から移行した被験者では、投与期間を通してテデュグルチドの曝露が認められた。

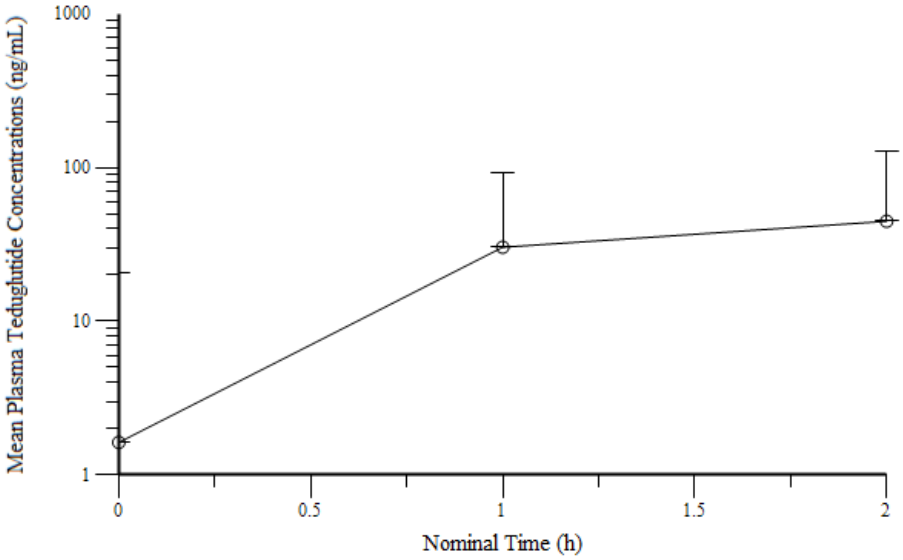
図 2.7.2 - 16　　TED-C14-004 試験から移行した被験者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で単回皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±SD）（線形スケール及び対数スケール）（SHP633-307 試験）



LLOQ = lower limit of quantification; SD = standard deviation.
Note: For the subjects from the SHP633-306 study, Month 6, Month 8, Month 10, Month 12, and Month 14 correspond to 6, 8, 10, 12, and 14 months of total teduglutide treatment including exposure in SHP633-306.
Note: For subjects from the TED-C14-004 study, Month 39, Month 42, Month 45, Month 48, Month 51, Month 54, and Month 57 correspond to 39, 42, 45, 48, 51, 54, and 57 months of total teduglutide treatment including exposure in TED-C14-004.
Note: For subjects from both SHP633-306 and TED-C14-004, End of study represents the last on treatment visit at the time of the data cutoff in SHP633-307.
Source: Module 5.3.5.2, SHP633-307 CSR, Figure 4

図 2.7.2 - 17　　SHP633-306 試験から移行した被験者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で単回皮下投与後の血漿中テデュグルチド濃度推移（平均値±SD）（線形スケール及び対数スケール）（SHP633-307 試験）





SD = standard deviation
Note: For the subjects from the SHP633-306 study, Month 6, Month 8, Month 10, Month 12, and Month 14 correspond to 6, 8, 10, 12, and 14 months of total teduglutide treatment including exposure in SHP633-306.
Note: For subjects from the TED-C14-004 study, Month 39, Month 42, Month 45, Month 48, Month 51, Month 54, and Month 57 correspond to 39, 42, 45, 48, 51, 54, and 57 months of total teduglutide treatment including exposure in TED-C14-004.
Note: For subjects from both SHP633-306 and TED-C14-004, end of study represents the last on treatment visit at the time of the data cut-off in SHP633-307.
Source: Module 5.3.5.2, SHP633-307 CSR, Figure 5

TED-C14-004 試験から移行した被験者での PK パラメータの記述統計量を表 2.7.2 - 26 に示す。AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の平均値±SD 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/hr であり、体重で補正すると 0.5343±0.30829 L/hr/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。

表 2.7.2 - 26　　TED-C14-004 試験から移行した被験者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg で皮下投与後の血漿中テデュグルチドの PK パラメータ（SHP633-307 試験）

Pharmacokinetic Parameters	N	Mean (SD)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	7	200.4 (71.569)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	7	208.7 (72.740)
C_{max} (ng/mL)	7	54.11 (18.680)
T_{max} (h)	7	2.100 (0.40208)
$t_{1/2}$ (h)	7	1.334 (0.58342)
CL/F (L/h)	7	14.91 (6.2422)
CL/F/weight (L/h/kg)	7	0.2740 (0.10361)
V_z/F (L)	7	30.06 (19.590)
V_z/F/weight (L/kg)	7	0.5343 (0.30829)

Source: Module 5.3.5.2, SHP633-307 CSR, Table 12

2.2.3.2　小児試験

2.2.3.2.1　海外試験

2.2.3.2.1.1　TED-C13-003 試験

TED-C13-003 試験は、非盲検、4 コホート試験であり、PS を必要とする小児 SBS 患者（1～17 歳）を対象として、テデュグルチドの PK プロファイル、安全性、忍容性及び薬力学的効果を標準治療と比較して 12 週間にわたり評価した（5.3.5.2 項）。薬物動態学的評価の詳細は、母集団薬物動態学的解析報告書（Population PK modeling and simulations to support dosing rationale of teduglutide in pediatric patients with short bowel syndrome 、NPSP-PCS-105、5.3.5.2 項）に記載されている。

テデュグルチドは 0.0125 mg/kg/日、0.025 mg/kg/日及び 0.05 mg/kg/日の 3 用量であり、低い用量から順次投与を開始し、検討された。

血漿中テデュグルチド濃度測定のための薬物動態解析用検体を、ベースライン来院（Visit 2）の投与前、投与 1 及び 6 時間後、Week 4（Visit 6）の投与前、投与 2 及び 4 時間（±5 分）後に採取した。Week 4 で血液検体を採取できなかった場合、被験者が投与を継続しているのであれば以降のいずれかの来院で採取してもよいこととした。

TED-C13-003 試験でテデュグルチドを投与された被験者の薬物動態データを記述するために母集団薬物動態モデルを使用した。テデュグルチドの臨床開発における第 1 相試験 5 試験及び第 2/3 相試験 3 試験の結果に基づいて以前に構築された成人での母集団薬物動態モデルに、小児の薬物動態データを含めた。Ka、CL/F 及び Vc/F に対してアロメトリックな指数を設定した、ラグタイム付き 1 次吸収 1 コンパートメントモデルによって、様々な試験及び被験者集団における血漿中テデュグルチド濃度推移が適切に記述された。この母集団薬物動態モデルはさらなるシミュレーションに適用された。

テデュグルチドを 0.05 mg/kg で投与したとき、定常状態での C_{max} の平均値は年齢カテゴリーをとおして一定であり 35.2～40.2 ng/mL であった。

同様の傾向は 0.10 mg/kg で投与したときでも認められ、定常状態での C_{max} の平均値は 70.2～78.6 ng/mL であった。

比較的低年齢の小児では年齢依存的な AUC_{ss} の減少が認められた。例えば、テデュグルチドを 0.05 mg/kg で投与したときの AUC_{ss} は成人及び 1～2 歳の小児でそれぞれ 308 及び 95.0 ng•hr/mL であった。

本試験でテデュグルチドの投与を受けた 37 例の薬物動態の結果を表 2.7.2 - 27 に示す。

表 2.7.2 - 27　　薬物動態の結果の要約（TED-C13-003 試験）

Dose	Statistic	Vc/F (L)	CL/F (L/h)	Ka (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng.h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$T_{max,ss}$ (h)	AUC_{ss} (ng.h/mL)
0.0125 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	Mean	3.35	6.59	0.442	0.273	10.2	32.9	10.2	0.934	32.9
	SD	5.11	2.01	0.0599	0.299	2.21	11.4	2.21	0.555	11.4
	Min	0.742	4.71	0.305	0.0891	8.11	22.5	8.11	0.565	22.5
	Median	1.02	5.77	0.441	0.127	9.29	27.4	9.29	0.670	27.4
	Max	16.4	11.3	0.516	1.01	14.2	53.1	14.2	2.29	53.2
	CV%	152.7	30.5	13.5	109.4	21.7	34.7	21.7	59.4	34.7
0.025 mg/kg	N	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	Mean	3.56	7.16	0.383	0.301	17.9	65.7	17.9	1.09	65.7
	SD	3.81	1.98	0.0958	0.214	5.05	13.5	5.04	0.441	13.5
	Min	0.961	4.23	0.276	0.140	12.3	46.3	12.3	0.687	46.3
	Median	2.61	7.37	0.346	0.245	15.8	62.6	15.8	1.03	62.6
	Max	15.2	11.4	0.529	0.922	25.7	96.3	25.7	2.27	96.4
	CV%	106.9	27.6	25.0	71.1	28.2	20.5	28.1	40.6	20.6
0.05 mg/kg	N	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Mean	2.42	7.28	0.363	0.218	31.7	114	31.7	0.913	114
	SD	2.37	1.85	0.0905	0.140	11.8	30.5	11.8	0.293	30.4
	Min	0.829	4.49	0.247	0.0998	18.8	79.2	18.8	0.638	79.3
	Median	1.86	7.21	0.339	0.180	30.7	106	30.8	0.833	106
	Max	10.7	11.2	0.594	0.664	58.8	170	58.8	1.85	170
	CV%	97.8	25.4	25.0	64.2	37.4	26.7	37.3	32.1	26.6

CV% = percent coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; SD = standard deviation

Source: Module 5.3.5.2, NPSP-NCS-105, Table 8

TED-C13-003 試験の結果に基づくと、テデュグルチドの薬力学的作用は AUC と関連がないと考えられた。それと比較すると、年齢カテゴリーをとおして同様であった C_{min} 及び C_{max} は、薬力学的作用との関連性が高いと考えられた。

この所見は成人を対象とした CL0600-004 試験の結果（AUC の PK/PD 関連性は示されなかった）とも一致していた。PK/PD 解析ではテデュグルチドの曝露量と PS に対する奏効の関連性を評価したが、明確な関連性は認められなかったため、臨床データ及び C_{max} を用いて小児集団での用量を設定した。

小児薬物動態データ及び以前の臨床試験による成人データと統合して構築した母集団薬物動態モデルを用い、C_{min} 及び C_{max} を用いた PK/PD 解析により小児での用量を 0.05 mg/kg とすることが支持された。

2.2.3.2.1.2　TED-C14-006 試験

TED-C14-006 試験は、二重盲検、多施設共同試験であり、PS を必要とする 17 歳までの非日本人の小児 SBS 患者を対象として、テデュグルチドの 2 用量群（0.025 又は 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与）での安全性、有効性及び薬力学的効果を 24 週間にわたり比較評価した（5.3.5.2 項）。被験者は、2 週間以上のスクリーニング期間、24 週間の投与期間及び 4 週間の追跡調査期間に参加した。

薬物動態解析用の血液検体を、ベースライン（投与前）、又はベースラインで血液検体を採取できなかった場合、被験者が投与を継続している間のいずれかの来院で採取することとした。血液検体は、投与前、投与 1 及び 2 時間（±10 分）、投与 4 時間（±30 分）後に採取した。

本集団での薬物動態特性は良く特徴づけられ、TED-C13-003 試験と類似した傾向を示した。0.025 及び 0.05 mg/kg を皮下投与したときの AUC_{last} の平均値±SD はそれぞれ 39.17±14.51 及び 98.58±54.06 ng•hr/mL であった。C_{max} の平均値はそれぞれ 15.51±7.07 及び 37.45±22.87 ng/mL、T_{max} はそれぞれ 2.06±0.92 時間及び 2.12±1.02 時間であった。

最終濃度測定可能時点はそれぞれ 3.76±0.45 時間及び 3.91±0.20 時間であった。

本試験でのテデュグルチドの PK パラメータを表 2.7.2 - 28 に要約する。

表 2.7.2 - 28　　テデュグルチドの PK パラメータ（TED-C14-006 試験）

	0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=23)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=25)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
AUC_{last} (ng•h/mL)	23	39.17 (14.514)	23	98.58 (54.062)
C_{max} (ng/mL)	23	15.51 (7.0660)	23	37.45 (22.869)
T_{max} (h)	23	2.058 (0.9225)	23	2.115 (1.0167)
T_{last} (h)	23	3.761 (0.4452)	23	3.914 (0.1968)

AUC_{last}= area under the plasma concentration-time curve from zero to the last measurable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; T_{last}=time to last measurable concentration; T_{max}=time to maximum plasma concentration
Subject [redacted] and Subject [redacted] were excluded from the PK analysis for having no evaluable concentrations.
Subject [redacted] was excluded from the PK analysis for having an incomplete profile with only 1 postdose sample collected.
Source: Module 5.3.5.2, TED-C14-006 CSR, Table 14

2.2.3.2.1.3　　SHP633-301 試験

SHP633-301 試験は無作為化、非盲検試験であり、PS を必要とする非日本人の乳児 SBS 患者（修正月齢 4 ヵ月から 12 ヵ月）を対象として、テデュグルチドの安全性、有効性及び薬物動態を 24 週間にわたり評価した［5.3.5.2 項、5.3.5.2 項（final）］。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の皮下投与又は標準治療を受けた。

中間解析のデータカットオフは 2019 年 10 月 9 日に実施され、試験は 2020 年 9 月 24 日に完了した。中間及び最終の両解析結果を以下に示す。

中間解析結果

薬物動態解析用の血液検体を、ベースライン（Visit 0）の投与前、投与 1 時間（±10 分）、4 時間（±10 分）後に採取した。また、Week 7（Visit 7）又は Week 12（Visit 12）の投与 2 時間（±10 分）後にも採取した。当初は Week 7（Visit 7）又は Week 12 のいずれかで投与後の検体を採取する予定であったが、治験実施計画書 Amendment 4 で変更され Week 7（Visit 7）での採取になった。

中間解析における各被験者の時点ごとの血漿中濃度を表 2.7.2 - 29 に要約する。来院時の血漿中テデュグルチド濃度は、いずれの被験者でも検出された。

表 2.7.2 - 29　　各被験者の時点ごとの血漿中テデュグルチド濃度の要約（中間解析結果、SHP633-301 試験）

		Teduglutide Concentrations (ng/mL)[a]		
		Timepoint (hours)		
Subject	Visit	1	2	4
[redacted]	Baseline	25.7	-	3.86
	Week 12	-	2.21	-
[redacted]	Baseline	7.25	-	22.5
	Week 12	-	29.0	-
[redacted][b]	Baseline	BLQ	-	BLQ
	Week 7	-	19.1	-

BLQ=below limit of quantification
[a] All predose concentrations were below limit of quantification (<1.00 ng/mL).
[b] Subject reached Week 11 visit and was ongoing treatment period at the time of data cutoff.
Source: Module 5.3.5.2, SHP633-301 CSR, Listing 16.2.5.4

最終解析結果

最終解析における各被験者の時点ごとの血漿中濃度を表 2.7.2 - 30 に要約する。来院時の血漿中テデュグルチド濃度は、いずれの被験者でも検出された。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。

表 2.7.2 - 30　　時点ごとの血漿中テデュグルチド濃度の要約（最終解析結果、SHP633-301 試験）

		Teduglutide Concentrations (ng/mL)			
		Scheduled Timepoint (hours)			
Visit		Predose	1	2	4
Baseline	n	4	3	NA	4
	Mean (SD)	0.000 (0.000)	16.417 (9.226)		10.783 (8.315)
	Median	0.000	16.300		8.385
	Min/Max	0.00/0.00	7.25/25.70		3.86/22.50
Week 7	n	NA	NA	2	NA
	Mean (SD)			16.950 (3.041)	
	Median			16.950	
	Min/Max			14.80/19.10	
Week 12	n	NA	NA	4	NA
	Mean (SD)			20.628 (12.415)	
	Median			25.650	
	Min/Max			2.21/29.00	

Min=minimum; Max=maximum; NA=not applicable
Source: Module 5.3.5.2, SHP633-301 Final CSR, Table 14.2.2.15

2.2.3.2.2　国内試験

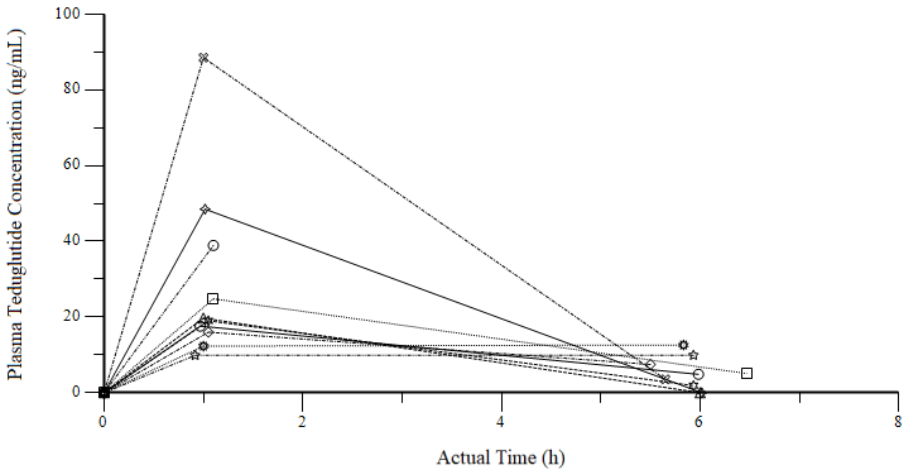
2.2.3.2.2.1　SHP633-302 試験

SHP633-302 試験は非盲検試験であり、PS を必要とする日本人の小児 SBS 患者（修正月齢 4 ヵ月から 15 歳）を対象として、テデュグルチドの安全性、有効性及び薬力学的効果を 24 週間にわたり評価した（5.3.5.2 項）。全ての被験者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で皮下投与した。

薬物動態解析用の血液検体を、ベースラインの投与前、投与 1 時間（±10 分）、6 時間（±30 分）後及び Week 4 来院の投与前、投与 2 時間（±10 分）、4 時間（±30 分）後に採取した。Visit 4 で血液検体を採取しなかった／できなかった場合、被験者が投与を継続しているのであれば以降のいずれかの来院で採取してもよいこととした。

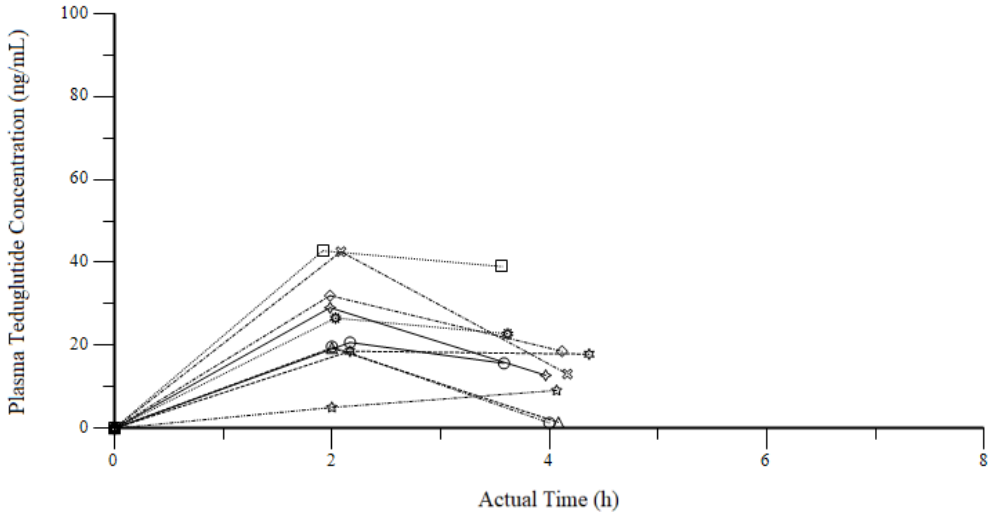
治験実施計画書 Amendment 3 でバイアルアダプターの導入を含め、治験薬の溶解及び投与に必要な付属品キットが変更された。また、両親／保護者のトレーニングの過程及び治験薬投与の監督方法も治験実施計画書 Amendment 3 で更新した。このような理由に基づき、治験実施計画書 Amendment 3 以降で組み入れられ、テデュグルチドの投与を受けた小児 6 例は別に分けて解析した。全ての被験者が薬物動態解析対象集団に含められた。テデュグルチドを 0.05 mg/kg で単回皮下投与後の被験者ごとの血漿中テデュグルチド濃度推移を、Day 1 と Week 4 に分けてそれぞれ図 2.7.2 - 18 及び図 2.7.2 - 19 に示す。

図 2.7.2 - 18　テデュグルチドを 0.05 mg/kg で単回皮下投与後の被験者ごとの血漿中テデュグルチド濃度推移- Day 1（SHP633-302 試験）



Source: Module 5.3.5.2, SHP633-302 CSR, Figure 18

図 2.7.2 - 19　　テデュグルチドを 0.05 mg/kg で反復皮下投与後の被験者ごとの血漿中テデュグルチド濃度推移- Visit 6（Week 4）（SHP633-302 試験）



Source: Module 5.3.5.2, SHP633-302 CSR, Figure 19

血漿中テデュグルチド濃度の記述統計量を表 2.7.2 - 31 に示す。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の平均値±SD 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（5.3.5.2 項 SHP633-302 CSR, Listing 16.2.5.6）。

表 2.7.2 - 31　　血漿中テデュグルチド濃度（ng/mL）の要約（SHP633-302 試験）

Parameter	Statistics	Children[a] enrolled after amendment 3[b]	Total children[a]	Infants[c]
Day 1 1-hour post dose	n Mean (SD)	6 23.650 (12.8179)	8 20.971 (12.0268)	2 63.700 (35.0725)
6-hour post dose	n Mean (SD)	4 6.105 (4.5693)	6 6.965 (3.8591)	1 3.550 (-)
Week 4 2-hour post dose	n Mean (SD)	6 26.200 (9.1475)	8 24.281 (11.1476)	2 31.150 (16.1927)
4-hour post dose	n Mean (SD)	6 18.272 (12.4137)	8 17.173 (10.9815)	2 7.210 (8.3297)

[a] Children aged 1 through 15 years.
[b] The number of children enrolled under the protocol amendments 3 and 4.
[c] Infants of 4 through <12 months corrected gestational age.
Source: Module 5.3.5.2, SHP633-302 CSR, Table 18

2.3　臨床薬力学

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 PK/PD 解析の概要を、表形式で付録表 2.7.2 - 3 に示す。

2.3.1　粘膜の構造学的／組織学的な変化及び腸管吸収に対する作用

2.3.1.1　ALX-0600-92001 試験

ALX-0600-92001 試験は、SBS 患者にテデュグルチドを 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 21 日間の短期間反復投与したときの薬力学を検討した（5.3.4.2 項;Jeppesen et al, 2005）。5 つの投与群を設け、結腸を有さない被験者から成る 3 群、この 3 群のうち 2 群の被験者を用いるリチャレンジ群、結腸の 50%以上が残存する被験者群とした。以下の 3 用量と 2 通りの投与法でテデュグルチドを検討した。

- 第 1 群（結腸なし）：　0.03 mg/kg、1 日 1 回（n = 3）
- 第 2 群（結腸なし）：　0.10 mg/kg、1 日 1 回（n = 5）
- 第 3 群（結腸なし）：　0.15 mg/kg、1 日 1 回（n = 4）
- 第 4 群（結腸なし）：　（リチャレンジ）0.05 又は 0.075 mg/kg、1 日 2 回（n = 5、第 2 群及び第 3 群からそれぞれ 3 例及び 2 例）
- 第 5 群（結腸の 50%以上が残存）：　0.10 mg/kg、1 日 1 回（n = 5）

テデュグルチドを 21 日間投与後、第 2 群では小腸の絨毛高及び陰窩深の統計学的に有意な増加が認められた。絨毛高及び陰窩深の増加は第 1 群と第 3 群でも認められたが、ベースラインからの差は統計学的に有意ではなかった。陰窩深の増加は第 5 群でもみられたが、ベースラインからの差は統計学的に有意ではなかった。なお、第 5 群では絨毛高を測定しなかった（表 2.7.2 - 32）。

表 2.7.2 - 32　　各群での粘膜生検による形態計測の要約（Per-Protocol 解析対象集団）（ALX-0600-92001 試験）

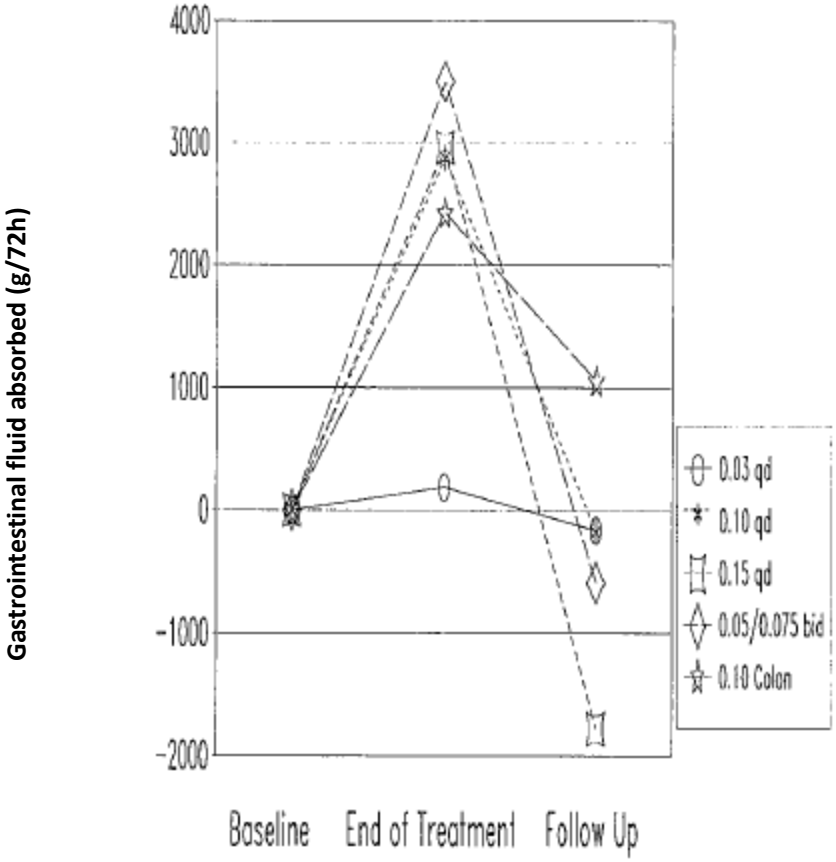
Parameter	Period		Statistic	Group 1 (n =3)	Group 2 (n =5)	Group 3 (n =3)	Group 5 (n =5)
Villus Height (mm)	Baseline	Observed	n	2	4	3	NA
			Mean, SD	5.1, 0.08	6.0, 0.64	4.5, 0.55	
	End of Treatment	Observed	n	2	4	2	NA
			Mean, SD	6.7, 1.06	7.7, 1.27	8.2, 6.03	
		Change from Baseline	Mean, SD	1.6, 1.14	1.7, 0.92	3.5, 5.29	NA
			P-value	0.304	*0.036	0.519	
	Follow Up	Observed	n	2	4	3	NA
			Mean, SD	5.9, 0.22	6.2, 0.86	5.1, 1.13	
		Change from Baseline	Mean, SD	0.7, 0.30	0.3, 0.69	0.5, 0.66	NA
			P-value	0.176	0.522	0.299	
		Change from End of Treatment	Mean, SD	-0.8, 0.84	-1.4, 0.48	-2.7, 4.80	NA
			P-value	0.401	**0.010	0.576	
Crypt Depth (mm)	Baseline	Observed	n	2	4	3	5
			Mean, SD	1.6, 0.41	1.7, 0.05	1.4, 0.34	4.6, 0.55
	End of Treatment	Observed	n	2	4	2	5
			Mean, SD	1.8, 0.04	2.2, 0.16	1.8, 0.11	5.1, 0.57
		Change from Baseline	Mean, SD	0.2, 0.45	0.5, 0.20	0.2, 0.27	0.5, 1.03
			P-value	0.605	*0.020	0.484	0.342
	Follow Up	Observed	n	2	4	3	4
			Mean, SD	1.8, 0.38	1.6, 0.23	1.5, 0.08	4.3, 0.13
		Change from Baseline	Mean, SD	0.2, 0.03	-0.1, 0.18	0.1, 0.31	-0.1, 0.28
			P-value	0.063	0.234	0.676	0.654
		Change from End of Treatment	Mean, SD	0.0, 0.42	-0.6, 0.34	-0.3, 0.01	-1.0, 0.33
			P-value	0.946	*0.042	*0.025	**0.010

N/A: Villi not found in colon.
Patient [redacted] (0.03 qd) samples were from the colon, not the jejunum and were not evaluable.
*: Change from baseline is significant at 0.05
**: Change from baseline is significant at 0.01
Source: Module 5.3.4.2, ALX-0600-92001 CSR, Table 14.2.9A

脂質、窒素、ナトリウム、カリウム、カロリー及び消化管水分の絶対吸収量に対するテデュグルチドの作用を評価するため、72 時間栄養分吸収試験を実施した。

投与終了の時点で、臨床的に重要な及び統計学的に有意な消化管水分吸収の亢進が認められたのは、第 2 群（+2874.0 g/72 時間；p = 0.009）、第 4 群（+3502.2 g/72 時間；p = 0.005）及び第 5 群（+2427.5 g/72 時間；p = 0.019）であった。第 3 群では、臨床的に意義のある腸管水分吸収の亢進は認められたものの、統計学的に有意ではなかった（+2960.9 g/72 時間；p = 0.099）（図 2.7.2 - 20）。

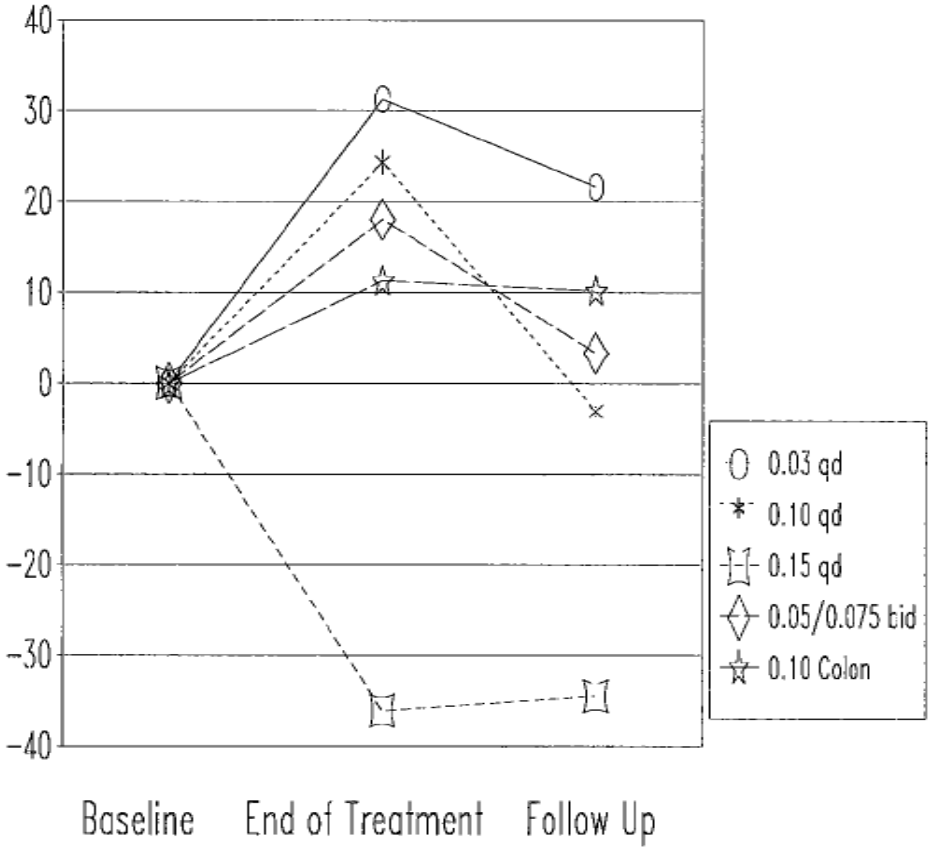
図 2.7.2 - 20　　ベースラインをゼロ時点とした、SBS 患者における投与群別の消化管水分吸収の経時的変化（ALX-0600-92001 試験）



BID = Twice daily; QD = Once daily
Source: Module 5.3.4.2, ALX-0600-92001 CSR, Figure 11.4.1.1.1F

投与終了の時点で、統計学的に有意及び臨床的に重要な脂質吸収の亢進が認められたのは、第 2 群（+24.3 g/日；p = 0.028）及び第 4 群（+17.9 g/日；p = 0.041）であった。第 1 群でも臨床的に重要な脂質吸収亢進は認められたものの（+29.3 g/日）、統計学的に有意ではなかった（図 2.7.2 - 21）。

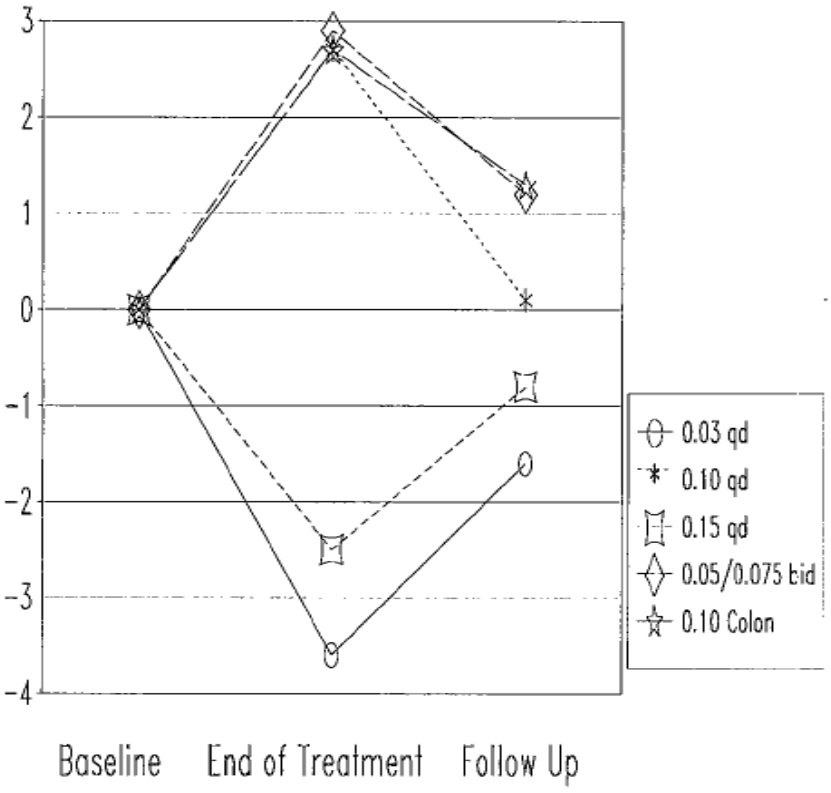
図 2.7.2 - 21　　ベースラインをゼロ時点とした、SBS 患者における投与群別の脂質吸収の経時的変化（ALX-0600-92001 試験）



BID = Twice daily; QD = Once daily
Source: Module 5.3.4.2, ALX-0600-92001 CSR, Figure 11.4.1.1.1A

統計学的に有意な窒素吸収の亢進が認められたのは、第 4 群（+2.9 g/日 ；p = 0.027）であった。第 2 群及び第 5 群では、臨床的に重要な窒素吸収亢進は認められたものの、統計学的に有意ではなかった（図 2.7.2 - 22）。

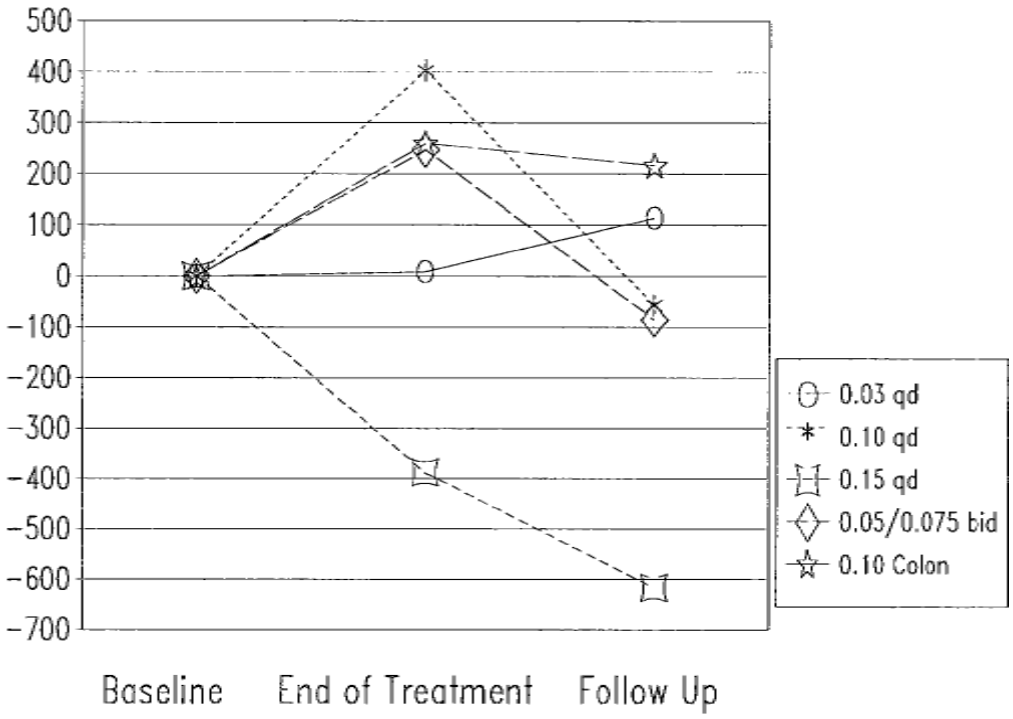
図 2.7.2 - 22　　ベースラインをゼロ時点とした、SBS 患者における投与群別の窒素吸収の経時的変化（ALX-0600-92001 試験）



BID = Twice daily; QD = Once daily
Source: Module 5.3.4.2, ALX-0600-92001 CSR, Figure 11.4.1.1.1B

投与終了時に、第 4 群で統計学的に有意及び臨床的に重要なカロリー吸収亢進が認められ（+247.4 kcal/日 ; p = 0.009）、第 2 群（+402.6 kcal/日）及び第 5 群（+260.5 kcal/日）でも臨床的に重要な亢進が認められた（図 2.7.2 - 23）。

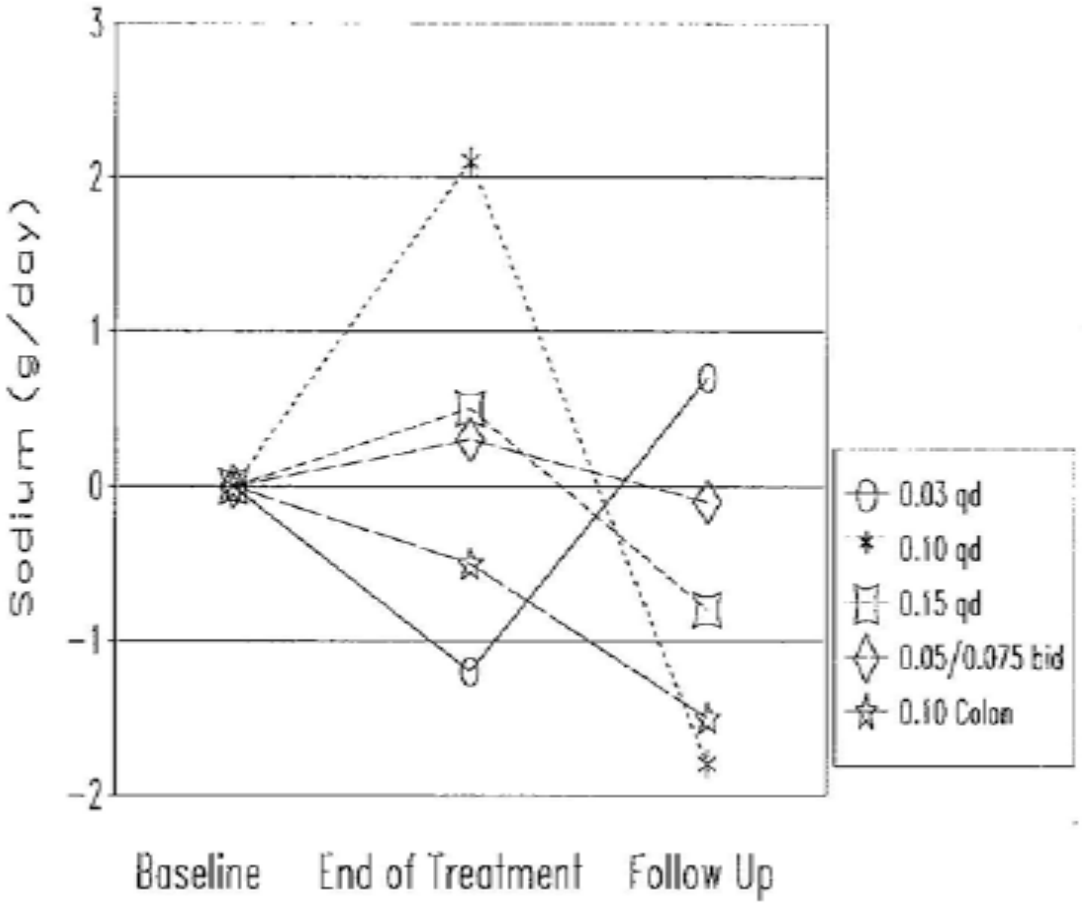
図 2.7.2 - 23　　ベースラインをゼロ時点とした、SBS 患者における投与群別のカロリー吸収の経時的変化（ALX-0600-92001 試験）



BID = Twice daily; QD = Once daily
Source: Module 5.3.4.2, ALX-0600-92001 CSR, Figure 11.4.1.1.1E

投与終了時に、臨床的に重要なナトリウム吸収亢進が第 2 群（+2.1 g/日）及び第 3 群（+0.5 g/日）で認められた一方で、臨床的に重要なナトリウム吸収の減弱が第 1 群（−1.2 g/日）及び第 5 群（−0.5 g/日）で認められた（図 2.7.2 - 24）。

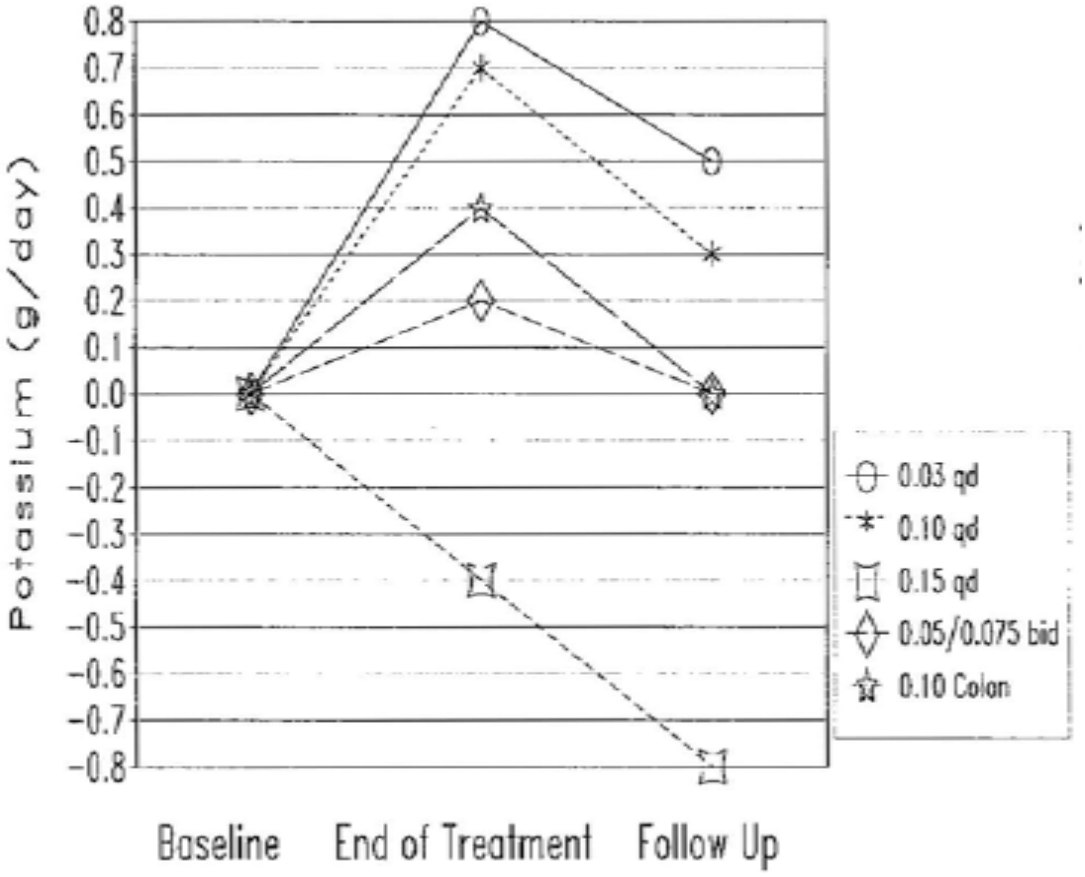
図 2.7.2 - 24　　ベースラインをゼロ時点とした、SBS 患者における投与群別のナトリウム吸収の経時的変化（ALX-0600-92001 試験）



BID = Twice daily; QD = Once daily
Source: Module 5.3.4.2, ALX-0600-92001 CSR, Figure 11.4.1.1.1C

カリウム吸収に関して、統計学的に有意な変動は認められなかった（図 2.7.2 - 25）。

図 2.7.2 - 25　　ベースラインをゼロ時点とした、SBS 患者における投与群別のカリウム吸収の経時的変化（ALX-0600-92001 試験）



BID = Twice daily; QD = Once daily
Source: Module 5.3.4.2, ALX-0600-92001 CSR, Figure 11.4.1.1.1D

このように、主要栄養素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。これに伴い、臨床的に重要な便中カロリー排泄量の減少、ストーマ排泄量の減少及び主要栄養素の排泄量減少が認められ、さらに尿重量及び尿中ナトリウムの統計学的に有意な増加も認められた。測定した全てのパラメータの吸収量は、投与終了後の追跡期間中におおむねベースライン値に戻った。これらの所見は全て、残存結腸の有無に関係なく認められた。

2.3.1.2　　CL0600-004 試験

CL0600-004 試験は、PS を必要とする SBS 患者を対象とする第 3 相、無作為化、二重盲検、並行群間比較、多施設国際共同、24 週間試験であり、テデュグルチドは 2 用量（0.05 及び 0.10 mg/kg/日）で評価した（5.3.5.1 項）。生検に基づく腸粘膜へのテデュグルチドの薬力学的作用について、以下に考察する。PS 量及び血漿中シトルリン濃度に関する結果は 2.7.3 項で考察する。骨代謝マーカー、骨密度、骨塩量及び除脂肪組織の評価結果は本概要 2.3.3.1 で考察する。

内視鏡による小腸及び大腸の粘膜生検を、安定化期間（ベースライン）中及び Visit 7 と Visit 8（投与期間の Week 20 と Week 24［試験終了時］）の間の任意の時点に実施し（5.3.5.1 項

CL0600-004 CSR Appendix 1）、0.05 又は 0.10 mg/kg/日の投与により腸上皮の表面積が拡大するかどうかを検討した。

テデュグルチドを投与した成人 SBS 患者では、腸管粘膜での構造的適応が誘発され、異形成変化は認められなかった。両投与群において小腸の絨毛高の統計学的に有意な増加が認められた。小腸の陰窩深のベースラインからの増加も認められたが、0.10 mg/kg 投与群のみであった。また、0.10 mg/kg 投与群では大腸での陰窩深に統計学的に有意な増加が認められたが、0.05 mg/kg 投与群では有意な作用は認められなかった（表 2.7.2 - 33）。

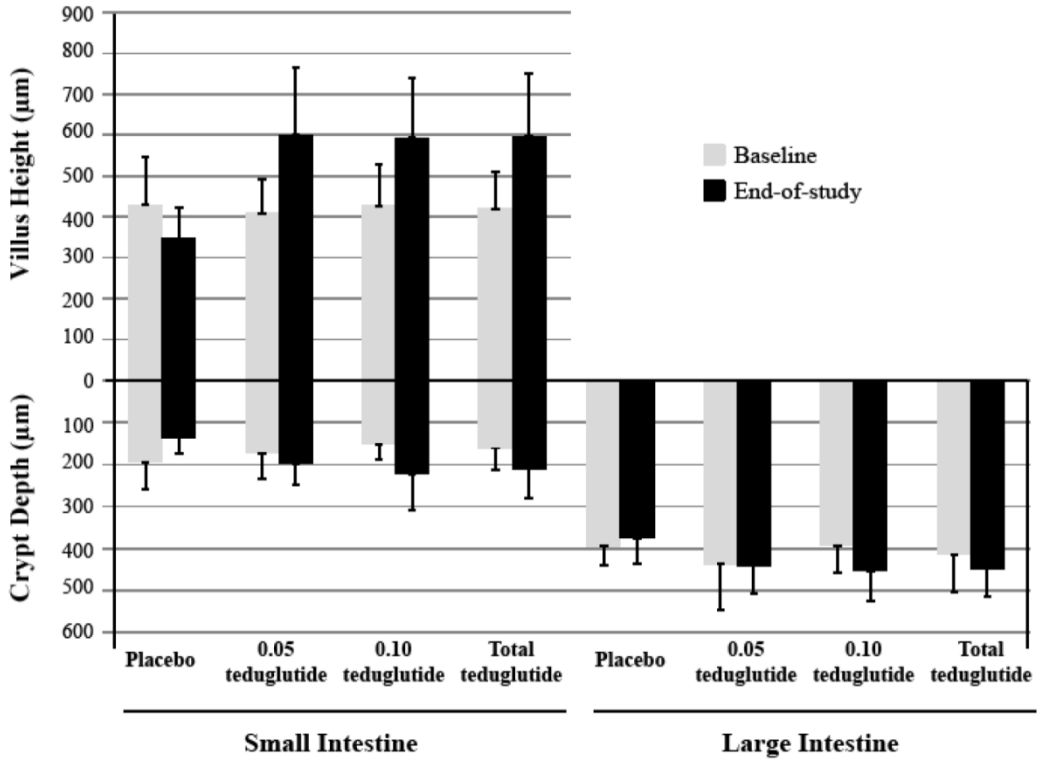
表 2.7.2 - 33　　粘膜における陰窩-絨毛構造のベースラインから試験終了時までの変化（CL0600-004 試験）

Change from Baseline to End of Study	Placebo	Teduglutide 0.05 mg/kg/day	Teduglutide 0.10 mg/kg/day
Small intestinal villus height µm, mean (SD)	N = 4 -139.1 (169.4)	N = 11 157.0 (131.5)	N = 14 180.7 (156.4)
0.10 mg/kg/day vs Placebo		p=0.0024[a]	
0.05 mg/kg/day vs Placebo		p=0.0065	
0.10 mg/kg/day vs 0.05 mg/kg/day		p=0.6494	
Small intestinal midvillus width µm, mean (SD)	N = 4 1.66 (23.2)	N = 11 0.64 (15.0)	N = 14 -3.7 (25.4)
0.10 mg/kg/day vs Placebo		p=0.80	
0.05 mg/kg/day vs Placebo		p=0.70	
0.10 mg/kg/day vs 0.05 mg/kg/day		p=0.39	
Small intestinal surface area µm², mean (SD)	N = 4 -15012 (24744)	N = 11 17322 (17592)	N = 14 21654 (28838)
0.10 mg/kg/day vs Placebo		p=0.01[a]	
0.05 mg/kg/day vs Placebo		p=0.08[a]	
0.10 mg/kg/day vs 0.05 mg/kg/day		p=0.35[a]	
Small intestinal crypt depth µm, mean (SD)	N = 4 -27.5 (11.7)	N = 12 16.7 (65.5)	N = 15 87.8 (79.8)
0.10 mg/kg/day vs Placebo		p=0.0082	
0.05 mg/kg/day vs Placebo		p=0.1967	
0.10 mg/kg/day vs 0.05 mg/kg/day		p=0.0442	
Large intestinal crypt depth µm, mean (SD)	N = 7 -3.2 (64.2)	N = 14 9.9 (105.9)	N = 17 66.4 (84.6)
0.10 mg/kg/day vs Placebo		p=0.0219	
0.05 mg/kg/day vs Placebo		p=0.1347	
0.10 mg/kg/day vs 0.05 mg/kg/day		p=0.3488	

N = Number of subjects within treatment group analyzed for each parameter; SD = Standard deviation.
[a]P-value for pairwise treatment difference from a Generalized Linear Model with dependent variable change from Baseline in biopsy test, independent variable treatment and Baseline test value as the covariate.
Source: Module 5.3.5.1, CL0600-004 CSR, Table 14.2.7.5

粘膜生検の分析から、テデュグルチドを投与した SBS 患者では、目標とした腸の吸収表面積に対する効果が小腸と大腸で認められ、粘膜での陰窩の構造が小腸で最も大きく変化したことが示された（図 2.7.2 - 26）。

図 2.7.2 - 26　　ベースライン及び試験終了時の粘膜における陰窩及び絨毛構造（CL0600-004 試験）



Source: Module 5.3.5.1, CL0600-004 CSR Substudy 1, Figure 7-1

テデュグルチドにより粘膜塊の基底上に再構築された粘膜の組成についてはプラセボと差が認められなかったことから、元々存在していた組織と細胞の大きさや成分に違いのない組織が追加構築されたことを示している。腸組織検体の病理組織学的評価では、正常な組織であることが立証された。

主要評価項目以外の病理学的所見についても記録及び評価した（5.3.5.1 項 CL0600-004 CSR Appendix 6）。生検検体の確認は、3 名の独立した病理医のうち 2 名以上で行った。第一と第二の病理医の間で見解の相違が生じた場合は第三の病理医が判定者となり、その評価を最終的な病理学的所見とした。6 ヵ月間の投与後、プラセボ群及び両テデュグルチド群のいずれにおいても、二名の病理医による生検所見で大腸又は小腸の異形成を示す徴候は認められなかった。また、悪性腫瘍も認められなかった。

2.3.2　PS に対する作用

テデュグルチドの PS に対する影響は 2.7.3 項に示す。

2.3.3　骨代謝指標、骨密度及び除脂肪組織に対する影響

2.3.3.1　CL0600-004 試験

PS を必要とする SBS 患者を対象とした 24 週間の CL0600-004 試験において、テデュグルチド（0.05 及び 0.10 mg/kg/日）投与が骨代謝指標、骨密度及び除脂肪組織に及ぼす影響も評価した（5.3.5.1 項）。

骨代謝指標である骨特異的 ALP 又はピリジノリン架橋 N-テロペプチドに関して、プラセボ群とテデュグルチド群との間、及び 2 つのテデュグルチド投与群の間に統計学的な差はなかった。全身骨塩量に関しては、プラセボ群と 0.10 mg/kg/日群の間の差（平均値）に統計学的に有意な増加が認められ（p = 0.046）、有意ではないもののプラセボ群と 0.05 mg/kg/日群の間にも差が認められた（p = 0.065）。検討した他の脊椎及び全身部位、並びに骨塩密度に関しては、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。体幹の除脂肪組織に関しては、プラセボ群と比較して 0.05 mg/kg/日群及び 0.10 mg/kg/日群では統計学的に有意な増加が認められた（それぞれ p = 0.006 及び p = 0.0001）。総除脂肪組織に関しても、0.05 mg/kg/日群では増加が認められ（p = 0.061）、0.10 mg/kg/日群では統計学的に有意な増加が認められた（p = 0.004）。

2.3.4　血漿中シトルリン濃度に対する作用

以下に示す第 3 相試験における血漿中シトルリン濃度の結果は有効性の結果とともに 2.7.3 項に示す；CL0600-020 試験 CL0600-021 試験、CL0600-004 試験、CL0600-005 試験、TED-C14-004 試験、SHP633-306 試験、SHP633-307 試験、TED-C13-003 試験、TED-C14-006 試験及び SHP633-302 試験。2.7.3 項で示されていない CL0600-015 試験の結果のみ本概要で示す。

2.3.4.1　成人試験

2.3.4.1.1　海外試験

2.3.4.1.1.1　CL0600-015 試験

CL0600-015 試験は、第 1 相、無作為化、非盲検、3-way クロスオーバー試験であり、健康成人を対象にテデュグルチドを 10 mg で腹部に単回皮下投与したときに対する、大腿部及び上腕部に単回皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティを明らかにすることを目的とした（本概要 2.2.1.2 及び 2.7.1.2.1.2 項）。PD パラメータとして血漿中シトルリン濃度も評価した（5.3.1.2 項）。血漿中シトルリン濃度は、定量範囲 150～10000 ng/mL のバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した（2.7.1.1.4.2.5.1 項）。

概して、3 部位のいずれにテデュグルチドを投与した場合でも、ベースラインのシトルリン濃度は上昇した。3 部位への投与を全て完了した被験者の大半（10/16 例）において、Day 7 の 24

時間時点（3 部位への投与後最後の採取時点）での血漿中シトルリン濃度が Day 1 の投与前に比べて上昇した。

要約すると、テデュグルチドを 7 日間にわたり 3 部位に単回投与したとき、血漿中シトルリン濃度には全体的に上昇する傾向が認められた。

2.3.5　胃内容排出に対する影響

C10-003 試験は、第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、並行群間比較試験であり、健康被験者にテデュグルチド 4 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与し、アセトアミノフェンの薬物動態を用いて胃内容排出に対するテデュグルチドの影響を検討した（5.3.4.1 項）。バイオマーカー（グルカゴン、グルコース及びインスリン）に対するテデュグルチドの薬力学の追加的な解析も実施した（本概要 2.3.7.1）。テデュグルチドの PK プロファイルも検討した（本概要 2.2.1.6）。薬力学解析には 36 例を含めた。

血漿中アセトアミノフェン濃度を測定するために、Day 0 及び Day 10 にアセトアミノフェン 1000 mg を投与した（テデュグルチド投与の 3 時間後に実施した）。血液検体を 0 時間（アセトアミノフェン投与前）、アセトアミノフェン投与 15、30 及び 45 分並びに 1、1.25、1.5、2、3、3.5、4、5、6、8、10、12 及び 14 時間後に採取した。アセトアミノフェン用の血液検体は、定量範囲 50～10000 ng/mL のバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて分析した（2.7.1.1.4.2.6.1 項）。

テデュグルチドを 10 日間投与した後（Day 10）のアセトアミノフェンの AUC、T_{max} 及び C_{max} にプラセボ群との間の統計学的有意差はなかった（表 2.7.2 - 34）。これらのデータは、テデュグルチドが健康被験者の胃内容排出に対して、臨床的に重要な影響を及ぼさないことを示している。テデュグルチド 4 mg 皮下投与後の Day 0 及び Day 10 におけるアセトアミノフェンの血漿中濃度推移を線形スケールで図 2.7.2 - 27 に示す。

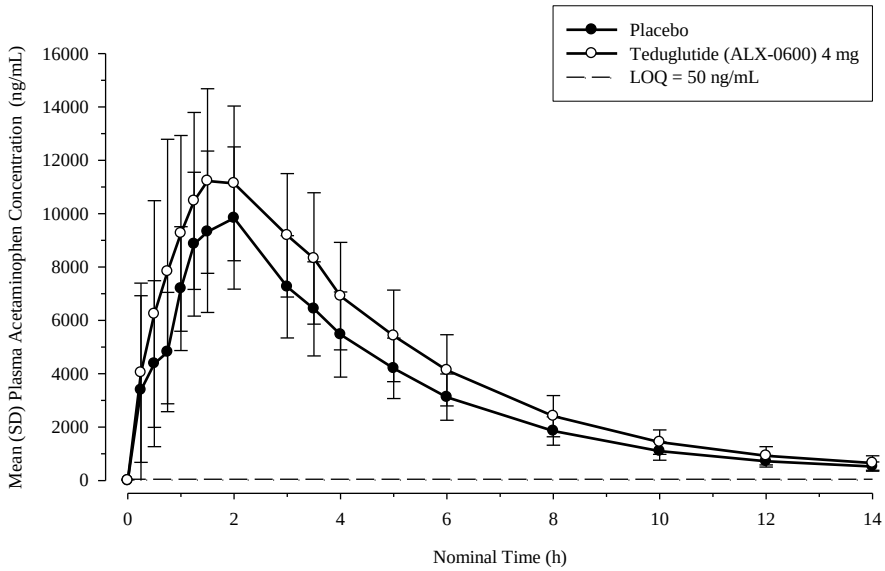
表 2.7.2 - 34　　テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 10 におけるアセトアミノフェンの PK パラメータ（PK/PD 集団）（C10-003 試験）

Pharmacokinetic parameter	Teduglutide 4 mg N = 23		Placebo N = 12
AUC_{0-t} (ng•h/mL)			
Mean (SD)	60984 (15710)		47652 (9377)
LS Mean	56482		53116
Ratio (teduglutide/placebo) (%)		106.34	
95% CI for ratio		93.88, 120.45	
P-value		0.3222	
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)			
Mean (SD)	65279 (17039)*		50036 (9706)
LS Mean	60191*		55886
Ratio (teduglutide/placebo) (%)		107.70	
95% CI for ratio		94.27, 123.05	
P-value		0.2641	
C_{max} (ng/mL)			
Mean (SD)	12677(3821)		10679 (2246)
LS Mean	12264		11203
Ratio (teduglutide/placebo) (%)		109.47	
95% CI for ratio		92.41, 129.69	
P-value		0.2845	
T_{max} (h)			
Mean (SD)	1.720		1.521
P-value		0.6476	

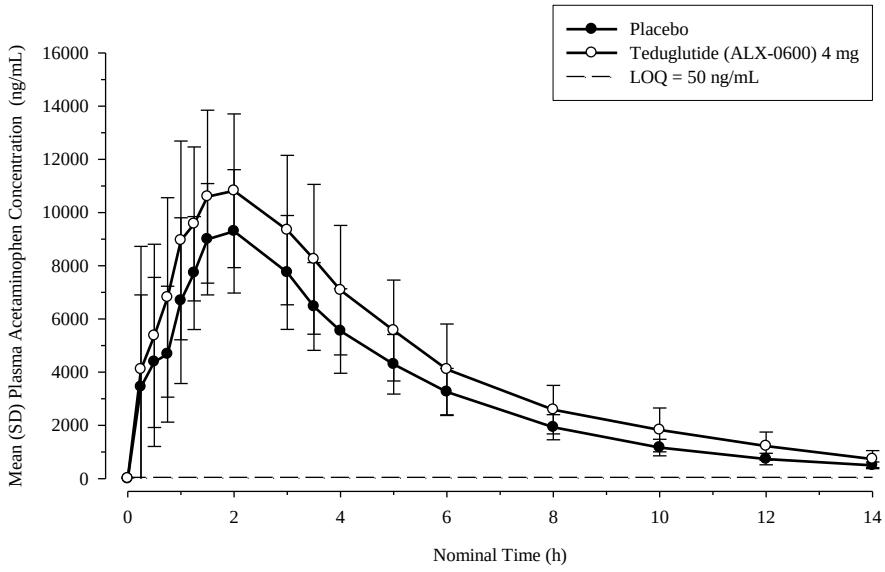
*N =22
CI = confidence interval; LS = least square; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.4.1, C10-003 CSR, Table 14.2.1.1.13.

図 2.7.2 - 27　　テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 0 及び Day 10 における血漿中アセトアミノフェン濃度推移（平均値±SD）（C10-003 試験）

Day 0



Day 10



SD = Standard deviation.
Note: Study medication administered at Hour -3; acetaminophen and boost meal given at Hour 0; standard meal provided at Hour 4.
Source: Module 5.3.4.1, C10-003 CSR, Figure 11-1 and Figure 11-2

2.3.6　　胆汁動態に対する影響

TED-C10-004 試験は、無作為化、二重盲検、反復投与、並行群間比較、単施設試験であり、テデュグルチドの投与が健康被験者 60 例の食後の胆嚢運動及び胆道内腔径に及ぼす影響を検討することを目的とした（5.3.4.1 項）。テデュグルチドの PK プロファイルも検討した（本概要 2.2.1.7）。

最長 28 日間のスクリーニング期の後、健康被験者 60 例をテデュグルチド 4 mg 群又はプラセボ群に無作為割付けし、腹部に 5 日間反復皮下投与した。ベースライン（Day 0）と 5 日目（Day 5）の食前及び食後の胆管超音波検査を実施し、胆嚢排出率及び CHD 並びに CBD の内腔径を含む胆嚢運動性を測定した。主要評価項目と副次的評価項目の解析には、各パラメータと性別のベースライン効果を含めた共分散分析（ANCOVA）を実施した。性別による部分集団解析は、性別と投与群の交互作用が ANCOVA による解析で統計学的に有意であると判明した場合にのみ実施することとしていたが、主要評価項目及び全ての副次的評価項目に関して統計学的に有意ではなかった。

主要評価項目である Day 5 での胆嚢最大排出率はプラセボ群では 76.92%であったが、テデュグルチド群では 26.14%と低く、統計学的有意差が認められた（$p<0.0001$）（表 2.7.2 - 35 及び図 2.7.2 - 28）。

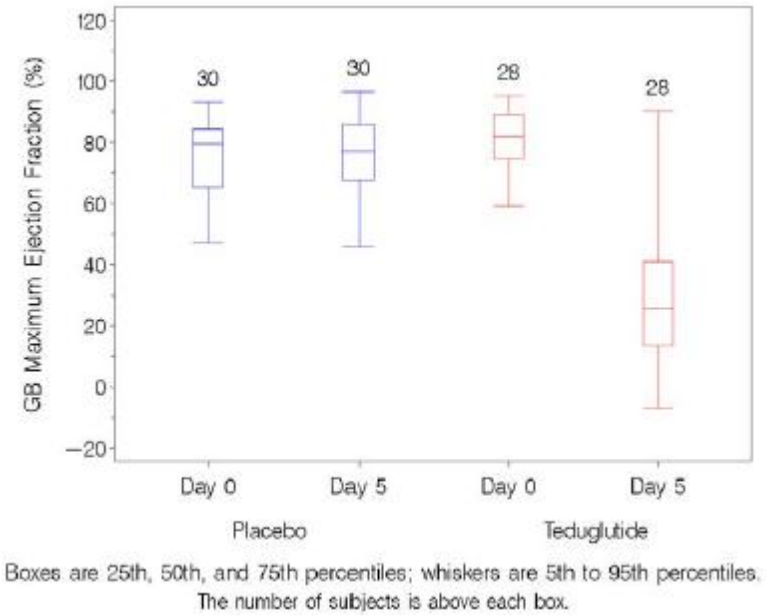
表 2.7.2 - 35　　Day 5 における胆嚢最大排出率（%）の ANCOVA（TED-C10-004 試験）

Model 1 - Main Effects of Treatment, Day 0 Maximum Ejection Fraction, and Gender					
Effect		**F Value**			**p-value**
Treatment		90.90			<0.001[a]
Day 0 maximum ejection fraction		6.70			0.0124
Gender		0.81			0.3716
Treatment	**Least Square Mean**	**Standard Error**	**95% Confidence Limits**		**p-value**
Placebo	76.92%	3.81	69.29	84.56	<0.0001[a]
Teduglutide	24.14%	3.95	16.23	32.05	

Model 2 - Main Effects of Treatment, Day 0 Maximum Ejection Fraction, and Gender; Interaction of Treatment and Gender					
Effect		**F Value**			**p-value**
Treatment		91.98			<0.0001[a]
Day 0 maximum ejection fraction		6.65			0.0127
Gender		0.91			0.3456
Interaction between treatment and gender		1.77			0.1894
Treatment	**Least Square Mean**	**Standard Error**	**95% Confidence Limits**		**p-value**
Placebo	77.14%	3.79	69.55	84.74	<0.0001[a]
Teduglutide	24.42%	3.92	16.55	32.29	

F = value of the F-test statistic; p-value = the estimated probability of rejecting the null hypothesis when the hypothesis is true
a Statistically significant difference between placebo and teduglutide treatment at α = 0.05.
Source: Module 5.3.4.1, TED-C10-004 CSR, Table 14.2.2.2

図 2.7.2 - 28　　投与群及び投与日ごとの胆嚢最大排出率の箱ひげ図（TED-C10-004 試験）



Source: Module 5.3.4.1, TED-C10-004 CSR, Figure 14.2.2.1

胆汁動態に関して、幾つかの副次的評価項目を解析した。Day 5 での 30 分時点における胆嚢排出速度はプラセボ群では+1.04%/min であったが、テデュグルチド群では−0.07%/min と低く、統計学的有意差が認められた（p=0.0037）。Day 5 の 90 分時点における胆嚢再充満量はプラセボ群では+52.04%であったが、テデュグルチド群では−7.16%と低く、統計学的有意差が認められた（p<0.0001）。Day 5 の 120 分時点における胆嚢再充満量はプラセボ群では+52.71%であったが、テデュグルチド群では−11.31%と低く、統計学的有意差が認められた（p<0.0001）。胆嚢最大排出量は、プラセボ群及びテデュグルチド群でそれぞれ 11.53 cc×1000 及び 7.96 cc×1000 であり、統計学的有意差が認められた（p=0.0452）。一方で、最大排出速度はプラセボ群では 1.61%/min であったが、テデュグルチド群では 2.04%/min であり、統計学的有意差は認められなかった（p=0.1877）。

オディ括約の内腔径に関して、幾つかの副次的評価項目を解析した。近位、中位及び遠位の内腔径の変化に関していずれもプラセボ群とテデュグルチド群で統計学的有意差は認められなかった（それぞれ、p=0.1727、0.1413 及び 0.7115）。

結論として、テデュグルチド 4 mg の 5 日間反復投与が胆汁動態に影響を及ぼすことが示された。テデュグルチド 4 mg の 5 日間反復投与はプラセボ投与と比較して胆嚢運動性を低下させたが、胆管内腔径変化の測定によりオディ括約筋機能に対する閉塞作用はみられなかった。

2.3.7　　インスリン、グルカゴン、コレシストキニン及びグルコースに対する影響

2.3.7.1　　C10-003 試験

胃内容排出に関する C10-003 試験では、インスリン、グルカゴン及びグルコースに対してテデュグルチドが及ぼす影響も評価した（5.3.4.1 項）。薬力学解析対象集団には 36 例を含めた。このうち 1 例が Day 7 に試験参加を中止したため、計 35 例（テデュグルチド群 23 例、プラセボ群 12 例）からのデータにより Day 10 のインスリン、グルカゴン及びグルコースを解析した。

スクリーニング時に空腹時の血液検体を採取した。食事摂取前後の血液検体は Day 0 の摂取 3、2.75、2.5、2、1 及び 0 時間前、摂取 15 及び 30 分並びに 1、2、3、3.5、4、5、6、7、8、10 及び 14 時間後に採取した。また、Day 10 の食事摂取前後の血液検体を、0 時間（投与前）、テデュグルチド投与 15 及び 30 分、1、2、3、3.5、4、5、6、8、10 及び 14 時間後に採取し、食事は投与 3 時間後の採血直後に摂取させた。ヒト血漿中グルカゴンの定量にはバリデートされた競合的ラジオイムノアッセイを用いた（2.7.1.1.4.2.6.2 項）。グルカゴンの LLOQ は 8.6 pmol/L であった。

テデュグルチドは、血清中インスリン濃度に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。食前及び食後のインスリンの AUC_{last}、食後 0～10 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}10}$）、食後 0～3 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}3}$）、C_{max} 及び食後 0～3 時間の最高血漿中濃度（$C_{max\ 0\text{-}3}$）に関して、テデュグルチド群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった（$p > 0.05$）（表 2.7.2 - 36）。

表 2.7.2 - 36　　テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 10 におけるインスリンの PK パラメータ（PK/PD 集団）（C10-003 試験）

Pharmacokinetic Parameter	Mean (SD)		LS Mean		Ratio (teduglutide/placebo) (%)	P-value
	Teduglutide 4 mg N = 23	Placebo N = 12	Teduglutide 4 mg N = 23	Placebo N = 12		
Postprandial, with Predose as Covariate						
AUC_{last} (ng•h/mL)	191.9 (100.7)	264.0 (147.1)	167.8	214.1	78.37	0.0764
AUC_{0-10} (ng•h/mL)	187.3 (98.54)	257.5 (143.3)	164.6	206.1	79.87	0.0955
C_{max} (ng/mL)	54.01 (40.84)	83.03 (51.37)	46.38	60.80	76.29	0.1726
AUC_{0-3} (ng•h/mL)	85.41 (44.56)	101.6 (54.39)	72.60	87.06	83.39	0.2352
$C_{max\ 0-3}$ (ng/mL)	53.99 (40.86)	82.48 (52.01)	46.25	59.31	77.99	0.2194
Postprandial, with Preprandial as Covariate						
AUC_{last} (ng•h/mL)	191.9 (100.7)	264.0 (147.1)	167.7	215.4	77.85	0.0667
AUC_{0-10} (ng•h/mL)	187.3 (98.54)	257.5 (143.3)	164.4	207.4	79.25	0.0828
C_{max} (ng/mL)	54.01 (40.84)	83.03 (51.37)	46.23	61.47	75.21	0.1360
AUC_{0-3} (ng•h/mL)	85.41 (44.56)	101.6 (54.39)	72.74	87.13	83.49	0.2363
$C_{max\ 0-3}$ (ng/mL)	53.99 (40.86)	82.48 (52.01)	46.10	59.88	76.99	0.1801
Preprandial, with Predose as Covariate						
AUC_{last} (ng•h/mL)	15.55 (8.419)	17.12 (6.986)	14.11	14.97	94.24	0.6335

CI = confidence interval; LS = least square; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.4.1, C10-003 CSR, Table 11-3

テデュグルチドを投与すると、食前及び食後グルカゴン濃度が上昇し、一部のパラメータは統計学的に有意であったが（$p < 0.05$）、これらの変化は比較的小さく、臨床的に重要ではないと考えられた（表 2.7.2 - 37）。

表 2.7.2 - 37　　テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 10 におけるグルカゴンの PK パラメータ（PK/PD 集団）（C10-003 試験）

Pharmacokinetic Parameter	Mean (SD)		LS Mean		Ratio (teduglutide/placebo) (%)	P-value
	Teduglutide 4 mg N = 23	Placebo N = 12	Teduglutide 4 mg N = 23	Placebo N = 12		
Postprandial, with Predose as Covariate						
AUC_{last} (ng•h/mL)	479.3 (75.20)	499.9 (64.01)	472.0	495.9	95.17	0.2406
AUC_{0-10} (ng•h/mL)	432.2 (70.60)	447.6 (57.90)	425.5	443.9	95.86	0.3356
C_{max} (ng/mL)	53.13 (8.047)	58.94 (8.534)	51.81	58.85	88.03	0.0202
AUC_{0-3} (ng•h/mL)	120.5 (21.64)	113.1 (20.82)	119.9	109.5	109.54	0.0479
$C_{max\ 0-3}$ (ng/mL)	47.38 (7.873)	43.27 (6.547)	46.82	42.96	108.99	0.1154
Postprandial, with Preprandial as Covariate						
AUC_{last} (ng•h/mL)	479.3 (75.20)	499.9 (64.01)	469.0	499.8	93.83	0.1018
AUC_{0-10} (ng•h/mL)	432.2 (70.60)	447.6 (57.90)	422.5	447.9	94.33	0.1435
C_{max} (ng/mL)	53.13 (8.047)	58.94 (8.534)	51.67	59.11	87.41	0.0044
AUC_{0-3} (ng•h/mL)	120.5 (21.64)	113.1 (20.82)	118.5	111.6	106.15	0.1520
$C_{max\ 0-3}$ (ng/mL)	47.38 (7.873)	43.27 (6.547)	46.37	43.52	106.55	0.1802
Preprandial, with Predose as Covariate						
AUC_{last} (ng•h/mL)	143.6 (22.73)	125.7 (23.25)	143.6	122.8	116.91	0.0074

CI = confidence interval; LS = least square; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.4.1, C10-003 CSR, Table 11-4

テデュグルチド投与後、グルコースの AUC_{0-3} はプラセボ群と比較して約 9%～10%増加し、統計学的に有意であった。食事の直前に測定したグルコース値を共変量とした場合、わずかではあるが（約 6%）統計学的に有意な AUC_{0-10} の増加が認められた（$p = 0.0430$）。これらの影響は限定的であり、臨床的に重要ではないと考えられた（表 2.7.2 - 38）。

表 2.7.2 - 38　テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 10 におけるグルコースの PK パラメータ（PK/PD 集団）（C10-003 試験）

Pharmacokinetic Parameter	Mean (SD)		LS Mean		Ratio (teduglutide/placebo) (%)	P-value
	Teduglutide 4 mg N = 23	Placebo N = 12	Teduglutide 4 mg N = 23	Placebo N = 12		
Postprandial, with Predose as Covariate						
AUC_{last} (ng•h/mL)	1083 (108.8)	1041 (64.22)	1082	1026	105.41	0.0919
AUC_{0-10} (ng•h/mL)	1002 (104.7)	957.9 (61.29)	1002	944.6	106.04	0.0602
C_{max} (ng/mL)	140.7 (27.74)	131.6 (14.59)	140.9	128.6	109.60	0.0896
AUC_{0-3} (ng•h/mL)	340.8 (49.39)	312.0 (31.34)	341.5	310.8	109.90	0.0167
$C_{max\ 0-3}$ (ng/mL)	140.7 (27.74)	131.3 (14.75)	140.8	128.2	109.82	0.0859
Postprandial, with Preprandial as Covariate						
AUC_{last} (ng•h/mL)	1083 (108.8)	1041 (64.22)	1082	1027	105.43	0.0702
AUC_{0-10} (ng•h/mL)	1002 (104.7)	957.9 (61.29)	1002	944.8	106.07	0.0430
C_{max} (ng/mL)	140.7 (27.74)	131.6 (14.59)	140.2	130.0	107.88	0.1497
AUC_{0-3} (ng•h/mL)	340.8 (49.39)	312.0 (31.34)	340.4	312.5	108.94	0.0236
$C_{max\ 0-3}$ (ng/mL)	140.7 (27.74)	131.3 (14.75)	140.1	129.6	108.17	0.1391
Preprandial, with Predose as Covariate						
AUC_{last} (ng•h/mL)	242.6 (13.36)	252.1 (13.21)	245.5	245.9	99.85	0.9296

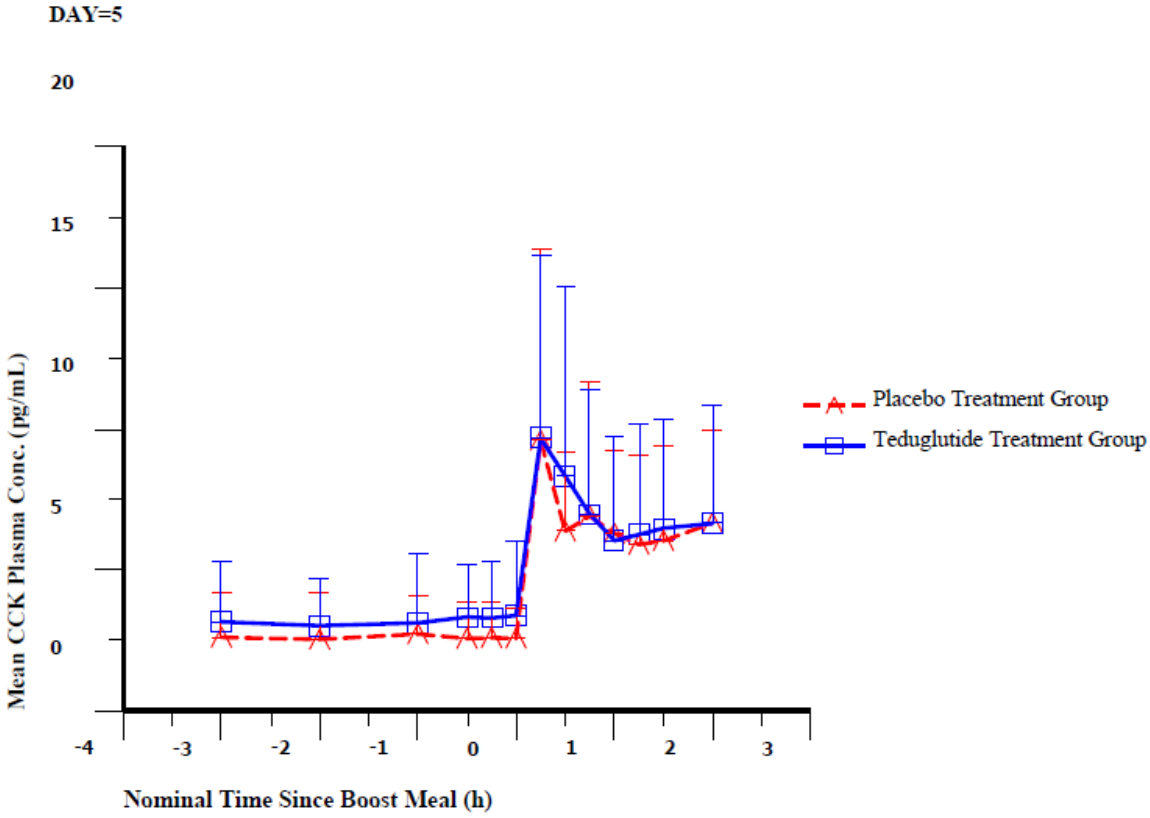
CI = confidence interval; LS = least square; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.4.1, C10-003 CSR, Table 11-5

2.3.7.2　　TED-C10-004 試験

胆汁動態を検討した TED-C10-004 試験では、副次的目的として食後の血漿中コレシストキニン（CCK）及びグルカゴン濃度を測定した（5.3.4.1 項）。

Day 5 におけるテデュグルチド又はプラセボ投与群の血漿中 CCK 濃度推移を図 2.7.2 - 29 に示す。血漿中 CCK 濃度の平均値は、最初の 3 時間はほぼ一定を維持し続け、食事摂取直後に顕著な濃度上昇が認められたが、速やかに低下し食前の値に戻った。このような濃度推移は、Day 0 及び Day 5 ともに両投与群で認められた。

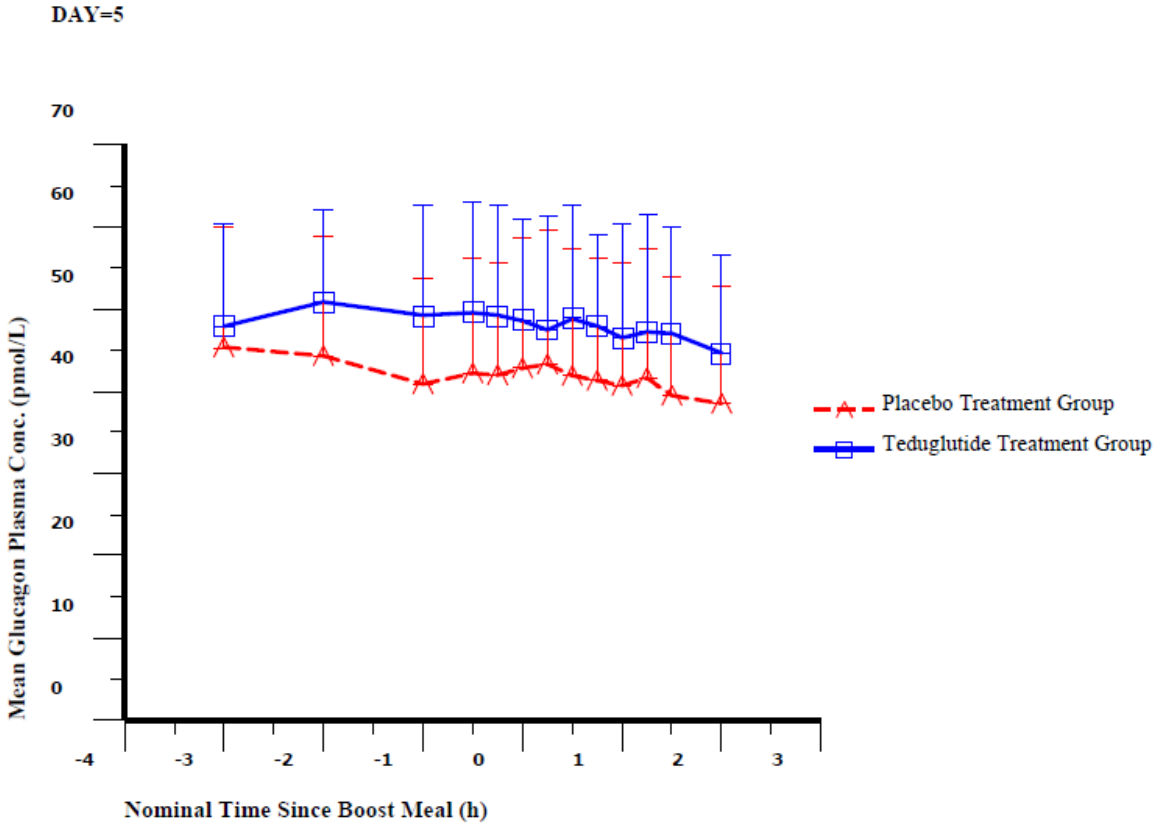
図 2.7.2 - 29　　テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 5 における CCK 濃度推移（平均値±SD）（TED-C10-004 試験）



Conc. = concentration; h = hours; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.4.1, TED-C10-004 CSR, Figure 11-2

Day 5 におけるテデュグルチド又はプラセボ投与時の血漿中グルカゴン濃度推移を図 2.7.2 - 30 に示す。Day 0 では、テデュグルチド投与群とプラセボ投与群とで血漿中グルカゴン濃度に明らかな差は認められなかった。しかしながら、Day 5 ではプラセボ群に比べ、テデュグルチド投与群では血漿中グルカゴン濃度の平均値は食前及び食後ともに高かった。

図 2.7.2 - 30　　テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 5 におけるグルカゴン濃度推移（平均値±SD）（TED-C10-004 試験）



Conc. = concentration; h = hours; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.4.1, TED-C10-004 CSR, Figure 11-3

CCK 及びグルカゴンの薬物動態解析の結果は、それぞれ表 2.7.2 - 39 及び表 2.7.2 - 40 に示した。CCK の PK パラメータに関するプラセボ群とテデュグルチド群の差はおおむね 10%未満であり、重要な差ではなかった。しかし、グルカゴンの PK パラメータに関しては、Day 5 の食前の AUC、食後の AUC 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は、テデュグルチド群の方がプラセボ群に比べて一貫して 15%高値であった。

表 2.7.2 - 39　テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 0 及び Day 5 における CCK の PK パラメータ（TED-C10-004 試験）

PK parameter Mean (± SD)	Placebo (N=30)		Teduglutide 4 mg/day (N=28)	
	Day 0	Day 5	Day 0	Day 5
Post-meal C_{max} (pg/mL)	9.93 (5.21)	11.0 (6.94)	10.9 (5.25)	11.2 (6.95)
$AUC_{15min-t}$ (pg•h/mL)	11.4 (5.48)	11.5 (5.44)	12.0 (6.03)	12.2 (6.83)
Pre-meal AUC (pg•h/mL)	NC	7.60 (3.86)	NC	9.16 (5.06)
Post-meal AUC (pg•h/mL)	NC	13.5 (6.34)	NC	14.4 (8.01)
AUC_{0-t} (pg•×h/mL)	NC	21.3 (9.71)	NC	23.7 (11.63)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from the time of drug administration (time 0) to the last measurable concentration; $AUC_{15min-t}$ = area under the plasma concentration-time curve between 15 minutes post-meal to the time of last measurable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; N = number of subjects; post-meal AUC = area under the plasma concentration-time curve from the time of meal administration to the time of last measurable concentration; pre-meal AUC = area under the plasma concentration-time curve from 3 hours prior until the time of meal administration; NC = not calculated SD = standard deviation
Source: Module 5.3.4.1, TED-C10-004 CSR, Table 11-4

表 2.7.2 - 40　テデュグルチドを 4 mg で皮下投与後の Day 0 及び Day 5 におけるグルカゴンの PK パラメータ（TED-C10-004 試験）

PK parameter Mean (± SD)	Placebo (N=30)		Teduglutide 4 mg/day (N=28)	
	Day 0	Day 5	Day 0	Day 5
Post-meal C_{max} (pmol/L)	53.5 (18.02)	48.4 (15.91)	49.4 (10.04)	54.6 (13.88)
$AUC_{15min-t}$ (pmol•h/mL)	72.9 (25.34)	71.3 (25.40)	75.2 (15.33)	82.3 (21.26)
Pre-meal AUC (pmol•h/mL)	NC	215 (69.10)	NC	247 (59.43)
Post-meal AUC (pmol•h/mL)	NC	126 (38.32)	NC	145 (33.98)
AUC_{0-t} (pmol•h/mL)	NC	85.7 (30.34)	NC	98.3 (25.34)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from the time of drug administration (time 0) to the last measurable concentration; $AUC_{15min-t}$ = area under the plasma concentration-time curve between 15 minutes post-meal to the time of last measurable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; N = number of subjects; NC = not calculated; post-meal AUC = area under the plasma concentration-time curve from the time of meal administration to the time of last measurable concentration; pre-meal AUC = area under the plasma concentrationtime curve from 3 hours prior until the time of meal administration; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.4.1, TED-C10-004 CSR, Table 11-5

性別、人種、時間、投与と時間の交互作用及び Boost Plus®の摂取を考慮して、ANCOVA によって Day 5 の血漿中 CCK 及びグルカゴン濃度を解析した。その結果、血漿中 CCK 濃度及びグルカゴン濃度に関して、テデュグルチド群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった（p 値はそれぞれ 0.5866 及び 0.0587）。

2.3.8　心室の再分極に対する影響

C09-001 試験は、第 1 相、無作為化、4 期、プラセボ及び陽性対照、単回投与、チェンジオーバー試験であり、健康被験者を対象として心室再分極及び心伝導（QT 間隔、補正した QT 間隔

［QTc］）に対するテデュグルチドの影響を評価した（5.3.4.1 項）。テデュグルチドの PK プロファイルも検討した（本概要 2.2.1.4）。

試験の各投与期に、被験者は以下のいずれかの投与を受けた。

- テデュグルチド 5 mg 皮下投与
- テデュグルチド 20 mg 皮下投与
- テデュグルチドに対応するプラセボ皮下投与
- モキシフロキサシン 400 mg 経口投与（陽性対照）

テデュグルチドは凍結乾燥粉末剤として提供されたものを溶解し、10 mg/mL の注射溶液を調製して投与した。

Philips TRIM III を使用して、標準的な 12 誘導心電図（ECG）を 10 秒間記録した。ECG の記録は、投与前（60 分以内）、投与 1、2、3、4、5、6、8、12、16 及び 24 時間後に 3 回連続して行った。

プラセボで補正した投与前のベースライン Fridericia の補正式を用いて補正した QT 間隔（QTcF）からの変化量の算術平均値を表 2.7.2 - 41 に示す。モキシフロキサシン 400 mg の投与後、投与 1 時間後で+11.2 ミリ秒、投与 4 時間後が最も長く+13.8 ミリ秒であった。テデュグルチド 5 及び 20 mg の投与後、それぞれ−1.3～+1.3 ミリ秒、及び−1.1～+2.8 ミリ秒であった。片側 95% CI の上限の最大値は、5 mg 投与群で+3.0 ミリ秒、20 mg 投与群で+4.5 ミリ秒であり、いずれも+10 ミリ秒を下回った。陽性対照であるモキシフロキサシンの結果は試験の感度が十分であったことを示しており、片側 95% CI の下限はいずれの時点でも+5 ミリ秒を上回った。

表 2.7.2 - 41　　混合モデル法に基づいた、プラセボで補正した QTcF（ミリ秒）のベースラインからの変化量の点推定値（C09-001 試験）

Time [h] after Administration	Low Dose Teduglutide (5 mg)		High Dose Teduglutide (20 mg)		Moxifloxacin (400 mg)	
	Estimate	95% UCL	Estimate	95% UCL	Estimate	95% LCL
1	0.7	2.4	2.0	3.7	11.2	9.5
2	-1.2	0.5	-0.6	1.1	13.0	11.3
3	-0.8	0.9	-0.2	1.5	13.0	11.3
4	0.4	2.1	0.7	2.4	13.8	12.1
5	0.3	2.0	2.8	4.5	12.9	11.2
6	0.4	2.1	0.6	2.2	13.1	11.4
8	-1.0	0.7	-0.5	1.2	11.4	9.7
12	-1.3	0.4	-1.1	0.6	9.5	7.8
16	0.5	2.2	0.8	2.5	9.8	8.1
24	1.3	3.0	1.5	3.2	7.3	5.6

LCL = Lower confidence limit, UCL = Upper confidence limit (one-sided).
Source: Module 5.3.4.1, C09-001 CSR, Table 14.2.2.4.1

健康被験者の ECG から求めた QTcF より、テデュグルチド 5 及び 20 mg（被験者を 70 mg/kg と仮定するとそれぞれ約 0.07 及び 0.286 mg/kg）の単回皮下投与による心室の再分極への影響はなかったと結論付けられた。QTcF 間隔に対するテデュグルチドの影響はプラセボと同等であったが、陽性対照のモキシフロキサシンでは予想された通り QTcF 延長がみられた。また、その他の心血管系パラメータに関して投与による影響は認められなかった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では一連の臨床試験成績、母集団薬物動態解析（SHIR-CSC-129-Japanese、5.3.3.5 項）並びに PK/PD 解析及び曝露反応解析（SHIR-CSC-129-Japanese、5.3.4.2 項）のモデリング＆シミュレーションに基づき、PK/PD 特性全般、日本人集団と非日本人集団の比較、日本人 SBS 患者での用法・用量について考察する。

3.1　母集団薬物動態のモデリング＆シミュレーション

日本人の PS を必要とする SBS 患者での用法・用量を裏付けるため、国内外の成人及び小児データ（臨床試験 17 試験）を用いて、母集団薬物動態解析（SHIR-CSC-129-Japanese、5.3.3.5 項）並びに PK/PD 解析及び曝露反応解析（SHIR-CSC-129-Japanese、5.3.4.2 項）のモデリング＆シミュレーションが実施された。計 478 例の被験者が母集団薬物動態解析に含められた（SHIR-CSC-129-Japanese、母集団薬物動態解析、5.3.3.5 項 Table 1）。

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。薬物動態解析対象集団全体での年齢の中央値は 34.5 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。薬物動態解析対象集団全体での体重の中央値は 65.5 kg であった。日本人及び非日本人 SBS 患者の CLcr の中央値（範囲）はそれぞれ 89.0 mL/min（54.0～192 mL/min）及び 72.6 mL/min（26.0～251 mL/min）であった。薬物動態解析対象集団全体での CLcr の中央値は 99.4 mL/min であった。日本人及び非日本人 SBS 患者の ALT の中央値（範囲）はそれぞれ 27.0 U/L（12.0～147 U/L）及び 37.0 U/L（6.00～243 U/L）であった。薬物動態解析対象集団全体での ALT の中央値は 25.0 U/L であった。

線形消失を含み、アロメトリックスケーリングによる体重の Ka、CL/F 及び Vc/F に対する影響を考慮した 1-コンパートメントモデルを用いた。体重の影響を示すアロメトリック指数を推定した。母集団薬物動態モデルでは、付加誤差モデル、比例誤差モデル及び混合誤差モデルといった様々な誤差モデルを検討した。ばらつきの要因を評価するために、年齢、性別、人種、ALT、CLcr、皮下投与部位、SBS、投与量及び製剤といった様々な共変量を評価した。規制上のガイダンス及び文献での知見に基づき標準的な検討を実施した結果、母集団薬物動態の最終モデルでは、体重の CL/F、Vc/F 及び Ka に対する影響、年齢の Vc/F に対する影響、SBS の CL/F に対する影響、投与部位の Ka に対する影響、腎クリアランスの CL/F に対する影響が含まれた。最終モデル（run7a）から算出された母集団薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 42 に示す。

表 2.7.2 - 42　　最終モデルから算出された母集団薬物動態パラメータの推定値

PK Parameters	Typical Values	RSE (%)	BSV (%)	Shrinkage (%)
CL/F (L/h)	**16.0** × (Body Weight/70)$^{0.488}$ × (CRCLT/99.35)$^{0.341}$ × 0.668 if non-SBS patients × 0.932 if Female	**18.1**	**22.1**	**16.0**
Vc/F (L)	**33.9** × (Body Weight/70)$^{1.35}$ × (Age/34.0)$^{-0.312}$	**6.2**	**30.5**	**9.8**
Ka (h^{-1})	**0.330** × (Body Weight/70)$^{-0.798}$ × 0.766 for SC administration other than abdomen	**5.6**	**22.9**	**13.2**
ALAG (h)	**0.299** × 1.458 for SC administration other than abdomen × 0.476 for Formulation strength ≥10 mg/vial × 1.783 for Supra-therapeutic dose level	**40.5**	**NA**	**NA**
F1	**1, Fixed** × 0.936 for SC administration other than abdomen	**NA**	**NA**	**NA**
Error Model				
Additive Error (ng/mL)	6.51	NA	NA	NA
Proportional Error (%)	24.3	NA	NA	NA

ALAG = Lag time; BSV = between-subjects variability; CL/F = apparent clearance; CRCLT = creatinine clearance capped to 150 mL/min; F1 = relative bioavailability; Ka = first-order rate constant of absorption; PK= Pharmacokinetic; Vc/F = apparent central volume of distribution; NA= Not applicable; RSE = relative standard error.
Note: the reference subject is a 3[redacted] year, 7[redacted]-kg male patient with SBS, with a typical CRCL of 99.35 mL/min who received a therapeutic dose of teduglutide in abdomen (formulation strength <10 mg/vial). Additional PK parameters and bootstrap estimates are presented in SHIR-CSC-129-Japanese, Population PK Analysis, Appendix 2 (Section 12.36 and Section 12.37).
Source: Module 5.3.3.5, SHIR-CSC-129-Japanese, Population PK Analysis, Table 5

SBS 患者での CL/F 及び Vc/F の推定値はそれぞれ 16.0 L/hr 及び 33.9 L であった。SBS 患者での半減期の代表値は 1.47 時間であった。皮下投与後の Ka は 0.330 hr^{-1} であった。皮下投与後の吸収のラグタイムは 0.299 時間（17.9 分）であり、速やかに吸収されることが示唆された。

3.2　PS を必要とする成人 SBS 患者での薬物動態

母集団薬物動態のモデリング＆シミュレーション（SHIR-CSC-129-Japanese、母集団薬物動態解析、5.3.3.5 項）及び国内外での臨床試験成績に基づき、テデュグルチドの薬物動態学的特性は用量及び投与期間に依存せず、性別の影響も受けないと結論付けられた。共変量の一つである体重は、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 Ka 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（SHIR-CSC-129-Japanese、母集団薬物動態解析、5.3.3.5 項 Section 12.9 及び表 2.7.2 - 44）。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。

日本人成人 SBS 患者と非日本人成人 SBS 患者での薬物動態を体重補正なしとありで比較した結果をそれぞれ表 2.7.2 - 43 及び表 2.7.2 - 44 に示す。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} の平均値は、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 の平均値（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。

表 2.7.2 - 43　日本人及び非日本人成人 SBS 患者でのテデュグルチドの PK パラメータの記述統計量

Descriptive Statistics	Japanese Adult Subjects (0.05 mg/kg)					Non-Japanese Adult Subjects (0.05 mg/kg)				
	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	AUC_{ss} (ng•h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	AUC_{ss} (ng•h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
n	14	14	14	14	14	51	51	51	51	51
Mean	11.8	18.3	232	46.3	1.10	14.5	26.0	216	37.5	1.24
SD	2.75	5.17	52.9	11.0	0.304	3.55	8.82	57.6	11.9	0.298
CV%	23.4	28.3	22.8	23.8	27.7	24.4	33.9	26.6	31.9	23.9
Median	11.5	16.8	224	47.3	1.08	14.3	25.0	203	34.6	1.28
Min	7.62	11.6	153	29.0	0.726	7.35	12.3	119	19.5	0.692
Max	18.7	28.9	325	61.8	1.78	23.3	50.0	381	75.4	2.08

AUC_{ss} = area under the curve over the dosing interval at steady state; CL/F = apparent clearance; $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state; CV = coefficient of variation; Max = maximum, Min = minimum, n = number of subjects; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half life; Vc/F = apparent volume of distribution.
Source: Module 5.3.3.5, SHIR-CSC-129-Japanese, Population PK Analysis, Table 6

表 2.7.2 - 44　日本人及び非日本人成人 SBS 患者でのテデュグルチドの PK パラメータ（体重で補正した値）の記述統計量

Descriptive Statistics	Japanese Adult Subjects (0.05 mg/kg)				Non-Japanese Adult Subjects (0.05 mg/kg)			
	CL/F/BW (L/h/kg)	Vc/F/BW (L/kg)	Age (years)	Weight (kg)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vc/F/BW (L/kg)	Age (years)	Weight (kg)
n	14	14	14	14	51	51	51	51
Mean	0.228	0.348	41.4	52.5	0.249	0.439	46.9	59.4
SD	0.0520	0.0760	7.86	9.61	0.0660	0.135	12.3	9.83
CV%	22.8	21.8	19.0	18.3	26.5	30.8	26.2	16.5
Median	0.224	0.346	42.5	49.0	0.246	0.412	50.0	59.0
Min	0.154	0.235	23.0	40.7	0.130	0.216	20.0	42.0
Max	0.327	0.484	53.0	74.9	0.421	0.814	65.0	87.9

CL/F/BW = apparent clearance adjusted for body weight; CV = coefficient of variation; Max = maximum, Min = minimum, n = number of subjects; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; Vc/F/BW = apparent volume of distribution adjusted for body weight.
Source: Module 5.3.3.5, SHIR-CSC-129-Japanese, Population PK Analysis, Table 7

3.3　特別な集団での薬物動態

3.3.1　　肝機能障害

肝機能障害がテデュグルチドの薬物動態に及ぼす影響を評価するための試験を実施した（CL0600-017 試験、5.3.3.3 項）。単回皮下投与後のテデュグルチドの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は、中等度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 215±95.6 ng/mL 及び 1948.9±654.6 ng•hr/mL であり、背景を揃えた健康被験者での 244±76.7 ng/mL 及び 2177.0±639.2 ng•hr/mL よりも 10%～15%低かった。したがって、テデュグルチドが蓄積し、中等度の肝機能障害を有する被験者において用量調節が必要となる可能性は低いことが示唆された。母集団薬物動態解析において人種差は認められなかったため、これは日本人 SBS 患者にも適用される。

3.3.2　　腎機能障害

腎機能障害がテデュグルチドの薬物動態に及ぼす影響を評価するための試験を実施した（CL0600-018 試験、5.3.3.3 項）。本試験では腎機能障害の重症度が高いほどテデュグルチドの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は高値を示したため、テデュグルチドの消失に腎臓が関与していることが確認された。これらの結果に基づくと、腎機能障害を有する SBS 患者では腎クリアランスが低下するために曝露量が高くなることが予想される。

さらに、これまでに得られたデータに基づき、日本人被験者において腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響を評価した（表 2.7.2 - 45）（SHIR-CSC-129-Japanese、母集団薬物動態解析、5.3.3.5 項）。軽度の腎機能障害を有する日本人被験者での CL/F 及び Vc/F の平均値はそれぞれ 12.3 L/hr 及び 18.3 L であり、腎機能が正常な日本人被験者での値（それぞれ 12.7 L/hr 及び 20.0 L）との差は 10%以内であった。

一方で、中等度の腎機能障害を有する日本人 SBS 患者での CL/F 及び Vc/F の平均値はそれぞれ 8.06 L/hr 及び 15.3 L であり、腎機能が正常な日本人 SBS 患者での値よりもそれぞれ 37%及び 24%低かった。これらの結果は、軽度及び中等度の腎機能障害を有する非日本人 SBS 患者で得られた傾向と類似している。

以上の結果に基づき、中等度の腎機能障害を有する日本人 SBS 患者では投与量を 50%減量することが推奨される。重度の腎機能障害及び末期腎不全（ESRD）の日本人被験者のデータは得られていないが、CL0600-018 試験の結果に基づき重度の腎機能障害及び末期腎不全（ESRD）を有する日本人 SBS 患者においても 50%の用量減量が推奨される。

表 2.7.2 - 45　日本人成人 SBS 患者でのテデュグルチドの PK パラメータの記述統計量（腎機能障害の重症度別）

Renal Impairment Group	Descriptive Statistics	Japanese Adult Subjects (0.05 mg/kg)					
		CL/F (L/h)	Vc/F (L)	AUC_{ss} (ng•h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Body Weight (kg)
Normal Renal Function	n	3	3	3	3	3	3
	Mean	12.7	20.0	255	49.7	1.09	63.7
	SD	1.66	6.23	61.1	12.0	0.311	10.3
	CV%	13.1	31.2	23.9	24.2	28.5	16.1
	Median	11.9	22.6	230	49.6	1.17	61.5
	Min	11.5	12.9	211	37.7	0.751	54.7
	Max	14.6	24.5	325	61.8	1.36	74.9
Mild Renal Impairment	n	9	9	9	9	9	9
	Mean	12.3	18.3	209	43.4	1.05	49.8
	SD	2.74	5.46	40.4	11.3	0.335	7.90
	CV%	22.3	29.8	19.4	26.0	31.7	15.9
	Median	11.5	16.8	207	45.2	0.895	48.4
	Min	9.56	11.6	153	29.0	0.726	40.7
	Max	18.7	28.9	285	61.7	1.78	63.7
Moderate Renal Impairment	n	2	2	2	2	2	2
	Mean	8.06	15.3	299	53.9	1.31	47.7
	SD	0.623	2.16	23.1	6.75	0.0843	0.212
	CV%	7.7	14.1	7.7	12.5	6.4	0.4
	Median	8.06	15.3	299	53.9	1.31	47.7
	Min	7.62	13.7	282	49.1	1.25	47.5
	Max	8.50	16.8	315	58.7	1.37	47.8

AUC_{ss} = area under the curve over the dosing interval at steady state; CL/F = apparent clearance; $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state; CV = coefficient of variation; Max = maximum, Min = minimum, n = number of subjects; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half life; Vc/F = apparent volume of distribution
Source: Module 5.3.3.5, SHIR-CSC-129-Japanese, Population PK Analysis, Table 11

3.3.3　高齢者

CL0600-018 試験では、テデュグルチドの曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$及び C_{max}）及び血漿中濃度推移に関して、非高齢（65 歳未満）の健康被験者と高齢（65 歳以上）の健康被験者の間に差が認められなかったことから、年齢はテデュグルチドの PK パラメータに影響しないと考えられた。また、母集団薬物動態解析より年齢は CL/F に影響を及ぼさないことが示唆された。したがって、高齢の SBS 患者に対して用量調節は不要である。

3.3.4　小児及び乳児

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（SHIR-CSC-129-Japanese、母集団薬物動態解析、5.3.3.5 項）。日本人小児 SBS 患者と非日本人小児 SBS 患者での薬物動態を体重補正なしとありで比較した結果をそれぞれ表 2.7.2 - 46 及び表 2.7.2 - 47 に示す。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} の平均値と非日本人成人 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 の平均値（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 の平均値（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。

日本人小児 SBS 患者と非日本人小児 SBS 患者での年齢層別に比較した結果を、6 歳未満と 6 歳以上 18 歳未満に分けてそれぞれ表 2.7.2 - 48 及び表 2.7.2 - 49 に示す。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。

表 2.7.2 - 46　日本人及び非日本人小児（18 歳未満）SBS 患者でのテデュグルチドの PK パラメータの記述統計量

Descriptive Statistics	Japanese Pediatric Subjects (<18 years) (0.05 mg/kg)					Non-Japanese Pediatric Subjects (<18 years) (0.05 mg/kg)				
	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	AUC_{ss} (ng•h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	AUC_{ss} (ng•h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
n	11	11	11	11	11	43	43	43	43	43
Mean	8.64	12.3	102	32.2	0.890	7.62	11.1	126	34.5	1.00
SD	4.22	10.5	31.1	11.9	0.294	2.56	4.71	50.9	12.8	0.185
CV%	48.9	85.4	30.5	36.9	33.0	33.5	42.4	40.3	37.1	18.4
Median	8.90	10.9	95.5	27.3	0.850	7.08	10.0	123	32.5	1.02
Min	3.06	2.98	58.2	20.8	0.481	1.69	3.60	57.3	20.7	0.537
Max	18.9	41.1	154	62.8	1.51	16.0	26.5	409	85.0	1.48

AUC_{ss} = area under the curve over the dosing interval at steady state; CL/F = apparent clearance; $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state; CV = coefficient of variation; Max = maximum, Min = minimum, n = number of subjects; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half life; Vc/F = apparent volume of distribution.
Source: Module 5.3.3.5, SHIR-CSC-129-Japanese, Population PK Analysis, Table 13

表 2.7.2 - 47　日本人及び非日本人小児（18 歳未満）SBS 患者でのテデュグルチドの PK パラメータ（体重で補正した値）の記述統計量

Descriptive Statistics	Japanese Pediatric Subjects (<18 years) (0.05 mg/kg)				Non-Japanese Pediatric Subjects (< 18 years) (0.05 mg/kg)			
	CL/F/BW (L/h/kg)	Vc/F/BW (L/kg)	Age (years)	Weight (kg)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vc/F/BW (L/kg)	Age (years)	Weight (kg)
n	11	11	11	11	43	43	43	43
Mean	0.512	0.619	6.24	19.3	0.428	0.617	5.49	18.9
SD	0.164	0.156	4.82	14.3	0.119	0.195	3.62	8.15
CV%	32.1	25.2	77.1	74.0	27.8	31.7	65.9	43.0
Median	0.512	0.645	5.00	16.4	0.408	0.617	5.00	16.8
Min	0.302	0.367	0.758	5.15	0.122	0.235	0.380	7.04
Max	0.835	0.860	16.0	58.0	0.867	1.24	15.0	43.0

CL/F/BW = apparent clearance adjusted for body weight; CV = coefficient of variation; Max = maximum, Min = minimum, n = number of subjects; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; Vc/F/BW = apparent volume of distribution adjusted for body weight.
Source: Module 5.3.3.5, SHIR-CSC-129-Japanese, Population PK Analysis, Table 14

表 2.7.2 - 48　　日本人及び非日本人小児（6 歳未満）SBS 患者でのテデュグルチドの PK パラメータの記述統計量（年齢層別）

Age Group	Descriptive Statistics	Japanese Pediatric Subjects (0.05 mg/kg)			Non-Japanese Pediatric Subjects (0.05 mg/kg)		
		AUC_{ss} (ng•h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{ss} (ng•h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
<1 year	n	2	2	2	3	3	3
	Mean	90.3	49.6	0.591	75.6	26.0	0.971
	SD	45.4	18.6	0.155	15.9	6.12	0.165
	CV%	50.3	37.4	26.3	21.0	23.5	17.0
	Median	90.3	49.6	0.591	83.3	23.0	0.994
	Min	58.2	36.5	0.481	57.3	22.0	0.796
	Max	122	62.8	0.701	86.1	33.0	1.12
≥1 to <2 years	n	NA	NA	NA	1	1	1
	Mean	NA	NA	NA	101	33.0	0.975
	SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	CV%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Median	NA	NA	NA	101	33.0	0.975
	Min	NA	NA	NA	101	33.0	0.975
	Max	NA	NA	NA	101	33.0	0.975
≥2 to <4 years	n	1	1	1	13	13	13
	Mean	64.6	26.5	0.710	129	36.1	1.03
	SD	NA	NA	NA	86.1	17.6	0.194
	CV%	NA	NA	NA	66.5	48.6	18.8
	Median	64.6	26.5	0.710	107	31.0	0.980
	Min	64.6	26.5	0.710	80.9	21.9	0.716
	Max	64.6	26.5	0.710	409	85.0	1.48

表 2.7.2 - 48　日本人及び非日本人小児（6 歳未満）SBS 患者でのテデュグルチドの PK パラメータの記述統計量（年齢層別）

Age Group	Descriptive Statistics	Japanese Pediatric Subjects (0.05 mg/kg)			Non-Japanese Pediatric Subjects (0.05 mg/kg)		
		AUC_{ss} (ng•h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{ss} (ng•h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
≥4 to <6 years	n	3	3	3	10	10	10
	Mean	98.1	27.4	0.941	117	33.2	0.988
	SD	5.97	1.60	0.170	14.1	6.79	0.166
	CV%	6.1	5.8	18.1	12.1	20.5	16.9
	Median	95.5	27.3	0.873	112	32.4	0.987
	Min	93.8	25.9	0.815	102	24.0	0.768
	Max	105	29.1	1.13	148	45.1	1.25

AUC_{ss} = area under the curve over the dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state; CV = coefficient of variation; Max = maximum, Min = minimum, n = number of subjects; NA = not applicable; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life
Source: Module 5.3.3.5, SHIR-CSC-129-Japanese, Population PK Analysis, Table 15

表 2.7.2 - 49　　日本人及び非日本人小児（6 歳以上 18 歳未満）SBS 患者でのテデュグルチドの PK パラメータの記述統計量（年齢層別）

Age Group	Descriptive Statistics	Japanese Pediatric Subjects (0.05 mg/kg)			Non-Japanese Pediatric Subjects (0.05 mg/kg)		
		AUC_{ss} (ng•h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{ss} (ng•h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
≥6 to < 8 years	n	1	1	1	4	4	4
	Mean	85.9	25.6	0.850	150	47.3	0.877
	SD	NA	NA	NA	16.9	16.7	0.288
	CV%	NA	NA	NA	11.2	35.3	32.8
	Median	85.9	25.6	0.850	152	41.8	0.913
	Min	85.9	25.6	0.850	130	34.5	0.537
	Max	85.9	25.6	0.850	164	71.3	1.15
≥8 to < 12 years	n	3	3	3	9	9	9
	Mean	115	32.7	0.907	135	32.4	1.04
	SD	34.9	10.4	0.295	18.2	9.32	0.199
	CV%	30.4	31.9	32.5	13.4	28.8	19.1
	Median	102	36.7	1.06	133	32.0	1.06
	Min	88.3	20.8	0.567	115	20.7	0.701
	Max	154	40.4	1.09	179	51.9	1.29
≥12 to <18 years	n	1	1	1	3	3	3
	Mean	154	22.6	1.51	147	30.4	1.05
	SD	NA	NA	NA	16.5	7.86	0.0901
	CV%	NA	NA	NA	11.2	25.8	8.6
	Median	154	22.6	1.51	141	30.9	1.02
	Min	154	22.6	1.51	135	22.3	0.979
	Max	154	22.6	1.51	166	38.0	1.15

AUC_{ss} = area under the curve over the dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum concentration at steady state; CV = coefficient of variation; Max = maximum, Min = minimum, n = number of subjects; NA = not applicable; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life
Source: Module 5.3.3.5, SHIR-CSC-129-Japanese, Population PK Analysis, Table 16

3.4　代謝及び薬物相互作用の可能性

ヒトでのテデュグルチドの代謝経路は検討されていない。しかしながら、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。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の結果、テデュグルチドは検討したいずれの CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）も顕著に阻害しなかった［PK0600-E-011 試験（4.2.2.6.1 項）及び P10-001 試験（4.2.2.6.2 項）］。その後、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験より、テデュグルチドは 2000 ng/mL までの濃度で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しないことが示された［P10-002 試験（4.2.2.6.3 項）］。

これらの結果より、テデュグルチドが CYP に関連する薬物相互作用に関与する可能性は低いことが示唆された。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の結果、テデュグルチドは P-gp の基質／阻害剤ではないことが示された。臨床における定常状態の C_{max}（結合型及び非結合型を含む）を IC_{50} で除した値は 0.1 未満であったため、P-gp 基質との *in vivo* 薬物相互作用試験は不要であると考えられた。また、テデュグルチドは BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2K の基質ではなく、臨床での C_{max} よりも高い 0.3 µmol/L で阻害剤ではないことが示された。

以上の結果より、臨床でこれらのトランスポーターを介した薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

この他に、アセトアミノフェンの薬物動態に対して、テデュグルチドは臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（C10-003 試験、5.3.4.1 項）。

以上より、テデュグルチドを介した薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性は低い。しかしながら、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、併用薬の吸収量を増加させる可能性がある（2.7.4.5.3 項）。

3.5　薬力学

3.5.1　　小腸の絨毛高及び陰窩深

小腸の絨毛高及び陰窩深は ALX-0600-92001 試験（5.3.4.2 項）及び CL0600-004 試験（5.3.5.1 項）において 24 週間投与後に測定した。ALX-0600-92001 試験では PS に関するデータが得られていないため、当該試験のデータは PK/PD 及び曝露反応解析に含めなかった（SHIR-CSC-129-Japanese、PK/PD 及び曝露反応解析、5.3.4.2 項）。

非日本人成人 SBS 患者を対象とした CL0600-004 試験では、小腸の生検をベースライン及び Week 24 に実施した。日本の承認申請にあたって実施した PK/PD 解析では、最低 1 回は小腸の生検を実施した被験者を解析対象集団に含めた。被験者ごとにベースラインと Week 24 の絨毛高の

変化を用量別に検討する、探索的な解析を実施した。ベースラインからの変化を算出するために、ベースライン及び Week 24 の両時点で生検して絨毛高を測定した計 29 例の被験者のデータを図 2.7.2 - 31 に示す。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。プラセボ投与後では絨毛高の減少が認められ、4 例の患者での変化率の平均値は−23.8%であった。また、定常状態でのテデュグルチドの曝露量（C_{max} 及び AUC）と絨毛高のベースラインからの変化の相関を図 2.7.2 - 32 に示す。

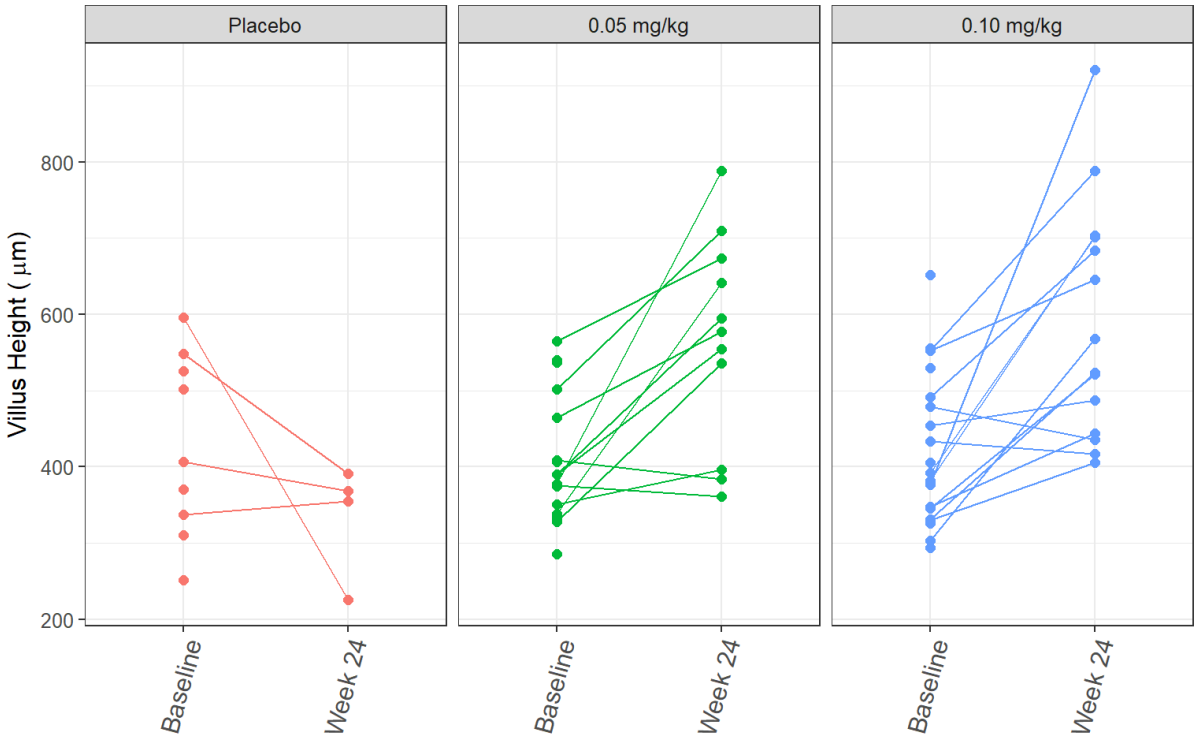
様々な曝露反応モデル（線形モデル、E_{max} モデル及びシグモイド E_{max} モデル）を評価し、赤池情報量規準（AIC）が最も小さいモデルを選択した。ベースラインからの変化率を解析するにあたり、曝露の指標として C_{max} を用いた E_{max} モデルは、AUC を用いたモデルと比較して Goodness-of-fit プロットが良好であった（AIC がそれぞれ 299.2161 及び 299.2607）。曝露の指標として C_{max} を用いた E_{max} モデルから得られたパラメータを表 2.7.2 - 50 に示す。Week 24 でのプラセボの反応（E_0）は−23.8%であった。ただし、解析データセットに含まれていたわずか 4 例のデータから推定されたパラメータであることは留意すべきである。テデュグルチドを 24 週間投与後の絨毛高の最大増加率は+73.2%であった。Week 24 での EC_{50} は 4.12 ng/mL であった。EC_{90} 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（それぞれ 37.5±11.9 及び 46.3±11.0 ng/mL、表 2.7.2 - 43）と同程度である。

表 2.7.2 - 50　　曝露の指標として C_{max} を用い、絨毛高のベースラインからの変化率を解析した曝露反応モデルから得られたパラメータ

Endpoint	Parameters	Typical Value
Percent Change from Baseline Villus Height (Δ%)	EC_{50} (ng/mL)	4.12
	E_0 (%)	-23.8
	E_{max} (%)	73.2

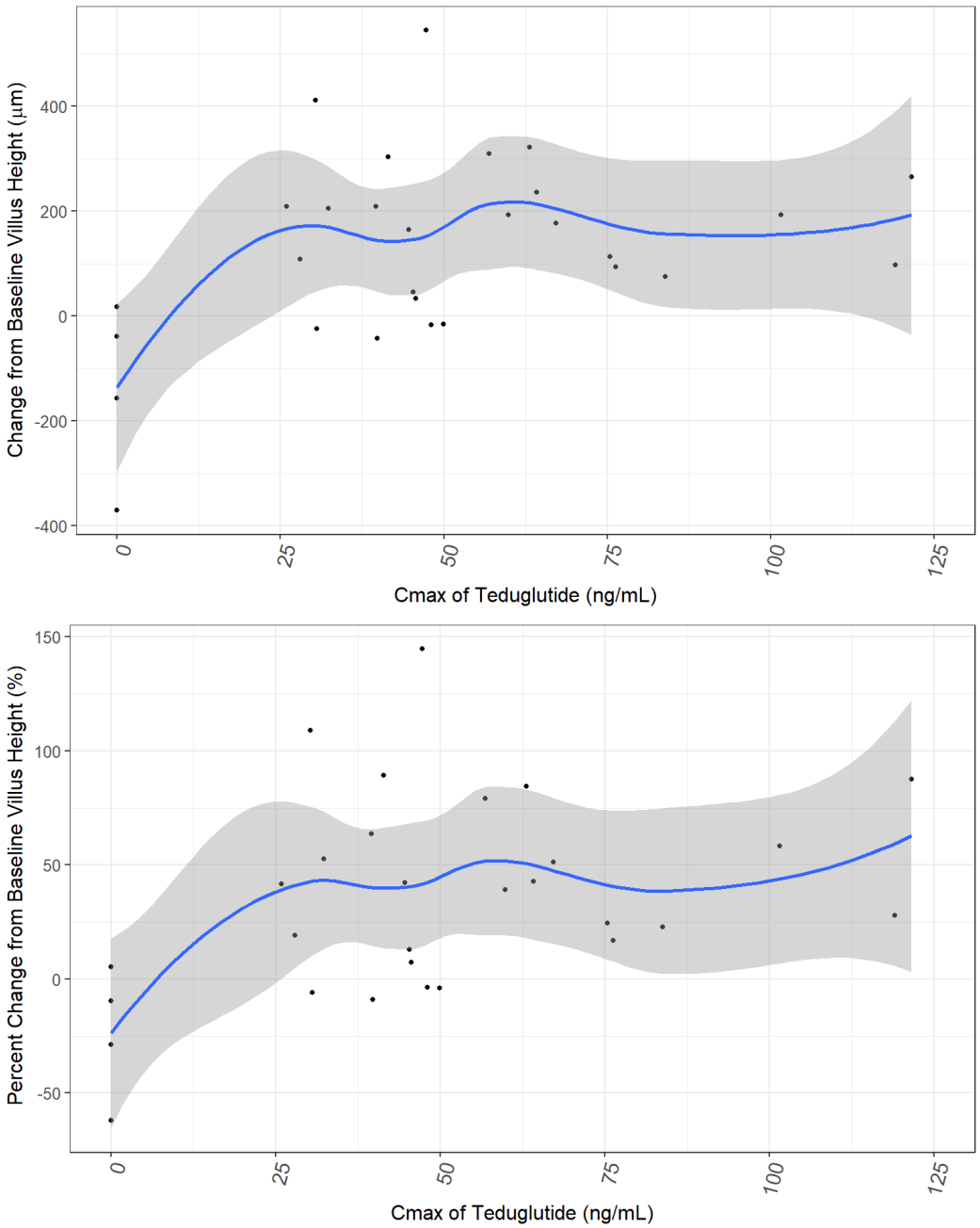
C_{max} =maximum teduglutide concentration; E = effect, E_0 = placebo response at Week 24; EC_{50} = effective maximum concentration associated with half the maximal response at Week 24; E_{max} = maximal response at Week 24
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Table 2

図 2.7.2 - 31　　用量別の小腸の絨毛高の変化（個別データ）



Note: A total of 46 patients provided a biopsy for villus height at baseline. One subject (ID [redacted], placebo) had a biopsy taken in the jejunum (337.7 µm) and in the ascending colon (353.2 µm) which were both flagged as being taken in the small intestine. The biopsy results from the jejunum (337.7 µm) was retained as the baseline for subject [redacted]. As a result, a total of 29 patients with a Week 24 measurement villi height were available. One subject (ID [redacted], 0.10 mg/kg dose) had 2 biopsies samples taken in the small intestine at Week 24 (only the first sample was considered in the analysis).
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Figure 1

図 2.7.2 - 32　　テデュグルチドの C_{max} と絨毛高のベースラインからの Wee 24 までの変化の相関



The shaded area corresponds to the uncertainty around the smoothing function.
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Figure 2

3.5.2　　血漿中シトルリン

薬力学パラメータである血漿中シトルリンは、次に示す試験で評価された；2.7.3 項で有効性の結果とともに示した第 3 相試験（CL0600-020 試験、CL0600-021 試験、CL0600-004 試験、CL0600-005 試験、TED-C14-004 試験、SHP633-306 試験、SHP633-307 試験、TED-C13-003 試験、TED-C14-006 試験及び SHP633-302 試験）及び本概要で示した CL0600-015 試験。これらの試験で

は、国内外の成人及び小児 SBS 患者にテデュグルチドを 1 日 1 回皮下投与することにより、ベースラインと比較して Week 24 では血漿中シトルリン濃度が顕著に上昇することが示された。

絨毛高及び陰窩深が増加することによって、腸上皮が正常まで拡大することが示される。そして、絨毛高及び陰窩深の増加は、腸細胞で産生されるアミノ酸であり、腸細胞塊のバイオマーカーと考えられているシトルリンの上昇に反映される可能性がある。したがって、探索的なモデリング解析を実施した（SHIR-CSC-129-Japanese、PK/PD 及び曝露反応解析、5.3.4.2 項）。

非日本人被験者を対象とした複数の試験におけるシトルリン濃度推移、非日本人被験者を対象とした CL0600-004 試験での用量別のシトルリン濃度推移、日本人被験者を対象とした複数の試験におけるシトルリン濃度推移をそれぞれ図 2.7.2 - 33、図 2.7.2 - 34 及び図 2.7.2 - 35 に示す。非日本人被験者と比較すると、日本人被験者から得られたシトルリン濃度データはよりスパースであった。TED-C14-004 試験、SHP633-302 試験及び SHP633-306 試験では Week 24（投与終了時）にもシトルリン濃度測定用の検体を採取した。SHP633-307 試験では 6 ヵ月ごとにシトルリン濃度測定用の検体を採取した。日本人及び非日本人被験者での Day 168±7（Week 24±1）のシトルリン濃度のデータを用いて曝露反応解析を実施した。なお、当該時点のデータがない場合は、最終時点のデータを解析に用いた。

日本人及び非日本人 SBS 患者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg で 1 日 1 回投与したときの PK パラメータ及びシトルリン濃度を表 2.7.2 - 51 に示す。曝露量と同様にベースラインのシトルリン濃度の平均値も日本人及び非日本人成人 SBS 患者で類似しており、それぞれ 18.6 及び 17.9 µmol/L であった。Week 24±1 でもシトルリン濃度の平均値は日本人及び非日本人成人 SBS 患者で類似しており、それぞれ 34.3 及び 35.0 µmol/L であった。日本人小児 SBS 患者でのベースラインのシトルリン濃度の平均値は非日本人小児 SBS 患者に比べて若干低く、それぞれ 11.3 及び 15.9 µmol/L であった。Week 24±1 でも同様の傾向が認められ、日本人及び非日本人小児 SBS 患者でそれぞれ 15.3 及び 24.5 µmol/L であった。

ベースラインから Week 24±1 のシトルリン濃度の変化率とテデュグルチドの AUC 及び C_{max} の曝露反応解析を実施した。その結果、AUC 及び C_{max} ともにシトルリン濃度の変化率と統計学的に有意な相関が認められた。曝露の指標として AUC を用いたモデルが、C_{max} を用いたモデルよりもわずかに良好であった。AUC とベースラインからのシトルリン濃度の変化の関係を図 2.7.2 - 36 に示す。曝露の指標として AUC を用いた曝露反応モデルから得られたパラメータを表 2.7.2 - 52 に示す。切片は 3.70 µmol/L であった。また、AUC が 1 ng•hr/mL 増加するにつれて、シトルリン濃度は 0.0327 µmol/L 増加すると予想された。したがって、テデュグルチドを 0.05 mg/kg で投与したときの AUC が約 200 ng•hr/mL であったと仮定すると、シトルリン濃度は約 10 µmol/L（=3.70+0.0327 x 200）上昇すると予想される。次に、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（陽性 vs 陰性）の影響を評価するための共変量解析を実施した。その結果、日本人被験者と非日本人被験者との間に統計学的有意差は認められなかった。また、成人被験者と小児被験者との間にも統計学的有意差は認められなかった。同様の傾向は C_{max} でも認められた。抗テデュグルチド抗体の影響も統計学的に有意ではなかった。

結論として、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平均値の変化率を日本人

成人 SBS 患者と非日本人成人 SBS 患者で比較した。その結果、ベースラインからのシトルリン濃度の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解析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（陽性 vs 陰性）では、シトルリン濃度に対する統計学的に有意な影響は認められなかった。

表 2.7.2 - 51　　日本人及び非日本人被験者での PK パラメータ及びシトルリン濃度の記述統計量（Week 24±1）

Parameters	Adult		Pediatric	
	Japanese (n=14)	Non-Japanese (n=47)	Japanese (n=8)	Non-Japanese (n=38)
AUC (ng*h/mL)				
Mean (SD)	231 (55.0)	207 (54.0)	107 (31.6)	124 (22.7)
Median [Min, Max]	218 [153, 325]	202 [119, 342]	98.5 [64.6, 154]	125 [81.6, 179]
Missing[a]	1 (7.1%)	16 (34.0%)	0 (0%)	1 (2.6%)
C_{max} (ng/mL)				
Mean (SD)	47.3 (10.8)	35.9 (10.7)	29.3 (6.10)	34.2 (10.4)
Median [Min, Max]	47.4 [29.0, 61.8]	33.0 [19.5, 58.8]	26.9 [22.6, 40.4]	32.6 [20.7, 71.3]
Missing[a]	1 (7.1%)	16 (34.0%)	0 (0%)	1 (2.6%)
Citrulline at Baseline (µmol/L)				
Mean (SD)	18.6 (8.72)	17.9 (9.39)	11.3 (9.56)	15.9 (10.6)
Median [Min, Max]	18.4 [6.07, 33.9]	16.0 [4.00, 48.0]	8.71 [5.61, 34.5]	14.2 [4.47, 62.8]
Citrulline Week 24 (µmol/L)				
Mean (SD)	34.3 (18.9)	35.0 (23.1)	15.3 (9.13)	24.5 (16.1)
Median [Min, Max]	37.9 [5.12, 72.8]	32.9 [7.10, 114]	14.0 [7.40, 35.1]	22.3 [4.53, 67.4]
Delta Citrulline Week 24 (µmol/L)				
Mean (SD)	15.6 (14.8)	17.1 (16.1)	4.00 (3.13)	8.63 (12.5)
Median [Min, Max]	15.3 [-8.98, 46.3]	14.0 [-1.40, 69.0]	3.56 [0.600, 9.64]	7.31 [-19.1, 51.0]
% Delta Citrulline Week 24 (µmol/L)				
Mean (SD)	98.9 (113)	94.1 (68.4)	46.1 (31.6)	63.1 (77.4)
Median [Min, Max]	68.2 [-63.7, 335]	88.9 [-12.3, 250]	48.4 [1.74, 101]	50.5 [-66.7, 312]

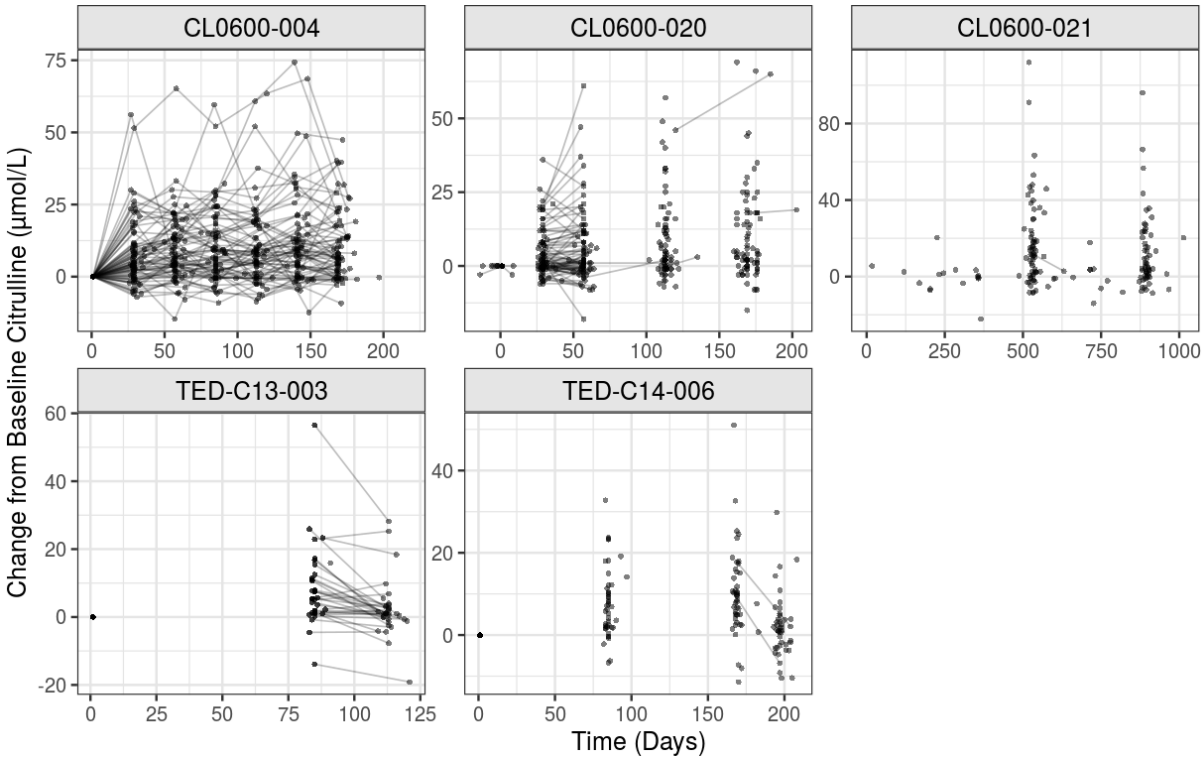
AUC = area under the curve concentration at steady state; C_{max} =maximum teduglutide concentration at steady state; N = subject number; Max= maximum; Min= minimum; SD = standard deviation.
[a] PK exposure in patients rolling over in CL0600-021 who had PK was assumed to be the same as in Study CL0600-020.
Note: Citrulline concentrations at Week 12 (EOT) were used for study TED-C13-003. If no record were available at Week 12 or 24, then the last measurement was retained for the analysis.
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Table 3

表 2.7.2 - 52　　曝露反応解析　パラメータ推定値

Coefficients	Estimate	SE	P-value
Intercept (µmol/L)	3.70	1.116	0.0011
AUC (µmol/L) / (ng•h/mL)	0.0327	0.00518	1.89e-09

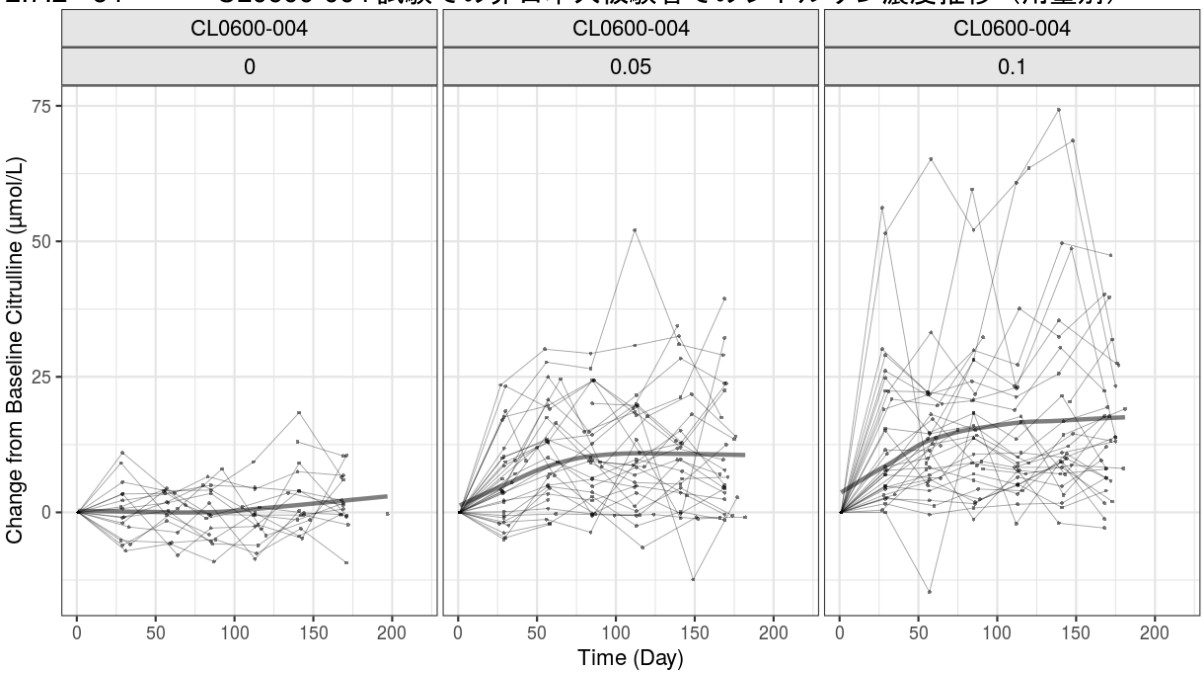
AUC = area under the curve; SE = standard error
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Table 4

図 2.7.2 - 33　　非日本人被験者でのシトルリン濃度推移



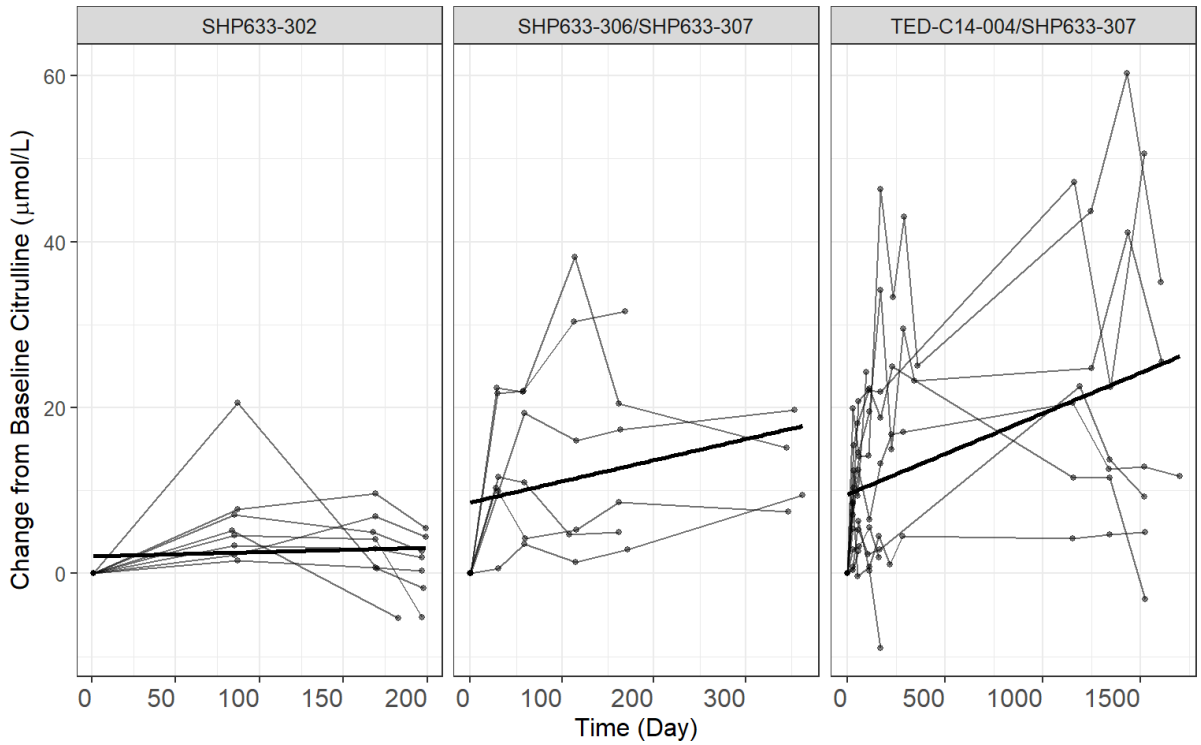
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Figure 3

図 2.7.2 - 34　　CL0600-004 試験での非日本人被験者でのシトルリン濃度推移（用量別）



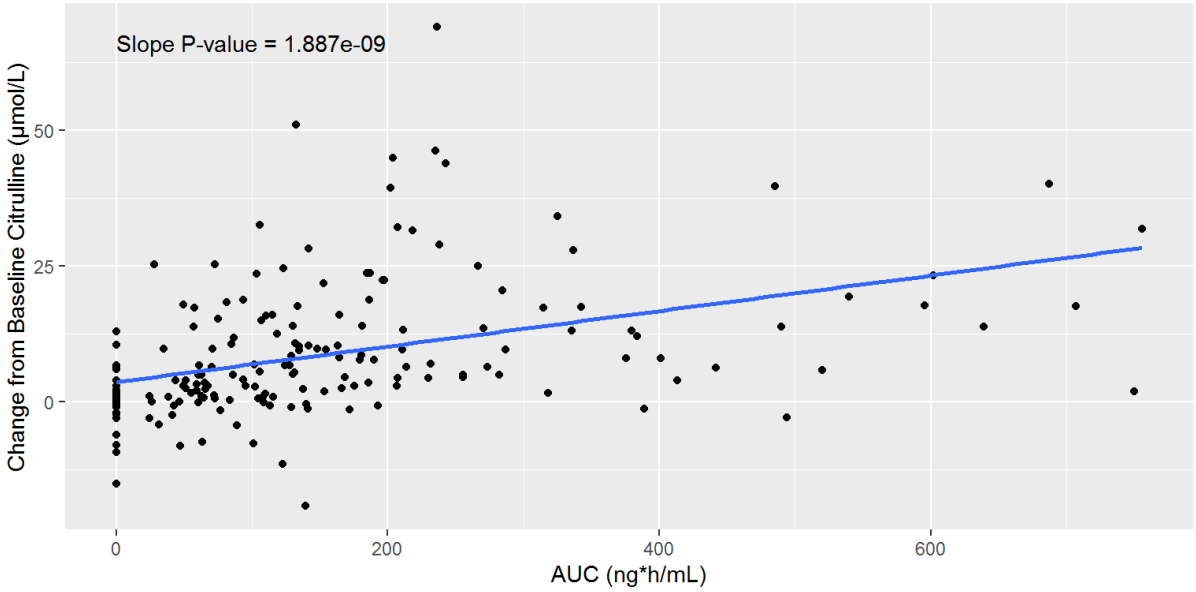
Each individual line indicate an individual time-profile
Solid grey line represents the locally weighted scatter plot smoothing (LOESS)
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Figure 4

図 2.7.2 - 35　　日本人被験者でのシトルリン濃度推移



Note: Grey circles and grey lines represent individual subject data; black like represents a smoothing function
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Figure 5

図 2.7.2 - 36　　AUC とベースラインからのシトルリン濃度の変化の関係



Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Figure 6

3.5.3　　QTc に対する影響

C09-001 試験では、健康被験者 72 例にテデュグルチド 20 mg（70 kg の被験者では約 0.286 mg/kg に相当）を単回皮下投与後、ECG によって QTcF を測定した結果、心室の再分極への影響は認められなかった（5.3.4.1 項）。テデュグルチド 20 mg 投与時の QTcF に対する影響はプラセボと同等であったが、陽性対照のモキシフロキサシンでは QTcF 延長がみられた。また、その他の心血管系パラメータに関して投与による影響は認められなかった。本試験（70 例）での C_{max} 及び AUC の平均値はそれぞれ 242 ng/mL 及び 1319 ng•hr/mL であり、日本人成人 SBS 患者 14 例にテデュグルチドを 0.05 mg/kg で皮下投与したときの値（46.3 ng/mL 及び 232 ng•hr/mL）と比較して 5 倍超の十分なマージンがあった。したがって、非日本人被験者で得られたこれらの所見は、日本人被験者にも外挿可能である。

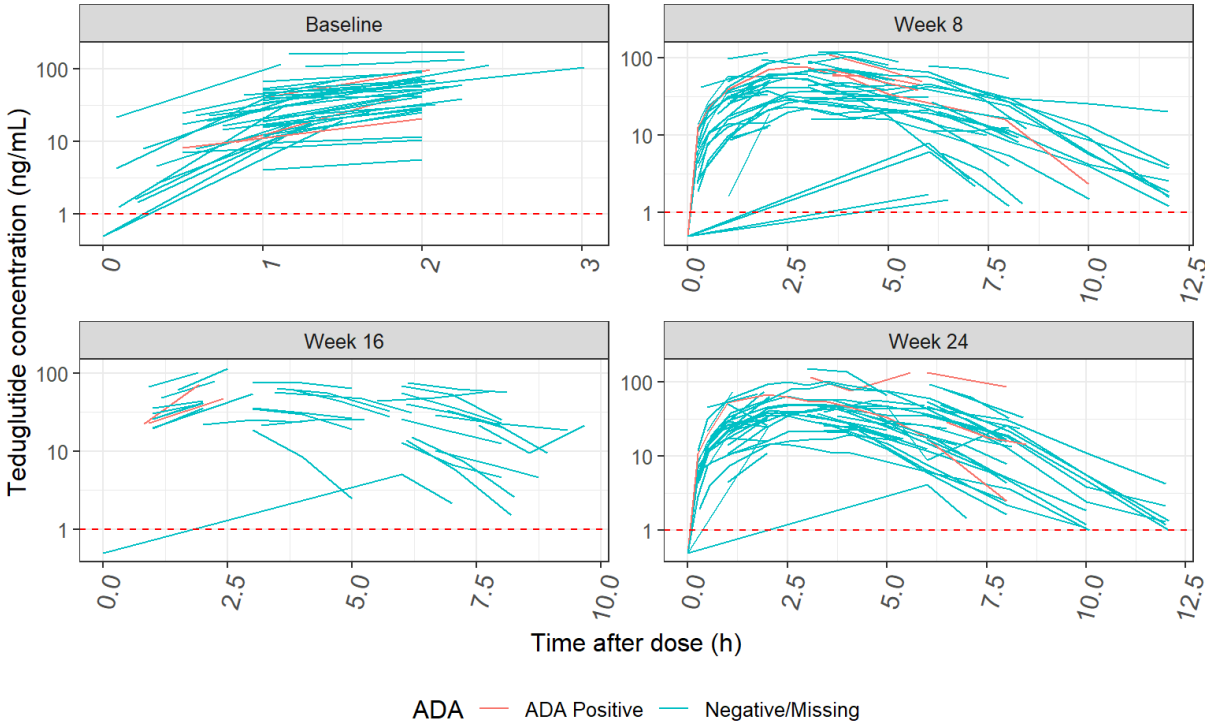
3.6　免疫原性に対する影響

本概要 4 で示す通り、国内外の臨床試験 12 試験で抗テデュグルチド抗体及び中和抗体を評価した。その結果、抗テデュグルチド抗体及び中和抗体ともに産生率はわずかであり、薬物動態、有効性又は安全性に影響を及ぼさないことが示された（2.7.4.4.3 項）。

薬物動態に対する影響をさらに検討するため、利用可能なデータが得られている成人及び小児 SBS 患者を対象とした計 4 試験のデータを用いて、母集団薬物動態解析の共変量として抗テデュグルチド抗体の有無が薬物動態に及ぼす影響を評価した（SHIR-CSC-129-Japanese、母集団薬物動態解析、5.3.3.5 項）。一連の結果より、抗テデュグルチド抗体の産生はわずかであり、薬物動

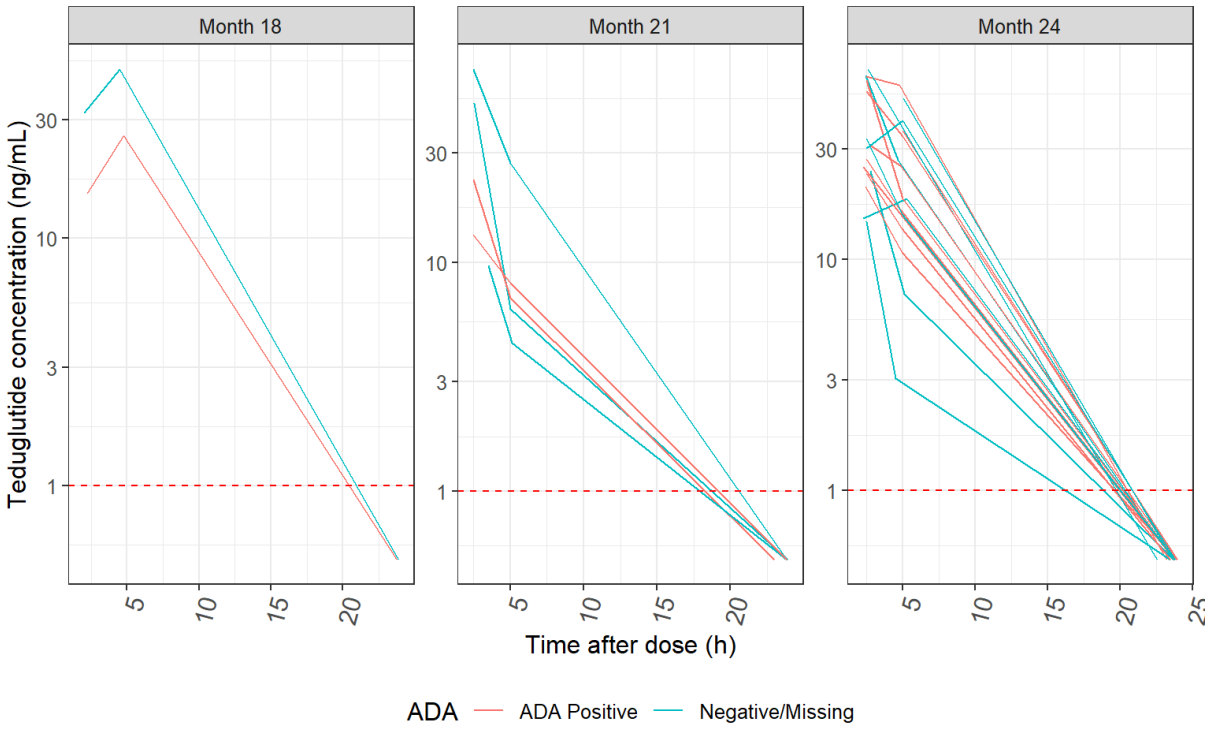
態に影響を及ぼさないことが示された（図 2.7.2 - 37、図 2.7.2 - 38、図 2.7.2 - 39 及び図 2.7.2 - 40）。

図 2.7.2 - 37　　抗テデュグルチド抗体の有無のテデュグルチド濃度推移に対する影響（CL0600-004 試験）（0.12 mg/kg）



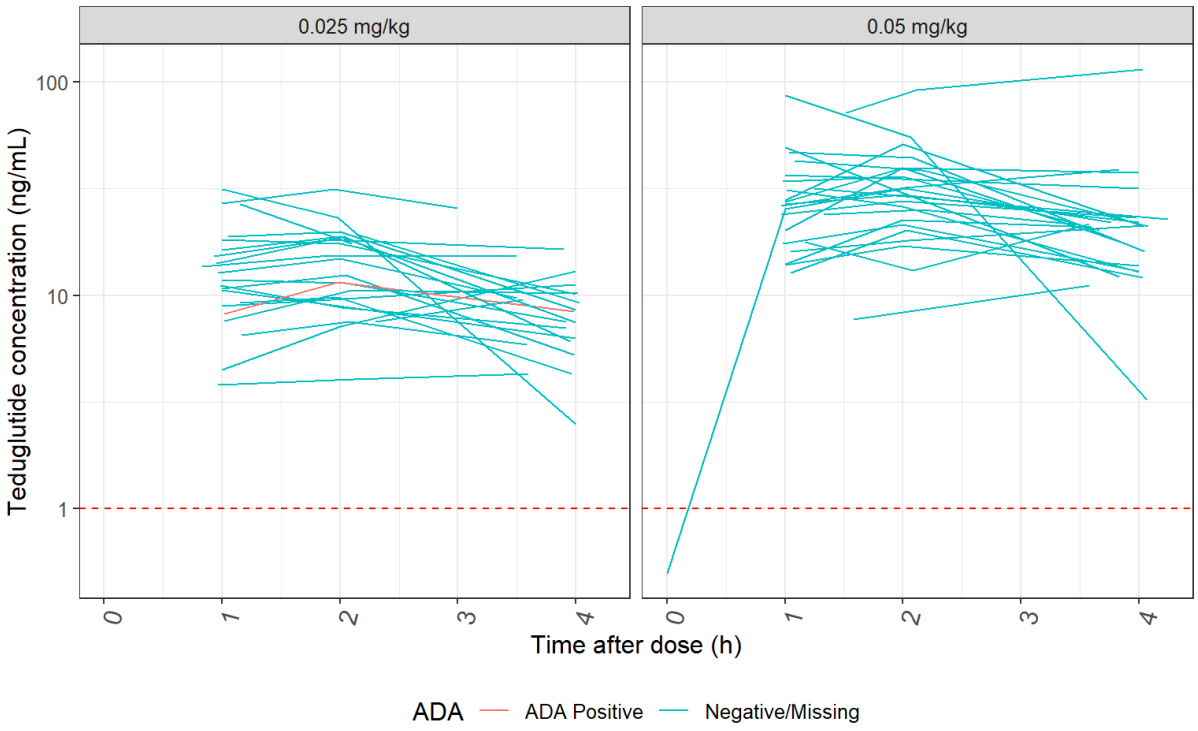
ADA = anti-drug antibodies, BLQ = below the limit of quantification, LLOQ = lower limit of quantification
Red dashed line represents the LLOQ (1 ng/mL), post first dose samples BLQ were set to LLOQ/2.
Source: Module 5.3.3.5, SHIR-CSC-129-Japanese, Population PK Analysis, Figure 12.18

図 2.7.2 - 38　　抗テデュグルチド抗体の有無のテデュグルチド濃度推移に対する影響
（CL0600-021 試験）（0.05 mg/kg）



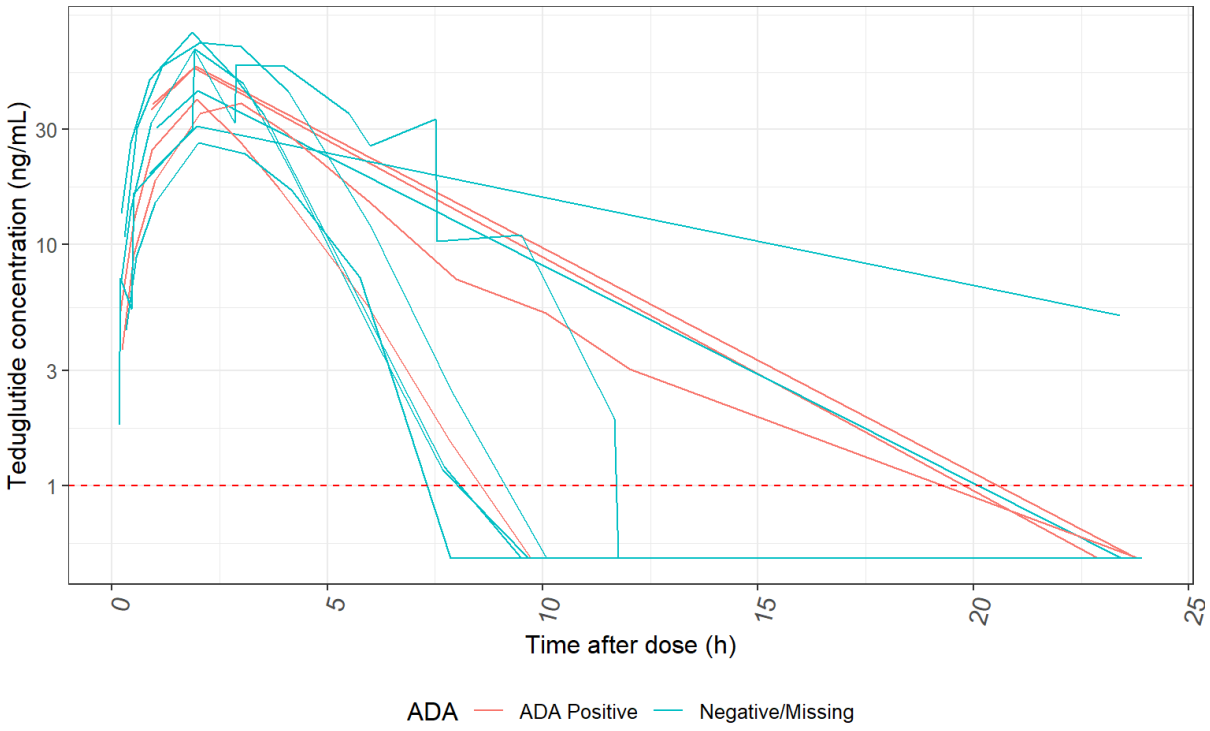
ADA = anti-drug antibodies, BLQ = below the limit of quantification, LLOQ = lower limit of quantification
Red dashed line represents the LLOQ (1 ng/mL), post first dose samples BLQ were set to LLOQ/2.
Source: Module 5.3.3.5, SHIR-CSC-129-Japanese, Population PK Analysis, Figure 12.19

図 2.7.2 - 39　　抗テデュグルチド抗体の有無のテデュグルチド濃度推移に対する影響（TED-C14-006 試験）（0.025 又は 0.05 mg/kg）



ADA = anti-drug antibodies, BLQ = below the limit of quantification, LLOQ = lower limit of quantification
Red dashed line represents the LLOQ (1 ng/mL), post first dose samples BLQ were set to LLOQ/2. All subjects had their PK collected at Baseline with the exception of subject [redacted], who had his PK collected at Week 6.
Source: Module 5.3.3.5, SHIR-CSC-129-Japanese, Population PK Analysis, Figure 12.20

図 2.7.2 - 40　　抗テデュグルチド抗体の有無のテデュグルチド濃度推移に対する影響（SHP633-307 試験）（0.05 mg/kg）



ADA = anti-drug antibodies, BLQ = below the limit of quantification, LLOQ = lower limit of quantification
Red dashed line represents the LLOQ (1 ng/mL), post first dose samples BLQ were set to LLOQ/2.
Source: Module 5.3.3.5, SHIR-CSC-129-Japanese, Population PK Analysis, Figure 12.21

また、テデュグルチドの曝露量とシトルリン濃度との関係、テデュグルチドの曝露量と PS との関係、テデュグルチドの曝露量と安全性所見（悪心又は腹痛）との関係に対して、抗テデュグルチド抗体の有無が及ぼす影響について評価した。その結果、いずれに対しても抗テデュグルチド抗体の有無は影響を及ぼさないことが示された。

3.7　PS を必要とする SBS 患者での PK/PD 関係

3.7.1　　非経口サポート

PS に関するデータ及び曝露量を用いて、探索的な経時的モデリング解析を実施した（SHIR-CSC-129-Japanese、PK/PD 及び曝露反応解析、5.3.4.2 項）。計 4918 の医師処方に基づく PS 量（PS 処方量）のデータ及び計 4233 の被験者日誌に基づく PS 量のデータが利用可能であった。したがって、PS 処方量を主要解析に用いた。ベースラインからの変化を解析するために、計 249 例の被験者から得られたベースラインの PS 処方量（n=3623）を解析に含めた。

CL0600-021 試験では 2 年間かけて多くのデータが得られており（ベースライン、Month 1、2、3、6、9、12、15、18、21 及び 24 に評価した）、テデュグルチドの有効性を長期間にわたって評価しているため特に重要である。CL0600-021 試験において、非日本人 SBS 患者にテデュグルチ

ドを 0.05 mg/kg で投与したときの PS 処方量のベースラインからの変動の個別値を図 2.7.2 - 41 に示す。投与期間が 1 年を超えると、効果はプラトーに達することが明らかとなった。投与期間が PS 処方量に及ぼす影響を特徴づけているため、CL0600-021 試験は重要と考えられる。また、CL0600-021 試験では有効性に関する多くのデータが得られたが、薬物動態評価用の検体が採取されたのは一部の被験者（21 例）のみであった。非日本人成人 SBS 患者を対象に実施されたその他の全ての試験の期間は 168 日（Week 24）であった。日本人及び非日本人成人 SBS 患者を対象にテデュグルチドを 0.05 mg/kg で投与した全ての試験から得られた、PS 処方量のデータのベースラインからの変動の推移を図 2.7.2 - 42 に示す。

PS 処方量のデータのベースラインからの変動を解析するにあたり、曝露及び時間の関数として反応を評価した最終モデルにより得られたパラメータを表 2.7.2 - 53 に示す。このモデルの式では、テデュグルチドの PS 処方量に対する影響の E_{max} は C_{max} に依存する。また、C_{max} の効果の指数は 0.684 であった［$(C_{max}/30)^{0.684}$］。これらの結果より、C_{max} が高いほど E_{max} も高くなることが示唆された。PS 量減少に対する影響の 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。日本人成人 SBS 患者での C_{max} は 29.0～61.8 ng/mL であり、C_{max} が 30 ng/mL の場合と比較して E_{max} は 2%低い値から 64%高い値（−5.63～−9.44 L/Week）になると予想される。非日本人成人 SBS 患者での C_{max} は 19.5～58.8 ng/mL であり、C_{max} が 30 ng/mL の場合と比較して E_{max} は 26%低い値から 58%高い値（−4.29～−9.13 L/Week）になると予想される。ET_{50} 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。

テデュグルチドを 0.05 mg/kg で投与した日本人及び非日本人成人 SBS 患者は計 115 例であった。ベースラインでの PS 処方量、ベースラインから Week 24 及び定常状態までの変化量及び変化率の記述統計量を注目すべき部分集団別（人種、年齢及び抗テデュグルチド抗体）に要約した。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 で投与したときの PK パラメータ及び PD パラメータ（PS 処方量のベースラインからの変化）に関する記述統計量を表 2.7.2 - 54 に示す。日本人及び非日本人成人 SBS 患者におけるベースラインのでの PS 処方量はそれぞれ 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/週であった。また、ベースラインから定常状態までの最大変化量は日本人及び非日本人成人 SBS 患者でそれぞれ−9.76 及び−5.54 L/週であった。

テデュグルチドを 0.05 mg/kg で投与した日本人及び非日本人小児 SBS 患者における PK パラメータ及び PD パラメータ（PS 処方量のベースラインからの変動）の記述統計量を表 2.7.2 - 55 に示す。日本人及び非日本人小児 SBS 患者におけるベースラインでの PS 処方量はそれぞれ 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/週であった。また、ベースラインから定常状態までの最大変化量は日本人及び非日本人小児 SBS 患者でそれぞれ−3.03 及び−5.58 L/週であった。

以上より、日本人 SBS 患者と非日本人 SBS 患者では、成人及び小児ともに曝露反応関係は類似していた。年齢層別の詳細な解析は報告書中に示した（SHIR-CSC-129-Japanese、PK/PD 及び曝露反応解析、5.3.4.2 項 Section 8.3）。

抗テデュグルチド抗体が陰性又は欠測の被験者と陽性の被験者でのベースラインから定常状態までの最大変化量はそれぞれ−5.18 及び−7.72 L/週であった。したがって、抗テデュグルチド抗体の有無はベースラインからの PS 変化量に影響を及ぼさなかった（SHIR-CSC-129-Japanese、PK/PD 及び曝露反応解析、5.3.4.2 項 Table 10）。

要約すると、日本人及び非日本人データを用いて、曝露及び時間の関数として反応を評価するモデルを構築した。そのモデルでは PS 量減少に対する影響の E_{max} は C_{max} に依存しており、C_{max} が高いほど E_{max} も高くなることが示唆された。ET_{50} 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 処方量は日本人及び非日本人成人 SBS 患者でそれぞれ 15.4 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。したがって、日本人 SBS 患者と非日本人 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

表 2.7.2 - 53　　PS 処方量のベースラインからの変化に関するパラメータ推定値

PK Parameters	Typical Values	RSE (%)
E_{max} (L/Week)	**-5.76**	**8.71**
	× $(C_{max}/30)^{0.684}$	3.95
	× 0.76 if dose = placebo	8.44
	× 0.80 if dose = 0.10 mg/kg	28.9
ET_{50} (Days)	**168, Fixed**	**NA**
Error Model		
Additive Error (L/week)	1.11	19.8

NA= Not applicable; E_{max} = maximum change from baseline; ET_{50} = time associated with 50% of the maximum change from baseline; RSE = relative standard error.
Additional parameters are presented in SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Appendix 4 (Section 14.6).
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Table 5

表 2.7.2 - 54　　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 で投与したときの PS 処方量のベースラインからの変化に関する記述統計量

Parameters		Japanese Adults (0.05 mg/kg) (N=14)	Non-Japanese Adults (0.05 mg/kg) (N=47)
Baseline	**PPSV (L/Week)**		
	Mean (CV%)	15.6 (46.5%)	10.1 (48.7%)
	Median [Min, Max]	13.7 [7.00, 35.0]	9.60 [3.50, 24.5]
Week 24	**PPSV - Change from Baseline (L/Week)**		
	Mean (CV%)	-4.88 (78.7%)	-2.77 (89.0%)
	Median [Min, Max]	-3.85 [-12.5, 0.0631]	-2.12 [-11.9, 0.604]
Steady State	**PPSV - Maximum Change from Baseline (L/Week)**		
	Mean (CV%)	-9.76 (78.7%)	-5.54 (89.0%)
	Median [Min, Max]	-7.71 [-24.9, 0.126]	-4.25 [-23.7, 1.21]
	C_{max} of Teduglutide (ng/mL)		
	Mean (CV%)	46.3 (23.8%)	37.6 (32.5%)
	Median [Min, Max]	47.3 [29.0, 61.8]	34.6 [19.5, 75.4]

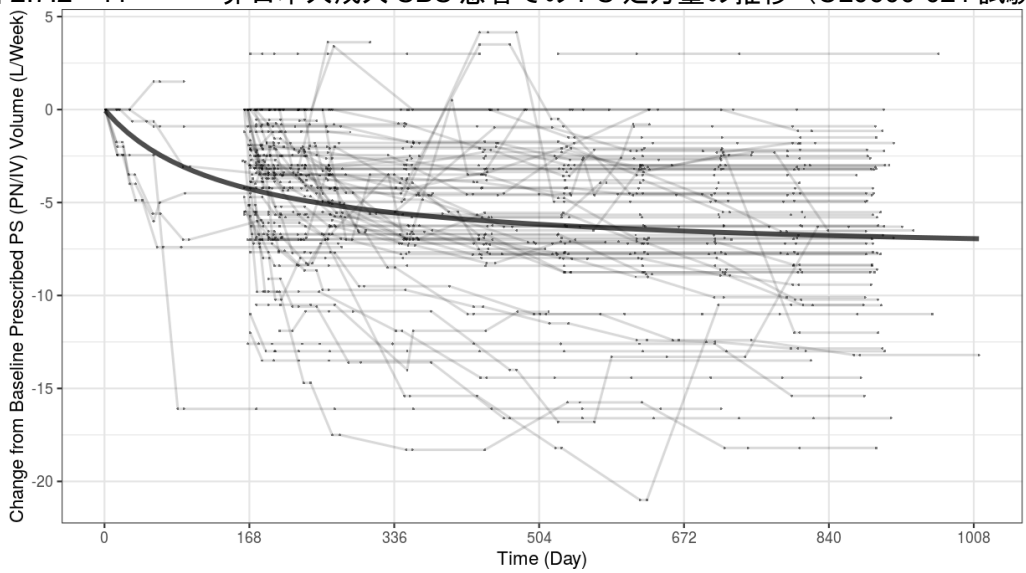
C_{max} = maximum concentration; CV = Coefficient of variability; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; PPSV = prescribed parenteral support volume.
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Table 6

表 2.7.2 - 55　　日本人及び非日本人小児 SBS 患者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg で投与したときの PS 処方量のベースラインからの変化に関する記述統計量

Parameters		Japanese Pediatric (0.05 mg/kg) (N=10)	Non-Japanese Pediatric (0.05 mg/kg) (N=43)
Baseline	**PPSV (L/Week)**		
	Mean (CV%)	8.70 (64.6%)	7.47 (44.1%)
	Median [Min, Max]	7.16 [3.38, 21.2]	6.88 [2.43, 18.7]
Week 24	**PPSV - Change from Baseline (L/Week)**		
	Mean (CV%)	-1.51 (148.0%)	-2.79 (127.9%)
	Median [Min, Max]	-0.771 [-5.81, 1.39]	-1.97 [-16.3, 2.47]
Steady State	**PPSV - Maximum Change from Baseline (L/Week)**		
	Mean (CV%)	-3.03 (148.0%)	-5.58 (127.9%)
	Median [Min, Max]	-1.54 [-11.6, 2.79]	-3.94 [-32.6, 4.95]
	C_{max} of Teduglutide (ng/mL)		
	Mean (CV%)	29.2 (22.4%)	34.5 (37.1%)
	Median [Min, Max]	26.9 [20.8, 40.4]	32.5 [20.7, 85.0]

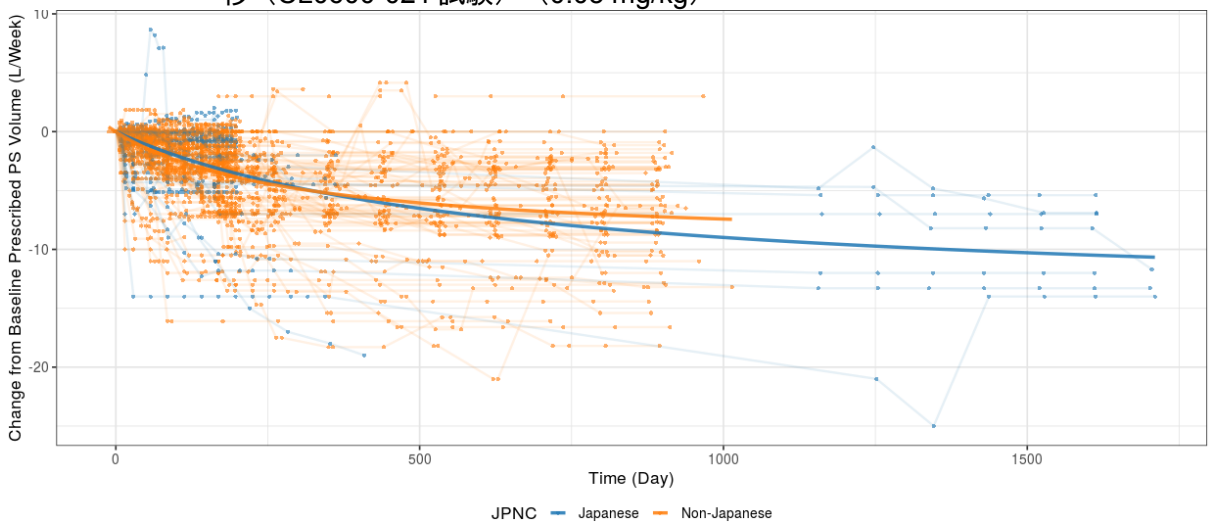
C_{max} = maximum concentration; CV = Coefficient of variability; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; PPSV = prescribed parenteral support volume.
Note: subject [redacted] was removed from the descriptive statistics. This patient presented unexpectedly high teduglutide concentrations and no reduction in prescribed PS volume or diary PS volume. Descriptive statistic including subject ID [redacted] is presented in SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Appendix 4 (Section 14.8).
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Table 7

図 2.7.2 - 41　　非日本人成人 SBS 患者での PS 処方量の推移（CL0600-021 試験）



PS (PN/IV) = parenteral support (parenteral nutrition/intravenous)
Note: grey circles and grey lines represent individual subject data; black like represents a smoothing function. CL0600-021 is an extension study of CL0600-020. The time in study CL0600-021 is relative to CL0600-020
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Figure 8

図 2.7.2 - 42　　日本人及び非日本人 SBS 患者での PS 処方量のベースラインからの変動の推移（CL0600-021 試験）（0.05 mg/kg）



PS (PN/IV) = parenteral support (parenteral nutrition/intravenous)
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Figure 13

3.7.2　　安全性（嘔吐、下痢、悪心、腹痛）

本項では特に断りのない限り、有害事象とは TEAE を示す。

テデュグルチドの曝露量と SBS 患者で頻度の高い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（SHIR-CSC-129-Japanese、PK/PD 及び曝露反応解析、5.3.4.2 項）。SBS 患者 230 例が解析に含められた（SHIR-CSC-129-Japanese、PK/PD 及び曝露反応解析、5.3.4.2 項 Table 11）。嘔吐、下痢、悪心又は腹痛の初回の発現が解析に含められた。解析に含められた 230 例の SBS 患者のうち、嘔吐、下痢、悪心又は腹痛が認められた被験者はそれぞれ 52 例（22.6%）、27 例（11.7%）、37 例（16.1%）及び 59 例（25.7%）であった。これらの結果を用いて、テデュグルチドの曝露量と有害事象との関係を評価した。

定常状態の曝露パラメータ（C_{max} 及び AUC）と嘔吐及び下痢の発現頻度との関係をそれぞれ図 2.7.2 - 43 及び図 2.7.2 - 44 に示した。いずれにおいても、C_{max} 及び AUC の値が増加しても嘔吐及び下痢の発現頻度は顕著に増加せず（Wald 検定、$p>0.05$）、曝露反応関係は認められなかった。

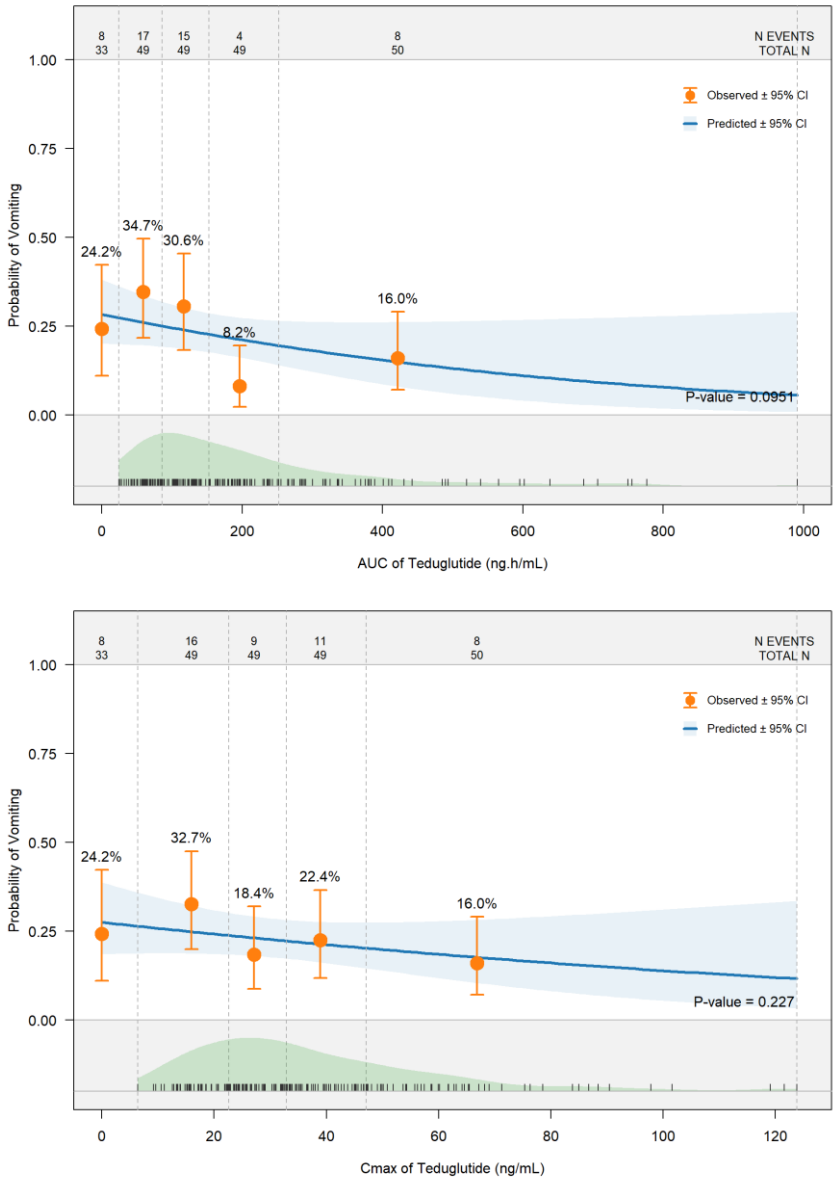
定常状態の曝露パラメータ（C_{max} 及び AUC）と悪心の発現頻度との関係を図 2.7.2 - 45 に示した。C_{max} 及び AUC の値が増加するにつれて悪心の発現頻度は顕著に増加し（Wald 検定、$p<0.05$）、統計学的に有意な曝露反応関係が認められた。曝露の指標として C_{max} を用いた曝露反応モデルは、AUC を用いたモデルと比較して Goodness-of-fit プロットが良好であった（AIC が低値であった）。各被験者のテデュグルチドの C_{max} を四分位で分類したところ、0.10 mg/kg 投与時の値の約 83%が第 3 四分位数以上の値を含む Q4 に含まれた。一方で 0.05 mg/kg 投与時の値の約 70%が Q2 及び Q3 に含まれた。したがって、Q4 に含まれる値は主に 0.10 mg/kg 投与時に観測されたものであり、これらの被験者では悪心の発現頻度が増加していることが示唆された。ロジスティック回帰モデルの一環として、人種（日本人 vs 非日本人）、年齢（小児 vs 成人）及び抗テ

デュグルチド抗体（陽性 vs 陰性／欠測）の影響を検定したが、いずれの影響も統計学的に有意ではなかった。

定常状態の曝露パラメータ（C_{max} 及び AUC）と腹痛の発現頻度との関係を図 2.7.2 - 46 に示した。C_{max} 及び AUC の値が増加するにつれて腹痛の発現頻度は顕著に増加し（Wald 検定、$p<0.01$）、統計学的に有意な曝露反応関係が認められた。曝露の指標として C_{max} を用いた曝露反応モデルは、AUC を用いたモデルと比較して AIC が低値であった。各被験者のテデュグルチドの C_{max} を四分位で分類したところ、0.10 mg/kg 投与時の値の約 83%が第 3 四分位数以上の値を含む Q4 に含まれ、これらの被験者での腹痛の発現頻度は 38.7%であった。一方で 0.05 mg/kg 投与時の値の約 70%が Q2 及び Q3 に含まれた。したがって、Q4 に含まれる値は主に 0.10 mg/kg 投与時に観測されたものであり、これらの被験者では腹痛の発現頻度が増加していることが示唆された。ロジスティック回帰モデルの一環として、人種（日本人 vs 非日本人）、年齢（小児 vs 成人）及び抗テデュグルチド抗体（陽性 vs 陰性／欠測）の影響を検定したが、いずれの影響も統計学的に有意ではなかった。

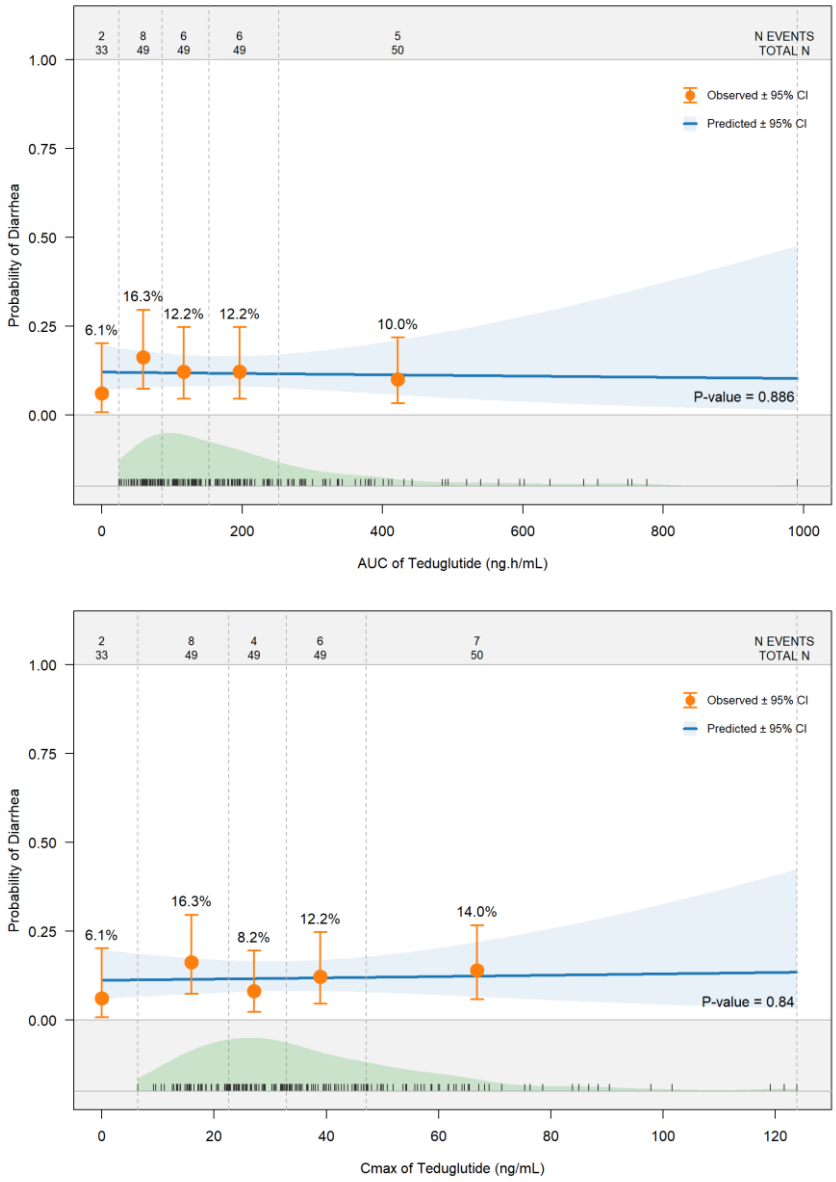
要約すると、嘔吐及び下痢では曝露反応関係は認められなかったが、悪心及び腹痛では統計学的に有意な曝露反応関係が認められ、曝露量が高い被験者（主に 0.10 mg/kg/日投与群）では悪心及び腹痛の発現頻度が増加した。また、悪心及び腹痛の発現頻度に対して、年齢、人種（日本人 vs 非日本人）又は抗テデュグルチド抗体の有意な影響は認められなかった。

図 2.7.2 - 43　　嘔吐の発現頻度と C_{max} 及び AUC の関係を評価した曝露反応解析



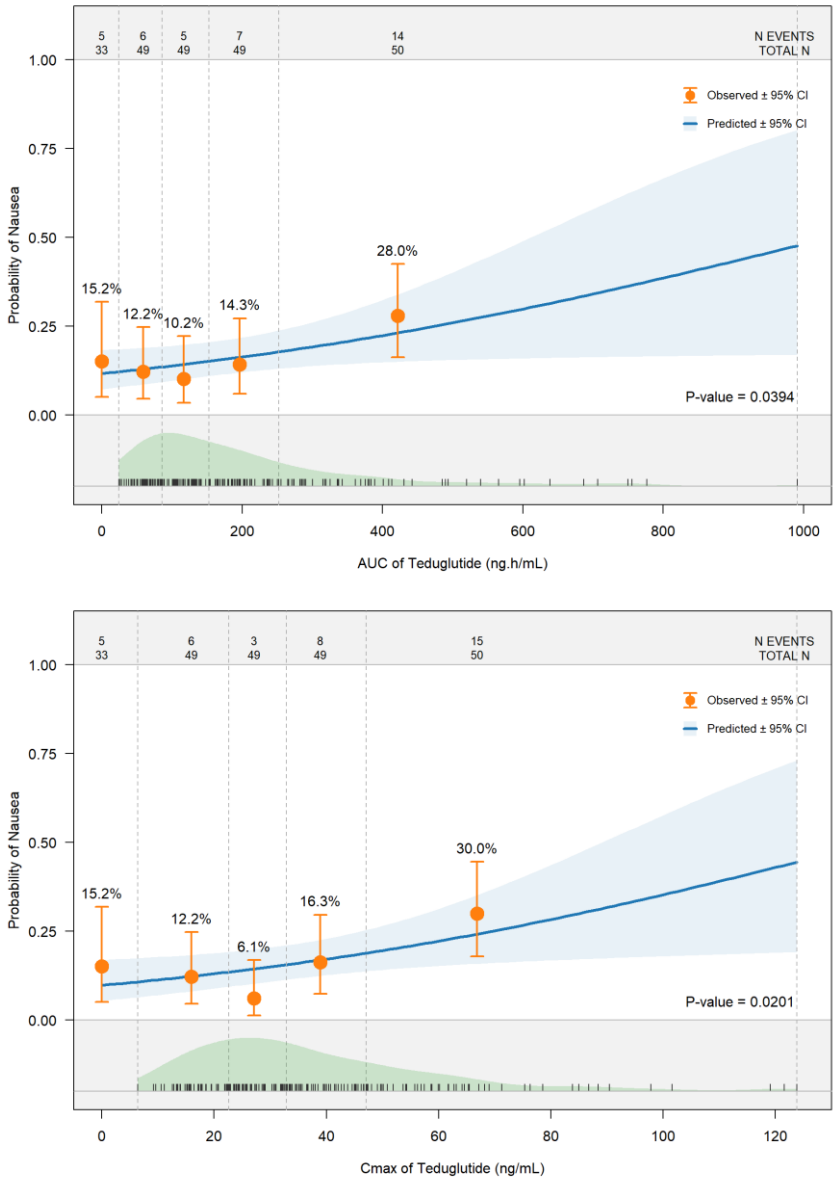
Note: The number of adverse events (N events) and the total numbers of patients treated with placebo or standard of care (exposure set to zero) and teduglutide exposure values for quartile (C_{max} or AUC values were evenly distributed across 4 groups) are presented in the upper panel. These numbers were used to determine the probability of adverse event for placebo and each quartiles of exposure parameters. The green area represents the distribution of C_{max} or AUC for teduglutide-treated patients. The black tick marks represents an indicator of individual C_{max} or AUC for teduglutide-treated patients.
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Figure 16

図 2.7.2 - 44　　下痢の発現頻度と C_{max} 及び AUC の関係を評価した曝露反応解析



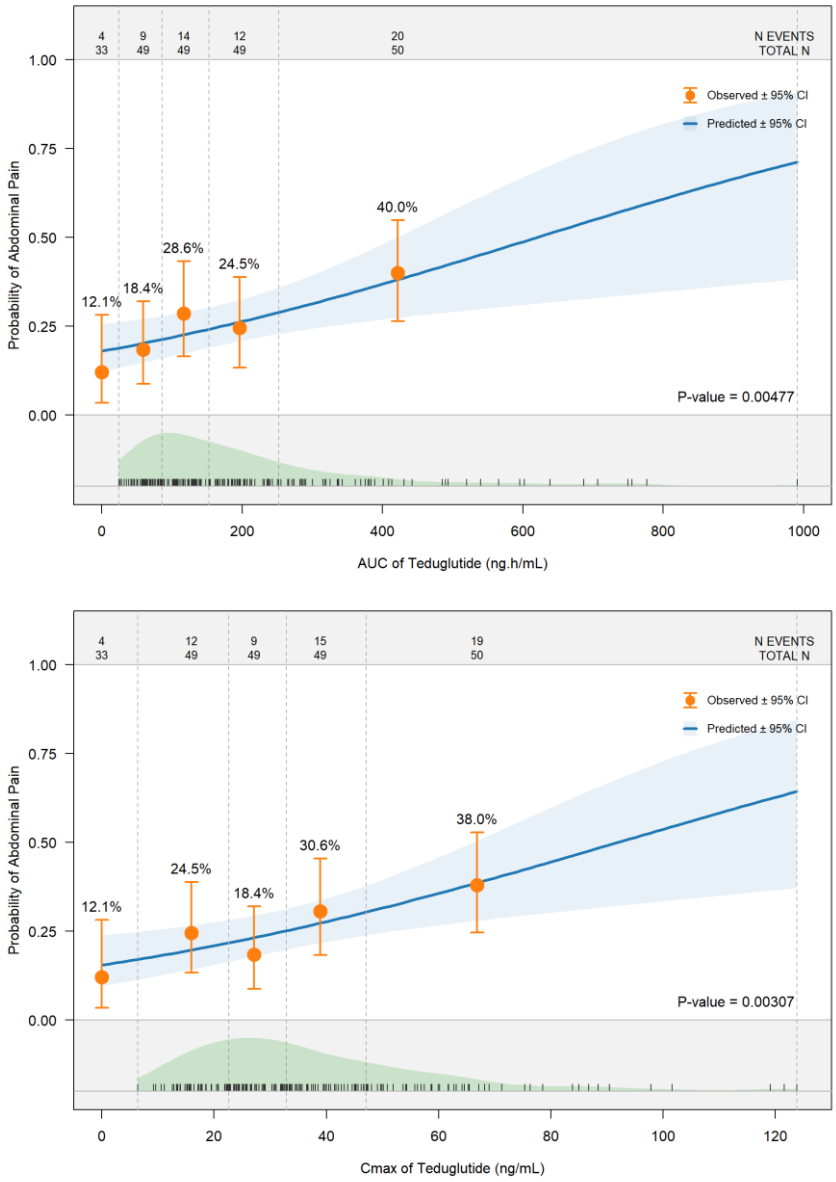
Note: The number of adverse events (N events) and the total numbers of patients treated with placebo or standard of care (exposure set to zero) and teduglutide exposure values for quartile (C_{max} or AUC values were evenly distributed across 4 groups) are presented in the upper panel. These numbers were used to determine the probability of adverse event for placebo and each quartiles of exposure parameters. The green area represents the distribution of C_{max} or AUC for teduglutide-treated patients. The black tick marks represents an indicator of individual C_{max} or AUC for teduglutide-treated patients.
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Figure 17

図 2.7.2 - 45　　悪心の発現頻度と C_{max} 及び AUC の関係を評価した曝露反応解析



Note: The number of adverse events (N events) and the total numbers of patients treated with placebo or standard of care (exposure set to zero) and teduglutide exposure values for quartile (C_{max} or AUC values were evenly distributed across 4 groups) are presented in the upper panel. These numbers were used to determine the probability of adverse event for placebo and each quartiles of exposure parameters. The green area represents the distribution of C_{max} or AUC for teduglutide-treated patients. The black tick marks represents an indicator of individual C_{max} or AUC for teduglutide-treated patients.
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Figure 18

図 2.7.2 - 46　　腹痛の発現頻度と C_{max} 及び AUC の関係を評価した曝露反応解析



Note: The number of adverse events (N events) and the total numbers of patients treated with placebo or standard of care (exposure set to zero) and teduglutide exposure values for quartile (C_{max} or AUC values were evenly distributed across 4 groups) are presented in the upper panel. These numbers were used to determine the probability of adverse event for placebo and each quartiles of exposure parameters. The green area represents the distribution of C_{max} or AUC for teduglutide-treated patients. The black tick marks represents an indicator of individual C_{max} or AUC for teduglutide-treated patients.
Source: Module 5.3.4.2, SHIR-CSC-129-Japanese, PK/PD and Exposure-Response Analyses, Figure 19

4　特別な試験

4.1　免疫原性

ペプチドを含む医薬品の投与によって抗体が産生される可能性がある。

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（国内外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。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。成人 SBS 患者を対象とした 2 試験（6 ヵ月、無作為化、プラセボ対照試験［CL0600-020 試験、5.3.5.1 項］に続き、24 ヵ月の非盲検試験［CL0600-021 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）。

24 週間小児試験（TED-C14-006 試験、5.3.5.2 項）での抗テデュグルチド抗体産生率は、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、過敏症の有害事象又は有効性の消失と関連していなかった（5.3.5.3 項 Integrated Summary of Safety Addendum Pediatrics, 25Jul2018, Table 58.1）。

利用可能なデータが得られている成人及び小児 SBS 患者を対象とした計 3 試験のデータを用いて、母集団薬物動態解析の共変量として抗テデュグルチド抗体の有無を評価した（SHIR-CSC-129-Japanese、母集団薬物動態解析、5.3.3.5 項）。その結果、抗テデュグルチド抗体の産生はわずかであり、薬物動態に影響を及ぼさないことが示された（本概要 3.6）。

4.1.1　成人試験

4.1.1.1　海外試験

4.1.1.1.1　CL0600-020 試験

テデュグルチドの投与を受けた 6/34 例で Week 24 に抗テデュグルチド抗体が認められた。これら 6 例はいずれもレスポンダーであったが、免疫関連の症状を示すエビデンスは認められなかった。また、抗テデュグルチド抗体が認められた 5/6 例（83%）で天然 GLP-2 に対する交差反応性が認められた。

4.1.1.1.2　CL0600-021 試験

コア試験である CL0600-020 試験の継続投与試験として、2 年間の安全性を追跡した CL0600-021 試験では、48/87 例（55.2%）で抗体が陽性であった。このうち、抗テデュグルチド抗体が陽

性であったのは 37/87 例（42.5%）であった。中和抗体が認められた被験者はいなかった（5.3.5.2 項 CL0600-021 CSR Section 12.5.10）。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（5.3.5.2 項 CL0600-021 CSR Appendix 16.2 Listing 16.2.8.7、Listing 16.2.7.1）。

4.1.1.1.3　TED-C11-001 試験

TED-C11-001 試験では、3/14 例（21.4%）で抗テデュグルチド抗体が認められた。1 例（被験者番号 [redacted]）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ず、テデュグルチドを 799 日投与後に PS から完全に離脱した。CL0600-021 試験と同様に、TED-C11-001 試験では抗体はテデュグルチドの有効性又は安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

4.1.1.2　国内試験

4.1.1.2.1　TED-C14-004 試験

TED-C14-004 試験では、4/11 例（36.4%）がいずれかの時点で抗テデュグルチド抗体を有していたが、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。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。力価が非常に低かったため（125 以下）、これらの結果は擬陽性の可能性もあり、他の全ての陽性検体でも中和抗体活性は認められなかった。

総投与期間が 24 ヵ月を超えると抗テデュグルチド抗体の力価が低下した理由は不明である。抗テデュグルチド抗体が認められた 4 例の被験者はいずれも 36 ヵ月の投与を完了している。驚くべきことに、抗テデュグルチド抗体陽性の被験者では比較的良好な有効性を示した。すなわち、投与終了時のレスポンダーの割合は抗テデュグルチド抗体陽性の被験者は 4/4 例（100%）である一方で、陰性の被験者は 3/7 例（42.8%）であった。被験者日誌より、投与期間を通して持続的なコンプライアンスが示唆され、治験薬管理表とも一貫性が認められたことから、力価の低下が治験薬コンプライアンスの欠如に起因している可能性は低い。

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。2/4 例で抗テデュグルチド抗体が陽性と判定される前に注射部位反応が報告されたが、陰性の被験者 7 例ではそのような報告はなかった。2 例で報告された注射部位反応の重症度は軽度であり、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、特に措置は講じられなかった。

4.1.1.2.2　SHP633-306 試験

SHP633-306 試験は、非盲検試験であり、日本人の PS を必要とする成人 SBS 患者を対象としてテデュグルチドを 24 週間投与した（5.3.5.2 項）。抗テデュグルチド抗体評価用の検体をベースライン、Week 12 及び Week 24（投与終了時）に採取した。

安全性解析対象集団での抗体産生の結果を表 2.7.2 - 56 に要約した。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（5.3.5.2 項 SHP633-306 CSR, Listing 16.2.7）。

表 2.7.2 - 56　来院ごとの抗体産生の要約（SHP633-306 試験）

Visit Category	Baseline n/m (%)	Week 12 n/m (%)	Week 24 n/m (%)	End of Treatment[a] n/m (%)
Antibodies to Teduglutide				
Positive	0/7 (0.0)	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)	1/7 (14.3)
Neutralizing Antibodies Present	0/7 (0.0)	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)	1/7 (14.3)

[a] End of Treatment visit in this table is the overall summary of the study, and not a separate visit.
Note: Percentages are based upon m, defined as the number of subjects in the Safety population analyzed at the scheduled visit.
Note: Data for early termination were included in end of treatment visit.
Source: Module 5.3.5.2, SHP633-306 CSR, Table 14.3.3.6

4.1.1.2.3　SHP633-307 試験

SHP633-307 試験は、現在実施中の非盲検、長期継続投与試験であり、SHP633-306 試験を完了した、又は TED-C14-004 試験の継続投与期間に参加した日本人被験者を対象とした。最長で約 3 年間、全ての被験者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で皮下投与する。抗テデュグルチド抗体評価用の検体を Visit 1、以降最終来院まで 6 ヵ月ごとに採取した。

安全性解析対象集団での抗テデュグルチド抗体産生に関する結果を表 2.7.2 - 57 に示す。なお、観察時点は SHP633-306 試験又は TED-C14-004 試験の投与期間も含まれている。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%）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、テデュグルチドに関連した過敏症反応は報告されていない。抗テデュグルチド抗体と過敏症反応の間に関係性は認められなかった。

表 2.7.2 - 57　　来院ごとの抗体産生の要約–全被験者（SHP633-307 試験）

Analysis Visit Category	Teduglutide 0.05 mg/kg (SHP633-306) (N=4) n /m (%)	Teduglutide 0.05 mg/kg (TED-C14-004) (N=7) n /m (%)	Teduglutide 0.05 mg/kg Total (N=11) n /m (%)
Baseline			
Positive	0/ 4 (0.0)	0/ 7 (0.0)	0/11 (0.0)
Neutralizing Antibodies Present	0/ 4 (0.0)	0/ 7 (0.0)	0/11 (0.0)
Month 12			
Positive	2/ 4 (50.0)	[1]	[2]
Neutralizing Antibodies Present	1/ 4 (25.0)		
Month 39			
Positive	0/ 0 (0.0)	2/ 5 (40.0)	2/ 5 (40.0)
Neutralizing Antibodies Present	0/ 0 (0.0)	2/ 5 (40.0)	2/ 5 (40.0)
Month 42			
Positive	0/ 0 (0.0)	0/ 2 (0.0)	0/ 2 (0.0)
Neutralizing Antibodies Present	0/ 0 (0.0)	0/ 2 (0.0)	0/ 2 (0.0)
Month 45			
Positive	0/ 0 (0.0)	0/ 5 (0.0)	0/ 5 (0.0)
Neutralizing Antibodies Present	0/ 0 (0.0)	0/ 5 (0.0)	0/ 5 (0.0)
Month 48			
Positive	0/ 0 (0.0)	0/ 2 (0.0)	0/ 2 (0.0)
Neutralizing Antibodies Present	0/ 0 (0.0)	0/ 2 (0.0)	0/ 2 (0.0)
Month 51			
Positive	0/ 0 (0.0)	0/ 5 (0.0)	0/ 5 (0.0)
Neutralizing Antibodies Present	0/ 0 (0.0)	0/ 5 (0.0)	0/ 5 (0.0)
Month 54			
Positive	0/ 0 (0.0)	0/ 2 (0.0)	0/ 2 (0.0)
Neutralizing Antibodies Present	0/ 0 (0.0)	0/ 2 (0.0)	0/ 2 (0.0)
Month 57			
Positive	0/ 0 (0.0)	1/ 1 (100.0)	1/ 1 (100.0)
Neutralizing Antibodies Present	0/ 0 (0.0)	0/ 1 (0.0)	0/ 1 (0.0)
End of Study			
Positive	2/ 4 (50.0)	1/ 7 (14.3)	3/11 (27.3)

表 2.7.2 - 57　　来院ごとの抗体産生の要約–全被験者（SHP633-307 試験）

Analysis Visit Category	Teduglutide 0.05 mg/kg (SHP633-306) (N=4) n /m (%)	Teduglutide 0.05 mg/kg (TED-C14-004) (N=7) n /m (%)	Teduglutide 0.05 mg/kg Total (N=11) n /m (%)
Neutralizing Antibodies Present	1/ 4 (25.0)	0/ 7 (0.0)	1/11 (9.1)

N = total number of subjects in each treatment group.
[1] Data from subjects from TED-C14-004 study starts in Month 39. The data prior to Month 39 is in the TED-C14-004 CSR.
[2] Total column prior to Month 39 is outside the scope of this analysis.
Note: For the subjects from the SHP633-306 study, Month 6 and Month 12 correspond to 6 and 12 months of total teduglutide treatment including exposure in SHP633-306.
Note: For subjects from the TED-C14-004 study, Month 42, Month 48, and Month 54 correspond to 42, 48, and 54 months of total teduglutide treatment including exposure in TED C14-004. Analysis visit is calculated based on the nominal visit in the core study, by aligning the first visit in the extension study to be equivalent to the last exposure month from the core study.
Note: Percentages are based upon m, defined as the number of subjects in the Safety population analyzed at the scheduled visit.
Note: Data for early termination were included in end of study visit.
Source: Module 5.3.5.2, SHP633-307 CSR, Table 14.3.3.6

4.1.2　小児試験

4.1.2.1　海外試験

4.1.2.1.1　TED-C13-003 試験

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（被験者番号[redacted]）は 0.025 mg/kg/日コホートに組み入れられており、Week 16 の追跡来院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。当該被験者は、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。

4.1.2.1.2　TED-C14-006 試験

Week 24 では、0.025 mg/kg/日群の 3/24 例（12.5%）及び 0.05 mg/kg/日群の 5/26 例（19.2%）において抗テデュグルチド抗体が陽性であった。このうち、0.025 mg/kg/日群の 1/24 例（4.2%）及び 0.05 mg/kg/日群の 2/26 例（7.7%）で中和抗体が認められた。試験終了時では、0.025 mg/kg/日群の 4/24 例（16.7%）及び 0.05 mg/kg/日群の 5/26 例（19.2%）において抗テデュグルチド抗体が陽性であった。このうち、0.025 mg/kg/日群の 1/24 例（4.2%）で中和抗体が認められた。Week 24 に中和抗体が認められた 3 例中 1 例は、投与終了時に体重によって標準化した PS 量が 20%以上減少したレスポンダーであった。他の 2 例はいずれもレスポンダーではなかった。これらの被験者において注射部位反応は発現しなかった。

4.1.2.1.3　SHP633-303 及び SHP633-304 試験

海外小児第 3 相試験 2 試験（TED-C13-003 試験［コア試験］の継続投与試験である SHP633-303 試験［前向き期間のみ］及び TED-C14-006 試験［コア試験］の継続投与試験である SHP633-304 試験）を統合したデータを 2.7.3 項に示した。NTT/TED 群には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の重症度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（5.3.5.2 項 SHP633-303 CSR Listing 16.2.7.1; 5.3.5.2 項 SHP633-304 CSR Listing 16.2.7.1, 5.3.5.3 項 ISS Table 58.2.2）。

4.1.2.1.4　SHP633-301 試験

SHP633-301 試験は無作為化、非盲検試験であり、PS を必要とする非日本人の乳児 SBS 患者（修正月齢 4 ヵ月から 12 ヵ月）にテデュグルチドを 24 週間投与した［5.3.5.2 項、5.3.5.2 項（final）］。テデュグルチド群の被験者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で皮下投与した。抗テデュグルチド抗体評価用の検体をベースライン、Week 12 及び Week 28（又は最終来院時）に採取した。

中間解析のデータカットオフは 2019 年 10 月 9 日に実施され、試験は 2020 年 9 月 24 日に完了した。中間及び最終の両解析結果を以下に示す。

中間解析結果データカットオフの時点で、6 例（テデュグルチド群及び標準治療群に各 3 例）が無作為化され、いずれの被験者でもベースライン、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。

最終解析結果

最終解析の時点で、10 例（テデュグルチド群及び標準治療群に各 5 例）が無作為化され、いずれの被験者でもベースライン、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。

4.1.2.2　国内試験

4.1.2.2.1　SHP633-302 試験

SHP633-302 試験は非盲検試験であり、PS を必要とする日本人の小児 SBS 患者（修正月齢 4 ヵ月から 15 歳）にテデュグルチドを 24 週間投与した（5.3.5.2 項）。全ての被験者にテデュグルチ

ドを 0.05 mg/kg/日で皮下投与した。抗テデュグルチド抗体評価用の検体をベースライン、Week 24（投与終了時）及び Week 28（又は最終来院時）に採取した。

試験期間中の抗テデュグルチド抗体産生を表 2.7.2 - 58 に要約した。小児全体では 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。乳児 2 例ではいずれも、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 例ではいずれの時点でも中和抗体も認められたが、もう 1 例ではいずれの時点でも認められなかった。

中和抗体が認められなかった乳児 1 例はレスポンダー（体重によって標準化した PS 量が 20%以上減少）であり、中和抗体が認められた被験者（小児 2 例及び乳児 1 例）はいずれもレスポンダーではなかった（5.3.5.2 項 SHP633-302 CSR, Table 15）。

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被験者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。

表 2.7.2 - 58　　抗テデュグルチド抗体産生の要約（SHP633-302 試験）

Description	Children[a] After Amendment 3[b] (N=6) n/m (%)	Total Children[a] (N=8) n/m (%)	Infants[c] (N=2) n/m (%)
Baseline			
Positive	0/6 (0.0)	0/8 (0.0)	0/2 (0.0)
Neutralizing Antibodies Present	0/6 (0.0)	0/8 (0.0)	0/2 (0.0)
Week 24			
Positive	1/6 (16.7)	1/7 (14.3)	2/2 (100.0)
Neutralizing Antibodies Present	1/6 (16.7)	1/7 (14.3)	1/2 (50.0)
EOT			
Positive	1/6 (16.7)	1/8 (12.5)	2/2 (100.0)
Neutralizing Antibodies Present	1/6 (16.7)	1/8 (12.5)	1/2 (50.0)
EOS (Week 28)			
Positive	0/6 (0.0)	1/8 (12.5)	2/2 (100.0)
Neutralizing Antibodies Present	0/6 (0.0)	1/8 (12.5)	1/2 (50.0)

EOT: the end of the treatment, EOS: the end of the study
[a] Children aged 1 through 15 years
[b] The number of children enrolled under the protocol amendment 3 and 4.
[c] Infants of 4 through <12 months corrected gestational age
Note: n is the number of subjects with markedly abnormal results. Percentages are based upon m, defined as the number of subjects in the Safety population with at least one post-baseline value for the associated parameter.
Note: End of Treatment is defined as the last available measurement after the date of first dose during the 24-week treatment period.
Source: Module 5.3.5.2, SHP633-302 CSR, Table 14.3.3.4

4.1.2.2.2　　SHP633-305 試験

SHP633-305 試験は現在実施中であり、SHP633-302 試験を完了した日本人被験者を対象とした非盲検長期継続投与試験である。テデュグルチドが市販されるまで、全ての被験者にテデュグルチドを 0.05 mg/kg/日で皮下投与する。Visit 1 及びその後最終来院時まで 6 ヵ月ごとに抗テデュグルチド抗体評価用の検体を採取する予定である。抗テデュグルチド抗体の結果は 2.7.4.4.3.2.5 項に示した。

5　付録

テデュグルチドの臨床試験における PK パラメータは付録表 2.7.2 - 1 に要約した。CL0600-004 試験及び CL0600-008 試験における母集団薬物動態解析は付録表 2.7.2 - 2 に要約した。臨床薬力学及び PK/PD 試験は付録表 2.7.2 - 3 に要約した。CL0600-020 試験及び CL0600-021 試験の統合データに基づく、来院ごとの抗体産生結果を付録表 2.7.2 - 4 に要約した。

付録表 2.7.2 - 1　　臨床試験における PK パラメータの要約

Study/ Protocol Number	Study Objective	Study Design	Number of Subjects Enrolled/ completed (M/F)	HV/S (Age: mean, range)	Treatment (Dosage Form, Route)	Dose Level (mg)	Mean (arithmetic) ± SD teduglutide PK parameters							
							C_{max} (ng/ mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	CL/F (mL/ min)	F (%)	Vd_{ss} (mL/ kg)
Studies in Healthy Subjects and in Subjects with Moderate Hepatic Impairment and Increasing Degrees of Renal Impairment														
CL0600-006	Evaluate bioavail-ability, safety, tolerability and PK	Phase 1, single center, open label, randomized, 2-way crossover with 5-day washout between dosing	14 subjects (12M/2F) enrolled and completed	HV (mean 30 yrs, range 20-41 yrs)	Teduglutide (SC injection and a 1-hour IV of 0.12mg/kg)	0.12 mg/kg IV	841 ±123	0.96 (0.94-1.27)[a]	5.17 ±2.79 3.2 ±1.67[b]	1003 ±161[c]	1004 ±175	-	N/A	122 ±30 103 ±23[b]
						0.12 mg/kg SC	112 ±18	4.00 (1.50-8.00)[a]	2.23 ±0.68 1.65 ±0.39[b]	872 ±202	886 ±200	-	87.1 ± 14.0	-
CL0600-015	Determine relative bioavail-ability in the thigh and arm vs the abdomen and evaluate the PK and safety	Phase 1, randomized, open-label, 3-way crossover	18 subjects (9M/9F) enrolled / 16 completed	HV (mean 26 yrs, range 18-42 yrs)	Teduglutide (10 mg SC injection in the abdomen, thigh, and arm)	10 mg abdo-men	144 ±59[d]	3.50 (2.50-5.03)[a]	2.09 ±1.07[e]	846 ±202[d]	930 ±200[d]	-	N/A	-
						10 mg thigh	118 ±35[d]	4.00 (2.50-6.00)[a]	2.22 ±0.98[e]	731 ±200[d]	816 ±214[d]	-	87.7 ± 13.3[f]	-
						10 mg arm	113 ±52[d]	4.50 (3.00-6.08)[a]	2.12 ±1.26[e]	754 ±227[d]	863 ±256[d]	-	91.4 ± 15.3[f]	-
1621/13	Evaluate safety, tolerability and PK	Phase 1, single-blind, placebo-controlled, ascending, single-dose	32 subjects (M) enrolled / 31 completed	HV (mean 25-34 yrs across treatment groups, range 19-44 yrs)	Teduglutide or placebo (single SC injection into the abdomen)	2.5	27.1 (17.3-42.5)[d]	3.00 (2.50-6.00)[a]	1.9 (1.51-3.51)[e]	122 (89.1-167)[d]	169 (132-217)[d]	251 ±53.6	-	-
						5.0	63.3 (41.6-96.5)[d]	3.00 (2.50-6.00)[a]	1.4 (1.23-1.97)[e]	312 (231-422)[d]	411 (320-528)[d]	206 ±38.3	-	-
						7.0	95.7 (70.6-130)[d]	2.75 (2.00-6.00)[a]	1.72 (1.19-2.43)[e]	452 (355-576)[d]	521 (392-692)[d]	231 ±64.5	-	-
						10.0	101 (82.1-125)[d]	2.75 (2.00-6.00)[a]	1.75 (1.03-2.98)[e]	612 (470-797)[d]	732 (587-913)[d]	232 ±46.0	-	-

付録表 2.7.2 - 1　　臨床試験における PK パラメータの要約

Study/ Protocol Number	Study Objective	Study Design	Number of Subjects Enrolled/ completed (M/F)	HV/S (Age: mean, range)	Treatment (Dosage Form, Route)	Dose Level (mg)	Mean (arithmetic) ± SD teduglutide PK parameters							
							C_{max} (ng/ mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	CL/F (mL/ min)	F (%)	Vd_{ss} (mL/ kg)
CL0600-017	Evaluate the effect of moderate hepatic impair-ment on teduglutide PK	Phase 1, open-label, single center, single dose	24 subjects (16M/8F) enrolled and completed	HV or subjects with moderate hepatic impair-ment (mean 53.5 yrs, range 41-64 yrs)	Teduglutide (20 mg SC injection in the abdomen)	20 HV	244 ±76.7	4.00 (2.50-6.00)[a]	2.95 ±0.813	1993.6± 554.16	2177.0 ±639.26	10.10± 3.789[j]	-	-
						20 HI	215 ±95.6	5.00 (2.00-8.00)[a]	3.05 ±0.890	1676.8± 705.62	1948.9 ±654.65	11.20± 3.311[j]	-	-
CL0600-018	Evaluate the effect of renal impair-ment on teduglutide PK	Phase 1, open-label, parallel group; prospective study	36 subjects (24M/12F) enrolled and completed	HV or subjects with renal impair-ment (mod, severe or end stage) (mean 49.3-61.7 yrs, range 33-74 yrs)	Teduglutide (10 mg SC injection in the abdomen)	10 Moder-ate RI (Grp1)	168 ± 23.0	4.17 ± 0.17	1.64 ± 0.27	1350 ± 134	1362 ± 132	7.67 ± 0.65	-	-
						10 HV (Grp 2)	102 ± 6.99	5.25 ± 0.48	1.61 ±0.14	870.0 ± 35.1	879 ± 35.44	11.5 ±0.44	-	-
						10 Severe RI (Grp 3)	209 ± 35.6	4.75 ± 0.44	1.67 ± 0.15	1660 ± 197	1664 ± 196.6	6.41 ±0.70	-	-
						10 HV (Grp 4)	141 ±15.0	4.42 ±0.51	1.42 ±0.12	936 ±51.8	940.7 ±51.15	10.8 ±0.54	-	-
						10 ESRD (Grp 5)	229 ±37.6	5.17 ±1.09	2.21 ±0.21	2100 ±218	2124 ±210.2	4.95 ±0.48	-	-
						10 HV (Grp 6)	109 ±16.2	4.92 ±0.71	1.64 ±0.11	808 ±64.3	813.8 ±63.56	12.7 ±1.12	-	-
						10 elderly	116 ±12.5	5.13 ±0.57	1.62 ±0.09	891 ±32.4	896.6 ±31.89	11.3 ±0.38	-	-
						10 Non elderly	119 ±11.7	4.65 ±0.37	1.51 ±0.11	856 ±50.2	862.8 ±49.85	12.0 ±0.77	-	-
C09-001	Determine the effect of teduglutide on cardiac repolariza-tion, PK.	Phase 1, single center, single dose, placebo- and active-controlled, change over	72 subjects (40M/32F) enrolled/67 completed	HV (mean 35.4 yrs, range 18-45 yrs)	Teduglutide (5 and 20 mg SC injection); moxifloxacin (400 mg PO); placebo	5	64.2 ±2.80	4.50 ±0.12	1.98 ±0.10	428 ±11.0	447.6 ±11.01			
						20	242 ±8.84	4.81 ±0.14	2.16 ±0.12	1860 ±41.8	1913 ±39.75			

付録表 2.7.2 - 1　　臨床試験における PK パラメータの要約

Study/ Protocol Number	Study Objective	Study Design	Number of Subjects Enrolled/ completed (M/F)	HV/S (Age: mean, range)	Treatment (Dosage Form, Route)	Dose Level (mg)	Mean (arithmetic) ± SD teduglutide PK parameters							
							C_{max} (ng/ mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	CL/F (mL/ min)	F (%)	Vd_{ss} (mL/ kg)
CL0600-022	Evaluate safety and PK	Phase 1, single-center, double-blind, randomized, placebo-controlled ascending dose	95 subjects (69M/26F) enrolled and completed	HV (mean 32.1 yrs [ted] to 34.4 yrs [plc]; range 20-54 yrs)	Teduglutide or placebo (SC injection into the abdomen)	10 D1	101 ±38.1	4.00 (3-6)[a]	3.20 ±1.30	774 ±128.3	857 ±146.2	-	-	-
						15 D1	175 ±89.3	3.50 (1.5-12)[a]	3.17 ±1.77	1172 ±444.4	1423 ±483.2			
						20 D1	152 ±54.5	4.00 (3-12)[a]	3.38 ±2.31	1430 ±162.2	1528 ±213.2			
						25 D1	162 ±51.3	6.00 (3.5-12)[a]	3.60 ±1.70	1658 ±310.0	1784 ±653.1			
						30 D1	250 ±169	6.00 (3-8)[a]	5.53 ±6.97	2189 ±628.2	2634 ±1295.3			
						50 D1	456 ±96.5	4.00 (2.5-8)[a]	3.33 ±1.03	4166 ±864.6	4526 ±1020.3			
						80 D1	562 ±355.1	6.00 (3-12)[a]	5.41 ±4.99	5113 ±1002.1	5707 ±972.2			
						10 D8	104 ±36.2	4.00 (3-6)[a]	3.40 ±1.54	740 ±144.7	863 ±140.1	-	-	-
						15 D8	186 ±105.4	2.75 (0.52-4)[a]	2.99 ±1.15	1135 ±565.8	1289 ±663.1			
						20 D8	165 ±57.4	4.00 (2.5-6)[a]	4.50 ±2.51	1418 ±288.3	1790 ±364.1			
						25 D8	150 ±47.8	4.00 (3-10)[a]	4.63 ±2.68	1529 ±290.3	1924 ±928.7			
						30 D8	211 ±101.6	5.00 (3-6.02)[a]	4.61 ±1.93	2266 ±679.3	2433 ±651.4			
						50 D8	454 ±156.6	3.75 (2.5-6)[a]	3.25 ±1.75	4057 ±987.8	4316 ±894.8			
						80 D8	555 ±329.8	4.00 (3-8)[a]	4.49 ±3.35	5088 ±1208.6	5377 ±910			

付録表 2.7.2 - 1　　臨床試験における PK パラメータの要約

Study/ Protocol Number	Study Objective	Study Design	Number of Subjects Enrolled/ completed (M/F)	HV/S (Age: mean, range)	Treatment (Dosage Form, Route)	Dose Level (mg)	Mean (arithmetic) ± SD teduglutide PK parameters							
							C_{max} (ng/ mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	CL/F (mL/ min)	F (%)	Vd_{ss} (mL/ kg)
C10-003	gastric emptying, safety, PK	Phase 1, double-blind, parallel group, multiple dose, placebo-controlled	36 subjects (22M/14F) enrolled and completed	HV (mean 31.4 yrs [ted] and 32.5 yrs [plc])	Teduglutide or placebo SC (abdomen)	4	56.9 ±20.9	3.78 ±1.55	1.72 ±1.05	349 ±66.9	351 ±67.7	11847 ±2178 mL/h	-	-
TED-C10-004	PD biliary kinetic and PK/PD	Phase 1, double-blind, parallel group, multiple dose, placebo-controlled	60 subjects enrolled (30 M/30 F /58 completed dosing period	HV (mean 31.45 yrs [range= 19 to 43 yrs for ted and 30.23 yrs [range= 18-45 yrs] for plc	Teduglutide or placebo SC (abdomen)	4 mg/day for 5 day ted or plc	69.4± 21.55	3.00 (1.08-5.08)[a]	2.28 (1.13)	236 (67.25)		11.8 (1.67)[g]		
Studies in Non-Japanese Adult Subjects with SBS (or Crohn's Disease)														
ALX-0600-92001	Evaluate safety, tolerability and PK of multiple dose levels in subjects with SBS	Open-label, ascending, multiple dose study	22 subjects enrolled and 17 completed (8M/9F)	P with SBS (mean 49 yrs, range 27-74 yrs)	Teduglutide at 3 doses: 0.03; 0.10; 0.15 mg/kg (SC injection either once or twice daily in the abdomen)	**Short Bowel Syndrome Subjects with no Colon**								
						0.03 D1	39.7 ±16.9	3.3 ±2.3	2.00 (NA)	139.7 ±86.1	236.9 (NA)	-	-	-
						0.03 D21	43.4 ±10.5	2.7 ±0.3	1.20 ±0.9	148.5 ±42.8	-	-	-	-
						0.10 D1	122.5 ±64.6	3.1 ±0.7	1.60 ±0.9	539.0 ±286.7	565.6 ±296.5	-	-	-
						0.10 D21	111.9 ±30.5	2.7 ±0.6	1.20 ±0.1	533.0 ±197.9	-	-	-	-
						0.15 D1	179.4 ±119.9	3.3 ±0.6	2.00 ±0.7	792.3 ±217.4	825.0 ±204.5	-	-	-
						0.15 D21	138.5 ±70.9	3.5 ±0.7	1.50 ±0.1	698.8 ±261.7	-	-	-	-
						2 x 0.075 D1	94.2 ±47.9	2.8 ±0.3	1.1 ±0.0	502.6 ±194.3	504.6 ±194.8	-	-	-
						2 x 0.075 D21	79.4 ±33.1	2.8 ±1.2	1.3 (NA)	379.9 ±65.8	-	-	-	-
						2 x 0.05 D1	78.4 ±21.9	3.7 ±2.0	1.6 ±0.1	437.0 ±204.6	452.3 ±220.7	-	-	-

付録表 2.7.2 - 1　　臨床試験における PK パラメータの要約

Study/ Protocol Number	Study Objective	Study Design	Number of Subjects Enrolled/ completed (M/F)	HV/S (Age: mean, range)	Treatment (Dosage Form, Route)	Dose Level (mg)	Mean (arithmetic) ± SD teduglutide PK parameters							
							C_{max} (ng/ mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	CL/F (mL/ min)	F (%)	Vd_{ss} (mL/ kg)
						2 x 0.05 D21	88.8 ±31.3	3.0 ±0.0	2.5 ±2.1	353.2 ±121.7	-	-	-	-
						Short Bowel Syndrome Subjects with ≥ 50 of Colon in Continuity								
						0.10 D1	99.8	3.2	1.60	507.8	521.5	-	-	-
						0.10 D21	114.9 ± 31.5	3.6 ±0.4	1.20 ±0.2	583.6 ±129.8	-	-	-	
CL0600-004	Evaluate efficacy, safety, tolerability and PK	Random-ized, double-blind, placebo-controlled parallel-group, multi-center, multi-national study	83 subjects enrolled, 63 (33M/30F) included in the PopPK analysis	P with PS-de-pendent SBS (mean 48.8 yrs, range 19-79 yrs)	Teduglutide (0.05 or 0.10 mg/kg/day SC); placebo	0.05 mg/kg/day	36.4 ± 13.6	2.46± 0.71	1.09 ± 0.52	234.8 ± 64.0	-	-	-	-
						0.1 mg/kg/day	70.5 ± 26.07	2.97 ±0.84	1.54 ±1.00	551.5 ± 188.2	-	-	-	-
CL0600-008	Define and develop a Population PK/PD Modeling of ALX-0600	Random-ized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study	100 subjects enrolled, 30 (11M/19F) included in the PopPK analysis	P with moder-ately active Crohn's disease (mean 40.2 yrs, range 18-72 yrs)	Teduglutide (0.05, 0.10, or 0.20 mg/kg/day, 1 or 2 SC injections once daily); placebo	0.05 mg/kg/day	19.81± 10.58[h]	-	-	-	475.53 ±253.86[i]	132.2 ±50	-	-
						0.1 mg/kg/day	25.65± 7.21[h]	-	-	-	615.55 ±172.97[i]	117.3 ±27.3	-	-
						0.2 mg/kg/day	61.79 ± 22.39[h]	-	-	-	1482.99 ±537.37[i]	136.3 ±64.2	-	-
Studies in Japanese Adult Subjects with SBS														
TED-C14-004	Evaluate safety efficacy and PK in Japanese SBS subjects over 24-weeks	Open-label, 4-stage study	11 treated and 9 completed (8M/3F)	P with SBS (mean 40.9 yrs, range 16-63 years	Teduglutide for 24-weeks (SC injection once daily into abdomen or either thigh or arm)	0.05 mg/kg/day	49.7 ± 19.7	2.64 ± 1.02	1.21 ± 0.65	201 ± 51.6	204 ± 51.1	14.5 ± 4.09	NA	NA

付録表 2.7.2 - 1　　臨床試験における PK パラメータの要約

Study/ Protocol Number	Study Objective	Study Design	Number of Subjects Enrolled/ completed (M/F)	HV/S (Age: mean, range)	Treatment (Dosage Form, Route)	Dose Level (mg)	Mean (arithmetic) ± SD teduglutide PK parameters							
							C_{max} (ng/ mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	CL/F (mL/ min)	F (%)	Vd_{ss} (mL/ kg)
SHP633-306	Evaluate efficacy, safety, and PK in Japanese SBS subjects over 24-weeks	Open-label, multicenter, study	7 treated and 6 completed (3M/4F)	P with PS-dependent SBS (mean 40.4 yrs, range 23-49 years)	Teduglutide (0.05 mg/kg/day, SC injection once daily into abdomen or either thigh or arm)	0.05 mg/kg/day	49.5 ± 16.4	3.6 ± 1.64	1.1 ± 0.21	240 ± 80.7	252 ± 85.4	182 ± 69.8	NA	NA
SHP633-307	Evaluate, safety and efficacy in Japanese SBS subjects for up to 3 years	Open-label, multicenter study (SHP633-306 and TED-C14-004 extension)	Ongoing: 11 treated and 0 completed (7M/4F)	P with PS-dependent SBS (41.8 yrs, range 23-53 years)	Teduglutide (0.05 mg/kg/day, SC injection once daily into abdomen or either thigh or arm)	0.05 mg/kg/day	54.1 ± 18.7	2.10 ± 0.40	1.33 ± 0.58	200 ± 71.6	209 ± 72.7	249 ± 104	NA	NA
Studies in Non-Japanese Pediatric Subjects with SBS														
TED-C13-003	Evaluate PK profile, safety and tolerability, and PD for 12 weeks	Open-label, multicenter multinational (US,UK) study	42 subjects enrolled/ 37 (25M/12F) included in the PK	P with PS-dependent SBS (mean 4.4 yrs, range 1-14 yrs)	Teduglutide (0.0125 mg/kg/day, 0.025 mg/kg/day, or 0.05 mg/kg/day; SC injection once daily into abdomen or either thigh or arm); SOC	0.0125 mg/kg/ day	10.2±2.21	0.934±0.56	0.273±0.30	32.9±11.4	-	6.59± 2.01	-	-
						0.025 mg/kg/ day	17.9±5.05	1.09±0.44	0.30±0.21	65.7±13.5	-	7.16± 1.98	-	-
						0.05 mg/kg/ day	31.7±11.8	0.913±0.29	0.218±0.14	114±30.5	-	7.28± 1.85	-	-
TED-C14-006	Evaluate safety, tolerability, PK, and efficacy/PD for 24 weeks	Double-blind, multicenter, international study	59 subejcts enrolled/ 48 (37M/15F) included in the PK	P with PS-dependent SBS (mean 6.3 yrs, range 2.5-10.1 yrs)	Teduglutide (0.025 mg/kg/day or 0.05 mg/kg/day, SC injection once daily in abdomen, thigh, or upper arm); SOC	0.025 mg/kg/ day	15.51± 7.01	2.06±0.92	-	39.17±14.51	-	-	-	-
						0.05 mg/kg/ day	37.45± 22.87	2.12±1.02	-	98.58±54.06	-	-	-	-

付録表 2.7.2 - 1　　臨床試験における PK パラメータの要約

Study/ Protocol Number	Study Objective	Study Design	Number of Subjects Enrolled/ completed (M/F)	HV/S (Age: mean, range)	Treatment (Dosage Form, Route)	Dose Level (mg)	Mean (arithmetic) ± SD teduglutide PK parameters							
							C_{max} (ng/ mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	CL/F (mL/ min)	F (%)	Vd_{ss} (mL/ kg)
SHP633-301	Evaluate safety, efficacy, PD, and PK for 24 weeks	Randomized, open-label, multicenter, multinational	InterimAnalysis: 3 treated and 2 completed (5M/1F) Final Analysis: 10 treated and 8 completed (7M/3F)	Interim Analysis: Infants with PS-dependent SBS (8.3, 5-11 month) Final Analysis: Infants with PS-dependent SBS (mean 8.4 months, range 4-12 months)	Teduglutide (0.05 mg/kg/day, SC injection once daily into abdomen or either thigh or arm)	0.05 mg/kg/day	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Studies in Japanese Pediatric Subjects with SBS														
SHP633-302	Evaluate safety, tolerability, efficacy and PD/PK, in Japanese SBS subjects over 24-weeks	Open-label, multicenter study, 2 cohorts (infants/ pediatric subjects)	10 treated (2 infants and 8 children) and 10 completed (8M/2F)	P with PS-dependent SBS (Child mean 7.0 yrs, range 2.7-12 yrs and infant mean 10.0, range 9.1-10.8 months)	Teduglutide (0.05 mg/kg/day, SC injection once daily in abdomen, thigh, or upper arm)	0.05 mg/kg/day	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

付録表 2.7.2 - 1　　臨床試験における PK パラメータの要約

Study/ Protocol Number	Study Objective	Study Design	Number of Subjects Enrolled/ completed (M/F)	HV/S (Age: mean, range)	Treatment (Dosage Form, Route)	Dose Level (mg)	Mean (arithmetic) ± SD teduglutide PK parameters							
							C_{max} (ng/ mL)	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	CL/F (mL/ min)	F (%)	Vd_{ss} (mL/ kg)

AUC_{0-t} = Area under the concentration-time curve from time 0 to the time of last measurable plasma concentration; AUC_{0-inf} = Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; CL = Clearance; C_{max} = Maximum (peak) plasma concentration; D = Day; ESRD = end-stage renal disease; F = Bioavailability; F = Female; Grp = group; HI = Hepatic impairment; HV = Healthy volunteers; IV = Intravenous; M = Male; NA = Not applicable; PD = Pharmacodynamic; PK = Pharmacokinetic; PS = Parenteral support; PO = By mouth; PopPK = Population pharmacokinetics; RI = Renal-impaired; SBS = Short bowel syndrome; SC = Subcutaneous; S = subjects; SD = Standard deviation; SOC = standard of care; $t_{½}$ = Half-life; T_{max} = Time to reach maximum concentration; Vd_{ss} = Volume of distribution at steady state; yrs = years.

[a] Median (minimum - maximum) values are reported.

[b] With baseline correction.

[c] The mean AUC_{0-t} was 996 ng•h/mL in the 12 subjects for whom AUC_{0-inf} was calculated.

[d] Geometric mean (SD or 95% confidence interval) values are reported.

[e] Harmonic mean (SD or range [minimum - maximum]) values are reported.

[f] Based on $AUC_{0-inf.}$

[g] In TED-C10-004, apparent clearance = CL_{ss}/F. (L/h).

[h] C_{ss} = concentration measured at steady state.

[i] Exposure measured at steady state.

[j] The unit was L/h.

Source: CSRs CL0600-006; CL0600-015; 1621/13; CL0600-017; CL0600-018; C09-001; CL0600-022; C10-003; TED-C14-004; ALX-006-92001; SHP633-306; TED-C13-003; TED-C14-006; SHP633-301; SHP633-302; SHP633-306; SHP633-307; Addendum to Final Report NPS-RAS-004; CL0600-008 Population PK Report.

付録表 2.7.2 - 2　CL0600-004 試験及び CL0600-008 試験における母集団薬物動態解析の要約

Study/ Protocol Number	Number of Subjects (M/F)	Type of subjects	Covariates	Parameters		Results				
				Teduglutide	Final Model	Teduglutide (mean ± SD)			Final Model (Typical Value[%RSE])	Conclusion
						0.05 mg/kg	0.1 mg/kg	0.2 mg/kg		
CL-0600-004	63 (30M/33F)	Subjects with PS-dependent SBS	Age Sex Race Body weight (kg) BMI (kg/m^2) CLcr (mL/min) ALT AST ALP Dose Injection site Dosing occasion Cause of intesti-nal resection Colon in-continuity	CL/F(L/h) AUC_{ss} (ng·h/mL)	 V/F (L) Ka(h^{-1}) ALAG1	12.13 ± 3.447 267.49 ±90.91	9.67 ± 3.33 698.43 ±282.85	NA	12.2 (7.16%) 65.3 (9.20%) 1.04 (18.5%) 0.422 (3.96%)	A 1-compartment model with first order absorption and elimination together with a lag time for absorption was used as the base-model. None of the covariates had an effect on CL/F, V/F and Ka. The final population model for teduglutide included only the effect of CLcr on CL/F. Age did not have a significant effect on the PK of teduglutide.
CL-0600-008	30 (11M/19F)	Subjects with moderately active Crohn's disease	Age (years) Sex Body weight (kg) BMI (kg/m^2) CLcr (mL/min) Dose	CL/F (L/h) AUC_{ss} (ng·h/mL) C_{ss} (ng/mL)	CL/F (L/h) V/F (L) Ka (h^{-1}) ALAG1	7.93 ± 3.00 475.53 ±253.86 19.81 ±10.58 - - -	7.04 ± 1.64 615.55 ±172.97 25.65 ±7.21 - - -	8.18 ± 3.85 1482.99 ± 537.37 61.79 ±22.39 - - -	7.24 (11.3%) - - 28.8 (10.8%) 0.319 (51.0%) 0.145 (4.99%)	The PK of teduglutide following SC administration can be described by a 1-compartment model with first-order absorption and elimination with a short lag time. Body weight was identified as a significant covariate of V/F, but had a minor effect on C_{max}. Since body weight did not affect CL, and hence overall drug exposure, dosage modifications are not expected to be necessary.

ALAG1 = Typical lag time; ALP = Alkaline phosphatase; ALT = Alanine aminotransferase; AST = Aspartate aminotransferase; AUC_{ss} = Area under the concentration-time curve at steady state; BMI = Body mass index; C_{ss} = Concentration at steady state; CL = Clearance; CLcr = Creatinine clearance; CL/F = Apparent total body clearance; C_{max} = Maximum (peak) plasma concentration; F = Bioavailability; F = Female; Ka = Absorption; M = Male; PK = Pharmacokinetic; PS = Parenteral support; PopPK = Population pharmacokinetics; RSE = percent relative standard error of the estimate; SBS = Short bowel syndrome; SC = Subcutaneous; SD = Standard deviation; V/F = Apparent volume of distribution.
Source: CL0600-004 Population PK Report, CL0600-008 Population PK Report.

付録表 2.7.2 - 3　　臨床薬力学及び PK/PD 試験の要約

Study / Protocol Number	Study Description / Objective	Phase	Treatment Group (Dose)	Number of Subjects Analyzed (by Dose Group)	Studied Population	EligibleAge	Results
Studies in Healthy Subjects							
CL0600-015	Randomized, open-label, 3-way crossover bioavailability study (thigh and arm injection sites vs abdomen)	1	10 mg SC (abdomen, thigh and arm injection sites) (20 mg/mL)	18 (16/17/17)	Healthy subjects	18-45 years	An overall upward trend in plasma citrulline levels was observed; however, a lack of placebo group precludes robust evaluation of drug effect.
C09-001	Randomised, 4-period, placebo and active-controlled, single-dose, change-over study to evaluate the effects of teduglutide on cardiac repolarization and conduction	1	Placebo SC 5 mg SC 20 mg SC Positive control oral	72 (69/70/70/70)	Healthy subjects	18-45 years	Teduglutide had no effect on cardiac repolarization as determined by ECG-derived measurements of QTcF in healthy subjects. The effect of teduglutide on cardiac repolarization (QTcF interval) was comparable to placebo, while moxifloxacin, the positive control, showed the expected prolongation in QTcF.
C10-003	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-dose, parallel group study to examine the effect of teduglutide on gastric emptying	1	4 mg SC QD Placebo SC QD for 10 days	36 (23/13)	Healthy subjects	18-45 years	Teduglutide does not have a clinically meaningful effect on gastric emptying in healthy volunteers based on acetaminophen PK. Teduglutide has no clinically meaningful effect on serum insulin levels. Teduglutide increased postprandial glucagon (AUC_{0-3}) levels by 6.2% (p=0.152, preprandial as covariate) and preprandial levels of glucagon (AUC_{last}) were increased by approximately 16.9% (p=0.007, predose as covariate). These changes were not considered clinically relevant. A statistically significant increase of approximately 9% to 10% in glucose exposure up to 3 hours postprandial (AUC_{0-3}) was seen after teduglutide treatment compared to placebo (with both the glucose value prior to teduglutide dosing and the preprandial glucose value as a covariate). When the glucose value obtained immediately before the meal was included as a covariate, a small (~ 6%) but statistically significant increase in glucose AUC_{0-10} after teduglutide treatment was observed. The effects were limited and deemed not likely clinically relevant.

付録表 2.7.2 - 3　　臨床薬力学及び PK/PD 試験の要約

Study / Protocol Number	Study Description / Objective	Phase	Treatment Group (Dose)	Number of Subjects Analyzed (by Dose Group)	Studied Population	EligibleAge	Results
Studies in Non-Japanese Adult Subjects with SBS (or Crohn's Disease)							
ALX-0600-92001	Open-label, multicenter, dose-ranging, pilot study to examine the safety, tolerability and effect of a 21 day, ascending, multidose SC treatment with teduglutide in subjects with SBS	2a	0.03 mg/kg SC QD 0.10 mg/kg SC QD 0.15 mg/kg SC QD for 21 days Rechallenge (5 subjects) for 21 days with 0.10 or 0.15 mg/kg SC dose split in 2 daily doses	17 (3/10/4)	Subjects with SBS	≥18 years	The PK of teduglutide was dose-proportional and not dissimilar from healthy subjects. Teduglutide treatment resulted in increased villus height and crypt depth (in the small intestine) and statistically significant increase of the GI fluid absorption (approximately 1000 mL/day) and clinically meaningful improvements in most measures of nutrient, and electrolytes absorption at End of Treatment. Follow-up assessments showed that changes in intestinal structure and function were not sustained 21 days after teduglutide treatment was discontinued at the end of the study.
CL0600-020	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, multi-national to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of teduglutide in PS-dependent subjects with SBS	3	0.05 mg/kg SC QD Placebo SC QD for 24 weeks	85 (42/43)	Subjects with PS-dependent SBS	≥18 years	The number and percent of subjects with a clinically relevant response (defined as the achievement of a 20% to 100% reduction from baseline in weekly PS volume) at Week 20 and at Week 24 (responders) was greater in the teduglutide treatment group compared with the placebo group (62.8% vs 30.2%; p=0.002). Teduglutide treatment resulted in significantly greater decreases from baseline in PS volume compared to placebo. In the teduglutide group, the change in plasma citrulline from baseline (18.4±9.5 µmol/L) was 20.6±17.5 µmol/L at Week 24. The corresponding Week 24 change from baseline (17.5±9.0 µmol/L) for subjects on placebo was 0.7±6.3 µmol/L.
CL0600-021	Long-term, open-label multi-national, multi-center study of teduglutide in PS-dependent subjects with SBS	3	0.05 mg/kg SC QD for up to 2 years	88	Subjects with PS-dependent SBS	≥18 years	Overall, significant PS volume reductions were seen in subjects exposed to teduglutide from 24 to 30 months. The most dramatic reductions were in subjects who were exposed to teduglutide the longest. Reductions ranged from 13 PS-dependent subjects achieving complete weaning to 25/65 (38.5% subjects who demonstrated a reduction of ≥3 days/week in their parenteral support by the end of study at Month 24.

付録表 2.7.2 - 3　　臨床薬力学及び PK/PD 試験の要約

Study / Protocol Number	Study Description / Objective	Phase	Treatment Group (Dose)	Number of Subjects Analyzed (by Dose Group)	Studied Population	EligibleAge	Results
							Mean plasma citrulline levels increased at the Month 24 Visit compared to baseline levels as follows: --By: 14.312±16.6815 μM from a baseline level of 18.433 μM in subjects who received teduglutide in CL0600-020; ---by 2.133±10.3179 μM from a baseline level of 17.333 μM in subjects who were not treated in CL0600-020; ---by 9.171 ±18.2343 μM from a baseline level of 16.714 μM in subjects who received placebo in CL0600-020.
CL0600-004	Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of teduglutide in subjects with PS-dependent SBS	3	0.05 mg/kg SC QD 0.10 mg/kg SC QD Placebo SC QD for 24 weeks	83 (35/32/16) 63 in the PopPD analysis	Subjects with PS-dependent SBS	≥18 years	Teduglutide administration increased villus height in the small intestine and crypt depth in the large intestine for the higher dose only. These structural adaptations are observed with an improvement of the intestinal function. PK/PD analysis: At Week 24, no correlation was seen between total teduglutide exposure and PS response and no response, and no apparent relationship was observed between teduglutide exposure with change in weekly PS kilocalories or with weekly PS volume from baseline in this analysis. Change in plasma citrulline concentration and plasma citrulline levels did not appear to correlate with total teduglutide exposure at week 24 or with the PS response and no response.
CL0600-005	Uncontrolled extension study in subjects with PS-dependent SBS	3	6-Month Active group (0.05 and 0.10 mg/kg SC QD for 28 weeks in subjects who received placebo in CL0600-004)	65 (13/52)	Subjects with PS-dependent SBS who completed CL0600-004	≥18 years	Similar increases from baseline (in CL0600-004) in plasma citrulline were observed in all treatment arms, with the highest increase observed in the 1-year, high-dose treatment group. Increases of 67.8% and 86.4% were observed in subjects treated with teduglutide 0.05 and 0.10 mg/kg/day in the 1-Year Active group; corresponding increases in the 6-Month Active group were 63.6% and 49.7%. Follow-up assessments at Week 32 showed that stopping teduglutide treatment for 4 weeks resulted in a decrease from baseline in plasma citrulline in all 4 treatment arms.

付録表 2.7.2 - 3　　臨床薬力学及び PK/PD 試験の要約

Study / Protocol Number	Study Description / Objective	Phase	Treatment Group (Dose)	Number of Subjects Analyzed (by Dose Group)	Studied Population	EligibleAge	Results
			1-Year Active group (0.05 and 0.10 mg/kg SC QD for 28 weeks in subjects who received teduglutide in CL0600-004)				
CL0600-008	Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of the safety and efficacy of teduglutide in subjects with moderately active Crohn's disease	2	0.05 mg/kg SC QD 0.10 mg/kg SC QD, 0.20 mg/kg SC QD Placebo for 8 weeks	100 (24/26/25/25) 30 in the PopPD analysis	Subjects with moderately active Crohn's disease	≥18 years	CDAI score components were each similar across all treatment groups and each component demonstrated some improvement over time. However, when compared to placebo no statistical significant difference for any of the teduglutide treatment groups at any time point was demonstrated. Little effect was seen with regard to surrogate markers of inflammation. Changes from baseline in plasma citrulline in the teduglutide treatment groups were significantly higher than that in the placebo group, and compared to placebo, the difference for each of the teduglutide treatment groups at Week 2, 4 and 8 were all statistically significant ($p < 0.020$). In the PopPD analysis, no apparent relationship was observed between teduglutide exposure and CDAI scores. Plasma citrulline levels increased with increasing teduglutide exposure. A statistically significant correlation between teduglutied AUC_{ss} or C_{ss} versus citrulline was observed; however, due to the relatively small number of subjects and high variability in these measures, direct PK/PD modeling was not feasible. Changes in plasma citrulline concentrations appeared to correlate with change in CDAI score among teduglutide treated subjects. However, the change in CDAI among the placebo group confounds this observation.

付録表 2.7.2 - 3　　臨床薬力学及び PK/PD 試験の要約

Study / Protocol Number	Study Description / Objective	Phase	Treatment Group (Dose)	Number of Subjects Analyzed (by Dose Group)	Studied Population	EligibleAge	Results
CL0600-009	Uncontrolled, open-label extension study in subjects with Crohn's disease	2	0.10 mg/kg SC QD for 12 weeks	67	Subjects with moderately active Crohn's disease who completed CL0600-008	≥18 years	Increases from baseline (in CL0600-008) in plasma citrulline were similar at Weeks 4, 8, and 12 (range, 13.32 to 26.35 µM), with no specific trends or changes noted. Similar changes were observed after 12 and 20 weeks of teduglutide treatment.
Studies in Japanese Adult Subjects with SBS							
TED-C14-004	Open-label, multicenter, 4-stage study to evaluate the safety, efficacy and PK of teduglutide in Japanese subjects with SBS over a 24-week period followed by a long-term extension to evaluate long term safety and efficacy	3	0.05 mg/kg/day SC QD	11	Japanese subjects with SBS	≥16 years	In this study, 45.5% (based on subject diary data) and 54.5% (based on investigator prescribed data) of the subjects were classified at the End of Stage 2 as responders to teduglutide (defined either as at least a 20% reduction from baseline weekly PS volume from baseline at Week 20 and Week 24). On average, subjects had a progressively decline in PS requirements. Based on the subject diary data, the mean change in PS volume was 3.70 ± 5.10 L/week from a baseline of 17.2 ± 7.78 L/week at the end of Stage 2, corresponding to a percentage change of 23.3 ± 27.7%. PS volume was further reduced during Stages 3 and 4. After 24 months of treatment, the mean change in PS volume from baseline was -7.8±5.4 L/week, corresponding to a mean percentage change of -51.0±35.4%. After 30 months of treatment, the mean change in PS volume from baseline was -8.3±5.9 L/week, corresponding to a mean percentage change of -53.5±33.9%. After 36 months of treatment, the mean change in PS volume from baseline was -8.1±4.9 L/week, corresponding to a mean percentage change of -53.6±32.8%. These data suggest a maximum PS reduction achieved after 24 months of treatment and the effect was sustainable up to 36 months of teduglutide treatment.

付録表 2.7.2 - 3　　臨床薬力学及び PK/PD 試験の要約

Study / Protocol Number	Study Description / Objective	Phase	Treatment Group (Dose)	Number of Subjects Analyzed (by Dose Group)	Studied Population	EligibleAge	Results
							At the End of Stage 2, plasma citrulline increased by a mean of 14.7 µM from a baseline of 15.9 µM, corresponding to a percentage change of 93%. The increase in plasma citrulline was sustained during Stage 3 and Stage 4. After 24 months of treatment, the mean change in plasma citrulline from baseline was an increase of 26.9±15.0 µM, corresponding to a percentage change of 141.8±67.6%. After 30 months of treatment, the mean change in plasma citrulline from baseline was an increase of 28.3±24.1 µM, corresponding to a percentage change of 135.0±84.2%. After 36 months of treatment, the mean change in plasma citrulline from baseline was an increase of 21.8±9.8 µM, corresponding to a percentage change of 119.6±43.8%.
SHP633-306	Open-label, efficacy, safety, and PK in Japanese SBS subjects over 24 weeks	3	0.05 mg/kg SC QD	7	Japanese subjects with PS-dependent SBS	≥16 years	Progressive reductions in PS volume were observed during teduglutide treatment. Based on the subject diary data, the mean change in PS volume at EOT was −2.9±3.46 L/week from a baseline of 14.9±6.78 L/week from a baseline of 14.9±6.78 L/week, and the corresponding mean percent change was −22.2±24.95%. A response was defined as the achievement of at least a 20% reduction from baseline in weekly PS volume at Week 20 and Week 24. Based on the subject diary data, 4/7 (57.1%) subjects in the ITT population responded to teduglutide at EOT. At baseline, of the 4 responders, 3 subjects had more than 250 cm residual small intestinal and 3 subjects had at least 30% of colon remaining. Progressive reductions in PS infusion days were observed. The mean change in days of PS in the ITT population at EOT was −0.4±1.13 days/week from a baseline of 7.0±0 days/week, which corresponded to a mean percent change of −6.1±16.20%. No subject was completely weaned off PS during the study. Plasma citrulline increased during the study. At end of treatment, the mean change in plasma citrulline was 12.0±11.73 µmol/L from a baseline of 18.4±10.01 µmol/L, corresponding to a percent change of 88.9±114.54%.

付録表 2.7.2 - 3　　臨床薬力学及び PK/PD 試験の要約

Study / Protocol Number	Study Description / Objective	Phase	Treatment Group (Dose)	Number of Subjects Analyzed (by Dose Group)	Studied Population	EligibleAge	Results
SHP633-307	Open-label, safety and efficacy in Japanese SBS subjects for up to 3 years	3 Extension	0.05 mg/kg SC QD	11 (Ongoing)	Japanese subjects with PS-dependent SBS	≥16 years	Teduglutide treatment was associated with reductions in the number of days per week of PS infusions. Progressive reductions in PS infusion days were observed. Based on the subject diary data from the SHP633-306 study, the mean change in days of PS from a baseline of 7.0±0 days/week at Month 6 was -0.8±1.50 days/week, corresponding to a mean percent change of -10.7±21.43%, at Month 12 (6 months after enrolling in SHP633-307) was -1.4±1.38 days/week, corresponding to a mean percent change of -19.64±19.67%, and at the last visit before the data cutoff of the SHP633-307 study was -1.9±2.25 days/week, corresponding to a mean percent change of -26.8±32.14%. Based on the subject diary data, the mean change in days of PS from the TED-C14-004 study from a baseline of 7.0±0 days/week was -2.2±3.29 days/week at Month 42, corresponding to a mean percent change of -31.6±46.99%; -2.1±3.34 days/week at Month 48, corresponding to a mean percent change of -30.6±47.69%; -2.2±3.29 days/week at Month 54, corresponding to a mean percent change of -31.6±46.99%, and -2.2±3.29 days/week at the last visit before the data cutoff of the SHP633-307 study, corresponding to a mean percent change of -31.6±46.99%.

付録表 2.7.2 - 3　　臨床薬力学及び PK/PD 試験の要約

Study / Protocol Number	Study Description / Objective	Phase	Treatment Group (Dose)	Number of Subjects Analyzed (by Dose Group)	Studied Population	EligibleAge	Results
							Plasma citrulline, a marker of enterocyte mass, increased during the study SHP633-307. For subjects from the SHP633-306 study, the mean increase in plasma citrulline from a baseline of 19.5±11.80 µmol/L was +13.0±5.57 µmol/L at Month 12, corresponding to a percent change of +79.1±33.49%, and +13.0±5.57 µmol/L at the last visit before the data cutoff of the SHP633-307 study, corresponding to a percent change of +79.1±33.49%. For subjects from the TED-C14-004 study, the mean increase in plasma citrulline from a baseline of 18.8±8.09 µmol/L was +34.3±13.36 µmol/L at Month 42, corresponding to a percent change of +204.0±55.32%; at Month 48, the increase was +50.7±13.58 µmol/L, corresponding to a percent change of +315.2±124.02%; at Month 54, the increase was +30.3±6.79 µmol/L, corresponding to a percent change of +191.2±83.12%, at the last visit before the data cutoff of the SHP633-307 study, the increase was +19.2±18.85 µmol/L, corresponding to a percent change of +103.6±88.70%.
Studies in Non-Japanese Pediatric Subjects with SBS							
TED-C13-003	Open-label, PK profile, safety and tolerability, and PD over 12 weeks	3	0.0125 mg/kg/day, 0.025 mg/kg/day, or 0.05 mg/kg/day SC QD or SOC	42 (8/14/15/5)	Pediatric subjects with PS-dependent SBS	1-17 years	In this 12-week open-label study, there were clear dose-dependent effects of teduglutide seen at the 0.025 and 0.05 mg/kg/day doses compared to standard of care and the 0.0125 mg/kg/day dose, with the most clinically relevant changes seen in the 0.05 mg/kg/day cohort. When taking into consideration the PK modeling and safety data, the PD measures of PS reduction, including complete independence from PS in 3 subjects, more than 4 hours per day reduction in infusion time, and the continued advance in enteral nutrition volume and calories even off teduglutide in subjects considered to have plateaued in regards to their intestinal rehabilitation, the teduglutide 0.05 mg/kg/day appears to present the most clinically relevant risk/benefit profile.

付録表 2.7.2 - 3　　臨床薬力学及び PK/PD 試験の要約

Study / Protocol Number	Study Description / Objective	Phase	Treatment Group (Dose)	Number of Subjects Analyzed (by Dose Group)	Studied Population	EligibleAge	Results
							At Week 12 and end of treatment, citrulline levels were increased from baseline in a dose-related manner, with the greatest increase in the 0.05 mg/kg/day cohort. Citrulline was not measured in the standard of care cohort. Although the increases were still evident at Week 16, they had decreased from the Week 12 level.
TED-C14-006	Double-blind, safety, tolerability, PK, and efficacy/PD over 24 weeks	3	0.025 or 0.05 mg/kg/day SC QD or SOC	59 (24/26/9)	Pediatric subjects with PS-dependent SBS	Children and adolescents through 17 years	The primary efficacy endpoint was weight-normalized reduction in PS volume of at least 20% at EOT compared to baseline. In the ITT analysis based on the subject diary data, 13 (54.2%) subjects in the 0.025 mg/kg group, 18 (69.2%) subjects in the 0.05 mg/kg group, and 1 (11.1%) subjects in the SOC arm achieved the primary endpoint. Clinically meaningful reductions in PS volume were achieved in the subjects treated with teduglutide, whereas no such change was observed in the SOC arm. Mean change in PS volume from baseline to EOT was -16.16±10.52 mL/kg/day from a baseline of 56.84±25.24 mL/kg/day and -23.30±17.50 mL/kg/day from a baseline of 60.09±29.19 mL/kg/day in the 0.025 and 0.05 mg/kg/day groups, corresponding to percentage change of -36.17±30.65% and -41.57±28.90%, respectively. Mean change in PS volume from baseline to EOT in the SOC arm was -6.03±4.5 mL/kg/day from a baseline of 79.59±31.12 mL/kg/day, corresponding to a percentage change of -10.21±13.59%. During the 24-week treatment period, plasma citrulline increased in the teduglutide treatment arm but remained unchanged in the SOC arm. The mean increase in the 0.05 mg/kg dose group was larger than the mean increase in the 0.025 mg/kg dose group. Mean change in plasma citrulline from baseline to end of treatment was 7.7±8.50 µmol/L from a baseline of 17.9±12.64 µmol/L and 12.0±12.00 µmol/L from a baseline of 16.0±11.54 µmol/L in the 0.025 and 0.05 mg/kg/day groups, respectively. Mean change in plasma citrulline from baseline to end of treatment in the SOC arm was 0.1±7.79 µmol/L from a baseline of 12.6±8.43 µmol/L.

付録表 2.7.2 - 3　　臨床薬力学及び PK/PD 試験の要約

Study / Protocol Number	Study Description / Objective	Phase	Treatment Group (Dose)	Number of Subjects Analyzed (by Dose Group)	Studied Population	EligibleAge	Results
Studies in Japanese Pediatric Subjects with SBS							
SHP633-302	Open-label, safety, tolerability, PK, and efficacy/PD in Japanese SBS subjects over 24 weeks	3	0.05 mg/kg SC QD	8 children (6 enrolled after amendment 3) and 2 infants (all enrolled after amendment 3)	Infants and pediatric Japanese subjects with PS-dependent SBS	4-<12 months and 1-15 years	In children 1-15 years of age, progressive reductions in PS volume were seen during the 24 week treatment period. In children enrolled after amendment 3, the mean change in PS volume at EOT was 14.5±8.03 mL/kg/day from the baseline value of 52.9± 26.97 mL/kg/day, corresponding to a mean percentage change of -35.7±33.18%. During the follow-up period, PS volume requirements increased slightly, suggesting that the PD effects of teduglutide were fading. The mean change in PS volume at EOS from EOT was 4.4±7.99 mL/kg/day, corresponding to a mean percentage change of 12.8±23.02%. Clinically meaningful reductions in PS volume were observed in 1 of the 2 infants. The mean change in PS volume at EOT was -26.2±13.61 mL/kg/day from a baseline value of 99.7± 5.56 mL/kg/day, corresponding to a mean percentage change of -26.7±15.14%. During the teduglutide treatment, plasma citrulline increased in children. The mean change in plasma citrulline at EOT was 4.3±3.57 µmol/L from the baseline value of 12.9±10.77 µmol/L, corresponding to a mean percentage change of 46.9±36.98%. During the 4-week follow-up period, plasma citrulline level was decreased but remained above baseline. The change in plasma citrulline level at EOS from EOT was -2.1±1.32 µmol/L, corresponding to a mean percentage change of -12.5±6.09%.

AUC_{0-3} = Area under the concentration-time curve from 0 to 3 hours after a meal; AUC_{0-10} = Area under the concentration-time curve from 0 to 10 hours after a meal; AUC_{last} = Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity using the linear trapezoidal method, calculated as $AUC_{0-t} + C_{last}/\lambda z$; AUCss = Area under the concentration-time curve at steady state; CDAI = Crohn's disease activity index; Css = Concentration at steady state; ECG = Electrocardiogram; EOS=end of study; EOTend of treatment; GI = gastrointestinal; ITT-intent to treat; PD = Pharmacodynamic; PK = Pharmacokinetic; PS = Parenteral support; PopPD = Population pharmacodynamicl; SBS = Short bowel syndrome; QD = once daily; QTcF = Corrected QT interval using Fridericia's formula; SC = subcutaneous; SD = Standard deviation; SOC = standard of care.
Source: CSRs CL0600-015, C09-001, C10-003, ALX-006-92001, CL0600-020, CL0600-021, CL0600-004, CL0600-005, CL0600-008, CL0600-009, TED-C14-004; SHP633-306; SHP633-307; TED-C13-003; TED-C14-006; and SHP633-302.

付録表 2.7.2 - 4　　来院ごとの抗体産生結果の要約（CL0600-020 及び CL0600-021 試験の統合データ）-安全性解析対象集団

Table 14.3.4.1
Summary of Antibody Results by Visit (Combined 020/021)
Safety Population

Parameter/Visit	CL0600-020 Not Treated/Placebo	CL0600-020 Teduglutide	All
Month 3			
n	43	17	60
Negative	39 (90.7)	15 (88.2)	54 (90.0)
Positive	4 (9.3)	2 (11.8)	6 (10.0)
Teduglutide Specific	2 (4.7)	0	2 (3.3)
Month 6			
n	38	39	77
Negative	27 (71.1)	30 (76.9)	57 (74.0)
Positive	11 (28.9)	9 (23.1)	20 (26.0)
Teduglutide Specific	7 (18.4)	6 (15.4)	13 (16.9)
Month 12			
n	36	31	67
Negative	24 (66.7)	21 (67.7)	45 (67.2)
Positive	12 (33.3)	10 (32.3)	22 (32.8)
Teduglutide Specific	8 (22.2)	8 (25.8)	16 (23.9)
Month 24			
n	32	1	33
Negative	19 (59.4)	0	19 (57.6)
Positive	13 (40.6)	1 (100.0)	14 (42.4)
Teduglutide Specific	10 (31.3)	1 (100.0)	11 (33.3)
Month 30			
n		29	29
Negative		14 (48.3)	14 (48.3)
Positive		15 (51.7)	15 (51.7)
Teduglutide Specific		14 (48.3)	14 (48.3)

Note: For analysis purposes, NOT-DETERMINED/SPECIFIC antibodies are treated as POSITIVE, and NOT-DETERMIND/NON-SPECIFIC antibodies are treated as NEGATIVE.
Program: s:\gattex\iss\2016-iss\report\tables\t-ab-sty20.sas Output: t-ab-sty20.rtf 22JUN2016 11:40

参考文献一覧

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)

目次

目次 1
表目次 3
図目次 5
略号一覧 7
要旨 9
1　背景及び概観 12
1.1　有効性試験の記述 12
1.1.1　成人 SBS 患者を対象とした試験 12
1.1.2　小児 SBS 患者を対象とした試験 12
1.2　臨床試験の概観 13
1.2.1　成人 SBS 患者を対象とした試験 13
1.2.2　小児 SBS 患者を対象とした試験 16
2　個々の試験結果の要約 20
2.1　臨床的有効性試験の記述 20
2.1.1　成人 SBS 患者を対象とした試験 20
2.1.2　小児 SBS 患者を対象とした試験 43
3　全試験を通しての結果の比較と解析 65
3.1　成人 SBS 患者を対象とした国内試験と海外試験の比較 65
3.1.1　人口統計学的特性及び基準値の特性 66
3.1.2　有効性 68
3.1.3　結論 74
3.2　小児 SBS 患者を対象とした国内試験と海外試験の比較 74
3.2.1　人口統計学的特性及び基準値の特性 75
3.2.2　有効性 78
3.2.3　結論 89
3.3　部分集団における結果の比較 90

3.3.1 成人を対象とした試験における部分集団解析 90
3.3.2 小児を対象とした試験における部分集団解析 92
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 95
4.1 第 2 相用量設定試験に基づく用量反応情報 95
4.2 成人患者の推奨用法・用量 96
4.3 小児患者の推奨用法・用量 97
4.4 特別な患者集団における用量調節の根拠 97
4.5 日本人患者における推奨用量の根拠 98
5 効果の持続、耐薬性 100
5.1 成人 SBS 患者における効果の持続 100
5.1.1 海外試験 100
5.1.2 国内試験 105
5.2 小児 SBS 患者における効果の持続 106
5.2.1 海外試験 106
5.2.2 国内試験 107
6 参考文献 109
7 付録 110

表目次

表 2.7.3 - 1　CL0600-020 試験：Week 20、24 の両時点で臨床的に意義のある奏効を示した被験者（ITT 集団）.....22

表 2.7.3 - 2　CL0600-004 試験：奏効スコア.....25

表 2.7.3 - 3　CL0600-004 試験：奏効スコア別被験者数及び割合（ITT 集団）.....25

表 2.7.3 - 4　CL0600-004 試験：奏効スコア統計量（ITT 集団）.....26

表 2.7.3 - 5　SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験：人口統計学的特性及び基準値の特性 （ITT 集団）.....66

表 2.7.3 - 6　SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験：SBS の病歴（安全性解析対象集団）.....67

表 2.7.3 - 7　SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験：PS 使用歴（安全性解析対象集団）.....68

表 2.7.3 - 8　SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験：PS 量の各来院時の変化率及び変化量（ITT 集団）.....70

表 2.7.3 - 9　SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験：Week 24 における PS 量の変化率及び変化量（ITT 集団）.....71

表 2.7.3 - 10 SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験：Week 20 及び Week 24 の両時点で奏効を示した被験者の割合（ITT 集団及び PP 集団）.....73

表 2.7.3 - 11 SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：人口統計学的特性（ITT 集団）.....76

表 2.7.3 - 12 SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：SBS の病歴（ITT 集団）.....78

表 2.7.3 - 13 SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：ベースラインから投与終了時の PS 量（mL/kg/日）の変化量（被験者日誌データ）（ITT 集団）.....79

表 2.7.3 - 14 SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：投与終了時点で PS 量の 20%以上の減少を達成した被験者の要約（被験者日誌データ）（ITT 集団）.....81

表 2.7.3 - 15 SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：投与終了時点で PS から完全離脱を達成した被験者（ITT 集団）.....82

表 2.7.3 - 16 SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：週間 PS 施行日数（日/週）のベースラインからの週別変化量（被験者日誌データ）（ITT 集団）.....83

表 2.7.3 - 17 SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：1 日あたりの PS 施行時間（時間/日）のベースラインからの変化量（被験者日誌データ）（ITT 集団）.....84

表 2.7.3 - 18 SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：投与終了時の EN 量（mL/kg/日）のベースラインからの変化量（被験者日誌データ）（ITT 集団）.....85

表 2.7.3 - 19 SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：投与終了時の EN カロリー量（kcal/kg/日）のベースラインからの変化量（被験者日誌データ）（ITT 集団）.....87

表 2.7.3 - 20 SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：血漿中シトルリン濃度（μmol/L）の各来院時のベースラインからの変化量（ITT 集団）.....89

表 2.7.3 - 21 CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験を併合：人口統計学的特性及び臨床経過に基づく各種部分集団における Week 20、24 の両時点で臨床的に意義のある奏効を示した被験者（ITT 集団）.....91

表 2.7.3 - 22 CL0600-020/021 及び CL0600-004/005 試験：テデュグルチド 0.05 mg/kg/日投与に臨床的に意義のある奏効（PS 量がベースラインから 20%～100%減少）を示した被験者の割合（ITT 集団）.....101

表 2.7.3 - 23 CL0600-020/021 及び CL0600-004/005 試験：テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群における PS 量のベースラインからの変化量（平均値）（ITT 集団）.....103

表 2.7.3 - 24 CL0600-020/021 及び CL0600-004/005 試験：週間 PS 施行日数が 1 日以上減少した被験者数、2 日以上減少した被験者数及び 3 日以上減少した被験者数（ITT 集団）.....104

表 2.7.3 - 25 テデュグルチドの有効性を裏付ける SBS 患者を対象とした試験一覧.....111

図目次

図 2.7.3 - 1　CL0600-020 試験のデザイン 21

図 2.7.3 - 2　CL0600-020 試験：Week 20、24 の両時点で奏効を示した被験者（ITT 集団） 22

図 2.7.3 - 3　CL0600-004 試験：概略図 24

図 2.7.3 - 4　CL0600-021 試験：各来院日におけるベースラインからの週間 PS 変化量（平均値±SE）（ITT 集団） 30

図 2.7.3 - 5　SHP633-306 試験：試験デザイン 36

図 2.7.3 - 6　SHP633-306 試験：PS 量の変化率（平均値±SE）（被験者日誌データ） 37

図 2.7.3 - 7　TED-C14-004 試験：試験デザイン 38

図 2.7.3 - 8　SHP633-307 試験：試験デザイン 42

図 2.7.3 - 9　TED-C13-003 試験：試験デザイン 44

図 2.7.3 - 10 TED-C14-006 試験：試験デザイン 46

図 2.7.3 - 11 SHP633-301 試験：試験デザイン 48

図 2.7.3 - 12 SHP633-303 試験：試験デザイン 52

図 2.7.3 - 13 SHP633-303 試験：被験者の内訳 53

図 2.7.3 - 14 SHP633-303 試験：TED-C13-003 試験の完了後 12 週間間隔で求めた、PS 量（mL/kg/日）のベースラインからの変化率（平均値±SE）のプロット図（医師処方データ）（全後向き被験者） 55

図 2.7.3 - 15 SHP633-302 試験：試験デザイン 60

図 2.7.3 - 16 SHP633-305：試験デザイン 62

図 2.7.3 - 17 SHP633-306 試験：被験者日誌データに基づく PS 量の各来院時の変化率の平均値（±SE）（ITT 集団） 72

図 2.7.3 - 18 CL0600-020 試験：被験者日誌データに基づく PS 量の各来院時の変化率の平均値（±SE）（ITT 集団） 72

図 2.7.3 - 19 SHP633-302 試験：PS 量（mL/kg/日）の週別変化率（平均値±SE）（被験者日誌データ）（ITT 集団） 80

図 2.7.3 - 20 TED-C14-006 試験：PS 量（mL/kg/日）の週別変化率（平均値±SE）（被験者日誌データ）（ITT 集団） 80

図 2.7.3 - 21 SHP633-302 試験：EN 量（mL/kg/日）の週別変化率（被験者日誌データ）（ITT 集団） 86

図 2.7.3 - 22 TED-C14-006 試験：EN 量（mL/kg/日）の週別変化率（被験者日誌データ）（ITT 集団）.....86

図 2.7.3 - 23 SHP633-302 試験：EN カロリー量（kcal/kg/日）の週別変化率（被験者日誌データ）（ITT 集団）.....88

図 2.7.3 - 24 TED-C14-006 試験：EN カロリー量（kcal/kg/日）の週別変化率（被験者日誌データ）（ITT 集団）.....88

図 2.7.3 - 25 CL0600-020、CL0600-004、CL0600-021 及び CL0600-005 試験：ベースラインから Week 52 までの各来院日における PS 量（L/週）（平均値）：テデュグルチド 0.05/0.05 実薬群及びプラセボ/0.05 実薬群 102

略号一覧

略号	日本語	英語
ALX-0600	テデュグルチド	Teduglutide
ANCOVA	分散分析	Analysis of variance
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve
AUC_{SS}	定常状態における濃度－時間曲線下面積	Area under the concentration-time curve at steady-state
BMI	体格指数	Body mass index
CLcr	クレアチニンクリアランス	Creatinine clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum concentration
$C_{max,ss}$	定常状態における最高血漿中濃度	Maximum concentration under steady state
CSR	治験総括報告書	Clinical Study Report
CYP	シトクロム P450	Cytochrome P450
EN	経腸栄養	Enteral nutrition
GLP-2	グルカゴン様ペプチド-2	Glucagon-like peptide-2
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ISE	統合概括有効性情報	Integrated Summary of Efficacy
ITT	治療を意図した割付に基づいた解析	Intent-to-Treat
IV	静脈内	Intravenous
Ka	吸収速度定数	Constant of absorption
NPS	–	NPS Pharmaceuticals, Inc.
NT/TED	無投与/テデュグルチド（投与群、CL0600-021 試験）	Not treated/teduglutide group (Study CL0600-021)
NT, PBO/TED	無投与又はプラセボ/テデュグルチド（投与群、CL0600-021 試験）	Not treated, placebo/teduglutide group (Study CL0600-021)
NTT	テデュグルチド無投与	Not treated teduglutide
PBO/TED	プラセボ/テデュグルチド（投与群、CL0600-021 試験）	Placebo/teduglutide group (Study CL0600-021)
PD	薬力学	Pharmacodynamic
PK	薬物動態	Pharmacokinetic
PN	経静脈栄養	Parenteral nutrition: includes fluids and electrolytes, and may include energy and micronutrients
PN/IV	経静脈栄養／補液	Parenteral nutrition/intravenous fluid
PP	治験実施計画書に適合した対象集団	Per protocol
PS	経静脈サポート	Parenteral support

略号	日本語	英語
R-TED/NTT	（SHP633-303 試験　後向き期間）テデュグルチド/無投与（投与群）	RETRO-TED/NTT
R-TED/TED	（SHP633-303 試験　後向き期間）テデュグルチド/テデュグルチド（投与群）	RETRO-TED/TED
SBS	短腸症候群	Short-bowel syndrome
SD	標準偏差	Standard deviation
SE	標準誤差	Standard error
TED/TED	Teduglutide/teduglutide（投与群）	Teduglutide treated group (Study CL0600-021)
Vc/F	見かけの分布容積	Apparent volume of distribution

要旨

本「臨床的有効性」では日本人の短腸症候群（SBS）患者におけるテデュグルチドのベネフィット／リスク評価を裏付けるデータを示す。本項は本概要「臨床的有効性」の要旨である。

テデュグルチド（遺伝子組換え）は、遠位回腸の L 細胞によって分泌される天然型ヒトグルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）のアナログである。日本人 SBS 患者におけるテデュグルチド治療を裏付けるために、日本人被験者を対象とした 5 試験及び海外試験でテデュグルチドの有効性を評価した。これらのデータを合わせると、SBS 患者にテデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回投与することにより、経静脈サポート（PS）量及び PS 施行時間の臨床的意義のある減少が示され、長期投与により効果は持続し、さらに改善することが示された。

成人 SBS 患者を対象とした試験

海外のピボタル試験及びその他の臨床試験で、テデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与することにより、週間 PS 量に臨床的に意義のある減少が認められ、テデュグルチドは PS を必要とする成人 SBS 患者の治療に有効であることが示された。試験結果は成人 SBS 患者の幅広い集団にわたって再現性があり、一般化できるものであった。長期継続投与試験の結果から、最大 30 ヵ月間のテデュグルチド 0.05 mg/kg/日投与に対する効果の再現性と持続性が示された。また、コア試験でテデュグルチドを 24 週間投与後、テデュグルチドをさらに 24 ヵ月投与した別の長期継続投与試験では、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日投与によって、コア試験からテデュグルチドを投与された被験者で奏効が維持され、ベースラインからの PS 量及び週間 PS 施行日数の更なる減少が認められた。テデュグルチド投与に対する奏効には、血漿中シトルリン濃度の平均値の上昇が伴っており、これは腸細胞量の増加を示す。

日本人の成人 SBS 被験者にテデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与したところ（SHP633-306 試験）、PS 量及び週間 PS 施行日数を含む PS 依存度に臨床的に意義のある低下が認められた。テデュグルチドを 1 日 1 回、24 週間投与したときの PS 量の減少は、日本人 SBS 被験者（SHP633-306 試験）と海外試験（CL0600-020 試験）の被験者で同様であった。

SHP633-306 試験でテデュグルチドを投与された被験者におけるレスポンダーの割合（57.1%、4/7 例）は、SHP633-306 試験の被験者数が少ないにも関わらず、CL0600-020 試験のプラセボ群（30.2%、13/43 例）よりも高く、CL0600-020 試験のテデュグルチド群（62.8%、27/43 例）と同様であった。

SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験のいずれにおいても、Week 24 までに経腸の自律性を獲得（PS から完全離脱）できた被験者はいなかった。

SHP633-306 試験におけるベースラインから Week 24 までの PS 量の変化量及び変化率は（それぞれ−3.3 L/週及び−25.6%）、CL0600-020 試験のプラセボ群（−2.3 L/週及び−21.3%）よりは大きく、テデュグルチド群（−4.4 L/週及び−32.4%）と大きな違いはなかった（いずれも平均値）。

SHP633-306 試験における週間 PS 施行日数のベースラインから Week 24 までの変化量（−0.5 日/週）は、CL0600-020 試験のプラセボ群（−0.4 日/週）と同様であり、テデュグルチド群（−0.9 日/週）と大きな違いはなかった（いずれも平均値）。

SHP633-306 試験の Week 24 における血漿中シトルリン濃度の変化率（+106.3%）は、CL0600-020 試験のプラセボ群（+13.3%）よりも大きく、テデュグルチド群（+110.5%）と同様であった。

海外試験 CL0600-021 試験と同様に、国内試験 SHP633-307 試験においても長期投与により効果は持続し、さらに改善した。

小児 SBS 患者を対象とした試験

小児被験者を対象とした海外の臨床試験により、12 週間及び 24 週間にわたる投与期間において、テデュグルチド投与により PS 量、PS カロリー量及び PS 施行時間に臨床的に意義のある減少が認められることが示された。長期投与により、有効性は持続し、更なる改善も認められたが、テデュグルチドを投与しなかった場合には腸管順応はほとんどみられなかった。

テデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回、24 週間投与したときの PS 量の減少は、日本人の小児 SBS 被験者と海外試験の被験者で同様であった。

日本人を対象とした SHP633-302 試験の被験者の 67%（4/6 例）及び海外で実施された TED-C14-006 試験の被験者の 69%（18/26 例）が、投与終了時に被験者日誌データに基づく PS 量の 20%以上の減少を達成した。テデュグルチドを投与しなかった場合には、腸管順応はほとんどみられなかった。TED-C14-006 試験でテデュグルチドを投与しなかった被験者のうち、投与終了時点で PS 量が 20%以上減少したのは 1 例（11%）のみであった。

SHP633-302 試験の 1 例及び TED-C14-006 試験の 5 例は経腸の自律性を獲得、すなわち PS からの完全離脱を達成した。TED-C14-006 試験の標準治療群には、経腸の自律性を獲得した被験者はいなかった。

テデュグルチド 0.05 mg/kg/日を投与された被験者では臨床的に意義のある PS 量の減少が達成された一方で、標準治療群では同様の結果は認められなかった。ベースラインから投与終了時までに PS 量は、SHP633-302 試験でテデュグルチドを投与された日本人被験者では 36%減少し、海外で実施された TED-C14-006 試験のテデュグルチド群では 42%減少したが、TED-C14-006 試験の標準治療群では 10%の減少であった（いずれも平均値）。

24 週間のテデュグルチド投与により、週間 PS 施行日数が約 1 日減少した（平均値）。IV ポンプが不要になった夜は、患者及び介護者の両者の睡眠の質を改善することが予想される。また、テデュグルチド投与により、PS 施行日の PS 施行時間を 1 日あたり約 3 時間短縮することが示された。この短縮により、1 日あたり自由に活動できる時間が約 3 時間増えることになる。標準治療群ではこのような変化はみられなかった。

PS 量及び PS カロリー量の減少に伴い、経腸栄養（EN）摂取量が増加したことから、これらの変化は腸の吸収能力改善によるものであることが示唆された。

SHP633-302 試験のテデュグルチドを投与された被験者における血漿中シトルリン濃度の変化率（+46.9%）は TED-C14-006 試験の標準治療群（+16.3%）よりも大きく、TED-C14-006 試験のテデュグルチド群（+68.2%）と大きな違いはなかった。

SHP633-302 試験の継続投与試験である SHP633-305 試験において、小児被験者の被験者日誌に基づく PS 量のベースライン（先行試験のベースライン、以降同様）から Cycle 1 投与終了時ま

での変化量（平均値）は−19.6 mL/kg/日、変化率（平均値）は−42.1%であった。また、ベースラインから Cycle 1 Week 28 までの PS 量の変化率（平均値）は−39.8%であったことから、投与終了時から Week 28 までの 4 週間のテデュグルチド無投与での追跡調査期間中、PS 量の減少はほぼ維持されていたことが示唆された。また、医師処方データに基づく PS 量（PS 処方量）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）は−20.6 mL/kg/日、変化率（平均値）は−42.5%であった。乳児被験者 2 例の PS 処方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）は−31.3 mL/kg/日、変化率は（平均値）−32.1%であった。

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 時点では被験者日誌データ及び医師処方データともに 2 例（40.0%）であったが、来院が進むにつれて、被験者日誌データでは 3 例（60.0%）、医師処方データでは 4 例（80.0%）となった。乳児被験者（2 例）において、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 時点では被験者日誌データでは 2 例（100%）、医師処方データでは 1 例（50.0%）であった。投与終了時まで被験者日誌データ及び医師処方データともに、20%以上の減少を維持した被験者数は 1 例であった。

経腸の自律性が 2 例に認められた。先行試験である SHP633-302 試験で経腸の自律性を獲得し、それが維持されている 1 例及び SHP633-305 試験（中間解析時）で経腸の自律性を獲得した 1 例であった。

1　背景及び概観

テデュグルチドは遠位回腸の L 細胞によって分泌される天然型 GLP-2 のアナログである。

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、これらの用語は出典の表、図及び一覧表においても互換的に使用する。

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。

1.1　有効性試験の記述

本概要に含まれる SBS 患者を対象としたテデュグルチドのプラセボ対照試験及び非盲検試験を表 2.7.3 - 25 に示す。

1.1.1　成人 SBS 患者を対象とした試験

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、CL0600-004 試験の 2 試験及びその継続投与試験である CL0600-021 試験、CL0600-005 試験で示されている。独立した継続投与試験である TED-C11-001 試験からは、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 試験における約 24 ヵ月間の投与を完了した米国複数施設の被験者を組み入れ、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、SHP633-307 試験及び TED-C14-004 試験）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独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）と合意した（本概要 1.2.1.2）。

1.1.2　小児 SBS 患者を対象とした試験

小児 SBS 患者におけるテデュグルチドの有効性を評価するために、TED-C13-003 試験、TED-C14-006 試験、SHP633-303 試験、SHP633-304 試験及び SHP633-301 試験の 5 試験が海外で実施された。小児コア試験である TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験は完了している。これらの継続投与試験である SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験は実施中である。SHP633-303 試験のデータカットオフは 2018 年 1 月 12 日であった。データカットオフ時点で 2.4～3.3 年間の後向きデータが利用可能であった。前向きデータには被験者 21 例の 6 ヵ月（24 週）以上の観察データと被験者 3 例の 22 週以上の観察データが含まれる。SHP633-304 試験のデータカットオフは 2018 年 2 月 2 日であった。データカットオフ時点で被験者 42 例の 6 ヵ月（24 週）以上の観察データ及び被験者 13 例の 4～5 ヵ月の観察データが含まれる。加えて、修正月齢 4～12 ヵ月の乳児を対象とした SHP633-301 試験が完了した。テデュグルチド群に組み入れられた 5 例全例がテデ

ュグルチド投与を受け、そのうち 4 例が試験を完了した。試験完了例 4 例のうち、3 例はテデュグルチド投与を完了し、1 例は Day 75 にテデュグルチド投与を中断した。試験を中止した 1 例はテデュグルチド投与を完了したが、追跡調査期間中に中断基準（escape criteria）を満たし、継続試験に組み入れられた。標準治療群に組み入れられた 5 例のうち、4 例は Week 24 までの治療と試験を完了した。残る 1 例は Week 6 来院時に親/保護者の同意撤回により治療及び試験を中止した。詳細は 5.3.5.2 項（final）SHP633-301 final CSR Section 10.1 参照。

国内承認申請のために 2 試験（SHP633-302 試験及び SHP633-305 試験）を実施し、修正月齢 4 ヵ月～15 歳の日本人小児 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。小児コア試験である 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。本概要に示した 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。試験開始前に試験デザインについて機構と合意した。

全ての試験は ICH GCP、ヘルシンキ宣言の原則、米国 Code of Federal Regulations 、EU Clinical Trials Directive 及び臨床試験の実施に関するその他の該当する国/地域の規制及びガイドラインに従って実施した。

1.2　臨床試験の概観

1.2.1　　成人 SBS 患者を対象とした試験

1.2.1.1　　海外試験

1.2.1.1.1　　第 3 相プラセボ対照試験

前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、国際共同試験 2 試験が実施された。最初の試験 CL0600-004 試験では、被験者は 2：2：1 の割合でテデュグルチド 0.05 mg/kg/日、テデュグルチド 0.10 mg/kg/日、プラセボに無作為割付された。次の CL0600-020 試験は、重要な検証試験（pivotal confirmatory trial）として実施された。本試験では被験者は 1：1 の割合でテデュグルチド 0.05 mg/kg/日又はプラセボに無作為割付された。

両試験ともに無作為割付に先立ち、最適化期間及び安定化期間が設定された。最適化期間の目的は、各被験者の安定かつ忍容可能な最小 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。最適化期間及び安定化期間の後、被験者は無作為割付され、24 週間の投与期間を開始した。全ての来院時点で、安全性を観察した。また、栄養サポート量を確認し、必要に応じて調整した。

CL0600-004 試験の用量は前期第 2 相試験である ALX-0600-92001 試験の結果に基づいて設定した。ALX-0600-92001 試験では投与終了時に 0.10 及び 0.15 mg/kg/日の両群で約 750～1000 mL/日の消化管水分吸収量の（最大 30%に相当する）増加が認められたが、0.03 mg/kg/日では認められなかった。0.10 mg/kg/日群と 0.15 mg/kg/日群との間に差が認められなかったことから 0.10 mg/kg/日を高用量群として設定するとともに、0.10 mg/kg/日よりも低く 0.03 mg/kg/日よりも高い用量で

の有効性の有無を判断するため 0.05 mg/kg/日を低用量群として設定した。CL0600-004 試験では、0.10 mg/kg/日群の投与終了時の臨床的有用性は 0.05 mg/kg/日群と比べて増加しなかった。CL0600-020 試験では、CL0600-004 試験で 0.05 mg/kg/日群に認められた結果の検証を目的として、同じ用量である 0.05 mg/kg/日を選択した。

両試験ともに、投与開始後の観察時点におけるベースラインからの PS 量減少に関連する指標を有効性の評価項目としたが、有効性の主要評価項目は試験間で若干異なっていた。CL0600-020 試験では、被験者日誌データに基づく PS 量が Week 20 及び 24 の両時点で臨床的に意義のある奏効（PS 量がベースラインから 20%～100%減少）を示した被験者の割合を有効性の主要評価項目とした。上記基準を満たした被験者を「レスポンダー」とみなしたことから、CL0600-020 試験での有効性の主要解析を「レスポンダー解析」と称する。医学専門家のコンセンサスに基づき、PS 量が 20%減少することを臨床的意義のある最小の閾値とした。PS を週 5 回受けている被験者の場合、20%の減少は PS の負荷を 1 週あたり 1 日軽減することに相当する。PS 量の減少によって週間 PS 施行日数が減少する可能性もある。点滴速度を抑えることにより夜間頻尿及びそれによる中途覚醒が減少するほか、ストーマ排液量の減少及び下痢の軽減、さらには PS が長期にわたる場合の患者管理に関わるコスト及びリソースの削減も考えられる。点滴時間の短縮も PS の負担減少と解釈でき、それにより様々な臨床上の利点がある。特に静脈内へのカテーテル留置に起因する敗血症や、肝疾患など長期間の PS に付随する他の二次的な合併症のリスクが減少する可能性がある（Ukleja and Romano, 2007）。

CL0600-004 試験でも、当初の治験実施計画では CL0600-020 試験と同様のレスポンダー解析を有効性の主要評価項目とする予定であった。しかしながら CL0600-004 試験の治験実施計画書 Amendments 4 及び 4b（盲検解除前に確定）により、有効性の主要評価項目は PS 量の減少の程度及び持続期間の両方を含む形（投与に対する奏効スコア［graded response］）に変更された。Amendments 4 及び 4b の後、レスポンダー解析は有効性の副次的解析という形で CL0600-004 試験に残した。

1.2.1.1.2　　継続投与試験

テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の長期的な有効性を示すために、継続投与試験が実施された。CL0600-004 試験で 24 週間の治験薬投与を完了した被験者は、さらにテデュグルチドを 28 週間投与する、無作為化、二重盲検、並行群間比較、多施設国際共同、継続投与試験 CL0600-005 試験に参加可能であった。CL0600-004 試験でテデュグルチド投与を受けた被験者は CL0600-005 試験でも同用量のテデュグルチド投与を盲検下で継続した。CL0600-004 試験でプラセボ投与を受けた被験者は、CL0600-005 試験ではテデュグルチド 0.05 mg/kg/日群又は 0.10 mg/kg/日群に 1：1 の割合で無作為に割り付けられた。CL0600-004 試験のプラセボ投与被験者に対する CL0600-005 試験でのテデュグルチド投与量に関する無作為化は、CL0600-004 試験の無作為割付時に実施した。

CL0600-021 試験は CL0600-020 試験の継続投与試験にあたる非盲検、多施設国際共同、長期継続投与試験であり、対象は CL0600-020 試験で 24 週間の治験薬投与を完了した被験者、CL0600-

020 試験に参加したが治験薬とは関連のない有害事象により投与中止となった被験者、そして CL0600-020 試験でステージ 1（最適化／安定化）を完了した（無作為割付の基準を満たした）が目標被験者数の無作為割付完了後であったため、CL0600-020 試験に割り付けられなかった被験者とした。

このほか CL0600-021 試験で約 24 ヵ月間の治験薬投与を完了した被験者を対象に、さらに 1 年間にわたってテデュグルチドの長期的な有効性を検討する TED-C11-001 試験を米国で実施した。

いずれの継続投与試験においても有効性の主要評価項目をプロスペクティブ（前向き）に設定しなかったが、各種評価項目（レスポンダーの割合など）の測定をし、テデュグルチドの効果の維持及び持続性の裏付けを得た。

1.2.1.2　国内試験

TED-C14-004 試験は、PS を必要とする日本人 SBS 患者に対するテデュグルチド投与（及び継続投与）の安全性、有効性、及び薬物動態を検討する多施設共同、非盲検、4 ステージ試験であり、成人 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの国内承認申請のために実施した。

以前の治験依頼者である[redacted]社は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]相談（[redacted]）において機構より TED-C14-004 試験[redacted]助言を受け、TED-C14-004 試験[redacted]、機構と合意した。

TED-C14-004 試験[redacted]相談（[redacted]）を踏まえ、治験依頼者は、[redacted] 2 試験（SHP633-306 試験及び SHP633-307 継続投与試験）を実施した。機構との面談内容に基づき、[redacted] TED-C14-004 試験[redacted]。

運用上の理由から 24 週間の投与期間と長期継続投与期間をそれぞれ個別の試験として実施した点を除き、SHP633-306 試験及び SHP633-307 試験のデザイン、用量、及び投与期間は TED-C14-004 試験と同様であった。海外で実施された第 3 相プラセボ対照試験（CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験）と同様に、TED-C14-004 試験及び SHP633-306 試験では、スクリーニング来院、最適化期間、安定化期間、及びこれに続く 24 週間の投与期間を設けた。治験実施医療機関への全ての来院時において、安全性のモニタリング、並びに栄養サポートの確認及び調整（必要な場合）を実施した。海外で実施された継続投与試験（CL0600-021 試験、CL0600-005 試験、及び TED-C11-001 試験）と同様に、SHP633-307 試験はテデュグルチドの持続的な有効性のエビデンスを提供するために実施した。SHP633-307 試験には、SHP633-306 試験を完了した日本人被験者、及び TED-C14-004 の継続投与期間を実施中の日本人被験者を組み入れた。

TED-C14-004 試験、SHP633-306 試験及び SHP633-307 試験の用量として、現在の海外の販売承認用量である 0.05 mg/kg/日を選択した。

SHP633-306 試験及び SHP633-307 試験の有効性及び安全性評価項目は、TED-C14-004 試験で設定され、機構と合意したものと同一とした。有効性評価項目には、週間 PS 量の変化、Week 20

及び Week 24 の両来院日ともに奏効を示した被験者の割合（奏効は、週間 PS 量がベースラインから 20%以上減少した被験者と定義）、来院別の奏効を示した被験者の割合、週間 PS 施行日数の変化、血漿中シトルリン濃度の変化、並びに PS から完全離脱を達成した被験者数が含まれた。

1.2.2　小児 SBS 患者を対象とした試験

1.2.2.1　海外試験

1.2.2.1.1　小児コア試験

最初のコア試験である TED-C13-003 試験は非盲検試験であり、テデュグルチド 0.0125、0.025、又は 0.05 mg/kg/日を 12 週間投与する 3 つの並行コホートのほか、標準治療を実施する観察コホートを設定した。2 試験目のコア試験である TED-C14-006 試験では、被験者を無作為割付し、二重盲検下におけるテデュグルチド 0.025 又は 0.05 mg/kg/日のいずれかの 24 週間投与に割り付けるテデュグルチド投与群のほか、非盲検の標準治療群を設定した。

両試験の被験者は、最短 2 週間のスクリーニング期間、投与期間（コア試験に応じて 12 又は 24 週間）、及び 4 週間の追跡調査期間に参加した。両試験ともに、テデュグルチド投与群の被験者及び標準治療群の被験者はいずれも同一の来院スケジュールに従った。治験実施医療機関への来院時及び電話連絡時において、安全性のモニタリングをするとともに、栄養サポートの確認をし、必要に応じて調整した。これらの試験では投与期間が異なることから、投与終了時の有効性について、TED-C13-003 試験では Week 12、TED-C14-006 試験では Week 24 に評価した。

TED-C13-003 試験の用量割付は非盲検とし、組入れのタイミングに応じて決定した。本試験は、小児に対するテデュグルチドの初回投与試験であったことから、次の用量を投与する前に、4 週間の安全性及び忍容性を安全性データモニタリング委員会（the Data and Safety Monitoring Board）が評価するため、各用量の漸増コホートへの組入れを約 28 日間ずつずらした。最初のコホートに 0.0125 mg/kg/日、2 番目のコホートに 0.025 mg/kg/日、及び 3 番目のコホートに 0.05 mg/kg/日を投与した。TED-C14-006 試験では、被験者が投与群（テデュグルチド又は標準治療）を自ら選択した。次に、テデュグルチド投与群を選択した被験者を無作為化し、テデュグルチドの 2 つの並行用量群（0.025 mg/kg/日又は 0.05 mg/kg/日）のいずれかに二重盲検下で 1：1 の割合で割り付けた。

両試験で検討した有効性評価項目は、PS 量、PS カロリー量、1 日あたりの PS 施行時間、及び週間 PS 施行日数の変化と関連するものであった。その他の有効性評価項目には、EN 量及び EN カロリー量の変化が含まれた。さらに、両試験では腸細胞量のバイオマーカーである血漿中シトルリン濃度の変化も検討した。TED-C14-006 試験において、主要有効性評価項目は Week 24（又は投与終了時）における PS 量のベースラインから 20%以上の減少とした。この評価項目は TED-C13-003 試験においても検討されたが、TED-C13-003 試験では主要有効性評価項目を規定しなかった。両試験では、被験者日誌データ及び医師処方データに基づいて PS 及び EN の変化を

評価した。被験者日誌データは医師処方データよりも有効性をより正確に反映する測定値であると判断されたことから、有効性の概要では、入手可能な場合には被験者日誌データに重点を置いている。

1.2.2.1.2　　小児継続投与試験

コア試験（TED-C13-003 試験又は TED-C14-006 試験）を完了した被験者は、テデュグルチドの長期的な有効性を評価する、現在実施中の非盲検長期継続投与試験である SHP633-303 試験又は SHP633-304 試験にそれぞれ引き続き参加可能とした。

SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験は類似したデザインとなっている。被験者は、複数のテデュグルチド無投与（NTT）期間及び／又は複数の 28 週間投与サイクルに参加可能である。テデュグルチド投与を受けない被験者（すなわち、NTT 期間中の被験者）は、12 週間毎に来院する。NTT 期間中を含め、スクリーニング後いつでも、被験者がテデュグルチド投与の選択基準のうち 1 つ以上に適合した場合には、28 週間サイクル（24 週間のテデュグルチド投与期間及びこれに続く 4 週間の追跡調査［無投与］期間）を開始する。

TED-C13-003 試験が完了した時点において、継続投与試験は計画されていなかった。その結果として、被験者が TED-C13-003 試験を完了してから SHP633-303 試験への参加に同意するまでに、約 2.5～3 年間の追跡調査期間の空白が生じた。TED-C13-003 試験の期間中にテデュグルチド投与を受けていた被験者の長期的転帰を評価するため、被験者が TED-C13-003 試験を完了した時点から被験者が SHP633-303 に参加する時点までにおけるデータを収集し、SHP633-303 試験の後向き期間データとした。被験者は後向きデータ収集のみの同意も選択可能とした。

十分な安全性モニタリング及び PS 減少の機会を確保するため、継続投与試験の 28 週間のテデュグルチド投与サイクルにおける来院スケジュールはコア試験と同様とした。NTT 期間では、標準診療と一致する頻度である 12 週間毎に来院を実施している。

継続投与試験の目標の 1 つは、テデュグルチドの短期投与（24 週間）から小児被験者が継続的長期投与の必要なく、長期持続的ベネフィットを得られるか否かを判定することであった。したがって、継続投与試験のテデュグルチド投与は、24 週間のテデュグルチド投与期間及び 4 週間のテデュグルチド無投与追跡調査期間によって構成する 28 週間サイクルで実施することとした。しかし、追跡調査期間中に被験者に増悪が認められた場合、直ちにテデュグルチド追加投与について評価することを可能としている。追跡調査期間の終了後に被験者に臨床的な増悪が認められた場合又は改善がみられなくなった場合においても、被験者は常に追加投与の適格性と投与の再開について評価される。

両継続投与試験では、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日を皮下投与した。この用量は、米国、EU 及びカナダにおいて成人で承認されていた。

長期的な有効性は、PS 量の持続的な減少として測定する。成人のピボタル第 3 相臨床試験及び TED-C14-006 試験では、投与終了時における PS 量の 20%以上の減少を主要評価項目として使用したことから、継続投与試験でもこれを評価項目として使用した。

比較のベースラインは、初回のテデュグルチド曝露前に測定された直近の非欠測値とした。その結果、被験者の多くでベースラインは各コア試験のベースライン来院時に該当した。テデュグルチド未投与の被験者のベースラインは、各コア試験のベースラインとした。有効性データを検討する際に、継続投与試験の試験デザインにより被験者には期間の異なる投与サイクルの間に無投与期間があることに注意しなければならない。コア試験と継続投与試験の間にも無投与期間は存在する。TED-C13-003 試験と SHP633-303 試験の場合、この無投与期間は 4 年程度であった。

1.2.2.1.3　　乳児試験

PS を必要とする 1 歳未満の乳児 SBS 患者に対して腸管順応を改善する既承認の薬物療法は存在しない。SHP633-301 試験は、1 歳未満の乳児 SBS 患者を対象にテデュグルチドの安全性及び有効性を評価する試験である。

SHP633-301 試験では、修正月齢 4～12 ヵ月の被験者を無作為化し、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日又は標準治療のいずれかに 1：1 の割合で割り付けた。両群ともに同一の来院スケジュールとし、最短 2 週間のスクリーニング期間、24 週間の投与期間、及び 4 週間の追跡調査期間で構成された。治験実施医療機関への来院時及び電話連絡時において、安全性をモニタリングするとともに、栄養サポートの確認をし、必要に応じて調整した。SHP633-301 試験を完了した被験者は、テデュグルチドの長期的な安全性及び有効性を評価する SHP633-304 試験に継続して参加できることとした。

第 1 相試験及び第 2/3 相試験を含む成人臨床試験 8 試験、並びに TED-C13-003 試験から得たデータを用いた母集団薬物動態モデリング&シミュレーションによると、成人被験者と同じ用量（0.05 mg/kg）を小児被験者に対しても投与可能であることが示唆された（Marier et al, 2017）。乳児への投与を裏付けるため、以前に構築された母集団薬物動態モデル及び小児患者 1000 例の仮想集団をもとにさらに薬物動態（PK）シミュレーションを実施した。この仮想集団は、対象年齢群（月齢 4～12 ヵ月）の Centers for Disease Control (CDC) Growth Charts に基づき、TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験に組み入れられた小児被験者の体重（同年齢群の健康人の体重を約 15%下回る）を考慮して作成した。用量 0.0125、0.025 及び 0.05 mg/kg の 24 時間毎の皮下投与レジメンに基づき、全年齢群を対象としたモンテカルロ・シミュレーションを実行した。カスタマイズした母集団薬物動態モデルを用いて濃度推移プロファイルをシミュレーションし、定常状態下における曝露パラメータ（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$）を算出した。臨床での観察に基づくと、最高血漿中濃度（C_{max}）が臨床的反応に関連すると考えられる。0.05 mg/kg/日の皮下投与後に、新生児被験者で認められたテデュグルチドの $C_{max,ss}$ 中央値（24.9 ng/mL）は、2～4 歳群及び 4～6 歳群で認められた $C_{max,ss}$ 中央値（それぞれ 26.9 及び 29.4 ng/mL）との差異が 20%以内であり、成人 SBS 被験者より約 28%低かった。AUC_{ss} は有効性と相関しないことが以前に示されたことから、これまでに得られた臨床試験成績と併せて C_{max} によって、テデュグルチドの用量選択を裏付けられると判断した。よって、乳児試験では用量 0.05 mg/kg を使用した。

検討した有効性評価項目は、PS 量、PS カロリー量、1 日あたりの PS 施行時間、及び週間 PS 施行日数の変化と関連するものであった。その他の有効性評価項目には、EN 量及び EN カロリ

一量の変化が含まれた。TED-C14-006 試験と同様に、主要有効性評価項目は Week 24（又は投与終了時）における PS 量のベースラインから 20%以上の減少とした。

1.2.2.2　　国内試験

日本人小児 SBS 患者を対象にテデュグルチドの安全性及び有効性を評価するために SHP633-302 試験及び SHP633-305 試験の 2 試験を実施した。

SHP633-302 試験のデザインは TED-C14-006 試験及び SHP633-301 試験のデザインと類似しており、2 週間のスクリーニング期間、24 週間のテデュグルチド投与期間、及びこれに続く 4 週間の追跡調査期間によって構成された。治験実施医療機関への来院時及び電話連絡時において、常に安全性をモニタリングするとともに、栄養サポートの確認をし、必要に応じて調整した。試験デザインが最も異なるのは、SHP633-302 試験では、プラセボ又は標準治療群がなく、全被験者がテデュグルチド 0.05 mg/kg/日を投与されることである。

SHP633-302 試験を完了した被験者は、テデュグルチドの長期的な有効性を評価する、現在実施中の非盲検長期継続投与試験（SHP633-305 試験）に引き続き参加できることとした。SHP633-305 試験のデザインは、海外の継続投与試験（SHP633-304 試験）と同様である。被験者は、複数の NTT 期間及び／又は複数の 28 週間投与サイクルに参加可能である。テデュグルチド投与を受けない被験者（すなわち、NTT 期間中の被験者）は、12 週間毎に来院する。NTT 期間中を含め、スクリーニング後いつでも、被験者がテデュグルチド投与の適格基準のうち 1 つ以上に適合した場合には、28 週間サイクル（24 週間のテデュグルチド投与期間及びこれに続く 4 週間の追跡調査［無投与］期間）を開始する。

1～15 歳の被験者を 5 例以上及び修正月齢 4～12 ヵ月未満の被験者を 2 例以上という SHP633-302 試験の被験者数は、検出力の算出に基づくものではなく、日本の希少疾患小児集団の登録可能性に基づき決定されたものである（Takagi et al, 1995; Takehara, 2001）。組入れ被験者数については機構の合意を得ている。

本試験の用量は、海外の最新の販売承認における既承認用量であり、PK モデリングによって（Marier et al, 2017）裏付けられた 0.05 mg/kg/日を選択した。

SHP633-302 試験及び SHP633-305 試験では、被験者数が限られているため、前向きに定義した主要有効性評価項目はない。ただし、日本人被験者においてもテデュグルチドから同様の効果が得られることを示すエビデンスを得るために、多様な有効性評価項目（奏効を示した被験者の割合並びに PS 量の変化量及び変化率を含む）を設定した。

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床的有効性試験の記述

SBS 治療におけるテデュグルチドの有効性を検討した各試験の一覧表を表 2.7.3 - 25 に示す。

2.1.1　成人 SBS 患者を対象とした試験

2.1.1.1　海外試験

2.1.1.1.1　第 3 相プラセボ対照試験

2.1.1.1.1.1　CL0600-020 試験（5.3.5.1 項［評価］）

CL0600-020 試験の概略を以下に述べる。本試験の概要は 2.7.6.13 項、詳細は 5.3.5.1 項 CL0600-020 治験総括報告書（CSR）参照。

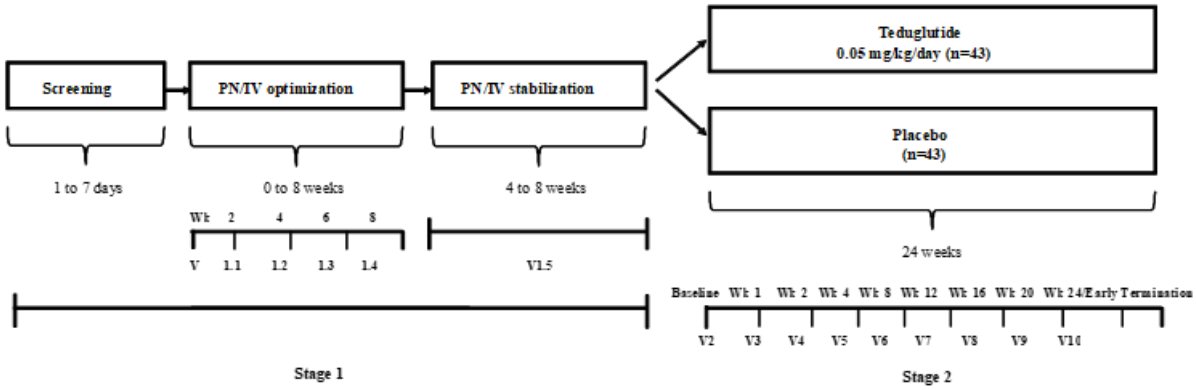
試験の目的：

本試験の目的は PS を必要とする SBS 患者におけるテデュグルチドの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較検討することであった。
以下に有効性に関して要約する。

試験方法：

本試験は無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同、国際共同試験であった。本試験は 2 ステージで構成され（図 2.7.3 - 1）、ステージ 1 にはスクリーニング来院、最長 8 週間の最適化期間、そして PS 量が 4～8 週間安定していることを確認する安定化期間が含まれた。CL0600-004 試験デザインとの大きな違いは、PS 減量手順である（1 回の来院につき最大 30%の減量を可とした。CL0600-004 試験では 10%まで）。CL0600-004 試験の結果を踏まえ、テデュグルチドの 1 用量（0.05 mg/kg/日）を選択し、プラセボと比較した。

図 2.7.3 - 1　　CL0600-020 試験のデザイン



PN/IV=Parenteral nutrition/intravenous fluids; V=Visit; Wk=Week
Source:　Module 5.3.5.1. CL0600-020 CSR, Figure 9-1

スクリーニング来院では尿量及び経口水分摂取量を 48 時間にわたり測定した。スクリーニング来院時点で尿量が目標とする 1.0～2.0 L/日の範囲となる PS 量で安定していない被験者は、最適化期間（最長 8 週間）に移行した。最適化期間では、忍容可能かつ尿量が 1.0～2.0 L/日となるベースラインの PS 量を被験者ごとに設定することを目的とした。各被験者に対し、48 時間の測定時間中はなるべく経口水分摂取量を一定にするよう指導した。最適化期間に続いて全被験者は、最適かつ忍容可能な PS 量を 4 週間以上維持する安定化期間へ移行した。PS 量が 4 週間以上にわたって安定していた被験者は無作為割付の適格者とし、投与期間へ移行した。無作為割付直前に PS 量が連続 4 週間以上安定しなかった被験者は、再度最適化期間を開始することが認められた。2 回の最適化期間を経ても PS 量が安定しなかった被験者は、無作為割付されないこととした。安定化期間の終了時、投与期間の開始直前の PS 量をベースライン値とした。ステージ 2 は 24 週間の投与期間であった。最適化期間及び安定化期間を完了した被験者を、プラセボ群又はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日群に 1：1 の割合で無作為に割り付けた。無作為化はベースラインの PS 量（6 L/週以下、6 L/週を超える）により層別割付した。

投与期間（ステージ 2）中は治験責任医師（又はその指名を受けた者）が治験実施計画書に定められたガイダンスに従い PS 量の調整を行った。治験実施計画書に記載のとおり、尿量が 1.0 L/日未満であった場合は PS を増量、尿量がベースラインから 10%以上増加していた場合は PS を減量することとした。PS の減量幅は安定化したベースライン PS 量の 10%以上、30%以下とした。治験責任医師（又はその指名を受けた者）が医学上必要と判断する場合は上記ガイダンスの規定範囲外での PS 量調整も可とした。なお、48 時間尿量の測定期間中の経口水分摂取量はベースラインの経口水分摂取量と同様とするよう治験実施計画書に定めた。PS 量調整の要否の判断は Week 2、4、8、12、16 及び 20 で実施した。

有効性の結果：

本試験の有効性主要評価項目は、Week 20 及び Week 24 の両時点で奏効を示した被験者（レスポンダー）の割合とした。奏効は週間 PS 量がベースライン（Visit 2）から 20%～100%減少することと定義した。

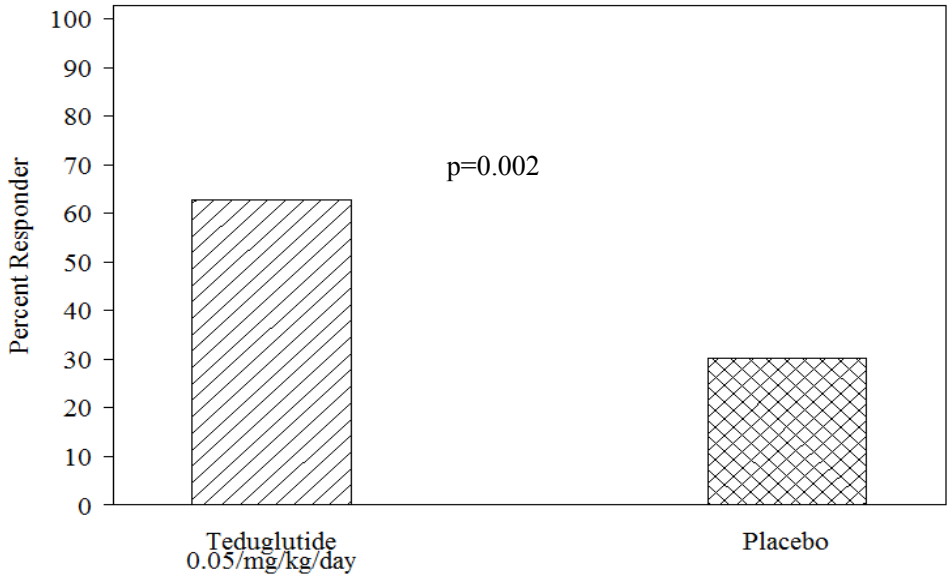
CL0600-020 試験の有効性主要評価項目の解析結果を表 2.7.3 - 1 及び図 2.7.3 - 2 に示す。レスポンダー数及び割合は、テデュグルチド群（27/43 例、62.8%）がプラセボ群（13/43 例、30.2%）と比べて大きく、その差は統計学的に有意であった（p=0.002）。

表 2.7.3 - 1　CL0600-020 試験：Week 20、24 の両時点で臨床的に意義のある奏効を示した被験者（ITT 集団）

Response Status	Statistic	Placebo (N=43) n (%)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=43) n (%)
Non-responder	n (%)	30 (69.8)	16 (37.2)
Responder	n (%)	13 (30.2)	27 (62.8)
	p-value		0.002

N=total number of subjects; n=number of subjects in category specified
Note: Percentages are based on the number of subjects in the Intent-to-Treat Population.
Note: The treatment comparison is based on a Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for the randomization stratification variable.
Source: Module 5.3.5.1, CL0600-020 CSR Table 11-6

図 2.7.3 - 2　CL0600-020 試験：Week 20、24 の両時点で奏効を示した被験者（ITT 集団）



Note: Responder is defined as a subject who achieves a reduction of 20% to 100% in actual PS volume from baseline at Week 20 and at Week 24.
Source: Module 5.3.5.1, CL0600-020 CSR Figure 11-1

本試験での有効性の重要な副次評価項目の解析結果は以下のとおりである。

- PS 量のベースラインからの変化量及び変化率は、全ての来院時点でテデュグルチド群がプラセボ群よりも大きく、変化量は Week 8 から Week 24 まで、変化率は Week 12 から Week 24 まで、それぞれ統計学的な有意差が認められた。
- Week 24 における PS 量のベースラインからの変化量（平均値）は、テデュグルチド群（−4.4 L/週）がプラセボ群（–2.3 L/週）よりも大きかった（p<0.001）。
- Week 24 における PS 量のベースラインからの変化率（平均値）は、テデュグルチド群（−32.4%）がプラセボ群（–21.3%）よりも大きかった（p=0.030）。
- 投与に対する奏効の持続期間はテデュグルチド群が有意に長かった（p=0.005）。
- Week 20 及び Week 24 で PS 量が 20%以上又は 2 L 以上減少した被験者の割合は、テデュグルチド群（70%）がプラセボ群（37%）を上回った（p=0.002）。
- 試験終了時点で PS から完全離脱した被験者はみられなかった。プラセボ群の 1 例が Week 24 前の 14 日間に PS を中止したが、これは Week 24 の直前に入院及びカテーテルの交換（それまで留置されていたカテーテルの不具合）を理由とした一時的な中断であり、PS からの離脱成功とは判断されなかった。当該被験者はカテーテルの不具合の前後ともに PS を受けた。
- 投与に対する奏効スコアはテデュグルチド群がプラセボ群を上回った（p=0.004）。

有効性の探索的評価項目に関する結果は以下のとおりである。

- Week 24 までに臨床的に意義のある奏効を示した被験者はテデュグルチド群 30/39 例（76.9%）、プラセボ群 18/39 例（46.2%）であった。
- Week 24 において週間 PS 施行日数が 1 日以上減少した被験者の割合はテデュグルチド群（21/39 例、53.8%）がプラセボ群（9/39 例、23.1%）を上回った（p=0.005）。
- Fluid Composite Effect（PS 量＋経口水分摂取量－尿量）の変化量を解析した。いずれの来院時においても、テデュグルチド群はプラセボ群に比し、Fluid Composite Effect の大きな減少が認められた。変化量は、Week 24 までの全来院時を通じてテデュグルチド群がプラセボ群よりも大きかった（Week 24 の変化量はそれぞれ–5.4 L/週、–1.1 L/週）。被験者の臨床状態を損なうことなくこうした減少が達成されており、これがテデュグルチドに関連する腸管吸収の有用な指標であることを示した。
- 血漿中シトルリン濃度のベースラインから Week 24 までの変化量は、テデュグルチド群では 20.6±17.5 µmol/L（ベースライン値：18.4±9.5 µmol/L）であり、プラセボ群では 0.7±6.3 µmol/L（ベースライン値：17.5±9.0 µmol/L）であった（いずれも平均値±標準偏差［SD］）。

結論：

CL0600-020 試験の結果に基づき、成人 SBS 患者を対象にテデュグルチド 0.05 mg/kg/日を最長 24 週間投与したときの PS 減少量はプラセボに対して優越性が示された。

2.1.1.1.1.2　　CL0600-004 試験（5.3.5.1 項［評価］）

CL0600-004 試験の概略を以下に述べる。本試験の概要は 2.7.6.12 項、詳細は 5.3.5.1 項 CL0600-004 CSR 参照。

試験の目的：

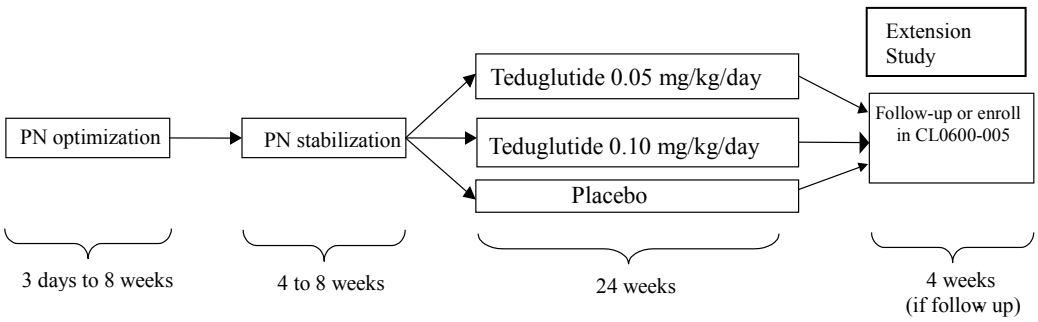
PS を必要とする SBS 患者を対象として、テデュグルチドの有効性、安全性、忍容性及び薬物動態をプラセボとの比較により検討することを目的とした。
以下に有効性に関して要約する。

試験方法：

本試験は 24 週間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同、国際共同試験であった。本試験では、スクリーニング来院、PS 量の最適化期間、安定化期間、さらには 24 週間の治験薬投与期間（図 2.7.3 - 3）、そして 4 週間の追跡調査期間（継続投与試験 CL0600-005 試験への参加を選択しなかった被験者が対象）で構成された。

安定化期間を完了した被験者を、プラセボ群、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群又はテデュグルチド 0.10 mg/kg/日群に 1：2：2 の割合で無作為に割り付けた。無作為化はベースラインの PS 使用頻度レベル（レベル 1：補液及び電解質点滴を週 3～7 回、レベル 2：PS を週 3～5 回、レベル 3：PS を週 6～7 回）に基づく層別割付法により行った。プラセボ群の被験者も、CL0600-005 試験に進んだ場合のテデュグルチド 0.05 mg/kg/日又は 0.10 mg/kg/日投与への無作為割付けを実施した（CL0600-005 試験の概略に関しては本概要 2.1.1.1.2.2 参照）。

図 2.7.3 - 3　　CL0600-004 試験：概略図



PN/IV=parenteral nutrition/intravenous fluid
Source:　Module 5.3.5.1, CL0600-004 CSR, Figure 9-1

24 週間の投与期間中は治験責任医師（又はその指名を受けた者）が治験実施計画書に定められたガイダンスに従い各被験者の PS 量を調整した。尿量が 1.0 L/日未満である又はベースラインを下回った場合は PS 量を増加した。尿量がベースラインから 10%以上増加していた場合は最適化したベースラインの PS 量の 10%を減量可能とした。本試験はテデュグルチドの PS 量減少効果を検討した最初の第 3 相試験であったことから、脱水の予防措置として、1 来院日あたりの

PS 減量の上限（1 来院日につき 10%を超えないこと）を治験実施計画書に定めた。ただし、尿量が 2.0 L/日を超え、かつベースラインを 10%以上上回った場合は、臨床上適切な量への減量であればベースライン PS 量の 10%を超える減量も可とした。医学上必要と治験責任医師（又はその指名を受けた者）が判断する場合は上記ガイダンス規定外の PS 量調整も可とした。また、尿量の測定を行う 48 時間の経口水分摂取量をベースラインの経口水分摂取量と一致させるよう治験実施計画書に定めた。PS 量は Week 4、8、12、16 及び 20 で調整した。

有効性の結果：

主要解析

本試験の主要評価項目は、Week 16～24 の奏効の程度及び持続期間を総合的にグレード化した指標（奏効スコア：表 2.7.3 - 2）であった。

奏効スコア別の被験者数及び割合の要約を表 2.7.3 - 3 に示す。

表 2.7.3 - 2　CL0600-004 試験：奏効スコア

	Weeks 20 to 24			
Weeks 16 to 20	**< 20% Reduction**	**20%-39% Reduction**	**40%-99% Reduction**	**100% Reduction**
< 20% Reduction	0	1	2	3
20%-39%Reduction	0	2	3	4
≥ 40% Reduction	0	3	4	5

Source: Module 5.3.5.1 CL0600-004 CSR Table 9-5

表 2.7.3 - 3　CL0600-004 試験：奏効スコア別被験者数及び割合（ITT 集団）

	Response Category, n(%)				
Treatment Group	**0 No Response**	**1**	**2**	**4**	**5 Off PS**
Placebo	15 (93.8)	0	1 (6.3)	0	0
Teduglutide 0.05 mg/kg/day	19 (54.3)	6 (17.1)	6 (17.1)	2 (5.7)	2 (5.7)
Teduglutide 0.10 mg/kg/day	24 (75.0)	2 (6.3)	4 (12.5)	2 (6.3)	0
Total: (0.05 + 0.10 mg/kg/day)	43 (64.2)	8 (11.9)	10 (14.9)	4 (6.0)	2 (3.0)

PS=parenteral support
Note: Response category is based a scoring algorithm that takes both response intensity and duration between Weeks 16 and 24 into account.
Note: Subject # [redacted] was missing the baseline value and could not be ranked.
Note: No subjects were in Response Category 3; therefore, this category was not included in the table.
Source: Module 5.3.5.1 CL0600-004 CSR, Table 11-6

PS 量がベースラインから 20%～100%減少した被験者（奏効スコア 1～4）の数及び割合はテデュグルチド 0.10 mg/kg/日群がプラセボ群に比べて大きかったが、合計スコア（total graded score）に関してはプラセボ群との間に統計学的な有意差はなかった（p=0.161、表 2.7.3 - 4）。ステップダウン法ではテデュグルチド 0.10 mg/kg/日群とプラセボ群との間に統計学的に有意差がない場合はそれ以降の検定を行わないこととしていたが、レスポンダー数及び割合（Week 20 及び

Week 24 ともに奏効スコア 1～4 を示した被験者）にテデュグルチド 0.05 mg/kg/日群とプラセボ群との間で（奏効スコア全体を通じて）臨床上意義のある数値差が認められたことから、さらに解析を進めることとした。追加解析の結果、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群とプラセボ群との合計スコアの差の p 値（rank-ANCOVA）は 0.007 であった。

表 2.7.3 - 4　CL0600-004 試験：奏効スコア統計量（ITT 集団）

Comparison[a]	Test Statistics	Degrees of Freedom	p-Value	p-Value (adjusted)[b]
0.10 mg/kg/day teduglutide versus placebo	1.96	1	0.161	0.161
0.05 mg/kg/day teduglutide versus placebo	7.32	1	0.007	
0.10 mg/kg/day teduglutide versus 0.05 mg/kg/day teduglutide	3.06	1	0.080	

[a] Test statistic is based on pairwise ANCOVA test after adjustment for the baseline PS consumption level and baseline PS volume as a covariate.
[b] p-value is adjusted for multiple comparisons in the primary efficacy analysis.
Note: Subject #[redacted] was missing the baseline value and could not be ranked. Therefore, this subject is not included in the calculation of the test statistic for Rank ANCOVA 0.05 mg/kg/day – Placebo and 0.10 mg/kg/day – 0.05 mg/kg/day Teduglutide.
Source: Module 5.3.5.1 CL0600-004 CSR, Table 11-7

副次的解析

- レスポンダー数及び割合（Week 20 及び Week 24 ともに奏効スコア 1～4 を示した被験者）は、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群（16/35 例［45.7%］）及び 0.10 mg/kg/日群（8/32 例［25.0%］）ともにプラセボ群（1/16 例［6.3%］）を上回った（p=0.005 及び p=0.172；Pairwise rank ANCOVA）。
- 週間 PS 施行日数が 1 日以上減少した被験者の割合は、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群がテデュグルチド 0.10 mg/kg/日群及びプラセボ群に比べて高かった。週間 PS 施行日数が 1 日以上減少した被験者の割合は、テデュグルチド両群ともプラセボ群との間に統計学的な有意差はなかった。
- テデュグルチド両群のベースラインから Week 24 までの週間 PS 量の変化量（平均値）は同程度（約−2.5 L）であり、プラセボ群（−0.9 L）と比べて大きかったが、統計学的有意差はなかった。
- Week 24 で PS からの完全離脱を達成した被験者は、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群 2 例、テデュグルチド 0.10 mg/kg/日群 1 例、プラセボ群 0 例であった（5.3.5.1 項 CL0600-004 CSR Table 14.2.1.1.）。

探索的解析

本試験では治験実施計画書で PS 量の減量幅を制限していた。例えば、ある来院日において 48 時間の尿量が 2 L/日を超え、かつ、ベースラインから 10%以上増加しない限り、ベースラインの PS 量から 10%を超える減量はできないこととした。また、投与開始後 4 週間は減量を不可とした。したがって探索的解析として、経口水分摂取量の推移や PS 量、経口水分摂取量及び尿量を組み合わせた指標（「Fluid Composite Effect（PS + 経口水分摂取量−尿排泄量）」と称する）が、

有効性の主要評価項目及びレスポンダーの割合に用量反応性がみられなかったことに対してさらに説明を与えるような変化をしたか否かを検討した。探索的解析の結果、テデュグルチド 0.10 mg/kg/日群では Week 4 までに 48 時間の経口水分摂取量が大幅に減少し（–684.5 mL）、その減少は Week 24 まで持続していた（−784.6 mL）ことが明らかになった。テデュグルチド 0.10 mg/kg/日群の経口水分摂取量はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日群及びプラセボ群よりも減少していた。尿量の推移に関しては 5.3.5.1 項 CL0600-004 CSR Section 11.4.1.2.2.4 に要約を示した。Week 24 における Fluid Composite Effect の週間変化量（平均値）はテデュグルチド 0.10 mg/kg/日群（–4.8 L/週）がプラセボ群（−0.8 L/週）よりも大きく、その差は有意であった（p=0.029）。以上を考え合わせると、テデュグルチドの投与により腸管での水分吸収が改善したが、治験実施計画書に PS 量の減量幅が制限されていたため、結果的に経口水分摂取量が減少した、という仮説が成り立つ。テデュグルチド 0.10 mg/kg/日群とプラセボ群との Fluid Composite Effect の差が統計学的に有意であったことから、テデュグルチド 0.10 mg/kg/日投与が腸管での水分吸収に及ぼす真の効果はプラセボよりも優れ、0.05 mg/kg/日投与とは同程度であることが示唆された。

経口水分摂取量及び Fluid Composite Effect について、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群についても解析した。テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群の被験者では、経口水分摂取量は来院日間で若干変動していたものの、明らかな減少傾向は認められなかった。Week 24 における Fluid Composite Effect の週間変化量（平均値）はテデュグルチド 0.10 mg/kg/日群の結果と同様に、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群（−5.2 L/週）がプラセボ群（−1.0 L/週）よりも大きく、その差は有意であった。（p=0.017）。以上の結果から、テデュグルチドを投与した被験者ではプラセボを投与した被験者と比べて腸管での水分吸収が増加したとの仮説が成り立つ。

主要解析の結果にかかわらず、テデュグルチドの低用量、高用量ともに有効性は同程度と考えられる。テデュグルチド両群ともにベースラインから Week 24 までの PS 量の変化量（平均値）が−2.5 L/週を達成した。Fluid Composite Effect にはテデュグルチド両群で同程度の、臨床的に意義があり、かつ統計学的に有意なプラセボ群との差があったことから、テデュグルチドを投与した被験者において腸管からの水分吸収の改善により、体内の水分量及び栄養状態が十分に保たれた状態で正味の必要水分量が効果的に減少したと考えられる。経口水分摂取量の大幅な減少が最初に認められたのが Week 4 であったことから、テデュグルチド 0.10 mg/kg/日投与では効果が早期に現われたことも示唆される。仮に治験実施計画書で PS の最適な減量を可としていれば（初回減量の時期を投与開始から 4 週間後に限定せず、減量幅も 10%のみに制限しなければ）、経口水分摂取量は一定となり、PS 量はテデュグルチド両投与群ともに実測値の 2.5 L/週よりも大きく減少したと考えられる。すなわち、テデュグルチド両投与群のレスポンダーの割合は更に高くなっていた可能性がある。

Week 24 における小腸及び大腸の陰窩－絨毛構造及び細胞構成の探索的解析の結果から、テデュグルチドの投与によって成人 SBS 患者の腸粘膜に顕著な構造順応が誘発されることが示された。テデュグルチド両投与量で小腸の絨毛伸張による吸収上皮の拡張が誘発された（0.05 mg/kg/日［p=0.0065］及び 0.10 mg/kg/日［p=0.0024］）。大腸の陰窩深は 0.05 mg/kg/日群では有意な変化は認められなかった（p=0.1347）が、0.10 mg/kg/日群では有意な変化が認められた（p=0.0219）。粘膜量ベースでの粘膜組成はテデュグルチド投与群もプラセボ群も同様であり、したがって腸粘

膜の構造的変化には既存の組織と細胞のサイズも組成も変わらない新たな組織が産生されたことが示唆される。腸組織検体の病理組織学的検査結果では異形成性変化の発生は認められなかった。

結論：

本試験では主要評価項目を達成しなかった（つまり、テデュグルチド 0.10 mg/kg/日群とプラセボ群との間で投与に対する奏効スコアに統計学的な有意差が認められなかった）が、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群に臨床的に意義のある有効性の結果が示された（テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群とプラセボ群との間で投与に対する奏効スコアに統計学的な有意差が認められた）。レスポンダーの割合は、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群（16/35 例、45.7%）がプラセボ群（1/16 例、6.3%）を上回った（p=0.009；フィッシャーの正確確率検定、p=0.005；Pairwise rank ANCOVA）。Week 24 までに PS からの完全離脱を達成した被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日群に 2 例認められた。24 週間の投与で PS 量がテデュグルチド 0.05 mg/kg/日群では 2.5 L/週減少したのに対し、プラセボ群では 0.9 L/週の減少にとどまった。テデュグルチド投与により小腸の絨毛高が有意に伸長し、それにより吸収上皮が拡張した。副次的解析及び探索的解析の結果により、本試験で主要評価項目は達成されなかった、つまりプラセボ群とテデュグルチド 0.10 mg/kg/日群との間に有意差がなかったことに対して 1 つの妥当な説明を与える結果が得られた。追加解析からは、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日及び 0.10 mg/kg/日の両投与で腸管吸収の改善及び成人 SBS 患者の治療における有効性が同程度であることが示された。

2.1.1.1.2　　長期継続投与試験

2.1.1.1.2.1　　CL0600-021 試験（5.3.5.2 項［評価］）

CL0600-021 試験の概略を以下に述べる。本試験の概要は 2.7.6.15 項、詳細は 5.3.5.2 項 CL0600-021 CSR 参照。

試験の目的：

本試験の主要目的は、CL0600-020 試験を完了、参加、又は参加に適格とされた被験者を対象に、本剤長期投与の安全性及び有効性を検討することであった。
以下に有効性に関して要約する。

試験方法：

本試験は非盲検、国際共同、多施設共同、長期投与試験であった。PS を必要とする SBS 患者を対象にテデュグルチドを投与し、その初回投与から 2 週間後、初回投与後 3 ヵ月間は毎月、その後は 3 ヵ月に 1 回の間隔で安全性及び PS 量を観察した。

CL0600-020 試験で 24 週間のプラセボ又はテデュグルチド投与を完了した者、CL0600-020 試験に参加したが治験薬とは関連のない有害事象により投与中止し治験責任医師（又はその指名を

受けた者）及び治験依頼者による評価を受け本長期投与試験の候補被験者と判断された者、そしてCL0600-020試験のステージ1（最適化／安定化）に組み入れられ無作為割付の基準を満たしたが無作為割付がすでに目標数に達していたため治験薬の投与を受けなかった者を対象とした。

CL0600-020試験での投与群や無作為割付の状況を問わず、全ての被験者に対してテデュグルチド0.05 mg/kg/日を皮下投与した。

有効性の結果：

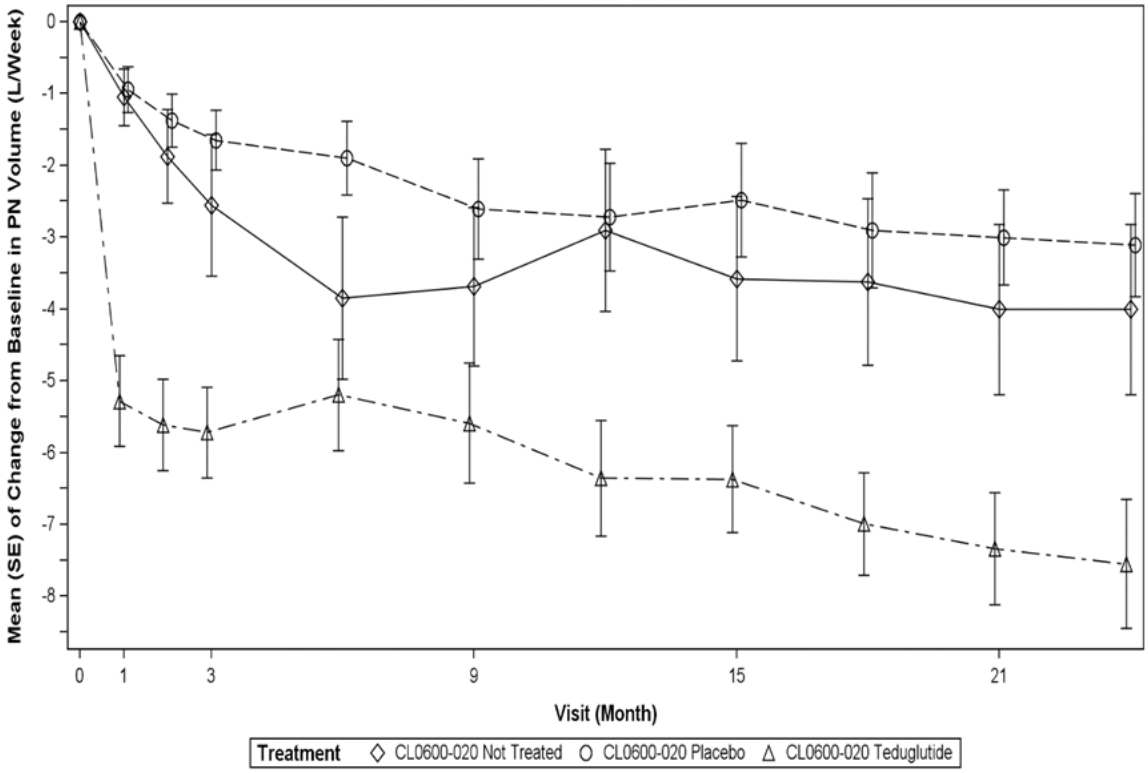
CL0600-020試験でテデュグルチドの投与を受けた被験者37例（TED/TED群）、CL0600-020試験でプラセボの投与を受けた被験者39例（PBO/TED群）、そしてCL0600-020試験で最適化及び安定化の手順を完了したが被験者登録期間の終了後であったため無作為割付されなかった無投与例12例（NT/TED群）の3群について有効性解析を実施した。

テデュグルチドを投与したいずれの群においても、PS量の減少、週間PS施行日数の減少、一部の被験者ではPS量が100%減少したことによりPSからの完全な離脱もみられ、これらの点から経時的に有効性が増大することが継続的に示された。PS減少量が最も大きかったのは投与期間の最も長かった被験者、すなわちCL0600-020試験でテデュグルチド0.05 mg/kg/日の投与を24週間にわたって受け、本試験でさらに24ヵ月間の継続投与を受けた被験者（30例）であった。30ヵ月間のテデュグルチド投与を受けたこれらの被験者では、週間PS量がベースラインから大幅に減少した［変化率（変化量）：66%（7.6 L）；いずれも平均値、以下同様］。

CL0600-020試験でテデュグルチド投与を受けなかった被験者（PBO/TED群及びNT/TED群）にもベースラインからのPS量の漸減がみられた。PS量について、PBO/TED群（29例）のベースライン（10.4 L/週）からMonth 24の変化量は−3.1 L/週であり、変化率は−28.3%であった。NT/TED群（6例）では変化量は−4.0 L/週、変化率は−39.4%であった。

全3群のベースラインからの各来院日における週間PS変化量のグラフを図 2.7.3 - 4 に示す。

図 2.7.3 - 4　CL0600-021 試験：各来院日におけるベースラインからの週間 PS 変化量（平均値±SE）（ITT 集団）



ITT=intent-to-treat; SE=standard error
Note: All observations reported for subjects treated with teduglutide in CL0600-020 are relative to the baseline prior to exposure to teduglutide at the beginning of CL0600-020. All observations reported for untreated subjects or subjects treated with placebo in CL0600-020 are relative to the last visit before exposure to teduglutide in CL0600-021, which was considered their baseline.
Source: Module 5.3.5.2 CL0600-021 CSR, Figure 11-1

24 ヵ月間にわたって、PS 量の減少により週間 PS 施行日数の減少が認められた。投与群別の内訳を示すと、まず PBO/TED 群では Month 24 で PS 施行日数が 1 日/週以上減少した被験者は 14/29 例（48.3%）、2 日/週以上減少した被験者は 7/29 例（24.1%）、3 日/週以上減少した被験者は 5/29 例（17.2%）であった。3 日/週以上減少した被験者 5 例のうち 2 例は PS から完全に離脱した。NT/TED 群では Month 24 で PS 施行日数が 1 日/週以上減少した被験者は 3/6 例（50.0%）、2 日/週以上減少した被験者は 2/6 例（33.3%）であった。3 日/週以上減少した被験者は 2/6 例（33.3%）であり、うち 1 例は Month 24 までに PS から完全に離脱した。TED/TED 群では PS 施行日数が 1 日/週以上減少した被験者が 21/30 例（70.0%）、2 日/週以上減少した被験者が 18/30 例（60.0%）、3 日/週以上減少した被験者が 18/30 例（60.0%）であった。TED/TED 群では 10 例が Month 24 までに PS から完全に離脱した。CL0600-020 試験では PS 離脱例はなかった。

全般的にみて、24～30 ヵ月間のテデュグルチド投与を受けた被験者に PS 量の大幅な減少が認められた。減少量が最も大きかったのは投与期間が最も長かった被験者集団であった。PS 量の減少を裏付けるデータとして、本試験に参加した被験者 88 例のうち 13 例が PS を必要とする状態から完全に離脱し、完了例 65 例のうち 25 例（38.5%）に Month 24 の試験終了までに PS 施行日数の 3 日/週以上の減少が認められた。

TED/TED 群での有効性

- CL0600-020 試験（最初の 6 ヵ月投与）で認められたテデュグルチド 0.05 mg/kg/日による奏効が本試験の TED/TED 群（総投与 30 ヵ月）でも引き続き認められた。PS 量の変化量及び変化率は更に減少した。CL0600-021 試験の Month 6（総投与 12 ヵ月）における被験者 36 例の PS 量のベースライン（13.1 L/週）からの変化量は−5.2 L/週、変化率は−34.7%であった（いずれも平均値、以下同様）。Month 24（総投与 30 ヵ月）における被験者 30 例の PS 量のベースライン（12.4 L/週）からの変化量は−7.6 L/週、変化率は−65.6%であった。
- 奏効（週間 PS 量のベースラインから 20%～100%の減少と定義）が認められた被験者は Month 6（総投与 12 ヵ月）で 33/36 例（91.7%）、Month 24（総投与 30 ヵ月）では 28/30 例（93.3%）であった（被験者日誌データ）。
- 奏効の持続期間（PS 量減少がベースラインから 20%以上であった来院日が 2 回連続した来院回数）が 3 回以上であった被験者は 31/37 例（83.8%）であった。
- 先行試験（CL0600-020 試験）でテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けレスポンダーであった被験者のうち 22 例が本試験を完了した。そのうち 21 例（95.5%）が Month 24 で投与に対する奏効（20%以上の PS 量減少）を維持しており、効果の持続性が示された。
- PS からの離脱を達成した被験者は 10/37 例（27.0%）であった。これらの被験者における PS 離脱後最初の来院時点でのテデュグルチド投与期間は（CL0600-020、CL0600-021 両試験を通じて）196～889 日であった。
- Month 24 で PS 施行日数が 1 日/週以上減少した被験者は 21/30 例（70.0%）、2 日/週以上減少した被験者は 18/30 例（60.0%）、3 日/週以上減少した被験者は 18/30 例（60.0%）であった。
- 血漿中シトルリン濃度のベースライン（18.433 µmol/L）から Month 24 までの変化量（平均値±SD）は+14.31±16.68 µmol/L であった。

NT/TED 群での有効性

- CL0600-020 試験で治験薬の投与を受けず本試験に直接参加した被験者（12 例）では、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日を投与した 24 ヵ月間を通じて PS 量の平均値にベースラインからの漸減が認められた。Month 6（6 例）における PS 量のベースライン（16.0 L/週）からの変化量は−3.9 L/週、変化率は−24.1%であった。Month 24（6 例）における PS 量のベースライン（12.8 L/週）からの変化量は−4.0 L/週、変化率は−39.4%であった（いずれも平均値）。
- 奏効を示した被験者は Month 6 で 4/8 例（50.0%）、Month 24 では 4/6 例（66.7%）であった（被験者日誌データ）。
- 奏効の持続期間（PS 量減少がベースラインから 20%以上であった来院日が 2 回連続した来院回数）が 3 回以上であった被験者は 5/12 例（41.7%）であった。
- PS からの離脱を達成した被験者は 1 例（8.3%）であった。この被験者の PS 離脱後最初の来院時点でのテデュグルチド投与期間は 551 日であった。
- Month 24 で PS 施行日数が 1 日/週以上減少した被験者は 3/6 例（50.0%）、2 日/週以上減少した被験者は 2/6 例（33.3%）、3 日/週以上減少した被験者は 2/6 例（33.3%）であった。

- 血漿中シトルリン濃度のベースライン（17.333 µmol/L）から Month 24 までの変化量（平均値±SD）は、+2.13±10.32 µmol/L であった。

PBO/TED 群での有効性

- CL0600-020 試験でプラセボの投与を受けた被験者（39 例）では、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日を投与した 24 ヵ月間を通じて PS 量の平均値にベースラインからの漸減が認められた。Month 6（35 例）における PS 量のベースライン（11.3 L/週）からの変化量は−1.9 L/週、変化率は−16.5%であった。Month24（29 例）における PS 量のベースライン（10.4 L/週）からの変化量は−3.1 L/週、変化率は−28.3%であった（いずれも平均値）。
- 奏効を示した被験者は Month 6 で 13/35 例（37.1%）、Month 24 では 16/29 例（55.2%）であった（被験者日誌データ）。
- 奏効の持続期間（PS 量減少がベースラインから 20%以上であった来院日が 2 回連続した来院回数）が 3 回以上であった被験者は 14/39 例（35.9%）であった。
- PS からの離脱を達成した被験者は 2 例（5.1%）であった。これらの被験者における PS 離脱後最初の来院時点でのテデュグルチド投与期間は 629 日及び 544 日であった。
- Month 24 で PS 施行日数が 1 日/週以上減少した被験者は 14/29 例（48.3%）、2 日/週以上減少した被験者は 7/29 例（24.1%）、3 日/週以上減少した被験者は 5/29 例（17.2%）であった。
- 血漿中シトルリン濃度のベースライン（16.71 µmol/L）から Month 24 までの変化量（平均値±SD）は、+9.17±18.23 µmol/L であった。

結論：

CL0600-021 試験では長期投与の安全性及び有効性に関する追加データが得られ、テデュグルチドの長期投与によって、有効性は維持又は増大すること、また概して安全で忍容性も高いことが示された。テデュグルチドの長期投与により 13/88 例（14.8%）の被験者が PS からの離脱を達成し、経腸の自律性を獲得した。

テデュグルチドが投与された全ての投与群において、PS 量の減少、施行日数/週の減少、及び PS からの完全離脱達成に関わるテデュグルチドの有効性が時間と共に増大し続けた。PS 減少量が最も大きかったのは、CL0600-020 試験でテデュグルチド 0.05 mg/kg/日を 24 週間投与され、CL0600-021 試験で更に 24 ヵ月間投与を継続した被験者（TED/TED 群）であった。TED/TED 群においては、Month 24 で 18/30 例（60.0%）に週間 PS 施行日数の 3 日以上の減少が認められ、最終来院時点で 10/37 例（27.0%）に PS からの完全離脱が認められた。テデュグルチド投与を本試験で開始した（CL0600-020 試験ではプラセボの投与を受けた）被験者にも有効性は認められた。週間 PS 量が 20%以上減少した被験者の割合は Month 6 で 37.1%に達し、Month 24 には 55.2%まで増加した。PS から完全に離脱した被験者は 2 例であった。

全体では、完全離脱を達成した被験者が 13 例、Month 24 の試験終了時までに PS 施行が 3 日/週以上減少した被験者が 25/65 例（38.5%）であった。さらに、先行試験のレスポンダー22 例中 21 例（95.5%）が 24 ヵ月間の継続投与後も奏効を維持しており、効果の持続性が確認された。

試験期間中、血漿中シトルリン濃度の平均値の上昇が認められた。テデュグルチドの投与により腸細胞量が増加し、そしておそらく腸管の吸収機能が亢進した結果、PS 量の減少が可能になったものとみられる。

本試験では、PS を必要とする SBS 患者に対するテデュグルチドの長期投与の安全性及び有効性を引き続き裏付ける結果が得られた。最長 2 年半にわたる長期データにおいて、リスク・ベネフィット比は引き続き許容可能な水準にあり、PS からの離脱を達成した 13 例中 10 例の離脱時期が投与開始から 1 年以上経過後であり、そして CL0600-020 試験で奏効を示した被験者の 95%が 24 ヵ月間の投与後も臨床的奏効を維持している。これらは成人 SBS 患者に対するテデュグルチドの長期投与を強く支持するデータである。

2.1.1.1.2.2　CL0600-005 試験（5.3.5.2 項［評価］）

CL0600-005 試験の概略を以下に述べる。本試験の概要は 2.7.6.14 項、詳細は 5.3.5.2 項 CL0600-005 CSR 参照。

試験の目的：

PS を必要とする SBS 患者を対象にテデュグルチドを 1 日 1 回皮下投与し、長期の安全性及び有効性を評価することを目的とした。
以下に有効性に関して要約する。

試験方法：

本試験は 24 週間の CL0600-004 試験を完了した患者を対象に、28 週間、無作為化、二重盲検、非対照、並行群間比較、多施設国際共同、継続投与試験として実施した。CL0600-004 試験でテデュグルチドの投与を受けた被験者には同用量のテデュグルチドを引き続き投与した。両試験でテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた被験者を 0.05/0.05 mg/kg/日群、両試験でテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与を受けた被験者を 0.10/0.10 mg/kg/日群とそれぞれ称する（合わせて「1 年実薬群」とする）。CL0600-004 試験でプラセボの投与を受けた被験者にはテデュグルチド 0.05 mg/kg/日又は 0.10 mg/kg/日を投与した。前者に該当する被験者をプラセボ/0.05 mg/kg/日群、後者に該当する被験者をプラセボ/0.10 mg/kg/日群とそれぞれ称する（合わせて「6 ヵ月実薬群」とする）。CL0600-004 試験の盲検解除を避けるため、テデュグルチド各群への被験者の割付は CL0600-004 試験の無作為割付の段階で盲検下にて行い、割付結果は本試験の終了まで伏せることとした。試験期間全体を通じて 4～6 週間間隔で被験者を来院させ、そこで PS の使用、安全性及び忍容性の評価を行った。有効性データの評価に際し、1 年実薬群では CL0600-004 試験のベースラインのデータをベースラインとし、6 ヵ月実薬群では CL0600-004 試験終了時（Week 24）のデータをベースラインとした。

有効性の結果：

有効性に関する主な結果の要約を以下に示す。

- 1 年実薬群では、CL0600-004 試験のレスポンダーであり本試験でも引き続き PS 量がベースラインから 20%～100%減少した被験者の割合は、0.05/0.05 mg/kg/日群（12/16 例）、

0.10/0.10 mg/kg/日群（6/8 例）ともに 75%であった。奏効非持続例の判定は統計解析計画書に定めた手順に従った。なお、奏効非持続例は除外せざるを得ない事情（被験者日誌で投与確認不能、追跡不能、感染症による入院、有害事象による脱落）があった被験者であり、治療が無効であったわけではない。

- 1 年実薬群において、Week 28 で PS 量が 20%～100%減少した被験者の割合は、0.05/0.05 mg/kg/日群で 68.0%（17/25 例）、0.10/0.10 mg/kg/日群で 51.9%（14/27 例）であった。28 週間の投与を完了しデータが得られた被験者での割合はそれぞれ 89.5%（17/19 例）及び 60.9%（14/23 例）であった。
- 6 ヵ月実薬群において、Week 28 で PS 量がベースラインから 20%～100%減少していた被験者の割合は、プラセボ/0.05 mg/kg/日群で 83.3%（5/6 例）、プラセボ/0.10 mg/kg/日群で 42.9%（3/7 例）であった。
- 1 年実薬群の 0.05/0.05 mg/kg/日群の 1 例が総投与 52 週（先行試験の投与期間を含む）に PS から完全離脱した。
- 1 年実薬群で週間 PS 施行日数が 1 日以上減少した被験者の割合は 0.05/0.05 mg/kg/日群 68.0%（17/25 例）、0.10/0.10 mg/kg/日群 37.0%（10/27 例）であった。
- 1 年実薬群で IV カテーテルアクセスの必要性が減少した被験者の割合は 0.05/0.05 mg/kg/日群 48%（12/25 例）、0.10/0.10 mg/kg/日群 37.0%（10/27 例）であった。
- 1 年実薬群における 52 週間投与後の PS カロリー量は、0.05/0.05 mg/kg/日群では 14690 KJ/週、0.10/0.10 mg/kg/日群では 6512 KJ/週減少した。6 ヵ月実薬群における 28 週間投与後ではプラセボ/0.05 mg/kg/日群及びプラセボ/0.10 mg/kg/日群でそれぞれ、5796 KJ/週及び 3209 KJ/週減少した。
- 1 年実薬群におけるベースラインから Week 28 までの PS 量は、0.05/0.05 mg/kg/日群では 4.9 L/週（57%）、0.10/0.10 mg/kg/日投与群では 3.3 L/週（27%）減少した（いずれも平均値、以下同様）。6 ヵ月実薬群ではプラセボ/0.05 mg/kg/日群及びプラセボ/0.10 mg/kg/日群でそれぞれ、2.8 L/週（34%）及び 2.0 L/週（26%）減少した。
- 1 年実薬群におけるベースラインから Week 28 までの血漿中シトルリン濃度の変化率（平均値、以下同様）は、0.05/0.05 mg/kg/日群では+67.8%、0.10/0.10 mg/kg/日群では+86.4%であった。6 ヵ月実薬群ではプラセボ/0.05 mg/kg/日群及びプラセボ/0.10 mg/kg/日群でそれぞれ、+63.6%及び+49.7%であった。

結論：

CL0600-004 試験で得られたデータが、CL0600-005 試験で確認され裏付けられた。最長 12 ヵ月間のテデュグルチド投与を受けた SBS 患者に対し、耐薬性の徴候なく継続して PS 量を効果的に減少させた。高用量（0.10 mg/kg/日）投与により、低用量（0.05 mg/kg/日）を上回るベネフィットは得られなかった。

2.1.1.1.2.3　　TED-C11-001 試験（5.3.5.2 項［参考］）

TED-C11-001 試験の概略を以下に述べる。本試験の概要は 2.7.6.22 項、詳細は 5.3.5.2 項 TED-C11-001 CSR 参照。

試験の目的：

CL0600-021 試験で約 24 ヵ月間の投与を完了した患者を対象に、テデュグルチドの長期的な安全性及び有効性を更に検討することを主要目的とした。
以下に有効性に関して要約する。

試験方法：

本試験は CL0600-021 試験を米国のいずれかの治験実施医療機関で完了した被験者を対象とする、1 年間の非盲検多施設共同試験であった。PS を必要とする SBS 患者に対してテデュグルチドを投与し、3 ヵ月間隔で安全性及び PS 量の変化を観察するデザインとした。テデュグルチドに対する抗体が産生されるか否かについても観察した。全ての被験者に対してテデュグルチド 0.05 mg/kg/日を皮下投与した。

有効性の結果：

先行試験での投与期間の長短にかかわらず、PS 量及び週間 PS 施行日数が減少し、PS からの完全離脱の達成について、効果の経時的増大を裏付けるデータがテデュグルチドを投与された全ての被験者で継続的に得られた。解析に際しては先行試験のうち最初の試験である CL0600-020 試験での投与状況（テデュグルチド 6 ヵ月間投与、プラセボ 6 ヵ月間投与、いずれも投与せず）に基づいて被験者を 3 群に分けた。これら 3 群において、最終投与来院日の PS 量は 35.1%～73.3%減少した。これと相関して週間 PS 施行日数も減少しており、1 日以上の減少を達成した被験者が 8/14 例（57.1%）、3 日以上の減少を達成した被験者は 6/14 例（42.9%）であった。PS から完全離脱した被験者は 2 例であり、これに加えて、先行試験ですでに完全離脱を達成し、本試験でも経腸の自律性を維持した被験者が 2 例認められた。

結論：

CL0600-021 試験と同様に、本試験でも先行試験での投与期間の長短にかかわらず、PS 量及び週間 PS 施行日数が減少し、PS からの完全離脱の達成について、効果の経時的増大を裏付けるデータがテデュグルチドを投与された全ての被験者で継続的に得られた。PS 完全離脱例は 2 例あり、離脱時期はテデュグルチドの投与開始から約 29 ヵ月であった。加えて、先行試験ですでに離脱を達成し、本試験でも経腸の自律性を維持した被験者が 2 例認められた。SBS 患者にテデュグルチドを 1 年間以上にわたって投与することにより、PS からの離脱の可能性を示す結果であり、有効性の欠如による（つまり、PS 量が下がらなくなっても）テデュグルチドの投与中止については、少なくとも投与開始 1 年以降に考慮すべきであることが示唆された。

2.1.1.2　　国内試験

2.1.1.2.1　　SHP633-306（5.3.5.2 項［評価］）

SHP633-306 試験は国内承認申請のために実施した試験であり、CL0600-020 試験と同様の試験デザインであった。本試験の概略を以下に述べる。本試験の概要は 2.7.6.16 項、詳細は 5.3.5.2 項 SHP633-306 CSR 参照。

試験の目的

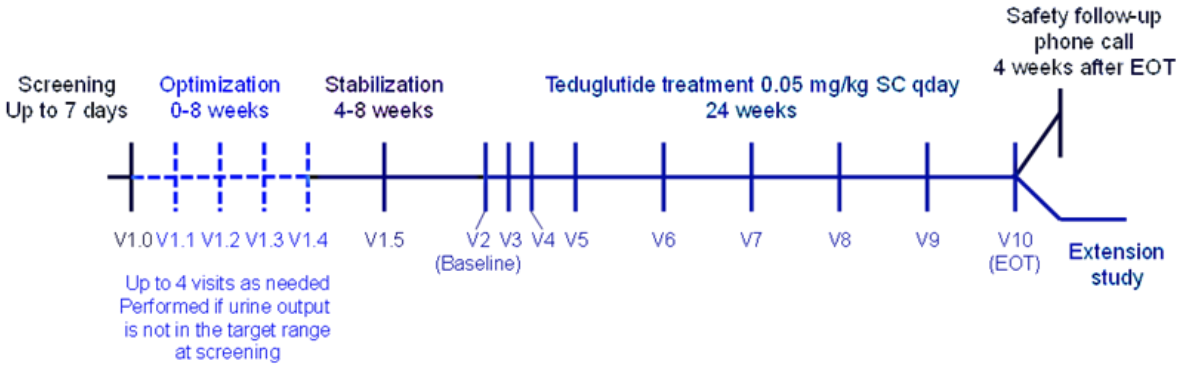
本試験の目的は、PS を必要とする日本人 SBS 患者において、24 週間の投与期間にわたりテデュグルチドの安全性、有効性、及び薬物動態を評価することである。

以下に有効性に関して要約する。

試験デザイン

本試験は、条件付き PS 最適化期間／必須の PS 安定化期間、及び 24 週間の投与期間からなる非盲検試験である（図 2.7.3 - 5）。

図 2.7.3 - 5　SHP633-306 試験：試験デザイン



Source: Module 5.3.5.2 SHP633-306 CSR, Figure 1

スクリーニング時に、被験者が安定した PS 量（48 時間の尿量が 2～4 L）を受けていない場合、当該被験者は最適化期間に参加し、最長 8 週間かけて最低限の忍容性を示す PS 安定量を決定した。次のステップとして、全ての被験者は安定化期間に移行し、4 週間以上連続して目標 PS 量を維持することとした。（最長 8 週間）。

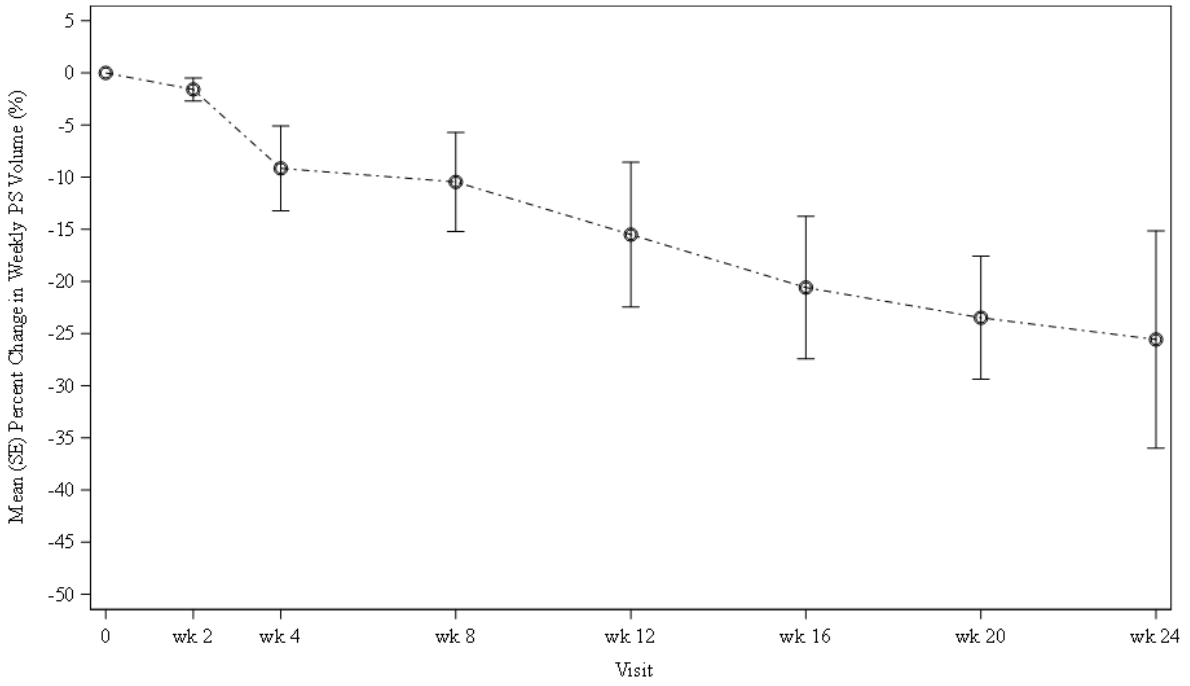
安定化期間後、被験者は 24 週間の投与期間に移行し、全被験者がテデュグルチド 0.05 mg/kg の 1 日 1 回皮下投与を受けた。投与期間中の各来院時に、安全性のモニタリング、及び PS 量を確認し、必要な場合は調整した。

本試験を完了した被験者は、長期継続投与試験である SHP633-307 試験に移行することが可能であった。

有効性の結果：

腸管不全を伴う日本人成人 SBS 患者に対し、テデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与したところ、臨床的に意義のある PS 量の減少が認められた。PS 量のベースラインから Week 24 までの変化量（平均値±SD）は−3.3±3.61 L/週、変化率（平均値±SD）は−25.6±25.52%であった（図 2.7.3 - 6）。

図 2.7.3 - 6　SHP633-306 試験：PS 量の変化率（平均値±SE）（被験者日誌データ）



PS=parenteral support、SE=standard error
Source:　Module 5.3.5.2 SHP633-306 CSR, Figure 14.2.2.2

週間 PS 量がベースラインから Week 20 及び Week 24 の両時点において 20%以上減少した被験者をレスポンダーと定義した。ITT 集団の 4/7 例（57.1%）がテデュグルチド投与のレスポンダーであった（被験者日誌データ）。レスポンダー4 例のうち 3 例は残存小腸の長さが 250 cm 以上であり、3 例の結腸残存率は 30%以上であった。PS 量が 20%以上減少した被験者の割合は、24 週間の投与期間中に増加した。

本試験中に PS からの完全離脱を達成した被験者は認められなかった。

テデュグルチド投与により PS 施行日数は減少した。ITT 集団におけるベースラインから Week 24 までの週間 PS 施行日数の変化量（平均値±SD）は−0.5±1.23 日/週であり、変化率（平均値±SD）は−7.1±17.50%であった。

腸細胞量のバイオマーカーである血漿中シトルリン濃度は本試験中に上昇した。血漿中シトルリン濃度のベースラインから Week 24 までの変化量（平均値±SD）は+14.3±10.91 µmol/L であり、変化率（平均値±SD）は+106.3±114.89%であった。

結論：

腸管不全を有する日本人成人 SBS 患者に対するテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の皮下投与により、臨床的に意義のある PS 量の減少が認められた。本試験でみられた日本人成人 SBS 患者のテデュグルチドの投与による奏効と血漿中シトルリン濃度の上昇は、これまでに実施された腸管不全を伴う SBS 患者における臨床試験で観察された結果と同様であった。

2.1.1.2.2　TED-C14-004 試験（5.3.5.2 項［参考］）

本試験は国内承認申請のために実施された。本試験のデザインは海外で実施された CL0600-020 試験及び CL0600-021 試験のデザインと同様である。本試験の概略を以下に述べる。本試験の概要は 2.7.6.21 項、詳細は 5.3.5.2 項 TED-C14-004 CSR 参照。

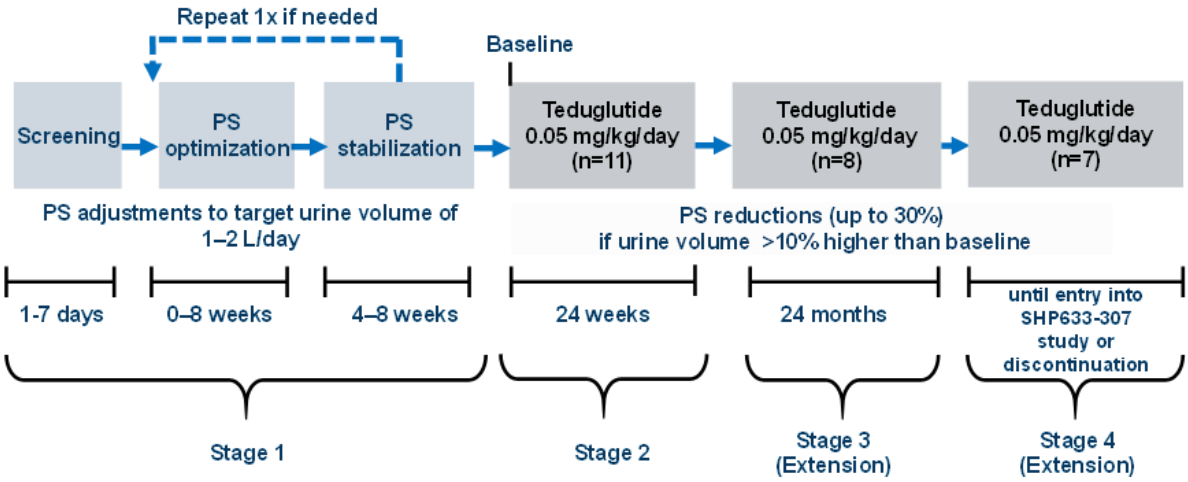
試験の目的

PS を必要とする日本人 SBS 患者に対するテデュグルチド 24 週間投与時の安全性、有効性及び薬物動態を検討する。また、継続投与期間では、テデュグルチドの長期投与時の安全性及び有効性を検討する。
以下に有効性に関して要約する。

試験デザイン

本試験は非盲検、多施設共同試験であり、最適化期間／安定化期間（ステージ 1）、全被験者に 24 週間テデュグルチド 0.05 mg/kg/日を投与する期間（ステージ 2）及び長期継続投与期間（ステージ 3 及びステージ 4）の 4 期で構成された。治験デザイン図を図 2.7.3 - 7 に示す。

図 2.7.3 - 7　TED-C14-004 試験：試験デザイン



Source: Module 5.3.5.2 TED-C14-004 CSR, Figure 1

ステージ 1 はスクリーニング期間、最長 8 週間の PS 量最適化期間（必要な場合）及び最適化した PS 量を 4～8 週間維持する安定化期間で構成された。

スクリーニング時の PS 量が安定していない場合、つまり 48 時間尿量が 2～4 L 以内で安定しない場合、被験者は PS 量最適化期間へ移行し、被験者に最低限の忍容性が認められる安定した PS 量を最長 8 週間の期間中に決定することとした。目標とする尿量の範囲では PS により適切に水分及び栄養を維持できない被験者については、当該被験者にとって最低限の忍容性が認められる PS 量を記録した。

全被験者は次に投与期間（ステージ 2）に移行する前に、最低連続 4 週間（最長 8 週間）PS 量を維持する安定化期間に移行した。連続して 4 週間以上安定した PS 量を維持できなかった被験者は、再度 PS 量最適化期間へ移行した。2 回の PS 量最適化期間の後でも、PS 量の最適化及びその維持ができなかった被験者は、治験薬を投与するステージ 2 には移行しないこととした。

ステージ 2 は 24 週間の治験薬投与期間で、この期間中、被験者は自宅でテデュグルチド 0.05 mg/kg/日を自己投与した。被験者が 4～8 週間の安定した PS 量を示した後、水分及び栄養状態をベースラインとして評価し、ステージ 2 を開始した。投与期間中の来院日は Week 2、4、8、12、16 及び 20 で、最終規定来院日はステージ 2 の Week 24 とした。

ステージ 3 及びステージ 4 は本試験の長期継続投与期間であった。ステージ 3 はステージ 2 の直後に実施され、被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日を 24 ヵ月間にわたり投与した。ステージ 4 はステージ 3 の直後に実施され、被験者は長期継続投与試験である SHP633-307 試験へ移行するまで、又は被験者が本試験を中止するまで、本試験でテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を継続した。

試験期間中に被験者が PS から完全に離脱した場合（PS 量最適化期間中又は投与期間中のステージ 2～4 のどの時点でも）、テデュグルチドの投与を継続することとした。PS から離脱した被験者に再び PS が必要となった場合も、テデュグルチドの投与を継続しながら PS を再開することとした。

有効性の結果：

日本人成人 SBS 被験者に対してテデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した結果、PS 量、PS カロリー量、及び週間 PS 施行日数の減少を含め、臨床的に意義のある PS 依存度の軽減が認められた。

投与期間の長期化とともに、PS 量の漸減がみられた。被験者日誌データに基づく PS 量について、ベースライン（17.2±7.8 L/週）からステージ 2 終了時の変化量は−3.7±5.1 L/週、変化率は−23.3±27.7%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。ステージ 3 及びステージ 4 の期間に PS 量はさらに減少した。Month 24 では、ベースラインからの変化量は−7.8±5.4 L/週であり、変化率は−51.0±35.4%であった。Month 30 では、ベースラインからの変化量は−8.3±5.9 L/週であり、変化率は−53.5±33.9%であった。Month 36 では、ベースラインからの PS 変化量は−8.1±4.9 L/週であり、変化率は−53.6±32.8%であった。以上より PS 量減少のピークは 24 ヵ月投与時であり、36 ヵ月投与時まで効果が持続することが示唆された。

奏効は、週間 PS 量のベースラインからの 20%以上の減少と定義した。Week 20 及び Week 24 の両来院日ともにテデュグルチドによる奏効を示した被験者は、ITT 集団では 11 例中 5 例（45.5%）、治験実施計画書に適合した対象集団（PP 集団）では 8 例中 5 例（62.5%）であった（被験者日誌データ）。

また、ITT 集団の 11 例中 5 例（45.5%）はステージ 2 の終了時までテデュグルチドによる奏効を示した（被験者日誌データ）。全体として、奏効は残りのテデュグルチド投与期間を通じて維持された。

テデュグルチド投与期間の長期化とともに、PS 施行日数の漸減がみられた。週間 PS 施行日数について、ベースライン（7.0±0 日/週）からステージ 2 終了時の変化量は−0.8±1.7 日/週であり、変化率は−11.7±23.8%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。ステージ 3 及びステージ 4 において週間 PS 施行日数はさらに減少した。Month 24、Month 30、及び Month 36 における、ベースラインからの PS 施行日数の変化量及び変化率はいずれも−2.1±3.3 日/週及び−30.6±47.7%であった。

ステージ 2 終了時までに経腸の自律性（PS からの完全な離脱）を獲得した被験者はいなかった。ステージ 3 に進んだ被験者 8 例中 2 例（25.0%）ではステージ 3 終了時までに経腸の自律性を獲得し、ステージ 4 に進んだ被験者 7 例中 2 例（28.6%）ではステージ 4 から試験完了まで経腸の自律性が持続した。これらの被験者（4[redacted] 歳女性及び 3[redacted] 歳男性）はいずれも腸切除（回腸瘻造設）の理由がクローン病であり、ストーマを有し、残存小腸の長さはそれぞれ 100 及び 120 cm であった。いずれの被験者にも残存結腸はなかった。

テデュグルチド投与期間の長期化とともに、PS カロリー量の漸減がみられた。PS カロリー量について、ベースライン（9569±2960 kcal/週）からステージ 2 終了時の変化量は−3045±2279 kcal/週であり、変化率は−33.4±30.4%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。ステージ 3 及びステージ 4 において PS カロリー量はさらに減少した。ベースラインから Month 24 の PS カロリー量の変化量は−4312±2244 kcal/週であり、変化率は−51.0±37.4%であった。ベースラインから Month 30 の PS カロリー量の変化量は−4970±2534 kcal/週であり、変化率は−57.0±35.74%であった。ベースラインから Month 36 の変化量は−4626±2012 kcal/週であり、変化率は−53.9±34.5%であった。

腸上皮細胞量のマーカーである血漿中シトルリン濃度は、投与開始後 24 ヵ月間で漸増した。血漿中シトルリン濃度について、ベースライン（15.9±8.9 μM）からステージ 2 終了時の変化量は+14.7±16.3 μM であり、変化率は+93±101.5%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。ステージ 3 及びステージ 4 において血漿中シトルリン濃度の上昇は持続した。ベースラインから Month 24 までの血漿中シトルリン濃度の変化量は+26.9±15.0 μM であり、変化率は+141.8±67.6%であった。ベースラインから Month 30 までの血漿中シトルリン濃度の変化量は+28.3±24.1 μM であり、変化率は+135.0±84.2%であった。ベースラインから Month 36 までの血漿中シトルリン濃度の変化量は+21.8±9.8 μM であり、変化率は+119.6±43.8%であった。

全ての有効性パラメータに関して、最も顕著な効果は投与開始後 6 ヵ月の間に認められた。その後も改善は持続したが、効果の発現はより緩やかであった。経腸の自律性を獲得した被験者 2 例では、それぞれ Month 10 及び Month 12 に経腸の自律性獲得がみられた。血漿中シトルリン濃

度は、投与開始から 24 ヵ月間において上昇がみられたが、その後はプラトーに達した。以上の所見は、テデュグルチドの薬力学的作用が投与開始後約 2 年以内に最大に到達し、その後は継続的な投与によって維持されることを示唆している。

結論:

腸管不全を有する日本人成人 SBS 患者を対象としてテデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した結果、PS 量、PS カロリー量、週間 PS 施行日数の減少を含め、PS 依存度の臨床的に意義のある低下が認められた。本試験の日本人 SBS 被験者における治療反応は、日本人以外の腸管不全を有する成人 SBS 患者を対象とした国際共同試験で認められた治療反応と類似していた。

2.1.1.2.3　SHP633-307 試験（5.3.5.2 項［評価］）

SHP633-307 試験は国内承認申請のために実施した試験であり、CL0600-021 試験と同様の試験デザインであった。本試験の概略を以下に述べる。本試験の概要は 2.7.6.24 項、詳細は 5.3.5.2 項 SHP633-307 CSR 参照。

試験の目的

現在実施中の本試験の目的は、SHP633-306 試験を完了した、又は TED-C14-004 試験の継続投与期間に参加した、PS を必要とする日本人 SBS 被験者において、テデュグルチドの長期安全性及び有効性を評価することである。

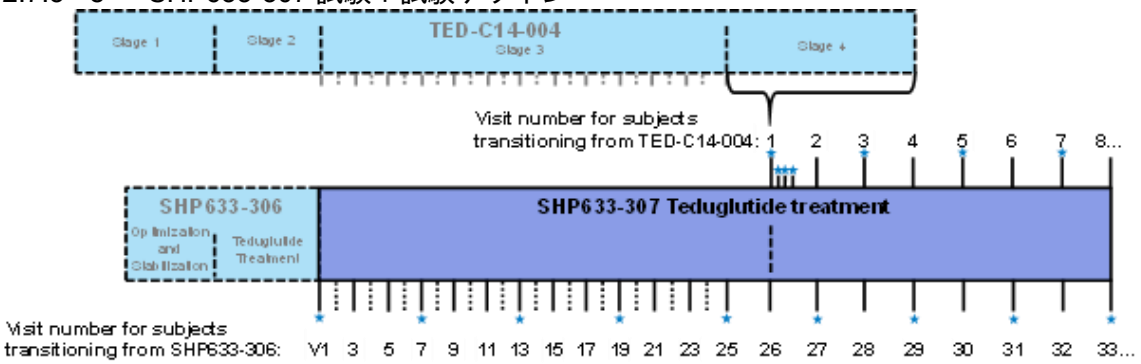
以下に有効性に関して要約する。

試験デザイン

テデュグルチドが製造販売される、被験者が治験への参加を中止する、又は治験が中止されるまで、テデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回投与した。各来院時に、有効性（PS の調整）及び安全性のモニタリングを行うこととした。

SHP633-306 試験から移行した被験者については、Month 24 までは、来院又は電話連絡を 1 ヵ月ごとに交互に行い、その後は 3 ヵ月ごとに来院する（図 2.7.3 - 8）。TED-C14-004 試験から移行した被験者は、3 ヵ月ごとに来院することとした。

図 2.7.3 - 8　SHP633-307 試験：試験デザイン



- Self-administration checks

In clinic day

Phone Cal

Source: Module 5.3.5.2 SHP633-307 CSR, Figure 1

有効性の結果：（先行試験の投与期間を含む総投与期期間別に述べる）

奏効は週間 PS 量がコア試験（SHP633-306 試験又は TED-C14-004 試験）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の最終来院時点で、SHP633-306 試験から移行した 4/4 例（100.0%）及び TED-C14-004 試験から移行した 7/7 例（100.0%）に奏効が認められた。

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率（平均値±SD、以下同様）は、SHP633-306 試験から移行した被験者では総投与 6 ヵ月で−41.6±8.67%、総投与 12 ヵ月で−51.6±28.51%であった。同様に TED-C14-004 試験から移行した被験者では、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。

被験者日誌データに基づく PS 施行日数の変化量（平均値±SD、以下同様）は、SHP633-306 試験から移行した被験者では総投与 6 ヵ月で−0.8±1.50 日/週、総投与 12 ヵ月で−1.4±1.38 日/週であった。同様に TED-C14-004 試験から移行した被験者では、総投与 42 ヵ月で−2.2±3.29 日/週、総投与 48 ヵ月で−2.1±3.34 日/週及び総投与 54 ヵ月で−2.2±3.29 日/週であった。

TED-C14-004 試験で経腸の自律性を獲得した 2 例はデータカットオフ時点まで自律性を維持した。

血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化率（平均値±SD）は、SHP633-306 試験から移行した被験者では総投与 12 ヵ月で+79.1±33.49%であり、TED-C14-004 試験から移行した被験者では、総投与 42 ヵ月で+204.0±55.32%、総投与 48 ヵ月で+315.2±124.02%及び総投与 54 ヵ月で+191.2±83.12%であった。

結論：

先行試験での曝露期間に関係なく、PS 量の減少、週間 PS 施行日数の減少（PS 施行休暇日の獲得）、PS からの完全離脱の達成という点で、テデュグルチド投与による効果の経時的増大が継続して認められた。

2.1.2　小児 SBS 患者を対象とした試験

2.1.2.1　海外試験

2.1.2.1.1　小児コア試験

2.1.2.1.1.1　TED-C13-003 試験（5.3.5.2 項［評価］）

本試験の概略を以下に述べる。本試験の概要は 2.7.6.17 項、詳細は 5.3.5.2 項 TED-C13-003 CSR 参照。

試験の目的

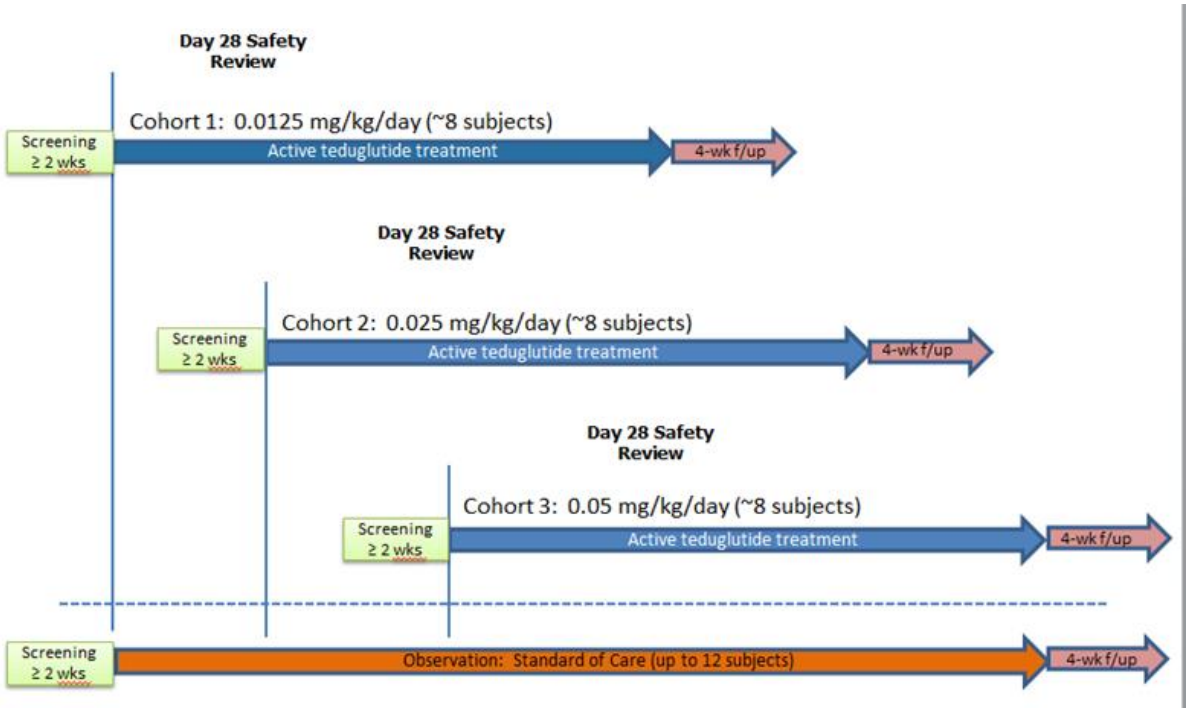
本試験の目的は、PS を必要とする小児 SBS 患者を対象として、テデュグルチドの薬物動態プロファイル、安全性及び忍容性、並びに薬力学的効果を標準治療と比較して検討することであった。

以下に有効性に関して要約する。

試験デザイン

本試験は、1 歳から 17 歳までの PS を必要とする小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドを 12 週間投与したときの、薬物動態、安全性及び薬力学（PD）を検討する非盲検試験であった。本試験には、3 つのテデュグルチドコホート（0.0125、0.025、又は 0.05 mg/kg/日）及び標準治療コホートがあった。全被験者は、安全性、適格性及び栄養サポートパラメータを含むベースライン特性を確立するために投与開始前に最短 2 週間のスクリーニングを受けた。スクリーニング後、被験者は最初の 4 週間は毎週、その後 Week 12（又は中止の場合、投与終了時）までは 2 週間に 1 回来院することとした。投与終了 4 週後を最終来院とした。安全性モニタリングのため、隔週で電話連絡した。全ての来院時及び電話連絡時に安全性をモニタリングするとともに、栄養サポートの確認をし、必要に応じて調整した。本試験のデザインを図 2.7.3 - 9 に示す。

図 2.7.3 - 9　TED-C13-003 試験：試験デザイン



Source: Module 5.3.5.2 TED-C13-003 CSR, Figure 9-1

有効性の結果：

本試験に登録された 42 例のうち、37 例にテデュグルチドが投与され（0.0125 mg/kg/日：8 例、0.025 mg/kg/日：14 例、0.05 mg/kg/日：15 例）、標準治療コホートは 5 例であった。42 例全例が ITT 集団に含まれた。

本 12 週間の非盲検試験では、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日投与及び 0.05 mg/kg/日投与が標準治療及びテデュグルチド 0.0125 mg/kg/日投与に比べ、効果が大きかった。体重で標準化した PS 量の 20%以上の減少（被験者日誌データ）を達成した被験者の試験終了時における割合は、0.0125 mg/kg/日群で 12.5%、0.025 mg/kg/日群で 71.4%、0.05 mg/kg/日群で 53.3%であった。なお、標準治療群では PS 量が 20%減少した被験者はみられなかった。PS 量が 50%以上減少した被験者の割合は、0.0125 mg/kg/日群では 12.5%、0.025 mg/kg/日群では 21.4%、0.05 mg/kg/日群では 33.3%であり、標準治療群では認められなかった。

経腸の自律性は、投与終了時に PS 処方がなく、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定義した。本試験では被験者 2 例が経腸の自律性を獲得し、その内訳は 0.025 mg/kg/日群 1 例、0.05 mg/kg/日群 1 例であった。また、0.05 mg/kg/日群の別の 2 例で投与終了時までに PS 処方が中止された。

医師処方量に基づく PS 量の減少は 0.025 mg/kg/日群と 0.05 mg/kg/日群で同様であった。ベースラインから投与終了時までの PS 量の変化率（平均値）は、0.025 mg/kg/日群及び 0.05 mg/kg/日群では、それぞれ−36%及び−37%であり、それに比べて、0.0125 mg/kg/日及び標準治療群ではそれぞれ−9%及び+7%であった。

ベースラインからの投与終了時までの 1 日あたりの PS 施行時間の変化量（平均値）は、0.025 mg/kg/日群及び 0.05 mg/kg/日群で 1 日あたり−3.4 時間及び−3.6 時間であった。0.025 mg/kg/日群の 1 例及び 0.05 mg/kg/日群の 4 例では週あたり 3 日以上の PS 施行日数の減少が認められた。

PS 量の減少は EN 量及び血漿中シトルリン濃度の上昇を伴うが、被験者の体重 Z スコアは安定していた。

結論:

12 週間の非盲検試験である本試験において、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日群及び 0.05 mg/kg/日群で臨床的に意義のある PS 量の減少が認められたが、標準治療群では認められなかった。PS 量の減少は EN 量及び血漿中シトルリン濃度の上昇を伴うが、被験者の体重 Z スコアは安定していた。以上より、栄養の必要性のリスクなく PS 量が減少したことが示された。

2.1.2.1.1.2　TED-C14-006 試験（5.3.5.2 項［評価］）

本試験の概略を以下に述べる。本試験の概要は 2.7.6.18 項、詳細は 5.3.5.2 項 TED-C14-006 CSR 参照。

試験の目的

本試験の目的は、PS を必要とする 17 歳までの小児 SBS 患者を対象に、テデュグルチドの安全性、忍容性、及び有効性／PD を評価することであった。以下は有効性に関する要約である。

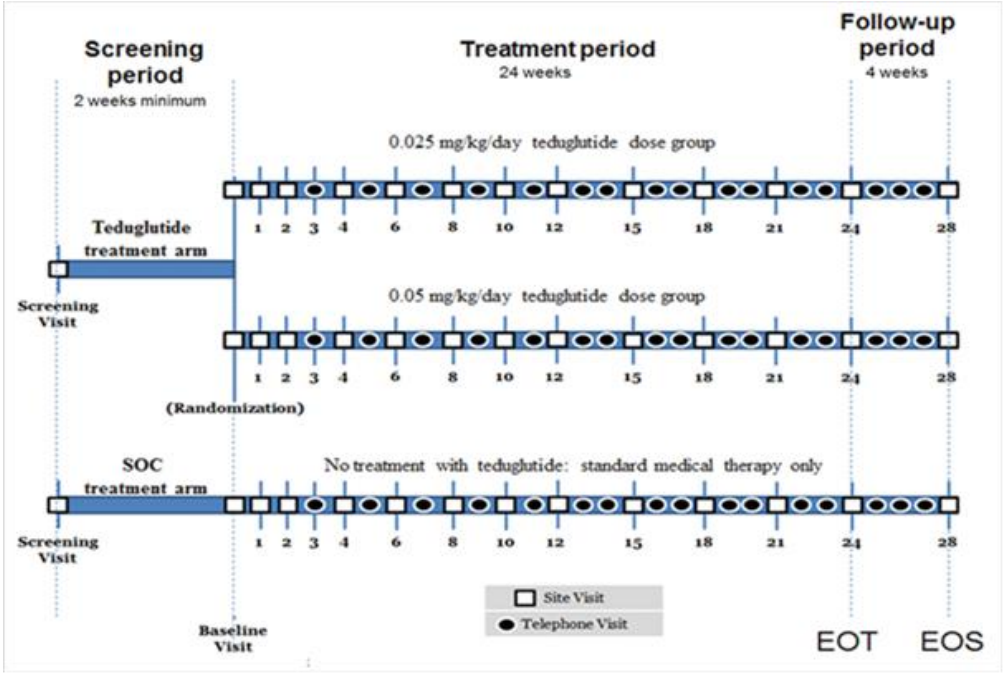
以下に有効性に関して要約する。

試験デザイン

本試験では、テデュグルチド群と標準治療群の 2 群を設けた。両群の被験者は、最短 2 週間のスクリーニング期間、24 週間の投与期間、及び 4 週間の追跡調査期間に参加した。スクリーニング期間中に、被験者は投与群を選択した。テデュグルチド群を選択した被験者は、二重盲検下で、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日と 0.05 mg/kg/日の 2 つの並行群に 1：1 の割合で無作為に割り付けられた。

24 週間の投与期間中、標準治療群の被験者は SBS の標準的な薬物療法を受けた。一方、テデュグルチド群の被験者は、標準的な薬物療法に加えて、テデュグルチドを 1 日 1 回皮下投与した。全ての来院時及び電話連絡時に安全性をモニタリングするとともに、栄養サポートの確認をし、必要に応じて調整した。本試験デザインを図 2.7.3 - 10 に示す。

図 2.7.3 - 10　TED-C14-006 試験：試験デザイン



EOS=end of study; EOT=end of treatment
Source: Module 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR, Figure 1

有効性の結果：

テデュグルチド群には被験者 50 例が組み入れられた。これらのうち、24 例は 0.025 mg/kg/日群に、26 例は 0.05 mg/kg/日群に割り付けられた。標準治療群は 9 例であった。

全 59 例が投与を完了し（Week 24）、試験を完了した（Week 28）。組み入れられた全被験者 59 例が ITT 集団に含まれた。

PS 量及び PS カロリー量の臨床的に意義のある減少がテデュグルチド投与群で達成されたが、標準治療群では達成されなかった。本試験では、0.025 mg/kg/日群の 54.2%、0.05 mg/kg/日群の 69.2%、標準治療群の 11.1%の被験者で主要評価項目である投与終了時での PS 量の 20%減少が認められた（被験者日誌データ）。投与終了時に PS 量の 50%減少を達成した被験者の割合は、0.025 mg/kg/日群では 16.7%、0.05 mg/kg/日群では 26.9%であり、標準治療群では認められなかった。

0.025 mg/kg/日群の 2 例、0.05 mg/kg/日群の 3 例は経腸の自律性を獲得した（つまり、投与終了時までに PS からの完全離脱を達成した）。標準治療群では本試験中に経腸の自律性を獲得した被験者はいなかった。

テデュグルチドの 24 週間投与により、小児 SBS 被験者の PS 量が減少した。ベースラインから投与終了時までの PS 量は 0.025 mg/kg/日群で 36%、0.05 mg/kg/日群で 42%減少した（いずれも平均値、以下同様）。標準治療群の PS 量は 10%減少した。同様に、ベースラインから投与終了時までの PS カロリー量は、0.025 mg/kg/日群で 42%、0.05 mg/kg/日群で 44%減少し、標準治療群では 2%の増加であった。

テデュグルチド投与に伴い、ベースラインから投与終了時までに週間 PS 施行日数が約 1 日減少した。また、テデュグルチド投与に伴い、1 日あたりの PS 施行時間が 2.5～3 時間減少した。

PS 量及び PS カロリー量の減少は EN 量の増加を伴っており、この変化は腸の吸収能力の改善によるものであることを示唆している。テデュグルチド投与群では、ベースラインから投与終了時までの EN 量が 0.025 mg/kg/日群で 77%、0.05 mg/kg/日群で 80%増加したが、標準治療群では 3%減少した。EN カロリー量は 0.025 mg/kg/日群で 83%、0.05 mg/kg/日群で 86%増加し、標準治療群では 37%増加した。

24 週間の投与期間中、血漿中シトルリン濃度はテデュグルチド群で上昇したが、標準治療群では変化がなかった。0.05 mg/kg/日群の変化量は、0.025 mg/kg/日群の変化量より大きかった。血漿中シトルリン濃度について、0.025 及び 0.05 mg/kg/日群でそれぞれ、ベースライン（17.9±12.64 µmol/L 及び 16.0±11.54 µmol/L）から投与終了時の変化量は+7.7±8.50 µmol/L 及び +12.0±12.00 µmol/L であり、変化率は+68.2±78.22%及び+92.0±73.01%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。標準治療群におけるベースライン（12.6±8.43 µmol/L）から投与終了時までの血漿中シトルリン濃度の変化量は+0.1±7.79 µmol/L であり、変化率は+16.3±48.90%であった。

結論

小児 SBS 患者にテデュグルチドを投与したところ、標準治療と比較して PS 量、PS カロリー量、週間 PS 施行日数、及び 1 日あたりの PS 施行時間において、臨床的に意義のある減少を示した。テデュグルチドの投与を受けた 5 例が、過去数年間 PS を必要としていたにもかかわらず、24 週間以内に経腸の自律性を獲得した。テデュグルチドの投与により、EN 量及び EN カロリー量は増加し、血漿中シトルリン濃度も上昇した。0.025 mg/kg/日群と 0.05 mg/kg/日群との間の有効性の差は小さかったが、0.05 mg/kg/日群では全ての有効性パラメータにおいて一貫してより大きな効果が認められた。

2.1.2.1.1.3　SHP633-301 試験（乳児試験）（5.3.5.2 項、5.3.5.2 項（final）［参考］）

本試験の概略を以下に述べる。本試験の概要は 2.7.6.25 項、詳細は 5.3.5.2 項及び 5.3.5.2 項（final）SHP633-301CSR 参照。

試験の目的：

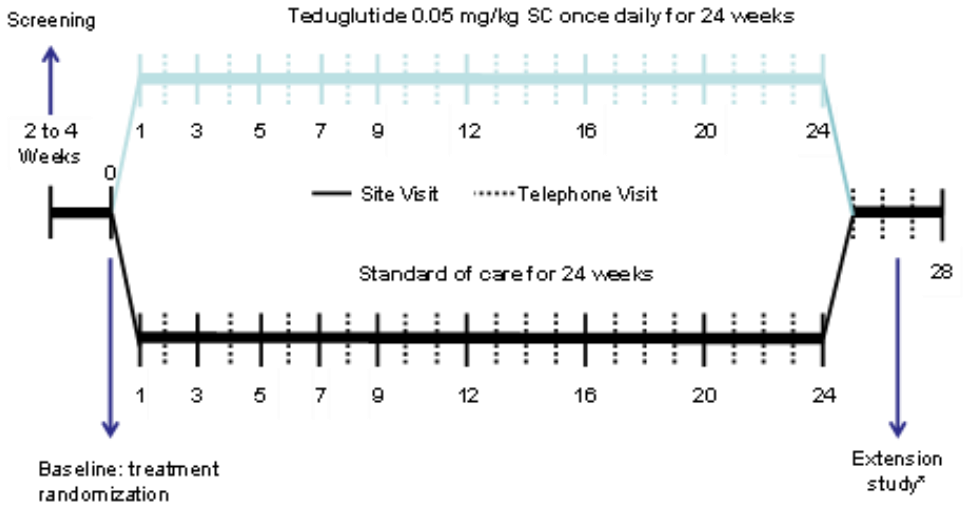
本試験の目的は、PS を必要とする乳児 SBS 患者を対象に、テデュグルチドの安全性、有効性/PD、及び薬物動態を評価することであった。

以下に有効性に関して要約する。

試験デザイン

本試験は、無作為化、多施設共同、非盲検試験であり、スクリーニング期間、24 週間の投与期間、及び 4 週間の追跡調査期間によって構成された（図 2.7.3 - 11）。

図 2.7.3 - 11　SHP633-301 試験：試験デザイン



At EOS all subjects regardless of treatment arm were able to enroll in an extension study if that study was open to enrollment at the time of the SHP633-301 EOS that will capture long-term safety data and provide the opportunity for additional teduglutide treatment. The follow-up period for subjects in the teduglutide treatment arm was able to be interrupted and the subjects to proceed immediately to the EOS if at least one “escape” criteria is met.
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-301 CSR, Figure 1

スクリーニング期間（2 週間以上、4 週間以内）に試験参加の適格性を確認した。ベースライン来院時（Week 0）に被験者をテデュグルチド群又は標準治療群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割り付けた。無作為化は、小腸ストーマ（例：空腸末端ストーマ又は回腸ストーマ）の有無に基づいて層別化した。24 週間の投与期間にわたって、標準治療群の被験者は SBS の標準治療を受ける一方で、テデュグルチド群の被験者は標準治療に加えてテデュグルチド 0.05 mg/kg の皮下投与を 1 日 1 回受けた。

両群の被験者は同一の来院スケジュールに従い、同一の評価を受けた。全ての来院時及び電話連絡時に、安全性のモニタリング、並びに PS の確認及び調整（必要な場合）を実施した。

投与期間終了時（Week 24 又は投与終了時）に、全被験者は試験終了時（Week 28 又は試験終了時）までの 4 週間の追跡調査期間を開始した。追跡調査期間中は、被験者に標準的な薬物治療を実施したが、治験薬は投与しなかった。投与群にかかわらず、試験終了時に全被験者は SHP633-304 試験に参加可能とした。テデュグルチド群の被験者が追跡調査期間中に中断基準（escape criteria）の 1 つ以上に該当した場合には、追跡調査を中断し、直ちに試験終了手順に進むことを可能とした。

有効性の結果：

先に中間解析結果を、続いて最終解析結果を示す。

中間解析結果：

データカットオフ時点（2019 年 10 月 9 日）で、本試験に無作為化された被験者は 6 例（テデュグルチド群 3 例、標準治療群 3 例）であった。データカットオフ時点で、テデュグルチド群 3

例のうち 2 例は 24 週間の投与期間を完了し、1 例は試験実施中（Week 11）であり、標準治療群 3 例のうち 1 例は 24 週間の投与期間を完了し、1 例は Week 6 に親/保護者の同意撤回により試験を中止し、残る 1 例は試験実施中（Week 1）であった。

データカットオフ時点ではデータが限られているため、有効性の結果は、平均値ではなく個々の被験者データを示す。過去に実施されたテデュグルチドの臨床試験では医師処方データよりも被験者日誌データが有効性をより正確に反映する測定値と考えていたが、本試験ではベースライン又は試験終了時の被験者日誌データが欠落している被験者が数例認められた。一般に、医師処方データ及び被験者日誌データの両データが利用可能な場合は、これらデータは類似している。被験者日誌データに限界があるため、被験者日誌データ及び医師処方データを共に示す。

ベースラインから Week 24 の変化について、投与期間を完了したテデュグルチド群 2 例のうち 1 例の PS 量は 61.5%及び 66.6%減少、PS カロリー量は 62.4%及び 69.5%減少し（いずれも前者が被験者日誌データ、後者が医師処方データ）、週間 PS 施行日数はベースライン時 7.0 日/週から 4.0 日の減少を示した（被験者日誌データ及び医師処方データ）。投与期間を完了したテデュグルチド群の他の 1 例の PS 量及び PS カロリー量は共にベースラインから Week 24 で 18.7%減少し、週間 PS 施行日数に変化はみられなかった（全て医師処方データ；Week 24 の被験者日誌データは欠落）。テデュグルチド群の残る 1 例はデータカットオフ時に Week 11 に到達していた投与中の被験者であり、ベースラインから Week 11 までに PS 量は 40.9%及び 30.3%減少し、PS カロリー量は 42.1%及び 26.5%減少し、PS 施行日数はベースライン時 6.0 日/週及び 5.0 日/週から 3.0 日/週及び 2.0 日/週の減少が認められた（いずれも前者が被験者日誌データ、後者が医師処方データ）。PS 量及び PS カロリー量の減少は、体重、身長の Z-スコアの変化を伴うものではなかったことから、これらの減少が栄養や成長を損なうものではなかったことが示唆された。

投与期間を完了した標準治療群の 1 例ではベースラインから Week 24 までに PS 量は 5.7%及び 2.6%減少、PS カロリー量は 8.2%及び 11.5%増加した（いずれも前者が被験者日誌データ、後者が医師処方データ）。Week 6 で試験を中止した標準治療群の 1 例はベースラインから Week 6 までに PS 量は 33.6%減少し、PS カロリー量は 90.1%減少し（いずれも医師処方データ；Week 6 の被験者日誌は欠落）、Week 6 の週間 PS 施行日数は被験者日誌データ及び医師処方データともに欠落していた。データカットオフ時点で Week 1 に到達した試験実施中の標準治療群の 1 例は、ベースラインから Week 1 までに PS 量及び PS カロリー量ともに 1.3%及び 0.4%減少した（前者は被験者日誌データ、後者は医師処方データ）。Week 1 の週間 PS 施行日数は被験者日誌データ及び医師処方データともに欠落していた。

データカットオフ時点で経腸の自律性を獲得した被験者はいなかった。

結論（中間解析）:

データは限られているが、テデュグルチド投与により、臨床的に意義のある PS 量、PS カロリー量、週間 PS 施行日数の減少が認められた。本試験の乳児 SBS 患者でみられたテデュグルチド投与に対する反応は腸管不全を伴う日本人乳児 SBS 患者を含む SHP633-302 試験の結果と同様であった。

最終解析結果：

テデュグルチド群に組み入れられた 5 例全例がテデュグルチド投与を受け、そのうち 4 例が試験を完了した。試験完了例 4 例のうち、3 例はテデュグルチド投与を完了し、1 例は Day 75 にテデュグルチド投与を中断した［当該被験者の両親は複数の有害事象が治験薬投与によって発現したと考え、両親の決定に基づきテデュグルチド投与を中断した。投与中断は安全性のための治験責任医師（又はその指名を受けた者）の決定ではなく、治験責任医師（又はその指名を受けた者）は両親の判断について報告を受けた］。試験を中止した 1 例はテデュグルチド投与を完了したが、追跡調査期間中に中断基準（escape criteria）を満たし、継続試験に組み入れられた。標準治療群に組み入れられた 5 例のうち、4 例は Week 24 までの治療と試験を完了した。残る 1 例は Week 6 来院時に親/保護者の同意撤回により治療及び試験を中止した。詳細は 5.3.5.2 項（final）SHP633-301 final CSR Section 10.1 参照。

PS データの有効性/PD 解析は、体重で標準化された PS 量及び PS カロリー量に基づいて実施した。特に明記しない限り、すべての有効性データは、ITT 集団について示す。PS 量の解析には被験者日誌データと医師処方データの 2 種類のデータを用いた。テデュグルチドのこれまでの試験では、被験者日誌データは、医師処方データと比較し有効性/PD をより正確に反映すると考えられた。しかし、本試験ではベースライン又は試験終了時の被験者日誌データが欠落している被験者が数例認められた。被験者日誌データが限られているため、被験者日誌データ及び医師処方データを共に示す。

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

ベースラインから投与終了時までの PS 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−24.8±34.72%、標準治療群−16.8±16.39%であった。医師処方データに基づいた投与終了時までの PS 量の変化率（平均値±SD）は、テデュグルチド群−27.3±33.52%、標準治療群−22.4±17.20%であった。

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

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。

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。

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。

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。

経腸の自律性を獲得した被験者は認められなかった。

結論（最終解析）:

本試験の結論は中間解析時と変わらなかった。

テデュグルチド投与により PS 量及び PS カロリー量、週間 PS 施行日数の臨床的に意義のある減少が示された。本試験の乳児 SBS 患者でみられたテデュグルチド投与に対する治療効果は腸管不全を伴う日本人乳児 SBS 患者を含む SHP633-302 試験の結果と同様であった。

2.1.2.1.2　　継続投与試験

2.1.2.1.2.1　　SHP633-303 試験（5.3.5.2 項［評価］）

本試験の概略を以下に述べる。本試験の概要は 2.7.6.19 項、詳細は 5.3.5.2 項 SHP633-303 CSR 参照。

試験の目的

本試験の目的は、TED-C13-003 試験を完了した小児 SBS 被験者を対象として、テデュグルチド投与の長期的な安全性及び有効性を評価することであった。

以下に有効性に関して要約する。

試験デザイン

本試験は、TED-C13-003 試験（コア試験）を完了した小児被験者を対象として、テデュグルチドの安全性及び有効性を評価する第 3 相、前向き、非盲検、長期継続投与試験であった。TED-C13-003 試験が完了した時点において、継続投与試験は計画されていなかった。その結果として、被験者が TED-C13-003 試験を完了してから SHP633-303 試験への参加に同意するまでに、約 2.5〜3 年間の追跡調査期間の空白が生じた。被験者が TED-C13-003 試験を完了した時点から本

継続投与試験に参加する時点までの有効性及び安全性を評価するため、本試験では後向きデータの収集も計画した。被験者は後向きデータ収集のみの同意も選択可能とした。

後向き期間の PS 及び成長のデータは TED-C13-003 試験終了時から開始され、12 週間ごとに収集された。

前向き期間において、被験者は TED-C13-003 試験でテデュグルチドの投与を受けた被験者と同様に標準治療群の被験者も本試験の適格者とした。テデュグルチド投与の適格性は別途評価した。被験者は、疾患の経過に応じて複数の NTT 期間及び／又は複数の 28 週間テデュグルチド投与サイクルに参加可能であった（図 2.7.3 - 12）。テデュグルチドを投与しない被験者（NTT 期間の被験者）は 12 週間ごとに観察することとした。NTT 期間中など、スクリーニング後の任意の時点でテデュグルチド投与の適格性を 1 つ以上満たしている被験者は、28 週間の投与サイクル（24 週間のテデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与及び 4 週間の追跡調査［テデュグルチド無投与］）を開始することとした。来院時及び電話連絡時には安全性をモニタリングするとともに栄養サポートの確認をし、必要に応じて調整した。

図 2.7.3 - 12　SHP633-303 試験：試験デザイン

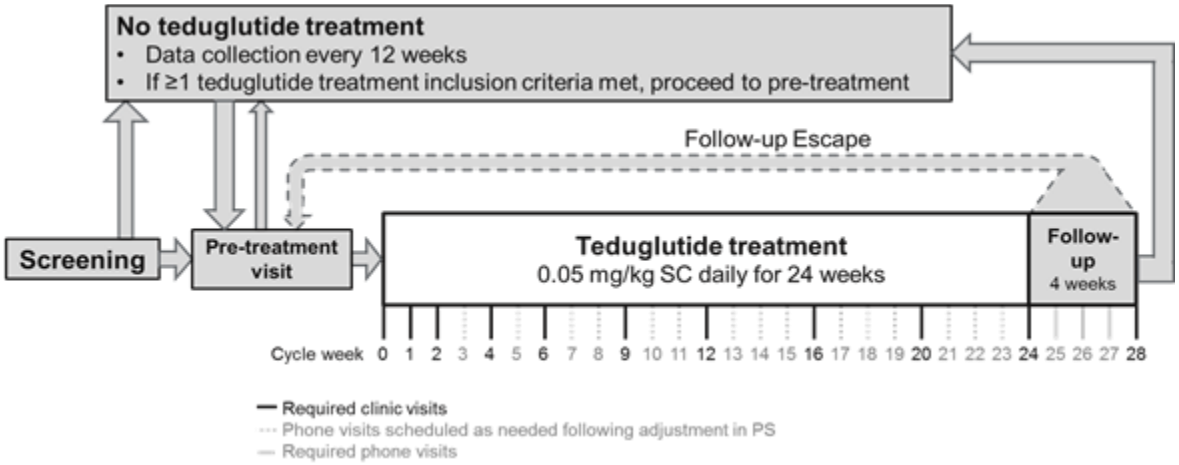
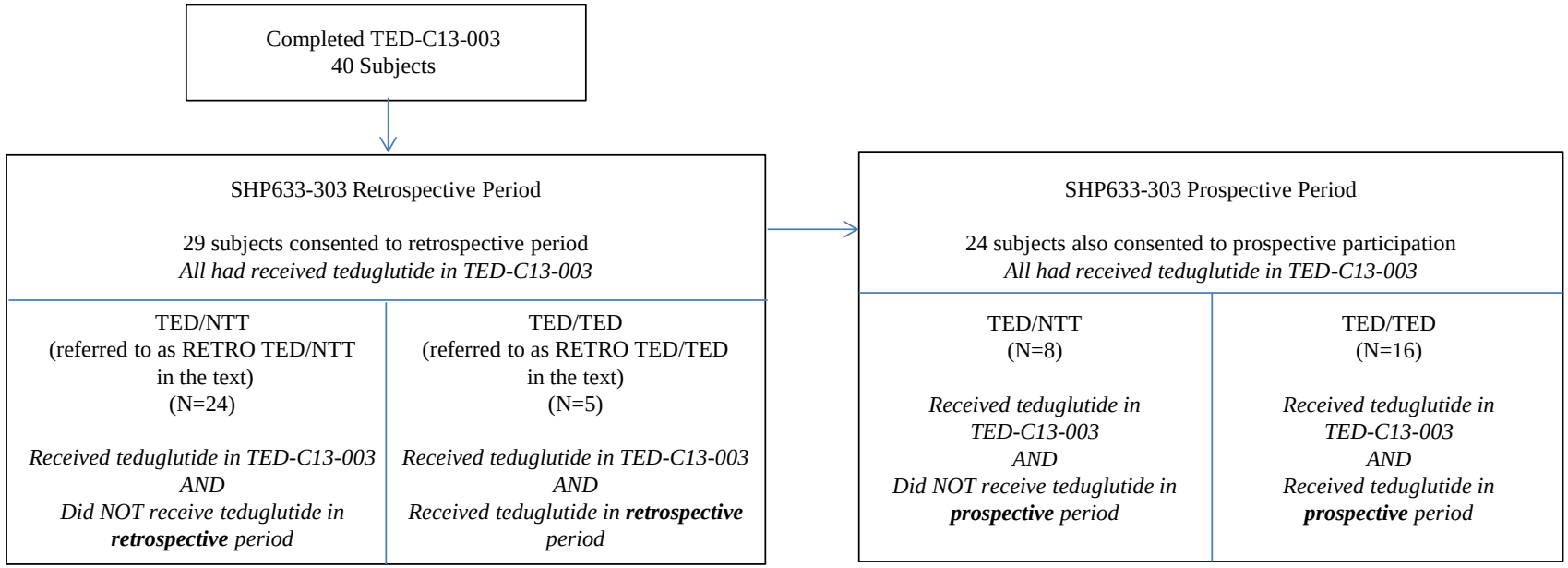


Figure legend: Safety and efficacy data for subjects not receiving teduglutide treatment were captured approximately every 12 weeks, but subjects might proceed to the pretreatment visit at any time in order to assess eligibility for teduglutide therapy. Eligible subjects entered a 28-week teduglutide cycle. During this cycle, subjects returned to the site for safety and efficacy assessments at Weeks 1, 2, 4, 6, 9, 12, 16, 20, and 24 (solid black lines). Phone visits were required approximately 1 week after adjustments in PS during the intervening weeks between Weeks 2 and 24 (dashed grey lines). Subjects discontinued teduglutide at Week 24 and entered a 4-week follow-up (no-treatment) period, during which phone visits were performed weekly (solid grey lines). If an escape criterion was met during the follow-up period, subjects might proceed directly to another pretreatment visit.
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-303 CSR, Figure 1

有効性の結果：

本継続投与試験に組み入れた被験者はいずれもコア試験（TED-C13-003 試験）でテデュグルチド投与を受けていた。後向きデータ収集に同意した被験者 29 例のうち、24 例は前向き期間への参加にも同意した。本継続投与試験の被験者の内訳を図 2.7.3 - 13 に示す。

図 2.7.3 - 13　SHP633-303 試験：被験者の内訳



RETRO TED/NTT – subjects who received teduglutide in the core study but not during the retrospective period of SHP633-303
RETRO TED/TED - subjects who received teduglutide in the core study and during the retrospective period of SHP633-303
TED/NTT - subjects who received teduglutide in the core study but not during the prospective period of SHP633-303
TED/TED - subjects who received teduglutide in the core study and during the prospective period of SHP633-303
Source: Adapted from Module 5.3.5.2 SHP6343-303 CSR, Figure 2

後向き期間

後向き期間中に被験者 5 例が 18～67 週間のテデュグルチド投与を受けた。

本項では「医師処方データに基づく PS 量」を PS 処方量と記す。

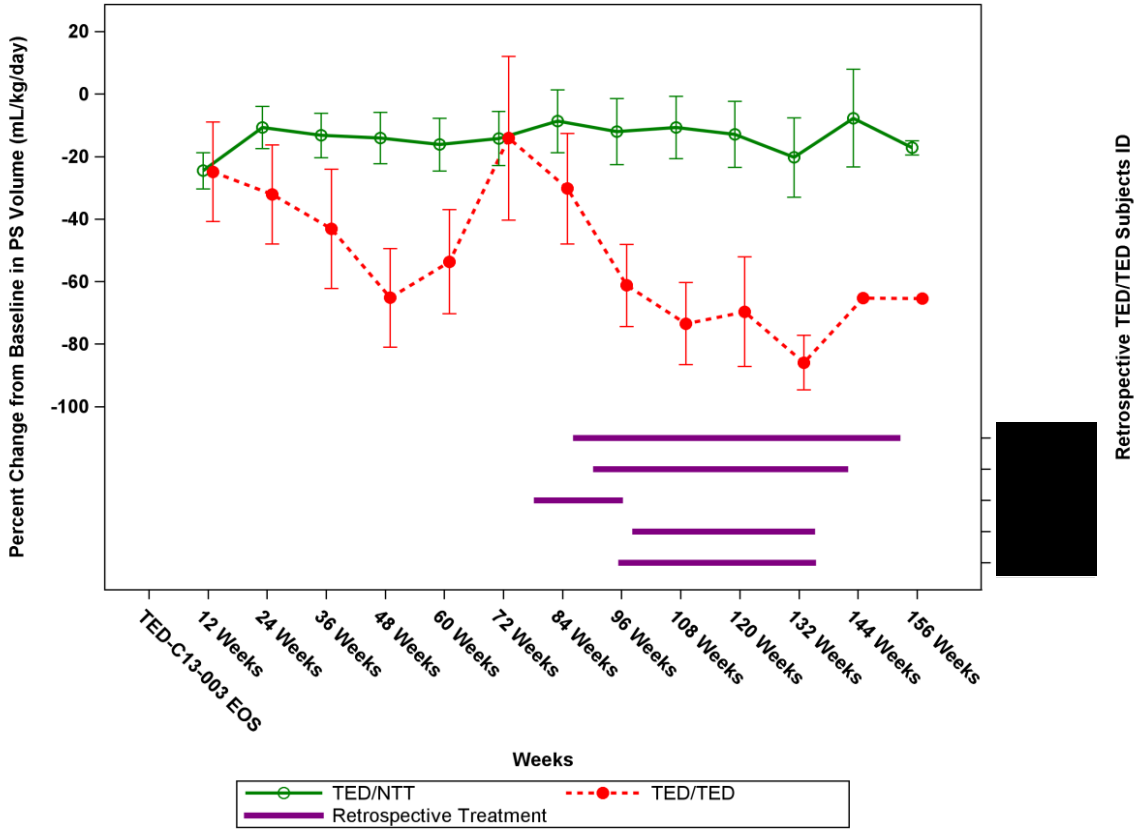
PS 処方量の 20%以上減少を達成した被験者の割合は、Week 96 まで RETRO-TED/NTT（R-TED/NTT）群[1]と RETRO-TED/TED（R-TED/TED）群[2]で同様であった。Week 96 までに R-TED/TED 群の 5 例中 4 例がテデュグルチド投与を開始した。その後、PS 処方量の 20%以上減少を達成した被験者の割合は、R-TED/TED 群が R-TED/NTT 群よりも高かった。

長期の後向きデータでテデュグルチド投与により、PS 処方量の一時的な減少（図 2.7.3 - 14）、カロリー量及び PS 施行時間の一時的な減少がみられたが、テデュグルチド投与を受けなかった被験者では PS 処方パラメータにほとんど変化はみられなかった。

後向き期間の終了時までに、R-TED/TED 群の 5 例中 2 例（40.0%）及び R-TED/NTT 群の 24 例中 3 例（12.5%）が、経腸の自律性を獲得していた（医師処方データ）。

[1] RETRO-TED/NTT（R-TED/NTT）群：後向き期間中にテデュグルチド投与を受けなかった被験者（24 例）
[2] RETRO-TED/TED（R-TED/TED）群：後向き期間中にテデュグルチド投与を受けた被験者（5 例）

図 2.7.3 - 14　SHP633-303 試験：TED-C13-003 試験の完了後 12 週間間隔で求めた、PS 量（mL/kg/日）のベースラインからの変化率（平均値±SE）のプロット図（医師処方データ）（全後向き被験者）



PS=parenteral support; SE=standard error
Note: TED/NTT – includes subjects who received teduglutide in the core study but not during the retrospective period of this study (referred to as RETRO TED/NTT in the text);
TED/TED – includes subjects who received teduglutide in the core study and during the retrospective period of this study (referred to as RETRO TED/TED in the text).
Note: Percent change is calculated as (change from baseline at the week / baseline value) * 100.
Note: Average daily value is calculated as (prescribed weekly PS parameter / 7) / last available weight prior to the 12-week interval.
Note: Baseline is defined as the baseline visit in the core study.
Note: The increase in mean PS volume at 72 weeks was due to an increase in PS volume for Subject [redacted] from 0 mL/kg/day at Week 60 to 38.28 mL/kg/day at Week 72.
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-303 CSR, Table 14.2.2.1R, Listing 16.2.3.1R, Listing 16.2.4R

前向き期間

データカットオフ時点で TED/TED 群の被験者 16 例中 13 例が Cycle 1 のテデュグルチド投与を完了しており、6 例は Cycle 2 を開始していたが、完了している被験者はみられなかった。TED/TED 群の 16 例のうち 2 例が NTT 期間中に来院していた。したがって、本概要では主に TED/TED 群の Cycle 1 の有効性データに焦点をあてる。

以下、本項では「被験者日誌データに基づく PS 量」を PS 量、「医師処方データに基づく PS 量」を PS 処方量と記す。

Cycle 1 の期間にわたって、PS 量及び PS 処方量が減少し臨床的に意義のある奏効を示した TED/TED 群の被験者数は増加した。PS 量の 20%以上の減少を達成した被験者は、Cycle 1 Day 1 では 7 例（43.8%）、Cycle 1 の投与終了時では 10 例（62.5%）であった。

TED/TED 群の PS 量及び PS 処方量の平均値は Cycle 1 のテデュグルチド投与中に徐々に減少した。TED/TED 群の PS 量について、コア試験のベースライン 61.4±24.13 mL/kg/日から Cycle 1 投与終了時の変化量は−22.8±19.03 mL/kg/日であり、変化率は−36.9±30.96%であった（いずれも平均値±SD）。

TED/TED 群の PS カロリー量の平均値は、Cycle 1 のテデュグルチド投与中に徐々に減少した。TED/TED 群の PS カロリー量について、コア試験のベースライン 45.9±19.98 kcal/kg/日から Cycle 1 投与終了時の変化量は−17.6±18.70 kcal/kg/日であり、変化率は−33.8±43.98%であった（いずれも平均値±SD）。

データカットオフ時点において、前向き試験期間中に経腸の自律性を新たに獲得した被験者はいなかった。TED/TED 群の被験者 16 例中 1 例で、前向き期間の Cycle 1 の投与終了時までの経腸の自律性の持続が確認された。TED/NTT 群の被験者 8 例中 2 例では、前向き期間において経腸の自律性の持続が認められた。

週間 PS 施行日数及び週間 PS 施行処方日数のコア試験のベースラインからの変化量の平均値は、Cycle 1 のテデュグルチド投与期間を通じて引き続き安定的であった。TED/TED 群の週間 PS 施行処方日数について、コア試験のベースライン 6.8±0.58 日/週から Cycle 1 投与終了時の変化量は−0.7±2.07 日/週であり、変化率は−9.1±29.78%であった（いずれも平均値±SD）。テデュグルチド投与により 1 日あたりの PS 施行時間も減少した。TED/TED 群の PS 施行時間について、ベースラインから Cycle 1 投与終了時の変化量は−3.4±4.12 時間/日であり、変化率は−25.0±32.54%であった（いずれも平均値±SD）。

PS 量の減少と PS 施行時間の関連についても検討した。PS 量の減少がみられている被験者では同様に週間 PS 施行日数及び 1 日あたりの PS 施行時間の減少も認められた。

結論：

後向き期間の観察中にテデュグルチド投与による一時的な PS 量の減少が認められたが、テデュグルチドの投与を受けなかった被験者では約 2.5〜3 年間の PS パラメータの変化はわずかであった。これはテデュグルチドを投与しない場合には、腸管順応がごくわずかしか期待できないことを示している。前向き期間にわたって、テデュグルチド投与により、PS 量及び PS カロリー量の臨床的に意義のある減少が認められた。

2.1.2.1.2.2　SHP633-304 試験（5.3.5.2 項［評価］）

本試験の概略を以下に述べる。他の情報は 2.7.6.20 項、詳細は 5.3.5.2 項 SHP633-304 CSR 参照。

試験の目的

本試験の目的は、TED-C14-006 試験又は SHP633-301 試験を完了した小児 SBS 被験者を対象としてテデュグルチド投与の長期的な安全性及び有効性を評価することであった。

以下に有効性に関して要約する。

試験デザイン

本試験は、TED-C14-006 試験又は SHP633-301 試験を完了した小児被験者を対象として、テデュグルチドの安全性及び有効性を評価する第 3 相、前向き、非盲検、長期継続投与試験であった。SHP633-303 試験と同様に、被験者は複数の NTT 期間及び／又は複数の 28 週間テデュグルチド投与サイクルに参加可能とした。テデュグルチドを投与しない被験者（NTT 期間の被験者）は 12 週間ごとに観察することとした。スクリーニング後の任意の時点（NTT 期間を含む）でテデュグルチド投与の適格性を 1 つ以上満たしている被験者は、28 週間の投与サイクル（24 週間のテデュグルチド 0.05 mg/kg の 1 日 1 回皮下投与及び 4 週間の追跡調査［テデュグルチド無投与］）を開始することとした。来院時及び電話連絡時には安全性をモニタリングするとともに栄養サポートの確認をし、必要に応じて調整した。

有効性の結果：

被験者 55 例がスクリーニングされ、組み入れられた。データカットオフ時点で、コア試験及び本継続投与試験でテデュグルチド投与を受けた（TED/TED 群）被験者が大多数（44/55 例）であった。コア試験及び本継続投与試験ともにテデュグルチドの投与を受けなかった被験者（NTT/NTT 群）は 6 例であった。コア試験ではテデュグルチド投与を受けず、本継続投与試験でテデュグルチド投与を受けた被験者（NTT/TED 群）は 2 例、コア試験でテデュグルチド投与を受け、本継続投与試験ではテデュグルチド投与を受けなかった被験者（TED/NTT 群）は 3 例であった。なお、データカットオフ時点では、治験実施計画書は SHP633-301 試験からの移行被験者を含める内容に改訂されていなかったため、本中間解析結果に SHP633-301 試験から移行した被験者は含まれていない。

被験者の多くが長期のテデュグルチド無投与期間に耐えられずテデュグルチド投与を再開しており、TED-C14-006 試験でテデュグルチド投与を受けた被験者 47 例中 35 例が、本試験への組入れ後 4 週間以内にテデュグルチド投与を開始した。Cycle 2 でテデュグルチド投与を開始した被験者 17 例中 9 例のテデュグルチド投与再開時期は、Cycle 1 でのテデュグルチド投与完了（Cycle 1 の Week 24）後 1 ヵ月以内であった。

TED/TED 群 44 例中 29 例が Cycle 1 のテデュグルチド投与を完了していたが、Cycle 2 のテデュグルチド投与を完了した被験者はいなかった。NTT/TED 群 2 例中 1 例のみが Cycle 1 において 24 週間の投与を完了した。よって本中間解析では、テデュグルチド投与の有効性について、TED/TED 群の Cycle 1 のテデュグルチド投与期間に重点を置いて要約する。

テデュグルチドに曝露した被験者におけるテデュグルチド無投与期間のデータは、TED/TED 群 44 例中 5 例による 1 回の無投与来院及び TED/NTT 群 3 例による 1 回の無投与来院に限られ

た。よって、無投与期間の有効性データは、NTT/NTT 群の 6 例を対象とした最初の 36 週間の追跡調査に重点を置いて要約する。

TED/TED 群における Cycle 1 の継続投与試験データは、TED-C14-006 試験で達成された有効性がテデュグルチドの追加投与で維持されることを示す。NTT/NTT 群の長期追跡調査データは、テデュグルチド投与を受けない場合には、腸管順応が遅いことを示している。

以下、本項では「被験者日誌データに基づく PS 量」を PS 量、「医師処方データに基づく PS 量」を PS 処方量と記す。

TED/TED 群において、PS 量のベースラインから 20%以上の減少を達成した被験者の例数及び割合は、Cycle 1 の Day 1 で 19/38 例（50.0%）、Cycle 1 投与終了時で 43 例中 30 例（69.8%）であった。NTT/NTT 群では、PS 量のベースラインから 20%以上の減少を達成した被験者の例数及び割合は、Cycle 1 の無投与期間で 5 例中 1 例（20.0%）、Cycle 2 の無投与期間で 5 例中 1 例（20.0%）、Cycle 3 の無投与期間で 4 例中 1 例（25.0%）であった。

TED/TED 群では、被験者 43 例中 7 例（16.3%）が Cycle 1 投与終了時までに経腸の自律性を獲得した。これら 7 例中 5 例はコア試験中に経腸の自律性を獲得していた。コア試験中及び Cycle 1 の投与終了時に経腸の自律性を獲得していた被験者 1 例は、Cycle 2 の Week 2 に PS 施行を開始した。その他の群ではデータカットオフ時点で経腸の自律性を獲得した被験者はいなかった。

TED/TED 群では、PS 量の臨床的に意義のある減少が認められたが、NTT/NTT 群ではそのような変化はみられなかった。TED/TED 群の PS 量について、ベースライン 61.3±27.56 mL/kg/日から Cycle 1 Day1 まで変化量は−16.5±15.68 mL/kg/日であり、変化率は−33.7±33.27%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。Cycle 1 投与終了時までの変化量は−23.3±18.55 mL/kg/日であり、変化率は−43.0±34.38%であった。NTT/NTT 群では、ベースライン 62.0±23.55 mL/kg/日から Cycle 1 の無投与期間までの変化量は−5.5±7.28 mL/kg/日であり、変化率は−13.1±21.32%であった。Cycle 2 の無投与期間までの変化量は−8.6±9.35 mL/kg/日であり、変化率は−19.2±27.39%であった。Cycle 3 の無投与期間までの変化量は−7.0±6.46 mL/kg/日であり、変化率は−10.9±8.97%であった。

概して、PS 量の変化と同様に PS カロリー量も減少した。TED/TED 群では、PS カロリー量のベースライン 44.8±18.96 kcal/kg/日から Cycle 1 Day1 までの変化量は−16.2±11.14 kcal/kg/日であり、変化率は−42.4±29.19%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。Cycle 1 投与終了時までの変化量は−19.1±13.04 kcal/kg/日であり、変化率は−48.5±32.29%であった。NTT/NTT 群では、ベースライン+47.6±21.57 kcal/kg/日から Cycle 1 の無投与期間までの変化量は、+0.28±6.19 kcal/kg/日であり、変化率は+0.15±23.89%であった。Cycle 2 の無投与期間までの変化量は−2.8±7.77 kcal/kg/日であり、変化率は−7.2±30.40%であった。Cycle 3 の無投与期間までの変化量は−0.76±4.65 kcal/kg/日であり、変化率は−0.44±8.08%であった。

テデュグルチド投与により、週間 PS 施行日数及び 1 日あたりの PS 施行時間が減少したが、NTT/NTT 群では、そのような変化は認められなかった。TED/TED 群では、週間 PS 施行日数のベースライン 6.7±0.88 日/週から Cycle 1 Day1 までの変化量は−0.99±1.89 日/週であり、変化率は−18.0±34.44%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。Cycle 1 投与終了時までの変化量は

−1.3±2.44 日/週であり、変化率は−22.0±40.27%であった。NTT/NTT 群では、ベースライン 6.2±1.79 日から Cycle 1 又は Cycle 3 の無投与期間までに変化は認められなかった。Cycle 2 の無投与期間までの変化量は−0.20±0.45 日/週であり、変化率は−6.7±14.91%であった。

TED/TED 群では、1 日あたりの PS 施行時間のベースライン 11.7±2.94 時間/日から Cycle 1 Day1 までの変化量は−2.6±2.74 時間/日であり、変化率は−26.3±32.36%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。Cycle 1 投与終了時までの変化量は−3.7±3.91 時間/日であり、変化率は−33.4±36.26%であった。NTT/NTT 群では、ベースライン 9.0±2.29 時間/日から Cycle 1 の無投与期間までの変化量は、−0.23±0.33 時間/日であり、変化率は−3.3±4.53%であった。Cycle 2 の無投与期間までの変化量は−0.60±0.99 時間/日であり、変化率は−10.5±19.29%であった。Cycle 3 の無投与期間までの変化量は−0.18±0.36 時間/日であり、変化率は−2.1±4.10%であった。

PS 量減少と週間 PS 施行日数減少の関連性も評価した。TED/TED 群では、Cycle 1 投与終了時における PS 量の 20%以上、50%以上、及び 75%以上減少した被験者は、それぞれ週間 PS 施行日数（変化率）が 1.8±2.57 日/週（29.2±42.03%）、4.0±2.76 日/週（67.0±43.35%）、及び 5.1±2.53 日/週（87.5±35.36%）減少した（いずれも平均値±SD）。

結論：

SHP633-304 試験では、テデュグルチドの長期投与中に有効性が維持されることを裏付けるデータが得られた。テデュグルチドを投与しない場合には腸管順応がごくわずかであった。コア試験及び本継続投与試験の両方でテデュグルチド投与を受けた被験者 7 例は、過去数年間にわたって PS を必要としていたにもかかわらず、経腸の自律性の獲得又は維持が可能であった。コア試験及び本継続投与試験の両方でテデュグルチド投与を受けた被験者では、PS 量、PS カロリー量、週間 PS 施行日数、及び 1 日あたりの PS 施行時間に臨床的に意義のある減少が認められた。

2.1.2.2　国内試験

2.1.2.2.1　小児コア試験

2.1.2.2.1.1　SHP633-302 試験（5.3.5.2 項［評価］）

本試験は日本での承認申請を支持するために実施され、その試験デザインは TED-C14-006 試験と同様である。本試験の概略を以下に述べる。本試験の概要は 2.7.6.23 項、詳細は 5.3.5.2 項 SHP633-302 CSR 参照。

試験の目的

本試験の目的は、PS を必要とする修正月齢 4 ヵ月～15 歳までの小児 SBS 患者を対象に、テデュグルチドの安全性、忍容性、及び有効性／PD 及び薬物動態を評価することであった。

以下に有効性に関して要約する。

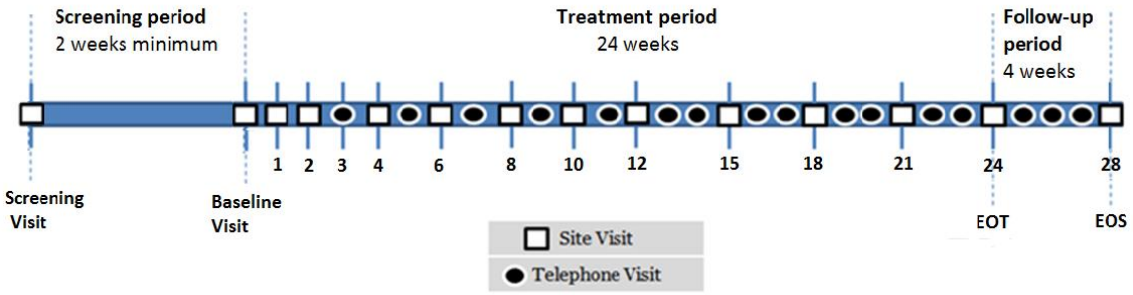
試験デザイン

本試験はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日を 24 週間投与する非盲検試験であった。試験集団には 2 つのコホート（在胎期間で補正した 4～12 ヵ月の乳児コホートと 1～15 歳の小児コホート）が含まれた。

いずれの被験者も投与開始前に最短 2 週間のスクリーニングを行い、各被験者の栄養サポートの要件を確認するとともに、適格性パラメータを満たしているかを確認した。

スクリーニング後の 24 週間の投与期間に被験者は、ベースライン時、最初の 2 週間は毎週（Week 1 及び 2）、その後 Week 12 までは隔週（Week 4、6、8、10、及び 12）に、実施医療機関へ来院することとした（図 2.7.3 - 15）。残りの投与期間については、3 週間ごと（Week 15、18、21、及び 24）に来院することとした。全ての来院時及び電話連絡時に安全性をモニタリングするとともに、栄養サポートの確認をし、必要に応じて調整した。投与終了時来院の 4 週後である Week 28 に試験終了時来院をすることとした。投与終了時から試験終了まで毎週電話連絡を行い、安全性及び栄養サポートの変更についてモニタリングした。

図 2.7.3 - 15　SHP633-302 試験：試験デザイン



EOS=end of study; EOT=end of treatment
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-302 CSR, Figure 1

有効性の結果：

日本人被験者 10 例［小児 8 例（1～15 歳）及び乳児 2 例（修正月齢 4～12 ヵ月未満）］を組み入れた。小児被験者 8 例を小児コホート、乳児被験者 2 例を乳児コホートと呼称する。

小児コホートでは、1～15 歳の小児被験者 8 例全例がテデュグルチドの投与を受けた。このうち 7 例は 24 週間の投与期間を完了した。残る 1 例は有害事象により、投与を中止した。小児被験者全 8 例は 4 週間の追跡調査期間を経て、本試験を終了した。

治験実施計画書 Amendment 3 で治験薬の調整及び投与に使用する付属キット（バイアルアダプターを含む）が変更された。また、治験実施計画書 Amendment 3 で親/保護者へのトレーニングプロセス及び治験薬投与の監視を行うための措置を規定した。よって、治験実施計画書 Amendment 3 以降に本試験に登録された小児被験者については別解析を実施した。治験実施計画書 Amendment 3 以降に本試験に登録された小児被験者は 6 例であり、全例がテデュグルチド投与を受け、28 週間の本試験を完了した。

修正月齢 4～12 ヵ月の乳児被験者 2 例はいずれも治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録され、テデュグルチド投与を受けた。両被験者とも 28 週間の本試験を完了した。

テデュグルチドを投与した被験者で臨床的に意義のある PS 量及び PS カロリー量の減少が認められた。小児コホートの 66.7%及び乳児コホートの 50.0%が投与終了時に PS 量の 20%以上減少を達成した（被験者日誌データ）。治験実施計画書 Amendment 3 前に組み入れられた小児被験者はいずれも PS 量の 20%以上減少を達成しなかった。

特に、小児被験者 1 例は経腸の自律性を獲得、すなわち、PS からの完全離脱を投与終了時までに達成した。乳児被験者はいずれも本試験期間中に経腸の自律性を獲得しなかった。

テデュグルチドの最大 24 週間投与により、PS 量及び PS カロリー量が減少した。ベースラインから投与終了時で、治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者、小児コホート及び乳児コホートにおける PS 量はそれぞれ 36%、28%及び 27%減少し、PS カロリー量はそれぞれ 35%、26%及び 26%減少した（いずれも平均値）。

経腸の自律性を獲得した被験者は週間 PS 施行日数が 7 日/週から 0 日/週へ減少した。他の小児被験者では本試験期間を通して週間 PS 施行日数は 7 日/週であった。乳児コホートでは週間 PS 施行日数の減少は認められず、いずれの乳児被験者もベースライン及び投与終了時ともに週間 PS 施行日数は 7 日/週であった。

1 日あたりの PS 施行時間はベースラインから投与終了時で、治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者では 2.8 時間減少し、小児コホートでは 2.1 時間減少した。乳児コホートでは 1 日あたりの PS 施行時間の減少はみられなかった。

PS 量及び PS カロリー量の減少とともに EN 摂取が増加した。本試験の目的のために EN は経口又は栄養チューブによって与えられる特殊組成栄養剤として定義された。EN には母乳、食卓食品（table foods）、経口電解質溶液は含めなかった。ベースライン時に EN 量が 0 ではなかった 4 例の小児被験者では、投与終了時において EN 量の 53%増加、EN カロリー量の 57%増加が認められた。ベースラインでの乳児被験者の EN 摂取は小児被験者よりも高値であったが、これは乳児の食事における特殊組成栄養剤の割合が高いためであると考えられる。乳児被験者では投与終了時において、EN 量の 23%減少、EN カロリー量の 22%減少が認められたが、これは乳児が特殊組成栄養剤から固形食に移行したためと考えられる。

24 週間の投与期間で、血漿中シトルリン濃度はテデュグルチドを投与された小児被験者で上昇した。ベースラインから投与終了時までの血漿中シトルリン濃度は治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者では 47%、小児コホートでは 39%上昇した。乳児被験者では血漿中シトルリン濃度を測定しなかった。

結論：

腸管不全を伴う日本人小児 SBS 被験者（修正月齢 4 ヵ月～15 歳）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により、臨床的に意義のある PS 量の減少が認められた。日本人小児 SBS 患者においても、腸管不全を伴う成人 SBS 患者を対象に実施された臨床試験と同様に、投与に対する反応及び血漿中シトルリン濃度の上昇が認められた。

2.1.2.2.2　継続投与試験

2.1.2.2.2.1　SHP633-305 試験（5.3.5.2 項［評価］）

本試験は日本での承認申請を支持するために実施され、その試験デザインは SHP633-304 試験と同様である。中間解析を実施したので、その結果を本概要に示す。本試験の概略を以下に述べる。本試験の概要は 2.7.6.28 項、詳細は 5.3.5.2 項 SHP633-305 CSR 参照。

試験の目的

本試験の目的は、SHP633-302 試験を完了した日本人の小児 SBS 被験者を対象としてテデュグルチド投与の長期的な安全性及び有効性を評価することであった。

以下に有効性に関して要約する。

試験デザイン

先の SHP633-302 試験中にテデュグルチドを投与された被験者を本試験の適格被験者とする。テデュグルチド投与の適格性は別途評価する。被験者は疾病の経過によって、複数の NTT 期間及び／又は複数の 28 週間テデュグルチド投与サイクルに参加可能とした（図 2.7.3 - 16）。テデュグルチドを投与しない被験者（NTT 期間の被験者）は 12 週間ごとに観察することとした。スクリーニング後の任意の時点でテデュグルチド投与の適格性を 1 つ以上満たしている被験者は、28 週間の投与サイクル（24 週間のテデュグルチド 0.05 mg/kg の 1 日 1 回皮下投与及び 4 週間の追跡調査［テデュグルチド無投与］）を開始することとした。来院時及び電話連絡時には安全性をモニタリングするとともに栄養サポートの確認をし、必要に応じて調整した。

図 2.7.3 - 16　SHP633-305：試験デザイン

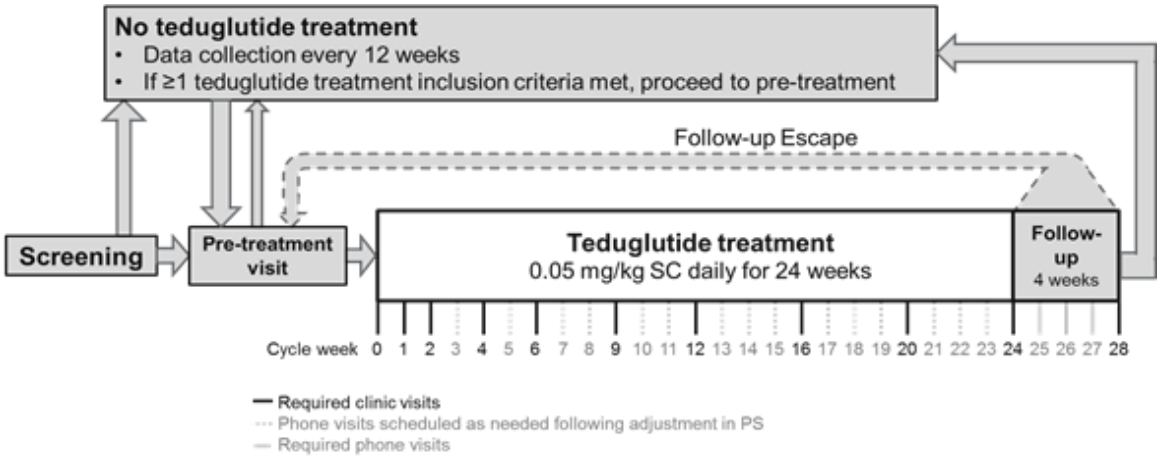


Figure legend: Safety and efficacy data for subjects not receiving teduglutide treatment are captured approximately every 12 weeks, but subjects may proceed to the pretreatment visit at any time in order to assess eligibility for teduglutide therapy. Subjects eligible for teduglutide will enter a 28-week treatment cycle. During this cycle, subjects will return to the site for safety and efficacy assessments at Day 1 (Week 0) and Weeks 1, 2, 4, 6, 9, 12, 16, 20, 24, and 28 (**solid black lines**). Phone visits are required approximately 1 week after adjustments in PS during the intervening weeks between Weeks 2 and 24

(**dashed grey lines**). At Week 24, subjects enter a 4-week follow-up period, where teduglutide is not received, during which phone visits will be performed weekly (**solid grey lines**). If at least 1 escape criterion is met at Week 24 or during the follow-up period, subjects may proceed directly to another pretreatment visit.
PS=parenteral support; SC=subcutaneous
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-305 Protocol, Figure 1

有効性の結果：

日本人小児被験者 7 例及び日本人乳児被験者 2 例が登録された。これら被験者は全例がコア試験（SHP633-302 試験）又は本試験でテデュグルチドの投与を受けた。処方されたテデュグルチドが適切に投与されていることを保証するために、治験実施計画書 Amendment で、治験薬の調整及び投与に使用する付属キット（バイアルアダプターの導入、親/保護者へのトレーニングプロセス及び治験薬投与の監視を行うための措置を含む）が変更された。登録された小児被験者 7 例のうち 1 例は、SHP633-302 試験への登録が Amendment 前であった。乳児被験者 2 例はともに Amendment 以降に登録された。有効性では Amendment 以降に登録された 6 例の結果に重点を置く。安全性解析では試験への登録と Amendment の時期に関係なく、すべての被験者を含めた。登録された被験者 9 例のうち、小児被験者 1 例は本試験に参加したが経腸の自律性が維持されているため、本試験ではテデュグルチドの投与を受けていない。残る被験者 8 例の内訳は小児被験者 6 例及び乳児被験者 2 例であり、これら 8 例の被験者は本試験でテデュグルチド投与を 24 週間以上受けた。データカットオフ時点で中止例は認められなかったが、データカットオフ直後に乳児 1 例が重度の急性膵炎のリスクのため試験を中止した。したがって、この中止は本中間解析には反映されていない。

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。24 週間の投与期間に PS 量の臨床的に意義のある減少が認められた。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（平均値）のベースラインは 52.9±26.97 mL/kg/日（n=6）であり、ベースラインから各サイクル投与終了時までの変化率（平均値±SD）は、Cycle 1 では−42.1±38.37%（n=5）、Cycle 2 では−56.4±31.84%（n=4）、Cycle 3 では−46.7%（n=1）であった。ベースラインから Cycle 1 Week 28 までの変化率（平均値）は−39.8%であったことから、投与終了時から Week 28 までの 4 週間のテデュグルチド無投与での追跡調査期間中、PS 量の減少はほぼ維持されていたことが示唆された。

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

乳児コホート（2 例）において、体重で標準化した PS 量がベースラインから 20%以上減少した被験者数は、Day 1（本試験開始時）では被験者日誌データで 2 例（100%）、医師処方データで 1 例（50.0%）であった。投与終了時まで被験者日誌データ及び医師処方データともに 20%以上の減少を維持した被験者数は 1 例であった。

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。

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

結論：

テデュグルチド 0.05 mg/kg の 1 日 1 回皮下投与により、腸管不全を有する日本人小児 SBS 患者（修正月齢 4 ヵ月～15 歳）において、臨床的に意義のある PS 量の減少が認められた。本試験でみられた結果は、SHP633-302 試験及びこれまでに海外で実施された腸管不全を有する小児 SBS 患者を対象とした試験結果と同様であった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　成人 SBS 患者を対象とした国内試験と海外試験の比較

本項では以下の成人 SBS 患者を対象とした国内試験と海外試験の有効性結果を比較する。

- SHP633-306 試験：PS を必要とする日本人 SBS 患者におけるテデュグルチド 24 週間投与時の安全性、有効性、薬物動態を検討する試験
- CL0600-020 試験：PS を必要とする SBS 患者におけるテデュグルチド 24 週間投与時の有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

国内で実施された第 3 相試験である SHP633-306 試験は、単群、非盲検試験であり、全ての被験者がテデュグルチドの投与を受けた。SBS は希少疾患であり日本では患者数が非常に限られていること（1000 例未満）から、統計学的検出力を有する比較対照試験を日本で実施することは現実的ではないと考えられた。また、SBS 患者を対象とした試験で使用できる適切な実薬対照はなく、一方で疾患の重症度を考慮するとプラセボの使用は可能な限り避けるべきである。よって、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データを可能な限り収集し、海外の試験で得られた既存のデータと比較することが重要であると考えた。

テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の有効性は海外で実施された複数の第 3 相試験で示されており、これらの国々ではすでに上市されている。これらの状況を踏まえ、SHP633-306 試験では、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、海外の臨床試験ですでに確立されたものと同様であることを確認することを目的とした。そのために、SHP633-306 試験の評価項目は、海外で実施されたピボタル第 3 相試験（CL0600-020 試験）と同様に設定された。

SHP633-306 試験の有効性の主な評価項目は、24 週間の週間 PS 量のベースラインからの変化量及び変化率（%）であり、CL0600-020 試験の副次的評価項目と同様である。PS 量の減少は、以下の理由から意味のある評価項目と考えられた。PS 施行は患者ごとに最適化及び安定化することが可能であり、それによって実施医療機関や国固有の診療又は患者の管理方法に関わらず、患者自身の基準量を確立することができる。さらに、試験中は CL0600-020 試験と同じアルゴリズムを用い、48 時間の尿量に基づいて PS 量を調整した。以上から、PS 量の変化に関する SHP633-306 試験の有効性データは、CL0600-020 試験のデータと適切に比較することが可能である。

CL0600-020 試験では、レスポンダー解析が主要評価項目であった。同試験では、Week 20 及び Week 24 の両時点で週間 PS 量のベースラインからの減少が 20%以上を達成した被験者をレスポンダーと定義した。SHP633-306 試験では、被験者数が限られていたが同じ解析を実施した。20%以上の減少は、専門家の見解に基づき、平均して PS 施行日数の週あたり 1 日以上の減少を間接的に示すとして意味のあるものと考えられた。

SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験では、週間 PS 施行日数の変化及び PS から完全離脱した被験者数を検証するための解析も実施した。

PS 関連の評価項目に加え、腸細胞量のバイオマーカーである血漿中シトルリン濃度により、構造的な腸管順応及び腸細胞量の増加に対するテデュグルチドの直接的な作用を評価した。

SHP633-306 試験と CL0600-020 試験におけるテデュグルチド群の結果の比較を以下の項に示す。

3.1.1　人口統計学的特性及び基準値の特性

3.1.1.1　人口統計学的特性

SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験の被験者（テデュグルチド群）の人口統計学的特性を表 2.7.3 - 5 に示す。

年齢（平均値±SD）は SHP633-306 試験の日本人被験者（40.4±8.9 歳）が CL0600-020 試験の被験者（50.9±12.6 歳）より少し若かった。日本人被験者の年齢層は 45 歳未満が 5 例（71.4%）と最も多く、CL0600-020 試験の被験者の年齢層は 45～65 歳が 23 例（53.5%）と最も多かった。いずれの試験も女性が男性より少し多かった（SHP633-306 試験 57.1%及び CL0600-020 試験 51.2%）。SHP633-306 試験の全被験者 7 例（100%）が日本人であった。CL0600-020 試験の被験者はほとんど（97.7%）が白人であった。

SHP633-306 試験の日本人被験者は CL0600-020 試験の被験者に比べて、身長は低く、体重も軽かった。SHP633-306 試験の被験者の身長は 160.5±5.8 cm、体重は 48.9±7.1 kg、BMI は 19.0±2.6 kg/m^2 であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。CL0600-020 試験の被験者の身長は 166.9±9.7 cm、体重は 62.74±11.4 kg、BMI は 22.5±3.2 kg/m^2 であった。

表 2.7.3 - 5　SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験：人口統計学的特性及び基準値の特性（ITT 集団）

Parameter	**SHP633-306 (N=7)**	**CL0600-020 Teduglutide (N=43)**
Age at Informed Consent (years), Mean (SD)	40.4 (8.9)	50.9 (12.6)
Age Category at Informed Consent (years), n (%)		
<45 years	5 (71.4)	13 (30.2)
45-<65 years	2 (28.6)	23 (53.5)
≥65 years	0	7 (16.3)
Sex, n (%)		
Male	3 (42.9)	21 (48.8)
Female	4 (57.1)	22 (51.2)
Race, n (%)		
White	0	42 (97.7)
Asian	7 (100.0)	1 (2.3)
Height at Baseline (cm), Mean (SD)	160.5 (5.8)	166.9 (9.7)
Weight at Baseline (kg), Mean (SD)	48.9 (7.1)	62.7 (11.4)
BMI at Baseline (kg/m^2), Mean (SD)	19.0 (2.6)	22.5 (3.2)

Note: Percentages are based on the ITT population.
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-306 CSR, Table 14.1.3 and Module 5.3.5.1 CL0600-020 CSR, Table 14.1.3.2

3.1.1.2　　短腸症候群の病歴

SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験の被験者（テデュグルチド群）の SBS の病歴を表 2.7.3 - 6 に示す。SHP633-306 試験の被験者は CL0600-020 試験の被験者と比較的類似していたが、例外として、日本人被験者は CL0600-020 試験の被験者よりも残存小腸が長く（233.4 cm vs 86.2 cm）、ストーマ保有者においては回腸ストーマを有する割合が高く（100.0% vs 28.6%）、SBS の病因がクローン病である割合が高かった（85.7% vs 23.8%）。

表 2.7.3 - 6　SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験：SBS の病歴（安全性解析対象集団）

Parameter	**SHP633-306 (N=7)**	**CL0600-020 Teduglutide (N=42)**
Duration of SBS (years), Mean (SD)	19.3 (6.8)	ND
Reason for Major Intestinal Resection, n (%)		
Crohn's Disease	6 (85.7)	10 (23.8)
Vascular Disease	0	13 (31.0)
Injury	0	4 (9.5)
Volvulus	1 (14.3)	3 (7.1)
Cancer	0	1 (2.4)
Other	0	11 (26.2)
Does the subject have a stoma?, n (%)		
No	2 (28.6)	21 (50.0)
Yes	5 (71.4)	21 (50.0)
Type of Stoma[a], n (%)		
Jejunostomy	0	11 (52.4)
Ileostomy	5 (100.0)	6 (28.6)
Colostomy	0	4 (19.0)
Other	0	0
Does the subject have any remaining colon?, n (%)		ND
No	3 (42.9)	
Yes	4 (57.1)	
Estimated percent of colon remaining, Mean (SD)	31.3 (14.4)	55.6 (20.8)
Is the colon in continuity?[b], n (%)		
No	1 (25.0)	17 (40.5)
Yes	3 (75.0)	25 (59.5)
Total estimated remaining small intestinal length (cm), n (%)	233.4 (133.5)	86.2 (64.5)
< 60 cm	0	15 (35.7)
≥60 cm	5 (71.4)	24 (57.1)
Unknown	2 (28.6)	NA
Distal/terminal Ileum present, n (%)		
No	7 (100.0)	32 (76.2)
Yes	0	10 (23.8)
If Yes, is the ileocecal valve present[c], n (%)		
Yes	0	3 (30.0)
No	0	7 (70.0)

表 2.7.3 - 6　SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験：SBS の病歴（安全性解析対象集団）

Parameter	SHP633-306 (N=7)	CL0600-020 Teduglutide (N=42)
Length of remaining anatomy determined by:		
Surgery	5 (71.4)	35 (85.4)
Radiology	1 (14.3)	4 (9.8)
Other	0	2 (4.9)
Not Done	1 (14.3)	NA

[a] Percentages are based on subjects with a stoma.
[b] Percentages are based on subjects with remaining colon.
[c] Percentages are based on subjects with distal/terminal ileum.
Note: Percentages are based on the ITT population.
Note: A subject may have multiple reasons for major intestinal resection. In that case, the subject will be counted once under each of the reasons.
Source: Module 5.3.5.2, SHP633-306 CSR, Table 14.1.4; Module 5.3.5.1, CL0600-020 CSR, Table 14.1.5.1

SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験の被験者（テデュグルチド群）の PS 使用歴を表 2.7.3 - 7 に示す。

PS 使用歴は日本人被験者が CL0600-020 試験の被験者よりも長く（11.1 年 vs 6.6 年）、スクリーニング時の PS 量、PS 施行日数も日本人被験者が CL0600-020 試験の被験者よりも多く（13.7 L/週、7 日/週 vs 12.9 L/週、5.6 日/週）、ベースライン時の PS 量、PS 施行日数も日本人被験者が CL0600-020 試験の被験者よりも多かった（14.9 L/週、7 日/週 vs 12.4 L/週、5.6 日/週）（いずれも平均値）。

表 2.7.3 - 7　SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験：PS 使用歴（安全性解析対象集団）

Parameter	SHP633-306 (N=7) Mean (SD)	CL0600-020 Teduglutide (N=42) Mean (SD)
Years Since Start of PS Dependency (years)	11.1 (3.9)	6.6 (6.3)
Weekly PS Volume (L/Week) Prescribed at Screening	13.7 (6.8)	12.9 (7.4)
Number of Days per Week of PS Prescribed at Screening	7.0 (0)	5.6 (1.7)
Weekly PS Volume (L/Week) Prescribed at Baseline	14.9 (6.7)	12.4 (7.7)
Number of Days per Week of PS Prescribed at Baseline	7.0 (0)	5.6 (1.6)

PS=parenteral support
Note: Percentages are based on the Safety population.
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-306 CSR Table 14.1.5; Module 5.3.5.1 CL0600-020 CSR, Table 14.1.6.1, Table 14.1.6.2

3.1.2　有効性

3.1.2.1　PS 量

SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験のいずれの試験においても、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日投与により臨床的に意義のある PS 量の減少が認められた。

SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験における PS 量の変化を表 2.7.3 - 8 に示す。

SHP633-306 試験の日本人被験者における PS 量のベースライン（14.9±6.78 L/週）から Week 24 までの変化量は−3.3±3.61 L/週であり、変化率は−25.6±25.52%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。

海外で実施されたピボタル第 3 相試験 CL0600-020 試験では、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群の PS 量のベースライン（12.5±7.75 L/週）から Week 24 までの変化量は−4.4±3.81 L/週であり、変化率は−32.4±18.86%であった。プラセボ群における PS 量のベースライン（13.4±7.40 L/週）から Week 24 までの変化量は−2.3±2.74 L/週であり、変化率は−21.3±25.43%であった。この差は統計学的に有意であった（p<0.001）。

SHP633-306 試験の Week 24 における PS 量の変化量及び変化率（いずれも平均値、以下同様）は−3.3 L/週及び−25.6%であり、CL0600-020 試験のテデュグルチド群（−4.4 L/週、−32.4%）と大きな違いはなく、CL0600-020 試験のプラセボ群よりも大きかった（−2.3 L/週、−21.3%）。

SHP633-306 試験の Week 24 における PS 量の変化率（−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（表 2.7.3 - 9）。SHP633-306 試験の Week 24 における PS 量の変化率の 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（−21.3%）を上回った。この比較については、SHP633-306 試験の被験者数が少ないことによるデータのばらつきを考慮し検討しなければならない。

SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験の ITT 集団における被験者日誌データに基づく PS 量の各来院時のベースラインからの変化率［平均値±標準誤差（SE）］を図 2.7.3 - 17 及び図 2.7.3 - 18 に示す。

これらの結果は、テデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回投与したときの日本人 SBS 患者における PS 量の減少量が海外の試験の所見と同様であることを示している。

表 2.7.3 - 8　SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験：PS 量の各来院時の変化率及び変化量（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)

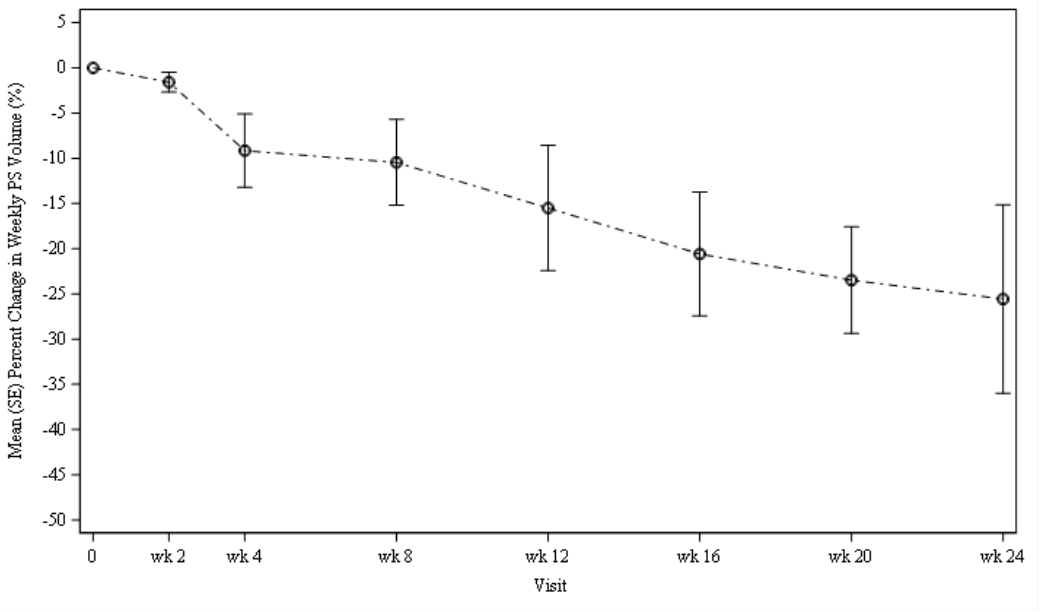
NA=not applicable; EOT=end of treatment
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-306 CSR, Table 14.2.3; Module 5.3.5.1 CL0600-020 CSR, Table 14.1.6.3, Table 14.2.2.1

表 2.7.3 - 9　SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験：Week 24 における PS 量の変化率及び変化量（ITT 集団）

	SHP633-306 Teduglutide 0.05 mg/kg/d (N=7)		CL0600-020 Placebo (N=43)		CL0600-020 Teduglutide 0.05 mg/kg/d (N=43)	
	Change	**Percent Change**	**Absolute Change**	**Percent Change**	**Absolute Change**	**Percent Change**
N	6	6	39	39	39	39
Mean (SD)	-3.3 (3.61)	-25.6 (25.52)	-2.3 (2.74)	-21.3 (25.43)	-4.4 (3.81)	-32.4 (18.86)
LS Mean (SE)	NA	NA	-2.3 (0.41)	-21.5 (3.52)	-4.4 (0.41)	-32.5 (3.52)
95%CI	(-7.11, 0.47)	(-52.3, 1.22)	(-3.11, -1.45)	(-28.49, -14.45)	(-5.25, -3.60)	(-39.48, -25.45)
Median	-3.7	-35.2	-1.8	-18.2	-3.1	-35.2
Min, Max	-9.0, 1.0	-48.0, 11.1	-7.6, 3.0	-100.0, 33.3	-14.0, 2.3	-84.6, 20.0

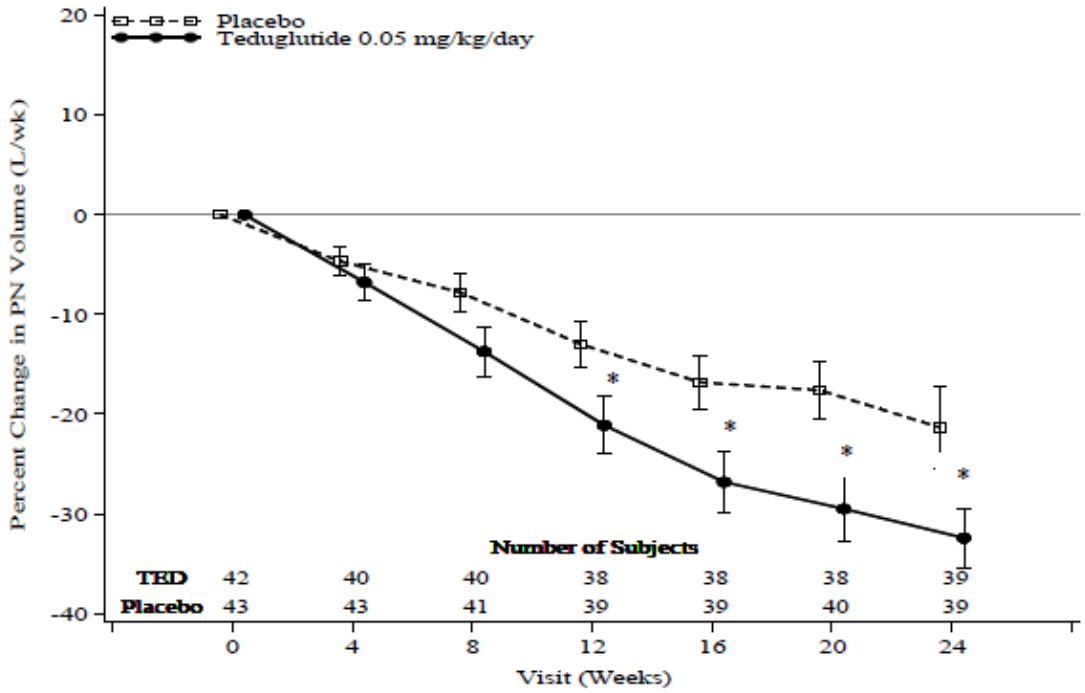
NA=Not Available
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-306 CSR, Table 14.2.3; Module 5.3.5.1 CL0600-020 CSR, Table 14.2.2.1

図 2.7.3 - 17　SHP633-306 試験：被験者日誌データに基づく PS 量の各来院時の変化率の平均値（±SE）（ITT 集団）



Source: Module 5.3.5.2 SHP633-306 CSR, Figure 14.2.2.2

図 2.7.3 - 18　CL0600-020 試験：被験者日誌データに基づく PS 量の各来院時の変化率の平均値（±SE）（ITT 集団）



L=liter; SE=standard error; TED=teduglutide
* p <0.05
Source: Module 5.3.5.1 CL0600-020 CSR, Figure 11-3

3.1.2.2　　レスポンダー解析

SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験の両試験ともに、Week 20 及び Week 24 の両時点で週間 PS 量のベースラインからの変化量が 20%以上減少した被験者をレスポンダーと定義した。

ITT 集団及び PP 集団のいずれにおいても、SHP633-306 試験のレスポンダーの割合（57.1%及び 66.7%）は、海外で実施された CL0600-020 試験のプラセボ群（30.2%及び 31.6%）よりも高かった（表 2.7.3 - 10）。ITT 集団及び PP 集団における SHP633-306 試験でのレスポンダーの割合（57.1%及び 66.7%）は、CL0600-020 試験のテデュグルチド群（62.8%及び 70.3%）と大きな違いはなかった。SHP633-306 試験の被験者数は少ないため、レスポンダーの割合にばらつきがあることを考慮する必要がある。

表 2.7.3 - 10　SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験：Week 20 及び Week 24 の両時点で奏効を示した被験者の割合（ITT 集団及び PP 集団）

	SHP633-306	**CL0600-020**	
	Teduglutide 0.05 mg/kg/day	**Placebo**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day**
ITT Population			
Number of Subjects	7	43	43
n (%)	4 (57.1)	13 (30.2)	27 (62.8)
Per Protocol Population			
Number of Subjects	6	38	37
n (%)	4 (66.7)	12 (31.6)	26 (70.3)

Source: Module 5.3.5.2 SHP633-306 CSR, Table 14.2.1; Module 5.3.5.1 CL0600-020, Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.2

3.1.2.3　　完全離脱

SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験のいずれにおいても、Week 24 までに PS から完全に離脱した被験者は認められなかった。

3.1.2.4　　週間 PS 施行日数

テデュグルチド投与により PS 施行日数が減少した。

SHP633-306 試験では、PS 施行日数のベースライン（7.0±0 日/週）から Week 24 までの変化量は−0.5±1.2 日/週であり、変化率は−7.1±17.5%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。

CL0600-020 試験では、テデュグルチド群におけるベースライン（5.6±1.6 日/週）から Week 24 までの変化量は−0.9±1.1 日/週であり、変化率は−17.1±20.2%であった。プラセボ群では、ベースライン（6.0±1.4 日/週）から Week 24 までの変化量は−0.5±0.9 日/週であり、変化率は−10.0±21.3%であった（Posthoc Table 14.2.3.9）。

3.1.2.5　　血漿中シトルリン濃度

SHP633-306 試験及び CL0600-020 試験において、テデュグルチド投与により、血漿中シトルリン濃度の上昇が認められた。

SHP633-306 試験では血漿中シトルリン濃度のベースラインから Week 24 までの変化量は+14.3±10.91 μmol/L であり、変化率は+106.3±114.89%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。

CL0600-020 試験では、ベースラインから Week 24 までの変化量は+20.6±17.53 μmol/L であり、変化率は+110.5±66.19%であった。プラセボ群ではベースラインから Week 24 までの変化量は+0.7±6.25 μmol/L、変化率は+13.3±55.80%であった（Posthoc Table 14.2.3.8）。

3.1.3　　結論

腸管不全を伴う日本人成人 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により、臨床的に意義のある PS 量の減少が認められた。これまでに腸管不全を伴う SBS 患者で実施した臨床試験と同様に、日本人 SBS 患者においてもテデュグルチド投与に対する奏効及び血漿中シトルリン濃度の上昇が認められた。

SHP633-306 試験のレスポンダーの割合（57.1%、4/7 例）は、海外で実施された CL0600-020 試験のプラセボ群のレスポンダーの割合（30.2%、13/43 例）よりも高く、また、CL0600-020 試験のテデュグルチド群（62.8%、27/43 例）と同様であった。

SHP633-306 試験又は CL0600-020 試験のいずれにおいても、Week 24 までに経腸の自律性を獲得した（PS からの完全離脱を達成した）被験者は認められなかった。

PS 量のベースラインから Week 24 までの変化量及び変化率（いずれも平均値）は、SHP633-306 試験では−3.3 L/週及び−25.6%であり、CL0600-020 試験のテデュグルチド群（−4.4 L/週、−32.4%）と大きな違いはなく、プラセボ群（−2.3 L/週、−21.3%）よりも大きかった。

週間 PS 施行日数のベースラインから Week 24 までの変化量（平均値）は、SHP633-306 試験では−0.5 日/週であり、CL0600-020 試験のテデュグルチド群（−0.9 日/週）と大きな違いはなく、プラセボ群（−0.5 日/週）と同様であった。

Week 24 の血漿中シトルリン濃度のベースラインから Week 24 までの変化率（平均値）は、SHP633-306 試験では+106.3%であり、CL0600-020 試験のテデュグルチド群（+110.5%）と同様で、プラセボ群（+13.3%）よりも大きかった。

3.2　小児 SBS 患者を対象とした国内試験と海外試験の比較

本項では小児 SBS 患者を対象とした以下の国内試験と海外試験の有効性結果を比較する。

- SHP633-302 試験：PS を必要とする修正月齢 4 ヵ月～15 歳の日本人小児 SBS 患者におけるテデュグルチド 24 週間投与時の安全性、有効性、PD、薬物動態を検討する試験

- TED-C14-006 試験：PS を必要とする 17 歳までの小児 SBS 患者におけるテデュグルチド 2 用量の安全性、有効性及び PD を検討する 24 週間投与、二重盲検試験

国内で実施された第 3 相試験である SHP633-302 試験は、小児 SBS 患者を対象とした単群、非盲検試験であり、全ての被験者がテデュグルチドの投与を受けた。SBS は希少疾患であること及び日本では SBS 小児患者の数が非常に限られていることから、大規模な試験を日本で実施することは現実的ではないと考えられた。よって、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データを可能な限り収集し、海外の試験で得られた既存のデータと比較することが重要であると考えた。

テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の有効性は海外で実施された複数の第 3 相試験で示されており、これらの国々ではすでに上市されている。これらの状況を踏まえ、SHP633-302 試験では、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、海外の臨床試験ですでに確立されたものと同様であることを確認することを目的とした。そのために、SHP633-302 試験の評価項目は、海外で実施された 24 週間試験（TED-C14-006 試験）と同様に設定された。

SHP633-302 試験の有効性の主な評価項目は、24 週間の PS 量のベースラインからの変化量及び変化率（%）であり、TED-C14-006 試験の副次的評価項目と同様である。TED-C14-006 試験では、レスポンダー解析が主要評価項目であった。同試験では、投与終了時点で PS 量のベースラインからの変化量が 20%以上減少した被験者をレスポンダーと定義した。SHP633-302 試験では、被験者数が限られていたが同じ解析を実施した。SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験では、経腸の自律性を獲得できた被験者数、PS の投与時間の変化並びに PS 及び EN カロリー量の変化を検証するための解析も実施した。PS 関連の評価項目に加え、腸細胞量のバイオマーカーである血漿中シトルリン濃度により、構造的な腸管順応及び腸細胞量の増加に対するテデュグルチドの直接的な作用を評価した。

SHP633-302 試験の治験実施計画書 Amendment 3 で治験薬の調整及び投与に使用する付属キット（バイアルアダプターを含む）が変更された。また、治験実施計画書 Amendment 3 で親/保護者へのトレーニングプロセス及び治験薬投与の監視を行うための措置を規定した。よって、治験実施計画書 Amendment 3 以降に組み入れた小児被験者については、別解析を実施した。

SHP633-302 試験の治験実施計画書 Amendment 3 以降に組み入れた小児（1～15 歳）と TED-C14-006 試験（1～17 歳）の結果の比較を以下の項に示す。SHP633-302 試験の小児コホートの結果は本概要 2.1.2.2.1.1 項参照。

3.2.1　人口統計学的特性及び基準値の特性

3.2.1.1　人口統計学的特性

SHP633-302 試験の治験実施計画書 Amendment 3 以降に組み入れた小児（1～15 歳）及び TED-C14-006 試験の被験者の人口統計学的特性及び基準値の特性を表 2.7.3 - 11 に示す。

テデュグルチドの投与を受けた被験者の年齢（平均値±SD）は、SHP633-302 試験では 7.1±3.92 歳、TED-C14-006 試験では 6.4±3.61 歳であった。TED-C14-006 試験で標準治療を受けた被験者の年齢は 5.7±4.72 歳であった。両試験の被験者の多くは 1 歳以上 12 歳未満であった。

両試験の被験者において、テデュグルチドを投与された被験者の多くは男性であった（SHP633-302 試験：83.3%、TED-C14-006 試験：70.0%）。SHP633-302 試験の全被験者は日本人であった。TED-C14-006 試験でテデュグルチドの投与を受けた全ての被験者のうち、74.0%は白人であり、72.0%は非ヒスパニック／ラテン系であった。TED-C14-006 試験の標準治療群では、「その他」及び「地域の規制要件に基づき公表されない」人種並びにヒスパニック／ラテン系の被験者の割合が高かった。標準治療群では被験者の 22.2%が白人であったが、33.3%については地域の規制要件により人種が報告されず、22.2%は「その他」の人種と報告された。標準治療群の被験者の 44%がヒスパニック系又はラテン系であった。

両試験のベースラインの成長パラメータでは、テデュグルチド群の被験者の体重及び身長は平均値を下回っていた。両試験共に体格指数（BMI）の Z スコアは 0 に近い又はそれ以下であり、一部の被験者が慢性的な栄養不足による発育不良であることが示唆された。ベースライン時の栄養状態は TED-C14-006 試験の標準治療群の被験者が良好であった。

表 2.7.3 - 11　SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：人口統計学的特性（ITT 集団）

	SHP633-302[a]	TED-C14-006			
Parameter	**0.05 mg/kg/day (N=6)**	**0.025 mg/kg/day (N=24)**	**0.05 mg/kg/day (N=26)**	**Total TED (N=50)**	**Standard of Care (N=9)**
Age (years), Mean (SD)	7.1 (3.92)	6.6 (3.61)	6.2 (3.67)	6.4 (3.61)	5.7 (4.72)
Age distribution, n (%)					
1 to <12 years	6 (100)	22 (91.7)	24 (92.3)	46 (92.0)	8 (88.9)
12 to 18 years	0	2 (8.3)	2 (7.7)	4 (8.0)	1 (11.1)
Gender n (%)					
Male	5 (83.3)	16 (66.7)	19 (73.1)	35 (70.0)	6 (66.7)
Female	1 (16.7)	8 (33.3)	7 (26.9)	15 (30.0)	3 (33.3)
Race, n (%)					
White	0	16 (66.7)	21 (80.8)	37 (74.0)	2 (22.2)
Black or African American	0	3 (12.5)	3 (11.5)	6 (12.0)	1 (11.1)
Asian	6 (100)	1 (4.2)	1 (3.8)	2 (4.0)	1 (11.1)
Other	0	1 (4.2)	0	1 (2.0)	2 (22.2)
Not allowed based on local regulations	0	3 (12.5)	1 (3.8)	4 (8.0)	3 (33.3)
Ethnicity n (%)					
Hispanic or Latino	0	5 (20.8)	5 (19.2)	10 (20.0)	4 (44.4)
Not Hispanic or Latino	6 (100)	16 (66.7)	20 (76.9)	36 (72.0)	2 (22.2)
Not reported	0	3 (12.5)	1 (3.8)	4 (8.0)	3 (33.3)
Weight Z-Score at Baseline, Mean (SD)	-1.61 (1.41)	-0.85 (1.08)	-0.88 (1.11)	-0.86 (1.08)	-0.22 (0.81)
Height Z-Score at Baseline, Mean (SD)	-1.78 (1.42)	-1.28 (1.22)	-1.31 (1.18)	-1.30 (1.19)	-0.39 (1.59)
BMI Z-Score at Baseline, Mean (SD)	-0.86 (1.73)	-0.09 (1.05)	-0.03 (1.18)	-0.06 (1.11)	0.08 (0.56)

BMI=body mass index; TED=teduglutide
a Includes children (1-15 years) enrolled after amendment 3
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-302 CSR, Table 14.1.3.1; Module 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR, Table 14.1.2.1

3.2.1.2　　短腸症候群の病歴

SHP633-302 試験の治験実施計画書 Amendment 3 以降に組み入れた小児（1～15 歳）及び TED-C14-006 試験の被験者の SBS の病歴を表 2.7.3 - 12 に示す。

SHP633-302 試験の被験者では、SBS の主な起因は中腸軸捻転（83.3%、5/6 例）であった。非日本人の小児被験者を対象とした試験と異なり、壊死性腸炎を起因とする被験者はいなかった。TED-C14-006 試験でテデュグルチドを投与された被験者では、腹壁破裂（40.0%、20/50 例）、中腸軸捻転（32.0%、16/50 例）及び壊死性腸炎（16.0%、8/50 例）であった。

残存小腸の長さ（平均値±SD）は SHP633-302 試験が短く、SHP633-302 試験では 25.1±17.08 cm であり、TED-C14-006 試験では、テデュグルチド群 42.9±33.15 cm、標準治療群 45.3±31.05 cm であった。

ストーマを有する被験者の割合は、SHP633-302 試験の被験者（0 例）に比べて TED-C14-006 試験のテデュグルチド群（20.0%、10/50 例）が高かった。TED-C14-006 試験のテデュグルチド群でストーマを有する被験者 10 例のうち、7 例が空腸ストーマ、1 例が回腸ストーマ、2 例が結腸ストーマを有していた。TED-C14-006 試験の標準治療群でストーマを有する被験者 3 例のうち、2 例が空腸ストーマ、1 例が回腸ストーマを有していた。SHP633-302 試験の小児被験者にはストーマを有する被験者はいなかった。

両試験の被験者の大多数はある程度の結腸の連続性を有していた。残存結腸の割合（%）の平均値は SHP633-302 試験が高かった。残存結腸の割合（平均値±SD）は、SHP633-302 試験 88.3±28.58%、TED-C14-006 試験では、テデュグルチド群 65.1±33.13%、標準治療群で 60.3±33.45%であった。

SHP633-302 試験では TED-C14-006 試験の 2 倍の被験者が遠位／末端回腸を有していた。遠位／末端回腸を有する被験者の割合は、SHP633-302 試験では 83.3%（5/6 例）、TED-C14-006 試験では、テデュグルチド群で 36.0%（18/50 例）、標準治療群で 33.3%（3/9 例）であった。これらの被験者のうち回盲弁を有する被験者は、SHP633-302 試験では 80.0%（4/5 例）、TED-C14-006 試験では、テデュグルチド群で 72.2%（13/18 例）、標準治療群で 100.0%（3/3 例）であった。

ベースライン時の PS 量は、TED-C14-006 試験の標準治療群が両試験のテデュグルチド群を上回っていた。ベースライン時の PS 量は SHP633-302 試験では 52.9±26.97 mL/kg/日であり、TED-C14-006 試験ではテデュグルチド群 58.7±27.25 mL/kg/日、標準治療群 79.6±31.12 mL/kg/日であった。

表 2.7.3 - 12　SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：SBS の病歴（ITT 集団）

Parameter	SHP633-302[d]	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)
Primary Reason for the Diagnosis of SBS, n (%)					
Necrotizing enterocolitis	0	5 (20.8)	3 (11.5)	8 (16.0)	2 (22.2)
Midgut volvulus	5 (83.3)	10 (41.7)	6 (23.1)	16 (32.0)	3 (33.3)
Intestinal atresia	1 (16.7)	2 (8.3)	1 (3.8)	3 (6.0)	0
Gastroschisis	0	6 (25.0)	14 (53.8)	20 (40.0)	2 (22.2)
Long-segment Hirschsprung disease	0	1 (4.2)	1 (3.8)	2 (4.0)	2 (22.2)
Other	0	0	1 (3.8)	1 (2.0)	0
Subjects with a stoma, n (%)	0	5 (20.8)	5 (19.2)	10 (20.0)	3 (33.3)
Type of Stoma[a], n (%)					
Jejunostomy	0	3 (60.0)	4 (80.0)	7 (70.0)	2 (66.7)
Ileostomy	0	0	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (33.3)
Colostomy	0	2 (40.0)	0	2 (20.0)	0
Other	0	0	0	0	0
Subject with any remaining colon, n (%)		22 (91.7)	25 (96.2)	47 (94.0)	6 (66.7)
Estimated percent of colon remaining, Mean (SD)	88.3 (28.58)	60.9 (36.10)	68.8 (30.72)	65.1 (33.13)	60.3 (33.45)
Colon in continuity[b], n (%)	6 (100)	22 (100)	22 (88.0)	44 (93.6)	6 (100)
Total estimated remaining small intestinal length (cm), Mean (SD)	25.1 (17.08)	38.2 (38.76)	46.8 (27.90)	42.9 (33.15)	45.3 (31.05)
Distal/terminal Ileum present, n (%)	5 (83.3)	9 (37.5)	9 (34.6)	18 (36.0)	3 (33.3)
Ileocecal valve present[c], n (%)	4 (80.0)	6 (66.7)	7 (77.8)	13 (72.2)	3 (100)
Baseline PS Volume (mL/kg/day), Mean (SD)	52.9 (26.97)	56.8 (25.24)	60.1 (29.19)	58.7 (27.25)	79.6 (31.12)

NA=not applicable; PS=parenteral support; SBS=Short bowel syndrome.
a Percentages are based on the number of subjects with a stoma in each treatment group.
b Percentages are based on the number of subjects who have remaining colon in each treatment group.
c Percentages are based on the number of subjects with distal/terminal ileum present in each treatment group.
d Includes children (1-15 years) enrolled after amendment 3
Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis set in each treatment group unless indicated otherwise.
Source: Modle 5.3.5.2 SHP633-302 CSR, Table 14.1.4.1 and Table 14.2.3.1; Modle 5.3.5.2TED-C14-006 CSR, Table 14.1.3.1 and Table 14.2.4.1

3.2.2　有効性

3.2.2.1　PS 量

SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験のいずれにおいても、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日を投与した被験者ではベースラインから投与終了時までに臨床的に意義のある PS 量の減少が認められた。SHP633-302 試験治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者及び TED-C14-006 試験の被験者における投与終了時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量の要約を表 2.7.3 - 13 に示す。

SHP633-302 試験では、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、以下同様）。

TED-C14-006 試験では、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、PS 量のベースライン（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。

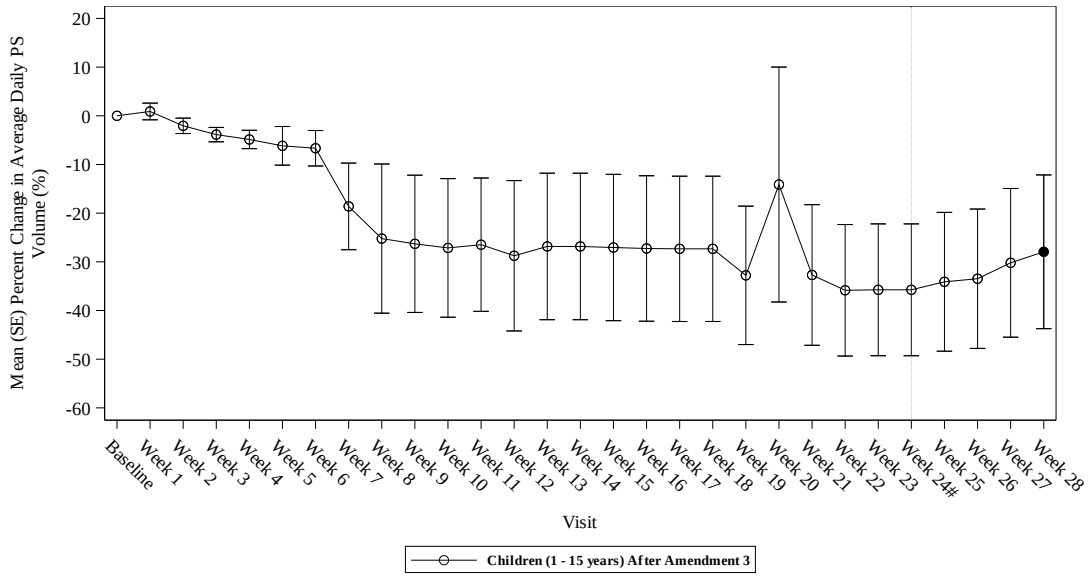
SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験の ITT 集団における被験者日誌データに基づく PS 量の各来院時のベースラインからの変化率を図 2.7.3 - 19 及び図 2.7.3 - 20 に示す。

表 2.7.3 - 13　SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：ベースラインから投与終了時の PS 量（mL/kg/日）の変化量（被験者日誌データ）（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)

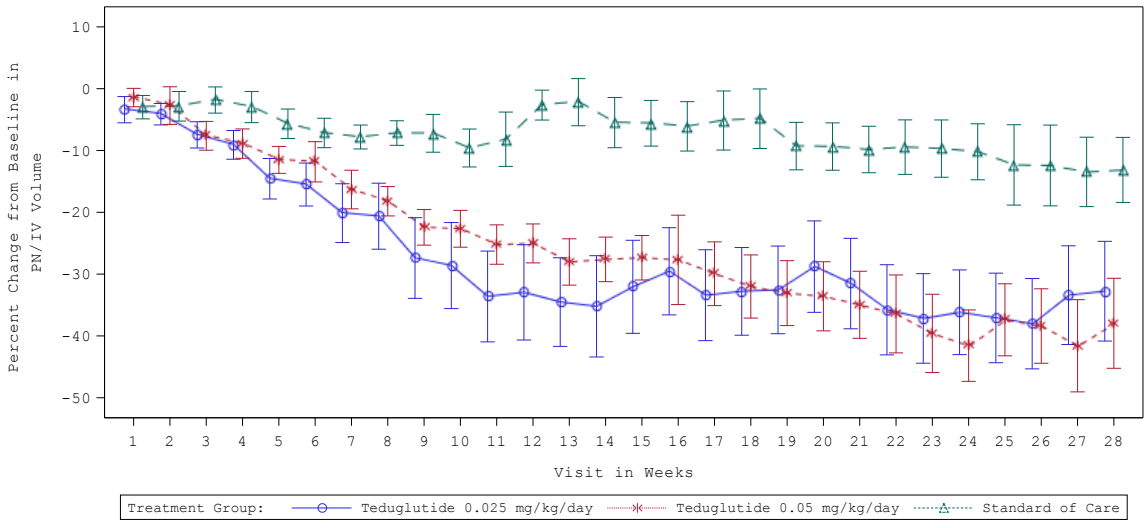
SD=standard deviation
a Includes children (1-15 years) enrolled after amendment 3
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-302 CSR, Table 14.2.3.1; Module 5.3.5.2TED-C14-006 CSR, Table 14.2.4.1

図 2.7.3 - 19　SHP633-302 試験：PS 量（mL/kg/日）の週別変化率（平均値±SE）（被験者日誌データ）（ITT 集団）



PS=parenteral support; SE=standard error
# =End of Treatment Visit
Note: Teduglutide treatment is up to 24 weeks. The week 28 visit is 4 weeks after end of treatment (marked with a filled symbol).
Note: Percent change at baseline are presented as 0 in the figure.
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-302 CSR, Figure 14.2.1.1

図 2.7.3 - 20　TED-C14-006 試験：PS 量（mL/kg/日）の週別変化率（平均値±SE）（被験者日誌データ）（ITT 集団）



PN/IV=parenteral nutrition/intravenous fluids; SE=standard error
Note: Week 24 is the end of treatment visit; Week 28 is the end of study visit.
Note: Average daily value is calculated as [(sum of non-missing daily values in the diary / number of days with non-missing values)]/last available body weight prior to the visit.
Source: Module 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR, Figure 14.2.4.3

3.2.2.2　　レスポンダー解析

TED-C14-006 試験の有効性の主要評価項目は、体重で標準化した PS 量のベースラインから投与終了時までの 20%以上の減少であった。この評価項目は SHP633-302 試験でも評価したが、SHP633-302 試験では有効性の主要評価項目を設定しなかった。

いずれの試験においても、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日を投与した被験者では PS 量が 20%以上減少した。SHP633-302 試験治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者では、4/6 例（66.7%）が投与終了時点で PS 量の 20%以上の減少を達成した。TED-C14-006 試験では、投与終了時点でテデュグルチド 0.05 mg/kg/日群の 18/26 例（69.2%）が PS 量の 20%以上の減少を達成したのに対し、標準治療では 1/9 例（11.1%）であった。

SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験の PS 量の 20%以上の減少を達成した被験者（被験者日誌データ）の要約を表 2.7.3 - 14 に示す。

表 2.7.3 - 14　SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：投与終了時点で PS 量の 20%以上の減少を達成した被験者の要約（被験者日誌データ）（ITT 集団）

	SHP633-302[a]	TED-C14-006			
	0.05 mg/kg/day (N=6) n(%)	0.025 mg/kg/day (N=24) n(%)	0.05 mg/kg/day (N=26) n(%)	Total Teduglutide (N=50) n(%)	Standard of Care (N=9) n(%)
≥20% Reduction	4 (66.7)	13 (54.2)	18 (69.2)	31 (62.0)	1 (11.1)

[a] Includes children (1-15 years) enrolled after amendment 3
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-302 CSR Table 14.2.1.1; Module 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR, Table 14.2.1.1

3.2.2.3　　完全離脱

両試験において、経腸の自律性（PS からの完全離脱）は、投与終了時点で PS が処方される、投与終了時来院前の 1 週間の被験者日誌に PS の記録がないことと定義した。この定義に基づくと、SHP633-302 試験治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者でテデュグルチドの投与を受けた被験者の 16.7%（1/6 例）及び TED-C14-006 試験のテデュグルチド群の被験者の 10%（5/50 例）が経腸の自律性を獲得した（表 2.7.3 - 15）。TED-C14-006 試験の標準治療群で経腸の自律性を獲得した被験者は認められなかった。TED-C14-006 試験で経腸の自律性を獲得した被験者のうち、2 例は 0.025 mg/kg/日群、3 例は 0.05 mg/kg/日群の被験者であった。

上記の他に TED-C14-006 試験で投与終了時に PS が処方されていない被験者が 1 例あったが、試験終了前の 7 日間に少量の PS 投与を受けたことが日誌に記録されていた。

表 2.7.3 - 15　SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：投与終了時点で PS から完全離脱を達成した被験者（ITT 集団）

	SHP633-302[a]	TED-C14-006			
	0.05 mg/kg/day (N=6) n(%)	0.025 mg/kg/day (N=24) n(%)	0.05 mg/kg/day (N=26) n(%)	Total Teduglutide (N=50) n(%)	Standard of Care (N=9) n(%)
100% Reduction	1 (16.7)	2 (8.3)	3 (11.5)	5 (10.0)	0
≤100% Reduction	5 (83.3)	18 (75.0)	22 (84.6)	40 (80.0)	9 (100)
Missing	0	4 (16.7)	1 (3.8)	5 (10.0)	0

[a] Includes children (1-15 years) enrolled after amendment 3
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-302 CSR, Table 14.2.2.1; Module 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR, Table 14.2.3.1

3.2.2.4　　週間 PS 施行日数

テデュグルチドを投与した被験者では、週間 PS 施行日数が減少した。SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験のいずれにおいても、臨床的に意義のある週間 PS 施行日数の減少が認められた。SHP633-302 試験治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者及び TED-C14-006 試験の被験者における投与終了時の週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量（被験者日誌データ）を表 2.7.3 - 16 に示す。

SHP633-302 試験では、週間 PS 施行日数のベースライン（7.0±0 日/週）から投与終了時までの変化量は−1.2±2.86 日/週であり、変化率は−16.7±40.82%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。

TED-C14-006 試験では、0.025 mg/kg/日群及び 0.05 mg/kg/日群における週間 PS 施行日数のベースライン（それぞれ 6.5±1.10 日/週及び 6.6±0.79 日/週）から投与終了時までの変化量はそれぞれ−0.9±1.78 日/週及び−1.3±2.24 日/週であり、変化率はそれぞれ−16.0±31.34%及び−21.3±34.09%であった。標準治療群では、投与終了時の PS 施行日数のベースライン（6.6±1.33 日/週）からの変化量は 0.0±0.00 日/週であり、変化率は 0.0±0.00%であった。

表 2.7.3 - 16　SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：週間 PS 施行日数（日/週）のベースラインからの週別変化量（被験者日誌データ）（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	22	26	48	9
Mean (SD)	7.0 (0)	6.5 (1.10)	6.6 (0.79)	6.5 (0.93)	6.6 (1.33)
End of Treatment Observed					
n	6	24	26	50	9
Mean (SD)	5.8 (2.86)	5.8 (2.25)	5.2 (2.47)	5.5 (2.36)	6.6 (1.33)
Change					
n	6	22	26	48	9
Mean (SD)	-1.2 (2.86)	-0.9 (1.78)	-1.3 (2.24)	-1.1 (2.03)	0 (0)
Percent Change					
n	6	22	26	48	9
Mean (SD)	-16.7 (40.82)	-16.0 (31.34)	-21.3 (34.09)	-18.9 (32.62)	0 (0)

a Includes children (1-15 years) enrolled after amendment 3
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-302 CSR, Table 14.2.5.1; Module 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR, Table 14.2.6.1

PS 施行時間は SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験のいずれにおいても減少した。SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験の 1 日あたりの PS 施行時間のベースラインから投与終了時までの変化量（被験者日誌データ）の要約を表 2.7.3 - 17 に示す。

SHP633-302 試験では、1 日あたりの PS 施行時間のベースライン（15.8±6.08 時間/日）から投与終了時までの変化量は−2.8±4.67 時間/日であり、変化率は−24.2±38.78%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。

TED-C14-006 試験では、0.025 mg/kg/日群及び 0.05 mg/kg/日群における PS 施行時間のベースライン（それぞれ 11.7±3.03 時間/日及び 11.2±2.99 時間/日）から投与終了時までの変化量はそれぞれ−2.5±2.73 時間/日及び−3.0±3.84 時間/日であり、変化率はそれぞれ−26.0±31.56%及び−26.1±36.14%であった。標準治療群では、投与終了時の PS 施行時間のベースライン（12.6±5.50 時間/日）からの変化量は−0.2±0.69 時間/日であり、変化率は−1.8±5.89%であった。

表 2.7.3 - 17　SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：1 日あたりの PS 施行時間（時間/日）のベースラインからの変化量（被験者日誌データ）（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	22	26	48	9
Mean (SD)	15.8 (6.08)	11.7 (3.03)	11.2 (2.99)	11.4 (2.99)	12.6 (5.50)
End of Treatment Observed					
n	6	24	26	50	9
Mean (SD)	13.0 (9.30)	9.7 (4.88)	8.1 (4.02)	8.9 (4.48)	12.4 (5.42)
Change					
n	6	22	26	48	9
Mean (SD)	-2.8 (4.67)	-2.5 (2.73)	-3.0 (3.84)	-2.8 (3.35)	-0.2 (0.69)
Percent Change					
n	6	22	26	48	9
Mean (SD)	-24.2 (38.78)	-26.0 (31.56)	-26.1 (36.14)	-26.1 (33.76)	-1.8 (5.89)

SD=standard deviation
a Includes children (1-15 years) enrolled after amendment 3
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-302 CSR, Table 14.2.6.1; Module 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR, Table 14.2.7.1

3.2.2.5　経腸栄養の投与量及びカロリー量の増加

これらの試験の目的のために EN は経口又は栄養チューブによって与えられる特殊組成栄養剤として定義された。EN には母乳、食卓食品（table foods）、経口電解質溶液は含まない。SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験のいずれにおいても、PS 量の減少に伴い EN 量が増加した。SHP633-302 試験治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者及び TED-C14-006 試験の被験者における投与終了時の EN 量のベースラインからの変化量（被験者日誌データ）を表 2.7.3 - 18 に示す。

SHP633-302 試験では、小児被験者 4 例（治験実施計画書 Amendment 3 以前に登録された被験者 2 例、以降に登録された被験者 2 例）はベースライン時に EN サポートを受けていなかった。よって、ベースラインからの変化率はベースライン時に EN サポートを受けていた治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者 4 例で算出した。全 6 例の小児被験者における EN 量（平均値±SD）は、ベースライン時 13.3±13.37 mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD、以下同様）は+1.4±8.41 mL/kg/日であった。ベースライン時に EN サポートを受けていた小児被験者 4 例におけるベースラインから投与終了時の変化率（平均値±SD、以下同様）は+53.1±111.01%であった（被験者日誌データ）。

TED-C14-006 試験では、0.025 mg/kg/日群及び 0.05 mg/kg/日群における EN 量のベースライン（それぞれ 17.8±24.45 mL/kg/日及び 27.6±29.47 mL/kg/日）から投与終了時までの変化量はそれぞれ+7.7±13.46 mL/kg/日及び+11.0±16.59 mL/kg/日であり、変化率はそれぞれ+76.9±117.19%及び+79.5±134.49%であった。標準治療群では、EN 投与量のベースライン（14.0±18.19 mL/kg/日）から投与終了時までの変化量は+0.7±5.91 mL/kg/日であり、変化率は−2.5±33.87%であった。

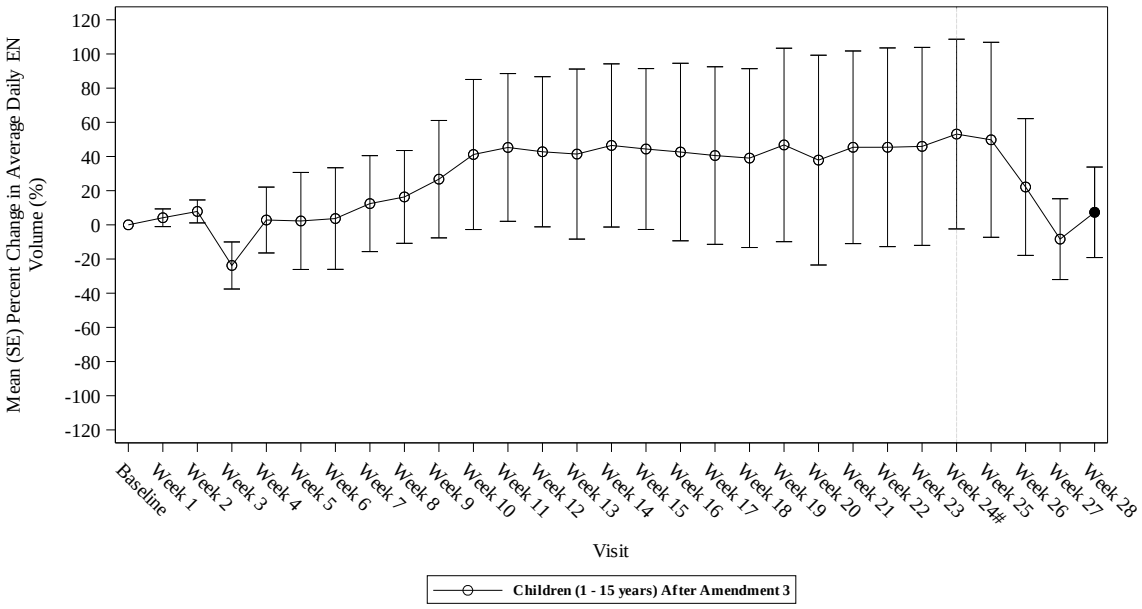
SHP633-302 試験の ITT 集団における EN 投与量の各来院時のベースラインからの変化率（被験者日誌データ）を図 2.7.3 - 21 に示す。TED-C14-006 試験の ITT 集団における EN 投与量の各来院時のベースラインからの変化率（被験者日誌データ）を図 2.7.3 - 22 に示す。

表 2.7.3 - 18　SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：投与終了時の EN 量（mL/kg/日）のベースラインからの変化量（被験者日誌データ）（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	18	25	43	9
Mean (SD)	13.3 (13.37)	17.8 (24.45)	27.6 (29.47)	23.5 (27.61)	14.0 (18.19)
End of Treatment Observed					
n	6	23	26	49	9
Mean (SD)	14.7 (13.46)	29.1 (29.80)	40.2 (40.31)	35.0 (35.84)	14.8 (21.67)
Change					
n	6	18	25	43	9
Mean (SD)	+1.4 (8.41)	+7.7 (13.46)	+11.0 (16.59)	+9.6 (15.27)	+0.7 (5.91)
Percent Change					
n	4[b]	12	20	32	5
Mean (SD)	+53.1 (111.01)	+76.9 (117.19)	+79.5 (134.49)	+78.5 (126.34)	-2.5 (33.87)

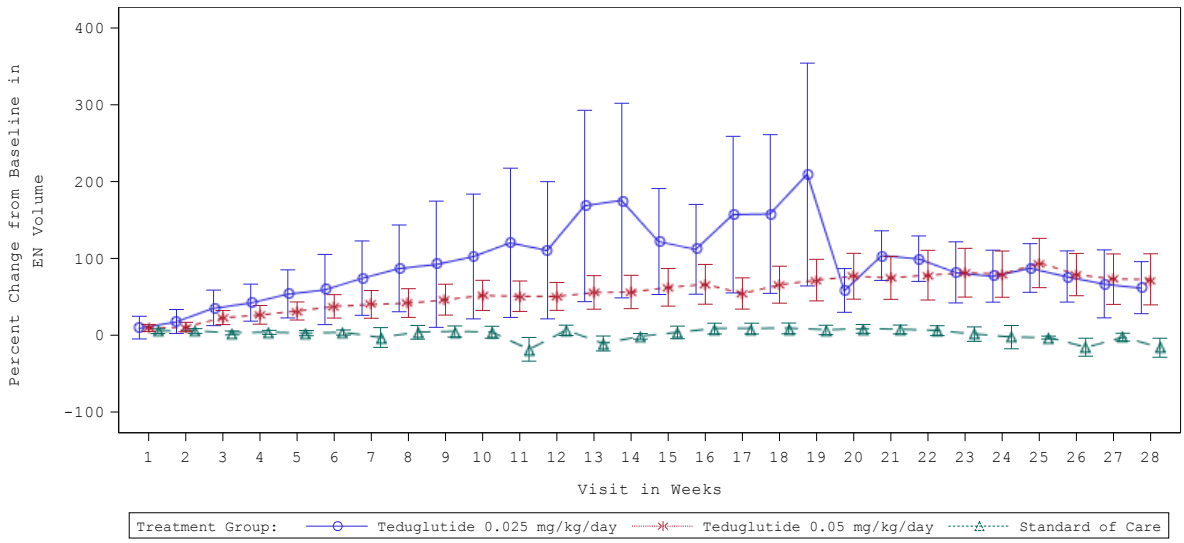
SD=standard deviation
[a] Includes children (1-15 years) enrolled after amendment 3
[b] In SHP633-302, 4 children (2 children enrolled before amendment 3 and 2 children enrolled after amendment 3) did not receive EN support at baseline. Therefore, the percentage change was only calculated for the 4 children enrolled after protocol amendment 3 with EN at baseline.
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-302 CSR, Table 14.2.7.1; Module 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR, Table 14.2.10.1

図 2.7.3 - 21　SHP633-302 試験：EN 量（mL/kg/日）の週別変化率（被験者日誌データ）（ITT 集団）



EN=enteral nutrition; SE=standard error
# =End of Treatment Visit
Note: Teduglutide treatment is up to 24 weeks. The week 28 visit is 4 weeks after end of treatment (marked with a filled symbol).
Note: Percent change at baseline is presented as 0 in the figure.
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-302 CSR, Figure 14.2.3.1

図 2.7.3 - 22　TED-C14-006 試験：EN 量（mL/kg/日）の週別変化率（被験者日誌データ）（ITT 集団）



EN=enteral nutrition; SE=standard error
Note: Average daily value is calculated as ([sum of non-missing daily values in the diary / number of days with non-missing values]) / last available body weight prior to the visit.
Source: Module 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR, Figure 14.2.10.3

EN カロリー量の変化は EN 量の変化を反映していた。SHP633-302 試験の治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者及び TED-C14-006 試験の被験者における EN カロリー量のベースラインから投与終了時までの変化量（被験者日誌データ）の要約を表 2.7.3 - 19 に示す。

SHP633-302 試験では、EN カロリー量（平均値±SD、以下同様）のベースラインは 12.3±14.16 kcal/kg/日であった。全 6 例の小児被験者におけるベースラインから投与終了時までの変化量（平均値±SD、以下同様）は+1.1±6.60 kcal/kg/日であった。ベースライン時に EN サポートを受けていた小児被験者 4 例におけるベースラインから投与終了時の変化率（平均値±SD、以下同様）は+56.8±117.88%であった（被験者日誌データ）。

TED-C14-006 試験では、0.025 mg/kg/日群及び 0.05 mg/kg/日群における EN カロリー量のベースライン（それぞれ 19.9±25.88 kcal/kg/日及び 24.1±21.25 kcal/kg/日）から投与終了時までの変化量は、それぞれ+8.4±14.39 kcal/kg/日及び+13.0±18.93 kcal/kg/日であり、変化率はそれぞれ+82.7±136.27%及び+86.5±128.11%であった（被験者日誌データ）。標準治療群では、EN カロリー量のベースライン（12.4±17.37 kcal/kg/日）から投与終了時までの変化量は+4.2±13.75 kcal/kg/日であり、変化率は+37.1±107.53%であった。

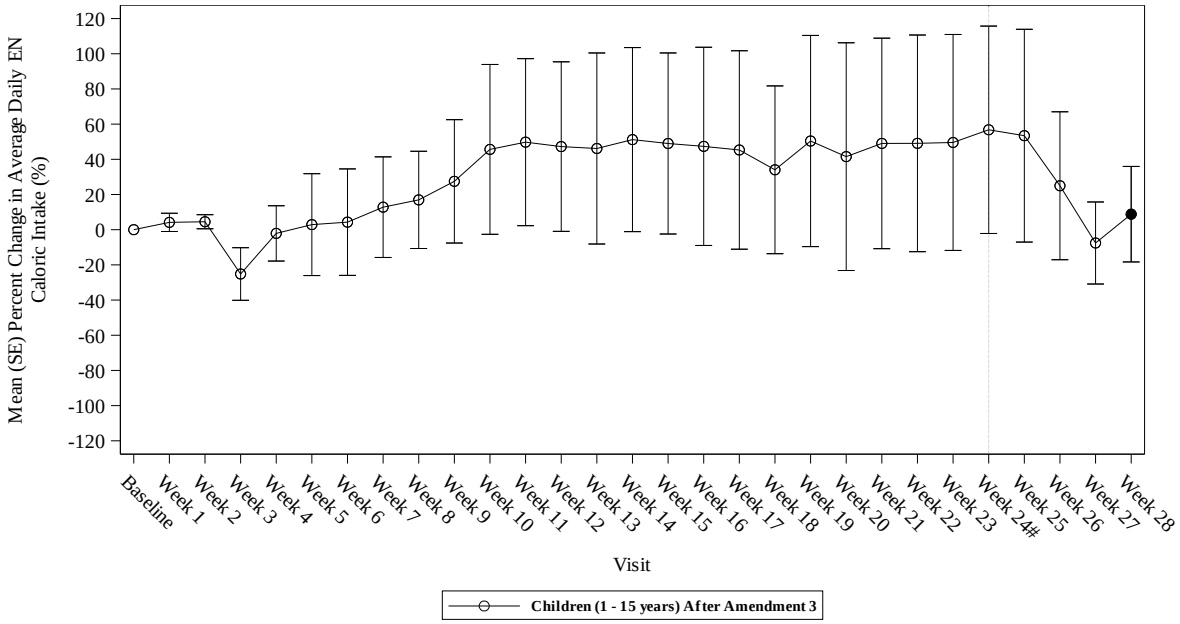
SHP633-302 試験の ITT 集団における EN カロリー量の各来院時のベースラインからの変化率（被験者日誌データ）を図 2.7.3 - 23 に示す。TED-C14-006 試験の ITT 集団における EN カロリー量の各来院時のベースラインからの変化率（被験者日誌データ）を図 2.7.3 - 24 に示す。

表 2.7.3 - 19　SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：投与終了時の EN カロリー量（kcal/kg/日）のベースラインからの変化量（被験者日誌データ）（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	18	25	43	9
Mean (SD)	12.3 (14.16)	19.9 (25.88)	24.1 (21.25)	22.4 (23.10)	12.4 (17.37)
End of Treatment Observed					
n	6	23	26	49	9
Mean (SD)	13.3 (14.29)	30.8 (30.53)	38.8 (32.57)	35.1 (31.56)	16.7 (24.84)
Change					
n	6	18	25	43	9
Mean (SD)	+1.1 (6.60)	+8.4 (14.39)	+13.0 (18.93)	+11.1 (17.14)	+4.2 (13.75)
Percent Change					
n	4[b]	12	20	32	5
Mean (SD)	+56.8 (117.88)	+82.7 (136.27)	+86.5 (128.11)	+85.1 (129.04)	+37.1 (107.53)

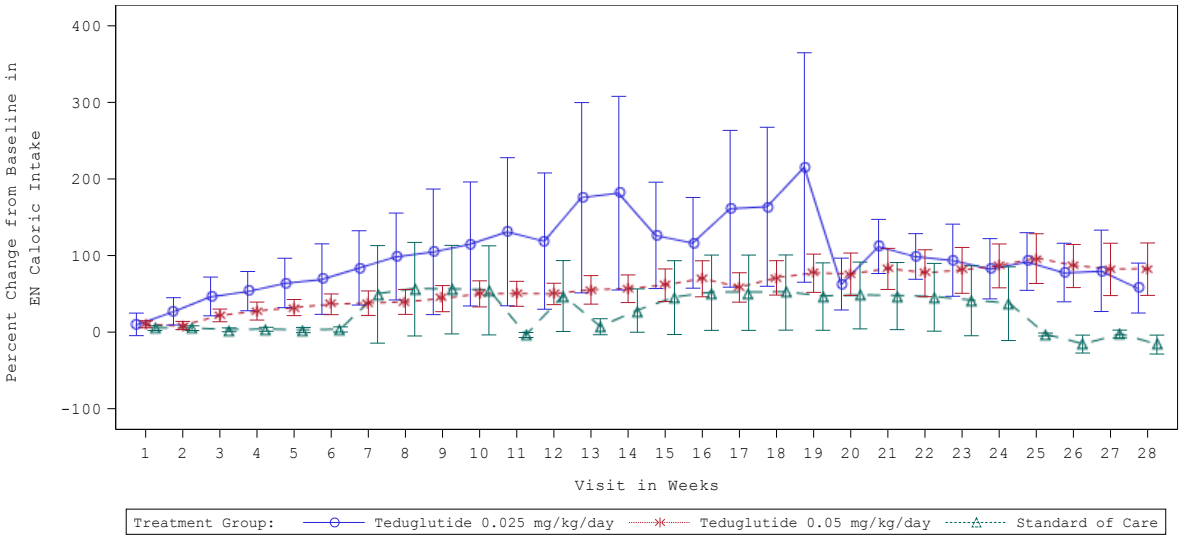
SD=standard deviation
a Includes children (1-15 years) enrolled after amendment 3
b In SHP633-302, 4 children (2 children enrolled before amendment 3 and 2 children enrolled after amendment 3) did not receive EN support at baseline. Therefore, the percentage change was only calculated for the 4 children enrolled after protocol amendment 3 with EN at baseline.
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-302 CSR, Table 14.2.8.1; Module 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR, Table 14.2.11.1

図 2.7.3 - 23　SHP633-302 試験：EN カロリー量（kcal/kg/日）の週別変化率（被験者日誌データ）（ITT 集団）



EN=enteral nutrition; SE=standard error
# =End of Treatment Visit
Note: Teduglutide treatment is up to 24 weeks. The week 28 visit is 4 weeks after end of treatment (marked with a filled symbol).
Note: Percent change at baseline is presented as 0 in the figure.
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-302 CSR, Figure 14.2.4.1

図 2.7.3 - 24　TED-C14-006 試験：EN カロリー量（kcal/kg/日）の週別変化率（被験者日誌データ）（ITT 集団）



EN=enteral nutrition; SE=standard error
Note: Week 24 is the end of treatment visit; Week 28 is the end of study visit.
Note: Average daily value=(prescribed weekly parenteral support volume / 7) / last available weight prior to or on the date of visit.
Source: Module 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR, Figure 14.2.11.3

3.2.2.6　　血漿中シトルリン濃度

いずれの試験においても、テデュグルチドの投与期間中に血漿中シトルリン濃度が上昇した。SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験でテデュグルチドの投与を受けた被験者の血漿中シトルリン濃度のベースラインから投与終了時までの変化量の要約を表 2.7.3 - 20 に示す。

SHP633-302 試験では、血漿中シトルリン濃度のベースライン（12.9±10.77 µmol/L）から投与終了時までの変化量は+4.3±3.57 µmol/L、変化率は+46.9±36.98%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。

TED-C14-006 試験では、0.025 mg/kg/日群及び 0.05 mg/kg/日群における血漿中シトルリン濃度のベースライン（それぞれ 17.9±12.64 µmol/L 及び 16.0±11.54 µmol/L）から投与終了時までの変化量はそれぞれ+7.7±8.50 µmol/L 及び+12.0±12.00 µmol/L、変化率はそれぞれ+68.2±78.22%及び+92.0±73.01%であった。標準治療群では、血漿中シトルリン濃度のベースライン（12.6±8.43 µmol/L）から投与終了時までの変化量は+0.1±7.79 µmol/L、変化率は+16.3±48.90%であった。

表 2.7.3 - 20　SHP633-302 試験及び TED-C14-006 試験：血漿中シトルリン濃度（µmol/L）の各来院時のベースラインからの変化量（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	21	24	45	8
Mean (SD)	12.9 (10.77)	17.9 (12.64)	16.0 (11.54)	16.9 (11.97)	12.6 (8.43)
End of Treatment					
Observed					
n	6	24	26	50	9
Mean (SD)	17.2 (9.92)	25.5 (15.90)	29.0 (15.23)	27.3 (15.50)	12.3 (6.57)
Change					
n	6	21	24	45	8
Mean (SD)	+4.3 (3.57)	+7.7 (8.50)	+12.0 (12.00)	+10.0 (10.62)	+0.1 (7.79)
Percent Change					
n	6	21	24	45	8
Mean (SD)	+46.9 (36.98)	+68.2 (78.22)	+92.0 (73.01)	+80.9 (75.57)	+16.3 (48.90)

SD=standard deviation
[a] Includes children (1-15 years) enrolled after amendment 3
Source: Module 5.3.5.2 SHP633-302 CSR, Table 14.2.9.1; Module 5.3.5.2 TED-C14-006 Post hoc Table 14.2.9.2

3.2.3　　結論

日本人の小児 SBS 患者にテデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回投与した時の PS 量の減少は、海外試験で得られた結果と同様であった。

SHP633-302 試験の日本人被験者の 67%及び TED-C14-006 試験のテデュグルチド 0.05mg/kg/日を投与した被験者の 69%が投与終了時点で PS 量の 20%以上の減少を達成した（被験者日誌データ）。テデュグルチドを投与しなかった被験者では、腸管順応はほとんど認められなかった。

TED-C14-006 試験でテデュグルチドの投与を受けなかった被験者のうち、投与終了時点で PS 量の 20%以上の減少を達成したのはわずか 1 例（11%）であった。

SHP633-302 試験で 1 例、TED-C14-006 試験のテデュグルチド群で 5 例が経腸の自律性の獲得、すなわち PS からの完全な離脱を達成した。TED-C14-006 試験の標準治療群で経腸の自律性を獲得した被験者は認められなかった。

テデュグルチド 0.05 mg/kg/日を投与した被験者では PS 量の臨床的に意義のある減少が認められたが、標準治療を受けた被験者では認められなかった。ベースラインから投与終了時までに、PS 量は SHP633-302 試験の日本人被験者で 36%減少、TED-C14-006 試験のテデュグルチド 0.05mg/kg/日群で 42%減少し、TED-C14-006 試験の標準治療群では 10%減少した（いずれも平均値）。

TED-C14-006 試験では、24 週間のテデュグルチド投与により、週間 PS 施行日数が約 1 日減少した。IV ポンプが不要になった夜は、患者及び介護者の両者の睡眠の質を改善することが予想される。テデュグルチドの投与により、1 日あたりの PS 投与時間が約 3 時間短縮することが示された。これによって、自由に活動できる時間が 1 日あたり新たに 3 時間もたらされることになる。このような変化は標準治療群ではみられなかった。

PS 量及び PS カロリー量の減少に伴い EN 摂取量が増加したことから、これらの変化は腸の吸収能力改善によるものであることが示唆された。

小腸粘膜に対する薬力学的作用のエビデンスとして、テデュグルチドにより、腸細胞量のバイオマーカーである血漿中シトルリン濃度が上昇した。観察された上昇は、テデュグルチドを投与された被験者にみられた腸の表面積が増加することにより腸管順応が改善するという仮説を裏付けている（Crenn et al, 2000）。

3.3　部分集団における結果の比較

3.3.1　　成人を対象とした試験における部分集団解析

CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の併合結果について、臨床上重要な部分集団を対象とした有効性の主要評価項目の解析を実施した。本サブグループ解析では各部分集団の被験者数を増やす意図で、CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験を併合したデータから部分集団を設定した。両試験とも Week 20、24 の両時点で臨床的に意義のある奏効を示した被験者数及び割合（有効性の主要評価項目）はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日群がプラセボ群に比べて大きく、投与の効果量（テデュグルチド 0.05 mg/kg/日－プラセボ）は両試験ともに同程度であった。したがって両試験のデータは計画した併合解析を進めるのに十分に均質であった。しかし、あらゆるサブグループ解析と同様、各部分集団の被験者数が少なかったので、解析結果はあくまで探索的であるとすべきである。被験者数の限界及び本サブグループ解析の探索的性質に鑑み、記述統計量のみを示す。統計学的検定は実施しなかった。

CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験を併合した部分集団別のレスポンダーの数及び割合を表 2.7.3 - 21 に示す。性別、年齢層、人種、地域（米国／米国以外）、体重、腸切除の理由、ストー

マの有無、結腸の有無、結腸の残存率、残存小腸の長さ、回腸終末部の有無及び回盲弁の有無の各部分集団を設定した。被験者数の少なさを考慮すると、どの部分集団の結果も各試験の主な結果と著しく異なるものではなく、また投与効果が特定の部分集団でしか発揮されない可能性を示唆するデータもなかった。サブグループ解析の結果は全般的に両試験の結論を裏付けるものであった。しかし、Week 20、24 の両時点で臨床的に意義のある奏効を示した被験者（レスポンダー）の割合が 3 つの部分集団で、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群がプラセボ群よりも数値の上で高くはなかった（腸軸捻転による切除［両投与群ともに 8 例中 4 例、50.0%］、結腸の残存率 75～100%［テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群 4/13 例、30.8%、プラセボ群 6/13 例、46.2%］、回盲弁有り［テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群 3/8 例、37.5%、プラセボ群 5/11 例、45.5%］）。なお、これら 3 つの部分集団はいずれも被験者数が特に少なかった。65 歳以上及び 75 歳以上の被験者との間で、より若年層の被験者と比べた場合の有効性に大きな差はなかった。

表 2.7.3 - 21　CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験を併合：人口統計学的特性及び臨床経過に基づく各種部分集団における Week 20、24 の両時点で臨床的に意義のある奏効を示した被験者（ITT 集団）

	Pooled Phase 3 Studies CL0600-020 and CL0600-004	
Percent Responders	**Placebo (N=59)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=78)**
Gender, n/m (%)		
Male	8 / 26 (30.8)	23 / 38 (60.5)
Female	6 / 33 (18.2)	19 / 40 (47.5)
Age distribution, n/m (%)		
< 65	9 / 51 (17.6)	35 / 67 (52.2)
≥ 65	5 / 8 (62.5)	7 / 11 (63.6)
≥ 75	2 / 3 (66.7)	1 / 1 (100.0)
Race, n/m (%)		
White	14 / 56 (25.0)	39 / 74 (52.7)
Black	0 / 2	2 / 3 (66.7)
Other	0 / 1	1 / 1 (100.0)
Geographic region, n/m (%)		
US	3 / 15 (20.0)	7 / 18 (38.9)
Ex-US	11 / 44 (25.0)	35 / 60 (58.3)
Weight distribution, n/m (%)		
< 55	6 / 20 (30.0)	14 / 20 (70.0)
55 to 65	4 / 21 (19.0)	11 / 33 (33.3)
> 65	4 / 18 (22.2)	17 / 24 (70.8)
Reason for major intestinal resection, n/m (%)		
Crohn's Disease	2 / 15 (13.3)	10 / 20 (50.0)
Vascular disease	6 / 19 (31.6)	15 / 27 (55.6)
Injury	1 / 5 (20.0)	4 / 7 (57.1)
Volvulus	4 / 8 (50.0)	4 / 8 (50.0)
Cancer	0 / 2	1 / 1 (100.0)
Other	1 / 10 (10.0)	8 / 15 (53.3)
Stoma, n/m (%)		
Yes	4 / 22 (18.2)	19 / 31 (61.3)
No	10 / 37 (27.0)	23 / 47 (48.9)

表 2.7.3 - 21　CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験を併合：人口統計学的特性及び臨床経過に基づく各種部分集団における Week 20、24 の両時点で臨床的に意義のある奏効を示した被験者（ITT 集団）

	Pooled Phase 3 Studies CL0600-020 and CL0600-004	
Percent Responders	**Placebo (N=59)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=78)**
Colon in continuity, n/m (%)		
Yes	9 / 34 (26.5)	26 / 52 (50.0)
No	5 / 25 (20.0)	16 / 26 (61.5)
Percent of colon remaining, n/m (%)		
≤ 25%	1 / 2 (50.0)	2 / 2 (100.0)
> 25% to 50%	1 / 9 (11.1)	13 / 21 (61.9)
> 50% to 75%	2 / 12 (16.7)	7 / 15 (46.7)
> 75% to 100%	6 / 13 (46.2)	4 / 13 (30.8)
Estimated remaining small intestine length distribution, n/m (%)		
< 60 cm	7 / 31 (22.6)	21 / 34 (61.8)
≥ 60 cm	5 / 24 (20.8)	19 / 37 (51.4)
Presence of distal/terminal ileum, n/m (%)		
Yes	6 / 17 (35.3)	8 / 16 (50.0)
No	8 / 42 (19.0)	34 / 61 (55.7)
Presence of ileocecal valve, n/m (%)		
Yes	5 / 11 (45.5)	3 / 8 (37.5)
No	1 / 6 (16.7)	5 / 8 (62.5)

N=total number of subjects; n/m(%)=number/mean percent
Source: Module 5.3.5.3 Adult ISE Table 27

継続投与試験である CL0600-021 試験では、CL0600-020 試験でのレスポンダー・非レスポンダー別、ベースラインの PS 量別、国別、地域別、性別、年齢層別、結腸の連続性別、ストーマの有無別、回盲弁の有無別、腸の広範切除の理由別及びテデュグルチドに対する抗体の有無別に週間 PS 量の変化量及び変化率の解析を行った。全般的にみて、PS 量の減少が全部分集団を通じて認められた。テデュグルチドは患者の病因や性別、ベースラインの PS 量、腸の残存状況を問わず、SBS 治療の選択肢の 1 つとなることが示唆された。

CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験における体重のベースラインからの変化量及び変化率を 5.3.5.3 項 Adult ISE Appendix 10-1 Table 9 に示す。プラセボ対照試験として実施した両試験におけるテデュグルチド群の体重の変化量は正の値であった（体重増加）。Week 24 での体重の変化量は CL0600-020 試験のテデュグルチド 0.05 mg/kg/日群で 1.0 kg 増、CL0600-004 試験のテデュグルチド 0.05 mg/kg/日群で 1.2 kg 増に対し、CL0600-020 試験のプラセボ群では 0.6 kg 減、CL0600-004 試験のプラセボ群では 0.4 kg 増であった。

3.3.2　小児を対象とした試験における部分集団解析

TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験で部分集団解析を実施した。TED-C13-003 試験の部分集団解析は、SBS の病因、残存小腸の全長の推定値（60 cm 未満、60 cm 以上、40 cm 未満、

40 cm 以上、25 cm 未満、25 cm 以上）、ストーマの有無及び結腸の有無に基づいて実施した。TED-C14-006 試験では、年齢群別及び経口グルタミンの使用の有無別に部分集団解析を実施した。被験者数が少なかったため、これらの部分集団解析の結果の結論は得られなかった。

TED-C13-003 試験では全コホートの被験者の大多数が結腸を有しストーマを有していなかったため、結腸を有する部分集団及びストーマを有する部分集団における Week 12 の PS 量の変化量は、全体集団と同程度であった。結腸を有さない被験者が非常に少なかったため、結腸を有さないことの影響を評価することができなかった。同様に、TED-C13-003 試験では 3 つの用量コホートでストーマを有する被験者はいずれも 1 例のみで、標準治療群にはストーマを有する被験者はみられなかった。したがって、ストーマの存在によるテデュグルチドの相対的有効性に関して、これらのデータから結論を導くことは不可能である（5.3.5.2 項 TED-C13-003 CSR, Table 14.2.3.7.3 and Table 14.2.3.7.4 [subject diary data] and Table 14.2.3.8.3 and Table 14.2.3.8.4 [physician-prescribed data]）。

TED-C13-003 試験全体で、被験者の SBS の病因は、壊死性腸炎、中腸軸捻転、腹壁破裂及び「その他の」原因の間で均等に分布していた。腸管閉鎖症により腸切除に至った被験者は 3 例であった。結腸を有する部分集団及びストーマを有する部分集団と同様に、各コホートの PS 量の変化量は、全体集団と同程度であった（5.3.5.2 項 TED-C13-003 CSR, Table 14.2.3.7.1 [subject diary data] and Table 14.2.3.8.1 [physician-prescribed data]）。

残存小腸の長さに関する TED-C13-003 試験の部分集団解析では、25 cm 未満／以上、40 cm 未満／以上、及び 60 cm 未満／以上の部分集団で被験者を評価した。同試験の限られた被験者数では、残存小腸の長さとテデュグルチド投与に対する奏効の間に明らかな関係は認められなかった（5.3.5.2 項 TED-C13-003 CSR, Table 14.2.3.7.2 [subject diary data] and Table 14.2.3.8.2 [physician-prescribed data]）。

TED-C13-003 試験における部分集団別の PS カロリー量の変化量についても、医師処方データに基づき、SBS の病因、残存小腸の長さ、ストーマの有無及び結腸の有無別に TED-C13-003 試験の CSR（5.3.5.2 項 TED-C13-003 CSR Table 14.2.3.9.1, Table 14.2.3.9.2, Table 14.2.3.9.3, and Table 14.2.3.9.4）に示した。

TED-C14-006 試験では、体重で標準化した PS 量の 20%以上の減少を達成した被験者の来院ごとの数及び割合（%）の部分集団解析を、年齢群別及び経口グルタミンの使用の有無別に実施した。

年齢群別の部分集団解析において、テデュグルチド群の被験者の大多数（46/50 例、92%）は 1 歳以上 12 歳未満であった。この年齢群で、体重で標準化した PS 量の 20%以上の減少を達成した来院時ごとの数及び割合（%）は、全体集団と同程度であった（被験者日誌データ）。テデュグルチドの各群の被験者 2 例は 12 歳以上 17 歳未満であった。これらの被験者の日誌データによると、0.025 mg/kg/日群の 2 例はいずれも Week 3 までに PS 量の 20%以上の減少を達成し、0.05 mg/kg/日群の 2 例はいずれも Week 11 までに PS 量の 20%以上の減少を達成した（5.3.5.2 項 TED-C14-006 CSR, Table 14.2.2.5）。

経口グルタミンの使用の有無別の部分集団解析において、試験期間中に経腸グルタミンの投与を受けた被験者は 2 例のみであり、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日群、0.05 mg/kg/日の各群に 1

例ずつであった。これらの被験者のうち、0.025 mg/kg/日群の 1 例は Week 7 までに PS 量の 20%以上の減少を達成し、0.05 mg/kg/日群の 1 例は Week 24 までに PS 量の 20%以上の減少を達成しなかった（5.3.5.2 項 TED-C14-006 CSR, Table 14.2.2.7）。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

テデュグルチドの推奨用法・用量及び使用方法としては下記を予定している。

- テデュグルチド 0.05 mg/kg の 1 日 1 回投与
- テデュグルチドは皮下注射とし、皮下投与部位は腹部、大腿部又は上腕部とし、投与ごとに投与部位を変更する
- シングルユース製剤
- 溶解後 3 時間以内に使用する
- 中等度又は重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者では用量を 50%減量する

テデュグルチドの予定される効能効果は短腸症候群患者である。

4.1　第 2 相用量設定試験に基づく用量反応情報

ALX-0600-92001 試験は、成人 SBS 患者 17 例を対象にテデュグルチド 0.03、0.10、0.15 mg/kg を 1 日 1 回投与又は 0.05 もしくは 0.075 mg/kg を 1 日 2 回投与する用量漸増デザインを用い、吸収など腸の機能改善に対するテデュグルチドの作用を検討した 21 日間投与、非盲検、多施設共同、用量検討試験であった。結腸を有さない被験者からなる 3 群、この 3 群のうち 2 群の被験者を用いるリチャレンジ群、及び結腸の連続性があり結腸の 50%以上が残存する群、計 5 群を設定した。テデュグルチドの 3 用量とテデュグルチドの 2 つのレジメンを検討した（ALX-0600-92001 試験の概略説明については 2.7.6.11 項参照）。

- 第 1 群：0.03 mg/kg、1 日 1 回投与（3 例）
- 第 2 群：0.10 mg/kg、1 日 1 回投与（5 例）
- 第 3 群：0.15 mg/kg、1 日 1 回投与（4 例）
- 第 4 群（リチャレンジ群）：0.05 又は 0.075 mg/kg を 1 日 2 回投与（第 2 群から 3 例、第 3 群から 2 例の計 5 例）
- 第 5 群：0.10 mg/kg、1 日 1 回投与（結腸連続性群）（5 例）

Day 1、Day 21 両投与日に一定の間隔で採血を行い、C_{max}、T_{max}、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）等の標準的な PK パラメータを求めた。テデュグルチドは用量 0.03～0.15 mg/kg/日の範囲で用量比例的かつ線形的な PK プロファイルを示した。21 日間の連日投与はテデュグルチドの PK パラメータへ影響を及ぼさなかった。1 日 1 回投与時と 1 日 2 回投与時の曝露量を用量で補正して比較した結果、1 日 2 回投与時の曝露量がわずかに高かったが、被験者数が少なかったため明確な結論を下すことは困難であった。SBS の症状や SBS 患者における結腸の有無はテデュグルチドの薬物動態に影響しなかった。

テデュグルチドの薬力学的作用に関しては、ALX-0600-92001 試験での 21 日間投与により腸粘膜の構造順応（絨毛高及び陰窩深の可逆的な伸長）が生じた。テデュグルチド 0.10 及び 0.15 mg/kg/日の両用量では投与終了時に約 800～1000 mL/日という消化管水分吸収量の大幅な（最大 30%に相当する）増加も認められたが、0.03 mg/kg/日では認められなかった。0.10 mg/kg/

日群と 0.15 mg/kg/日群との間に差は認められなかったが、被験者集団の被験者数が少なかったため、明確な用量反応関係を導くことは不可能であった。

4.2　成人患者の推奨用法・用量

ALX-0600-92001 試験の投与終了時に、0.10 及び 0.15 mg/kg/日の両群で消化管水分吸収量の大幅な増加が認められたが両群間に差が認められなかったこと、また、0.03 mg/kg/日では消化管水分吸収量の増加が認められなかったことから、CL0600-004 試験では、0.10 mg/kg/日を高用量群として設定するとともに、0.10 mg/kg/日よりも低く 0.03 mg/kg/日よりも高い用量での有効性の有無を判断するため 0.05 mg/kg/日を低用量群として設定した。

CL0600-004 試験ではテデュグルチド群を 0.05 mg/kg/日群及び 0.10 mg/kg/日群の 2 用量を設けたが、0.05 mg/kg/日投与と比較して 0.10 mg/kg/日投与によりベネフィットは増大しない結果が得られた。CL0600-004 試験でテデュグルチド 0.10 mg/kg/日群とプラセボ群との間で投与に対する奏効スコア及び Week 20、24 の両時点で臨床的に意義のある奏効を示した被験者（レスポンダー）の割合を比較すると、いずれもテデュグルチド 0.10 mg/kg/日群が高いが、統計学的に有意な差は認められなかった。しかしテデュグルチド両投与群とも、Week 24 で PS 量はベースラインから約 2.5 L 減少した。探索的解析として実施したテデュグルチドの Fluid Composite Effect（テデュグルチド投与による水分吸収の正味の効果を経口水分摂取量、PS 量及び尿量の変化から求めたもの；PS 量［L/week］＋経口水分摂取量［L/week］－尿量［L/week］）の解析からは、テデュグルチド両群でプラセボ群との差は臨床上意義があり、かつ統計学的にも有意であったことが示されており、実薬（テデュグルチド 0.05 mg/kg/日又は 0.10 mg/kg/日）を投与した被験者では体内の水分量及び栄養状態が十分に保たれた状態で正味の PS 量を効果的に減少することができた。主要解析、副次的解析及び探索的解析の結果を勘案すれば、テデュグルチドの 2 用量ともに PS を必要とする SBS 患者の PS 依存度を効果的に軽減させたとする臨床的にも統計学的にも意義のある裏付けが得られた。そして、0.05 mg/kg/日群と比べて 0.10 mg/kg/日群の更なる臨床的ベネフィットは認められなかったので、CL0600-020 試験では投与用量として 0.05 mg/kg/日を選択した。CL0600-020 試験では 0.05 mg/kg/日群のレスポンダーの割合が 62.8%とプラセボ群の 30.2%に比較して統計学的に有意に高く（p=0.002）、Week 24 の 0.05 mg/kg/日群におけるベースラインからの PS 変化量は−4.4 L であった。

CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験において、PS を必要とする成人 SBS 患者にテデュグルチド 0.05 mg/kg/日を投与することにより、臨床上意義のある PS 依存度の軽減が認められた。両試験とも、Week 20、24 の両時点で臨床的に意義のある奏効を示した被験者の割合は、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群がプラセボ群に比し統計学的に有意に高かった。有効性に関する多くの副次的評価項目においても、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群とプラセボ群との間に臨床上意義があり統計学的にも有意な差が認められた。CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の結果はテデュグルチドの有効性に臨床的な裏付けを与えるとともに、用量設定試験 ALX-0600-92001 試験で得られた PD データの正しさを確認するものであった。

CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験でテデュグルチド 0.05 mg/kg/日投与の有効性を裏付けるデータが得られたことに基づき、0.05 mg/kg/日投与を推奨用量とした。

4.3　小児患者の推奨用法・用量

成人 SBS 臨床開発プログラムの薬物動態結果は小児患者へのテデュグルチド用量検討のガイダンスとなる。モデリング&シミュレーション結果より、小児患者においても成人患者と同用量を必要とし、成人用量である 0.05 mg/kg/日は小児患者にて同様の血中テデュグルチド濃度を示すのに十分であることが示唆された。

TED-C14-006 試験によると、標準治療と比較した場合、小児 SBS 被験者に対してテデュグルチドを投与した結果、PS 量、PS カロリー量、週間 PS 施行日数、及び 1 日あたりの PS 施行時間に臨床的に意義のある減少が認められた。過去数年間にわたって PS を必要としていたにもかかわらず、テデュグルチドを投与した被験者全体の 10%において 24 週間以内に経腸の自律性が獲得された。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。0.025 mg/kg/日群と 0.05 mg/kg/日群との間で有効性の差はわずかであったが、全ての有効性パラメータに関して用量 0.05 mg/kg/日の効果が一貫して優れていることが認められた。

薬物動態の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、定常状態における濃度－時間曲線下面積（AUC_{ss}）は年齢によって大きく異なり、成人から 1～2 歳の小児へと年齢が低下するとともに徐々に減少した。

CL0600-004 試験の PK/PD 解析によって AUC は反応性と相関しないことが示されており、臨床データ及び C_{max} によって本剤の用量選択を裏付けられると考えられた。

そこで、C_{max} に基づく曝露反応解析を実施し、成人及び小児の 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 50%効果濃度（EC_{50}）を約 40%上回ることが示唆された。

以上のデータを勘案し、小児 SBS 患者に対して最も望ましいベネフィット／リスクプロファイルをもたらす用量として、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日を選択した。

4.4　特別な患者集団における用量調節の根拠

中等度肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（5.3.3.3 項 CL0600-017 試験）からは、中等度肝機能障害患者ではテデュグルチドの用量調節を要するような異常な蓄積が起こ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患者への投与時は投与量を 50%に調節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。

薬物動態及び有効性に関するサブグループ解析の結果からは、性別、年齢、人種、肝機能検査値及び BMI による有効性への影響はなく、また SBS 患者への投与時、これらの特性に応じて用量を調節する必要はないといえる。ただし、中等度又は重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者への投与時は用量を調節することが推奨される。

4.5　日本人患者における推奨用量の根拠

推奨用量は主に第 3 相 CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の結果を根拠としている。両試験では SBS 患者の治療におけるテデュグルチド 0.05 mg/kg/日投与の有効性が示されるとともに、用量設定試験 ALX-0600-92001 試験で得られた PD データに基づく有効性の予測が裏付けられた。CL0600-018 試験の結果を踏まえ、腎機能障害患者では用量調節を推奨している。また、母集団薬物動態解析を根拠に、年齢や人種、性別に応じて用量を調節する必要はないと考える。テデュグルチド 0.10 mg/kg/日投与はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日投与と比較してベネフィットの増大が認められないことは CL0600-004 試験及び CL0600-005 試験で示された。

上述を踏まえ、海外で承認された全ての国でのテデュグルチド承認用量は 0.05 mg/kg/日である。

日本人患者における推奨用量については、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、本剤は臨床推奨用量付近の用量範囲（0.05～0.4 mg/kg）で薬物動態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上昇す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、CLcr、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）は吸収速度定数（Ka）、見かけ上の全身クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（Vc/F）に影響しないことが示された（2.7.2.3.2 項）。

全試験を通しての結果の比較と解析（本概要 3）に述べたように、成人 SBS 患者及び小児 SBS 患者へテデュグルチド 0.05 mg/kg/日を投与することにより、PS 依存度に臨床的に意義のある低

下がみられた。したがって、日本人 SBS 患者へのテデュグルチドの用法・用量として、0.05 mg/kg/日の皮下投与は適切と考える。

5　効果の持続、耐薬性

本項ではテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の長期投与で得られた結果を中心に述べる。

成人 SBS 患者を対象としてテデュグルチドの効果の持続性を 3 つの継続投与試験で検討した。CL0600-005 試験（本概要 2.1.1.1.2.2）は無作為化、二重盲検、非対照試験であり、プラセボ対照 CL0600-004 試験の継続投与試験として実施した。CL0600-021 試験（本概要 2.1.1.1.2.1）は非盲検試験で、CL0600-020 試験の継続投与試験として実施した。TED-C11-001 試験（本概要 2.1.1.1.2.3）においても単独で効果の持続性を検討した。TED-C11-001 試験は CL0600-021 試験で約 24 ヵ月間の投与を完了した米国施設の被験者を対象に、さらに最長 1 年間のテデュグルチド継続投与を実施した。日本人 SBS 患者における有効性の持続については、TED-C14-004 試験（本概要 2.1.1.2.2）及び現在実施中の SHP633-307 試験（本概要 2.1.1.2.3）で評価した。

小児 SBS 患者を対象としてテデュグルチドの効果の持続性を 2 つの継続投与試験で検討した。SHP633-303 試験（本概要 2.1.2.1.2.1）は TED-C13-003 試験を完了した被験者を対象とする現在実施中の継続投与試験である。SHP633-304 試験（本概要 2.1.2.1.2.2）は TED-C14-006 試験又は SHP633-301 試験を完了した被験者を対象とする現在実施中の継続投与試験である。日本人小児 SBS 患者の効果の持続性は現在実施中の SHP633-305 試験（本概要 2.1.2.2.2.1）で検討する。

5.1　成人 SBS 患者における効果の持続

5.1.1　　海外試験

CL0600-004 試験及び CL0600-005 試験で、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受け Week 24（CL0600-004 試験終了時）のデータが得られた被験者は 27 例、Week 52（CL0600-005 試験終了時）のデータが得られた被験者は 19 例であった。CL0600-020 試験及び CL0600-021 試験では、Week 24（CL0600-020 試験終了時）のデータが得られた被験者は 39 例、Week 52（CL0600-021 試験の Month 6）のデータが得られた被験者は 36 例、Month 30（CL0600-021 試験の Month 24）のデータが得られた被験者は 30 例であった。

テデュグルチド投与により臨床的に意義のある奏効（PS 量がベースラインから 20%～100%減少）を示した被験者に対する最長 24 ヵ月間の継続投与（総投与期間は最長 30 ヵ月）の結果から、テデュグルチドの効果の持続性が確認された（表 2. 7. 3 - 22 参照）。

表 2.7.3 - 22　CL0600-020/021 及び CL0600-004/005 試験：テデュグルチド 0.05 mg/kg/日投与に臨床的に意義のある奏効（PS 量がベースラインから 20%～100%減少）を示した被験者の割合（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 5.3.5.3 Adult ISE Table 28

CL0600-020 試験において、奏効を示した被験者の割合は Month 6 で 76.9%であり、総投与 12 ヵ月でさらに上昇した（CL0600-021 試験の Month 6 で 91.7%）。CL0600-004 試験での Month 6 での奏効を示した被験者の割合（59.3%）は CL0600-020 試験（76.9%）に比べて低かったが、奏効を示した被験者の割合の増加幅は継続投与 2 試験で同程度であった（CL0600-004/005 試験では総投与 13 ヵ月で 89.5%、CL0600-020/021 試験では総投与 12 ヵ月で 91.7%）。CL0600-020/021 試験における奏効を示した被験者の割合は、総投与 18 ヵ月で 30/34 例（88.2%）、総投与 24 ヵ月で 31/32 例（96.9%）、総投与 30 ヵ月で 28/30 例（93.3%）であった。

これらのデータはテデュグルチドの継続投与における効果の持続性を裏付けるものである。総投与 12 ヵ月で被験者の約 90%が臨床的に意義のある奏効を示しており、しかもこの奏効は最長投与 30 ヵ月後も維持又は増強されている。耐薬性の徴候は認められなかった。

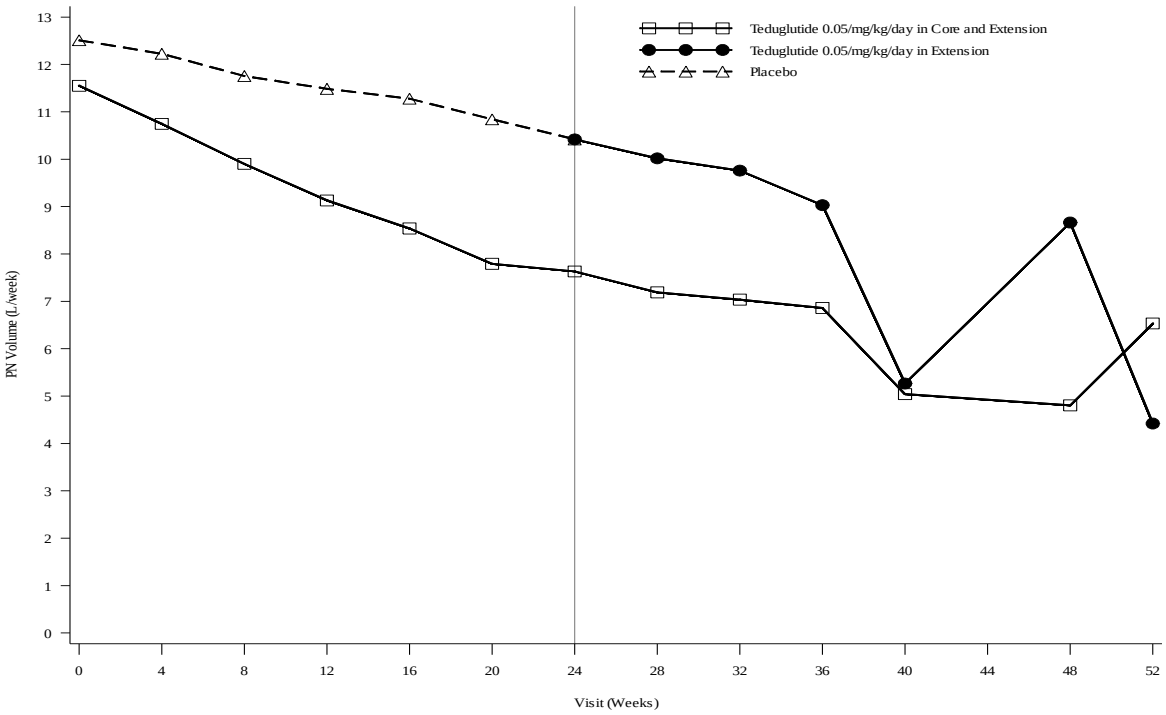
効果の持続に対する裏付けは PS 量のベースラインからの減少からも示すことができ、また、これを用いて耐薬性の徴候の有無を調べることも可能である。CL0600-020/021 試験及び CL0600-004/005 試験における PS 量のベースラインからの変化量を表 2.7.3 - 23 に示す。

CL0600-020 試験における Week 24 での PS 量のベースラインからの変化量（平均値）は−4.4 L/週であった。CL0600-021 試験に入ると総投与 7 ヵ月で更なる減少（−5.3 L/週）が認められ、同程度の減少がしばらく持続した（総投与 12 ヵ月で−5.2 L/週）後、より一層の減少がみられた（図 2.7.3 - 25 及び表 2.7.3 - 23）。CL0600-020/021 試験での PS 変化量（平均値）は総投与 18 ヵ月で−6.4 L/週、総投与 24 ヵ月で−7.0 L/週、総投与 30 ヵ月で−7.6 L/週であった。

これに対し CL0600-004 試験では、Week 24 でのベースラインからの変化量（平均値）（−2.5 L/週）は CL0600-020 試験（−4.4 L/週）と比べて小さかった。PS 量は CL0600-005 試験の終了時まで減少し続けた（総投与 12 ヵ月で−4.9 L/週）。

これらのデータから、最長 30 ヵ月間の投与期間にわたってテデュグルチドの効果が維持又は増大したことがわかる。CL0600-020/021 試験及び CL0600-004/005 試験において、総投与 12 ヵ月で PS 量は約 5 L/週減少し、CL0600-020/021 試験では総投与 30 ヵ月で PS 量は 7.6 L/週減少した。耐薬性の徴候はみられなかった。

図 2.7.3 - 25　CL0600-020、CL0600-004、CL0600-021 及び CL0600-005 試験：ベースラインから Week 52 までの各来院日における PS 量（L/週）（平均値）：テデュグルチド 0.05/0.05 実薬群及びプラセボ/0.05 実薬群



Source: Module 5.3.5.3 Adult ISE Figure 14

表 2.7.3 - 23　CL0600-020/021 及び CL0600-004/005 試験：テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群における PS 量のベースラインからの変化量（平均値）（ITT 集団）

	CL0600-020/021		CL0600-004/005	
Teduglutide Treatment Duration	**Change from Baseline L/week (mean)**	**N**	**Change from Baseline L/week (mean)**	**N**
6 Months (End of 004/020)	-4.4	39	-2.5	27
7 Months (4 weeks in 005/021)	-5.3	37	-2.6	23
8 Months (8 weeks in 005/021)	-5.6	37	-2.9	22
9 Months (12 weeks in 005/021)	-5.7	36	-3.3	21
12-13 Months (28 weeks in 005 and at Month 6 in 021)	-5.2	36	-4.9	19
18 Months (Month 12 in 021)	-6.4	33	NA	NA
24 Months (Month 18 in 021)	-7.0	32	NA	NA
30 Months (Month 24 in 021)	-7.6	30	NA	NA

L=liters; N=total number of subjects; NA=not applicable
Source: Module 5.3.5.3 Adult ISE Table 29

PS 施行日数の減少に関する評価結果も、テデュグルチドの効果の持続性を示すものであった。CL0600-004 試験の完了例 27 例中 8 例（29.6%）が Week 24 で PS 施行日数の 1 日以上減少を達成、CL0600-005 試験の完了例 20 例中 12 例（60.0%）が総投与 12 ヵ月で同じく PS 施行日数の 1 日以上減少を達成していた。CL0600-020 試験では Week 24 で 39 例中 21 例（53.8%）が PS 施行日数の 1 日以上減少を達成、CL0600-021 試験では Month 6 で 36 例中 19 例（52.8%）が同じく PS 施行日数の 1 日以上減少を達成していた。CL0600-020/021 試験において総投与 12 ヵ月で PS 施行日数が 2 日以上減少した被験者は 36 例中 14 例（38.9%）、3 日以上減少した被験者は 36 例中 8 例（22.2%）であった。CL0600-020/021 試験での総投与 30 ヵ月のテデュグルチド投与を完了した 30 例では、PS 施行日数が 1 日/週以上減少した被験者が 21 例（70.0%）、2 日/週以上減少した被験者が 18 例（60.0%）、3 日/週以上減少した被験者が 18 例（60.0%）であった。これらのデータもまた、最長 30 ヵ月間の投与におけるテデュグルチドの効果の持続を裏付けるものといえる。4 試験における週間 PS 施行日数が 1 日以上減少した被験者数、2 日以上減少した被験者数及び 3 日以上減少した被験者数を表 2.7.3 - 24 に示す。

表 2.7.3 - 24　CL0600-020/021 及び CL0600-004/005 試験：週間 PS 施行日数が 1 日以上減少した被験者数、2 日以上減少した被験者数及び 3 日以上減少した被験者数（ITT 集団）

	CL0600-020/021		CL0600-004/005	
Teduglutide Treatment Duration	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**
6 Months (End of 004 / 020)				
At Least a 1-Day reduction	21 (53.8)	39	8 (29.6)	27
At Least a 2-Day Reduction	8 (20.5)	39	5 (18.5)	27
At Least a 3-Day Reduction	4 (10.3)	39	3 (11.1)	27
12-13 Months (28 weeks in 005 / 021 and at Month 6 in 021)				
At Least a 1-Day Reduction	19 (52.8)	36	12 (60.0)	20
At Least a 2-Day Reduction	14 (38.9)	36	6 (30.0)	20
At Least a 3-Day Reduction	8 (22.2)	36	4 (20.0)	20
18 Months (Month 12 in 021)				
At Least a 1-Day Reduction	23 (67.6)	34	NA	NA
At Least a 2-Day Reduction	17 (50.0)	34	NA	NA
At Least a 3-Day Reduction	10 (29.4)	34	NA	NA
24 Months (Month 18 in 021)				
At Least a 1-Day Reduction	22 (68.8)	32	NA	NA
At Least a 2-Day Reduction	19 (59.4)	32	NA	NA
At Least a 3-Day Reduction	16 (50.0)	32	NA	NA
30 Months (Month 24 in 021)				
At Least a 1-Day Reduction	21 (70.0)	30	NA	NA
At Least a 2-Day Reduction	18 (60.0)	30	NA	NA
At Least a 3-Day Reduction	18 (60.0)	30	NA	NA

N=total number of subjects; n=number of subjects in category specified; NA=not applicable
Source: Module 5.3.5.3 Adult ISE Table 30

TED-C11-001 試験では、CL0600-020/021 試験で最長 30 ヵ月間のテデュグルチド投与を受けた米国内 5 施設の被験者 14 例を対象に最長 1 年間の継続投与を実施した。TED-C11-001 試験での投与期間は最長 51 週間であったが、延べ投与期間が 3.7 年に達した被験者も認められた。効果の経時的増大を裏付けるデータが全ての被験者で継続的に得られた。先行試験での投与期間の長短にかかわらず、PS 量が減少し、週間 PS 施行日数も減ったほか、PS からの完全離脱も達成された。解析に際しては最初の先行試験である CL0600-020 試験での投与状況（テデュグルチド 6 ヵ月間投与、プラセボ 6 ヵ月間投与、いずれも投与せず）に基づいて被験者を 3 群に分けた。これら 3 群における最終投与来院日の PS 量は 35.1%～73.3%減少した。これと相関して PS 施行日数も減少しており、1 日以上の減少を達成した被験者が 14 例中 8 例（57.1%）、3 日以上の減少を達成した被験者が 14 例中 6 例（42.9%）であった。PS 完全離脱例は 2 例あり、これに加えて、先行試験ですでに離脱を達成し、本試験でも経腸の自律性を維持した被験者が 2 例認められた。

5.1.2　国内試験

5.1.2.1　TED-C14-004 試験

TED-C14-004 試験において日本人 SBS 患者に対してテデュグルチド 0.05 mg/kg/日を最長 41 ヵ月間にわたり投与したところ、PS 量が減少した。被験者の PS 量は漸減し、最長 36 ヵ月間の長期投与期間中において PS 量がさらに減少した。被験者日誌データに基づく PS 量のベースライン（17.2±7.8 L/週）からステージ 2 終了時までの変化量は−3.70±5.1 L/週であり、変化率は−23.3±27.7%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。本試験の Week 24 におけるテデュグルチド投与による PS 量の変化量（変化率）は、非日本人を対象とした 24 週間ピボタル試験（CL0600-020 試験）での PS 量の変化量−4.37±3.8 L/週（−32.4±18.9%）と同様であり、同試験のプラセボ群（−2.29±2.74 L/週、−21.3±25.4%）よりも大きく減少した。

ステージ 3 及びステージ 4 において PS 量はさらに減少した。Month 30 において、PS 量の変化量（変化率）は−8.3±5.9 L/週（−53.5±33.9%）であった。この変化は、日本人以外を対象とした国際共同試験である CL0600-020 試験及び CL0600-021 試験で同じ期間にわたって投与した TED/TED 群でみられた変化（PS 量の変化：−7.6±4.93 L/週、−65.6±33.6%）と同程度であった。TED-C14-004 試験での Month 36 において、PS 量の変化量は−8.1±4.9 L/週であり、変化率は−53.6±32.8%であった。この PS 量の変化量は、日本人以外を対象とした CL0600-020 試験、CL0600-021 試験、及び TED-C11-001 試験で同じ期間にわたって投与した TED/TED 群でみられた PS 量の変化量（−6.68±9.3 L/週、−37.8±63.6%）よりも大きかった。

TED-C14-004 試験における奏効を示した被験者の割合（PS 量が 20%以上減少した被験者の割合）は、Month 30 で 7 例中 6 例（85.7%）、Month 36 で 7 例中 7 例（100.0%）であった。この割合は、日本人以外を対象としたピボタル試験（CL0600-021 試験）での Month 30 における割合［30 例中 28 例（93.3%）］と同様であり、日本人以外を対象とした試験（TED-C11-001 試験）での Month 36 における割合［5 例中 3 例（60.0%）］を上回った。

海外で実施された CL0600-020 試験と同様に、24 週間の投与期間中に経腸の自律性を獲得した被験者はいなかった。被験者に対してテデュグルチドを長期投与することにより、一部の被験者において経腸の自律性の獲得が可能となった。すなわち、ステージ 3 終了時までに 8 例中 2 例（25.0%）で経腸の自律性が獲得された。この点は、CL0600-021 試験終了時に TED/TED 群の被験者 37 例中 10 例（27%）が経腸の自律性を獲得したことと同程度であった。TED-C14-004 試験のステージ 4 では、7 例中 2 例（28.6%）で経腸の自律性が維持された。この所見は、日本人以外を対象とした TED-C11-001 試験で投与した TED/TED 群の被験者の結果［5 例中 1 例（20.0%）］と同程度であった。

5.1.2.2　SHP633-307 試験

SHP633-307 試験は、SHP633-306 試験を完了した又は TED-C14-004 試験の継続期間に参加した、PS を必要とする日本人 SBS 患者を対象にテデュグルチドの長期有効性を評価する実施中の試験である。

データカットオフ時のテデュグルチド曝露期間（先行試験での投与期間を含む）は、SHP633-306 試験から移行した被験者では 12.7±1.0 ヵ月、TED-C14-004 試験から移行した被験者では 54.3±1.66 ヵ月であった。

先行試験での曝露期間に関係なく、PS 量の減少、週間 PS 施行日数の減少（先行試験からの更なる減少）、PS からの完全離脱の達成という点で、テデュグルチド投与による効果の経時的増大が継続して認められた。以下に、有効性の結果を先行試験の投与期間を含む総投与期間別に述べる。

奏効は週間 PS 量がコア試験（SHP633-306 試験及び TED-C14-004 試験）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の投与終了時点で SHP633-306 試験から移行した被験者 4/4 例（100.0%）及び TED-C14-004 試験から移行した 7/7 例（100.0%）に奏効が認められた（被験者日誌データ）。

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率は、SHP633-306 試験から移行した被験者では総投与 6 ヵ月で−41.6±8.67%、総投与 12 ヵ月で−51.6±28.51%であった。同様に TED-C14-004 試験から移行した被験者では、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。

被験者日誌データに基づく PS 施行日数のベースラインからの変化量（平均値±SD、以下同様）は、SHP633-306 試験から移行した被験者では総投与 6 ヵ月で−0.8±1.50 日/週、総投与 12 ヵ月で−1.4±1.38 日/週であった。同様に TED-C14-004 試験から移行した被験者では、総投与 42 ヵ月で−2.2±3.29 日/週、総投与 48 ヵ月で−2.1±3.34 日/週及び総投与 54 ヵ月で−2.2±3.29 日/週であった。

TED-C14-004 試験で経腸の自律性を獲得した 2 例はデータカットオフ時点まで自律性を維持した。

5.2 小児 SBS 患者における効果の持続

5.2.1 海外試験

SHP633-303 試験の前向き期間及び SHP633-304 試験は、コア試験を完了した小児被験者を対象にテデュグルチドの安全性及び有効性を評価する第 3 相、非盲検、長期継続投与試験であった。被験者は、疾患の経過に応じて、複数の 28 週間のテデュグルチド投与サイクル及び／又は複数のテデュグルチド無投与期間に参加した。

各投与サイクルの Week 24 でテデュグルチド投与中断を義務付けることの目的は、テデュグルチドの長期投与が小児 SBS 被験者の腸管順応を最適化するうえで必要か否かを判定することにあった。コア試験で投与を受けた被験者については、コア試験でのテデュグルチド投与の中止後に悪化した場合、又はコア試験での投与に奏効を示していたが、その後、投与を中止するとプラトーに達した場合に限り、継続投与試験での追加的なテデュグルチド投与を可能とした。

コア試験参加に適格とされた小児被験者は、一般に腸管順応が生じる術後 1〜2 年間の後に経腸の自律性を獲得できなかった者である。これらの試験でみられた治療パターンを踏まえると、

このような小児被験者の大多数が、腸管順応を最適化するために継続的かつ長期的なテデュグルチド投与を必要とする。コア試験でテデュグルチド投与を受け、継続投与試験に組み入れた被験者 71 例のうち、60 例に対して継続投与試験において追加的なテデュグルチド投与を実施した。

コア試験でテデュグルチド投与を受けた被験者の多くは、継続投与試験への組入れ直後にテデュグルチド投与サイクルを開始した。これらの被験者では、投与サイクル間の無投与期間がごくわずかであった。データカットオフ時点で初回の 24 週間投与期間を完了していた被験者 19 例は、テデュグルチド投与中断時の栄養状態悪化を理由に 4 週間の追跡調査期間から離脱した。

SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験では、テデュグルチドの長期投与中に有効性が維持されることを裏付けるデータが得られている。テデュグルチドを投与しない場合には、腸管順応がごくわずかしか認められなかった。継続投与試験でテデュグルチド投与を受けた被験者 12 例は、過去数年間にわたって PS を必要としていたにもかかわらず、経腸の自律性を獲得又は維持可能であった。コア試験及び継続投与試験の両試験でテデュグルチド投与を受けた被験者では、PS 量、PS カロリー量、週間 PS 施行日数、及び 1 日あたりの PS 施行時間に臨床的に意義のある減少が認められた。

観察された治療パターンを踏まえると、SBS を有する小児に対しては、成人と同様に継続的かつ長期的なテデュグルチド投与をすることにより、腸管順応を最適化することが必要であると考えられる。

5.2.2　国内試験

SHP633-305 試験は、SHP633-302 試験を完了した日本人小児 SBS 患者を対象としてテデュグルチド投与の安全性及び有効性を評価する、第 3 相、非盲検、長期継続投与試験である。本試験デザインは SHP633-304 試験と同様である。

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）は 68.33±38.922 週（範囲：24.0～147.9 週）であった。本試験でテデュグルチドを投与された小児被験者全例（6 例）は本試験で 24 週間以上のテデュグルチド投与を受けた。乳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）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。

本概要 2.1.2.2 に示したとおり、テデュグルチド投与をコア試験及び継続試験の両試験で受けた被験者において臨床的に意義のある PS 量の減少が認められ、テデュグルチド長期投与中も有効性が維持されることが示された。Amendment 以降に登録された小児被験者において、SHP633-305 試験の 24 週間の投与期間中、臨床的意義のある PS 量の減少が認められた。ベースラインから Cycle 1 Week 28 までの変化率により、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も PS 量の減少がほぼ維持されていたことが示唆された。また、PS 量がベースラインから 20%以上減少した被験者では、4 週間のテデュグルチド無投与での追跡調査期間もその状態が維持された。乳児コホート（2 例）では、体重で標準化した PS 量がベースラインから 20%以上減少した被験者数は、Day 1（本試験開始時）で被験者日誌データでは 2 例

（100%）、医師処方データでは 1 例（50.0%）であり、1 例は投与終了時まで被験者日誌データ及び医師処方データともに、20%以上の減少を維持した。

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）。

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

観察された治療経過に基づくと、小児 SBS 患者では腸管順応を最適化するために、成人 SBS 患者と同様にテデュグルチドの長期的な投与が必要であると考えられた。

6　参考文献

Crenn P, Coudray–Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. Gastroenterology. 2000;119(6):1496-505. (5.4.17)

Marier J, Kassir N, Martin P, Wang Y. Population pharmacokinetic modeling of teduglutide to support dosing in pediatric patients with short bowel syndrome. Clin Pharmacol Ther. 2017;101(1):S91. (5.4.43)

Takagi Y, Okada A, Sato T, Fukushima T, Shirotani N, Osawa Y, et al. Report on the first annual survey of home parenteral nutrition in Japan. Surg Today. 1995;25(3):193-201. (5.4.69)

Ukleja A, Romano MM. Complications of parenteral nutrition. Gastroenterol Clin North Am. 2007;36(1):23-46. (5.4.72)

嵩原裕夫，在宅栄養療法の現況 小児での在宅静脈栄養．日本臨床．2001;59(5):848-51 (5.4.89)

7　付録

表 2.7.3 - 25　テデュグルチドの有効性を裏付ける SBS 患者を対象とした試験一覧

試験 ID 治験実施医療機関数 実施国・地域 試験の分類	試験の状況 試験の開始日及び終了日 無作為割付又は組入れ／計画被験者数	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	被験薬；対照 用量、経路、及びレジメン	投与群別の組入れ／完了被験者数	総投与期間	診断 選択基準	重要な有効性評価項目
短腸症候群の成人被験者を対象とした試験								
海外試験								
CL0600-020 27 施設 米国、カナダ、及び欧州 評価資料	完了 試験開始日：25 Nov 2008 試験完了日：04 Jan 2011 86[a]/ 86	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	PS を必要とする SBS 患者を対象として、テデュグルチドの有効性、安全性、及び忍容性をプラセボと比較し、評価する。	A：テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の皮下投与 B：プラセボ 治験薬は、腹部の 4 分割のうち 1 ヵ所又は大腿若しくは腕に 1 日 1 回投与した。	A：43[b]/39 B：43/39	24 週間	SBS を有し、週あたり 3 回以上の PS 施行を必要とする 18 歳以上の男女被験者	主要有効性評価項目：レスポンダー（Week 20 及び Week 24 において PS 量のベースラインからの 20%～100%減少と定義）の割合であった。 副次及びその他の有効性評価項目：ベースラインから最終投与来院までの PS 量の変化率及び変化量；奏効の持続期間；Week 20 及び Week 24 において週間 PS 量がベースラインから 20%～100%減少した又は 2 L 以上減少した被験者の割合；PS から離脱した被験者数；PS 施行日数の減少；来院別奏効；PS 量の来院別変化；並びに 24 週間の投与期間終了時における奏効の程度及び持続期間を表すグレード化又は順序付けしたカテゴリー別奏効。

表 2.7.3 - 25　テデュグルチドの有効性を裏付ける SBS 患者を対象とした試験一覧

試験 ID 治験実施医療機関数 実施国・地域 試験の分類	試験の状況 試験の開始日及び終了日 無作為割付又は組入れ／計画被験者数	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	被験薬；対照 用量、経路、及びレジメン	投与群別の組入れ／完了被験者数	総投与期間	診断 選択基準	重要な有効性評価項目
CL0600-004 32 施設 米国、カナダ、及び欧州 評価資料	完了 試験開始日： 25 May 2004 試験完了日： 06 Jul 2007 84[c]/ 80	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	PS を必要とする 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、及び薬物動態をプラセボと比較し、評価する。	A：テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の皮下投与 B：テデュグルチド 0.10 mg/kg/日の皮下投与 C：プラセボ 治験薬は、腹部の 4 分割のうち 1 ヵ所又はいずれかの大腿に 1 日 1 回投与した。	A：35/27 B：33[d]/29 C：16/15	24 週間	SBS を有し、週あたり 3 回以上の PS 施行を必要とする 18 歳以上の男女被験者	主要有効性評価項目：24 週間の投与期間終了時における奏効の程度（ベースラインからの PS 量の 20%超 100%以下の減少）及び持続期間（Week 16 及び 20 並びに Week 20 及び 24 における奏効）をグレード化した奏効スコア。 副次評価項目（レスポンダーの割合）：Week 20 及び Week 24 の両時点において奏効が認められた被験者の割合を PS 量に基づき算出。奏効は、週間 PS 量がベースラインから 20%以上減少と定義した。 その他の副次評価項目：水分及び主要栄養素の腸吸収改善の直接的な変化に基づいて算出。生活の質及び医療資源の利用も評価。

表 2.7.3 - 25　テデュグルチドの有効性を裏付ける SBS 患者を対象とした試験一覧

試験 ID 治験実施医療機関数 実施国・地域 試験の分類	試験の状況 試験の開始日及び終了日 無作為割付又は組入れ／計画被験者数	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	被験薬；対照 用量、経路、及びレジメン	投与群別の組入れ／完了被験者数	総投与期間	診断 選択基準	重要な有効性評価項目
CL0600-021 25 施設 米国、カナダ、及び欧州 評価資料	完了 試験開始日： 21 Sep 2009 試験完了日： 24 Jan 2013 88/86	第 3 相、多施設共同、非盲検、CL0600-020 試験の継続投与試験	PS を必要とする SBS 患者を対象として、テデュグルチド 1 日 1 回投与の長期的な安全性及び有効性を評価する。	テデュグルチド 0.05 mg/kg を、腹部の 4 分割のうち 1 ヵ所又は大腿若しくは腕に 1 日 1 回皮下投与した。	88/65 （0600-020 試験の TED 0.05 mg/kg/日群 37/30 及びプラセボ群又は無投与 51/35）	最長 2 年間	PS を必要とする SBS 患者で、CL0600-020 を完了した者、治験薬と関連なしとされる有害事象を理由に投与を早期中止した者、又は目標被験者数が無作為化された後で CL0600-020 試験のステージ 1 を問題なく終了した者	重要な有効性評価項目： - 週間 PS 量の来院別変化率及び変化量 - 来院別奏効を示した被験者数（ベースラインからの週間 PS 量の 20%以上減少）、並びに被験者日誌データによる、ベースラインからの 50%減少、75%減少及び 100%減少を治療への奏効とした奏効を示した被験者の割合 - 奏効持続期間 - PS から離脱した被験者及び離脱時期 - 週間 PS 施行日数の変化 - カテゴリー化した週間 PS 施行日数の変化 - 週間 PS 量（医師処方データ）に基づく来院別奏効を示した被験者数

表 2.7.3 - 25　テデュグルチドの有効性を裏付ける SBS 患者を対象とした試験一覧

試験 ID 治験実施医療機関数 実施国・地域 試験の分類	試験の状況 試験の開始日及び終了日 無作為割付又は組入れ／計画被験者数	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	被験薬；対照 用量、経路、及びレジメン	投与群別の組入れ／完了被験者数	総投与期間	診断 選択基準	重要な有効性評価項目
CL0600-005 24 施設 米国、カナダ、及び欧州 評価資料	完了 試験開始日：10 Jan 2005 試験完了日：24 Jan 2008 65 [e]	第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、CL0600-004 試験の継続投与試験	PS を必要とする SBS 患者を対象として、テデュグルチド 1 日 1 回投与の長期的な安全性及び有効性を評価する。	A：テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の皮下投与 [f] B：テデュグルチド 0.10 mg/kg/日の皮下投与 [f] C：テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の皮下投与 D：テデュグルチド 0.10 mg/kg/日の皮下投与 治験薬は、腹部の 4 分割のうち 1 ヵ所又はいずれかの大腿に 1 日 1 回投与した。	A：6/6 B：7/5 C：25/20 D：27/23	28 週間	CL0600-004 試験を完了した PS を必要とする SBS 被験者	重要な有効性評価項目：PS 量の変化
TED-C11-001 5 施設 米国 参考資料	完了 試験開始日：21 May 2012 試験完了日：23 Jul 2013 14/18	第 3 相、多施設共同、非盲検、CL0600-021 試験の継続投与試験	CL0600-021 試験で約 24 ヵ月間の投与を完了した被験者を対象として、テデュグルチドの長期的な安全性及び有効性をさらに評価する。	テデュグルチド 0.05 mg/kg を、腹部の 4 分割のうち 1 ヵ所又は大腿若しくは腕に 1 日 1 回皮下投与した。	14/13	最長 1 年間	米国の治験実施医療機関において CL0600-021 試験の 24 ヵ月間の投与を完了した、PS を必要とする SBS 被験者	有効性評価項目：試験期間中における PS 量（L/週）及びそのベースラインからの変化。 追加的な有効性評価項目：週間 PS 施行日数の 1 日以上の減少を達成した被験者の例数及び割合

表 2.7.3 - 25　テデュグルチドの有効性を裏付ける SBS 患者を対象とした試験一覧

試験 ID 治験実施医療機関数 実施国・地域 試験の分類	試験の状況 試験の開始日及び終了日 無作為割付又は組入れ／計画被験者数	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	被験薬；対照 用量、経路、及びレジメン	投与群別の組入れ／完了被験者数	総投与期間	診断 選択基準	重要な有効性評価項目
国内試験								
SHP633-306 5 施設 日本 評価資料	完了 試験開始日： 06 Jul 2018 試験完了日： 06 Aug 2019 7/5	第 3 相、多施設共同、非盲検試験	PS を必要とする日本人 SBS 患者を対象として、テデュグルチドの安全性、有効性、及び薬物動態を評価する。	テデュグルチド 0.05 mg/kg を、腹部の 4 分割のうち 1 ヵ所又は大腿若しくは腕に 1 日 1 回皮下投与した。	7/6	24 週間	SBS を有し、週あたり 3 回以上の PS 施行を必要とする 16 歳以上の男女被験者	来院別及び投与終了時における週間 PS 量のベースラインからの変化量及び変化率。 Week 20 及び 24 の両時点において週間 PS 量のベースラインからの 20%以上の減少を達成した被験者の割合。 各来院時において週間 PS 量のベースラインからの 20%以上の減少を達成した被験者の割合。 来院別の週間 PS 施行日数のベースラインからの変化。 来院別の血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化。 PS から完全に離脱した被験者数。

表 2.7.3 - 25　テデュグルチドの有効性を裏付ける SBS 患者を対象とした試験一覧

試験 ID 治験実施医療機関数 実施国・地域 試験の分類	試験の状況 試験の開始日及び終了日 無作為割付又は組入れ／計画被験者数	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	被験薬；対照 用量、経路、及びレジメン	投与群別の組入れ／完了被験者数	総投与期間	診断 選択基準	重要な有効性評価項目
SHP633-307 5 施設 日本 評価資料	実施中 試験開始日： 09 Jul 2018 中間解析データカットオフ： 04 Feb 2020 11/12	第 3 相、多施設共同、非盲検、SHP633-306 試験及び TED-C14-004 試験の継続投与試験	PS を必要とする日本人 SBS 患者を対象として、テデュグルチドの長期的な安全性及び有効性を評価する。	テデュグルチド 0.05 mg/kg を、腹部の 4 分割のうち 1 ヵ所又は大腿若しくは腕に 1 日 1 回皮下投与した。	11/実施中	本試験は、テデュグルチドの市販薬が使用できるまで、被験者が本試験への参加を中止するまで、又は本試験が中止されるまで継続する。被験者の最長参加期間は約 3 年間を想定している。	SHP633-306 試験を完了した、又は TED-C14-004 試験の継続投与期間に参加していた、PS を必要とする SBS 被験者	重要な有効性評価項目：PS 量の変化。
TED-C14-004 5 施設 日本 参考資料	完了 試験開始日： 18 Dec 2014 試験完了日： 12 Nov 2018 13[g]/5	長期継続投与を含む、第 3 相、非盲検、多施設共同、4 ステージ試験	PS を必要とする日本人 SBS 患者を対象として、テデュグルチドの有効性、安全性、及び薬物動態を評価する。	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の皮下投与 治験薬は、腹部の 4 分割のうち 1 ヵ所又は大腿若しくは腕に 1 日 1 回投与した。	13[g]/7	ステージ 2：24 週間 ステージ 3：最長 24 ヵ月間 ステージ 4：被験者が SHP633-307 長期継続投与試験に参加するまで、又は被験者が本試験参加を中止するまで	SBS を有し、週あたり 3 回以上の PS 施行を必要とする 16 歳以上の男女被験者	有効性評価項目：週間 PS 量のベースラインからの変化量及び変化率；Week 20 及び 24 において奏効を示した被験者の割合；週間 PS 施行日数の変化；並びに血漿中シトルリン濃度の変化。

表 2.7.3 - 25　テデュグルチドの有効性を裏付ける SBS 患者を対象とした試験一覧

試験 ID 治験実施医療機関数 実施国・地域 試験の分類	試験の状況 試験の開始日及び終了日 無作為割付又は組入れ／計画被験者数	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	被験薬；対照 用量、経路、及びレジメン	投与群別の組入れ／完了被験者数	総投与期間	診断 選択基準	重要な有効性評価項目
短腸症候群の小児被験者を対象とした試験								
海外試験								
TED-C13-003 17 施設 米国及び英国 評価資料	完了 試験開始日：14 Nov 2013 試験完了日：09 Jan 2015 42/24-36	第 3 相、多施設共同、非盲検試験	小児におけるテデュグルチドの薬物動態、安全性、忍容性及び薬力学的効果を標準治療と比較し、評価する。	テデュグルチド 0.0125、0.025、0.05 mg/kg/日。 標準治療群。 腹部 4 分割のうちの 1 ヵ所（胃部を除く）又は大腿又は腕のいずれかに 1 日 1 回皮下投与した。	0.0125: 8/7 0.025:14/14 0.05: 15/14 標準治療：5/5	12 週間	PS を必要とする 1～17 歳の小児 SBS 患者	重要な有効性評価項目：PS 量の変化。

表 2.7.3 - 25　テデュグルチドの有効性を裏付ける SBS 患者を対象とした試験一覧

試験 ID 治験実施医療機関数 実施国・地域 試験の分類	試験の状況 試験の開始日及び終了日 無作為割付又は組入れ／計画被験者数	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	被験薬；対照 用量、経路、及びレジメン	投与群別の組入れ／完了被験者数	総投与期間	診断 選択基準	重要な有効性評価項目
TED-C14-006 27 施設 米国、カナダ、欧州 評価資料	完了 試験開始日： 03 Jun 2016 試験完了日： 18 Aug 2017 59/26	第 3 相、多施設共同、二重盲検 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	小児におけるテデュグルチドの安全性、忍容性、薬物動態、及び有効性/PD を評価する。	テデュグルチド 0.025 及び 0.05 mg/kg/日 標準治療群 1 日 1 回、腹部、大腿部、又は上腕部に皮下投与。	0.025:24/24 0.05: 26/26 標準治療： 9/9	24 週間	PS を必要とする 17 歳までの小児 SBS 患者	主要有効性評価項目：Week 24（又は投与終了時）における PS 量のベースラインからの 20%以上の減少。 追加的な評価項目： · Week 24（又は投与終了時）における PS 量のベースラインからの 100%減少 · 各来院時における PS（量及びカロリー量）、血漿中シトルリン濃度、及び EN（量及びカロリー量）のベースラインからのそれぞれの変化（変化量及び変化率） · Week 24（又は投与終了時）から Week 28（又は試験終了時）までの PS（投与量及びカロリー量）、血漿中シトルリン濃度、及び EN（量及びカロリー量）のそれぞれの変化（変化量及び変化率） · 1 日あたりの PS 施行時間及び週間 PS 施行日数の変化 · 各来院時における PS 量の 20%以上減少

表 2.7.3 - 25　テデュグルチドの有効性を裏付ける SBS 患者を対象とした試験一覧

試験 ID 治験実施医療機関数 実施国・地域 試験の分類	試験の状況 試験の開始日及び終了日 無作為割付又は組入れ／計画被験者数	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	被験薬；対照 用量、経路、及びレジメン	投与群別の組入れ／完了被験者数	総投与期間	診断 選択基準	重要な有効性評価項目
SHP633-303 11 施設 米国及び英国 評価資料	実施中[1] 試験開始日：09 Dec 2016 データカットオフ：12 Jan 2018 後向き 29、前向き 24/40	第 3 相、後向き及び前向き、非盲検、TED-C13-003 の継続投与試験	PS を必要とする小児 SBS 患者を対象として、テデュグルチド 1 日 1 回投与の長期的な安全性及び有効性を評価する。	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日 腹部の 4 分割のうちの 1 ヵ所（ストーマを有さない被験者の場合）、又は大腿若しくは腕のいずれかに 1 日 1 回皮下投与	後向き： RETRO TED/NTT：24 RETRO TED/TED：5 前向き： TED/NTT：8 TED/TED：16	約 2.5～3 年間の後向き観察。 被験者は前向き期間に、複数の NTT 期間及び／又は 28 週間のテデュグルチド投与サイクルに参加可能。各テデュグルチド投与サイクルは、24 週間のテデュグルチド投与期間及びこれに続く 4 週間の追跡調査期間（無投与）によって構成された。	TED-C13-003 試験を完了した小児被験者	PS の変化

表 2.7.3 - 25　テデュグルチドの有効性を裏付ける SBS 患者を対象とした試験一覧

試験 ID 治験実施医療機関数 実施国・地域 試験の分類	試験の状況 試験の開始日及び終了日 無作為割付又は組入れ／計画被験者数	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	被験薬；対照 用量、経路、及びレジメン	投与群別の組入れ／完了被験者数	総投与期間	診断 選択基準	重要な有効性評価項目
SHP633-304 23 施設 米国、カナダ、欧州 評価資料	実施中 [2] 試験開始日：09 Jan 2017 データカットオフ：02 Feb 2018 55/59	第 3 相、非盲検、TED-C14-006 試験及び SHP633-301 試験の継続投与試験	PS を必要とする小児 SBS 患者を対象として、テデュグルチド 1 日 1 回投与の長期的な安全性及び有効性を評価する。	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日 1 日 1 回、腹部、大腿部、又は腕に皮下投与	TED/TED：44 TED/NTT：3 NTT/NTT：6 NTT/TED：2 （中間解析時に SHP633-301 試験からの移行例は含まれない）	被験者は、複数の NTT 期間及び／又は 28 週間のテデュグルチド投与サイクルに参加可能。各テデュグルチド投与サイクルは、24 週間のテデュグルチド投与期間及びこれに続く 4 週間の追跡調査期間（無投与）によって構成された。	TED-C14-006 試験又は SHP633-301 試験を完了した小児被験者	PS の変化
SHP633-301 9 施設 欧州 参考資料	完了 [3] 試験開始日：31 Aug 2018 中間解析データカットオフ：09 Oct 2019 6/10 試験完了日：24 Sep 2020 8/10	第 3 相、無作為化、非盲検試験	PS を必要とする乳児 SBS 患者を対象として、安全性、有効性、及び薬物動態を評価する。	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日 標準治療群 腹部 4 分割のうちの 1 ヵ所、大腿又は腕のいずれかに 1 日 1 回皮下投与	中間解析時： テデュグルチド：3 標準治療：3 最終解析時： テデュグルチド：5/4 標準治療：5/4	24 週間	PS を必要とする乳児 SBS 患者（修正月齢 4～12 ヵ月）	PS の変化

表 2.7.3 - 25　テデュグルチドの有効性を裏付ける SBS 患者を対象とした試験一覧

試験 ID 治験実施医療機関数 実施国・地域 試験の分類	試験の状況 試験の開始日及び終了日 無作為割付又は組入れ／計画被験者数	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	被験薬；対照 用量、経路、及びレジメン	投与群別の組入れ／完了被験者数	総投与期間	診断 選択基準	重要な有効性評価項目
国内試験								
SHP633-302 5 施設 日本 評価資料	完了 試験開始日： 13 Jan 2017 試験完了日： 21 Jan 2020 小児：8/5 乳児：2/2	第 3 相、多施設共同、非盲検試験	日本人小児 SBS 患者におけるテデュグルチドの安全性、有効性、及び薬物動態を評価する。	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日 腹部、大腿又は腕のいずれかに 1 日 1 回皮下投与	小児：8/8 乳児：2/2	24 週間	PS を必要とする修正月齢 4 ヵ月～15 歳の小児 SBS 患者	重要な有効性評価項目：PS 量の変化。

表 2.7.3 - 25　テデュグルチドの有効性を裏付ける SBS 患者を対象とした試験一覧

試験 ID 治験実施医療機関数 実施国・地域 試験の分類	試験の状況 試験の開始日及び終了日 無作為割付又は組入れ／計画被験者数	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	被験薬；対照 用量、経路、及びレジメン	投与群別の組入れ／完了被験者数	総投与期間	診断 選択基準	重要な有効性評価項目
SHP633-305 6 施設 日本 評価資料	実施中 試験開始日： 23 Aug 2017 中間解析データカットオフ： 15 Apr 2020（小児） 14 Jul 2020（乳児） 9/7	第 3 相、非盲検、SHP633-302 試験の継続投与試験	日本人小児 SBS 患者におけるテデュグルチドの長期的な安全性及び有効性を評価する。	テデュグルチド 0.05 mg/kg を、腹部の 4 分割のうち 1 ヵ所又は大腿若しくは腕に 1 日 1 回皮下投与した。	9/実施中	被験者は、複数の NTT 期間及び／又は 28 週間のテデュグルチド投与サイクルに参加可能。各テデュグルチド投与サイクルは、24 週間のテデュグルチド投与期間及びこれに続く 4 週間の追跡調査期間（無投与）によって構成された。 本試験は、テデュグルチドの市販薬が使用できるまで、被験者が本試験への参加を中止するまで、又は本試験が中止されるまで継続する。被験者の最長参加期間は約 3 年間を想定している。	SHP633-302 試験を完了した、PS を必要とする SBS 患者	重要な有効性評価項目：PS 量の変化。

SBS=短腸症候群、TED=テデュグルチド

2.7.3　臨床的有効性

テデュグルチド

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 無作為化され、治験薬を投与された被験者は 85 例であった。被験者 1 例は、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日に無作為割付されたが、治験薬投与を受けなかった。

b 無作為化され、治験薬を投与された被験者は 42 例であった。被験者 1 例は、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日に無作為割付されたが、治験薬投与を受けなかった。

c 無作為化され、治験薬を投与された被験者は 83 例であった。被験者 1 例は、テデュグルチド 0.10 mg/kg/日に無作為割付されたが、治験薬投与を受けなかった。

d 無作為化され、治験薬を投与された被験者は 32 例であった。被験者 1 例は、テデュグルチド 0.10 mg/kg/日に無作為割付されたが、治験薬投与を受けなかった。

e 本試験の最大被験者数は、24 週間の CL0600-004 試験で無作為割付され、これを完了した被験者数であった。CL0600-004 試験の Week 24 を完了し、同意を取得した全被験者について、本試験への組入れに適格とした。本試験には 65 例を組み入れ、全例を対象に有効性及び安全性を解析した。

f CL0600-004 試験でプラセボを投与した被験者を、CL0600-005 試験ではテデュグルチド投与に無作為割付した。

g 2 例はステージ 2 の選択／除外基準に合致せず、ステージ 2 の不適格となった。

Table 14.2.3.8
Change and Percent Change in Plasma Citrulline from Baseline by Visit
Intention-to-Treat Population

Visit	Plasma Citrulline	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/d (N=43)
BASELINE	Actual	n	43	42
		Mean (SD)	17.5 (9.01)	18.4 (9.52)
		Median	15.0	16.5
		Min, Max	4, 39	4, 48
WEEK 4	Actual	n	42	39
		Mean (SD)	16.9 (8.51)	26.8 (15.70)
		Median	16.0	23.0
		Min, Max	4, 41	5, 67
	Change	n	42	39
		Mean (SD)	-0.1 (3.41)	9.5 (9.11)
		Median	0.0	8.0
		Min, Max	-6, 8	-5, 36
	Percent Change	n	42	39
		Mean (SD)	2.31 (25.194)	50.78 (41.724)
		Median	0.00	50.00
		Min, Max	-33.3, 88.9	-18.5, 152.9

Program: /Biometrics/shp633/cl0600-020/Files/csr/prod/adhoc/t_14_02_03_08_lb_citr.sas, ADaM: CVLB, Generated on: 05APR20 02:01

Table 14.2.3.8
Change and Percent Change in Plasma Citrulline from Baseline by Visit
Intention-to-Treat Population

Visit	Plasma Citrulline	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/d (N=43)
WEEK 8	Actual	n	40	40
		Mean (SD)	16.1 (9.01)	30.5 (20.08)
		Median	14.0	27.0
		Min, Max	4, 40	5, 90
	Change	n	40	40
		Mean (SD)	-0.5 (5.29)	12.7 (13.95)
		Median	-1.0	10.5
		Min, Max	-18, 11	-4, 61
	Percent Change	n	40	40
		Mean (SD)	1.60 (30.592)	66.35 (55.028)
		Median	-3.14	54.55
		Min, Max	-72.0, 88.9	-28.6, 210.3

Program: /Biometrics/shp633/cl0600-020/Files/csr/prod/adhoc/t_14_02_03_08_lb_citr.sas, ADaM: CVLB, Generated on: 05APR20 02:01

Table 14.2.3.8
Change and Percent Change in Plasma Citrulline from Baseline by Visit
Intention-to-Treat Population

Visit	Plasma Citrulline	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/d (N=43)
WEEK 16	Actual	n	38	38
		Mean (SD)	17.4 (9.54)	34.1 (22.49)
		Median	16.0	32.0
		Min, Max	3, 40	5, 97
	Change	n	38	38
		Mean (SD)	0.2 (4.08)	17.0 (15.12)
		Median	-1.0	13.5
		Min, Max	-7, 11	-1, 57
	Percent Change	n	38	38
		Mean (SD)	4.08 (24.829)	89.39 (60.166)
		Median	-3.20	84.38
		Min, Max	-33.3, 77.8	-9.1, 196.6

Table 14.2.3.8
Change and Percent Change in Plasma Citrulline from Baseline by Visit
Intention-to-Treat Population

Visit	Plasma Citrulline	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/d (N=43)
WEEK 24/END OF STUDY	Actual	n	39	39
		Mean (SD)	17.2 (9.14)	37.9 (24.84)
		Median	15.0	34.0
		Min, Max	5, 45	7, 114
	Change	n	39	39
		Mean (SD)	0.7 (6.25)	20.6 (17.53)
		Median	0.0	18.0
		Min, Max	-15, 18	-1, 69
	Percent Change	n	39	39
		Mean (SD)	13.30 (55.802)	110.48 (66.191)
		Median	0.00	100.00
		Min, Max	-44.4, 300.0	-12.5, 250.0

Program: /Biometrics/shp633/cl0600-020/Files/csr/prod/adhoc/t_14_02_03_08_lb_citr.sas, ADaM: CVLB, Generated on: 05APR20 02:01

Table 14.2.3.8
Change and Percent Change in Plasma Citrulline from Baseline by Visit
Intention-to-Treat Population

Visit	Plasma Citrulline	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/d (N=43)
Last Dosing Visit	Actual	n	43	42
		Mean (SD)	17.9 (9.47)	37.4 (24.13)
		Median	15.0	34.0
		Min, Max	5, 45	7, 114
	Change	n	43	42
		Mean (SD)	0.4 (6.16)	19.0 (17.85)
		Median	0.0	16.0
		Min, Max	-15, 18	-3, 69
	Percent Change	n	43	42
		Mean (SD)	10.96 (53.776)	102.47 (70.507)
		Median	0.00	95.40
		Min, Max	-44.4, 300.0	-12.5, 250.0

Program: /Biometrics/shp633/cl0600-020/Files/csr/prod/adhoc/t_14_02_03_08_lb_citr.sas, ADaM: CVLB, Generated on: 05APR20 02:01

Post hoc Table 14.2.3.9
Change and Percent Change in Number of Days of PN Usage from Baseline by Visit Based on Diary Data
Intention-to-Treat Population

Visit	PN Usage (days/week)	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/d (N=43)
BASELINE	Actual	n	43	42
		Mean (SD)	6.0 (1.43)	5.6 (1.57)
		Median	7.0	6.0
		Min, Max	3, 7	3, 7
WEEK 4	Actual	n	43	40
		Mean (SD)	5.7 (1.49)	5.5 (1.61)
		Median	6.0	6.0
		Min, Max	3, 7	2, 7
	Change	n	43	40
		Mean (SD)	-0.2 (0.48)	-0.1 (0.38)
		Median	0.0	0.0
		Min, Max	-2, 1	-1, 1
	Percent Change	n	43	40
		Mean (SD)	-4.2 (8.31)	-1.3 (8.46)
		Median	0.0	0.0
		Min, Max	-25, 11	-33, 22

Post hoc Table 14.2.3.9
Change and Percent Change in Number of Days of PN Usage from Baseline by Visit Based on Diary Data
Intention-to-Treat Population

Visit	PN Usage (days/week)	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/d (N=43)
WEEK 8	Actual	n	41	40
		Mean (SD)	5.9 (1.48)	5.4 (1.70)
		Median	7.0	6.0
		Min, Max	2, 7	2, 7
	Change	n	41	40
		Mean (SD)	-0.2 (0.42)	-0.2 (0.50)
		Median	0.0	0.0
		Min, Max	-2, 1	-2, 1
	Percent Change	n	41	40
		Mean (SD)	-3.7 (9.09)	-4.8 (11.62)
		Median	0.0	0.0
		Min, Max	-43, 11	-48, 20

Post hoc Table 14.2.3.9
Change and Percent Change in Number of Days of PN Usage from Baseline by Visit Based on Diary Data
Intention-to-Treat Population

Visit	PN Usage (days/week)	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/d (N=43)
WEEK 12	Actual	n	39	38
		Mean (SD)	6.0 (1.51)	5.2 (1.67)
		Median	7.0	5.3
		Min, Max	2, 7	2, 7
	Change	n	39	38
		Mean (SD)	-0.2 (0.50)	-0.5 (0.83)
		Median	0.0	0.0
		Min, Max	-2, 1	-3, 1
	Percent Change	n	39	38
		Mean (SD)	-4.3 (11.22)	-8.3 (14.82)
		Median	0.0	0.0
		Min, Max	-57, 8	-36, 20

Post hoc Table 14.2.3.9
Change and Percent Change in Number of Days of PN Usage from Baseline by Visit Based on Diary Data
Intention-to-Treat Population

Visit	PN Usage (days/week)	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/d (N=43)
WEEK 16	Actual	n	39	38
		Mean (SD)	6.0 (1.48)	5.0 (1.85)
		Median	7.0	5.5
		Min, Max	2, 7	2, 7
	Change	n	39	38
		Mean (SD)	-0.2 (0.51)	-0.6 (0.89)
		Median	0.0	-0.5
		Min, Max	-2, 1	-3, 1
	Percent Change	n	39	38
		Mean (SD)	-4.2 (10.29)	-12.6 (16.65)
		Median	0.0	-9.8
		Min, Max	-43, 17	-50, 20

Post hoc Table 14.2.3.9
Change and Percent Change in Number of Days of PN Usage from Baseline by Visit Based on Diary Data
Intention-to-Treat Population

Visit	PN Usage (days/week)	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/d (N=43)
WEEK 20	Actual	n	40	38
		Mean (SD)	5.8 (1.52)	4.9 (1.87)
		Median	6.3	5.0
		Min, Max	2, 7	2, 7
	Change	n	40	38
		Mean (SD)	-0.3 (0.49)	-0.8 (1.10)
		Median	0.0	-0.5
		Min, Max	-2, 0	-4, 2
	Percent Change	n	40	38
		Mean (SD)	-5.1 (9.88)	-14.3 (20.05)
		Median	0.0	-12.5
		Min, Max	-43, 0	-67, 30

Post hoc Table 14.2.3.9
Change and Percent Change in Number of Days of PN Usage from Baseline by Visit Based on Diary Data
Intention-to-Treat Population

Visit	PN Usage (days/week)	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/d (N=43)
WEEK 24/END OF STUDY	Actual	n	39	39
		Mean (SD)	5.6 (1.91)	4.8 (1.85)
		Median	6.5	4.5
		Min, Max	0, 7	1, 7
	Change	n	39	39
		Mean (SD)	-0.5 (0.92)	-0.9 (1.12)
		Median	0.0	-1.0
		Min, Max	-4, 0	-4, 1
	Percent Change	n	39	39
		Mean (SD)	-10.0 (21.34)	-17.1 (20.20)
		Median	0.0	-14.3
		Min, Max	-100, 0	-71, 20

Post hoc Table 14.2.3.9
Change and Percent Change in Number of Days of PN Usage from Baseline by Visit Based on Diary Data
Intention-to-Treat Population

Visit	PN Usage (days/week)	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/d (N=43)
LAST DOSING VISIT	Actual	n	43	40
		Mean (SD)	5.5 (1.90)	4.7 (1.86)
		Median	6.0	4.3
		Min, Max	0, 7	1, 7
	Change	n	43	40
		Mean (SD)	-0.5 (0.88)	-0.9 (1.10)
		Median	0.0	-1.0
		Min, Max	-4, 0	-4, 1
	Percent Change	n	43	40
		Mean (SD)	-9.8 (20.45)	-17.1 (19.94)
		Median	0.0	-14.3
		Min, Max	-100, 0	-71, 20