12.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

試験期間中、安全性解析対象集団 83 例に死亡例は認められなかった。試験期間中に重篤な有害事象が発現した被験者は 29 例であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象が発現した被験者は 8 例であった。

表 2.7.6.12 - 17 CL0600-004 試験：重篤な有害事象の叙述

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	8[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	2005 年 1 月 04 日
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日
投与開始日	2005 年 4 月 5 日
投与終了日	2005 年 9 月 26 日
死亡日	該当せず

【叙述】

カテーテル敗血症の複数エピソードの既往歴を有する 8[redacted]歳の白人男性が、2005 年 1 月 04 日、CL0600-004 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.10 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 4 月 05 日（Study Day 92）、治験薬の投与が開始された。

同年 7 月 06 日（Study Day 184）、被験者は発熱及び悪寒を呈し、救急処置室に入院し、カテーテル関連敗血症と診断された。経口抗生物質（薬剤名及び用量不詳）が投与され、翌朝退院した。

同日の夜遅く、被験者は PS を再開した。30 分間の注入後、ほてりを伴う悪寒が発現した。また、嘔吐のエピソード 2 件と息切れも発現した。同年 7 月 08 日（Study Day 186）、被験者は体温 39.4°C を呈し再入院した。血液検査の結果は、ヘモグロビン 102 g/L、WBC 11.6 × 10^9/L、血小板数 86 × 10^9/L、BUN 12 mmol/L、クレアチニン 178 µmol/L、及び電解質正常であった。バイタルサイン、胸部 X 線、及び尿検査は正常であった。血液培養及びヒックマンカテーテル培養から *Klebsiella pneumoniae* が検出された。カテーテル敗血症に対し静注用 Ancef 及び Cipro が投与された。同年 7 月 13 日（Study Day 191）に採取した再度血液培養の結果は陰性であった。被験者に熱はなく、PS が再開された。被験者は入院期間中も治験薬の投与を継続した。同年 7 月 15 日（Study Day 193）、被験者は退院し、同日、事象は回復と判断された。1994 年から 2004 年の間に生じたカテーテル敗血症のエピソード 4 件に関わる既往歴は重要と考えられた。

因果関係：治験責任医師は敗血症と治験薬との関連はなく、PS に使用したヒックマンカテーテルが原因の可能性が高いと判断した。

関連のある既往歴：胸やけ、心房細動、高血圧、カテーテル敗血症、ヒックマンカテーテルの交換、ヒックマンカテーテルの修復。

関連のある併用薬：Pantoloc（2003 年 10 月～投与継続中）、Coumadin（1994 年 9 月～2005 年 9 月）、Lanoxin、Plendil（1999 年 9 月～投与継続中）、ビタミン／ミネラルサプリメント、Tylenol とコデインの配合剤（2003 年～投与継続中）

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	2005 年 11 月 15 日
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2006 年 2 月 28 日
投与終了日	2006 年 8 月 15 日
死亡日	該当せず

【叙述】

カテーテル敗血症と UTI（2006 年 3 月）の既往歴を有する 4[redacted]歳の白人女性が、2005 年 11 月 15 日、CL0600-004 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、翌年 2 月 28 日（Study Day 106）、治験薬の投与が開始された。

被験者に尿路感染（UTI）が発現し、2006 年 3 月 23 日から同年 3 月 30 日（Study Day 129～136）まで Sulfatrim が投与された。同年 4 月 11 日（Study Day 148）、被験者は体温 38.1°C を呈し同年 4 月 11 日（Study Day 148）の夕方、救急処置室を受診した。尿培養から混合増殖が検出され、検体のコンタミネーションが示唆された。同年 4 月 12 日（Study Day 149）、カテーテル敗血症治療のため被験者は入院した。入院時に実施した血液培養の結果は陰性であった。セフトリアキソンによる抗生物質静注療法が開始され、同日、発熱は回復した。同年 4 月 13 日（Study Day 150）には更なる回復がみられた。PS は当初保留されたが、同年 4 月 14 日に再開された。入院中、被験者は片頭痛も訴え、スマトリプタンが投与された。同年 4 月 18 日（Study Day 155）、事象は回復し、被験者は退院した。血液培養及び尿培養の結果は陰性であったが、被験者は同年 3 月末に UTI に罹患しており、有益と感じられたため、退院後も抗生物質静注療法が 2 週間継続された。

入院期間を通じ、治験薬の投与は継続された。

因果関係：治験責任医師は一過性の発熱と治験薬との間に関連性はないと判断した。

関連のある既往歴：短腸症候群（2003 年～進行中）；カテーテル敗血症に伴う発熱、悪寒（2003 年、2005 年）、虚血性骨壊死、UTI（2005 年 3 月 23 日～同年 3 月 30 日）、悪心（2006 年 3 月 24 日～進行中）、クローン病（1988 年～進行中）。

関連のある併用薬：Gravol（2006 年 3 月 22 日～投与継続中）；フェンタニルパッチ（2006 年 3 月 22 日～投与継続中）、Sulfatrim（2005 年 3 月 23 日～同年 3 月 30 日）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	急性胆嚢炎、小腸閉塞、胆嚢穿孔
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	2006 年 9 月 18 日
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2006 年 12 月 18 日
投与終了日	2007 年 6 月 05 日
死亡日	該当せず

【叙述】

クローン病、腸閉塞、回腸人工肛門、小腸切除、空腸瘻造設、癒着、腹腔内出血、胆汁うっ滞、胆石、及び再発性腹腔内膿瘍の既往歴を有する 3[redacted]歳の白人男性が、2006 年 9 月 18 日、CL0600-004 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 12 月 18 日（Study Day 92）に治験薬の投与が開始された。

翌年 3 月 30 日（Study Day 194）、患者に腹痛が発現し、地域の救急処置室を受診し、自宅に帰された。同年 4 月 01 日（Study Day 196）、重度の腹痛が発現し、患者は病院を再訪した。同日に行った腹部 CT 検査により、著しい胆嚢壁肥厚を伴う顕著な胆嚢拡張及び回腸人工肛門部周囲の体液、胆石及び胆嚢頸部内の結石（2 cm）が検出された。抗生物質の投与が開始され、緊急胆嚢摘出と膿瘍ドレナージの準備が行われた。同年 4 月 02 日（Study Day 197）、右上腹部象限の腹膜灌流を伴う開腹胆嚢摘出術が施行された。術後も抗生物質の静注が継続された。同年 4 月 10 日（Study Day 205）、患者は退院・帰宅し、同日、事象は回復と判断された。

因果関係：治験責任医師の意見によると、事象「胆嚢炎」と治験薬（テデュグルチド）との間に関連はなく、基礎疾患の胆石症とは関連があると考えられた。

同年 5 月 22 日（Study Day 247）、過去 3 日間にわたり腹痛の悪化がみられ、患者は救急処置室に連れてこられた。腹部 CT 検査により、十二指腸の肥大が検出されたが、造影剤は短腸を通過し回腸人工肛門バッグに排出された。部分的小腸閉塞と診断された。経鼻胃管が留置され、

絶食下に置かれ、鎮痛薬が投与された。その週末にかけて、部分閉塞は回復し、疼痛コントロールも改善した。同年 5 月 29 日（Study Day 254）、被験者は、ヒドロモルホン、ウルソジオール、及び Percocet の投与下で退院・帰宅した。同日、事象は回復と判断された。

因果関係：治験責任医師の意見では、事象「部分的小腸閉塞」の原因は不明であるが、治験薬（テデュグルチド）との関連の可能性があった。

関連のある既往歴：クローン病（1983 年）、腸閉塞（2002 年）、回腸人工肛門（1992 年）、小腸切除、空腸瘻造設、癒着及び腹腔内出血（いずれも 2002 年）、胆汁うっ滞（2003 年）、胆石、及び再発性腹腔内膿瘍（2005 年）。

関連のある併用薬：Codeine（2004 年 1 月 20 日～投与継続中）、Urso（2003 年 8 月 26 日～投与継続中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症、敗血症性ショック、中心静脈カテーテル感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	2[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	2006 年 5 月 23 日
治験薬	プラセボ
投与開始日	2006 年 8 月 10 日
投与終了日	2007 年 1 月 04 日
死亡日	該当せず

【叙述】

腹壁破裂に起因する切除に伴う短腸症候群及び多数の中心静脈カテーテル感染の既往歴を有する 2[redacted]歳の白人女性が、2006 年 5 月 23 日、CL0600-004 に組み入れられた。被験者はプラセボ投与に無作為化され、同年 8 月 10 日（Study Day 77）、治験薬の投与が開始された。

被験者に発熱が発現し、抗生物質の投与が開始された。血液培養の結果、グラム陰性の Pseudomonas が検出され、カテーテル関連敗血症と診断された。同年 9 月 23 日（Study Day 121）、患者は集中治療室に入院し、人工呼吸器が装着された。同日、治験薬の投与が一時的に中止された。同年 9 月 24 日、2 回目の重篤な有害事象として敗血症性ショックと診断された。同年 9 月 25 日（Study Day 123）及び同年 9 月 29 日（Study Day 127）に行った連続 2 回の心エコーによると、駆出率はそれぞれ 20%未満及び 45～50%であった。また、その他にも心臓の異常や肺動脈圧の軽度上昇がみられた。混合性の気管支洗浄液の細胞診から、反応性の呼吸器表層細胞、反応性の肺マクロファージ、及び混合性の炎症性浸潤が検出された。末梢血を用いた血液学的

検査の結果は、WBC 2.04 thou/mm^3、桿状 15%、PMN 好中球 50%、リンパ球 18%、単球 17%、ヘモグロビン 7.6 gm/dL、ヘマトクリット 22.5%、MCV 86.5 microns^3、MCH 29.2 uugms、MCHC 33.8%、血小板数 37,000/mm^3、RDW 15.3%であった。血液学的検査報告書の最終診断は、正色素性正球性貧血、顕著な血小板減少症、軽度左方移動を伴う中等度白血球減少症、及び細胞質の反応性変化であった。同年 10 月 03 日（Study Day 131）、患者は ICU から内科病棟に移された。

治験責任医師によると、身体所見及び臨床検査値異常は、カテーテル敗血症及びそれに続発した敗血症性ショックに伴うものであった。被験者の肝硬変は、敗血症のため非代償性となり、肝酵素増加及び凝固障害に至った。カテーテル感染が肺にうつった結果、肺水腫が生じ、心臓にも障害が生じた。治験責任医師は、いずれも最初のカテーテル感染が原因で、別々の有害事象とは考えなかった。挿管及び機械的換気が必要となった。同年 10 月 07 日（Study Day 144）、事象は回復し、同年 10 月 17 日（Study Day 145）、抗生物質の静注が中止された。入院期間中、24 日間の一時的中断の後、同年 10 月 23 日（Study Day 150）、治験薬の投与が再開された。

因果関係：治験責任医師は、事象と治験薬との間に関連はなく、基礎疾患のカテーテル感染が原因と判断した。

同年 11 月 07 日（Study Day 166）、被験者は、悪寒、発熱、頭痛、及び関節痛に気付いた。被験者は救急処置室に搬送され、中心静脈カテーテル敗血症と診断されて入院した。血液培養から、グラム陽性球菌（コアグラーゼ陰性及びコアグラーゼ陽性のブドウ球菌及びメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*）が検出された。Cubicin、Zosyn、Flagyl 及びシプロフロキサシンの投与が開始された。培養結果がメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* 陽性と判明する前にバンコマイシンが 1 日投与された。汎血球減少状態に至り、WBC 0.8、ヘモグロビン 8.4、及び血小板数 11,000 であった。Neupogen の投与が開始され、血小板 4 単位が輸血された。抗生物質に対する反応はポジティブで、同年 11 月 10 日（Study Day 169）、中心静脈カテーテルが抜去され、PICC カテーテルが挿入された。血圧は安定し、平熱に回復した。同年 11 月 11 日（Study Day 170）に採血した血液培養は陰性であり、同日、被験者は退院した。最終診断は、中心静脈カテーテル感染に続発したメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* 菌血症であった。退院時の要約には、被験者の慢性汎血球減少症は脾腫及び肝硬変の二次性と考えられると記載された。被験者は肝移植の待機リストに入った。退院時の投与薬は、Neupogen、Lactinex、メトロニダゾール、Tylenol、グルコン酸カルシウム、Cubicin、及び Cipro であった。同年 11 月 11 日、事象は回復した。

因果関係：治験責任医師は、カテーテル敗血症と治験薬投与との間に関連はなく、基礎疾患の SBS／中心静脈カテーテル感染が原因と判断した。

被験者は、肝臓、膵臓、及び小腸の同時移植の候補者であり、移植は、2007 年 1 月 05 日（Study Day 225）に実施された。被験者には、腹壁破裂に続発した SBS の既往歴があり、PS 関連の胆

汁うっ滞のため末期肝疾患が発現した。同年 1 月 04 日（Study Day 224）、治験薬が恒久的に中止された。同年 1 月 05 日、重篤な有害事象「再発中心静脈カテーテル敗血症」も発現した。術後の回復は順調で、通常食にまで改善し、同年 1 月 22 日（Study Day 242）、最終的に PS が中止された。退院時の診断検査結果は、ごく普通であり、小腸移植の急性拒絶反応はみられなかった。同年 1 月 24 日（Study Day 244）、発熱はみられず、悪心や嘔吐を伴うことなく通常食が摂取できる状態で被験者は退院した。同日、事象は回復と判断された。

関連のある既往歴：Bowel Tapering（1986 年）、回腸人工肛門（1984 年）、細菌過剰繁殖（2003 年）、瘻修復（2002 年）、脾機能亢進、膵炎（1995 年）、胆嚢摘出（1992 年）、中心静脈栄養関連の肝硬変、門脈圧亢進症、胃腸出血、血小板減少症（1993 年）、鉄欠乏性貧血（1994 年）、白血球減少症、収縮期性心雑音。

関連のある併用薬：Lactobacillus GG Cullturelle（2001 年 3 月～投与継続中）；Prilosec（2002 年 3 月 05 日～投与継続中）；シプロフロキサシン（2002 年 5 月 29 日～投与継続中）；Flagyl（2002 年 5 月 29 日～投与継続中；グルコン酸カルシウム（不明～投与継続中）；Palmidronate（2006 年 12 月 26 日～投与継続中）；硫酸第一鉄（2002 年 5 月 29 日～投与継続中）；Tylenol（不明～投与継続中）；ヘパリン（1984 年～投与継続中）

因果関係：治験責任医師は、再発カテーテル敗血症（肝小腸移植）と治験薬使用との間に関連性はないと判断した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	単核症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	2[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	2005 年 1 月 05 日
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2005 年 2 月 03 日
投与終了日	2005 年 5 月 13 日
死亡日	該当せず

【叙述】
2[redacted]歳の白人男性患者に 2005 年 4 月（日にちは不明）、単核症が発現した。被験者のエプスタイン・バーウイルス（EBV）の力価から、回復期の単核症であることが示唆された。同年 5 月 13 日、治験薬が一時的に中止された。同年 5 月 26 日、事象は回復と判断された。

因果関係：治験責任医師の意見によると、事象「回復期の単核症」と治験薬との間には関連がなかった。

関連のある既往歴：胆石（1989 年）、中心静脈栄養に続発した胆汁うっ滞（2001 年）、胆嚢摘出（1989 年）、空腸、回腸、及び右結腸の 95%切除を伴う中腸捻転（1988 年）、肝脾腫（2001 年）、中心静脈栄養に続発した骨粗鬆症（1988 年）、貧血（1988 年）、血小板減少症（1988 年）、敗血症性ショック（1996 年）、カテーテル交換（1988、2001 年）、ポート留置（1994 年）。

関連のある併用薬：併用薬に含まれたのは、Actigall（2001 年 8 月～投与継続中）、L-グルタミン（2001 年 8 月～投与継続中）、コリン（2001 年 8 月～投与継続中）、L-カルニチン（2001 年 8 月～投与継続中）、コデイン（1998 年～投与継続中）、及び Zantac（1988 年～投与継続中）などであった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療用具故障
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	2006 年 9 月 29 日
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日
投与開始日	2006 年 12 月 28 日
投与終了日	2007 年 6 月 18 日
死亡日	該当せず

【叙述】
潰瘍性大腸炎、結腸切除、腹部膿瘍、残存直腸の結腸癌、胆嚢摘出術、放射線腸炎による腸閉塞、及び腸切除を伴う腸嚢胞瘻孔の既往歴を有する 6[redacted]歳の白人女性が、2006 年 9 月 29 日、CL0600-004 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.10 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 12 月 28 日、治験薬の投与が開始された。翌年 2 月 01 日（Study Day 129）、中心静脈カテーテルの破断により患者は入院した。感染を示すエビデンスはなく、中心静脈カテーテルは合併症をみることなく交換された。同年 2 月 02 日（Study Day 130）、事象は回復と判断され、患者は退院した。

因果関係：治験責任医師の意見によると、事象「中心静脈カテーテル破断」と治験薬との間に関連はなく、因果関係は不明と判断された。

関連のある既往歴：潰瘍性大腸炎（1960 年）、結腸切除（1965 年）、腹部膿瘍（1983 年）、残存直腸の結腸癌（1983 年）、胆嚢摘出（1995 年）、放射線腸炎による閉塞（1999 年）、及び腸切除を伴う腸嚢胞瘻孔（2007 年）。

関連のある併用薬：ロペラミド（1999 年～投与継続中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	小腸閉塞
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	2006 年 8 月 29 日
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日
投与開始日	2006 年 12 月 11 日
投与終了日	2006 年 12 月 16 日
死亡日	該当せず

【叙述】

クローン病、回腸末端人工肛門を伴う結腸亜全摘術、狭窄形成、及び多数の瘻孔の既往歴を有する 6[redacted]歳の白人女性患者が、2006 年 8 月 29 日、CL0600-004 に組み入れられた。被験者は無作為化され、同年 12 月 11 日（Study Day 105）から同年 12 月 16 日（Study Day 110）までテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の皮下投与を受けた。

同年 12 月 12 日（Study Day 106）、患者に腹部膨満感が発現し、その週いっぱい持続した。臨床検査の結果は、アミラーゼ 90 U/L、リパーゼ 69 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）58 U/L、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）78 U/L であった。同年 12 月 16 日（Study Day 110）、重度の腹痛が発現し、便通がなくなった。被験者は救急処置室を受診した。コンピュータ断層撮影（CT）を行った結果、小腸の一部に拡張が検出された。同年 12 月 18 日（Study Day 112）、腸閉塞の可能性があるため被験者は入院し、治験薬の投与は中止された。患者から試験中止の要請があり、早期中止来院が行われた。臨床検査の結果は、リパーゼ 588 U/L、アミラーゼ 600 U/L（いずれも無症候性膵炎によるもので、治験薬と関連の可能性あり）、アルカリホスファターゼ 119 U/L、総ビリルビン 0.9 mg/dL、AST 66 U/L、及び ALT 54 U/L であった。白血球、血小板数、ヘモグロビン、及びヘマトクリットの各結果については定性的に正常範囲内と報告された。同年 12 月 19 日（Study Day 113）、ストーマバッグの密封性が破れるところまでストーマのサイズが膨張した。硬い便が排泄され、その後はストーマ経由で軟便が排泄された。腎臓、尿管、及び膀胱（KUB）の X 線検査を行った結果、小腸閉塞と判明した。末梢血管に挿入した中心静脈カテーテル（PICC）が上大静脈から腕頭静脈にずれていることが判明した。そのため PICC カテーテルの位置が修正された（データは受領していない）。患者は清澄な液体の飲用を開始し、腹痛は回復した。同年 12 月 20 日（Study Day 114）、ストーマのサイズが 30%縮小し、患者は退院した。同日、有害事象「小腸閉塞」は回復と判断された。患者は試験の中止を要請し、早期中止来院が行われた。翌年 2 月 24 日（Study Day 180）、臨床検査の結果は、アミラーゼ 93 U/L、リパーゼ 82 U/L、アルカリホスファターゼ 128 U/L、ALT 73 U/L、AST 96 U/L、及び総ビリルビン 0.6 mg/dL であった。

因果関係：治験責任医師の意見では、重篤な有害事象「小腸閉塞」及び非重篤事象「膵炎」と治験薬との間に関連があった。

関連のある既往歴：貧血（1988 年）、中心静脈カテーテル感染（1995 年）、狭窄切除（1988 年）、カテーテル敗血症、敗血症性ショック（1996 年）、血小板減少症（1988 年）、胆嚢摘出（1989 年）、ジルベール症候群（1982 年）、切除を伴う中腸捻転（1988 年）、胆汁うっ滞（2001 年）

関連のある併用薬：Actigall（2001 年 8 月～投与継続中）、L グルタミン（2001 年 8 月～投与継続中）、コリン（2001 年 8 月～投与継続中）、コデイン（1998 年から必要に応じ使用）、Zantac（1998 年～投与継続中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	痔出血、短小腸症候群
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	2005 年 11 月 14 日
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2005 年 12 月 21 日
投与終了日	2006 年 5 月 28 日
死亡日	該当せず

【叙述】

回転異常腸、多数の腸閉塞、及び腸切除術の既往歴を有する 5[redacted]歳の白人女性患者が、2005 年 11 月 14 日（Study Day 1）、CL0600-004 に組み入れられた。患者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 12 月 21 日（Study Day 38）、治験薬の投与が開始された。

翌年 5 月 26 日（Study Day 194）、被験者に短腸症候群増悪が発現した。患者の報告によると、右下象限の腹痛の悪化であった。腹部 X 線検査の結果は、以前の検査結果と変わらなかった。治験薬の投与が中断された。

同年 5 月 28 日（Study Day 196）、明赤色の血性下痢が発現した。患者は救急処置室で診察を受け、入院した。患者は、上腹部象限左右の腹痛について 10/10 と評価した。この腹痛は慢性腹痛とは異なった。治験薬の投与は中止された。幽門洞の生検を伴った内視鏡検査と大腸内視鏡検査の結果から、小腸の局所外傷及びルー・Y 吻合術によるマロリー・ワイス食道びらん（非重篤と判断された）と判明した。直腸出血の原因は、痔核の二次性と推定された。臨床検査の結果は、白血球（WBC）数 11.2 K/μL（好中球 75.2［単位は未入手］）、一連の肝炎は陰性であり、また、HGB 及び HCT の結果については定性的に正常と報告された。

同年 5 月 30 日（Study Day 198）、腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影（CT、造影剤あり及びなし）検査の結果、炎症過程を示すエビデンスはみられず、イレウスに一致する、拡張し水分で満たされた大腸ループが検出され、これについて治験責任医師は、非重篤で、試験対象疾患に起因し、治験薬と関連の可能性ありと判断した。臨床検査の結果は、WBC 数 6.9、HGB 12.9（いずれの単位も未入手）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）68 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）37 U/L、アルカリホスファターゼ 195 U/L、及びビリルビン 0.6（単位は未入手）であった。投与された薬剤は、プロトンポンプ阻害薬（他に分類されない）、ファモチジン、rifaximin、temazepam、meperidine hydrochloride、及びプロメタジン塩酸塩などであった。直腸出血は回復、下痢は持続（血液なし）、及び腹痛は改善した。同年 6 月 2 日（Study Day 201）、患者は、自分の腹痛について 5/10 と評価した。同年 6 月 4 日（Study Day 203）、腹痛は回復した。
同年 6 月 05 日（Study Day 204）、プロトロンビン（PT）及び国際標準化比（INR）はそれぞれ、12.0（単位は未入手）及び 1.04 であった。同年 6 月 6 日（Study Day 205）、臨床検査の結果は、HGB 10.9 g/dL、HCT 30.4%、WBC 数 9.4、AST 53、ALT 74、及びアルカリホスファターゼ 183（単位は未入手）であった。短腸症候群増悪及びイレウスは回復した。同年 6 月 7 日（Study Day 206）、モルヒネ、ファモチジン、リネゾリド、パロキセチン塩酸塩、メトクロプラミド塩酸塩、及びプロメタジン塩酸塩の投与下で患者は退院した。患者は、苦痛が軽減した状態で歩行していた。1～2 週間以内に消化器専門医のフォローアップを受ける予定であった。痔核に続発した直腸出血は 2006 年 5 月 30 日に改善した。短腸症候群増悪は同年 6 月 06 日に回復した。

治験薬の投与は、腹痛及び痔核に続発した直腸出血のため中断され、短腸症候群増悪のため恒久的に中止された。

因果関係：治験責任医師の意見により、事象と治験薬との間に関連の可能性ありと判断された。

関連のある既往歴：短腸症候群、腸軸捻転、小腸閉塞、及び 70%の切除（2002 年）、30%の大腸切除（2002 年）、癒着溶解（1993 年、1996 年、1998 年）、腹痛、嘔吐、下痢、胆嚢摘出を伴う胆嚢炎（2002 年）、回転異常腸（1989 年）、肝機能検査値上昇、及びうつ病（2003 年）。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
アセトアミノフェン及びコデインリン酸塩	2005 年 5 月	翌年 3 月 15 日
diphenoxylate hydrochloride 及びアトロピン硫酸塩	2004 年 10 月	投与継続中
パロキセチン塩酸塩	2004 年	投与継続中
ゾルピデム酒石酸塩	2004 年	投与継続中
ファモチジン	2003 年	投与継続中
ワルファリンナトリウム	2005 年 11 月 01 日	翌年 3 月 15 日
パントプラゾールナトリウム	2006 年 1 月 07 日	投与継続中

ロペラミド	2006 年 1 月 23 日	投与継続中
リドカイン	2006 年 2 月 27 日	同年 2 月 27 日
KCL	2006 年 3 月 17 日	同年 3 月 17 日
マグネシウム	2006 年 3 月 20 日	同年 3 月 20 日

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	眼外傷、背部痛、椎間板炎、カテーテル菌血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	7[redacted] 歳、女性、白人
試験開始日	2006 年 5 月 11 日
治験薬	プラセボ
投与開始日	2006 年 8 月 23 日
投与終了日	2007 年 2 月 7 日
死亡日	該当せず

【叙述】

憩室破裂、これに続く S 字結腸切除術、その結果として生じた短腸症候群の既往歴を有する 7[redacted] 歳の白人女性患者が、2006 年 5 月 11 日（Study Day 1）、CL0600-004 に組み入れられた。患者はプラセボ投与に無作為化され、治験薬の投与は、2006 年 8 月 23 日（Study Day 105）に開始され、同年 11 月 22 日（Study Day 196）に一時中断され、同年 11 月 23 日（Study Day 197）に再開され、翌年 2 月 7 日（Study Day 273）に終了した。事象の結果として治験薬に対し特に措置は講じられなかった。

2006 年 8 月 25 日（Study Day 110）、誤って患者自身が自分の右眼を突いてしまい、虹彩の損傷と激しい疼痛が生じた。虹彩の損傷は上部角膜の創傷からきたもので、前房に中等度の炎症が認められた。患者は入院し、モルヒネ塩酸塩、及びアセトアミノフェンとオキシコドン塩酸塩（配合剤）が投与された。臨床検査の結果は、ブドウ糖 117 mg/dL、アルカリホスファターゼ 378 U/L、及びヘモグロビン 10.4 g/dL であった。同年 8 月 29 日（Study Day 111）、直視下で右光彩の眼球修復術が施行され、ガチフロキサシン点眼液及びプレドニゾロン酢酸エステルが投与され、眼球保護帯が装着された。同年 8 月 29 日、事象は回復し、患者は退院した。

同年 10 月 27 日（Study Day 170）、右足に疼痛が発現し、痛みは右臀部及び腰背部まで拡大した。投与された薬剤は hydrocodone bitartrate／アセトアミノフェンなどであった。

患者はベッドで過ごし、自分の疼痛について 1～10 のスケールで 10 と評価した。同年 10 月 31 日（Study Day 174）、患者は、歩行時に右足に疼痛を感じ、この痛みが右脚まで拡大し、救急処置室を受診した。患者の報告によると、以前に損傷が生じたことはなかった。下肢に感覚障害や運動障害は認められなかった。患者は、右腰領域及び仙腸関節に中等度の圧痛を感じた。Hydromorphone hydrochloride が投与されたが、疼痛は持続した。右側腰痛のため患者は入院し

た。歩行時の顕著な疼痛によりフォーリーカテーテルが挿入された。同年 11 月 1 日（Study Day 175）、臨床検査の結果は、ヘモグロビン 12.5 g/dL、白血球（WBC）数 9,700/μL、血中尿素窒素（BUN）14.8 mg/dL、クレアチニン 1.01 mg/dL、カリウム 4.2 mmol/L、及び血糖 117 mg/dL であった。尿検査により、微量のタンパク質及び顆粒円柱が検出された。入院期間中（同年 11 月）、室内気での酸素飽和度は 84%であった。鼻カニューレを介して 1 L の酸素吸入が 1 日実施され、酸素飽和度は 93%に上昇した。同年 11 月 2 日（Study Day 176）、理学療法により体力が回復し、フォーリーカテーテルが抜去された。同年 11 月 3 日（Study Day 177）、「Skelaxin」、オキシコドン塩酸塩／アセトアミノフェン、及びイブプロフェンの投与下で被験者は退院した。同年 11 月 3 日、事象は回復と判断された。患者は、理学療法士からの指示に沿って歩行と運動を行うよう勧められた。患者に対し、持続している抑うつ気分についてプライマリーケア医の診察を受けるよう助言が与えられた。

同年 11 月 16 日（Study Day 190）、患者は救急処置室を受診し、低グレードの発熱と発現中の背部痛により入院した。体温は 98.8°F、WBC 数は 9,000/μL、赤血球沈降速度（ESR）は 85 mm/h であった。肝機能検査については正常と定性的に報告された。腰椎の磁気共鳴画像（MRI）検査から、慢性の腰部退行変化、及び膿瘍を伴わない低グレードの急性腰椎間板炎（L-3～L-4）と判明した。腰部椎間腔の吸引と培養が行われ、血液培養とポート A カテーテル培養に加えてこの培養からも *Staphylococcus epidermidis*（*S. epidermidis*）が検出された。尿培養からは *Escherichia coli*（*E. coli*）（> 100,000/mL）が検出された。ブドウ球菌感染に対し nafcillin sodium が投与された。ポート A カテーテルが抜去され、中心静脈カテーテル（PICC）が末梢血管から挿入され、留置された。基礎疾患の中心静脈カテーテル感染により椎間板炎が生じた結果、背部及び脚部に疼痛が発現し、hydromorphone hydrochloride 及びオキシコドン塩酸塩／アセトアミノフェンが投与された。同年 11 月 22 日（Study Day 195）、胸部 X 線検査の結果は、bilateral small infusions 及び軽度の間質浮腫であった。同年 11 月 22 日（Study Day 196）、治験薬の投与が一時的に中止され、事象は回復し、被験者は退院してリハビリテーションセンターに移された。同年 11 月 23 日（Study Day 197）、用量変更せずに治験薬の投与が再開された。

因果関係：治験責任医師の意見では、事象と治験薬との間に関連はなかった。

関連のある既往歴（診断年、入手している場合）：両側白内障（2006 年）及び白内障手術、甲状腺機能低下症（2004 年）、2 型糖尿病（2004 年）、胃食道逆流性疾患（2000 年）、憩室破裂とそれに続く S 字結腸切除（その結果、短腸症候群に至った）（2004 年）、胆嚢摘出（2005 年）、冠動脈疾患（1995 年）、下壁心筋梗塞、心臓バイパス手術（1995 年）、心房細動（2005 年）、心カテーテル検査後の塞栓症誘発性虚血に続発した右第二趾遠位切断術、高血圧（1995 年）、コレステロール増加（1995 年）、慢性閉塞性肺疾患（1995 年）、急性腎不全（2005 年）、脱水（2005 年）、左肩痛、及びうつ病（2006 年）。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
アトルバスタチンカルシウム	2001 年	投与継続中
アセトアミノフェン	投与せず	投与せず
カルシウム	2005 年 6 月	投与継続中
diphenoxylate hydrochloride 及びアトロピン硫酸塩	2005 年 6 月	投与継続中
ビタミン D	2005 年 6 月	投与継続中
ベラパミル塩酸塩徐放製剤（ER）	2005 年 6 月	投与継続中
レボチロキシンナトリウム	2005 年 6 月	投与継続中
ランソプラゾール	2005 年 6 月	投与継続中
シアノコバラミン	2005 年 6 月	投与継続中
亜鉛	2005 年 6 月	投与継続中
総合ビタミン剤	2005 年 6 月	投与継続中
エスシタロプラムシュウ酸塩	2006 年 6 月	投与継続中
アセトアミノフェン及び hydrocodone bitartrate	2006 年 6 月 12 日	同年 10 月 17 日
ヘパリン	2006 年	同年 11 月 17 日
「CeraLyte 90」	2005 年 9 月	投与せず
「Theragesic」軟膏	2006 年 7 月 1 日	投与せず
アセトアミノフェン及びオキシコドン塩酸塩	2006 年 11 月 1 日	翌年 1 月 1 日
「Skelaxin」	2006 年 11 月 1 日	同年 11 月 12 日
イブプロフェン	2006 年 11 月 2 日	同年 11 月
臭化イプラトロピウム及び albuterol	2006 年 11 月 17 日	同年 12 月 5 日

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症、敗血症、尿路感染、髄膜炎、菌血症（Bacteremia）、真菌血症、発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	2006 年 11 月 10 日
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2006 年 12 月 22 日
投与終了日	2007 年 6 月 21 日
死亡日	該当せず

【叙述】

短腸症候群、胃流出路閉塞、閉塞による胃バイパス、胃潰瘍による胃部分切除、腸切除術を伴う小腸軸捻転、尿路感染（UTI）、及び敗血症の既往歴を有する 5[redacted]歳の白人女性患者が、2006 年 11 月 10 日（Study Day 1）、CL0600-004 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 12 月 22 日（Study Day 43）、治験薬の投与が開始された。

日付不詳のある日、患者からヒックマンカテーテルに穴があき、発熱が発現したとの報告があった。2006 年 12 月 31 日（Study Day 52）、敗血症、菌血症、及び UTI が発現し、患者は入院し

た。血液培養の結果、ブドウ球菌が検出された。治験薬の投与は中断され、名称不明の抗生物質が投与された。翌年 1 月 3 日（Study Day 55）、事象は回復し、被験者は、バンコマイシン及びアミカシンの投与下で、退院・帰宅したが、発熱は持続した。同年 1 月 6 日（Study Day 58）、発熱（102°F）がみられ、患者は再入院し、UTI、菌血症、及び敗血症と診断された。血液培養の結果、ブドウ球菌及び「*Torulopsis glabrata*」真菌血症が検出された。抗生物質が投与され、感染源と考えられた中心静脈カテーテルが抜去された。以後、発熱は軽減した。同年 1 月 18 日（Study Day 70）、事象は回復し、被験者は、フルコナゾール及びレボフロキサシンの投与下で退院・帰宅した。同年 3 月 16 日（Study Day 127）、患者に悪心を伴う頭痛が発現した。家庭看護師が、鉄デキストラン複合体注入終了時の筋痙攣発現に気付いた。ジフェンヒドラミン塩酸塩が投与され、症状が緩和した。同年 3 月 18 日（Study Day 129）、患者は救急処置室を受診し、発熱（38.7°C）、筋肉痛、左脚疼痛、頸部痛、体重減少（前週に 5 ポンド減）、及び悪心を伴う頭痛（発現中）の各症状がみられ、入院した。治験薬の投与が中断された。投与された薬剤は、hydromorphone hydrochloride、ロラゼパム、モルヒネ、プロメタジン塩酸塩、及び静脈内（IV）輸液などであった。胸部 X 線検査から、肺炎の可能性は排除され、中心静脈カテーテルの位置は適切で、心臓のシルエットは正常であった。頭部コンピュータ断層撮影（CT）を行った結果、脳室系に血液（の可能性）を伴う脳室拡大が検出された。臨床検査の結果は、白血球（WBC）数 9.1 × 10^3/μL、ヘモグロビン（HGB）10.6 g/dL、ヘマトクリット（HCT）32.0%、血小板数 223 × 10^3/μL、ナトリウム 133 mEq/L、カリウム 3.2 mEq/L、及びアルカリホスファターゼ 127 U/L であった。血液、脳脊髄液（CSF）、及び尿を培養した結果、グラム陰性桿菌が検出され、後者は *E. coli* > 100,000 であった。髄膜炎、UTI、及び敗血症と診断された。同年 3 月 19 日（Study Day 130）、血液と CSF の培養を再度行った結果、グラム陰性桿菌が検出された。最終の CSF 培養結果（検体採取日不詳）によると *Enterobacter cloacae*（*E. cloacae*）が検出され、最終の血液培養結果によると *E. cloacae* 及びメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus*（*S. aureus*）が検出された。中心静脈カテーテルのチップから採取した検体（日付不詳）の培養結果は *Enterobacter* であった。投与された薬剤は、バンコマイシン塩酸塩、セフタジジム、及びメロペネムなどであった。CSF 及び血液の培養が再度実施され（日付不詳）、結果は陰性であった。同年 3 月 28 日（Study Day 139）、事象は回復し、患者は、セフトリアキソン投与下で退院した。同年 3 月 28 日（Study Day 139）、治験薬の投与が再開された。同年 4 月 4 日（Study Day 146）、発熱（100°F）及び頭痛がみられ、患者は救急処置室を受診した。同年 4 月 6 日（Study Day 148）、患者は感染症専門医の診察を受け、血液、尿、及び CSF の培養用検体が採取された。尿及び血液を培養した結果、それぞれから、*Enterococcus faecium* > 100,000 及びコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が検出された。外来診療が続けられ、低グレードの発熱と脱力が持続した。同年 4 月 13 日（Study Day 155）、尿培養用を再び行った結果は *E. coli* > 100,000 であった。同年 4 月 17 日（Study Day 159）、通常の試験来院時、患者に脱水がみられ、錯乱した様子も認められた。UTI（多剤耐性）及び敗血症がみられ、患者は入院した。体温、血圧、及び脈拍数はそれぞれ、100.0°F、97/62 mmHg、及び 117 拍/分であった。患者は青白く、皮膚乾燥が認められた。治験薬の投与は中断された。臨床検査の結果は、WBC 数 5.0 × 10^3/μL、ナトリウム 137 mEq/L、カリウム 3.3 mEq/L、及びこの日採取した尿培養から検出された *E. coli*（多剤耐性）> 100,000 であった。血液培養（中心静脈

カテーテルから採取）から *S. aureus* 及びコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が検出された。同年 4 月 19 日（Study Day 161）、血液培養が再び行われ、*Enterococcus gallinarum* 及び *Enterococcus faecium* が検出された。経食道心エコー検査からは、疣贅を示す明らかなエビデンスは得られなかった。骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）検査（造影剤を経直腸及び経口投与）からは膀胱瘻を示すエビデンスは得られなかった。腰椎の磁気共鳴像（MRI）検査から、偽性髄膜瘤が検出された。末梢血管から挿入した中心静脈カテーテル（PICC）を 2 週間抜去し、中心静脈カテーテル感染の治療が行われた。投与された薬剤は、リネゾリド及びメロペネムなどであった。日付不詳のある日、感染の再発リスクを下げるため、新しい PICC カテーテルがトンネルカテーテル（tunneled catheter）に交換された。同年 4 月 25 日（Study Day 167）、退院前に血液培養陰性の結果を得て、患者は退院し（検体採取日は未入手）、事象は回復と判断された。同年 5 月 31 日（Study Day 203）、患者が家庭医に、102～104°F の発熱、退院以後体重が数ポンド減少したこと、頭痛、及び転倒回数の増加を訴えた。体温及び血圧はそれぞれ 104.1°F 及び 99/58 mmHg であった。患者は「言葉を見つける」ことが困難であった。発熱、菌血症、真菌血症、及び敗血症により患者は入院した。臨床検査の結果は、血液培養が *Candida glabrata* 及び *Candida albicans*（*C. albicans*）陽性、WBC 数 $8.4 \times 10^3/\mu L$、HGB 9.9 g/dL、及び HCT 29.2%であった。施行された治療は、治験薬の投与中断、輸液及びフルコナゾールの投与であった。同年 6 月 3 日（Study Day 206）、血液培養を行った結果、*C. albicans* 及び *C. glabrata* が再度検出された。同年 6 月 7 日（Study Day 210）、血液培養の結果は陰性であった。中心静脈カテーテルの交換が行われた。同年 6 月 11 日（Study Day 214）、新しいトンネル PICC カテーテル（tunneled PICC line）が挿入された。同年 6 月 12 日（Study Day 215）、事象「発熱」、「菌血症」、及び「敗血症」は回復し、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師の意見では、いずれの事象も治験薬とは無関係であった。

関連のある既往歴：短腸症候群、胃流出路閉塞、胃潰瘍による胃部分切除術（1990 年）、腸切除術を伴う小腸軸捻転（2005 年）、胆嚢摘出（1999 年）、悪心、嚥下困難、腹痛、下痢、敗血症、疼痛、背部痛による腰椎弓切除術（1990 年、1993 年）、慢性頸部痛及び側弯症による頸部（脊椎）癒合、変形性関節症、筋痙縮、多発性硬化症（1998 年）、発育不全に至った重度の右脚感染（1[redacted]ヵ月齢）（1954 年）、両下肢骨切り術、右脚延長手術（1993 年）、喘息（1999 年）、誤嚥性肺炎（1999 年）、甲状腺機能低下症（1983 年）、白内障、及びうつ病（1998 年）。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
レボチロキシンナトリウム	1983 年	投与継続中
bupropion hydrochloride	2005 年	投与継続中
モダフィニル	1998 年	投与継続中
ビタミン及びミネラルサプリメント	2004 年	投与継続中
carisoprodol	1984 年	投与継続中
hydromorphone hydrochloride	2006 年	投与継続中

エスシタロプラムシュウ酸塩	1998 年	投与継続中
トラゾドン 塩酸	2002 年	投与継続中
ガバペンチン	1990 年	投与継続中
エスゾピクロン	2006 年	投与継続中
diphenoxylate hydrochloride 及びアトロピン硫酸塩	2005 年	投与継続中
プロメタジン塩酸塩	1990 年	投与継続中
「Fentora」	2006 年	投与継続中
「Avonex」	1998 年	投与継続中
シアノコバラミン	1998 年	投与継続中
nitrofurantoin macrocrystals	2005 年	投与継続中
モルヒネ硫酸塩	2006 年	投与継続中
セレコキシブ	投与せず	投与せず

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	腸閉塞
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	2004 年 9 月 7 日
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日
投与開始日	2004 年 11 月 2 日
投与終了日	2005 年 5 月 3 日
死亡日	該当せず

【叙述】

クローン病、空腸端瘻造設を伴う短腸症候群、回腸人工肛門、及び瘻修復を伴う多数の（腸）閉塞の既往歴を有する 5[redacted]歳の白人女性患者が、2004 年 9 月 7 日（Study Day 1)、CL0600-004 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.10 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 11 月 2 日（Study Day 57)、治験薬の投与が開始された。

スクリーニング時に理学検査を行った結果、上腹部の触診で軽度の不快感が認められた。

同年 11 月 12 日（Study Day 67)、患者に間欠性腹痛、悪心、及び嘔吐が発現したが、いずれも治験責任医師は非重篤と判断した。ロペラミドを減量し、チャコールとハッカ油の投与後、事象は落ち着いた。

同年 12 月 20 日（Study Day 105)、重度の腹痛を感じ、患者は目を覚ました。熱感と冷湿感を感じた。かかりつけ医が往診し、腹部圧痛に気付いて、トラマドール塩酸塩及びプロクロルペラジンを投与した。亜急性腸閉塞のため、患者は外科病棟に入院した。胸部 X 線の検査結果は正常であった。腹部 X 線の検査結果は正常と報告され、腸内ガスは少なく仙腸関節沿いに硬化がみられた。治験薬の投与は中断され、生理食塩水、「シクリジン」、及びモルヒネが投与され、疼痛はモルヒネにより軽減した。絶食（NPO）状態からゆっくりとした食物の再導入へと改善

がみられた。同年 12 月 21 日（Study Day 106）、事象は回復し、治験薬の投与が再開され、患者は退院した。

本事象が発現した結果、治験薬は一時的に中止された。

因果関係：治験責任医師の意見によると、事象と治験薬との間に関連の可能性があった。

関連のある既往歴（得られている場合は診断年）：甲状腺部分摘除術（1980 年）、再発肺塞栓症（1986 年）、クローン病（1986 年）、結腸亜全摘術（1992 年）、空腸端瘻造設を伴う短腸症候群（1993 年）、直腸切除（1993 年）、腸管皮膚瘻（1993 年、1995 年）、中心静脈栄養依存（1993 年）、中心静脈カテーテル敗血症（1993 年）、回腸人工肛門（1994 年）、腸炎性関節炎（1994 年）、腹部膿瘍（1995 年）、空腸瘻造設（1996 年）、中心静脈栄養による黄疸（1997 年）、小腸閉塞（1992 年、1994 年、及び 2002 年）、胆嚢摘出（2002 年）、再発尿路感染（2002 年から）、閉経期（1990 年）、腹式子宮全摘及び両側卵管卵巣摘除（1990 年）、不眠症、及び骨粗鬆症。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
ワルファリンナトリウム	2004 年 10 月 7 日	投与継続中
temazepam	投与せず	投与継続中
トリメトプリム	2004 年 11 月 6 日	投与継続中
「Cerevit」	投与せず	投与継続中
アスコルビン酸	投与せず	投与継続中
ハッカ油	2004 年 12 月 10 日	投与継続中
「Charcoal」	2004 年 12 月 13 日	翌年 2 月 14 日
ロペラミド	2004 年 12 月 9 日	投与継続中
オメプラゾール	2002	投与せず
コデインリン酸塩	1993	投与継続中
パミドロン酸二ナトリウム	2004 年 12 月 20 日	同年 12 月 20 日
nitrofurantoin	2003	投与せず
アセトアミノフェン	2004 年 11 月 18 日	同年 11 月 18 日
「Sandrina」	1998 年	投与せず

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	2005 年 12 月 13 日
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2006 年 3 月 1 日
投与終了日	2006 年 4 月 8 日
死亡日	該当せず

【叙述】
クローン病、小腸及び大腸切除術、膿瘍及び瘻孔の手術、空腸憩室炎、並びに短腸症候群の既往歴を有する 5[redacted]歳の白人女性患者が、2005 年 12 月 13 日（Study Day 1）、CL0600-004 に組み入れられた。患者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、翌年 3 月 1 日（Study Day 79）、治験薬の投与が開始された。同年 4 月 8 日（Study Day 117）、腹痛が長期間続くため、患者は試験への参加同意を撤回した。

同年 4 月 21 日（Study Day 130）、通常の PS の施行中、患者は、突然、体調不良になった。症状は、脚の痛み、戦慄、及び身体のゆれなどであった。カテーテル感染と推定され、患者は入院した。名称不明の抗生物質が投与され、その後改善がみられた。同年 4 月 22 日（Study Day 131）、血液培養を行った結果、*Klebsiella*「*oxytoca*」が検出された。投与薬剤には、中心静脈カテーテル経由のシプロフロキサシンが含まれた。同年 4 月 28 日（Study Day 137）、患者は完全に回復し、退院した。同年 6 月 25 日（Study Day 195）、カテーテル敗血症のため患者は入院した。投与された薬剤は、イミペネム／シラスタチンナトリウム及びアモキシシリン／クラブラン酸カリウムなどであった。ウロキナーゼを用いてカテーテルのサルベージが行われた。同年 6 月 26 日（Study Day 196）、臨床検査結果は、白血球（WBC）数 10.9×10^9/L（好中球数 10.56×10^9/L）、クレアチニン 160 µmol/L（ベースライン 101 µmol/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）153 IU/L（ベースライン 29 U/L）、総ビリルビン 40 µmol/L（ベースライン 19 µmol/L）、及び血液培養は *Klebsiella oxytoca* 陽性であった。同年 7 月 5 日（Study Day 205）、事象は回復した。同年 8 月 20 日（Study Day 251）、カテーテル敗血症のため患者は入院した。臨床検査結果は、WBC 数 9.7×10^9/L（好中球数 8.71×10^9/L）、C 反応性タンパク（CRP）96 mg/L（ベースライン 1.37 mg/L）、クレアチニン 120 µmol/L、及びビリルビン 41 µmol/L であった。血液培養及び中心静脈カテーテル培養の結果は陰性であったが、臨床像はカテーテル敗血症によるものと疑われた。イミペネム／シラスタチンナトリウムとこれに続いてセフロキシムが投与された。同年 9 月 1 日（Study Day 263）、中心静脈カテーテルが交換された。同年 9 月 2 日（Study Day 264）、事象は回復した。同年 9 月 10 日（Study Day 272）、カテーテル敗血症のため患者は入院した。臨床検査結果は、WBC 数 8.5×10^9/L、CRP 89 mg/L、赤血球沈降速度（ESR）27 mm/h、及び血液培養は *Serratia marcescens* 陽性であった。投与された薬剤は、ゲンタマイシン硫酸塩、アモキシシリン／クラブラン酸カリウム、及びイミペネム／シラスタチンナトリウムなどであった。同年 9 月 20 日（Study Day 282）、事象は回復した。日付不詳のある日、患者は退院した。

因果関係：治験責任医師の意見では、事象と治験薬との間に関連はなかった。

関連のある既往歴：クローン病（1969 年）、痔瘻（1969 年、1980 年）、腸管皮膚瘻（1969 年）、空腸憩室炎（2005 年）、短腸症候群、腹痛（2003 年）、半結腸切除（1969 年）、回腸 S 状結腸吻合を伴う結腸亜全摘術、回腸直腸吻合（1984 年）とその後の修復、空腸瘻造設、ストーマ周囲の膿瘍切除（1998 年）、亜急性［腸］閉塞（1999 年、2003 年）、中心静脈栄養（2001 年）、痛風（2000 年）、喘息（1999 年）、肺気腫（1999 年）、高血圧（2005 年）、原因不明の右腸骨窩疼痛

（2003 年）、閉経期、卵巣嚢胞（1989 年）、子宮亜全摘及び両側卵管摘除（1990 年）。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
フルチカゾンプロピオン酸エステル	1999 年	投与継続中
サルメテロールキシナホ酸塩	1999 年	投与継続中
「Salbutamol」	1999 年	投与継続中
アロプリノール	2000 年	投与継続中
エストラジオール	1991 年	投与継続中
アムロジピンベシル酸塩	2005 年	投与継続中
アミトリプチリン塩酸塩	2004 年	投与継続中
シアノコバラミン	1975 年	投与継続中
ラクツロース	2006 年 3 月 30 日	同年 4 月 12 日
水酸化マグネシウム	2006 年 3 月 30 日	同年 4 月 12 日
アセチルサリチル酸	2006 年 4 月 9 日	同年 4 月 10 日
シプロフロキサシン	投与せず	投与せず

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	胆嚢炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	2006 年 4 月 27 日
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2006 年 6 月 7 日
投与終了日	2006 年 11 月 22 日
死亡日	該当せず

【叙述】

クローン病、回腸末端部切除、直腸切除及び回腸人工肛門、結腸亜全摘術、並びに完全中心静脈栄養（TPN）に続発した胆汁うっ滞の既往歴を有する 3[redacted]歳の白人男性患者が、2006 年 4 月 27 日（Study Day 1）、CL0600-004 に組み入れられた。患者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 6 月 7 日（Study Day 42）、治験薬の投与が開始された。

同年 10 月 28 日（Study Day 185）、患者は、鋭い上腹部痛を感じて目覚め、上腹部痛は 4～5 時間持続した。重症度は 9/10 とされた。この疼痛は徐々に沈静化したが、約 12 時間後に再発した。ジサイクロミン塩酸塩が投与されたが、効果はみられなかった。同年 10 月 29 日（Study Day 186）、胆嚢炎がみられ、患者は入院した。臨床検査結果は、白血球（WBC）数 10.9×10^9/L（好中球数 8.0×10^9/L）、ヘモグロビン（HGB）12.1 g/dL、血小板数 290×10^9/L、クレアチニン

67 µmol/L、ビリルビン 22 µmol/L、アルカリホスファターゼ 138 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）50 U/L、アミラーゼ 49 U/L、及び C 反応性タンパク（CRP）12 mg/L であった。投与された薬剤は、メトロニダゾール、セフロキシム、及び名称不明の鎮痛薬などであった。同年 10 月 30 日（Study Day 187）、腹部超音波検査の結果、軽度の肝肥大及び腹部に少量の液体が検出された。膵臓、脾臓、及び腎臓は正常であった。胆嚢には「汚泥（sludge）」が含まれ、ポリープ状の血管腫瘤（polypoid vascular mass）がみられ、壁は肥厚し、胆嚢周囲に体液が存在した。これは急性胆嚢炎に一致する所見であった。膵管にわずかな拡張がみられた。同年 11 月 3 日（Study Day 191）、患者は実施医療機関に移送された。同年 11 月 4 日（Study Day 192）、臨床検査結果は、WBC 数 4.1×10^9/L、HGB 11.3 g/dL、及び CRP 9 mg/L であった。同年 11 月 6 日（Study Day 194）、事象は重度から軽度に改善し、患者はシプロフロキサシン投与下で退院した。待機的胆嚢摘出術のスケジュールが組まれた。治験薬に関し特に措置は講じられなかった。

因果関係：治験責任医師の意見では、事象と治験薬との間に関連の可能性があった。

関連のある既往歴（得られている場合は診断年）：クローン病（1984 年）、回腸末端部切除（1986 年）、全大腸炎（1991 年）、直腸切除及び回腸人工肛門（1992 年）、結腸亜全摘術（1992 年）、小腸切除（1995 年、1996 年［穿孔の続発性］、1998 年）、骨盤膿瘍（1995 年、1998 年）、瘻孔（1998 年）、瘻孔切除（1999 年［ストーマと伴に］、2000 年）、完全中心静脈栄養（TPN）に続発した胆汁うっ滞（2000 年）、中心静脈栄養（2000 年）、カテーテル感染（2000 年、2004 年）、軽度の腹部不快感及び腹部膨満感（2006 年）、骨減少症（1994 年）、骨粗鬆症（2001 年）、精索静脈瘤塞栓症（2003 年）、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*（MRSA）による咽喉感染（2006 年）、並びに勃起不全。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
「ウルソデオキシコール酸」	2006 年 4 月	投与継続中
ランソプラゾール	投与せず	投与継続中
コデインリン酸塩	投与せず	投与継続中
ロペラミド	投与せず	投与継続中
シアノコバラミン	1986 年	投与継続中
「Calogen」	投与せず	2006 年 11 月 6 日
Mesalamine	投与せず	投与継続中
「Cernevit」	投与せず	投与継続中
アスコルビン酸	投与せず	投与継続中
アレンドロン酸ナトリウム	2001 年	2006 年 4 月 27 日

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル関連感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人

試験開始日	2004 年 11 月 22 日
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日
投与開始日	2005 年 1 月 20 日
投与終了日	2005 年 7 月 19 日
死亡日	該当せず

【叙述】

短腸症候群、腸間膜梗塞、腸切除術、十二指腸瘻造設、及び胃十二指腸虚血の既往歴を有する 5[redacted] 歳の白人女性患者が、2004 年 11 月 22 日（Study Day 1）、CL0600-004 に組み入れられた。患者はテデュグルチド 0.10 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、翌年 1 月 20 日（Study Day 60）、治験薬の投与が開始された。

同年 3 月 16 日（Study Day 115）、カテーテル感染に起因する敗血症のため患者は入院した。発熱、頻脈、又は蜂巣炎といった敗血症を示す臨床徴候はみられなかった。血液培養の結果（カテーテルを介して検体を採取）、Acinetobacter 及び Staphylococcus が検出された。投与薬剤にはアミカシン硫酸塩が含まれた。退院日の情報は提供されなかった。同年 5 月 11 日（Study Day 171）、予定された試験手順のため患者は入院した。同年 5 月 13 日（Study Day 173）、患者はカテーテル抜去のため他院に移された。同日、カテーテルが抜去され、事象は回復した。同年 5 月 17 日（Study Day 177）、カテーテルが交換された。同年 5 月 13 日（Study Day 179）、被験者は退院し、事象は回復と判断された。治験薬に関し特に措置は講じられなかった。

因果関係：治験責任医師の意見によると、事象と治験薬との間に関連はなかった。

関連のある既往歴（得られている場合は診断年）：短腸症候群、腸間膜梗塞（1993 年）、上腸間膜動脈の静脈グラフト（1994 年）、回腸切除（1993 年、1994 年）、腸切除術（1994 年）、腸の連続性確立（1993 年）、十二指腸瘻造設（1994 年）、中心静脈栄養（1994 年）、胆嚢摘出（1994 年）、胃十二指腸虚血（1995 年）、膵炎（1994 年、1996 年、1999 年）、腹痛、下痢、脂肪肝（2000 年）、甲状腺亜全摘（1982 年）、第 XII 因子欠乏症（1999 年）、頸静脈血栓症（2000 年）、肺の浸潤及び陥凹（2000 年）、結核（2000 年）、骨軟化症（1998 年）、手首及び肘の骨折（2004 年）、閉経期（1999 年）、不安（1994 年）、及び不眠症。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
パラセタモール	2001 年	投与継続中
コデイン	2001 年	投与継続中
「トリメブチン」	1994 年	投与継続中
ヒドロキシジン	投与せず	投与継続中
ビタミン B-6	1994 年	投与継続中
ブロマゼパム	1994 年	投与継続中
「mynolyne」	2002 年	投与継続中

「Noroxine」	2002 年	投与継続中
［ビタミン E］	1994 年	投与継続中
カルシウム	1994 年	投与継続中
ビタミン D	1994 年	投与継続中
ワルファリンナトリウム	1994 年	投与継続中

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル合併症
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	5[redacted] 歳、男性、白人
試験開始日	2005 年 4 月 8 日
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日
投与開始日	2005 年 6 月 6 日
投与終了日	2005 年 11 月 18 日
死亡日	該当せず

【叙述】

短腸症候群、腸間膜梗塞、小腸切除、及び結腸切除の既往歴を有する 5[redacted] 歳男性患者が、2005 年 4 月 8 日（Study Day 1)、CL0600-004 に組み入れられた。患者はテデュグルチド 0.10 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 6 月 6 日（Study Day 60)、治験薬の投与が開始された。

同年 7 月 4 日（Study Day 88)、カテーテルが外側にずれたため患者は入院した。同年 7 月 7 日（Study Day 91)、カテーテルの機能が適切か確認するため患者は入院し、同日、事象は回復と判断された。退院日は不明。治験薬に関し特に措置は講じられなかった。

因果関係：治験責任医師の意見では、事象と治験薬との間に関連はなかった。

関連のある既往歴（得られている場合は診断年)：短腸症候群、腸間膜梗塞（2001 年)、小腸切除（2001 年)、結腸切除（50%)（2001 年)、直腸膿瘍（2003 年)、胆嚢摘出（2001 年)、タンパク欠乏症（2001 年)、完全中心静脈栄養（TN）のためのカテーテルアクセス、下痢、脂肪肝、結核（2003 年)、アテローム性動脈硬化症（2001 年)、腎動脈瘤血栓症（2002 年)、及び骨粗鬆症（2002 年)。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
ロペラミド	2002 年 11 月	投与継続中
「Orocal」	2002 年 1 月	投与継続中
「Magne B-6」	2002 年 11 月	投与継続中
「Toco」（ビタミン E)	2002 年 3 月	投与継続中
ワルファリンナトリウム	2002 年 11 月	投与継続中
オメプラゾール	2004 年 12 月 8 日	投与継続中

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル留置部位感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、黒人
試験開始日	2006 年 4 月 6 日
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2006 年 6 月 6 日
投与終了日	2006 年 11 月 21 日
死亡日	該当せず

【叙述】

短腸症候群、小腸及び結腸切除、並びにカテーテル感染の既往歴を有する 5[redacted]歳の黒人女性患者が、2006 年 4 月 6 日（Study Day 1）、CL0600-004 に組み入れられた。患者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 6 月 6 日（Study Day 62）、治験薬の投与が開始された。

同年 7 月 26 日（Study Day 112）、中心静脈栄養の施行時に発熱が生じた。患者はカテーテル関連感染と診断された。同年 7 月 29 日（Study Day 115）、同年 8 月 2 日（Study Day 119）、及び同年 8 月 5 日（Study Day 122）の中心静脈栄養施行中、発熱が生じた。同年 8 月 7 日（Study Day 124）、患者は発熱の持続により入院した。臨床検査の結果は、血液培養及びカテーテル培養が *Enterobacter cloacae* 及び *Klebsiella pneumoniae* 陽性、白血球（WBC）数 19.12×10^9/L（好中球 84%）、及び C 反応性タンパク 68（単位は未入手）であった。投与された薬剤は、セフトリアキソンナトリウム、エノキサパリン、及びアンホテリシン B などであった。再び実施した血液培養の結果は陰性であった（検体採取日の情報は得られていない）。同年 8 月 10 日（Study Day 127）、患者は退院した。同年 8 月 21 日（Study Day 138）、事象は回復した。治験薬に関し特に措置は講じられなかった。

因果関係：治験責任医師の意見では、事象と治験薬との間に関連はなかった。

関連のある既往歴（得られている場合は診断年）：短腸症候群、小腸切除（2000 年）、結腸切除（25%）（2000 年）、中心静脈栄養依存及びカテーテルアクセス（2000 年）、間欠性嘔吐（2000 年）、腹膜炎（2000 年）、腸間膜梗塞（2000 年）、空腸と結腸の連続性（2001 年）、空腸部の逆流（2001 年）、B 型肝炎（2001 年）、脂肪肝（2001 年）、胆嚢摘出術、カテーテル感染（2002 年）、アルカリホスファターゼ増加（2005 年）、不整脈（2000 年）、動脈性高血圧（2004 年）、肝血管腫（2000 年）、朝の顔面浮腫（2003 年）、内頸静脈血栓症（2003 年）、甲状腺亜全摘（2000 年）、骨減少症（2005 年）、足関節痛（2005 年）、卵巣嚢胞切除（1992 年）、閉経期、耳下腺増大（2001 年）、腹部ヘルニア（2001 年）、不安（2001 年）、及びバセドウ病（2000 年）。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
アムロジピンベシル酸塩	2004 年 2 月 10 日	投与継続中
「Inexium」	2000 年 10 月 29 日	投与継続中
炭酸カルシウム	2000 年 10 月 29 日	投与継続中
「alpha calcidiol」	2000 年 10 月 29 日	投与継続中
ピリドキシン塩酸塩	2000 年 10 月 29 日	投与継続中
「Ursolvan acid」	2001 年	投与継続中
「トリメブチン」	2001 年 4 月 18 日	投与継続中
ヒドロキシジン塩酸塩	2001 年	投与継続中
ワルファリンナトリウム	2000 年	投与継続中
ノルフロキサシン	2001 年	投与継続中
ゲンタマイシン硫酸塩	2001 年	投与継続中
アセトアミノフェン	2005 年 10 月	投与継続中

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	過眠症、昏睡、薬物濃度増加
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	6[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	2006 年 5 月 5 日
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2006 年 11 月 6 日
投与終了日	2006 年 11 月 15 日
死亡日	該当せず

【叙述】

2 型糖尿病、静脈性腸間膜梗塞、小腸切除、短腸症候群、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（GGT)、前頭部髄膜腫の切除、てんかん、出血を伴う虚血性脳血管発作（CVA)、うつ病、不安、及び不眠症の既往歴を有する 6[redacted]歳の白人女性患者が、2006 年 5 月 5 日（Study Day 1)、CL0600-004 に組み入れられた。患者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 11 月 6 日（Study Day 186)、治験薬の投与が開始された。

2005 年 9 月、鎮静剤及び抗不安薬「プラゼパム」（10 mg PO TID）による治療が開始された。翌年 10 月 23 日（Study Day 172)、不眠症のため、かかりつけの一般医により「プラゼパム」が増量された。同年 11 月 6 日から同年 11 月 13 日（Study Day 193）まで、患者の精神状態は著しく悪化した。同年 11 月 11 日（Study Day 191)、居眠りが自然に発現した。

同年 11 月 13 日、過眠症（同年 11 月 15 日に消失）のため患者は入院し、集中治療室（ICU）に移された。血球数（日付と分析に関するこれ以上の情報なし）について定性的に正常と報告された。同年 11 月 14 日（Study Day 194)、コデイン及びシタロプラム臭化水素酸塩による治療が中止された。脳スキャンからは、虚血性又は出血性の CVA を示す徴候は検出されなかった。

同年 11 月 15 日（Study Day 195）、患者の意識障害及び認知障害は昏睡（グラスゴースコア 8/15）に進行した。脳波記録検査（EEG）の結果からは、発作性の活動は検出されなかった。毒性の検査結果は、レベチラセタム 22.1 mg/L 及びガバペンチン 2.5 mg/L であった。治験薬及び「プラゼパム」の投与が中止された。同年 11 月 17 日（Study Day 197）、ガバペンチンが減量された。治験薬及び「プラゼパム」中止後の日付不詳のある日、事象は軽減し、神経系の状態は改善し、患者は徐々に覚醒した。同年 11 月 18 日（Study Day 198）、毒性検査の結果は、ベンゾジアゼピンの血清中濃度が高かった（> 300 µg/L）。同年 11 月 20 日（Study Day 200）から同年 11 月 21 日（Study Day 201）まで、ベンゾジアゼピンからの離脱による激越及び幻覚が発現した。同年 11 月 21 日、昏睡は解消し、患者の意識はほぼ正常状態を示した（睡眠時間は長かったが）。ベンゾジアゼピンの血中濃度は> 300 µg/L であった。同年 11 月 22 日（Study Day 202）、腹部超音波検査の結果は、脂肪肝、脾臓正常、及び腎臓正常であった。同年 11 月 24 日（Study Day 204）、患者は退院した。ベンゾジアゼピンの血中濃度は> 300 µg/L であった。同年 12 月、事象「ベンゾジアゼピン高濃度」は回復した。

これらの事象が発現した結果、治験薬の投与は恒久的に中止された。

因果関係：治験責任医師の意見では、ベンゾジアゼピンの高い血中濃度、昏睡、及び過眠症と、治験薬との間に関連の可能性があった。治験薬が薬剤（薬剤について他に説明なし）の吸収を増加させ、ベンゾジアゼピンの血中濃度が上昇し、これが過眠症と昏睡を引き起こした可能性がある。治験責任医師は、治験薬により腸の吸収が改善し、ベンゾジアゼピンの腸からの吸収が（も）上昇し、これがベンゾジアゼピンの有効性と毒性を増強したものと推定した。

関連のある既往歴（得られている場合は診断年）：高コレステロール血症（1992 年）、高血圧（1992 年）、2 型糖尿病（1999 年）、静脈性腸間膜梗塞（2002 年）、小腸切除（2002 年）、［腸］連続性の再建（2002 年）、短腸症候群、タンパク欠乏症、胆嚢摘出（2002 年）、中心静脈栄養（2002 年）、胆汁うっ滞（2002 年）、食道裂孔ヘルニア、脂肪肝（2002 年）、腹膜炎（2002 年）、カテーテル感染（2002 年）、GGT 増加（2002 年）、肥満、前頭部髄膜腫（2002 年）、てんかん（2002 年）、出血を伴う虚血性脳血管発作（2002 年）、うつ病（2002 年）、不安（2002 年）、不眠症、骨粗鬆症、膝の骨壊死（2003 年）、左大腿骨折（2004 年）、前頭部髄膜腫の切除（2004 年）、近視、及び閉経期。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
「Lysanxia（プラゼパム）」（10 mg PO TID）	2005 年 9 月	翌年 11 月 15 日
シタロプラム臭化水素酸塩	2005 年	翌年 11 月 15 日
レベチラセタム	2004 年	2006 年 11 月 15 日
ガバペンチン	2004 年	2006 年 11 月 15 日
コデイン	2004 年 8 月	2006 年 11 月 14 日

カルシウム	2002 年	投与継続中
ロペラミド	2002 年	投与継続中
パントプラゾールナトリウム	2002 年	投与継続中
「Alfacalcidol」	2002 年	投与継続中
アセトアミノフェン	2006 年 5 月	同年 11 月 14 日
マグネシウム	2002 年	投与継続中
「Alfatocopherol」	2002 年	投与継続中
ワルファリンナトリウム	2002 年	2006 年 11 月 19 日
「クロバザム」	2002 年 11 月 18 日	2006 年 11 月 19 日

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器不具合
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	2004 年 10 月 12 日
治験薬	プラセボ
投与開始日	2004 年 11 月 18 日
投与終了日	2005 年 5 月 3 日
死亡日	該当せず

【叙述】

短腸症候群、イレウス、腸管穿孔、右半結腸切除、及び空腸瘻造設の既往歴を有する 5[redacted]歳の白人女性患者が、2004 年 10 月 12 日（Study Day 1）、CL0600-004 に組み入れられた。患者はプラセボ投与に無作為化され、同年 11 月 18 日（Study Day 38）、治験薬の投与が開始された。

同年 12 月 6 日（Study Day 56）、患者のカテーテルが抜け落ちた。カテーテル機能不良とカテーテル交換のため患者は入院した。同年 12 月 7 日（Study Day 57）、カテーテルが交換された。同年 12 月 8 日（Study Day 58）、患者は回復し、退院・帰宅した。治験薬に関し特に措置は講じられなかった。

因果関係：治験責任医師の意見では、事象と治験薬との間に関連はなかった。

関連のある既往歴（得られている場合は診断年）：イレウスによる短腸症候群（2000 年）、右卵巣切除、腸管穿孔及び切除、右半結腸切除及び回腸横行結腸吻合（2000 年）、空腸瘻造設及び横行結腸の盲管化（2000 年）、腹痛（2000 年）、ビタミン欠乏（2000 年）、腸連続性の再建及び横行結腸への空腸吻合（2003 年）、下痢（2003 年）、子宮摘出術（1978 年）、右卵巣切除（1981 年）、左卵巣切除（1987 年）、及び不安（2000 年）。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
ロペラミド	2003 年 3 月 11 日	投与継続中

「nicomophin」	2000 年 6 月 16 日	投与継続中
エソメプラゾールマグネシウム	2004 年 1 月 12 日	投与継続中
ジアゼパム	2000 年 6 月 16 日	投与継続中
アセトアミノフェン	2003 年 8 月 10 日	投与継続中
「Soluvit」	2004 年 7 月 15 日	投与継続中
「Introselen」	2004 年 7 月 15 日	投与継続中
「Vitalipid」	2000 年 3 月 15 日	投与継続中

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	心拍数増加、腹痛、肺炎、浮動性めまい
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	2004 年 10 月 12 日
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2004 年 11 月 19 日
投与終了日	2005 年 5 月 3 日
死亡日	該当せず

【叙述】

クローン病、短腸症候群、回腸横行結腸吻合及び S 状結腸人工肛門形成、腹痛、心雑音、並びに慢性閉塞性肺疾患（COPD）の既往歴を有する 4[redacted]歳の白人女性患者が、2004 年 10 月 12 日（Study Day 1）、CL0600-004 に組み入れられた。患者は、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 11 月 19 日（Study Day 39）、治験薬の投与が開始された。

同年 12 月 4 日（Study Day 54）、買い物をしている最中に、浮動性めまいが発現し、これに速い心拍及び失神寸前の状態が続発した。浮動性めまいがみられ、患者は入院した。心電図の検査結果は正常であった。患者の観察が行われたが異常所見はみられなかった。同年 12 月 5 日（Study Day 55）、事象は回復し、被験者は退院した。

翌年 4 月 18 日（Study Day 189）、臨床検査の結果は、アミラーゼ 173（単位未入手）及び C 反応性タンパク（CRP）26 mg/L であった。同年 4 月 19 日（Study Day 190）、患者に、食物誘発性の腹痛及び悪心が発現した。患者は入院した。ストーマの機能は正常であった。胃内視鏡検査（日付不詳）の結果は、胃炎、胃食道逆流、及び軽度食道炎であった。生化学検査又は放射線検査ではクローン病の増悪を示す徴候は認められなかった。投与薬剤には「ケトベミドン塩酸塩」及びオメプラゾールが含まれた。同年 4 月 21 日（Study Day 192）、CRP は 20 mg/L であった。なおも多少の疼痛はあったが、腹痛は徐々に軽減した。同年 4 月 21 日、事象は回復したと判断され、患者は退院・帰宅した。同年 4 月 29 日（Study Day 200）、造影剤としてバリウムを用い小腸の X 線検査を行った結果、狭窄やクローン病の活動性（の増悪）はみられなかった。同年 5 月 25 日（Study Day 226）、大腸内視鏡検査の結果は正常であった。同年 5 月 17 日（Study Day 218）、患者に咳嗽及び低音性連続性ラ音が発現した。肺炎のため患者は入院した。血液及

び尿（培養）は病原性微生物陰性であった。ゲンタマイシン、セフロキシム、及びメトロニダゾールが投与され、臨床的に奏効した。同年 5 月 24 日（Study Day 225）、事象は回復し、患者は退院した。報告によると、治験薬に関し特に措置は講じられなかった。

因果関係：治験責任医師の意見では、速い心拍、失神寸前の状態、及び肺炎と治験薬との間に関連性はなかった。腹痛と治験薬との間には関連の可能性があると判断された。

関連のある既往歴（得られている場合は診断年）：クローン病（1985 年）、短腸症候群、右半結腸切除（1987 年）、回腸終末部切除及び回腸横行結腸吻合（1987 年、1989 年、1990 年）、盲管切除（1988 年）、下痢（1991 年）、空腸切除及び colon-blinded jejunostomy（1992 年）、回腸横行結腸吻合及び S 状結腸人工肛門形成（1997 年）、腹痛、ビタミン欠乏（1994 年）、胆嚢摘出（1997 年）、虫垂切除（1971 年）、心雑音（1966 年）、高血圧、並びに COPD（2002 年）。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
「Neogynon」	1975 年 5 月 10 日	投与継続中
オメプラゾール	2001 年 9 月 28 日	投与継続中
コデイン	2001 年 9 月 26 日	投与継続中
ロペラミド	2001 年 9 月 26 日	投与継続中
ブデソニド	2004 年 1 月 29 日	投与継続中
テルブタリン硫酸塩	2004 年 11 月 5 日	投与継続中
「Soluvit」	2004 年 10 月 4 日	投与継続中
「Vitalipid」	1994 年 10 月 4 日	投与継続中
「Introselen」	2001 年 9 月 26 日	投与継続中
ジアゼパム	2004 年 12 月 4 日	投与継続中
「Nicotin」	2004 年 12 月 1 日	翌年 4 月 06 日
ベラパミル塩酸塩	2004 年 12 月 23 日	翌年 5 月 19 日
ベラパミル塩酸塩	2005 年 2 月 07 日	投与継続中
「Corodil」	2005 年 2 月 7 日	同年 5 月 19 日
アセトアミノフェン	2005 年 3 月 7 日	投与継続中
「Vibradox」	2005 年 4 月 17 日	同年 4 月 26 日
「Ketogan」	2005 年 4 月 4 日	投与継続中
「pendocillin」	2005 年 4 月 28 日	同年 5 月 7 日

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症、四肢痛
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	2004 年 11 月 5 日
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日
投与開始日	2004 年 12 月 9 日

投与終了日	2005 年 5 月 25 日
死亡日	該当せず

【叙述】

クローン病、多数の回腸切除、回腸末端部切除及び S 状結腸人工肛門形成、短腸症候群、及びブロビアックカテーテル閉塞の既往歴を有する 3[redacted]歳の白人男性患者が、2004 年 11 月 5 日（Study Day 1）、CL0600-004 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.10 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 12 月 9 日（Study Day 35）、治験薬の投与が開始された。

翌年 2 月 23 日（Study Day 111）、患者に敗血症による発熱が発現した。敗血症の原因は、患者のブロビアックカテーテルであった。血液培養の結果（検体採取日不詳）は、*Staphylococcus epidermidis* 陽性であった。敗血症に対し投与された薬剤は、メトロニダゾール、セフトリアキソンナトリウム、ゲンタマイシン硫酸塩、及びバンコマイシン塩酸塩などであった。同年 2 月 26 日（Study Day 114）から同年 2 月 27 日（Study Day 115）までの間、患者は軽度の敗血症関連貧血とも診断され、これについて治験責任医師は非重篤と判断した。治療には輸血が含まれた。同年 3 月 2 日（Study Day 118）、敗血症は回復した。同年 3 月 3 日（Study Day 119）、右大腿に重度の疼痛が発現したため入院期間が延長された。右大腿に広範や腫脹はみられなかった。膿瘍の可能性を排除するため超音波検査（部位不詳）が施行されたが、結果は陰性であった。治験薬の注射部位として右大腿が使用されたことは一度もなかった。投与された薬剤は、アセトアミノフェン、コデイン、イブプロフェン、及び「Ketogan」などであった。入院期間中（検体採取日は未入手）、C 反応性タンパクが 3 mg/L から 82 mg/L に上昇した。同年 3 月 7 日（Study Day 123）、右大腿の疼痛は回復し、患者は退院した。同年 4 月 13 日（Study Day 160）、患者に発熱及び敗血症が発現したが、後者の原因は不明であった。CRP は 116 mg/L であった。血液培養の結果（検体採取日は未入手）は *Bacillus cereus* 陽性であった。投与された薬剤は、メトロニダゾール、ゲンタマイシン硫酸塩、セフロキシム、及びモキシフロキサシン塩酸塩などであった。同年 4 月 14 日（Study Day 161）、同年 4 月 18 日（Study Day 165）、及び同年 4 月 21 日（Study Day 168）の CRP はそれぞれ、96、16、及び 5 mg/L であった。同年 4 月 25 日（Study Day 172）、事象は回復し、患者は退院した。治験薬に関し特に措置は講じられなかった。

因果関係：治験責任医師の意見では、事象「敗血症」、「右大腿の疼痛」、及び「敗血症関連貧血（非重篤）」と治験薬との間に関連はなかった。

関連のある既往歴（得られている場合は診断年）：患者の既往歴は、クローン病（発症：1991 年）、回腸切除 6 回（日付不明）及び回腸終末部切除（2002 年）などであった。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
Omeprazol	2002 年 11 月 06 日	投与継続中
ジアゼパム	2002 年 11 月 02 日	同年 11 月 02 日

Morphin	2002 年 11 月 02 日	同年 11 月 02 日
Selexid	2005 年 1 月 13 日	同年 1 月 19 日

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱、カテーテル敗血症、C 反応性タンパク増加（C Reaction Protein Increased）
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	2004 年 11 月 8 日
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2005 年 2 月 2 日
投与終了日	2005 年 7 月 20 日
死亡日	該当せず

【叙述】

クローン病、短腸症候群、半結腸切除及び回腸人工肛門、回腸 S 状結腸吻合、並びに S 状結腸及び直腸切除の既往歴を有する 5[redacted]歳の白人男性患者が、2004 年 11 月 8 日（Study Day 1）、CL0600-004 に組み入れられた。患者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、翌年 2 月 2 日（Study Day 87）、治験薬の投与が開始された。

2004 年 12 月 15 日、被験者はカテーテル関連敗血症のため入院した。投与された薬剤は、シプロフロキサシン、Ciproxin、メトロニダゾール、及びセフトリアキソンナトリウムなどであった。白血球（WBC）数は定性的に正常と報告された。同年 12 月 17 日（Study Day 40）、貧血（有害事象）のため輸血が行われた。同年 12 月 20 日（Study Day 43）、事象は回復し、患者は退院した。

翌年 1 月 4 日（Study Day 58）、発熱及び CRP 増加のため患者は入院した。悪寒が発現し、感染源は不明ながら細菌感染が疑われた。血液及び尿を培養したが、細菌の生育はみられなかった。便培養の結果からは（意義のある）病原菌の生育は確認されなかった。投与された薬剤は、Ciproxin、セフトリアキソンナトリウム、セフロキシム、及びメトロニダゾールなどで、これらは臨床的に奏効した。同年 1 月 10 日（Study Day 64）、事象は回復し、患者は退院した。

同年 2 月 9 日（Study Day 94）、カテーテル関連感染に続発したグラム陰性敗血症のため患者は入院した。入院中に実施した臨床検査の結果（検体採取日は未入手）は、WBC 数 13.0（単位は未入手）、CRP 129 mg/L、アルブミン 27.2 g/L、及びアルカリホスファターゼ 230 U/L であった。投与された薬剤は、メトロニダゾール、Ciproxin、ピペラシリンナトリウム＋タゾバクタムナトリウム、セフロキシム、「Tazocin」、及びセフトリアキソンナトリウムなどであった。同年 2 月 16 日（Study Day 101）、ブロビアックカテーテルが交換された。同年 2 月 18 日（Study Day 103）、臨床検査結果（単位未入手）は、WBC 数 6.7、ヘモグロビン 6.1、CRP 8、及びアルブミン 18.8

であった。同年 2 月 20 日（Study Day 105）、事象は回復し、患者は退院した。

同年 3 月 18 日（Study Day 131）、ブロビアックカテーテルに起因する敗血症の新規発症により患者は入院した。血液培養の結果（検体採取日は未入手）は、グラム陰性菌陽性であった。CRP は 78 mg/L であった。投与された薬剤は、「Tazocin」、Ciproxin、セフロキシム、及びメトロニダゾールなどであった。同年 3 月 26 日（Study Day 139）、事象は回復した。退院日の情報は得られていない。

同年 6 月 13 日（Study Day 218）、敗血症のため患者は入院した。CRP は 179 mg/L であった。血液培養検体（検体採取日は未入手）2 検体のうち 1 検体から *Escherichia coli* が検出された。投与された薬剤は、メトロニダゾール、セフロキシム、及び Ciproxin などであった。同年 6 月 20 日（Study Day 225）、抗生物質療法は完了しており、CRP は 7 mg/L に低下、事象は回復し、患者は退院した。治験薬に関し、これらの事象による措置は特に講じられなかった。

因果関係：治験責任医師の意見では、事象と治験薬との間に関連はなかった。

関連のある既往歴（得られている場合は診断年）：クローン病（1962 年）、短腸症候群、半結腸切除及び回腸人工肛門（1964 年）、回腸 S 状結腸吻合（1971 年）、S 状結腸及び直腸の切除（1976 年）、回腸切除（1982 年、1988 年）、回腸人工肛門（1982 年）、下痢（1993 年）、痛風関連関節炎（1995 年）、及びビタミン欠乏（1971 年）。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
アロプリノール	1995 年 1 月 13 日	投与継続中
コデイン	1993 年 4 月 1 日	2005 年 5 月 6 日
ビタミン B-12	1982 年 4 月 22 日	投与継続中
総合ビタミン剤	1971 年 12 月 22 日	投与継続中
マグネシウム及びカルシウム	2003 年 12 月 11 日	投与継続中
「Valaxona」	2004 年 12 月 13 日	投与継続中
「Konakion」	2005 年 2 月 15 日	同年 2 月 15 日
Mablet	2005 年 1 月 7 日	同年 1 月 8 日

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	気管支炎、腸ストーマ合併症（Intestinal stoma complication）、敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	2005 年 2 月 11 日
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日

投与開始日	2005 年 3 月 17 日
投与終了日	2005 年 8 月 31 日
死亡日	該当せず

【叙述】

回腸人工肛門、J パウチ、クローン病、短腸症候群、並びに空腸瘻造設を伴う空腸及び回腸切除の既往歴を有する 6[redacted]歳の白人女性患者が、2005 年 2 月 11 日（Study Day 1）、CL0600-004 に組み入れられた。患者はテデュグルチド 0.10 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 3 月 17 日（Study Day 35）、治験薬の投与が開始された。

同年 3 月 18 日（Study Day 36）、患者に発熱及び非重篤の喀出が発現した。同年 3 月 23 日（Study Day 41）、気管支炎のため患者は入院した。呼吸困難状態であったが熱はなかった。胸部 X 線（日付未入手）からは肺炎を示す徴候はみられなかった。C 反応性タンパク（CRP）は 49 mg/L であった。血液培養が実施された。投与された薬剤は、「Duovent」、臭化イプラトロピウム、及び「フェノテロール」などであった。同年 3 月 24 日（Study Day 42）、患者は回復し、退院・帰宅した。

同年 6 月 8 日（Study Day 118）、ナッツを食べた後、腹痛及び悪心が発現した。腸閉塞及び悪心を診察するため患者は入院した。食物の粒子により凝固した［閉鎖した］ストーマと診断された。徐々にオストミーが開き、症状は軽減した。投与された薬剤は、「Ketogan」及びドクサートなどであった。同年 6 月 9 日（Study Day 119）、事象は回復し、中心静脈栄養の施行下で被験者は退院した。

同年 7 月 12 日（Study Day 152）、*Staphylococcus*「*hominis*」及び *Staphylococcus epidermidis* によるカテーテル感染を呈し、患者は入院した。腹部超音波検査では、重要な病態を示すエビデンスはみられなかった。CRP は 6 mg/L であり、赤血球数及び白血球数は定性的に正常と報告された。投与された薬剤は、セフロキシムナトリウム、ゲンタマイシン硫酸塩、「Fucidin」及びメトロニダゾールなどであった。同年 7 月 14 日（Study Day 154）及び同年 7 月 21 日（Study Day 161）における CRP はそれぞれ 69 mg/L 及び< 10 mg/L であった。同年 7 月 22 日（Study Day 162）、事象は回復し、患者は退院した。

治験薬に関し、これらの事象による措置は特に講じられなかった。

因果関係：治験責任医師の意見では、事象と治験薬との間に関連はなかった。

関連のある既往歴（得られている場合は診断年）：回腸人工肛門（1980 年～1981 年）、J パウチ（1981 年）、クローン病（1984 年）、下痢（1984 年）、短腸症候群、空腸瘻造設を伴う空腸及び回腸の切除（2003 年）、腹痛（2003 年）、ビタミン欠乏（2004 年）、片頭痛、口腔及び膣の真菌感染（2005 年）、静脈瘤（1960 年）、右脚の疼痛、甲状腺中毒症（1980 年）、及び閉経期（1981

年)。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
「Soluvit」	2004 年 1 月 8 日	投与継続中
「selen」	2004 年 1 月 8 日	投与継続中
「Vitalipid」	2004 年 1 月 8 日	投与継続中
オメプラゾール	2004 年 1 月 9 日	投与継続中
シアノコバラミン	2005 年 2 月 14 日	投与継続中
コデイン	2005 年 2 月 14 日	投与継続中
「Ketogam」	2005 年 2 月 14 日	投与継続中
ゾルミトリプタン	2005 年 4 月 21 日	投与継続中
「Magnyl」	2005 年 4 月 21 日	投与継続中
「Pinex」	1985 年	投与継続中

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル菌血症、カテーテル合併症、結腸ポリープ
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	3[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	2006 年 8 月 23 日
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日
投与開始日	2006 年 11 月 10 日
投与終了日	2007 年 4 月 27 日
死亡日	該当せず

【叙述】

消化性潰瘍穿孔、メッケル憩室、術後腹膜炎、術後消化管瘻孔、瘻孔に起因する結腸人工肛門、空腸瘻造設、短腸症候群、消化管再建、カテーテル感染、ブロビアックカテーテル破裂、及び偶発的カテーテル除去の既往歴を有する 3[redacted]歳の白人男性患者が、2006 年 8 月 23 日（Study Day 1)、CL0600- 004 に組み入れられた。患者はテデュグルチド 0.10 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 11 月 10 日（Study Day 80)、治験薬の投与が開始された。

同年 10 月 3 日（Study Day 42)、スクリーニングを目的とする大腸内視鏡検査中、吻合部に近い上行結腸に小さな過形成性ポリープが見つかった。この病因は不明であった。同年 10 月 23 日（Study Day 62)、大腸内視鏡検査とポリープ切除が実施された。手術中に小腸及び横行結腸から生検検体を多数採取して実施した病理組織検査の結果は過形成性ポリープ（0.2 cm）と一致した。事象は回復した。

日付不詳のある日（同年 10 月 11 日の 2～3 日前)、患者がブロビアックカテーテルのハブに破裂を見つけた。同年 10 月 11 日（Study Day 50)、患者に発熱（39°C）及び悪寒が発現した。同

年 10 月 11 日、ブロビアックカテーテルの破裂及びカテーテル関連菌血症がみられ、患者は入院した。入院時の血圧、脈拍数、及び体温はそれぞれ、90/60 mmHg、108 拍/分、及び 37.5℃であった。カテーテルが抜去された。C 反応性タンパク（CRP）は 141 mg/L であった。尿培養は陰性であった。血液培養及びカテーテルチップの培養から *Klebsiella* が検出された。

静脈内（IV）輸液、「テイコプラニン」及び「Tienam」を含む治療が行われ、その後、患者の状態は改善した。同年 10 月 17 日（Study Day 56）、新しいブロビアックカテーテルが挿入され、中心静脈栄養が再開された。同年 10 月 18 日（Study Day 57）、CRP は 9.0 mg/L であった。菌血症は回復し、患者は退院・帰宅した。同日、事象は回復と判断された。

翌年 1 月 28 日（Study Day 159）、ブロビアックカテーテルのカフが出口の皮下トンネルから部分的に露出した。同年 1 月 28 日（Study Day 160）、患者は入院し、カテーテルが抜去され、新しいカテーテルが挿入された。同年 1 月 30 日（Study Day 161）、胸部 X 線検査により、カテーテルの設置は適切であり、肺実質は正常であることが確認された。患者は退院・帰宅した。この時点で事象は回復と判断された。

治験薬に関し、これらの事象による措置は特に講じられなかった。

因果関係：治験責任医師の意見では、事象と治験薬との間に関連はなかった。

関連のある既往歴（得られている場合は診断年）：消化性潰瘍穿孔（1998 年）、メッケル憩室切除（1998 年）、術後腹膜炎（1998 年）、術後消化管瘻孔（1998 年）、黄疸（1998 年）、瘻孔による結腸人工肛門（1998 年）、空腸瘻造設（1999 年）、短腸症候群、肺炎（1999 年）、気胸（1998 年）、カテーテル感染（1999 年）、ブロビアックカテーテル破裂（2000 年）、消化管の再建（2001 年）、副鼻腔炎（2003 年）、偶発的カテーテル除去（2004 年）、腎結石症（2004 年）、尿管切石術（2004 年）、及び女性化乳房（2005 年）。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
「Addamel N」	1994 年 6 月 11 日	投与継続中
「Cernevit」	1994 年 6 月 11 日	投与継続中
チアミン	1994 年 6 月 11 日	投与継続中
シメチジン	1994 年 6 月 11 日	投与継続中
「Metamizolum」	2007 年 2 月 16 日	同年 2 月 21 日
「Pyraigin」	2007 年 2 月 16 日	同年 2 月 21 日
「Furagin」	2007 年 3 月 5 日	同年 3 月 11 日

被験者番号	[redacted]

重篤な有害事象	心不全、うっ血（congestive）
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	2005 年 10 月 17 日
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2006 年 1 月 13 日
投与終了日	2006 年 4 月 19 日
死亡日	該当せず

【叙述】

腸間膜血栓症による小腸切除及び短腸症候群の既往歴を有する 5[redacted]歳の白人女性患者が、2005 年 10 月 17 日（Study Day 1）、CL0600-004 に組み入れられた。患者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、翌年 1 月 13 日（Study Day 89）、治験薬の投与が開始された。

同年 1 月、ベースラインの診察結果は、心電図（ECG）正常、血圧 128/78 mmHg、座位脈拍数 121 拍/分、ヘモグロビン（HGB）110 g/L、及び C 反応性タンパク（CRP）21.50 mg/L であった。入院の 1 週間前（日付不詳）、患者は息切れに悩まされ、特に夜間の中心静脈栄養施行中が顕著であった。同年 4 月 19 日（Study Day 185）、治験薬の投与は中止された。

同年 4 月 20 日（Study Day 186）、患者に極度の息切れが発現し、生命を脅かす原因不明のうっ血性心不全（CHF）のため入院した。入院時、患者の症状は極めて重く、重度の呼吸困難と末梢性チアノーゼがみられた。心臓に明らかな異常はみられず、虚血や梗塞の徴候もみられなかった。血圧及び脈拍数はそれぞれ 194/94 mmHg 及び 146 拍/分であった。15 L の酸素吸入下において、酸素飽和度は 91%であった。胸部 X 線検査の結果、CHF の原因である大きな両側肺水腫が検出された。心エコー検査では下壁低収縮及び僧帽弁閉鎖不全が認められた。中心静脈圧（CVP）は上昇と定性的に報告された。臨床検査の結果は、カリウム 4.2 mmol/L、クレアチニン 68 µmol/L、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）36 U/L、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）17 U/L、トロポニン（これ以上の詳細不明）< 0.12、及び 1.15 ng/ml、クレアチンキナーゼ（CK）最高値 54 U/L、乳酸脱水素酵素（LDH）596（単位は未入手）、アルカリホスファターゼ 447（単位は未入手）、HGB 11 g/dL、白血球数 11（単位は未入手）、及び赤血球沈降速度（ESR）59（単位は未入手）であった。動脈血液ガスは、pH 7.12、PCO_2 43 mmHg、及び PO_2 74 mmHg であった。投与された薬剤は、アテノロール、ペリンドプリルエルブミン、及びブメタニドなどであった。利尿薬療法が奏効した。

同年 4 月 21 日（Study Day 187）、胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査によると総カルシウムスコアは 0 であった。2005 年 4 月 25 日（Study Day 191）、胸部 X 線では、うっ血はみられず、肥大心が認められた。

同年 4 月 26 日（Study Day 192）、患者は、状態が大幅に改善したと感じ、事象は回復した。患

者は、「Coversyl」、アテノロール、及びブメタニドを含む薬物療法下で、呼吸困難を伴うことなく退院した。患者は、外来で産婦人科を受診する予定であった。同年 5 月 4 日（Study Day 200）、胸部 X 線検査を再び実施したが、心胸郭比が 0.5 であることを除き異常は認められなかった。HGB は 9.8 g/dL であった。

本事象が発現した結果、治験薬の投与は恒久的に中止された。

因果関係：治験責任医師の意見では、事象と治験薬との間に関連の可能性があった。

関連のある既往歴（得られている場合は診断年）：嘔吐、腰ヘルニア手術（1970 年）、乳房腫瘤摘除を伴う右乳房腺腫（1982 年）、甲状腺腫切除（1984 年）、腸間膜血栓症に起因する小腸切除、その結果短腸症候群に至る（2004 年）、甲状腺腺腫、軽度の副甲状腺機能亢進症（2005 年）、洞性頻脈、右心房拡張（2004 年）、閉経期（2004 年）、及び子宮の（筋腫症）（2003 年）。

関連のある併用薬：

薬剤	開始日	中止日又は投与継続中
エリスロマイシン	2005 年 7 月 14 日	投与継続中
「Pantozol」	2004 年 3 月 1 日	投与継続中
「Nadroparin」	2004 年 3 月 1 日	投与継続中

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル合併症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	2006 年 7 月 12 日
治験薬	プラセボ
投与開始日	2006 年 10 月 31 日
投与終了日	2007 年 4 月 19 日
死亡日	該当せず

【叙述】

腸間膜動脈の塞栓症及び短腸症候群の既往歴を有する 5[redacted]歳の白人男性が、2006 年 7 月 12 日、CL0600-004 に組み入れられた。患者はプラセボ投与に無作為化され、同年 10 月 31 日（Study Day 112）、治験薬の投与が開始された。

同年 1 月 23 日（Study Day 196）、患者が、カテーテルの洗浄中にカテーテル閉塞に気付いた。同日、患者は入院し、胸部 X 線検査を行った結果、ブロビアックカテーテルの破裂と判明し、カテーテル遠位部の右肺動脈への移動が認められた。同年 1 月 26 日（Study Day 199）、非観血的手法を用いてカテーテル遠位部の除去が試みられたが、成功しなかった。同年 1 月 28 日（Study Day 201）、別のブロビアック中心静脈カテーテルが左頸静脈穿刺部をとおして設置され、事象

は回復した。

因果関係：治験責任医師は、事象「中心静脈カテーテルの破裂」と治験薬との間に関連はなく、中心静脈カテーテル（基礎疾患）と関連ありと判断した。

関連のある既往歴 : SBS、腸間膜動脈の塞栓症（2002 年）、CABG（2001 年）、半結腸切除（2002 年）。

関連のある併用薬 : Addamel minerals（2002 年 10 月 07 日～投与継続中）、Cernevit vitamins（2002 年 10 月 07 日～投与継続中）、ビタミン B1（2002 年 10 月 07 日～投与継続中）、Cimetedine（2002 年 10 月 07 日～投与継続中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル合併症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	2006 年 8 月 22 日
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日
投与開始日	2006 年 11 月 15 日
投与終了日	2007 年 5 月 04 日
死亡日	該当せず

【叙述】
腸間膜動脈塞栓症の手術に続発した短腸症候群の既往歴を有する 6[redacted]歳の白人女性が、2006 年 8 月 22 日、CL0600- 004 に組み入れられた。患者はテデュグルチド 0.10 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 11 月 15 日（Study Day 86）、治験薬の投与が開始された。

事象発現時は無作為割付け前のスクリーニング相で、試験来院の際にカテーテル閉鎖に気付いた。同年 10 月 10 日（Study Day 50）、患者は入院し、合併症を伴うことなくカテーテルが交換され、同年 10 月 12 日（Study Day 51）、事象は回復した。

因果関係：治験責任医師の意見では、事象「カテーテル閉塞」は「カテーテルをヘパリンで洗浄しなかった」（基礎疾患）ことが原因であった。

同年 11 月 18 日（Study Day 89）、カテーテルの位置がずれ、患者は入院した。合併症を伴うことなくカテーテルが交換された。

因果関係：治験責任医師の意見によると、事象と治験薬との間に関連はなく、前回の入院（同

年 10 月）から早く退院しすぎたことと関連があった。

関連のある既往歴：閉塞によるカテーテル交換（2006 年 10 月）、腸間膜動脈の塞栓症に起因する SBS（2003 年 9 月）、胆嚢摘出（1966 年）、半結腸切除（2003 年）。

関連のある併用薬：シメチジン（2003 年 10 月［日付不明］～投与継続中）、ビタミン B1（2003 年 10 月［日付不明］～投与継続中）、Cernivit（2003 年 10 月［日付不明］～投与継続中）、Addamel（2003 年 10 月［日付不明］～投与継続中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル留置部位感染、膵炎、医療機器合併症、結腸狭窄
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted] 歳、男性、白人
試験開始日	2006 年 4 月 14 日
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2006 年 8 月 02 日
投与終了日	2007 年 1 月 25 日
死亡日	該当せず

【叙述】

急性膵炎、小腸切除、並びに小腸及び右結腸の壊死の既往歴を有する 4[redacted] 歳の白人男性が、2006 年 4 月 14 日、CL0600-004 に組み入れられた。患者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 8 月 02 日（Study Day 111）、治験薬の投与が開始された。

同年 8 月 02 日（Study Day 111）、治験薬の投与開始前、カテーテル挿入部の周囲 3 cm 以内に紅斑、圧痛、及び硬結があることに患者が気付いた。同日、患者は、予定された Visit 2 のため来院し、治験責任医師に症状を報告、その後半定量培養が実施された。同年 8 月 03 日（Study Day 112）、培養の結果は、メチシリン耐性 *Staphilococcus aureus*（MRSA）陽性であった。同日、患者は入院し、カテーテルが抜去され、感染治療のため cotrimoxazole の投与が開始された。同年 8 月 29 日、事象は回復した。

因果関係：治験責任医師の意見では、事象「カテーテル留置部位感染」と治験薬（テデュグルチド）との間に関連はなく、中心静脈カテーテルと関連があった。

同年 11 月 22 日（Study Day 223）、アルカリホスファターゼ 677（31～129 U/L）、ALT 219（6～43 U/L）、及び GGT 212（10～61 U/L）と、それぞれの値に顕著な増加がみられたが、患者からは特に訴えはなかった。同年 11 月 28 日（Study Day 229）及び同年 12 月 07 日（Study Day 238）

に超音波検査及びCATスキャンを行った結果、肝内胆管径及び総胆管径の軽度拡大、膵頭仮性嚢胞、及び慢性膵炎が検出された。同年12月07日、臨床検査の結果は、アルカリホスファターゼ755（25～100 U/L）、ALT 270（4～36 U/L）、AST 95（8～33 U/L）、GGT 371（2～30 U/L）、リパーゼ78.7（5.6～51.3 U/L）、アミラーゼ61（20～104 U/L）であった。

同年12月20日（Study Day 251）、待機的内視鏡的逆行性膵管胆管造影（ERCP）のため患者は入院した。検査の結果、顕著なファーター乳頭狭窄、仮性嚢胞2個を伴うウイルズング管遠位部の狭窄、及び総胆管遠位部の狭窄と判明した。乳頭切開、並びに両膵嚢胞のドレナージを目的として及びウイルズング管プロテーゼ、及び総胆管プロテーゼが挿入され、合併症の発現はなかった。事象はなおも持続中である。

因果関係：治験責任医師の意見によると、事象「膵仮性嚢胞」及び「膵感染」と治験薬（テデュグルチド）との間に関連はなく、基礎疾患（慢性膵炎）と関連があった。

翌年1月24日（Study Day 284）、大腸内視鏡検査が施行され、S状結腸に狭い狭窄が検出された。狭窄の直径は約8 mmであった。肉眼では粘膜に変化は観察されなかったが、中等度の炎症性浸潤がみられた。生検が行われた。同年2月01日（Study Day 294）、括約筋の拡張を試みる目的で再度大腸内視鏡検査を行うため患者は入院した。大腸内視鏡検査により狭窄が確認され、16 mmと18 mmのballoon dilatorを用い狭窄部が拡張された。生検が行われ、後ほど、大腸粘膜のわずかな充血及び粘膜固有層浅部の小出血が検出された。同年2月02日（Study Day 295）、内視鏡による拡張を行い、事象は回復した。

因果関係：治験責任医師の意見によると、事象「結腸狭窄」と治験薬（テデュグルチド）との間に関連はなかった。

同年1月25日（Study Day 287）、生化学検査の結果、アルカリホスファターゼ及びCRPの各値に増加が認められた（成績は未入手）。同年2月02日（Study Day 295）、腹部超音波検査の結果、肝内胆管の膨張が検出され、プロテーゼの閉塞と思われた。ERCP及び胆管プロテーゼの変更／除去を後日行うようスケジュールが組まれた。同年2月06日（Study Day 299）、患者は入院し、同日、合併症の発現もなくERCPが施行された。手術中、ステントの閉塞が確認された。閉塞したプロテーゼは取り除かれ、新しいプロテーゼが挿入された。事象はなおも持続中である。

因果関係：治験責任医師の意見では、事象「胆管プロテーゼ閉塞」と治験薬（テデュグルチド）との間に関連はなく、胆管狭窄との間に関連があると判断された。

関連のある既往歴：慢性膵炎（2002年）、小腸切除（2002年）、小腸及び右結腸の壊死（2002年）。

関連のある併用薬：Kreon（2003 年 1 月～投与継続中）、アトロピン（2006 年 10 月～投与継続中）、Dicortinef（2006 年 3 月～投与継続中）、drotaverine（2006 年 12 月～投与継続中）、ケトプロフェン（2006 年 12 月～翌年 1 月）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル合併症、気胸
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	2006 年 7 月 10 日
治験薬	プラセボ
投与開始日	2006 年 8 月 30 日
投与終了日	2007 年 2 月 14 日
死亡日	該当せず

【叙述】

クローン病及び多数の腸切除術の既往歴を有する 3[redacted]歳の白人女性が、2006 年 7 月 10 日、CL0600-004 に組み入れられた。患者はプラセボ投与に無作為化され、同年 8 月 30 日（Study Day 52）、治験薬の投与が開始された。

同年 10 月 10 日、患者から、ブロビアックカテーテル閉塞のため中心静脈栄養の注入が困難との報告があった。同年 10 月 13 日（Study Day 96）、待機的カテーテル交換のため患者は入院した。手術の最中、患者から、呼吸時の疼痛及び軽度呼吸困難の報告があり、手術が中止された。1 時間後に X 線検査が行われ、幅 2 cm の気胸が検出された。患者は監視下に置かれ、呼吸困難は軽減し、胸郭上部の軽度疼痛を訴えるだけになった。12 時間後に X 線検査が行われ、幅 5 cm の気胸が検出された。同年 10 月 14 日（Study Day 97）、右胸膜腔のドレナージが行われた。同年 10 月 15 日（Study Day 98）、X 線検査が行われ、右肺は再び完全に拡大し、胸膜腔に体液はみられなかった。同年 10 月 18 日（Study Day 101）、右胸膜腔のドレナージは除去され、フォローアップの X 線検査では気胸の徴候や体液貯留は認められなかった。

同年 10 月 18 日、気胸は回復と判断された。同年 10 月 24 日（Study Day 107）、ブロビアックカテーテル再挿入のため患者は再び入院した。処置は問題なく行われ、同年 10 月 25 日（Study Day 108）、患者は退院した。同年 10 月 24 日（Study Day 107）、事象「ブロビアックカテーテル閉塞」は回復と判断された。

因果関係：治験責任医師の意見では、両事象「右気胸」及び「中心静脈カテーテル狭窄」と治験薬（テデュグルチド）との間に関連はなく、中心静脈アクセス挿入との間に関連ありとされた。

関連のある既往歴：クローン病、多数の腸切除術（1993 年、1999 年、2003 年）、胃腸障害、腸管瘻の自然発生（1993 年）、右半結腸切除（2000 年）、及び小腸閉塞（1999 年、2000 年）。

関連のある併用薬：シメチジン（2005 年 9 月 14 日～投与継続中）、ヘパリンナトリウム（2005 年 9 月 14 日～投与継続中）、Soluvit（2005 年 9 月 14 日～投与継続中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル留置部位感染、カテーテル留置（Catherization Venous）
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	2006 年 6 月 17 日
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日
投与開始日	2006 年 8 月 24 日
投与終了日	2006 年 10 月 01 日
死亡日	該当せず

【叙述】

クローン病、回盲部及び小腸の切除、腸膀胱瘻（enterovesicular fistula）、肛門膣瘻、及び肛門周囲瘻、回腸人工肛門、胆石症による胆嚢摘出、急性膵炎、細菌性肺炎、気胸、及び腹壁膿瘍の既往歴を有する 3[redacted]歳の白人女性が、2006 年 6 月 17 日、CL0600-004 に組み入れられた。患者はテデュグルチド 0.10 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 8 月 24 日（Study Day 69）、治験薬の投与が開始された。

同年 10 月 01 日、中心静脈栄養（PN）の注入後、患者に発熱及び悪寒が発現した。血液培養で腸球菌感染陽性を呈し患者は入院した。ポート及び末梢静脈の血液検体から、*Enterobacter cloacae* が検出された。同年 10 月 04 日（Study Day 110）に実施した臨床検査の結果は、WBC 26.40（4～10 × 1000/μL）、ヘモグロビン 10.8（12～16 g/dL）、ヘマトクリット 31.3（25～50%）、SGOT 77（0～31 U/L）、C-RP 5.15（0～0.75 mg/dL）であった。ポートシステムにバンコマイシンが注入された。ポートの除去及び再挿入が計画された。同年 10 月 09 日（Study Day 115）、ポートが除去された。同年 10 月 13 日（Study Day 119）、事象は回復と判断された。

同年 10 月 23 日（Study Day 129）、新しいポートシステム植え込みのため、患者は再入院した。同年 10 月 24 日（Study Day 130）、手術が実施され、植え込み及びフォローアップのいずれの時点でも、これ以上の有害事象は認められなかった。同年 10 月 25 日（Study Day 131）、事象は回復と判断された。

因果関係：治験責任医師は、カテーテル留置部位感染及びカテーテル留置は、基礎疾患：IV；ポートストーマと関連すると判断した。

関連のある既往歴：クローン病、回盲部及び小腸の切除（1995 年）、腸膀胱瘻（enterovesicular fistula）、肛門膣瘻、及び肛門周囲瘻（2001 年）、回腸人工肛門（2002 年）、胆石症による胆嚢摘出（1996 年）、急性膵炎（1996 年）、細菌性肺炎（1993 年）、気胸（1998 年）、腹壁膿瘍（2005 年）。

関連のある併用薬：オメプラゾール、Beloc zok、Nexium、Duspatal、Magnesium verla、及び Novalgin。

13　CL0600-020 試験

（評価資料：5.3.5.1 項）

CL0600-020 試験の概要を表 2.7.6.13 - 1 に示す。（本項で経静脈サポート［PS］とは経静脈栄養［PN］及び経静脈栄養／補液［PN/I.V.］を示す）

表 2.7.6.13 - 1　L0600-020 試験：試験の概要

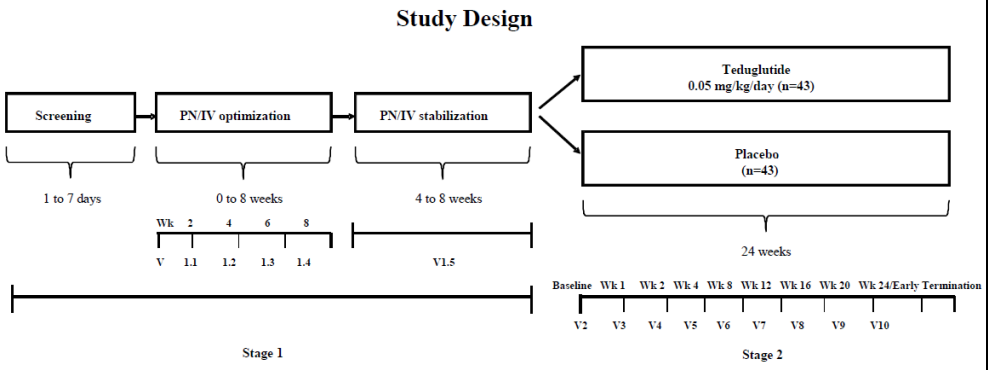
試験識別番号	CL0600-020
試験の標題	経静脈栄養を必要とする短腸症候群患者を対象としテデュグルチドの有効性及び安全性を検討する 24 週間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群試験
試験の相	3
目的	本試験の目的は、PS を必要とする短腸症候群（SBS）患者を対象として、テデュグルチドの有効性、安全性、及び忍容性をプラセボと比較検討することであった。
方法	本試験は、無作為化、二重盲検、2 群、プラセボ対照、並行群、国際共同、多施設共同、2 ステージ試験であった。被験者はテデュグルチド群又はプラセボ群に無作為化された（1：1）。 ステージ 1 の構成は、スクリーニング来院、最長 8 週間の最適化期間（必要に応じて）及び安定化期間（中心静脈栄養／静脈内［PS］量の安定化を確認する期間、最短 4 週間～最長 8 週間）とした。無作為割付け直前に PS 量が連続 4 週間以上安定しなかった場合、当該被験者は、再度 Week 2（Visit 1.1）からの最適化期間を開始しても良いこととした。2 回の試行で PS 量が安定しなかった被験者は以後の手順に進まず、無作為化されないこととした。ステージ 2 は 24 週間の投与期間とした。試験期間中は効果安全性評価委員会（DSMB）が定期的にデータのレビューを行った。試験デザインの概略を以下の図に示す。  PN/I.V.= Parenteral nutrition/intravenous; V=Visit; Wk=Week.
診断及び選択基準	選択基準 以下の基準を全て満たす者を本試験に組み入れた。 1. 本試験に関する全ての手順に先立ち、同意文書に日付入りの署名が得られている者。 2. 同意取得時の年齢が 18 歳以上の男性及び女性。 3. 小腸広範切除（外傷、腸軸捻、血管病変、悪性腫瘍、クローン病など）により SBS に至った腸管不全。 4. クローン病の既往歴を有する者は、投与開始前に臨床評価に基づく臨床的寛

表 2.7.6.13 - 1 L0600-020 試験：試験の概要

	解が 12 週間以上持続していること。これには、処置に基づく寛解のエビデンスを含めてもよい。 5. 小腸広範切除に起因する PS 使用を、同意取得前 12 ヵ月以上継続している者。 6. スクリーニング前の 1 週間及びベースライン前の 2 週間、吸収不良（進行中）による必要エネルギー、水分、又は電解質の必要量を満たすため PS を 3 回/週以上必要とした者。 7. 無作為割付けの直前に、治験責任医師の見解及び治験依頼者のメディカルモニターの承認に基づく PS の安定化が 4 週間以上持続している者。 安定化は以下のとおり。 a. 日誌データによる PS 量が PS 処方量と一致すること。 b. ベースライン（Visit 2）の 48 時間経口水分摂取量及び尿量（I/O）が、PS 量が最適化され、安定化期間に移行する時点の 48 時間 I/O 量の±25%以内に収まること。 c. 被験者が最適化期及び安定化期間を完了した時点で、48 時間当たりの尿量が 2 L 未満にならないこと、又は 4 L を超えないこと。 除外基準 以下の基準のいずれかに該当する者は対象から除外した。 1. 悪性腫瘍又は臨床的に問題となるリンパ増殖性疾患の既往歴を有し、無病期間が 5 年未満の者（記録があること）。なお、切除された皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌、若しくは非悪性度で外科的に切除された上皮内癌は除外とはしなかった。 2. 治験薬を用いた臨床試験に同意取得前 30 日以内、又は試験抗体治療を用いた臨床試験に同意取得前 90 日以内に参加した者、もしくは治験薬の臨床試験に参加中である者。 3. スクリーニング前 6 ヵ月以内に天然グルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）又はヒト成長ホルモン（HGH）を使用した者。 4. スクリーニング前 30 日以内に I.V.グルタミン、オクトレオチド、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）アナログ、又はジペプチジルペプチダーゼ IV（DPP-4）阻害剤を使用した者。 5. 過去にテデュグルチドの使用経験を有する者。 6. スクリーニング前 6 ヵ月以内に生物学的療法（抗腫瘍壊死因子［抗 TNF］又はナタリズマブなど）を受けたクローン病患者。 7. 過去 3 ヵ月以内に免疫抑制療法の長期全身投与を開始又は変更した炎症性腸疾患（IBD）患者。 8. スクリーニング来院前 12 ヵ月以内に SBS 又は PS に関係する入院（カテーテル敗血症、腸閉塞、重度の水-電解質異常など）を 5 回以上経験した者。 9. スクリーニング前 1 ヵ月以内に予定外の入院をした者。 10. 妊婦又は授乳婦。 11. 体重が 88 kg を超える者。 12. 体格指数（BMI）<15 kg/m^2。 13. 重度の肝機能障害又は腎機能障害の兆候を有する者。 a. 総ビリルビン≧2 × 基準範囲上限（ULN）。 ジルベール症候群の場合、直接（抱合型）ビリルビン≧2 × ULN。 b. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）≧5 × ULN。 c. 血清クレアチニン≧2 × ULN。 14. 避妊手術を受けていない、又は閉経後（年齢 55 歳以上及び／又は最終月経か

表 2.7.6.13 - 1 L0600-020 試験：試験の概要

<table>
<tr><td></td><td>ら 2 年以上経過と規定)、もしくは投与期間中及び投与終了後 30 日間にわたって医学的に許容される避妊法を実行しない女性。
15. 試験来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の要件について、理解能力がない又はこれを自発的に遵守する意思のない者。
16. 患者を過度なリスクにさらす、治験の完了の妨げとなる、又は治験結果の解析の妨げになると治験責任医師が判断する状態又は状況にある者。
17. 以下の表に示す、除外対象とした病態のいずれかを有する者。

<table><tr><th>Body system</th><th>Conditions excluded</th></tr><tr><td>SBS 関連</td><td>• 進行中の放射線腸炎又は放射線腸炎による腸組織損傷
• セリアック病
• 難治性又は熱帯性スプルー
• 偽性腸閉塞</td></tr><tr><td>消化器系</td><td>• 過去 3 ヵ月間に全身免疫抑制療法の開始又は変更を要活動性炎症性腸疾患（IBD）
• 症状抑制のために長期全身免疫抑制療法を要した IBD
• 大腸内視鏡検査生検またはポリープ切除術における未治療の前悪性または悪性変化
• 試験期間内に予定されている腸又はその他の大手術
• 慢性膵炎又は胆嚢炎</td></tr><tr><td>免疫系</td><td>• 免疫不全（例：後天性免疫不全症候群、重症複合免疫不全）
• テデュグルチド又は製剤中のいずれかの成分若しくは GLP-2 に対する過敏症又はアレルギー</td></tr><tr><td>精神系</td><td>• 1 年以内のアルコール又は薬物乱用
• コントロール不良の主要精神疾患</td></tr><tr><td>一般</td><td>• コントロール不良かつ未治療の重大な活動性全身性疾患（例：心血管系、呼吸器系、腎臓、感染、内分泌系、肝臓、又は中枢神経系）</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>予定症例数及び解析対象例数（合計及び投与群ごと）</td><td>計画時及び解析時：
無作為化例を 86 例確保するために 132 例をスクリーニングした。
解析対象集団
<table><tr><th>Treatment</th><th>Randomized</th><th>Safety set [a]</th><th>Intent-to-treat (ITT) [b]</th><th>Per-protpcol (PP) [c]</th></tr><tr><td>0.05 mg/kg/day teduglutide</td><td>43</td><td>42</td><td>43</td><td>37</td></tr><tr><td>Placebo</td><td>43</td><td>43</td><td>43</td><td>38</td></tr><tr><td>Total</td><td>86</td><td>85</td><td>86</td><td>75</td></tr></table>[a] Safety set includes all subjects randomized and received at least one dose of study drug
[b] ITT population includes all subjects randomized
[c] PP population includes subjects based on definitions specified at the blinded data review meeting</td></tr>
<tr><td>被験薬、用法・用量、バッチ番号</td><td>本試験ではテデュグルチドの 1 日用量 0.05 mg/kg/日（バッチ番号：10704165、10704166、CL9-123、及び CL9-125）を用いた。投与量は、安定化期間後に 2 度測定した体重に基づいて算出した。算出した投与量を、試験期間を通じて使用することとした。
テデュグルチドを、腹部の 4 分割のうちの 1 ヵ所、又は大腿又は腕のいずれかに 1</td></tr>
</table>

表 2.7.6.13 - 1　L0600-020 試験：試験の概要

	日 1 回皮下投与した。
対照薬、用法・用量、バッチ番号	プラセボ（バッチ番号 08305011、10906631、11006655、及び CL9-316）を、腹部の 4 分割のうちの 1 ヵ所、あるいは大腿又は腕の片方に 1 日 1 回皮下投与した。
投与期間	ステージ 2 において、被験者に盲検下で治験薬を 24 週間投与した。
評価基準	有効性 有効性の主要評価項目は、Week 20 及び Week 24 時点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。奏効とは、週間 PS 量のベースライン（Visit 2）からの減少が 20%～100%を達成することと定義した。週間 PS 量は、電子日誌（e-diary）の記録に基づき算出した。副次的及びその他の有効性評価項目は、ベースラインと最終投与来院との PS 量の変化率（%）及び変化量（絶対値）；奏効期間；週間 PS 量の Week 20 及び Week 24 におけるベースラインからの減少が 20%～100%又は 2 L 以上であった被験者の割合；PS から離脱した被験者の数；PS 施行日数の減少；来院別の奏効；来院別の PS 量の変化；及び 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カテゴリー化した「奏効スコア」とした。 生活の質（QOL） 被験者の QOL は、被験者自身がアウトカムを報告する SBS 専用被験者報告アウトカム QOL 質問票（SBS-QoL™）を用いて評価した。 安全性 テデュグルチド投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価した。 有害事象、12 誘導心電図（ECG）、バイタルサイン、臨床検査安全性データ、抗テデュグルチド抗体及び／又は抗大腸菌タンパク質（ECP）抗体、並びに尿量及び体重の変化について評価した。 薬物動態 本試験では薬物動態データの収集は行わなかった。
統計手法	主たる解析には、Cochran-Mantel-Haenszel 検定統計量を用い、層別変数（ベースラインの PS：6 L/週以下又は 6 L/週超）で調整して、2 投与群間でレスポンダーの割合を比較した。カテゴリー変数である副次的評価項目はいずれも同様の方法により解析した。連続変数である副次的評価項目は、層別変数に対応する投与効果及び連続測定値を組み込んだ分散分析を用いて解析した。副次的有効性パラメータの検定は階層的に行った。
治験責任医師及び実施医療機関	10 ヵ国、27 施設（米国 6 施設、カナダ 4 施設、ポーランド 4 施設、ドイツ 2 施設、イタリア 3 施設、フランス 2 施設、スペイン 2 施設、英国 2 施設、デンマーク 1 施設、オランダ 1 施設）
試験期間	試験開始日：2008 年 11 月 25 日（最初の被験者の組入れ） 試験完了日：2011 年 1 月 04 日（最終被験者の最終来院）

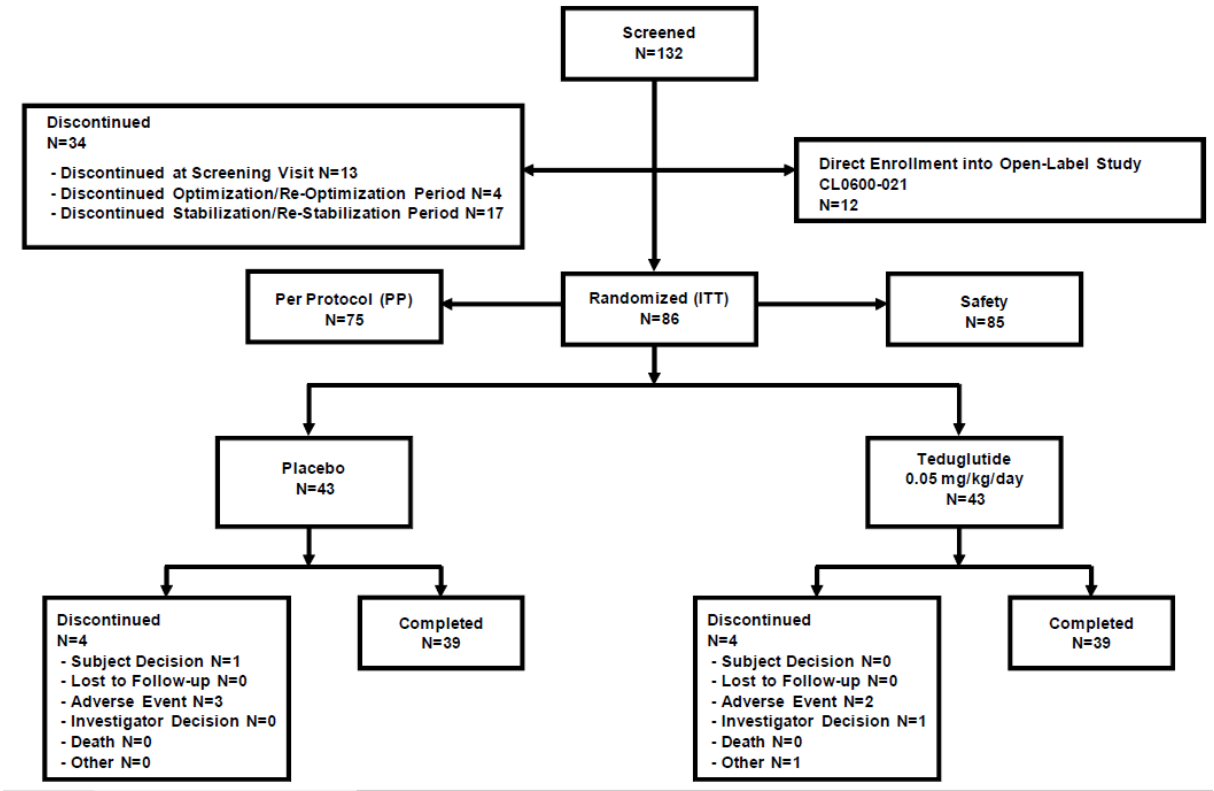
13.1 被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースライン特性

無作為化された 86 例のうち試験を完了した被験者は 78 例で、投与期間中に試験を中止した被験者は、無作為化されたものの投与を受けなかった 1 例を含む 8 例であった（図 2.7.6.13 - 1）。

ITT 集団における人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.13 - 2 に示す。

総じて、ベースラインの人口統計学的特性に投与群間で同様であった。本試験で無作為化された被験者の大部分は、白人（96.5%、83/86 例）、年齢域 45 歳～65 歳（53.5%、46/86 例）、65 歳以上の割合は 15.1%（13/86 例）であった。本試験の被験者の年齢（平均値）は 50.3 歳であった。参加した被験者の男女分布は、男性が 46.5%（40/86 例）、女性が 53.5%（46/86 例）であった。人口統計学的特性及びベースライン特性のいずれについても投与群間で統計学的有意差は認められなかった（表 2.7.6.13 - 2）。

図 2.7.6.13 - 1　CL0600-020 試験：被験者の内訳



Source: M 5.3.5.1 CL0600-020 CSR Figure 10-1

表 2.7.6.13 - 2　CL0600-020 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 集団）

Parameter	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=43)	All Subjects (N=86)
Age at Informed Consent(years)	**n**	**43**	**43**	**86**
	Mean(SD)	49.7(15.6)	50.9(12.6)	50.3(14.1)
	Median	50.0	50.0	50.0
	Min, Max	18, 82	22, 78	18, 82
	p-value		0.694	
<45 years	n (%)	14(32.6)	13(30.2)	27(31.4)

表 2.7.6.13 - 2 CL0600-020 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 集団）

Parameter	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=43)	All Subjects (N=86)
45-<65years	n (%)	23(53.5)	23(53.5)	46(53.5)
≥65 years	n (%)	6(14.0)	7(16.3)	13(15.1)
Gender	**n**	**43**	**43**	**86**
Male	n (%)	19(44.2)	21(48.8)	40(46.5)
Female	n (%)	24(55.8)	22(51.2)	46(53.5)
	p-value		0.829	
Race	**n**	**43**	**43**	**86**
White	n (%)	41(95.3)	42(97.7)	83(96.5)
Black	n (%)	1(2.3)	0	1(1.2)
Asian	n (%)	1(2.3)	1(2.3)	2(2.3)
Ethnicity	**n**	**43**	**43**	**86**
Hispanic or Latino	n (%)	4(9.3)	5(11.6)	9(10.5)
Not Hispanic or Latino	n (%)	39(90.7)	38(88.4)	77(89.5)
Baseline PN/I.V. Randomization Stratification	**n**	**43**	**43**	**86**
≤6 L/week	n (%)	7(16.3)	8(18.6)	15(17.4)
> 6 L/week	n (%)	36(83.7)	35(81.4)	71(82.6)
Height(cm)	**n**	**43**	**42**	**85**
	Mean(SD)	165.9(9.6)	166.9(9.7)	166.4(9.6)
	Median	166.0	168.0	167.0
	Min,Max	142,190	147,190	142,190
	p-value		0.657	
Body Weight at Baseline(kg)	**n**	**43**	**42**	**85**
	Mean(SD)	61.70 (12.61)	62.74 (11.41)	62.21 (11.97)
	Median	59.10	61.40	60.85
	Min,Max	40.9, 86.0	43.4, 87.9	40.9, 87.9
	p-value		0.691	
BMI at Baseline (kg/m^2)	**n**	**43**	**42**	**85**
	Mean(SD)	22.25(3.12)	22.46(3.19)	22.35(3.14)
	Median	21.40	22.00	21.80
	Min,Max	175.5, 28.6	17.6, 29.8	17.5, 29.8
	p-value		0.759	

BMI=body mass index
Note: The treatment comparisons for continuous variables are based on an ANOVA model with treatment as an effect. The treatment comparisons for gender are based on Fisher's Exact Test.
Source: M 5.3.5.1 CL0600-020 CSR Table 11-1

13.2 有効性の結果

13.2.1　有効性の主要評価項目

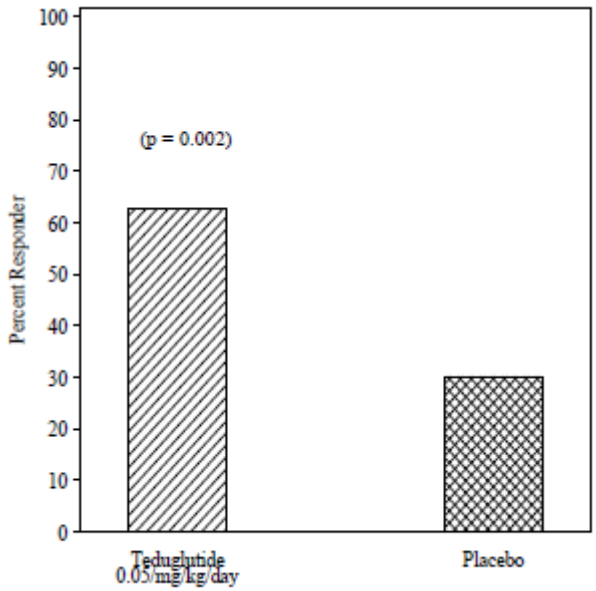
治療に対するレスポンダーの割合（Week 20 及び Week 24 の両時点で PS 量のベースラインからの減少が 20%～100%と規定）はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日群がプラセボ群を上回った（それぞれ、27/43 例、62.8%及び 13/43 例、30.2%）。この差は統計学的に有意であった（p=0.002）（表 2.7.6.13 - 3 及び図 2.7.6.13 - 2）。

表 2.7.6.13 - 3　CL0600-020 試験：レスポンダーの割合（ITT 集団）

Response Status	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=43)
Non-responder	n (%)	30(69.8)	16(37.2)
Responder	n (%)	13(30.2)	27(62.8)
	p-value		0.002

Note: Percentages were based on the number of subjects in the ITT population.
Note: Responder was defined as a 20 to 100% reduction from baseline in weekly PN/I.V. volume at both Weeks 20 and 24.
Note: The treatment comparison is based on a CMH test adjusted for the randomization stratification variable.
Source M 5.3.5.1 CL0600-020 CSR Table 11-6

図 2.7.6.13 - 2　CL0600-020 試験：レスポンダーの割合（ITT 集団）



Source M 5.3.5.1 CL0600-020 CSR Figure 11-1

- 男女とも、また、いずれの年齢グループにおいても、レスポンダーの割合はテデュグルチド群がプラセボ群を上回った。
- 結腸連続性を有さない被験者でも結腸連続性を有する被験者でも、レスポンダーの割合はテデュグルチド群がプラセボ群を上回った。
- ストーマを有さない被験者でもストーマを有する被験者でも、レスポンダーの割合はテデュ

グルチド群がプラセボ群を上回った。

- Per protocol 解析と ITT 解析の結果は一致した。

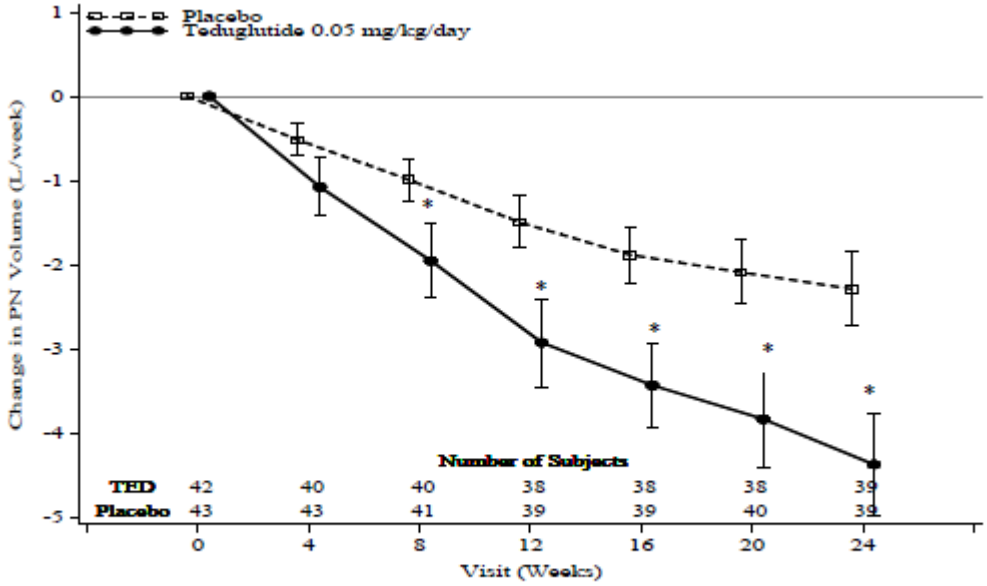
13.2.2　副次的有効性及び有効性のその他の評価項目／アウトカム

テデュグルチド 0.05 mg/kg/日を 24 週間投与後の有効性の副次的及びその他の評価項目／アウトカムの成績について以下に示す。

13.2.2.1　ベースラインから Week 24 までの PS 変化量

PS 量減少の変化量及び変化率（%）はいずれの来院時においても、テデュグルチド群がプラセボ群を上回り、それぞれ Week 8 及び Week 12 に統計学的有意水準に達し、Week 24 まで持続した。Week 24 におけるベースラインからの PS 量の変化量（変化率）の平均値は、テデュグルチド群が−4.4 L/週（−32.4%）、プラセボ群が−2.3 L/週（−21.3%）であった（p < 0.001）（図 2.7.6.13 - 3）。

図 2.7.6.13 - 3　CL0600-020 試験：PS 量の変化量（L/週 ± SE）（ITT 集団）



L=liter; SE=standard error, TED=teduglutide
* p < 0.05

Source M5.3.5.1 CL0600-020 CSR Figure 11-2

13.2.2.2　奏効の持続時間（持続来院数）

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）（表 2.7.6.13 - 4）。

表 2.7.6.13 - 4　CL0600-020 試験：奏効の持続期間（ITT 集団）

Parameter	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=43)
Duration of Response	**n**	**43**	**43**
0visits	n (%)	25(58.1)	13(30.2)
1visit	n (%)	5(11.6)	3(7.0)
2visits	n (%)	1(2.3)	3(7.0)
≧3visits	n (%)	12(27.9)	24(55.8)
	p-value		0.005

Note: Percentages were based on the number of subjects in the ITT population.
Note: Response was defined as a 20 to 100% reduction from baseline in weekly PN/I.V. volume.
Note: The treatment comparison was based on an extended CMH test with standardized mid-ranks adjusted for the randomization stratification variable.
Source M5.3.5.1 CL0600-020 CSR Table 11-9

13.2.2.3　PS 量の 20%～100%減少又は 2 L 減少を達成した被験者

Week 20 及び Week 24 の両時点において PS 量の 20%～100%減少又は 2 L 減少を達成した被験者の割合（%）は、テデュグルチド群がプラセボ群を上回り、その差は統計学的に有意であった（p=0.002）（表 2.7.6.13 - 5）。

表 2.7.6.13 - 5　CL0600-020 試験：Week 20 及び Week 24 の両時点に PS 量が 20%～100%減少又は 2 L 減少した被験者（ITT 集団）

Response Status	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=43)
Non-responder	n (%)	27(62.8)	13(30.2)
Responder	n (%)	16(37.2)	30(69.8)
	p-value		0.002

Note: Percentages were based on the number of subjects in the ITT population.
Note: The treatment comparison was based on a CMH test adjusted for the randomization stratification variable.
Source M5.3.5.1 CL0600-020 CSR Table 11-10

13.2.2.4　PS 離脱

試験終了時に PS から完全離脱したと判断された被験者はいなかった。

13.2.2.5　来院別にみた奏効

臨床的に意味のある奏効（PS 量の 20%～100%減少）がみられた割合は、いずれの来院時においても、テデュグルチド群がプラセボ群を上回った。Week 24 までにテデュグルチド群のほぼ 80%が臨床的に意味のある奏効を示した。

13.2.2.6　週間 PS 施行日数減少

更に解析を行った結果、Week 24 において実際の週間 PS 施行日数に 1 日以上の減少がみられた被験者の割合は、テデュグルチド群が 21/39 例（53.8%）、プラセボ群が 9/39 例（23.1%）であった。

13.2.2.7　Fluid Composite Effect*

有効性の主要評価項目をサポートし、経口摂取量と尿量の変化を考慮に入れるため、PS 量、経口摂取量、及び尿量を包含する複合効果（PS 量＋経口水分摂取量－尿量）の算出と解析を実施した。テデュグルチド群では、いずれの来院時においてもプラセボ群に比べ、Fluid Composite Effect に大きな減少がみられた。テデュグルチド群の減少（平均値）は、Week 24 までいずれの来院時においても、プラセボ群の 2 倍を上回った（Week 24 時点、テデュグルチド群：−5.4 L/週、プラセボ群：−1.1 L/週）。これらの減少は、栄養状態と体重を維持した状態で達成され、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。

*：以下の式で算出

PS Volume (L/week) + Oral Fluid Intake Volume (L/week) – Urine Output Volume(L/week)

13.2.2.8　ベースラインからの血漿中シトルリン濃度変化

Week 24 時点の血漿中シトルリン濃度について（平均値±標準偏差）、テデュグルチド群のベースライン 18.4±9.5μmol/L からの変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は+20.6±17.5 μmol/L であった。プラセボ群では Week 24 時点のベースライン 17.5±9.0 μmol/L からの変化量は +0.7±6.3 μmol/L であった。

13.2.2.9　Quality of Life（QOL）

QOL はテデュグルチド群内でベースラインと比較して、SBS-QoL™サムスコア、両サブスケールスコア、及び各アイテム 17 のうち 9 個に基づいて QOL の有意な改善が示された。テデュグルチド群のおよそ 1/3 では、QOL に臨床的に意義のある改善が得られた。24 週間の投与後、テデュグルチド群とプラセボ群の間では QOL に統計学的有意差はみられなかった。

13.3 安全性の結果

13.3.1　曝露状況

無作為化された 86 例のうち治験薬の投与を受けた被験者は 85 例であり、この 85 例を安全性集団とした（テデュグルチド群：42 例、プラセボ群：43 例）。

表 2.7.6.13 - 6　CL0600-020 試験：曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter Statistic		**Placebo (N=43)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=42)**
Extent of Exposure(weeks)	**n**	**43**	**42**
	Mean (SD)	22.62 (5.11)	22.72 (5.98)
	Median	24	24
	Min, Max	2.9, 25.1	0.6, 28.9
<1 week	n(%)	0	2 (4.8)
1-<4 weeks	n(%)	1 (2.3)	0
4-<8 weeks	n(%)	2 (4.7)	1 (2.4)
8-<12weeks	n(%)	0	0
12-<16 weeks	n(%)	0	0
16-<20weeks	n(%)	1 (2.3)	0
20-<24weeks	n(%)	13 (30.2)	9 (21.4)
≥24 weeks	n(%)	26 (60.5)	30 (71.4)
Number of Days at Least One Dose was Administered	**n**	**43**	**42**
	Mean (SD)	156.7 (36.0)	157.9 (41.3)
	Median	168.0	168.0
	Min, Max	19, 176	4, 191
Total Study Drug Exposure (mL)	**n**	**43**	**42**
	Mean (SD)	48.91 (15.86)	50.10 (16.57)
	Median	47.25	51.49
	Min, Max	5.9, 76.5	1.4, 80.0

SD=standard deviation.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the Safety population.
Note: Extent of exposure was defined as: (last dose date – first dose date + 1) / 7.
Source M5.3.5.1 CL0600-020 CSR Table 12-1

13.3.2　有害事象

13.3.2.1　有害事象の概要

安全性解析対象集団を対象とし、試験期間中に発現した試験治療下の有害事象及び重篤な有害事象を表 2.7.6.13 - 7 に示す。以下、特に断りがない限り、有害事象とは試験治療下の有害事象を表す。

85 例のうち試験治療下に発現した有害事象が認められた被験者は 69 例（81.2%）であった。有害事象の発現例数及び発現頻度は投与群間で同様であった（テデュグルチド群：35/42 例［83.3%］、プラセボ群：34/43 例［79.1%］）。

投与中止に至った有害事象の発現例は 5 例（テデュグルチド群：2/42 例［4.8%］、プラセボ群：3/43 例［7.0%］）であり、この結果からテデュグルチドの良好な忍容性が示された。中止に至った有害事象で重篤なものはなかった。

発現は断続的でいずれも回復した。

表 2.7.6.13 - 7　CL0600-020 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=42)
Any TEAE			
No	n (%), Events	9 (20.9), 0	7 (16.7), 0
Yes	n (%), Events	34 (79.1), 274	35 (83.3), 247
TEAE Severity			
Mild	n (%), Events	32 (74.4), 133	31 (73.8), 111
Moderate	n (%), Events	25 (58.1), 112	27 (64.3),105
Severe	n (%), Events	12 (27.9), 29	16 (38.1),31
TEAE Relationship			
Not Related	n (%), Events	32 (74.4), 220	32 (76.2), 156
Related	n (%), Events	19 (44.2), 54	23 (54.8), 91
Any TESAE	n (%), Events	12 (27.9), 20	15 (35.7), 22
TESAE Severity			
Mild	n (%), Events	3 (7.0), 4	3 (7.1), 3
Moderate	n (%), Events	6 (14.0), 7	9 (21.4), 11
Severe	n (%), Events	6 (14.0), 9	5 (11.9), 8
TESAE Relationship			
Not Related	n (%), Events	12 (27.9), 20	14 (33.3), 20
Related	n (%), Events	0	2 (4.8), 2
TEAEs Leading to Premature Discontinuation	n (%), Events	3 (7.0), 3 [a]	2 (4.8), 2[a]
AEs Leading to Death	n (%), Events	0	0

TEAE=Treatment Emergent Adverse Event; TESAE=Treatment Emergent Serious Adverse Event.
a　In the placebo group, the following subjects discontinued due to TEAEs: [redacted], [redacted], [redacted]. In the teduglutide group, the following subjects discontinued due to TEAEs: [redacted] and [redacted].
Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety population.
Note: TEAEs are defined as any AEs with a start date on or after the date of first dose and within 30 days after discontinuation of study drug.
Note: Subjects were counted no more than once for incidence, but could be counted multiple times for the number of events.
Note: TEAEs were coded to primary SOC and Preferred Term using the MedDRA dictionary, Version 12.0.
Source M5.3.5.1 CL0600-020 CSR Table 12-2

13.3.2.2　有害事象の分析

有害事象及び治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現頻度（いずれかの投与群で 3 例以上に発現）を、それぞれ表 2.7.6.13 - 8 及び表 2.7.6.13 - 9 に示す。なお、本試験で認められた全有害事象の発現頻度を因果関係別に表 2.7.6.13 - 11 に示す。

予想どおり、有害事象の発現頻度はテデュグルチド群の方がプラセボ群より高かったが、これは、消化器由来の事象によるところが大きく、内訳は、腹痛（テデュグルチド群：13/42 例［31.0%］、

プラセボ群：10/43 例［23.3%］）、悪心（テデュグルチド群：12/42 例［28.6%］、プラセボ群：8/43 例［18.6%］）、消化管ストーマ合併症（テデュグルチド群：10/42 例［23.8%］、プラセボ群：3/43 例［7.0%］）、腹部膨満（テデュグルチド群：9/42 例［21.4%］、プラセボ群：1/43 例［2.3%］）、末梢性浮腫（テデュグルチド群：7/42 例［16.7%］、プラセボ群：2/43 例［4.7%］）、及び呼吸困難（テデュグルチド群：3/42 例［7.1%］、プラセボ群：なし）などであった。腸管に及ぼす直接作用を考慮すると、腹痛、腹部膨満、及びストーマ合併症といった有害事象は、部分的にはテデュグルチドの作用機序に起因する可能性がある。

プラセボ群の発現頻度がテデュグルチド群より高かった有害事象は、頭痛（プラセボ群：7/43 例［16.3%］、テデュグルチド群：2/42 例［4.8%］）、体重減少（プラセボ群：6/43 例［14.0%］、テデュグルチド群：1/42 例［2.4%］）、及び下痢（プラセボ群：5/43 例［11.6%］、テデュグルチド群：3/42 例［7.1%］）などであった。

両群でみられた嘔吐及び疲労の例数は同様であった（嘔吐：テデュグルチド群 5/42 例［11.9%］、プラセボ群 4/43 例［9.3%］、疲労：テデュグルチド群 4/42 例［9.5%］、プラセボ群 3/43 例［7.0%］）。大部分の有害事象は軽度又は中等度であったが、重度の有害事象及び関連ありとされた有害事象の発現頻度は、テデュグルチド群（それぞれ、16/42 例［38.1%］及び 23/42 例［54.8%］）の方がプラセボ群（それぞれ、12/43 例［27.9%］及び 19/43 例［44.2%］）より高かった。

表 2.7.6.13 - 8　CL0600-020 試験：有害事象の発現頻度（いずれかの投与群での発現例数が 3 例以上）（安全性解析対象集団）

SOC/ Preferred Term		Placebo (N=43) n (%), Events	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=42) n (%), Events
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	**21 (48.8), 65**	**27 (64.3), 81**
Abdominal pain	腹痛	10 (23.3), 14	13 (31.0), 14
Nausea	悪心	8 (18.6), 12	12 (28.6), 19
Abdominal distension	腹部膨満	1 (2.3), 2	9 (21.4), 14
Flatulence	鼓腸	3 (7.0), 3	5 (11.9), 5
Vomiting	嘔吐	4 (9.3), 10	5 (11.9), 5
Diarrhea	下痢	5 (11.6), 7	3 (7.1), 4
General Disorders and Administration Site Conditions	**全身障害および投与局所様態**	**15 (34.9), 36**	**17 (40.5), 37**
Edema peripheral	末梢性浮腫	2 (4.7), 3	7 (16.7), 8
Fatigue	疲労	3 (7.0), 3	4 (9.5), 5
Pyrexia	発熱	4 (9.3), 5	4 (9.5), 5
Infections and Infestations	**感染症および寄生虫症**	**21 (48.8), 38**	**21 (50.0), 42**
Urinary tract infection	尿路感染	4 (9.3), 5	6 (14.3), 6
Catheter-related infection	カテーテル関連感染	1 (2.3), 1	5 (11.9), 6
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	3 (7.1), 3
Central line infection	中心静脈カテーテル感染	3 (7.0), 4	2 (4.8), 3
Bacteremia	菌血症	3 (7.0), 3	0

表 2.7.6.13 - 8 CL0600-020 試験：有害事象の発現頻度（いずれかの投与群での発現例数が 3 例以上）（安全性解析対象集団）

SOC/ Preferred Term		Placebo (N=43) n (%), Events	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=42) n (%), Events
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**10 (23.3), 20**	**14 (33.3), 17**
Gastrointestinal stoma complication	消化管ストーマ合併症	3 (7.0), 3	10 (23.8), 11
Investigations	**臨床検査**	**10 (23.3), 29**	**7 (16.7), 8**
Weight increased	体重増加	3 (7.0), 3	3 (7.1), 3
Weight decreased	体重減少	6 (14.0), 7	1 (2.4), 1
Metabolism and Nutrition Disorders	**代謝および栄養障害**	**11 (25.6), 12**	**6 (14.3), 7**
Dehydration	脱水	3 (7.0), 3	2 (4.8), 2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**10 (23.3), 13**	**6 (14.3), 10**
Muscle spasms	筋痙縮	4 (9.3), 4	1 (2.4), 2
Nervous System Disorders	**神経系障害**	**8 (18.6), 20**	**4 (9.5), 4**
Headache	頭痛	7 (16.3), 11	2 (4.8), 2
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**5 (11.6), 9**	**6 (14.3), 7**
Dyspnea	呼吸困難	0	3 (7.1), 3

Note: Percentages were based on the number of subjects in the Safety population.
Note: TEAEs were defined as any AE with a start date on or after the date of first dose and within 30 days after discontinuation of study drug.
Note: Subjects were counted no more than once for incidence, but could be counted multiple times for the number of events.
Note: AEs were coded to primary SOC and Preferred Term using the MedDRA dictionary, version 12.0.
Source: M5.3.5.1 CL0600-020 CSR Table 12-3

表 2.7.6.13 - 9 CL0600-020 試験：治験薬と関連ありとされた有害事象の発現頻度（いずれかの投与群での発現例数が 3 例以上）（安全性解析対象集団）

SOC/Preferred Term		Placebo (N=43)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=42)
		n (%), Events	n (%), Events
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	**13 (30.2%), 30**	**17 (40.5%),46**
Abdominal distension	腹部膨満	0	7 (16.7), 11
Abdominal pain	腹痛	6 (14.0), 7	7 (16.7), 8
Nausea	悪心	6 (14.0), 8	7 (16.7), 11
Flatulence	鼓腸	3 (7.0), 3	5 (11.9), 5
Vomiting	嘔吐	1 (2.3), 1	3 (7.1), 3
General Disorders and Administration Site Conditions	**全身障害および投与局所様態**	**6 (14.0%), 10**	**8 (19.0%), 17**
Edema peripheral	末梢性浮腫	0	3 (7.1), 4
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**3 (7.0), 4**	**10 (23.8), 11**
Gastrointestinal stoma complication	消化管ストーマ合併症	3 (7.0), 3	10 (23.8), 11
Investigations	**臨床検査**	**3 (7.0), 3**	**5 (11.9), 5**
Weight increased	体重増加	2 (4.7), 2	3 (7.1), 3
Nervous System Disorders	**神経系障害**	**3 (7.0), 4**	**1 (2.4), 1**
Headache	頭痛	3 (7.0), 3	1 (2.4), 1

Note: Percentages were based on the number of subjects in the Safety population.
Note: TEAEs were defined as any AE with a start date on or after the date of first dose and within 30 days after discontinuation of study drug.
Note: Relationship to study treatment is based upon investigator assessment.
Note: Subjects were counted no more than once for incidence, but could be counted multiple times for the number of events.
Note: AEs were coded to primary SOC and Preferred Term using the MedDRA dictionary, version 12.0.
Source: M5.3.5.1 CL0600-020 CSR Table 14.3.2.6

13.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡

試験期間中、死亡例の報告はなかった。

重篤な有害事象

試験期間中に重篤な有害事象が発現した被験者は 27 例であった（テデュグルチド群：15/42 例［35.7%］、プラセボ群：12/43 例［27.9%］）。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された

重篤な有害事象はテデュグルチド群に 2 例（4.8%）みられた（急性胆嚢炎及び小腸狭窄）。プラセボ群では、関連ありとされた重篤な有害事象の発現はなかった。

両群における中心静脈カテーテルに関連した全身感染の発現頻度は同程度であった（テデュグルチド群：7/42 例［16.7%］、プラセボ群：7/43 例［16.3%］）（表 2.7.6.13 - 10）。

重篤な有害事象が発現した全 27 例に関する叙述を 13.5.2 項に示す。

表 2.7.6.13 - 10　CL0600-020 試験：試験治療下に発現した中心静脈カテーテル全身感染の概要（安全性解析対象集団）

Category/ Preferred Term [a]		Placebo (N=43) n (%), Events	Teduglutide (N=42) n (%), Events
Central line systemic infections	**中心静脈カテーテル全身感染**	**7 (16.3), 8**	**7 (16.7), 12**
Catheter related infection	カテーテル関連感染	1 (2.3), 1	5 (11.9), 6
Central line infection	中心静脈カテーテル感染	3 (7.0), 4	2 (4.8), 3
Catheter sepsis	カテーテル敗血症	0	1 (2.4),2
Infective thrombosis	感染性血栓症	0	1 (2.4), 1
Bacteremia	菌血症	3 (7.0), 3	0

[a] Bacterial infection, catheter-site infection, and staphylococcus infection were not included since they were not considered to describe a systemic infection potentially associated with the central venous catheter.
Source CSR Table 12-5

他の重要な有害事象

有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は、テデュグルチド群の 2 例（4.8%）及びプラセボ群の 3 例（7.0%）であった。いずれも非重篤で、治験薬と関連ありと判断された。

プラセボ群では腸管ポリープ、便量増加及び排便回数増加がそれぞれ 1 例ずつに発現した。テデュグルチド群では腹部膨満及び腹痛がそれぞれ 1 例ずつに発現した。有害事象による中止例一覧は 2.7.4 項付録 3 を参照のこと。

13.3.4　バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連するその他の所見

試験期間中、バイタルサイン及び理学検査に臨床的に意味のある差はみられなかった。Week 24 において、プラセボ群では体重減少がみられ（平均値：−0.6 kg）、一方、テデュグルチド群では体重が 1.0 kg 増加した（平均値）。試験期間中、臨床的に問題となる心電図異常所見（右房拡張及び 484 ミリ秒の QT 延長）がテデュグルチド群の 2 例でみられた。心房拡張とテデュグルチドとの間に関連はないと判断され、QT 延長は、長期安全性評価試験（CL0600-021 試験）においてテデュグルチドの投与中に回復した。両被験者は CL0600-021 試験に参加した。

試験終了時点にテデュグルチド群は肝酵素検査値がプラセボ群と比較してベースラインからより改善した（アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、γ グルタミルトランスフェラーゼ、及びビリルビンの各平均値の減少を含む）。

総じて、膵酵素、腎機能検査値、及びその他の臨床検査パラメータに、両群間で臨床的に意味のある差はみられなかった。Week 2 以後、Week 12 を除く全ての来院時に、テデュグルチド群では尿浸透圧の低下が、プラセボ群では尿浸透圧の上昇がみられた。

いずれの投与群でも、Week 24 の尿及び血清ナトリウム値に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化はみられなかった。

Thorough QTc 試験（C09-001 試験）に参加しテデュグルチドの単回投与を受けた健康被験者で中等度の C 反応性タンパク（CRP）増加が報告されたため、本試験の治験実施計画書改訂第 2.0 版では CRP 検査が導入された。本試験では、CRP が 21 mg/L 以上を示した被験者がプラセボ群よりもテデュグルチド群に多く認められた。しかしながら、これらの CRP 異常値はテデュグルチドを継続した状態であってもその後の来院時にベースラインレベルへの回復傾向がみられた。

テデュグルチドに対する特異抗体陽性と分類された被験者は 7 例であった。テデュグルチド群の 6 例でベースライン後に非中和性のテデュグルチドに対する特異抗体が確認された。被験者 1 例では、ベースライン検体に低い力価が検出され、特異抗体であることが確認されたが、中和アッセイは行われなかった。

これら 7 例はいずれもレスポンダーであった。これらの被験者では、免疫に関連した臨床病態を示すエビデンスは認められなかった。プラセボ群には特異的な抗テデュグルチド抗体が確認された被験者はいなかった。

総合安全性評価から、PS を必要とする成人 SBS 患者に試験期間をとおして 1 日量 0.05 mg/kg を投与したとき、テデュグルチドは安全であり、その忍容性は良好であることが示された。投与中止に至った試験治療下の有害事象の発現頻度は低かった（テデュグルチド群：2/42 例、プラセボ群：3/43 例）。予期されない安全性のシグナルは確認されなかった。

13.4 結論

本試験では、1 日量 0.05 mg/kg のテデュグルチドは、プラセボより効果的に PS 量を減少させた。テデュグルチド群では、PS 量が減少したにも関わらず、体重維持が可能であった。テデュグルチド群ではプラセボ群より週間 PS 施行日数が有意に大きく減少した。栄養、水分、及び電解質を維持するために PS を必要とする成人 SBS 患者に対する治療において、テデュグルチドは 1 日量 0.05 mg/kg の投与で安全であり、その忍容性は良好であった。本試験では、有効性及び安全性の両データに基づき、テデュグルチドが、SBS 集団の利用可能な治療選択肢に臨床的に意味のある進歩をもたらすことが裏付けられた。

13.5 付録

13.5.1　有害事象表

表 2.7.6.13 - 11　CL0600-020 試験：全有害事象の発現頻度（因果関係別）（安全性解析対象集団）

		有害事象		治験薬と関連する有害事象	
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		**Placebo (N = 43) n (%)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)**	**Placebo (N = 43) n (%)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)**
Number of subjects with at least one TEAE		34 (79.1)	35 (83.3)	19 (44.2)	23 (54.8)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anaemia	貧血	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac Disorders	心臓障害	3 (7.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arrhythmia	不整脈	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac Failure Congestive	うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Extrasystoles	期外収縮	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Palpitations	動悸	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Right Atrial Dilatation	右房拡張	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tachycardia	頻脈	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
Umbilical Haematoma	臍血腫	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ear Pain	耳痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vertigo	回転性めまい	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye Disorders	眼障害	4 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry Eye	眼乾燥	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eyelid Cyst	眼瞼嚢胞	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eyelid Oedema	眼瞼浮腫	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.13 - 11　CL0600-020 試験：全有害事象の発現頻度（因果関係別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		有害事象		治験薬と関連する有害事象	
		Placebo (N = 43) n (%)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)	Placebo (N = 43) n (%)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)
Glaucoma	緑内障	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypermetropia	遠視	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ocular Icterus	黄疸眼	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	21 (48.8)	27 (64.3)	13 (30.2)	17 (40.5)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal Distension	腹部膨満	1 (2.3)	9 (21.4)	0 (0.0)	7 (16.7)
Abdominal Hernia	腹部ヘルニア	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal Pain	腹痛	10 (23.3)	13 (31.0)	6 (14.0)	7 (16.7)
Abdominal Pain Lower	下腹部痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
Abdominal Tenderness	腹部圧痛	2 (4.7)	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (2.4)
Abdominal Wall Haematoma	腹壁血腫	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anal Inflammation	肛門の炎症	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Barrett's Oesophagus	バレット食道	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Colitis	大腸炎	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	便秘	2 (4.7)	1 (2.4)	2 (4.7)	1 (2.4)
Diarrhoea	下痢	5 (11.6)	3 (7.1)	1 (2.3)	0 (0.0)
Dry Mouth	口内乾燥	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspepsia	消化不良	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Faecal Volume Decreased	便量減少	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
Faecal Volume Increased	便量増加	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.3)	0 (0.0)
Flatulence	鼓腸	3 (7.0)	5 (11.9)	3 (7.0)	5 (11.9)
Frequent Bowel Movements	排便回数増加	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.13 - 11　CL0600-020 試験：全有害事象の発現頻度（因果関係別）（安全性解析対象集団）

		有害事象		治験薬と関連する有害事象	
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		**Placebo (N = 43) n (%)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)**	**Placebo (N = 43) n (%)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)**
Gastritis	胃炎	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intestinal Polyp	腸管ポリープ	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.3)	0 (0.0)
Nausea	悪心	8 (18.6)	12 (28.6)	6 (14.0)	7 (16.7)
Odynophagia	嚥下痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peritoneal Cyst	腹膜嚢胞	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rectal Discharge	直腸分泌物	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
Small Intestinal Stenosis	小腸狭窄	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
Tongue Coated	舌苔	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
Vomiting	嘔吐	4 (9.3)	5 (11.9)	1 (2.3)	3 (7.1)
General Disorders And Administration Site Conditions	全身障害および投与局所様態	15 (34.9)	17 (40.5)	6 (14.0)	8 (19.0)
Asthenia	無力症	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Related Complication	カテーテル合併症	1 (2.3)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Site Discharge	カテーテル留置部位分泌物	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Site Erythema	カテーテル留置部位紅斑	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Site Haemorrhage	カテーテル留置部位出血	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Site Related Reaction	カテーテル留置部位関連反応	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chills	悪寒	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
Face Oedema	顔面浮腫	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
Fatigue	疲労	3 (7.0)	4 (9.5)	1 (2.3)	1 (2.4)
Generalised Oedema	全身性浮腫	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
Granuloma	肉芽腫	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.13 - 11　CL0600-020 試験：全有害事象の発現頻度（因果関係別）（安全性解析対象集団）

		有害事象		治験薬と関連する有害事象	
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		**Placebo (N = 43) n (%)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)**	**Placebo (N = 43) n (%)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)**
Hyperpyrexia	異常高熱	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Implant Site Extravasation	埋込み部位血管外漏出	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Implant Site Induration	埋込み部位硬結	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infusion Site Scab	注入部位痂皮	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection Site Discolouration	注射部位変色	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)
Injection Site Erythema	注射部位紅斑	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (4.8)
Injection Site Haematoma	注射部位血腫	2 (4.7)	2 (4.8)	2 (4.7)	2 (4.8)
Injection Site Haemorrhage	注射部位出血	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
Injection Site Pain	注射部位疼痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
Injection Site Rash	注射部位発疹	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
Oedema	浮腫	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	2 (4.7)	7 (16.7)	0 (0.0)	3 (7.1)
Pain	疼痛	2 (4.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	4 (9.3)	4 (9.5)	1 (2.3)	0 (0.0)
Thirst	口渇	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
Cholecystitis Acute	急性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
Hepatic Cirrhosis	肝硬変	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatitis Cholestatic	胆汁うっ滞性肝炎	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immune System Disorders	免疫系障害	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Seasonal Allergy	季節性アレルギー	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	21 (48.8)	21 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.13 - 11　CL0600-020 試験：全有害事象の発現頻度（因果関係別）（安全性解析対象集団）

		有害事象		治験薬と関連する有害事象	
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		**Placebo (N = 43) n (%)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)**	**Placebo (N = 43) n (%)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)**
Adenovirus Infection	アデノウイルス感染	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anal Candidiasis	肛門カンジダ症	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bacteraemia	菌血症	3 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bacterial Infection	細菌感染	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis	気管支炎	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Related Infection	カテーテル関連感染	1 (2.3)	5 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Sepsis	カテーテル敗血症	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Site Infection	カテーテル留置部位感染	2 (4.7)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Central Line Infection	中心静脈カテーテル感染	3 (7.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cystitis	膀胱炎	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis Viral	ウイルス性胃腸炎	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Genital Herpes	陰部ヘルペス	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Herpes Zoster	帯状疱疹	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hordeolum	麦粒腫	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infective Thrombosis	感染性血栓症	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza	インフルエンザ	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Kidney Infection	腎感染	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0 (0.0)	3 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral Herpes	口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Overgrowth Bacterial	細菌の過剰繁殖	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia	肺炎	1 (2.3)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.13 - 11　CL0600-020 試験：全有害事象の発現頻度（因果関係別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		有害事象		治験薬と関連する有害事象	
		Placebo (N = 43) n (%)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)	Placebo (N = 43) n (%)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)
Pneumonia Influenzal	インフルエンザ性肺炎	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Postoperative Wound Infection	術後創感染	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rectal Abscess	直腸膿瘍	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinitis	鼻炎	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Soft Tissue Infection	軟部組織感染	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Staphylococcal Infection	ブドウ球菌感染	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth Abscess	歯膿瘍	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	2 (4.7)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary Tract Infection	尿路感染	4 (9.3)	6 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Viral Infection	ウイルス感染	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vulvovaginitis	外陰部腟炎	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Wound Abscess	創部膿瘍	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Wound Infection	創傷感染	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	10 (23.3)	14 (33.3)	3 (7.0)	10 (23.8)
Cervical Vertebral Fracture	頚椎骨折	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Device Breakage	医療機器破損	1 (2.3)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Device Dislocation	医療機器位置異常	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Device Failure	医療機器不具合	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Device Malfunction	医療機器機能不全	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Device Migration	挿入医療機器の移動	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fall	転倒・転落	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal Stoma Complication	消化管ストーマ合併症	3 (7.0)	10 (23.8)	3 (7.0)	10 (23.8)

表 2.7.6.13 - 11　CL0600-020 試験：全有害事象の発現頻度（因果関係別）（安全性解析対象集団）

		有害事象		治験薬と関連する有害事象	
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		**Placebo (N = 43) n (%)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)**	**Placebo (N = 43) n (%)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)**
Injury	損傷	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lung Injury	肺損傷	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mucosal Excoriation	粘膜擦過傷	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Open Wound	開放創	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Post Procedural Haemorrhage	処置後出血	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
Procedural Site Reaction	処置後局所反応	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rib Fracture	肋骨骨折	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Suture Related Complication	縫合関連合併症	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	10 (23.3)	7 (16.7)	3 (7.0)	5 (11.9)
Alanine Aminotransferase Increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aspartate Aminotransferase Increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bilirubin Conjugated Increased	抱合ビリルビン増加	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Alkaline Phosphatase Increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Amylase Increased	血中アミラーゼ増加	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Bilirubin Decreased	血中ビリルビン減少	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Calcium Decreased	血中カルシウム減少	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Cholesterol Increased	血中コレステロール増加	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Pressure Increased	血圧上昇	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Triglycerides Increased	血中トリグリセリド増加	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrocardiogram Qt Prolonged	心電図 QT 延長	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)

表 2.7.6.13 - 11 CL0600-020 試験：全有害事象の発現頻度（因果関係別）（安全性解析対象集団）

		有害事象		治験薬と関連する有害事象	
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		**Placebo (N = 43) n (%)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)**	**Placebo (N = 43) n (%)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)**
Gamma-Glutamyltransferase Increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haematocrit Decreased	ヘマトクリット減少	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lipase Increased	リパーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Platelet Count Decreased	血小板数減少	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Smooth Muscle Antibody Positive	平滑筋抗体陽性	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urine Leukocyte Esterase Positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urine Output Decreased	尿量減少	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight Decreased	体重減少	6 (14.0)	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (2.4)
Weight Increased	体重増加	3 (7.0)	3 (7.1)	2 (4.7)	3 (7.1)
White Blood Cells Urine Positive	尿中白血球陽性	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	11 (25.6)	6 (14.3)	1 (2.3)	3 (7.1)
Anorexia	食欲不振	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Decreased Appetite	食欲減退	1 (2.3)	2 (4.8)	1 (2.3)	2 (4.8)
Dehydration	脱水	3 (7.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fluid Overload	水分過負荷	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
Fluid Retention	体液貯留	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Iron Deficiency	鉄欠乏	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolic Acidosis	代謝性アシドーシス	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.13 - 11　CL0600-020 試験：全有害事象の発現頻度（因果関係別）（安全性解析対象集団）

		有害事象		治験薬と関連する有害事象	
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		**Placebo (N = 43) n (%)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)**	**Placebo (N = 43) n (%)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)**
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	10 (23.3)	6 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	2 (4.7)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back Pain	背部痛	2 (4.7)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle Spasms	筋痙縮	4 (9.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain In Extremity	四肢痛	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain In Jaw	顎痛	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tendonitis	腱炎	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous System Disorders	神経系障害	8 (18.6)	4 (9.5)	3 (7.0)	1 (2.4)
Balance Disorder	平衡障害	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Consciousness Fluctuating	意識変動	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	2 (4.7)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysgeusia	味覚異常	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	7 (16.3)	2 (4.8)	3 (7.0)	1 (2.4)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lethargy	嗜眠	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
Migraine	片頭痛	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sciatica	坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric Disorders	精神障害	1 (2.3)	3 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
Anxiety	不安	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.13 - 11　CL0600-020 試験：全有害事象の発現頻度（因果関係別）（安全性解析対象集団）

		有害事象		治験薬と関連する有害事象	
System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		**Placebo (N = 43) n (%)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)**	**Placebo (N = 43) n (%)**	**Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)**
Depression	うつ病	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysthymic Disorder	気分変調性障害	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypomania	軽躁	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Suicide Attempt	自殺企図	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	1 (2.3)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nocturia	夜間頻尿	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal Colic	腎仙痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	2 (4.7)	1 (2.4)	1 (2.3)	0 (0.0)
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Menorrhagia	月経過多	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metrorrhagia	不正子宮出血	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaginal Haemorrhage	腟出血	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (11.6)	6 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
Cough	咳嗽	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0)	3 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.4)
Dyspnoea Exertional	労作性呼吸困難	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epistaxis	鼻出血	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleural Effusion	胸水	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rales	ラ音	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.13 - 11 CL0600-020 試験：全有害事象の発現頻度（因果関係別）（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		有害事象		治験薬と関連する有害事象	
		Placebo (N = 43) n (%)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)	Placebo (N = 43) n (%)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 42) n (%)
Sleep Apnoea Syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper Respiratory Tract Congestion	上気道うっ血	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (9.3)	3 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acne	ざ瘡	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drug Eruption	薬疹	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperhidrosis	多汗症	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nail Disorder	爪の障害	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Night Sweats	寝汗	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Periorbital Oedema	眼窩周囲浮腫	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Photosensitivity Allergic Reaction	アレルギー性光線過敏性反応	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular Disorders	血管障害	4 (9.3)	8 (19.0)	1 (2.3)	3 (7.1)
Flushing	潮紅	1 (2.3)	2 (4.8)	1 (2.3)	2 (4.8)
Haematoma	血腫	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	1 (2.4)
Hot Flush	ほてり	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertension	高血圧	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Jugular Vein Distension	頚静脈拡張	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Phlebitis	静脈炎	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subclavian Vein Thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Venous Occlusion	静脈閉塞	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Percentages are based upon the number of subjects in the Safety Population for each treatment arm.
Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within thirty days after discontinuation of study drug.
Note: Related AEs include AEs that were 'possibly related', 'probably related', 'related' or with relationship missing.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence of System Organ Class and Preferred Term.
Note: All adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Program: t-1-4-ae-socpt-600020.sas Output Generated On: 20OCT2016 23:30

13.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

表 2.7.6.13 - 12 CL0600-020 試験：重篤な有害事象の叙述

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	尿路感染、脱水
年齢（有害事象発現時）、性別、人種	6[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2010 年 5 月 11 日
投与終了日	2010 年 6 月 07 日
死亡日	該当せず

【叙述】

症例の概要：

本 6[redacted]歳の白人女性被験者は、2010 年 3 月 02 日に CL0600-020 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 5 月 11 日、テデュグルチドの投与が開始された。被験者の SBS は、放射線腸炎のため 2000 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2010 年 5 月 11 日、テデュグルチドの投与開始から 4 時間後、被験者に間欠性腹痛及び悪心が発現した。いずれの事象も、軽度で、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与との関連ありと判断された。

同年 5 月 22 日、テデュグルチドの投与 12 日目、被験者に腹部膨満が発現し、同年 6 月 01 日、事象は重度に進行した。事象とテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与との間に関連ありと判断された。同年 6 月 07 日、これらの事象のため、治験薬の投与が恒久的に中止された。いずれの事象も同年 6 月 10 日に回復した。被験者は試験を完了しなかった。

同年 6 月 08 日、テデュグルチドの投与 29 日目、ストーマからの排泄の減少、間欠性心窩部痛（このため、経口摂取が時に制限を受けた）、及び 1～2 回の嘔吐発現により、実施医療機関において被験者の再診が行われた。通常の血液検査や腹部 X 線検査などの検査が行われ、結果は正常であった。

同年 6 月 11 日、テデュグルチドの投与 32 日目、24 時間の尿量 250 cc 未満からも明らかなように、脱水が疑われ、被験者は来院した。診察の結果、触診で軽度の心窩部圧痛がみられ、右側の呼吸音に低下が認められたが、その他の結果は正常であった。同年 6 月 11 日の尿培養結果は、*Escherchia coli* 陽性で、尿路感染と診断された。臨床検査の結果は、白血球（WBC）数 7.44 Eq/L

（4～11）、カリウム 5.5 mmol/L（3.5～5.0）、尿素 9.3 mmol/L（3.0～7.0）、クレアチニン 104 µmol/L（42～102）、リン 1.49 mmol/L（0.80～1.35）、及びヘマトクリット（Hct）0.387%（0.390～0.490）であった。

同年 6 月 11 日、マグネシウム点滴静注が行われ、同日、これが中止された。バンコマイシン及びパントプラゾールの投与が同年 6 月 12 日から同年 6 月 14 日まで、また、シプロフロキサシンの投与が同年 6 月 12 日から同年 6 月 13 日まで行われた。同年 6 月 14 日、マグネシウム点滴静注が再開され、1 日実施された。同年 6 月 12 日の血液培養では何も検出されなかった。輸液の静脈内投与により、尿排泄量とストーマからの排泄量が増加した。

同年 6 月 14 日、臨床検査の結果は、尿素 3.6 mmol/L（3.0～7.0）、カリウム 4.1 mmol/L（3.5～5.0）、及びクレアチニン 97 µmol/L（42～102）であった。事象「UTI」及び「脱水」は同年 6 月 15 日に回復と判断された。同日、被験者は退院した。

事象発現時、治験薬の投与は行われていなかったことから、事象「脱水の悪化」及び「UTI」と治験薬との間に関連はないと判断された。重篤な有害事象の発現前にテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与は中止されていたため、治験薬の処置なしと報告された。

その他の既往歴：放射線で治療された子宮頸癌、卵巣摘出術、胆嚢摘出術、葉切除、S 字結腸切除、便失禁、睡眠障害、うつ病、肺塞栓症、慢性低マグネシウム血症、split ileostomy、ST 波異常、右室肥大、脱水、短腸症侯群、再発性間欠性尿路感染、糸球体腎炎、起立効果、不安定歩行、慢性頭痛、上大静脈狭窄、及び耳鳴。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	急性胆嚢炎
年齢、性別、人種	7[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2009 年 3 月 03 日
投与終了日	2009 年 9 月 20 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 7[redacted]歳の白人男性被験者は、2008 年 11 月 25 日に CL0600-020 に組み入れられた。被験者はテ

デュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、翌年 3 月 03 日、治験薬の投与が開始された。被験者の SBS は、虚血性小腸のため 2001 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2009 年 4 月 01 日、テデュグルチドの投与 30 日目、悪心及び腹痛を呈し、被験者は救急部を受診した。コンピュータ断層撮影検査により急性胆嚢炎及び胆石が検出され、同日、被験者は入院した。総胆管の外観は正常であった。CT 検査で大動脈瘤が検出されたが、これは以前から存在した基礎疾患であることが治験責任医師により確認された。臨床検査の結果は、白血球数増加 15.6 THO/μL（4.0～11.0）、顕著な肝酵素増加なし、総ビリルビン 1.6 × > ULN（1.9 mg/dL；0.3～1.2）であった。

同年 4 月 02 日、経皮的胆嚢瘻チューブが留置され、当日 1 日で胆汁 400 mL が取り除かれた。胆汁のグラム染色では細菌はみられず、白血球数は極めて少数であった。臨床検査の結果は、白血球数増加 18.1 THO/μL（4.0～11.0）、顕著な肝酵素増加なし、総ビリルビン 1.4 × > ULN（1.7 mg/dL；0.3～1.2）であった。報告によると、最高体温は 99 度であった。アンピシリン／スルバクタム 1.5 g の 6 時間ごと静脈内投与が開始された。患者から腹痛回復との報告があり、同日、被験者は退院した。

テデュグルチドの投与は同年 4 月 01 日から同年 4 月 02 日まで一時的に中断された。

同年 6 月 08 日、テデュグルチドの投与 98 日目、経皮的胆嚢造瘻部から排膿するため、在宅にて静脈内（IV）アンピシリン及びスルバクタム（Unasyn）1.5 g の 1 日 4 回投与が開始され同年 6 月 12 日まで行われた。

同年 6 月 09 日、胆嚢瘻チューブドレナージの培養結果は、グラム陰性桿菌が陽性、グラム陽性球菌がごく少数、及び多形核白血球が中等度であった。

同年 6 月 11 日、被験者が来院し、低グレードの発熱、並びに胆嚢瘻チューブと腹部への入口から膿状物質の排泄がみられた。腹部コンピュータ断層撮影（CT）検査から、胆嚢の軽度除圧が検出された。胆嚢に中等度の膨張（胆嚢瘻チューブ留置前よりは軽度）がみられた。胆嚢頸部内又はその近傍及び／又は近位胆嚢管に結石が存在する可能性があった。また、同検査から、軽度の胆嚢壁肥厚及び胆嚢周囲に持続性の炎症過程が検出されたが、以前同年 4 月 01 日に実施したスキャンからは改善がみられ、排出可能な収集物は確認されなかった。

同年 6 月 12 日、セフェピム塩酸塩（Maxipime）1 mg 1 日 2 回静脈内投与が開始され、同年 6 月 25 日まで行われた。

同年 6 月 16 日、経皮的胆嚢瘻チューブが適切に確認され、その交換が行われた。その結果、胆

石、大きく膨張した胆嚢、及び経皮的胆嚢瘻チューブからの膿性排出物と一致する多数の陰影欠損が胆嚢内にみられた。胆嚢管は描出されず、最近の CT 検査で判明したように、近位胆嚢管の結石による閉塞に続発したもののようであった。

同年 7 月 13 日、テデュグルチドの投与 133 日目、被験者は入院し、同年 7 月 14 日、術中胆管造影検査を伴う胆嚢摘出術が直視下で行われた。治験薬の投与が一時的に中止された。投与された薬剤は、セファゾリン 1.5 g 静注、ヘパリン 5000 単位皮下注、及びラニチジン 50 mg 静注などであった。同日、ベースを 0 mg とし、必要に応じて 10 分ごとに 0.4 mg を投与するヒドロモルホンの患者管理鎮痛法が開始された。同年 7 月 14 日、事象「胆嚢炎」は回復と判断された。

同年 7 月 14 日、臨床検査の結果は、AST 値 2.3 × > ULN（93 U/L；15～41）、総ビリルビン値 1.3 × > ULN（1.6 mg/dL；0.3～1.2）であり、アルカリホスファターゼ及び ALT の各値は正常であった。

同年 7 月 21 日、テデュグルチドの投与が再開され、患者は退院した。

その他の既往歴：結腸切除後の門脈血栓症の状態（発症の日付不明）、乾癬（1963 年から）、及びビタミン D 欠乏（2005 年から）、胆管閉塞及び胆嚢炎（いずれも 2001 年 11 月 15 日）。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	直腸膿瘍
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2009 年 8 月 31 日
投与終了日	2010 年 2 月 21 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 3[redacted]歳の白人男性被験者は、2009 年 6 月 24 日に CL0600-020 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 8 月 31 日、治験薬の投与が開始された。被験者の SBS は、腸間膜虚血のため 2000 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2009 年 8 月 31 日、テデュグルチド初回投与の 2 時間前、被験者は、肛門近傍の「瘻孔疼痛」を訴え、doxycycline が Flagyl（メトロニダゾール）に変更された。進行性の疼痛及び膿瘍形成がみられた。

同年 9 月 07 日、テデュグルチドの投与 8 日目、直腸膿瘍のため被験者は入院した。被験者の報告によると、発熱及び膿瘍部の疼痛が発現した。入院後間もなく、膿瘍が自然に破裂した。臨床検査の結果は、白血球（WBC）数 15.5 × 10^3/μL（4.3～10.7）、好中球 80.8%（42.2～75.2）、好中球数 12.5 × 10^3/μL（1.4～6.5）、ヘモグロビン（Hgb）13.3 g/dL（14.0～17.0）、ヘマトクリット（Hct）39.5%（42～52）であり、肝酵素に顕著な変化はみられなかった。同年 9 月 07 日、経口メトロニダゾールの投与が中止され、メトロニダゾール 500 mg の 8 時間ごと静脈内（IV）投与、及び Primaxin（イミペネム＋シラスタチン）500 mg の静脈内投与が開始された。抗生物質療法に加え、乾燥した滅菌包帯が装着された。いずれの治療も同年 9 月 08 日に終了した。

同年 9 月 08 日、経口 Flagyl（メトロニダゾール）の投与下で患者は退院した。

同年 9 月 09 日、事象「直腸膿瘍」は回復と判断された。

本事象の結果として、テデュグルチド投与に関し措置は特に講じられなかった。

その他の既往歴：クローン病、会陰敗血症（perineal sepsis）を伴うクローン大腸炎、虚血腸管及び短腸症候群、不眠症、高血圧、ビタミン D 欠乏、及び骨粗鬆症。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2010 年 5 月 28 日
投与終了日	2010 年 11 月 08 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 4[redacted]歳の白人男性は、2010 年 4 月 19 日に CL0600-020 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 5 月 28 日、治験薬の投与が開始された。被

験者の SBS は、クローン病のため 1999 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2010 年 7 月 29 日、テデュグルチドの投与 63 日目、自宅で中心静脈栄養法を施行中、被験者に発熱（38.5℃）が生じ、救急処置室を受診し、入院した。留置ポートに紅斑が散発的にみられた。同年 7 月 29 日に実施した臨床検査の結果は、C－反応性タンパク 33 μg/L（正常範囲< 6）であり、この結果から、炎症症候群であることが示された。事象の結果施された処置及び治療は、アミカシンロック療法、バンコマイシン注入、及びアミカシン注入などであった。この日、中心静脈栄養法が中止された。治験責任医師の考えでは、本事象はカテーテル関連敗血症の可能性が最も高かった。

同年 7 月 29 日の血液培養ではコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が検出され、最終診断はカテーテル敗血症とされ、同年 8 月 03 日、被験者は退院した。同年 9 月 14 日、事象は回復と判断された。

本事象の結果として、テデュグルチド投与に関し措置は特に講じられなかった。

その他の既往歴：カテーテル敗血症。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル関連感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2009 年 12 月 03 日
投与終了日	2010 年 5 月 18 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 4[redacted]歳の白人女性は、2009 年 10 月 14 日、CL0600-020 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 12 月 03 日、治験薬の投与が開始された。被験者の SBS は、クローン病のため 2008 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2010 年 5 月 06 日、テデュグルチドの投与 155 日目、発熱（39°C）及び C－反応性タンパク増加（56 mg/L［正常範囲：0～10］）のため被験者は入院した。当日採取した血液の培養結果は、Staphylococcus epidermidis 陽性であり、被験者はカテーテル関連感染と診断された。この日実施

された血液検査の結果は、クレアチニン 101 mmol/L（正常範囲：50～90）及びマグネシウム 0.58 mmol/L（0.71～0.94）で、この結果から、治験責任医師は脱水が示唆されると考えた。セフロキシム（2.25 g 静注）及び Ciproxin（800 mg 静注）が同年 5 月 06 日から同年 5 月 11 日まで、バンコマイシン（2 g 静注）が同年 5 月 07 日から同年 5 月 12 日まで投与された。

同年 5 月 12 日、事象は回復と判断され、被験者は退院した。

本事象の結果として、テデュグルチド投与に関し措置は特に講じられなかった。

その他の既往歴：甲状腺機能低下症、クローン病、及び空腸瘻造設。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	尿路感染、カテーテル関連感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	プラセボ
投与開始日	2010 年 7 月 01 日
投与終了日	2010 年 12 月 08 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 4[redacted]歳の白人女性は、2010 年 3 月 18 日、CL0600-020 に組み入れられた。患者はプラセボ投与に無作為化され、同年 7 月 01 日、投与が開始された。被験者の SBS は、クローン病のため 2007 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2010 年 8 月 09 日、プラセボの投与 40 日目、発熱（39.4°C）及び悪寒のため被験者は入院し、カテーテル関連感染が疑われた。C－反応性タンパクの値は 12（正常値< 10）であった。同年 8 月 09 日から事象に対しセフロキシム静脈内投与及びシプロフロキサシン静脈内投与などが行われた。

入院中、C－反応性タンパクは 2 に下降し、解熱した。尿及び血液の培養結果はグラム陰性桿菌が陽性であり、そのため診断は尿路感染に修正された。同年 8 月 16 日、セフロキシム静脈内投与及びシプロフロキサシン静脈内投与が中止された。

同年 8 月 17 日、事象は回復と判断され、被験者は退院した。

本事象の結果として、プラセボ投与に関し、措置は特に講じられなかった。

同年 9 月 21 日、プラセボの投与 83 日目、発熱（41.2°C）及び悪寒のため被験者は入院し、カテーテル関連感染が疑われた。

血液培養の結果、グラム陰性桿菌が検出された。C－反応性タンパク（CRP）に増加が認められたが（37 mg/L、正常< 10）、徐々に正常化した。電解質及び腎パラメータは正常であった。診断検査はこれ以外実施されなかった。被験者の退院まで、セフロキシム静脈内投与及びシプロフロキサシン静脈内投与が行われた。退院時の CRP 値は正常であった。

同年 10 月 01 日、事象は回復と判断され、同日、被験者は退院した。

本事象の結果として、プラセボ投与に関し、措置は特に講じられなかった。

その他の既往歴：クローン病、胃潰瘍（ulcus ventriculii）、頭痛、中心静脈カテーテル感染、うつ病、左股関節痛、及び腹痛。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	アデノウイルス感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	7[redacted] 歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2009 年 9 月 14 日
投与終了日	2010 年 3 月 07 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 7[redacted] 歳の白人男性被験者は、2009 年 8 月 11 日に CL0600-020 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 9 月 14 日、治験薬の投与が開始された。被験者の SBS は、上腸間膜動脈塞栓症のため 2007 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2009 年 10 月 14 日、テデュグルチドの投与 31 日目、被験者に 37.1℃ の発熱が生じた。これ以外に症状はみられなかった。

同年 10 月 16 日、発熱及び C－反応性タンパク高値（159 mg/L［正常範囲：0～10］）のためブロビアックカテーテル感染が疑われ、被験者は入院した。パラセタモール及びジクロフェナクが投与された。

同年 10 月 18 日、被験者に下痢が発現し、そのため、同年 10 月 19 日に脱水及び低カリウム血症が生じた。脱水のため、水分が経口で与えられ、経静脈的に輸液補給が行われた（1500 ml、同年 10 月 20 日から同年 10 月 22 日まで)。

末梢血の培養及び中心静脈血の培養は陰性であり、最終診断はアデノウイルス感染であった。

事象「発熱」は同年 10 月 20 日、事象「下痢」は同年 10 月 21 日、事象「脱水」及び「アデノウイルス感染」は同年 10 月 23 日にそれぞれ回復した。同年 10 月 27 日、被験者は退院した。

本事象の結果として、テデュグルチド投与に関し措置は特に講じられなかった。

その他の既往歴：頭痛（定期的)、骨粗鬆症、ブロビアックカテーテル植え込み（2007 年 6 月 13 日及び 2007 年 6 月 26 日)、冠動脈疾患、急性心筋梗塞、空腸切除、右半結腸切除、冠動脈バイパス移植、裂肛。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	尿路感染
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	4[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2009 年 12 月 28 日
投与終了日	2010 年 6 月 13 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 4[redacted]歳の白人男性は、2009 年 11 月 25 日に CL0600-020 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 12 月 28 日、治験薬の投与が開始された。

被験者の SBS は、腸軸捻転のため 1996 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2010 年 5 月 24 日、テデュグルチドの投与 148 日目、発熱（38.4°C）が生じたが、これ以外に症状は認められなかった。C－反応性タンパク高値（51.5 mg/L［正常範囲：0～10］）、白血球数増加（14.3 K/μL［4.0～10.0］）、及び発熱のため中心静脈カテーテル感染が疑われ、この日、被験者は入院した。同年 5 月 24 日から、塩化カリウム静注、Magnesium Sulfuricum 静注、ブドウ糖 5%溶液静注、生理食塩水静注、及びラニチジン静注などの投与が開始された。

同年 5 月 24 日の尿培養結果は陽性を示し、診断が尿路感染に更新された。末梢血及び中心静脈血の培養結果は陰性であった。中心静脈カテーテルのロック療法が施行された。同年 5 月 27 日、生理食塩水、塩化カリウム、Magnesium Sulfuricum、及びラニチジンの投与が中止された。同年 5 月 27 日、ブドウ糖 5%溶液の投与が中止された。セフトリアキソン静注などが更に実施された。

本事象の結果として、テデュグルチド投与に関し措置は特に講じられなかった。

同年 6 月 02 日、事象は回復と判断され、同日、被験者は退院した。

その他の既往歴：不眠症、貧血、骨粗鬆症、及び胃食道逆流性疾患。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	菌血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	2[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	プラセボ
投与開始日	2010 年 6 月 16 日
投与終了日	2010 年 11 月 30 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 2[redacted]歳の白人男性は、2010 年 5 月 11 日に CL0600-020 に組み入れられた。患者はプラセボ投与に無作為化され、同年 6 月 16 日、その投与が開始された。被験者の SBS は、腸軸捻転のため 2006 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2010 年 6 月 23 日、プラセボの投与 8 日目、38.4°C の発熱と被験者から報告されたが、これ以外に症状は認められなかった。同日、中心静脈カテーテル感染の疑いにより被験者は入院した。末梢血培養及び尿培養の結果はいずれも陰性であった。C－反応性タンパクは 19.1 mg/mL（正常範囲：0～10）と高値を示した。事象に対し、塩化カリウム、Magnesium Sulfuricum、ブドウ糖 5%溶液、及び生理食塩水 0.9%の静脈内投与、並びにラニチジンの静脈内投与が行われた。

同年 6 月 27 日、中心静脈カテーテルの血液培養及び末梢血の培養結果はいずれも *Staphylococcus epidermidis* 陽性（メチシリン感受性）であった。中心静脈カテーテルの 95%エチルアルコールによるロック療法及び中心静脈カテーテルのアミカシンロック療法などが施行された。最終診断は菌血症であった。

同年 7 月 05 日、事象は回復と判断され、同年 7 月 10 日、被験者は退院した。

本事象の結果として、プラセボ投与に関し措置は特に講じられなかった。

その他の既往歴：骨粗鬆症及びカンジダ症。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル関連感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2009 年 12 月 03 日
投与終了日	2010 年 5 月 19 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 4[redacted]歳の白人女性被験者は、2009 年 9 月 07 日に CL0600-020 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 12 月 03 日、テデュグルチドの投与が開始された。被験者の SBS は、数回の手術後の癒着に起因する小腸閉塞再発（2007 年）により腸広範切除が行われた結果生じたものである。

翌年 3 月 11 日、テデュグルチドの投与 99 日目、発熱（39°C）が生じ、中心静脈カテーテル感染が疑われたため被験者は入院した。この事象に対し、同年 3 月 12 日から同年 3 月 29 日まで

バンコマイシン 2 g の静脈内投与、同年 3 月 30 日から同年 4 月 07 日までバンコマイシン 100 mg の静脈内投与などが行われた。また、同年 3 月 12 日から同年 3 月 28 日まで ceftriaxone 2.0 g の静脈内投与も行われた。

同年 3 月 12 日、血液検査の結果は、C－反応性タンパク（CRP）増加（1.97 mg/dL［正常値< 0.5］）及び白血球数増加（12.46 × 10^3/μL［4.50～11.00］）であり、これらについて治験責任医師は感染によるものと判断した。

同年 3 月 18 日、バンコマイシンの投与を継続するよう指示を受け、被験者は退院した。

同年 4 月 07 日、被験者の状態は良好で、感染の臨床徴候はみられず、事象は回復と判断された。本事象の結果として、テデュグルチド投与に関し措置は特に講じられなかった。

その他の既往歴：卵巣嚢胞、胆嚢摘出術、ポート感染、イレウス癒着、半結腸切除、小腸部分切除、鉄欠乏性貧血、亜イレウス、再発腸閉塞、虫垂切除、及び腎結石症。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	埋込み部位血管外漏出
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	7[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2010 年 3 月 16 日
投与終了日	2010 年 8 月 31 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 7[redacted]歳の白人女性は、2009 年 10 月 28 日、CL0600-020 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、2010 年 3 月 16 日、治験薬の投与が開始された。被験者の SBS は、腸間膜動脈性梗塞のため 2004 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2010 年 8 月 15 日、テデュグルチドの投与 153 日目、CVC（中心静脈カテーテル）機能異常のため、中心静脈栄養法施行中に腋窩内及び右胸壁に溢出が生じ、被験者は入院した。治験実施計画書に従い、輸液及び電解質の静脈内投与を行うため、被験者は入院した。使用された CVC

はポートカテーテルであった。感染、脱水、又は電解質失調を示す徴候は認められなかった。

同年 8 月 20 日、ポートカテーテルが抜去され、同じセッション中に新しいポートカテーテルが挿入された。ポートカテーテルの植え込み後に行った胸部 X 線検査の結果は正常であった。

同年 8 月 22 日、事象は回復と判断され、被験者は退院した。

本事象の結果として、テデュグルチド投与に関し措置は特に講じられなかった。

治験責任医師は、併用薬や既往歴で事象に関与したものはないことを確認した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	菌血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	プラセボ
投与開始日	2009 年 10 月 01 日
投与終了日	2010 年 3 月 17 日
死亡日	該当せず

【叙述】

症例の概要：

6[redacted]歳の女性被験者が、2009 年 7 月 23 日、CL0600-020 に組み入れられた。患者はプラセボ投与に無作為化され、同年 10 月 01 日、その投与が開始された。被験者の SBS は、放射線療法の二次性腸閉塞のため 1997 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

翌年 1 月 09 日、プラセボ投与 101 日目、被験者に脱力及び悪寒が発現し、発熱（39.5°C）もみられた。

同年 1 月 10 日、血流感染が疑われたため被験者は入院した。末梢静脈及び中心静脈カテーテルから採取した血液培養用検体はいずれも *Streptococcus epidermidis* 陽性であった。胸部 X 線検査の結果に変化は認められず、肺炎の可能性は除外された。C－反応性タンパクの値は 97.4 mg/L（正常範囲：0.0～0.6）であった。Pefloxacin（400 mg、12 時間ごと）及びフルコナゾール（400 mg、連日）の投与が行われた。カテーテル「in situ」でゲンタマイシンによる抗生物質ロック療法が行われた。同年 1 月 11 日から同年 1 月 16 日まで本療法がカテーテル管腔に行われた。この治療中、中心静脈栄養法は末梢血管へのアクセスを介して行われた。

同年 1 月 17 日、抗生物質が取り除かれ、カテーテルが生理食塩水でさっと洗浄された。特に反応はみられず、被験者は平熱であった。同年 1 月 17 日、事象は回復と判断され、被験者は退院した。

本事象の結果として、プラセボ投与に関し、措置は特に講じられなかった。

その他の既往歴：頭痛、B 型ウイルス肝炎、放射線療法で治療された子宮頸部扁平上皮癌、腸閉塞（放射線療法後の変化）、腸壊死を伴う腸閉塞、腸ループの癒着及び S 状結腸切除部の狭窄を伴う腸閉塞、並びに S 状結腸切除部の逸脱。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	インフルエンザ
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2009 年 9 月 29 日
投与終了日	2010 年 3 月 15 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 5[redacted]歳の白人男性被験者は、2009 年 8 月 10 日に CL0600-020 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 9 月 29 日、治験薬の投与が開始された。被験者の SBS は、上腸間膜動脈血栓症のため 2007 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2009 年 11 月 24 日、テデュグルチドの投与 57 日目、試験来院の最中、被験者から、脱力、頭痛、発熱、背部及び手足の疼痛、並びに発汗の報告があった。カテーテル関連血流感染又はインフルエンザが疑われた。咽頭スワブ及び血液検体が採取され、分析のため検査室に送られた。発熱に対しパラセタモール（同年 11 月 24 日～同年 11 月 28 日、1000 mg、経口）、インフルエンザに対しオセルタミビルリン酸塩（同年 11 月 24 日～同年 11 月 28 日、75 mg、経口、1 日 2 回）、頻脈に対しメトプロロール（同年 11 月 24 日～同年 11 月 29 日、25 mg、経口、1 日 3 回）、発熱及び激しい発汗による過度の水分喪失に対し静脈内輸液の追加（同年 11 月 24 日から、塩化ナトリウム 0.9% 1000 mL、静注）などが投与された。全身状態は改善し、被験者は帰宅した。

同年 11 月 25 日、患者から体調良好との報告があった。インフルエンザ検査（リアルタイム PCR 法）の結果は A 型インフルエンザ陽性であった。同年 11 月 24 日の臨床検査結果は、ウイルス感染に典型的な変化（単球増加症及びリンパ球増加症）を示した。同年 11 月 24 日に採取された血液検体の細菌学的評価結果は陰性であった。

同年 11 月 26 日、患者から症状の増悪、特に発熱が顕著で 39.8°C あるとの報告があった。高熱持続のため、水分と電解質バランスを監視し、非経口で水分を追加投与する目的で、入院の決定が下された。事象の重症度は重度と判断された。発熱に対し、metamizole sodium（500 mg、静注）が同年 11 月 26 日から同年 11 月 28 日まで、重複感染の予防に対し、セフタジジム（3.0 g、静注）が同年 11 月 27 日から同年 12 月 01 日まで投与された。中心静脈栄養補給量に変化はなかったが、塩化ナトリウム 0.9%が 1000 mL 追加された。

同年 11 月 27 日、中心静脈カテーテルの閉塞とその外部の損傷が発見され、同年 12 月 01 日、カテーテルが除去され、新しいカテーテルが挿入された。処置のため局麻薬として lignocaine 1%（40 ml）が使用された。

事象「インフルエンザ」は回復し、同年 12 月 02 日、患者は退院した。治験責任医師は、インフルエンザの最初の 3 日間に観察された頻脈は当該事象の症状と判断した（恐らく高熱によるもの）。カテーテル閉塞は重篤な有害事象とはされなかった。

本事象の結果として、テデュグルチド投与に関し措置は特に講じられなかった。

その他の既往歴：左頸静脈及び鎖骨下静脈の血栓症、中立的な結節性甲状腺腫。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	中心静脈カテーテル感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	プラセボ
投与開始日	2010 年 4 月 16 日
投与終了日	2010 年 9 月 27 日
死亡日	該当せず
【叙述】 症例の概要：	

本 6[redacted]歳の白人男性被験者は、2010 年 2 月 12 日に CL0600-020 に組み入れられた。患者はプラセボ投与に無作為化され、同年 4 月 16 日、その投与が開始された。被験者の SBS は、虚血イベントのため 2006 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

同年 6 月 17 日、プラセボの投与 63 日目、通常の来院時、被験者に 100°F の発熱がみられたが、これ以外に病気の徴候や症状は認められなかった。

同年 6 月 19 日、血液培養から、酵母菌感染の可能性が高いと判断され、中心静脈アクセスカテーテル感染のため患者は入院した。Mycamine（ミカファンギン）などが投与された。

同年 6 月 20 日、プラセボ投与が一時的に中断された。同年 6 月 21 日、中心静脈カテーテルが抜去された。カテーテルチップの培養から *Candida parapsilosis* が検出された。事象に対し、フルコナゾールなどが追加投与された。

同年 6 月 24 日、特に問題なくプラセボの投与が再開された。

同年 6 月 25 日、新しいアクセスカテーテルが留置され、同年 6 月 26 日、事象は回復と判断され、同年 6 月 26 日、被験者は退院した。

その他の既往歴：腰椎 L4-L5 除去、痔核、左膝置換、両側尺骨神経開放、両側人工股関節置換、両側膝置換、両側白内障、椎弓切除 L-3-4-5、右手の手根管、右手の手根管再手術、頸椎 C3-4 除去、C4-5-6-7 とハードウェアの頸椎融合、椎弓切除再手術、肩回旋筋腱板修復、試験開腹術、及び左膝置換再手術。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	中心静脈カテーテル感染、小腸狭窄
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2010 年 6 月 10 日
投与終了日	2010 年 11 月 17 日
死亡日	該当せず
【叙述】 症例の概要：	

本 5[redacted]歳の白人女性は、2010 年 2 月 16 日、CL0600-020 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 6 月 10 日、治験薬の投与が開始された。被験者の SBS は、損傷のため 2005 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2010 年 8 月 14 日、テデュグルチドの投与 66 日目、被験者に発熱、悪寒、身体の痛み、及び頭痛が発現した。

同年 8 月 16 日、臨床検査用採血のため被験者は一次診療医を受診した。中心静脈アクセスカテーテル感染のため、一次診療医は被験者を入院させ、バンコマイシン、Zosyn、Dextrose 5% & ½ Normal Saline、及び硫酸マグネシウムの経験的投与が開始された。血液培養が行われ、バンコマイシン感受性の *Staphylococcus hominis* が検出され、そのため Zosyn の投与は中止された。

同年 8 月 18 日、硫酸マグネシウムの 2 回目の投与が行われた。

同年 8 月 19 日、血液培養の結果は陰性であった。

同年 8 月 20 日、被験者は回復と判断され、治療完了に必要とされる 10 日間の外来でのバンコマイシン注入施行下で、被験者は退院した。

本事象の結果として、テデュグルチド投与に関し措置は特に講じられなかった。

同年 10 月 07 日、テデュグルチドの投与 120 日目、被験者に重度の腹痛（8.5/10）が発症し、診察のため救急処置室（ER）を受診した。同日、被験者は入院し、減圧のため NG チューブが留置された。

同年 10 月 08 日、NG チューブが抜去され、食物の経口摂取は清澄な液体へと進み、これに耐えられると直ちに固形食へと進められた。

入院中、治験薬がなかったため、同年 10 月 08 日から同年 10 月 10 日まで治験薬の投与が一時的に中断された。

同年 10 月 11 日、空腸狭窄悪化と診断され、被験者は退院・帰宅した。この時点で、症状は残っているが事象は回復と判断された。

同年 10 月 13 日、空腸狭窄の症状が持続するため、拡張機能のある空腸鏡検査を受けるため外来を受診した。

同年 11 月 05 日、再手術が行われ、事象は回復と判断された。

吸収が改善した結果、被験者の便がより固形化し、狭窄拡張手術の頻度を上げることが必要になったため、治験責任医師は、事象「空腸狭窄」と盲検治療との間に関連の可能性ありと判断した。治験責任医師は、更に、治験薬の生理学的作用に基づくと治験薬が狭窄に対し直接的に作用を及ぼす可能性は低いとも述べた。

その他の既往歴：子宮内膜症、子宮摘出術、卵巣摘出術、卵巣摘出術、胆嚢摘出術、結腸の部分及び亜全摘術、高トリグリセリド血症、薬物過敏症、慢性疼痛、右尿管造瘻術、回腸人工肛門閉鎖、切迫性尿失禁、息切れ、腸管皮膚瘻閉鎖、グルココルチコイド欠乏症、膀胱鏡検査、甲状腺機能低下症、骨粗鬆症、及び正中線開腹術の傷跡修復。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	中心静脈カテーテル感染、便量増加
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	2[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	プラセボ
投与開始日	2009 年 8 月 27 日
投与終了日	2009 年 10 月 14 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 2[redacted]歳の白人男性は、2009 年 6 月 29 日に CL0600-020 に組み入れられた。患者はプラセボ投与に無作為化され、同年 8 月 27 日、プラセボの投与が開始された。被験者の SBS は、損傷のため 1999 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2009 年 10 月 07 日、プラセボの投与 42 日目、オストミーからの排泄が持続的に増加し、これについて、重症度は中等度、プラセボ投与との関連ありと判断された。同年 10 月 14 日、本事象のためプラセボ投与が恒久的に中止され、事象は同年 10 月 29 日に回復した。被験者は試験を完了しなかった。

同年 11 月 09 日、発熱、悪寒、筋肉痛、悪心、及び嘔吐の 1 日の既往を訴え、被験者は入院した。入院時の体温は 39°C であった。血液培養用検体を採取した。グラム染色の結果は、アントラシス以外のバチルス属を示唆するグラム陽性桿菌及びコアグラーゼ陰性ブドウ球菌属と考えられるグラム陽性球菌グループがそれぞれ陽性であった。血液培養の単一セットから検出され

た場合、通常、これらの微生物は汚染菌であるとの記載あり。5 日目の血液培養結果は陰性であった。尿検査に特に問題はなかった。診断は中心静脈カテーテル感染であった。静脈内（IV）輸液、バンコマイシン 1 g の 12 時間ごと静注、Gravol（ジメンヒドリナート）50 mg、モルヒネ 5 mg 静注、及びイブプロフェンなどが投与された。

同年 11 月 11 日、被験者に症状はなく、体調は臨床的に良好であった。同年 11 月 11 日、事象「中心静脈カテーテル感染」は回復と判断され、同日、被験者は退院した。

重篤な有害事象の発現前にプラセボ投与は中止されており、治験薬関し取られた措置については、該当せずと報告された。

その他の既往歴：ヒルシュスプルング病の可能性、回腸吻合を伴う結腸全摘術、ループ回腸人工肛門、ハルトマン手術を伴う回腸端人工肛門、播種性血管内凝固症候群、T 細胞機能不全、深部頸静脈血栓、ストーマ修復、偽ポリープ、及び中心静脈カテーテル挿入。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	転倒・転落、胸水
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	7[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	プラセボ
投与開始日	2010 年 5 月 24 日
投与終了日	2010 年 11 月 14 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 7[redacted]歳の白人男性は、2010 年 4 月 22 日に CL0600-020 に組み入れられた。患者はプラセボ投与に無作為化され、同年 5 月 24 日、その投与が開始された。被験者の SBS は、癌のため 1993 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

同年 10 月 09 日、プラセボの投与 139 日目、被験者が階段で偶発的に転倒し、同日、被験者は入院した。被験者から、肋骨骨折、前頭部切り傷、及び第 6 頸椎レベルの不完全骨折について報告があった。Tachidol（アセトアミノフェン+ コデイン）の経口投与などが行われた。

同年 10 月 10 日、胸部及び脊椎のコンピュータ断層撮影（CT）検査から、多数の左側肋骨骨折

が検出された（第 3～11 肋骨）。気胸は認められなかった。2 回目の頸椎 CT 検査から、C6 右椎弓板骨折の可能性が示された。

同年 10 月 13 日、事象は、症状を残して回復と判断され、被験者は退院した。

本事象の結果として、プラセボ投与に関し、措置は特に講じられなかった。

同年 11 月 03 日、プラセボの投与 164 日目、同年 10 月 09 日に階段で偶発的に転倒してできた肺の挫傷が悪化して左肺に胸水が貯留し、そのため被験者は入院した。同日、事象に対し胸腔穿刺が行われた。

同年 11 月 08 日、胸部 X 線検査が行われ、同年 11 月 03 日の胸腔穿刺後、胸水の減少したことが示された。検査結果から、基底部に小胞性の液貯留がみられたが、右側には症状はなかった。同日、胸腔穿刺が追加実施された。

同年 11 月 09 日、胸水貯留は未回復であったが、被験者は退院した。

同年 11 月 11 日及び同年 11 月 18 日に胸部 X 線検査を行ったが顕著な変化はみられなかった。呼吸器内科医はこれ以上治療介入しないと決定した。薬物療法は行われなかった。

本事象の結果として、プラセボ投与に関し、措置は特に講じられなかった。

関連のある既往歴はなく、関連のある併用薬の使用もなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	胆汁うっ滞性肝炎、医療機器位置異常、医療機器破損
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	プラセボ
投与開始日	2010 年 6 月 11 日
投与終了日	2010 年 11 月 21 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 5[redacted]歳の白人女性は、2010 年 4 月 23 日、CL0600-020 に組み入れられた。患者はプラセボ投与

に無作為化され、同年 6 月 11 日、その投与が開始された。被験者の SBS は、クローン病に続発して 2008 年 11 月に腸広範切除が行われた結果である。また、被験者の既往歴では、軽度の慢性胆汁鬱滞性肝炎（2009 年から、腸管不全関連肝疾患）も重要であった。

2010 年 6 月 25 日及び同年 7 月 23 日、それぞれプラセボ投与 15 日目及び 43 日目、直接ビリルビンの顕著な増加がみられ、同年 6 月 25 日、強膜亜黄疸（非重篤と判断された）と診断された。

同年 9 月 03 日、プラセボ投与 85 日目、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）の各値に顕著な増加がみられたが、いずれも非重篤な有害事象とされた。

同年 9 月 30 日、プラセボの投与 112 日目、ブロビアックカテーテルのプラスティックチューブ外殻が破裂した。

同年 10 月 01 日、損傷した中心静脈カテーテル（CVC）が除去され、皮下トンネルのない CVC が一時的に留置された。

同年 10 月 06 日、プラセボの投与 118 日目、被験者は入院した。FibroScan 超音波検査の結果は、Metavir 肝線維症スコア F4 であった。この日の採血による臨床検査値は、アルカリホスファターゼ 122 U/L（< 31）、総アミラーゼ 109 U/L（30～100）、コリンエステラーゼ 2.4 kUa/L（4.3～11.2）、C－反応性タンパク 0.69 mg/dL（< 0.80）、赤血球数 3.68 × 10^6/mm^3（4.20～5.40）、血小板数 90 × 10^3/μL（150～380）、ヘモグロビン 9.5 g/dL（12～15）、白血球数 5.07 × 10^3/mm^3（4.20～9.00）、ヘマトクリット 28.5%（37～47）、平均赤血球容積 77.3 fL（80～96）、平均赤血球ヘモグロビン 25.9 pg（27～31）、平均赤血球ヘモグロビン濃度 33.5 g/dL（33～37）、赤血球分布幅 17.2%（11.5～14.5）、平均血小板容積 14.6 fL（6～11）、血小板分布幅 51.6%（38～65）、プロトロンビン活性 64%（70～120）、国際標準比 1.28（1.00～1.15）、活性化部分トロンボプラスチン時間比 1.39（0.82～1.25）、ブドウ糖 97 mg/dL（60～110）、尿素 61 mg/dL（15～50）、クレアチニン 1.38 mg/dL（0.50～1.20）、ナトリウム 141 mmol/l（135～146）、カリウム 3.8 mmol/l（3.5～5.3）、カルシウム 9.4 mg/dL（8.5～10.5）、総タンパク 8.7 g/dL（6～8）、アルブミン 3.7 g/dL（3.5～5.3）、総ビリルビン 7.42 mg/dL（0.20～1.10）、直接ビリルビン 5.75 mg/dL（0.00～0.30）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 124 U/L（< 32）であった。

同年 10 月 07 日、新しい CVC（ブロビアック）が留置された。同年 10 月 07 日、事象に対し、Naropina（ロピバカイン塩酸塩）30 μg の皮下投与などが行われた。

同年 10 月 08 日、臨床検査の結果は（上と同一の基準範囲）、白血球数 2.91 × 10^3/mm^3、赤血球数 3.27 × 10^6/mm^3、ヘモグロビン 8.4 g/dL、好中球 2.01 × 10^3/mm^3（1.68～6.66）、ヘマトクリッ

ト 25.3%、平均赤血球容積 77.4 fL、平均血色素量 25.7 pg、平均ヘモグロビン濃度 33.2 g/dL、赤血球分布幅 16.7%、リンパ球数 0.62 × 10^3/mm^3（正常範囲：0.8～4.32）、単球数 0.19 × 10^3/mm^3（0.13-0.81）、血小板数 61 × 10^3/μL、血小板分布幅 65.3%、好酸球数 0.05 × 10^3/mm^3（0～0.6）、好塩基球 0.01 × 10^3/mm^3（0～0.13）、赤血球沈降速度 92 mm（0～36）、プロトロンビン活性 62%、INR 1.30、及び平均血小板容積 15.8 fL であった。自己抗体検査は、抗平滑筋抗体陽性であった。

同年 10 月 09 日、事象「中心静脈カテーテル破損」は回復と判断され、被験者は退院した。

本事象の結果として、プラセボ投与に関し、措置は特に講じられなかった。

同年 10 月 17 日、プラセボの投与 129 日目、中心静脈カテーテル（CVC）が偶発的に除去された。皮下トンネルのない CVC が一時的に留置されたが、入院は必要なかった。

同年 11 月 03 日、プラセボの投与 146 日目、ブロビアック CVC 留置のため被験者は入院した。入院中、肝硬変の原因について再評価が行われた。同年 11 月 03 日に実施した臨床検査の結果は、活性化部分トロンボプラスチン時間比 1.55（正常範囲 : 0.82～1.25）、ブドウ糖 98 mg/dL（60～110）、尿素 52 mg/dL（15～50）、クレアチニン 0.94 mg/dL（0.5～1.2）、ナトリウム 139 mmol/L（135～146）、カリウム 4.1 mmol/L（3.5～5.3）、総タンパク 7.5 g/dL（6～8）、アルブミン 3.2 g/dL（3.5～5.3）、総ビリルビン 5.67 mg/dL（0.2～1.1）、直接ビリルビン 4.62 mg/dL（0～0.3）、AST 71 U/L（< 32）、ALT 100 U/L（< 31）、赤血球数 3.63 × 10^6/mm^3（4.2～5.4）、ヘモグロビン 9.7 g/dL（12～15）、白血球数 4.72 × 10^3/mm^3（4.2～9）、ヘマトクリット 29.5%（37～47）、平均赤血球容積 81.4 fL（80～96）、平均血色素量 26.7 pg（27～31）、平均ヘモグロビン濃度 32.8 g/dL（33～37）、赤血球分布幅 20.8%（11.5～14.5）、血小板数 68 × 10^3/μL（150～380）、平均血小板容積 12.5 fL（6～11）、血小板分布幅 61.1%（38～65）、カルシウム 8.8 mg/dL（8.5～10.5）、総アミラーゼ 84 U/L（30～100）、コリンエステラーゼ 2.6 kUa/L（4.3～11.2）、C－反応性タンパク 0.74 mg/dL（< 0.8）、血中 pH 7.31（7.32～7.42）、血中 pCO_2 53 mm/Hg（41～51）、血中 pO_2 32 mm/Hg（20～40）、重炭酸塩 26.7 mmol/L（24～28）、プロトロンビン活性 60%（70～120）、及び国際標準比 1.34（1～1.15）であった。

同年 11 月 04 日、ブロビアックカテーテルが留置された。事象に対し、局所メピバカイン 2% 150 mg 及び血小板輸血（血小板濃厚液 1 単位の血管外）などが投与された。事象「肝機能悪化」（同年 11 月 12 日から）に対し、経口 Urdes（ウルソデオキシコール酸）450 mg/日及び経口 Realsil（silibinin）1 カプセル/日などが投与された。

同年 11 月 05 日、プラセボの投与 148 日目、門脈ドップラー超音波検査が実施され、不規則な輪郭を伴う肝臓サイズの増大及び限局性病変を伴わない線維化のエコー輝度パターンが観察された。肝門部（hepatic hilum）に反応性リンパ節（15 mm）の存在が示された。胆嚢を摘出する被験者としては一般的な胆管径であった。肝臓に形態－構造的変化はみられなかった。脾臓サ

イズに増大がみられたが、腎臓のエコー輝度パターンは均一であり、実質の大きさ、厚さ、及びエコー輝度は正常であった。また、結石及び calico-pieliche structures の拡大、並びに直径及び経路が正常な腹部大動脈も観察された。門脈拡張症（15 mm）であるが、肝臓からの血流速度は正常であった。脾静脈に拡張がみられた。腹水貯留は認められなかった。

同年 11 月 06 日、胆管造影検査が行われ、肝内胆管径は正常範囲内、拡大はなく、硬化性胆管炎に関係のある明瞭な特徴がみられた。また、主膵管径も正常範囲内であり、右腎下垂がみられた。

同年 11 月 08 日、以前 CVC を挿入していた部位が縫合された。代謝性肝硬変（腸管不全関連肝疾患）の診断が確認された。被験者は小腸肝臓同時移植の対象にリストアップされた。

同年 11 月 08 日、臨床検査の結果は、アラニンアミノトランスフェラーゼ 73 U/L（正常範囲：< 31）、γ グルタミルトランスフェラーゼ 104 U/L（5～36）、アルカリホスファターゼ 404 U/L（98～280）、尿中ナトリウム 255 mmol/日（60～200）、尿中カリウム 87 mmol/日（30～100）、ブドウ糖 106 mg/dL（60～110）、尿素 35 mg/dL（15～50）、クレアチニン 0.74 mg/dL（0.5～1.2）、尿酸 2.6 mg/dL（2.4～5.7）、総コレステロール 176 mg/dL（< 200）、トリグリセリド 184 mg/dL（< 180）、ナトリウム 138 mmol/L（135～146）、カリウム 4.6 mmol/L（3.5～5.3）、クロライド 105 mmol/L（98～110）、カルシウム 8.5 mg/dL（8.5～10.5）、リン酸塩 3.5 mg/dL（2.5～4.5）、マグネシウム 1.9 mg/dL（1.6～2.6）、総タンパク 7.1 g/dL（6～8）、アルブミン 3.1 g/dL（3.5～5.3）、総ビリルビン 4.1 mg/dL（0.2～1.1）、直接ビリルビン 3.6 mg/dL（0～0.3）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 60 U/L（< 32）、鉄 50 µg/dL（35～145）、尿中尿素 12.75 mmol/日（20～35）、尿中クロール 275 mmol/日（110～250）、リパーゼ 52 U/L（< 60）、コリンエステラーゼ 2.5 kUa/L（4.3～11.2）、尿中カルシウム 3.2 mEq/日（2.5～20）、尿中リン 0.47 g/日（0.3～1.2）、及び尿中マグネシウム 123 mg/日（25～150）。

事象「CVC の偶発的除去」は同年 11 月 12 日に回復と判断され、同日、被験者は退院した。事象「代謝性肝硬変」は持続中である。

本事象の結果として、プラセボ投与に関し、措置は特に講じられなかった。

その他の既往歴：なし。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]

重篤な有害事象	ウイルス感染
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	3[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2010 年 6 月 09 日
投与終了日	2010 年 11 月 21 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 3[redacted]歳の白人女性は、2010 年 3 月 30 日、CL0600-020 に組み入れられた。被験者は、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日投与に無作為化され、同年 6 月 09 日、治験薬の投与が開始された。被験者の SBS は、腸管虚血のため 2008 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2010 年 9 月 17 日、テデュグルチドの投与 101 日目、被験者に、筋痙攣の症状、低グレードの発熱、及び倦怠感が発現し、同日、ウイルス感染の疑いにより救急ユニットに入院した。事象に対し、パラセタモールの経口投与などが行われた。

同年 9 月 18 日、薬剤について変更することなく、被験者は退院した。事象に対する治療は特に行われず、同年 9 月 23 日、事象は回復と判断された。

本事象の結果として、テデュグルチド投与に関し措置は特に講じられなかった。

被験者に重要な既往歴はなかった。関連のある併用薬の使用もなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	インフルエンザ性肺炎、排便回数増加
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	4[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	プラセボ
投与開始日	2009 年 12 月 07 日
投与終了日	2009 年 12 月 26 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 4[redacted]歳の白人女性被験者は、2009 年 9 月 22 日、CL0600-020 に組み入れられた。患者はプラセボ投与に無作為化され、同年 12 月 07 日、プラセボの投与が開始された。被験者の SBS は、上

腸間膜動脈血栓症に続発し、2003 年 10 月に実施された腸広範切除の結果生じたものである。

2009 年 12 月 26 日、プラセボの投与 20 日目、非重篤な有害事象「排便回数増加」によりプラセボ投与が恒久的に中止された。 被験者は試験を完了しなかった。

翌年 1 月 11 日、発熱が生じ、同日、カテーテル感染の可能性により、被験者は入院した。

同年 1 月 12 日、H1N1 PCR 検査は陽性を示し、ザナミビルとシプロフロキサシンの静脈内投与が行われた。診断は H1N1 肺炎であった。

同年 1 月 25 日、事象は回復と判断され、同日、被験者は退院した。

重篤な有害事象の発現前にプラセボ投与は中止されており、治験薬に関して取られた措置については、該当せずと報告された。

その他の既往歴：中心静脈栄養法、近位空腸横行結腸吻合術、並びに右鎖骨下静脈、腋窩静脈、及び上腕静脈の血栓症。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル関連感染、肺炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2010 年 4 月 09 日
投与終了日	2010 年 10 月 01 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：

本 4[redacted]歳の白人女性は、2010 年 2 月 16 日、CL0600-020 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 4 月 09 日、治験薬の投与が開始された。被験者の SBS は、静脈性腸間膜梗塞のため 2008 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2010 年 8 月 20 日、テデュグルチドの投与 134 日目、胸痛、無力症、咳嗽、発汗、及び発熱（39.8°C）

が発現した。被験者は救急部を受診し、到着時、直ちに心電図と胸部 X 線検査が行われた。心電図の検査結果は正常であったが、胸部 X 腺検査は両側肺炎を示した。胸部 CT 検査により、両肺にびまん性感染性結節の形成が認められた。臨床検査の結果は、白血球数 13,600/mm^3（正常範囲：5,000～10,000）及び好中球 89%（正常範囲：40～70%）であり、感染と確認された。被験者は入院し、抗生物質療法が開始された。同年 8 月 20 日から事象に対し、Bentelan（ベタメタゾン、4 mg/日、1 日間）、Levobren（スルピリド、25 mg、連日）、及び Spasmex（trospium、40 mg、連日）が同年 8 月 21 日まで、パラセタモール（2 g、連日）が同年 8 月 24 日まで、Ciproxin（シプロフロキサシン、800 mg）が同年 9 月 02 日まで、Zyvoxid の静注（リネゾリド、1200 mg）及び Arixtra（フォンダパリヌクス、5 mg、連日）が同年 9 月 04 日まで投与された。Antra（オメプラゾール、40 mg、連日）が同年 8 月 21 日から同年 9 月 04 日まで、Unasyn（スルバクタム／アンピシリン、3.0 g、連日）が同年 8 月 22 日から同年 9 月 04 日まで、Tygacil（チゲサイクリン、100 mg、連日）が同年 8 月 23 日から同年 9 月 04 日まで、シプロフロキサシン（1000 mg、連日）が同年 8 月 30 日から同年 9 月 09 日まで、及び Macladin（クラリスロマイシン）が同年 9 月 04 日から同年 9 月 09 日まで投与された。治験責任医師は、事象「肺炎」の原因は中心静脈カテーテル感染であると確認した。

同年 8 月 23 日、中心静脈カテーテルが抜去された。胸部 CT 検査を再度実施した結果、同年 8 月 20 日の検査結果に比べ、状態の安定化していることが判明した。

同年 9 月 04 日、新しい中心静脈カテーテル留置ポートが留置され、事象は回復と判断された。同日、被験者は退院した。

本事象の結果として、テデュグルチド投与に関し措置は特に講じられなかった。

その他の既往歴：腸広範切除、及び中心静脈カテーテル感染による敗血症。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル関連感染、カテーテル合併症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2010 年 3 月 16 日
投与終了日	2010 年 9 月 08 日
死亡日	該当せず

【叙述】

症例の概要：

本 6[redacted]歳の白人男性は、2009 年 12 月 22 日に CL0600-020 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、翌年 3 月 16 日、治験薬の投与が開始された。被験者の SBS は、腸間膜血栓症のため 1994 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2010 年 5 月 05 日、テデュグルチドの投与 51 日目、72 時間持続したカテーテル閉塞のためのため被験者は入院した。PN カテーテルは不透明であった。また、カテーテル末端 3 cm の位置に狭窄／血栓症も認められた。カテーテルが交換された。事象に対しこれ以外の処置は行われなかった。

同年 5 月 10 日、事象は回復と判断され、被験者は退院した。

本事象の結果として、テデュグルチド投与に関し措置は特に講じられなかった。

同年 7 月 07 日、テデュグルチドの投与 114 日目、自宅において同年 7 月 06 日から発熱（39.5°C）が現れたため、被験者は入院した。大腿カテーテルからは炎症の徴候は得られず、尿検査からは感染の徴候は検出されなかった。同年 7 月 07 日の臨床検査結果は、C－反応性タンパク（CRP）74.3 mg/L（正常範囲：0～5）であった。同年 7 月 07 日に採取した末梢血の培養結果は、*Staphylococcus aureus* 陽性であった。中心静脈血の培養結果は陰性であった。その他の検査結果は、同年 7 月 08 日の CRP が 142.5 mg/L、同年 7 月 10 日の CRP が 110.7 mg/L であった。中心静脈栄養法が中止された。事象に対し、経口アミカシン、バンコマイシン静注、及び経口 Pyostacine（pristinamycin）などが投与された。

同年 7 月 09 日、中心静脈栄養方が再開された。

同年 7 月 12 日、事象は回復と判断され、被験者は退院した。

本事象の結果として、テデュグルチド投与に関し措置は特に講じられなかった。

その他の既往歴：右半結腸切除、腸間膜静脈梗塞による回腸及び空腸の切除、週 3 日間の中心静脈栄養、再発カテーテル感染及び腸梗塞。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]

重篤な有害事象	医療機器不具合
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	8[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	プラセボ
投与開始日	2010 年 3 月 10 日
投与終了日	2010 年 9 月 01 日
死亡日	該当せず

【叙述】

症例の概要：

本 8[redacted]歳の白人男性は、2010 年 1 月 19 日に CL0600-020 に組み入れられた。患者はプラセボ投与に無作為化され、同年 3 月 10 日、プラセボの投与が開始された。被験者の SBS は、腸間膜虚血のため 2007 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2010 年 8 月 07 日、プラセボの投与 151 日目、植込まれたカテーテルが機能しないため被験者は中心静脈栄養法による補給を受けていなかった。

同年 8 月 09 日、プラセボの投与 153 日目、植込み型静脈医療機器を装着するため被験者は入院し、同年 8 月 10 日、事象は回復と判断された。

中心静脈栄養による補給を受けていなかった期間中、水分喪失のため被験者の体重はどんどん減少した（同年 8 月 09 日から同年 9 月 01 日までに–4 kg）。同年 9 月 02 日、中心静脈栄養法が再開された。

同年 9 月 03 日、被験者は退院した。

本事象の結果として、プラセボ投与に関し、措置は特に講じられなかった。

その他の既往歴：血栓除去、前立腺切除術、鼠径ヘルニア、左結腸切除、腸間膜虚血、及びヘパリンアレルギー。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	菌血症、埋込み部位血管外漏出、医療機器機能不全、軟部組織感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	7[redacted]歳、女性、白人

試験開始日	–
治験薬	プラセボ
投与開始日	2009 年 9 月 30 日
投与終了日	2010 年 3 月 23 日
死亡日	該当せず

【叙述】

症例の概要：

本 7[redacted]歳の白人女性は、2009 年 8 月 05 日、CL0600-020 に組み入れられた。患者はプラセボ投与に無作為化され、同年 9 月 30 日、プラセボの投与が開始された。被験者の SBS は、上腸間膜動脈閉塞のため 2003 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2009 年 11 月 04 日、プラセボの投与 36 日目、被験者から健康状態全般が低下したとの報告があり、同年 11 月 05 日、発熱及び悪寒が発現し、同日、被験者は入院した。菌血症と診断された。事象に対し、Tazobac（ピペラシリンナトリウム+ タゾバクタムナトリウム）が同年 11 月 05 日から同年 11 月 11 日まで投与され、シプロフロキサシンが同年 11 月 12 日に開始され同年 11 月 14 日に中止された。事象「菌血症」は同年 11 月 12 日に回復と判断され、同日、被験者は退院した。本事象の結果として、プラセボ投与に関し、措置は特に講じられなかった。

同年 11 月 24 日、プラセボの投与 56 日目、ポートから肩まで腫脹、発赤、及び疼痛の各症状を呈し、被験者は入院し、ポート血管外漏出と診断された。冷却のためコールドパッチなどの治療が行われた。同年 11 月 25 日、事象は回復と判断され、同日、被験者は退院した。本事象の結果として、プラセボ投与に関し、措置は特に講じられなかった。

同年 12 月 25 日、プラセボの投与 87 日目、ポート破裂部から *Staphylococcus epidermidis* 性の滲出液が漏出した。全身感染を示す徴候はなく、ポート機能障害と診断され、ポートシステムの交換による治療が行われた。臨床検査は行われなかった。事象「ポート機能障害」は 2010 年 1 月 08 日に回復し、同日、被験者は退院した。本事象の結果として、プラセボ投与に関し、措置は特に講じられなかった。

翌年 2 月 08 日、プラセボの投与 132 日目、被験者に 39.9°C の発熱及び悪寒が発現した。同年 2 月 09 日の臨床検査の結果は、白血球数 9780/μL（正常範囲：4000～9500）及び C－反応性タンパク 8.31 mg/dL（最大 0.50 mg/dL）であった。治験責任医師は、白血球数と CRP 値の増加は感染の徴候であり、被験者は同年 2 月 10 日に入院したと述べた。同年 2 月 09 日から同年 2 月 18 日までピペラシリンが投与された。可能性のある診断は軟部組織感染症との情報が治験責任医師から得られた。同年 2 月 18 日、事象は回復と判断され、同日、被験者は退院した。本事象の結果として、プラセボ投与に関し、措置は特に講じられなかった。

その他の既往歴：多数の肺塞栓症、SMA 閉塞に続発し、空腸と横行結腸の吻合に至った腸亜全摘術、左下腿の深部静脈血栓症、骨粗鬆症、骨粗鬆症性腰椎圧迫骨折、総胆管結石、下部腰椎の安定化、上行大動脈瘤膨張及び両側 50%頸動脈狭窄、動脈性高血圧、グレード II の大動脈弁閉鎖不全症、LWK1 圧迫骨折、並びに背部痛。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	鎖骨下静脈血栓症、カテーテル関連感染、感染性血栓症、中心静脈カテーテル感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2010 年 4 月 20 日
投与終了日	2010 年 10 月 18 日
死亡日	該当せず

【叙述】

症例の概要：

本 4[redacted]歳の白人男性は、2010 年 3 月 09 日に CL0600-020 に組み入れられた。被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日皮下投与に無作為化され、同年 4 月 20 日、治験薬の投与が開始された。被験者の SBS は、クローン病のため 2007 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2010 年 7 月 19 日、テデュグルチドの投与 91 日目、ポート感染（*Staphylococcus epidermidis*）による発熱を呈し被験者は入院した。同年 7 月 26 日の超音波検査の結果、鎖骨下静脈、内頚静脈、及び腕頭静脈に血栓症が検出された。ポート感染に対し、ピペラシリン静注、fluconazole 静注、Perfalgan（パラセタモール）静注、バンコマイシン静注、及び Arixtra（フォンダパリヌクス）皮下などが投与された。事象「血栓症」に対し、ヘパリン静注、アセチルシステイン静注、及びウロキナーゼ静注などが投与された。

同年 8 月 09 日、テデュグルチドの投与 112 日目、事象「ポート感染」及び「静脈血栓症」は回復と判断され、被験者は退院した。

本事象の結果として、テデュグルチド投与に関し措置は特に講じられなかった。

同年 8 月 30 日、テデュグルチドの投与 133 日目、頸部左側から下顎骨及び肩側面にかけて疼痛及び腫脹を呈し、被験者は救急処置室を受診した。左内頸静脈に拡張がみられ、圧痛があった。

被験者は入院し、CT 検査の結果は、頸静脈及び鎖骨下静脈の気体を含んだ血栓症であった。同年 8 月 30 日の血液培養から、*Staphylococcus epidermidis* が検出され、中心静脈カテーテル感染と診断された。治験責任医師からは、敗血症性血栓症は中心静脈カテーテル感染に続発したものと考えられ、血栓症及び中心静脈カテーテル感染は生命を脅かす重篤な有害事象であるとの報告があった。事象に対し、Tazobac 静注（ピペラシリン+ タゾバクタム）、バンコマイシン静注、Arixtra 皮下（フォンダパリヌクスナトリウム）、アヘンチンキ経口、及びセファゾリン静注などが投与された。

また、同年 8 月 30 日にポート外植手術、同年 9 月 17 日にヒックマンカテーテル植込み手術（失敗）、及び同年 10 月 07 日にヒックマンカテーテル植込み手術が行われた。

同年 10 月 11 日、テデュグルチドの投与 175 日目、事象「敗血症性血栓症」及び「中心静脈カテーテル感染」は回復と判断され、被験者は退院した。

本事象の結果として、テデュグルチド投与に関し措置は特に講じられなかった。

その他の既往歴：回盲部切除、クローン病、肛門周囲膿瘍分割、sigma の区域切除、外科的ドレナージを要する腰筋膿瘍、回腸の部分切除、肛門周囲の瘻孔システム、腸管皮膚瘻、ハルトマンの結腸人工肛門、腸から腸への瘻孔、回腸横行結腸吻合、中心静脈栄養、中心静脈カテーテル感染、ポート血栓症、多巣性肺塞栓症、ポート植込み、ポート外植、及びレボフロキサシンアレルギー。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	中心静脈カテーテル感染、自殺企図
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	プラセボ
投与開始日	2010 年 1 月 19 日
投与終了日	2010 年 7 月 12 日
死亡日	該当せず

【叙述】
症例の概要：
本 5[redacted]歳の白人男性は、2009 年 10 月 05 日に CL0600-020 に組み入れられた。患者はプラセボ投与に無作為化され、翌年 1 月 19 日、その投与が開始された。被験者の SBS は、クローン病の

ため 2003 年に腸広範切除が行われた結果生じたものである。

2010 年 2 月 10 日、プラセボの投与 23 日目、ブロビアックカテーテル感染が疑われると被験者から救急部に報告があった。血液培養からグラム陽性球菌が検出され、ブロビアックカテーテル感染治療のため同年 2 月 11 日に被験者は入院した。バンコマイシン及びピペラシリン／タゾバクタムが 7 日間投与された。

同年 2 月 11 日、ブロビアックカテーテルが抜去された。同年 2 月 17 日、新しいブロビアックカテーテルが挿入された。同年 2 月 18 日、事象「グラム陽性球菌ブロビアックカテーテル感染」は回復と判断され（再度行った血液培養の結果は菌の増殖なしであった）、同日、被験者は退院した。プラセボ投与に関し措置は特に講じられなかった。

同年 3 月 02 日、プラセボの投与 43 日目、自殺企図の後、被験者が救急部に搬送された。被験者は精神科の診察を受け、安全と判断され、自殺傾向／気分変調症／夫婦間の問題と最終的に診断され、同日、退院することになった。退院次第、外来で精神科医のフォローアップを受ける予定であった。

本事象の結果として、プラセボ投与に関し、措置は特に講じられず、同年 3 月 02 日、事象は回復した。

自殺企図と治験薬との間に関連はなく、持続している夫婦間の問題との間に関連があると判断された。

その他の既往歴：軽度のうつ病（1994 年から）、テストステロン低値、クローン病による多数の腸切除術、直腸膿瘍の切開及びドレナージ、回腸人工肛門、瘻修復、過敏性腸疾患、間欠性胸やけ、腎不全、洞性心室性頻脈、高血圧、高脂血症、頭痛、関節痛、骨減少症、慢性腹痛、及び下肢静止不能症候群。

関連のある併用薬：フェンタニルパッチ、オキシコドン塩酸塩、Pantoloc（パントプラゾール）、クロナゼパム、ベラパミル塩酸塩、コデイン、パミドロン酸、doxepin HCl、Delatestryl（テストステロンエナント酸エステル）、及びラミプリル。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器位置異常
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–

治験薬	プラセボ
投与開始日	2010 年 7 月 15 日
投与終了日	2010 年 12 月 27 日
死亡日	該当せず

【叙述】

症例の概要：

本 5[redacted]歳の白人女性は、2010 年 5 月 18 日、CL0600-020 に組み入れられた。患者はプラセボ投与に無作為化され、同年 7 月 15 日、その投与が開始された。被験者の SBS は、腸間膜動脈塞栓に続発し 2005 年 8 月に行われた腸広範切除の結果生じたものである。

2010 年 12 月 15 日、プラセボの投与 154 日目、ブロビアックカテーテルの偶発的排出のため被験者は入院した。同年 12 月 15 日、上大静脈に新しいブロビアックカテーテルが挿入された。胸部 X 線検査から、カテーテルが上大静脈に正しく留置されたことが判明した。同年 12 月 16 日、事象に対し、Fragmin 皮下（dalteparin）5000 単位などが投与された。

同年 12 月 16 日、事象は回復と判断され、被験者は退院した。

本事象の結果として、プラセボ投与に関し措置は特に講じられなかった。

その他の既往歴：甲状腺癌、胆嚢摘出術、高血圧、膝窩動脈塞栓症、膝窩動脈血栓症、小腸 壊死、肺塞栓症、心不全、頸静脈血栓症、鎖骨下の静脈血栓症、及び動脈硬化。

事象に関与した可能性のある併用薬は使用されていなかった。

14　CL0600-005 試験

（評価資料：5.3.5.2 項）

CL0600-005 試験の概要を表 2.7.6.14 - 1 に示す。（本項で経静脈サポート［PS］とは経静脈栄養［PN］及び経静脈栄養／補液［PN/I.V.］を示す）

表 2.7.6.14 - 1　CL0600-005 試験：試験の概要

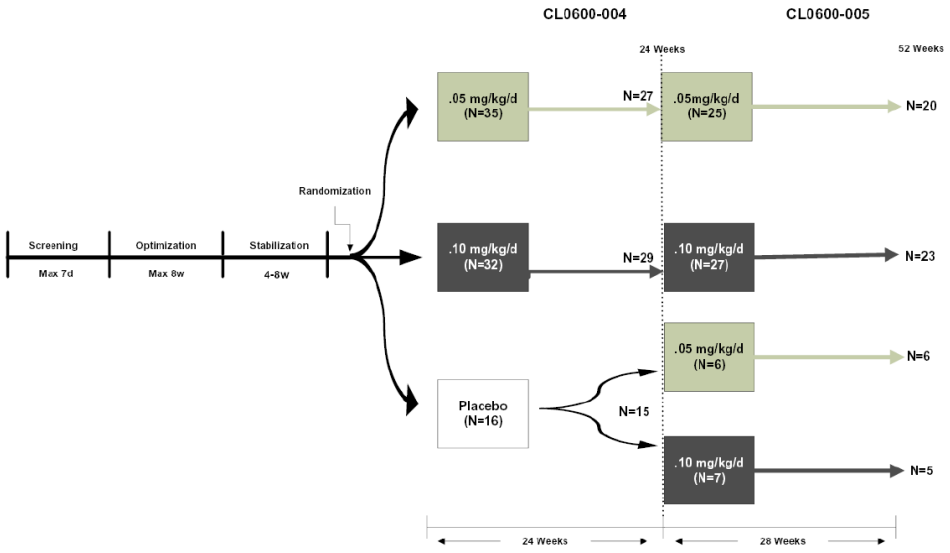
試験識別番号	CL0600-005
試験の標題	治験実施計画書 CL0600-004 を完了した経静脈栄養を必要とする短腸症候群患者を対象としてテデュグルチドの安全性及び有効性を検討する試験
試験の相	3
目的	PS を必要とする短腸症候群（SBS）患者にテデュグルチドを 1 日 1 回皮下（SC）投与し、長期の安全性及び有効性を評価すること。
方法	本試験は 24 週間の CL0600-004 試験を完了した患者を対象に、28 週間、無作為化、二重盲検、並行群間比較、多施設国際共同継続投与試験として実施した。CL0600-004 試験でテデュグルチドの投与を受け、治験実施計画書 CL0600-005 に移行した被験者は、CL0600-005 試験の最終投与来院（Week 28）まで、テデュグルチドの投与を計 52 週間（12 ヵ月間、1 年間）受けた。これらの被験者を「1 年実薬群」と呼称する。CL0600-004 試験でプラセボ群に無作為化され試験を完了した被験者は、CL0600-005 試験においてテデュグルチドの 2 用量（0.05 mg/kg/日又は 0.10 mg/kg/日）のいずれかに無作為化され、投与を 28 週間受けた。これらの被験者を「6 ヵ月実薬群」と呼称する。試験期間をとおして被験者は 4～6 週間ごとに来院し、PS の使用、安全性、及び忍容性について評価を受けた。有効性データの評価に際しては、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 ヵ月実薬群では同試験終了時（Week 24）のデータをベースラインとした。 **図：CL0600-004 及び CL0600-005 試験における投与相の試験フローチャート** 

表 2.7.6.14 - 1 CL0600-005 試験：試験の概要

診断及び主な選択基準	本試験に参加する被験者は 24 週間の CL0600-004 試験を完了した PS を必要とする SBS 患者とした。
予定症例数及び解析対象例数（合計及び投与群ごと）	CL0600-004 試験を完了し組入れに適格とされた 71 例のうち、65 例が CL0600-005 試験に組み入れられた。全例が有効性及び安全性の解析対象とされた。
被験薬、用法・用量、バッチ番号	テデュグルチド（0.05 mg/kg/日又は 0.10 mg/kg/日）は、腹部 4 分割の 1 ヵ所又は片側大腿部に 1 日 1 回、皮下投与された。ロット番号を以下に示す。 • テデュグルチド 0.05 mg － 21004011、21004021 • テデュグルチド 0.10 mg － 8404011、8404021
対照薬、用法・用量、バッチ番号	なし
投与期間	1 日 1 回、28 週間。
評価基準	<u>有効性</u> CL0600-005 試験の有効性評価項目を以下に示す。 • CL0600-004 試験のレスポンダーであり（CL0600-004 試験のベースラインと比較し、Week 20 及び Week 24 において、週間 PS 量が 20%以上減少と定義）、CL0600-005 試験の Week 28 投与終了時に PS 減少が改善又は維持された被験者の割合（%）。 • ベースラインと比較し、Week 28 において、週間 PS 量が 20%以上減少した（奏効）被験者の割合（%）。 • Week 28 におけるベースラインからの PS 減少量。 • PS 離脱例数及び割合（%）。 • Week 28 におけるベースラインから週間 PS 施行日数が 1 日間以上減少した被験者数及び割合（%）。 • Week 28 におけるベースラインから IV カテーテルアクセスが減少した被験者数及び割合（%）。 • Week 28 におけるベースラインからの補充カロリー（PN kilojoules［KJ、キロジュール］）減少量（絶対値）。 • Week 28 における週間 PS 量のベースラインからの減少（絶対値）。 • Week 28 における血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化量。 <u>生活の質（QOL）</u> • SF-36 に基づいて測定した QOL。 <u>安全性</u> 主要な安全性評価項目を以下に示す。 • 有害事象 • 48 時間経口水分摂取量 • 48 時間尿量 • IV カテーテル合併症の発現した被験者の例数及び割合（%） • IV カテーテル合併症の件数 • 12 誘導心電図（ECG） • 体重

表 2.7.6.14 - 1 CL0600-005 試験：試験の概要

	• バイタルサイン（血圧［BP］、脈拍、体温） • 臨床検査安全性データ：血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査
統計手法	• 有効性及び安全性の解析対象は、Intent-to-Treat（ITT）集団とした。ITT 集団は治験薬の投与を受けた全被験者とした。ベースライン特性及び人口統計学的特性を、投与群別及び全体で要約するため、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値、並びに特定のカテゴリーに属する被験者数とその割合［%］）を用いた。安全性解析対象集団は治験薬の投与を 1 回以上受けた全被験者とした。 • 有効性変数を投与群別及び全体で要約するため、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値、並びに特定のカテゴリーに属する被験者数とその割合［%］）を用いた。Pearson のカイ二乗検定統計量を用い、投与群間で奏効の割合を比較した。共変量又はベースラインカテゴリー変数について調整を行うことなく、一元配置分散分析（ANOVA）を用い、投与群間で連続変数を比較した。投与群内におけるベースラインからの変化量について、対応 t 検定を用いて有意差を評価した。有効性及び安全性データの解析と作表は ITT 集団を対象として行った。 • 試験治療下に発現した有害事象について作表した。その他の安全性データ（バイタルサイン、体重、心電図、及び IV カテーテル合併症、経口水分摂取量、尿量）については、記述統計量を用いて投与群別に要約した。安全性臨床検査値のシフト表を投与群別に提示した。 • 薬力学マーカーとして血漿中シトルリン濃度を評価した。
治験責任医師及び実施医療機関	24 実施医療機関（米国：10 施設、カナダ：3 施設、欧州諸国：11 施設）。
試験期間	最初の患者の組入れ：2005 年 1 月 10 日 最終患者の完了：2008 年 1 月 24 日

14.1 被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースライン特性

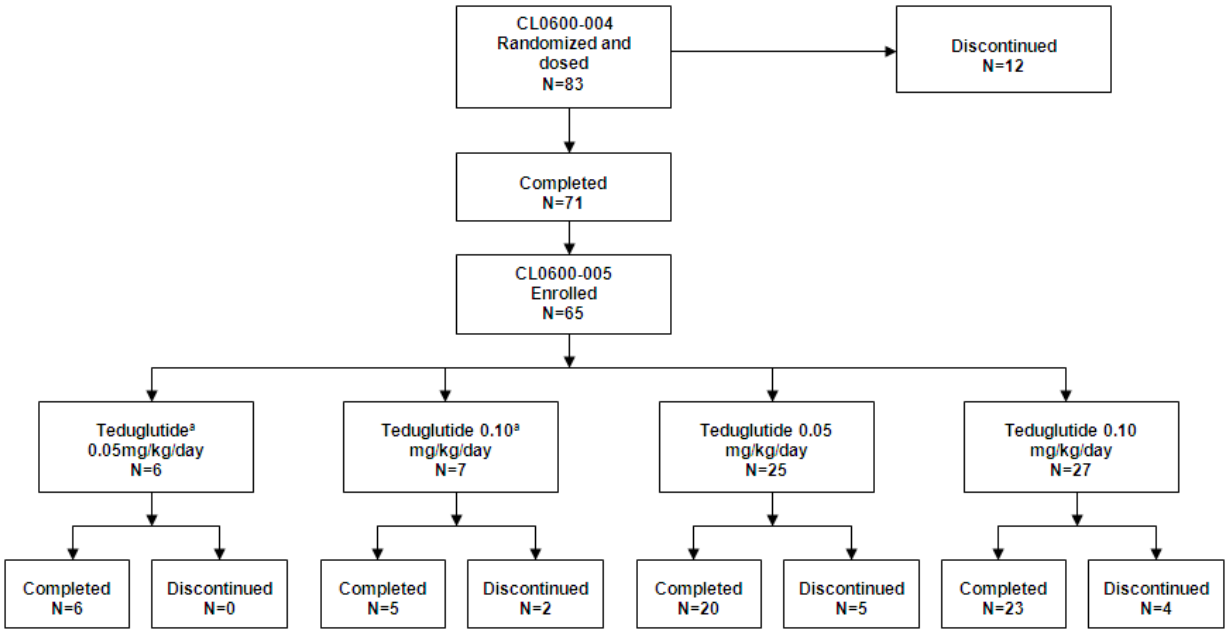
CL0600-004 試験を完了した 71 例のうち、CL0600-005 試験への参加を選択した被験者は 65 例（91.5%、65/71 例）であった。CL0600-004 試験、本試験ともにテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた被験者（0.05/0.05 mg/kg 群）は 25 例、CL0600-004 試験、本試験ともにテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与を受けた被験者（0.10/0.10 mg/kg 群）は 27 例であった。CL0600-004 試験でプラセボ群であり CL0600-005 試験に移行した 13 例のうち 6 例はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日群に（プラセボ/0.05 mg/kg 群）、7 例はテデュグルチド 0.10 mg/kg/日群（プラセボ/0.10 mg/kg 群）に無作為化された。CL0600-005 試験に移行しなかった被験者は 6 例であった（CL0600-004 試験の各群 2 例）。

CL0600-005 試験に組み入れられた 65 例のうち、試験を完了した被験者は 54 例、試験を中止した被験者は 11 例であった。中止理由のうち最も多かったものは有害事象（12.3%、8/65 例）であった。

CL0600-005 試験における最初の被験者の組入れは 2005 年 1 月 21 日、最終患者の評価が完了したのは 2008 年 1 月 24 日であった。

被験者の試験組入れから完了までの流れを図 2.7.6.15 - 1 に示す。

図 2.7.6.15 - 1　CL0600-005 試験：被験者の内訳



a　Subjects who received placebo during Study 004 were randomized to teduglutide in Study 005.
Source: M5.3.5.2 CL0600-005 CSR Figure 10-1

総じて、ベースラインの人口統計学的データに投与群間で大きな差はみられなかった（表 2.7.6.14 - 2）。本試験に組み入れられた被験者の大部分は白人（90.8%）であり、年齢の範囲は 20～80 歳（平均値：48.5 歳）であった。また、被験者の 36.9%は 55 歳以上であった。参加した被験者の男女の割合はほぼ同じであった（男性：50.8%、女性：49.2%）。PS 消費カテゴリーのレベル 1 に分類された被験者は少なく（15.4%）、PS 消費カテゴリーのレベル 2 に分類された被験者が大部分（56.9%）であった。いずれの PS 消費カテゴリーについても投与群間で統計学的有意差はみられなかった。また、ベースラインにおいて、試験グループ間のいずれの人口統計学的特性及びベースライン特性についても投与群間で統計学的有意差はみられなかった（p 値 > 0.05）。全体的に見て、ITT 集団では、いずれの投与群でも、喫煙経験及び現喫煙者のパターンに大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.14 - 2　　CL0600-005 試験：人口統計学的特性（ITT 集団）

	Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day)				
	6-Month Active Group		1-Year Active Group		
Variable	Placebo/0.05[a] N=6	Placebo/0.10[a] N=7	0.05/0.05 N=25	0.10/0.10 N=27	Total N=65
Age (years)					
Mean (SD)	42.2 (14.06)	56.6 (9.74)	46.7 (13.48)	49.4 (14.04)	48.5 (13.61)
Median (Range)	43.0 (21, 59)	58.0 (41, 73)	49.0 (21, 67)	53.0 (20, 80)	51.0 (20, 80)

表 2.7.6.14 - 2 CL0600-005 試験：人口統計学的特性（ITT 集団）

	Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day)				
	6-Month Active Group		1-Year Active Group		
Variable	Placebo/0.05[a] N=6	Placebo/0.10[a] N=7	0.05/0.05 N=25	0.10/0.10 N=27	Total N=65
Gender, n (%)					
Female	4 (66.7)	4 (57.1)	10 (40.0)	14 (51.9)	32 (49.2)
Male	2 (33.3)	3 (42.9)	15 (60.0)	13 (48.1)	33 (50.8)
Race, n (%)					
Black	1 (16.7)	0	3 (12.0)	2 (7.4)	6 (9.2)
Caucasian	5 (83.3)	7 (100.0)	22 (88.0)	25 (92.6)	59 (90.8)
PN consumption level, n (%)					
Level 1: IV fluids only	2 (33.3)	2 (28.6)	4 (16.0)	2 (7.4)	10 (15.4)
Level 2: PN 3 to 5x Weekly	3 (50.0)	4 (57.1)	15 (60.0)	15 (55.6)	37 (56.9)
Level 3: PN 6 to 7x Weekly	1 (16.7)	1 (14.3)	6 (24.0)	10 (37.0)	18 (27.7)
Height (cm)					
Mean (SD)	170.0 (6.69)	163.3 (11.38)	167.8 (11.85)	165.6 (6.26)	166.6 (9.35)
Median (Range)	171.0 (160, 178)	166.0 (144, 176)	170.0 (144, 190)	165.0 (151, 179)	165.0 (144, 190)
Weight (kg)					
Mean (SD)	58.2 (5.02)	62.8 (13.16)	60.5 (10.15)	60.8 (8.49)	60.7 (9.34)
Median (Range)	58.2 (51, 64)	58.2 (47, 84)	60.0 (42, 82)	60.3 (46, 78)	60.0 (42, 84)
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	20.2 (2.09)	23.5 (3.79)	21.5 (3.20)	22.1 (2.21)	21.9 (2.85)
Median (Range)	20.2 (18, 24)	22.7 (19, 28)	21.2 (16, 28)	21.0 (19, 26)	21.0 (16, 28)
Ever Smoked, n (%)					
Yes	3 (50.0)	5 (71.4)	12 (48.0)	14 (51.9)	34 (52.3)
No	3 (50.0)	2 (28.6)	13 (52.0)	13 (48.1)	31 (47.7)
If, Yes, current smokers	3 (100.0)	2 (40.0)	6 (50.0)	6 (42.9)	17 (50.0)

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BMI = body mass index; IV = intravenous; PN = parenteral nutrition; SD = standard deviation.
Note: P-values for overall treatment comparisons are based on the Chi-square test for categorical variables and on a one-way ANOVA with effect for treatment for continuous variables. All p-values for treatment comparisons were > 0.05.
[a] Subjects who received placebo during Study 004 were randomized to teduglutide in Study 005.
Source: M5.3.5.2 CL0600-005 CSR Table 11-1

CL0600-005 試験における SBS の既往歴（ITT 集団）を表 2.7.6.14 - 3 に示す。

腸切除の主な原因はクローン病（36.9%）又は血管病変（32.3%）であった。ストーマのある被験者の割合は 32.3%で、最も頻度の高い形式は回腸人工肛門（42.9%）又は空腸瘻造設術（42.9%）であった。残存小腸（平均値±SD）の長さは 61.5±39.17 cm（範囲：10～200 cm）であった。

切除対象に結腸も含まれていた被験者は 19 例（29.2%）であった。結腸の連続性をある程度保っている残りの被験者 46 例（70.8%）のうち、12 例は残存結腸の割合が 90%以上 100%未満で、16 例は残存結腸の割合が 50%以下であり、残る 18 例は残存結腸の割合が 50%超 90%以下であった。回腸遠位部／終末部が残存する被験者 12 例のうち、回盲弁のある被験者は 7 例であった。被験者の大部分（69.2%）では、残存回腸の長さが手術により測定された。

表 2.7.6.14 - 3　CL0600-005：人口統計学的特性　短腸症候群の既往歴（ITT 集団）

	Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day)				
	6-Month Active Group		1-Year Active Group		
Variable	Placebo/0.05[a] N=6	Placebo/0.10[a] N=7	0.05/0.05 N=25	0.10/0.10 N=27	Total N=65
Cause of major intestinal resection, n (%)					
Crohn’s disease	4 (66.7)	2 (28.6)	7 (28.0)	11 (40.7)	24 (36.9)
Vascular disease	0 (0.0)	3 (42.9)	11 (44.0)	7 (25.9)	21 (32.3)
Injury	0 (0.0)	1 (14.3)	3 (12.0)	2 (7.4)	6 (9.2)
Volvulus	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (8.0)	4 (14.8)	7 (10.8)
Other	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (8.0)	3 (11.1)	7 (10.8)
Stoma, n (%)					
Yes	2 (33.3)	2 (28.6)	7 (28.0)	10 (37.0)	21 (32.3)
No	4 (66.7)	5 (71.4)	18 (72.0)	17 (63.0)	44 (67.7)
If yes, type					
Jejunostomy	1 (50.0)	2 (100.0)	4 (57.1)	2 (20.0)	9 (42.9)
Ileostomy	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	6 (60.0)	9 (42.9)
Colostomy	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (20.0)	3 (14.3)
Colon in continuity, n (%)					
Yes	4 (66.7)	5 (71.4)	19 (76.0)	18 (66.7)	46 (70.8)
No	2 (33.3)	2 (28.6)	6 (24.0)	9 (33.3)	19 (29.2)
If yes, remaining Colon amount					
> 20% to ≤ 30%	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (4.3)
> 30% to ≤ 40%	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (5.6)	3 (6.5)
> 40% to ≤ 50%	1 (25.0)	2 (40.0)	3 (15.8)	5 (27.8)	11 (23.9)
> 50% to ≤ 60%	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (10.5)	1 (5.6)	4 (8.7)
> 60% to ≤ 70%	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (10.5)	2 (11.1)	5 (10.9)
> 70% to ≤ 80%	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (5.6)	5 (10.9)
> 80% to ≤ 90%	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (11.1)	4 (8.7)
> 90% to ≤ 100%	0 (0.0)	1 (20.0)	6 (31.6)	5 (27.8)	12 (26.1)

表 2.7.6.14 - 3　CL0600-005：人口統計学的特性　短腸症候群の既往歴（ITT 集団）

	Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day)				
	6-Month Active Group		1-Year Active Group		
Variable	Placebo/0.05[a] N=6	Placebo/0.10[a] N=7	0.05/0.05 N=25	0.10/0.10 N=27	Total N=65
Remaining small intestinal length (cm)					
N	5	7	24	23	59
Mean (SD)	72.8 (41.58)	60.0 (47.87)	63.4 (46.10)	57.6 (28.88)	61.5 (39.17)
Median (Range)	60.0 (30, 140)	50.0 (15, 160)	50.0 (10, 200)	60.0 (10, 135)	54.0 (10, 200)
Not known n (%)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	4 (14.8)	6 (9.2)
Distal/terminal ileum, n (%)					
Yes	1 (16.7)	1 (14.3)	4 (16.0)	6 (22.2)	12 (18.5)
No	5 (83.3)	6 (85.7)	20 (80.0)	20 (74.1)	51 (78.5)
If yes, ileocecal valve present					
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	3 (50.0)	7 (58.3)
No	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	5 (41.7)
Remaining anatomy length determined by: n (%)					
Surgery	4 (66.7)	5 (71.4)	17 (68.0)	19 (70.4)	45 (69.2)
Radiology	1 (16.7)	1 (14.3)	4 (16.0)	2 (7.4)	8 (12.3)
Other	1 (16.7)	1 (14.3)	4 (16.0)	6 (22.2)	12 (18.5)

Abbreviation:　SD = standard deviation.
[a]　Subjects who received placebo during Study 004 were randomized to teduglutide in Study 005.
Source: M5.3.5.2 CL0600-005 CSR Table 11-2.

試験組み入れ時における、週間の処方データに基づく PS 使用量（PS 処方量）の平均値（±SD）は、プラセボ/0.05 mg/kg 群が 9.0 L（±4.38）、0.05/0.05 mg/kg 群が 9.8 L（±4.37）であり、プラセボ/0.10 mg/kg 群は 11.1 L（±4.89）、0.10/0.10 mg/kg/群は 13.1 L（±6.28）であった。被験者の大部分（89.2%）は中心静脈カテーテル留置例で、被験者の 24.6%には頸静脈カテーテル留置もみられた。残りの被験者は、静脈アクセスに肘正中静脈又は他のラインを利用していた。過去 6 ヵ月間に静脈カテーテル感染症の治療を受けた被験者の割合は 26.2%であった。

14.2 有効性の結果

14.2.1　奏効

1 年実薬群では、0.05/0.05 mg/kg 群及び 0.10/0.10 mg/kg 群の両群ともに、CL0600-004 試験のレスポンダーで CL0600-005 試験に参加した被験者の 75%が日誌データに基づく PS 使用量（PS 量）の 20%以上減少を維持した（表 2.7.6.14 - 4：0.05/0.05 mg/kg 群［12/16 例］、0.10/0.10 mg/kg 群［6/8 例］）。

表 2.7.6.14 - 4　CL0600-005 試験：CL0600-004 試験の投与群及び奏効のアウトカムで層別した Week 28 における奏効の割合（1 年実薬群）

Teduglutide Treatment Group	Study 004	Study 005 n (%) of Subjects	
	Response Outcome	Responder	Non-Responder
0.05 mg/kg/day	Responder	12 (75.0)	4 (25.0)
	Non-responder	5 (55.6)	4 (44.4)
0.10 mg/kg/day	Responder	6 (75.0)	2 (25.0)
	Non-responder	8 (42.1)	11 (57.9)
Total	Responder	18 (75.0)	6 (25.0)
	Non-responder	13 (46.4)	15 (53.6)

Source: M5.3.5.2 CL0600-005 CSR Table 11-6

Week 28 時点で奏効を示した被験者の数は、1 年実薬群では、0.05/0.05 mg/kg 群（17/25 例、68.0%）が 0.10/0.10 mg/kg 群（14/27 例、51.9%）を上回った。6 ヵ月実薬群では、プラセボ/0.05 mg/kg 群の 83.3%（5/6 例）及びプラセボ/0.10 mg/kg 群の 42.9%（3/7 例）が奏効を示した（表 2.7.6.14 - 5）。

表 2.7.6.14 - 5　CL0600-005 試験：Week 28 における PS 量 20%以上減少を達成した被験者数及び割合（%）

	Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day) n (%) of Subjects				
	6-Month Active Group		1-Year Active Group		
Variable	Placebo/0.05[a] N=6	Placebo/0.10[a] N=7	0.05/0.05 N=25	0.10/0.10 N=27	Total[b] N=65
> 20% Reduction	5 (83.3)	3 (42.9)	17 (68.0)	14 (51.9)	39 (60.0)

[a] Subjects who received placebo during Study 004 were randomized to teduglutide in Study 005.
[b] Subjects who dropped out of the study were considered failures.
Source: M5.3.5.2 CL0600-005 CSR Table 11-7

14.2.2　PS からの完全離脱

0.05/0.05 mg/kg 群の被験者 1 例が 52 週間の投与後、PS の完全離脱を達成した。

14.2.3　本試験の week 28 時点で週間 PS 施行日数が 1 日以上減少した被験者

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 群では 68%（17/25 例）及び 0.10/0.10 mg/kg 群では 37%（10/27 例）であった（表 2.7.6.14 - 6）。

表 2.7.6.14 - 6　CL0600-005 試験：週間 PS 施行日数の 1 日以上減少を達成した被験者数及び割合（%）（ITT 集団）

	Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day) n (%) of Subjects				
	6-Month Active Group		1-Year Active Group		
Response status	Placebo/0.05[a] N=6	Placebo/0.10[a] N=7	0.05/0.05 N=25	0.10/0.10 N=27	Total N=65
Yes	4 (66.7)	2 (28.6)	17 (68.0)	10 (37.0)	33 (50.8)
No	2 (33.3)	5 (71.4)	8 (32.0)	17 (63.0)	32 (49.2)
95% CI of % responders[b]	(22.3, 95.7)	(3.7, 71.0)	(46.5, 85.1)	(19.4, 57.6)	-

[a] Subjects who received placebo during Study 004 were randomized to teduglutide in Study 005.
[b] Statistics based on exact binomial with alpha = 0.05
Source: M5.3.5.2 CL0600-005 CSR Table 11-8

14.2.4　IV カテーテルアクセスの減少

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 群では 48%（12/25 例）であり、0.10/0.10 mg/kg 群では 37%（10/27 例）であった。

14.2.5　PS カロリー量

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 群では 14690 KJ/週、0.10/0.10 mg/kg 群では 6512 KJ/週減少した。6 ヵ月実薬群では 28 週間投与後に、プラセボ/0.05 mg/kg 群及びプラセボ/0.10 mg/kg 群でそれぞれ、5796 KJ/週及び 3209 KJ/週減少した（表 2.7.6.14 - 7）。

表 2.7.6.14 - 7　CL0600-005 試験：PS カロリー量（KJ/week）（ITT 集団）

	Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day)				
	6-Month Active Group		1-Year Active Group		
Visit	Placebo/0.05[a] N=6	Placebo/0.10[a] N=7	0.05/0.05 N=25	0.10/0.10 N=27	Total N=65
Baseline					
N	6	7	25	27	65
Mean (SD)	18805 (10498)	20186 (14469)	26152 (13805)	39420 (20125)	30343 (18156)
Median (Range)	21700 (0.0, 26751)	16004 (0.0, 40033)	26596 (0.0, 53440)	38275 (0.0, 96246)	29166 (0.0, 96246)
Dosing Week 28					
N	6	5	20	21	52
Mean (SD)	13009 (9443)	23215 (14449)	11663 (8999)	30851 (22117)	20678 (18142)

表 2.7.6.14 - 7　CL0600-005 試験：PS カロリー量（KJ/week）（ITT 集団）

	Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day)				
	6-Month Active Group		1-Year Active Group		
Visit	Placebo/0.05[a] N=6	Placebo/0.10[a] N=7	0.05/0.05 N=25	0.10/0.10 N=27	Total N=65
Median (Range)	13800 (0.0, 26512)	16004 (9149, 40033)	10272 (0.0, 25187)	26908 (0.0, 96246)	19237 (0.0, 96246)
Change from Baseline to Week 28					
N	6	5	20	21	52
Mean (SD)	-5796 (6809)	-3209 (5389)	-14690 (12476)	-6512 (10405)	-9257 (11267)
Median (Range)	-4393 (-16029, 0.0)	0.0 (-11651, 1140)	-12119 (-44703, 0.0)	-4409 (-29889, 14405)	-6311 (-44703, 14405)

[a] Subjects who received placebo during Study 004 were randomized to teduglutide in Study 005.
Source: M5.3.5.2 CL0600-005 CSR Table 11-9

14.2.6　週間 PS 量

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 群では 4.9 L/週（57%）、0.01/0.10 mg/kg 群では 3.3 L/週（27%）減少した（平均値、以下同様）。6 ヵ月実薬群ではプラセボ/0.05 mg/kg 群及びプラセボ/0.10 mg/kg 群でそれぞれ、2.8 L/週（34%）及び 2.0 L/週（26%）減少した（表 2.7.6.14 - 8）。

表 2.7.6.14 - 8 CL0600-005 試験：週間 PS 量(L/Week)（ITT 集団）

	Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day)				
	6-Month Active Group		1-Year Active Group		
Visit	Placebo/0.05[a] N=6	Placebo/0.10[a] N=7	0.05/0.05 N=25	0.10/0.10 N=27	Total N=65
Baseline					
N	6	7	25	27	65
Mean (SD)	7.2 (3.4)	9.6 (4.5)	9.4 (4.4)	12.8 (6.8)	10.6 (5.7)
Median (Range)	5.8 (5.2, 14.0)	8.8 (5.1, 16.2)	9.5 (2.3, 17.5)	11.3 (3.8, 32.5)	9.6 (2.3, 32.5)
Dosing Week 28					
N	6	5	19	23	53
Mean (SD)	4.4 (1.7)	7.7 (5.9)	4.0 (3.4)	8.5 (5.1)	6.3 (4.8)
Median (Range)	4.4 (2.1, 7.2)	5.2 (2.4, 15.3)	3.4 (0, 12.8)	8.3 (0, 21.4)	5.5 (0, 21.4)
Change from Baseline to Week 28					
N	6	5	19	23	53
Mean (SD)	-2.8 (3.3)	-2.0 (1.9)	-4.9 (2.9)	-3.3 (4.6)	-3.7 (3.8)
Median (Range)	-1.4 (-9.1, 0)	-2.7 (-4.0, 0)	-4.7 (-10.6, -0.4)	-2.8 (-20.6, 1.5)	-3.2 (-20.6, 1.5)
Change from Week 28 to Week 32					
N	6	5	17	18	46
Mean (SD)	1.42 (2.3)	1.01 (2.0)	1.00 (2.3)	0.02 (1.2)	0.67 (1.9)
Median (Range)	0.0 (0.0, 5.1)	0.0 (0.0, 4.5)	0.1 (-1.2, 7.5)	0.0 (-3.4, 3.0)	0.0 (-3.4, 7.5)

[a] Subjects who received placebo during Study 004 were randomized to teduglutide in Study 005.
Source: M5.3.5.2 CL0600-005 CSR Table 11-10

14.2.7 血漿中シトルリン濃度

1 年実薬群における血漿中シトルリン濃度の変化率は、0.05/0.05 mg/kg 群では+67.8%、0.10/0.10 mg/kg 群では+86.4%であった。6 ヵ月実薬群における血漿中シトルリン濃度の変化率はプラセボ/0.05 mg/kg 群及びプラセボ/0.10 mg/kg 群でそれぞれ、+63.6%及び+49.7%であった。

14.2.8 QOL

SF-36 を用いて測定した QOL の評価によると、テデュグルチド投与を受けた被験者では QOL スコアに系統的な改善は認められなかった。

14.3 安全性の結果

14.3.1　曝露状況

ITT 集団は、テデュグルチド投与を受けた被験者 65 例で構成された（表 2.7.6.14 - 9）。治験薬の総投与日数（平均値±SD）は 178.7 日± 47.0 であり、多くの被験者（49.2%）の治験薬投与期間は 7 ヵ月超、8 ヵ月以下であった。治験薬への総曝露量（平均値±SD）は 815.34± 366.83mg であった。

表 2.7.6.14 - 9　CL0600-005 試験：治験薬への曝露（ITT 集団）

	Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day)				
	6-Month Active Group		1-Year Active Group		
Exposure	Placebo/0.05[a] N=6	Placebo/0.10[a] N=7	0.05/0.05 N=25	0.10/0.10 N=27	Total N=65
Number of days on study drug[b]					
N	6	7	25	27	65
Mean (SD)	197.0 (2.19)	180.3 (32.92)	174.1 (56.49)	178.6 (46.29)	178.7 (47.0)
Median (Range)	197.0 (195, 201)	195.0 (108, 200)	197.0 (13, 216)	196.0 (29, 215)	196.0 (13, 216)
Months on study drug, n (%)					
≤ 1	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.5)
> 1 to ≤ 2	0	0	1 (4.0)	1 (3.7)	2 (3.1)
> 2 to ≤ 3	0	0	0	2 (7.4)	2 (3.1)
> 3 to ≤ 4	0	1 (14.3)	2 (8.0)	0	3 (4.6)
> 4 to ≤ 5	0	0	0	0	0
> 5 to ≤ 6	0	0	1 (4.0)	3 (11.1)	4 (6.2)
> 6 to ≤ 7	2 (33.3)	3 (42.9)	7 (28.0)	9 (33.3)	21 (32.3)
> 7 to ≤ 8	4 (66.7)	3 (42.9)	13 (52.0)	12 (44.4)	32 (49.2)
Number of doses taken					
N	6	7	24[c]	27	64[c]
Mean (SD)	196.5 (2.17)	180.1 (34.99)	174.7 (47.57)	177.9 (45.68)	178.7 (42.91)
Median (Range)	197.0 (193, 199)	197.0 (103, 201)	192.0 (13, 216)	194.0 (29, 204)	194.5 (13, 216)
Total study drug exposure[d]					
N	6	7	24[c]	27	64[c]
Mean (SD)	571.99 (52.33)	1119.38 (302.52)	523.68 (175.77)	1049. 84 (320.80)	815.34 (366.83)
Median (Range)	570.25 (498.41, 636.80)	1075.14 (774.56, 1688.4)	577.83 (33.80, 772.20)	1070.60 (197.20, 1463.1)	764.40 (33.80, 1688.4)

Abbreviation:　SD = standard deviation.
[a]　Subjects who received placebo during Study 004 were randomized to teduglutide in Study 005.
[b]　Number of days on study drug = (Date of last dose – Date of first dose + 1).
[c]　One subject did not return the diary (data is missing).
[d]　Total study drug exposure in mg = (Study dose in mg/kg/day) * (Baseline body weight in kg) * (Total doses taken).
Source: M5.3.5.2 CL0600-005 CSR Table 12-1

14.3.2　有害事象

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

14.3.2.1　有害事象の概要

CL0600-005 試験期間中に ITT 集団でみられた、有害事象及び重篤な有害事象を表 2.7.6.14 - 10 に示す。全体では、本試験中に有害事象が発現した被験者は 61 例（93.8%）であった。1 年実薬群における有害事象発現頻度は、0.10/0.10 mg/kg 群では 26/27 例（96.3%）、0.05/0.05 mg/kg 群では 22/25 例（88.0%）であった。6 ヵ月実薬群では、先にプラセボ投与を受けた被験者全例（100%）で試験期間中に有害事象が発現した。有害事象の重症度の多くは中等度（30/65 例、46.2%）又は重度（18/65 例、27.7%）であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した被験者は 25 例（38.5%）であった。

試験期間中に重篤な有害事象が発現した被験者は 27 例（41.5%）であった。重篤な有害事象が発現した 27 例のうち 1 例で、2008 年 8 月に重篤な有害事象が有害事象に変更された。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、1 例（1.5%）に 1 件認められた（1 年実薬群の 0.05/0.05 mg/kg 群）。1 年実薬群では、0.05/0.05 mg/kg 群の 13 例（52.0%）及び 0.10/0.10 mg/kg 群の 9 例（33.3%）に重篤な有害事象が発現した。6 ヵ月実薬群において 28 週間の試験期間中に重篤な有害事象がみられた被験者は、プラセボ/0.05 mg/kg 群に 2 例（33.3%）、0.10/0.10 mg/kg 群に 3 例（42.9%）であった。

有害事象により試験を中止した被験者は 8 例（12.3%）であった。1 年実薬群では、0.05/0.05 mg/kg 群と 0.10/0.10 mg/kg 群との間で、試験中止に至った有害事象の発現頻度に大きな差はみられず、それぞれの発現例数は 3 例（12.0%）及び 4 例（14.8%）であった。6 ヵ月実薬群では、プラセボ/0.10 mg/kg 群で有害事象による中止例が 1 例（14.3%）みられた。プラセボ/0.05 mg/kg 群では有害事象による中止例はみられなかった。

試験期間中の死亡例はなかった。

表 2.7.6.14 - 10　CL0600-005 試験：有害事象の概要（ITT 集団）

	Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day)				
	6-Month Active Group		1-Year Active Group		
Category	Placebo/0.05[a] N=6 n (%)	Placebo/0.10[a] N=7 n (%)	0.05/0.05 N=25 n (%)	0.10/0.10 N=27 n (%)	Total N=65 n (%)
Any AE	6 (100.0)	7 (100.0)	22 (88.0)	26 (96.3)	61 (93.8)
AE intensity					
Mild	1 (16.7)	3 (42.9)	5 (20.0)	4 (14.8)	13 (20.0)
Moderate	4 (66.7)	2 (28.6)	12 (48.0)	12 (44.4)	30 (46.2)
Severe	1 (16.7)	2 (28.6)	5 (20.0)	10 (37.0)	18 (27.7)
AE relationship					
Not Related	2 (33.3)	3 (42.9)	16 (64.0)	15 (55.6)	36 (55.4)
Related	4 (66.7)	4 (57.1)	6 (24.0)	11 (40.7)	25 (38.5)
AE leading to study discontinuation	0	1 (14.3)	3 (12.0)	4 (14.8)	8 (12.3)
Any SAE	2 (33.3)	3 (42.9)	13 (52.0)	9 (33.3)	27 (41.5)
SAE intensity					
Mild	0	0	4 (16.0)	3 (11.1)	7 (10.8)
Moderate	1 (16.7)	2 (28.6)	4 (16.0)	2 (7.4)	9 (13.8)
Severe	1 (16.7)	1 (14.3)	5 (20.0)	4 (14.8)	11 (16.9)
SAE relationship					
Not related	2 (33.3)	3 (42.9)	12 (48.0)	9 (33.3)	26 (40.0)
Related	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.5)
Death	0	0	0	0	0

Abbreviations:　AE = adverse event; SAE = serious AE.
Note:　If a subject experienced more than one AE/SAE in a category, the subject was counted only once in that category.
[a]　Subjects who received placebo during Study 004 were randomized to teduglutide in Study 005.
Source: M5.3.5.2 CL0600-005 CSR Table 12-2

14.3.2.2　有害事象の分析

ITT 集団を対象とし、3 例以上にみられた有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語別に表 2.7.6.14 - 11 に示す。

有害事象の発現頻度が最も高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」（1 年実薬群：0.05/0.05 mg/kg 群［52.0%］、0.10/0.10 mg/kg 群［48.1%］；6 ヵ月実薬群：プラセボ/0.05 mg/kg 群［66.7%］、プラセボ/0.10 mg/kg 群［42.9%］）、及び「胃腸障害」（1 年実薬群：0.05/0.05 mg/kg 群［48.0%］、0.10/0.10 mg/kg 群［33.3%］；6 ヵ月実薬群：プラセボ/0.05 mg/kg 群［66.7%］、プラセボ/0.10 mg/kg 群［57.1%］）であった。

全体的で最も頻度の高かった有害事象は、頭痛（16.9%）、腹痛（13.8%）、悪心（12.3%）、鼻咽頭炎（12.3%）、嘔吐（10.8%）、カテーテル敗血症（10.8%）、及び尿路感染（10.8%）であった。

1 年実薬群における悪心、頭痛、及び嘔吐の発現頻度は、0.05/0.05 mg/kg 群（各 8.0%）に比べ、0.10/0.10 mg/kg 群（それぞれ、22.2%、22.2%、及び 18.5%）がより高かった。両群における腹痛の発現頻度は同程度であった（0.05/0.05 mg/kg 群：4 例［16.0%］、0.10/0.10 mg/kg 群：3 例［11.1%］）。6 ヵ月実薬群における頭痛の発現例数は、プラセボ/0.05 mg/kg 群では 2 例（33.3%）、プラセボ/0.10 mg/kg 群では 1 例（14.3%）であった。プラセボ/0.10 mg/kg 群の被験者 2 例（28.6%）で腹痛がみられた。6 ヵ月実薬群では悪心又は嘔吐の発現例はなかった。

注目すべき有害事象はカテーテル合併症及びカテーテル感染であった。試験期間中にカテーテル合併症が発現した被験者は計 18 例（27.7%）であった。1 年実薬群においてカテーテル合併症が発現した被験者は、0.05/0.05 mg/kg 群では 8 例（32.0%）、0.10/0.10 mg/kg 群では 3 例（11.1%）であった。6 ヵ月実薬群においてカテーテル合併症が発現した被験者は、プラセボ/0.05 mg/kg 群では 5 例（83.3%）、プラセボ/0.10 mg/kg 群では 2 例（28.6%）であった。カテーテル合併症で最も頻度が高かった事象（全体で 3 例以上）は、カテーテル敗血症（10.8%、7/65 例）、カテーテル菌血症（4.6%、3/65 例）、及び発熱（4.6%、3/65 例）であった。

表 2.7.6.14 - 11 CL0600-005 試験：有害事象の発現頻度（全体で 3 例以上に認められた有害事象）（ITT 集団）

MedDRA SOC/ PT		Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day)				
		6-Month Active Group		1-Year Active Group		
		Placebo/0.05[a] N=6 n (%)	Placebo/0.10[a] N=7 n (%)	0.05/0.05 N=25 n (%)	0.10/0.10 N=27 n (%)	Total N=65 n (%)
Any AE		6 (100.0)	7 (100.0)	22 (88.0)	26 (96.3)	61 (93.8)
GI disorders	**胃腸障害**	**4 (66.7)**	**4 (57.1)**	**12 (48.0)**	**9 (33.3)**	**29 (44.6)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (16.7)	0	1 (4.0)	1 (3.7)	3 (4.6)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (16.7)	1 (14.3)	0	1 (3.7)	3 (4.6)
Abdominal pain	腹痛	0	2 (28.6)	4 (16.0)	3 (11.1)	9 (13.8)
Diarrhea	下痢	2 (33.3)	0	1 (4.0)	1 (3.7)	4 (6.2)
Flatulence	鼓腸	1 (16.7)	1 (14.3)	0	1 (3.7)	3 (4.6)
Nausea	悪心	0	0	2 (8.0)	6 (22.2)	8 (12.3)
Vomiting	嘔吐	0	0	2 (8.0)	5 (18.5)	7 (10.8)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**2 (33.3)**	**4 (57.1)**	**7 (28.0)**	**8 (29.6)**	**21 (32.3)**
Asthenia	無力症	0	0	1 (4.0)	2 (7.4)	3 (4.6)
Injection site bruising	注射部位挫傷	0	1 (14.3)	0	2 (7.4)	3 (4.6)
Injection site erythema	注射部位紅斑	0	2 (28.6)	0	1 (3.7)	3 (4.6)
Edema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (14.3)	0	2 (7.4)	3 (4.6)
Pyrexia	発熱	2 (33.3)	1 (14.3)	0	0	3 (4.6)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**4 (66.7)**	**3 (42.9)**	**13 (52.0)**	**13 (48.1)**	**33 (50.8)**
Catheter bacteremia	カテーテル菌血症	1 (16.7)	1 (14.3)	0	1 (3.7)	3 (4.6)
Catheter sepsis	カテーテル敗血症	1 (16.7)	0	4 (16.0)	2 (7.4)	7 (10.8)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (16.7)	0	3 (12.0)	4 (14.8)	8 (12.3)

表 2.7.6.14 - 11　CL0600-005 試験：有害事象の発現頻度（全体で 3 例以上に認められた有害事象）（ITT 集団）

		Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day)				
		6-Month Active Group		1-Year Active Group		
MedDRA SOC/ PT		**Placebo/0.05[a] N=6 n (%)**	**Placebo/0.10[a] N=7 n (%)**	**0.05/0.05 N=25 n (%)**	**0.10/0.10 N=27 n (%)**	**Total N=65 n (%)**
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	2 (8.0)	1 (3.7)	3 (4.6)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (16.7)	0	4 (16.0)	2 (7.4)	7 (10.8)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**3 (50.0)**	**2 (28.6)**	**6 (24.0)**	**7 (25.9)**	**18 (27.7)**
Contusion	挫傷	2 (33.3)	0	1 (4.0)	2 (7.4)	5 (7.7)
Intestinal stoma complication	腸管ストーマ合併症	0	1 (14.3)	2 (8.0)	1 (3.7)	4 (6.2)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (16.7)**	**1 (14.3)**	**4 (16.0)**	**2 (7.4)**	**8(12.3)**
Dehydration	脱水	0	0	1 (4.0)	2 (7.4)	3 (4.6)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (14.3)	2 (8.0)	0	3 (4.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (33.3)**	**1 (14.3)**	**5 (20.0)**	**5 (18.5)**	**13 (20.0)**
Back pain	背部痛	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (4.0)	0	3 (4.6)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (33.3)**	**2 (28.6)**	**5 (20.0)**	**8 (29.6)**	**17 (26.2)**
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (14.3)	0	2 (7.4)	3 (4.6)
Headache	頭痛	2 (33.3)	1 (14.3)	2 (8.0)	6 (22.2)	11 (16.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (33.3)**	**1 (14.3)**	**2 (8.0)**	**5 (18.5)**	**10 (15.4)**
Respiratory tract congestion	気道うっ血	1 (16.7)	0	0	2 (7.4)	3 (4.6)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**0**	**0**	**3 (12.0)**	**0**	**3 (4.6)**
Tooth extraction	抜歯	0	0	3 (12.0)	0	3 (4.6)

Abbreviations:　AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class.
Note:　If a subject experienced more than one AE/SAE in a category, the subject was counted only once in that category.
[a]　Subjects who received placebo during Study 004 were randomized to teduglutide in Study 005.
Source: M5.3.5.2 CL0600-005 CSR Table 12-3

全体で、試験期間中に治験薬と関連する有害事象が発現した被験者は 25 例（38.5%）であった。1 年実薬群における治験薬と関連ありとされた有害事象の発現頻度は、0.05/0.05 mg/kg 群（24%、6/25 例）より 0.10/0.10 mg/kg 群（40.7%、11/27 例）が高かった。6 ヵ月実薬群における治験薬に関連する有害事象の発現例数は、プラセボ/0.05 mg/kg 群（66.7%）及びプラセボ/0.10 mg/kg 群（57.1%）のいずれにおいても 4 例であった。

6 ヵ月実薬群及び 1 年実薬群において、治験薬に関連する有害事象で最も頻度の高かったものは、腹痛、注射部位紅斑、及び腸管ストーマ合併症であった（表 2.7.6.14 - 12）。

本試験で認められた全有害事象を因果関係別に表 2.7.6.14 - 15 に示す。

表 2.7.6.14 - 12　CL0600-005 試験：治験薬と関連ありとされた有害事象（全体で 3 例以上に認められた有害事象）（ITT 集団）

		Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day)				
		6-Month Active Group		1-Year Active Group		
MedDRA SOC/ PT		**Placebo/ 0.05[a] N=6 n (%)**	**Placebo/ 0.10[a] N=7 n (%)**	**0.05/0.05 N=25 n (%)**	**0.10/0.10 N=27 n (%)**	**Total N=65 n (%)**
Any related AE		4 (66.7)	4 (57.1)	6 (24.0)	11 (40.7)	25 (38.5)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (16.7)**	**0**	**4 (16.0)**	**5 (18.5)**	**10 (15.4)**
Abdominal pain	腹痛	0	0	2 (8.0)	2 (7.4)	4 (6.2)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**2 (33.3)**	**3 (42.9)**	**1 (4.0)**	**3 (11.1)**	**9 (13.8)**
Injection site erythema	注射部位紅斑	0	2 (28.6)	0	1 (3.7)	3 (4.6)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (16.7)**	**1 (14.3)**	**2 (8.0)**	**2 (7.4)**	**6 (9.2)**
Intestinal stoma complication	腸管ストーマ合併症	0	1 (14.3)	2 (8.0)	1 (3.7)	4 (6.2)

Abbreviations:　AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class.
Note:　If a subject experienced more than one AE in a category, the subject was counted only once in that category.
[a]　Subjects who received placebo during Study 004 were randomized to teduglutide in Study 005.
Source: M5.3.5.2 CL0600-005 CSR Table 12-6

14.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡

試験期間中に死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象

試験期間中に重篤な有害事象が発現した被験者は 27 例（41.5%）であった（表 2.7.6.14 - 13）。重篤な有害事象が発現した 27 例のうち 1 例で、2008 年 8 月に重篤な有害事象が有害事象に変更された。1 年実薬群で重篤な有害事象が発現した被験者数及びその割合（%）は、0.05/0.05 mg/kg 群（52%、13/25 例）が 0.10/0.10 mg/kg 群（33.3%、9/27 例）を上回った。6 ヵ月実薬群における重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ/0.05 mg/kg 群では 2/6 例（33.3%）、プラセボ/0.10 mg/kg 群では 3/7 例（42.9%）であった。

全体で重篤な有害事象の頻度が高い SOC は、「感染症および寄生虫症」（21.5%、14/65 例）及び「胃腸障害」（9.2%、6/65 例）であった。1 年実薬群で最も発現頻度が高かった重篤な有害事象はカテーテル敗血症であり、その発現頻度は、0.05/0.05 mg/kg 群では 4/25 例（16.0%）、0.10/0.10 mg/kg 群では 2/27 例（7.4%）であった。6 ヵ月実薬群においてカテーテル敗血症が発現した被験者は、プラセボ/0.05 mg/kg 群に 1 例（16.7%）認められ、プラセボ/0.10 mg/kg 群での発現はなかった。

重篤な有害事象の発現した被験者全例について、その一覧を表 2.7.6.14 - 14 に示す。重篤な有害事象が発現した 26 例全例の叙述については本項 14.5 に示す。

表 2.7.6.14 - 13 CL0600-005 試験：重篤な有害事象の発現頻度（ITT 集団）

		Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day)				
		6-Month Active Group		1-Year Active Group		
		Placebo/0.05[a]	Placebo/0.10[a]	0.05/0.05	0.10/0.10	Total
MedDRA SOC/ PT		N=6 n (%)	N=7 n (%)	N=25 n (%)	N=27 n (%)	N=65 n (%)
Any SAE		2 (33.3)	3 (42.9)	13 (52.0)	9 (33.3)	27 (41.5)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.7)**	**1 (1.5)**
Anaemia	貧血	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.5)
Eye disorders	**眼障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.7)**	**1 (1.5)**
Amaurosis fugax	一過性黒内障	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.5)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**2 (28.6)**	**4(16.0)**	**0**	**6 (9.2)**
Colonic stenosis	結腸狭窄	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.5)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (14.3)	0	0	1 (1.5)
GI haemorrhage	胃腸出血	0	1 (14.3)	0	0	1 (1.5)
Haemorrhoids	痔核	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.5)
Ileus	イレウス	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.5)
Intestinal obstruction	腸管閉塞	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.5)
Pancreatitis chronic	慢性膵炎	0	1 (14.3)	0	0	1 (1.5)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (4.0)**	**0**	**2 (3.1)**
Catheter related complication	カテーテル合併症	0	1 (14.3)	1 (4.0)	0	2 (3.1)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (4.0)**	**1 (3.7)**	**3 (4.6)**
Cholecystitis	胆嚢炎	0	1 (14.3)	0	0	1 (1.5)

表 2.7.6.14 - 13 CL0600-005 試験：重篤な有害事象の発現頻度（ITT 集団）

		Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day)				
		6-Month Active Group		1-Year Active Group		
		Placebo/0.05[a]	Placebo/0.10[a]	0.05/0.05	0.10/0.10	Total
MedDRA SOC/ PT		**N=6 n (%)**	**N=7 n (%)**	**N=25 n (%)**	**N=27 n (%)**	**N=65 n (%)**
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.5)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.5)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**2 (33.3)**	**2 (28.6)**	**6 (24.0)**	**4 (14.8)**	**14 (21.5)**
Bronchitis	気管支炎	0	1 (14.3)	0	0	1 (1.5)
Catheter bacteremia	カテーテル菌血症	1 (16.7)	1 (14.3)	0	1 (3.7)	3 (4.6)
Catheter sepsis	カテーテル敗血症	1 (16.7)	0	4 (16.0)	2 (7.4)	7 (10.8)
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	1 (16.7)	0	0	0	1 (1.5)
Clostridium colitis	クロストリジウム性大腸炎	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.5)
Fungaemia	真菌血症	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.5)
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.5)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.5)
Subdiaphragmatic abscess	横隔膜下膿瘍	0	1 (14.3)	0	0	1 (1.5)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.5)
Injury, poisoning and procedural complication	**傷害、中毒および処置合併症**	**0**	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.7)**	**2 (3.1)**
Device failure	医療用具故障	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.5)
Medical device complication	医療用具合併症	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**0**	**0**	**1 (4.0)**	**0**	**1 (1.5)**

表 2.7.6.14 - 13 CL0600-005 試験：重篤な有害事象の発現頻度（ITT 集団）

		Teduglutide Treatment Group (mg/kg/day)				
		6-Month Active Group		1-Year Active Group		
		Placebo/0.05[a]	Placebo/0.10[a]	0.05/0.05	0.10/0.10	Total
MedDRA SOC/ PT		**N=6 n (%)**	**N=7 n (%)**	**N=25 n (%)**	**N=27 n (%)**	**N=65 n (%)**
Colon adenomab	結腸腺腫[b]	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.5)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.7)**	**1 (1.5)**
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.5)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**	**0**	**1 (4.0)**	**1 (3.7)**	**2 (3.1)**
Renal colic	腎仙痛	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.5)
Ureteric obstruction	尿管閉塞	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**
Pleural effusion	胸水	0	1 (14.3)	0	0	1 (1.5)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class.
Note: If a subject experienced more than one AE in a category, the subject was counted only once in that category.
[a] Subjects who received placebo during Study 004 were randomized to teduglutide in Study 005.
[b] In August 2008, the colon adenoma was reclassified to a hyperplastic colon polyp. Per the Investigator, the SAE should be downgraded to an AE.
Source: M5.3.5.2 CL0600-005 CSR Table 12-7

表 2.7.6.14 - 14 CL0600-005 試験：重篤な有害事象発現症例一覧（ITT 集団）

Subject Number	Treatment Group (mg/kg/day)	Age/ Gender	Time Since Study First Dose	SAE Start Date (Study Day)/ SAE Stop Date (Study Day)	SAE(s)[a]	Relationship[b]
[redacted]	Placebo/0.05[c]	5[redacted]/F	173 days	10 Oct 2005 (173)/25 Oct 2005 (188)	カテーテル敗血症	Not related
			203 days	09 Nov 2005 (203)/15 Nov 2005 (209)	カテーテル敗血症	Not related
[redacted]	Placebo/0.05[c]	5[redacted]/F	202 days	13 Dec 2005 (202)/22 Dec 2005 (211)	カテーテル菌血症	Not related
			102 days	04 Sep 2005 (102)/06 Sep 2005 (104)	カテーテル留置部位感染	Not related
[redacted]	Placebo//0.10[c]	5[redacted]/F	138 days	03 Apr 2007 (138)/05 Apr 2007 (140)	カテーテル合併症	Not related
[redacted]	Placebo/0.10[c]	7[redacted]/F	70 days	18 APR 2007 (70)/21 APR 2007 (73)	カテーテル菌血症	Not related
			103 days	21 May 2007 (103)/25 May 2007 (107)	カテーテル菌血症	Not related
			171 days	28 Jul 2007 (171)/23 Aug 2007 (197)	カテーテル菌血症	Not related
			175 days	01 Aug 2007 (175) 23 Aug 2007 (197)	胸水	Not related
			178 days	04 Aug 2007 (178)/23 Aug 2007 (197)	横隔膜下膿瘍	Not related
			178 days	04 Aug 2007 (178)/04 Aug 2007 (178)	胃腸出血	Not related
			205 days	31 Aug 2007 (205)/10 Sep 2007 (215)	胃潰瘍	Not related
[redacted]	Placebo/0.10[c]	5[redacted]/M	153 days	19 Sep 2007 (153)/30 Sep 2007 (164)	慢性膵炎	Not related
			153 days	19 Sep 2007 (153)/30 Sep 2007 (164)	胆嚢炎	Not related
			135 days	01 Sep 2007 (135)/07 Sep 2007 (141)	気管支炎	Not related
[redacted]	0.05/0.05	4[redacted]/F	22 days	06 Sep 2006 (22)/26 Sep 2006 (42)	カテーテル敗血症	Not related
			199 days	02 Mar 2007 (199)/15 Mar 2007 (212)	カテーテル敗血症	Not related
[redacted]	0.05/0.05	3[redacted]/M	111 days	24 Sep 2007 (111)/28 Sep 2007 (115)	カテーテル敗血症	Not related
			111 days	24 Sep 2007 (111)/ 28 Sep 2007 (115)	イレウス	Not related
			208 days	30 Dec 2007 (208)/ 08 Jan 2008 (217)	カテーテル敗血症	Not related
[redacted]	0.05/0.05	6[redacted]/F	205 days	13 Jan 2006 (205)/17 Jan 2006 (209)	腸管閉塞	Related

表 2.7.6.14 - 14 CL0600-005 試験：重篤な有害事象発現症例一覧（ITT 集団）

Subject Number	Treatment Group (mg/kg/day)	Age/ Gender	Time Since Study First Dose	SAE Start Date (Study Day)/ SAE Stop Date (Study Day)	SAE(s)[a]	Relationship[b]
[redacted]	0.05/0.05	6[redacted]/M	104 days	24 Sep 2007 (104)/27 Sep 2007 (107)	急性胆嚢炎	Not related
			10 days	22 Jun 2007 (10)/27 Jun 2007 (15)	急性胆嚢炎	Not related
[redacted]	0.05/0.05	5[redacted]/M	117 days	04 Nov 2005 (117)/05 Nov 2005 (118)	痔核	Not related
[redacted]	0.05/0.05	5[redacted]/F	56 days	15 Aug 2007 (56)/20 Aug 2007 (61)	尿路感染	Not related
			187 days	24 Dec 2007 (187)/27 Dec 2007 (190)	尿路感染	Not related
			57 days	16 Aug 2007 (57)/20 Aug 2007 (61)	クロストリジウム性大腸炎	Not related
[redacted]	0.05/0.05	4[redacted]/M	80 days	26 Jan 2006 (80)/06 Feb 2006 (91)	腎仙痛	Not related
[redacted]	0.05/0.05	4[redacted]/F	58 days	20 Jul 2005 (58)/27 Jul 2005 (65)	肺炎	Not related
			113 days	13 Sep 2005 (113)/20 Sep 2005 (120)	肺炎	Not related
[redacted]	0.05/0.05	6[redacted]/M	1 day	07 Jun 2005 (1)/15 Jun 2005 (9)	カテーテル敗血症	Not related
[redacted]	0.05/0.05	5[redacted]/M	11 days	31 Jul 2005 (11)/14 Aug 2005 (25)	カテーテル敗血症	Not related
			31 days	20 Aug 2005 (31)/26 Aug 2005 (37)	カテーテル敗血症	Not related
[redacted]	0.05/0.05	3[redacted]/M	78 days	22 Sep 2005 (78)/23 Sep 2005 (79)	カテーテル合併症	Not related
[redacted]	0.05/0.05	2[redacted]/F	9 days	24 Mar 2006 (9)/28 Mar 2006 (13)	結腸腺腫[d]	Not related
[redacted]	0.05/0.05	4[redacted]/M	164 days	12 Jul 2007 (164)/12 Jul 2007 (164)	結腸狭窄	Not related
			220 days	06 Sep 2007 (220)/07 Sep 2007 (221)	医療用具合併症	Not related
[redacted]	0.10/0.10	8[redacted]/M	33 days	31 Oct 2005 (33)/04 Nov 2005 (37)	カテーテル敗血症	Not related
[redacted]	0.10/0.10	5[redacted]/M	185 days	28 Apr 2006 (185)/10 May 2006 (197)	カテーテル敗血症	Not related
[redacted]	0.10/0.10	3[redacted]/M	34 days	27 Jun 2005 (34)/28 Jun 2005 (35)	貧血	Not related
[redacted]	0.10/0.10	6[redacted]/F	3 days	03 Sep 2005 (3)/03 Sep 2005 (3)	医療用具故障	Not related

表 2.7.6.14 - 14 CL0600-005 試験：重篤な有害事象発現症例一覧（ITT 集団）

Subject Number	Treatment Group (mg/kg/day)	Age/ Gender	Time Since Study First Dose	SAE Start Date (Study Day)/ SAE Stop Date (Study Day)	SAE(s)[a]	Relationship[b]
[redacted]	0.10/0.10	2[redacted]/F	41 days	28 Jun 2006 (41)/11 Jul 2006 (54)	肝機能異常	Not related
			38 days	25 Jun 2006 (38)/13 Jul 2006 (56)	真菌血症	Not related
			38 days	25 Jun 2006 (38)/13 Jul 2006 (56)	カテーテル菌血症	Not related
[redacted]	0.10/0.10	3[redacted]/M	149 days	23 Sep 2007 (149)/05 Oct 2007 (161)	尿管閉塞	Not related
[redacted]	0.10/0.10	5[redacted]/F	195 days	27 May 2007 (195)/22 Jun 2007 (221)	腎盂腎炎	Not related
[redacted]	0.10/0.10	6[redacted]/F	59 days	02 Jul 2007 (59)/19 Jul 2007 (76)	脳血管発作	Not related
[redacted]	0.10/0.10	5[redacted]/M	18 days	30 Oct 2006 (18)/30 Oct 2006 (18)	一過性黒内障	Not related

Abbreviations: SAE = serious adverse event.
[a] Preferred term.
[b] Causal relationship to study drug as assessed by the investigator.
[c] Subjects who received placebo during Study 004 were randomized to teduglutide in Study 005.
[d] In August 2008, the colon adenoma was reclassified to a hyperplastic colon polyp. This event was downgraded to Non-Serious.
Source: M5.3.5.2 CL0600-005 CSR Table 12-8

他の重要な有害事象

試験期間中に治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 例（12.3%）に認められた。1 年実薬群における治験薬の中止に至った有害事象の発現頻度は、0.05/0.05 mg/kg 群 3/25 例（12.0%）及び 0.10/0.10 mg/kg 群 4/27 例（14.8%）で同様であった。6 ヵ月実薬群ではプラセボ/0.05 mg/kg 群で治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、プラセボ/0.10 mg/kg 群で 1/7 例（14.3%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象として、腹痛が 3 例に、嘔吐が 2 例にみられた。これら以外の治験薬の投与中止に至った有害事象は、各 1 例にのみみられた事象であった。投与中止に至った有害事象のうち、治験薬と関連のある有害事象及び関連のない有害事象の発現件数は同程度であった。

14.3.4　バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連するその他の所見

本試験の期間中、バイタルサイン、心電図、及び身体所見に臨床的に意味のある差はみられなかった。全体では、試験期間中に体重の増加（0.7 kg）がわずかにみられた。

治験責任医師からの報告として、試験期間中に臨床的に問題となる臨床検査所見が 1 年実薬群（0.05/0.05 mg/kg 群：12 例［48.0%］、0.10/0.10 mg/kg 群：10 例［37.0%］）及び 6 ヵ月実薬群（プラセボ/0.05 mg/kg 群：2 例［33.3%］、プラセボ/0.10 mg/kg 群：3 例［42.9%］）に認められた。臨床的に問題となる臨床検査異常所見で最も頻度の高かったものは、アルカリホスファターゼ増加、ALT 増加、AST 増加、GGT 増加、尿酸増加、アルブミン減少、アミラーゼ増加、プレアルブミン低値、ヘマトクリット低値、ヘモグロビン低値及び C 反応性タンパク異常であった。

試験期間中、臨床的に問題となる臨床検査異常所見（生化学検査及び血液学的検査）が 1 年実薬群（0.05/0.05 mg/kg 群：12/25 例［48.0%］、0.10/0.10 mg/kg 群：10/27 例［37.0%］）及び 6 ヵ月実薬群（プラセボ/0.05 mg/kg 群：2/6 例［33.3%］、プラセボ/0.10 mg/kg 群：3/7 例［42.9%］）に認められた。

14.4 結論

CL0600-005 試験により、CL0600-004 試験の結果は裏付けられた。

テデュグルチドは PS を必要とする SBS 患者に対し、最長 12 ヵ月間の投与期間中、継続して PS 量を安全かつ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。

14.5 付録

14.5.1 有害事象表

表 2.7.6.14 - 15 CL0600-005 試験：因果関係別全有害事象の発現頻度

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs				Treatment-related TEAEs			
		Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)	Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)
Number of subjects with at least one TEAE		6 (100.0)	7 (100.0)	22 (88.0)	26 (96.3)	4 (66.7)	4 (57.1)	6 (24.0)	11 (40.7)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anaemia	貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Iron Deficiency Anaemia	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac Disorders	心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arrhythmia	不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Atrial Fibrillation	心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Extrasystoles	期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Congenital, Familial And Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Congenital Atrial Septal Defect	先天性心房中隔欠損症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye Disorders	眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Amaurosis Fugax	一過性黒内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye Pain	眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	4 (66.7)	4 (57.1)	12 (48.0)	9 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (16.0)	5 (18.5)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
Abdominal Distension	腹部膨満	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.14 - 15 CL0600-005 試験：因果関係別全有害事象の発現頻度

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs				Treatment-related TEAEs			
		Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)	Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)
Abdominal Pain	腹痛	0 (0.0)	2 (28.6)	4 (16.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (7.4)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
Aphthous Stomatitis	アフタ性口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Colonic Obstruction	結腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Colonic Stenosis	結腸狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Crohn's Disease	クローン病	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
Dyspepsia	消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Flatulence	鼓腸	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastric Ulcer	胃潰瘍	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal Haemorrhage	胃腸出血	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemorrhoids	痔核	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ileus	イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Inflammatory Bowel Disease	炎症性腸疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
Intestinal Obstruction	腸管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
Loose Stools	軟便	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mouth Cyst	口腔嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	6 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
Pancreatitis Chronic	慢性膵炎	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peptic Ulcer	消化性潰瘍	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rectal Haemorrhage	直腸出血	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rectal Polyp	直腸ポリープ	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.14 - 15 CL0600-005 試験：因果関係別全有害事象の発現頻度

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs				Treatment-related TEAEs			
		Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)	Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)
Stomach Discomfort	胃不快感	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tongue Blistering	舌水疱形成	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	5 (18.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)
General Disorders And Administration Site Conditions	全身障害および投与局所様態	2 (33.3)	4 (57.1)	7 (28.0)	8 (29.6)	2 (33.3)	3 (42.9)	1 (4.0)	3 (11.1)
Asthenia	無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
Catheter Related Complication	カテーテル合併症	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Site Erythema	カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Site Inflammation	カテーテル留置部位炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Site Oedema	カテーテル留置部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Site Pruritus	カテーテル留置部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue	疲労	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection Site Bruising	注射部位挫傷	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection Site Erythema	注射部位紅斑	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (3.7)
Injection Site Haemorrhage	注射部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
Injection Site Induration	注射部位硬結	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection Site Inflammation	注射部位炎症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection Site Reaction	注射部位反応	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection Site Swelling	注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)

表 2.7.6.14 - 15 CL0600-005 試験：因果関係別全有害事象の発現頻度

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs				Treatment-related TEAEs			
		Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)	Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)
Malaise	倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oedema	浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	2 (33.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rigors	悪寒	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (4.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cholecystitis	胆嚢炎	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cholecystitis Acute	急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic Function Abnormal	肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	4 (66.7)	3 (42.9)	13 (52.0)	13 (48.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
Acute Sinusitis	急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis	気管支炎	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Bacteraemia	カテーテル菌血症	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Sepsis	カテーテル敗血症	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (16.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Site Infection	カテーテル留置部位感染	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clostridium Colitis	クロストリジウム性大腸炎	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cystitis	膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fungaemia	真菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Furuncle	せつ	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal Infection	胃腸感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)

表 2.7.6.14 - 15 CL0600-005 試験：因果関係別全有害事象の発現頻度

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs				Treatment-related TEAEs			
		Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)	Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)
Infected Cyst	感染性嚢腫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza	インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (12.0)	4 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Streptococcal Infection	レンサ球菌感染	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subdiaphragmatic Abscess	横隔膜下膿瘍	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth Abscess	歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tracheitis	気管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary Tract Infection	尿路感染	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (16.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaginal Mycosis	腟真菌症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (50.0)	2 (28.6)	6 (24.0)	7 (25.9)	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (8.0)	2 (7.4)
Contusion	挫傷	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (7.4)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
Device Failure	医療用具故障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Head Injury	頭部損傷	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intestinal Stoma Complication	腸管ストーマ合併症	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (8.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (8.0)	1 (3.7)
Joint Sprain	関節捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Medical Device Complication	医療用具合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Medication Error	投薬過誤	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle Strain	筋挫傷	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.14 - 15 CL0600-005 試験：因果関係別全有害事象の発現頻度

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs				Treatment-related TEAEs			
		Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)	Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)
Post Procedural Haemorrhage	処置後出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Post Procedural Pain	処置後痛	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Road Traffic Accident	交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin Injury	皮膚損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin Laceration	皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (12.0)	5 (18.5)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (3.7)
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Calcium Decreased	血中カルシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Culture Positive	血液培養陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Magnesium Decreased	血中マグネシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Phosphorus Decreased	血中リン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Crystal Urine Present	尿中結晶陽性	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haematocrit Decreased	ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemoglobin Decreased	ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Heart Rate Increased	心拍数増加	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic Enzyme Increased	肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
Hepatitis C Antibody Positive	C 型肝炎抗体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査値異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prealbumin Decreased	プレアルブミン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight Decreased	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight Increased	体重増加	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	1 (16.7)	1 (14.3)	4 (16.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.14 - 15 CL0600-005 試験：因果関係別全有害事象の発現頻度

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs				Treatment-related TEAEs			
		Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)	Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)
Decreased Appetite	食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dehydration	脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gout	痛風	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vitamin D Deficiency	ビタミン D 欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)	1 (14.3)	5 (20.0)	5 (18.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
Arthralgia	関節痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back Pain	背部痛	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bone Pain	骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fistula	瘻孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint Swelling	関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle Cramp	筋痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal Discomfort	筋骨格不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal Stiffness	筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myalgia	筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
Pain In Extremity	四肢痛	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Palindromic Rheumatism	回帰性リウマチ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Plantar Fasciitis	足底筋膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tendonitis	腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.14 - 15 CL0600-005 試験：因果関係別全有害事象の発現頻度

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs				Treatment-related TEAEs			
		Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)	Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Colon Adenoma	結腸腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous System Disorders	神経系障害	2 (33.3)	2 (28.6)	5 (20.0)	8 (29.6)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
Aphonia	失声症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cerebrovascular Accident	脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysgeusia	味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	2 (33.3)	1 (14.3)	2 (8.0)	6 (22.2)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
Memory Impairment	記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sciatica	坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Syncope	失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric Disorders	精神障害	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Depression	うつ病	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (8.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bladder Discomfort	膀胱不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysuria	排尿困難	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haematuria	血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nephrolithiasis	腎結石症	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal Colic	腎仙痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ureteric Obstruction	尿管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.14 - 15 CL0600-005 試験：因果関係別全有害事象の発現頻度

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs				Treatment-related TEAEs			
		Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)	Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Menopausal Symptoms	閉経期症状	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Semen Discolouration	精液変色	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	1 (14.3)	2 (8.0)	5 (18.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cough	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoxia	低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharyngolaryngeal Pain	咽喉頭疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleural Effusion	胸水	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleuritic Pain	胸膜痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory Tract Congestion	気道うっ血	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinus Congestion	副鼻腔うっ血	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (8.0)	6 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)
Actinic Keratosis	日光性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis Allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis Contact	接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry Skin	皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ecchymosis	斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythema	紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
Rash	発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash Generalised	全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.14 - 15 CL0600-005 試験：因果関係別全有害事象の発現頻度

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs				Treatment-related TEAEs			
		Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)	Placebo / 0.05 (N = 6) n (%)	Placebo / 0.10 (N = 7) n (%)	0.05 / 0.05 (N = 25) n (%)	0.10 / 0.10 (N = 27) n (%)
Skin Desquamation	皮膚落屑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin Hypertrophy	皮膚肥厚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
Skin Reaction	皮膚反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
Urticaria	蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Social Circumstances	社会環境	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Family Stress	家庭内ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Surgical And Medical Procedures	外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Placement	カテーテル留置	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth Extraction	抜歯	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular Disorders	血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arteriopathic Disease	動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hot Flush	ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypotension	低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: If a subject experiences more than one adverse event in a category, the subject is counted only once in that category.
Placebo/0.05: Subjects were randomized to placebo in Study 004 and were rerandomized to 0.05mg/kg/d teduglutide in Study 005
Placebo/0.10: Subjects were randomized to placebo in Study 004 and were rerandomized to 0.10mg/kg/d teduglutide in Study 005
0.05/0.05: Subjects were randomized to 0.05mg/kg/d teduglutide in Study 004 and continued on 0.05mg/kg/d teduglutide in Study 005
0.10/0.10: Subjects were randomized to 0.10mg/kg/d teduglutide in Study 004 and continued on 0.10mg/kg/d teduglutide in Study 005

14.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

表 2.7.6.14 - 16 CL0600-005 試験：重篤な有害事象の叙述

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	8[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日（004 試験）／ 0.10 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2005 年 9 月 29 日
投与終了日	2006 年 4 月 12 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、短腸症候群（SBS）及び多数のカテーテル（line）敗血症事象の既往歴を有する 8[redacted]歳の白人男性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では、被験者に対しテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与が継続され、2005 年 9 月 29 日、再び治験薬の投与が開始された。

同年 10 月 31 日（Study Day 33）、被験者に発熱及び悪寒が発現し、救急処置室を受診した。血液検査が行われ、被験者は重篤な有害事象「カテーテル敗血症（Staphylococcus epidermidis）」と診断され、入院した。薬物療法（バンコマイシン、Ancef、及びシプロフロキサシン）が必要とされた。事象は軽度であった。

治験薬にとられた措置：治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

転帰：同年 11 月 04 日、重篤な有害事象は回復し、同日、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連なしと判断した。病因は不明である。

関連のある既往歴：多数のカテーテル敗血症事象（直近の事象発現：同年 7 月）。

関連のある併用薬：バンコマイシン（同年 10 月 31 日～同年 11 月 04 日）、シプロフロキサシン（同年 10 月 31 日～同年 11 月 04 日）、Ancef（同年 10 月 31 日～同年 11 月 22 日）、及びワルファリンナトリウム（Coumadin）（同年 10 月～使用中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	5[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日（004 試験）／ 0.10 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2005 年 10 月 26 日
投与終了日	2006 年 5 月 07 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、クローン病に起因する SBS 及び多数のカテーテル敗血症事象の既往歴を有する 5[redacted]歳の白人男性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では、被験者に対しテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与が継続され、2005 年 10 月 26 日、再び治験薬の投与が開始された。

翌年 2 月 27 日から同年 3 月 11 日まで被験者にカテーテル敗血症の最初のエピソードが、また同年 4 月 13 日から同年 4 月 27 日まで非重篤の再発エピソードが発現した。同年 4 月 27 日の夕方、被験者に悪寒及び 38°C の発熱が生じた。翌日（同年 4 月 28 日［Study Day 185］)、被験者は救急処置室を受診し、血液培養から酵母菌感染と判明した。患者は重篤な有害事象「中等度のカテーテル敗血症」と診断され、入院した。静注用抗生物質の投与が行われた。

治験薬にとられた措置：治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

転帰：同年 5 月 10 日、重篤な有害事象は回復し、同日、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連なしと判断した。

関連のある既往歴：カテーテル敗血症（1991 年、1997 年、2001 年、2002 年［2 回］、及び 2004 年)。

関連のある併用薬：Ancef（2006 年 4 月 13 日～同年 4 月 17 日、2006 年 4 月 17 日～同年 4 月 27 日)、シプロフロキサシン（2006 年 4 月 29 日～同年 5 月 13 日)、フルコナゾール（2006 年 4 月 29 日～同年 5 月 13 日)、Tylenol とコデイン#3 の配合剤（2006 年 5 月 08 日～同年 5 月 10 日)、ロラゼパム（2006 年 5 月 02 日)、Robaxacet（2006 年 5 月 07 日～同年 5 月 08 日)。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日（004 試験）／ 0.05 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2006 年 8 月 16 日
投与終了日	2007 年 2 月 26 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、カテーテル敗血症、クローン病、及び結腸全摘術の既往歴を有する 4[redacted]歳の白人女性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では、被験者に対しテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が継続され、2006 年 8 月 16 日、再び治験薬の投与が開始された。

同年 9 月 05 日（Study Day 21）、救急処置室において発熱を呈した後、患者は入院した。翌日（同年 9 月 06 日［Study Day 22］）、血液培養検査で *C.albicans* 以外のカンジダ陽性と判明後、重篤な有害事象「重度のカテーテル敗血症」と診断された。被験者に対し抗生物質が投与された。

翌年 3 月 02 日（Study Day 199）、血液培養検査で酵母菌陽性と確認された後、被験者に救急処置室を受診するよう指示が与えられた。同年 3 月 04 日、重篤な有害事象「重度のカテーテル敗血症」のため患者は入院し、抗生物質の投与が行われた。

治験薬にとられた措置：治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

転帰：最初の重篤な有害事象「カテーテル敗血症」は 2006 年 9 月 26 日に回復し、同日、被験者は退院した。2 回目の重篤な有害事象「カテーテル敗血症」は翌年 3 月 15 日に回復し、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連はなく、被験者の基礎疾患と関連ありと判断した。

関連のある既往歴：カテーテル敗血症（2003 年及び 2005 年）。

関連のある併用薬：Gravol（2006 年 9 月 05 日～同年 9 月 26 日）、フルコナゾール（2006 年 9 月 06 日）、アンホテリシン B（2006 年 9 月 07 日～同年 9 月 22 日）、Tylenol（2006 年 9 月 07 日）、Tylenol Extra Strength（2006 年 9 月 08 日～同年 9 月 26 日）、ボリコナゾール（2006 年 9 月 22 日～同年 10 月 01 日）、グルコン酸カルシウム（2006 年 9 月 10 日～同年 9 月 26 日）、グルコン酸マグネシウム（2006 年 9 月 10 日～同年 9 月 26 日）、モルヒネ（2006 年 9 月 05 日～同年 9 月 08 日、同年 9 月 09 日、同年 9 月 10 日～同年 9 月 26 日））、カリウム（2006 年 9 月 12 日～同年 9 月 26 日）、第一及び第二リン酸カリウム（2006 年 9 月 08 日）、Maxeran（2006 年 9 月 05 日～同年 9 月 06 日）、スマトリプタン琥珀酸塩（2006 年 9 月 08 日～同年 9 月 26 日）、スマトリプタン琥珀酸塩（2006 年 12 月 31 日～使用中）、Cipro 500 mg（2006 年 9 月 10 日～同年 9 月 13 日）、Cipro 400 mg（2007 年 3 月 02 日～2007 年 3 月 09 日）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日 （004 試験）／ 0.05 mg/kg/日 （005 試験）
投与開始日	2007 年 6 月 06 日
投与終了日	2007 年 12 月 21 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、カテーテル敗血症及びクローン病の既往歴を有する 3[redacted]歳の白人男性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では被験者に対しテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でも被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日投与に無作為化され、2007 年 6 月 06 日、再び治験薬の投与が開始された。

同年 9 月 24 日（Study Day 111）、被験者に腹痛及び発熱が発現し、同日、入院した。血液培養によりコアグラーゼ陰性 *Staphylococcus aureus*（*S. aureus*）が検出された。AP 及び側腹部 X 線検査の結果は、右下象限の回腸人工肛門、小腸ループ輪状ひだ中央部肥厚（thickening central small bowel loop valvules conniventes）、脾腫に沿った内側への胃泡のわずかな偏位、遊離気なしであった。患者は重篤な有害事象「中等度のイレウス」及び「カテーテル敗血症」と診断された。

同年 12 月 30 日、治験薬の最終投与から 9 日後、被験者は発熱を呈し救急処置室に収容された。翌日（同年 12 月 31 日）、患者は重篤な有害事象「中等度のカテーテル敗血症」のため入院した。血液培養から *S. aureus* が検出された。

治験薬にとられた措置：同年 9 月 25 日、治験薬の投与は中断され、同年 9 月 29 日、投与が再開された。

転帰：同年 9 月 28 日、重篤な有害事象「カテーテル敗血症（コアグラーゼ陰性 *S. aureus*）」及び「イレウス」は回復した。2 回目の重篤な有害事象「カテーテル敗血症」は 2008 年 1 月 08 日に回復した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連性なしと判断した。

関連のある既往歴：2002 年及び 2005 年にカテーテル敗血症。

関連のある併用薬：ジメンヒドリナート（2007 年 9 月 25 日～同年 9 月 28 日）、Ancef（2007 年 9 月 28 日～同年 10 月 11 日；同年 12 月 21 日～同年 12 月 30 日）、Cipro（2007 年 9 月 25 日～同年 9 月 28 日）、ゾピクロン（2007 年 9 月 26 日～同年 9 月 28 日）、バンコマイシン（2007 年 9 月 26 日～同年 9 月 28 日、同年 12 月 31 日）、Flagyl（2007 年 9 月 25 日～同年 9 月 28 日）、Dilaudid（2007 年 7 月 16 日～同年 11 月 14 日、同年 12 月 31 日、同年 11 月 25 日～使用中）、モルヒネ（2007 年 12 月 31 日～翌年 1 月 04 日）、Versed（2007 年 12 月 31 日）、フェンタニル（2007 年 12 月 31 日）、塩化カリウム（2007 年 9 月 27 日～同年 9 月 28 日）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル合併症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	プラセボ（004 試験）／テデュグルチド 0.10 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2006 年 11 月 17 日
投与終了日	2007 年 5 月 21 日
死亡日	

【叙述】
被験者番号：[redacted] は、クローン病の既往歴を有する 5[redacted]歳の白人女性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。被験者は、004 試験ではプラセボの投与を受け、005 試験ではテデュグルチド 0.10 mg/kg/日投与に無作為化された。2006 年 11 月 17 日、治験薬の投与が開始された。

翌年 4 月 03 日（Study Day 138）、重篤な有害事象「中等度のカテーテル関連合併症」のため患者は入院した。同年 4 月 05 日、新しいカテーテルに交換され、同日、被験者は退院した。

治験薬にとられた措置：治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

転帰：同年 4 月 05 日、重篤な有害事象は回復した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連なしと判断した。事象の原因は、クローン病の腸軸捻転に起因する基礎疾患 SBS と考えられた。

関連のある既往歴：関連のある既往歴の情報で利用可能なものはない。

関連のある併用薬：なし。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	腸管閉塞
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日（004 試験）／ 0.05 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2005 年 6 月 23 日
投与終了日	2006 年 1 月 11 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、血管疾患に起因する小腸切除の既往歴を有する 6[redacted]歳の白人女性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では、被験者に対しテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が継続され、2005 年 6 月 23 日、再び治験薬の投与が開始された。

翌年 1 月 13 日（Study Day 205）、筋痙攣、腹痛、及び悪心を呈し、被験者は救急処置室に入院した。患者は重篤な有害事象「重度の腸（部分的に小腸）閉塞」と診断された。被験者は、2 日間絶食下に置かれ、その後清澄な液体の飲用を開始した。

治験薬に取られた措置：治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

転帰：同年 1 月 17 日、重篤な有害事象は回復し、同日、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は重篤な有害事象と治験薬との間に関連性ありと判断した。病因は不明である。

関連のある既往歴：結腸閉塞（2002 年）、小腸閉塞（2002 年）、腸閉塞（2003 年）。

関連のある併用薬：リシノプリル（2005 年 7 月 18 日～使用中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	急性胆嚢炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、男性、黒人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日（004 試験）／ 0.05 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2007 年 6 月 13 日
投与終了日	2008 年 1 月 01 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、A 型大動脈解離（TAA）及び虚血性腸疾患の既往歴を有する 6[redacted]歳の黒人男性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では被験者に対しテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が継続され、2007 年 6 月 13 日、再び治験薬の投与が開始された。

同年 6 月 22 日（Study Day 10）、重篤な有害事象「重度の急性胆嚢炎」のため患者は入院した。CT 検査の結果は胆嚢の炎症であった。同年 6 月 24 日、胆嚢造瘻ドレーン留置が行われた。

同年 9 月 24 日（Study Day 104）、重篤な有害事象「軽度急性胆嚢炎（慢性及び軽度の急性胆嚢炎並びに限局性漿膜出血を伴う胆石症）」のため被験者は入院し、直視下で胆嚢摘出術が施行された。

治験薬にとられた措置：急性胆嚢炎の初回事象発現中の同年 6 月 22 日、治験薬の投与は中断され、同年 6 月 28 日に再開され、また、急性胆嚢炎の 2 回目の事象発現中にも中断と再開が行われた（日付は未入手）。

転帰：重篤な有害事象は回復した。被験者は、初回の事象では同年 6 月 27 日に退院し、2 回目の事象では Tylenol 投与下で同年 9 月 27 日に退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連性なしと判断した。

関連のある既往歴：関連のある既往歴の情報で利用可能なものはない。

関連のある併用薬：ブピバカインとフェンタニル（2007 年 9 月 24 日）、Benicar（2007 年～同年 9 月 25 日、同年 9 月 27 日～使用中）、Percocet（2007 年 6 月 26 日～同年 6 月 27 日）、Tylenol（2007 年 6 月 23 日～同年 6 月 27 日、同年 9 月 24 日～同年 9 月 27 日）、Chloraseptic（2007 年 6 月 23 日～同年 6 月 27 日）、ビタミン C（使用中）、Versed（2007 年 6 月 24 日）、Lopressor（2006 年 11 月 01 日～翌年 9 月 23 日、同年 9 月 24 日～使用中）、炭酸カルシウム（使用中）、Maxipime（2007 年 6 月 27 日～同年 7 月 14 日）、塩化カリウム.（2007 年 6 月 23 日～同年 6 月 27 日）、生理食塩水（2007 年 9 月 24 日）、ヘパリン（2007 年 9 月 25 日～同年 9 月 27 日）、メトロニダゾール（2007 年 6 月 27 日～同年 7 月 14 日）、モルヒネ（2007 年 6 月 22 日～同年 6 月 26 日）、Zosyn（2007 年 6 月 22 日～同年 6 月 27 日）、肺炎球菌ワクチン（2007 年 9 月 25 日）、Colace（2007 年 9 月 24 日～同年 9 月 27 日）、デキストロース 5%／塩化ナトリウム 0.9%（2007 年 6 月 22 日～同年 6 月 24 日、同年 9 月 24 日～同年 9 月 27 日）、ビタミン B 群（使用中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、女性、黒人
試験開始日	–
治験薬	プラセボ（004 試験）／テデュグルチド 0.05 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2005 年 4 月 21 日
投与終了日	2005 年 11 月 01 日
死亡日	該当せず

【叙述】
被験者番号：[redacted] は、管状腺腫、結腸切除、SBS、及びカテーテル敗血症の既往歴を有する 6[redacted]歳の黒人女性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。被験者は、004 試験ではプラセボの投与を受け、005 試験ではテデュグルチド 0.05 mg/kg/日投与に無作為化された。2005 年 4 月 21 日、治験薬の投与が開始された。

同年 10 月 10 日（Study Day 173）、発熱と不調感が生じ、重篤な有害事象「中等度のカテーテル敗血症（ヒックマンカテーテル感染及び菌血症）」と診断された。同日採取した血液検体を培養した結果、コアグラーゼ陰性 *Staphylococcus sp.*が検出された。被験者は在宅で 14 日間、バンコマイシンの静脈内投与を受けた。

同年 11 月 08 日、治験薬の最終投与から 1 週間後、発熱と不調感が生じ、重篤な有害事象「中等度のカテーテル敗血症（ヒックマンカテーテル感染［敗血症－カテーテル関連］）と診断された。同日採取した血液検体を培養した結果、コアグラーゼ陰性 *Staphylococcus* が検出された。翌日（同年 11 月 09 日［Study Day 203］）、*Staphylococcus aureus* 反復感染及びカテーテル機能不良によるヒックマンカテーテルの交換のため、患者は入院した。翌日（同年 11 月 10 日）、ヒックマンカテーテルが外科的に除去された。また、バンコマイシンの静脈内投与も 2 週間行われた。

治験薬にとられた措置：治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

転帰：初回の重篤な有害事象「中等度のカテーテル敗血症（ヒックマンカテーテル感染及び菌血症）」は同年 10 月 25 日に回復した。2 回目の重篤な有害事象「中等度のカテーテル敗血症（ヒックマンカテーテル感染［敗血症－カテーテル関連］）」は同年 11 月 15 日に回復し、同日、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連なしと判断した。

関連のある既往歴：1997 年及び 1999 年にカテーテル敗血症。

関連のある併用薬：リドカイン（2005 年 11 月 15 日）、Marcaine（2005 年 11 月 14 日）、Percocet（2005 年 11 月 11 日）、Tylenol（2005 年 11 月 15 日～使用中）、ナイスタチン（2005 年 10 月 24 日～使用中）、Midozolam（2005 年 10 月 31 日）、Versed（2005 年 11 月 15 日）、Urso（2001 年～使用中）、Oscal（2002 年～使用中）、Vancocin（2005 年 10 月 11 日～同年 10 月 25 日、同年 11 月 09 日～使用中）、バンコマイシン（2005 年 11 月 10 日）、クロトリマゾール（2005 年 11 月 01 日～同年 11 月 03 日）、硫酸第一鉄（1997 年～使用中）、マグネシウム（2005 年 9 月 12 日～使用中）、Vivelle（1997 年～使用中）、モルヒネ（2005 年 11 月 11 日）、フェンタニル（2005 年 10 月 31 日）、イブプロフェン（2005 年 5 月 12 日～2008 年 5 月 27 日）、Zofran（2005 年 11 月 11 日）、注射用ビタミン B12（2001 年～使用中）、ビタミン D（2002 年～使用中）、ワルファリンナトリウム（1999 年 9 月 02 日～使用中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	痔核
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted] 歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日（004 試験）／ 0.05 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2005 年 7 月 11 日
投与終了日	2006 年 1 月 23 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、SBS 及び痔核の既往歴を有する 5[redacted] 歳の白人男性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では被験者に対しテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が継続され、2005 年 7 月 11 日、再び治験薬の投与が開始された。

同年 11 月 04 日（Study Day 117）、重篤な有害事象「重度の痔核」の発現後、痔核切除が施行され、被験者は一晩観察下に置かれた。

治験薬にとられた措置：治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

転帰：翌日（同年 11 月 05 日）、重篤な有害事象は回復し、同日、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連なしと判断した。

関連のある既往歴：持続中の痔核（発症時期不明）。

関連のある併用薬：Percocet（2005 年 11 月 04 日～同年 11 月 06 日）、Lomotil（1998 年～使用中）、Ambien（1997 年～使用中）、Clobetasol（2005 年 3 月 03 日～使用中）、Olux（2005 年 3 月 03 日～使用中）、Norvasc/Den（2005 年 4 月 07 日～使用中）、Lovenox（2005 年 11 月 02 日～同年 11 月 06 日）、ワルファリンナトリウム（2004 年 10 月 13 日～翌年 11 月 02 日）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル菌血症、胸水、胃腸出血、横隔膜下膿瘍、胃潰瘍
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	7[redacted] 歳、女性、白人
試験開始日	–

治験薬	プラセボ（004 試験）／テデュグルチド 0.10 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2007 年 2 月 08 日
投与終了日	2007 年 8 月 03 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、カテーテル留置ポート感染（*Staphylococcus epidermidis*）の既往歴を有する 7[redacted]歳の白人女性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。被験者は、004 試験ではプラセボの投与を受け、005 試験ではテデュグルチド 0.10 mg/kg/日投与に無作為化された。2007 年 2 月 08 日、治験薬の投与が開始された。

同年 4 月 18 日（Study Day 70）、同年 3 月以降、間欠性の悪寒及び発熱の既往ありとの報告が被験者からあり、同日、被験者は入院した。血液培養の結果はグラム陰性桿菌陽性であった。重篤な有害事象「重度のカテーテル菌血症（菌血症［カテーテル関連］）」と診断され、薬物療法が必要となった。

同年 5 月 21 日（Study Day 103）、被験者から悪寒及び発熱の報告があり、被験者は入院した。血液培養の結果は *Acinetobacter baumannii* 陽性であった。重篤な有害事象「重度のカテーテル菌血症（アシネトバクター菌血症［留置ポート感染］）」と診断され、薬物療法が必要となった。

同年 7 月 28 日（Study Day 171）、悪寒及び発熱の発現後、被験者は入院した。カテーテルチップから採取した検体を培養した結果、*Klebsiella oxytoca* が検出された。重篤な有害事象「重度のカテーテル菌血症（*Klebsiella oxytoca* によるグラム陰性菌血症［カテーテル関連］）」と診断され、同年 8 月 03 日、本事象のため、治験薬の投与が中止された。薬物療法が必要とされた。同年 8 月 01 日（Study Day 175）、入院中、重篤な有害事象「重度の胸水」と診断された。同年 8 月 04 日（Study Day 178）、被験者に重篤な有害事象「重度の横隔膜下膿瘍」及び「消化管（GI）出血」が発現し、重篤な有害事象「中等度の胃腸出血」と診断されたが、同日、事象は回復した。薬物療法が必要とされた。

同年 8 月 31 日（Study Day 205）、オストミー造設部からの出血とこれに伴う脱力の発現後、被験者は入院した。内視鏡検査により、重篤な有害事象「活動性の出血を伴わない重度の胃潰瘍」と判明し、輸血が行われた。

治験薬にとられた措置：同年 8 月 03 日（Study Day 177）、重篤な有害事象「重度のカテーテル菌血症（Klebsiella oxytoca によるグラム陰性菌血症［カテーテル関連］）」のため、治験薬の投与は中止された。

転帰：重篤な有害事象「カテーテル菌血症（菌血症［カテーテル関連］）」は同年 4 月 21 日に回復し、同日、被験者は退院した。重篤な有害事象「カテーテル菌血症（アシネトバクター菌血症［留置ポート感染］）」は同年 5 月 25 日に回復し、同日、被験者は退院した。重篤な有害事象「胃腸出血」は同日同年 9 月 04 日に回復した。重篤な有害事象「カテーテル菌血症（*Klebsiella oxytoca* によるグラム陰性菌血症［カテーテル関連］）及び「胸水」は同年 8 月 23 日に回復し、被験者は退院した。重篤な有害事象「胃潰瘍」は同年 9 月 10 日に回復し、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連性なしと判断した。

関連のある既往歴：2006 年にカテーテル感染。

関連のある併用薬：ドパミン（2007 年 8 月 31 日）、アセトアミノフェン（2007 年 9 月 02 日～同年 9 月 04 日；同年 9 月 09 日）、Norco（2007 年 7 月 31 日～同年 8 月 04 日）、Cardizem（2007 年 8 月 03 日～同年 8 月 04 日）、Invanz（2007 年 8 月 24 日～同年 9 月 16 日）、セフトリアキソン（2007 年 4 月 20 日～同年 4 月 28 日）、Rocephin（2007 年 5 月 21 日～同年 5 月 22 日）、Unasyn（2007 年 4 月 19 日～同年 4 月 20 日）、Ceralyte（2007 年 6 月 18 日～使用中）、Levaquin（2007 年 5 月 22 日～同年 5 月 23 日；同年 5 月 25 日～同年 6 月 04 日、同年 7 月 28 日～同年 8 月 04 日）、バンコマイシン（又は Vanco）（2007 年 4 月 18 日～同年 4 月 20 日、同年 5 月 21 日、同年 7 月 28 日～同年 9 月 01 日、同年 8 月 12 日～同年 8 月 26 日、同年 9 月 05 日～同年 9 月 16 日）、ヘパリン（2007 年 5 月 22 日～同年 5 月 23 日、同年 6 月 19 日～同年 7 月 31 日）、Flagyl（2007 年 8 月 04 日～同年 8 月 06 日）、硫酸第一鉄（2007 年 9 月 06 日～使用中）、マグネシウム（2007 年 5 月 21 日～同年 5 月 22 日）、Dilaudid（2007 年 8 月 04 日～同年 8 月）、モルヒネ（2007 年 5 月 20 日）、ヒドロコドンと APAP（2007 年 5 月 23 日～同年 5 月 24 日）、gentomycin（2007 年 8 月 04 日～同年 8 月 06 日）、Carafate（2007 年 9 月 05 日～使用中）、アンピシリン（2007 年 8 月 04 日～同年 8 月 06 日）、Zosyn（2007 年 8 月 10 日～同年 8 月）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	尿路感染、クロストリジウム性大腸炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日（004 試験）／ 0.05 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2007 年 6 月 21 日

投与終了日	2008 年 1 月 02 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、腸軸捻転の既往歴を有する 5[redacted]歳の白人女性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では、被験者に対しテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が継続され、2007 年 6 月 21 日、再び治験薬の投与が開始された。

同年 8 月 15 日（Study Day 56）、被験者は、頭痛及び発熱を呈し救急処置室を受診した。尿検査は、亜硝酸塩陽性を示し、尿培養の結果、*Escherichia coli* の存在が検出された。重篤な有害事象「中等度の尿路感染（UTI）」と診断された。なおも入院中の同年 8 月 16 日（Study Day 57）、被験者に下痢が発現した。便トキシンアッセイの結果は、Clostridium dificile 陽性であった。被験者は重篤な有害事象「軽度のクロストリジウム大腸炎」と診断された。

同年 12 月 24 日（Study Day 187）、発熱及び悪寒を呈し、患者は入院した。尿培養の結果は *E. coli* 陽性であった。患者は重篤な有害事象「中等度の UTI」と診断された。

治験薬にとられた措置：最初の重篤な有害事象「UTI」及び「クロストリジウム大腸炎」に対し、治験薬の投与が中断された（日付未入手）。2 回目の重篤な有害事象「UTI」に対しては、治験薬の投与が同年 12 月 24 日に中断され、同年 12 月 27 日に再開された。

転帰：最初の重篤な有害事象「UTI」及び重篤な有害事象「クロストリジウム大腸炎」は同年 8 月 20 日に回復し、同日、被験者は退院した。2 回目の重篤な有害事象「UTI」は同年 12 月 27 日に回復し、同日、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連性なしと判断した。

関連のある既往歴：UTI（持続中）。

関連のある併用薬：アセトアミノフェン（2007 年 8 月 15 日～同年 8 月 16 日）、Tylenol（2007 年 12 月 24 日）、Lactobacillus acidophilus（2007 年 8 月 15 日）、Ambien（2007 年 8 月 16 日、同年 12 月 24 日）、セフェピム（2007 年 12 月 26 日～翌年 1 月 07 日）、Rocephin（2007 年 8 月 15 日）、Levaquin（2007 年 12 月 24 日～同年 12 月 25 日）、Wellbutrin（2005 年～2007 年 10 月）、硫酸マグネシウム（2007 年 12 月 25 日）、生理食塩水（2007 年 8 月 15 日、同年 12 月 24 日）、アルテプラーゼ（2007 年 8 月 19 日、同年 12 月 25 日）、バンコマイシン（2007 年 8 月 15 日～同年 8 月 18 日、同年 12 月 24 日～同年 12 月 25 日）、Lovenox（2007 年 8 月 15 日、同年 12 月

24 日)、Flagyl（2007 年 8 月 18 日～同年 9 月 02 日)、Dilaudid（2007 年 8 月 15 日～同年 8 月 18 日、同年 12 月 24 日)、モルヒネ（2007 年 8 月 15 日)、Oramorph Slow Release（2007 年 8 月 15 日、同年 12 月 24 日)、フェンタニル（2007 年 8 月 15 日)、Zosyn（2007 年 8 月 16 日～同年 9 月 07 日；同年 12 月 24 日)、塩化カリウム.（2007 年 12 月 25 日)、Zofran（2007 年 8 月 15 日～同年 8 月 16 日)、Diflucan（2007 年 8 月 15 日～同年 8 月 17 日)、ビタミン D（2007 年 12 月 26 日)。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	腎仙痛
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	4[redacted]歳、男性、黒人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日（004 試験）／ 0.05 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2005 年 11 月 08 日
投与終了日	2006 年 3 月 28 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、腸梗塞及び腸切除の既往歴を有する 4[redacted]歳の黒人男性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では被験者に対しテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が継続され、2005 年 11 月 08 日、再び治験薬の投与が開始された。

翌年 1 月 26 日（Study Day 80)、超音波検査及び TDM により重篤な有害事象「重度及び有痛性の左腎仙痛」と確認され、被験者は入院した。水分補給が行われ、抗生物質が投与された。

治験薬にとられた措置：治験薬の投与は中断された（日付未入手)、同年 1 月 31 日に再開された。

転帰：同年 2 月 06 日、重篤な有害事象は回復し、同日、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連なしと判断した。

関連のある既往歴：関連のある既往歴の情報で利用可能なものはない。

関連のある併用薬：Fungizone（2006 年 2 月 04 日～同年 2 月 09 日)、炭酸カルシウム（1994-2006 年 2 月 05 日)、Rocephine（2006 年 1 月 28 日～同年 2 月 03 日)、塩化ナトリウム（2006

年 1 月 26 日～同年 2 月 03 日)、Solumedrol（2006 年 1 月 29 日～同年 2 月 03 日)、ヘパリン「Choay」(2006 年 1 月 28 日、同年 1 月 29 日)、Innohep（チンザパリンナトリウム）(2006 年 2 月 05 日～同年 2 月 06 日)、Lovenox（2006 年 1 月 29 日～同年 2 月 04 日)、ミネラルサプリメント（2006 年 1 月 28 日～同年 1 月 30 日、同年 2 月 01 日～同年 2 月 02 日)、Cernevit（2006 年 1 月 26 日～同年 1 月 30 日、同年 2 月 01 日～同年 2 月 02 日)、モルヒネ（2006 年 1 月 26 日)、Acupan（nefopam）(2006 年 1 月 26 日～同年 1 月 29 日、同年 2 月 01 日～同年 2 月 03 日)、Spasfon（phloroglucinol）(2006 年 1 月 26 日～同年 2 月 03 日)、カリウム（2006 年 1 月 26 日～同年 1 月 30 日、同年 2 月 01 日～同年 2 月 03 日)、ナトリウム（2006 年 1 月 26 日～同年 1 月 30 日、同年 2 月 01 日～同年 2 月 03 日)、ブドウ糖（2006 年 1 月 26 日～同年 1 月 30 日、同年 2 月 01 日～同年 2 月 03 日)、pyostacine（2006 年 2 月 04 日～同年 2 月 09 日)、Debridat（トリメブチン）(2006 年 1 月 26 日～同年 2 月 03 日)、Coumadine（2006 年 2 月 03 日～使用中)。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	肺炎
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	4[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日（004 試験）／ 0.05 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2005 年 5 月 24 日
投与終了日	2005 年 12 月 08 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、慢性閉塞性肺疾患及び右側心肥大の既往歴を有する 4[redacted]歳の白人女性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では、被験者に対しテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が行われた。被験者は引き続いてテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受け、2005 年 5 月 24 日、再び治験薬の投与が開始された。

同年 7 月 20 日（Study Day 59)、発熱、呼吸困難、及び喀出の発現後、被験者は入院し、重篤な有害事象「軽度肺炎（右側)」と診断された。抗生物質が投与された。

同年 9 月 13 日（Study Day 113)、発熱及び呼吸困難のため、被験者は入院した。胸部 X 線検査の結果、重篤な有害事象「軽度肺炎」の診断が確認された。抗生物質が投与された。

治験薬にとられた措置：治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

転帰：最初の重篤な有害事象「肺炎」は同年 7 月 27 日に回復し、被験者は退院した。2 回目の重篤な有害事象「肺炎」は同年 9 月 20 日に回復し、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連性なしと判断した。

関連のある既往歴：慢性閉塞性肺疾患（2002 年から）。

関連のある併用薬：Stesolid（ジアゼパム）（2005 年 7 月 26 日）、ペニシリン系抗生物質（2005 年 9 月 13 日～同年 9 月 20 日）、Zinacef（2005 年 7 月 21 日～同年 7 月 25 日）、グアイフェネシン（2005 年 7 月 21 日～同年 7 月 25 日）、メトロニダゾール（2005 年 7 月 21 日～同年 7 月 25 日）、Isoptin R（2005 年 7 月 21 日～使用中）、塩化ナトリウム（2005 年 9 月 13 日）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日（004 試験）／ 0.05 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2005 年 6 月 07 日
投与終了日	2005 年 12 月 22 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、左ヘルニア摘出術、イレウス、及び腸間膜梗塞の既往歴を有する 6[redacted]歳の白人男性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では被験者に対しテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が継続され、2005 年 6 月 07 日、再び治験薬の投与が開始された。

同年 6 月 07 日（Study Day 1）、重篤な有害事象「中等度のカテーテル敗血症」のため、被験者は入院し、血液培養からグラム陽性菌が検出された。薬物療法が必要とされた。

治験薬にとられた措置：治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

転帰：同年 6 月 15 日、重篤な有害事象は回復し、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連なしと判断した。

関連のある既往歴：関連のある既往歴の情報で利用可能なものはない。

関連のある併用薬：Zinacef（2005 年 6 月 07 日～同年 6 月 09 日）、Ciproxin（2005 年 6 月 07 日～同年 6 月 09 日）、バンコマイシン（2005 年 6 月 09 日～同年 6 月 15 日）、Metronidazol（2005 年 6 月 07 日～同年 6 月 09 日）、Marevan（ワルファリンナトリウム）（2005 年 6 月 08 日～使用中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル留置部位感染、カテーテル菌血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	プラセボ（004 試験）／テデュグルチド 0.05 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2005 年 5 月 26 日
投与終了日	2005 年 12 月 12 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、クローン病、結腸切除、回腸直腸吻合、及び多数の腸切除の既往歴を有する 5[redacted] 歳の白人女性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。被験者は 004 試験ではプラセボの投与を受け、005 試験ではテデュグルチド 0.05 mg/kg/日投与に無作為化された。2005 年 5 月 26 日治験薬の投与が開始された。

同年 8 月 30 日、重篤な有害事象「軽度のカテーテル留置部位（トンネル）感染」のため、ブロビアックカテーテルの位置が移動された。同年 9 月 04 日、患者は入院し、カテーテルが交換された。

同年 12 月 11 日、被験者は全身に倦怠感を感じ、血液培養の結果は、*Stenotrophomonas maltophilia* 陽性であった。同年 12 月 13 日、重篤な有害事象「中等度のカテーテル菌血症」のため、患者は入院し、カテーテルが交換された。抗生物質の投与も行われた。

治験薬にとられた措置：治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

転帰：重篤な有害事象「カテーテル留置部位（トンネル部）感染」は同年 9 月 06 日に回復し、被験者は退院した。重篤な有害事象「カテーテル菌血症」は同年 12 月 22 日に回復し、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連性なしと判断した。

関連のある既往歴：関連のある既往歴の情報で利用可能なものはない。

関連のある併用薬：Zinacef（2005 年 12 月 13 日～同年 12 月 14 日）、Metronidazol（2005 年 12 月 13 日～同年 12 月 22 日）、ゲンタマイシン（2005 年 12 月 13 日～同年 12 月 22 日）、Remeron（mirtazipine）（2005 年 7 月 11 日～使用中）、Tazocin（2005 年 12 月 14 日～同年 12 月 22 日）、Evorel Sequi（2005 年 7 月 01 日～使用中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	貧血
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted]/男性/白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日（004 試験）／ 0.10 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2005 年 5 月 25 日
投与終了日	2005 年 8 月 11 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、クローン病、回腸及び回腸終末部の切除、下痢、及び S 状結腸人工肛門形成の既往歴を有する 3[redacted] 歳の白人男性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では、被験者に対しテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与が継続され、2005 年 5 月 25 日、再び治験薬の投与が開始された。

同年 6 月 27 日（Study Day 35）、速い心拍及び眠気が発現し、被験者は同日、入院した。血液検査によるとヘモグロビン値が低かった（6.4 mmol/L）。患者は重篤な有害事象「軽度の貧血」と診断され、輸血が行われた。治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

同年 7 月 21 日（Study Day 58）、被験者に非重篤有害事象「軽度の悪心」及び「中等度の嘔吐」が発現し、同年 8 月 25 日（Study Day 93）、これらの事象は回復した。非重篤有害事象「軽度の咳嗽」も発現し（発症日未入手）、薬物療法が必要となった。

治験薬にとられた措置：有害事象の悪心、嘔吐、及び咳嗽のため、治験薬の投与は中止された。

転帰：重篤な有害事象「貧血」は同年 6 月 28 日に回復し、被験者は退院した。有害事象「悪心」、「嘔吐」、及び「咳嗽」は同年 8 月 25 日に回復した。

因果関係：治験責任医師は、悪心及び嘔吐と治験薬との間に関連あり、貧血及び咳嗽と治験薬との間には関連なしと判断した。

関連のある既往歴：関連のある既往歴の情報で利用可能なものはない。

関連のある併用薬：輸血（2005 年 6 月 27 日～同年 6 月 28 日）、Mucomyst（2005 年 6 月～同年 8 月 25 日）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日（004 試験）／ 0.05 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2005 年 7 月 21 日
投与終了日	2005 年 8 月 20 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、多数の腹部手術の既往歴を有する 5[redacted]歳の白人男性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では被験者に対しテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が継続され、2005 年 7 月 21 日、再び治験薬の投与が開始された。

同年 7 月 31 日（Study Day 11）、重篤な有害事象「軽度のカテーテル敗血症（注入関連の発熱）」が発現し、血液培養及び抗生物質投与のため、被験者は入院した。血液培養の結果、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomona sp.*、及び *E. coli* の存在が検出された。

同年 8 月 18 日（Study Day 29）、被験者に非重篤有害事象「中等度の腹痛」が発現し、同年 8 月 22 日、事象は回復した。本事象発現のため、治験薬の投与は中止された。

同年 8 月 20 日（Study Day 31）、患者は発熱のため入院し、重篤な有害事象「軽度のカテーテル敗血症」と診断された。血液培養からは、感染源は判明しなかった。事象は回復し、同年 8 月 26 日、被験者は退院した。

治験薬にとられた措置：有害事象「腹痛」のため、治験薬の投与は中止された。

転帰：最初の重篤な有害事象「カテーテル敗血症」は同年 8 月 14 日に回復し、被験者は退院した。2 回目の重篤な有害事象「カテーテル敗血症」は同年 8 月 26 日に回復し、被験者は退院した。有害事象「腹痛」は同年 8 月 22 日に回復した。

因果関係：治験責任医師は、3 事象と治験薬との間に関連はないと判断した。

関連のある既往歴：関連のある既往歴の情報で利用可能なものはない。

関連のある併用薬：輸血（2005 年 8 月 02 日～同年 8 月 04 日）、Calcium Sandoz（2005 年 8 月 21 日）、Vitalipid（2005 年 8 月 23 日～使用中）、硫酸マグネシウム（2005 年 8 月 21 日）、Tracel（2005 年 8 月 23 日～使用中）、Ciproxin（2005 年 8 月 21 日～同年 8 月 24 日）、Metronid（2005 年 8 月 21 日～同年 8 月 24 日）、Morfin（2005 年 8 月 20 日）、アンピシリン（2005 年 8 月 21 日～同年 8 月 24 日）、Soluvit（2005 年 8 月 23 日～使用中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療用具故障
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日（004 試験）／ 0.10 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2005 年 9 月 01 日
投与終了日	2005 年 9 月 29 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、クローン病及び腹痛の既往歴を有する 6[redacted]歳の白人女性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では、被験者に対しテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与が継続され、2005 年 9 月 01 日、再び治験薬の投与が開始された。

同年 9 月 03 日（Study Day 3）、重篤な有害事象「軽度のブロビアックカテーテル機能不良（device failure）」が発現し、被験者は入院した。ブロビアックカテーテルがヘパリンでさっと洗い流された。治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

また、非重篤有害事象「中等度の腹痛」も 004 試験の終了時同年 7 月 07 日（Study Day 56）から同年 9 月 29 日（Study Day 29）まで持続した。

治験薬にとられた措置：有害事象の腹痛により治験薬の投与は中止された。

転帰：重篤な有害事象「医療機器不具合」は同日（同年 9 月 03 日）回復し、当日、被験者は退院した。最後の報告時点では有害事象「腹痛」は持続中であった。

因果関係：治験責任医師は腹痛と治験薬との間に関連あり、医療機器不具合と治験薬との間には関連なしと判断した。

関連のある既往歴：腹痛（2003 年から）。

関連のある併用薬：Vitalipid（2004 年 1 月 08 日～使用中）、Ketogan（2005 年 2 月 14 日～使用中）、コデイン（2005 年 2 月 14 日～使用中）、Losec（2004 年 1 月 09 日～使用中）、Magnyl（2005 年 4 月 21 日～使用中）、Zomig（2005 年 4 月 21 日～使用中）、セレン（2004 年 1 月 08 日～使用中）、Soluvit（2005 年 1 月 08 日～使用中）、ビタミン B12（2005 年 2 月 14 日～使用中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル合併症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日（004 試験）／ 0.05 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2005 年 7 月 07 日
投与終了日	2006 年 2 月 03 日
死亡日	該当せず

【叙述】
被験者番号：[redacted] は、腸切除及び SBS の既往歴を有する 3[redacted] 歳の白人男性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では被験者に対しテデュ

グルチド 0.05 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が継続され、2005 年 7 月 07 日、再び治験薬の投与が開始された。

同年 9 月 22 日（Study Day 2）の夜、被験者は、偶発的にカテーテルを引き抜いた（カテーテル合併症）。カテーテルが約 5～6 cm ずれた。事象は重篤、その重症度は軽度とされた。翌日（同年 9 月 23 日［Study Day 3］）、患者は入院し、新しいブロビアックカテーテルが挿入された。

治験薬にとられた措置：治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

転帰：同年 9 月 23 日、重篤な有害事象は回復した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連なしと判断した。

関連のある既往歴：関連のある既往歴の情報で利用可能なものはない。

関連のある併用薬：エノキサパリンナトリウム（2002 年 10 月 15 日～使用中）、アセノクマロール（2003 年 6 月 10 日～使用中）、炭酸カルシウム（2003 年 9 月 10 日～使用中）、Alphadiol（2003 年 9 月 10 日～使用中）、シメチジン（2002 年 10 月 15 日～使用中）、及び Addameln（2002 年 10 月 15 日～使用中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	真菌血症、肝機能異常、カテーテル菌血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	2[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日（004 試験）／ 0.10 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2006 年 5 月 19 日
投与終了日	2006 年 11 月 30 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、腸軸捻転、小腸切除、空腸瘻造設、及び SBS の既往歴を有する 2[redacted]歳の白人女性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では、被験者に対しテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与が行われた。引き続き 005 試験でもテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与が行われ、2006 年 5 月 19 日、再び投与が開始された。

同年 6 月 25 日（Study Day 38）、被験者は発熱し、両手と骨に疼痛が発現した。同年 6 月 28 日（Study Day 44）、患者は持続性の発熱により入院した。血液培養及びカテーテル培養の結果、真菌陽性と推定され、臨床検査の結果は、肝酵素増加であった（SGPT 1000 IU/L［正常範囲：9～52 IU/L］、SGOT 850 IU/L［正常範囲：14～36 IU/L］）。患者は重篤な有害事象「重度の真菌血症」、「重度のカテーテル菌血症」、及び「重度の肝機能異常」と診断された。続く 2～3 日間、肝機能値に改善がみられたものの、高値が続き、同年 6 月 29 日が SGPT 723 IU/L 及び SGOT 560 IU/L、同年 7 月 02 日は SGPT 331 IU/L 及び SGOT 115 IU/L であった。

治験薬にとられた措置：治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

転帰：肝機能異常は同年 7 月 11 日に回復と判断された（SGOT 24 IU/L、SGPT 46 IU/L）。真菌血症及びカテーテル菌血症は同年 7 月 13 日に回復と判断され、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連性なしと判断した。

関連のある既往歴：真菌性敗血症（1998 年）、カテーテル留置部位感染（2002 年、2003 年［2 回］、2005 年）。

関連のある併用薬：パラセタモール（2006 年 6 月 27 日）、Addamel（1998 年 11 月 24 日～2006 年 6 月 26 日、同年 7 月 10 日～使用中）、テイコプラニン（2006 年 7 月 01 日～同年 7 月 12 日）、Cernevit（2004 年 11 月 01 日～2006 年 6 月 26 日、同年 7 月 10 日～使用中）、Mercilon（2005 年 5 月 05 日～翌年 6 月 28 日）、フルコナゾール（2006 年 7 月 01 日～同年 7 月 12 日）、チアミン（2004 年 11 月 01 日～2006 年 6 月 26 日、同年 6 月 28 日～同年 7 月 05 日、同年 7 月 10 日～使用中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	尿管閉塞
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted] 歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日（004 試験）／ 0.10 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2007 年 4 月 28 日
投与終了日	2007 年 11 月 5 日
死亡日	該当せず
【叙述】	

被験者番号：[redacted] は、結腸瘻造設、空腸瘻造設、SBS、及び尿路結石の既往歴を有する3[redacted]歳の白人男性である。本被験者は004試験を完了し、引き続いて005試験に参加した。004試験では、被験者に対しテデュグルチド0.10 mg/kg/日の投与が行われた。005試験でもテデュグルチド0.10 mg/kg/日の投与が継続され、2007年4月28日、再び治験薬の投与が開始された。

同年9月23日（Study Day 149）、患者は発熱のため入院し、解熱薬が投与された。同年9月26日、超音波検査の結果、重度の右尿管閉塞と判明した。X線尿路造影が施行され、右尿管結石と診断された。患者は重篤な有害事象「重度の尿管閉塞」と診断された。同年10月03日、右腎瘻造設が施行された。

治験薬にとられた措置：治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

転帰：同年10月05日、更なる泌尿器科治療待機のため被験者は退院し、この日、事象は回復と判断された。最後の報告時点では、被験者はなおも最終泌尿器科管理の待機中であった。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連なしと判断した。

関連のある既往歴：尿路結石（2004年）、腎結石症（2004年）、腎仙痛（2004年）。

関連のある併用薬：シプロフロキサシン（2007年10月01日～同年10月04日）、テイコプラニン（2007年9月28日～同年10月04日）、Metamizolum（2007年9月23日）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	腎盂腎炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、黒人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド0.10 mg/kg/日（004試験）／ 0.10 mg/kg/日（005試験）
投与開始日	2006年11月14日
投与終了日	2007年5月28日
死亡日	該当せず

【叙述】
被験者番号：[redacted] は、癌に起因する胃切除、SBS、及び腎結石症の既往歴を有する5[redacted]歳の黒人女性である。本被験者は004試験を完了し、引き続いて005試験に参加した。004試験

では、被験者に対しテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与が継続され、2006 年 11 月 14 日、再び治験薬の投与が開始された。

翌年 5 月 27 日（Study Day 195）、腹痛が発現し、被験者は一般外科病棟に入院した。同年 5 月 29 日、患者は重篤な有害事象「重度の腎盂腎炎」と診断され、泌尿器科ユニットに移された。抗生物質を含む薬物療法が施行された。

治験薬にとられた措置：治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

転帰：同年 6 月 22 日、重篤な有害事象は回復し、同日、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連なしと判断した。

関連のある既往歴：胃ポリープ切除（1999 年）及び腎結石症（2001 年～）。

関連のある併用薬：電解質溶液（2007 年 5 月 22 日～同年 5 月 29 日）、Proxacin（2007 年 6 月 22 日～同年 6 月 29 日）、モルヒネ（2007 年 5 月 27 日～同年 5 月 28 日）、Pyralgin（2007 年 5 月 27 日～同年 5 月 29 日）、中心静脈栄養用溶液（ブドウ糖 5%）（2007 年 5 月 27 日～同年 5 月 29 日）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	気管支炎、慢性膵炎、胆嚢炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	プラセボ（004 試験）／テデュグルチド 0.10 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2007 年 4 月 20 日
投与終了日	2007 年 11 月 05 日
死亡日	該当せず

【叙述】
被験者番号：[redacted] は、結腸部分切除、小腸切除、及び消化管壊死の既往歴を有する 5[redacted]歳の白人男性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。被験者は、004 試験でプラセボの投与を受け、005 試験ではテデュグルチド 0.10 mg/kg/日投与に無作為化された。2007 年 4 月 20 日、治験薬の投与が開始された。

同年 9 月 01 日（Study Day 135）、被験者に体温上昇、呼吸困難、及び腹痛が発現した。患者は入院し、重篤な有害事象「急性の軽度気管支炎」と診断された。また、入院中、胆嚢炎とも診断された。同年 9 月 19 日（Study Day 153）、重篤な有害事象「中等度の胆嚢炎」のため患者は入院した。慢性膵炎にも悩まされており同年 9 月 19 日には重篤化し、その重症度は中等度であった。これらの事象に対し薬物療法が必要とされた。

治験薬にとられた措置：治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

転帰：気管支炎は同年 9 月 07 日（Study Day 141）に回復した。胆嚢炎及び膵炎は同年 9 月 30 日（Study Day 164）に回復した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連性なしと判断した。

関連のある既往歴：関連のある既往歴の情報で利用可能なものはない。

関連のある併用薬：Acupro（2007 年 9 月 02 日～使用中）、Vivacor（2007 年 9 月 02 日～使用中）、パラセタモール（2007 年 9 月 24 日～同年 9 月 28 日）、セファゾリン（2007 年 9 月 24 日～同年 9 月 30 日）、Cipropol（2007 年 9 月 07 日～同年 9 月 12 日）、エノキサパリン（2007 年 9 月 02 日～使用中）、Theospirex（2007 年 9 月 07 日～同年 9 月 12 日）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	脳血管発作
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日（004 試験）／ 0.10 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2007 年 5 月 05 日
投与終了日	2007 年 7 月 02 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、結腸部分切除、小腸切除、及び脳卒中の既往歴を有する 6[redacted]歳の白人女性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では、被験者に対しテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与が継続され、2007 年 5 月 05 日、再び治験薬の投与が開始された。

同年 7 月 02 日（Study Day 59）、嘔吐及び腹痛のため患者は入院した。入院 3 日目、重篤な有害事象「重度の脳血管発作（脳卒中）」が嘔吐の原因と診断された。同年 7 月 06 日、被験者は神経科に移され、事象に対し薬物療法が必要となった。

治験薬にとられた措置：脳血管発作のため治験薬の投与は中止された。

転帰：同年 7 月 19 日、重篤な有害事象は回復し、同日、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連なしと判断した。

関連のある既往歴：脳卒中（2002 年）（安全性概要中の本被験者に関する報告のとおり）。

併用薬：カプトプリル（2007 年 7 月 02 日～同年 7 月 06 日）、Augmentin（2007 年 7 月 03 日～同年 7 月 06 日）、Clexon（2007 年 7 月 06 日～同年 7 月 19 日）、ボツリヌス抗毒素（2007 年 7 月 03 日）、Zofran（2007 年 7 月 02 日～同年 7 月 06 日）、マンニトール（2007 年 7 月 06 日～同年 7 月 10 日）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	一過性黒内障
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日（004 試験）／ 0.10 mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2006 年 10 月 13 日
投与終了日	2007 年 4 月 25 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、小腸切除、SBS、及び多数のカテーテル関連感染の既往歴を有する 5[redacted]歳の白人男性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では、被験者に対しテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.10 mg/kg/日の投与が継続され、2006 年 10 月 13 日、再び治験薬の投与が開始された。

同年 10 月 30 日（Study Day 18）、被験者に視覚障害が発現し、治験責任医師は、一過性黒内障、一過性脳虚血発作、又は類似事象の可能性を疑った。同日、被験者の視覚障害は正常に回復した。重篤な有害事象「中等度の一過性黒内障」と診断された。実施医療機関は、同年 11

月 08 日まで事象に気付かず、この時点で更に臨床的検討を行うため、被験者は入院した。いずれの検査でも病的異常は確認されず、同年 11 月 09 日の臨床検査値は正常範囲内であった。

治験薬にとられた措置：治験薬の投与は同年 11 月 07 日に中断され、同年 11 月 11 日に再開された。

転帰：同年 10 月 30 日、重篤な有害事象は回復し、同年 11 月 11 日、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連なしと判断した。

関連のある既往歴：関連のある既往歴の情報で利用可能なものはない。

関連のある併用薬：Omeprazol（2006 年 1 月～使用中）、アロプリノール（2006 年 2 月 10 日～使用中）、及びバンコマイシン（2006 年 4 月 23 日～使用中）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	結腸狭窄、医療用具合併症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日（004 試験）／ 0.05mg/kg/日（005 試験）
投与開始日	2007 年 1 月 30 日
投与終了日	2007 年 8 月 14 日
死亡日	該当せず

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、慢性膵炎及び消化管壊死の既往歴を有する 4[redacted]歳の白人男性である。本被験者は 004 試験を完了し、引き続いて 005 試験に参加した。004 試験では被験者に対しテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が行われた。005 試験でもテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が継続され、2007 年 1 月 30 日、再び治験薬の投与が開始された。

S 状結腸の狭窄（臨床的には症状なし）に最初に気付いたのは、同年 1 月 22 日で、004 試験で待機的に実施した大腸内視鏡検査の最中であった。組織病理検査によると、2 個の狭窄は良性であり、バルーン拡張により修復された。本事象は 004 試験において重篤な有害事象として報告された。同年 7 月 12 日（Study Day 164）、大腸内視鏡検査が再び実施された。被験者からは症状の訴えは特になかったが、検査の結果、以前報告された結腸の位置に狭窄が検出された。

大腸内視鏡の通過を容易にするためバルーンによる拡張（直径 20 mm）が再度行われた。重篤な有害事象「中等度の結腸狭窄」と診断された。

同年 8 月 24 日、超音波検査により、主胆管の拡張が検出された。同年 9 月 06 日（Study Day 220）、重篤な有害事象「中等度の医療機器合併症（主胆管プロテーゼ閉塞）」のため、患者は入院し、内視鏡的逆行性膵胆管造影検査が施行された。

治験薬にとられた措置：治験薬に対し措置は特に講じられなかった。

転帰：結腸狭窄は同じ日に回復した（同年 7 月 12 日）。医療機器合併症は 1 日後に回復し（同年 9 月 07 日）、同日、被験者は退院した。

因果関係：治験責任医師は、重篤な有害事象と治験薬との間に関連性なしと判断した。

関連のある既往歴：慢性膵炎（2002 年から）及び消化管壊死（2002 年）。

関連のある併用薬：Atropinum（2007 年 9 月 06 日）、Prostygmine（2007 年 9 月 06 日）、Buscolysin（2007 年 9 月 06 日）、Midanium（2007 年 9 月 06 日）、フェンタニル（2007 年 9 月 06 日）、マクロゴール（2007 年 7 月 11 日）、Etomidat（2007 年 9 月 06 日）、Propophol（2007 年 9 月 06 日）、Nimbex（2007 年 9 月 06 日）。

15　CL0600-021 試験

（評価資料：5.3.5.2 項）

CL0600-021 試験の概要を表 2.7.6.15 - 1 に示す。（本項で経静脈サポート［PS］とは経静脈栄養［PN］及び経静脈栄養／補液［PN/I.V.］を示す）

表 2.7.6.15 - 1　CL0600-021 試験：試験の概要

試験識別番号	CL0600-021
試験の標題	経静脈栄養を必要とする短腸症候群患者を対象とするテデュグルチドの長期非盲検試験
試験の相	3
目的	本試験の主要目的は、CL0600-020 試験で 24 週間投与を完了、同試験に参加、又は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。
方法	本試験は、以下の適格性基準の一つを満たした、PS を必要とする短腸症候群（SBS）被験者を対象とした、非盲検、国際共同、多施設、長期継続投与試験であった。 • CL0600-020 試験において、プラセボ又はテデュグルチドの 24 週間投与を完了した。 • CL0600-020 試験に参加したが、治験薬と関連のない有害事象により投与中止が必要となり、治験責任医師及び治験依頼者による評価を受け、本長期試験の候補と判断された。 • CL0600-020 試験のステージ 1（最適化／安定化）に組み入れられ、無作為割付けに適格とされたが、目標症例数の無作為化が終わっていたため投与を受けなかった。 本長期試験では、安全性及び PS 量の要件に関するモニタリングを、テデュグルチドの初回投与から 2 週間後、以後最初の 3 ヵ月間は 1 ヵ月間隔、その後は 3 ヵ月間隔で実施した。 CL0600-020 試験で割り付けられた投与群に関わりなく、被験者全てにテデュグルチド 0.05 mg/kg/日を皮下投与した。
診断及び主な選択基準	選択基準 CL0600-020 試験の完了時、本試験への参加の可能性を確認するため被験者のレビューを行った。以下の基準を全て満たした被験者は本試験に参加できるものとした。 • CL0600-020 試験において 24 週間の投与を完了した者；又は、治験責任医師及び治験依頼者の判断に基づき、治験薬と関連のない有害事象により投与の早期中止が必要となった者；又は、約 86 例の無作為化終了後、CL0600-020 試験のステージ 1（最適化／安定化）を問題なく終了した者（すなわち、無作為割付けに適格）。 • CL0600-021 試験の試験関連手順を実行する前に、参加のための同意説明文書に署名し日付を記載した者。 除外基準 CL0600-020 試験に参加した、又は適格とされ、試験中止を必要とする事象がみられなかった被験者に限定して本継続投与試験の参加に適格としたことから、除外基準は設けなかった。

表 2.7.6.15 - 1 CL0600-021 試験：試験の概要

予定症例数及び解析対象例数（合計及び投与群ごと）	予想組入れ例数：約 86 例 組入れ例数：88 例 被験者集団の構成を以下に示す。 • NT/TED 群（12 例）：CL0600-020 試験でスクリーニングの対象とされたが、無作為化はされなかった被験者 • PBO/TED 群（39 例）：CL0600-020 試験のプラセボ投与例 • TED/TED 群（37 例）：CL0600-020 試験のテデュグルチド投与例
被験薬、用法・用量、バッチ番号	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日を、腹部 4 分割の 1 ヵ所もしくは大腿又は腕の片方に皮下投与した。本試験で使用したバッチ番号を以下に示す。 • 10704166（製造：Cangene） • CL9-123、CL9-125、CL0-322、及び CL0-269A（製造：Hospira）
対照薬、用法・用量、バッチ番号	なし
投与期間	CL0600-021 試験の投与期間は最長 2 年間とした。CL0600-020 試験におけるテデュグルチドへの曝露期間も合計すると、テデュグルチドへの総曝露期間は、TED/TED 群では最長 30 ヵ月間、NT, PBO/TED 群では最長 24 ヵ月間であった。
評価基準	<u>有効性：</u> 重要な有効性評価項目を以下に示す。 • 来院日別の週間 PS 量の変化量の割合（%）及び変化量（実測値）。 • 来院日別の奏効例の割合。ある来院日における奏効とは、被験者日誌データに基づく週間 PS 量がベースラインから 20%以上減少することと定義し、加えてベースラインから 50%減少、75%減少及び 100%減少した被験者の割合の変化も評価した。 • 奏効の持続期間。 • PS から離脱した被験者の数及び離脱時期。 • 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 処方量に基づく来院別の奏効を示した被験者の割合。 評価した探索的有効性評価項目を以下に示す。 • 週間 PS 処方量の変化量の割合（%）及び変化量（実測値）。 • 週間 PS 処方量のベースラインから 20%以上の減少。 • Fluid composite balance* • 血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化量。 *：以下の式で算出 PS Volume (L/week) + Oral Fluid Intake Volume (L/week) – Urine Output Volume(L/week) <u>安全性：</u> 安全性評価項目を以下に示す。 • 有害事象 • 臨床検査安全性データ（血液学的検査、血液生化学検査、並びに血中尿素窒素［BUN］、クレアチニン、及び尿中ナトリウムに基づく腎機能を含む尿検査）

表 2.7.6.15 - 1 CL0600-021 試験：試験の概要

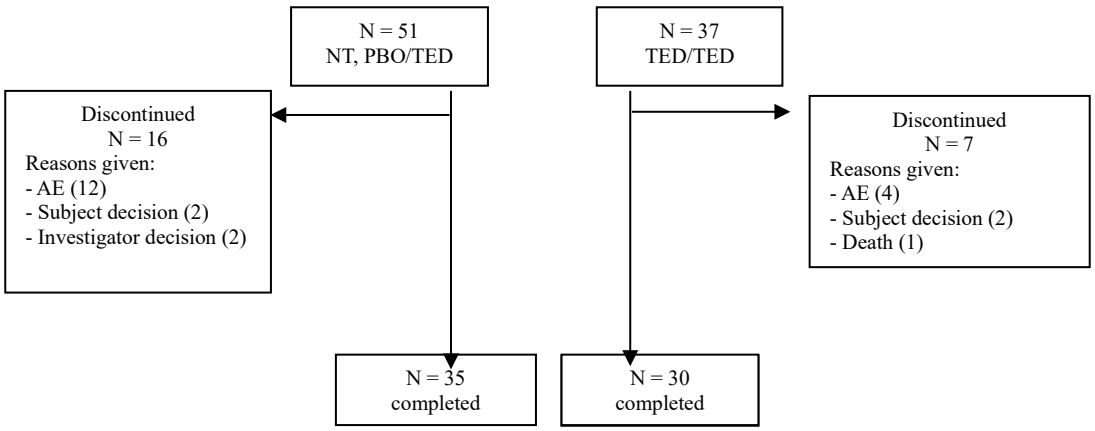
	• 12 誘導心電図（ECG） • バイタルサイン：血圧、脈拍、体温 • 体重及び体格指数（BMI） • 身体所見 • 48 時間尿量及び 48 時間経口水分摂取量 • テデュグルチドに対する抗体 • 大腸菌タンパク質（ECP）に対する抗体 • 試験終了時の大腸内視鏡検査 • テデュグルチドの血漿中濃度 薬物動態の評価 Visit 10（Month 18）及び、Visit 12（Month 24）又は最終来院時の、0 時間（投与前 60 分以内）及び目標とした投与後 2.5 時間及び 5 時間（± 30 分）に血漿中テデュグルチド濃度測定用の血液検体を採取した。 QoL の評価 PS 依存及び SBS の様々な様相における負荷を測定し、Month 3、6、12、18、及び 24 時点における被験者の QoL を評価するため、被験者自身がアウトカムを報告する SBS 専用 QoL を用いた。
統計手法	有効性評価項目は、試験来院時に記録した実際の週間 PS 量平均値（L/週）とした。各投与群の時点ごとに、実測値及びベースラインからの変化量を要約するため、記述的要約統計量（被験者数、平均値、中央値、標準偏差［SD］、最大値及び最小値、並びに特定のカテゴリーに属する被験者数とその割合［%］）を用いた。CL0600-020 試験においてテデュグルチドの投与を受けた被験者の場合、ベースラインの計算は、CL0600-020 試験の治験薬（実薬）初回投与を起点として行った。CL0600-020 試験においてプラセボの投与を受け（又は何の投与も受けず）、CL0600-021 試験で実薬投与を開始した被験者の場合、CL0600-021 試験の投与開始前の最終来院を計算用のベースラインとした。本試験の来院ごとに PS 量のベースラインからの減少 20%、50%、75%、及び 100%を達成した被験者数を算出した。試験期間中に PS から離脱しその状態を維持した被験者について、その一覧を作成した。 投与群ごとに記述統計量（被験者数及びその割合［%］）を用いて、器官別大分類、基本語、及びグループ用語別に、試験治療下に発現した有害事象を要約した。有害事象は、重症度、投与との関係、中止に至った有害事象、及び死亡に至った有害事象別に要約した。重篤な有害事象については、全体及び因果関係ありとされた事象別に作表した。 臨床検査値、48 時間尿量、バイタルサイン、体重、及び心電図の変数について、各投与群の時点ごとに、実測値及びベースラインからの変化量を要約するため、記述統計量（例数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値、特定のカテゴリーの被験者数及びその割合［%］）を用いた。投与群ごとに抗体の有無を要約するため、テデュグルチド及び／又は ECP に対する抗体陽性に分類された被験者数及びその割合（%）を用いた。
治験責任医師及び実施医療機関	9 ヵ国、25 施設（米国：6 施設、ポーランド：4 施設、イタリア：3 施設、カナダ：3 施設、ドイツ：2 施設、フランス：2 施設、スペイン：2 施設、英国：2 施設、デンマーク：1 施設）。
試験期間	試験開始日：2009 年 9 月 21 日（最初の患者の組入れ） 試験完了日：2013 年 1 月 24 日（最終患者の最終来院）

15.1 被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースライン特性

CL0600-020 試験に無作為化された 86 例のうち、78 例が試験を完了し、CL0600-021 試験への参加に適格とされた。この 78 例のうち 2 例は継続試験への移行を辞退した。残る 76 例に加え、CL0600-020 試験においてスクリーニング、最適化、及び安定化を終えたものの無作為化されなかった（したがって投与を受けなかった）被験者 12 例が直接 CL0600-021 試験に参加したため参加者の総数は 88 例になった。したがって、被験者集団の内訳は、スクリーニングの対象とされたが無作為化されなかった被験者 12 例（NT/TED 群）、CL0600-020 試験のプラセボ投与被験者 39 例（PBO/TED 群）、及び CL0600-020 試験のテデュグルチド投与被験者 37 例（TED/TED 群）であった。

組み入れられた被験者 88 例のうち 23 例が投与を中止した。被験者の試験組入れと試験状況を図 2.7.6.16 - 1 に示す。

図 2.7.6.16 - 1　CL0600-021 試験：被験者の内訳



Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Figure 10-1

ITT 集団は、組み入れられた被験者 88 例全例を対象とした。88 例全例が本試験で治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団の対象とされた。したがって、ITT 集団と安全性解析対象集団は同一である。試験を完了した被験者は 65 例であった。

本試験に組み入れられた被験者の大部分は、白人（84/88 例、95.5%）で、年齢は 45 歳～65 歳が多かった（年齢［平均値］：50.9 歳、範囲：18 歳～82 歳）。被験者 88 例のうち 15 例（17.0%）は 65 歳以上であった。男女の分布は、男性被験者が 41/88 例（46.6%）、女性被験者が 47/88 例（53.4%）であった。NT, PBO/TED 群及び TED/TED の各群におけるベースラインの人口統計学

的特性は同様であった。安全性解析対象集団と ITT 集団は同一であることから、その人口統計学的データは一致した（表 2.7.6.15 - 2）。

表 2.7.6.15 - 2　CL0600-021 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 集団）

Parameter	Statistic	NT, PBO/TED (N = 51)	TED/TED (N = 37)	All Subjects (N = 88)
Age at CL0600-020 Informed Consent (years)	**N**	**51**	**37**	**88**
	Mean (SD)	50.3 (15.31)	51.8 (12.52)	50.9 (14.15)
	Median	50.0	51.0	50.0
	Min, Max	18, 82	22, 78	18, 82
< 45 years	n (%)	16 (31.4)	10 (27.0)	26 (29.5)
45 - < 65 years	n (%)	27 (52.9)	20 (54.1)	47 (53.4)
≥ 65 years	n (%)	8 (15.7)	7 (18.9)	15 (17.0)
Gender	**N**	**51**	**37**	**88**
Male	n (%)	23 (45.1)	18 (48.6)	41 (46.6)
Female	n (%)	28 (54.9)	19 (51.4)	47 (53.4)
Race	**N**	**51**	**37**	**88**
White	n (%)	48 (94.1)	36 (97.3)	84 (95.5)
Black	n (%)	2 (3.9)	0	2 (2.3)
Asian	n (%)	1 (2.0)	1 (2.7)	2 (2.3)
Ethnicity	**N**	**51**	**37**	**88**
Hispanic or Latino	n (%)	5 (9.8)	3 (8.1)	8 (9.1)
Not Hispanic or Latino	n (%)	46 (90.2)	34 (91.9)	80 (90.9)
Height (cm)	**N**	**51**	**37**	**88**
	Mean (SD)	166.7 (9.87)	167.1 (10.09)	166.9 (9.91)
	Median	166.4	168.0	167.0
	Min, Max	142, 190	147, 190	142, 190
Body weight at baseline (kg)	**N**	**51**	**37**	**88**
	Mean (SD)	62.17 (13.112)	62.65 (12.103)	62.37 (12.628)
	Median	58.90	61.10	60.73
	Min, Max	39.6, 87.9	43.4, 87.9	39.6, 87.9
BMI at baseline (kg/m^2)	**N**	**51**	**37**	**88**
	Mean (SD)	22.22 (3.334)	22.33 (3.250)	22.26 (3.281)
	Median	20.90	22.00	21.40
	Min, Max	16.9, 30.4	17.6, 29.8	16.9, 30.4

BMI = body mass index; IIT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the treatment group or overall; n = number of subjects for parameter specified; NT, PBO/TED = Not Treated, Placebo/Teduglutide (subjects who were eligible for randomization in Study CL0600-020 but qualified after the enrollment number was satisfied and entered Study CL0600-021 directly or who participated in Study CL0600-020 and received placebo); SD = standard deviation;
TED/TED = Teduglutide/Teduglutide (subjects already exposed to active treatment with teduglutide for 24 weeks in Study CL0600-020.
Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Table 11-1 改変

ITT 集団の SBS 既往歴を表 2.7.6.15 - 3 に示す。小腸広範切除の原因として最も多かったものは、血管病変（29/88 例、33.0%）、「その他」の理由（22/88 例、25.0%）、及びクローン病（16/88 例、18.2%）であった。ストーマを有する被験者は、88 例のうち 36 例（40.9%）で、最も多くみられた術式は、空腸瘻造設術／回腸人工肛門（27/36 例、75.0%）であった。残存小腸の長さの平均値±SD は 67.3 ± 52.60 cm（範囲：5 cm～250 cm）であった。小腸の長さは、TED/TED 群（77.4 cm）が NT, PBO/TED 群（59.8 cm）を数値上は上回った。

結腸の連続性が欠如した被験者は 34/88 例（38.6%）であった。残存結腸の割合（平均値）は 62.5%であった。残存結腸の割合（%）は、NT, PBO/TED 群（67.5%）が TED/TED 群（55.0%）を数値上は上回った。回腸遠位部／終末部が残存する被験者は、88 例のうち 26 例（29.5%）であった。回盲弁が存在する被験者は 88 例のうち 14 例（15.9%）であった。

表 2.7.6.15 - 3　CL0600-021 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性：短腸症候群の既往歴（ITT 集団）

Parameter	Statistic	NT, PBO/TED (N=51)	TED/TED (N=37)	All Subjects (N=88)
Reason for major intestinal resection	**n**	**51**	**37**	**88**
Crohn's Disease	n (%)	8 (15.7)	8 (21.6)	16 (18.2)
Vascular Disease	n (%)	17 (33.3)	12 (32.4)	29 (33.0)
Injury	n (%)	3 (5.9)	4 (10.8)	7 (8.0)
Volvulus	n (%)	8 (15.7)	3 (8.1)	11 (12.5)
Cancer	n (%)	2 (3.9)	1 (2.7)	3 (3.4)
Other	n (%)	13 (25.5)	9 (24.3)	22 (25.0)
Stoma	**n**	**51**	**37**	**88**
Yes	n (%)	19 (37.3)	17 (45.9)	36 (40.9)
No	n (%)	32 (62.7)	20 (54.1)	52 (59.1)
Type of stoma	**n**	**19**	**17**	**36**
Jejunostomy	n (%)	7 (13.7)	10 (27.0)	17 (19.3)
Ileostomy	n (%)	7 (13.7)	3 (8.1)	10 (11.4)
Colostomy	n (%)	3 (5.9)	4 (10.8)	7 (8.0)
Other	n (%)	2 (3.9)	0	2 (2.3)
Colon-in-continuity	**n**	**51**	**37**	**88**
Yes	n (%)	30 (58.8)	24 (64.9)	54 (61.4)

表 2.7.6.15 - 3　CL0600-021 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性：短腸症候群の既往歴（ITT 集団）

Parameter	Statistic	NT, PBO/TED (N=51)	TED/TED (N=37)	All Subjects (N=88)
No	n (%)	21 (41.2)	13 (35.1)	34 (38.6)
Percent of colon remaining	**n**	**35**	**23**	**58**
	Mean (SD)	67.5 (29.98)	55.0 (21.06)	62.5 (27.29)
	Median	66.0	50.0	60.0
	Min, Max	8, 100	20, 100	8, 100
Estimated remaining small intestine length (cm)	**n**	**46**	**34**	**80**
	Mean (SD)	59.8 (45.30)	77.4 (60.36)	67.3 (52.60)
	Median	43.0	60.0	50.0
	Min, Max	5, 170	20, 250	5, 250
< 60 cm	n (%)	29 (56.9)	15 (40.5)	44 (50.0)
≥ 60 cm	n (%)	17 (33.3)	19 (51.4)	36 (40.9)
Presence of distal/terminal ileum	**n**	**51**	**37**	**88**
Yes	n (%)	17 (33.3)	9 (24.3)	26 (29.5)
No	n (%)	34 (66.7)	28 (75.7)	62 (70.5)
Presence of ileocecal valve	**n**	**17**	**9**	**26**
Yes	n (%)	11 (21.6)	3 (8.1)	14 (15.9)
No	n (%)	6 (11.8)	6 (16.2)	12 (13.6)
Methodology for determining length of remaining anatomy	**n**	**50**	**36**	**86**
Surgery	n (%)	39 (76.5)	30 (81.1)	69 (78.4)
Radiology	n (%)	8 (15.7)	4 (10.8)	12 (13.6)
Other	n (%)	3 (5.9)	2 (5.4)	5 (5.7)

ITT = intent-to-treat; N = number of subjects in the treatment group or overall; n = number of subjects for parameter specified; NT, PBO/TED = Not Treated, Placebo/Teduglutide (subjects who were eligible for randomization in Study CL0600-020 but qualified after the enrollment number was satisfied and entered Study CL0600-021 directly or who participated in Study CL0600-020 and received placebo); SD = standard deviation;
TED/TED = Teduglutide/Teduglutide (subjects already exposed to active treatment with teduglutide for 24 weeks in Study CL0600-020)
Note:　Questions for type of stoma and presence of ileocecal valve were only relevant when a stoma and a distal/terminal ileum were present.
Note:　Percent of colon remaining was only relevant when the subject had a colon.
Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Table 11-2

全体では、ベースライン時における週間 PS 処方量（平均値± SD）は 12.07 ± 7.56 L であった。週間 PS 処方日数（平均値± SD）は 5.6 ± 1.68 日であった。ベースライン時における週間 PS 処方量（平均値± SD）は、NT, PBO/TED 群が 11.58 ± 7.44 L、TED/TED 群が 12.75 ± 7.77 L であった。NT, PBO/TED 群と TED/TED 群の間でベースライン時の中心静脈栄養施行歴に大きな差はみられなかった（表 2.7.6.15 - 4）。

表 2.7.6.15 - 4　CL0600-021 試験：ベースライン時の中心静脈栄養（ITT 集団）

Parameter	Statistic	NT, PBO/TED (N=51)	TED/TED (N=37)	All Subjects (N=88)
Prescribed weekly PN/I.V. volume (L)	**n**	**51**	**37**	**88**
	Mean (SD)	11.58 (7.443)	12.75 (7.771)	12.07 (7.560)
	Median	10.80	10.50	10.60
	Min, Max	0.7, 28.0	3.0, 33.0	0.7, 33.0
Actual weekly PN/I.V. volume (L)	**n**	**51**	**37**	**88**
	Mean (SD)	11.47 (7.496)	12.85 (7.867)	12.05 (7.640)
	Median	10.50	10.50	10.50
	Min, Max	0.0, 28.5	3.5, 33.1	0.0, 33.1
≤ 7 L	n (%)	18 (35.3)	9 (24.3)	27 (30.7)
> 7 L	n (%)	33 (64.7)	28 (75.7)	61 (69.3)
Prescribed weekly number of days of PN/I.V.	**n**	**51**	**37**	**88**
	Mean (SD)	5.6 (1.73)	5.6 (1.62)	5.6 (1.68)
	Median	7.0	6.0	6.5
	Min, Max	1, 7	3, 7	1, 7
Actual weekly number of days of PN/I.V.	**n**	**51**	**37**	**88**
	Mean (SD)	5.6 (1.86)	5.7 (1.56)	5.6 (1.73)
	Median	6.5	6.0	6.5
	Min, Max	0, 7	3, 7	0, 7

ITT = intent-to-treat; IV = intravenous; N = number of subjects in the treatment group or overall; n = number of subjects for parameter specified; NT, PBO/TED = Not Treated, Placebo/Teduglutide (subjects who were eligible for randomization in Study CL0600-020 but qualified after the enrollment number was satisfied and entered Study CL0600-021 directly or who participated in Study CL0600-020 and received placebo); PN/I.V. = parenteral nutrition/intravenous; SD = standard deviation; TED/TED = Teduglutide/Teduglutide (subjects already exposed to active treatment with teduglutide for 24 weeks in Study CL0600-020)
Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Table 11-4

15.2 有効性の結果

15.2.1　PS 量のベースラインから最終投与来院までの変化量の割合（%）及び変化量

TED/TED 群、NT/TED 群、及び PBO/TED 群における週間 PS 量のベースラインからの変化量（平均値）の推移を図 2.7.6.16 - 2 に示す。PS 量のベースラインから、最終投与来院に加え Month 1 以後の全予定来院までの変化量及び変化率（%）について、TED/TED 群、NT/TED 群、及び PBO/TED 群の群別に表 2.7.6.15 - 5 に示す。

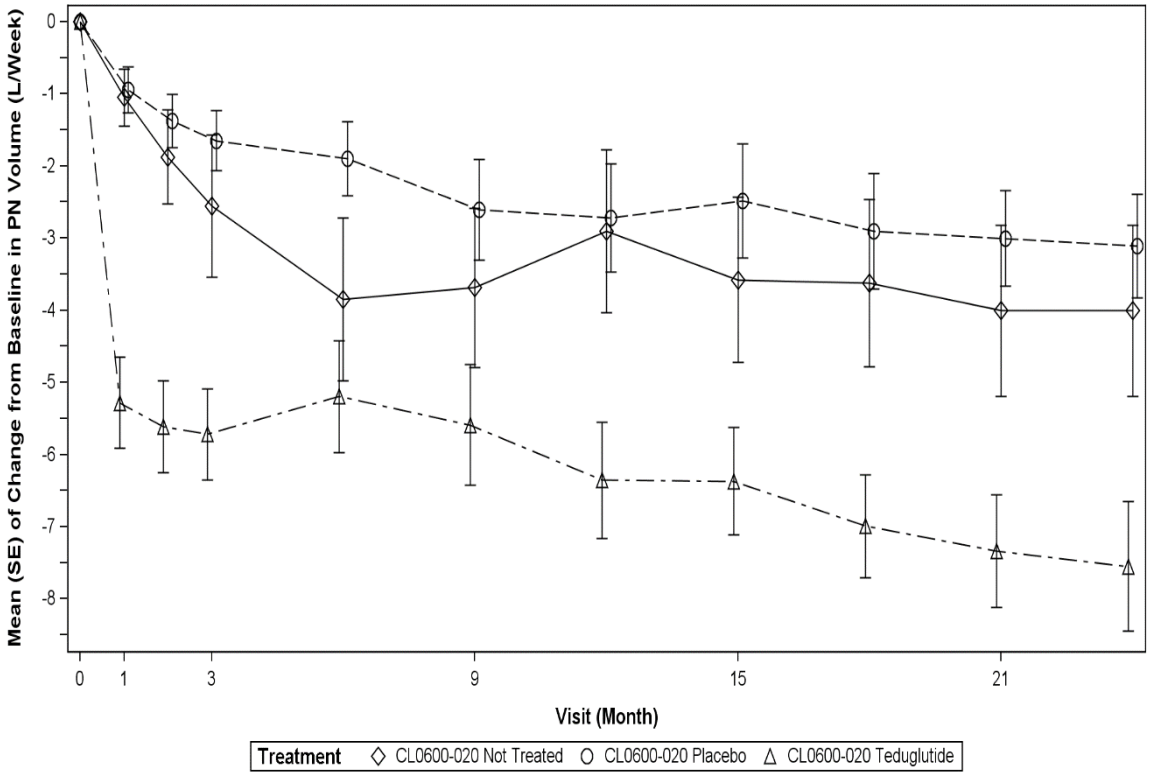
TED/TED 群では、CL0600-020 試験（最初の 6 ヵ月間投与）期間中にみられたテデュグルチド 0.05 mg/kg/日への奏効が引き続き維持された（総投与期間：30 ヵ月）。また、PS 量（変化量及び変化率［%］）はさらに減少した。CL0600-021 試験で 6 ヵ月間投与したとき（総投与期間：12 ヵ

月）、TED/TED 群（n = 36）における PS 量のベースライン（13.06 L/週）からの減少（実測値、平均値）は 5.20 L/週であり、その減少率（平均値）は 34.70%であった。Month 24（総投与期間：30 ヵ月）時点の TED/TED 群（n = 30）における PS 量のベースラインレベル（12.42 L/週）からの減少（実測値、平均値）は 7.55 L/週であり、その減少率（平均値）は 65.61%であった。

NT/TED 群、つまり、CL0600-020 試験では治験薬の投与を受けることなく、CL0600-021 試験に直接参加した被験者（n = 12）では、PS 量のベースラインからの減少（実測値、平均値）が、24 ヵ月のテデュグルチド 0.05 mg/kg/日投与期間を通じて経時的に増大した。NT/TED 群において、6 ヵ月間投与時（n = 6）の PS 量のベースライン（16.01 L/週）からの減少（実測値、平均値）は 3.85 L/週であり、その減少率（平均値）は 24.13%であった。24 ヵ月間投与時（n = 6）の PS 量のベースライン（12.84 L/週）からの減少（実測値、平均値）は 4.01 L/週であり、その減少率（平均値）は 39.40%であった。

PBO/TED 群、つまり、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受けた被験者（n = 39）では、PS 量のベースラインからの減少（実測値、平均値）が 24 ヵ月のテデュグルチド 0.05 mg/kg/日投与期間を通じて経時的に増大した。テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の 6 ヵ月間投与時（n = 35）の PBO/TED 群における PS 量のベースライン（11.28 L/週）からの減少（実測値、平均値）は 1.90 L/週であり、その減少率（平均値）は 16.48%であった。Month 24（n = 29）における PS 量のベースライン（10.39 L/週）からの減少（実測値、平均値）は 3.11 L/週であり、その減少率（平均値）は 28.33%であった。

図 2.7.6.16 - 2　CL0600-021 試験：各来院時の週間 PS 量のベースラインからの変化量（平均値± SE）（ITT 集団）



ITT = intent-to-treat; SE = standard error
Note: All observations reported for subjects treated with teduglutide in Study CL0600-020 are relative to the baseline prior to exposure to teduglutide at the beginning of Study CL0600-020.　All observations reported for untreated subjects or subjects treated with placebo in Study CL0600-020 are relative to the last visit before exposure to teduglutide in Study CL0600-021, which was considered their baseline.
Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Figure 11-1

表 2.7.6.15 - 5　CL0600-021 試験：来院別及び最終投与来院時における PS 量の変化量（実測値）及び変化率（%）（ITT 集団）

		NT/TED (N=12)		PBO/TED (N=39)		TED/TED (N=37)	
Visit	**Statistic**	**Absolute Change**	**Percent Change**	**Absolute Change**	**Percent Change**	**Absolute Change**	**Percent Change**
Month 1	N	**11**	**11**	**37**	**37**	**37**	**37**
	Baseline Mean	12.54	NA	11.46	NA	12.85	NA
	Mean (SD)	-1.05 (1.315)	-5.35 (11.278)	-0.95 (1.938)	-6.44 (11.241)	-5.28 (3.819)	-40.65 (21.546)
	Median	-1.00	-5.92	0.00	0.00	-3.89	-41.61
	Min, Max	-3.8, 0.5	-21.3, 20.0	-7.0, 2.5	-37.4, 16.1	-14.0, 0.0	-100, 0.0
Month 2	N	**10**	**10**	**36**	**36**	**37**	**37**
	Baseline Mean	12.68	NA	11.76	NA	12.85	NA
	Mean (SD)	-1.88 (2.057)	-12.88 (22.789)	-1.38 (2.228)	-10.27 (14.027)	-5.62 (3.873)	-44.24 (21.823)
	Median	-1.54	-10.00	-0.72	-7.26	-4.23	-42.86
	Min, Max	-4.9, 0.5	-66.7, 20.0	-7.5, 2.1	-35.6, 18.5	-13.8, 0.0	-100, 0.0
Month 3	N	**10**	**10**	**35**	**35**	**36**	**36**
	Baseline Mean	12.68	NA	11.28	NA	13.06	NA
	Mean (SD)	-2.55 (3.123)	-10.83 (47.396)	-1.65 (2.456)	-14.18 (16.440)	-5.72 (3.771)	-45.80 (22.681)
	Median	-1.85	-15.33	-1.20	-12.57	-4.65	-43.15
	Min, Max	-7.4, 2.8	-75.0, 110.0	-11.0, 2.1	-52.9, 13.6	-13.0, 3.0	-100, 35.7
Month 6	N	**6**	**6**	**35**	**35**	**36**	**36**
	Baseline Mean	16.01	NA	11.28	NA	13.06	NA
	Mean (SD)	-3.85 (2.761)	-24.13 (17.496)	-1.90 (3.039)	-16.48 (20.979)	-5.20 (4.650)	-34.70 (55.319)
	Median	-3.98	-25.77	-1.20	-12.57	-4.89	-42.23
	Min, Max	-7.4, 0.0	-48.6, 0.0	-13.8, 3.5	-66.3, 12.8	-13.6, 9.0	-100, 221.0
Month 9	N	**7**	**7**	**34**	**34**	**34**	**34**
	Baseline Mean	14.36	NA	11.25	NA	12.79	NA
	Mean (SD)	-3.69 (2.916)	-25.35 (17.855)	-2.61 (4.071)	-20.95 (27.500)	-5.59 (4.899)	-37.91 (57.460)
	Median	-3.50	-25.71	-1.39	-16.20	-4.94	-46.74
	Min, Max	-7.4, 0.0	-55.6, 0.0	-15.4, 3.5	-94.6, 31.3	-13.6, 9.0	-100, 221.0
Month 12	N	**6**	**6**	**33**	**33**	**33**	**33**
	Baseline Mean	12.84	NA	11.12	NA	12.17	NA
	Mean (SD)	-2.90 (2.762)	-23.33 (20.296)	-2.72 (4.310)	-22.00 (33.858)	-6.36 (4.633)	-51.33 (28.299)
	Median	-2.20	-22.86	-1.65	-17.56	-5.27	-47.91
	Min, Max	-6.3, 0.0	-55.6, 0.0	-15.4, 4.0	-100, 83.9	-18.9, 1.0	-100, 23.5

表 2.7.6.15 - 5 CL0600-021 試験：来院別及び最終投与来院時における PS 量の変化量（実測値）及び変化率（%）（ITT 集団）

		NT/TED (N=12)		PBO/TED (N=39)		TED/TED (N=37)	
Visit	**Statistic**	**Absolute Change**	**Percent Change**	**Absolute Change**	**Percent Change**	**Absolute Change**	**Percent Change**
Month 15	N	**6**	**6**	**31**	**31**	**33**	**33**
	Baseline Mean	12.84	NA	10.47	NA	12.17	NA
	Mean (SD)	-3.58 (2.811)	-31.62 (25.901)	-2.48 (4.398)	-18.89 (33.165)	-6.37 (4.261)	-54.24 (27.871)
	Median	-3.21	-32.86	-1.20	-12.57	-4.95	-47.59
	Min, Max	-7.0, 0.0	-73.3, 0.0	-18.2, 4.0	-94.6, 83.9	-16.6, -0.0	-100, -1.2
Month 18	N	**6**	**6**	**30**	**30**	**32**	**32**
	Baseline Mean	12.84	NA	10.47	NA	12.11	NA
	Mean (SD)	-3.63 (2.834)	-35.11 (35.545)	-2.90 (4.394)	-24.18 (32.183)	-6.99 (4.048)	-63.01 (26.587)
	Median	-3.35	-30.00	-1.60	-17.13	-6.84	-55.70
	Min, Max	-7.0, 0.0	-100, 0.0	-18.8, 2.7	-100, 57.6	-16.6, -1.4	-100, -17.0
Month 21	N	**6**	**6**	**29**	**29**	**32**	**32**
	Baseline Mean	12.84	NA	10.42	NA	12.11	NA
	Mean (SD)	-4.01 (2.910)	-39.40 (36.504)	-3.00 (3.571)	-27.67 (33.064)	-7.34 (4.412)	-64.99 (27.920)
	Median	-4.50	-32.86	-2.16	-23.63	-7.04	-61.20
	Min, Max	-7.0, 0.0	-100, 0.0	-14.5, 2.7	-100, 57.6	-16.6, -1.4	-100, -17.0
Month 24	N	**6**	**6**	**29**	**29**	**30**	**30**
	Baseline Mean	12.84	NA	10.39	NA	12.42	NA
	Mean (SD)	-4.01 (2.910)	-39.40 (36.504)	-3.11 (3.880)	-28.33 (35.169)	-7.55 (4.930)	-65.61 (33.606)
	Median	-4.50	-32.86	-2.13	-25.00	-7.55	-64.58
	Min, Max	-7.0, 0.0	-100, 0.0	-16.3, 2.7	-100, 57.6	-16.6, 4.3	-100, 38.6
Last Dosing Visit	N	**10**	**10**	**36**	**36**	**36**	**36**
	Baseline Mean	14.21	NA	11.38	NA	12.29	NA
	Mean (SD)	-3.34 (3.669)	-18.50 (54.396)	-2.85 (3.898)	-24.75 (33.458)	-6.79 (4.856)	-59.16 (34.269)
	Median	-4.12	-28.42	-1.99	-19.30	-6.25	-58.61
	Min, Max	-7.4, 2.8	-100, 110.0	-16.3, 3.5	-100, 57.6	-16.6, 4.3	-100, 38.6

ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in the treatment group or overall; n = number of subjects for parameter specified; NA = not applicable; NT/TED = Not Treated/Teduglutide (subjects who were eligible for randomization in Study CL0600-020 but qualified after the enrollment number was satisfied and entered Study CL0600-021 directly); PBO/TED = Placebo/Teduglutide (subjects who participated in Study CL0600-020 and received placebo); SD = standard deviation; TED/TED = Teduglutide/Teduglutide (subjects already exposed to active treatment with teduglutide for 24 weeks in Study CL0600-020)

Note: All observations reported for TED/TED subjects are relative to the baseline prior to exposure to teduglutide at the beginning of Study CL0600-020. All observations reported NT, PBO/TED subjects are relative to the last visit before exposure to teduglutide in Study CL0600-021, which was considered their baseline.

Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Table 11-7

15.2.2　奏効

投与に対する奏効（被験者日誌データに基づく、週間 PS 量のベースラインからの 20%～100%の減少と定義）が認められた被験者数と割合を表 2.7.6.15 - 6 に示す。また、Month 24 時点で週間 PS 量のベースラインからの減少が 20%、50%、75%、100%に達した被験者数を図 2.7.6.16 - 3 に示す。

テデュグルチドの 6 ヵ月間追加投与（総投与期間：12 ヵ月）時に、TED/TED 群の 36 例中 33 例（91.7%）に奏効がみられた。12、18 及び 24 ヵ月間投与時（総投与期間：18、24 及び 30 ヵ月）の奏効はそれぞれ 34 例中 30 例（88.2%）、32 例中 31 例（96.9%）及び 30 例中 28 例（93.3%）にみられた。

NT/TED 群においてテデュグルチドを 6 ヵ月間投与したとき、8 例中 4 例（50.0%）に奏効がみられた。テデュグルチド 12、18 及び 24 ヵ月間投与時の奏効はいずれも 6 例中 4 例（66.7%）にみられた。

PBO/TED 群においてテデュグルチドを 6 ヵ月間投与したとき、35 例中 13 例（37.1%）で奏効がみられた。テデュグルチドの 12、18 及び 24 ヵ月間投与時の奏効はそれぞれ 34 例中 16 例（47.1%）、30 例中 13 例（43.3%）及び 29 例中 16 例（55.2%）にみられた。

表 2.7.6.15 - 6　CL0600-021 試験：被験者日誌データに基づく奏効（週間 PS 量のベースラインからの 20%～100%の減少）が認められた被験者数と割合（ITT 集団）

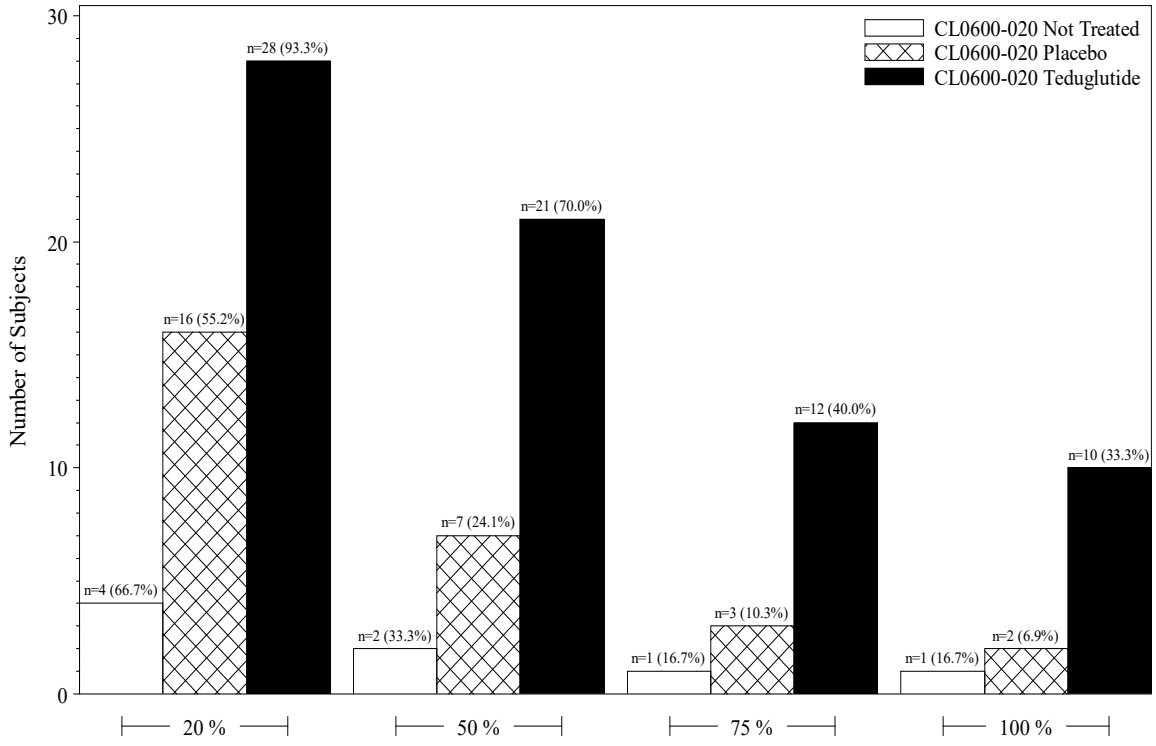
Response Status	NT/TED (N=12)	PBO/TED (N=39)	TED/TED (N=37)
Response Level 20%			
Month 1 n	**11**	**38**	**37**
Non-response n (%)	10 (90.9)	33 (86.8)	5 (13.5)
Response n (%)	1 (9.1)	5 (13.2)	32 (86.5)
Month 2 n	**11**	**37**	**37**
Non-response n (%)	7 (63.6)	24 (64.9)	5 (13.5)
Response n (%)	4 (36.4)	13 (35.1)	32 (86.5)
Month 3 n	**10**	**35**	**36**
Non-response n (%)	5 (50.0)	22 (62.9)	1 (2.8)
Response n (%)	5 (50.0)	13 (37.1)	35 (97.2)
Month 6 n	**8**	**35**	**36**
Non-response n (%)	4 (50.0)	22 (62.9)	3 (8.3)
Response n (%)	4 (50.0)	13 (37.1)	33 (91.7)
Month 9 n	**7**	**34**	**34**
Non-response n (%)	2 (28.6)	18 (52.9)	3 (8.8)
Response n (%)	5 (71.4)	16 (47.1)	31 (91.2)
Month 12 n	**6**	**34**	**34**
Non-response n (%)	2 (33.3)	18 (52.9)	4 (11.8)
Response n (%)	4 (66.7)	16 (47.1)	30 (88.2)
Month 15 n	**6**	**31**	**33**
Non-response n (%)	2 (33.3)	17 (54.8)	3 (9.1)
Response n (%)	4 (66.7)	14 (45.2)	30 (90.9)

表 2.7.6.15 - 6　CL0600-021 試験：被験者日誌データに基づく奏効（週間 PS 量のベースラインからの 20%～100%の減少）が認められた被験者数と割合（ITT 集団）

Response Status	NT/TED (N=12)	PBO/TED (N=39)	TED/TED (N=37)
Month 18 n	**6**	**30**	**32**
Non-response n (%)	2 (33.3)	17 (56.7)	1 (3.1)
Response n (%)	4 (66.7)	13 (43.3)	31 (96.9)
Month 21 n	**6**	**29**	**32**
Non-response n (%)	2 (33.3)	13 (44.8)	1 (3.1)
Response n (%)	4 (66.7)	16 (55.2)	31 (96.9)
Month 24 n	**6**	**29**	**30**
Non-response n (%)	2 (33.3)	13 (44.8)	2 (6.7)
Response n (%)	4 (66.7)	16 (55.2)	28 (93.3)
Last Dosing Visit n	**12**	**39**	**37**
Non-response n (%)	6 (50.0)	21 (53.8)	4 (10.8)
Response n (%)	6 (50.0)	18 (46.2)	33 (89.2)

ITT = intent-to-treat; N = number of subjects in the treatment group or overall; n = number of subjects for parameter specified; NT/TED = Not Treated/Teduglutide (subjects who were eligible for randomization in Study CL0600-020 but qualified after the enrollment number was satisfied and entered Study CL0600-021 directly);
PBO/TED = Placebo/Teduglutide (subjects who participated in Study CL0600-020 and received placebo);
SD = standard deviation; TED/TED = Teduglutide/Teduglutide (subjects already exposed to active treatment with teduglutide for 24 weeks in Study CL0600-020)
Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Table 11-9

図 2.7.6.16 - 3　CL0600-021 試験：Month 24 時点で週間 PS 量のベースラインからの減少が 20%、50%、75%、100%に達した被験者数（ITT 集団）



ITT = intent-to-treat
Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Figure 11-2

15.2.3　奏効の持続期間

最終投与来院時に PS 量のベースラインからの減少が 20%以上に達し、かつその前の予定来院時（連続する来院）においてもベースラインからの減少が 20%以上に達した場合に、奏効が連続して観察された来院の回数に基づく奏効の持続期間（以下、「奏効の持続期間」）を表 2.7.6.15 - 7 に示す。

奏効の持続期間が、来院回数 3 回以上であった被験者は TED/TED 群では 37 例中 31 例（83.8%）であった。先行試験（CL0600-020 試験）におけるテデュグルチド 0.05 mg/kg/日群のレスポンダーのうち 22 例が CL0600-021 試験を完了した。このうち 21 例（95.5%）が Month 24 時点で投与に対する奏効を維持（PS 量の減少 20%以上を維持）しており、この結果から効果の持続性が示された。

奏効の持続期間が、来院回数 3 回以上であった被験者は NT/TED 群では 12 例中 5 例（41.7%）、PBO/TED 群では 39 例中 14 例（35.9%）であった。

表 2.7.6.15 - 7　CL0600-021 試験：PS 量の 20%減少に基づく奏効期間（ITT 集団）

		NT/TED (N=12)	PBO/TED (N=39)	TED/TED (N=37)
Duration of Response based on 20% Reduction	**n**	**12**	**39**	**37**
0 visits	n (%)	6 (50.0)	22 (56.4)	4 (10.8)
1 visit	n (%)	1 (8.3)	0	0
2 visits	n (%)	0	3 (7.7)	2 (5.4)
≥ 3 visits	n (%)	5 (41.7)	14 (35.9)	31 (83.8)

ITT = intent-to-treat; N = number of subjects in the treatment group or overall; n = number of subjects for parameter specified; NT/TED = Not Treated/Teduglutide (subjects who were eligible for randomization in Study CL0600-020 but qualified after the enrollment number was satisfied and entered Study CL0600-021 directly);
PBO/TED = Placebo/Teduglutide (subjects who participated in Study CL0600-020 and received placebo);
TED/TED = Teduglutide/Teduglutide (subjects already exposed to active treatment with teduglutide for 24 weeks in Study CL0600-020)
Note: Percentages were based on the number of subjects in the intent-to-treat population.
Note: Response was defined as at least the identified response level reduction from baseline in weekly PN/I.V. volume. Subjects must have had a response at the last dosing visit in order to have a minimum of 1 visit for the duration.
Note: Visits prior to Month 3 were excluded from the analysis so that all contributing scheduled visits were at 3-month intervals.
Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Table 11-10

15.2.4　PS からの完全離脱

PS からの完全離脱（経腸の自律性の獲得）の定義は、最終来院までに治験責任医師により PS が処方されなくなった又は被験者日誌データに基づき最終投与来院時に PS を使用していなかった被験者とした。

TED/TED 群では 37 例中 10 例（27.0%）が PS から離脱した。PS 離脱後初来院時点におけるこれらの被験者のテデュグルチド投与期間は 196 日～889 日間であった（CL0600-020 試験と CL0600-021 試験の合計）。

NT/TED 群で PS から離脱した被験者は 1 例（8.3%）であった。PS 離脱後初来院時点における本被験者のテデュグルチド投与期間は 551 日間であった。

PBO/TED 群では PS から離脱した被験者は 2 例（5.1%）であった。PS 離脱後初来院時点における本被験者のテデュグルチド投与期間はそれぞれ 629 日間及び 544 日間であった。

15.2.5　週間 PS 施行日数減少

TED/TED 群では、Month 24 時点で週間 PS 施行日数が減少した被験者数は、被験者 30 例のうち 1 日/週以上減少が 21 例（70.0%）、2 日/週以上減少が 18 例（60.0%）、3 日/週以上減少が 18 例（60.0%）であった。

NT/TED 群では、Month 24 時点で週間 PS 施行日数が減少した被験者数は、被験者 6 例のうち 1 日/週以上減少が 3 例（50.0%）、2 日/週以上減少が 2 例（33.3%）、3 日/週以上減少が 2 例（33.3%）であった。

PBO/TED 群では、Month 24 時点で週間 PS 施行日数が減少した被験者数は、被験者 29 例のうち 1 日/週以上減少が 14 例（48.3%）、2 日/週以上減少が 7 例（24.1%）、3 日/週以上減少が 5 例（17.2%）であった。

15.2.6　血漿中シトルリン濃度のベースラインからの変化量

TED/TED 群では、Month 24 来院時における血漿中シトルリン濃度が、ベースラインの 18.433 µmol/L から 14.312 ± 16.6815 µmol/L 上昇した。

NT/TED 群では、Month 24 来院時における血漿中シトルリン濃度が、ベースラインの 17.333 µmol/L から 2.133 ± 10.3179 µmol/L 上昇した。

PBO/TED 群では、Month 24 来院時における血漿中シトルリン濃度が、ベースラインの 16.714 µmol/L から 9.171 ± 18.2343 µmol/L 上昇した。

15.2.7　有効性のまとめ

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 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（30 例）では週間 PS 量がベースラインから 66%（7.6 L）減と大幅に減少した。CL0600-020 試験では PS からの離脱を達成した被験者はいなかった。24 ヵ月間の追加投与を受

けた被験者 10 例は PS から完全に離脱し、18/30 例（60.0%）では週間 PS 施行日数が 3 日間/週以上減少した。

また、CL0600-020 試験ではプラセボの投与を受け、次いでテデュグルチドの投与を 24 ヵ月間受けた被験者にも PS 量の減少がみられた。CL0600-020 試験の終了時にプラセボ群でレスポンダーと判断された被験者は 13/43 例（30.2%）であった。テデュグルチドを 6 ヵ月間投与したとき、これらの被験者の 37.1%で、週間 PS 量が 20%以上減少した。これらの被験者では、Month 24 までに、16/29 例（55.2%）で 20%以上の減少がみられた。本試験を実施した 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。週間 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。このうち 2 例は PS から完全に離脱した。また、CL0600-020 試験から CL0600-021 試験に直接移行した（先行試験で無作為化されなかった）被験者 1 例も Month 24 までに PS から完全に離脱した。

テデュグルチドの投与を 24 ヵ月から 30 ヵ月間受けた被験者に、PS 量の大幅な減少がみられた。投与期間が最も長かった被験者において、もっとも大きな減少量が認められた。減少の範囲は、完全離脱を達成した PS を必要とする被験者 13 例から、Month 24 の試験終了時までに PS が 3 日間/週以上減少した被験者 25/65 例（38.5%）までに及んだ。

15.3 安全性の結果

15.3.1　曝露状況

文書同意を取得した 88 例全例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。したがって、安全性解析対象集団と ITT 集団は同一であった。CL0600-020 試験で実薬群に組み入れられた被験者の先行試験での投与期間に加え、CL0600-021 試験におけるテデュグルチドの総投与期間（平均値 ± SD）は 84.97 ± 34.75 週間であった。治験薬の中断について調整した場合、総投与期間（平均値）は 84.82 ± 34.67 週間であった（表 2.7.6.15 - 8）。

表 2.7.6.15 - 8　CL0600-021 試験：曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	NT, PBO/TED (N = 51)	TED/TED (N = 37)	All Subjects
Extent of Exposure (weeks and months)	N	51	37	88
	Mean (SD)	79.01 (39.15)	93.18 (25.86)	84.97 (34.75)
	Median	102.86	103.00	102.93
	Min, Max	1.0, 114.1	8.0, 114.3	1.0, 114.3
<12 weeks	n (%)	7 (13.7)	1 (2.7)	8 (9.1)
12 to <24 weeks	n (%)	2 (3.9)	1 (2.7)	3 (3.4)
24 to <36 weeks	n (%)	2 (3.9)	1 (2.7)	3 (3.4)
36 to <48 weeks	n (%)	2 (3.9)	1 (2.7)	3 (3.4)
48 to <60 weeks	n (%)	2 (3.9)	0	2 (2.3)
60 to <72 weeks	n (%)	0	1 (2.7)	1 (1.1)
72 to <84 weeks	n (%)	1 (2.0)	1 (2.7)	2 (2.3)
84 to <96 weeks	n (%)	0	0	0
≥96 weeks	n (%)	35 (68.6)	31 (83.8)	66 (75.0)
<3 months	n (%)	8 (15.7)	1 (2.7)	9 (10.2)
3 to <6 months	n (%)	2 (3.9)	2 (5.4)	4 (4.5)
6 to <9 months	n (%)	1 (2.0)	0	1 (1.1)
9 to <12 months	n (%)	4 (7.8)	1 (2.7)	5 (5.7)
12 to <15 months	n (%)	0	0	0
15 to <18 months	n (%)	1 (2.0)	2 (5.4)	3 (3.4)
18 to <21 months	n (%)	0	0	0
21 to <24 months	n (%)	23 (45.1)	23 (62.2)	46 (52.3)
≥24 months	n (%)	12 (23.5)	8 (21.6)	20(22.7)
Number of Person Years of Exposure		77.5	66.3	143.8

NT, PBO/TED = Not Treated, Placebo/Teduglutide (subjects who were eligible for randomization in Study CL0600-020 but qualified after the enrollment number was satisfied and entered Study CL0600-021 directly, and those who participated in Study CL0600-020 and received placebo); SD = standard deviation; TED/TED = Teduglutide/Teduglutide (subjects already exposed to active treatment with teduglutide for 24 weeks in Study CL0600-020)
Note:　Percentages were based on the number of subjects in the safety population.
Note:　Extent of exposure was defined, based on CL0600-021 teduglutide exposure, as: (last dose date – first dose date + 1) / 7.
Note: Three-month intervals were defined as 91 days, with the exception that 360 days was used as the definition for 12 months.
Note: Person years of exposure was defined as the total weeks of exposure for all subjects divided by 52 weeks.
Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Table 12-1

15.3.2　有害事象

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

15.3.2.1　有害事象の概要

安全性解析対象集団を対象とし、試験期間中に発現した有害事象及び重篤な有害事象を表 2.7.6.15 - 9 に示す。

試験期間中の死亡例は 3 例であった。詳細な叙述は 15.5 に示す。

本試験中に有害事象が発現した被験者は 84/88 例（95.5%）であった。有害事象の大半は軽度又は中等度であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した被験者は 46 例（52.3%）であった。試験中止に至った有害事象が発現した被験者は 15 例（17.0%）であった。本試験期間中に重篤な有害事象が発現した被験者は 56 例（63.6%）であった。このうち治験責任医師により治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象が発現した被験者は 9 例（10.2%）であった。

表 2.7.6.15 - 9　CL0600-021 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Parameter	NT, PBO/TED (N = 51) n (%), Events	TED/TED (N = 37) n (%), Events	All Subjects (N = 88) n (%), Events
Any TEAE			
No	2 (3.9)	2 (5.4)	4 (4.5)
Yes	49 (96.1), 718	35 (94.6), 386	84 (95.5), 1104
TEAE Severity			
Mild	43 (84.3), 349	32 (86.5), 186	75 (85.2), 535
Moderate	39 (76.5), 284	30 (81.1), 175	69 (78.4), 459
Severe	27 (52.9), 85	15 (40.5), 25	42 (47.7), 110
TEAE Maximum Severity (Per Subject)			
Mild	6 (11.8)	3 (8.1)	9 (10.2)
Moderate	16 (31.4)	17 (45.9)	33 (37.5)
Severe	27 (52.9)	15 (40.5)	42 (47.7)
TEAE Relationship			
Not Related	44 (86.3), 597	35 (94.6), 354	79 (89.8), 951
Related　(ADR)	31 (60.8), 121	15 (40.5), 32	46 (52.3), 153
Any TESAE	32 (62.7), 79	24 (64.9), 52	56 (63.6), 131
TESAE Severity			
Mild	6 (11.8), 11	5 (13.5), 6	11 (12.5), 17
Moderate	19 (37.3), 44	16 (43.2), 26	35 (39.8), 70
Severe	19 (37.3), 24	13 (35.1), 20	32 (36.4), 44
TESAE Relationship			
Not Related	30 (58.8), 71	20 (54.1), 47	50 (56.8), 118
Related (ADR)	4 (7.8), 8	5 (13.5), 5	9 (10.2), 13
TEAEs Leading to Premature Discontinuation	12 (23.5), 20	3 (8.1), 3	15 (17.0), 23
AEs Leading to Death	2 (3.9), 2	1 (2.7), 1	3 (3.4), 3

ADR = adverse drug reaction; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the treatment group or overall; n = number of subjects for parameter specified; NT, PBO/TED = Not Treated, Placebo/Teduglutide (subjects who were eligible for randomization in Study CL0600-020 but qualified after the enrollment number was satisfied and entered Study CL0600-021 directly, and those who participated in Study CL0600-020 and received placebo); PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event;

TED/TED = Teduglutide/Teduglutide (subjects already exposed to active treatment with teduglutide for 24 weeks in Study CL0600-020); TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety population.
Note: TEAEs were defined as any AE with a start date on or after the date of first dose and within 30 days after discontinuation of study drug.
Note: Relationship to study drug was based upon investigator assessment.
Note: Subjects were counted no more than once for incidence, but could be counted multiple times for the number of events.
Note: TEAEs were coded to primary SOC and PT using the MedDRA dictionary, version 12.0.
Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Table 12-2

15.3.2.2　有害事象の分析

比較的頻度の高い（被験者の 2%以上に発現）有害事象を表 2.7.6.15 - 10 に示す。これまでに得られたエビデンスから予想されたとおり、全体で最も頻度の高い有害事象は腹痛（23/88 例、26.1%）であった。悪心や腹部膨満といった腹痛及び他の胃腸系有害事象の発現頻度は、NT, PBO/TED 群が TED/TED 群を上回った。テデュグルチドの投与期間が長くなるにつれて腹部症状は軽減する、若しくは耐えやすくなると予想されることから、テデュグルチドの投与を開始した被験者で腹部症状の発現頻度が高いことは予想の範囲内である。

表 2.7.6.15 - 10 CL0600-021 試験：有害事象の発現頻度（被験者全体の 2%以上に発現）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		NT, PBO/TED (N = 51)		TED/TED (N = 37)		All Subjects (N = 88)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Blood and Lymphatic System Disorders	**血液およびリンパ系障害**	**5 (9.8)**	**10**	**3 (8.1)**	**5**	**8 (9.1)**	**15**
Anaemia	貧血	3 (5.9)	5	2 (5.4)	3	5 (5.7)	8
Cardiac Disorders	**心臓障害**	**2 (3.9)**	**10**	**4 (10.8)**	**4**	**6 (6.8)**	**14**
Palpitations	動悸	1 (2.0)	2	1 (2.7)	1	2 (2.3)	3
Tachycardia	頻脈	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Ear and Labyrinth Disorders	**耳および迷路障害**	**2 (3.9)**	**3**	**1 (2.7)**	**1**	**3 (3.4)**	**4**
Vertigo	回転性めまい	2 (3.9)	3	0	0	2 (2.3)	3
Endocrine Disorders	**内分泌障害**	**2 (3.9)**	**2**	**4 (10.8)**	**5**	**6 (6.8)**	**7**
Cushingoid	クッシング様	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	2 (5.4)	3	2 (2.3)	3
Eye Disorders	**眼障害**	**5 (9.8)**	**8**	**2 (5.4)**	**3**	**7 (8.0)**	**11**
Conjunctival Pallor	結膜蒼白	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Eye Swelling	眼部腫脹	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	**34 (66.7)**	**148**	**20 (54.1)**	**68**	**54 (61.4)**	**216**
Abdominal Pain	腹痛	16 (31.4)	25	7 (18.9)	11	23 (26.1)	36
Nausea	悪心	12 (23.5)	19	5 (13.5)	7	17 (19.3)	26
Abdominal Distension	腹部膨満	9 (17.6)	10	5 (13.5)	6	14 (15.9)	16
Diarrhoea	下痢	9 (17.6)	19	4(10.8)	10	13 (14.8)	29
Flatulence	鼓腸	5 (9.8)	6	4 (10.8)	4	9 (10.2)	10

表 2.7.6.15 - 10 CL0600-021 試験：有害事象の発現頻度（被験者全体の 2%以上に発現）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		NT, PBO/TED (N = 51)		TED/TED (N = 37)		All Subjects (N = 88)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Vomiting	嘔吐	7 (13.7)	17	2 (5.4)	4	9 (10.2)	21
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	4 (7.8)	7	1 (2.7)	1	5 (5.7)	8
Dyspepsia	消化不良	3 (5.9)	3	1 (2.7)	1	4 (4.5)	4
Abdominal Discomfort	腹部不快感	1 (2.0)	1	2 (5.4)	2	3 (3.4)	3
Constipation	便秘	1 (2.0)	1	2 (5.4)	2	3 (3.4)	3
Faecal Volume Increased	便量増加	2 (3.9)	6	1 (2.7)	1	3 (3.4)	7
Intestinal Obstruction	腸閉塞	3 (5.9)	3	0	0	3 (3.4)	3
Abdominal Pain Lower	下腹部痛	2 (3.9)	3	0	0	2 (2.3)	3
Abnormal Faeces	異常便	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Colonic Polyp	結腸ポリープ	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Crohn’s Disease	クローン病	1 (2.0)	3	1 (2.7)	1	2 (2.3)	4
Eructation	おくび	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Gingivitis	歯肉炎	0	0	2 (5.4)	2	2 (2.3)	2
Haemorrhoids	痔核	0	0	2 (5.4)	3	2 (2.3)	3
General Disorders and Administration Site Conditions	**全身障害および投与局所様態**	**27 (52.9)**	**100**	**15 (40.5)**	**40**	**42 (47.7)**	**140**
Pyrexia	発熱	10 (19.6)	17	5 (13.5)	7	15 (17.0)	24
Asthenia	無力症	9 (17.6)	17	5 (13.5)	6	14 (15.9)	23
Fatigue	疲労	8 (15.7)	10	2 (5.4)	2	10 (11.4)	12
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	5 (9.8)	10	3 (8.1)	7	8 (9.1)	17

表 2.7.6.15 - 10 CL0600-021 試験：有害事象の発現頻度（被験者全体の 2%以上に発現）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		NT, PBO/TED (N = 51)		TED/TED (N = 37)		All Subjects (N = 88)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Catheter Related Complication	カテーテル合併症	4 (7.8)	5	1 (2.7)	3	5 (5.7)	8
Catheter Site Erythema	カテーテル留置部位紅斑	2 (3.9)	2	1 (2.7)	1	3 (3.4)	3
Hyperpyrexia	異常高熱	2 (3.9)	4	1 (2.7)	1	3 (3.4)	5
Injection Site Erythema	注射部位紅斑	2 (3.9)	2	1 (2.7)	1	3 (3.4)	3
Injection Site Swelling	注射部位腫脹	3 (5.9)	4	0	0	3 (3.4)	4
Catheter Site Discharge	カテーテル留置部位分泌物	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Chest Pain	胸痛	2 (3.9)	4	0	0	2 (2.3)	4
Chills	悪寒	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Face Oedema	顔面浮腫	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Injection Site Haematoma	注射部位血腫	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Injection Site Pruritus	注射部位そう痒感	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Injection Site Rash	注射部位発疹	2 (3.9)	3	0	0	2 (2.3)	3
Pain	疼痛	1 (2.0)	2	1 (2.7)	1	2 (2.3)	3
Hepatobiliary Disorders	**肝胆道系障害**	**8 (15.7)**	**10**	**2 (5.4)**	**2**	**10 (11.4)**	**12**
Cholelithiasis	胆石症	4 (7.8)	4	0	0	4 (4.5)	4
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Portal Hypertension	門脈圧亢進症	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Infections and Infestations	**感染症および寄生虫症**	**31 (60.8)**	**97**	**26 (70.3)**	**62**	**57 (64.8)**	**159**
Urinary Tract Infection	尿路感染	7 (13.7)	13	8 (21.6)	13	15 (17.0)	26

表 2.7.6.15 - 10 CL0600-021 試験：有害事象の発現頻度（被験者全体の 2%以上に発現）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		NT, PBO/TED (N = 51)		TED/TED (N = 37)		All Subjects (N = 88)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Central Line Infection	中心静脈カテーテル感染	4 (7.8)	7	5 (13.5)	7	9 (10.2)	14
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	7 (13.7)	8	2 (5.4)	5	9 (10.2)	13
Catheter Site Infection	カテーテル留置部位感染	3 (5.9)	3	3 (8.1)	4	6 (6.8)	7
Catheter Related Infection	カテーテル関連感染	2 (3.9)	2	3 (8.1)	3	5 (5.7)	5
Catheter Sepsis	カテーテル敗血症	4 (7.8)	4	1 (2.7)	1	5 (5.7)	5
Catheter Bacteraemia	カテーテル菌血症	4 (7.8)	7	0	0	4 (4.5)	7
Pneumonia	肺炎	2 (3.9)	2	2 (5.4)	2	4 (4.5)	4
Sepsis	敗血症	3 (5.9)	3	1 (2.7)	1	4 (4.5)	4
Viral Infection	ウイルス感染	3 (5.9)	7	1 (2.7)	1	4 (4.5)	8
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	3 (5.9)	5	0	0	3 (3.4)	5
Candidiasis	カンジダ症	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	2 (5.4)	2	2 (2.3)	2
Gastrointestinal Infection	胃腸感染	0	0	2 (5.4)	2	2 (2.3)	2
Infections Disease Carrier	伝染病病原体キャリアー	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Influenza	インフルエンザ	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Oral Herpes	口腔ヘルペス	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Tooth Abscess	歯膿瘍	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Tuberculosis	結核	1 (2.0)	2	1 (2.7)	1	2 (2.3)	3
Urinary Tract Infection Bacterial	細菌性尿路感染	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2

表 2.7.6.15 - 10 CL0600-021 試験：有害事象の発現頻度（被験者全体の 2%以上に発現）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		NT, PBO/TED (N = 51)		TED/TED (N = 37)		All Subjects (N = 88)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**19 (37.3)**	**39**	**13 (35.1)**	**28**	**32 (36.4)**	**67**
Gastrointestinal Stoma Complication	消化管ストーマ合併症	9 (47.4)	22	3 (17.6)	3	12 (33.3)	25
Medical Device Complication	医療機器合併症	3 (5.9)	3	1 (2.7)	1	4 (4.5)	4
Procedural Pain	処置による疼痛	1 (2.0)	1	2 (5.4)	3	3 (3.4)	4
Contusion	挫傷	1 (2.0)	1	1 (2.7)	2	2 (2.3)	3
Device Breakage	医療機器破損	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Device Dislocation	医療機器位置異常	0	0	2 (5.4)	2	2 (2.3)	2
Post Procedural Haemorrhage	処置後出血	2 (3.9)	3	0	0	2 (2.3)	3
Procedural Site Reaction	処置後局所反応	0	0	2 (5.4)	5	2 (2.3)	5
Investigations	**臨床検査**	**22 (43.1)**	**62**	**19 (51.4)**	**31**	**41 (46.6)**	**93**
Weight Decreased	体重減少	10 (19.6)	11	12 (32.4)	14	22 (25.0)	25
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	5 (9.8)	8	3 (8.1)	3	8 (9.1)	11
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	3 (5.9)	4	2 (5.4)	2	5 (5.7)	6
Blood Amylase Increased	血中アミラーゼ増加	4 (7.8)	4	0	0	4 (4.5)	4
Lipase Increased	リパーゼ増加	4 (7.8)	4	0	0	4 (4.5)	4
Weight Increased	体重増加	3 (5.9)	3	1 (2.7)	1	4 (4.5)	4
C-reactive Protein Increased	Ｃ－反応性蛋白増加	3 (5.9)	3	0	0	3 (3.4)	3
International Normalised Ratio Increased	INR 増加	3 (5.9)	5	0	0	3 (3.4)	5

表 2.7.6.15 - 10 CL0600-021 試験：有害事象の発現頻度（被験者全体の 2%以上に発現）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		NT, PBO/TED (N = 51)		TED/TED (N = 37)		All Subjects (N = 88)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Aspartate Aminotransferase Increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Blood Alkaline Phosphatase Increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Blood Triglycerides Increased	血中トリグリセリド増加	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Gamma-glutamyltransferase Increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Urine Output Decreased	尿量減少	2 (3.9)	3	0	0	2 (2.3)	3
Metabolism and Nutrition Disorders	**代謝および栄養障害**	**14 (27.5)**	**44**	**14 (37.8)**	**33**	**28 (31.8)**	**77**
Dehydration	脱水	7 (13.7)	11	5 (13.5)	6	12 (13.6)	17
Fluid Retention	体液貯留	3 (5.9)	3	2 (5.4)	4	5 (5.7)	7
Hypokalaemia	低カリウム血症	4 (7.8)	4	1 (2.7)	1	5 (5.7)	5
Anorexia	食欲不振	1 (2.0)	1	2 (5.4)	3	3 (3.4)	4
Decreased Appetite	食欲減退	3 (5.9)	6	0	0	3 (3.4)	6
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	1 (2.0)	1	2 (5.4)	2	3 (3.4)	3
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (2.0)	1	2 (5.4)	2	3 (3.4)	3
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	2 (3.9)	2	1 (2.7)	1	3 (3.4)	3
Cachexia	悪液質	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Hyperamylasaemia	高アミラーゼ血症	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2

表 2.7.6.15 - 10 CL0600-021 試験：有害事象の発現頻度（被験者全体の 2%以上に発現）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		NT, PBO/TED (N = 51)		TED/TED (N = 37)		All Subjects (N = 88)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	2 (5.4)	2	2 (2.3)	2
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Iron Deficiency	鉄欠乏	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Malnutrition	栄養障害	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Vitamin D Deficiency	ビタミンＤ欠乏	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**11 (21.6)**	**37**	**13 (35.1)**	**23**	**24 (27.3)**	**60**
Muscle Spasms	筋痙縮	4 (7.8)	7	5 (13.5)	6	9 (10.2)	13
Pain in Extremity	四肢痛	3 (5.9)	3	5 (13.5)	6	8 (9.1)	9
Arthralgia	関節痛	4 (7.8)	11	2 (5.4)	2	6 (6.8)	13
Back Pain	背部痛	4 (7.8)	4	2 (5.4)	2	6 (6.8)	6
Arthritis	関節炎	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Bone Pain	骨痛	0	0	2 (5.4)	2	2 (2.3)	2
Joint Swelling	関節腫脹	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	0	2 (5.4)	2	2 (2.3)	2

表 2.7.6.15 - 10 CL0600-021 試験：有害事象の発現頻度（被験者全体の 2%以上に発現）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		NT, PBO/TED (N = 51)		TED/TED (N = 37)		All Subjects (N = 88)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Nervous System Disorders	**神経系障害**	**10 (19.6)**	**60**	**10 (27.0)**	**18**	**20 (22.7)**	**78**
Headache	頭痛	5 (9.8)	42	3 (8.1)	5	8 (9.1)	47
Dizziness	浮動性めまい	2 (3.9)	6	2 (5.4)	2	4 (4.5)	8
Dysgeusia	味覚異常	1 (2.0)	1	1 (2.7)	2	2 (2.3)	3
Migraine	片頭痛	1 (2.0)	1	1 (2.7)	2	2 (2.3)	3
Tremor	振戦	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Psychiatric Disorders	**精神障害**	**8 (15.7)**	**11**	**2 (5.4)**	**2**	**10 (11.4)**	**13**
Depression	うつ病	3 (5.9)	3	2 (5.4)	2	5 (5.7)	5
Insomnia	不眠症	4 (7.8)	4	0	0	4 (4.5)	4
Renal and Urinary Disorders	**腎および尿路障害**	**6 (11.8)**	**17**	**4 (10.8)**	**17**	**10 (11.4)**	**34**
Nephrolithiasis	腎結石症	3 (5.9)	6	1 (2.7)	1	4 (4.5)	7
Renal Colic	腎仙痛	1 (2.0)	1	2 (5.4)	10	3 (3.4)	11
Haematuria	血尿	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Hydronephrosis	水腎症	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Renal Failure Acute	急性腎不全	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**10 (19.6)**	**20**	**7 (18.9)**	**9**	**17 (19.3)**	**29**
Dyspnoea	呼吸困難	4 (7.8)	7	1 (2.7)	1	5 (5.7)	8
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	1 (2.0)	1	2 (5.4)	2	3 (3.4)	3
Cough	咳嗽	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2

表 2.7.6.15 - 10 CL0600-021 試験：有害事象の発現頻度（被験者全体の 2%以上に発現）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		NT, PBO/TED (N = 51)		TED/TED (N = 37)		All Subjects (N = 88)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Haemoptysis	喀血	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Pleural Effusion	胸水	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**6 (11.8)**	**10**	**7 (18.9)**	**15**	**13 (14.8)**	**25**
Night Sweats	寝汗	2 (3.9)	2	2 (5.4)	2	4 (4.5)	4
Rash	発疹	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Vascular Disorders	**血管障害**	**14 (27.5)**	**18**	**6 (16.2)**	**16**	**20 (22.7)**	**34**
Hot Flush	ほてり	6 (11.8)	6	1 (2.7)	1	7 (8.0)	7
Hypertension	高血圧	2 (3.9)	2	2 (5.4)	5	4 (4.5)	7
Haematoma	血腫	2 (3.9)	2	1 (2.7)	1	3 (3.4)	3
Subclavian Vein Thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	1 (2.0)	1	2 (5.4)	2	3 (3.4)	3
Vena Cava Thrombosis	大静脈血栓症	0	0	3 (8.1)	3	3 (3.4)	3
Hypotension	低血圧	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the treatment group or overall; n = number of subjects for parameter specified; NT, PBO/TED = Not Treated, Placebo/Teduglutide (subjects who were eligible for randomization in Study CL0600-020 but qualified after the enrollment number was satisfied and entered Study CL0600-021 directly, and those who participated in Study CL0600-020 and received placebo); TEAE = treatment-emergent adverse event; TED/TED = Teduglutide/Teduglutide (subjects already exposed to active treatment with teduglutide for 24 weeks in Study CL0600-020

Note: Percentages were based on the number of subjects in the safety population except for GASTROINTESTINAL STOMA COMPLICATION. For this event, percentages are based on the number of subjects with a stoma in the Safety Population (19 in the Not Treated/Placebo group, 17 in the Teduglutide group, and 36 in the All Teduglutide group)..

Note: TEAEs were defined as any AE with a start date on or after the date of first dose and within 30 days after discontinuation of study drug.

Note: Subjects were counted no more than once for incidence, but could be counted multiple times for the number of events.

Note: AEs were coded to primary SOC and PT using the MedDRA dictionary, version 12.0.

Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Table 14.3.1.4

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現した被験者は、88 例中 46 例（52.3%）であった（表 2.7.6.15 - 11）。テデュグルチドと関連ありとされた事象で最も頻度が高かったものは、体液貯留、注射部位紅斑及び注射部位腫脹に加え、胃腸系の有害事象（腹痛、悪心、腹部膨満、鼓腸及び嘔吐）であった。

本試験で認められた全有害事象を因果関係別に表 2.7.6.15 - 15 に示す。

表 2.7.6.15 - 11 CL0600-021 試験：治験薬と関連のある有害事象の発現頻度（被験者全体の 2%以上に発現）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		NT, PBO/TED (N = 51)		TED/TED (N = 37)		All Subjects (N = 88)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	**24 (47.1)**	**52**	**8 (21.6)**	**17**	**32 (36.4)**	**69**
Abdominal Pain	腹痛	14 (27.5)	17	3 (8.1)	6	17 (19.3)	23
Nausea	悪心	7 (13.7)	7	1 (2.7)	1	8 (9.1)	8
Abdominal Distension	腹部膨満	4 (7.8)	5	3 (8.1)	3	7 (8.0)	8
Flatulence	鼓腸	3 (5.9)	3	1 (2.7)	1	4 (4.5)	4
Vomiting	嘔吐	3 (5.9)	7	1 (2.7)	1	4 (4.5)	8
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Abnormal Faeces	異常便	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Colonic Polyp	結腸ポリープ	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Diarrhoea	下痢	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Intestinal Obstruction	腸閉塞	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
General Disorders and Administration Site Conditions	**全身障害および投与局所様態**	**7 (13.7)**	**18**	**3 (8.1)**	**5**	**10 (11.4)**	**23**
Injection Site Erythema	注射部位紅斑	2 (3.9)	2	1 (2.7)	1	3 (3.4)	3
Injection Site Swelling	注射部位腫脹	3 (5.9)	4	0	0	3 (3.4)	4
Asthenia	無力症	1 (2.0)	1	1 (2.7)	1	2 (2.3)	2
Injection Site Haematoma	注射部位血腫	1 (2.0)	1	1(2.7)	1	2 (2.3)	2
Injection Site Pruritus	注射部位そう痒感	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Injection Site Rash	注射部位発疹	2 (3.9)	3	0	0	2 (2.3)	3
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2

表 2.7.6.15 - 11 CL0600-021 試験：治験薬と関連のある有害事象の発現頻度（被験者全体の 2%以上に発現）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		NT, PBO/TED (N = 51)		TED/TED (N = 37)		All Subjects (N = 88)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Hepatobiliary Disorders	**肝胆道系障害**	**2 (3.9)**	**3**	**0**	**0**	**2 (2.3)**	**3**
Portal Hypertension	門脈圧亢進症	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**8 (15.7)**	**22**	**3 (8.1)**	**3**	**11 (12.5)**	**25**
Gastrointestinal Stoma Complication	消化管ストーマ合併症	8 (42.1)	21	2 (11.8)	2	10 (27.8)	23
Metabolism and Nutrition Disorders	**代謝および栄養障害**	**3 (5.9)**	**4**	**3 (8.1)**	**4**	**6 (6.8)**	**8**
Fluid Retention	体液貯留	1 (2.0)	1	2 (5.4)	3	3 (3.4)	4
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**4 (7.8)**	**6**	**0**	**0**	**4 (4.5)**	**6**
Back Pain	背部痛	2 (3.9)	2	0	0	2 (2.3)	2

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the treatment group or overall; n = number of subjects for parameter specified; NT, PBO/TED = Not Treated, Placebo/Teduglutide (subjects who were eligible for randomization in Study CL0600-020 but qualified after the enrollment number was satisfied and entered Study CL0600-021 directly, and those who participated in Study CL0600-020 and received placebo); TEAE = treatment-emergent adverse event; TED/TED = Teduglutide/Teduglutide (subjects already exposed to active treatment with teduglutide for 24 weeks in Study CL0600-020

Note: Percentages were based on the number of subjects in the safety population except for GASTROINTESTINAL STOMA COMPLICATION. For this event, percentages are based on the number of subjects with a stoma in the Safety Population (19 in the Not Treated/Placebo group, 17 in the Teduglutide group, and 36 in the All Teduglutide group)..

Note: TEAEs were defined as any AE with a start date on or after the date of first dose and within 30 days after discontinuation of study drug.

Note: Relationship to study treatment is based upon investigator assessment

Note: Subjects were counted no more than once for incidence, but could be counted multiple times for the number of events.

Note: AEs were coded to primary SOC and PT using the MedDRA dictionary, version 12.0.

Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Table 14.3.1.9

15.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡例、その他の重篤な有害事象発現例及び有害事象による中止例一覧をそれぞれ 2.7.4 項の付録 1、付録 2 及び付録 3 に示す。

死亡

死亡例は 3 例で、いずれも CL0600-021 試験での報告であった。

重篤な有害事象

本試験中に重篤な有害事象が発現した被験者は、88 例中 56 例（63.6%）であった（TED/TED 群：24/37 例［64.9%］、NT, PBO/TED 群：32/51 例［62.7%］）。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は 9 例（10.2%）に認められた。

重篤な有害事象を表 2.7.6.15 - 12 に示す。重篤な有害事象の発現頻度が最も高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」（34/88 例［38.6%］）であり、次いで「胃腸障害」（9/88 例［10.2%］）、「全身障害および投与部位の状態」（8/88 例［9.1%］）、「傷害、中毒および処置合併症」（8/88 例［9.1%］）、及び「血管障害」（6/88 例［6.8%］）であった。

重篤な有害事象の叙述を 15.5 に示す。

表 2.7.6.15 - 12 CL0600-021 試験：器官別大分類及び基本語別にまとめた試験治療下に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		NT, PBO/TED (N=51) n (%), Events	TED/TED (N=37) n (%), Events	All Subjects (N=88) n (%), Events
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (2.0), 1**	**1 (2.7), 1**	**2 (2.3), 2**
Anaemia	貧血	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Lymphadenitis	リンパ節炎	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (2.0), 2**	**0**	**1 (1.1), 2**
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Tachycardia	頻脈	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**5 (9.8), 6**	**4 (10.8), 4**	**9 (10.2), 10**
Crohn's disease	クローン病	1 (2.0), 2	1 (2.7), 1	2 (2.3), 3
Abdominal pain	腹痛	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Fecal volume increased	便量増加	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Intestinal obstruction	腸閉塞	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Melena	メレナ	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1

表 2.7.6.15 - 12 CL0600-021 試験：器官別大分類及び基本語別にまとめた試験治療下に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		NT, PBO/TED (N=51) n (%), Events	TED/TED (N=37) n (%), Events	All Subjects (N=88) n (%), Events
Papilla of Vater stenosis	ファーター乳頭狭窄	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**7 (13.7), 10**	**1 (2.7), 1**	**8 (9.1), 11**
Pyrexia	発熱	4 (7.8), 7	1 (2.7), 1	5 (5.7), 8
Face oedema	顔面浮腫	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Soft tissue inflammation	軟部組織の炎症	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**3 (5.9), 4**	**1 (2.7), 1**	**4 (4.5), 5**
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Cholelithiasis	胆石症	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Cholestasis	胆汁うっ滞	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Portal hypertension	門脈圧亢進症	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**17 (33.3), 26**	**17 (45.9), 29**	**34 (38.6), 55**
Central line infection	中心静脈カテーテル感染	3 (5.9), 5	5 (13.5), 7	8 (9.1), 12
Catheter bacteraemia	カテーテル菌血症	4 (7.8), 7	0	4 (4.5), 7
Catheter sepsis	カテーテル敗血症	3 (5.9), 3	1 (2.7), 1	4 (4.5), 4
Sepsis	敗血症	3 (5.9), 3	1 (2.7), 1	4 (4.5), 4
Catheter related infection	カテーテル関連感染	1 (2.0), 1	2 (5.4), 2	3 (3.4), 3
Pneumonia	肺炎	1 (2.0), 1	2 (5.4), 2	3 (3.4), 3
Urinary tract infection	尿路感染	0	3 (8.1), 4	3 (3.4), 4
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	0	2 (5.4), 3	2 (2.3), 3
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (5.4), 2	2 (2.3), 2
Bacteraemia	菌血症	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Brain abscess	脳膿瘍	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Catheter site cellulitis	カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (2.0), 2	0	1 (1.1), 2
Clostridial infection	クロストリジウム感染	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (2.7), 2	1 (1.1), 2
Hepatic cyst infection	肝嚢胞感染	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Infection	感染	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Intervertebral discitis	椎間板炎	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Sepsis syndrome	敗血症症候群	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1

表 2.7.6.15 - 12 CL0600-021 試験：器官別大分類及び基本語別にまとめた試験治療下に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		NT, PBO/TED (N=51) n (%), Events	TED/TED (N=37) n (%), Events	All Subjects (N=88) n (%), Events
Tuberculosis	結核	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**5 (9.8), 6**	**3 (8.1), 4**	**8 (9.1), 10**
Gastrointestinal stoma complication	消化管ストーマ合併症	2 (10.5), 3	0	2 (5.6), 3
Chemical burns of eye	眼部化学熱傷	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Device breakage	医療機器破損	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Incisional hernia	瘢痕ヘルニア	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Intestinal anastomosis complication	腸管吻合合併症	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Rib fracture	肋骨骨折	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Investigations	**臨床検査**	**1 (2.0), 5**	**1 (2.7), 1**	**2 (2.3), 6**
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.0), 1	1 (2.7), 1	2 (2.3), 2
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**2 (3.9), 2**	**0**	**2 (2.3), 2**
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (2.0), 1**	**0**	**1 (1.1), 1**
Arthritis	関節炎	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**2 (3.9), 2**	**1 (2.7), 1**	**3 (3.4), 3**
Lung squamous cell carcinoma stage unspecified	肺扁平上皮癌、病期不明	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Metastatic neoplasm	転移性新生物	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**2 (5.4), 3**	**2 (2.3), 3**

表 2.7.6.15 - 12 CL0600-021 試験：器官別大分類及び基本語別にまとめた試験治療下に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		NT, PBO/TED (N=51) n (%), Events	TED/TED (N=37) n (%), Events	All Subjects (N=88) n (%), Events
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	1 (2.7), 2	1 (1.1), 2
Syncope	失神	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Psychiatric disorders	**精神障害**	**2 (3.9), 2**	**0**	**2 (2.3), 2**
Delusional disorder, unspecified type	妄想性障害、詳細不明	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Suicide attempt	自殺企図	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**2 (3.9), 2**	**2 (5.4), 3**	**4 (4.5), 5**
Hydronephrosis	水腎症	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Nephrolithiasis	腎結石症	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Renal colic	腎仙痛	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Renal failure acute	急性腎不全	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Renal failure chronic	慢性腎不全	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (3.9), 6**	**0**	**2 (2.3), 6**
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Dyspnoea	呼吸困難	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Hydrothorax	胸水症	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (2.0), 2	0	1 (1.1), 2
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (2.0), 1**	**0**	**1 (1.1), 1**
Rash	発疹	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Vascular disorders	**血管障害**	**3 (5.9), 3**	**3 (8.1), 4**	**6 (6.8), 7**
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	1 (2.0), 1	1 (2.7), 1	2 (2.3), 2
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Haematoma	血腫	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Hypertension	高血圧	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1
Jugular vein thrombosis	頚静脈血栓症	1 (2.0), 1	0	1 (1.1), 1
Superior vena caval stenosis	上大静脈狭窄	0	1 (2.7), 1	1 (1.1), 1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the treatment group or overall; n = number of subjects for parameter specified; NT, PBO/TED = Not Treated, Placebo/Teduglutide (subjects who were eligible for randomization in Study CL0600-020 but qualified after the enrollment number was satisfied and entered Study CL0600-021 directly, and those who participated in Study CL0600-020 and received placebo); PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; TED/TED = Teduglutide/Teduglutide (subjects

already exposed to active treatment with teduglutide for 24 weeks in Study CL0600-020); TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
Note:　Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population except for Gastrointestinal Stoma Complication. For this event, percentages are based on the number of subjects with a stoma in the Safety Population (19 in the Not Treated/Placebo group, 17 in the Teduglutide group, and 36 in the All Teduglutide group).
Note:　TEAEs were defined as any AE with a start date on or after the date of first dose and within 30days after discontinuation of study medication.
Note:　Subjects were counted no more than once for incidence, but could be counted multiple times for the number of events.
Note:　Adverse events were coded to primary SOC and PT using the MedDRA dictionary, version 12.0.
Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Table 14.3.2.1

他の重要な有害事象

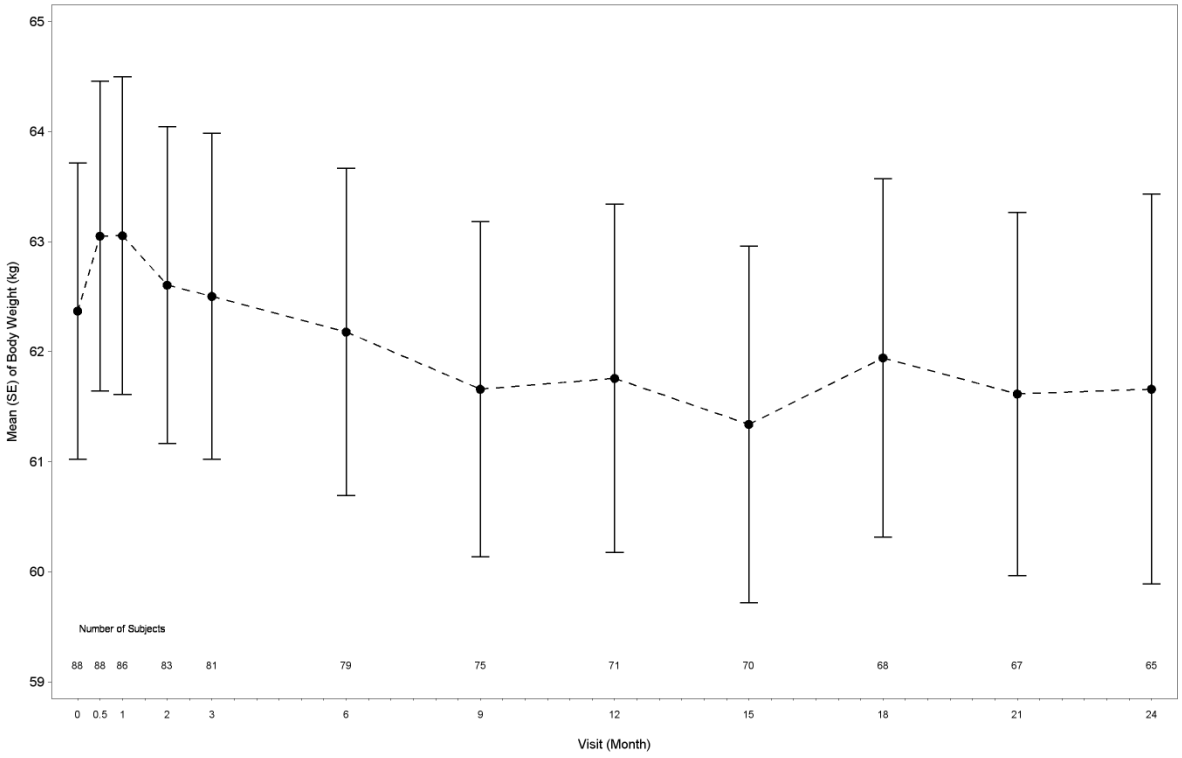
被験者 88 例中 15 例（17.0%）に中止に至った有害事象が 23 件認められた。投与群別では TED/TED 群 37 例中 3 例（8.1%）、NT, PBO/TED 群 51 例中 12 例（23.5%）であった。中止に至った有害事象のほとんどが 1 例のみに発現した単発の事象であり、複数例に発現した事象は腹痛（4 例に 4 件、NT, PBO/TED 群）及び消化管ストーマ合併症（3 例に 4 件、NT, PBO/TED 群）であった。これらとは別の 1 例が体重減少を理由に治験を中止したが、体重減少は先行試験（CL0600-020）で発現したため、本試験では有害事象として集計されていない。

15.3.4　バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連するその他の所見

各来院時又は最終投与来院時において、座位脈拍数、座位収縮期血圧、座位拡張期血圧、又は口腔温に、ベースラインから臨床的に意味のある変化はみられなかった。

図 2.7.6.16 - 4 に示すとおり、全体的に見て、試験期間中の体重（平均値）に大きな変化はみられなかった。体重の変化量（平均値）は、Month 24（n = 65）が−0.421（± 4.8885）kg、試験終了時（n = 88）が−0.411（± 5.0235）kg であった。

図 2.7.6.16 - 4　CL0600-021 試験：来院別体重（平均値± SE）（kg）（安全性解析対象集団）



SE = standard error
Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Figure 12-2

各試験来院時に身体所見を実施した。各来院時又は最終投与来院時において、身体所見に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化はみられなかった。被験者 1 例（被験者番号 [redacted]）でベースライン時に心電図異常がみられ、臨床的に問題ありと判断された。これは、持続中の（試験治療下での発現ではない）軽度の T 波振幅平低化であり、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。特に処置は行われず、異常は持続したが、試験終了時に臨床的に問題なしと判断された。

肝機能検査、腎機能検査、脂質、その他の血液生化学パラメータ、血液学的検査、及び尿検査について臨床検査値（平均値及び中央値）の推移は、全体的に見て、検査値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

試験中、個々の被験者では顕著な臨床検査異常所見が認められた。生化学検査値異常で最も頻度が高かった（> 20%）のは、重炭酸塩減少（79.5%）、GGT 増加（47.7%）、カルシウム減少（37.5%）、マグネシウム減少（29.5%）、CRP 増加（21.6%）、及び BUN 増加（20.5%）であった。血液学的検査値異常で最も頻度が高かった（> 20%）のは、ヘマトクリット低値（35.2%）及びヘモグロビン低値（20.5%）であった。

有害事象とされた肝胆道系臨床検査値の変化が 4 例で認められた。被験者番号 [redacted] で、ALP、ALT、AST、ビリルビン、及び GGT の各値に増加がみられ、胆石症と診断されたが、治験責任医師によりテデュグルチドの投与とは関連なしと判断された。胆石症は重篤な有害事象とし

て報告された。胆石症及び臨床検査値異常の結果、試験は中止された。被験者番号 [redacted] では、AST、ALP、及び GGT の各値に増加がみられ、顕著な異常及び重篤な有害事象として報告され、胆汁うっ滞と診断された。この重篤な有害事象は、治験責任医師によりテデュグルチド投与とは関連なしと判断された。被験者番号 [redacted] で、ビリルビン増加がみられ、重篤な有害事象として報告され、テデュグルチド投与と関連ありと判断された。被験者番号 [redacted] で高ビリルビン血症がみられ、有害事象として報告され、テデュグルチド投与とは関連なしと判断された。さらに、被験者番号 [redacted] で CL0600-021 試験の開始時において ALP、ALT、AST、GGT、並びに直接及び間接ビリルビンの各値に増加がみられ、その後も増加が持続した。本被験者は CL0600-020 試験においてプラセボの投与を受けた。

肝疾患は PS 療法に随伴する合併症であることから、肝酵素の平均値が、試験期間中にベースライン値から改善したこと、若しくは全く又はほとんど変化しなかったことは注目に値する。両群ともにほとんどの評価時点において ALP、ALT、AST、及びビリルビンにベースラインからの減少（平均値）がみられた。さらに、Month 24 時点で PS にベースラインから 50%以上の減少がみられた被験者でも肝機能検査値の減少が観察された。この被験者小集団では（n = 30）、全ての肝酵素平均値が Month 1 までに低下した（大部分は最初の 2 週間が経過した後）。Month 24 時点では、観察された全ての肝酵素値に、ベースラインから意味のある減少がみられ、全テデュグルチド群の変化率（中央値）は−0.0%（ビリルビン）～−35.0%（ALP）であった。

腎機能検査については、臨床的に意味のあるベースラインからの変化（平均値）はみられなかった。被験者 5 例（被験者番号 [redacted]）で血清クレアチニンに増加がみられ、有害事象と報告され、重症度は軽度又は中等度で、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。被験者番号 [redacted] でみられた増加は持続中、被験者番号 [redacted] については無治療で 1 ヵ月以内に回復、被験者番号 [redacted] については PS 量の調整後 3 日で回復した。被験者番号 [redacted] で試験中にみられたクレアチニン及び BUN の増加は間欠的であり、非薬剤療法により 6 ヵ月後に回復した。報告によると、これらの臨床検査値異常でその他の腎の有害事象に随伴したものはなかった。しかしながら、被験者番号 [redacted] では血清クレアチニンに軽度の増加がみられ、その後悪化し、膀胱結石に随伴と報告された。PS 量が変更された。これらの事象は、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断され、試験終了時点で持続中であった。

15.3.5　ポリープの発現

本試験の期間中、終了時、又は追跡調査として、被験者 50 例に対し大腸内視鏡検査が 51 回施行された。24 ヵ月のテデュグルチド投与期間中又はその終了時に胃腸ポリープがみられた被験者は 9 例であった。ポリープ所見 6 件は有害事象として報告され、その他の 3 件は有害事象とされなかった。ポリープはいずれも大腸内視鏡検査で発見された。ポリープのエビデンスがある 9 例の生検所見には腺腫の報告が 5 例含まれた。4 例の Month 24 における大腸内視鏡検査所見は治験責任医師により臨床的に問題と判断された。Month 24 にポリープが検出された被験者 4 例の結果については、異常、臨床的には問題なしと報告された。別の被験者 2 例でも、試験期間中に実

施した大腸内視鏡検査でポリープが見つかったが、これは試験で求められた手順ではなかった。さらに、内視鏡検査で直腸ポリープが 1 例に見つかったが、その後の生検で炎症と判明した。

試験期間中に発現したポリープについて表 2.7.6.15 - 13 に示す。

表 2.7.6.15 - 13 CL0600-021 試験：試験治療下に発現したポリープ及び／又は腺腫（安全性解析対象集団）

Subject No.	Treatment in CL0600-020	Polyp Location	Age/ Sex	Histopathology	Total Teduglutide Exposure (Days)[a]	Polyps at Baseline[b]
[redacted]	Not treated	None[c]	4[redacted]/M	Baseline: Not available EOS: 2 rectal polyps: Biopsies showed diversion proctitis & no evidence of hyperplastic polyps.	726	Yes
[redacted]	Placebo	Colon (x3)	4[redacted]/F	Hyperplastic polyps	727	No
[redacted]	Placebo	Rectal	3[redacted]/F	Tubular adenoma with low grade dysplasia	723	No
[redacted]	Placebo	Duodenal	6[redacted]/M	Biopsy not done	87	No
[redacted]	Placebo	Colon (x2)	6[redacted]/M	Tubular adenomas	728	No
[redacted]	Placebo	Cecum Colon (x2) Transverse colon (x2)	4[redacted]/F	Baseline: Not available EOS: Serrated adenoma for polyps found in mucosal membrane of the transverse colon; probably whole serrated adenoma was resected; assessment of tissue margin was impossible for the tubular adenoma.	720	Yes
[redacted]	Placebo	Not specified	5[redacted]/M	Not resected	733	No
[redacted]	Teduglutide 0.05 mg/kg	Cecum (x2)	6[redacted]/F	2 diminutive cecal polyps consistent with tubular adenoma.	883	No
[redacted]	Teduglutide 0.05 mg/kg	Rectal	5[redacted]/F	Inflammed rectal polyp lesion. Acute proctitis with surface necrosis, acute inflammation, and prominent crypt epithelial regeneration	298	No
[redacted]	Teduglutide 0.05 mg/kg	Colorectal (x3)	4[redacted]/F	Baseline: Tubulo-villous adenoma (x2) with low grade dysplasia in rectum EOS: Tubular adenoma with low grade dysplasia in descending colon (x2); fragments of colonic mucosa with edema of lamina propria/mild architectural abnormality	230	Yes

EOS = end of study; F = female; M = male
[a] Exposure includes time on Study CL0600-020
[b] Baseline results are from EOS visit of previous study (CL0600-020)
[c] Initial results indicated the presence of 2 rectal polyps, however, biopsy results indicated inflammation and no presence of polyps.
Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Table 12-11

15.3.6　抗テデュグルチド抗体

全体では、検体が抗体陽性であった被験者は 48/87 例（55.2%）であった（NT, PBO/TED 群：27/50 例［54.0%］、TED/TED 群：21/37 例［56.8%］）。このうち、抗テデュグルチド抗体が陽性であった被験者は 37/87 例（42.5%）であった（NT, PBO/TED 群：19/50 例［38.0%］、TED/TED 群：18/37 例［48.6%］）。中和抗体陽性の被験者はいなかった（表 2.7.6.15 - 14）。

ECP に対する抗体が検出された被験者は、Month 24 が 13/61 例（21.3%）、試験終了時が 23/87 例（26.4%）であった。Month 24 時点では、NT, PBO/TED 群が 32 例中 5 例（15.6%）、TED/TED 群が 29 例中 8 例（27.6%）であり、試験終了時では、NT, PBO/TED 群が 50 例中 12 例（24.0%）、TED/TED 群が 37 例中 11 例（29.7%）であった（M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Section 14, Table 14.3.4.20）。

表 2.7.6.15 - 14 CL0600-021 試験：試験全体での抗テデュグルチド抗体（安全性解析対象集団）

Visit	NT, PBO/TED (N = 50)	TED/TED (N = 37)
Overall study		
Negative n (%)	23 (46.0)	16 (43.2)
Positive n (%)	27 (54.0)	21 (56.8)
Not teduglutide specific n (%)	8 (16.0)	3 (8.1)
Teduglutide specific n (%)	19 (38.0)	18 (48.6)
No neutralizing antibodies present n (%)	19 (38.0)	18 (48.6)
Neutralizing antibodies present (n %)	0	0

Source: M5.3.5.2 CL0600-021 CSR Table 12-12

試験中いずれかの時点で陽性／特異抗体の結果が得られた被験者と抗体陰性の被験者を比較した結果に基づいて判断すると、抗テデュグルチド抗体の状況が有効性に有害な作用を及ぼすことはなかった。観察対象は、週間 PS 量の変化量及び変化率（%）、奏効の持続期間、血漿中シトルリン濃度と、免疫原性に関係する有害事象の発現又は薬物動態パラメータとの関係であった。注射部位及び／又は過敏症反応が発現した被験者は 7 例であった。被験者番号：[redacted]並びに陽性／特異抗体の結果が得られた被験者 4 例（被験者番号：[redacted]）では、これらの反応が抗テデュグルチド抗体の非存在下で発現した。

15.4 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、また概ね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 例の被験者が PS から離脱し、腸の自律性を獲得した。

本試験に組み入れた 88 例は、プラセボ対照 CL0600-020 試験から組み入れられた被験者である。CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を 6 ヵ月間受け、本試験を完了した被験者 30 例からは、最長 2.5 年（30 ヵ月）に及ぶテデュグルチドの投与データが得られた。88 例のうち 24 ヵ月試験を完了した被験者は 65 例（73.9%）であった。16 例（18.2%）は有害事象により試験を中止した。

テデュグルチドが投与された全ての群において、PS 量の減少、PS 施行日数/週の減少、及び中心静脈栄養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上昇し続けた。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/日の投与を 24 週間受け、CL0600-021 試験で更に 24 ヵ月間投与を継続した被験者であった。このコホートでは 10 例が PS から完全に離脱し、30 例中 18 例（60.0%）では週間 PS 施行日数が 3 日以上減少した。CL0600-021 試験においてテデュグルチド投与を開始した被験者（CL0600-020 試験でプラセボの投与を受けた被験者）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、6 ヵ月間の投与後には 37.1%であったが、Month 24 までに 55.2%に上昇した。PS から完全に離脱した被験者は 2 例であった。

被験者全体で、PS の完全離脱を達成した被験者は 13 例であり、Month 24 の試験終了時までに週間 PS 施行日数が 3 日間/週以上減少した被験者は 65 例中 25 例（38.5%）であった。Month 24 時点で先行試験のレスポンダー22 例中 21 例（95.5%）で、24 ヵ月間のテデュグルチド継続投与後も奏効が維持されたことから、効果の持続性が示された。

これらの知見から判断すると、テデュグルチドの投与は奏効が認められない場合も少なくとも 1 年間は継続すべきといえる。さらに、サブグループ解析を行った結果、年齢、SBS の病因、性別、ベースラインにおける PS 量、あるいは残存する臓器に違いがあっても、テデュグルチドは有効であることが示された。

本試験の結果は、被験者の健康や栄養状態を損なうことなく PS を減少させることが可能であることを裏付けている。試験期間中、血漿中シトルリン濃度（平均値）に上昇がみられ、この結果から、テデュグルチドを投与すると腸細胞の重量が増大し、おそらく経腸吸収が促進され、その結果 PS の減量が可能になる。同時に、体重（平均値）及び血清アルブミンを含む重要な栄養マーカーについてベースラインと Month 24 の間で大きな差はみられなかった。テデュグルチド抗体の状況が有効性に有害な作用を及ぼすことはなく、テデュグルチド特異抗体陽性被験者において、免疫原性の作用を示すエビデンスはみられなかった。中和抗体の報告はなかった。

本試験の結果から、PS を必要とする SBS 患者にテデュグルチドを長期投与したときの安全性及び有効性が、引き続き裏付けられた。

15.5 付録

15.5.1　有害事象表

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Number of subjects with at least one TEAE		49 (96.1)	35 (94.6)	31 (60.8)	15 (40.5)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	5 (9.8)	3 (8.1)	1 (2.0)	0 (0.0)
Anaemia	貧血	3 (5.9)	2 (5.4)	1 (2.0)	0 (0.0)
Anaemia Macrocytic	大球性貧血	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemolytic Anaemia	溶血性貧血	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leukopenia	白血球減少症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lymphadenitis	リンパ節炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neutropenia	好中球減少症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac Disorders	心臓障害	2 (3.9)	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Atrial Fibrillation	心房細動	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac Failure Congestive	うっ血性心不全	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiomyopathy	心筋症	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Left Atrial Dilatation	左房拡張	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Left Ventricular Hypertrophy	左室肥大	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Palpitations	動悸	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pericarditis	心膜炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tachycardia	頻脈	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tricuspid Valve Incompetence	三尖弁閉鎖不全症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	2 (3.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Middle Ear Effusion	中耳滲出液	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vertigo	回転性めまい	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Endocrine Disorders	内分泌障害	2 (3.9)	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adrenal Insufficiency	副腎機能不全	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cushingoid	クッシング様	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye Disorders	眼障害	5 (9.8)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blepharospasm	眼瞼痙攣	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cataract	白内障	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctival Pallor	結膜蒼白	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis	結膜炎	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye Pain	眼痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye Swelling	眼部腫脹	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ocular Hyperaemia	眼充血	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vision Blurred	霧視	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visual Impairment	視力障害	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	34 (66.7)	20 (54.1)	24 (47.1)	8 (21.6)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	1 (2.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal Distension	腹部膨満	9 (17.6)	5 (13.5)	4 (7.8)	3 (8.1)
Abdominal Hernia	腹部ヘルニア	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal Pain	腹痛	16 (31.4)	7 (18.9)	14 (27.5)	3 (8.1)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Abdominal Pain Lower	下腹部痛	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	4 (7.8)	1 (2.7)	1 (2.0)	1 (2.7)
Abdominal Tenderness	腹部圧痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abnormal Faeces	異常便	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
Colitis	大腸炎	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
Colonic Polyp	結腸ポリープ	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
Constipation	便秘	1 (2.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Crohn's Disease	クローン病	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
Diarrhoea	下痢	9 (17.6)	4 (10.8)	2 (3.9)	0 (0.0)
Diverticulum	憩室	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry Mouth	口内乾燥	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Duodenal Polyp	十二指腸ポリープ	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspepsia	消化不良	3 (5.9)	1 (2.7)	1 (2.0)	0 (0.0)
Dysphagia	嚥下障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Enterocutaneous Fistula	腸管皮膚瘻	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eructation	おくび	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Faecal Volume Decreased	便量減少	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Faecal Volume Increased	便量増加	2 (3.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Flatulence	鼓腸	5 (9.8)	4 (10.8)	3 (5.9)	1 (2.7)
Gastritis	胃炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal Inflammation	胃腸の炎症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal Motility Disorder	消化管運動障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal Oedema	消化管浮腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Gastrointestinal Sounds Abnormal	胃腸音異常	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Gingivitis	歯肉炎	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Glossodynia	舌痛	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemorrhoids	痔核	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hiatus Hernia	裂孔ヘルニア	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ileal Stenosis	回腸狭窄	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ileus	イレウス	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intestinal Obstruction	腸閉塞	3 (5.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
Intestinal Stenosis	腸管狭窄	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intra-Abdominal Haematoma	腹腔内血腫	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Jejunal Stenosis	空腸狭窄	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
Lip Haematoma	口唇血腫	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Melaena	メレナ	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	12 (23.5)	5 (13.5)	7 (13.7)	1 (2.7)
Pancreatitis Acute	急性膵炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Papilla Of Vater Stenosis	ファーター乳頭狭窄	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Proctitis	直腸炎	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rectal Discharge	直腸分泌物	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
Small Intestinal Obstruction	小腸閉塞	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Vomiting	嘔吐	7 (13.7)	2 (5.4)	3 (5.9)	1 (2.7)
General Disorders And Administration Site Conditions	全身障害および投与局所様態	27 (52.9)	15 (40.5)	7 (13.7)	3 (8.1)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Asthenia	無力症	9 (17.6)	5 (13.5)	1 (2.0)	1 (2.7)
Catheter Related Complication	カテーテル合併症	4 (7.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Site Discharge	カテーテル留置部位分泌物	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Site Erythema	カテーテル留置部位紅斑	2 (3.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Site Haemorrhage	カテーテル留置部位出血	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chest Discomfort	胸部不快感	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chest Pain	胸痛	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chills	悪寒	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Early Satiety	早期満腹	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Face Oedema	顔面浮腫	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue	疲労	8 (15.7)	2 (5.4)	1 (2.0)	0 (0.0)
Generalised Oedema	全身性浮腫	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Granuloma	肉芽腫	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperpyrexia	異常高熱	2 (3.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Impaired Healing	治癒不良	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Implant Site Effusion	埋込み部位滲出液	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患	1 (2.0)	1 (2.7)	1 (2.0)	0 (0.0)
Infusion Site Mass	注入部位腫瘤	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection Site Erythema	注射部位紅斑	2 (3.9)	1 (2.7)	2 (3.9)	1 (2.7)
Injection Site Haematoma	注射部位血腫	1 (2.0)	1 (2.7)	1 (2.0)	1 (2.7)
Injection Site Pain	注射部位疼痛	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Injection Site Pruritus	注射部位そう痒感	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
Injection Site Rash	注射部位発疹	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Injection Site Reaction	注射部位反応	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
Injection Site Swelling	注射部位腫脹	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)
Injection Site Urticaria	注射部位蕁麻疹	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
Instillation Site Pruritus	滴下投与部位そう痒感	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malaise	倦怠感	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	5 (9.8)	3 (8.1)	2 (3.9)	0 (0.0)
Pain	疼痛	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Polyp	ポリープ	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	10 (19.6)	5 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Soft Tissue Inflammation	軟部組織の炎症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thirst	口渇	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaccination Site Erythema	ワクチン接種部位紅斑	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	8 (15.7)	2 (5.4)	2 (3.9)	0 (0.0)
Bile Duct Stenosis	胆管狭窄	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Cholecystitis Acute	急性胆嚢炎	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cholelithiasis	胆石症	4 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cholestasis	胆汁うっ滞	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Portal Hypertension	門脈圧亢進症	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
Immune System Disorders	免疫系障害	4 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anaphylactic Reaction	アナフィラキシー反応	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Contrast Media Allergy	造影剤アレルギー	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drug Hypersensitivity	薬物過敏症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Seasonal Allergy	季節性アレルギー	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	31 (60.8)	26 (70.3)	1 (2.0)	0 (0.0)
Bacteraemia	菌血症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bacterial Disease Carrier	細菌性疾患キャリアー	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bacterial Infection	細菌感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Brain Abscess	脳膿瘍	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis	気管支炎	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Candidiasis	カンジダ症	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Bacteraemia	カテーテル菌血症	4 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Related Infection	カテーテル関連感染	2 (3.9)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Sepsis	カテーテル敗血症	4 (7.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Site Cellulitis	カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter Site Infection	カテーテル留置部位感染	3 (5.9)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Central Line Infection	中心静脈カテーテル感染	4 (7.8)	5 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clostridial Infection	クロストリジウム感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clostridium Difficile Colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diverticulitis	憩室炎	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye Infection	眼感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fungal Infection	真菌感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Gastrointestinal Candidiasis	消化器カンジダ症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal Infection	胃腸感染	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal Viral Infection	ウイルス性胃腸感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic Cyst Infection	肝嚢胞感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Herpes Zoster	帯状疱疹	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Implant Site Pustules	埋込み部位膿疱	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infection	感染	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infectious Disease Carrier	伝染病病原体キャリアー	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza	インフルエンザ	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infusion Site Infection	注入部位感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection Site Infection	注射部位感染	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intervertebral Discitis	椎間板炎	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	7 (13.7)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral Candidiasis	口腔カンジダ症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral Fungal Infection	口腔真菌感染	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral Herpes	口腔ヘルペス	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Osteomyelitis	骨髄炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Overgrowth Bacterial	細菌の過剰繁殖	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharyngitis Streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia	肺炎	2 (3.9)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Postoperative Abscess	術後膿瘍	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Postoperative Wound Infection	術後創感染	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinitis	鼻炎	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Sepsis	敗血症	3 (5.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sepsis Syndrome	敗血症症候群	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin Infection	皮膚感染	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Staphylococcal Infection	ブドウ球菌感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Staphylococcal Skin Infection	ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth Abscess	歯膿瘍	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth Infection	歯感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tuberculosis	結核	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	3 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper Respiratory Tract Infection Bacterial	細菌性上気道感染	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary Tract Infection	尿路感染	7 (13.7)	8 (21.6)	1 (2.0)	0 (0.0)
Urinary Tract Infection Bacterial	細菌性尿路感染	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaginal Infection	腟感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Viral Infection	ウイルス感染	3 (5.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vulvovaginal Mycotic Infection	外陰腟真菌感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	19 (37.3)	13 (35.1)	8 (15.7)	3 (8.1)
Accidental Overdose	偶発的過量投与	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthropod Bite	節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chemical Burns Of Eye	眼部化学熱傷	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clavicle Fracture	鎖骨骨折	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Contusion	挫傷	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Device Breakage	医療機器破損	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Device Dislocation	医療機器位置異常	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epicondylitis	上顆炎	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fall	転倒・転落	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fractured Coccyx	尾骨骨折	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal Stoma Complication	消化管ストーマ合併症	9 (17.6)	3 (8.1)	8 (15.7)	2 (5.4)
Heat Stroke	熱射病	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Incisional Hernia	瘢痕ヘルニア	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intestinal Anastomosis Complication	腸管吻合合併症	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lumbar Vertebral Fracture	腰椎骨折	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Medical Device Complication	医療機器合併症	3 (5.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Periorbital Haematoma	眼窩周囲血腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Post Procedural Complication	処置後合併症	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Post Procedural Haemorrhage	処置後出血	2 (3.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Procedural Nausea	処置による悪心	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Procedural Pain	処置による疼痛	1 (2.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Procedural Site Reaction	処置後局所反応	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rib Fracture	肋骨骨折	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Splinter	表在性異物	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subcutaneous Haematoma	皮下血腫	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
Wound Dehiscence	創し開	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Wound Secretion	創部分泌	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	22 (43.1)	19 (51.4)	6 (11.8)	2 (5.4)
Abdominal Bruit	腹部ブルイ	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Alanine Aminotransferase Increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aspartate Aminotransferase Increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Alkaline Phosphatase Increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Amylase Increased	血中アミラーゼ増加	4 (7.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	5 (9.8)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
Blood Calcium Decreased	血中カルシウム減少	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Cholesterol Increased	血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Chromogranin A Increased	血中クロモグラニン A 増加	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	3 (5.9)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Culture Positive	血液培養陽性	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Magnesium Decreased	血中マグネシウム減少	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Phosphorus Decreased	血中リン減少	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Sodium Increased	血中ナトリウム増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Triglycerides Increased	血中トリグリセリド増加	1 (2.0)	1 (2.7)	1 (2.0)	0 (0.0)
Blood Urea Increased	血中尿素増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Urine Present	尿中血陽性	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-Reactive Protein Increased	C-反応性蛋白増加	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Gamma-Glutamyltransferase Increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemoglobin Decreased	ヘモグロビン減少	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Helicobacter Pylori Identification Test Positive	ヘリコバクター・ピロリ検出試験陽性	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
International Normalised Ratio Increased	INR 増加	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Lipase Increased	リパーゼ増加	4 (7.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Lymphocyte Count Decreased	リンパ球数減少	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neutrophil Count Increased	好中球数増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Red Blood Cell Count Decreased	赤血球数減少	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urine Osmolarity Increased	尿浸透圧上昇	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urine Output Decreased	尿量減少	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vitamin D Decreased	ビタミン D 減少	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight Decreased	体重減少	10 (19.6)	12 (32.4)	1 (2.0)	0 (0.0)
Weight Increased	体重増加	3 (5.9)	1 (2.7)	1 (2.0)	0 (0.0)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	14 (27.5)	14 (37.8)	3 (5.9)	3 (8.1)
Anorexia	食欲不振	1 (2.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cachexia	悪液質	1 (2.0)	1 (2.7)	1 (2.0)	0 (0.0)
Calcium Deficiency	カルシウム欠乏	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Decreased Appetite	食欲減退	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Dehydration	脱水	7 (13.7)	5 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrolyte Imbalance	電解質失調	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Fluid Retention	体液貯留	3 (5.9)	2 (5.4)	1 (2.0)	2 (5.4)
Haemosiderosis	ヘモジデリン沈着症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperamylasaemia	高アミラーゼ血症	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperglycaemia	高血糖	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	1 (2.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	1 (2.7)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypervolaemia	血液量増加症	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (2.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	2 (3.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypokalaemia	低カリウム血症	4 (7.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypophagia	過小食	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Iron Deficiency	鉄欠乏	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Iron Overload	鉄過剰	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lactic Acidosis	乳酸アシドーシス	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malnutrition	栄養障害	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vitamin B12 Deficiency	ビタミン B12 欠乏	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vitamin D Deficiency	ビタミン D 欠乏	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	11 (21.6)	13 (35.1)	4 (7.8)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	4 (7.8)	2 (5.4)	1 (2.0)	0 (0.0)
Arthritis	関節炎	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back Pain	背部痛	4 (7.8)	2 (5.4)	2 (3.9)	0 (0.0)
Bone Pain	骨痛	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Flank Pain	側腹部痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Foot Deformity	足変形	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint Swelling	関節腫脹	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Limb Discomfort	四肢不快感	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle Spasms	筋痙縮	4 (7.8)	5 (13.5)	1 (2.0)	0 (0.0)
Muscle Twitching	筋攣縮	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal Stiffness	筋骨格硬直	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neck Pain	頚部痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nodule On Extremity	四肢の結節	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain In Extremity	四肢痛	3 (5.9)	5 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (7.8)	2 (5.4)	1 (2.0)	0 (0.0)
Basal Cell Carcinoma	基底細胞癌	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lung Squamous Cell Carcinoma Stage Unspecified	肺扁平上皮癌、病期不明	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metastatic Neoplasm	転移性新生物	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Non-Small Cell Lung Cancer	非小細胞肺癌	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rectal Adenoma	直腸腺腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thyroid Neoplasm	甲状腺新生物	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous System Disorders	神経系障害	10 (19.6)	10 (27.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Altered State Of Consciousness	意識変容状態	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Brain Oedema	脳浮腫	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Burning Sensation	灼熱感	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cerebrovascular Accident	脳血管発作	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	2 (3.9)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysgeusia	味覚異常	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	5 (9.8)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypogeusia	味覚減退	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypotonia	筋緊張低下	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lethargy	嗜眠	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Loss Of Consciousness	意識消失	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Migraine	片頭痛	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paraesthesia	錯感覚	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Post-Traumatic Headache	外傷後頭痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sciatica	坐骨神経痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Somnolence	傾眠	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Syncope	失神	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tremor	振戦	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric Disorders	精神障害	8 (15.7)	2 (5.4)	1 (2.0)	0 (0.0)
Delusional Disorder, Unspecified Type	妄想性障害、詳細不明	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Depression	うつ病	3 (5.9)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Insomnia	不眠症	4 (7.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Schizophrenia, Paranoid Type	統合失調症、妄想型	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Suicide Attempt	自殺企図	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	6 (11.8)	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Calculus Bladder	膀胱結石	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysuria	排尿困難	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haematuria	血尿	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hydronephrosis	水腎症	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hydroureter	水尿管症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nephrolithiasis	腎結石症	3 (5.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Proteinuria	蛋白尿	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal Artery Occlusion	腎動脈閉塞	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal Atrophy	腎萎縮	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal Colic	腎仙痛	1 (2.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal Cyst	腎嚢胞	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal Failure Acute	急性腎不全	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal Failure Chronic	慢性腎不全	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urge Incontinence	切迫性尿失禁	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary Tract Obstruction	尿路閉塞	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reproductive System And Breast Disorders	生殖系および乳房障害	3 (5.9)	2 (5.4)	1 (2.0)	0 (0.0)
Benign Prostatic Hyperplasia	良性前立腺肥大症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Menstruation Irregular	不規則月経	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Polymenorrhoea	頻発月経	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Vaginal Haemorrhage	腟出血	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (19.6)	7 (18.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cough	咳嗽	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspnoea	呼吸困難	4 (7.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspnoea Exertional	労作性呼吸困難	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epistaxis	鼻出血	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemoptysis	喀血	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hydrothorax	胸水症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	1 (2.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleural Effusion	胸水	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pulmonary Hypertension	肺高血圧症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pulmonary Oedema	肺水腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	鼻漏	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Throat Irritation	咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper Respiratory Tract Congestion	上気道うっ血	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vocal Cord Thickening	声帯肥厚	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (11.8)	7 (18.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
Alopecia	脱毛症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Blister	血性水疱	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cold Sweat	冷汗	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry Skin	皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ecchymosis	斑状出血	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Erythema	紅斑	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperkeratosis	過角化	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Night Sweats	寝汗	2 (3.9)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Pruritus Generalised	全身性そう痒症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Purpura	紫斑	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	発疹	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash Erythematous	紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin Exfoliation	皮膚剥脱	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin Induration	皮膚硬結	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin Tightness	皮膚のつっぱり感	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin Ulcer	皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urticaria	蕁麻疹	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular Disorders	血管障害	14 (27.5)	6 (16.2)	2 (3.9)	1 (2.7)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deep Vein Thrombosis	深部静脈血栓症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Flushing	潮紅	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
Haematoma	血腫	2 (3.9)	1 (2.7)	1 (2.0)	0 (0.0)
Hot Flush	ほてり	6 (11.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertension	高血圧	2 (3.9)	2 (5.4)	0 (0.0)	1 (2.7)
Hypotension	低血圧	1 (2.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Iliac Artery Occlusion	腸骨動脈閉塞	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.15 - 15 CL0600-021 試験：因果関係別有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)		All-causality TEAEs		Treatment-related TEAEs	
		Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)	Not Treated, Placebo / Teduglutide (N = 51) n (%)	Teduglutide / Teduglutide (N = 37) n (%)
Jugular Vein Thrombosis	頚静脈血栓症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Phlebitis	静脈炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subclavian Vein Thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	1 (2.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Superior Vena Caval Stenosis	上大静脈狭窄	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Varicose Vein	静脈瘤	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vena Cava Thrombosis	大静脈血栓症	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Venous Occlusion	静脈閉塞	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Not Treated, Placebo/Teduglutide = subjects who were eligible for randomization in Study CL0600-020 but qualified after the enrollment number was satisfied and entered Study CL0600-021 directly, and those who participated in Study CL0600-020 and received placebo.
Teduglutide/Teduglutide = subjects already exposed to active treatment with teduglutide for 24 weeks in Study CL0600-020
Note: Percentages are based upon the number of subjects in the Safety Population for each treatment arm.
Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse event with a start date on or after the date of first dose and within thirty days after discontinuation of study drug.
Note: Related AEs include AEs that were 'possibly related', 'probably related', 'related' or with relationship missing.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence of System Organ Class and Preferred Term.
Note: All adverse events were coded using MedDRA version 12.0.
Program: t-1-5-ae-socpt-600021.sas　　Output Generated On: 20OCT2016 23:31

15.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	うっ血性心不全、頻脈、肺炎、慢性閉塞性肺疾患、顔面浮腫、呼吸困難、肺水腫、肺高血圧症、低カリウム血症、肺高血圧症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	7[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日~投与終了日	2010 年 10 月 26 日～2010 年 11 月 10 日 2010 年 11 月 12 日～2011 年 06 月 07 日 2011 年 06 月 09 日～継続中

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：うっ血性心不全、頻脈、肺炎、慢性閉塞性肺疾患、顔面浮腫、呼吸困難、肺水腫、肺高血圧症、低カリウム血症、肺高血圧症）。7[redacted]歳の白人男性が、プラセボを投与した CL0600-020 試験の完了後、CL0600-021 試験でテデュグルチドの非盲検投与を開始した。被験者の SBS は、腸間膜梗塞後の 1983 年 10 月の大腸切除の結果である。重要な病歴は、心房細動、発作性心房頻脈、上室性頻脈、重度の肺高血圧症（2008 年）、正常範囲下限の左室機能（2008 年）、虚血腸管後のアンチトロンビン III 欠乏症状態、肺気腫（2003 年）、COPD（1995 年）及び肺塞栓症（2005 年）であった。

2010 年 11 月 9 日、テデュグルチド投与開始から 15 日後、被験者は治験実施医療機関に来院し、頻脈（脈拍 113 拍/分）であった。右胸部の打診にて濁音を確認し、右側に呼吸音はなかった。直ちに救急治療室に行き、胸痛を主訴に受診した。聴診にて、両側基底部の断続性ラ音を確認し、ECG にて、洞性頻脈及び時折発生する心室性期外収縮を確認した。胸部 X 線にて、肺炎を示す可能性がある、右側胸水及び右肺底部の新たな不明瞭な陰影を確認した。被験者は COPD 及び INR 増加と診断され、被験者は入院せず、同日退院した。これらの事象に対する治療には、Ventolin（albuterol）、アトロベント（イプラトロピウム臭化物）及び Levaquin（レボフロキサシン）（4 日間）があった。

同年 11 月 11 日、被験者は 4 週間にわたる急性増悪を伴う進行性の呼吸困難により、7:30 am に救急治療室（ER）を受診した。ER 受診時、被験者は、不整脈はないが、右葉に液体がある可能性があり（肺炎の可能性）、Levaquin の投与は継続すると説明された。被験者は発熱、胸痛、動悸を否定したが、幾分の痰産生があった。医療記録によると、被験者は治験薬を投与中で、過去 6 ヵ月間に 20 ポンドの体重増加があり、PN 使用量を 2500 cc 週 5 回から 1060 cc 週 4 回（夜）に減量されていた。被験者は過去に心臓専門医を受診していたが、経過観察の必要はないと説明された。身体的診察時、バイタルサインには血圧 136/80 mmHg、心拍数 102 拍/分、複数の心房性期外収縮（PAC）を伴う洞調律、呼吸数

20、酸素飽和度 100%（酸素吸入下）があった。皮膚には左右対称に小さな挫傷があり、新たな Hickman ライン（数週間前に交換され、合併症はなかった）周囲に小さな浮腫及び紅斑が認められた。末梢性浮腫はなかった。顔面浮腫の悪化が発現した（顔面浮腫が継続しており、悪化した）。また、前胸部の洗浄液に関連すると考えられる広範な発赤が認められた。胸壁の静脈拡張も発現した。
同年 11 月 11 日の関連する臨床検査には以下があった：トロポニン I 0.20（0～0.03 ug/L）、γグルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）165（73 U/L 未満）、白血球（WBC）数 6.4（4.0～11.0 × 10^9/L）、ヘモグロビン 119（128～168 g/L）、ナトリウム 148、カリウム 4.3、クロール 107、及び重炭酸塩 32。INR は 10（治療域 2.0～3.0）で、Coumadin を休薬し、ビタミン K 10 mg を IM 投与した。また、心イベントが発現したと考えられたため、ラシックス 20 mg 及びニトロ（舌下）も投与した。動脈血ガスには pH 7.49、pCO2 37 及び pO2 69 があった。ECG にて、複数の PAC を伴う正常洞調律を確認した。胸部 X 線にて、幾分の軽度の肺血管うっ血及び右下葉浸潤を伴う両側性線維症を確認し、さらなる評価が必要であった。胸部 X 線から明らかになった通り、軽度の容量過負荷及びうっ血性心不全（CHF）が疑われた。胸部 X 線写真は読影が困難であったが、軽度の間質性肺水腫の可能性を提起した。この時点で右側 CHF のエビデンスは認められず、肺高血圧症の悪化は、慢性肺塞栓症の既往による可能性が最も高いと考えられた。
同年 10 月 26 日に非盲検下でテデュグルチドの投与を開始してから同年 11 月 9 日（最終入手可能体重）までに体重が 1.3 kg 増加し、7 ヵ月間で計 10.8 kg 増加した。
同年 11 月 11 日、テデュグルチドの投与を一時中止した。
同年 11 月 12 日、被験者は退院し、ラシックス 20 mg 1 日 1 回を 3 ヵ月間、Levaquin 500 mg の経口投与を 7～10 日間継続するよう指示された。同年 11 月 16 日から同年 11 月 22 日まで、Levaquin 500 mg/日の投与を再開した。2011 年 11 月 12 日、テデュグルチドの投与を再開した。
2010 年 11 月 17 日、カリウムが 2.5 mmol/L（範囲不明）と低かったため、被験者は救急科を受診するよう PN 看護師から指示された。また、3～4 日間、軟便が発現し、抗生物質使用後の低カリウム血症及び下痢の診断により入院した。同年 11 月 17 日に入院し、その時点でカリウム値は 2.9 mmol/L（3.5～5.5）であった。X 線検査を実施したところ、同年 11 月 11 日の前回の X 線検査からの実際の変化及び障害のエビデンスは確認されなかった。その他の関連する臨床検査及び診断検査には尿素 8.4 mmol/L（3.2～8.2）及びクレアチニン正常（93 mmol/L；62～115）があり、総二酸化炭素（CO2）は 37 mmol/L（20～31）であった。被験者の血液ガス値は以下の通りであった：pH 7.53（7.38～7.44）、pO2 52 mmHg（80～104）、HCO3 35 mmol/L（22～27）、TCO2 36 mmol/L（23～28）及び O2 飽和度 90%（94～100）。NaCl と KCl を IV 投与し、塩化カリウム 20 mEq 1 日 2 回経口投与を開始した。入院中、テデュグルチドの投与を継続した。
同年 11 月 18 日、カリウム値は 3.5 mmol/L（3.5～5.5）で、被験者は退院し、塩化カリウムの経口投与を継続するよう指示された。

同年 11 月 17 日、頻脈は回復した（同年 11 月 17 日、ER 到着時に頻脈ではなかったため）；同年 11 月 22 日、肺炎の可能性は回復した；同年 11 月 24 日、呼吸困難（急性増悪）、COPD の急性増悪、及び CHF は回復した；同年 12 月 7 日、顔面浮腫の悪化は回復し、2011 年 1 月 25 日、軽度の間質性肺水腫及び肺高血圧症の悪化は回復したと判断された。治験責任医師は、肺高血圧症及び既存疾患の COPD を合併した肺炎が再燃を引き起こし、有害事象が発現したと判断したため、全ての事象はテデュグルチドの投与と「関連なし」と判断された。
同年 6 月 6 日、テデュグルチド投与開始から 224 日後、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（アンチトロンビン III 欠乏症と関連する）の診断により入院した。この診断は当初、ER 受診に至ったウイルス感染後の 2010 年 11 月になされた。この時点で、急性肺塞栓のエビデンスはなかったが、肺の状態は悪化し続け、翌年 6 月 8 日に両側肺動脈内膜剥離術を実施することが決定された。手術当日、治験薬を休薬し、翌日、投与を再開した。退院サマリーによると、手術に伴う合併症はなく、ICU から移送後、被験者は緩徐であるが安定した経過を示した。入院中、心房細動が発現し、メトプロロール及びジゴキシンの投与によりコントロールした。
同年 6 月 24 日、酸素飽和度を 94～97%に維持するため、安静時に 4L NP（鼻プロング）の酸素を要した。被験者は、フェイスマスクを介して酸素 50%を投与しながらハイタイプ車輪付き歩行器で歩行しており、午前 3 時間以上、午後 3 時間以上、椅子に座っていることができた。患者の持久力を高めるため毎日理学療法士の支援を受けていると報告された。
被験者はワルファリンによる抗凝固療法を受けていた。
治験責任医師は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症は同年 6 月 24 日に回復したと報告した。
被験者は本事象に寄与した可能性がある併用薬を服用していなかった。
その他の病歴：リウマチ熱、カテーテル敗血症、D 乳酸アシドーシス、右手壊疽、凝血異常、右腋窩静脈血栓症、腎結石、鉄低値、低マグネシウム血症、左腎嚢胞、胆石症、前立腺肥大、COPD（慢性閉塞性肺疾患）、骨軟化症、TPN（非経口完全栄養）、骨異栄養症、右手指外科的切断、腸間膜梗塞、短腸症候群、動脈塞栓、左鎖骨下静脈の完全閉塞、骨減少症－腰椎値、グレード I/VI の大動脈弁領域の収縮期駆出性雑音、RUL（右上葉）肺炎、軽微な左肺底部の瘢痕形成、右前胸壁側副、低カルシウム血症、脊椎圧迫骨折、骨減少症、ビタミン D 欠乏、代謝性アシドーシス、両側腋窩静脈閉塞、左腋窩静脈閉塞、詳細不明のアレルギー、中央右鎖骨下静脈狭窄、両側鎖骨下静脈閉塞、左鎖骨下静脈閉塞、複数の側副静脈、右鎖骨下静脈狭窄、上大静脈血栓症、右鎖骨下静脈血栓症、両側白内障、両眼の緑内障、アスピリン及び CT 造影剤に対するアレルギー並びに後鼻漏。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	腸閉塞、クローン病

年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 11 月 09 日～2011 年 05 月 27 日 2011 年 06 月 09 日～2012 年 04 月 30 日

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：腸閉塞、クローン病）。白人女性が、プラセボを投与した CL0600-020 試験の完了後、CL0600-021 試験でテデュグルチドの非盲検投与を開始した時、3[redacted]歳であった。被験者の SBS はクローン病のための 2006 年 5 月 1 日の大腸切除の結果である。クローン病に関連した腸狭窄（2007 年 2 月）の既往が記録されており、その後、複数回の拡張があった。

2010 年 11 月 30 日、テデュグルチド投与開始から 22 日後、被験者は 2 週間の疲労のため受診し、同日入院した。悪寒、ひどい寝汗及び腹痛（歩行により悪化）を訴えた。救急科受診時、急迫症状はなかった。顔色は蒼白で、悪液質はなく、心肺検査に異常は認められず、Hickman ラインは非紅斑性、非化膿性、非波動性で、腹部の圧痛は軽度であった。左下腹部（LLQ）に大きな腫瘤が認められた。敗血症が発現したと想定して、全て培養し（Hickman ライン含む）、封入性嚢胞感染を除外するため腹部 CT スキャンを実施した。同年 11 月 30 日、血液培養を実施したが、48 時間後、増殖は認められなかった。入院日の関連する臨床検査結果には以下があった：白血球（WBC）4.67 E9/L（4～11）、赤血球（RBC）3.71 E12/L（3.8～5.2）、ヘモグロビン（HGB）69 g/L（115～155）、ヘマトクリット（HCT）0.224 L/L（0.345～0.450）、平均赤血球容積（MCV）60.5 fL（82～97）、平均赤血球ヘモグロビン（MCH）18.7 pg（27～32）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）309 g/L（320～360）、リンパ球絶対数 1.140 E9/L（1～3.2）、アニオンギャップ 5 mmol/L（8～16）、血清総蛋白 51 g/L（60～80）、アルブミン 24 g/L（35～50）、プロトロンビン時間（PT）21.1 秒（10～13）、及び国際標準比（INR）1.92（0.90～1.20）。検尿は微量蛋白陽性であった。本事象に対して実施された治療には prednisone、静脈内（IV）デキストロース、Benadryl 及び塩化ナトリウムがあった。

同年 12 月 1 日、腹部 CT スキャンの所見にて、クローン病の急性再燃を示す可能性が高い炎症性変化を伴う小腸ループを確認した。軟部組織腫瘤を除外するための胸部超音波検査（US）にて、Hickman ラインの表面経路に沿った液貯留、膿瘍又は軟部組織異常は確認されなかった。経験的にピペラシリン/タゾバクタムを IV 投与し、入院期間中を通して、発熱はなかった；全ての培養結果は陰性となった。臍周囲の軽度の腹痛を訴えた。バイタルサインには血圧 105/64 mmHg、脈拍 90 拍/分、呼吸数 16、体温 37°C、及び酸素飽和度 99%（室内気）があった。同年 12 月 1 日、関連する臨床検査結果（正常範囲は前述と同じ）には、クロール 109 mmol/L（96～106）に加えて、WBC 3.61 E9/L、RBC 3.88 E12/L、HGB 73 g/L、HCT 0.236 L/L、MCV 60.8 fL、MCH 18.9 pg、MCHC 311 g/L、リンパ球絶対数 0.350

E9/L、アニオンギャップ 5 mmol/L、血清総蛋白 54 g/L、アルブミン 25 g/L、PT 25.9 秒、INR 2.35 があった。検尿にて、蛋白 0.3、比重 1.036（1.002～1.030）を確認した。同年 12 月 1 日に実施した腹部 CT にて、子宮周囲の大きな骨盤内低密度液中隔貯留を確認した。これは同年 2 月 2 日に実施した前回の CT 及び同年 9 月 20 日に実施した超音波検査と本質的に不変であった。
感染が確認されなかったことから、腹痛及び発熱は活動性クローン病の結果であると判断された。2 ヵ月間の prednisone の投与を開始し、INR が治療域になるまで（PE/DVT を予防するため）、低分子量ヘパリンの投与を開始することとした。
同年 12 月 2 日、ピペラシリン/タゾバクタムの投与を中止した。
同年 12 月 3 日、回腸内視鏡検査を実施し、小腸の炎症の程度を評価した。本検査にて、活動性クローン病を示す回腸遠位部の 5 cm の敷石像を確認した。これより遠位に狭窄があったため、スコープが通過できなかった。この部位の生検を実施し、被験者は胃腸科専門医による外来での経過観察を指示された。回腸内視鏡検査前、INR は 5.25 で、ワルファリンの投与を中止し、回復のためビタミン K を 10 単位投与した。また、同日、輸血を 2 回実施し、鉄及びヘモグロビン低値に対して Venofer（スクロース鉄）を投与した。輸血後の臨床検査値は以下の通りであった：WBC 6.69 E9/L、RBC 4.08 E12/L、HGB 90 g/L、HCT 0.276 L/L、MCV 67.6 fL、MCH 22.0 pg、MCHC 325 g/L、PT 19.1 秒、及び INR 1.74。
同年 12 月 4 日、PT 及び INR は正常範囲内であり、ヘモグロビン（101 g/L）及びヘマトクリット（0.318 L/L）は低値であったため、患者は退院した。退院時に prednisone が処方されたため、本事象は回復したが後遺症ありと判断された。
翌年 5 月 25 日、腹部/骨盤超音波検査にて、腹膜封入性嚢胞の増大又は腸管ループ拡張の疑いを確認した。
同年 5 月 26 日、テデュグルチド投与開始から 199 日後、被験者は大きな食物塊後の 2 週間にわたる挿間的腹部疝痛、食後の嘔吐（その後、3 日間の重度の継続する左上腹部痛に進行）の既往後に入院した。これは食欲減退、腹部膨満感、早期満腹と関連していたが、被験者は悪心又は嘔吐の発現を否定した。ストーマ排液量は減少し、肥厚しており、悪臭があった。同年 5 月 26 日の治療には、IV Diasemuls（ジアゼパム）、IV フェンタニル、経口 pantoprazole 40 mg/日及び IV 塩化ナトリウム 0.9%（同年 5 月 26 日～同年 5 月 27 日まで、100 cc/時間で注入）があった。同年 5 月 26 日の回腸内視鏡検査にて、20 cm より先は通過できず、中等度の活動性クローン病を確認した。
同年 5 月 27 日、腹部 X 線検査にて、下腹部正中線を覆う腸管ループ拡張及び関連する気液界面を確認した；遊離ガスなし。経過観察を推奨した。X 線検査の結果を反映するため、重度の心窩部痛の事象名を変更した。一般外科の診察により、被験者は臨床的に閉塞していないことが確認された。追加の治療には prednisone の投与及びブデソニドの投与中止があった。
同年 5 月 27 日、テデュグルチドの投与を一時中止した。
同年 5 月 30 日、胸部、腹部及び骨盤 MRI（磁気共鳴画像）にて、両側に限局性狭窄が認められた、ストーマから 10 cm の局所的に拡張した腸管ループを伴う活動性クローン病を確

認した。この所見は切迫した閉塞腸管ループを示した。一般外科で診察し、MR-E（磁気共鳴腸運動記録法）所見を考慮すると、被験者は退院しても安全であり、経過観察が推奨された。この日に実施したMRIにて、2010年12月1日に実施したCTを参照し、大きな腹膜封入性嚢胞の上方成分のサイズの増大を確認した。
2011年5月31日、被験者は通常の食事に耐えることができ、入院期間を通じてストーマ排液量は変わらず、腸閉塞の徴候又は症状はなかった。治験責任医師は、クローン病の増悪が発現したと思うと述べ、今回の入院において封入性嚢胞のわずかな増加は臨床的に重要であるとは感じなかったと述べた。増悪は回復し、同年5月31日、被験者は経口prednisone 40 mg/日を処方され、退院した。同年6月9日、テデュグルチドの投与を再開した。
翌年中、腸管狭窄が悪化し、閉塞症状が発現していたため、同年4月30日、テデュグルチドを休薬した。治験薬の休薬後、被験者は体調良好であったが、固形食を摂取すると、胸やけ、痙攣、悪心、嘔吐、腹痛、及び大量のグル音が発現し、極めて症候性であった。同年5月24日の腹部MRI報告にて、慢性線維性狭窄症を背景とした広範な急性炎症性小腸疾患と一致する所見を確認した。部分閉塞を示唆するいくつかの拡張した腸セグメントが報告され、外観は前回のMRIと類似することが確認された。
同年5月31日の内視鏡検査にて、活動性クローン病、回腸瘻造設から5 cmの位置の劇的な狭窄、10 cmの位置での悪化、さらなる狭窄、狭窄前拡張セグメントの約25 cmまでの拡張（その先は内視鏡検査を実施できず）を確認した。狭窄セグメントの切除が必要であると推奨された。
同年6月まで、被験者は固形物の摂取を中止し、再度、非経口完全栄養となったと報告された。閉塞性症状の程度に関する懸念及び治験薬の投与再開の希望のため、切除を予定した。
同年6月28日に待機的手術を実施する予定であったが、スケジュール上の問題のため、同年6月20日、3[redacted]歳の時、テデュグルチド投与開始から590日後、予定より早く入院した。クローン病に続発した腸閉塞に対する小腸切除、癒着剥離、回腸瘻造設、及びわずかな臍周囲ヘルニアの修復を実施した。
同年6月20日に採取した検体の病理報告にて、粘膜潰瘍を伴うびまん性炎症を確認した。周囲組織は陰窩潰瘍及び腺の歪みパターンを伴う活動性炎症を示した。粘膜及び粘膜下、並びに時折、漿膜面にリンパ球集簇が確認された。炎症並びに時折、陰窩潰瘍がある部位に幽門腺化生が認められる。肉芽腫は認められなかった。リンパ節は、反応性変化を伴う非乾酪性類肉芽腫を時折示した。ストーマの切片は、反応性変化に一致する慢性炎症を伴う線維性瘢痕を示した。反対側の切除端に異常はなかった。異形成又は悪性腫瘍のエビデンスはなかった。
同年6月29日、被験者は退院した。退院日、被験者は通常の食事に耐えられた。
同年6月29日時点で、本事象は回復と判断された。
被験者は60日間超、治験薬を休薬したため、治験実施計画書に従ってテデュグルチドの投与を再開することはできなかった。

併用薬には以下があった：ビタミン D、ワルファリン、マルチビタミン、Prevacid（ランソプラゾール）、塩化ナトリウム錠、Venofer（スクロース鉄）、Tylenol（アセトアミノフェン）、Lomotil（diphenoxylate/アトロピン）。 その他の病歴：腹腔内封入性嚢胞、鉄欠乏性貧血、両側水腎症、代謝性骨疾患、2 つの肺塞栓症、深部静脈血栓症、カンジダ性敗血症及び胆嚢切除。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	中心静脈カテーテル感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	7[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2009 年 9 月 21 日
投与終了日	継続中

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：中心静脈カテーテル感染）。7[redacted]歳の白人男性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、虚血性小腸に続発して 2001 年 5 月 29 日に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。

2010 年 8 月 01 日、CL0600-020 試験開始以降 517 日間にわたるテデュグルチドの投与後、かつ CL0600-021 試験参加中、被験者に悪心、非胆汁性の嘔吐、及び華氏 101.5 度の発熱が生じ、救急部を受診した。被験者は入院し、感染に関する検査が行われた。テデュグルチドの投与は中止された。入院時、被験者の体温は華氏 101.6 度、白血球（WBC）数は 20.4 THO/ul（4.0～11.0）で、左方移動が認められた。カテーテル留置部位に圧痛や紅斑はみられなかった。血液培養の結果は、コアグラーゼ陰性 staphylococcus が陽性であった。バンコマイシン、セフェピム、及び静注用輸液の静脈内（IV）投与が行われた。同年 8 月 01 日に行われた、関わりのある他の臨床検査結果は、白血球数 26.3、赤血球（RBC）数 4.00 MIL/ul（4.3～5.8）、ヘモグロビン（Hgb）13.3 g/dL（13.5～17.5）、ヘマトクリット（HCT）39%（40～52）、及び血小板数 222 THO/uL（150～400）であった。同年 8 月 02 日、被験者の WBC は高値 26.3 から 14.5 に下降した。被験者は改善し、staphylococcus epidermidis によるヒックマン中心静脈カテーテル感染と診断され、同年 8 月 03 日に退院した。入院中、被験者は治験薬にアクセスできず、投与が 2 回行われなかった。テデュグルチドの投与は同年 8 月 03 日に再開された。退院時、被験者に対し、バンコマイシンの 3 週間コースを完了するよう指示が与えられた。

同年 8 月 24 日、540 日間にわたるテデュグルチドの投与後、バンコマイシンの 3 週間コースが完了し、血液培養では細菌の生育はみられなかった。同年 8 月 31 日、患者から発熱の報告があった。白血球数 24.5 THO/uL（4.0～11.0）、赤血球数 4.12 MIL/uL（4.3～5.8）、ヘモ

グロビン 13.6 g/dL（13.5～17.5）、ヘマトクリット 41%（40～52）及び血小板数 246 THO/uL（150～400）であった。血液培養の結果は、staphylococcus epidermidis 陽性であった。
同年 9 月 08 日、555 日間にわたるテデュグルチドの投与後、ヒックマンカテーテルが抜去され、同夜、訪問看護師がカテーテルを仮に留置した。このときの血液培養では細菌の生育はみられなかった。この日、被験者は治験薬の服用を忘れた。
同年 9 月 14 日、末梢から中心静脈カテーテルを挿入した。Port-A- Cath（留置ポート）を同年 9 月 22 日に留置する予定であったが、本報告時点では被験者は留置に同意していなかった。同年 10 月 06 日、バンコマイシンの投与が中止された。事象「ヒックマン中心静脈カテーテル感染 Staphylococcus epidermidis」の転帰は同年 10 月 06 日に回復と判断された。
その他の既往歴：結腸切除後の門脈血栓症の状態、乾癬、ビタミン D 欠乏、胆管閉塞、胆嚢炎、心房性期外収縮、右脚ブロック、心雑音、空腸瘻造設術、両膝の関節炎及び変形性関節症。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	上腹部痛
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	2[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 1 月 06 日
投与終了日	2010 年 6 月 28 日

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：上腹部痛）。2[redacted]歳の白人女性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、腸軸捻転に続発して 2005 年 3 月 14 日に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。CL0600-020 試験期間中の 2009 年 9 月 04 日、被験者から心窩部痛発現の報告があった。経口モルヒネ硫酸塩が投与され、必要に応じてこれを用いる治療が同年 10 月 18 日まで続けられた。事象は治験責任医師により非重篤と判断された。
翌年 1 月 19 日、CL0600-020 試験開始以降計 189 日間にわたるテデュグルチドの投与後、かつ CL0600-021 試験に参加中、被験者から、時々生じる心窩部痛の頻度が上昇し 、食後に悪化がみられ、下腹部に間欠性痙攣も併発したとの報告があった。同年 1 月 25 日、磁気共鳴胆道膵管造影検査（MCRP）を実施し、胆嚢管遺残 vs 胆嚢床 の領域に疑わしい 5 mm の結石；胆嚢摘出術後の状態が検出された；しかしながら、同年 3 月 16 日に実施した内視鏡検査では、胆嚢管に瘢痕組織がみられたものの、胆石は見つからなかった。
同年 2 月 14 日、計 215 日間にわたるテデュグルチドの投与後、重度の心窩部痛を訴えて被験者が救急部を受診した。腹部及び骨盤の CT 検査が行われ、麻痺性イレウスと判明した。

肝機能検査（LFT）の結果は、総ビリルビン 1.2 mg/dL（0.3～1.2）、直接ビリルビン 0.3 mg/dL（0.1～0.5）、アラニントランスアミナーゼ（ALT）37 units/L（14～54）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）29 units/L（15～41）、アルカリホスファターゼ 89 units/L（32～91）、リパーゼ 27 units/L（22～51）、及びアミラーゼ 101 units/L（28～100）であった。臨床検査値は、最近行った検査結果と大きく違わないと判断された。事象に対し同年 2 月 04 日から同年 2 月 18 日まで Dilaudid（hydromorphone ）の経口投与が行われた。
同年 2 月 15 日、被験者は入院した。入院時に被験者から、心窩部に強烈な疼痛を感じ、これが背部に放射状に拡散して、約 45 分間続いたが、最終的に回復したとの報告があった。入院前、被験者は、末梢から挿入された中心静脈カテーテル（PICC）の感染治療としてセファゾリンの服用をしており、同年 2 月 15 日に Port-A-Cath（留置ポート）設置の予定が組まれていた。今回の緊急入院のためポート留置術は延期された。被験者は、排尿困難、多尿、胸痛、息切れ、発疹、又は脚のむくみについていずれも否定した。
同年 2 月 15 日、急性疼痛は回復し、被験者は退院したが、過去 6～12 ヵ月間にわたり経験してきた鈍い疼痛はなおも続いていた。持続中の心窩部痛については、退院日（同年 2 月 15 日）から回復日（同年 3 月 16 日）までの間、重要な医学事象と判断された。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。同年 6 月 28 日、テデュグルチドの最終投与が行われた。被験者は同意を撤回し、有害事象とは関係のない理由により試験を中止した。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。
その他の既往歴：先天性回転異常、膵炎、虫垂切除術、胆嚢摘出術、d-乳酸アシドーシス、骨粗鬆症、甲状腺機能低下、細菌過剰繁殖、うつ病、希発月経、バンコマイシン過敏症、Ceclor 過敏症、肛門周囲コンジローマ、不安、腰痛、及び軽度側弯症。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	嚢胞
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 1 月 13 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：嚢胞）。4[redacted]歳の白人女性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、クローン病に続発して 1986 年 2 月に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。

患者の報告によると、不明熱の愁訴があり、腹部スキャンの結果、肝臓の近くに嚢胞様の物体が検出された。
2010 年 11 月 12 日、試験開腹術、右側病変の生検、肝臓後部の空洞のドレナージ及び生検、並びに肝円蓋部の病変について検査するため、被験者は入院した。被験者は手術によく耐え、特に問題は生じなかった。入院中、疼痛が長期間続いたが、この疼痛は、経口薬によりコントロールできた。術中に調べた病変は、2003 年 3 月に行われた胆嚢摘出の結果生じたものと判断された。被験者によると、胆嚢摘出術の手順は複雑で、かなりの量の胆汁が腹部内に漏出したとのこと。被験者に生じた問題は手術の合併症と疑われた。2010 年 11 月 12 日から同年 12 月 03 日までバンコマイシンの静脈内投与が行われた。
同年 11 月 20 日、被験者は歩き回り、食事に耐容性を示し、疼痛のコントロールも良好であり、被験者は退院した。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
事象「感染性肝臓嚢胞」の転帰は同年 11 月 20 日に回復と判断された。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。
その他の既往歴：甲状腺結節、筋膜疼痛、頚部硬直、片頭痛、及び骨減少症。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	血腫
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 8 月 09 日
投与終了日	2011 年 1 月 17 日

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：血腫）。6[redacted]歳の白人女性が、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、憩室炎に続発して 2002 年に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。
2010 年 11 月 26 日、110 日間にわたるテデュグルチドの投与後、被験者は、左脚注射部位に下肢痛、浮腫、及び腫瘤を訴えた。同年 12 月 03 日、膝の X 線検査で、膝の 3 コンパートメント全てに軽度の退行変化が認められ、ドプラ超音波検査によると、深部静脈血栓は陰性であった。同年 12 月 20 日、整形外科医の診察により、治験薬の注射が静脈内に行われたことが、この脚の状態につながったものと判明した。事象に対し薬剤は何も処方されなかった。被験者に対し、休憩し、脚を高くするよう指示が行われ、注射部位ローテションの必要性が強調された。
翌年 1 月 03 日、被験者は実施医療機関を受診した。左脚腫脹は回復していたが、左足首に浮腫が認められた。最終診断は、薬剤の注射による左大腿注射部位血腫で、治験責任医師

はテデュグルチドの投与と関連ありと判断した。事象の転帰は同年 2 月 25 日に回復と報告された。 被験者は、来院スケジュール上の障害により試験を中止した。 被験者に関わりのある既往歴はなく、事象に影響を与えた可能性のある併用薬は使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	中心静脈カテーテル感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 12 月 03 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：中心静脈カテーテル感染）。白人女性が、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 6[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、瘻孔及び腸閉塞のため、2009 年に腸切除術が施行され、その結果として生じたものである。
2011 年 8 月 09 日、この時点の年齢は 6[redacted]歳で、テデュグルチドの投与開始から 250 日後、被験者は中心静脈カテーテル感染により入院した。悪心、嘔吐、悪寒（chill）、及び悪寒（rigor）を伴う発熱を呈し、被験者は病院を受診した。入院中、シプロフロキサシンの静脈内投与が行われた。同年 8 月 19 日、事象は回復し、被験者は退院した。シプロフロキサシンの投与は同年 8 月 22 日まで継続された。治験責任医師の報告によると、事象につながった血液の培養結果又は中心静脈カテーテル培養結果は提供されず、レビューの予定はなかった。また、治験責任医師によると、被験者は感染により体重が減り（同年 6 月 25 日から同年 9 月 03 日までに計 2.1 kg）、報告時点では、体重減少は未回復であった。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかったが、被験者は治験薬を病院に持参するのを忘れたため、治験薬の投与は、入院中 10 日間中断され、退院日の同年 8 月 19 日に再開された。
治験責任医師は、事象と治験薬との間に関連なしと判断した。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。
その他の既往歴：甲状腺機能低下症、サルコイドーシス、膣出血、子宮摘出術、胆嚢摘出、背部手術、腎結石による尿管切除（回腸で置換）、肩回旋筋腱板手術、人工股関節置換、膀胱手術、線維筋痛、うつ病、不安、骨粗鬆症、低ビタミン D、糖尿病、及び腹痛。

被験者番号	[redacted]

重篤な有害事象	敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 4 月 22 日
投与終了日	2010 年 10 月 05 日

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：敗血症）。本 5[redacted]歳の白人男性は、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチドを開始した。本被験者の SBS は、腸間膜静脈血栓症に続発して 1979 年に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。

2010 年 11 月 02 日、CL0600-021 試験における 28 日間にわたるテデュグルチドの投与後、下肢に浮腫が生じ、下痢が増強した。これに対する治療は、中心静脈栄養（PS）の 0.7 L 週 1 回から 1.4 L 週 2 回への増量であった。テデュグルチドの投与は継続され、PS の用量調整には認容性があり、同年 11 月 22 日まで用量を変更することなく続けられた。

同年 11 月 23 日、被験者から極度の無力症が生じたとの報告があり、被験者は入院した。21 日以内に体重が 80.5 kg から 76 kg まで減少し、喉の渇きを覚え、下肢に痙攣が発現した。無力症、食欲不振、及び錯乱を伴う認知状態の変化と診断された。同年 11 月 23 日に測定した臨床検査値は、カリウム 3.4 mmol/l（3.5～4.5）、全二酸化炭素 16 mmol/l（24～30）、リン酸塩 0.59 mmol/l（0.75～1.35）、マグネシウム 0.65 mmol/l（0.75～1.03）、及びプロトロンビン活性 6%（70～120）であった。末梢血培養は、lactobacillus 陽性であった。中心静脈血培養は、fusobacterium necrophorum 陽性であり、敗血症と診断された。PS 量が 1.5 L 週 3 回に増量された。その他の静脈内投与療法は、塩化ナトリウム 9%、ビタミン K 30 mg、ブドウ糖 5%、リン酸塩、cernevit + decan（複合ビタミン剤 + デキサメタゾン）、マグネシウム、シプロフロキサシン、Inexium（エソメプラゾール）、ビタミン B1、及びビタミン B6 であった。併用薬の Coumadin（ワルファリン）投与は中止された。原因不明の錯乱、るいそう、及び水電解質障害（hydroelectrolytic disorder）により、テデュグルチドの投与が恒久的に中止された。最終投与日は同年 11 月 22 日であった。治験責任医師の報告によると、同年 11 月 02 日から同年 11 月 23 日まで、非重篤な有害事象の血尿も見られた。認知状態は改善し、同年 11 月 26 日、錯乱と最終診断されて、被験者は退院した。錯乱は、同日、回復と判断された。治験責任医師は、錯乱の原因は敗血症と判断し、錯乱は重篤な有害事象とは考えなかった。

その他の既往歴：腸間膜虚血、急性静脈性腸間膜虚血（手術）、肺塞栓症、C 型肝炎ウイルス、プラスミノーゲン欠乏、門脈圧亢進症、及び門脈血栓症.

事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器関連感染
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	4[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	_
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 11 月 09 日
投与終了日	継続中

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：医療機器関連感染)。白人男性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 4[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、クローン病のため 1999 年に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。CL0600-020 試験に参加中、被験者にカテーテル敗血症が発現した。

2011 年 8 月 16 日、この時点の年齢は 4[redacted]歳で、テデュグルチドの投与開始から 446 日後、被験者は長期静脈アクセス機器の留置感染により入院した。入院前、40^{o}C 以上の発熱が約 48 時間、嚥下痛が約 72 時間続いた。来院時には熱はなかった。末梢血培養は陰性であり、中心静脈カテーテル血液培養はコアグラーゼ陰性 Staphylococci 陽性であった（限局性カテーテル感染)。心エコー検査では、心内膜炎は検出されず、頸部血管のドプラ超音波検査では、深部静脈血栓は検出されなかった。経静脈栄養（PN）は中断された。水分補給用の静注用輸液に加え、バンコマイシン及びゲンタマイシンの静脈内投与が行われた。同年 8 月 20 日、48 時間後に経静脈栄養が再開された。体温は平熱のままであった。同年 8 月 22 日、被験者は回復し退院した。

テデュグルチドに対し事象に呼応した措置は講じられなかった。

治験責任医師は事象「長期静脈アクセス機器の留置感染」とテデュグルチドとの間に関連なしと判断した。

同年 10 月 26 日、テデュグルチドの投与開始から 517 日後、被験者は長期静脈アクセス機器の留置感染により入院した。被験者に発熱及び疼痛はみられなかった。中心静脈カテーテルから採取した血液培養の結果は、コアグラーゼ陰性 staphylococci が陽性であった。バンコマイシン及びゲンタマイシンの静脈内投与が行われた。同年 10 月 31 日、被験者は回復し退院した。

テデュグルチドに対し事象に呼応した措置は講じられなかった。

治験責任医師は事象「長期静脈アクセス機器の留置感染」とテデュグルチドとの間に関連なしと判断した。

他に併用薬の使用はなかった。

その他の既往歴：動脈性高血圧、不安、肝炎、肝臓 線維症、骨軟化症、腎不全、腸管瘻、及びカテーテル敗血症。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	腹痛
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 5 月 20 日
投与終了日	継続中

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：腹痛）。5[redacted]歳の白人男性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、潰瘍性大腸炎に続発して 2002 年 1 月 21 日に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。

腹痛悪化時に中等度の非重篤腹痛が、2009 年 12 月 11 日（連続）から 12 月 14 日まで及び 2009 年 12 月 23 日から 2010 年 7 月 08 日まで 2 回みられた。腹痛の悪化は中等度であり、翌年 6 月 13 日まで間欠的に発現した。同年 6 月 13 日、テデュグルチドの投与開始から 558 日後、被験者に重度かつ持続性の腹痛悪化が発現した。直腸断端からの出血も認められた。同年 6 月 27 日、経静脈水分補給及び直腸鏡検査のため、被験者は入院した。脱水の徴候がみられた。クレアチニン値が 249 µmol/L（60～105）に上昇したが、ヘモグロビン（Hgb）値は 9.3 mmol/L（8.3～10.5）と正常であった。その他の臨床検査値は、鉄 9 µmol/L（9～34）、フェリチン 37 µg/L（12～300）、トランスフェリン飽和度 0.13（0.20～0.50）、白血球数（WBC）20.4 × 109/L（午後 4 時 39 分）及び 15.1 × 109/L（午後 8 時 00 分）（3.5～8.8）、赤血球数（RBC）0.43（0.4～0.5）、沈降速度 29（2～15）、C 反応性タンパク（CRP）<1（<10）、血小板数 446 × 109/L（145～390）、カルシウム 1.15 mmol/L（1.18～1.32）、ブドウ糖 8.9 mmol/L（4.2～6.3）、カリウム 4.9 mmol/L（3.5-4.6）、ナトリウム 125 mmol/L（137～144）、リン酸塩 1.66 mmol/L（0.71～1.23）、アルブミン 36 g/L（34～45）、タンパク質 80 g/L（64～79）、及びアルカリホスファターゼ 132 U/L（35～105）であった。

同年 6 月 27 日、治験薬の投与が中断された。

同年 6 月 28 日に行われた診断検査の結果は、トランスフェリン飽和度 0.16、フェリチン 43 µg/L、鉄 12 µmol/L、ヘモグロビン 9.0、白血球数 12.7 × 109/L、沈降速度 26、クレアチニン 189 µmol/L、カリウム 5.3 mmol/L、ナトリウム 125 mmol/L、タンパク質 81 g/L、及びアルカリホスファターゼ 133 U/L であった。直腸鏡検査から直腸炎が検出され、生検では異形成は認められなかった。Pentasa（mesalamine）坐剤が投与され、良好な効果を示し、出血

は停止した。バリウムによるフォロースルーが行われたが狭窄は認められなかった。逆行性に注入したバリウムによるストーマの検査所見及び内視鏡によるストーマ内検査所見はいずれも正常であった。
同年 6 月 30 日に行った臨床検査の値は、トランスフェリン飽和度 0.30、フェリチン 35 µg/L、鉄 20 µmol/L、白血球数 7.5 × 109/L、赤血球数 0.35、ヘモグロビン 7.2 mmol/L、沈降速度 28、血小板数 311 × 109/L、クレアチニン 134 µmol/L、ナトリウム 134 mmol/L、及びアルブミン 34 g/L であった。
同年 7 月 01 日、治験薬の投与が再開された。
同年 7 月 04 日に行った臨床検査の値は、トランスフェリン飽和度 0.07、フェリチン 20 µg/L、鉄 4 µmol/L、白血球数 8.1 × 109/L、赤血球数 0.33、ヘモグロビン 6.7 mmol/L、沈降速度 26、クレアチニン 124 µmol/L、マグネシウム 0.70 mmol/L、ナトリウム 137 mmol/L、リン酸塩 1.25 mmol/L、アルブミン 30 g/L、及びタンパク質 59 g/L であった。
同年 7 月 14 日、貯蔵鉄減少のため、鉄の静脈内投与が行われた。被験者に、経静脈補給なしで水分補給を維持する能力のあることが示された。しかしながら、腹痛にはなおも変動がみられた。腹痛は治験薬を投与しなければ軽減し、治験薬を再投与すると再発したことから、治験責任医師は、腹痛と治験薬との間に関連の可能性があると判断したが、被験者は、経静脈補給から離脱するため、治験薬に依存した。
同年 7 月 18 日に測定した臨床検査の結果は、フェリチン 419 µg/L、白血球数 8.1 × 109/L、ヘモグロビン 7.6 mmol/L、クレアチニン 119 µmol/L、ナトリウム 142 mmol/L、リン酸塩 1.11 mmol/L、及びアルブミン 32 g/L であった。
同年 7 月 19 日、重篤な有害事象「腹痛の悪化」は回復し、治験責任医師によると、再発性の腹痛が残るものの被験者は退院した。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。
その他の既往歴：再発頭痛、再発下痢、再発回転性めまい、短腸症候群、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、鉄欠乏、ビタミン欠乏症。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	血中ビリルビン増加、カテーテル関連感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 5 月 19 日
投与終了日	2011 年 8 月 22 日

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：血中ビリルビン増加、カテーテル関連感染）。白人女性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験におい

て非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は5[redacted]歳であった。本被験者のSBSは、クローン病のため空腸瘻造設術が施行され、その結果として生じたものである。CL0600-020試験に参加中のテデュグルチド投与開始前、スクリーニング時の臨床検査結果は、直接ビリルビン5.3 µmol/L（0.0～5.1）及びγグルタミルトランスフェラーゼ（GGT）146 IU/L（1～50）と両値ともに高値を示した。GGT値は数回の試験来院を通じて高値を保ち、その範囲は196（ベースライン時）～206（試験終了時）であった。直接ビリルビン値はWeek 4に6.8の最高値に達し、試験終了時の値は2.7であった。AST及びALTの各値と同じく、総ビリルビンも試験を通じて正常範囲内であった。被験者の直接ビリルビン値はCL0600-021試験を通じ、Visit 6（2010年11月17日）まで正常範囲内を維持し、Visit 6の値は7.1であった。Visit 7（翌年2月09日）における直接ビリルビン値は15.4、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は74 U/L（0～55）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は55 U/L（0～45）、GGTは161、及びC反応性タンパク（CRP）は3.04 mg/L（0.0～3.0）であった。検体の溶血により分析不能であった直接ビリルビンを除き、同年5月19日に測定したこれらの臨床検査結果は高値を保ち、同日のアルカリホスファターゼ（ALP）も149 U/L（37～147）と高値を示した。総ビリルビン値は同年8月22日まで正常範囲内であった。

被験者は、同年8月22日のVisit 9に来院したが、臨床的愁訴は特になかった。被験者は、治療効果の欠如を認識し、参加中止を決断したため、Visit 9が試験終了時となった。治験責任医師によると、これは被験者の決定であり、治験責任医師の臨床評価に基づく決定ではなかった。したがって、テデュグルチドの最終投与日は同年8月22日であった。

この来院時に採取した検体での臨床検査結果から、ビリルビン増加と判明し（総ビリルビン60.9 µmol/L［5.1～25.7］、直接ビリルビン44.3 µmol/L［0.0～5.1］）、また、高感度CRP（16.39 mg/L［0～3.0］）、ALT（92 U/L［0～55］）、及びAST（92 U/L［0～45］）の各値にも増加が認められた。治験責任医師は被験者に連絡を取り、被験者が地域の医師に連絡して、地域の検査施設において追跡調査のため血液検査の再検を行うよう要請した。被験者によると、ビリルビン及びCRPはなお高値を示し、更なる検査のため他院が紹介された。同年9月01日に腹部超音波検査が行われ、外見は正常な胆嚢内に胆嚢結石が2個検出された。極少量の腹水貯留の可能性があり、脾臓腫大の可能性も認められた。肝臓に限局性の変化はみられなかった。膵臓及び腎臓は正常であった。

同年9月23日、この時点の年齢は5[redacted]歳で、テデュグルチドの投与中止から33日後、発熱及びビリルビン増加を呈して被験者は地域の病院に入院した。胆嚢炎が疑われた。Tazocin（ピペラシリン及びタゾバクタム）の静脈内（IV）投与が行われた。地域で測定した臨床検査から、CRP増加56（<10）及びビリルビン増加69（<20）が検出された。同年9月24日に超音波検査を行い、12 mmの総胆管拡張（10 mm）、肝腫大、及び脾腫が検出された。血液培養ではStaphylococcus aureusが生育した。腹部CT検査から、総胆管拡張及びファーター乳頭近傍に胆石の徴候が検出された。さらに、腹水貯留も認められ、ドレナージが行われた。ドレナージの検査によると、単核白血球は1500、培養は陰性であった。続いて内視鏡的逆行性膵胆管造影（ERCP）が施行されたが、胆管内に結石は見つからなかった。被

験者に間欠性の発熱がみられた。同年 10 月 03 日、抗生物質療法が経口シプロフロキサシンに変更された。血液培養の結果は、グラム陽性球菌が陽性であった。中心静脈ブロビアックカテーテルが発熱の原因として疑われ、カテーテル置換のため被験者は他院に紹介された。
同年 10 月 18 日の入院時、CRP 増加（18、地域の検査施設）のため、被験者に対しシプロフロキサシン及び Zinacef（セフロキシム）の投与が行われた。経静脈脂質補給は中止された。同年 10 月 18 日に地域で測定したビリルビンの臨床検査値は 93（5～25）で、同年 10 月 19 日には 78 に減少した。同年 10 月 19 日、ブロビアックカテーテルが抜去された。同年 10 月 24 日、CRP は 8 と正常範囲内であった。抗生物質療法は同年 10 月 25 日に中止され、新しいブロビアックカテーテルが留置され、回復と判断された。新しいブロビアックカテーテルの留置後、経静脈脂質補給は再開されなかった。ビリルビンに自然降下がみられたが、入院期間全体を通じ、ビリルビン値は高いままであった。同年 11 月 07 日の退院時、ビリルビンは 61 であった。入院中、同年 10 月 18 日から同年 11 月 04 日まで、ALT 増加及び ALP 増加がみられた。磁気共鳴胆道膵管造影検査（MRCP）のため、被験者は同年 11 月 24 日に再入院した。MRCP の結果、肝内胆管にわずかな拡張がみられたが、総胆管は正常であった。胆嚢に結石がいくつか含まれた。慢性膵炎を伴って、膵臓は萎縮し、側管に多様な管腔がみられた。2012 年 2 月 08 日、ビリルビン値は正常で（値の提供なし）、事象「ビリルビン増加」は同年 2 月 10 日に回復した。治験責任医師によると、2011 年 9 月 24 日にみられた肝腫大及び脾腫の超音波検査所見に関し、症状又はビリルビン増加が発現すれば、超音波検査を再度行う予定とのこと。
治験責任医師は、事象「ビリルビン増加」とテデュグルチドとの間に関連ありとする合理的可能性があり、その他は全て推測上の病因と判断した。治験責任医師によると、ビリルビン増加は、肝疾患に伴う腸管不全に起因することが疑われるが、この場合、テデュグルチドの役割は推測上の役割である。カテーテル関連血流感染に関連して、胆石の排出、胆嚢炎、又は肝疾患は、ビリルビン増加の別の仮説的原因とされた。
治験責任医師は事象「カテーテル感染」とテデュグルチドとの間に関連なしと判断した。
次の併用薬が投与された：Eltroxin（レボチロキシン）。
その他の既往歴：指の関節痛、甲状腺機能低下症、閉経後の問題、及び尿路結石症。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	脳膿瘍
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 7 月 01 日
投与終了日	2010 年 12 月 09 日

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：脳膿瘍）。白人女性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 5[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、クローン病に続発して 2006 年 4 月に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。
2010 年 12 月 09 日、330 日間にわたるテデュグルチドの投与後、発熱及び脳損傷の疑いにより被験者は入院した。入院前日に頭痛が、また、入院当日に、錯乱及び混乱した話しぶりが発現した。入院時は平熱であったが、当日の後刻、38.1℃の発熱が生じた。C 反応性タンパク及び白血球数は正常であった。血液培養は陰性であった。抗凝固療法が、Marevan（ワルファリン）から Clexane（エノキサパリン）の静脈内（IV）投与に変更された。被験者は神経内科医の診察を受けた。事象に呼応してテデュグルチドの投与が中断された。
同年 12 月 10 日、脳磁気共鳴（MR）スキャンが行われ、左前頭葉に直径 1.5 × 1.6 × 3.1 cm の膿瘍に似たプロセスが観察された。遠隔転移を伴う腫瘍又は膿瘍が疑われた。抗生物質（ペニシリン系抗生物質、セフトリアキソン、及びメトロニダゾール）及びプレドニゾロンの投与が行われた。
同年 12 月 12 日、心雑音のため心エコー検査が行われた。所見は正常であった。同年 12 月 13 日、胸椎柱の CT 検査を行い、第 7 及び第 12 胸椎柱に圧迫が認められた。転移又は血管腫が疑われた。同年 12 月 20 日、MR スキャンが再度施行され、プロセスの大きさが 3.5 × 4.0 × 4.1 cm に増大したことが示された。同日、ポジトロン断層撮影（PET）腫瘍ボディスキャンが行われた。右第 9 肋骨にも活性が観察された。悪性腫瘍の可能性は排除できなかった。同年 12 月 24 日、抗生物質の投与が中止された。同年 12 月 28 日、脳生検及び腰椎穿刺が行われた。所見は非特異的であった。病理医は進行性多巣性白質脳症を示唆したが、JC ウイルスは陰性であった。その他のウイルス及び細菌の検査結果も陰性であった。神経内科医は、脳膿瘍が最も可能性の高い診断と結論付けた。抗生物質の投与中止後、更に頭痛が発現した。翌年 2 月 01 日、新たな抗生物質療法（メロペネム静注及びメトロニダゾール静注）の開始後、病院は被験者の他院転送を決定した。同年 2 月 02 日から事象の治療として、Nexium（エソメプラゾール）注射、Clexane 注射、鉄錠、塩化カリウム、プレドニゾロン 50 mg 1 日 1 回、ジクロフェナク、Pinex（パラセタモール）、モルヒネ錠、メロペネム注射、及びメトロニダゾールが投与された。経静脈栄養補給が調整され、カリウムの追加などが行われた。
同年 2 月 04 日、血液培養は陰性であったが、用心のため、ブロビアックカテーテルが交換された。頭痛悪化のため、同日、CT スキャンが施行された。放射線専門医の結論は脳膿瘍であった。大きさが直径 1.7 cm にまで縮小した。同年 2 月 11 日、全身の PET スキャンが行われた。前回の PET スキャンからの肋骨の変化は明らかであった。以前の外傷による硬化も疑われた。再度、脳膿瘍がはっきり疑われた。進行性多巣性白質脳症（PML）の診断について神経内科医と議論が交わされたが、その診断は退けられた。生検検体に JC ウイルス特異的な染色を行ったが陰性であった。神経内科医の勧めに従って、プレドニゾロンの漸減を行い、37.5 mg/日を同年 2 月 15 日から 1 週間、次いで 25 mg/日を同年 2 月 23 日から

1 週間投与し、その後同年 3 月 30 日まで 1 週間に 5 mg ずつ減量した。同年 3 月 15 日、大脳のコントロール CT スキャンが施行された。膿瘍の疑いは直径が 1.0 × 1.4 cm に縮小した。同年 3 月 16 日、抗生物質のメロペネム及びメトロニダゾールの投与が中止された。同年 3 月 18 日、神経内科医による診察が再度行われ、異常な他覚所見は認められなかった。退院時、被験者の報告によると、一過性でわずかな健忘と会話障害が持続していた。
同年 3 月 20 日、事象は健忘症を残すものの回復と判断され、同日、被験者は退院・帰宅した。
試験早期中止に関する最終試験評価来院は翌年 4 月 11 日であった。テデュグルチドの投与は恒久的に中止された。最終投与が行われたのは 2010 年 12 月 09 日であった。
併用薬の使用はなかった。
その他の既往歴：鉄欠乏、クルミに対するアレルギー、空腸瘻造設術、肺塞栓症、上大静脈症候群、及び中心静脈カテーテル感染。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	2[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 3 月 08 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：カテーテル敗血症）。2[redacted]歳の白人女性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、腸間膜動脈血栓症に続発して 2000 年 6 月 01 日に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。また、被験者には、2002 年と 2006 年に再発性カテーテル関連敗血症、2007 年にカテーテル関連感染の疑いの既往歴もあった。
2010 年 8 月 26 日、テデュグルチドを 172 日間投与した後、被験者に 38.2℃の発熱が生じたが、悪寒は伴わなかった。翌日、咳嗽が始まり、かかりつけ医を受診し、Bioparox（fusafungin）吸入剤が処方され、被験者はこれを同年 8 月 27 日から同年 8 月 31 日まで使用した。被験者の状態は悪化し、呼吸困難に陥った。
同年 8 月 31 日、被験者は入院した。入院時、被験者の C 反応性タンパク レベルは 147 mg/l（0～10）であり、胸部 X 線検査の結果、両側性肺炎と判明した。同日、末梢血の培養結果は陰性で、咽頭スワブ及び便の培養結果はいずれも Candida spp 陽性であった。
同年 8 月 31 日から同年 9 月 09 日まで事象に対し施行された治療は、静注用（IV）ブドウ糖溶液（5%）と生理食塩水（0.9%）、IV 塩化カリウム 40 mEq、IV magnesium sulfuricum

2 g、及び IV ラニチジン 100 mg などであった。同年 8 月 31 日から同年 9 月 10 日まで施行された治療は、IV Targocid（テイコプラニン）、Sulperazon（スルバクタム + セフォペラゾン）、及び Diflucan（フルコナゾール）などであった。中心静脈カテーテルがロックされた。
同年 9 月 01 日、喀痰の培養結果は陰性であり、血液検査によると、白血球数が 10.3 ×10^3/ul（4.0～10.0）であった。同年 9 月 02 日、中心静脈カテーテルの血液培養結果は Micrococcus spp 陽性であり、そのため同年 9 月 06 日にカテーテルを抜去した。
同年 9 月 03 日、喀痰の培養結果は陰性であった。同年 9 月 09 日、新しいブロビアックカテーテルが留置された。
同年 9 月 01 日から同年 9 月 10 日まで事象に対し施行された治療は、静注用（IV）アセチルシステイン 600mg 及び atrovent（臭化イプラトロピウム）の噴霧などであった。同年 9 月 03 日から同年 9 月 10 日まではナイスタチン懸濁液 4ml の経口投与が行われ、同年 9 月 03 日からはナイスタチンピルの経口投与が行われ、同年 9 月 10 日からはカテーテル関連血栓症の予防を目的として Fraxiparine（nadroparin calcium）0.3ml の皮下投与が行われた。
最終的にカテーテル関連敗血症及び続発性両側性肺炎と診断され被験者は退院した。同年 9 月 11 日、両事象は回復し、同日、被験者は退院した。治験責任医師は、肺炎は敗血症の続発性と判断し、肺炎を重篤な有害事象から削除した。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。
その他の既往歴：血管性腎性高血圧、空腸部分切除術、右腎動脈瘤、回腸部分切除術、空腸回腸吻合切除術、及び骨粗鬆症。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症、肺扁平上皮癌、病期不明
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	7[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 3 月 08 日
投与終了日	2011 年 8 月 26 日

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：カテーテル敗血症、肺扁平上皮癌、病期不明）。白人男性が、テデュグルチドを投与した CL0600-020 試験の完了後、CL0600-021 試験でテデュグルチドの非盲検投与を開始した時、7[redacted]歳であった。被験者の SBS は、上腸間膜動脈塞栓症のための 2007 年 1 月の大腸切除の結果である。CL0600-020 試験中、2009 年 10 月 14 日、治験薬の盲検投与開始から 31 日後、アデノウイルス感染が発現し、被験者は入院した。同年

10 月 23 日、本事象は回復した。被験者は約 5 年間、1 日 10 本の喫煙歴があり、テデュグルチドの投与開始の約 25 年前に禁煙していた。
翌年 11 月 18 日、テデュグルチド投与開始から 431 日後、他の症状はなく、発熱（37.9°C）が発現したため、被験者はカテーテル感染の疑いで入院した。同年 11 月 18 日の臨床検査にて、赤血球数 3660000 /uL（4300000～5900000）、白血球数 9160 /uL（4000～10000）、及び C-反応性蛋白 24.60 mg/mL（0～10）を確認した。同年 11 月 18 日からの本事象に対する治療には塩化カリウム静脈内投与（IV）、硫酸マグネシウム（20%）IV、5%ブドウ糖/生理食塩水 IV 及びラニチジン IV があった。同年 11 月 18 日、Broviac カテーテルによる非経口栄養を中止した。
同年 11 月 19 日、胸部 X 線及び腹部超音波検査（USG）はいずれも正常であった。同年 11 月 19 日に採取した尿培養は陰性であった。同年 11 月 23 日、血液培養及びカテーテル血液培養のため検体採取後、悪寒及び発熱が認められたが、培養の結果は陰性であった。
臨床症状に基づき、同年 12 月 2 日にカテーテルを抜去し、同年 12 月 8 日に新たな Broviac カテーテルを留置した。
同年 12 月 7 日、カテーテル関連敗血症の疑いに対する全ての治療を中止した。同年 12 月 9 日、本事象は回復したと判断され、被験者は退院した。
本事象の発現を受けて治験薬に対して取られた処置はなかった。
6 ヵ月間、喀血（非重篤と判断された）が発現した後、翌年 3 月 21 日、胸部 X 線を実施した。X 線は膿瘍疑いであった。同年 3 月 23 日の胸部 CT にて、右肺尖部に真菌症疑いの空洞を確認した。同年 3 月 31 日、気管支鏡検査を実施し、抗酸菌検査は桿菌及び真菌について陰性であった；この時、組織病理学的検体は採取しなかった。また、RB3（右前上葉）に粘液栓を確認し、洗浄した。同年 4 月 4 日のツベルクリン皮膚テストはわずかに陽性であった。同年 4 月 14 日、臨床データに基づき、被験者は非重篤な結核の疑いと診断された。
同年 4 月 14 日、Rifampicinum（リファンピシン）、Isoniazidum（イソニアジド）及び Pyrazynidum（ピラジナミド）の投与を開始した。結核は確定診断されなかった。3 ヵ月半の投与後、明らかな臨床的改善は認められず、抗菌薬の吸収不良が疑われた。イソニアジド及びリファンピシンの吸収試験を実施したところ、薬剤の最小濃度が認められた。同年 8 月 1 日、抗微生物薬の投与を中止した。同年 8 月 10 日、再度気管支鏡検査を実施し、粘膜及び RB3 開口部の発赤、並びに腫瘍に起因すると疑われる明らかな外方増殖性浸潤を確認した。
同年 8 月 24 日、7[redacted]歳の時、テデュグルチド投与開始から 535 日後、被験者は右肺空洞のさらなる診断検査のため入院した。同年 8 月 26 日、胸部 CT にて、壁の厚い境界を有する、右肺空洞の拡大を確認した。同年 8 月 26 日、テデュグルチドの投与を永続的に中止した。
同年 8 月 29 日、気管支鏡検査にて、RB3 の粘膜の病変の進行を確認した。上葉気管支の開口部は発赤し、粘膜は著しく変化し、側壁には外方増殖性、充血性浸潤/皺襞が認められた。この区域の残りの領域では、過剰な粘膜の皺襞及び肥厚が認められた。区域 2 の気管支は発赤していたが、RB2（右後上葉）に明らかな病変は認められなかった。真菌、抗酸菌検査のため気管支肺胞洗浄検査を実施し、RB3 から組織病理学的検体を採取した。また、

好中球の細胞質（c-ANCA、p-ANCA）に対する抗体検査、並びにアスペルギルスの抗体及び抗原検査のために血液を採取した。同年 8 月 30 日、被験者は最終診断を受けることなく退院した。同年 9 月 6 日、組織病理学的検査にて、最終診断であった右肺の扁平上皮癌を確認した。治験責任医師は、2010 年 12 月の確定されていないカテーテル関連感染の周辺症状及び結核の疑いは、最終的に右肺の扁平上皮癌の診断に至った症状である可能性が高いことを確認した。
2011 年 9 月 20 日、被験者は治験を早期に中止した。
PET-CT スキャンを予定し、同年 9 月 21 日、胸部外科の診察を実施した。同年 9 月 27 日に実施した PET-CT スキャンにて、右肺が癌の原発部位であることを確認した。胸膜から肺門に達する、推定 8.5 cm × 8cm × 7cm の、FDG 代謝の著明な亢進を伴う、右肺上葉下部の中央に空洞を伴う大きな腫瘤を確認した。病変は右上葉に限局していた。肺尖部線維症を除く残りの肺実質に密度はなかった。両胸腔に影響はなかった。リンパ節は代謝活性の上昇を示さなかった。腹腔及び小骨盤は、両副腎がわずかに肥大し、FDG 集積の増加はないことを示した。小骨盤の臓器は正常であった。リンパ節は腫大しておらず、FDG 代謝の増加もなかった。骨格系は腋窩線の第 8 及び第 9 肋骨における FDG 取り込みの増加を示し、外傷後である可能性が最も高かった（第 9 肋骨の陳旧性骨折のエビデンスがあった)。転移性病変は認められなかった。結論：原発病変に対応する右肺の代謝的に活性な大きな腫瘤、同一肺葉に衛星結節あり。腫瘤は右肺門のリンパ節の一部に及んでおり、他のリンパ節の病変又は遠隔転移はなかった。
同年 10 月 10 日、被験者は腫瘍病院に入院した。同年 10 月 13 日、右肺切除、リンパ節切除及び気管支鏡検査を実施した。同年 10 月 25 日まで、腫瘍病院で治療した。同年 11 月 15 日に実施した右肺の組織病理学的検査にて、病期が pT2N1 であることを確認した。肉眼報告にて、9.5 × 8.5 × 5 cm の固形のクリーム状の腫瘤を確認した。腫瘍は連続して肺中葉に浸潤しており、中葉の末梢実質は局所的に硬さが増加していた。その他の肺実質は正常であった。顕微鏡報告にて、肺の粘表皮腫、区域気管支周囲リンパ節（集塊性）における G3pT2N1 癌転移及びリンパ節の炭粉沈着症を確認した。低グレードで中等度の成熟粘液性扁平上皮癌、壊死（約 40%)、出血、区域気管支周囲リンパ節包の病変があった。気管支壁の外分泌腺に由来する癌は、気管支内腔への外方増殖を示し、肺及び区域性肺胸膜に浸潤し、その通過及び隣接リンパ節は認められなかった。末梢肺組織の肺気腫、限局性うっ血、無気肺を伴う浮腫、癌浸潤を伴わない気管支及び血管辺縁があった。
報告時、これらの事象は未回復であった。
治験責任医師は、右肺の扁平上皮癌と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。
併用薬には以下があった：アルファカルシドール、エノキサパリン及び炭酸カルシウム。
その他の病歴：頭痛（定期的)、骨減少症、Broviac カテーテル留置、冠疾患、急性心筋梗塞、冠動脈バイパス移植及び裂肛。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	眼部化学熱傷
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 6 月 14 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：眼部化学熱傷）。5[redacted]歳の白人男性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、損傷による腸壊死に続発して 1996 年 6 月 01 日に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。
2010 年 8 月 04 日、テデュグルチドを 220 日間投与した後、自宅の改修中に、右眼に化学熱傷が発現した。同年 8 月 06 日、被験者は入院し、同日退院した。事象の結果、治療処置として、0.9%生理食塩水による眼の洗浄並びに Floxal（ofloxacinum）及び Corneregel（dexpanthenolum）の点眼が施行された。
事象は同年 8 月 19 日に回復と判断され、Floxal 及び Corneregel の投与は中止された。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。
その他の既往歴：骨粗鬆症。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器破損、腎仙痛、胸水症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 6 月 28 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：医療機器破損、腎仙痛、胸水症）。白人男性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 5[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、損傷に続発して 2003 年 9 月 09 日に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。
2010 年 9 月 28 日、CL0600-021 試験での 93 日間にわたるテデュグルチドの投与後かつ Visit 5 の期間中、カテーテルに損傷が見つかり、被験者は入院した。カテーテルの外部に裂け目

があった。必須の診断検査は行われなかった。中心静脈カテーテルはロックされた。同年 9 月 28 日、静注用（IV）塩化カリウム、magnesium sulfuricum、ブドウ糖溶液（5%）、生理食塩水（0.9%）、及びラニチジンによる治療が施行された。同年 9 月 29 日、カテーテルが修理され、完全静脈栄養法が再開された。同年 9 月 30 日、事象は回復し、同日、被験者は退院した。
テデュグルチドについて事象に呼応した措置は取られなかった。
翌々年 6 月 18 日、この時点の年齢は 5[redacted] 歳で、テデュグルチドの投与開始から 722 日後、右腰部に疼痛が生じた後、右腎仙痛の疑いで被験者は入院した。入院当日に腹部超音波検査が施行された結果、右尿管の拡張が検出され、これは腎仙痛の特徴と解釈された。同年 6 月 20 日に腹部超音波検査が行われ、右腎内に結石の存在が確認された。静注用輸液、IV メタミゾールナトリウム、及び drotaverine の投与が行われた。同年 6 月 23 日、結石は自然に流出し、翌日、疼痛は鎮静した。事象は回復と判断された。同年 6 月 26 日、腹部 CT が施行され、腹部には病変はみられなかったが右側に胸水症が検出された。胸腔穿刺が行われ、清澄で淡色の液体が 1100 ml 排泄された。同日、同年 6 月 26 日、胸水症は回復と判断された。微生物検査の結果から、抽出液はごく普通であることが示された。同年 6 月 27 日、コントロール胸部 CT スキャンが行われ、病変は認められず、同年 7 月 02 日のコントロール大腸内視鏡検査も同じであった。同年 7 月 05 日、胸水症の原因を探るためコントロール気管支鏡が行われたが、病変は認められなかった。治験責任医師により、胸水症の原因は恐らく腎仙痛と評価された。
同年 7 月 07 日、被験者は退院した。
テデュグルチドについて事象に呼応した措置は取られなかった。
次の併用薬が投与された：シメチコン、エノキサパリン、及びパンクレアチン。
その他の既往歴：気分障害、骨粗鬆症、及び皮膚アレルギー。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	吻合部狭窄、尿路感染、発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted] 歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 6 月 14 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：吻合部狭窄、尿路感染、発熱）。白人男性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 4[redacted] 歳であった。本被験者の SBS は、腸軸

捻転のため 1996 年に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。被験者には、CL0600-020 試験参加中の尿路感染の既往歴があった。
2010 年 8 月 03 日、計 219 日間にわたるテデュグルチドの投与後、被験者に、空腸－直腸吻合の狭窄による便秘が発現した。同年 8 月 12 日、被験者は入院した。入院期間中、同年 8 月 15 日、被験者の尿中に Escherichia coli が存在し（$>10^5$/ml）、無症候性の尿路感染が検出された。本事象について、治験責任医師は非重篤な有害事象と判断した。同年 8 月 16 日、空腸－直腸吻合狭窄の治療として、IV Pethidine（merperidine）、モルヒネ硫酸塩の皮下投与、IV metamizole、及び IV drotaverine などが投与された。同年 8 月 16 日から同年 8 月 18 日まで IV ブドウ糖 5%及び IV 生理食塩水の投与も行われた。
同年 8 月 16 日、予めスケジュールされた、空腸－直腸吻合狭窄の内視鏡による拡張術が施行された。事象は同年 8 月 24 日に回復と判断され、同年 8 月 24 日、被験者は退院した。
翌年 6 月 01 日、この時点の年齢は 4[redacted]歳で、計 521 日間にわたるテデュグルチドの投与後、同年 5 月 31 日から発現した発熱（悪寒は伴わず）のため、被験者は入院した。中心静脈カテーテルはロックされた。培養検体が採取され、次の結果が得られた：中心静脈カテーテル血液培養及び末梢血培養はいずれも陰性、便中 C. difficile 検査は陰性、肛門細菌叢検査の結果は消化管の細菌叢コロニー形成（臨床的意義はないと判断された）で、尿培養から、Escherichia coli が検出され、その結果、尿路感染と診断された。同年 6 月 01 日から同年 6 月 05 日まで、IV 塩化カリウム、IV 5%ブドウ糖／生理食塩水、及び IV ラニチジンの投与が行われた。同年 6 月 02 日から同年 6 月 13 日まで、尿路感染に対し、IV Ertapenem（invanz）100 mg の連日投与などが行われた。
同年 6 月 01 日の追加臨床検査の結果は、赤血球（RBC）数 29.7 ×10^5 /μL（43～59）、白血球（WBC）数 4,110 /μL（4,000～10,000）、C－反応性タンパク 37.20 mg/L（0.0～10.0）であり、口腔内細菌叢は生理的細菌叢（正常な結果）を示した。同年 6 月 03 日、貧血のため濃縮赤血球が 2 単位輸血された。
同年 6 月 06 日、完全静脈栄養法（TPN）が再開された。 同年 6 月 14 日、被験者は事象「尿路感染」から回復し、同日、退院した。
同年 6 月 20 日、朝から発熱（悪寒は伴わず）が生じたため、被験者は再び入院した。中心静脈カテーテルの血液培養、末梢血培養、及び尿培養の結果は陰性であり、胸部 X 線の検査結果も同様であった。口腔内細菌叢から candida albicans が検出され、細菌叢からは消化管の細菌性及び真菌性コロニー形成（臨床的意義はないと判断された）が得られた。赤血球数は 40.9 ×10^5 μL、白血球数は 6,740 μL、CRP は 30.20 mg/L であった。中心静脈カテーテルはロックされた。
同年 6 月 20 日から同年 6 月 23 日まで、原因不明の発熱に対し、IV 塩化カリウム、IV 5%ブドウ糖／生理食塩水、IV ラニチジン、及び IV magnesium sulfuricum などが投与された。
同年 6 月 24 日、TPN が再開された。
同年 6 月 27 日、肛門細菌叢検査から再び、消化管の細菌叢コロニー形成が検出されたが、この結果に臨床的意義はなく、便中 C. difficile 検査の結果は陰性であった。腹部超音波検査

が同年 6 月 24 日、同年 6 月 28 日、及び同年 6 月 30 日に実施されたが、いずれも陰性であった。同年 6 月 30 日に泌尿器科医の診察が行われ、報告によると結果は正常であった。
同年 7 月 01 日、被験者は事象「原因不明の発熱」から回復し、同日、退院した。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
同年 9 月 27 日、テデュグルチドの投与開始から 639 日後、被験者は尿路感染により入院した。以前、同年 9 月 07 日に実施された尿培養の結果は Escherichia coli 陽性であった。同年 9 月 27 日、腹部超音波検査の結果は正常であった。IV Augmentin（アモキシシリン及びクラブラン酸）などの薬物療法が行われた。同年 10 月 04 日に実施した尿培養の結果は陰性であった。同年 10 月 06 日、事象は回復し、被験者は退院した。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
治験責任医師は事象「尿路感染」とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。
その他の既往歴：横行結腸吻合術、ヒルシュスプルング病、S 状結腸切除術、盲腸瘻造設術、空腸切除、貧血、骨粗鬆症、不眠症、胃食道逆流性疾患、及び尿路感染。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症、医療機器関連感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 9 月 13 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：カテーテル敗血症、医療機器関連感染）。白人女性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 5[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、機械的イレウスのため 1998 年 12 月に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。
2011 年 6 月 13 日、この時点の年齢は 5[redacted]歳で、274 日間にわたるテデュグルチドの投与後、発熱（39℃、悪寒は伴わず）により被験者は入院した。被験者の C 反応性タンパク（CRP）は 64.7 mg/L（0～10）であった。同年 6 月 13 日に採取した中心静脈カテーテルの血液培養結果及び同年 6 月 14 日に採取したカテーテル培養結果はいずれも Corynebacterium spp 陽性であった。経静脈栄養が中止された。同年 6 月 13 日から同年 6 月 23 日まで事象に対し、IV 5%ブドウ糖溶液と 0.9%塩化ナトリウム溶液、IV magnesium sulfuricum、及び IV ラニチジンが静脈内投与された。同年 6 月 16 日、カテーテルが抜去され、同年 6 月 16 日から同年 6 月 23 日まで IV Zyvoxid（リネゾリド）の投与が行われた。同年 6 月 23 日、新

しいブロビアックカテーテルが留置された。入院期間中、口腔内、肛門（Candida albicans）、及び膣腔（Klebsiella pneumoniae）のコロニー形成に対し、それぞれナイスタチンの経口投与と Macmiror（nifuratel 及びナイスタチン）の経膣投与が行われた。
同年 6 月 25 日、カテーテル関連敗血症は回復し、被験者は退院した。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
同年 11 月 14 日から発熱（悪寒は伴わず）が発現し、同年 11 月 16 日、テデュグルチドの投与開始から 430 日後、カテーテル関連菌血症により被験者は入院した。
入院日の臨床検査結果は、CRP 増加 71.90 mg/L（0.0～10.0）及び白血球数（WBC）正常範囲 8420/μL（4000～10000）であった。尿及び末梢血の培養結果は陰性であった。肛門細菌叢の検査結果は生理的細菌叢であったが、ストーマのスワブから Escherichia coli 及び Klebsiella pneumoniae が検出された。胸部 X 線は正常で、腹部超音波検査は陰性であった。中心静脈カテーテルから採取した血液の培養から Staphylococcus warneri が検出された。中心静脈カテーテルを介した完全静脈栄養法（TPN）が 1 週間中止され、ブロビアックカテーテルのエタノール／アミカシンロックが開始された。IV Targocid（テイコプラニン）、アセチルシステイン（静注及び経口）、及び静注用輸液の投与が行われた。同年 11 月 28 日、TPN が再開された。同日に施行された心エコー検査の結果は正常であった。同年 11 月 29 日、胸部 X 線は正常、CRP は 6.0 mg/L、白血球数は 7570 /μL であった。同年 12 月 02 日、事象は回復し、被験者は良好な状態で退院した。
テデュグルチドに対し事象に呼応した措置は講じられなかった。
治験責任医師は、事象とテデュグルチドとの間に関連なしと判断した。
次の併用薬が投与された：オメプラゾール、rantidine、beclometasoni dipropionas、loratadinum、lisinoprilum。
その他の既往歴：結腸部分切除術、家族性大腸腺腫症、潰瘍性大腸炎、高血圧、慢性胃十二指腸潰瘍性疾患、子宮全摘術、子宮筋腫、TPN カテーテル再留置、鼻中隔弯曲、鼻中隔形成術、骨減少症、季節性アレルギー性鼻炎、上顎洞ポリープ、onychornycosis、真菌性結膜炎、右乳房の良性腫瘍摘出、回転性めまい、甲状腺の良性結節、頸椎関節症、及び眼乾燥症候群。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	関節炎、カテーテル菌血症、軟部組織の炎症、クロストリジウム感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 11 月 10 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：関節炎、カテーテル菌血症、軟部組織の炎症、クロストリジウム感染）。白人女性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 5[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、上腸間膜動脈塞栓に続発して 2008 年 5 月 22 日に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。
2011 年 3 月 01 日以降、この時点の年齢は 5[redacted]歳で、112 日間にわたるテデュグルチドの投与後、右足軟部組織に、疼痛、浮腫、及び発赤が発現した。この時点で事象は非重篤と判断された。同年 3 月 06 日の夜、症状が著しく悪化したが発熱はみられず、同年 3 月 07 日、被験者は入院した。同年 3 月 07 日、臨床検査の結果は、C 反応性タンパク（CRP）17 mg/L（正常範囲：0～10）、白血球数 6.56 $\times 10^3$/ul（4.00～10.00）、及び赤血球数 4.93 $\times 10^6$/uL（3.50～5.40）であった。
同年 3 月 07 日、臨床検査の結果は、γ グルタミルトランスペプチダーゼ（GGTP）147 U/L（12～43）、及びリパーゼ 617 U/L（23～300）であった。リパーゼ増加に臨床的意義はないと判断された。同年 3 月 08 日、膝関節及び足の X 線検査から、両足外反母趾と判明した。これらの所見は整形外科医により確認され、臨床的意義はないと判断された。
同年 3 月 08 日、肛門細菌叢の培養で、Escherichia coli、Proteus mirabilis、及び Enterococcus faecalis による消化管の細菌性コロニー形成がみられたが、臨床的意義はないと判断された。口腔内細菌叢の培養で、Candida albicans 及び Candida glabrata による口腔内の真菌性コロニー形成が認められた。
同年 3 月 09 日、下腿の X 線検査結果は正常であり、尿培養は陰性であった。同年 3 月 11 日、臨床検査の結果は、抗ストレプトリジン O（ASO）<200 IU/ml、CRP 20.2 mg/L（0～10）、赤血球沈降速度 24 mm/時間（6～12）で、リウマトイド因子（RF）は陰性であった。
同年 3 月 15 日、尿の分析結果は、細菌陽性であったが、尿検体にコンタミネーションがあったと判断され、この結果に臨床的意義はないと判断された。
同年 3 月 16 日、臨床検査の結果は、赤血球数（RBC）4.58 $\times 10^6$/uL（3.5～5.4）、白血球数（WBC）4.74 $\times 10^3$/ul（4～10）、CRP <7 mg/L（0～10）であった。
同年 3 月 28 日、膝及び足首関節の超音波検査を行った結果、重要な病変は認められなかった。同年 3 月 30 日、リウマチ専門医の診察を受け、当該医師は、右足疼痛の原因は右足首関節の炎症であると確認した。関節炎の原因は不明であった。
同年 3 月 31 日、胸部 X 線の結果は正常であった。臨床検査結果から結合組織病の可能性は排除された。
事象に対し、同年 3 月 07 日から同年 3 月 31 日までジクロフェナクナトリウム軟膏 4.0 cc の局所投与が行われ、同年 3 月 08 日から同年 3 月 27 日まで Pyralgin（metamizole）2.5 g の静脈内投与が行われた。事象と治験薬との間に関連なしと判断された。必要に応じて使用するよう Olfen Patch（ジクロフェナク）が処方された。
同年 4 月 01 日、右足首関節の炎症は回復と判断され、被験者は良好な状態で退院した。

同年 4 月 19 日以降、被験者に発熱及び悪寒が発現し、同年 4 月 20 日、テデュグルチド投与開始から 162 日後、被験者は入院した。入院期間中、中心静脈カテーテル感染が疑われたため臨床検査並びに血液と尿の培養が行われた。同年 4 月 20 日、中心静脈カテーテルがロックされた。
同年 4 月 20 日、臨床検査の結果は、CRP 27.9 mg/L（0～10）、末梢血の培養結果陰性、肛門細菌叢の培養で、Escherichia coli、Proteus mirabilis、及び Enterococcus faecalis による消化管（GI）の細菌性コロニー形成が、口腔内細菌叢の培養で Candida glabrata が、尿培養ではグラム陽性及びグラム陰性の細菌叢がそれぞれ検出されたが、検体にコンタミネーションが認められた。同年 4 月 22 日に行った中心静脈カテーテルの血液培養及び同年 4 月 24 日に行ったブロビアックカテーテル培養からはいずれも Bacillus spp が検出された。同年 4 月 24 日、ブロビアックカテーテルが抜去され、同年 4 月 27 日、新しいブロビアックカテーテルが再留置された。同年 4 月 28 日、完全静脈栄養法が再開された。
同年 4 月 28 日、胸部 X 線は正常であった。
事象に対し、同年 4 月 20 日から同年 4 月 27 日まで静注用（IV）5%ブドウ糖／生理食塩水（2：1）、IV ラニチジン、及び IV 硫酸マグネシウム 20%が、同年 4 月 20 日から同年 4 月 29 日まで IV Pyralgin（metamizole）が、同年 4 月 22 日から同年 4 月 26 日まで IV 塩化カリウムが、同年 4 月 22 日から同年 4 月 29 日まで口腔内真菌性コロニー形成に対し経口ナイスタチンが、及び同年 4 月 24 日から同年 4 月 29 日まで IV Zyvoxid（リネゾリド）が、それぞれ投与された。カテーテル関連菌血症は回復と判断され、同年 4 月 30 日、被験者は良好な状態で退院した。
事象の結果として、治験薬に対し特に措置は講じられなかった。
同年 6 月 22 日、テデュグルチドの投与開始から 225 日後、右上・下肢軟部組織の炎症が発現し、被験者は入院した。診察時、右手及び右足の甲に浮腫及び発赤がみられた。運動系の超音波検査からは、関節炎の特徴は検出されなかったが、皮下組織に炎症がみられた。
臨床検査及び診断検査（検査日不明）の結果は、白血球数 11800/μL（4000～10000）、赤血球沈降速度 19 mm/90 min（3mm/90min～15mm/90min）、リウマトイド因子 7.2 IU/ml（0～14）、CRP 68.93 mg/L（0.0～5.0）及び 13.79 mg/L（0.0～10.0）であった。さらに、末梢血培養、尿培養、及び便中病原性 E-coli 検査はいずれも陰性で、臨床的意義はないものの尿検査は細菌陽性であった。胸部 X 線及び下肢静脈の超音波検査の結果はいずれも正常であった。足首、膝、及び右上肢関節の超音波検査により、皮下組織に浮腫が検出された。心エコー検査から、心室中隔肥大、左心房肥大、及び軽度の弁膜閉鎖不全（臨床的意義なし）が検出された。
リウマチ科の診察後、その勧めに従い、同年 6 月 30 日にテデュグルチドの投与が中止された。テデュグルチドを投与中止した間も事象は減弱せず、治療が同年 7 月 03 日に再開された。リウマチ専門医は、軟部組織炎症の徴候とテデュグルチド投与との間に関連性ないとの結論を下した。入院中、シプロフロキサシン、メトロニダゾール、フルコナゾール、ケトプロフェン、ニトラゼパム、及びメチルプレドニゾロンなどが投与された。皮下組織の

炎症症状は減弱し、炎症パラメータは減少した。事象は回復し、同年 7 月 08 日、被験者は退院した。
治験責任医師は、事象と治験薬との間に関連なしと判断した。
翌年 2 月 08 日、被験者に発熱及び悪寒が発現した。同年 2 月 09 日、この時点の年齢は 6[redacted]歳で、テデュグルチドの投与開始から 457 日後、被験者は入院した。中心静脈カテーテル感染が疑われた。中心静脈カテーテルはロックされ、TPN が中止され、直近の TPN 補給量と同程度の、電解質を含む静注用輸液に切り替えられた。血液検査の結果は、CRP 54.5 mg/L（0～10）、赤血球数 5160000/uL（3500000～5400000）、及び白血球数 4390/uL（4000～10000）であった。肛門細菌叢の検査で Escherichia coli が検出され（消化管の細菌性コロニー形成、臨床的意義はないと判断された）、血液培養は陰性、口腔内細菌叢検査の結果は正常で生理的細菌叢が検出された。同年 2 月 10 日、胸部 X 線検査及び腹部超音波検査の結果は正常で、尿培養の結果は陰性であった。同年 2 月 12 日、カテーテル培養で Staphylococcus epidermidis MS が検出され、末梢血培養の結果は陰性であり、便中 Clostridium difficile 検査の結果は C. difficile 毒素及び Candida glabrata 陽性であった（Clostridium difficile 感染及び消化管の真菌性コロニー形成）。メトロニダゾールの経口投与に加え、末梢カテーテルを介して、静注用輸液、IV テイコプラニン、metamizole、フルコナゾール、セフォペラゾンースルバクタム、及びクロキサシリンが投与された。ブロビアックカテーテルにエタノール／アミカシンロックが適用された。同年 2 月 14 日、臨床検査の結果は、白血球数 7250/μL であった。同年 2 月 23 日、中心静脈のドプラ超音波検査の結果は正常で、頭部 CT スキャンにより、皮質及び皮質下の大脳萎縮が検出された。同年 2 月 24 日、TPN が再開され、同日、被験者に発熱が生じた。末梢血培養で、Corynebacterium species が検出された。同年 2 月 25 日、ブロビアックカテーテルが抜去され、TPN が中止された。同日実施された追加臨床検査の結果は、白血球数 8400/μL（4000～10000）であった。同年 2 月 26 日、中心静脈カテーテル血液培養は陰性であった。同年 2 月 28 日、胸部 CT 血管造影検査の結果は正常で、心エコー図の結果は左室駆出率 35%（55～70）であり、この結果から循環不全が示唆されたが、2008 年 7 月 03 日に測定した被験者のベースライン駆出率 35～40%から変化はなく、入院中、水分制限はみられなかった。2012 年 2 月 28 日、被験者は喉頭専門医の診察を受け、耳、鼻、咽頭、又は喉頭に感染のないことが確認された。同年 2 月 29 日、CRP は 12 mg/L であった。同年 3 月 05 日、IV バンコマイシンの投与が追加された。同年 3 月 11 日、ブロビアックカテーテルが再留置され、同年 3 月 12 日に行われた追跡調査の胸部 X 線検査は正常であった。同年 3 月 12 日、TPN が再開された。同年 3 月 14 日、CRP は 23.4 mg/L であった。同年 3 月 14 日、事象「カテーテル関連菌血症」及び「clostridium difficile 感染」は回復し、被験者は退院した。
テデュグルチドに対し事象に呼応した措置は講じられなかったが、被験者が、余分の治験薬バイアルを自宅に置いてきたため、同年 3 月 09 日から同年 3 月 14 日まで、治験薬の投与が中止された。
治験責任医師は、事象「カテーテル関連菌血症」及び「Clostridium difficile 感染」とテデュグルチドの間に関連なしと判断した。

次の併用薬が投与された：炭酸カルシウム、α-カルシドール、エノキサパリン、bisprolol、メチルジゴキシン、magum forte、メチルプレドニゾロン、pantaprazole。
その他の既往歴：心筋梗塞、虚血性心疾患、心房細動、右冠動脈の経皮的冠動脈形成術、冠動脈ステント留置、ブロビアックカテーテル留置、右上腕及び大腿動脈の塞栓、右上腕及び大腿動脈の塞栓除去術、並びに左胸水症のドレナージ。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	帯状疱疹
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 12 月 06 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：Herpes zoster）。白人女性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 5[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、腸切除術が複数回施行された結果生じたものである。
2012 年 3 月 29 日、被験者に約 38ºC の発熱が生じた。同年 3 月 31 日、被験者の左眼上方に発疹が発現した。同年 4 月 02 日、この時点の年齢は 5[redacted]歳で、テデュグルチドの投与開始から 657 日後、発熱、悪寒、及び左眼上方に発疹を呈し、被験者は入院した。胸部 X 線検査及び腹部超音波検査の結果は正常であった。臨床検査結果は、白血球数（WBC）5.51（4～10）及び C 反応性タンパク（CRP）<7.00（< 7.00）であった。臨床検査の単位は提供されなかった。血液培養の結果は陰性であった。完全静脈栄養法（TPN）は中止された。眼科の診察を受け、帯状疱疹感染と診断された。経口 Heviran（アシクロビル）、静注用（IV）輸液、及び Targocid（テイコプラニン）、Tienam（イミペネム及びシラスタチン）、セフトリアキソンを含む IV 抗生物質、並びに IV Diflucan（フルコナゾール）、pyralginum、及び外用 Bactroban（ムピロシン）が投与された。同年 4 月 09 日、TPN が再開された。同年 4 月 18 日、被験者は回復し退院した。
テデュグルチドに対し事象に呼応した措置は講じられなかった。
治験責任医師は、事象「帯状疱疹」とテデュグルチドの間に関連なしと判断した。
次の併用薬が投与された：メトプロロール酒石酸塩、メロキシカム、パントプラゾール、moxifloxacinum、atecortin。
その他の既往歴：放射性ヨードで治療された甲状腺機能亢進症、子宮摘出術、両側性卵巣摘出術、骨粗鬆症、エストロゲン欠乏、ブドウ球菌性敗血症、裂肛切除術、悪液質、慢性肛門痛症候群、放屁、関節痛、発熱、子宮摘出術、及び眼乾燥症候群。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル菌血症、急性胆嚢炎、発熱
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	2[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日~投与終了日	2010 年 12 月 01 日～2011 年 08 月 02 日 2011 年 08 月 05 日～2012 年 03 月 01 日 2012 年 03 月 07 日～継続中

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：カテーテル菌血症、急性胆嚢炎、発熱)。白人男性が、プラセボを投与した CL0600-020 試験の完了後、CL0600-021 試験でテデュグルチドの非盲検投与を開始した時、2[redacted]歳であった。被験者の SBS は、2006 年の腸の軸捻転による大腸切除の結果である。CL0600-020 試験参加中、2010 年 6 月 23 日から同年 7 月 5 日まで、重篤な有害事象の菌血症が発現し、入院した。重要な病歴は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（2006 年から）であった。CL0600-020 試験のスクリーニング時（2010 年 5 月 11 日)、GGT 値は 180 IU/L（1～50）であった。値は試験 Week 8 中に 257 IU/L で最高値となり、試験終了時（同年 12 月 1 日）の Week 24 には 161 IU/L であった。GGT 値は、CL0600-021 試験への参加期間を通じて高値のままであった。

翌年 8 月 3 日、悪寒を伴う発熱が発現した。同年 8 月 4 日、テデュグルチド投与開始から 247 日後、症状は継続しており、テデュグルチドの投与開始から 246 日後、カテーテル関連菌血症により入院した。臨床検査結果にて、白血球数（WBC）7320/μL（4000～10000）及び C-反応性蛋白（CRP）140 mg/L（0～10）を確認し、炎症が示唆された；末梢血培養は陰性であった。本事象に対し、静脈内（IV）輸液に加えて、ラニチジン、タゴシッド（テイコプラニン)、ジフルカン（フルコナゾール)、スルペラゾン（セフォペラゾン＋スルバクタム）を含む IV 薬剤を投与した。中心静脈カテーテルからの非経口完全栄養（TPN）を中止した。

同年 8 月 5 日、肛門細菌叢検査にて、大腸菌及び大便連鎖球菌を確認し、口腔内細菌叢検査は生理的細菌叢について正常であり、尿培養は陰性であった。同年 8 月 8 日、腹部超音波検査は正常、末梢血培養は陰性、中心静脈カテーテル血液培養にて、*Enterobacter cloacae* を確認した。同年 8 月 11 日、Broviac カテーテルを抜去した；同年 8 月 12 日、再度留置し、TPN を再開した。同年 8 月 13 日、胸部 X 線は正常であった。同年 8 月 14 日の臨床検査にて、WBC 6680 μL 及び CRP <7.00 mg/L を確認した。

同年 8 月 14 日、本事象は回復し、被験者は退院した。

本事象の発現を受けて治験薬に対して取られた処置はなかったが、被験者は同年 8 月 3 日及び同年 8 月 4 日は発熱のため治験薬を服用しなかったと報告した。同年 8 月 5 日、治験薬の投与を再開した。
治験責任医師は、カテーテル関連菌血症と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。
翌年 2 月 18 日、2[redacted]歳の時、テデュグルチド投与開始から 445 日後、被験者は発熱のため入院した。同年 2 月 16 日から、悪寒を伴う発熱が発現していた。同年 2 月 18 日の臨床検査結果には、WBC 6050/μL 及び CRP 47.10 mg/L があり、炎症過程が示唆された。カテーテル関連菌血症が疑われ、TPN を中止した。末梢血及び尿の培養は陰性であった；口腔内細菌叢培養にて、生理的細菌叢を確認し、肛門細菌叢培養にて、消化管の真菌コロニー形成を確認した（大腸菌、大便連鎖球菌、*Candida glabrata*）。同年 2 月 20 日、中心静脈カテーテル血液培養にて、*Staphylococcus haemolyticus* MS を確認した。IV Syntarpen（クロキサシリンナトリウム）及びジフルカン（フルコナゾール）並びに末梢カテーテルを介した IV 輸液を投与した。Broviac カテーテルはエタノール/抗生物質（バンコマイシン）ロックにより治療した。同年 2 月 27 日に再実施した中心静脈カテーテル血液培養は陰性であった。同年 3 月 2 日、カテーテル関連菌血症は回復し、同日、TPN を再開した。同年 3 月 2 日の夕食後、重度の腹痛が発現した。腹部 X 線は正常で、GGT 値は 68 IU/L、アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アミラーゼ及びリパーゼは正常範囲内であった。
中心静脈カテーテル血液培養は陰性であった。腹痛のため、被験者は自分でテデュグルチドの投与を中止した。同年 3 月 4 日、腹部超音波検査にて、胆石症及び急性胆嚢炎を確認した；胆嚢切除を実施した。治療には IV スルペラゾン（セフォペラゾン＋スルバクタム）、メトロニダゾール及び Pyralgin（メタミゾール）があった。同年 3 月 5 日の胆汁培養にて、大腸菌（胆嚢蓄膿）を確認し、臨床検査にて、RBC 4250000/μL（4300000～5900000）、WBC 8800/μL（4000～10000）及び CRP 99.0 mg/L（0～10）を確認し、炎症過程が示唆された。同年 3 月 7 日の胆嚢の組織病理学的検査の結果にて、急性胆嚢炎（胆嚢蓄膿）を確認し、肝臓の検査にて、脂肪肝を確認した。治験薬の投与は同年 3 月 7 日に再開予定であった。同年 3 月 14 日、急性胆嚢炎は回復し、被験者は退院した。
治験責任医師は、カテーテル関連菌血症及び急性胆嚢炎とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。
同年 5 月 30 日の予定来院時、被験者は 2 週間前に発熱が発現したと報告した；中心静脈カテーテルからの血液培養を実施した。培養は *Corynebacterium* 属陽性であり、同年 5 月 31 日、テデュグルチド投与開始から 548 日後、カテーテル関連菌血症により入院した；TPN を中止した。入院時の臨床検査には、正常範囲内の WBC 及び CRP の結果があった。同年 6 月 1 日の尿培養及び末梢血培養は陰性であり、口腔内細菌叢培養では生理的細菌叢が増殖したが、肛門細菌叢培養では大腸菌及び *Enterococcus faecium*（VRE）が増殖した（消化管の *Enterococcus faecium*（VRE）のコロニー形成を示す）。同年 6 月 2 日、Broviac カテーテ

ルを抜去した。本事象に対する治療にはIV Zyvoid（リネゾリド）があった。また、バンコマイシンを1日投与したが、感作（詳細不明）が発現したため、投与を中止した。同年6月3日に再実施した中心静脈カテーテル培養は陰性であった。同年6月9日、Broviacカテーテルを留置し、翌日、TPNを再開した。同年6月11日、被験者は回復し、退院した。
本事象の発現を受けてテデュグルチドに対して取られた処置はなかった。
治験責任医師は、カテーテル関連菌血症とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。
同年8月23日、2[redacted]歳の時、テデュグルチド投与開始から632日後、被験者は発熱及び悪寒により入院した。カテーテル関連菌血症が疑われ、PNを中断した。中心静脈ラインをロックし、末梢静脈ラインからIV輸液を開始した。CRPは47.5 mg/L（0.0～10.0）であった。メタミゾールを投与した。中心静脈カテーテル血液培養、末梢ライン血液培養及び尿培養は陰性であった。同年8月24日の培養にて、肛門細菌叢は大腸菌、ESBL、*Morganella morganii*グラム陽性及び生理学的細菌叢陽性を確認した；口腔内培養は生理的細菌叢陽性であった。同年8月25日から同年8月26日まで、テイコプラニンのIV投与を実施し、その後、IVセフォペラゾン＋スルバクタム及びフルコナゾールを投与した。同年8月27日、腹部超音波検査及び胸部X線検査は正常であった。同年8月28日のEKGは正常であった；同日の扁桃細菌叢は生理的細菌叢を示した。同年8月28日から同年8月30日までの毎日のIV投与にはメタミゾールがあった。同年8月30日の咽喉科医の診察にて、耳、鼻、喉及び喉頭への感染は確認されなかった。同日、中心静脈カテーテルによるPN注入を再開した。同年9月3日の副鼻腔X線は正常であった。同年9月6日、臨床検査にて、WBC：7.13 × 10^6 /μL（4～10 × 10^3）、CRP：< 7 mg/L（0～10 mg/L）及びGGT：148 U/L（15～73 U/L）を確認した。治験責任医師は、自宅での非経口栄養（HPN）前にGGTが増加し（2006年8月28日：161 U/L）、治験薬投与中にGGT値が実際に低下したとコメントした。治験責任医師は、GGT増加の理由は、脂肪肝（2012年3月7日、肝臓の組織病理学的検査）、被験者の生活習慣（自動車の塗装業者として働いており、時々ビールを飲んでいた可能性があった）である可能性があると推測したが、被験者はHPN中にこの疑いを認めなかった。治験責任医師は、GGT増加に関して診断検査を実施する予定はないと述べた。
同年9月7日、被験者は原因不明の発熱から回復し、退院した。
本事象の発現を受けてテデュグルチドに対して取られた処置はなかった。
治験責任医師は、本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。
同年11月7日、2[redacted]歳の時、テデュグルチド投与開始から699日後、本被験者は悪寒を伴わない発熱のため入院した。入院時の臨床検査結果にはCRP 71.4 mg/L（0.0～10.0）があり、治験責任医師により炎症過程が示唆された。カテーテル関連菌血症が疑われ、PN注入を中止し、中心静脈ラインをロックした。末梢カテーテルを介してIV輸液療法を実施した。同年11月7日に実施した尿培養は陰性であり、口腔内細菌叢培養にて、生理的細菌叢を確認した。同年11月7日、末梢血培養を実施し、同年11月8日に再度実施した；いずれも陰性であった。同年11月12日に実施した中心静脈カテーテル血液培養は陰性であった。同年11月14日、中心静脈カテーテルを介してPNを再開した。画像診断検査（心エコー像及

び頭部 CT）では病変は認められなかった；頭部 CT スキャンを実施し、感染巣を検索した。同年 11 月 21 日の経過観察 CRP は正常であった（7 mg/L 未満）。同年 11 月 22 日、被験者は退院した。最終診断は原因不明の発熱であった。
本事象の発現を受けてテデュグルチドに対して取られた処置はなかった。
治験責任医師は、本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。
併用薬には以下があった：炭酸カルシウム、アルファカルシドール及びエノキサパリン。
その他の病歴：骨粗鬆症、感染、Broviac カテーテルの抜去及び再留置、脳振盪、左足骨折及び左鎖骨骨折。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	非小細胞肺癌
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2011 年 1 月 03 日
投与終了日	2011 年 3 月 30 日

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：非小細胞肺癌）。白人男性が、プラセボを投与した CL0600-020 試験の完了後、CL0600-021 試験でテデュグルチドの非盲検投与を開始した時、6[redacted]歳であった。被験者の SBS は、腸間膜動脈の血栓症のため 2001 年 10 月 3 日の大腸切除の結果である。喫煙歴（約 30 本/日、約 30 年間）があった。被験者は技師としてのキャリア中、アスベストに曝露された（期間不明）。
2011 年 3 月 28 日、テデュグルチド投与開始から 85 日後、約 2 週間前の喀血のため入院した。入院時の臨床検査にて、C-反応性蛋白<7 mg/L（0～10）、白血球数（WBC）8.93 × 10^3/uL（4.00～10.00）、及び赤血球数（RBC）4.49 × 10^6/uL（4.30～5.90）を確認した。胸部 X 線にて、心臓及び肺門の腫大を確認した。
同年 3 月 28 日、末梢血培養は陰性で、肛門細菌叢培養にて、大腸菌、*Proteus mirabilis* 及び大便連鎖球菌（臨床的に重要ではないと判断された）の消化管の細菌コロニー形成を確認し、口腔内細菌叢培養にて、インフルエンザ菌を確認し、喀痰細菌叢培養にて、*Candida* 属を確認し、上気道の真菌コロニー形成が示唆され、尿培養は陰性であった。
同年 3 月 29 日、胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにて、左肺腫瘍（50 × 60 × 70 mm）、並びに左肺門、縦隔、及び気管周囲領域の多数のリンパ節腫大を確認した。治験責任医師の見解では、この所見はおそらく癌であった。さらに、心エコー像にて、心房及

び心室の拡大を確認し、被験者の左室駆出率は約 35%（55～70）で、循環不全が示唆された。
同年 3 月 31 日、肺腫瘍のためテデュグルチドの投与を永続的に中止した；テデュグルチドの最終投与日は同年 3 月 30 日であった。
同年 4 月 5 日、気管支内超音波（EBUS）生検を実施し、その後、同年 4 月 11 日に実施した生検の組織病理学的検査にて、非微小細胞癌を確認し、治験責任医師の見解では、これはおそらく扁平上皮癌であった。同年 4 月 6 日、臨床検査にて、RBC 4.3×10^6/uL、WBC 6.98×10^3/uL、C-反応性蛋白 7 mg/L 及び国際標準比（INR）1.06（0.86～1.26）を確認した。右顎下領域の軟部組織の超音波検査にて、石灰沈着症（22 × 18 × 21 mm）を確認し、気管支鏡検査にて、気管支の腫瘍性浸潤を確認し、胸部 X 線にて、左肺の楕円形の暗化を確認し、治験責任医師は肺の腫瘍と評価した。同年 4 月 7 日、肛門細菌叢培養にて、大腸菌及び *Proteus mirabilis* を確認し、尿培養は陰性であった。同年 4 月 15 日、胃内視鏡検査にて、胃炎及び十二指腸ポリープを確認し、治験責任医師の見解では、これは臨床的に重要ではなく、おそらく腹痛の理由であった。治療の予定はなかった。
同年 3 月 31 日から Fraxiparine（nadroparin）、同年 3 月 31 日から同年 4 月 3 日まで Vitacon（フィトナジオン）、同年 4 月 10 日から同年 4 月 14 日まで Alugastrin（dihydroxyaluminum sodium carbonate）及び同年 4 月 13 日から Controloc（pantoprazole）を投与した。
同年 4 月 19 日、被験者は退院し、治療のため癌センターに転院した。治験責任医師は、癌の病期は T2BN2M0 であったと報告した。
同年 4 月 29 日から同年 5 月 9 日まで、被験者は再入院し、同年 5 月 6 日、化学療法、静脈内ビノレルビン（ナベルビン）及びカルボプラチン（カルボプラチンファイザー）を開始した。同年 5 月 13 日及び同年 5 月 27 日、それぞれ 2 回目及び 3 回目の化学療法のため、被験者は入院した。被験者の化学療法に対する忍容性は良好であった。
同年 5 月 25 日、被験者は早期中止時来院し、同年 6 月 25 日、試験での被験者の評価期間を終了した。
同年 7 月 5 日から同年 7 月 8 日まで、被験者は化学療法の最終投与のため入院した。同年 7 月 20 日、腰仙椎の CT にて、変性増殖性変化及び腫瘍転移が示唆された。同年 8 月 9 日、骨シンチグラフィにて、多発性転移を確認した。同年 8 月 22 日の腫瘍放射線科の診察にて、疾患の進行及び骨転移を確認した。放射線療法の適格性確認のため、同年 9 月 9 日に経過観察を予約したが、同年 9 月 1 日、被験者は死亡した。死因は肺の非小細胞癌と報告された。剖検は実施しなかった。
被験者は本事象に寄与した可能性がある併用薬を服用していなかった。
その他の病歴：心房中隔欠損症、三尖弁再建術（de Vega）、心房細動、IV 度三尖弁閉鎖不全症、右半結腸切除及び心房中隔欠損症の外科的閉鎖。

被験者番号	[redacted]

重篤な有害事象	発熱、カテーテル留置部位蜂巣炎、急性膵炎、発疹
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	2[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日~投与終了日	2010年07月29日～2012年02月13日 2012年02月17日～継続中

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：発熱、カテーテル留置部位蜂巣炎、急性膵炎、発疹）。白人男性が、CL0600-021試験でテデュグルチドの非盲検投与を開始した時、2[redacted]歳であった。被験者のSBSは、1998年2月8日の腸の軸捻転後の大腸切除の結果である。

2010年7月31日、テデュグルチド投与から3日後、他の症状を伴わない38°Cの発熱が発現し、中心静脈カテーテル感染の疑いで入院した。中心静脈ラインをロックした。同年7月31日の臨床検査にて、C-反応性蛋白（CRP）17.1 mg/mL（0～10）を確認した。同年7月31日、末梢血培養及び尿培養を実施し、いずれの結果も陰性であった。

同年7月31日からの本事象に対する治療には、塩化カリウム静脈内投与（IV）、硫酸マグネシウムIV、ブドウ糖液及び生理食塩水IV、並びにラニチジンIVがあった。同年7月31日、本事象は回復したと判断された。

同年8月7日、CRPは<7 mg/mLであった。同年8月5日、全ての治療薬の投与を中止した。同年8月6日、TPNを再注入した。同年8月7日、被験者は退院した。

治験責任医師は、発熱は特発性であり、発熱の原因は不明であることを確認した。

翌年1月25日、2[redacted]歳の時、テデュグルチド投与から181日後、被験者はBroviacカテーテルトンネルの化膿のため入院した。トンネル周囲に軟部組織の疼痛及び発赤があった。入院時、末梢血培養、中心静脈カテーテル血液培養及び尿培養は全て陰性であった。胸部X線は正常であった。臨床検査にて、赤血球（RBC）数$3.97 \times 10^6/\mu L$（4.3～5.9）、白血球（WBC）数$6.68 \times 10^3/\mu L$（4～10）及びCRP <7 mg/Lを確認した。口腔内細菌叢検査にて、生理的細菌叢を確認し、Broviacカテーテル培養及びBroviacカテーテルのトンネルからの膿培養の両方にて、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を確認した。トンネルに沿った炎症性軟部組織を切除し、Broviacカテーテルを抜去した。同年1月25日からの本事象に対するIV治療には、塩化カリウム、硫酸マグネシウム20%、ブドウ糖/生理食塩水5%、ラニチジン、Zyvoxid（リネゾリド）及びPyralgin（メタミゾール）があった。

同年1月25日、消化管の真菌コロニー形成（GI真菌症）の併発有害事象が発現した（肛門細菌叢検査にて、*Candida*属、大腸菌及び*Proteus mirabilus*を確認した）。同年2月18日、本事象は回復した。治験責任医師は、本事象は重篤とは判断されず、抗生物質を投与している被験者で多くみられる有害事象であると報告した。

同年 1 月 27 日、治療薬メタミゾールの投与を中止し、同年 2 月 1 日、塩化カリウム、硫酸マグネシウム 20%、ブドウ糖/生理食塩水 5%、及びラニチジンの全ての投与を中止した。
同年 2 月 2 日、新たな Broviac カテーテルを上大静脈に挿入し、非経口完全栄養（TPN）を再開した。同年 2 月 3 日、胸部 X 線は正常であり、治療薬リネゾリドの投与を中止した。
同年 2 月 5 日、臨床検査にて、以下を確認した：RBC 3.74×10^6/μL、WBC 7.58×10^3/μL 及び CRP<7 mg/L。フレグモーネ切除部の創傷は良好に治癒し、本事象は回復したと判断され、被験者は退院した。
同年 4 月 27 日、Visit 7 の通常の臨床検査にて、Visit 2（2010 年 8 月 12 日）と比較して、アミラーゼ及びリパーゼ値の増加を確認した。アミラーゼは 40 であったのに対して 171 U/L（20～104）、リパーゼは 17 であったのに対して 280（16～63）であった。
同年 7 月 21 日、重度の腹痛、悪心及び発熱を伴わない嘔吐が発現した。同年 7 月 22 日、テデュグルチド投与開始から 359 日後、急性重度膵炎が発現し、被験者は入院した。臨床検査結果には、WBC 13000/μL（4000～10000）、CRP 109.30 mg/L（0.0～10.0）、血清リパーゼ 3021 U/L（23～300）及び血清アミラーゼ 359 U/L（30～120）があった。腹部 X 線にて、亜イレウスを確認し、腹部超音波検査にて、大量のガスを確認した。TPN 注入を中止した。同年 7 月 23 日に実施した尿培養は陰性であった。
治療には IV 硫酸マグネシウム、ラニチジン、Pyralgin（メタミゾール）、タゴシッド（テイコプラニン）、ジフルカン（フルコナゾール）及びスルペラゾン（セフォペラゾン＋スルバクタム）があった。皮下トラマール（トラマドール）も投与した。
同年 7 月 23 日の口腔内細菌叢検査にて、生理的細菌叢を確認し、同年 7 月 23 日の肛門細菌叢検査にて、大腸菌、*Proteus mirabilis*、及び *Candida* 属による消化管のコロニー形成を確認した。同年 7 月 23 日、同年 7 月 24 日、同年 7 月 26 日、及び同年 7 月 31 日の末梢血培養は陰性であり、同年 7 月 26 日及び同年 7 月 31 日の中心静脈カテーテル血液培養も陰性であった。同年 7 月 26 日、尿中アミラーゼは 4121 U/L で、膵炎が示唆された。同年 8 月 19 日の臨床検査結果には、血清リパーゼ 194 U/L 及び血清アミラーゼ 49 U/L があった。
同年 7 月 30 日、メタミゾール及びトラマドールの投与を中止した。同年 7 月 31 日、硫酸マグネシウム及びラニチジンの投与を中止した。同年 8 月 11 日、セフォペラゾン＋スルバクタム及びテイコプラニンの投与を中止し、同年 8 月 14 日、フルコナゾールの投与を中止した。同年 8 月 1 日、カテーテルによる TPN を再開した。
本事象は回復したと判断され、同年 8 月 20 日、被験者は退院した。
治験責任医師は、急性重度膵炎と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。
これらの事象の発現を受けて治験薬に対して取られた処置はなかった。
翌年 1 月 31 日、3[redacted] 歳の時、テデュグルチド投与開始から 552 日後、被験者は Broviac カテーテルの皮下トンネルのフレグモーネにより入院した；カテーテルのトンネル周辺の軟部組織における疼痛が発現した。臨床検査結果には CRP 3.5 mg/L、WBC 6.01 × 10^3/μL（4～10）、RBC 4.22 ×10^6/μL（4.3～5.9）があり、中心静脈カテーテル血液培養及び末梢血培養は陰性であった。トンネルに沿った炎症性軟部組織を切除し、Broviac カテーテルを抜去した。同年 2 月 1 日、培養結果にて、肛門細菌叢培養は大腸菌及び *Candida* 属（消化管の真

菌コロニー形成）陽性、口腔内細菌叢培養は *Candida albicans*（口腔内の真菌コロニー形成）陽性、尿培養は陰性、Broviac カテーテルのトンネルからの膿培養は黄色ブドウ球菌陽性であった。治療には経口ナイスタチン及び IV Zyvoxid（リネゾリド)、その後、IV Syntarpen（クロキサシリン）があった。同年 2 月 4 日の Syntarpen 注入後、発疹（詳細不明）が発現した；同日、抗生物質療法を中止した。発疹に対する治療には筋肉内クレマスチン WZF（クレマスチン）及び Phenazolinum（antazoline）があった。同年 2 月 9 日、WBC は 5.9 × 10^3/μL、RBC は 4.42 × 10^6/μL であった。同年 2 月 13 日まで、発疹は消失せず、テデュグルチドを休薬した。同年 2 月 16 日の皮膚科の診察にて、クロキサシリン投与後の薬剤誘発性紅皮症と診断し、皮膚生検を実施した。被験者は経口 prednisone の投与を開始した。同年 2 月 17 日、テデュグルチドの投与を再開したが、合併症は認められなかった；治験責任医師によると、これにより、発疹と治験薬との関連性はないことが確認された。同年 2 月 23 日、Broviac カテーテルを上大静脈に挿入し、同日、TPN を再開した。同年 2 月 24 日に実施した胸部 X 線は陰性であった。同年 2 月 27 日、発疹は消失していた；臨床検査にて、CRP <7.0 mg/L、WBC 10.320 x 10^3μ/L を確認した。両事象とも回復し、被験者は退院した。
治験責任医師は、Broviac カテーテルのトンネルのフレグモーネ及び発疹とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。
併用薬には以下があった：炭酸カルシウム、アルファカルシドール及び nadroparyna。
その他の病歴：脾摘、膵尾部切除（仮性嚢胞及び後腹膜腔への出血による)、嚢胞十二指腸吻合、総胆管括約筋切開、急性膵炎、栄養障害及び気胸。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	高血圧、肺炎、急性腎不全、鎖骨下静脈血栓症、中心静脈カテーテル感染
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	4[redacted] 歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 4 月 21 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：高血圧、肺炎、急性腎不全、鎖骨下静脈血栓症、中心静脈カテーテル感染)。白人女性が、テデュグルチドを投与した CL0600-020 試験の完了後、CL0600-021 試験でテデュグルチドの非盲検投与を開始した時、4[redacted] 歳であった。被験者の SBS は、虚血により 2007 年 1 月に大腸切除を実施した結果である。病歴には高血圧（2009 年から)、慢性腰痛（イブプロフェンを投与）及び凝固異常（2007 年の大動脈腸間膜バイパ

ス術後の腸間膜血栓症）があった。また、20 年間の喫煙歴もあった（1987 年から 2007 年まで)。
CL0600-020 試験で 168 日間、テデュグルチドを投与し、試験間で 36 日間、テデュグルチドの投与を中止した後、2010 年 4 月 21 日、CL0600-021 試験で投与を再開した。同年 5 月 11 日、テデュグルチド投与再開から 21 日後、頭痛及び浮動性めまいを訴え、高血圧の悪化により入院した。高血圧の悪化に対する治療には、Procardia（ニフェジピン)、アムロジピン及びメトプロロールがあった。
同年 5 月 11 日、腹部超音波検査にて、胆嚢壁の肥厚及び複数の胆石を確認した。頭部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンは正常であったが、腹部及び骨盤の CT 血管造影にて、右総腸骨動脈の閉塞を確認した。この時点での血液検査は正常であった。同年 5 月 12 日、心エコー像にて、軽度の左室収縮機能低下及び左房拡張を確認した。同年 5 月 13 日、尿培養は正常であった。
施設は、治験開始前に実施した腹部超音波検査はなかったと報告した。また、胆石及び胆嚢肥厚は重篤な事象とは判断されないと報告された。
同年 5 月 13 日、高血圧の悪化は回復と判断され、被験者は同日退院した。
同年 10 月 2 日、テデュグルチド投与から 165 日後、患者は呼吸困難を訴えて地元の病院を受診した；被験者は入院しなかった。胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにて、大動脈瘤又は解離のエビデンスを確認しなかったが、小葉中心性肺気腫は確認した。気管分岐部に浸潤する右肺門の異常な軟部組織腫瘤も確認した。この所見は悪性腫瘍の疑いと判断され、本事象は CT スキャン所見によりリンパ腫と報告された。腹部の CT 血管造影（CTA）にて、動脈瘤漏れのエビデンスは確認しなかったが、上腸間膜動脈及び左腎動脈の慢性閉塞について重要であった。骨盤の CTA は、右腸骨動脈閉塞並びに右内及び外腸骨動脈の再構成について重要であった。また、右下腹部までの小腸壁の拡張及び肥厚も認められ、術後の慢性所見に関連すると判断された。
同年 10 月 8 日、テデュグルチド投与から 171 日後、患者は再び呼吸困難を訴えて受診し、入院した。
同年 10 月 9 日、心エコー像にて、軽度の左室機能低下を伴い、左房拡大を伴う左室拡張期充満圧上昇の特徴を幾分伴う軽度の左室拡大、並びに右室収縮期圧が 45 mmHg と推定される軽度の肺高血圧症を確認した。被験者は市中感染性肺炎と診断され、7 日間コースのアベロックス（モキシフロキサシン）を投与した。退院時サマリーには、これは、肺疾患による両心房拡張及び心筋ストレインを反映している可能性が高いため、被験者は pro-BNP 値が上昇しているものの急性心不全ではないと記載されていた。入院中、albuterol、リシノプリル、シタロプラム、Lovenox（エノキサパリン)、セファレキシン、フラジール（メトロニダゾール)、チュアブルマルチビタミン、モルヒネ硫酸塩及びフロセミドを投与した。
同年 10 月 10 日、肺炎は回復と判断され、被験者は退院した。
同年 10 月 12 日、陽電子放出断層撮影（PET）スキャンを実施した。同年 10 月 12 日の PET スキャンの結果には少量の胸水があった。

同年 10 月 13 日、全身画像 PET/CT スキャンにて、代謝亢進性の高度な FDG 集積の疾患の疑いはなく、炎症後変化の可能性が高い、右中葉のかすかな斑状のすりガラス様陰影及びわずかな活動性、両側肺全体に散在する瘢痕及び無気肺の領域、少量の胸水及び基礎の左より右の無気肺の悪化、心拡大、肝脾腫大、前回の手術による腹部全体の腸のびまん性の拡大及び肥厚、胆石症並びに左萎縮腎を確認した。リンパ腫は否定された。
同年 10 月 18 日、関連する臨床検査結果にはカルシウム 8.1 mg/dL（8.4～10.2）、及びアルカリホスファターゼ 117 U/L（35～104）であった。
翌年 2 月 24 日、テデュグルチド投与から 310 日後、鼓膜切開術の術前評価のため来院し、ECG 異常が認められ、その後、急性腎障害及び高カリウム血症が認められた後、被験者は入院した。被験者は、全身倦怠感及び筋肉痛が発現した入院前日を除き、気分は良好であったと報告した。不変の慢性背部痛が発現し、被験者は排尿困難又は血尿を否定したが、尿量減少が発現したと報告した。ER 受診後に発熱が発現し、血圧が突然低下した。バイタルサインには、体温 100.1°F、血圧 101/58 mmHg（88/55 mmHg から上昇）、呼吸数 17 回/分、心拍数 81 拍/分及び酸素飽和度 98%（室内気）があった。関連する臨床検査結果には、白血球（WBC）数 7.3×10^3（4.8～10.8）、ヘモグロビン（Hgb）13.8 g/dL（12～16）、ヘマトクリット（Hct）40%（37～47）、血小板 121×10^3（130～400）、クロール 106 mEq/L（98～107）、二酸化炭素 17 mEq/L（22～30）、血中尿素窒素（BUN）33 mg/dL（7～19）、血清クレアチニン 3.69 mg/dL（0.50～1.50）があった。心電図にて、T 波のピーク、洞調律、及び幾分の J 点上昇を確認した。胸部 X 線にて、末梢挿入中心静脈カテーテル（PICC）ラインが留置されており、びまん性の間質性変化があるが、浸潤影、胸水又は気胸のエビデンスはないことを確認した。腹部 X 線にて、腹部の大動脈/腸骨ステント及び外科用クリップに変化はなく、明らかな腎結石及び非閉塞性腸ガスパターンはないことを確認した。シプロフロキサシン及びメトロニダゾールを経験的に投与し、いずれの投与も糞便検体及び検尿にて感染を確認しなかった時点で中止した。さらに、以下の併用薬の投与を中止した：フロセミド、ACE 阻害薬（リシノプリル）、イブプロフェン、フロセミド及びカリウムサプリメント。IV 輸液による蘇生法を実施した。詳細不明の治療により高カリウム血症を是正した。急性腎障害の場合、医療計画ではヘパリン療法を Lovenox に、モルヒネ療法を Dilaudid に変更するよう求められた。
入院時の担当医師は、BUN 低値及び損傷の急性度により示される腎前性高窒素血症が発現しているとは考えなかった。
同年 2 月 25 日、尿培養にて、18,000/mL の 3 種類のコロニーの混合培養を確認した。尿路感染の徴候はなかった。腎超音波検査にて、左腎皮質菲薄化、非閉塞性右腎結石、右腎嚢胞を確認したが、腎動脈狭窄症のエビデンスはなかった。
同年 2 月 26 日、関連する臨床検査結果には、WBC 数 3.7×10^3、赤血球（RBC）数 3.42×10^6（4.2～5.4）、Hgb 11.2 g/dL、Hct 32.9%、血小板 112×10^3、BUN 19 mg/dL、カルシウム 7.5 mg/dL（8.4～10.4）、クロール 110 mEq/L、二酸化炭素 19 mEq/L、血清クレアチニン 1.24、及びマグネシウム 1.6 mg/dL（1.7～2.2）があった。ACE 阻害薬及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の使用中止後、血清クレアチニンが低下する傾向がみられた。同日、

被験者（4[redacted]歳）は退院した。退院時、急性腎障害は回復していた。治験責任医師は、急性腎障害と治験薬との因果関係を「関連なし」と評価し、NSAID 及び ACE 阻害薬に続発した可能性が高かった。
これらの事象の発現を受けて治験薬に対して取られた処置はなかった。
翌年 2 月 1 日、被験者は左 PICC ラインの発赤、疼痛、圧痛及び腫脹のため受診した。PICC ラインを抜去し、新たな PICC ライン挿入の試みは失敗した。CT スキャンにて、右鎖骨下血栓を確認した。被験者は血管手術による評価及び治療のため他院へ転院した。被験者は Lovenox（エノキサパリン）及び Plavix（クロピドグレル）の服用の遵守を報告した。臨床検査結果（CBC、凝固検査及び血液生化学検査）は正常範囲内であった。Lovenox（通常用量に加えて）を 1 回、フラグミン（ダルテパリン）を 1 回投与した。同年 2 月 3 日、左胸部に Port-A-Cath を留置した。右鎖骨下静脈血栓は回復し、被験者は、1 週間以内に医師による経過観察、1 ヵ月以内に血管手術を予定して、退院した。
本事象の発現を受けてテデュグルチドに対して取られた処置はなかった。
治験責任医師は、右鎖骨下静脈血栓とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。
同年 6 月 29 日、テデュグルチド投与から 801 日後、4[redacted]歳の時、ポート周囲の領域が赤く水疱が見えるため、被験者は ER を受診した。訪問看護師の助言によりポートへのアクセスを解除し、発赤及び腫脹の領域が拡大し続けることを認めた。その後、評価のため ER を受診した。被験者は発熱又は悪寒を否定したが、悪心及び下痢の若干の悪化が発現し、過去 24 時間にわたり疲労感、不機嫌及び痛みがあったと述べた。さらに、被験者はポート部位（左胸）の疼痛を報告した。ポートから採取した血液培養は陰性であった。ER で得られた臨床検査値は、ヘモグロビン 15、ヘマトクリット 44、クロール 112、CO2 15 及びクレアチニン増加 1.3（正常範囲又は単位は未報告）のみで異常であった。被験者は、ヒドロコルチゾンの投与開始に続発した免疫不全状態下で、IV セフェピム及びバンコマイシン並びにさらなる評価のため入院した。感染症の診察記録に基づき、被験者のクレアチニンを綿密にモニタリングしながら抗生物質療法を迅速に絞り込む計画であった。同年 7 月 30 日、身体的診察に変化はなく、臨床検査結果にて、BUN 20、クレアチニン 1.4、GFR 約 40 を確認した。同年 7 月 2 日、左胸部ポートを抜去した；PN 中断中、G チューブを介して経腸栄養を実施した。カテーテル先端部を培養し、増殖がないことを報告した。同年 7 月 3 日、IV 抗生物質療法を完了し、本事象は回復したと報告され、被験者は退院した。同年 7 月 6 日、被験者は外来施設で中心静脈ライン留置を実施し、非経口栄養を再開した。
本事象の発現を受けてテデュグルチドに対して取られた処置はなかった。
治験責任医師は、中心静脈カテーテル感染とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。
その他の併用薬には citalopram HBR、Zofran（オンダンセトロン）、Lortab（hydrocodone 及びアセトアミノフェン）、リシノプリル、フロセミド、コレカルシフェロール、アヘン、ロペラミド、Synthroid（レボチロキシン）、MCT Procal powder 及び Levaquin（レボフロキサシン）があった。

その他の病歴：副腎機能不全、胃食道逆流性疾患（GERD）、心筋梗塞（MI）、小腸閉塞、甲状腺摘除、回腸瘻造設、骨粗鬆症、卵管結紮、高コレステロール血症、末梢血管疾患、乾癬、甲状腺機能低下症、グレーブス眼症、小腸切除、手足の落屑、関節硬直、高血圧、膵機能不全、大動脈瘤修復、下肢の浮腫、腹部膨満、アシドーシス、グレーブス病、アジソン病、骨粗鬆症、うつ病、喘息、高血圧、オーグメンチン（アモキシシリン・クラブラン酸）アレルギー、腸細菌過剰増殖、腎機能不全並びに MSSA 菌血症及び結果として生じた敗血症性塞栓。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	中心静脈カテーテル感染、頚静脈血栓症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、男性、アフリカ系米国人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 5 月 26 日
投与終了日	継続中

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：中心静脈カテーテル感染、頚静脈血栓症）。6[redacted]歳の黒人男性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、腸間膜虚血に続発して 2008 年に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。

2010 年 8 月 21 日、CL0600-021 試験において 87 日間にわたるテデュグルチドの投与後、被験者の体温が華氏 103.1 度に上昇した。被験者は、先週末から発熱を訴えていた。また、被験者は中心静脈カテーテル近傍の胸痛も訴えていた。

同年 8 月 24 日、被験者は、発熱及び中心静脈カテーテル近傍の胸痛を呈してクリニックを受診し、緊急治療室に送られた。同日、被験者は入院した。血液培養で、グラム陰性桿菌が検出され、中心静脈カテーテル感染と診断された。事象に対し、同年 8 月 24 日から同年 9 月 03 日まで IV セフェピム及び IV バンコマイシンが、同年 8 月 26 日から同年 9 月 05 日まで IV Bactrim（スルファメトキサゾール及びトリメトプリム）がそれぞれ投与された。

同年 8 月 28 日、左上肢静脈デュプレックス超音波検査の結果、左頸静脈の閉塞性深部静脈血栓症（血餅）と判明した。同年 8 月 30 日、被験者の中心静脈カテーテルが抜去され、末梢から挿入された中心静脈カテーテル（PICC）に置き換えられた。同年 8 月 31 日、胸部コンピュータ断層撮影スキャンにより、左内頸静脈に血餅が検出された。

事象に対し、同年 8 月 31 日から同年 9 月 10 日まで、Lovenox の皮下投与が行われた。

同年 9 月 02 日、中心静脈カテーテル感染は回復と判断され、被験者は退院した。同年 9 月 07 日、左内頸静脈の血餅は回復と判断された。

治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。

他に関わりのある既往歴はなく、事象に関与した可能性のある併用薬も使用されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	上大静脈狭窄、尿路感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	_
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 12 月 08 日
投与終了日	継続中

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：上大静脈狭窄、尿路感染）。白人女性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 6[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、小腸絞扼に続発して 2006 年 1 月に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。被験者には、左上肢血栓症（数年前）の既往歴があった。深部静脈血栓（DVT）の既往歴について被験者は否定した。

2011 年 4 月 08 日、この時点の年齢は 6[redacted]歳で、283 日間にわたるテデュグルチドの投与後、被験者は、左腕の血餅を訴え、地域の緊急治療室（ER）を受診し、同日、入院した。以前実施した左上肢の超音波検査では、左鎖骨下静脈及び左腋窩静脈に DVT が検出されていた。被験者のプロトロンビン時間及び国際標準比（PT/INR）は 11.6/0.99（9.6/13.6）であった。ヘパリン 5000 単位の静脈内ボーラス投与、ヘパリンの静脈内持続投与、Lovenox、及び Coumadin の投与が行われた。

同年 4 月 13 日、被験者の PT は 18.9、INR は 1.57、PTT は 95.8 であった。被験者は退院し、Coumadin 5mg の連日投与が行われ、PT/INR の再検を同年 4 月 15 日に受けるよう指示が与えられた。

同年 4 月 15 日、被験者は外来で追跡調査を受け、INR は 1.8 であった。被験者に対し、Coumadin 5mg と 7.5 mg を連日交互投与するよう指示が与えられた。

同年 4 月 16 日、被験者は再び緊急治療室を受診し、その後、疼痛及び左上肢腫脹により入院した。入院時の臨床検査は、PT 22.2、INR 1.82、及び PTT 36.9 であった。静脈超音波検査を再度行った結果、左鎖骨下静脈、腋窩静脈、及び尺側皮静脈に DVT が検出され、IV ヘパリン療法（25,000 単位）及び Coumadin 7.5mg/5mg 隔日投与が必要とされた。

被験者には以前、左鎖骨下静脈、腋窩静脈、及び左尺側皮静脈領域に再発性の血栓症が生じ、いくつか瘢痕があるため、本被験者は、左鎖骨下静脈、腋窩静脈、及び左尺側皮静脈の各血栓について血栓溶解療法の候補者ではなかった。

同年 4 月 20 日、PT/INR/PTT の結果は、34.9/2.79/ 58.6（抗凝固療法施行下）であった。この値は治療域と判断され、IV ヘパリンが中止され、被験者は退院した。被験者に対し Coumadin 7.5mg/5mg の隔日投与を続けるよう指示が与えられた。
被験者は血管外科医の診察を受け、当該医師は、被験者が慢性左上肢血栓症であるとの印象を受け、同年 5 月 09 日、Coumadin が中止された。同年 5 月 14 日、テデュグルチドの投与 319 日目、上肢と顔面に浮腫を呈して被験者は地域の病院を受診し、全身浮腫及び再発性腎臓感染を評価するため、同日、入院した。上肢の両側静脈超音波検査が行われ、右側には異常を示すエビデンスはみられなかったが、左側の尺側皮静脈内に血栓がいくつか認められた。同日行った下肢の両側静脈超音波検査で、左浅大腿静脈セグメントに非閉塞性の血餅が検出された。臨床検査の結果は、血小板数 182,000、INR 1.42、PT 17.2、PTT 30.2 であった。総タンパクは 4.4、アルブミンは 2.4 であった。尿検査の結果は、混濁尿で、微量の血液、白血球 3+、及び細菌が検出された。尿培養の結果、多数の抗生物質に感受性の e-coli が検出された。腎臓専門医の診察が行われ、当該医師は、全身浮腫の原因は腎臓病ではないと判断した。
入院中、同年 5 月 14 日から同年 5 月 19 日まで IV Rocephin 1 g の連日投与及び Macrobid（nitrofurantoin）200mg の連日投与が行われた。また、同年 5 月 18 日には赤血球パックの輸血が行われ、同年 5 月 19 日には IV アルブミンが投与された。同年 5 月 19 日、右側に Palmaz（腕頭）血管ステント、右内頚にヒックマンカテーテル、及び左腕に PCC カテーテルを挿入するための手順が行われた。左腕頭ステント装着は不成功であった。同年 5 月 20 日、上肢と顔面に浮腫が持続したため、上大静脈（SVC）狭窄の疑いに対し、更なる評価と精密検査を行うため、患者は他院に移送された。同年 5 月 26 日、栄養状態が不良のため、再び TPN が開始された。同年 5 月 27 日、CT 血管造影検査が行われ、左腕頭静脈の閉塞が検出された。この所見は、同年 5 月 25 日に行われた血管造影検査の結果と一致した。上大静脈へと伸びる右鎖骨下静脈と右腕頭静脈内のステントは開存していた。この時点では、血管専門医は外科的処置を勧めなかった。
同年 6 月 02 日、尿路感染（UTI）の疑いにより、同年 6 月 02 日から同年 6 月 08 日まで Levaquin（レボフロキサシン）500mg の連日投与が行われた。
同年 6 月 03 日、被験者は退院した。退院時の薬物療法は、Lovenox 60 mg 12 時間ごと皮下投与、アスピリン 81mg 連日投与、及び Coumadin（ワルファリン）5 mg 連日投与などで、同年 6 月 04 日に開始された。
治験責任医師の報告によると、被験者の左上肢 DVT 及び上肢顔面腫脹の原因は上大静脈狭窄であった。同年 6 月 03 日、事象「上大静脈狭窄」は回復したが、慢性左 SVC 血栓症が残り、Coumadin による抗凝固療法が必要とされた（進行中）。
事象に呼応して治験薬に何らかの変更は加えられなかった。
翌年 7 月 03 日、この時点の年齢は 6[redacted]歳で、テデュグルチドの投与開始から 574 日後、被験者は入院した。2011 年 3 月から慢性 UTI が発現しており、Keflex（セファレキシン）及びアミカシンの投与が行われていた。尿路感染（UTI）が悪化し、ゲンタマイシンによる 10 日間の IV 抗生物質療法のため、その後、被験者は入院した。入院時の尿培養の結果は、

耐性 E. Coli 陽性であった。入院時の臨床検査結果は、ヘモグロビン 6.1g/dL（12.0～16.0）であり、この結果は溶血性貧血と考えられた。赤血球パック 2 単位が輸血され、報告によると貧血は回復した。退院時のヘモグロビンは 9.7g/dL であった。2012 年 7 月 12 日、セフタジジムの 14 日間投与を受けながら被験者は退院した。同年 7 月 25 日、事象「尿路感染悪化」は回復と判断された。
テデュグルチドに対し事象に呼応した措置は講じられなかった。
治験責任医師は、事象とテデュグルチドの間に関連なしと判断した。
併用薬は、アスピリン、総合ビタミン剤、コレカルシフェロール、炭酸カルシウム、セルトラリン、乳酸菌、ビタミン B12、Gaviscon（アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、及び炭酸カルシウム）、Beneprotein（ホエータンパク質）、及びワルファリンなどであった。
その他の既往歴：胆嚢摘出術、子宮摘出術、右腎摘除術、胃バイパス、急性心筋梗塞、PICC カテーテルに関連した左腕の血餅、うつ病、胃酸逆流、遺伝性ヘモクロマトーシス、腸再建、複数の薬物アレルギー、小腸吻合、絞扼性腸、小腸破裂、腹壁ヘルニア、胃の向こう側の小腸狭窄、食道胃十二指腸内視鏡検査、ヘマトクリット減少、副甲状腺機能亢進症、及び血小板減少症。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	深部静脈血栓症、乳酸アシドーシス
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、女性、アフリカ系米国人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 10 月 06 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：深部静脈血栓症、乳酸アシドーシス）。黒人女性が、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 4[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、小腸梗塞に続発して 2004 年 12 月に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。また、被験者には深部静脈血栓（DVT）及び D-乳酸アシドーシスの既往歴もあった。
2010 年 12 月 29 日、右下肢疼痛と自己注射ができなかったためテデュグルチドの投与が行われなかった。
被験者から同年 12 月 30 日に入院したとの報告があった。この時点の年齢は 4[redacted]歳、テデュグルチドの 86 日間投与後であり、腫脹を伴う右ふくらはぎの拍動痛がみられた。また、この時点で被験者は、悪寒戦慄も訴えた。右脚のドプラ超音波検査により深部静脈血栓と診断された。入院期間中、下腹部仙痛及び下痢の悪化が発現した。入院中、エノキサパリ

ン、アセトアミノフェン、Metamucil、水酸化マグネシウム、及び Colace（ドクサートナトリウム）が投与された。
翌年 1 月 03 日、DVT は回復と判断され、悪心を訴えながら被験者は退院した。退院時、オンダンセトロン、炭酸カルシウム、及び Coumadin が処方された。
テデュグルチドに対し事象に呼応した措置は講じられなかった。
同年 12 月 13 日、この時点の年齢は 4[redacted]歳で、テデュグルチドの投与開始から 434 日後、被験者は CO_2 レベルの低下、下痢回数の増加、及び腹痛（報告では持続中）を呈し、緊急治療室を受診した。CO_2 レベルは 11 mEq/L（22～32）であった。D-乳酸アシドーシスが悪化して被験者は入院し、重炭酸イオン及び Flagyl（メトロニダゾール）の経口投与に加えて生理食塩水と疼痛薬の静脈内投与が行われた。退院時の要約によると、培養（詳細不明）結果は陰性であった。同年 12 月 15 日、CO_2 レベルは 23 mEq/L に回復しており、事象は回復し、以前からの薬剤を使用し、Dilaudid（hydromorphone）を処方されて被験者は退院した。
テデュグルチドに対し事象に呼応した措置は講じられなかった。
治験責任医師は、事象とテデュグルチドの間に関連なしと判断した。
次の併用薬が投与された：Reglan（メトクロプラミド)、オメプラゾール、パンクレリパーゼ、ワルファリン、ビタミン D、タンパク質パウダー、Lomotil（diphenoxylate 及びアトロピン）及びビタミン B12。
その他の既往歴：胃バイパス術、代謝性アシドーシス、低血圧、胃形成術、貧血、低アルブミン血症、右足首の蜂巣炎、乳房縮小術、胆嚢摘出術、卵管結紮術、虫垂切除術、小腸切除術、疲労（fatigue)、疲労（tiredness)、脚及び手の腫脹、食道炎、下痢、背部痛、胃酸逆流、モルヒネアレルギー、食道裂孔ヘルニア、胃逆バイパス、卵巣嚢胞、及び癒着溶解。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	菌血症
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	7[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 9 月 01 日
投与終了日	2012 年 8 月 15 日

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：菌血症)。白人女性が、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 5[redacted]歳であった。被験者は 020 試験には参加しなかった。本被験者の SBS は、クローン病の結果生じたものである。
2012 年 7 月の中旬から下旬頃（正確な日付不明)、この時点の年齢は 5[redacted]歳で、テデュグルチドの投与開始から約 684 日後、菌血症が発現して被験者は入院した。今回の入院前、被

験者は、外部カテーテル感染のため、静注用（IV）抗生物質（セフトリアキソン：同年 6 月 07 日～同年 6 月 11 日、バンコマイシン：同年 6 月 12 日）の投与を受けていた。被験者からは、感染は回復したようであったが、2 週間後に高熱が発現したとの報告があった。そこで被験者は緊急治療室を受診し、入院した。被験者は正確な入院日を思い出せなかった。血液培養用の検体が採取され、ブドウ球菌陽性と判明した。中心静脈カテーテルが抜去され、置換された。被験者の報告によると、入院期間中、約 7 日間にわたり経静脈栄養が行われなかった。IV 抗生物質の投与が行われた。さらに、被験者の報告によると、入院中、高ビリルビン血症が発現した。肝臓超音波検査が施行され、結果は正常であった。この時点以降、ビリルビンレベルは正常化し、治験責任医師によると、敗血症によるものと思われた。同年 7 月 31 日、事象は回復と報告された。被験者は正確な退院日を思い出せなかったが、同年 8 月 01 日までには在宅していたと述べた。追加情報の提供はなかった。
治験責任医師は、事象とテデュグルチドの間に関連なしと判断した。
併用薬は、Coumadin（ワルファリン）、Yaz（ドロスピレノン／エチニルエストラジオール）、Pulmicort（ブデソニド）、セフェピム、Pristiq（desvenlafaxine）、Zofran（オンダンセトロン）、フェンタニル、コデイン、及びセフトリアキソンなどであった。
その他の既往歴：短腸閉塞、喘息、うつ病、潰瘍性大腸炎、房室結節リエントリー性頻脈、ペースメーカー、不眠症、回腸人工肛門、心房頻拍、慢性回腸炎、胆嚢管リンパ節腫脹、及び心拡大。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	中心静脈カテーテル感染、カテーテル留置部位感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted] 歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 5 月 28 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：中心静脈カテーテル感染、カテーテル留置部位感染）。白人女性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了から 9 日後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 4[redacted] 歳であった。本被験者の SBS は、数回行った手術後の癒着に起因する再発性小腸閉塞に続発して 2007 年 9 月に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。 CL0600-020 試験の期間中、被験者は中心静脈カテーテル感染により入院した。
2010 年 9 月 22 日、この時点の年齢は 4[redacted] 歳で、テデュグルチドを 294 日間投与した後、被験者は中心静脈カテーテル感染の疑いにより入院した。この日の臨床検査結果は、赤血球

数（RBC）3.44 1/pL（3.9～5.4）、白血球数（WBC）22.56 1/nL（4.5～11）、ナトリウム 137 mmol/L（134～145）、カリウム 3.3 mmol/L（3.4～5.2）、及び C 反応性タンパク 1.83 mg/dL（< 0.5）であった。事象の治療が 9 月（日付不明）に開始され、その内容は、バンコマイシンと Rocephin（セフトリアキソン）の静脈内投与、及びリファンピシンとクリンダマイシンの経口投与などであった。
同年 9 月 23 日に採取した血液を 5 日間インキュベートした後の培養結果は No Growth であった。同年 9 月 24 日、経食道心エコー検査の結果は正常であり、心内膜炎の可能性は排除された。同年 9 月 25 日、C 反応性タンパクは 2.11 mg/dL であった。同年 9 月 27 日、臨床検査の結果は、赤血球数 3.62 1/pL、白血球数 11.18 1/nL、ナトリウム 136 mmol/L、カリウム 3.7 mmol/L、C 反応性タンパク 1.19 mg/dL であった。同年 9 月 28 日に採取した静脈血を 6 日間インキュベートした後の培養結果は No Growth であった。同年 9 月 30 日、C 反応性タンパクは 0.32 mg/dL であった。
治験責任医師により、最終診断は中心静脈カテーテル感染であると確認された。同年 10 月 03 日、事象は回復と判断され、被験者は退院した。
同年 10 月 17 日、リファンピシン及びクリンダマイシンの投与が中止され、同年 10 月（日付不明）、バンコマイシン及びセフトリアキソンの投与が中止された。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
翌年 8 月 18 日、この時点の年齢は 4[redacted]歳で、テデュグルチドの投与開始から 624 日後、被験者はカテーテル留置部位感染により入院した。カテーテル留置部位感染の原因は、中心静脈ポートカテーテルの皮下膜に生じた損傷であった。症状（ポート部の血性水疱）の始まった時期は同年 5 月であった。カテーテルが外科的に抜去され、新しいカテーテルの移植が予定されていた。治験責任医師によると、感染及び創傷治癒障害（詳細不明）のため新しいカテーテルの移植は行われなかった。同年 8 月 22 日付けの、カテーテルチップの培養及び感受性検査報告書によると Staphylococcus epidermis が検出された。IV セフトリアキソンの投与が行われた。同年 8 月 25 日、経口シプロフロキサシンの投与を受けながら被験者は退院した。同年 10 月 06 日、被験者は再び入院し、同年 10 月 07 日、新しいカテーテルが留置された。同年 10 月 08 日、感染の徴候はみられず、事象は回復し、被験者は退院した。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
治験責任医師は、事象と治験薬との間に関連なしと判断した。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。
その他の既往歴：卵巣嚢胞、胆嚢摘出術、ポート感染、イレウス癒着、虫垂切除術、半結腸切除術、小腸部分切除術、鉄欠乏性貧血、亜イレウス、再発性腸閉塞、及び腎結石症。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	ヘルニア

年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 3 月 18 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：ヘルニア）。6[redacted]歳の白人女性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、癌に続発して 1997 年 11 月 15 日に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。
過去数週間にわたり結腸人工肛門に疼痛及び不快感があったとの報告の後、2010 年 5 月 31 日、CL0600-021 試験における 75 日間にわたるテデュグルチドの投与後、被験者は、待機的ヘルニア手術のため入院した。理学検査により、ストーマ周囲のヘルニアと判明したが、絞扼の徴候は認められなかった。同年 5 月 31 日、ストーマ周囲のヘルニアが外科的に修復された。治験責任医師は、術後の経過では合併症はみられていないと確認した。入院中、事象に対し次の治療が行われた：硫酸アトロピン 1 mg、atracurium besylate 70 mg、ミダゾラム 5 mg、fontenylum 8 mg の静脈内投与（同年 5 月 31 日）；トラマドール 100 mg（同年 5 月 31 日～同年 6 月 01 日）；シプロフロキサシン 400 mg（同年 6 月 01 日～同年 6 月 06 日）；メトロニダゾール 1 g（同年 6 月 01 日～同年 6 月 04 日）；5%ブドウ糖 + 0.9% NaCl 2：1 1000ml（同年 6 月 01 日）；オンダンセトロン 4 mg（同年 5 月 31 日～同年 6 月 01 日）；nadoparinum calcium 30 mg（同年 6 月 01 日～同年 6 月 10 日）；メトクロプラミド塩酸塩 30 mg（同年 6 月 01 日～同年 6 月 02 日）。ストーマに軽度の浮腫がみられたが、手術 4 日目に自然消失した。便通は手術初日からあった。創傷治癒は正常であった。
同年 6 月 10 日、被験者は退院した。被験者の術後最終評価は Visit 5、同年 6 月 16 日に行われた。被験者の状態は良好であった。理学検査によると、創傷治癒は正常、ストーマの外観と機能は正常であり、皮膚縫合が除去された。同年 6 月 16 日、事象は回復と判断された。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。
その他の既往歴：頭痛、ウイルス性 B 型肝炎、放射線療法が施行された子宮頸部の扁平上皮癌、腸閉塞（放射線療法後の変化）、腸壊死を伴う腸閉塞、腸管ループの癒着と S 状結腸人工肛門の狭窄を伴う腸閉塞、及び S 状結腸人工肛門脱出。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル関連感染

年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 3 月 16 日
投与終了日	継続中

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：カテーテル関連感染）。5[redacted]歳の白人男性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、上腸間膜動脈血栓症に続発して 2007 年 4 月 03 日に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。

2011 年 4 月 29 日、被験者から脱力、戦慄、及び最高 39℃の体温上昇の報告があった。同日、中心静脈カテーテル感染が疑われ、被験者は入院した。理学検査の結果、全身状態は良好で臓器不全の徴候はみられなかった。同年 4 月 29 日の臨床検査結果は、白血球数（WBC）14.7 ×103/ul（4～10.0）及び C 反応性タンパク 153.9 mg/dL（0～6）であり、この結果から、全身性炎症反応が示唆された。事象に対し同年 4 月 29 日から経験的治療として、経口 Detralex（ヘスペリジン）、静注用（IV）テイコプラニン 0.4 g、及び IV Pyralginum（メタミゾールナトリウム）が 4 月 30 日まで、IV 5%ブドウ糖、0.9%塩化ナトリウム（2：1）、IV 硫酸マグネシウム 20%、及び IV 塩化カリウム 15%が同年 5 月 03 日まで、並びに IV メロペネムが投与された。さらに、IV テイコプラニン療法は、同年 5 月 01 日から 0.2 g に減量され、同年 5 月 07 日に中止された。

同年 5 月 02 日、血液培養の結果は Staphylococcus hominis 陽性であり、被験者に中心静脈血栓症（2007 年からみられた）の既往歴があったためカテーテルが抜去された。末梢アクセスを介して経静脈栄養（PN）が投与された。事象に対し、同年 5 月 07 日までエノキサパリンナトリウム 160 mg の皮下投与が行われた。投与後、発熱は消失し被験者の状態は改善した。

同年 5 月 05 日、臨床検査の結果は、白血球数 3 ×103/ul 及び C 反応性タンパク 11.3 mg/dL であり、この結果から炎症反応の回復が示唆された。

同年 5 月 07 日、新しい中心静脈カテーテルが挿入され、感染症状を認めることなく中心静脈を介して PN 輸液投与が開始された。事象は回復と判断され、IV メロペネムの投与が中止され、同年 5 月 07 日、被験者は退院し、進行中のエノキサパリンナトリウム 120 mg 連日皮下投与は同年 5 月 08 日に有効であった。

事象に呼応して治験薬に対し取られた措置は特になかった。

事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。

その他の既往歴：再開腹手術（腸管吻合の再建）、小腸 壊死、腸管吻合の狭窄、小腸部分切除術、左頸静脈及び鎖骨下静脈の血栓症、並びに結節性甲状腺腫。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	ファーター乳頭狭窄、カテーテル関連感染、胆汁うっ滞
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	7[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	_
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 6 月 08 日
投与終了日	継続中

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：ファーター乳頭狭窄、カテーテル関連感染、胆汁うっ滞）。白人女性が、テデュグルチドを投与した CL0600-020 試験の完了後、CL0600-021 試験でテデュグルチドの非盲検投与を開始した時、7[redacted]歳であった。被験者の SBS は、詳細不明の腸閉塞の後 2006 年 10 月の大腸切除及び腸の腹膜癒着（術後）の結果である。重要な病歴は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（全て 2006 年に発現）、黄疸、乳頭切開（2009 年、ファーター乳頭狭窄に対して）、胆道プロテーゼ挿入、胆嚢切除、黄疸、内視鏡的逆行性胆道膵管撮影、胆石症、胆道結石症（全て 2009 年）であった。

CL0600-020 試験のスクリーニング来院時（2009 年 10 月 28 日）、ALP は 430 U/L（37～147）、GGT は 286 U/L（1～50）であった；これらの値は、試験参加中の最高値である。ALP 及び GGT 値は一貫して上昇しており、ALT 及び AST の著しい増加はなく、総ビリルビン値の上昇もなかった（同年 11 月 16 日から翌年 6 月 7 日までの 9 回の血液検査）。

テデュグルチド投与から 232 日後、治験責任医師は、3 ヵ月間（同年 6 月 21 日～同年 9 月 3 日）にわたる連続する生化学検査で GGT、ALP 及びアミノトランスフェラーゼの上昇が認められたが、ビリルビンの上昇はなかったと報告した。著しい非経口栄養（PN）及び静脈内（IV）脂肪乳剤の減少にもかかわらず肝機能検査パラメータが増加したため、同年 12 月 2 日、胆管超音波検査を実施したが、変化は確認されなかった（拡張、胆泥又は胆石なし）。

同年 12 月 6 日の臨床検査にて、ALP 567 U/L（37～147）、GGT 534 U/L（1～50）及び高感度 C 反応性蛋白 46 mg/L（0～3）を確認した。同年 12 月 6 日のさらなる臨床検査にて、正常な総ビリルビン 12.3 umol/L（5.1～25.7）及び直接ビリルビン 6.0 umol/L（0～5.1）を確認し、胆汁うっ滞の可能性が示唆された。本事象に対する治療には Nimbex（cisatracurium）があった。胆汁うっ滞は、短腸及び長期 PN、並びに胆道結石症による肝外胆道閉塞に起因した（胆管ステント挿入を伴う胆嚢切除及び内視鏡的逆行性胆道膵管撮影（ERCP）の既往）。

同年 12 月 21 日、7[redacted]歳の時、テデュグルチド投与から 366 日後、被験者は（ERCP）のため入院した。検査は全身麻酔下で実施し、合併症はなかった。胆管ステントを抜去した（おそらく胆泥で閉塞）。胆管造影にて、肝内及び肝外管の正常な画像を確認した。入院中に実施した治療にはアトロピン硫酸塩、ミダゾラム、フェンタニル、etomidate sulfate、buscolysin（hyoscine butylbromide）及び多電解質輸液の IV 投与があった。同年 12 月 22 日、被験者は退院し、胆汁うっ滞は回復した。

同年 12 月 30 日、PN 注入開始から約 1 時間後、被験者は脱力、不機嫌及び体温上昇を報告した；いずれの事象も治験責任医師により非重篤と判断された。同年 12 月 31 日、末梢静脈及び中心静脈カテーテルから採血し、カテーテルハブからスワブを採取した。

翌年 1 月 1 日、テデュグルチド投与から 377 日後、カテーテルスワブの結果にて、*Candida glabrata* を確認し、被験者は入院して、カテーテルを抜去した。本事象に対する治療にはフルコナゾールの IV 投与、カテーテル抜去があり、末梢アクセスラインを挿入した。

同年 1 月 2 日、耐性記録にて、フルコナゾールに対する耐性及びケトコナゾールに対する感受性を確認した。同年 1 月 2 日、フルコナゾールの投与を中止し、経口ケトコナゾールに変更した。同年 1 月 2 日の時点で、発熱はなかった。同年 1 月 3 日、新たな中心静脈カテーテルを挿入し、中心静脈アクセスにより PN 混合液を投与した。注入中又は注入後、感染の症状は認められなかった。同年 1 月 4 日、抜去したカテーテル先端部の培養は陰性であり、被験者は退院した。同年 1 月 28 日の末梢血培養は陰性であった。同年 1 月 31 日、ケトコナゾールの投与を完了し、カテーテルカンジダ感染は回復と判断された。

同年 2 月 8 日の肝機能検査にて、GGT 202 U/L（4～24）、ALP 340 U/L（25～100）、総ビリルビン 0.4 mg/dL（0.2～1.2）、直接ビリルビン 0.1 mg/dL（0～0.2）、ALT 65 U/L（4～36）、AST 57 U/L（8～33）を確認した。これらの検査結果は胆汁うっ滞が発現する前に認められた値であった。

同年 3 月 7 日の臨床検査にて、ALT 71 U/L（0～55）、AST 72 U/L（0～45）、ALP 399 U/L（37～147）、GGT 272 U/L（1～50）、総ビリルビン 5.8 umol/L（5.1～25.7）、直接ビリルビン 2.6 umol/L（0～5.1）を確認した。ALP 及び GGT 値は、被験者が試験に参加する前の値と同様に増加したままであり、さらなる調査が必要である。

これらの事象の発現を受けて治験薬に対して取られた処置はなかった。

翌年 3 月 16 日、現地の検査室での臨床検査結果には、GGT 105 U/L（5～55）、ALP 205 U/L（50～125）、アミラーゼ 135 U/L（25～115）及びリパーゼ 852 U/L（73～393）があった。治験責任医師は、リパーゼ値の著しい増加を認めた（同年 2 月 27 日の Visit 11 では、リパーゼは 380 U/L（16～63）であった；これまでに、2011 年 5 月 30 日の Visit 8 で、520 U/L とピークに達していた）。リパーゼ及びアミラーゼの増加、並びに胆石によるファーター乳頭狭窄の治療歴を考慮し、腹部 CT を実施して膵臓及び胆管を評価した。腹部 CT にて、胆管及び膵管の拡張を伴うファーター乳頭の再狭窄を確認した。被験者は無症候性であった。同年 3 月 27 日、8[redacted]歳の時、テデュグルチド投与開始から 828 日後、被験者は待機的 ERCP のため入院した。ERCP にて、ファーター乳頭腫瘍及び顕著な狭窄を確認した。主胆管を 12～13 mm 拡張し、乳頭から組織検体を採取した。8.5 Fr ストレートプロテーゼ（ア

ムステルダム型）を乳頭から胆管まで挿入した。患者は合併症なく手技から回復し、同年 3 月 28 日、退院した。同年 3 月 30 日の経過観察の臨床検査の結果には、アミラーゼ 104 U/L 及びリパーゼ 763 U/L であった。組織検体の組織病理学的検査にて、病変は良性であることを確認した；ファーター乳頭の粘膜の断片は、線維化及びリンパ管の拡張を伴う慢性炎症のエビデンスを示した。悪性組織は認められなかった；病変は狭窄の再発であった。
本事象の発現を受けてテデュグルチドに対して取られた処置はなかった。
治験責任医師は、ファーター乳頭の再狭窄とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。
併用薬には以下があった：lactulosum。
その他の病歴には以下があった：子宮摘出、R 卵巣子宮内膜嚢胞、右子宮付属器切除、子宮平滑筋腫、腸閉塞及び腸の腹膜癒着（術後）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	妄想性障害、被害型
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 11 月 17 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：妄想性障害、被害型）。白人男性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 3[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、腸間膜動脈血栓症に続発して腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。
2011 年 5 月 16 日、被験者は妄想症候群と診断され、体重減少を経験した。Visit 6 時点の被験者の体重は 64.8 kg であり、これは同年 2 月 16 日、Visit 5 の 66.2 kg から減少していた。体重減少は食事に関する助言で治療され、妄想症候群に対してはオランザピンが投与された。精神科医の診察記録によると、被験者は食事を摂っておらず、摂食を恐れていた。体重減少に応じて経静脈栄養の補給量又は成分の変更は行わなかった。被験者は、精神科医の定期受診を続けており、当該医師は、神経過敏と家族への不信が強まり、結果としてオランザピンの服薬を遵守していないと記した。統合失調症の家族歴はなく、統合失調症に関連のある環境リスクファクターも確認されなかった。いずれの事象も、治験責任医師により非重篤と判断され、両事象とも持続中である。治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。

被験者の父親から、数日間、不安、激越、及び異常行動が強くなっていると報告があった後、翌年 1 月 17 日、この時点の年齢は 3[redacted] 歳で、テデュグルチドの投与開始から 427 日後、被験者は予定外の来院で受診した。家族への不信が強まっており、家族がプレッシャーをかけたり、被験者の名前でクレジットによる買い物を行ったりローンを借りていると非難した。警察が間に入り、被験者は「病院に避難する」ことに同意した。被験者の体重は 63.3 kg であった。治験責任医師は精神科医による緊急診察を手配した。精神科医の診察では、被験者に妄想性障害が現れており、統合失調症が疑われ、精神病棟で更に臨床観察を行う必要があるとの結論が下された。被験者は入院に同意し、精神病棟に入院した。リスペリドン、ロラゼパム、ズクロペンチキソール、及びバルプロ酸ナトリウムが投与された。薬物療法により、コントロール下で精神病性の症状と妄想がもたらされ、被験者に改善がみられた。数週間の観察後、妄想型統合失調症と診断された。同年 3 月 26 日、被験者は回復し、退院した。治験責任医師によると、被験者はテデュグルチドの連日投与を遵守しているとのこと。
テデュグルチドに対し事象に呼応した措置は講じられなかった。
治験責任医師は、事象とテデュグルチドの間に関連なしと判断した。
次の併用薬が投与された：phocytan 及び olanzapinum。
その他の既往歴：小腸と上行結腸の壊死及び腹腔内膿瘍。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	肺炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted] 歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 10 月 18 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：肺炎）。5[redacted] 歳の白人女性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、不正子宮出血（回腸及び横行結腸の術中病変）及び更なる合併症のために子宮摘出術が実施されたが、その合併症に続発して 2008 年 5 月 08 日に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。
被験者の報告によると、2011 年 1 月 08 日に軽いかぜの症状が現れた（脱力及び発熱を伴わないカタル）。被験者の報告によると、同年 1 月 09 日の夜間、体温が 38℃に上昇した。同年 1 月 10 日、計 252 日間にわたるテデュグルチドの投与後、被験者は実施医療機関に連れてこられ、診察の後、更なる観察のため被験者は入院した。入院時の一次診断は、発熱及びカテーテル感染の疑い（臨床症状は感冒の診断を示唆していたが）であった。入院時の

理学検査により肺炎症状と判明した（右下葉にパチパチ音、呼吸数増加、及び心拍数増加）。胸部 X 線検査の結果、右下葉にしみの多い白色領域が検出され、右肺の肺炎との診断が確認された。左肺は正常であった。末梢静脈の血液培養及び中心静脈カテーテルの血液培養の結果はいずれも陰性であった。中心静脈カテーテル感染の疑いは確認されなかった。一過性の血圧上昇が観察された。経静脈栄養（PN）は末梢アクセスを介して行われ、中心静脈カテーテルにはアクセスされなかった。
同年 1 月 10 日の臨床検査結果は、白血球（WBC）数 8.4 $\times 10^3$/ul（4～10.0）、好中球数 5.8 $\times 10^3$/ul（1.8～7.7）、リンパ球数 1.9 $\times 10^3$/ul（1.1～6.5）、単球数 0.6 $\times 10^3$/ul（0.2～0.8）、赤血球（RBC）数 4.68 $\times 10^6$/uL（3.8～5.8）、ナトリウム 141 mmol/L（136～146）、カリウム 3.8 mmol/L（3.5～5.1）、尿素 26 mg/dL（10～40）、クレアチニン 0.8 mg/dL（0.5～1）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 26 U/L（8～33）、アラニンアミノトランスフェラーゼ 30 U/L（4～36）、及び C 反応性タンパク 0.2 U/L（0～6）であった。
同年 1 月 10 日、事象に対し、静注用（IV）セフロキシム、IV ケトプロフェン、IV ラミプリル、経口 Metocard（メトプロロール）、経口アンブロキソール塩酸塩、経口クレマスチン、経口パラセタモール（アセトアミノフェン）の投与が開始され、同年 1 月 11 日には経口フルコナゾールの投与が開始された。同年 1 月 13 日、被験者の体温は平熱に回復した。
同年 1 月 17 日の臨床検査結果は、白血球数 6.5 $\times 10^3$/ul、好中球数 2.8 $\times 10^3$/ul、リンパ球数 2.6 $\times 10^3$/ul、単球数 0.5 $\times 10^3$/ul、赤血球数 4.27 $\times 10^6$/uL、及び C 反応性タンパク 0.1 U/L であった。
同年 1 月 18 日、抗生物質療法が中止された。同年 1 月 19 日、肺炎の身体症状は回復し、事象は回復と判断され、被験者は退院した。
事象に呼応して治験薬に対し取られた措置は特になかった。
被験者に、関連のある既往歴はなく、事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	腰椎骨折、転移性新生物
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 7 月 29 日
投与終了日	2011 年 6 月 16 日

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：腰椎骨折、転移性新生物）。白人男性が、テデュグルチドの投与を開始した時、4[redacted]歳であった。2010 年 6 月 24 日、CL0600-020 試験に登録し、治験実施計画書に従い、無作為割付け前に結腸内視鏡検査を実施した。同年 7 月 7 日、残りの

直腸及びS状結腸のわずかな部分の結腸内視鏡検査を実施したが、変化は認められなかった。被験者が無作為割付けに適格となった時点で、CL0600-020試験が終了し、同年7月29日、CL0600-021試験に登録した。被験者のSBSは、腹部手術の外科的合併症に対する2009年11月5日の大腸切除の結果であった。ホジキン病（1988年に診断、化学療法及び放射線療法を実施）の既往がある。被験者は投与後10年間、腫瘍学的観察を受けていた。また、被験者は原発性肝疾患（2009年から）並びにアルカリホスファターゼ（ALP）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）値の増加（2009年から）を有する；ビリルビン及びトランスアミナーゼ値は正常のままであった。ヘリコバクター・ピロリ感染歴、喫煙歴及びアルコール乱用歴はなかった。2008年に実施した胃内視鏡検査にて、上部消化管に変化は確認されなかった。治験責任医師は、盲腸壊死はホジキン病の治療のための放射線照射に起因することを確認した。悪性腫瘍は認められなかった。2009年5月24日の外科手術手技の医療記録にて、腹腔の右下腹部に多数の癒着が認められたことを確認した。回盲部に不透明な液体が認められ、培養した。盲腸壁の壊死が認められた。チアノーゼ-黒色であった。盲腸基部に瘢痕性変化が認められ、おそらく放射線療法後のものであった。腹腔の洗浄及びドレナージと合わせて半結腸切除及び横行結腸-回腸末端吻合を実施した。治験責任医師は、被験者に癌の職業的リスクはなく、ホジキンの病歴、放射線療法及び化学療法が危険因子であると報告した。
治験責任医師の見解では、その他に追加の危険因子はなかった。
数ヵ月間、被験者の（GGT）及び（ALP）値は増加したままであった。GGT及びALPの増加は、短腸症候群及び長期非経口栄養（PN）に伴う障害と考えられた。
2009年12月からのGGT及びALP上昇の原因を明らかにするため、翌年1月21日に腹部超音波検査を実施し、テデュグルチド投与開始の6ヵ月前の同年1月28日、腹部コンピュータ断層撮影（CT）を実施した。同年1月20日に実施した超音波検査にて、肝臓は垂直径18 cmと肥大しており、正常エコー輝度パターンを示し、限局性病変はないことを確認した。胆嚢は長さ10 cmと大きく、高濃度の胆汁を認めた。肝内胆管が確認でき、総胆管は最終部の直径が6 cmで拡張していなかった。膵臓は腫大しておらず、均一で典型的なエコー輝度を示した。両腎は典型的な形状を示し、腎結石症又は尿閉のエビデンスは示しておらず、限局性病変はなかった。肝門部及び腹膜外腔にリンパ節腫大はなかった。脾臓は低下しており、腹腔に液体はなかった。腹部CTにて、限局性病変を伴わない顕著な肝腫大を確認した。膵臓は肝腫大により移動し、限局性病変はなく、腫大もなかった。胆管は拡張していなかった。胆嚢壁の浮腫及び高濃度の胆汁が認められたため、超音波を用いた評価が必要であった。1989年に脾摘が実施されたが、脾臓領域に直径10 mm及び15 mmの2つの軟部組織病巣が認められた。CTを読影した医師は、これらの病巣が副脾を示すか疑問を呈した。腎臓、副腎及び膀胱は正常であった。腹腔及び骨盤のリンパ節腫大はなかった。直径25 mmの左総大腿動脈瘤及び5 mmの壁周囲血栓が認められた。
治験中の約11ヵ月間、被験者の体調は良好であり、他の有害事象の症状はなかった。短腸、末端空腸瘻造設症候群及び多量のPN輸液の必要量にもかかわらず、被験者は身体的及び職業的に活発であった。治療に対する反応は非常に良好で、PN必要量はVisit 1の約

23.52 L/週から 2011 年 4 月 29 日の Visit 7 には 16.1 L/週に減少した。体重が 58.9 kg から 69.5 kg に増加した。
同年 6 月 6 日、4[redacted]歳の時、テデュグルチド投与から 313 日後、被験者は背部痛を報告した。一般開業医の最初の診断は神経根炎であった。身体活動の制限及び経口鎮痛薬の使用にもかかわらず、疼痛の強度は徐々に増加した。本事象に対する治療にはケトプロフェン 200 mg/日の経口投与があった（同年 6 月 6 日から）。
同年 6 月 11 日、観察された酵素値が有意に増加した同年 4 月 29 日の被験者来院からの経過観察として、胆管-磁気共鳴画像（MRI）を実施した。MRI にて、肝臓は 252 × 124 × 295 mm と顕著に肥大していた。肝実質には最大直径約 114 mm の広範かつ不均一な固形腫瘍が認められ、腫瘤の周囲及び残りの肝実質にもさまざまな大きさの固形転移性腫瘍が認められた。これは肝細胞癌（HCC）と一致することが疑われた。肝内胆管は拡張しておらず、門脈と交差するレベルの肝管の管腔は非常に狭く、部分的に見えなかった。左右の肝管は拡張していなかったが、門脈枝により著明にモデル化された。肝実質の腫瘍性腫瘤の結果、肝門部及び肝外胆管の構造が左方に移動した。濃厚な胆汁が蓄積し、頚部にごく少量の沈着物が認められる胆嚢は、正中線に移動した。総胆管は拡張しておらず、拡張していない膵管とともに十二指腸内に至ったー体部でのみ、最大直径約 3 mm に達した。腎臓及び肝臓周囲に軟部組織浮腫の徴候が描出された。描出された椎骨に多数の転移性腫瘤が認められ、多数の後腹膜リンパ節腫大も描出された。
また、同年 6 月 11 日、腰椎 MRI スキャンを実施し、第 3 腰椎圧迫骨折を確認した。治験責任医師は、骨折の推定原因は椎骨骨幹部の転移性病変であったと報告した。治療には腰椎コルセットの使用（同年 6 月 15 日から）があった。
同年 6 月 15 日、造影胸部 CT スキャンにて、鎖骨上部にリンパ節腫大はないことを確認した。左腋窩及び縦隔前部に 10 mm 以下の多数の小リンパ節があり、肺門にリンパ節腫大は認められなかった。しかし、大動脈弓レベルの真上から縦隔後部に多数のリンパ節腫大が描出され、左側の気管後方の最大のリンパ節は断面で 26 × 14 mm であった。これらのリンパ節は横隔膜レベルまで下降し、その後、横隔膜脚下を通過し、最大長軸が 20 mm であった。両肺の尖部及び上葉において、線維性及び空洞病変が描出された。肺気腫の徴候（主に小葉内気腫）も認められた。肺実質に結節性又は浸潤性変化は認められなかった。上腹部の描出部位では、噴門部周囲の最大 15 mm のリンパ節腫大、及び最大 19 mm の傍大動脈リンパ節腫大が認められた。肝臓は顕著に肥大しており、セグメント 4、8、7、及び 5（一部）には、122 × 135 × 128 mm の多環（polycyclic）転移性腫瘤、及びその周囲に多数の小さな腫瘤があった。脊椎及び肋骨の破壊的変化を伴う CT 像は播種性癌と一致していた。MRI で認められた腰椎圧迫骨折は、椎体に限局した転移性病変による病的骨折であることが確認された。この診断及び悪性腫瘍の可能性が高いことが治験薬投与中止の理由であり、同年 6 月 16 日、テデュグルチドの投与を永続的に中止した。
同年 6 月 16 日、臨床検査結果にて、リン 3.8 mg/dL（2.7～4.5）、α フェトプロテイン 4.2 ng/mL（0～8）、癌胎児性抗原>100 ng/mL（0～2.5）、白血球（WBC）30.8 × 10^3/uL（4～10）、好中球 24.5 × 10^3/uL（1.8～7.7）、単球 2.3 × 10^3/uL（0.2～0.8）、リンパ球 3.6 × 10^3/uL

（1.1～6.5）、ALP 647 U/L（25～100）、C 反応性蛋白 170.7 mg/dL（0～6）、血小板数 96 × 10^3/uL（150～400）、総ビリルビン 3.4 mg/dL（0.2～1.2）、GGT 391 U/L（2～30）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 156 U/L（8～33）、アラニンアミノトランスフェラーゼ 125 U/L（4～36）、赤血球数 4.32 × 10^6/uL（4.5～6.5）、尿素 91 mg/dL（10～40）、クレアチニン 1.3 mg/dL（0.6～1.2）及びカリウム 5.2 mmol/dL（3.5～5.1）を確認した。
同年 6 月 21 日、被験者は入院した。広範囲の不均一な固形肝病変の穿刺吸引生検及びコア針生検を実施した。生検の結果にて、原発腫瘍がおそらく消化管（原発腫瘍の正確な部位は不明）の転移性腺癌を確認した。肝腫瘍の診断が確定されてから、被験者の健康状態の劇症悪化が認められた。ビリルビン、トランスアミナーゼ、乳酸脱水素酵素、GGT、及び ALP 値の増加を伴う肝不全の症状が発現した。同時に腎不全の症状が発現し、尿量減少、並びに尿素、クレアチニン、カリウム及びリン値の増加が認められた。また、炎症反応の徴候が認められた（CRP、WBC 増加）。免疫組織化学的検査結果にて、CK 20（+++）、CK 7（-）、CK19（++）及び肝細胞（-）を確認した。被験者の入院の医療記録にて、肝臓及び骨への転移があることを確認した。急性肝不全及び肝腎症候群が発現した。臨床検査結果、臨床症状及び実施した治療の薬効欠如により、急性骨髄性白血病（AML）が疑われた。
同年 6 月 21 日、入院時の身体的診察にて、頚部、項部、顎下、腋窩及び鼡径部リンパ節の腫大を確認した。頭蓋骨は圧迫時及び打診時に疼痛があり、顔面は非対称であった。右側は、鼻唇溝が消失し、口角が下がっており、前額部にしわを寄せることができなかった。眼の検査にて、右眼球突出、右眼瞼裂の狭小化、右結膜充血を確認し、Graefe、Moebius、Kocher 及び Stellwag 徴候陽性があった。甲状腺全体が中等度に肥大していた；右葉に結節があり、重度に肥大していた；甲状腺に雑音があった。頚椎、胸椎、及び腰仙椎の可動域は制限されており、これらの部位に疼痛が発現していた；右側弯症があった。聴覚障害、右側視力障害、右側顔面の錯感覚及び右側バビンスキー徴候陽性が発現した。
同年 6 月 22 日、腹腔の 3 相 CT スキャンにて、多数の転移を伴う肝両葉腫大を確認した。右肝葉に約 15 × 12 cm の低吸収域が認められ、原発腫瘍と転移の鑑別を要した。胆管は拡張していなかった。胆嚢は小さく、壁肥厚及び小さな結石があった。左肝葉と膵臓の間に最大幅 20 mm の液貯留が認められた。右下肝葉の下に最大幅 25 mm の液貯留が認められた。膵臓は小さく、萎縮していた。胃はモデル化され、肝臓により移動した。腎臓、左副腎及び脾臓に限局性病変はなかった。右副腎の左枝は約 21 × 13 mm の楕円形であり、明らかな限局性病変はなかった。最大 20 mm の、非常に多数の後腹膜及び大動脈周囲リンパ節の腫大があった。小骨盤の所属リンパ節腫大はなかった。膀胱壁は薄かった；前立腺肥大はなく、限局性病変もなかった。
同年 6 月 13 日から同年 6 月 24 日までに実施した全ての画像検査にて、肝臓に最大 15 cm の病的腫瘤、及びいくつかの小さな衛星病巣を確認した。
腫瘍科と相談して、疾患の劇症経過により原因治療は不可能であったため、代わりに輸液、利尿薬、及び鎮痛薬を含む支持療法を実施した。入院中、治療には静脈内（IV）ケトプロフェン、IV 新鮮凍結血漿、経口オメプラゾール、IV 0.9%塩化ナトリウム、IV ブドウ糖、経皮ブプレノルフィン、経口 Bisocard（ビソプロロールフマル酸塩）、IV インスリン、

IV セフトリアキソン、IV 炭酸水素ナトリウム、IV ヒトアルブミン（20%）、IV デキサメタゾン及び IV Midanium（ミダゾラム）があった。臨床又は代謝状態の改善はなかった。
同年 6 月 28 日、臨床検査結果にて、ブドウ糖及びトリグリセリド不耐性を確認した。その日の午後、昏睡状態（肝性昏睡）が発現した。同年 6 月 29 日 12:35、被験者は死亡した。
同年 7 月 1 日に実施した剖検では、癌の原発部位に関する結論は得られなかった。結論として、被験者は「疾患による自然死」により死亡した。剖検所見には、病変を示さなかった肝内胆管への言及、及び非常に多数の悪性病巣を除き、肝臓は肝小葉の中心領域に肝細胞の限局性出血性壊死を示したこと（末端病変）が記載されていた。肝類洞では、末梢血で非定型的形態を示す過剰な白血球（非常に若い細胞）が認められた。剖検報告書にはさらに、主な死因は、肝臓及び所属リンパ節への広範な転移及び主に肺の血管腔における塞栓で原発部位を特定することが困難な腸癌の全身性悪性腫瘍であったと記載されていた。
考えられる原発部位は、ストーマ部の小腸であった。また、報告書には、T10 及び L5 椎骨並びに右恥骨への腺癌の広範な転移も記載されていた。剖検検体の検査にて、結腸直腸腺癌の複数の転移及び壊死を確認し、肺（浮腫のエビデンスもあった）、肝臓、骨髄、及びリンパ節に複数の血管塞栓が認められた。また、腸に浸潤があった（おそらく小腸であるが、自己融解により評価が困難になった）。少数の腸検体に非常に進行した壊死を伴う広範な転移もあった。周囲実質の欠如により、採取部位の特定は不可能であった。造血系に悪性浸潤は認められなかった。
医療記録にて、CML の疑いを確認した；しかし、治験責任医師は、疑われているのは CML ではなく AML であると報告した。剖検所見には CML/AML の疑いの確認について記載されていなかった。
併用薬：なし。
その他の病歴には以下があった：ホジキンリンパ腫（IIA）、結節性硬化症型及び横隔膜下位置、放射線療法及び化学療法並びに脾摘（1990 年）を実施（脾臓、肝臓及びリンパ節組織にホジキンリンパ腫組織はなし）、回腸結腸吻合部離開及び腹膜炎（2009 年）、術後瘻孔及び放射線療法の合併症による腸の複数回の切除（2009 年）、PN に関連する末端空腸瘻造設症候群、脊椎関節炎、左腓骨神経損傷及び末梢不全麻痺、胸椎 10 及び腰椎 4 椎体並びに右恥骨の病的骨折並びに結核による右肺の上葉の辺縁切除（2006 年）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	メレナ、敗血症、中心静脈カテーテル感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 2 月 22 日

投与終了日	継続中

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：メレナ、敗血症、中心静脈カテーテル感染）。白人男性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 5[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、クローン病に続発して 1999 年に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。被験者には、敗血症（2009 年）の既往歴があった。

2010 年 9 月 30 日、この時点の年齢は 5[redacted]歳で、221 日間にわたるテデュグルチドの投与後、下血及びストーマから明赤色の出血があり、被験者は入院した。被験者は、Bayer Back and Body（アスピリン 500 mg 及びカフェイン 32.5 mg）を間欠的に服用していた。入院当日、腹部仙痛が生じ、当初、黒色の排泄物と血液により、ストーマが茶さじ約 1 杯/分の速度で速やかに満たされるのに気付いた。めまいを感じ始め、頭痛が発現した。入院時、血液は濃縮され、血中血球容積（PCV）は 50、ヘマトクリット（Hct）値は 52%（41～49）であった。IV 補液蘇生が行われ、連続的に PVC を測定して被験者の状態が監視された。

同年 10 月 01 日、関わりのある臨床検査結果は、ヘモグロビン（Hgb）16 g/dL（14～18.1）、PCV は 41、次いで 40 に低下し、これは IV 補給切替え後の被験者のベースラインに近い値であった。空腸鏡検査では、10 cm のストーマ脱出（正常粘膜は 45 cm まで）が、また、食道胃十二指腸内視鏡検査では、顕性出血を伴う食道裂孔ヘルニアが検出された。肉眼的にはクローン病を示すエビデンスはみられなかった。上部及び下部内視鏡検査では出血源は確認されなかった。

同年 10 月 02 日、関わりのある臨床検査結果は、ヘマトクリット 39 及び PCV 41 であった。血液の混じった排泄物がストーマから更に排出されることはなかった。この日、事象「下血」は回復と判断され、被験者は退院し、非ステロイド性抗炎症薬の使用を避けるよう指示が与えられた。

翌年 1 月 20 日、テデュグルチドを 333 日間投与した後、発熱、頻脈、及び咽頭痛を呈して被験者は救急部を受診した。Strep Test の結果は陽性であったが、カテーテル感染の可能性が懸念された。このとき、フルコナゾールが 1 回投与された。

同年 1 月 21 日、被験者は敗血症で入院した。クレアチニンは 1.3 であった（被験者のベースラインは通常 1.0 であった）。尿検査では好酸球は検出されず、ナトリウム排泄分画（FENa）は 0.2%で、これは腎前性に一致した。尿及び血液の培養結果は No Growth であった。頸部のコンピュータ断層撮影（CT）検査では、非特異的な頸部リンパ節腫脹が検出され、膿瘍はみられなかった。腹部及び骨盤の CT 検査では、閉塞又は感染源について意義のある結果は得られなかった。IV バンコマイシン、IV セフェピム、IV フルコナゾール、及び Flagyl（メトロニダゾール）が投与された。静注用（IV）輸液も投与され、クレアチニンレベルが改善した。

同年 1 月 22 日、胸部 X 線検査では、肺底部及び肺門下部（両側）に陰影がみられた。重度の疼痛に対しては、一時的に Dilaudid（hydromorphone）による患者管理鎮痛法（PCA）が行われた。Dilaudid PCA の開始後間もなく、呼吸が浅くなり、被験者が応答しなくなっ

た。Narcan（ナロキソン）の投与が 3 回行われ、その後状態が回復し、麻薬性鎮痛薬は中止された。
同年 1 月 23 日、IV 抗生物質が経口 Augmentin（アモキシシリンークラブラン酸）に変更された。被験者は大幅に改善し、平熱が続いた。頸部腫脹は縮小し、経口での食事に耐えることができるようになった。
同年 1 月 24 日、被験者のクレアチニンは 0.92、血圧は 138/91、体温は 36.89℃、心拍数は 118 拍/分、及び呼吸数は 18 回/分であった。中心静脈カテーテルの周りに紅斑はみられず、触診で痛みを感じる部位もなかった。中心静脈カテーテルは感染源ではないと思われた。被験者の頸部は腫脹が軽減し、会話や嚥下が可能になった。歩行時の酸素飽和度は 92%であった。退院日に事象「敗血症」は回復と判断された。
入院期間中、被験者はテデュグルチドの投与を受けなかったが、退院時にテデュグルチドの投与を再開した。
同年 4 月 19 日、422 日間にわたるテデュグルチドの投与後、発熱、悪寒、頻脈、及び前頭部痛のため被験者は入院した。血液培養の結果は Klebsiella pneumoniae 陽性であり、被験者は中心静脈カテーテル感染と診断された。胸部 X 線はクリアーであった。造影剤なしでの頭部 CT 検査の結果は陰性であり、髄膜症は認められなかった。同年 4 月 19 日、同年 4 月 20 日、同年 4 月 22 日、及び同年 4 月 24 日に行った末梢血の培養結果はいずれも陰性であった。IV 輸液の補充で被験者の頭痛は回復した。IV 水分補給に加え、IV pipercillin-タゾバクタム、IV オンダンセトロン、IV バンコマイシン、IV ½生理食塩水＋カリウム 20 mEq、IV セフトリアキソン、及びシプロフロキサシンロック溶液による治療が行われた。
被験者が腰痛を訴え、同年 4 月 21 日、骨髄炎又は椎間板炎の評価を行うため腰椎 MRI 検査が施行された。MRI 検査の結果は陰性であった。
同年 4 月 26 日、事象「中心静脈カテーテル感染」は回復と判断され、被験者は退院した。
同年 6 月 27 日、テデュグルチドを 491 日間投与した後、発汗、疲労、及び腹部と背部の疼痛（以前のカテーテル感染に一致）を呈し、被験者は緊急治療室を受診した。血液培養と感受性検査の結果は staphylococcus epidermis 陽性であった。同年 6 月 28 日、中心静脈カテーテル感染により被験者は入院した。IV バンコマイシン及び IV オンダンセトロンの投与が開始された。同年 6 月 29 日、心エコー検査が実施され、結果は心内膜炎陰性であった。将来ヒックマンカテーテルにアクセスする可能性を確保するため感染症科の診察が行われた。バンコマイシンの投与と投与の間にゲンタマイシンロック溶液が投与された。同年 7 月 05 日、72 時間にわたるヒックマンカテーテルの血液培養の結果は No Growh であった。事象は回復し、被験者は退院・帰宅した。IV バンコマイシン及びゲンタマイシンロック溶液は同年 7 月 15 日まで継続された。追跡調査の予約と週 1 回の臨床検査の予定が組まれた。
敗血症による同年 1 月の入院中、被験者は治験薬の投与を受けなかったものの、治験責任医師は、事象に呼応して治験薬に特に措置は講じなかった。
同年 7 月 29 日、この時点の年齢は 5[redacted]歳で、テデュグルチドの投与開始から 523 日後、被験者に発熱、悪寒、及び倦怠感が発現し、中心静脈カテーテル感染により入院した。血液

培養の結果は Klebsiella pneumoniae ssp 陽性であった。腹部及び骨盤の CT 検査結果は、前回の検査結果に比べ安定しており、胸部 X 線検査の結果は陰性で、活動性の経過を示すエビデンスはみられなかった。同年 7 月 31 日、ヒックマンカテーテルが抜去され、被験者は直ちに回復した。カテーテルチップの培養で Klebsiella pneumoniae が検出され、尿培養の結果は Klebsiella oxytoca 陽性であった。入院期間中、感染症科の診察が行われた。Zosyn（ピペラシリン及びタゾバクタム)、セフトリアキソン、プロメタジン、シプロフロキサシン、及びバンコマイシンによる静注薬物療法が行われた。同年 8 月 03 日、新しいヒックマンカテーテルが留置され、事象「中心静脈カテーテル感染」は回復した。被験者は退院し、IV 抗生物質の投与が 2 週間継続された。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
治験責任医師は、事象と治験薬との間に関連なしと判断した。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。
その他の既往歴：クルミアレルギー、betadine アレルギー、両側性脳血管発作（CVA)、うつ病性障害、双極性障害、間欠性背部痛、性腺機能低下症、右上肢の深部静脈血栓、胆嚢摘出術、骨減少症、回腸人工肛門再建、胆汁うっ滞、及び敗血症。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	中心静脈カテーテル感染、貧血
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 11 月 18 日
投与終了日	2012 年 11 月 08 日

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：中心静脈カテーテル感染、貧血)。白人女性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 5[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、損傷に続発して 2005 年 8 月に腸広範切除術（回腸直腸吻合）が施行され、その結果として生じたものである。; 被験者の既往歴で重要なものは貧血であった。CL0600-020 試験参加中、被験者に中心静脈カテーテル感染及び空腸狭窄の悪化が発現した。
2011 年 5 月 25 日、被験者の中心静脈カテーテルから培養用の血液検体を採取した。同年 5 月 31 日、356 日間にわたるテデュグルチドの投与後、血液培養の結果は Escherichia coli 陽性で、中心静脈カテーテルライン感染により被験者は入院した。Rocephin（セフトリアキソン）による治療が行われ、注入後 1 時間にわたってこれをヒックマンカテーテル内に滞留させた。

同年 6 月 02 日、事象は回復し、静注用抗生物質を更に 7 日間在宅投与する手配が行われて、被験者は退院した。最終診断は、ヒックマンカテーテルの大腸菌感染であった。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
翌年 11 月 07 日、この時点の年齢は 5[redacted]歳で、治験薬投与開始から 882 日後、自分の車からクリニックに歩いて行く最中に「ほとんど」意識を喪失し、緊急治療室を受診した。被験者の報告によると、過去 2～3 週間、息切れを感じたとのこと。被験者は、息切れ及び失神することなく自分で歩くことができなかった。心イベントの可能性を排除するため多数の検査が行われたが、いずれの検査も陰性であった。胸部 X 線検査では、心肺に病巣は認められなかった。心イベントの可能性は排除され、症候性貧血と診断された。ヘモグロビンは 9.7 g/dL（11.8～16.0）であった。被験者は入院し、赤血球パック 2 単位が輸血された。退院時の要約には、ヘモグロビンが 10.5 を下回ると常に息切れがすると被験者が述べたとの記述あり。短腸症候群との診断以降、多数の輸血歴があり、被験者は輸血依存であり、栄養障害と関連の可能性があるとのこと。被験者は回復し、同年 11 月 08 日、被験者は退院した。ヘモグロビンは 11.2 g/dL であった。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
治験責任医師は、本事象とテデュグルチドの間に関連なしと判断した。
次の併用薬が投与された：Synthroid（レボチロキシン）、シタロプラム、Vesicare（ソリフェナシン）、Mycostatin（ナイスタチン）、複合ビタミン剤、Epogen（エポエチンアルファ）、Lomotil（diphenoxylate 及びアトロピン）、エルゴカルシフェロール、スピリーバ（チオトロピウム臭化物）、プロプラノロール、アテノロール、炭酸カルシウム、desipramine、Estrace（エストラジオール）、Estrogel（エストラジオール）、フェンタニル経皮パッチ、Percocet（アセトアミノフェン及びオキシコドン）、塩化カリウム、Prolia（デノスマブ）、チザニジン、ビタミン B-12（コバラミン）、ビタミン E、及び Xanax（アルプラゾラム）。
その他の既往歴：子宮内膜症、子宮摘出術、卵巣摘出術、胆嚢摘出術、分節結腸切除、高トリグリセリド血症、慢性疼痛、結腸亜全摘術、回腸人工肛門閉鎖、右尿管造瘻術、切迫性尿失禁、腸管皮膚瘻閉鎖、グルココルチコイド欠乏症、膀胱鏡検査、甲状腺機能低下症、骨粗鬆症、正中線開腹手術の傷跡修正、うつ病、豊胸術、閉経期、冠動脈疾患、コデイン、Compazine（プロクロルペラジン）及びモルヒネに対するアレルギー、Lipitor（アトルバスタチン）及び Topamax（トピラマート）に対する過敏症。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	胃腸炎、憩室炎、敗血症症候群、憩室炎、失神
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 11 月 16 日

投与終了日	継続中

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：胃腸炎、憩室炎、敗血症症候群、憩室炎、失神）。白人女性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 5[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、微小血管障害に続発して腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。

2011 年 2 月 28 日、266 日間にわたるテデュグルチドの投与後、左下象限の腹痛、華氏 102 度の発熱、及び白血球（WBC）数増加を呈し被験者は入院した。また、被験者の報告によると、入院日の朝、全て液体の嘔吐（食べ物や血液なし）があった。受診時のバイタルサインは、体温華氏 97.7 度（F）、心拍数 91 拍/分、呼吸数 15、及び血圧 99/62 mmHg であった。同年 2 月 28 日に採取した血液の 5 日間の培養結果は No Growth であった。腹部コンピュータ断層撮影（CT）検査で拡張した小腸ループが検出された。腹部 X 線検査で、疑わしい小腸閉塞が検出された。被験者は急性胃腸炎と診断され、Levaquin（レボフロキサシン）、Flagyl（メトロニダゾール）、静注用（IV）マグネシウム、及び IV カリウムが投与された。同年 3 月 02 日、腹部 X 線検査の結果は陰性であった。同年 3 月 02 日、事象は回復し、被験者は退院した。

同年 3 月 22 日、288 日間にわたるテデュグルチドの投与後、左下象限の腹痛及び下痢を呈して被験者は入院した。腹部 X 線検査で、気液界面（air fluid level）が検出され、経験的に Cipro（シプロフロキサシン）、レボフロキサシン、及び Flagyl（メトロニダゾール）の投与が行われた。さらなる評価、イレウス（可能性）の管理、及び憩室炎と新生物の可能性を排除するため、被験者は入院した。胸部 X 線検査で、間質性線維症と右中葉内に併発した無気肺と判明した。

同年 3 月 24 日、腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影検査で、S 状結腸壁領域と左下象限内に液体で大きく満たされた小腸ループ及び大腸ループが検出され、恐らく炎症性腸疾患又はクローン病と関連があると思われた。低グレードの発熱が持続した。憩室炎と推定され、Cipro 及び Flagyl の投与が継続された。同年 3 月 24 日及び同年 3 月 26 日の静脈血培養はいずれも陰性であった。

同年 4 月 01 日、大腸内視鏡検査で、S 状結腸閉塞及び左側憩室が検出された。炎症性の直腸ポリープ病変が 1 個確認され、生検検体が採取された。病理検査で、表面の壊死、急性炎症、及び顕著な陰窩上皮再生を伴う急性直腸炎と判明した。新生物は見つからなかった。胸部 X 線検査で、右基底部に 7 mm の小結節が 1 個検出された。

同年 4 月 01 日、事象「憩室炎」によりテデュグルチドの投与が中断された。

同年 4 月 02 日、バリウム注腸検査の結果、S 状結腸中央部から不規則な粘膜を伴う下行結腸遠位部まで拡がる長い狭窄部が検出された。長い狭窄部の先端から S 状結腸にかけて疑わしいリンゴの芯状の病変がみられた。報告書によると、所見はいずれも古い炎症性変化を示している可能性があったが、新生物の可能性も排除されず、更なる評価において内視

鏡による直接観察と生検の実施が推奨された。被験者の報告によると、悪性腫瘍の可能性は排除されたとのこと。
同年 4 月 03 日、大腸内視鏡検査後の誤嚥の可能性のため、胸部 X 線検査が実施された。胸部 X 線検査で、左肺底部に、恐らくは多重の浸潤を伴う肺の線維性変化がみられた。被験者は息切れを否定し、咳嗽もみられず、24 時間にわたり平熱であった。以前記述された右基底部の小結節は同年 4 月 01 日の X 線画像ほどにはよく見えなかった。追跡検査が推奨された。
同年 4 月 04 日、被験者のヒックマンカテーテル及び末梢カテーテルから得た血液の培養結果は、バンコマイシン感受性のコアグラーゼ陰性 staphylococcus が陽性であり、バンコマイシンの投与が開始された。同年 4 月 06 日、ヒックマンカテーテルが中止され、末梢血管から経静脈栄養法が行われた。
同年 4 月 08 日、憩室炎は回復と判断され、抗生物質療法、経静脈栄養、及び理学・作業療法継続のため、移行期ケアユニットに移送された。移送時の薬物療法は、用量漸減中のプレドニゾン、Celexa（シタロプラム）、Lovenox（エノキサパリン）、レボフロキサシン、Solu-Medrol（メチルプレドニゾロン）IV、Flagyl（メトロニダゾール）IV、Protonix（パントプラゾール）IV、バンコマイシン IV、Tylenol、Dilaudid（hydromorphone）IV、モルヒネ IV、及び局所用 Phenergan（プロメタジン）などであった。
同年 4 月 09 日、被験者に発作性の心房頻拍が発現し、救急病院のテレメトリーユニットに搬送された。入院時の診断は非虚血性心筋症で、ウイルス性及び敗血症症候群の可能性が最も高く、テデュグルチド投与が原因ではないと判断された。
同年 4 月 12 日、新しいヒックマンカテーテルが留置された。
同年 4 月 13 日、心エコー検査で重度の拡張型心筋症と判明し、駆出率は 20～25%であった。心臓病科の診察が行われ、Coreg（カルベジロール）、Cardizem（ジルチアゼム）、リシノプリル、Lasix（フロセミド）、及びスピロノラクトンなどの経口薬物療法が行われた。同年 4 月 13 日時点において、事象「敗血症症候群」は、続発症の非虚血性心筋症を伴うものの回復中であり、被験者の状態は安定し、心臓病科による心臓病薬のモニタリングに加え静注用抗生物質を継続するため、移行期ケアユニットに戻された。報告時、非虚血性心筋症のため、被験者は心臓病科の介護下にあり、非虚血性心筋症はゆっくりと回復中であった。
同年 4 月 15 日、Flagyl 投与が中止され、自宅でアルコールロックフラッシュが再開できるよう、退院時に服用するため Avelox（モキシフロキサシン）が処方された。
同年 4 月 19 日、事象「憩室炎」は回復と判断され、被験者は、安定した状態で退院・帰宅した。
同年 5 月 01 日、テデュグルチドの投与開始から 328 日後、下腹部痛を呈し被験者は緊急治療室を受診し、入院した。心筋症の既往歴のため、被験者はテレメトリーフロアに入院し、完全静脈栄養法（TPN）を継続した。臨床検査結果は、C 反応性タンパク 6.5、カルシウム 8.0、アルブミン 2.9、白血球数 14,000、血小板数 137,000、尿培養の結果は、病原性ではないと思われるコアグラーゼ陰性 staphylococcus が 50,000～100,000 CFU、便潜血検査の

結果は、1 検体が陽性であった。肝機能検査値、電解質、ヘモグロビン、尿検査結果、血液培養結果、リン、マグネシウム、血中尿素窒素、及びクレアチニンはいずれも正常範囲内であり、PCR による VRE は陰性であった。感染症科の診察では、以前の入院中に処方されたように、Avelox の経口投与継続が勧められた。同年 5 月 02 日、腹部及び骨盤の CT 検査で、骨盤液に減少がみられたが、正常範囲と判断された。また、CT 検査で、膀胱頂部前方を囲む骨盤中央面及び下面に憩室の結節性浸潤及び脂肪の鎖がみられ、炎症あるいは新生物が懸念される以前のスキャン画像と同じく、隣接して腸ループと S 状結腸ループがみられた。外科の診察で、外科的処置は不要との結論が下された。被験者は消化器科のフォローアップを受けることになった。
同年 5 月 03 日、大腸内視鏡検査が行われ、重度の左側憩室及びグレード I の内痔核が検出された。直腸の検査結果は正常であった。S 状結腸領域には結腸癌を示唆するものは何もなかった。

TPN が継続され、被験者は徐々に回復し、同年 5 月 04 日、事象「憩室炎」は回復した。被験者は退院し、自宅にて毎日 10 時間の TPN を行い、ヒックマンカテーテル及び PICC カテーテルをアルコールとナトリウムにより洗浄することになった。
6 ヵ月試験来院での評価後、同年 5 月 18 日、用量 0.30 ml、1 日 1 回皮下注にて、治験薬の投与が再開された。
同年 5 月 22 日、Avelox の投与が中止された。
同年 7 月 21 日、この時点の年齢は 5[redacted]歳で、テデュグルチドの投与開始から 409 日後、失神エピソードが発現し、その後、被験者は緊急治療室を受診した。浮動性めまい、胸部絞扼感、発汗、及び悪心から成る前駆症状が発現した。便通を覚え、排便しようとしている間に意識を失った。緊急治療室において、被験者は低血圧であった。ある時点では、収縮期血圧が 70 台まで低下した。胸部 X 線検査で、両側間質性浮腫が検出された。同日行ったコンピュータ断層（CT）血管撮影検査の結果は肺塞栓陰性であった。胸部高分解能 CT 検査で、すりガラス状浸潤の存在が検出された。呼吸器科に相談した結果、スキャン画像は、肺炎又は間質性肺疾患の再燃というよりも肺水腫により合致すると考えられた。入院期間中、同年 7 月 21 日及び同年 7 月 22 日にトロポニンの値を測定したが、いずれも陰性であった。被験者に発作性心房頻拍のエピソードがあったが（医療記録によると既往歴あり）、入院中、発作性心房頻拍の症状はみられなかった。入院中、静注用輸液及びストレス量のステロイド剤として IV ヒドロコルチゾンが投与され、血圧回復まで降圧薬療法が一時保留された。
事象「失神」は回復し、同年 7 月 22 日、被験者は退院した。退院時の要約によると、失神は、血管迷走神経性反応の可能性に加え、低血圧の二次性とされた。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
治験責任医師は事象「失神」と治験薬との間に関連なしと判断した。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。

その他の既往歴：オーバーラップ症候群、間質性肺疾患（オーバーラップ症候群に続発）、うつ病、Zithromax（アジスロマイシン）とペニシリン系抗生物質に対するアレルギー、骨粗鬆症、虚血性腸管、帯状疱疹、閉経後、胃食道逆流性疾患（GERD）、両側性難聴、基底細胞癌、心房細動、心筋梗塞、S 状結腸管状腺腫、急性胆汁うっ滞、血小板減少症、壊疽性胆嚢炎、試験的手術、4 回の腸切除術、試験開腹術、回腸人工肛門閉鎖、及び空腸吻合。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 9 月 03 日
投与終了日	2010 年 11 月 04 日

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：敗血症）。3[redacted]歳の白人女性が、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、内ヘルニアに続発して 2008 年 8 月 15 日に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。
2010 年 10 月 29 日、57 日間にわたるテデュグルチドの投与後、被験者は、発熱、悪寒、筋肉痛、及び脱力により入院した。末梢血及びカテーテルチップの培養結果はいずれもコアグラーゼ staphylococcus 及び staphylococcus lugdunesis 陽性であった。敗血症のため、被験者のヒックマンカテーテルが抜去された。下痢も発現したが、培養結果は C-difficile 陰性であった。当初、静注用（IV）バンコマイシン、Zosyn（ピペラシリン及びタゾバクタム）、Maxipime、及び Diflucan（フルコナゾール）が投与されたが、血液培養結果の返却後は、バンコマイシンのみの投与に縮小された。被験者は著しく回復し、数日間平熱が続いた。
同年 11 月 04 日、事象は回復と判断され、IV バンコマイシン（同年 11 月 12 日までの予定）の投与を受けながら被験者は退院・帰宅した。
在宅での経静脈栄養補給を遵守しないため、被験者は試験から除外された。テデュグルチドの最終投与日は同年 11 月 04 日であった。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。
その他の既往歴：鼻中隔形成術、胆嚢摘出術、ルーワイ胃バイパス術、虫垂切除術、子宮摘出術、豊胸術、腎結石症、骨粗鬆症、下肢の浮腫、小腸切除術、ルーワイ胃逆バイパス、開胸術、右肺剥皮術、タルク胸膜癒着術、蓄膿、血小板減少症、観血的整復と内固定、砕石、脂肪肝、子宮内膜症、試験的腹腔鏡検査、及び肝脾腫。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	胸水、慢性腎不全

年齢（スクリーニング時）、性別、人種	7[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 11 月 15 日
投与終了日	2012 年 10 月 18 日

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：胸水、慢性腎不全）。7[redacted]歳の白人男性が、CL0600-020 試験（被験者はプラセボ投与を受けた）完了後の 2010 年 11 月 15 日、CL0600-021 試験において非盲検投与を開始した。被験者の SBS は、癌（非ホジキン腸間膜リンパ腫）による腸広範切除（1993 年）の結果であった。被験者には広範な腎結石（シュウ酸カルシウム）の既往歴があり、腎結石による急性腎不全のため 2008 年 8 月及び 2008 年 11 月に入院した。翌年 1 月、腎杯内の結石により手術が施行された。CL0600-020 試験への参加中、2010 年 10 月 9 日、偶発的な階段での転倒・転落が発現し、同年 11 月 3 日、最終的に左肺胸水が発現した。試験終了時、本事象は継続していた。

同年 12 月 15 日、テデュグルチド投与開始から 31 日後、胸水は回復した。

本事象の発現を受けて治験薬に対して取られた処置はなかった。

関連するその他の病歴はなく、本事象の一因となった可能性のある併用薬も使用していなかった。翌年 11 月 29 日、尿路閉塞に起因する急性腎不全が発現した。炭酸水素ナトリウムの経静脈補給が開始された。翌年 2 月 14 日、BUN は 13.6 mg/dL、クレアチニンは 345 mg/dL、及びクレアチニンクリアランスは 16.1 mL/分であった。同年 2 月 15 日、BUN 及びクレアチニンの再測定までテデュグルチドの投与が中断された。同年 3 月 14 日、クレアチニンは 17.1 mg/dL、BUN は 432 mg/dL であった。同年 3 月 15 日、テデュグルチドの投与が再開された。テデュグルチドの投与中断中、便量の増加と便の軟化に加え、2.8 kg の体重減少がみられた。同年 6 月、膀胱結石が発現した。中心静脈栄養及びテデュグルチド投与に変更は加えられなかった。同年 7 月及び 8 月、腎結石が発現した。PS 量は変更されたが、テデュグルチドの投与は変更されなかった。同年 10 月 02 日、テデュグルチドの投与開始から 688 日後、地域の検査施設で測定した臨床検査値は、BUN が 142 mg/dL、クレアチニンが 9.4 mg/dL であり、糸球体濾過率は 60 mL/分/1.73 m^2 未満であった。腎臓専門医により、腎結石症及び膀胱結石症を伴う慢性の間質性腎症と診断された。腎臓の超音波検査を同年 9 月 25 日に実施した結果、腎動脈に狭窄は認められなかった。

慢性腎不全増悪のため、PS 量は減量されたが、栄養の補給量は変更されなかった。テデュグルチドを 50%減量するよう助言がなされたが、被験者はテデュグルチドの投与を中止することに決めた。テデュグルチドの最終投与日は同年 10 月 18 日であった。同年 10 月 26 日、血液透析が開始された（週 3 回）。治験責任医師からの報告によると、翌年 1 月時点において、慢性腎不全の悪化については安定化を見た。治験責任医師は、事象とテデュグルチドの投与との間に関連はないと判断し、さらに、テデュグルチド療法開始前に結石と多

数の脱水エピソードが存在し、そのため腎の血行動態が機能的に変化し、その結果として腎障害が生じ、恐らくはこれが腎疾患の原因であろうと説明した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	処置後出血、便量増加
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	_
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 11 月 23 日
投与終了日	2011 年 8 月 30 日

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：処置後出血、便量増加）。白人女性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 5[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、クローン病に続発して 2008 年 11 月に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。CL0600-020 試験開始時、被験者の病歴で重要なものには、2009 年から続く軽度の慢性胆汁鬱滞性肝炎（腸管不全関連肝疾患）もあった。CL0600-020 試験から持続中の有害事象は、2010 年 9 月 03 日から続く顕著な血小板減少、同年 7 月 09 日から続く片頭痛、同年 10 月 06 日から続く肝硬変、同年 10 月 08 日から続く平滑筋抗体陽性、同年 9 月 03 日から続く ALP 及び GGT の顕著な増加、同年 10 月 06 日から続く悪心、同年 11 月 03 日から続く慢性胆汁鬱滞性肝炎の悪化であった。

翌年 1 月 05 日（テデュグルチドの投与開始から 44 日後）から同年 1 月 25 日まで、被験者のストーマ粘膜に出血が生じ、硝酸銀と小血管の縫合による治療が行われた。事象は同日回復し、非重篤と判断された。本事象は同年 1 月 31 日に再発し、間欠性の特徴を備え、持続中であった。

同年 2 月 11 日、被験者に鼻血が生じ、小静脈瘤に化学焼灼（トリクロロ酢酸）が施行された。事象は非重篤と判断された。

同年 4 月 01 日、抜歯後に間欠性出血が発現し、その後 39 日間持続した。本事象に対し、同年 4 月 17 日から同年 5 月 09 日まで IV Ugurol（トラネキサム酸）及び Tranex（トラネキサム酸）などの投与が行われた。

同年 4 月 17 日、ストーマ粘膜に間欠性出血が発現し、同年 4 月 17 日から同年 5 月 09 日まで Lyostyp Topical（lyostypt collagen）による治療が行われた。

同年 5 月 24 日、再発性ストーマ出血の病因を検討するため被験者は入院した。入院中、ストーマ粘膜から持続性のが発現し、その重症度は中等度と判断された。事象は同日回復した。臨床検査の結果は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）58 U/L（< 32）、直接ビリルビン 0.79 mg/dL（0～0.3）、アミラーゼ 97 U/L（30～100）、アルブミン

3.7 g/dL（3.5～5.3）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）62 U/L（< 31）、白血球（WBC）数 3.66 ×10^3/mm^3（4.2～9）、総タンパク 7.8 g/dL（6～8）、C 反応性タンパク 0.06 mg/dL（ < 0.8）、赤血球（RBC）数 3.92 ×10^6/mm^3（4.2～5.4）、ヘモグロビン（Hgb）11.7 U/L（12～15）、総ビリルビン 1.35 mg/dL（0.2～1.1）、ヘマトクリット（Hct）34.8%（37～47）、平均赤血球容積 88.8 fL（80～96）、平均赤血球ヘモグロビン量（mean hemoglobin content） 29.9 pg（27～31）、平均ヘモグロビン濃度 33.7 g/dL（33～37）、赤血球分布幅 14.8%（11.5～14.5）、血小板数 92 ×10^3/ul（150～380）、平均血小板容積 11.3 fL（6～11）、血小板分布幅 57.7%（38～65）、プロトロンビン比 1.15（< 1.2）、国際標準比（INR）1.14（< 1.25）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）1.37（0.82～1.25）、ブドウ糖 92 mg/dL（60～110）、尿素 46 mg/dL（15～50）、クレアチニン 1.03 mg/dL（0.5～1.2）、ナトリウム 142 mmol/L（135～146）、カリウム 4.1 mmol/L（3.5～5.3）、カルシウム 8.9 mg/dL（8.5～10.5）であった。

同年 5 月 26 日に行った追加診断検査の結果は、ALT 61 U/L（<31）、塩素イオン 112 mmol/L（98～110）、アルブミン 3.1 g/dL（3.5～5.3）、直接ビリルビン 0.77 mg/dL（0～0.3）、AST 49 U/L（<32）、総ビリルビン 1.14 mg/dL（0.2～1.1）、赤血球数 3.25 ×10^6/mm^3（4.2～5.4）、ヘモグロビン 9.8 g/dL（12～15）、ヘマトクリット 28.8%（37～47）、γ グルタミルトランスフェラーゼ 122 U/L（5～36）、アルカリホスファターゼ 462 U/L（98～280）、白血球数 4.49 ×10^3/mm^3（4.2～9）、血小板数 93 ×10^3/ul（150～380）、ESR 47 mm（<36）、プロトロンビン比 1.18（<1.2）、INR 1.17（<1.25）、及び C 反応性タンパク<0.03 mg/dL（<0.8）であった。

食道胃十二指腸内視鏡検査では、粘膜病変はみられず、通過障害や噴門失調の間接的徴候は認められなかった。回腸鏡検査では、現在又は過去の出血を示すエビデンスは検出されなかった。残存小腸のストーマを介した検査では、粘膜病変及び出血源は検出されなかった。

同年 5 月 27 日、腹部超音波検査では、肝臓容積が正常範囲上限であることが判明し、軽度脂肪肝として明るいエコーテクスチャーがみられた。胆管及び肝内胆管は正常であった。脾臓－門脈－腸間膜の軸は正常であった。膵臓の構造と大きさは正常であった。脾臓容積は正常範囲上限（50 cmq）であった。

脾静脈根に拡張が認められた。腎臓は正常であり、腹部大動脈は通常の大きさであった。ドプラスキャンでは肝臓からの静脈流は正常であった。同年 5 月 27 日、FibroScan Ultrasound Technique によると、METAVIR 肝線維症スコアは F4 であった（27.7 kPa；1.4 IQR）。

2010 年 6 月 01 日、肝生検で、慢性胆汁鬱滞性肝炎の硬変前ステージであり、軽度活動性であることが示された。

2011 年 6 月 04 日、事象「再発性ストーマ出血」は回復と判断され、被験者は退院した。治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。

治験責任医師の意見によると、ストーマ出血の原因は、恐らく、ストーマデバイスによる機械的外傷（ストーマバッグを介した肥厚及び隆起したストーマ粘膜のこすれ）に続発し

て時折生じる粘膜びらんと思われた。このこすれは、肥厚及び隆起した粘膜の形状にストーマバッグを合せることで防止された。
同年 8 月 23 日、この時点の年齢は 5[redacted]歳で、テデュグルチドの投与開始から 274 日後、被験者は再発性ストーマ出血及び便容量の持続的増加により入院した。治験責任医師によると、ストーマからのロスがなお大きく、出血も再発したことから、腸機能の再評価とストーマの外科的評価を行うため、被験者は入院した。ストーマ粘膜に肥厚と充血がみられ、頻繁な出血のため輸血が必要とされた（詳細不明）。
同年 8 月 23 日の臨床検査結果は、赤血球数 3.56 $\times 10^6/mm^3$（4.2～5.4）、ヘモグロビン 9.7 g/dL（12～15）、ヘマトクリット 30.0%（37～47）、ESR 45 mm（<36）、アミラーゼ 132 U/L（30～100）、総ビリルビン 1.36 mg/dL（0.2～1.1）、直接ビリルビン 0.73 mg/dL（0～0.3）、AST 51 U/L（<32）、ALT 57 U/L（<31）、GGT 118 U/L（5～36）、ALP 569 U/L（98～280）、血小板数 58 $\times 10^3$/ul（150～380）、及び INR 1.18（<1.25）であった。
同年 8 月 25 日に行った小腸 X 線検査では、食道及び胃に顕著な変化は認められなかった。残存十二指腸第三部に屈曲と伸展が明白にみられ、これは、恐らく傷跡の癒着によるものと思われた。ストーマまでの通過は正常であった。同年 8 月 25 日に行った肝臓ドプラ超音波で、門脈圧亢進症の徴候（臍傍静脈の開存性）を伴う慢性肝疾患と判明した。脾臓が増大し（断面積：77 cm^2）、エコーテクスチャーは均質であった。
同年 8 月 27 日に行った臨床検査の結果は、赤血球数 3.75 $10^6/mm^3$、ヘモグロビン 10.1 g/dL、ヘマトクリット 31.8%、ESR 42 mm（<36）、総ビリルビン 1.17 mg/dL、直接ビリルビン 0.4 mg/dL、AST 46 U/L、ALT 54 U/L、GGT 110 U/L、ALP 580 U/L、C 反応性タンパク<0.03 mg/dL（<0.8）、血小板数 51 $\times 10^3$/ul、及び INR 1.23（<1.25）であった。肝臓ドプラ超音波検査の結果、治験責任医師は同年 8 月 30 日に治験薬の投与を一時中断することに決めた。治験責任医師によると、治験薬による門脈血流量の増加（可能性）を回避することで門脈圧亢進が低下するかどうか評価するため、治験薬の投与が中止された。治験責任医師によると、門脈圧亢進の原因は、既知の肝疾患関連が腸管不全と経静脈栄養に進行したことであった。
同年 8 月 30 日の朝、被験者は退院した。当日の午後、ストーマ周囲の肉芽腫に出血がみられたため、患者は緊急治療室（ER）を受診した。結紮により止血を行い、患者は ER から退院した。
同年 10 月 10 日、治験薬の投与を再開するか中止するか臨床的に評価するため、被験者が予定外で来院した。同年 10 月 11 日に行った肝臓ドプラ超音波検査では、門脈圧亢進症に関し同年 8 月 25 日の検査から変化はみられず、治験責任医師によると、恐らく、門脈圧亢進症とテデュグルチドの間に関連性はないとのこと。また、治験責任医師によると、治験薬の投与中止以降、ストーマ出血の頻度が低下し（エピソード 2 回）、これは「very small entity」であり、ストーマ粘膜の肥厚と充血は低下した。外科的評価では、ストーマ周囲の肉芽腫が縮小し、この時点では出血はみられなかった。同年 10 月 11 日、ストーマの肥厚及び充血と治験薬との間に関連があり、治験薬がストーマ出血の原因であり得ると考えら

れたことから、治験責任医師はテデュグルチドの恒久的中止を決定した。また、治験責任医師の報告によると、ストーマからの排泄が 1 日約 2 L に増加した。
同年 8 月 30 日、再発性ストーマ出血及び便容量の持続的増加は回復と判断された。
治験責任医師は事象「再発性ストーマ出血」と治験薬との間に関連あり、「便容量の持続的増加」と治験薬との間には関連なしと判断した。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 11 月 22 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：感染）。白人女性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 3[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、腸管虚血のため 2008 年に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。CL0600-020 試験に参加中、被験者はウイルス感染により入院した。
2011 年 2 月 28 日、テデュグルチドの投与開始から 265 日後、感染性肉芽腫による中心静脈カテーテル交換（予め予定していた）のため、被験者は入院した。感染性肉芽腫は、staphylococcus aureus によるものであり、以前、2010 年 11 月 22 日に診断された非重篤事象であった。同年 3 月 03 日、中心静脈カテーテルの交換が行われた。入院期間中、完全静脈栄養は実施されなかった。入院中、静注用（IV）輸液及び IV Vancocin（バンコマイシン）などの投与が行われた。同年 3 月 04 日、事象は回復し、被験者は退院した。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
治験責任医師は、事象と治験薬との間に関連なしと判断した。
被験者に、関連のある既往歴はなく、事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	血中アルカリホスファターゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルト

	ランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、胆石症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	2[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 5 月 03 日
投与終了日	2010 年 11 月 24 日

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：血中アルカリホスファターゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、胆石症）。2[redacted]歳の白人女性が、プラセボを投与した CL0600-020 試験の完了後、CL0600-021 試験でテデュグルチドの非盲検投与を開始した。被験者の SBS は、腸の軸捻転による 2007 年 8 月の大腸切除の結果である。

翌々年 8 月 19 日のスクリーニング来院時（CL0600-020 試験でプラセボを使用する前）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は基準値上限（ULN）の 3 倍（×）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 1.9 × ULN、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼ（ALP）は基準値範囲内であった。同年 9 月 22 日、スクリーニング期間継続中、ALT 値が 5.1 × ULN、AST 値が 3.9 × ULN、総ビリルビン値が 1.4 × ULN に上昇し、ALP 値は基準値範囲内であった；治験責任医師はこれらの上昇を有害事象（AE）として記録し、被験者が盲検治療を開始していなかったため、治験責任医師は AE を「関連なし」と判断した。治験責任医師は、非経口栄養（PN）中の脂質量を減少させた後、肝酵素は正常範囲内に回復したと報告した。

同年 11 月 9 日、CL0600-020 試験のベースライン時、肝酵素値は正常範囲内であり、盲検治療の 6 ヵ月間中、ALT 及び AST の一過性の上昇が発現したが、対応する総ビリルビン又は ALP の上昇はなかった；ALT 及び AST の最高値は翌年 1 月 1 日（それぞれ 1.7 × ULN 及び 1.4 × ULN）であった。同年 5 月 3 日、CL0600-020 試験の終了時、ALT は 1.1 × ULN、AST は 2.75 × ULN、総ビリルビン及び ALP は基準値範囲内であった。

同年 7 月 28 日、テデュグルチドの投与開始から 87 日後、血液検査の結果にて、ALT のわずかな上昇を確認したが、AST、総ビリルビン及び ALP は基準値範囲内であった。同年 5 月 19 日、同年 6 月 3 日及び同年 6 月 30 日と 6 ヵ月以内に 3 回連続して血液検査を実施した；いずれも肝酵素値は正常であった。

同年 10 月 27 日、CL0600-021 試験でのテデュグルチド投与から 178 日後、現地の検査室での血液検査結果にて、ALT 値 11.9 × ULN、AST 8 × ULN、総ビリルビン 3.3 × ULN、ALP1.5 × ULN を確認した。治験責任医師は、前年のほぼ同時期（2009 年 9 月）の生化学的検査値が同様であったため、被験者を観察下におくことを決定した；いずれの時も無症候性であった。治験責任医師は、生化学的所見を、送達された非経口量及び特に過去 3 ヵ月間に送

達されたイントラリピッド量の両方の変化の結果として解釈した（すなわち、相対的な一過性の栄養過負荷）。同年 11 月 2 日、非経口注入の脂質量を 70 g から 40 g に漸減した。被験者は非盲検テデュグルチド投与を継続し、また、同年 11 月 2 日から、本事象に対して静脈内カルニチン 2.5 g を、同年 11 月 24 日から、経口 Deursil（ウルソデオキシコール酸）450 mg/日を投与した。

同年 11 月 2 日の中央検査室結果にて、肝酵素値（ALT 6.5 × ULN、AST 4.5 × ULN、総ビリルビン 2.7 × ULN、ALP 基準値範囲内）の改善を確認した。

同年 11 月 12 日、同年 11 月 19 日及び同年 11 月 24 日、現地の検査室で追加の臨床検査を実施し、ALT 及び AST は依然として上昇しており、総ビリルビンは同年 11 月 24 日まで変化はなく、ALP は低下していたことを確認した。

同年 11 月 24 日、テデュグルチド投与から 206 日後、本剤の投与を中止し、PN の脂質含有量を再び 40 g/日から 20 g/日に減少させた；20 g/日で継続した。

同年 11 月 24 日の超音波検査にて、胆嚢は結石で満たされており、正常な肝内及び肝外胆道は正常であることを確認した。胆嚢摘出を予定した。

同年 11 月 30 日の経過観察の臨床検査値（現地の検査室から）にて、ALT 3.1 × ULN、AST 1.2 × ULN、総ビリルビン 1.7 × ULN 及び ALP 値 1.5 × ULN と改善を確認した。テデュグルチドのリチャレンジを実施せず、低用量のイントラリピッドのみを継続した。

同年 12 月 21 日の臨床検査にて、総ビリルビン 1.3 × ULN、AST 1.7 × ULN、ALT 1.8 × ULN、ALP 1.6 × ULN、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）4.4 × ULN を確認した。治験責任医師は、この生化学的評価はトランスアミナーゼ及び胆汁うっ滞のその他の生化学的指標の安定した改善を示すことを確認した。

同年 12 月 22 日、胆道磁気共鳴（MR）を実施し、複数の胆石の存在を確認した。MR の結果から、主胆道の大きさ及び経路は正常であることが確認され、肝右葉過形成の大きさは増大しており、認められる限局性病変はなく、肝内胆道のわずかな拡張が認められた。また、胆嚢の変形も認められ、これはミリメートルの結石及び炎症によって完全に占有されていた。脾臓の大きさが増加し、下極及び側副血管にミリメートルの嚢胞形成が認められた。膵尾部が変形しており、これは偶発的な非病理学的所見であり、おそらく過去の外科的処置による臓器解剖学的構造の変化に起因した；Wirsung の拡張は認められなかった。右腎下垂も認められた。左腎は正常で、副腎皮質病変やリンパ節病変は認められず、液貯留も認められなかった。

翌年 2 月 7 日、臨床検査結果にて、総ビリルビン 1.2 × ULN、AST 1.8 × ULN、ALT 2.4 × ULN、ALP 2.2 × ULN、GGT 9.4 × ULN を確認した。

同年 2 月 21 日、臨床検査結果にて、総ビリルビンは基準値範囲内、AST 1.8 × ULN、ALT 2.1 × ULN、ALP 2.2 × ULN 及び GGT 11.4 × ULN を確認した。同年 1 月 15 日及び同年 2 月 24 日にそれぞれ、治療薬ウルソデオキシコール酸及びカルニチンの投与を中止した。

同年 3 月 4 日、胆嚢切除を実施し、合併症はなかった。同年 3 月 4 日、胆石症は回復したと判断された。同年 3 月 9 日、被験者は退院した。

同年 3 月 15 日、臨床検査結果にて、総ビリルビン、AST 及び ALT は基準値範囲内、ALP 2.4 × ULN 及び GGT 5.9 × ULN を確認した。
同年 3 月 22 日、臨床検査結果にて、総ビリルビン 1.2 × ULN、ALT 及び AST は基準値範囲、ALP 2.2 × ULN 及び GGT 4.6 × ULN を確認した。
臨床検査値がトランスアミナーゼの正常化及び胆汁うっ滞の指標の安定した低下を示したため、同年 3 月 23 日、肝酵素上昇（AST、ALT、ALP、GGT 及び総ビリルビン）は回復したと判断された。
同年 5 月 17 日、胆嚢切除から約 2 ヵ月後、テデュグルチドの投与中止から 175 日後、トランスアミナーゼ値が増加し始めた。同年 5 月 20 日に実施した肝超音波検査にて、胆道の異常は確認されなかった。同年 5 月 24 日に値が再度増加したため、同年 6 月 16 日に早期中止来院を予定した。治験責任医師は、肝酵素増加が治験薬に直接起因するものではないことを確認した。治験責任医師はさらに、肝酵素増加（つまり、非定型的な術後経過又は PN に対する幾分異常な反応）の潜在的原因は不明であると報告した。被験者の病歴によると、試験前にもこれらの酵素の血清中濃度の軽度の増加が認められていた。治験責任医師は、肝酵素上昇の原因は不明であるが、非定型的な術後経過又は非経口栄養に対する異常な反応による可能性があると報告した。治験薬の投与を永続的に中止し、リチャレンジは実施しなかったため、テデュグルチドの最終投与日は 2010 年 11 月 24 日であった。
被験者は本事象に寄与した可能性がある併用薬を服用していなかった。
その他の病歴：胃切除（2005 年）、胃軸捻転（2005 年）、回腸切除（2007 年）、カテーテル関連菌血症（2007 年）、腸の軸捻転（2007 年）、胆泥（2007 年 9 月）及び骨粗鬆症（2009 年）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	体重減少
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted] 歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 6 月 16 日
投与終了日	2010 年 8 月 10 日

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：体重減少）。5[redacted] 歳の白人女性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドを投与され、その後、CL0600-021 試験で非盲検テデュグルチドを開始した。本被験者の SBS は、1985 年 2 月 02 日に負傷により腸管の広範囲切除を受け、その結果として生じたものである。

CL0600-020 試験のスクリーニング段階では、被験者の体重は 1550 g 増加していた（2009 年 11 月 12 日～同年 12 月 10 日）。
同年 8 月 10 日、テデュグルチドを 231 日間投与した後、被験者は 7 ヵ月間に 4850 g の体重減少がみられたため、テデュグルチドを恒久的に中止した（同年 1 月 08 日～同年 8 月 10 日）。
当該事象は継続中であり、治験責任医師によるテデュグルチドの投与に関連すると判断された。
被験者は 2 回の結腸内視鏡検査を行ったが、結腸全体を検査できなかったため不完全であった。
2011 年 7 月 15 日に腹部 CT 検査を実施したところ、著明な結腸過長症が認められたが、結腸にその他の意味のある所見は認められなかった。
当該被験者に関連する現病歴はない。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	腎結石症、水腎症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 12 月 02 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：腎結石症、水腎症）。3[redacted]歳の白人男性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、腹部損傷に続発して 1997 年 4 月 14 日に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。
CL0600-020 試験に参加中の 2010 年 7 月 09 日から同年 11 月 16 日にかけて、被験者に非重篤事象の腎仙痛が 10 エピソード発現した。初回のエピソードは、CL0600-020 試験においてテデュグルチドの投与開始から 15 日後、同年 7 月 09 日に発現した。
事象「高シュウ酸尿症」発現のため、CL0600-020 試験に参加中、腎結石症及び水腎症の治療を目的として、経皮的腎切石術による介入が計画されていた。同年 12 月 03 日、計 162 日間にわたるテデュグルチドの投与後、及び CL0600-021 試験に参加中、被験者は入院し、インシデントを見ることなく経皮的腎切石術が施行された。同年 12 月 03 日、事象は回復と判断された。同年 12 月 06 日、被験者は退院した。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。

その他の既往歴：左側頭焦点性症候性てんかん、低マグネシウム血症、germinal tumor、小腸部分切除術、亜広範小腸切除術、胆嚢摘出術、最小腸切除、尿管再建、右半結腸切除術、及び 20 cm 回腸切除、高カリウム尿症、及び蕁麻疹。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	中心静脈カテーテル感染、胃腸炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 9 月 09 日
投与終了日	継続中

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：中心静脈カテーテル感染、胃腸炎）。白人男性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 6[redacted]歳であった。CL0600-020 試験に参加中、経静脈栄養（PN）を供給するカテーテルに関わる重篤な有害事象が 2 件（カテーテル感染［staphylococcus aureus］及びカテーテル閉塞）発現し、入院が必要となった。本被験者の SBS は、腸間膜血栓症のため 1994 年に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。

2011 年 4 月 23 日、この時点の年齢は 6[redacted]歳で、テデュグルチドの投与開始から 404 日後、経静脈栄養の接続をはずした後、被験者に高熱及び悪寒の症状が発現した。栄養血管感染と診断され、同日、入院した。臨床検査の結果は、C 反応性タンパク（CRP）31.7 mg/l（0～5）、血液の培養結果は陰性であった。バンコマイシンの投与が行われた。治験責任医師によると、大腿静脈以外からの採血が不可能であるため、中心静脈カテーテルの交換は行われなかった。末梢血の培養結果は陰性であったが、中心静脈の血液検体がないことが原因であった。感染の診断は、注入開始後の戦慄や発熱といった臨床徴候と CRP 値に基づいて下された。事象は回復し、同年 4 月 26 日、被験者は退院した。

同年 6 月 24 日、スイカ摂食後に嘔吐し、急性の水様性下痢が 24 時間の間に約 30 回生じた。熱はなかった。1 週間の間に体重が 5 kg 減少した（治験責任医師によると、大部分の体重減少は恐らく 3 日間に生じた）。同年 6 月 27 日、被験者は重度の脱水により入院した。入院により被験者の症状は改善したが、急性の細胞内及び細胞外脱水は持続した。同年 6 月 27 日、被験者は急性胃腸炎と診断された。CRP は 23.1 mg/L（0～5）、ナトリウムは 134 mmol/L（135～145）、マグネシウムは 0.68 mmol/L（0.70～1.05）、及び尿素は 13.3 mmol/L（2.5～8）であった。事象に対し、静注用（IV）マグネシウムに加え、Spasfon（trimethylphloroglucinol）、Inexium（エソメプラゾール）及び Diffu-K（塩化カリウム.）な

どの経口投与が行われた。同年 6 月 29 日、CRP は 17.2 mg/L であった。事象は同年 6 月 30 日に回復と判断され、被験者は退院した。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
治験責任医師は事象とテデュグルチドの間に関連なしと判断した。
同年 12 月 12 日、この時点の年齢は 6[redacted]歳で、テデュグルチドの投与開始から 637 日後、経静脈栄養中に発熱（40ºC）及び悪寒が発現した後、被験者は入院した。中心静脈カテーテル及び末梢カテーテルから採取した血液の培養結果は、Staphylococcus aureus＋コアグラーゼ陰性 Staphylococcus 陽性であった。被験者は中心静脈カテーテル感染と診断された。同年 12 月 17 日、カテーテルが抜去された。その他の臨床検査結果は、CRP が 51.7 mg/L（0～5）、尿培養の結果は、白血球が 4 /µl 及び赤血球が 2/µl であった。リファンピシン及び oxfloxacin の経口投与に加え、IV oxacillin 及びバンコマイシンロックによる治療が行われた。同年 12 月 19 日、事象は回復し、被験者は退院した。
テデュグルチドに対し事象に呼応した措置は講じられなかった。
治験責任医師は、事象とテデュグルチドの間に関連なしと判断した。
翌年 5 月 09 日、テデュグルチドの投与開始から 786 日後、自宅で高熱が発現した後、被験者は入院した。CRP は 59.6 mg/L（0～5）であった。PN を取り外し（最終投与は同年 5 月 08 日）、当初は経鼻胃管を経由し、次いで胃瘻管を介して経腸チューブ栄養が開始された。同年 5 月 11 日に採取した末梢血の培養結果は陰性であった。同年 5 月 11 日、バンコマイシンロックが開始された。ロック開始後、中心静脈カテーテルから培養のために血液が採取された。Day 2 の培養結果は陰性であった。同年 5 月 13 日、CRP は 21.5 mg/L であった。治験責任医師によると、全身感染に向かう傾向はみられなかった。同年 5 月 23 日、CRP は 10.2 mg/L を示し、被験者は回復し、退院した。同年 5 月 25 日、バンコマイシンロック療法が中止された。報告時、経腸チューブ栄養法はうまく行われており、治験責任医師によると、目標は、PN 療法と IV 療法を再開しないことであった。
テデュグルチドに対し事象に呼応した措置は講じられなかった。
治験責任医師は、事象とテデュグルチドの間に関連なしと判断した。
次の併用薬が投与された：なし。
その他の既往歴：右半結腸切除術、腸間膜静脈梗塞による回腸及び空腸切除術、週 3 日間の経静脈栄養、再発カテーテル感染症、食道逆流、COPD、急性前立腺炎、及び腸梗塞。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	胆嚢炎、消化管ストーマ合併症、門脈圧亢進症、腸閉塞
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	8[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド

投与開始日	2010 年 9 月 02 日
投与終了日	2010 年 9 月 22 日

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：胆嚢炎、消化管ストーマ合併症、門脈圧亢進症、腸閉塞）。8[redacted]歳の白人男性が、プラセボを投与した CL0600-020 試験の完了後、CL0600-021 試験でテデュグルチドの非盲検投与を開始した。被験者の SBS は、腸間膜虚血のための 2007 年 10 月の大腸切除の結果である。

2010 年 9 月 16 日、テデュグルチド投与から 15 日後、急性腹痛が発現した。同年 9 月 17 日、被験者の体温は 38.2°C で、血便が発現し、急性腹痛のため入院した。腹部骨盤コンピュータ断層撮影にて、門脈圧亢進症を確認した。臨床検査にて、血小板数 145 × 10^9/L（150～400）を確認した。同年 9 月 18 日、胆嚢炎の徴候があった。この日、C-反応性蛋白（CRP）は 146.3 mg/L（0～5）であった。オルガラン（ダナパロイドナトリウム）を投与した。同年 9 月 18 日、皮下 Rocephine 投与（セフトリアキソン）及び静脈内（IV）フラジール（メトロニダゾール）の投与を開始した。同年 9 月 18 日から同年 9 月 20 日まで、非経口栄養を中止した。同年 9 月 19 日の細胞診検査にて、尿酸結晶を確認した。

同年 9 月 22 日の臨床検査にて、プロトロンビン 40%（>75%）、ヘマトクリット 31%（40～54）、血小板 142 ×10^9/L（150～400）、アルブミン 24 g/L（33～50）、及び CRP 99.9 mg/L（0～5）を確認した。

同年 9 月 22 日、ストーマ合併症のため、テデュグルチドの投与を永続的に中止した。

同年 9 月 23 日に実施した胃内視鏡検査にて、胆石症を確認した。治験責任医師は、非経口完全栄養ではなかったため、予防的胆嚢切除は実施せず、急性胆管胆嚢炎が発現したと報告した。本事象は治験薬の投与中止後に軽快したが、特定の治療（胆嚢炎に対する抗生物質及びドレナージ）後でもあった。

被験者は以下の重篤な有害事象と診断された：肥大回腸ストーマに基づいて診断された腸閉塞、結石を伴う急性胆管胆嚢炎、ストーマ肥大及び門脈圧亢進症の悪化。全ての事象は同年 9 月 17 日に発現し、テデュグルチドの投与と「関連あり」と判断された。

同年 9 月 28 日の臨床検査にて、プロトロンビン 73%（>75%）、ヘモグロビン 5.2 mmol/L（8.6～10）及び血小板 139 × 10^9/L（150～400）を確認した。同年 9 月 28 日、オルガランの投与を中止した。

いずれの事象も同年 9 月 28 日に回復し、被験者は退院した。同年 10 月 2 日、皮下 Rocephine 及び IV フラジールの投与を完了した。

被験者は本事象に寄与した可能性がある併用薬を服用していなかった。

その他の病歴：抗リン脂質抗体症候群、血栓除去、鼡径ヘルニア、左結腸切除、腸間膜虚血、前立腺切除、空腸瘻造設、回腸瘻造設、胆石、慢性腎不全及びヘパリンアレルギー。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル関連感染

年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 5 月 06 日
投与終了日	継続中
【叙述】 被験者番号：[redacted]（基本語：カテーテル関連感染）。4[redacted]歳の白人女性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、腸間膜動脈血栓症に続発して 2008 年 7 月 25 日に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。 2010 年 11 月 12 日、テデュグルチドを 191 日間投与した後、被験者から 39℃の発熱と悪寒が生じたとの報告があり、被験者は入院した。血液培養の結果は、Klebsiella pneumoniae ssp 陽性、また、白血球数は 13.59（4.0～10.5）であった。被験者はカテーテル感染と診断された。事象に対し、静注用（IV）メタミゾールナトリウム、IV ヒドロコルチゾン、IV バンコマイシン、及び IV 10% ブドウ糖が投与された。その後、シプロフロキサシンの経口投与が行われた。非重篤事象「発熱」及び「悪寒」は入院当日に回復した。治療後、被験者の状態に改善がみられ、事象は同年 11 月 18 日に回復と判断され、被験者は退院した。 治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。 事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。 その他の既往歴：腸回腸壊死、高血圧、虫垂切除術、外科的回腸切除、両側性卵巣嚢胞、頭痛、及びカテーテル感染。	

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	クローン病
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 11 月 15 日
投与終了日	2011 年 8 月 26 日
【叙述】 被験者番号：[redacted]（基本語：クローン病）。白人男性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 4[redacted]歳であった。本被験者の SBS はクローン病の結果生じたものである。	

2011 年 3 月 15 日から同年 4 月 07 日まで、被験者に非重篤な有害事象「直腸からの粘液流出増加」が発現し、テデュグルチドの投与が中断された。同年 4 月 18 日、被験者に非重篤な有害事象「空置大腸炎」が発現し、これが持続中であった。同年 4 月 21 日、被験者に非重篤な有害事象「腹部手術創からの粘液流出増加」が発現し、これが持続中であった。テデュグルチドの投与が再び中断された。同年 4 月 21 日、Mesalazine（経直腸）の投与が開始された。同年 5 月 05 日の腹部超音波検査及び同年 5 月 26 日の腹部 CT 検査の結果からは、クローン病再発の可能性は排除されなかった。消化器科及び外科の診察により空置大腸炎の診断が示唆された。同年 7 月 01 日、ベタメタゾンの経直腸投与が開始された。
同年 8 月 26 日、この時点の年齢は 4[redacted]歳で、テデュグルチドの投与開始から 285 日後、被験者から腹痛と腹部に瘻孔存在の報告があり、テデュグルチドの投与が中断された。同年 8 月 29 日、腹部超音波検査が行われ、クローン病の再活性化が示唆された。同年 8 月 31 日、炎症性腸疾患が疑われ、被験者は入院した。理学検査で、腹壁に腸管皮膚瘻が 2 個、明瞭に認められた。炎症マーカー上昇を示す軽度のエビデンスが認められた。臨床検査の結果は高感度 C 反応性タンパク（hs-CRP）12.3 mg/L（<3）、フェリチン 1779 ng/mL（30～300）、白血球数 6.970 ×10^9/L（4～9）、及び赤血球沈降速度（ESR）33 mm/h（1～15）であった。被験者の血行動態は安定していた。事象に対し、経口リファンピシンなどが投与された。同年 9 月 02 日、腸 MRI 検査で、腹壁に腸管皮膚瘻 2 個の存在と炎症性腸疾患が確認された。同年 9 月 13 日、回腸造影検査で、クローン病の特徴とされる典型的な腸管粘膜の敷石像の存在が検出された。同年 9 月 14 日に消化器科の診察が行われ、10 日間のリファンピシン療法継続とメサラジン注腸連日投与の開始が提案された。同年 9 月 15 日、被験者は退院した。事象は、腹部瘻孔 2 個の存在による後遺症を伴い回復と判断された。同年 10 月 20 日、早期中止来院の評価が行われた。テデュグルチドは一度も再開されることなく、被験者は試験を中止した。
治験薬を投与中断したとき、被験者の臨床状態に改善がみられ、また、瘻孔からの腸液流出に明らかな減少がみられたことから、治験責任医師は、事象「クローン病増悪」とテデュグルチド投与との間に関連ありと判断した。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、女性、アジア人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 12 月 29 日
投与終了日	継続中
【叙述】	

被験者番号：[redacted]（基本語：発熱）。4[redacted]歳のアジア系女性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、手術による癒着に続発して 2006 年 7 月 01 日に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。被験者の病歴で重要なものは、2007 年から続く再発尿路感染（UTI）、及び 2008 年から続く尿管ステント挿入（3 ヵ月ごと）であり、直近の挿入は、本報告中の事象の約 1.5 ヵ月前に行われた。
2011 年 4 月 16 日、テデュグルチド投与開始から 109 日後、被験者は 2 日間の発熱の既往歴により入院した。発熱のため、被験者は、同年 4 月 14 日から同年 4 月 16 日まで、トリメトプリム 200 mg を毎日及びパラセタモールを服用していた。入院時、被験者の体温は 36.5℃で、臨床検査の結果は、白血球（WBC）数 13.71 × 10^9/L（3～10）、好中球数 76.5%（40～75）、ヘモグロビン（Hgb）11.4 g/dL（11.5～15.5）、平均赤血球ヘモグロビン 33.3 pg（27～33.5）、平均赤血球容積 103.2 fL（80～99）、平均赤血球ヘモグロビン濃度 32.3 g/dL（32～34.9）、C 反応性タンパク（CRP）51.6 mg/L（0～5）、アルカリホスファターゼ（ALP）230 IU/L（35～104）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）274 IU/L（10～35）、アルブミン 39 g/L（34～50）、赤血球（RBC）数 3.42 ×10^{12}/L（3.95～5.15）、ビリルビン 29 µmol/L（0～20）、及び国際標準比 1.05（正常範囲の提供なし）であった。胸部 X 線検査の結果は正常であり、尿培養検査で、意義に疑いのある混合生育がみられ、鼻スワブは MRSA 陰性であり、ヒックマンカテーテルから採取した血液の培養結果及び 5 日間インキュベート後の一般的な培養結果は No Growth であった。経口トリメトプリムが中止され、シプロフロキサシンの経口投与が開始された。
同年 4 月 17 日、臨床検査の結果は、アルブミン 37 g/L（34～50）、ALP 213 IU/L（35～104）、リンパ球数 13.7%（20～45）、好中球数 76.1%（40～75）、ビリルビン 26 µmol/L（0～20）、ALT 234 IU/L（10～35）、血清 葉酸 14.3 µg/ml（23～17.6）、ビタミン B12 1246 pg/ml（191～663）、CRP 61.4 mg/L（0～5）、白血球数 8.9 × 10^9/L（3～10）、赤血球数 3.17 ×10^{12}/L（3.95～5.15）、ヘモグロビン 10.8 g/dL（11.5～15.5）、及び平均赤血球ヘモグロビン濃度 32.4 g/dL（32～34.9）であった。経口ドキシサイクリン投与
同年 4 月 18 日、咽頭スワブは β 溶血性 streptococci 及び corynebacterium 陰性であり、白血球数に改善がみられ、発熱は回復し、気分も良くなり、被験者は退院した。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。
その他の既往歴：水腎症（2008 年）及び肝機能検査値上昇（2009 年）（CL0600-020 試験組入れ前）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱、リンパ節炎、結核
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	7[redacted]歳、女性、白人

試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 4 月 20 日
投与終了日	継続中

【叙述】

被験者番号：[redacted]（基本語：発熱、リンパ節炎、結核）。白人女性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 7[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、上腸間膜動脈閉塞に続発して 2003 年 12 月に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。

2010 年 10 月 01 日、テデュグルチドを 165 日間投与した後、自宅で被験者に発熱の再発と悪寒（ague）が発現し、ポート感染の疑いにより入院した。入院期間中、発熱、感染、又は悪寒（ague）の徴候はみられなかった。同年 10 月 03 日に採取した血液の培養で、Staphylococcus capitis が検出されたが、これはコンタミネーションによるものと判断された。同年 10 月 06 日、胸部 X 線検査の結果は正常であり、同年 10 月 07 日、超音波検査（詳細不明）の結果は正常であった。ポート感染を示すエビデンスは得られなかった。ポート感染の疑いは確認できず、事象に対し治療は行われなかった。同年 10 月 08 日、事象は回復と判断され、被験者は退院した。

同年 11 月 15 日、被験者から、発熱再発及び悪寒戦慄の症状の報告があり、被験者は入院した。入院期間中、発熱の徴候はみられなかった。血液培養の結果は陰性で、入院中、治療は行われなかった。同年 11 月 18 日、被験者は退院した。

同年 11 月 22 日、テデュグルチドの投与開始から 217 日後、自宅で発熱再発と悪寒戦慄が発現した後、ポート感染の疑いにより被験者は入院した。入院期間中、感染の徴候はみられなかった。同年 11 月 22 日、白血球数は 14040 l/μL（4000～9500）であった。事象に対し治療は行われなかった。胸部 X 線検査では疑わしい所見は検出されなかった。同年 11 月 22 日、同年 11 月 28 日、及び同年 12 月 03 日の血液培養では、感染は検出されなかった。治験責任医師の報告によると、発熱再発の原因は不明であった。同年 12 月 06 日、被験者は退院し、事象は回復と判断された。

同年 12 月 08 日、ポジトロン断層撮影－コンピュータ断層撮影（PET-CT）検査が行われ、強度代謝活動性のリンパ節（リンパ節炎）が検出された。これについて、治験責任医師は非重篤と判断した。自宅で発熱が再発し悪寒戦慄がみられ、また、以前の入院時に感染の徴候がみられなかったことから、PET-CT 検査が行われた。事象に対し治療は行われなかった。

翌年 2 月 01 日、この時点の年齢は 7[redacted]歳で、テデュグルチドを 288 日間投与した後、活動性リンパ節の更なる評価を目的として被験者は入院した。リンパ節穿刺が行われ、原因不明の肉芽腫性リンパ節炎が検出された。同年 2 月 08 日、リンパ節摘出術が行われた。また、リンパ節摘出術により、原因不明の肉芽腫性リンパ節炎が検出された。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法を含む幅広い結核検査の結果は陰性で、他の感染は確認されなかった。

肉芽腫性リンパ節炎の原因はなおも不明である。発熱エピソードの発現はこれ以上なく、赤血球沈降速度も改善し、被験者の臨床状態は回復中であった。観察と、数週間以内に予定されたフォローアップ PET-CT 検査を除き、事象に対し特に薬物療法は行われなかった。
同年 2 月 10 日、事象は回復と判断され、被験者は退院した。
同年 3 月 11 日、2 回目の PET-CT 検査が行われ、陽性のリンパ節は、大きさが縮小し代謝活性も低下したが、変化はなおも完全には回復していなかった。治験責任医師の報告によると、事象は壊死性肉芽腫性リンパ節炎であった。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。治験責任医師によると、効果が顕著であり、被験者が治験薬の継続を望み、事象と治験薬との間に合理的な関連性が認められないことから、テデュグルチドの投与が継続された。
同年 6 月 21 日、別の PET-CT 検査が行われ、既知の肉芽腫性壊死性リンパ節炎の代謝活動性リンパ節（腋窩、門部、頸部、及び縦隔）に進行が認められた。治験責任医師によると、感染の原因は確認されなかったが、被験者は以前、結核に罹患した家族と密接に接触しており、そのため、リンパ節結核が最も可能性の高い診断であった。
同年 7 月 04 日、テデュグルチドの投与開始から 441 日後、結核の可能性により被験者は入院し、結核の治療が開始された。Eremfat（リファンピシン）、Tavanic（レボフロキサシン）、Isozid（イソニアジド）、及び EMB-fatol（エタンブトール）などの静脈内投与が行われた。同年 7 月 05 日、被験者は退院した。結核の治療は、被験者が回復した 2012 年 1 月 16 日まで継続された。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
治験責任医師は、事象とテデュグルチドとの間に関連なしと判断した。
次の併用薬が投与された：Torem（トラセミド）、モルヒネ、及びラミプリル。
その他の既往歴：肺塞栓症、左下腿の深部静脈血栓症との診断、上行大動脈の拡張／動脈瘤、両側性 50%の頸動脈狭窄、及び動脈性高血圧。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	肋骨骨折、鎖骨骨折、血腫
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 10 月 26 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：肋骨骨折、鎖骨骨折、血腫）。4[redacted]歳の白人男性が、CL0600-020 試験でテデュグルチドの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非

盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、クローン病のため 2007 年 7 月 05 日に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。
2011 年 1 月 02 日、テデュグルチドの投与開始から 258 日後、スキー中に転倒し、肋骨骨折（X 線により診断）、鎖骨骨折、及び右脇腹の血腫（超音波検査により診断）により入院した。血腫のドレナージ及び Gilchrist 包帯の使用を含む治療が行われた。
同年 1 月 13 日、事象は回復と判断され、被験者は退院した。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。
その他の既往歴：脾腫、レボフロキサシンアレルギー、回盲部切除術、肛門周囲膿瘍分割、S 状結腸の区域切除術、腰筋膿瘍の外科的ドレナージ、回腸部分切除術、肛門周囲瘻システム、回腸横行結腸吻合術、Hartmann の結腸人工肛門形成術、小腸の外科切除、腸管皮膚瘻、腸腸瘻、多発性肺塞栓症、中心静脈カテーテル感染、ポート血栓症、ポート外植及びポート留置。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	自殺企図
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 8 月 30 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：自殺企図）。5[redacted]歳の白人男性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、クローン病に続発して 2003 年に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。被験者には 1994 年から続く軽度うつ病の既往歴があった。CL0600-020 試験に参加中、夫婦間に問題が生じ、自殺を試みた。
2010 年 12 月 13 日、テデュグルチドを 106 日間投与した後、被験者は釘銃（nail gun）で自分を打ち、胸の左下部及び上腹部に傷を負った。負った創傷には、左肋間腔と鎖骨線を貫き、肋膜、左片側横隔膜を貫通する長さ 6 インチの釘、肝臓左端に至る裂傷、及び胃前壁に至る裂傷などが含まれた。同日、損傷修復のため腹腔鏡手術が施行された。外傷は修復され、手術室から退室時には容態は安定していた。被験者は 5 日間入院した。同年 12 月 18 日、創傷は清潔で乾燥した状態になり、患者は退院・帰宅した。精神科の診察を受け、これ以上自分や他人の脅威にはならないと判断された。この時点で、事象は回復と判断された。

翌年 1 月 24 日、被験者は臨床ソーシャルワーカーと予定された最後の電話会議を行った。この時点において、被験者は自殺念慮又は自傷行動を否定し、被験者の気分は、うつ病が 8/10、不安が 7/10 であった。さらに、被験者は、入院時、自殺念慮又は自傷行動はなかったが、どのように釘銃で自分を打ったか説明できないと報告した。被験者は、自分の行動が衝動的で、偶発的であり、夫婦間に生じた悩みの結果であると述べた。被験者は、下肢静止不能症候群の治療に投与していたクロナゼパム、及びうつ病の治療に投与していた doxepin を同年 1 月 10 日に中止したと報告した。これらの薬物が一般開業医（GP）の助言に基づいて中止されたか否かは不明であった。被験者は、これらの薬物に関し、開業医によるフォローアップを受けるというソーシャルワーカーの提案に同意した。被験者の報告によると、進行中のうつ病に対し同年 1 月 10 日に処方された Seroquel（クエチアピン）を用いるとよく眠れるとのこと。被験者は、カウンセリングを更に受けるため、被雇用者支援プログラムから承認を得る途上にあった。電話での会話中、ソーシャルワーカーは、被験者が何か自傷／自殺行為を行っているのに気付いたら電話するため、被験者に緊急電話番号を教えた。被験者に対し、夫婦間の問題に関するカウンセリングを受けるよう助言が与えられ、カウンセリング先がいくつか紹介された。被験者の報告によると、落ち着きが増し、幻覚を見ることもないとのことであった。追跡調査時、被験者は、見たところ精神病性ではなく、自殺念慮／自傷の報告はなかった。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。
その他の既往歴：テストステロン低下、クローン病による複数回の腸切除術、直腸膿瘍の切開とドレナージ、回腸人工肛門、瘻孔修復、過敏性腸疾患、間欠性胸やけ、腎不全、洞性心室性頻脈、高血圧、高脂血症、頭痛、関節痛、骨減少症、慢性腹痛、及び下肢静止不能症候群。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	鎖骨下静脈血栓症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 4 月 14 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：鎖骨下静脈血栓症）。4[redacted]歳の白人男性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、腸軸捻転に続発して 2007 年 11 月に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。

2010 年 9 月 07 日、テデュグルチドを 147 日間投与した後、上肢の超音波検査が行われ、左頸静脈に血栓が検出された。同年 9 月 08 日、被験者は入院した。超音波検査で、左鎖骨下静脈に血栓が検出された。事象に対し、皮下 Clexane（エノキサパリン）、静注用（IV）gelofusine、IV エソメプラゾール、IV 0.9%塩化ナトリウム（NaCl）、IV ヒドロコルチゾン、IV 10%ブドウ糖、IV Actilise、IV ヘパリン、経口パラセタモール、IV 5%ブドウ糖、IV 15%塩化カリウム.（KCl）、及び IV glucophosphate などが投与された。
事象は同年 9 月 13 日に回復と判断され、被験者は退院した。
治験責任医師の説明によると、被験者は、カテーテルを毎日洗い流すという経静脈栄養の通常手順を守らず、その結果、血栓事象が発現した。治験責任医師は、この手順は本治験実施計画書に特有のものではないと説明した。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。
その他の既往歴：虫垂造瘻術、腸管瘻、腸の癒着、小腸切除術、半結腸切除術、回腸開口術、及び胆嚢造瘻術。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	脳血管発作、尿路感染、カテーテル敗血症、椎間板炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	6[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	–
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 6 月 21 日
投与終了日	2012 年 5 月 23 日

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：脳血管発作、尿路感染、カテーテル敗血症、椎間板炎）。白人男性が、テデュグルチドを投与した CL0600-020 試験の完了後、CL0600-021 試験でテデュグルチドの非盲検投与を開始した時、6[redacted]歳であった。被験者の SBS は、腸間膜動脈塞栓の後の 2002 年 10 月 16 日の大腸切除の結果である。重要な病歴は、心房細動、左下肢血栓後症候群、慢性心不全及び高血圧である。
2011 年 2 月 19 日、テデュグルチド投与から 412 日後、顔面の不全片麻痺が発現し、同年 2 月 21 日、被験者は入院した。頭部/脳のコンピュータ体軸断層撮影（CT）スキャンにて、左頭頂葉に虚血性病巣を確認した（脳卒中）。ドップラー超音波検査にて、頚動脈の左への血流を確認した。臨床検査結果には、プロトロンビン時間 13.7 秒（正常範囲は未報告）、プロトロンビン指数 94%（80～120）、国際標準比（INR）1.03（0.90～1.30）及び血小板数 242 × 10^3/μL（150～400）があった。本事象に対する治療には経口 Acard（アセチルサリチル

酸）及び経口 Prazol（オメプラゾール）があった；Prazol は消化性潰瘍予防のため処方した。本事象は回復したと判断され、同年 2 月 25 日、被験者は退院した。
本事象の発現を受けて治験薬に対して取られた処置はなかった。
翌年 3 月 1 日、7[redacted]歳の時、テデュグルチドの投与開始から 788 日後、被験者は回転性めまい及び嘔吐の増強を伴う失神エピソード後に入院した。入院時、動脈血圧高値（200/100 mmHg）が認められた。被験者は顕著な Romberg 徴候を示し、心房細動を伴う頻脈も認められた。造影剤を用いた頭部 CT にて、小脳の急性虚血性脳卒中を確認した。プロトロンビン時間は 14 秒、INR は 0.99 であった。同年 3 月 4 日のドップラー超音波検査にて、内頚動脈の最初の区域に多数のアテローム動脈硬化性プラークがあること、及び血行動態への影響はないことを確認した；正常な血流方向の椎骨動脈ー蛇行経路。神経科の診察にて、髄膜又は限局性病変は確認されなかった；診断は血管性回転性めまいであった。
本事象に対する治療にはヘパリン、マンニトール、memotropil、prestarium、オーグメンチン（アモキシシリン及びクラブラン酸）、lacidofil、Zocor（シンバスタチン）、Ketonal（ケトプロフェン）及び Ortanol（オメプラゾール）があった。入院中、左手首の浮腫、疼痛、発赤及び皮膚温上昇のため、整形外科の診察を受けた；同部位の X 線にて、進行性変性病変を確認した。印象は左手首の炎症であった。同年 3 月 9 日、被験者は回復し、退院した。
本事象の発現を受けてテデュグルチドに対して取られた処置はなかった。
治験責任医師は、脳卒中とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。
同年 5 月 8 日、テデュグルチドの投与開始から 856 日後、被験者は Broviac カテーテルによる敗血症及び尿路感染のため入院した。入院前 3 日間、持続性の発熱（38.5ºC）及び左側の腰痛が発現していた。尿培養にて、大腸菌の存在を確認し、血液培養にて、表皮ブドウ球菌及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の存在を確認した。経験的抗生物質療法（UTI に対する lendacin 及び ciprinol、敗血症に対するバンコマイシン）を開始したが、被験者の全身健康状態は改善せず、L-S 領域の疼痛は軽減しなかった。腹部超音波検査は正常で、L-S 脊椎の X 線にて、変性脊椎（脊椎症）を確認した。同年 5 月 11 日、Broviac カテーテルによる敗血症を確認した。同年 5 月 16 日、尿路感染は回復し、同日、MRI にて、L-S 椎間板炎の化膿（膿瘍）の診断を確認した。MRI にて、L1–L2 椎間板炎及び髄腔内膿瘍に一致する炎症性病変並びに筋膿瘍を確認した。MRI にて、T12-L1 椎骨融合及び L2/L3、L3/L4、L4/L5 椎間板症も確認した。同日、クリンダマイシンの投与を開始した。発熱は安定していたが、同年 5 月 16 日までに消失した一方、L-S 領域の疼痛は徐々に軽減した。この時点で、神経科医及び神経外科医は保存的治療を推奨した。同年 5 月 21 日に実施した腹部骨盤 CT にて、L2 椎体レベルの右大腰筋に約 40 x 14 mm の境界不明瞭な紡錘状の限局性病変（筋肉の膿瘍）があり、周囲に造影増強があることを確認した。読影医によると、脊髄 MRI で示された病変を考慮すると、CT 画像はおそらく T12/L1 椎間板の炎症性病変に相当し、隣接する組織に広がり、結核が疑われるが、T12/L1 レベルの先天性椎骨融合を明確に除外することはできなかった。右腎に 17 mm の嚢胞が認められ、大動脈及び腸骨動脈壁に石灰化したアテローム動脈硬化性プラークが認められた；その他、病的な液腔や異常な造影剤増強領域は認められなかった。同年 5 月 23 日、1:00 PM 頃、全身状態が突然悪化し

た。被験者は、周期的に脱力、悪心及び嘔吐を報告した。身体的診察にて、皮膚の蒼白及び血圧 60/40 mmHg を確認した。臨床検査にて、カリウム値 3.2 mmol/L（3.5～5.1）の低カリウム血症及び Hgb 7.5 g/dL（14～18）の貧血を確認した。塩化カリウムを含む IV 輸液及び鎮痛薬を投与した。4:00 PM、循環が突然停止し、約 3 分後に蘇生した。呼吸不全のため挿管し、人工呼吸器を装着し、徐脈のためアトロピンを投与した。5:32 PM、再び循環が停止したが、蘇生できなかった。5:48 PM、死亡が宣告された。治験責任医師によると、敗血症/L-S 椎骨の化膿（膿瘍）の診断を除き、死因は不明である。しかし、治験責任医師は、敗血症は全身性で限局性ではないと判断し、L-S 領域の脊柱の化膿性椎間板炎は死亡時に継続と判断したと報告した。剖検は実施しなかった。
これらの事象の発現を受けてテデュグルチドに対して取られた処置はなかった。
治験責任医師は、本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。
併用薬には以下があった：Acard（アスピリン）、オメプラゾール、memotropil、prestarium、Zocor（シンバスタチン）、アルファカルシドール及び Stilnox（ゾルピデム）。
その他の病歴：結腸ポリープ及び直腸ポリープを除去するためのポリープ切除並びに内視鏡的切除。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	5[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	_
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 9 月 24 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：カテーテル敗血症）。5[redacted]歳の白人女性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。本被験者の SBS は、塞栓形成後の空腸壊死に続発して 2007 年 3 月 19 日に腸広範切除術が施行され、その結果として生じたものである。
2011 年 5 月 12 日、テデュグルチドを 136 日間投与した後、血液培養及びブロビアックカテーテルの培養結果はいずれも enterobacter cloacae 陽性であり、被験者は入院した。同年 5 月 13 日に採取した血液の培養結果も、enterobacter cloacae 陽性であり、被験者はカテーテル関連敗血症と診断された。同年 5 月 13 日に採取した尿の培養結果は陰性であった。静注用（IV）ケトプロフェン、IV セフタジジム、皮下ダルテパリンナトリウム、（IV）ブドウ糖 10%、IV 塩化ナトリウム 0.9%、IV 塩化カリウム 15%、IV 硫酸マグネシウム 20%、IV 塩化

カルシウム 10%が投与され、70%エタノール溶液でブロビアックカテーテルが毎日洗浄された。
同年 5 月 20 日に採取した血液の培養結果は陰性であった。同年 5 月 23 日、事象は回復と判断され、被験者は退院した。
治験薬に対し、事象に呼応した措置は特に講じられなかった。
事象に影響を与えた可能性のある併用薬は投与されていなかった。
その他の既往歴：子宮摘出術、子宮体部扁平細胞癌、右下肢の血栓性静脈炎、慢性胃炎、上腸間膜動脈塞栓形成、上腸間膜動脈形成異常、胆石症、右結腸壊死、空腸壊死、及び解離性大動脈瘤。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	中心静脈カテーテル感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	8[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	_
治験薬	テデュグルチド
投与開始日	2010 年 5 月 24 日
投与終了日	継続中

【叙述】
被験者番号：[redacted]（基本語：中心静脈カテーテル感染）。白人女性が、CL0600-020 試験でプラセボの投与を受け、この完了後、CL0600-021 試験において非盲検テデュグルチド療法を開始した。この時点の年齢は 8[redacted]歳であった。本被験者の SBS は、2007 年に腸軸捻転のため腸切除術が施行され、その結果として生じたものである。
2012 年 3 月 19 日、発熱を呈し、被験者が救急医療センターを受診した。尿培養検体と同様に、Port-A-Cath（留置ポート）及び末梢静脈カテーテルから血液培養検体が採取された。
同年 3 月 20 日、菌血症／Port-A-Cath が発現し被験者は入院した。この時点の年齢は 8[redacted]歳で、テデュグルチドの投与開始から 667 日後であった。血液培養で、好気性及び嫌気性の酵母が生育し、グラム染色で群生したグラム陽性球菌（複数の種、コアグラーゼ陰性 Staphylococcus hominis 及び Staphylococcus lentus）が検出され、尿培養でグラム陰性桿菌が生育し、多数の白血球が認められた。完全静脈栄養法（TPN）が中止された。事象に対し、IV Cipro（シプロフロキサシン）、Rocephin（セフトリアキソン）、バンコマイシン、及び経口ファムシクロビル、リファンピシン、Tylenol（アセトアミノフェン）、Zofran ODT（オンダンセトロン）、及び Florastor Probiotic などが投与された。同年 3 月 22 日、Port-A-Cath が抜去された。再び行った血液培養の結果は陰性であった。同年 3 月 29 日、被験者は退院した。次いで、画像診断的介入治療下でデュアルルーメン PICC カテーテルが留置され、TPN が再開された。在宅で、バンコマイシン、リファンピシン、抗カンジダ療法、及びプロバイオティック療法が継続され、同年 5 月 05 日、菌血症／Port-A-Cath から回復した。

テデュグルチドに対し事象に呼応した措置は講じられなかった。
治験責任医師は、事象とテデュグルチドの間に関連なしと判断した。
次の併用薬が投与された：炭酸カルシウム、Combigan Eye Drops、トラボプロスト点眼、ナブメトン、オメプラゾール、イブプロフェン、パロキセチン、及びレボチロキシン。
その他の既往歴：心停止、甲状腺結節摘出術、甲状腺機能低下症、胆嚢摘出術、うつ病、緑内障、子宮摘出術、背部痛、悪心、下痢、胃食道逆流性疾患、関節炎、尾骨骨折、腹部膨満感、頸部痛、及び季節性アレルギー。

16　SHP633-306 試験

（評価資料：5.3.5.2 項）

SHP633-306 試験の概要を表 2.7.6.16 - 1 に示す。（本項で経静脈サポート［PS］とは経静脈栄養［PN］及び経静脈栄養／補液［PN/I.V.］を示す）

表 2.7.6.16 - 1　　SHP633-306 試験：試験の概要

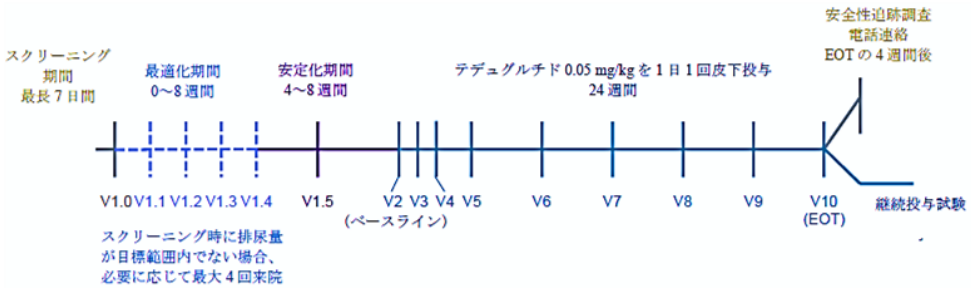
試験識別番号	SHP633-306
試験の標題	経静脈栄養を必要とする日本人短腸症候群患者を対象とした、テデュグルチドの 24 週間の安全性、有効性及び薬物動態検討試験
試験の相	3
目的	本治験の目的は、PS を必要とする日本人短腸症候群（SBS）患者において、24 週間の投与期間にわたりテデュグルチドの安全性、有効性、及び薬物動態（PK）を評価することである。
方法	本治験は、条件付き PS 最適化期間、必須の PS 安定化期間及び 24 週間の投与期間からなる非盲検多施設共同試験であった。 スクリーニング後、被験者はスクリーニング来院時に評価した尿量に応じて最適化期間又は安定化期間に移行した。必要に応じて被験者は最適化期間に移行し、最低限の忍容性を示す PS 安定量を決定した。最適化期間では、被験者は目標 48 時間尿量 2～4 L を指標とした最適 PS 量を達成するまで約 2 週間ごとに来院した（最長 8 週間）。最適かつ忍容可能な PS 量が得られた段階で、被験者は安定化期間に移行した。安定化期間では目標 PS 量を 4 週間以上（最長 8 週間）維持した。安定化期間中は、これ以上の PS 調整は行わないこととした。 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 を 1 日 1 回皮下投与した。投与期間中の各来院時に、有効性（PS の調整）及び安全性をモニタリングした。 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 試験に参加することが可能であり、SHP633-307 試験に適格であった被験者はテデュグルチド投与を継続できることとした。継続投与試験に参加しなかった被験者又はいずれかの時点で治験を中止した被験者は、治験薬の最終投与から 4 週間後（Week 28）に追跡調査のための電話連絡を受けた。 
診断及び主な選択基準	選択基準 以下の基準を全て満たす者を本試験に適格とした。

表 2.7.6.16 - 1　SHP633-306 試験：試験の概要

	1. 本治験に参加するため、自由意思により署名済みの同意文書を提供できる者。 2. 同意文書への署名時点で 16 歳以上の男性又は女性。 3. 広範囲の腸切除（例：損傷、腸軸捻転、血管疾患、がん、クローン病に起因する）による SBS のため腸管不全を来たし、同意取得時点で 12 ヵ月以上継続して PS を必要としている者。 4. スクリーニング来院前の 1 週間及びベースライン来院前の 2 週間の間に、週 3 回以上 PS を必要とする者。 5. テデュグルチド投与開始直前の連続した少なくとも 4 週間、PS を安定して必要とする者。安定の定義は以下のとおりである。 a. 実際に使用した PS 量が処方された PS 量と同様である。 b. ベースライン来院（Visit 2）の 48 時間経口水分摂取量及び尿量（I/O）が、それぞれ最終最適化来院時における 48 時間 I/O の±25%以内に収まっている。 c. 最終最適化来院時、安定化来院時及びベースライン来院時において、48 時間ごとの尿量が 2 L 未満に低下しておらず、4 L を超えていない。 6. クローン病の既往歴がある患者については、ベースライン来院前の少なくとも 12 週前までに、臨床評価により臨床的寛解が確認されていること。これには、処置に基づく寛解のエビデンスを含めてもよい。 7. 妊娠可能な女性は、治験実施計画書の避妊要件を遵守することに同意しなければならない。 8. 本治験の手順及び制約事項を完全に遵守する理解力、能力及び意思を有する者。 <u>除外基準</u> 以下の基準のいずれかに抵触する者は、本試験から除外した。 1. スクリーニング前に、治験薬を使用した他の臨床試験に参加後 30 日間又は当該治験薬の半減期の 5.5 倍の期間以内のいずれか長い方の期間が経過していない者若しくは他の臨床試験に同時に参加する者。 2. 過去 6 ヵ月以内に、グルカゴン様ペプチド（GLP）-2、ヒト成長ホルモン又はこれらホルモンのアナログを使用した者。 3. 過去 30 日以内に、オクトレオチド、GLP-1 アナログ、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤又は経腸グルタミンを使用した者。 4. テデュグルチドの使用歴がある者。 5. 活動性炎症性腸疾患（IBD）患者又は過去 6 ヵ月以内に免疫抑制療法（例：アザチオプリン、抗 TNF 剤）に変更があった IBD 患者。 6. 嚢胞性線維症、微絨毛封入体病、家族性腺腫性ポリポーシス等の遺伝性疾患に起因する腸管の吸収不良を有する者。 7. 慢性仮性腸閉塞又は重度蠕動不全を有する者。 8. 過去 6 ヵ月以内に、臨床的に問題となる腸管狭窄又は腸閉塞を発現したか、小腸追跡造影を含む上部消化管造影検査においてこれらのエビデンスが認められた者。 9. 過去 3 ヵ月以内に、腸管延長術を含む大規模な腸の外科手術を受けた者（栄養管の挿入又は内視鏡処置は認められる）。 10. 不安定な心疾患（例：うっ血性心不全、チアノーゼ性心疾患、先天性心疾患）を有する者。

表 2.7.6.16 - 1　SHP633-306 試験：試験の概要

	11. 中等度又は重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分未満）。 12. 現在、がんの診断を受けている者又は過去 5 年以内に外科的に治癒可能な皮膚癌を除くがんの既往歴を有する者。 13. 以下を含む重度の肝胆道系疾患を有する者。 a. 総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上 b. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 5 倍以上 c. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 5 倍以上 14. 血清アミラーゼ又はリパーゼの基準値上限の 2 倍以上の上昇を伴う膵炎の臨床徴候を含む、臨床的に問題となる活動性膵臓疾患を有する者。 15. 過去 12 ヵ月以内に、SBS 又は PS に関連して（例：中心静脈カテーテルに関連する血流感染、腸閉塞、重度の水分／電解質異常）5 回以上入院した者。 16. スクリーニング前 30 日以内に予定外で入院した者。 17. 妊婦又は授乳婦。 18. 患者を過度なリスクにさらす、治験の完了の妨げとなる又は治験結果の解析の妨げになると治験責任医師が判断する状態又は状況にある者。
予定症例数及び解析対象例数（合計及び投与群ごと）	計画時： 5 例以上 解析時： 登録例：7 例 ITT 集団：7 例 Per Protocol（PP）集団：6 例 PK 解析対象集団：7 例 安全性解析対象集団：7 例
被験薬、用法・用量、バッチ番号	テデュグルチド 0.05 mg/kg を腹部（4 分割のうちいずれか 1 ヵ所）、大腿又は腕のいずれかに 1 日 1 回皮下投与した。 ロット番号：PR180122.001
対照薬、用法・用量、バッチ番号	なし
投与期間	被験者は、最長 7 日間のスクリーニング期間、条件付きの PS 最適化期間（最長 8 週間）及びテデュグルチド投与前の安定化期間（最長 8 週間）に参加した。したがって、スクリーニング、最適化期間及び安定化期間は合計で最長 17 週間となった。 最適化期間及び安定化期間の後、被験者は 24 週間にわたり治験薬の投与を受けた。
評価基準	有効性 特に記載のない限り、PS の評価項目にはデータ元として被験者日誌を使用した。 • 来院ごと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 の両時点で、週間 PS 量がベースラインから 20%以上減量した被験者の割合。

表 2.7.6.16 - 1　SHP633-306 試験：試験の概要

	• 各来院時点で、週間 PS 量がベースラインから 20%以上減量した被験者の割合。 • 来院ごとの、週間 PS 施行日数のベースラインからの変化。 • 来院ごとの、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。 PK PK はベースライン来院（Visit 2）の投与前、投与後 15、30 分及び 1、2、3、4、6、8、10 並びに 12 時間、さらに Week 4（Visit 5）又は Week 12（Vist 7）の投与前、投与後 1 及び 2 時間後に採取した検体を用いて評価した。 以下のパラメータを算出した。 0 時間から測定可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、終末相消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V/F） 安全性 有害事象、12 誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査値、抗テデュグルチド抗体並びに 48 時間尿量、体重及び体格指数（BMI）の変化を評価した。スクリーニング前の 6 ヵ月間に腹部超音波検査、食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）及び残存結腸の結腸内視鏡検査／S 状結腸鏡検査を実施していない場合は、安定化期間中にこれらの検査を実施した。 投与期間終了時に結腸内視鏡検査／S 状結腸鏡検査を再実施した。 胃癌のリスク因子を有する被験者に対し、投与期間終了時に EGD を再実施した。クローン病の既往歴がある全被験者に対し、ベースライン来院前の安定化期間中に小腸追跡造影を含む上部消化管造影を実施した。
統計手法	有効性 ベースラインから各来院時まで及び投与終了時点における、週間 PS 量、週間 PS 施行日数及び血漿中シトルリン濃度の変化量及び変化率を、記述統計量を用いて要約した。 Week 20 で奏効を示し、Week 24 で再度奏効を示した被験者（レスポンダー）の数及び割合を要約した。奏効の定義は週間 PS 量のベースラインから 20%以上の減量達成とした。また各来院時点で、週間 PS 量にベースラインから 20%以上の減量が認められた被験者数及び割合を要約した。 Week 24 又は投与終了時までに PS から完全に離脱した被験者数及び割合を要約した。治験責任医師が Week 24 又は投与終了時点で PS を処方せず、最終投与来院前 2 週間の被験者日誌に PS 使用が記録されていない場合、当該被験者は PS からの自立（PS から完全に離脱）を達成したとみなした。 PK 採血時点でのテデュグルチドの血漿中濃度を、記述統計量（被験者数、平均値及び標準偏差［SD］、最小値、中央値、最大値）を用いて要約した。PK パラメータの推定には適宜ノンコンパートメント解析を用い、記述統計量（被験者数、平均値、SD、幾何平均値、CV%、最小値、中央値、最大値）を用いて要約した。 安全性 有害事象は国際医薬用語集（MedDRA）を使用してコード化した。試験治療下に発現した有害事象は、治験薬の初回投与日時以降に発現又は悪化した有害事象と定義した。試験治療下に発現した有害事象は記述統計量（例：被験者数及び割合）を用いて、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）により要約した。有害事象は、重症度、投与との関連ごとに要約し、また、中止に至った有害事象、注目すべき有害事象及び死亡について要約した。さらに、重篤な有害事象を全体及び投与との関連ありとされた事象別に集計した。

表 2.7.6.16 - 1　　SHP633-306 試験：試験の概要

	臨床検査、48 時間 I／O、バイタルサイン、体重、BMI は記述統計量（例：被験者数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値、並びに指定したカテゴリの被験者数及び割合）を用いて、各時点での絶対値及びベースラインからの変化を要約した。 抗テデュグルチド抗体陽性に分類された被験者数及び割合を用いて、抗体の有無を要約した。
治験責任医師及び実施医療機関	5 施設（日本）
試験期間	2018 年 7 月 6 日（最初の被験者の同意取得日） 2019 年 8 月 6 日（最終被験者の試験完了日）

16.1 被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースライン特性

組み入れられた被験者 7 例全例がテデュグルチドを 1 回以上投与された。したがって、7 例全例を安全性解析対象集団とした。Week 24 を完了した被験者は 6 例（85.7%）であった。医師の判断により 1 例（14.3%）が投与を中止した。

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.16 - 2 に示す。同意取得時の年齢（平均値±SD）は 40.4±8.92 歳、5 例（71.4%）が 45 歳未満であった。全ての被験者が日本人であり、女性が 4 例（57.1%）、男性は 3 例（42.9%）であった。体重（平均値±SD）は 48.9±7.12 kg、BMI（平均値±SD）は 19.0±2.57 kg/m^2 であった。

表2.7.6.16 - 2　SHP633-306試験：人口統計学的特性及びベースライン特性
（安全性解析対象集団）

Parameter	**Total Teduglutide (N=7)**
Age at Informed Consent (years), Mean (SD)	40.4 (8.92)
Age Category at Informed Consent (years), n (%)	
<45 years	5 (71.4)
≥45-<65 years	2 (28.6)
Sex, n (%)	
Male	3 (42.9)
Female	4 (57.1)
Race, n (%)	
Asian	7 (100.0)
Ethnicity	
Not Hispanic or Latino	7 (100.0)
Height at Screening (cm), Mean (SD)	160.54 (5.83)
Weight at Baseline (kg), Mean (SD)	48.94 (7.12)
BMI at Baseline (kg/m^2), Mean (SD)	19.0 (2.57)

Note: Percentages are based on the Safety population.
Source: M5.3.5.2, SHP633-306 CSR, Table 14.1.3

SBS の罹病期間（平均値±SD）は 19.3±6.76 年であった。最も多い SBS の主な原因は、クローン病（6/7 例、85.7%）であった。結腸が残存する被験者は 4/7 例（57.1%）であり、これら被験者の結腸残存率は 31.3±14.4%であった。残存小腸の長さが測定されている被験者 5/7 例（71.4%）の残存小腸はいずれも 60 cm 以上であった（平均値±SD：233.4±133.48 cm）。

PS 開始からの使用歴（平均値±SD）は、11.1±3.86 年であった。スクリーニング時及びベースライン時の、医師処方データに基づく週間 PS 使用量（以降、PS 処方量）（平均値±SD）はそれぞれ 13.7±6.82 L 及び 14.9±6.66 L であった。スクリーニング時及びベースライン時の週あたりの PS 処方日数（平均値）は 7.0 日であった。

クローン病の病歴を有する被験者は 6/7 例（85.7%）であり、6 例全例がベースライン時には臨床的寛解（非活動性クローン病）であった。

16.2 有効性の結果

被験者日誌データ及び医師処方データに基づき、PS パラメータの変化を解析した。両データに基づく結果は、いずれの PS パラメータにおいても同様であった。

16.2.1　週間 PS 量のベースラインからの変化

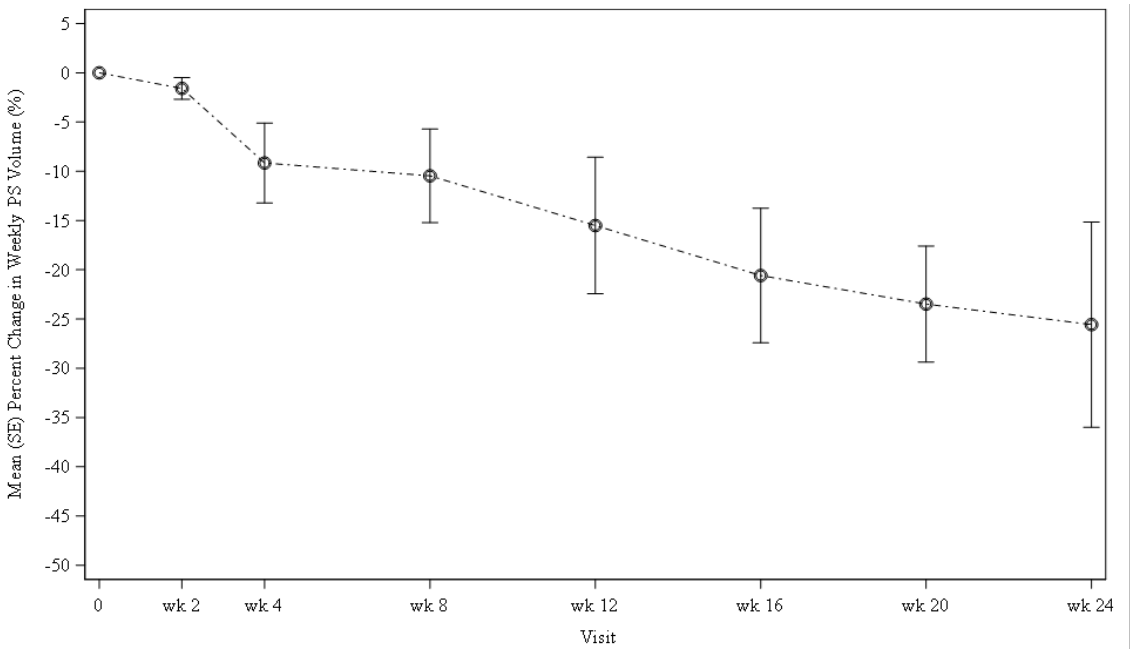
16.2.1.1　週間 PS 量のベースラインからの変化（被験者日誌に基づく）

被験者日誌データに基づく PS 使用量（以降、PS 量）は試験期間中に減少した。週間 PS 量（平均値±SD）は、ベースライン時 14.9±6.78 L/週であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−2.9±3.46 L/週であり、その変化率（平均値±SD）は−22.2±24.95%であった。

週間 PS 量の変化について、PP 集団の結果も ITT 集団の結果と同様であった。

ベースラインからの PS 量の減少率は Week 24 まで経時的に大きくなった（図 2.7.6.16 - 1）。

図 2.7.6.16 - 1　SHP633-306 試験：来院ごとの週間 PS 量の変化率（平均値±SE）（ITT 集団）



Source M5.3.5.2, SHP633-306 CSR Figure 14.2.2.2

16.2.1.2　　週間 PS 処方量のベースラインからの変化

医師処方データに基づく PS 処方量の減少は、被験者日誌データに基づく PS 量の減少と同程度であった。週間 PS 処方量（平均値±SD）はベースライン時 14.9±6.66 L/週であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−3.0±4.15 L/週であり、その変化率（平均値±SD）は−21.4±25.91%であった。

16.2.2　奏効

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。被験者日誌データに基づいた場合、レスポンダーは、ITT 集団では 4/7 例（57.1%）であり、PP 集団では 4/6 例（66.7%）であった。

医師処方データに基づく PS 処方量も被験者日誌データの結果と同様であり、レスポンダーは、ITT 集団では 4/7 例（57.1%）であり、PP 集団では 4/6 例（66.7%）であった。

投与終了時点で奏効を示した（週間 PS 量がベースラインから 20%以上の減少を示した）被験者は 4 例であった。これらの被験者におけるベースライン時の PS 使用歴は 8.1～16.8 年であり、週間 PS 量は 7.0～19.0 L/週であった。これら 4 例の被験者のうち 3 例は残存小腸の長さが 250 cm 以上であり、残る 1 例は不明であった。4 例中 3 例の結腸残存率は 30%以上であった。

16.2.3　奏効（来院ごと）

来院ごとに、奏効を示した（週間 PS 量がベースラインから 20%以上減少した）被験者数及び割合を評価した。概して奏効例は試験期間中に増加した。被験者日誌データ及び医師処方データの両データに基づくと、奏効例は Week 2 では 0/7 例（0.0%）であったが、Week 24 では 4/7 例（57.1%）に増加した。

16.2.4　週間 PS 施行日数のベースラインからの変化

テデュグルチド投与により週間 PS 施行日数を減少させた。被験者日誌データに基づくと、週間 PS 施行日数（平均値±SD）はベースライン時で 7.0±0 日／週であり、投与終了時点での変化日数（平均値±SD）は−0.4±1.13 日／週であり、変化率（平均値±SD）は−6.1±16.20%であった。

週間 PS 施行日数の変化について、PP 集団の結果も ITT 集団の結果と同様であった。

週間 PS 施行日数の変化について、被験者日誌データ及び医師処方データの結果は同様であった。

16.2.5　PS から完全離脱した被験者数

Week 24 までに PS の完全離脱を達成した被験者は認められなかった（ITT 集団及び PP 集団）。

16.2.6　ベースラインからの血漿中シトルリン濃度変化

血漿中シトルリン濃度は試験期間中に上昇した。血漿中シトルリン濃度はベースライン時の 18.4±10.01 µmol/L から投与終了時までに 12.0±11.73 µmol/L 上昇し、その変化率は+88.9±114.54%であった（いずれも平均値±SD）。

16.3 PK の結果

$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$（平均値±SD）はそれぞれ 240±80.65 ng•hr/mL 及び 252±85.37 ng•hr/mL であった。C_{max}（平均値±SD）は 49.5±16.43 ng/mL、T_{max}（平均値±SD）は 3.59±1.644 時間であった。$t_{1/2}$（平均値±SD）は 1.1±0.21 時間であった。CL/F（平均値±SD）は 10936±4188.2 mL/hr であり、体重の平均値で補正すると 229±101.4 mL/hr/kg であった。

16.4 安全性の結果

16.4.1　曝露状況

PP 集団から除外された被験者 1 例は 32 日後に治験薬の投与を中止した。残る 6 例はいずれも Week 24 までの投与期間を完了した。テデュグルチドの曝露期間（中央値）は 162 日（範囲：32～171 日）であった。

16.4.2　有害事象

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

16.4.2.1　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.16 - 3 に示す。被験者 7 例（100%）に 34 件の有害事象が発現した。有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。治験薬と関連ありとされた有害事象は 4 例（57.1%）に 6 件発現した。重篤な有害事象は 3 例（42.9%）に 5 件発現し、いずれも治験薬との関連なしとされた。うち 1 例（14.3%）に発現した 2 件は重度であった。有害事象のため投与を中止した被験者は 1 例（14.3%）であった。試験期間中死亡例は認められなかった。

表 2.7.6.16 - 3　SHP633-306 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Total Teduglutide (N=7)	
Parameter	**Subjects n (%)**	**Events**
Any TEAE	7 (100.0)	34
TEAE Severity		
Mild	7 (100.0)	30
Moderate	2 (28.6)	2
Severe	1 (14.3)	2
TEAE Highest Severity		
Mild	4 (57.1)	
Moderate	2 (28.6)	
Severe	1 (14.3)	
TEAE Relationship		
Not Related	7 (100.0)	28
Related	4 (57.1)	6
TEAE Highest Relationship		
Not Related	3 (42.9)	
Related	4 (57.1)	
Any TESAE	3 (42.9)	5

表 2.7.6.16 - 3　SHP633-306 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Parameter	Total Teduglutide (N=7) Subjects n (%)	Events
TESAE Severity		
Mild	2 (28.6)	2
Moderate	1 (14.3)	1
Severe	1 (14.3)	2
TESAE Relationship		
Not Related	3 (42.9)	5
Related	0 (0.0)	0
TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation	1 (14.3)	2
TEAE Leading to Death	0 (0.0)	0

Note: Percentages are based on the Safety population.
Note: Treatment emergent AEs (TEAEs) were defined as AEs whose onset occurred, severity worsened, or intensity increased after receiving the study medication.
Note: Relationship to study treatment is based upon investigator assessment.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA 21.0
Source: M5.3.5.2, SHP633-306 CSR Table 14.3.2.1

16.4.2.2　有害事象の分析

試験中に発現した全有害事象の概要を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.16 - 4 に示す。被験者 7 例（100.0%）に 34 件の有害事象が認められた。最も発現頻度の高い有害事象の SOC は「胃腸障害」（4 例［57.1%］）であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」「感染症および寄生虫症」及び「傷害、中毒および処置合併症」（それぞれ 3 例［42.9%］）の順であった。有害事象の大部分は 1 例に 1 件のみ発現した単発の事象であった。2 例以上に発現した有害事象は、腹部膨満、注射部位反応、発熱及び上咽頭炎（各 2 例［28.6%］）であった。

表 2.7.6.16 - 4　SHP633-306 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Total Teduglutide (N=7) All-causality TEAEs Subjects n (%)	Events
Any TEAE		7 (100.0)	34
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (28.6)	2
Anaemia	貧血	1 (14.3)	1
Polycythaemia	赤血球増加症	1 (14.3)	1
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (57.1)	6
Abdominal distension	腹部膨満	2 (28.6)	2
Abdominal pain	腹痛	1 (14.3)	1

表 2.7.6.16 - 4 SHP633-306 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		Total Teduglutide (N=7)	
		All-causality TEAEs	
System Organ Class Preferred Term		Subjects n (%)	Events
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (14.3)	1
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (14.3)	1
Nausea	悪心	1 (14.3)	1
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (42.9)	4
Injection site reaction	注射部位反応	2 (28.6)	2
Pyrexia	発熱	2 (28.6)	2
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (14.3)	1
Cholelithiasis	胆石症	1 (14.3)	1
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (42.9)	4
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (28.6)	2
Device related infection	医療機器関連感染	1 (14.3)	1
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	1 (14.3)	1
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (42.9)	4
Gastrointestinal stoma complication	消化管ストーマ合併症	1 (14.3)	1
Muscle contusion	筋挫傷	1 (14.3)	1
Rib fracture	肋骨骨折	1 (14.3)	1
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (14.3)	1
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (14.3)	1
Hypozincaemia	低亜鉛血症	1 (14.3)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	1
Back pain	背部痛	1 (14.3)	1
Nervous system disorders	神経系障害	1 (14.3)	4
Epilepsy	てんかん	1 (14.3)	3
Headache	頭痛	1 (14.3)	1
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (14.3)	1
Menorrhagia	月経過多	1 (14.3)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (28.6)	2
Epistaxis	鼻出血	1 (14.3)	1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (14.3)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (28.6)	3
Dry skin	皮膚乾燥	1 (14.3)	1
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (14.3)	1

表 2.7.6.16 - 4　SHP633-306 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Total Teduglutide (N=7) All-causality TEAEs Subjects n (%)	Events
Urticaria	蕁麻疹	1 (14.3)	1
Vascular disorders	血管障害	1 (14.3)	1
Phlebitis	静脈炎	1 (14.3)	1

Note: Percentages are based on the Safety Population.
Note: Treatment emergent AEs (TEAEs) were defined as AEs whose onset occurred, severity worsened, or intensity increased after receiving the study medication.
Note: Relationship to study treatment is based upon investigator assessment.
Note: Subjects were counted no more than once for incidence but could be counted multiple times for the number of events.
Note: System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA 21.0
Source: M5.3.5.2, SHP633-306 CSR Table 14.3.2.2

16.4.2.2.1　重症度別有害事象

有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。重度の有害事象は 1 例（14.3%）に 2 件発現したてんかんであった。いずれの事象も重篤な有害事象とされ、治験薬との関連なしとされた。

16.4.2.2.2　治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連ありとされた有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.16 - 5 に示す。治験薬と関連のある有害事象は 4 例（57.1%）に 6 件認められた。発現頻度の高い SOC（2 例以上）は「胃腸障害」であり、2 例（28.6%）に発現した。治験薬と関連ありとされた有害事象の多くは 1 例に 1 件のみ発現した単発の事象であった。治験薬と関連ありとされた有害事象で複数例に認められた事象は、腹部膨満（2 例［28.6%］）であった。

表 2.7.6.16 - 5　SHP633-306 試験：治験薬と関連ありとされた有害事象一覧
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Total Teduglutide (N=7) Related Subjects n (%)	Events
Any TEAE		4 (57.1)	6
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (14.3)	1
Polycythaemia	赤血球増加症	1 (14.3)	1
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (28.6)	2
Abdominal distension	腹部膨満	2 (28.6)	2

表 2.7.6.16 - 5　SHP633-306 試験：治験薬と関連ありとされた有害事象一覧
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Total Teduglutide (N=7) Related Subjects n (%)	Events
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3)	1
Injection site reaction	注射部位反応	1 (14.3)	1
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (14.3)	1
Gastrointestinal stoma complication	消化管ストーマ合併症	1 (14.3)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3)	1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (14.3)	1

Note: Percentages are based on the Safety Population.
Note: Treatment emergent AEs (TEAEs) were defined as AEs whose onset occurred, severity worsened, or intensity increased after receiving the study medication.
Note: Subjects were counted no more than once for incidence (highest category), but could be counted multiple times for the number of events. All events with a given relationship were counted.
Note: Relationship to study treatment is based upon investigator assessment.
Note: System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA 21.0.
Source: M5.3.5.2, SHP633-306 CSR Table 14.3.2.9a

16.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

試験期間中に死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.16 - 6 に示す。被験者 3 例（42.9%）に 5 件の重篤な有害事象が発現した。被験者 1 例に 2 件発現したてんかん以外の事象は、いずれも 1 例に 1 件のみ発現した単発の事象であった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象の転帰はいずれも回復又は軽快であった。治験薬と関連ありとされた重篤な有害事象はなかった。被験者 1 例（14.3%）に発現したてんかん 2 件の重症度は重度とされた。

表 2.7.6.16 - 6　SHP633-306 試験：重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Total Teduglutide (N=7) All-causality TEAEs Subjects n (%)	Events
Any TESAE		3 (42.9)	5
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (28.6)	2
Device related infection	医療機器関連感染	1 (14.3)	1
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	1 (14.3)	1

表 2.7.6.16 - 6　SHP633-306 試験：重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		Total Teduglutide (N=7)	
		All-causality TEAEs	
System Organ Class Preferred Term		Subjects n (%)	Events
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (14.3)	1
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (14.3)	1
Nervous system disorders	神経系障害	1 (14.3)	2
Epilepsy	てんかん	1 (14.3)	2

Note: Percentages are based on the Safety population.
Note: Treatment emergent AEs (TEAEs) were defined as AEs whose onset occurred, severity worsened, or intensity increased after receiving the study medication.
Note: Relationship to study treatment is based upon investigator assessment.
Note: Subjects were counted no more than once for incidence but could be counted multiple times for the number of events.
Note: System organ classes and preferred terms were coded using MedDRA 21.0.
Source: M5.3.5.2, SHP633-306 CSR Table 14.3.2.3

中止に至った有害事象

被験者 1 例（14.3%）に中止に至った有害事象（口腔咽頭痛及び消化管ストーマ合併症）が発現した。これらの事象はいずれも軽度、非重篤、治験薬との関連ありとされ、投与中止後に回復又は軽快した。

特に注目すべき有害事象

既存の結腸ポリープの成長、肝胆道系を含む胃腸における良性の上皮腫瘍又は腫瘍の成長（胃腸又は胆道系に限定しない、良性及び／又は悪性新生物）の有害事象はみられなかった。

16.4.4　バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連するその他の所見

試験期間中、水分摂取量に臨床的に意味のある増加がみられ、これにより PS 量の減少と並行して水分摂取量が増加したことが示唆された。

試験期間中、PS 量の減少及び水分摂取量の増加にも関わらず、尿量に臨床的に意味のある変化はみられなかった。これにより腸管吸収能の変化に対し PS 量が適切に調整されていなかった可能性が示唆された。

被験者 1 例において、Week 24（投与終了時）に抗テデュグルチド抗体が認められ、中和抗体を有していた。当被験者はレスポンダーではなく、過敏症反応又は注射部位反応の症状又は徴候はみられなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、体重、BMI 又は心電図に臨床的に意味のある変動はみられなかった。

16.5 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。本試験において、日本人成人 SBS 患者でみられたレスポンダーの割合及び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有する成人 SBS 患者を対象とした試験での結果と同様であった。

テデュグルチドの PK 特性は、本試験集団において十分に特徴づけられ、これまでに実施された成人 SBS 患者を対象とした試験での結果と同様であった。テデュグルチドは投与後速やかに吸収され、3 時間で C_{max} に達し、その後速やかに消失した。反復投与による蓄積はみられなかった。

日本人成人 SBS 患者において、テデュグルチドの忍容性は概して良好であった。本試験で発現した有害事象の特性及び発現頻度は、基礎疾患及びこれまでに実施された成人 SBS 患者を対象とした試験での結果と概ね同様であった。

16.6 付録

16.6.1　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器使用部位感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、女性、アジア人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2018 年 12 月 11 日
投与終了日	2019 年 5 月 23 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は 4[redacted] 歳の女性 SBS 患者であった。既往歴としてクローン病、虫垂切除、季節性アレルギー、卵巣嚢腫摘出術、中心静脈カテーテル留置、皮膚乾燥及び鎖骨下静脈血栓症を有していた。治験期間中の有害事象発現前に開始された併用薬には、糖化菌・酪酸菌・フェカリス菌（ビオスリー配合剤）、クロルヘキシジン、エドキサバン、ヘパリン、ヘパリン類似物質及びポビドンヨードがあった。

被験者は 2018 年 12 月 11 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を開始した。

翌年 2 月 1 日、被験者に戦慄（基本語：悪寒）及び発熱（基本語：発熱）が発現した。カテーテル留置部位感染（基本語：医療機器使用部位感染）の疑いで入院した。同年 2 月 1 日の臨床検査の結果は、血中クレアチニン 1.23 mg/dL（基準値：0.46～0.79 mg/dL）、C-反応性蛋白 7.57 mg/dL（基準値：0.3 mg/dL）、インフルエンザ検査陰性であった。同日、セフォゾプラン 2 mg 及び塩化ナトリウム 100 mL 1 日 2 回の静脈内投与が開始された。治験薬の投与に変更はなかった。同年 2 月 12 日の臨床検査の結果は、血中クレアチニン 0.82 mg/dL（基準値：0.46～0.79 mg/dL）、血中尿素 21 mg/dL（基準値：8～20 mg/dL）、C-反応性蛋白 0.18 mg/dL（基準値：0.3 mg/dL）、白血球数 7.46 x 10E9/L（基準値：4.0～9.0 x 10E9/L）であった。同年 2 月 14 日にカテーテルが交換された。本事象は同年 2 月 15 日に回復したと判断された。本事象は軽度であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験依頼者のファーマコビジランス（PV）部門の医師は、カテーテル留置部位感染の疑いを治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群患者では、長期非経口栄養用の中心静脈カテーテルが留置されることが多い。長期間の機器留置は患者の感染リスクを高める。被験者は、カテーテル留置部位感染の疑いの治療のため入院した。したがって、本事象は被験者の基礎疾患と関連していた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	てんかん、脊椎圧迫骨折
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	2[redacted]歳、男性、アジア人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2018 年 12 月 11 日
投与終了日	2019 年 5 月 20 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は 2[redacted]歳の男性 SBS 患者であった。既往歴として中心静脈カテーテル留置、季節性アレルギー、胆嚢切除、硝子体切除、腎炎、てんかん、代謝性アシドーシス、腱切離及び肛門膿瘍を有していた。てんかんの既往歴について、2013 年 8 月 24 日に最初の痙攣発作（無熱性）が認められ、2017 年 3 月 15 日、脳波検査による確認のうえ、痙攣発作と診断された。被験者は抗痙攣薬の投与を受けていたが、発作エピソードがしばらく認められなかったため、翌年 6 月 26 日に中止された。治験期間中の有害事象発現前に開始された併用薬には、フェカリス菌、カルシウム、エルデカルシトール、エタノール、ファモチジン、ヘパリン、ロペラミド、アズレン／レボグルタミド、酪酸菌、ポラプレジンク、ケイ酸アルミニウム、タンニン酸アルブミン、炭酸水素ナトリウム、エイコサペンタエン酸、ナファゾリン、エピナスチン、プランルカスト、トラニラスト、サイシン／ケイヒ／マオウ／カンゾウ／シャクヤク／ハンゲ／ゴミシ／カンキョウ（ツムラ小青竜湯）、ヘパリン類似物質、クエン酸カリウム／クエン酸ナトリウム、ドミフェン、apronal／カフェイン／paracetamol／propyphenazone であった。

被験者は同年 12 月 11 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を開始した。

翌年 3 月 13 日、痙攣発作（基本語：てんかん）が発現した。本事象は同日回復した。治験薬の投与に変更はなく、バルプロ酸 100 mg の 1 日 2 回投与が開始された。治験責任医師は、痙攣発作の重症度を重度、治験薬との因果関係を関連なしと判断した。

同年 5 月 2 日、2 回目の痙攣発作が発現し、数分間持続した。治験責任医師の報告によると、本事象の誘因はなく、痙攣発作は重度であり、治験薬とは関連なしと評価された。バルプロ酸を 100 mg/日及び 200 mg/日に増量した。被験者は発作中に転倒して背中を打ち、胸椎圧迫骨折（基本語：脊椎圧迫骨折）に至った。同日、被験者は骨折治療のため入院した。被験者はコルセットを装着し、鎮痛薬の投与を受けた。同年 5 月 7 日、疼痛が軽減し、移動可能となったため退院した。胸椎圧迫骨折の事象は試験終了時までに回復しなかった。本事象は軽度であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験依頼者の PV 部門の医師は、胸椎圧迫骨折及び痙攣発作を治験薬と関連なしと判断した。被験者にはてんかんの既往歴があり、治験期間中に発現した 2 件の痙攣発作の重症度及び頻度は同程度であった。胸椎圧迫骨折は痙攣発作による転倒の結果であった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器関連感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、男性、アジア人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/日
投与開始日	2018 年 12 月 13 日
投与終了日	2019 年 5 月 29 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は 4[redacted]歳の男性 SBS 患者であった。既往歴としてクローン病、中心静脈カテーテル留置、脂肪肝、適応障害、不眠症、関節痛、アレルギー性鼻炎、低カリウム血症及び家族性周期性麻痺を有していた。治験期間中の有害事象発現後に開始された薬剤以外の併用薬には、フルチカゾン、ニトラゼパム、bromisoval、フェンタニル、ヘパリン、ケトプロフェン、ブロマゼパム、ミアンセリン、paracetamol／トラマドール及びメサラジンであった。

被験者は同年 12 月 13 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を開始した。

同年 12 月 24 日、被験者は発熱（40°C）及び C-反応性蛋白高値（4.85 mg/dL）を呈した。中心静脈カテーテル関連感染（基本語：医療機器関連感染）のため、緊急入院した。同日、カテーテルが抜去され、抗生物質のセファゾリン 1 mg 及びバンコマイシン 1.25 mg が静脈内投与された。治験薬の投与に変更はなかった。同年 12 月 25 日、C-反応性蛋白がさらに 8.59 mg/dL まで増加したため、同日、セファゾリン 1 mg×3 及びバンコマイシン 1.25 mg×2 の静脈内投与が行われた。その後の 2 日間は用量を減量してバンコマイシンの投与を継続した。同年 12 月 28 日、C-反応性蛋白は改善傾向にあった［1.84 mg/dL（基準値：0～0.2 mg/dL）］。翌年 1 月 1 日、本事象は回復したと判断された。同年 1 月 4 日に新たな中心静脈カテーテルが挿入され、同年 1 月 8 日に退院した。本事象は中等度であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験依頼者の PV 部門の医師は、中心静脈カテーテル関連感染を治験薬と関連なしと判断した。SBS 患者では、長期非経口栄養用の中心静脈カテーテルが留置されることが多い。長期間の機器留置は患者の感染リスクを高める。したがって、これらの事象は被験者の基礎疾患と関連していた。

17　TED-C13-003 試験

（評価資料：5.3.5.2 項）

TED-C13-003 試験の概要を表 2.7.6.17 - 1 に示す。（本項で経静脈サポート［PS］とは経静脈栄養［PN］及び経静脈栄養／補液［PN/I.V.］を示す）

表 2.7.6.17 - 1　　TED-C13-003 試験：試験の概要

試験識別番号	TED-C13-003
試験の標題	PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験
試験の相	3
目的	PS を必要とする短腸症候群（SBS）小児患者（1 歳から 17 歳）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、薬力学的効果を標準治療と比較検討する。
方法	本試験は、非盲検、4 コホート試験であった。3 つの被験薬コホートそれぞれで約 8 例の被験者にテデュグルチドを投与し、標準治療を受ける観察コホート（標準治療コホート）に 12 例の被験者を登録する予定であった。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 12 週間の投与を開始し、検討された。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、その後投与終了時（Week 12）までは 2 週間に 1 回来院することとした。安全性モニタリングのため、隔週（すなわち、Week 5、7、9、11）で電話連絡した。投与終了 4 週後を最終来院とした。追跡調査期間中（Week 12 から Week 16）は、必須ではないが、実施医療機関の者は一般的な健康状態及び栄養の安定性をモニタリングするために被験者を追跡調査することができた（すなわち、電話連絡、標準治療のための実施医療機関への来院）。必要に応じて、規定外の来院も可能とした。 安全性及び忍容性の結果は、データ安全性モニタリング委員会（DSMB）によって、低投与量（0.0125 mg/kg/日）の Week 4 及び高投与量コホートでの Week 4 に再度評価された。その後の全てのコホートについて、28 日間の安全性評価には最新のコホートのデータと以前に登録したコホートから入手可能な全ての追加データが含まれた。一部又は全被験者について治療を中止又は修正する必要があるような安全性の問題が示されている場合を除き、被験者は 12 週間の治療期間を通して指定された用量で治療を継続した。 標準治療コホートの被験者は、適格基準を満たし続けており、被験薬コホートへの組入れが進行中であれば、開始されていない最新の被験薬コホートに入ることができるとした。
診断及び主な選択基準	1 歳から 17 歳の、以下の選択基準を満たす男女を本試験に組み入れた。 選択基準 1.　あらゆる治験に関する手順の実施前に、親又は保護者又は独立した未成年者の同意が得られている者。

表 2.7.6.17 - 1 TED-C13-003 試験：試験の概要

	2. 該当する場合、あらゆる治験に関する手順の実施前に、患者本人のアセントが得られている（倫理委員会／治験審査委員会に適切と認められた場合）。 3. スクリーニング前の少なくとも 12 ヵ月間に広範囲の腸切除の結果としての SBS の現病歴がある者（例えば、壊死性腸炎、中腸軸捻転症、腸管閉鎖症、又は腹壁破裂症による）。 4. 必要なカロリー及び／又は水分／電解質の 30%以上を PS で得る必要がある SBS 患者。 5. ベースラインの前に、治験責任医師によって少なくとも 3 ヵ月間安定した PS を実施していると判断される者。通常は経腸栄養（EN）の増加が最小限又は全くないことによって PS を大幅に減らすことが不可能であると定義される、（すなわち、PS による栄養補給の減少が 10%以下又は EN へ進展）。 6. 妊娠可能性のある女性は、治療期間中及び投与期間後 30 日間、医学的に許容される避妊法を使用しなければならない。 除外基準 ベースライン時に以下の基準のいずれかに該当する者は対象から除外した。 1. スクリーニングから 3 ヵ月以内に連続横切開腸形成術又はその他の腸管延長術を実施した者。 2. 臨床的に問題となる未治療の腸閉塞又は活動性狭窄を有する者。 3. 嚢胞性線維症、未治療のヒルシュスプルング病又は他の既知の DNA 異常（例：家族性腺腫性ポリポーシス、ファンコニー・ビッケル症候群）により吸収が不安定である者。 4. 偽性結腸閉塞又は持続的な重度の活動性腹壁破裂関連蠕動不全等の既知の重度蠕動不全症候群の X 線撮影又はマノメトリック法によるエビデンスを有する者。 5. スクリーニング前 6 ヵ月以内に行われた上部消化管造影における、直近の臨床的に問題となる閉塞のエビデンスを有する者。 6. スクリーニング前 3 ヵ月以内に行われた広範囲の胃腸外科的手術（栄養チューブの挿入又は内視鏡処置は認められる）を実施した者。 7. 不安定な心疾患、先天性心疾患、又はチアノーゼ疾患を有する者（心室又は心房中隔欠損修復を受けた患者を除く）。 8. がん及び臨床的に問題となるリンパ増殖性疾患の既往歴を有する者（切除した基底上皮癌、扁平上皮癌、又は非侵襲性かつ外科的に切除した上皮内癌を除く）。 9. 妊娠中又は授乳婦。 10. スクリーニング前 1 ヵ月以内に他の試験薬を用いる他の臨床試験への参加、又は 3 ヵ月以内の試験的抗体治療、又はテデュグルチドの安全性に影響を及ぼしたであろう試験薬を用いる臨床試験への同時参加をした者。 11. スクリーニング前 3 ヵ月以内の天然グルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）及びグルカゴン様ペプチド-1 アナログ又はヒト成長ホルモンの使用歴を有する者。 12. スクリーニング前 3 ヵ月以内の経口又は静脈内グルタミン、オクトレオチド、又はジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬の使用歴を有する者。 13. テデュグルチド使用歴を有する者。 14. スクリーニング前 6 ヵ月以内に生物学的療法（例、抗腫瘍壊死因子又はナタリズマブ）で治療を受けた活動性クローン病の患者。

表 2.7.6.17 - 1 TED-C13-003 試験：試験の概要

15. 長期の全身免疫抑制療法（スクリーニング前 3 ヵ月以内の開始又は変更）を必要とする炎症性腸疾患（IBD）を有する者。
16. スクリーニング前 3 ヵ月以内に 4 回以上の SBS 関連又は PS 関連の入院をした者（カテーテル敗血症、血栓、腸閉塞、重度の電解質障害）。
17. スクリーニング前 1 ヵ月以内に予定外の入院をした者（24 時間観察又は中心ラインの交換／修理、その他、被験者が安定している場合を除く）。
18. 体重が年齢の 5 パーセンタイル未満又は 10 kg 未満の者。
19. スクリーニング期間中に認められた下記の臨床検査結果によって示される活動性、重度又は不安定で臨床的に問題となる肝機能障害の徴候を有する者。
    a. 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上
    b. AST が基準値上限の 5 倍以上
    c. ALT が基準値上限の 5 倍以上

    ジルベール症候群患者の場合
    d. 間接（非抱合）ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上
20. スクリーニング時に以下のいずれかの臨床検査結果で示される、連続的に活動性又は不安定な既知の臨床的に問題となる腎機能障害の徴候を有する者。
    a. 血清クレアチニンが基準値上限の 2 倍以上
    b. クレアチニンクリアランスが 50 mL/min*未満

*クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の病歴があり、その後試験に参加するために 50mL/min を超えることが要求された被験者にのみ適用された。

21. 来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の要件を遵守しなくてはならないことが理解できない、又は遵守する意思がない親及び／又は被験者。
22. 不安定で臨床的に問題となる膵臓又は胆道疾患を有する者。
23. 患者を過度なリスクに曝す、治験の完了の妨げとなる、又は治験結果の解析の妨げになると治験責任医師が判断する状態、疾患、又は状況等を有する者。
24. 以下の表に記載されている除外基準に該当する疾患を有する者。

器官系	除外基準に該当する既知の状態
SBS 関連	• 放射線腸炎の現病歴 • セリアック病 • 難治性又は熱帯性スプルー • 偽性腸閉塞
消化器系	• 長期の全身免疫抑制療法（過去 3 ヵ月間に開始又は変更）を必要とする活動性炎症性腸疾患（IBD） • 症状の管理に長期の全身免疫抑制療法を必要とする IBD • タフティング腸症又は自己免疫性腸症、又は微絨毛封入体病 • 上部消化管造影、生検又はポリープ切除によって特定された、消化管における未治療の前癌性変化又は癌性変化 • 既知の未治療のポリポーシス（家族性腺腫性ポリポーシス、ポイツ・イェガース症候群、ターコット症候群、若年性ポリポーシス症候群、カウデン病、バナヤン・ライリー・ルバルカバ症候群、ガードナー症候群、クロンカイト・カナダ症候群、Eversmeyerous polypius） • 治験期間中に予定されている腸又はその他の大手術 • 慢性活動性膵炎 • 胆嚢炎

表 2.7.6.17 - 1　TED-C13-003 試験：試験の概要

	免疫系	• 免疫不全（例：後天性免疫不全症候群、重症複合免疫不全）、テデュグルチド又はその成分若しくは GLP-2 に対する過敏症又はアレルギー
	精神系	• 1 年以内のアルコール又は薬物乱用 • コントロール不良の主要精神疾患
	一般	• コントロール不良かつ未治療の重要な活動性全身性疾患（例：心血管系、呼吸器系、腎臓、感染、内分泌系、肝臓、又は中枢神経系）
予定症例数及び解析対象例数（合計及び投与群ごと）	登録例（計画時）：約 24～36 例 登録例：42 例（0.0125 mg/kg/日コホート：8 例、0.025 mg/kg/日コホート：14 例、0.05 mg/kg/日コホート：15 例、標準治療コホート：5 例）。	
被験薬、用法・用量、バッチ番号	テデュグルチド 0.0125、0.025、及び 0.05 mg/kg/日をそれぞれコホート 1、2 及び 3 へ腹部 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 回朝に皮下投与した。 バッチ番号：CL0-322、CL3-005、CL3-006 及び CL3-462	
対照薬、用法・用量、バッチ番号	対照薬なし。標準治療コホートに組み入れられた被験者は標準治療を受けた。	
投与期間	12 週間	
評価基準	薬物動態学的（PK）パラメータ 算出された PK パラメータ • 0 から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-inf}） • 0 から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}） • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 最高血漿中濃度到達時間（T_{max}） • 終末相半減期（$t_{1/2\lambda z}$） • 見かけのクリアランス（CL/F） • 見かけの分布容積（Vc/F） 薬力学（PD）／有効性パラメータ PD／有効性評価項目は以下のとおり。 • PS 量の 10%以上の減少 • PS 量の 20%以上の減少 • EN 耐性（カロリー及び量） • PS 量の減少（カロリー及び量） • ストーマ排出量／便バランステスト（一部の施設で） • 尿量（mL/日） • 体重増加又は安定化（Z スコア、妊娠期間の調整を含む各施設のガイドライン／基準に基づいて計算）、身長（体長） • ベースラインから Week 12（又は投与終了時）までの血漿シトルリンの変化 • ベースラインから投与終了 4 週間後の PS 量の変化 • 該当する場合、テデュグルチドに特異的な抗体を産生した被験者のベースラインから投与終了 3 ヵ月後及び 6 ヵ月後の PS 量の変化	

表 2.7.6.17 - 1 TED-C13-003 試験：試験の概要

	• PS 量の 1 日あたりの時間数又は 1 週間あたりの日数の変化並びに PS からの完全離脱 安全性及び忍容性 安全性及び忍容性評価項目は以下のとおり。 • 有害事象（消化器症状を含む） • 身体所見 • バイタイルサイン（体重、心拍数、血圧を含む） • 心電図 • 臨床検査安全性データ（電解質バランス、グルコースを含む） • テデュグルチド抗体、大腸菌タンパク質（ECP）抗体。抗体分析のための検体は、投与開始前及び投与終了時来院時（テデュグルチド投与前及び前回投与の少なくとも 14 時間後）に採取した。投与終了 4 週間後の最終来院時にも 1 検体を採取した。テデュグルチド抗体陽性であった被験者は治験薬最終投与後、最長 6 ヵ月間追跡調査することとした。 • 体重、身長、頭囲を含む成長曲線の傾向（5～95 パーセンタイルの範囲の維持） • 経口栄養耐性、EN 耐性 • 栄養摂取量及び尿量／排便量 • 身体所見を含む日常的な臨床評価の結果、該当する場合には、画像検査を含む消化管特有の検査（例、大腸内視鏡検査、S 状結腸鏡検査、腹部超音波検査、便潜血検査）
統計手法	解析対象集団： PK/PD 解析対象集団： intent-to-treat（ITT）集団は、本試験に登録された全ての被験者と定義し、PK/PD 評価項目の解析の主要解析対象集団とした。Per Protocol（PP）集団は ITT 集団のうち、以下のいずれの条件にも該当せず、試験を完了した全被験者とした。 1. ベースライン及びベースライン後ともに PK データが欠落 2. Week 12 に来院せず 3. 投与群の治験薬投与の不遵守 4. 計画された治療と実際の治療との間の矛盾 PP 集団は PD 評価項目解析の副次解析対象集団とした。 安全性解析対象集団： 安全性解析対象集団は、少なくとも 1 用量の治験薬又は標準治療を受けた ITT 集団の全被験者とした。これらの被験者は、割り付けられた投与群に関係なく、実際に受けた治療を反映する投与群に含まれた。特に指定のない限り、全ての安全性解析はこの集団に対して行った。 薬物動態解析： 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 、報告書番号：NPSP-PCS-105）に記載されている。 薬力学解析：

表 2.7.6.17 - 1　TED-C13-003 試験：試験の概要

	全ての薬力学解析は、ITT 集団及び PP 集団を対象とした。PS 量及び EN サポートの解析は、2 つのデータソースに基づいて 2 セットの結果が報告された：被験者日誌データ及び治験責任医師処方データ。 対象集団が小さいため、記述統計量を用いた。離散スケールで評価したものを含む連続変数は、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最大値、最小値などの記述統計量を使用して要約した。カテゴリー変数の場合は、要約統計量に被験者数と割合を含む。 安全性解析： 有害事象は MedDRA ver.12.0 を用いてコード化した。有害事象は投与群ごとに記述統計量（被験者数及び割合）を用いて要約した。最上位カテゴリー別の要約を除いて、有害事象件数も示した。要約されたカテゴリーは、全ての試験治療下の有害事象（以下、有害事象）、有害事象の重症度（全重症度及び最高重症度）治験薬と因果関係があると治験責任医師に判断された有害事象、重篤な有害事象、治験薬と因果関係があると治験責任医師に判断された重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、中止に至った有害事象であった。 血液学、生化学、及び選択された尿検査パラメータの定量的結果は、各来院時及び各評価時に、投与群別に要約した。実測値及びベースラインからの変化を記述統計量で要約した。さらに、中央検査機関によって提供されたパラメータについて、ベースラインから Week 12 及び投与終了時までのパラメータの基準範囲に基づく低値、正常、高値のクロス集計をまとめたシフト表を示した。シフト表の割合は、ベースライン時の値と少なくとも 1 回のベースライン後の来院時の値を用いて、投与群の被験者数に基づいた。
治験責任医師及び実施医療機関	2 ヵ国、17 施設（米国 16 施設、英国 1 施設）
試験期間	試験開始日：2013 年 11 月 14 日（最初の被験者の来院） 試験完了日：2015 年 1 月 09 日（最終被験者の最終来院）

17.1 被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースライン特性

被験者の内訳を表 2.7.6.17 - 2 に示す。

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）、標準治療コホートの 5 例はテデュグルチドの投与を受けなかった。これらの被験者のうち、テデュグルチド 0.0125 mg/kg/日を投与された 1 例及び 0.05 mg/kg/日を投与された 1 例は投与を完了せず、試験を中止した。

表 2.7.6.17 - 2　TED-C13-003 試験：被験者の内訳（ITT 集団）

		Teduglutide (mg/kg/day)				
Category	**Standard of Care (N=5) n (%)**	**0.0125 (N=8) n (%)**	**0.025 (N=14) n (%)**	**0.05 (N=15) n (%)**	**Total Teduglutide (N=37) n (%)**	**Total (N=42) n (%)**
Enrolled	5 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	37 (100.0)	42 (100.0)
Treated	5 (100.0)	8 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	37 (100.0)	42 (100.0)
Completed Treatment [a]	5 (100.0)	7 (87.5)	14 (100.0)	14 (93.3)	35 (94.6)	40 (95.2)

表 2.7.6.17 - 2　TED-C13-003 試験：被験者の内訳（ITT 集団）

Category	Standard of Care (N=5) n (%)	Teduglutide (mg/kg/day) 0.0125 (N=8) n (%)	0.025 (N=14) n (%)	0.05 (N=15) n (%)	Total Teduglutide (N=37) n (%)	Total (N=42) n (%)
Discontinued Treatment Early	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	2 (5.4)	2 (4.8)
Adverse Event	0	0	0	0	0	0
Withdrawal of consent and assent	0	0	0	1 (6.7)	1 (2.7)	1 (2.4)
Protocol non-compliance	0	1 (12.5)	0	0	1 (2.7)	1 (2.4)
Completed Study [b]	5 (100.0)	7 (87.5)	14 (100.0)	14 (93.3)	35 (94.6)	40 (95.2)

N = total number of subjects in dosing cohort; n = number of subjects in category specified
[a] Completion of treatment is based on whether the subject completed 12 weeks of study medication or standard of care.
[b] Completion of study is based on the End of Study page of the electronic case report form at Visit 15 (Week 16).
Source: M 5.3.5.2 TED-C13-003 CSR Table 10-1

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.17 - 3 に示す。

本試験に登録された被験者の多くは白人（33/42 例、78.6%）、男性（28/42 例、66.7%）、年齢は 1～3 歳（22/42 例、52.4%）であった。年齢の平均値は 4.4 歳、範囲は 1～14 歳であった。

主な腸切除の原因は被験者間で同様に分散しており、小児集団で指摘されている SBS の主な原因と一致していた。被験者 3 例のみがストーマを有し、いずれも回腸ストーマであった。ほぼ全例（40/42 例、95.2%）は結腸が残存しており、残存結腸の推定割合（平均値±SD）は 71.4±30.55%であった。被験者 38/42 例（95.0%）は結腸連続性を有していた。PS 依存期間の平均値は 4.15±2.71 年であった。週間 PS 処方量（平均値±SD）は、7.77±3.21 L/週であり、週間 PS 施行日数（平均値±SD）は 6.8±0.62 日であった。EN 依存期間（平均値±SD）は 4.08±3.20 年であった。処方された EN 量（平均値±SD）は、週あたり 7.0±0.0 日にわたって 5.88±3.47 L/週であり、実際の EN 量（すなわち、被験者日誌データに基づく）（平均値±SD）は 5.66±3.55 L/週であった。

表 2.7.6.17 - 3 TED-C13-003 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 集団）

Parameter	Standard of Care (N=5)	Teduglutide 0.0125 mg/kg/day (N=8)	Teduglutide 0.025 mg/kg/day (N=14)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=15)	Total Teduglutide (N=37)	Total (N=42)
Age at Informed Consent (years), Mean (SD)	2.2 (0.45)	5.1 (4.55)	4.6 (3.43)	4.5 (3.16)	4.7 (3.50)	4.4 (3.38)
Age Category at Informed Consent, n(%)						
1-3 years	5 (100.0)	4 (50.0)	6 (42.9)	7 (46.7)	17 (45.9)	22 (52.4)
4-12 years	0	3 (37.5)	7 (50.0)	7 (46.7)	17 (45.9)	17 (40.5)
13-17 years	0	1 (12.5)	1 (7.1)	1 (6.7)	3 (8.1)	3 (7.1)
Gender, n(%)						
Male	3 (60.0)	6 (75.0)	11 (78.6)	8 (53.3)	25 (67.6)	28 (66.7)
Female	2 (40.0)	2 (25.0)	3 (21.4)	7 (46.7)	12 (32.4)	14 (33.3)
Race, n(%)						
White	3 (60.0)	6 (75.0)	11 (78.6)	13 (86.7)	30 (81.1)	33 (78.6)
Black or African American	1 (20.0)	2 (25.0)	1 (7.1)	1 (6.7)	4 (10.8)	5 (11.9)
Asian	1 (20.0)	0	0	1 (6.7)	1 (2.7)	2 (4.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.7)	1 (2.4)
Not Applicable	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.7)	1 (2.4)
Ethnicity, n(%)						
Hispanic or Latino	0	1 (12.5)	6 (42.9)	3 (20.0)	10 (27.0)	10 (23.8)
Not Hispanic or Latino	4 (80.0)	7 (87.5)	7 (50.0)	11 (73.3)	25 (67.6)	29 (69.0)
Not Applicable	1 (20.0)	0	1 (7.1)	1 (6.7)	2 (5.4)	3 (7.1)
Height at Informed Consent (cm), Mean (SD)	88.9 (5.00)	105.6 (29.29)	104.5 (21.79)	101.2 (15.57)	103.3 (20.27)	101.5 (19.60)
Weight at Informed Consent (kg), Mean (SD)	12.9 (1.63)	19.9 (13.37)	18.8 (9.01)	16.9 (6.60)	18.2 (9.09)	17.6 (8.71)
BMI at Informed Consent (kg/m^2), Mean (SD)	16.3 (1.71)	15.8 (1.91)	16.4 (1.22)	16.0 (1.20)	16.2 (1.33)	16.2 (1.35)
Weight Z-Score at Informed Consent, Mean (SD)	0.18 (0.79)	-0.84 (0.83)	-0.05 (0.85)	0.03 (0.75)	-0.18 (0.85)	-0.13 (0.84)

BMI = body mass index; N = total number of subjects in a dosing cohort; n = number of subjects for category specified; SD = standard deviation
Note: Percentages are based on the Intent-to-Treat population in each treatment arm.
Source: M 5.3.5.2 TED-C13-003 CSR Table 11-1

17.2 薬力学／有効性の結果

12 週間の非盲検試験である本試験では、標準治療及び 0.0125 mg/kg/日投与時と比較して、0.025 及び 0.05 mg/kg/日の用量でテデュグルチドの効果に明確な用量依存性がみられ、臨床的意義のある変化は 0.05 mg/kg/日コホートで最も大きかった。EN の進展はカロリー摂取量の増加に反映された。これは週間 PS 施行日数だけでなく、PS の 1 日あたりの時間も減少することに寄与した。

17.2.1　完全離脱

医師の処方データ（PS 処方量）に基づくと、ITT 集団の 4/37 例（10.8%）が投与終了来院時で PS からの完全離脱を達成し、その内訳は 0.05 mg/kg/日コホートの 3/15 例（20.0%）及び 0.025 mg/kg/日コホートの 1/14 例（7.1%）であった。0.05 mg/kg/日コホートの 1 例は Week 4 で PS からの完全離脱を達成した。

17.2.2　PS 処方量の減少

ベースラインから Week 12 までの PS 処方量の変化量（平均値±SD）は 0.025 mg/kg/日コホートでは−2.8±1.99 L/週、0.05 mg/kg/日では−2.6±3.56 L/週であった。変化率（平均値±SD）は、0.025 mg/kg/日コホートでは 37.3±26.42%の減少、0.05 mg/kg/日コホートでは 39.1±40.79%の減少であり、一方、0.0125 mg/kg/日コホートでは 10.0%±21.63%の減少、標準治療コホートでは 7.4 ±12.76%の増加がみられた。投与終了 4 週間後（Week 16）でも、PS 処方量の減少は全投与量のコホートで引き続き認められたが、0.025 及び 0.05 mg/kg/日コホートの Week 12（テデュグルチド投与中）にみられたほどの減少ではなかった（表 2.7.6.17 - 4）。

標準治療コホート及び 0.0125 mg/kg/日コホートにおける PS 処方量の平均変化量は、投与終了後 4 週間でわずかに減少し続けた。

表 2.7.6.17 - 4 TED-C13-003 試験：PS 処方量のベースラインからの変化（ITT 集団）

Visit	PS Volume (L/week)	Statistic	Standard of Care (N=5)	Teduglutide 0.0125 mg/kg/day (N=8)	Teduglutide 0.025 mg/kg/day (N=14)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=15)	Total Teduglutide (N=37)
Baseline	Actual	n	5	8	14	15	37
		Mean (SD)	7.42 (2.272)	7.08 (3.581)	8.93 (3.430)	7.16 (3.063)	7.82 (3.342)
End of Treatment	Actual	n	5	8	14	15	37
		Baseline Mean	7.4	7.1	8.9	7.2	7.8
		Mean (SD)	7.9 (2.14)	6.7 (3.85)	6.2 (4.35)	4.8 (4.33)	5.7 (4.21)
	Change	n	5	8	14	15	37
		Mean (SD)	0.4 (0.75)	-0.4 (0.86)	-2.7 (1.92)	-2.4 (3.50)	-2.1 (2.65)
	Percent Change	N	5	8	14	15	37
		Mean (SD)	7.4 (12.76)	-8.6 (20.38)	-35.6 (26.20)	-36.5 (40.59)	-30.1 (33.18)
Week 16 (Follow-up)	Actual	n	5	7	14	14	35
		Baseline Mean	7.4	7.2	8.9	7.3	7.9
		Mean (SD)	7.6 (2.16)	6.7 (4.19)	6.4 (4.34)	5.3 (4.33)	6.0 (4.22)
	Change	n	5	7	14	14	35
		Mean (SD)	0.2 (1.03)	-0.6 (0.89)	-2.6 (1.92)	-2.0 (3.09)	-1.9 (2.40)
	Percent Change	n	5	7	14	14	35
		Mean (SD)	3.9 (16.62)	-11.3 (21.20)	-33.9 (27.02)	-31.8 (39.26)	-28.5 (32.02)

N = total number of subjects in a dosing cohort; n = number of subjects for category specified;PS= parenteral support; SD = standard deviation
Source: M 5.3.5.2 TED-C13-003 CSR Table 11-6

17.2.3　PS 処方カロリー量の減少

医師の処方量に基づくベースラインから Week 12 までの PS 処方カロリー量の変化率は、0.025 及び 0.05 mg/kg/日コホートで−35.2±38.78%及び−35.1±53.04%であった。0.0125 mg/kg/日コホート及び標準治療コホートにおける変化率は、それぞれ–10.0±26.10%及び 4.3±5.36%であった。Week 16 でも、PS 処方カロリー量は 0.05 mg/kg/日（14 例）と標準治療コホート（5 例）でさらに減少し、0.0125 mg/kg/日コホート（7 例）ではわずかに増加、0.025 mg/kg/日コホート（13 例）では同程度のレベルを維持していた。

17.2.4　PS 施行日数及び時間の短縮

医師処方データに基づく週間 PS 施行日数のベースラインから Week 12 までの変化量（及び変化率）の平均値±SD は、0.025 mg/kg/日コホートでは、−0.7±1.97 日/週（−10.8±29.00%）であり、0.05 mg/kg/日コホートでは−1.4±2.40 日/週（−24.5±42.46%）であった。0.0125 mg/kg/日及び標準治療コホートのいずれにおいても、週間 PS 施行日数のベースラインからの変化はなかった（表 2.7.6.17 - 5）。

医師処方データに基づくと、Week 12 に週間 PS 施行日数が 3 日以上減少した被験者は、0.025 mg/kg/日コホートでは 1 例、0.05 mg/kg/日コホートでは 4 例認められた。0.0125 mg/kg/日及び標準治療コホートでは、週間 PS 施行日数の減少は達成されなかった。

小児集団でより重要なこととして、これらの減少は週間 PS 施行時間数の短縮に反映された。被験者日誌に基づくと、週間 PS 施行日数の変化率（平均値±SD）は Week 12 で、0.025 mg/kg/日コホートでは−27.4±33.51%、0.05 mg/kg/日コホートでは−35.6±35.23%であった。1 日あたりの PS 施行時間数（平均値±SD）はそれぞれ−3.9±3.75 時間/日、及び−4.2±4.08 時間/日であった。0.0125 mg/kg/日及び標準治療コホートでは、変化はほとんどみられなかった（表 2.7.6.17 - 6）。

表 2.7.6.17 - 5　TED-C13-003 試験：週間 PS 施行日数のベースラインから Week 12 及び Week 16 までの変化量及び変化率（医師処方データに基づく）（ITT 集団）

Visit	PS Usage (days/week)	Statistic	Standard of Care (N=5)	Teduglutide 0.0125 mg/kg/day (N=8)	Teduglutide 0.025 mg/kg/day (N=14)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=15)	Total Teduglutide (N=37)
Baseline	Actual	n	5	8	14	15	37
		Mean (SD)	7.0 (0.00)	7.0 (0.00)	6.9 (0.54)	6.7 (0.90)	6.8 (0.66)
Week 12	Actual	n	5	7	13	14	34
		Baseline Mean	7.0	7.0	6.9	6.6	6.8
		Mean (SD)	7.0 (0.00)	7.0 (0.00)	6.2 (2.15)	5.3 (2.97)	6.0 (2.37)
	Change	n	5	7	13	14	34
		Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	-0.7 (1.97)	-1.4 (2.40)	-0.8 (2.00)
	Percent Change	n	5	7	13	14	34
		Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	-10.8 (29.00)	-24.5 (42.46)	-14.2 (33.29)
Week 16 (Follow-up)	Actual	n	5	7	14	14	35
		Baseline Mean	7.0	7.0	6.9	6.6	6.8
		Mean (SD)	7.0 (0.00)	7.0 (0.00)	6.1 (2.21)	5.9 (2.41)	6.2 (2.07)
	Change	n	5	7	14	14	35
		Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	-0.7 (2.00)	-0.8 (2.08)	-0.6 (1.80)
	Percent Change	n	5	7	14	14	35
		Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	-11.4 (30.09)	-13.5 (37.46)	-10.0 (30.15)

N = total number of subjects in dosing cohort; n = number of subjects at visit shown; PS=parenteral support; SD = standard deviation
Source: M 5.3.5.2 TED-C13-003 CSR Table 11-9

表 2.7.6.17 - 6 TED-C13-003 試験：PS 施行時間数のベースラインから Week 12 及び Week 16 までの変化量及び変化率（医師の処方データに基づく）（ITT 集団）

Visit	PN Usage (hours/week)	Statistic	Standard of Care (N=5)	Teduglutide 0.0125 mg/kg/day (N=8)	Teduglutide 0.025 mg/kg/day (N=14)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=15)	Total Teduglutide (N=37)
Baseline	Actual	n	5	7	14	14	35
		Mean (SD)	12.1 (2.31)	12.0 (2.61)	13.2 (4.50)	12.4 (3.40)	12.6 (3.68)
Week 12	Actual	n	4	7	12	12	31
		Baseline Mean	12.1	12.0	13.0	12.7	12.6
		Mean (SD)	11.8 (1.71)	12.6 (3.40)	9.0 (3.68)	8.5 (4.92)	9.6 (4.35)
	Change	n	4	7	12	12	31
		Mean (SD)	-0.4 (1.14)	0.6 (0.90)	-3.9 (3.75)	-4.2 (4.08)	-3.0 (3.93)
	Percent Change	n	4	7	12	12	31
		Mean (SD)	-1.8 (7.55)	4.3 (5.98)	-27.4 (33.5)	-35.6 (35.2)	-23.4 (33.45)
Week 16 (Follow-up)	Actual	n	5	3	11	11	25
		Baseline Mean	12.1	10.6	12.6	13.6	12.7
		Mean (SD)	11.6 (1.52)	10.7 (2.32)	9.3 (3.92)	10.9 (4.18)	10.1 (3.84)
	Change	n	5	3	11	10	24
		Mean (SD)	-0.5 (1.03)	0.1 (0.19)	-3.3 (4.06)	-3.2 (4.16)	-2.8 (3.91)
	Percent Change	n	5	3	11	10	24
		Mean (SD)	-3.1 (7.16)	0.9 (1.61)	-23.2 (36.26)	-22.4 (28.02)	-19.8 (30.72)

Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects in dosing cohort; n = number of subjects at visit shown; PN = parenteral nutrition (also referred to as PS); SD = standard deviation
Source: M 5.3.5.2 TED-C13-003 CSR Table 11-10

17.2.5　EN 量及び EN カロリー量の増加

被験者日誌に基づく EN 量（以下、EN 量）のベースラインから Week 12 までの変化率（平均±SD、以下同様）は、0.025 mg/kg/日コホートでは 50.9±61.42%、0.05 mg/kg/日コホートで 58.0±44.95%、0.0125 mg/kg/日コホートでは 23.5±22.06%、標準治療コホートでは 16.8±14.92%であった。投与終了 4 週後（Week 16）には、EN 量は 0.05 mg/kg/日コホート（9 例）では維持されたが、0.025 mg/kg/日コホート（11 例）ではわずかに低下した。標準治療コホート（4 例）でも Week 16 に EN 量の増加を示した。0.0125 mg/kg/日コホートでは Week 16 のデータが存在するのは 1 例のみであった（表 2.7.6.17 - 7）。

テデュグルチド投与コホートにおける EN 処方量の増加は、EN 処方カロリー量の増加と一致しており、0.05mg/kg/日のコホートが最も高かった。Week 12 での EN 処方カロリー量のベースラインからの変化率（平均値±SD）は、0.05 mg/kg/日コホートでは 58.8±64.20%、0.025 mg/kg/日コホートでは 53.1±63.76%、0.0125 mg/kg/日コホートでは 17.1±20.50%であった。

PS 処方量が増加した標準治療コホートでは、EN 処方カロリー量（平均値±SD）も増加しており（57.0±55.25%）、小児 SBS 腸リハビリテーションにおける重要な目標は EN を進める概念であることが示された。

EN 処方カロリー量のベースラインから Week 16 までの変化率（平均値±SD）は、0.05 mg/kg/日コホートでは 64.6±57.53%、0.025 mg/kg/日コホートでは 56.1±67.78%、0.0125 mg/kg/日コホートでは 28.4±40.11%、標準治療コホートでは 59.6±52.62%であった。Week 12 から Week 16 までの変化率も同様に、0.05 mg/kg/日コホートでは 7.1±22.43%、0.025 mg/kg/日コホートでは 1.5±4.96%、0.0125 mg/kg/日コホートでは 6.4±12.21%、標準治療コホートでは 2.3±4.65%であった。

表 2.7.6.17 - 7　TED-C13-003 試験：EN 量のベースラインから Week 12 及び Week 16 までの変化量及び変化率（被験者日誌に基づく）（ITT 集団）

Visit	EN Volume (L/week)	Statistic	Standard of Care (N=5)	Teduglutide 0.0125 mg/kg/day (N=8)	Teduglutide 0.025 mg/kg/day (N=14)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N=15)	Total Teduglutide (N=37)
Baseline	Actual	n	5	8	14	14	36
		Mean (SD)	3.8 (3.32)	3.9 (5.13)	5.3 (3.27)	2.3 (2.28)	3.9 (3.60)
Week 12	Actual	n	4	7	12	12	31
		Baseline Mean	4.6	4.5	6.0	2.3	4.2
		Mean (SD)	5.3 (3.57)	7.2 (5.38)	8.7 (4.82)	3.2 (3.49)	6.2 (5.00)
	Change	n	4	7	12	12	31
		Mean (SD)	0.7 (0.72)	2.7 (4.41)	2.6 (3.22)	1.0 (1.13)	2.0 (2.98)
	Percent Change	n	3	4	12	8	24
		Mean (SD)	16.8 (14.92)	23.5 (22.06)	50.9 (61.42)	58.0 (44.95)	48.7 (51.24)
Week 16 (Follow-up)	Actual	n	5	3	11	13	27
		Baseline Mean	3.8	1.8	6.1	2.4	3.8
		Mean (SD)	4.7 (3.66)	6.3 (5.57)	8.6 (5.14)	3.3 (3.26)	5.8 (4.89)
	Change	n	5	3	11	13	27
		Mean (SD)	0.8 (0.62)	4.6 (5.38)	2.5 (3.4)	0.9 (0.97)	2.0 (2.93)
	Percent Change	n	4	1	11	9	21
		Mean (SD)	52.1 (66.19)	60.3 (--)	44.0 (78.60)	58.9 (63.93)	51.2 (69.16)

EN = enteral nutrition; N = total number of subjects in dosing cohort; n = number of subjects at visit shown; SD = standard deviation
Note:　percent changes cannot be calculated for subjects who did not take EN at baseline.
Source: M 5.3.5.2 TED-C13-003 CSR Table 11-8

17.2.6　臨床的栄養状態の維持

PS 処方量の減少と同時に、テデュグルチド投与被験者は体重、身長及び BMI Z スコアの安定によって示されるように臨床的栄養状態を維持することができており、このことにより、PS カロリー量の減少により被験者の栄養摂取量の減少はないことが示された。

本試験は、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の 12 週間投与が、1 歳以上の PS を必要とする小児 SBS 患者において有効であることを示した。

17.3 薬物動態の結果

本試験でテデュグルチドを投与された被験者の PK データを記述するために PPK 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 I 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 PPK モデルに、小児の PK データを含めた。吸収速度定数（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 PPK モデルはさらなるシミュレーションに適用された。

成人及び小児被験者でのテデュグルチドの曝露をシミュレーションにより比較したところ、シミュレーションに用いた全ての用量において同様の結果が示された。定常状態での C_{max}（$C_{max,ss}$）の平均値及び定常状態での C_{min}（$C_{min,ss}$）の平均値は全ての年齢カテゴリーをとおして同様であったが、AUC_{ss} の年齢依存性は顕著であり（年齢とともに値が上昇し）、成人では 1 歳～2 歳未満の小児と比較して約 3 倍であった。

本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 PK 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 PPK 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 に決定した。

17.4 安全性の結果

17.4.1　曝露状況

本試験に登録され、親又は保護者の同意取得及び該当する場合には本人のアセントも取得した 37 例全例が治験薬を 1 回以上投与された。したがって、安全性解析対象集団と ITT 集団は同一

であった。テデュグルチド投与例全体の曝露日数（平均値±SD）は 81.4±9.71 日であった（表 2.7.6.17 - 8）。

表 2.7.6.17 - 8　TED-C13-003 試験：曝露状況（ITT 集団）

Parameter	Statistic	Teduglutide 0.0125 mg/kg/day (N = 8)	Teduglutide 0.025 mg/kg/day (N = 14)	Teduglutide 0.05 mg/kg/day (N = 15)	Total Teduglutide (N = 37)
Extent of Exposure	n	8	14	15	37
(days)	Mean (SD)	77.6 (17.39)	82.8 (3.66)	82.1 (8.26)	81.4 (9.71)
	Median	84.0	84.0	85.0	84.0
	Min, Max	35, 88	74, 90	53, 88	35, 90
Any exposure	n (%)	8 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	37 (100.0)
< 1 week	n (%)	0	0	0	0
1 to < 4 weeks	n (%)	0	0	0	0
4 to < 8 weeks	n (%)	1 (12.5)	0	1 (6.7)	2 (5.4)
8 to < 12 weeks	n (%)	2 (25.0)	6 (42.9)	4 (26.7)	12 (32.4)
≥ 12 weeks	n (%)	5 (62.5)	8 (57.1)	10 (66.7)	23 (62.2)

Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects in dosing cohort; n = number of subjects in category indicated; SD = standard deviation
Note: Percentages were based on the Intent-to-Treat population in each arm.
Note: Extent of exposure was defined as: (last dose date – first dose date + 1) / 7. Interruptions of the study medication are subtracted from the calculations of exposure.
Note: Subjects in the standard of care cohort did not receive study drug.
Source: M 5.3.5.2 TED-C13-003 CSR Table 12-1

17.4.2　有害事象

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

17.4.2.1　有害事象の概要

被験者全例に 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象の多くは重症度が軽度又は中等度であり、テデュグルチドと関連なしと判断された。治験薬と関連ありとされた有害事象は 12 例（32.4%）に 66 件認められた（0.0125 mg/kg/日コホートで 2 例［25.0%］、0.025 mg/kg/日コホートで 5 例［35.7%］及び 0.05mg/kg/日コホートで 5 例［33.3%］）。

被験者全体で、重篤な有害事象は被験者 17 例（45.9%）に 34 件発現した。重篤な有害事象は全テデュグルチドコホートでみられ、多くの被験者で重症度は重度と判断されたが、テデュグルチドに関連した事象はなく、治験薬の投与中止に至った事象もみられなかった（表 2.7.6.17 - 9）。

試験中に死亡例はなく、テデュグルチドに関連した重篤な有害事象は報告されなかった。中止例が 2 例みられたが、いずれも有害事象による中止ではなかった。

小児被験者において、テデュグルチドはいずれの投与量でも、安全であり忍容性は良好であった。

表 2.7.6.17 - 9　TED-C13-003 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Standard of Care		Teduglutide 0.0125 mg/kg/day		Teduglutide 0.025 mg/kg/day		Teduglutide 0.05 mg/kg/day		Total Teduglutide	
Parameter	Subjects (N=5) n (%)	Events	Subjects (N=8) n (%)	Events	Subjects (N=14) n (%)	Events	Subjects (N=15) n (%)	Events	Subjects (N=37) n (%)	Events
Any TEAE										
No	0		0		0		0		0	
Yes	5 (100.0)	28	8 (100.0)	55	14 (100.0)	92	15 (100.0)	211	37 (100.0)	358
TEAE Severity										
Mild	5 (100.0)	19	7 (87.5)	40	14 (100.0)	66	14 (93.3)	136	35 (94.6)	242
Moderate	3 (60.0)	7	6 (75.0)	13	6 (42.9)	16	9 (60.0)	66	21 (56.8)	95
Severe	1 (20.0)	2	2 (25.0)	2	4 (28.6)	10	5 (33.3)	9	11 (29.7)	21
TEAE Highest Severity										
Mild	2 (40.0)		2 (25.0)		8 (57.1)		5 (33.3)		15 (40.5)	
Moderate	2 (40.0)		4 (50.0)		2 (14.3)		5 (33.3)		11 (29.7)	
Severe	1 (20.0)		2 (25.0)		4 (28.6)		5 (33.3)		11 (29.7)	
TEAE Relationship										
Not Related	5 (100.0)	28	8 (100.0)	48	14 (100.0)	79	15 (100.0)	165	37 (100.0)	292
Related	0		2 (25.0)	7	5 (35.7)	13	5 (33.3)	46	12 (32.4)	66
TEAE Highest Relationship										
Not Related	5 (100.0)		6 (75.0)		9 (64.3)		10 (66.7)		25 (67.6)	
Related	0		2 (25.0)		5 (35.7)		5 (33.3)		12 (32.4)	
Any TESAE	3 (60.0)	6	3 (37.5)	3	6 (42.9)	16	8 (53.3)	15	17 (45.9)	34
TESAE Severity										
Mild	0		1 (12.5)	1	3 (21.4)	4	2 (13.3)	3	6 (16.2)	8
Moderate	2 (40.0)	4	0		1 (7.1)	2	2 (13.3)	3	3 (8.1)	5
Severe	1 (20.0)	2	2 (25.0)	2	4 (28.6)	10	5 (33.3)	9	11 (29.7)	21

表 2.7.6.17 - 9　TED-C13-003 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Standard of Care		Teduglutide 0.0125 mg/kg/day		Teduglutide 0.025 mg/kg/day		Teduglutide 0.05 mg/kg/day		Total Teduglutide	
Parameter	**Subjects (N=5) n (%)**	**Events**	**Subjects (N=8) n (%)**	**Events**	**Subjects (N=14) n (%)**	**Events**	**Subjects (N=15) n (%)**	**Events**	**Subjects (N=37) n (%)**	**Events**
TESAE Relationship										
Not Related	3 (60.0)	6	3 (37.5)	3	6 (42.9)	16	8 (53.3)	15	17 (45.9)	34
Related	0		0		0		0		0	
TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	0		0		0		0		0	
TEAE Leading to Death	0		0		0		0		0	

N = total number of subjects; n = number of subjects within parameter indicated; TEAE = treatment-emergent adverse events; TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Note: Percentages are based on the Safety population in each treatment arm.
Note: TEAEs are defined as any adverse events whose onset occurs, severity worsens or intensity increases after receiving the study medication and within 30 days after discontinuation of study medication.
Note: Relationship to study treatment is based upon investigator assessment.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence, but can be counted multiple times for the number of events.
Source: M 5.3.5.2 TED-C13-003 CSR Table 12-2

17.4.2.2　　有害事象の分析

有害事象の発現頻度を SOC 別 PT 別に、全事象について表 2.7.6.17 - 10 に、治験薬と関連ありとされた有害事象について表 2.7.6.17 - 11 に示す。

テデュグルチド投与例で最も多く有害事象が発現した器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（28/37 例［75.7%］）、であり、次いで「全身障害および投与局所様態」（26/37 例、［70.3%］）、「胃腸障害」（24/37 例［64.9%］）、臨床検査（13/37 例［35.1%］）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（12/37 例［32.4%］）、「代謝および栄養障害」（11/37 例［29.7%］）であった。

予想されたとおり、胃腸障害の発現は多く、109 件の事象が発現した。胃腸障害で最も頻度の高い有害事象は嘔吐（37 件）、腹痛（21 件）、悪心（13 件）及び下痢（7 件）であった。成人 SBS 被験者と同様に、中心静脈カテーテル感染（7 件）及びカテーテル合併症（11 件）が認められた。

悪心、嘔吐及び腹痛を含む消化器系の有害事象は SBS 集団で予期されるものであった。成人の試験では、これらの事象はプラセボ群とテデュグルチド 0.05 mg/kg コホートとの間で発現頻度は類似しており（例：腹痛；27.1%及び 37.7%）、投与開始の早い時期に発現頻度が高く、その後、治療の継続とともに減少した。本試験では消化器系有害事象の発現頻度は Week 4 から Week 8 の間にピークに達し、その後減少した。

テデュグルチドと関連ありとされた有害事象のうち、最も頻度が高い SOC は腹痛、腹部膨満、悪心、排便痛及び嘔吐を含む「胃腸障害」であった。その他で頻度が高かったテデュグルチドに関連ありとされた有害事象は、くぼんだ眼、頭痛、注射部位出血であった。被験者 3 例に認められた腹痛を除いて、ここに列挙した有害事象は各 2 例で発現した。その他のテデュグルチドに関連ありとされた有害事象は各 1 例に認められた。

表 2.7.6.17 - 10 TED-C13-003 試験：有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred Term		Standard of Care		Teduglutide 0.0125 mg/kg/day		Teduglutide 0.025 mg/kg/day		Teduglutide 0.05 mg/kg/day		Total Teduglutide	
		Subjects (N=5) n (%)	Events	Subjects (N=8) n (%)	Events	Subjects (N=14) n (%)	Events	Subjects (N=15) n (%)	Events	Subjects (N=37) n (%)	Events
Any TEAE											
No		0		0		0		0		0	
Yes		5 (100.0)	28	8 (100.0)	55	14 (100.0)	92	15 (100.0)	211	37 (100.0)	358
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0		0		2 (14.3)	7	1 (6.7)	2	3 (8.1)	9
Neutropenia	好中球減少症	0		0		2 (14.3)	2	0		2 (5.4)	2
Thrombocytopenia	血小板減少症	0		0		2 (14.3)	2	0		2 (5.4)	2
Anaemia	貧血	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Bone marrow failure	骨髄機能不全	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Lymphadenopathy	リンパ節症	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Pancytopenia	汎血球減少症	0		0		0		1 (6.7)	2	1 (2.7)	2
Cardiac disorders	心臓障害	1 (20.0)	1	0		2 (14.3)	2	2 (13.3)	2	4 (10.8)	4
Tachycardia	頻脈	1 (20.0)	1	0		1 (7.1)	1	1 (6.7)	1	2 (5.4)	2
Cyanosis	チアノーゼ	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Right ventricular hypertrophy	右室肥大	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Ear pain	耳痛	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Eye disorders	眼障害	0		0		0		3 (20.0)	4	3 (8.1)	4
Eyes sunken	くぼんだ眼	0		0		0		2 (13.3)	2	2 (5.4)	2
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Vision blurred	霧視	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1

表 2.7.6.17 - 10 TED-C13-003 試験：有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred Term		Standard of Care		Teduglutide 0.0125 mg/kg/day		Teduglutide 0.025 mg/kg/day		Teduglutide 0.05 mg/kg/day		Total Teduglutide	
		Subjects (N=5) n (%)	Events	Subjects (N=8) n (%)	Events	Subjects (N=14) n (%)	Events	Subjects (N=15) n (%)	Events	Subjects (N=37) n (%)	Events
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (20.0)	4	4 (50.0)	14	10 (71.4)	23	10 (66.7)	72	24 (64.9)	109
Vomiting	嘔吐	0		0		5 (35.7)	8	7 (46.7)	29	12 (32.4)	37
Abdominal pain	腹痛	1 (20.0)	1	1 (12.5)	1	1 (7.1)	5	4 (26.7)	15	6 (16.2)	21
Nausea	悪心	0		1 (12.5)	3	2 (14.3)	2	2 (13.3)	8	5 (13.5)	13
Diarrhoea	下痢	1 (20.0)	1	0		1 (7.1)	1	3 (20.0)	6	4 (10.8)	7
Faecal volume increased	便量増加	0		1 (12.5)	1	1 (7.1)	1	2 (13.3)	2	4 (10.8)	4
Abdominal distension	腹部膨満	0		1 (12.5)	2	1 (7.1)	1	1 (6.7)	2	3 (8.1)	5
Flatulence	鼓腸	0		2 (25.0)	2	1 (7.1)	1	0		3 (8.1)	3
Haematochezia	血便排泄	0		2 (25.0)	2	1 (7.1)	1	0		3 (8.1)	3
Constipation	便秘	1 (20.0)	2	0		0		2 (13.3)	2	2 (5.4)	2
Painful defaecation	排便痛	0		0		0		2 (13.3)	2	2 (5.4)	2
Retching	レッチング	0		0		2 (14.3)	2	0		2 (5.4)	2
Anorectal discomfort	肛門直腸不快感	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Breath odour	呼気臭	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Dyspepsia	消化不良	0		0		0		1 (6.7)	3	1 (2.7)	3
Eructation	おくび	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Faecal vomiting	吐糞症	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Faeces discoloured	変色便	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Frequent bowel movements	排便回数増加	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Gastrointestinal tract mucosal discolouration	消化管粘膜変色	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1

表 2.7.6.17 - 10 TED-C13-003 試験：有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred Term		Standard of Care		Teduglutide 0.0125 mg/kg/day		Teduglutide 0.025 mg/kg/day		Teduglutide 0.05 mg/kg/day		Total Teduglutide	
		Subjects (N=5) n (%)	Events	Subjects (N=8) n (%)	Events	Subjects (N=14) n (%)	Events	Subjects (N=15) n (%)	Events	Subjects (N=37) n (%)	Events
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	3 (60.0)	5	5 (62.5)	8	9 (64.3)	9	12 (80.0)	33	26 (70.3)	50
Catheter related complication	カテーテル合併症	1 (20.0)	1	3 (37.5)	4	4 (28.6)	4	2 (13.3)	3	9 (24.3)	11
Pyrexia	発熱	2 (40.0)	3	0		2 (14.3)	2	7 (46.7)	8	9 (24.3)	10
Fatigue	疲労	0		0		1 (7.1)	1	4 (26.7)	11	5 (13.5)	12
Injection site haemorrhage	注射部位出血	0		0		0		3 (20.0)	4	3 (8.1)	4
Asthenia	無力症	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Chills	悪寒	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Injection site discomfort	注射部位不快感	0		1 (12.5)	2	0		0		1 (2.7)	2
Injection site haematoma	注射部位血腫	0		0		0		1 (6.7)	3	1 (2.7)	3
Injection site pain	注射部位疼痛	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Injection site rash	注射部位発疹	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Irritability	易刺激性	1 (20.0)	1	0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Pain	疼痛	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Thirst	口渇	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Immune system disorders	免疫系障害	0		0		2 (14.3)	2	1 (6.7)	1	3 (8.1)	3
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0		0		2 (14.3)	2	0		2 (5.4)	2
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (80.0)	7	8 (100.0)	14	10 (71.4)	16	10 (66.7)	14	28 (75.7)	44
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (40.0)	2	2 (25.0)	3	4 (28.6)	6	4 (26.7)	4	10 (27.0)	13

表 2.7.6.17 - 10 TED-C13-003 試験：有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred Term		Standard of Care		Teduglutide 0.0125 mg/kg/day		Teduglutide 0.025 mg/kg/day		Teduglutide 0.05 mg/kg/day		Total Teduglutide	
		Subjects (N=5) n (%)	Events	Subjects (N=8) n (%)	Events	Subjects (N=14) n (%)	Events	Subjects (N=15) n (%)	Events	Subjects (N=37) n (%)	Events
Central line infection	中心静脈カテーテル感染	0		0		3 (21.4)	5	1 (6.7)	2	4 (10.8)	7
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (20.0)	1	1 (12.5)	1	0		2 (13.3)	2	3 (8.1)	3
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0		2 (25.0)	2	0		1 (6.7)	1	3 (8.1)	3
Influenza	インフルエンザ	0		1 (12.5)	1	1 (7.1)	1	0		2 (5.4)	2
Overgrowth bacterial	細菌の過剰繁殖	0		2 (25.0)	2	0		0		2 (5.4)	2
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	0		0		1 (7.1)	1	1 (6.7)	1	2 (5.4)	2
Rhinovirus infection	ライノウイルス感染	0		0		2 (14.3)	2	0		2 (5.4)	2
Adenovirus infection	アデノウイルス感染	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Anal abscess	肛門膿瘍	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Catheter related infection	カテーテル関連感染	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Catheter sepsis	カテーテル敗血症	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Clostridial infection	クロストリジウム感染	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Ear infection	耳感染	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Otitis media	中耳炎	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Urinary tract infection	尿路感染	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Viral infection	ウイルス感染	1 (20.0)	1	0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Fungaemia	真菌血症	1 (20.0)	2	0		0		0		0	
Gastrointestinal bacterial infection	細菌性胃腸感染	1 (20.0)	1	0		0		0		0	
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0		0		4 (28.6)	4	4 (26.7)	8	8 (21.6)	12

表 2.7.6.17 - 10 TED-C13-003 試験：有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred Term		Standard of Care		Teduglutide 0.0125 mg/kg/day		Teduglutide 0.025 mg/kg/day		Teduglutide 0.05 mg/kg/day		Total Teduglutide	
		Subjects (N=5) n (%)	Events	Subjects (N=8) n (%)	Events	Subjects (N=14) n (%)	Events	Subjects (N=15) n (%)	Events	Subjects (N=37) n (%)	Events
Feeding tube complication	栄養補給管合併症	0		0		2 (14.3)	2	0		2 (5.4)	2
Incision site erythema	切開部位紅斑	0		0		1 (7.1)	1	1 (6.7)	1	2 (5.4)	2
Contusion	挫傷	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Gastrointestinal stoma complication*	消化管ストーマ合併症*	0		0		0		1 (100.0)	5	1 (25.0)	5
Incision site complication	切開部位合併症	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Procedural site reaction	処置後局所反応	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Investigations	臨床検査	2 (40.0)	6	2 (25.0)	2	5 (35.7)	7	6 (40.0)	32	13 (35.1)	41
Blood bicarbonate decreased	血中重炭酸塩減少	2 (40.0)	2	1 (12.5)	1	1 (7.1)	1	3 (20.0)	4	5 (13.5)	6
Weight decreased	体重減少	0		1 (12.5)	1	1 (7.1)	1	1 (6.7)	1	3 (8.1)	3
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1 (7.1)	1	1 (6.7)	1	2 (5.4)	2
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1 (7.1)	1	1 (6.7)	1	2 (5.4)	2
Bacteria urine	尿中細菌	1 (20.0)	1	0		0		2 (13.3)	2	2 (5.4)	2
Blood urine present	尿中血陽性	0		0		0		2 (13.3)	2	2 (5.4)	2
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0		0		0		2 (13.3)	2	2 (5.4)	2
Red blood cells urine positive	尿中赤血球陽性	0		0		0		2 (13.3)	2	2 (5.4)	2
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	0		0		0		2 (13.3)	2	2 (5.4)	2
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	0		0		0		1 (6.7)	2	1 (2.7)	2
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1

表 2.7.6.17 - 10 TED-C13-003 試験：有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred Term		Standard of Care		Teduglutide 0.0125 mg/kg/day		Teduglutide 0.025 mg/kg/day		Teduglutide 0.05 mg/kg/day		Total Teduglutide	
		Subjects (N=5) n (%)	Events	Subjects (N=8) n (%)	Events	Subjects (N=14) n (%)	Events	Subjects (N=15) n (%)	Events	Subjects (N=37) n (%)	Events
Blood zinc decreased	血中亜鉛減少	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Body temperature increased	体温上昇	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	1 (20.0)	1	0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Crystal urine present	尿中結晶陽性	0		0		0		1 (6.7)	2	1 (2.7)	2
Glucose urine	尿中ブドウ糖	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Occult blood positive	便潜血陽性	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (20.0)	1	0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Urine output decreased	尿量減少	0		0		0		1 (6.7)	3	1 (2.7)	3
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (20.0)	1	0		0		0		0	
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (20.0)	1	3 (37.5)	4	2 (14.3)	2	6 (40.0)	6	11 (29.7)	12
Anorexia	食欲不振	0		0		0		2 (13.3)	2	2 (5.4)	2
Dehydration	脱水	1 (20.0)	1	1 (12.5)	1	0		1 (6.7)	1	2 (5.4)	2
Hypoglycaemia	低血糖症	0		0		1 (7.1)	1	1 (6.7)	1	2 (5.4)	2
Hyperglycaemia	高血糖	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Hyperphagia	過食	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Hypophagia	過小食	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Vitamin E deficiency	ビタミン E 欠乏	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1

表 2.7.6.17 - 10 TED-C13-003 試験：有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred Term		Standard of Care		Teduglutide 0.0125 mg/kg/day		Teduglutide 0.025 mg/kg/day		Teduglutide 0.05 mg/kg/day		Total Teduglutide	
		Subjects (N=5) n (%)	Events	Subjects (N=8) n (%)	Events	Subjects (N=14) n (%)	Events	Subjects (N=15) n (%)	Events	Subjects (N=37) n (%)	Events
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0		1 (12.5)	1	1 (7.1)	1	2 (13.3)	3	4 (10.8)	5
Pain in extremity	四肢痛	0		1 (12.5)	1	0		1 (6.7)	1	2 (5.4)	2
Joint swelling	関節腫脹	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Muscle spasms	筋痙縮	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Muscular weakness	筋力低下	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Nervous system disorders	神経系障害	0		1 (12.5)	6	4 (28.6)	6	3 (20.0)	15	8 (21.6)	27
Headache	頭痛	0		1 (12.5)	5	2 (14.3)	2	2 (13.3)	10	5 (13.5)	17
Dizziness	浮動性めまい	0		0		1 (7.1)	1	2 (13.3)	3	3 (8.1)	4
Convulsion	痙攣	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Grand mal convulsion	大発作痙攣	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Muscle spasticity	筋痙直	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Paraesthesia	錯感覚	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Post-traumatic headache	外傷後頭痛	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0		0		1 (7.1)	1	1 (6.7)	1	2 (5.4)	2
Chromaturia	着色尿	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Nephrolithiasis	腎結石症	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0)	1	2 (25.0)	5	4 (28.6)	6	6 (40.0)	10	12 (32.4)	21
Cough	咳嗽	1 (20.0)	1	1 (12.5)	3	2 (14.3)	3	4 (26.7)	5	7 (18.9)	11

表 2.7.6.17 - 10 TED-C13-003 試験：有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred Term		Standard of Care		Teduglutide 0.0125 mg/kg/day		Teduglutide 0.025 mg/kg/day		Teduglutide 0.05 mg/kg/day		Total Teduglutide	
		Subjects (N=5) n (%)	Events	Subjects (N=8) n (%)	Events	Subjects (N=14) n (%)	Events	Subjects (N=15) n (%)	Events	Subjects (N=37) n (%)	Events
Rhinorrhoea	鼻漏	0		0		1 (7.1)	1	1 (6.7)	1	2 (5.4)	2
Tonsillar hypertrophy	扁桃肥大	0		0		2 (14.3)	2	0		2 (5.4)	2
Bronchospasm	気管支痙攣	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Epistaxis	鼻出血	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Hiccups	しゃっくり	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Nasal congestion	鼻閉	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Upper respiratory tract congestion	上気道うっ血	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (40.0)	2	0		2 (14.3)	5	5 (33.3)	7	7 (18.9)	12
Rash	発疹	0		0		1 (7.1)	3	2 (13.3)	3	3 (8.1)	6
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	1 (20.0)	1	0		1 (7.1)	1	1 (6.7)	1	2 (5.4)	2
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Erythema	紅斑	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Skin disorder	皮膚障害	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Urticaria	蕁麻疹	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (20.0)	1	0		0		0		0	
Vascular disorders	血管障害	1 (20.0)	1	0		1 (7.1)	1	1 (6.7)	1	2 (5.4)	2
Hypovolaemic shock	血液量減少性ショック	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Pallor	蒼白	1 (20.0)	1	0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1

Note: Percentages are based on the Safety population in each treatment arm.
Note: Treatment emergent adverse events (TEAEs) are defined as any adverse events whose onset occurs, severity worsens or intensity increases after receiving the study medication and within 30 days after discontinuation of study medication.

Note:　Subjects are counted no more than once for incidence, but can be counted multiple times for the number of events.
Note:　System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA 12.0.
*　　Percentages are based on the number of subjects with a stoma in the Safety population in each treatment arm.
Source: M 5.3.5.2 TED-C13-003 CSR Table 14.3.2.2

表 2.7.6.17 - 11 TED-C13-003 試験：治験薬と関連ありとされた有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		Standard of Care		Teduglutide 0.0125 mg/kg/day		Teduglutide 0.025 mg/kg/day		Teduglutide 0.05 mg/kg/day		Total Teduglutide	
		Subjects (N=5) n (%)	Events	Subjects (N=8) n (%)	Events	Subjects (N=14) n (%)	Events	Subjects (N=15) n (%)	Events	Subjects (N=37) n (%)	Events
Any TEAE											
No		5 (100.0)		6 (75.0)		9 (64.3)		10 (66.7)		25 (67.6)	
Yes		0		2 (25.0)	7	5 (35.7)	13	5 (33.3)	46	12 (32.4)	66
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0		0		1 (7.1)	2	0		1 (2.7)	2
Neutropenia	好中球減少症	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Thrombocytopenia	血小板減少症	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Eye disorders	眼障害	0		0		0		3 (20.0)	3	3 (8.1)	3
Eyes sunken	くぼんだ眼	0		0		0		2 (13.3)	2	2 (5.4)	2
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0		2 (25.0)	4	2 (14.3)	6	4 (26.7)	29	8 (21.6)	39
Abdominal pain	腹痛	0		0		1 (7.1)	5	2 (13.3)	10	3 (8.1)	15
Abdominal distension	腹部膨満	0		1 (12.5)	1	0		1 (6.7)	1	2 (5.4)	2
Nausea	悪心	0		1 (12.5)	2	0		1 (6.7)	3	2 (5.4)	5
Painful defaecation	排便痛	0		0		0		2 (13.3)	2	2 (5.4)	2
Vomiting	嘔吐	0		0		0		2 (13.3)	9	2 (5.4)	9
Breath odour	呼気臭	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Constipation	便秘	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1

表 2.7.6.17 - 11 TED-C13-003 試験：治験薬と関連ありとされた有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		Standard of Care		Teduglutide 0.0125 mg/kg/day		Teduglutide 0.025 mg/kg/day		Teduglutide 0.05 mg/kg/day		Total Teduglutide	
		Subjects (N=5) n (%)	Events	Subjects (N=8) n (%)	Events	Subjects (N=14) n (%)	Events	Subjects (N=15) n (%)	Events	Subjects (N=37) n (%)	Events
Faecal volume increased	便量増加	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Faecal vomiting	吐糞症	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Flatulence	鼓腸	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Haematochezia	血便排泄	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	0		1 (12.5)	2	1 (7.1)	1	2 (13.3)	6	4 (10.8)	9
Injection site haemorrhage	注射部位出血	0		0		0		2 (13.3)	3	2 (5.4)	3
Injection site discomfort	注射部位不快感	0		1 (12.5)	2	0		0		1 (2.7)	2
Injection site haematoma	注射部位血腫	0		0		0		1 (6.7)	3	1 (2.7)	3
Injection site pain	注射部位疼痛	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0		0		1 (7.1)	2	0		1 (2.7)	2
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0		0		1 (7.1)	2	0		1 (2.7)	2
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0		0		1 (7.1)	1	1 (6.7)	5	2 (5.4)	6
Gastrointestinal stoma complication*	消化管ストーマ合併症*	0		0		0		1 (100.0)	5	1 (25.0)	5

表 2.7.6.17 - 11 TED-C13-003 試験：治験薬と関連ありとされた有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC)/ Preferred Term (PT)		Standard of Care		Teduglutide 0.0125 mg/kg/day		Teduglutide 0.025 mg/kg/day		Teduglutide 0.05 mg/kg/day		Total Teduglutide	
		Subjects (N=5) n (%)	Events	Subjects (N=8) n (%)	Events	Subjects (N=14) n (%)	Events	Subjects (N=15) n (%)	Events	Subjects (N=37) n (%)	Events
Procedural site reaction	処置後局所反応	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Investigations	臨床検査	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Occult blood positive	便潜血陽性	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Hyperphagia	過食	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Pain in extremity	四肢痛	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Nervous system disorders	神経系障害	0		0		1 (7.1)	1	1 (6.7)	1	2 (5.4)	2
Headache	頭痛	0		0		1 (7.1)	1	1 (6.7)	1	2 (5.4)	2

Note: Percentages are based on the Safety population in each treatment arm.
Note: Treatment emergent adverse events (TEAEs) are defined as any adverse events whose onset occurs, severity worsens or intensity increases after receiving the study medication and within 30 days after discontinuation of study medication.
Note: Relationship to study treatment is based upon investigator assessment.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence, but can be counted multiple times for the number of events.
Note: System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA 12.0.
* Percentages are based on the number of subjects with a stoma in the Safety population in each treatment arm.
Source: M 5.3.5.2 TED-C13-003 CSR Table 14.3.2.5

17.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験で死亡例、治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象は認められなかった。

テデュグルチド投与例 37 例中 17 例（45.9%）に 34 件の重篤な有害事象が認められた（0.05 mg/kg/日コホート：8/15 例［53.3%］、0.025 mg/kg/日コホート：6/14 例［42.9%］、0.0125 mg/kg/日コホート：3/8 例［37.5%］）。標準治療コホートでは 5 例中 3 例（60.0%）に重篤な有害事象が認められた（表 2.7.6.17 - 12）。治験責任医師によりテデュグルチドと関連ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。

最も頻度の高い重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（10/37 例［27.0%］）、「全身障害および投与局所様態」（9/37 例［24.3%］）であった。

最も頻度の高い重篤な有害事象は中心静脈カテーテル感染と発熱であり、それぞれ 4/37 例（10.8%）に認められた。カテーテル合併症は 3 例（8.1%）、パラインフルエンザウイルス感染は 2 例（5.4%）に認められた。他の重篤な有害事象は各 1 例に発現した。

カテーテル関連の事象は PS 施行時によく見られる合併症の 1 つである。テデュグルチド投与例では投与期間中 6 例（0.05 mg/kg/日コホート：2 例、0.025 mg/kg/日コホート：3 例、0.0125 mg/kg/日コホート：1 例）に中心静脈カテーテル感染（カテーテル関連感染、カテーテル敗血症など）が認められた。標準治療コホートでは中心静脈カテーテル感染は認められなかった。

重篤な有害事象が発現した全被験者の叙述を記載する（17.6.1）。

表 2.7.6.17 - 12 TED-C13-003 試験：重篤な有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Standard of Care		Teduglutide						Total Teduglutide	
				0.0125 mg/kg/day		0.025 mg/kg/day		0.05 mg/kg/day			
		Subjects (N=5) n (%)	Events	Subjects (N=8) n (%)	Events	Subjects (N=14) n (%)	Events	Subjects (N=15) n (%)	Events	Subjects (N=37) n (%)	Events
Any TESAE											
No		2 (40.0)		5 (62.5)		8 (57.1)		7 (46.7)		20 (54.1)	
Yes		3 (60.0)	6	3 (37.5)	3	6 (42.9)	16	8 (53.3)	15	17 (45.9)	34
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Pancytopenia	汎血球減少症	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0		0		1 (7.1)	2	1 (6.7)	1	2 (5.4)	3
Abdominal distension	腹部膨満	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Frequent bowel movements	排便回数増加	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Haematochezia	血便排泄	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	3 (60.0)	3	0		3 (21.4)	3	6 (40.0)	6	9 (24.3)	9
Pyrexia	発熱	2 (40.0)	2	0		1 (7.1)	1	3 (20.0)	3	4 (10.8)	4
Catheter related complication	カテーテル合併症	1 (20.0)	1	0		2 (14.3)	2	1 (6.7)	1	3 (8.1)	3
Fatigue	疲労	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Irritability	易刺激性	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Immune system disorders	免疫系障害	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Anaphylactic reaction[a]	アナフィラキシー反応	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (40.0)	3	3 (37.5)	3	4 (28.6)	7	3 (20.0)	4	10 (27.0)	14
Central line infection	中心静脈カテーテル感染	0		0		3 (21.4)	5	1 (6.7)	2	4 (10.8)	7
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	0		0		1 (7.1)	1	1 (6.7)	1	2 (5.4)	2
Adenovirus infection	アデノウイルス感染	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Catheter related infection	カテーテル関連感染	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1

表 2.7.6.17 - 12 TED-C13-003 試験：重篤な有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Standard of Care		Teduglutide						Total Teduglutide	
				0.0125 mg/kg/day		0.025 mg/kg/day		0.05 mg/kg/day			
		Subjects (N=5) n (%)	Events	Subjects (N=8) n (%)	Events	Subjects (N=14) n (%)	Events	Subjects (N=15) n (%)	Events	Subjects (N=37) n (%)	Events
Catheter sepsis	カテーテル敗血症	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Influenza	インフルエンザ	0		1 (12.5)	1	0		0		1 (2.7)	1
Rhinovirus infection	ライノウイルス感染	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Fungaemia	真菌血症	1 (20.0)	1	0		0		0		0	
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (20.0)	1	0		0		0		0	
Viral infection	ウイルス感染	1 (20.0)	1	0		0		0		0	
Investigations	臨床検査	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Dehydration	脱水	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Nervous system disorders	神経系障害	0		0		1 (7.1)	1	1 (6.7)	1	2 (5.4)	2
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	0		0		0		1 (6.7)	1	1 (2.7)	1
Grand mal convulsion	大発作痙攣	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Rash	発疹	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Vascular disorders	血管障害	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1
Hypovolaemic shock	血液量減少性ショック	0		0		1 (7.1)	1	0		1 (2.7)	1

N = total number of subjects in dosing cohort; n = number of subjects within parameter indicated; TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Note: Percentages are based on the Safety population in each treatment arm.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events whose onset occurs, severity worsens or intensity increases after receiving the study medication and within 30 days after discontinuation of study medication.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA 12.0.
[a] Anaphylaxis occurred following administration of fondaparinux and was considered by the investigator to not be related to teduglutide treatment.
Source: M 5.3.5.2 TED-C13-003 CSR Table12-4

17.4.4 臨床検査

臨床検査において、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

被験者 1 例で、有害事象として報告された肝胆酵素の増加（Day 30 に ALT 及び AST の上昇）がみられた。この上昇は、治験責任医師によって治験薬との関連は否定され、また、臨床的に問題なしと判断された。脂質レベル、血液学、尿検査値にベースラインからの臨床的に重要な変化はなく、これらのパラメータのシフト表は有意な変動を示さなかった。

17.4.5 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連するその他の所見

Week 12 又は投与終了時来院において、脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、体温、頭囲に臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、身体所見にも臨床的に問題となる差は認められなかった。

被験者 1 例で Week 16（テデュグルチド非投与時）に臨床的に問題となる心電図異常がみられたが、疑わしい心雑音について心エコーによる追跡調査を実施し、正常であった。本事象は有害事象として報告された。医学的介入は必要なく、本事象は回復した。他に異常や臨床的に問題となる心電図結果は報告されなかった。

被験者 1 例で、Week 16 で非中和テデュグルチド特異的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を有していなかった。3 ヵ月後に行われた追跡調査では陰性であった。

概してテデュグルチドを投与した 12 週間の投与期間中に、予期しない新たな安全性シグナルは同定されなかった。被験者は、PS 処方量の減少、栄養状態の維持、EN を進展することができた。被験者 4 例は経腸の自律性を獲得した。

本試験は、PS を必要とする小児 SBS 患者に対するテデュグルチドの安全性を支持する結果であった。

17.5 結論

テデュグルチドの薬理学的効果は 2 つの高用量コホートで示され、臨床的意義のある効果は 0.05 mg/kg/日コホートで最も顕著だった。0.05 mg/kg/日コホートの被験者は PS 処方量が 39%減少し、EN が 58%進展した。なお、0.05 mg/kg/日コホート被験者の残存腸の長さ（平均値）（32.8 cm）が、0.025 mg/kg/日コホート被験者（66.3 cm）と比較して、ほぼ半分であったこと、0.05 mg/kg/日コホートのうち 6 例は 25cm 未満の長さであったことは特筆すべき点である。

また、医師処方データによると 0.05 mg/kg/日コホートでは 3 例が投与終了時までに PS からの完全離脱を達成し、このうち 1 例は Week 4 での完全離脱を達成した。0.05 mg/kg/日コホート 4 例では週間 PS 施行日数を 3 日以上減少することができた。また、テデュグルチドは 0.025 mg/kg/日コホート及び 0.05 mg/kg/日コホートにおいて、1 日あたり PS 施行時間（平均値）を約 4 時間減少することができた。

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、0.05 mg/kg/日コホートは0.025 mg/kg/日コホートの 2 倍上昇した。

本試験におけるテデュグルチドの全般的な安全性プロファイルは成人 SBS 患者集団で見られていた結果と一致した。テデュグルチドの作用機序に関連する注目すべき有害事象は本試験では認められなかった。有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、消化器系又は中心静脈ラインに関連した感染症であった。カテーテル関連感染症も報告された。これらは小児 SBS 患者集団で予期される事象である。小児被験者において、新たな予期できない安全性のシグナルはテデュグルチド 0.0125、0.025、及び 0.05 mg/kg/日の 12 週間投与でみられなかった。消化管事象は SBS の基礎状態を表している可能性があり、またテデュグルチド投与に関連する潜在的な腸管栄養効果を示す可能性もある。忍容性に関する重大な問題は生じず、有害事象による中止例はみられなかった。

SBS 患者は、主要栄養素、水分、電解質を吸収する腸の能力が低下するため、栄養失調、下痢、脱水症状を発症しやすい傾向がある。したがって、非経口栄養が減少したにもかかわらず、被験者は臨床的及び栄養学的状態を維持することができたことに注目されたい。被験者の臨床検査パラメータ（すなわち、アルブミン、カルシウム、マグネシウム、及びリン酸）もまた、試験期間を通して安定していた。PS 関連肝疾患が懸念事項であるため、2 つの高用量コホートにおいて、特に 0.05 mg/kg の投与量で、肝機能パラメータの高値から基準値へのシフトがあったことも注目すべきである。被験者の臨床的栄養安定性については、試験期間を通して体重と身長が維持されたことによっても示された。

1 歳以上の小児 SBS 患者では腸管順応が横ばいになると、吸収不良と成長不良が持続し、PS を必要とする明らかなアンメットニーズがある。これらの患者は、PS とその内容物に曝露され続けており、PS に関連する合併症のおそれもあることから、PS を減少させることは重要である。EN を促進する能力も、小児の腸管リハビリテーションにおける重要な目標である。本試験で観察された安全性プロファイル及び腸管吸収に対する臨床的意義のある効果を考慮すると、テデュグルチドのベネフィット／リスクプロファイルは、0.05 mg/kg の用量で最も意義があった。当該用量は、経腸の自律性を獲得した部分集団を含め、12 週間以内に腸管の順応を進展させるのに最善であると考えた。

17.6 付録

17.6.1 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル合併症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳（投与開始時）/女性/アジア人
試験開始日	-
治験薬	標準治療
投与開始日～終了日	-

【叙述】
このアジア人女児は、TED-C13-003 試験、「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」において非盲検テデュグルチド投与を開始した時、[redacted]歳であった。SBS は中腸の軸捻転による腸切除の結果である。
2014 年 5 月 22 日、被験者は ER を受診した。この時、両親は数週間 Broviac カテーテルを吸引できていなかった。アルテプラーゼを複数回投与してもフラッシュできず、TPN を投与できなかった。OR で新しいカテーテルを留置し、同年 5 月 23 日、患者は良好な状態で退院した。
併用薬には以下があった：アセトアミノフェン、コレスチラミン-aspartame、ジアゼパム、ファモチジン、硫酸鉄、70%エタノール、イブプロフェン、ラモトリギン、ロペラミド、メトロニダゾール、小児用マルチビタミン#1 及びビタミン K、neosporin、リファキシミン、セレニウム、melatonin、Elecare Jr.、アルテプラーゼ、ネオマイシン、及びコレスチラミン。
追加の病歴：コルポセファリー、小結腸、脳性麻痺、ラッド手術、試験開腹、小腸の軸捻転、透明中隔欠損、裂脳症、脳梁無形成、残存空腸～結腸の一次吻合、一次連続的横切開腸形成術及び 5 つの安定ライン、ステープラーによる横切開腸形成術 x10、テーパリング腸形成術 x3、胃瘻管留置、右頭頂後頭葉くも膜嚢胞、直接高ビリルビン血症、透視ガイド下での胃瘻管の胃空腸瘻管への変更、貧血、癒着剥離、発作障害、セレニウム欠乏、トランスアミナイティス、経口嫌悪、消化管運動障害、全身筋力低下、栄養補給障害、発育遅延、嚥下障害、口唇期、受容・表出混合性言語障害、並びに透明中隔欠損。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱、血中クレアチニン増加
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳/女性/白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/05/28～2014/06/24 2014/06/28～2014/08/20

【叙述】
この白人女児被験者は、非盲検 TED-C13-003 試験、「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」への参加の同意書に署名した時、[redacted]歳であった。SBS の原因は腹壁破裂である。
2014 年 6 月 18 日、テデュグルチド投与開始から 22 日後、鼻づまり及び微熱（耳式温度計で 102.6）が 2 日間発現した。被験者は入院し、IV 抗生物質の投与を開始した。血液培養にて、ヒ

トライノウイルス-エンテロウイルスを確認し、同年 6 月 20 日まで、バンコマイシン及びゾシンの投与を継続した。同年 6 月 20 日、発熱は回復したと判断された。

同年 6 月 21 日、発熱のため入院中、クレアチニンが 1.08 mg/dL（正常範囲 0.40～0.90 mg/dL）に上昇した。以前、バンコマイシンに関連した急性腎障害（AKI）が発現したため、これはバンコマイシン投与と関連があると考えられた。同年 6 月 22 日、クレアチニンは 0.82 mg/dL（正常範囲 0.40～0.90 mg/dL）であった。同年 6 月 22 日、被験者は退院した。追跡調査として実施した血液検査での AST 及び ALT の上昇（重篤な有害事象とは判断されない）のため、同年 6 月 25～27 日までテデュグルチドを休薬した。クレアチニン（Cr）上昇のため、被験者の臨床検査値をより綿密にモニタリングした。治験責任医師は被験者の臨床検査値をモニタリングしていたが、AST 及び ALT が上昇するまではテデュグルチドの休薬が必要とは考えなかった。その時点で、これらの臨床検査値が低下するまでテデュグルチドを休薬した。同年 6 月 28 日、テデュグルチドの投与を最初の用量で再開し、血液検査は正常のままであった。報告した医師によると、AST 及び ALT の臨床検査値の変化は、治験薬と関連する可能性は低く、むしろ合併しているライノウイルス感染によるものであった。臨床検査値は以下のとおりであった：ALT（同年 6 月 25 日）、127；ALT（同年 7 月 1 日）、63；AST（同年 6 月 25 日）、101；AST（同年 7 月 1 日）、43。追加情報は提供されなかった。

治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

併用薬には以下があった：オーグメンチン、ビタミン C、セチリジン、コレスチラミン-aspartame、エルゴカルシフェロール、ファモチジン、フルチカゾン、エタノール、鉄（カルボニル）、MCT オイル、メチルフェニデート、メトクロプラミド HCL、メトロニダゾール、ナイスタチン、オメプラゾール、小児用マルチビタミン、リファキシミン、塩化ナトリウム、スクラルファート、elecare jr.（MCT オイル 32 kcal/oz）、ゾシン、及びバンコマイシン。

追加の病歴：腹壁破裂、上腸間膜動脈血栓症、中腸の軸捻転、小腸閉鎖、消化管運動障害、デュアン症候群、高ビリルビン血症、骨髄炎、急性深部静脈血栓症、経口嫌悪、高頻度の鼻出血、トランスアミナイティス、アレルギー性鼻炎、湿疹、急性腎障害、注意欠陥多動性障害、試験開腹、小腸結腸吻合、連続的横切開腸形成術、開腹胃空腸瘻管留置、テーパリング十二指腸瘻造設、透視下での broviac カテーテル留置、バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム、癒着剥離、連続的横切開腸形成術再実施、胃食道逆流、及び腸切除。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	ウイルス性胃腸炎、発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳 6 ヵ月/男性/白人
試験開始日	-
治験薬	標準治療
投与開始日～終了日	-

【叙述】

この白人男児は、非盲検 TED-C13-003 試験「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」への参加の同意書に署名した時、[redacted]歳 6 ヵ月であった。被験者は標準治療コホートである。SBS は腸管閉鎖の結果である。SBS は、出生時から胃瘻ボタンを介した EN 及び非経口完全栄養（TPN）により管理されている。被験者の重要な病歴には発熱による複数回の入院がある。

2014 年 3 月 11 日、標準治療中、被験者は活力低下を伴う蒼白、5 日間の鼻汁、嘔吐及び下痢の既往のため、クリニックを受診した；同日入院した。入院前、自宅で感冒薬（詳細不明）を投与し、便秘に対して坐剤（詳細不明）を使用した。その後、「緊急下痢」が発現した（同年 3 月 9 日、7～10 回の液状便があった）；経管栄養を 3 日間中止し、生理食塩水（NS）をボーラス投与した。また、低グレードの発熱も発現し、同年 3 月 9 日、100.4°F と高値であった。入院中、便培養は *C. difficile* 陰性であり、血液培養は正常であった。病院の記録によると、被験者の体重

は 150 g 減少したが、全体的な体重増加率（約 9 g/日）は年齢に適していると判断された。身体的診察の所見は、腸雑音亢進及び「臀部の発赤」を除き、異常なしであった。臨床検査には総合的代謝関連検査項目セット（CMP）及び全血球数（CBC）があった；両方とも正常な結果であった。同年 3 月 11 日、EN を再開し、乳酸リンゲル液のボーラスとともに TPN を継続した。摂取量及び排泄量をモニタリングした（同年 3 月 11 日、摂取量 1246 mL 及び排泄量 978 mL）。治療にはファモチジン、lactobacillus rhamnosus 及びマルチビタミンがあった。報告時、体重を 4～10 g/日増加させることを目標とし、直近の自宅栄養スケジュールまで増加させ、EN を進めることができない場合には非経口栄養のカロリーを増加させる計画であった。ファモチジン、乳酸菌及びマルチビタミンを投与した。同年 3 月 14 日、被験者は回復したと判断され、退院した。最終診断はウイルス性疾患、嘔吐、及び下痢であった。追加情報は提供されなかった。

同年 4 月 30 日、標準治療中、発熱が発現し、菌血症の疑いで入院した。血液培養はバシラス属陽性であり、CBC 及び CMP は正常であった。同年 5 月 1 日の *C-difficile* の糞便培養及び再血液培養は陰性であった。静脈内（IV）アンピシリン、ゲンタマイシン及びバンコマイシンを投与した。同年 5 月 1 日、本事象は回復したと判断され、同年 5 月 7 日、被験者は退院した。

併用薬には以下があった：Peptamen Junior with Fiber、コレスチラミン、グリセリンチップ、感冒薬（詳細不明）、エリスロマイシン、ファモチジン、プロバイオティクス、ナイスタチン、Polyvisol、インフルエンザ予防接種、ジフェンヒドラミン、タイレノール、アンピシリン、ゲンタマイシン、及びバンコマイシン。

追加の病歴：ピエール・ロバン症候群、中心静脈カテーテル感染（クレブシエラ性菌血症）、バンコマイシンアレルギー、切除吻合、口蓋裂修復、両側耳チューブ、十二指腸テーパリング、下顎骨切り術、十二指腸閉鎖修復、発熱/発熱性疾患、ぐずり泣き、及び菌血症。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	ウイルス感染、発熱、真菌血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳/男性/黒人又はアフリカ系米国人
試験開始日	-
治験薬	標準治療コホート
投与開始日～終了日	-

【叙述】

この黒人男児は、非盲検 TED-C13-003 試験「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」への参加の同意書に署名した時、[redacted]歳であった。SBS の原因は腸切除に至った壊死性腸炎である（残存小腸 18 cm）。結腸残存率は 100%であった；ストーマはなかった。

2014 年 10 月 12 日の深夜、患者の母親は患者の 102.6 の発熱に気付いた。同年 10 月 13 日、患者の母親が治験実施医療機関に連絡したところ、救急治療室を受診するよう助言された。その後、患者は培養及び静脈内抗生物質のため入院した。本報告時、本事象は中等度及び継続中と判断された。本有害事象はウイルス性疾患に更新され、同年 10 月 16 日に回復した。本事象は持続性と判断された。同年 10 月 13 日の検査結果は以下のとおりであった：呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査 PCR 喉（検出せず）、尿培養（増殖なし）、血液培養（陰性）及び胸部 X 線（右上葉での無気肺又は感染過程による陰影増強）。同年 10 月 16 日、臨床検査にて、リンパ球 70.6%（基準範囲 25～40%）；及び好中球 18.3%（基準範囲 35～50%）を確認した。被験者は同年 10 月 16 日に退院したと報告された。

同年 10 月 22 日、被験者の母親は 101 の発熱を認め、救急治療室（ER）を受診するよう指示され、その時に被験者は入院した。同年 10 月 22 日の検査結果には以下があった：胸部 X 線－右中葉及び上葉の含気改善、細菌培養血液－陰性。同年 10 月 23 日の検査結果には以下があった：細菌尿培養－増殖なし。同年 10 月 24 日の検査結果には以下があった：細菌培養便－サルモネラ又は赤痢菌は分離されず、カンピロバクター培養陰性、*C. difficile* 毒素 A 及び B DNA－

陰性及びウイルス培養便－現在のところ陰性。治療のため、タイレノール及び生理食塩水を投与した。同年 10 月 26 日、被験者は退院し、発熱は回復したと判断された。

同年 10 月 29 日、患者の母親が中心静脈カテーテル状況下で発熱を報告したところ、入院のため救急治療室を受診するよう指示された。同年 10 月 30 日、患者は培養及び薬物治療のため入院した。本報告時、本事象は中等度及び継続中と判断された。検査結果は以下のとおりであった：同年 10 月 30 日：呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査（検出せず）、細菌尿培養（増殖なし）、細菌血液培養（陰性）。同年 11 月 1 日の検査結果：細菌血液培養（陰性）。同年 11 月 2 日の検査結果：細菌血液培養（陰性）、真菌血液培養（陰性）、細菌尿尿培養（増殖なし）、エンテロウイルス PCR（検出せず）、胸部 X 線 （SVC 内で終了する右内頚静脈中心静脈カテーテル、変化なし。急性心肺過程なし）。同年 11 月 3 日の検査結果：心エコー（正常な両室収縮機能、心臓内移動量又は新たな弁機能不全のエビデンスなし）。同年 11 月 4 日の検査結果：細菌血液培養（陰性）、真菌血液培養（陰性）。同年 11 月 6 日の検査結果：US ドップラー上腕両側静脈が制限されていた（左内頚静脈は広く開存しており、左側の開存血管とつながっている）。右内頚静脈は鎖骨下静脈に入る前に最遠位部で閉塞している；内腔は小さな側副血管を介して再構成される）。同年 11 月 17 日、malassezia furfur 真菌血症は回復したと判断された。

併用薬には以下があった：タイレノール、ferlicit、硝酸銀、小児用マルチビタミン、ファモチジン、ヴイックスヴェポラップ、セフトリアキソン、ゲンタマイシン、イブプロフェン、メロペネム、ピペラシリン-タゾバクタム、生理食塩水、バンコマイシン、ヘパリン、アルテプラーゼ、セフトリアキソン、fluzone、ナイスタチン軟膏、mystatin 粉末。

追加の病歴：短腸症候群、壊死性腸炎、腎盂拡張症、水腎症、胃瘻管肉芽組織、発育遅延、早産児、前頭部膨隆、尿道下裂、慢性肺疾患、斜頭症、菌血症（5 回）、言語遅滞、鉄欠乏性貧血、胆石症、上気道感染及び腸切除。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	アデノウイルス感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳/男性/白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.0125 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/02/13～2014/05/07

【叙述】

この白人男児被験者は、TED-C13-003 試験、「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」への参加の同意書に署名した時、[redacted]歳であった。SBS の原因は腸切除に至った腹壁破裂（先天性）である（残留結腸 70%）。2011 年 4 月 25 日から、被験者は非経口栄養（PN）に依存しており、報告時、7 日間にわたり 8.3 L/週を注入していた。

2014 年 2 月 22 日、[redacted]歳の時、テデュグルチドの投与開始から 10 日後、発熱が発現し、同年 2 月 23 日、咳嗽が発現し、入院した。下痢も発現していた。呼吸器ウイルス PCR 及びアデノウイルス PCR の検査はいずれも陽性であった。カテーテル感染は否定された；同年 2 月 23 日の血液培養は陰性であった。静脈内（IV）ピペラシリン/タゾバクタム及びイブプロフェンを投与した。同年 2 月 28 日、退院した。同年 2 月 28 日の退院日時点で、血液培養は陰性であり、発熱は回復していた。最終診断はアデノウイルス感染であり、同年 3 月 13 日、回復したと判断された。

本事象の発現を受けてテデュグルチドに対して取られた処置はなかった。

治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験薬の最終投与日は同年 5 月 7 日であった。

併用薬には以下があった：ビタミン D、鉄スクロース、タイレノール（アセトアミノフェン）、ピペラシリン-タゾバクタム、イブプロフェン、Little Tummis-Gripe Water 及びアモキシシリン。
追加の病歴：TPN 関連胆汁うっ滞並びに十二指腸の回転異常及び拡張。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	中心静脈カテーテル感染、大発作痙攣、カテーテル合併症、中心静脈カテーテル感染、中心静脈カテーテル感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳（投与開始時）/女性/白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/04/18～2014/05/27 2014/06/01～2014/07/13

【叙述】

この白人女児は、TED-C13-003 試験、「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」において非盲検テデュグルチド投与を開始した時、[redacted]歳であった。SBS は腸切除に至った腹壁破裂の結果である。放射線学的報告によると、被験者の結腸残存率は推定 25%であった。

2014 年 5 月 23 日、テデュグルチド投与開始から 37 日後、102.6 の発熱が発現し、診察室を受診し、臨床検査を実施した。培養結果は *Enterococcus faecalis* 陽性であった。被験者は敗血症及び脱水のため入院した。ゾシン及びバンコマイシンの投与を開始した。同年 5 月 25 日及び同年 5 月 26 日の血液培養は引き続き陽性であった。同年 5 月 26 日、被験者は病院に運ばれ、治験実施医療機関に連絡したところ、被験者のカテーテルの除去及び交換が検討された。同年 5 月 27 日、感染を除去するためにアンピシリン及びゲンタマイシンの投与を開始した。この時、エタノールロックも実施した。アンピシリン投与から 20 分後、強直性間代性発作が発現し、15 分間継続し、挿管を要した。心肺停止を宣告し、被験者を ICU に搬送した。臨床検査結果にて以下を確認した：CSF 培養は陰性、CT スキャンは正常、MRI は正常。発作時の臨床検査値は、カリウムが 2.8 と低値（単位及び正常範囲の記載なし）、血中ブドウ糖が同年 5 月 27 日に 45 mg/dL、同年 5 月 28 日に 24 mg/dL と低値であったことを除き、比較的正常であった。内分泌検査は結果待ちであった。発作前に投与していた薬剤にはアンピシリン、エタノールロック、ゲンタマイシン、Zofran、ピペラシリン/タゾバクタム及びバンコマイシンがあった。同年 5 月 28 日から同年 5 月 31 日まで、治験薬を休薬し、同年 6 月 1 日、投与を再開した。神経科医によると、被験者の発作はアンピシリンに対するアレルギー/菌血症（複数日）と関連する可能性が高かった。治験責任医師は、被験者の発作は TPN の急速な中止による低血糖及び電解質障害に続発した可能性が高いと判断した。アンピシリンアレルギーが発作の原因であるとは考えなかった。
Ativan、Keppra、フェンタニル及びモルヒネを投与した。これらの事象は回復し、同年 6 月 10 日、被験者は退院した。

同年 6 月 26 日、テデュグルチド投与開始から 69 日後、被験者の母親は治験実施医療機関に電話し、被験者の中心静脈カテーテルに亀裂が生じたと報告した。中心静脈カテーテルに漏れはなかったが、修復が必要と考えられた。同年 6 月 26 日、被験者は中心静脈カテーテル修復のため入院した。同年 6 月 28 日、被験者は退院した。同年 7 月 13 日、治験薬テデュグルチドの最終投与を実施した。

同年 7 月 16 日、テデュグルチド最終投与から 4 日後、発熱が発現した。同年 7 月 16 日、被験者は入院した。被験者の体温は 39.0°C（正常範囲 37.4°C）であった。被験者の血液培養は *Klebsiella* 陽性であり、同年 7 月 16 日の胸部 X 線は正常であった。同年 7 月 20 日、被験者は退院し、同年 8 月 1 日、ゾシンの投与を終了した。

同年 8 月 7 日、テデュグルチド最終投与から 26 日後、発熱及び嘔吐が発現し、カテーテル感染の疑いのため血液培養を実施した。同年 8 月 7 日の血液培養にて、*Enterobacter cloacae* コンプレックス、グラム陰性桿菌及びグラム陽性桿菌を確認した。同年 8 月 7 日、被験者は静脈内抗生物質のため入院した。同年 8 月 8 日、9 日及び 10 日の血液培養は陰性であった。入院中、同年 8 月 8 日、中心静脈カテーテルを抜去し、同年 8 月 11 日、交換した。同年 8 月 12 日、被験者は退院した。

治験責任医師は上記の全ての事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

併用薬には以下があった：ピペラシリン-タゾバクタム、ゲンタマイシン、アンピシリン、レベチラセタム、メロペネム、ラニチジン、D10W ボーラス、フェンタニル、ロラゼパム、モルヒネ、デクスメデトミジン、cosyntropin、エタノールロック、鉄スクロース、オンダンセトロン、追加保護クリーム、バンコマイシン、眼潤滑剤、クロトリマゾール、グルカゴン、ジフェンヒドラミン、セフトリアキソン、ゾシン、セフェピム、アセトアミノフェン、モルヒネ、リドカイン、プロポフォール、ロクロニウム及び 10%ブドウ糖液。

追加の病歴：非経口栄養関連肝障害、鉄欠乏性貧血、悪心及び嘔吐、頻回のカテーテル感染、失禁関連臀部発疹、慢性好中球減少症、脾腫、及び慢性血小板減少症。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	脱水、易刺激性
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳/女性/白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/07/30～2014/09/24

【叙述】

この白人女児被験者は、TED-C13-003 試験、「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」への参加の同意書に署名した時、[redacted]歳であった。SBS の原因は腹壁破裂による外科的切除の結果である。結腸残存率は推定 30%であり、ストーマはなく、残存小腸は 60 cm であった。

2014 年 8 月 26 日、テデュグルチド投与開始から 27 日後、易刺激性が発現した。同年 8 月 27 日、テデュグルチド投与開始から 28 日後、被験者は試験来院を実施し、通常よりもぐずっていることが認められた。脱水及び中心静脈カテーテル感染の可能性が懸念された。同年 8 月 27 日の関連する臨床検査には以下があった：BUN 33（範囲 6～20）及び重炭酸塩 16（範囲 18～27）。同日、被験者は入院した。同年 8 月 28 日、臨床検査には以下があった：BUN 24 及び重炭酸塩 19。これらの事象に対する治療には、脱水に対する、生理食塩水及び D15W＋NaCl 22 mEq、＋酢酸ナトリウム 56 mEq＋KCL 8.7 mEq（48 mL/時間、静脈内持続注入）があった。これらの事象の発現を受けてテデュグルチドに対して取られた処置はなかった。

治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

併用薬には以下があった：脱水に対する、重炭酸ナトリウム、生理食塩水及び D15W＋NaCl 22 mEq、＋酢酸ナトリウム 56 mEq＋KCL 8.7 mEq（48 mL/時間、静脈内持続注入）。追加の併用薬には以下があった：硫酸鉄、ロペラミド、コレカルシフェロール、リファキシミン及びエタノールロック。

追加の病歴：結腸内視鏡検査、短腸症候群、及び腹壁破裂、小腸細菌過剰増殖の既往、化膿性膝関節炎、いくつかの中心静脈カテーテル感染の既往、ステップ手技に起因するステープルラインからの潰瘍の既往、潰瘍の内視鏡クリップからの回復。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	血液量減少性ショック、中心静脈カテーテル感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳/男性/白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/05/29～2014/06/21 2014/06/23～2014/08/20

【叙述】

この白人男児は、TED-C13-003 試験「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」における非盲検テデュグルチド投与への参加の同意書に署名した時、[redacted]歳であった。SBS は腸管閉鎖の結果である。

2014 年 5 月 29 日、テデュグルチド（0.025 mg/kg/日）の初回投与を実施した。同年 5 月 29 日の試験来院の朝に採取した CRP は上昇を示し、テデュグルチド投与前から感染が発現し始めていた可能性があることが示唆された。同年 5 月 29 日に CRP 上昇が認められたため、同年 6 月 3 日、発熱について尋ねるために被験者に連絡した。同年 6 月 3 日、被験者の親は発熱はないと報告した。同年 6 月 3 日、尿路感染の可能性に備え、検尿を再度実施した。同年 6 月 4 日の朝に初めて、被験者の母親は発熱が発現したと述べ、それにより EC 来院が生じた。同年 6 月 4 日、テデュグルチド投与開始から 7 日後、発熱及び上気道感染の症状を主訴に救急治療室（EC）を受診した。体温は 103 であり、中心静脈カテーテル感染の可能性をカバーするための血液培養の採取後、IV バンコマイシン及びゾシンの投与を開始した。同年 6 月 4 日、患者は入院した。臨床検査にて、軽度のカリウム低値を確認したため、輸液ボーラス投与及びカリウム測定を実施した。8:30、PI へ連絡した。同年 6 月 4 日の検査結果は以下のとおりであった：生化学検査パネル（結果待ち）、アデノ迅速スクリーニング（検出せず）、輸液蘇生法、ウイルス培養（増殖なし）、冬の呼吸器ウイルス検出（検出せず）、並びに CVC 及び末梢血培養（増殖なし）。同年 6 月 5 日の検査結果は以下のとおりであった：アデノウイルス便 PCR（検出せず）。同年 6 月 6 日の検査結果は以下のとおりであった：CVC 血液培養（増殖なし）。同年 6 月 7 日の検査結果は以下のとおりであった：*C-difficile* PCR 便（陰性）、ジアルジア/クリプト（陰性）、便培養（サルモネラ、赤痢菌、カンピロバクター又は大腸菌を検出せず）、pRBC 輸血並びに CVC 及び末梢血培養（結果待ち）。追加の治療には以下があった：アセトアミノフェン、フルコナゾール、Benadryl、EES 及び vapocoolant。同年 6 月 7 日、ショック及び血液量減少は回復し、同年 6 月 10 日、被験者は退院した。

同年 6 月 21 日の朝、被験者の親は被験者が 102.4F の発熱で ER にいると伝えた。被験者は「下肢痙縮」又は「下肢痙攣」も訴えていた。KUB 及び CXR を入手したところ、KUB クロステーブルは鏡面像を示し、CXR は肺炎と比較して無気肺の可能性を示した。鑑別にはイレウスを伴う CL 感染、イレウスを伴う肺炎があり、現時点では腸閉塞又は部分腸閉塞を否定できなかった；最終診断は中心静脈カテーテル感染であった（同年 6 月 21 日に発現、同年 6 月 22 日に回復）。同年 6 月 21 日及び同年 6 月 22 日、テデュグルチドの使用を一時的に中止し、同年 6 月 23 日、再開した。同年 6 月 21 日から同年 6 月 28 日まで、被験者は入院し、同年 6 月 21 日、フルコナゾール及び塩化カリウム、同年 6 月 21 日から同年 6 月 24 日まで、ゾシンを投与した。

治験責任医師は上記の事象と治験薬のテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。併用薬には以下があった：Bactrim、Bicitra、バンコマイシン、アセトアミノフェン、フルコナゾール、ゾシン及び塩化カリウム。

追加の病歴：短腸症候群、腸管閉鎖、高ビリルビン血症、播種性血管内凝固、血管ライン手術、中心静脈カテーテル、好中球減少症、嘔吐、及び外科的切除。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	中心静脈カテーテル感染、中心静脈カテーテル感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳/男性/白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/07/24～2014/10/16

【叙述】

この白人男児は、非盲検 TED-C13-003 試験「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」への参加の同意書に署名した時、[redacted]歳であった。短腸症候群は腸切除に至った腹壁破裂である（残存小腸 68 cm）。結腸残存率は 100%であった；ストーマはなかった。

2014 年 9 月 5 日、テデュグルチド投与開始から 43 日後、治験責任医師は看護師から連絡を受け、被験者はその朝に予定されていた試験来院を実施し、試験臨床検査のために中心静脈カテーテルから血液を採取した際、輸血及び採血の停滞が認められたと報告された。中心静脈カテーテルの血流停滞に加え、中心静脈カテーテルの皮膚部位の分泌物及び発赤も発現した。カテーテル留置を確認するための胸部 X 線及び創傷培養が推奨された。試験来院時の朝のバイタルサインは発熱なしであった。治験責任医師及び治験実施医療機関の看護師と協議し、救急治療状況で中心静脈カテーテルの問題に対処する必要があることが助言された。被験者は救急治療室に搬送され、対応した医師に被験者の到着及び問題が報告された。同年 9 月 5 日の検査結果は以下のとおりであった：培養血液（好気性）－MRSA 陽性黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性、クリンダマイシン耐性、創傷培養－中等度の黄色ブドウ球菌、C-反応性蛋白－5.0、白血球数 9.79x10^3/UL、赤血球数－4.67x10^3/UL、ヘモグロビン－10.1 g/dL、ヘマトクリット－30.7%、平均赤血球容積－65.7 fL、平均赤血球ヘモグロビン－21.6 pg、平均赤血球ヘモグロビン濃度－32.9 g/dL、赤血球分布幅-CV－21.4%、赤血球分布幅-SD 50.2 fL、血小板－375x10^3/uL、平均血小板容積－10.4 fL、分葉核球－35.6%、桿状核球－7.0%、リンパ球－51.3%、単球－5.2%、好酸球－0.9%、大小不同赤血球－2+、低色素血－2+、大赤血球－1+、多染性赤血球－0、変形赤血球症－1+、楕円赤血球－1+、破砕赤血球－1+、好中球絶対数－4.17x10^3/uL、有核赤血球%－0%及び有核赤血球絶対数－0.00x10^3/uL。同年 9 月 5 日の検査結果は以下のとおりであった：ナトリウム－139 mmol/L、カリウム－4.9 mmol/L、クロール－104 mmol/L、二酸化炭素－26 mmol/L、ブドウ糖－65 mg/dL、血中尿素窒素－11 mg/dL、クレアチニン－0.29 mg/dL、カルシウム－9.7 mg/dL、マグネシウム－2.0 mg/dL 及びリン－6.3 mg。治療のため、バンコマイシン、ゾシン、アセトアミノフェン、リドカイン、Bactrim、Benadryl、Lovenox 及びバシトラシンを投与した。同年 9 月 7 日の検査結果は以下のとおりであった：培養血液（好気性）（CVC）－増殖なし、培養血液（好気性）（末梢）－増殖なし。同年 9 月 8 日の検査結果は以下のとおりであった：培養血液（好気性）（CVC）－増殖なし、培養血液（好気性）（末梢）－増殖なし、便培養－増殖なし。同年 9 月 9 日、菌血症を伴う MRSA 蜂巣炎－中心静脈カテーテル感染は回復したと判断され、被験者は退院した。

同年 9 月 25 日、テデュグルチド投与開始から 63 日後、PICC ラインからの緑色の分泌物のため、被験者は救急治療室に入院した。これは前回の同年 9 月 5 日の入院時に回復したと考えられた分泌物と同じであると報告された。同年 9 月 25 日の検査結果にて以下を確認した：創傷培養：少数の黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性、クリンダマイシン耐性；Broviac 先端部培養：黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性、クリンダマイシン耐性は多すぎて計数不能；血液培養（末梢）：増殖なし；背部の超音波検査にて、PICC ラインの描出された部分の長さの周囲～右上背部への長い複数の液体貯留を確認した；液体貯留は、皮膚の刺入点からライン全長にわたって追跡される。同年 9 月 26 日の検査結果にて以下を確認した：血液培養（末梢）：増殖なし；同年 9 月 29 日、頚部の超音波検査を実施し、右下 IJ の閉塞を確認した。同年 9 月 29 日、MRSA 膿瘍－中心静脈カテーテル感染は回復し、被験者は退院した。同年 10 月 2 日、Week 10 の来院時、被験者の母親が被験者は先週入院していたことを報告するまで、治験実施医療機関はこの事象を認識していなかった。同年 10 月 16 日、テデュグルチドの最終投与を実施した。

治験責任医師は上記の事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。
併用薬には以下があった：バンコマイシン、ゾシン、アセトアミノフェン、リドカイン、Bactrim、Benadryl、Lovenox 及びバシトラシン、エノキサパリン、スルファメトキサゾール/トリメトプリム、ブドウ糖 10%、ブドウ糖 10%＋塩化カリウム及び塩化ナトリウム、D5-1/2NS、リネゾリド、フラジール、及びナイスタチン。
追加の病歴：短腸症候群、抗凝固、カンジダ髄膜炎、エンテロコッカス・フェカーリス感染、カンジダ・アルビカンス感染、手術創の術後蜂巣炎、カンジダ性おむつ皮膚炎、高ビリルビン血症、呼吸不全、胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、深部静脈血栓症、未熟児、点状病巣、腸切除及び腹壁破裂。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱、ライノウイルス感染、パラインフルエンザウイルス感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳 6 ヵ月/男性/白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/04/17～2014/07/09

【叙述】
この白人男児は、TED-C13-003 試験「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」における非盲検テデュグルチド投与への参加の同意書に署名した時、[redacted]歳半であった。SBS は遠位空腸/回腸閉鎖を伴う腹壁破裂に対する大腸切除の結果である。
2014 年 3 月 30 日、治験薬投与開始前、中心静脈カテーテル状況下で発熱が発現し、同日、被験者は標準治療に従って評価のため入院した。血液及び尿培養は陰性であり、腹部 X 線所見は臨床的に問題なしとされた。同年 4 月 3 日、本事象は回復し、同日、被験者は退院した。治療情報は提供されなかった。
同年 5 月 3 日、テデュグルチド投与開始から 16 日後、被験者は中心静脈カテーテル状況下で発熱のため入院した。臨床検査結果にて以下を確認した：血液培養は陰性であった；B 型インフルエンザ PCR、A 型インフルエンザ PCR、パラインフルエンザ 1 型 PCR、パラインフルエンザ 2 型 PCR 及び RSV PCR は陰性であった；ヒトメタニューモウイルスは陰性であった；ライノウイルス PCR 及びパラインフルエンザ 3 型 PCR は陽性であった。これらの事象は回復し、同年 5 月 9 日、被験者は退院した。
本事象の発現を受けて治験薬に対して取られた処置はなかった。
治験責任医師はこれらの事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。
併用薬には以下があった：Fer-iron（硫酸鉄）、Acuaphor、Sensi-care Protective Barrier、塩化ナトリウムフラッシュ、エタノールロックフラッシュ、滅菌水注射、リドカイン、イオベルソール、E-Z Paque、ゾシン、バンコマイシン、アセトアミノフェン、及びイブプロフェン。
追加の病歴：鉄欠乏性貧血、RSV 感染、UTI、BSI－Strep viridans、BSI－ブドウ球菌、BSI－エンテロコッカス・フェカーリス、BSI－ハフニア・アルベイ及び嚥下障害。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳/男性/白人

試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/08/27～2014/11/17

【叙述】

この白人男児は、非盲検 TED-C13-003 試験「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」への参加の同意書に署名した時、[redacted]歳であった。SBS の原因は腸切除に至った中腸の軸捻転である（残存小腸 50 cm）；ストーマはなかった。

2014 年 10 月 27 日、テデュグルチド投与開始から 62 日後、被験者は発熱し、入院した。入院中、薬物治療を実施した。同年 10 月 27 日の検査結果は以下のとおりであった：血液培養（増殖なし）。治療のため、48 時間の除外を入手し、中心静脈及び末梢静脈ライン血液培養が陰性（増殖なし）となるまで、静脈内バンコマイシン及びゾシンを投与した。本報告時、本事象は軽度と判断され、本事象の転帰は回復であった。同年 10 月 29 日、被験者は退院した。

治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

併用薬には以下があった：エノキサパリン、ロペラミド、メトロニダゾール、ナイスタチン、simethicone、白色ワセリン及びジフェンヒドラミン。

追加の病歴：短腸症候群、中腸の軸捻転、腸切除、開腹、腸切除（2）、ストーマ閉鎖、結腸瘻造設、中心静脈カテーテル留置、癒着剥離、アレルギー性大腸炎、中心静脈アクセスによる血栓症。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳/女性/白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/07/28～2014/10/20

【叙述】

この白人女児は、非盲検 TED-C13-003 試験「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」への参加の同意書に署名した時、[redacted]歳であった。SBS の原因は腸切除に至った壊死性腸炎である（残存小腸 23 cm）。結腸残存率は 8%であった；ストーマはなかった。

2014 年 9 月 11 日、テデュグルチド投与開始から 45 日後、治験責任医師は、被験者が 2 日間の易刺激性及び体調不良の既往のため消化器（GI）クリニックを受診したと報告を受けた。被験者の体温は 101.9 であった。治療のため、タイレノールを 1 回投与し、体温を再測定した；100.4。被験者は GI 症状、悪心又は嘔吐を訴えなかった。非経口栄養（PN）、G チューブ経管栄養及び経口摂取に問題はなかった。被験者は、合併症の既往により、48 時間の発熱の精密検査のため一般外科に入院した。本事象は重度と判断された。同年 9 月 11 日の検査結果は以下のとおりであった：白血球数－2.56、ヘモグロビン－10.9、ヘマトクリット－32.5、血小板－165、カルシウム－9.0、マグネシウム－1.9、リン－3.5、アラニン・アミノトランスフェラーゼ－29、総ビリルビン－0.2、直接ビリルビン－0.1、アルカリホスファターゼ－132、アルブミン－3.5、プロトロンビン－15.0、国際標準比－1.39、フィブリノゲン－494、ナトリウム－133、カリウム－4.41、クロール－100、二酸化炭素－20、血中尿素窒素－9、クレアチニン－0.3、ブドウ糖－92 及び胸部 X 線－局所浸潤影のない明瞭な肺、安定した心拡大及び軽度の肺血管うっ血。同年 9 月 12 日、低グレード/軽度の発熱は回復し、同年 9 月 13 日、被験者は退院した。

治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

併用薬には以下があった：炭酸カルシウム、Drisdol、ヘパリンフラッシュ、ロペラミド、メトロニダゾール、Aquadeks 小児用液剤、Creon、生理食塩水フラッシュ、ウルソデオキシコール酸及びスルファサラジン。
追加の病歴：短腸症候群、壊死性腸炎、複数の VSD、自己免疫性好中球減少症、複数の VSD 修復、肺動脈再建及び腸切除。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発疹、中心静脈カテーテル感染、カテーテル合併症、中心静脈カテーテル感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳/男性/ヒスパニック又はラテン系
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/05/21～2014/06/05； 2014/06/09～2014/07/14； 2014/07/17～2014/07/20； 2014/07/21～2014/08/11

【叙述】
このヒスパニック系又はラテン系男児は、非盲検 TED-C13-003 試験「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」への参加の同意書に署名した時、[redacted]歳であった。SBS は空腸閉鎖による外科的切除の結果である。結腸は無傷で、ストーマはなく、残存小腸は 68 cm である。
2014 年 6 月 6 日、テデュグルチド投与開始から 16 日後、顔面に発疹が発現した。これは TPN 開始から 10 分以内に発現し、悪寒、発熱はなかった。PCP は患者を評価し、ウイルス過程と考えた。母親は、発疹は消失し始めたと報告した。治験責任医師はテデュグルチドを休薬することに同意した。入院中、被験者は自宅での TPN、投薬及び食事のスケジュールに従った。入院中、テデュグルチドを休薬した。TPN を再開したが、反応は認められなかった。同年 6 月 9 日、2 PM 頃、テデュグルチドの投与を再開し、忍容性は良好であったと報告された。同年 6 月 9 日、被験者は退院した。
同年 7 月 13 日、テデュグルチド投与開始から 53 日後、発熱が発現した。被験者は母親とともに自宅におり、発熱（最初は 101.7）が認められた。被験者に体調不良や窮迫はなく、母親は室温が高かったため、ほてっているだけだと考えた。10:00 pm 頃に再度体温を確認したところ、103 を超える発熱が認められた。中心静脈カテーテル感染が懸念されたため、被験者の母親は近くの救急治療室に行き、培養を実施した。ゾシン及びバンコマイシンの投与を開始した。同年 7 月 14 日、さらなる管理のため、別の施設に転院した。発熱は継続し、CBC にて、血小板減少症及び好中球減少症を確認したため、広範囲にわたる治療のためアミカシン及びミカファンギンの投与を開始した。同年 7 月 14 日の血液培養は表皮ブドウ球菌陽性であった。同年 7 月 16 日、中心静脈カテーテルの機能不良が認められ、新たな中心静脈カテーテル留置が必要となった。中心静脈カテーテル感染により、入院期間の延長はなかった。新しいカテーテルが留置したが、被験者は引き続き 7 日間の IV 抗生物質コースを完了し、同年 7 月 21 日、退院した。テデュグルチドは、同年 7 月 14 日から同年 7 月 16 日まで休薬し、同年 7 月 17 日、投与を再開した。
同年 7 月 29 日、テデュグルチド投与開始から 69 日後、深夜に、被験者は中心静脈カテーテルの破損のため救急治療室に搬送された。救急治療室で治療を実施し、8:00 AM 頃、ER で、中心静脈カテーテルを修復した。被験者は入院せず、10:00 AM 頃、ER から出た。テデュグルチドは休薬しなかった。

同年 8 月 11 日、テデュグルチド投与開始から 82 日後、被験者は発熱のため入院した。同年 8 月 11 日、被験者の母親は体温 103.9 のため被験者を連れて救急治療室を受診した。同年 8 月 11 日の昼前まで 1～2 週間、軽度の上気道感染症状（咳嗽）が発現していたが、発熱はなかった。救急治療室にいる間、血液培養及び通常の臨床検査を実施した。静脈内抗生物質、バンコマイシン及びゾシンの投与を開始し、さらなる管理のために転院した。同年 8 月 12 日の血液培養にて、グラム陰性桿菌が増殖したが、菌はまだ同定されていない。被験者は入院時に発熱していた；しかし、24 時間以内に発熱はなくなり、入院期間を通して発熱はなかった。静脈内抗生物質投与の利便性のため、セファゾリン投与をセフトリアキソン 1 日 1 回に変更した。同年 8 月 12 日にテデュグルチドの最終投与を実施する予定であった；しかし、発熱のため休薬し、同年 8 月 11 日、治験薬の最終投与を実施した。同年 8 月 15 日、被験者は退院した。

治験責任医師は上記の全ての事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

併用薬には以下があった：ロペラミド、calcium glubionate、硫酸鉄、エルゴカルシフェロール、Bactrim、ネオマイシン、ゲンタマイシン、エタノールロック、ゾシン、バンコマイシン、アミカシン、ミカファンギン、ピペラシリン/タゾバクタム、硫酸鉄、及びエルゴカルシフェロール。

追加の病歴：大腸切除、CF（嚢胞性線維症）、湿疹、空腸閉鎖、細菌の過剰繁殖、Broviac 留置、PEG 留置、及び回腸結腸。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	パラインフルエンザウイルス感染、カテーテル合併症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳/男性/白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/07/23～2014/10/15

【叙述】

この白人男児は、非盲検 TED-C13-003 試験「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」への参加の同意書に署名した時、[redacted]歳であった。SBS の原因は腸切除に至った腸回転異常及び腸の軸捻転である。結腸残存率は 67%であった；ストーマはなかった。

2014 年 10 月 19 日、テデュグルチド投与中止から 4 日後、パラインフルエンザウイルスが発現した。同年 10 月 21 日、被験者は入院した。同年 10 月 21 日の検査結果は以下のとおりであった：真菌培養－増殖なし（結果待ち）、細菌培養、血液好気性嫌気性－6 日間増殖なし、細菌培養、尿－1 日間増殖なし、細菌培養、血液（末梢静脈）－6 日間増殖なし及び細菌培養、血液（中心静脈）－5 日間増殖なし（予備）。同年 10 月 22 日の検査結果は以下のとおりであった：胸部 X 線 PA 及び側面像－肺に有意な変化なし、浸潤影なし、*Clostridium difficile* 毒素－毒素原性 *Clostridium difficile* 検出なし、呼吸器パネル、PCR－パラインフルエンザ 4 型陽性及び細菌培養、便－EIA によるサルモネラ、赤痢菌、カンピロバクター、E. Coli 0157 及び EIA による志賀毒素陰性。同年 10 月 23 日の検査結果は以下のとおりであった：呼吸（26）、脈拍（127）、血圧（105/58）、SpO2（97%）、体温（37.1 C）、体重（17.9 kg）、身長（107 cm）及び BMI（15.63 kg/m2）。同年 10 月 24 日の検査結果は以下のとおりであった：呼吸（23）、脈拍（121）、血圧（102/48）、体温（37.1 C）。同年 10 月 24 日、被験者は退院した。重度のパラインフルエンザウイルスは同年 10 月 25 日に回復したと報告された。

同年 11 月 2 日、テデュグルチド投与中止から 103 日後、Broviac カテーテルの機能不良が発現した。同年 11 月 2 日、被験者は入院した。入院中、Broviac カテーテルを交換し、手技中に合併症はなかった。軽度の切開痛は回復した。治療を実施した。治療のため、アルテプラーゼ、タイ

レノール、Marcaine 0.25%、ヘパリン、塩化ナトリウム 0.9%、フェンタニル、Versed、ゾフラン、プロポフォール及び Ancef を投与した。本報告時、本事象は間欠性と判断され、本事象の転帰は回復であった。同年 11 月 3 日、被験者は退院した。

治験責任医師はこれらの事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

併用薬には以下があった：Bactrim、ヒドロコルチゾンクリーム、ザンタック、Prilosec、フラジール、Alina、Dimethicone Petrolatum、Benadryl、バンコマイシン、イブプロフェン、ゾシン、バシトラシン、アセトアミノフェン、緩衝リドカイン 1%及び塩化ナトリウム、イントラリピッド、Neocate Jacilian、ヘパリンロック及びピペラシリン-タゾバクタム。

追加の病歴：短腸症候群、涙管閉塞、真菌血症、低カリウム血症、発熱、クレブシエラ感染、鉄欠乏性貧血、齲歯、アセトアミノフェンアレルギー、血液製剤アレルギー、低血圧、敗血症性ショック、筋力低下、腸回転異常、腸の軸捻転、及び虫垂切除。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	カテーテル合併症、カテーテル関連感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳 8 ヵ月/男性/アフリカ系米国人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.0125 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/02/06～2014/03/12

【叙述】

この黒人男児は、TED-C13-003 試験「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」への参加の同意書に署名した時、2[redacted]ヵ月であった。SBS の原因は被験者が非経口栄養（PN）依存となった 2011 年 5 月 31 日の中腸の軸捻転であった。

2014 年 2 月 1 日、テデュグルチド投与開始前、被験者の中心静脈カテーテルが閉塞した。同年 2 月 4 日、被験者は入院した。Abbokinase（ウロキナーゼ）を 2 回投与して、カテーテルの閉塞を解消しようとした。同年 2 月 5 日、新たな中心静脈カテーテルを留置し、上肢のドップラー超音波により左鎖骨下静脈に留置されていることを確認した；胸部 X 線にて、気胸又は胸水は認められなかった。本事象は回復し、同年 2 月 5 日、被験者は退院した。

同年 2 月 6 日、テデュグルチドの投与を開始した。

同年 3 月 5 日、[redacted]歳 10 ヵ月の時、テデュグルチド 0.0125 mg/kg/日の投与開始から 28 日後、被験者は頚部硬直、頭痛及び発熱のため救急治療室（ER）を受診した。血液培養を実施し、鎮痛剤を投与した。頚部硬直及び頭痛は回復し、被験者は帰宅したが、血液培養陽性のため、同年 3 月 6 日に再来院するよう要請された。前日の血液培養結果が陽性（コアグラーゼ陰性ブドウ球菌）で、中心静脈カテーテル（CVL）感染のため入院した。追加の検査結果は以下のとおりであった：同年 3 月 6 日 WBC 15.69 10^3/μL（正常範囲の記載なし）、同年 3 月 9 日の血液培養は Staph capitis 陽性、同年 3 月 13 日の血液培養は Staph hominis 陽性。バンコマイシン及びゾシン（ピペラシリン及びタゾバクタム）を投与した。同年 3 月 19 日、本事象は回復したと判断された。本事象の発現を受けて PN の調整は実施されなかった。

本事象の発現を受けて治験薬に対して取られた処置はなかった。

治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

同年 3 月 12 日、治験薬の最終投与を実施した。被験者は「治験実施計画書不遵守」のため試験を完了しなかった。

併用薬は以下のとおりであった：Levsin（ヒヨスチアミン硫酸塩）、クエストラン（コレスチラミン）、K-phos neutral、Abbokinase、タイレノール、アセトアミノフェン、バンコマイシン、ゾシン、D51/2NS、乳酸リンゲル液、塩酸リドカイン、プロポフォール、フェンタニルクエン酸

塩、クリンダマイシン、Cisatracurium、グリコピロニウム、ネオスチグミンメチル硫酸塩、オンダンセトロン、及びフェンタニル。
追加の病歴：呼吸窮迫、敗血症/CVL 敗血症の疑い、好中球減少症、血小板減少症、低アルブミン血症、代謝性アシドーシス、ショック、貧血、中心静脈カテーテル（CVL）感染/CVL 感染の可能性、菌血症/CVL 菌血症/CVL 菌血症の疑い、CVL 真菌血症、胃痛、電解質失調、下痢及び腹水。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	血便排泄、血便排泄、腹部膨満
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳/男性/白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/04/22～2014/07/15

【叙述】
この白人男児は、非盲検 TED-C13-003 試験「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」における非盲検テデュグルチド投与への参加の同意書に署名した時、[redacted]歳であった。SBS は腹壁破裂による外科的切除の結果である。結腸は無傷で、ストーマはなく、残存小腸は 65 cm である。
2014 年 3 月 21 日、治験薬投与開始前、大量の血便が発現し、同日、被験者は入院した。輸血し、その後、同年 3 月 23 日、被験者は退院した。治験責任医師によると、本事象は以前にも発現していた。結腸内視鏡検査にて、出血の徴候は確認されず、本事象は鉄によるものと判断された。
同年 5 月 13 日、テデュグルチド 0.412 mg（0.08 mL）連日皮下投与開始から 22 日後、被験者は、既存の中心静脈カテーテルの留置を確認し、静脈内（IV）鉄（同年 4 月 28 日、Venofer（鉄スクロース)）に対する反応が発現したため、IV 鉄の注入をモニタリングするために入院した。反応は頭部そう痒感及び「のどに血液がある」感覚と説明された。中心静脈カテーテル留置を確認し、喉の感覚が中心静脈カテーテルによるものである可能性を除外した。下肢、腕及び胸部の静脈デュプレックス並びに胸部 X 線の診断検査結果は正常であった。鉄スクロース 80 mg を静脈内投与したが、インシデントの報告はなく、入院から 8 時間後に退院した。
同年 7 月 3 日、テデュグルチド 0.412 mg（0.08 mL）連日皮下投与開始から 73 日後、大量の血便が発現した。同年 7 月 4 日、被験者は入院し、内視鏡検査を実施し、結果は正常であった。同年 7 月 4 日の臨床検査にて、以下を確認した：結腸内視鏡検査－出血は認められなかった（正常範囲）；上部消化管（GI）内視鏡検査－検査した食道は正常であった（正常範囲）。同年 7 月 4 日、血便は回復し、被験者は退院した。本報告時、Gattex の使用を継続しており、本事象の転帰は回復であった。
本事象の発現を受けて治験薬に対して取られた処置はなかった。
同年 7 月 15 日、治験薬の投与を終了した。
同年 7 月 31 日、テデュグルチド投与終了から 16 日後、被験者は悪心、嘔吐及び胃膨満を訴えた。同年 8 月 1 日、被験者は入院した。同年 8 月 1 日の造影剤を用いた腹部及び骨盤の CAT スキャンにて、高度の小腸閉塞を確認した。同年 8 月 2 日に実施した造影剤を用いない腹部及び骨盤の CAT スキャン（CT）にて、小腸ループの拡張のわずかな減少を確認した。所見はイレウスを示す可能性がある。治療は実施せず、絶食を指示した。腹部膨満は既存の疼痛の増加又は増悪ではないと報告された。胆嚢炎、胆嚢障害及び膵炎は否定された。同年 8 月 2 日、胃膨満は回復した。同年 8 月 3 日、被験者は退院した。
治験責任医師はこれらの事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

併用薬には以下があった：硫酸鉄、ブデソニド、Tums（炭酸カルシウム）、硫酸鉄、ビタミン D（鉄スクロース）（コレカルシフェロール）、cholestyramine light、シプロフロキサシン、シアノコバラミン、リパーゼ-プロテアーゼ-アミラーゼ-creon、スルファメトキサゾール-トリメトプリム-bactrim-septra、スルファサラジン-アザルフィジン、TPN、コレスチラミン-Aspartame、ランソプラゾール-Prevacid-Solutab、Venofer（鉄スクロース）、及び B12。

追加の病歴：短腸症候群、腹壁破裂、貧血、不安障害、ロタウイルス小腸炎、嚥下障害、下痢、細菌過剰増殖症候群、脂漏性皮膚炎、GI 出血、直腸出血、ラテックスアレルギー、接着剤アレルギー、chloraprep/エリスロマイシン基剤/バンコマイシンアレルギー、外科的切除及び結腸内視鏡検査、腸の炎症並びに胃の問題。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	中心静脈カテーテル感染、発熱、排便回数増加、疲労、中心静脈カテーテル感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳/女性/白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/07/09～2014/09/29

【叙述】

この非ヒスパニック系又はラテン系白人女児は、TED-C13-003 試験、「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」において非盲検テデュグルチド投与についてスクリーニングした時、[redacted]歳であった。SBS は中腸の軸捻転による外科的切除の結果である。

2014 年 6 月 3 日、（テデュグルチド曝露前に）最高 102°F の発熱が発現し、地元の救急治療室を受診し、肺炎と診断された。IV ロセフィンの投与を開始した。胸部 X 線を実施し、肺炎を確認した。同年 6 月 3 日に採取した血液培養で、マイコバクテリウム属が増殖し、被験者はさらなる評価のため、同年 6 月 16 日に Children's Mercy 病院に転院した。同年 6 月 16 日、追加の臨床検査及び血液培養を実施し、IV 抗生物質をロセフィンからリネゾリドに変更した。同年 6 月 3 日から発熱はなく、臨床的に問題はなかった。臨床検査は正常であり、24 時間後、血液培養は陰性であった。同年 6 月 17 日、リネゾリドの投与を中止し、同年 6 月 17 日、被験者は退院した。

同年 6 月 22 日、5 日後も血液培養で増殖はなく、覚醒困難となったため、敗血症は否定された。地元の ER に搬送され、血液培養を実施し、リネゾリドの投与を開始した。その後、被験者は EMS を介して別の病院に転院した。同年 6 月 23 日から発熱はなく、5 日後も血液培養で増殖はなかったため、敗血症は否定された。同年 6 月 25 日、抗生物質の投与を中止し、被験者は退院した。

同年 8 月 8 日から同年 8 月 10 日まで、被験者は疲労及び倦怠感の増加、経口摂取減少、並びに排便回数増加のため入院した。

同年 8 月 8 日、被験者は疲労、倦怠感、及び排便回数増加のため、救急治療室を受診した。同年 8 月 8 日、被験者は入院し、カテーテル感染の可能性があるため、経験的にバンコマイシン及びセフォタキシムの投与を開始した。血液培養を実施したところ、48 時間目、陰性であった。発熱はなかった。同年 8 月 9 日、治験薬の投与を中止した。同年 8 月 10 日、倦怠感、疲労、及び排便回数増加は消失していた。同年 8 月 10 日、被験者は退院し、同年 8 月 11 日、治験薬の投与を再開した。

治験責任医師はこれらの事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

併用薬には以下があった：ジルテック、アルブテロール、Prevacid、Reocephrin、リネゾリド、セフォタキシム、バンコマイシン、ロラタジン、ヒドロコルチゾン、ナイスタチン、セチリジン、オメプラゾール、及びイブプロフェン。

追加の病歴：大腸切除、近位気管食道瘻、食道閉鎖、腹腔鏡下幽門筋層切開、頚部食道胃吻合、近位 tef/腹腔鏡下胃授動及び全食道切除、tef 離断、腹腔鏡下空腸瘻造留置、大腸切除、耳管、逆流、季節性アレルギー、結腸内視鏡検査、軽度の喘息、中腸の軸捻転、短腸症候群、胆石、並びに心雑音。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	インフルエンザ
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳 6 ヵ月/女性/アフリカ系米国人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.0125 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/01/06～2014/04/03

【叙述】

この黒人女児は、TED-C13-003 試験「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」における非盲検テデュグルチド投与への参加の同意書に署名した時、[redacted]歳 6 ヵ月であった。SBS は 2009 年 5 月の腸管閉鎖による腸切除の結果であり、被験者は当時から PN に依存していた。

2014 年 2 月 2 日、[redacted]歳 8 ヵ月の時、テデュグルチド投与開始から 27 日後、1 日間の発熱及び鼻漏が発現した。被験者は咳嗽、うっ血、発熱、及び H1N1 インフルエンザ陽性のため入院した。同年 2 月 2 日から同年 2 月 7 日までに実施した血液及び中心静脈カテーテル培養にて、同年 2 月 2 日の尿培養と同様、増殖は確認されなかった。同年 2 月 5 日の胸部 X 線にて、おそらく呼気相及び頚静脈の左鎖骨下カテーテル先端部に続発した軽度の間質性突出を確認した。同年 2 月 7 日、X 線透視にて、Broviac カテーテルの正しい留置を確認した。治療には Motrin（イブプロフェン）、タミフル（オセルタミビルリン酸塩）、バンコマイシン、ロセフィン（セフトリアキソン）があった。同年 2 月 8 日、患者は回復し、退院した。

本事象の発現を受けてテデュグルチドに対して取られた処置はなかった。

治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

併用薬には以下があった：ロペラミド、Creon 12（パンクレアチン）、ネキシウム（エソメプラゾール）、Xifaxan（リファキシミン）、Cipro（シプロフロキサシン）、ナイスタチン、鉄、MVI、トリアムシノロン、ビタミン D、タミフル、バンコマイシン、ロセフィン、Motrin、アルテプラーゼ、Prilosec、ヘパリン、塩化ナトリウム及び D5 1/2 生理食塩水＋20MEQ 塩化カリウム。

追加の病歴：胃瘻管部位の肉芽組織、逆流、軽度の頻脈、Tegaderm に対するアレルギー、軽度の安定した膵機能不全、SBS に関連する下痢、及びバンコマイシン耐性腸球菌キャリアー。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	意識レベルの低下
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	1[redacted]歳/男性/アフリカ系米国人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/09/02～2014/11/25

【叙述】

この黒人男児は、非盲検 TED-C13-003 試験「PS を必要とする 1 歳から 17 歳の小児 SBS 患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間投与、 非盲検、薬物動態、安全性及び薬力学を検討する試験」への参加の同意書に署名した時、1[redacted]歳であった。SBS の原因は腸切除に至った中腸の軸捻転である（残存小腸 0 cm）。結腸残存率は 100%であった；ストーマはなかった。

2014 年 12 月 19 日、24 日後、患者は嗜眠並びに食欲不振及び嘔吐を伴う浮動性めまいの既往のため地元の病院を受診した。同年 12 月 21 日、被験者は意識低下及び GCS 8 並びに血液ガス異常により入院した。入院中、IV 輸液及び薬物治療を実施した。頭部 CT も実施した。同年 12 月 21 日の検査結果は以下のとおりであった：頭部 CT スキャン：正常（初回報告にて、異常は確認されなかった）。同年 12 月 21 日の検査結果には以下があった：腰椎穿刺－正常、尿中ナトリウム 177 mmol/L、尿中カリウム 29 mmol/L、尿中尿素 21 mmol/L、ヘモグロビン 105 g/L、白血球数（WCC）7.0×10^9/L、血小板 117×10^9/L、赤血球数（RCC）3.69×10^{12}/L、ヘマトクリット 0.331/L、平均赤血球容積 88.4、平均赤血球ヘモグロビン 28.4、平均赤血球ヘモグロビン濃度 322 g/L、好中球 4.5（65.7%）、リンパ球 1.7（24.3%）、単球 0.4（5.7%）、好酸球 0.4（5.7%）、好塩基球 0.0、ナトリウム 142 mmol/L、カリウム 3.8 mmol/L、尿素 0.8 mmol/L、クレアチニン 50 umol/L、補正カルシウム 2.41 mmol/L、カルシウム 2.28 mmol/L、リン酸塩 1.05 mmol/L、アスパラギン酸トランスフェラーゼ 98 u/L、アルカリホスファターゼ 262 u/L、総ビリルビン 7 umol/L、総蛋白 60 g/L、アルブミン 35 g/L、マグネシウム 0.69 mmol/L、アラニン・アミノトランスフェラーゼ 141 u/L、トリグリセリド 0.3 mmol/L、コレステロール 1.8 mmol/L、HDL-コレステロール 0.8 mmol/L、LDL コレステロール 0.6 mmol/L 及び c-反応性蛋白 8 mg/L。同年 12 月 22 日の検査結果には以下があった：尿培養－抗菌活性を検出した。尿培養（日付不明）－顕著な増殖抗菌活性は検出されなかった。同年 12 月 22 日、重度の意識低下、GCS 8 は回復したと判断された。同年 12 月 23 日に入手した検査結果には以下があった：ヘモグロビン 89 g/L、WCC 4.2×10^9/L、血小板 105×10^9/L、RCC 3.05×10^{12}/L、ヘマトクリット 0.27 1/L、平均赤血球容積 87.1 fl、平均赤血球ヘモグロビン 29.0、平均赤血球ヘモグロビン濃度 333 g/L、好中球 1.3（42.8%）、リンパ球 1.7（43.5%）、単球 0.4（9.5%）、好酸球 0.4（8.5%）、好塩基球 0.0、ナトリウム 138 mmol/L、カリウム 3.5 mmol/L、尿素 0.8 mmol/L、クレアチニン 50 umol/L、アスパラギン酸トランスフェラーゼ 35 u/L、アルカリホスファターゼ 223 u/L、総ビリルビン 9 umol/L、総蛋白 52 g/L、アルブミン 29 g/L、アラニン・アミノトランスフェラーゼ 76 u/L 及び C-反応性蛋白 2 mg/L。同年 12 月 24 日に入手した検査結果には以下があった：ヘモグロビン 91 g/L、WCC 2.9×10^9/L、血小板 81×10^9/L、RCC 3 10×10^{12}/L、ヘマトクリット 0.28 1/L、平均赤血球容積 90.0 fl、平均赤血球ヘモグロビン 29.4、平均赤血球ヘモグロビン濃度 327 g/L、好中球 1.2（41.4%）、リンパ球 1.2（41.4%）、単球 0.2（6.9%）$\times10^9$g/L、好酸球 0.3（10.3%）$\times10^9$/L、好塩基球 0.0、ナトリウム 140 mmol/L、カリウム 3.6 mmol/L、尿素 1.4 mmol/L、クレアチニン 58 umol/L、アスパラギン酸トランスフェラーゼ 24 u/L、アルカリホスファターゼ 211 u/L、総ビリルビン 5 umol/L、総蛋白 50 g/L、アルブミン 27 g/L 及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ 35 u/L。同年 12 月 24 日、被験者は退院した。診断は胃腸炎/細菌過剰増殖の可能性に続発した嗜眠と確定された。治療のため、アシクロビルを投与した。本報告時、本事象は重度と判断され、本事象の転帰は回復であった。同年 12 月 24 日、被験者は退院した。

治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

併用薬には以下があった：ワルファリン、パラセタモール、徐放性ナトリウム、Gaviscon、カルシウムサプリメント、メトロニダゾール、シプロフロキサシン、セフトリアキソン、トリメトプリム、クラリスロマイシン、ブドウ糖及び塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム、C 型髄膜炎及びポリオワクチン接種。

追加の病歴：短腸症候群、中腸の軸捻転、腸切除、胆石、及び肺塞栓症。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	中心静脈カテーテル感染、カテーテル敗血症、中心静脈カテーテル感染、中心静脈カテーテル感染、アナフィラキシー反応、発熱、汎血球減少症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳/女性/白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日～終了日	2014/09/18～2014/09/22、 2014/09/23～2014/12/08、 2014/12/09～2014/12/11

【叙述】

この白人女児は、非盲検 TED-C13-003 試験「非経口補給に依存する 1～17 歳の小児短腸症候群（SBS）患者を対象としたテデュグルチドの 12 週間薬物動態、安全性、及び薬力学試験」への参加の同意書に署名した時、[redacted]歳であった。SBS の原因は腸切除に至った壊死性腸炎である（残存小腸 10 cm；結腸残存）。

2014 年 9 月 1 日、[redacted]歳 2 ヵ月の時、テデュグルチド投与開始前、嘔吐を伴う重度の間欠性発熱のため入院した。同年 9 月 1 日の検査結果は以下のとおりであった：便培養－陰性、尿培養及び SURC－C POS N、MRSA 培養スクリーニング－陰性、ウイルス検査（ロタウイルス DAA）－陰性並びにアデノウイルス PCR（便検体）－検出せず。同年 9 月 2 日の検査結果は以下のとおりであった：血液培養－陰性。本事象は中心静脈カテーテル感染と診断され、同年 9 月 6 日に回復した。同年 9 月 6 日、被験者は退院した。

同年 9 月 22 日、テデュグルチド投与開始から 4 日後、被験者は 1 日間の 102.4°F の発熱のため救急治療室を受診し、入院した。この時点で治験薬の投与を中止した。また、非血性、非胆汁嘔吐も発現した。随伴症状は Broviac カテーテルからの化膿性分泌物であった。同年 9 月 22 日、医師は本事象を知った。同年 9 月 22 日の検査結果は以下のとおりであった：血液培養好気性（陰性）、尿培養（陰性）、創傷培養（C 陽性）及び MRSA スクリーニング（陰性）。同年 9 月 23 日、治験薬の投与を再開した。本事象はカテーテル敗血症と診断された。同年 9 月 25 日、被験者は退院し、本事象は回復したと判断された。

同年 10 月 2 日、テデュグルチド投与開始から 14 日後、発熱が発現した。同年 10 月 3 日、被験者はカテーテル感染及び敗血症の可能性により入院した。同年 10 月 2 日の検査結果には以下があった：培養血液好気性－陽性及び培養血液 GP 分子パネル－陽性。同年 10 月 3 日の検査結果には以下があった：真菌培養血液－陰性、培養血液好気性－陰性、培養 MRSA スクリーニング－陰性及び便潜血－陽性。同年 10 月 4 日の検査結果には以下があった：培養血液好気性－陽性。同年 10 月 5 日の検査結果には以下があった：培養血好気性－陰性及び便潜血－陰性。同年 10 月 6 日の検査結果には以下があった：培養血液好気性－陰性。同年 10 月 7 日の検査結果には以下があった：培養血液好気性－陰性。本事象は回復し、同年 10 月 8 日、被験者は退院した。

同年 12 月 2 日、テデュグルチド投与開始から 76 日後、重度の発熱が発現し、同年 12 月 3 日、敗血症の懸念がある中心静脈カテーテルの存在下で発熱のため一晩入院した。最初の血液培養にて、9 時間後、GNP が増殖した；経験的にバンコマイシン及びセフェピムを投与した。同年 12 月 2 日の検査結果には以下があった：培養血液好気性－C 陽性（進行中）；*Enterobacter cloacae* コンプレックス、感受性（進行中）。同年 12 月 3 日の検査結果には以下があった：感受性を伴う創傷培養及びグラム染色－陰性（進行中）。同年 12 月 8 日、治験薬を休薬し、同年 12 月 9 日、再開した。

同年 12 月 7 日、テデュグルチド投与開始から 81 日後、フォンダパリヌクスの 2 倍量を投与後、直ちに入眠し、1910 頃、時折、粗い咳嗽が発現し始めた。咳嗽は継続し、頻度が増加したため、1920、G チューブの投与を一時中止した。1930 頃、呼吸窮迫、喘鳴音、副筋の使用及び頻呼吸の徴候を示し始めた。看護師は、空気の動きを聴診することも、酸素脈を読むことまで

きなかった。肺音は重度に減弱し、血圧は 83/43 で、複数回の大量の嘔吐があった。この時、医師を呼び出し、簡易酸素マスクを装着した。呼吸療法士も呼び出し、迅速な胸部 X 線を指示した。治療のため、アルブテロールの投与を開始し、最初のアルブテロール投与後、吸気及び呼気の喘鳴を伴う喘鳴が継続した。聴診では、肺を通る可聴気流の減弱が少なかった。追加の治療にはラセミエピネフリン、ジフェンヒドラミン及びエピネフリンがあった。本報告時、同年 12 月 7 日、本事象は回復したと判断された。同年 12 月 8 日の検査結果は以下のとおりであった：XR 胸部 AP ポータブル（肺に異常はなく、境界域の過膨張を確認）。同年 12 月 9 日、治験薬の投与を再開した。同年 12 月 13 日、重度の中心静脈カテーテル感染は回復し、被験者は退院した。

同年 12 月 26 日、テデュグルチド投与開始から 101 日後、被験者は中心静脈カテーテル状況下で発熱のため入院し、カテーテル感染を除外し、上気道感染の症状を認めた。入院時、薬物治療及び培養を実施した。同年 12 月 27 日、中等度の血球減少症が発現した。血球減少症は多因子性である可能性が高いと報告された－抗生物質の長期使用、栄養障害及びウイルス抑制。検査結果は以下のとおりであった：同年 12 月 27 日：血液培養（陰性）及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）（陰性）、白血球数（WBC）－3.97 K/UL、赤血球数（RBC）－3.43 M/UL 及び血小板数－133 K/UL。同年 12 月 28 日の検査結果は以下のとおりであった：白血球数（WBC）－1.49 K/UL、赤血球数（RBC）－2.97 M/UL 及び血小板数－80 K/UL。同年 12 月 29 日の検査結果は以下のとおりであった：白血球数（WBC）－2.12 K/UL、赤血球数（RBC）－3.13 M/UL 及び血小板数－69 K/UL。同年 12 月 30 日、発熱は回復した。同年 12 月 30 日、退院した。

治験責任医師はこれらの事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

併用薬には以下があった：フルコナゾール、Lactinex、コレカルシフェロール、コレスチラミン、硫酸鉄、ランソプラゾール、亜セレン酸、フォンダパリヌクス、アルテプラーゼ、バンコマイシン、セフェピム、アルブテロール、ラセミエピネフリン、ジフェンヒドラミン、エピネフリン、アセトアミノフェン、クリンダマイシン、ヒドロコルチゾン、オンダンセトロン、フィトナジオン、アスコルビン酸、pantoprazole、及びエタノールロック。

追加の病歴：短腸症候群、脳性麻痺、発育遅延、一側声帯麻痺、胆石、自閉症、膵炎、壊死性腸炎及び腸切除、G チューブ及び TPN 依存、複数回のカテーテル感染及びカテーテル交換、並びに LLE 血栓。

18　TED-C14-006 試験

（評価資料：5.3.5.2 項）

TED-C14-006 試験の概要を表 2.7.6.18 - 1 に示す。（本項で経静脈サポート［PS］とは経静脈栄養［PN］及び経静脈栄養／補液［PN/I.V.］を示す）

表 2.7.6.18 - 1　TED-C14-006 試験：試験の概要

試験識別番号	TED-C14-006
試験の標題	17 歳までの経静脈栄養を必要とする短腸症候群を有する小児被験者を対象にテデュグルチドの 2 用量を検討する 24 週間、二重盲検、安全性、有効性、及び薬力学試験
試験の相	3
目的	本試験の目的は、PS を必要とする短腸症候群（SBS）を有する 17 歳までの小児被験者を対象に、テデュグルチドの安全性、忍容性、薬物動態（PK）、及び有効性／薬力学（PD）を評価することであった。
方法	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、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。登録の適格性を確認する十分な時間を確保するため、ベースライン来院前の少なくとも 2 週間、各被験者をスクリーニングした。スクリーニング期間中に被験者はいずれの投与群に組み入れられるか（テデュグルチド又は標準治療）を選択した。24 週間の投与期間中、標準治療群の被験者は PS 離脱アルゴリズムを含む 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（治験薬）の連日皮下投与を受けた。テデュグルチド群では、被験者を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 用量群に 1：1 の割合で無作為に割り付けた。各群の無作為割付けは、年齢（1 歳未満、1 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 17 歳未満、17 歳以上 18 歳未満）で層別化した。 両群の被験者は同じ来院スケジュールに従った。スクリーニング期間後、被験者はベースライン時、最初の 2 週間は週 1 回（すなわち、Week 1 及び 2）、その後は Week 12 まで隔週（Week 4、6、8、10、及び 12）に来院した。残りの投与期間では、被験者は 3 週間に 1 回（すなわち、Week 15、18、21、及び 24）来院した。試験実施中のその他の全ての週には被験者に電話連絡した。全ての来院時及び電話連絡時に安全性のモニタリングを行うとともに、PS についてレビューし必要に応じて調整した。全ての被験者が投与終了時（Week 24）から試験終了時（Week 28）まで 4 週間の追跡調査期間に参加した。この期間中は、テデュグルチドは投与されなかった。投与終了時から 4 週間後の Week 28 に最終来院を実施した。投与終了時から試験終了時までの週に電話連絡を行い、安全性及び PS の変更をモニタリングした。 本試験を完了した全ての被験者（標準治療群の被験者を含む）は、臨床的に必要であればテデュグルチドを投与できる長期継続投与試験に適格とした。 整合性を維持するため、実施医療機関は、体重増加、尿量、排便量、及び臨床的安定性に応じた PS 減少及び経腸栄養（EN）の進展の判断にあたっては PS 調整ガイドライン（SBS 専門家の助言に基づいて作成し、治験実施計画書に記載したもの）に従うようにした。ガイドラインと異なる場合でも治験実施計画書からの逸脱とはしなかった。 安全性及び忍容性の結果は、投与期間中約 3 ヵ月ごとに開催されるデータモニタリング委員会が評価した。

表 2.7.6.18 - 1　TED-C14-006 試験：試験の概要

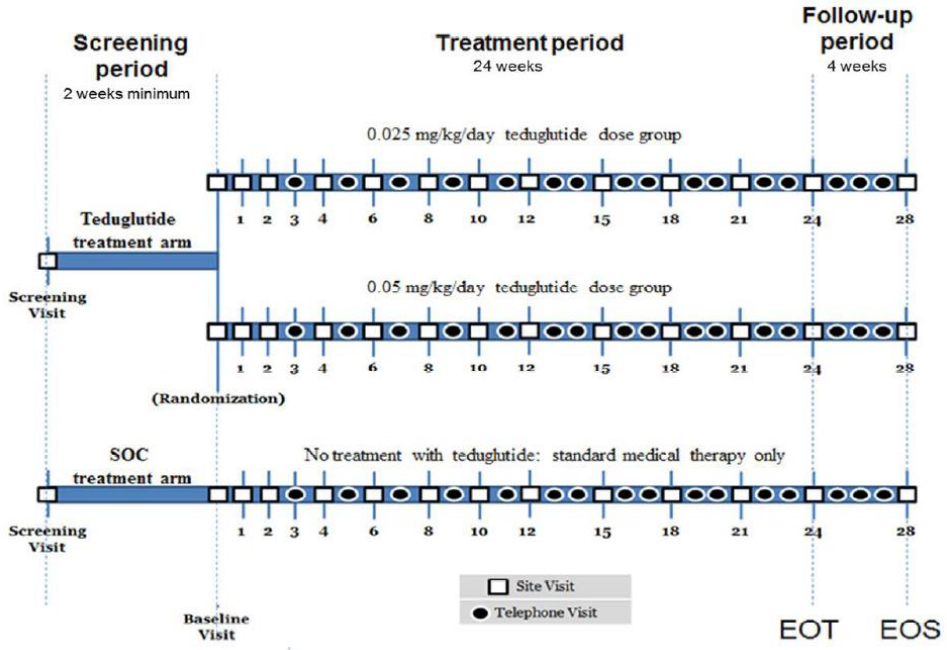
	治験デザインの概略図を以下に示す。  EOS=試験終了時、EOT=投与終了時、SOC=標準治療
診断及び主な選択基準	以下の選択基準を全て満たし、以下のいずれの除外基準にも抵触しない 17 歳までの男女を本試験への組入れに適格とした。 選択基準 1. 本試験に関する全ての手順の実施に先立ち、親又は保護者又は独立した未成年が同意文書を提出した者。 2. 該当する場合、本試験に関する全ての手順の実施に先立ち、アセントを提出した者（IEC／IRB が適切と判断した場合）。 3. 腸の大切除（例：壊死性腸炎、中腸軸捻転、腸管閉鎖、又は腹壁破裂に起因する）による SBS の現病歴を有する者。 4. スクリーニング前に 30%以上のカロリー及び／又は水分／電解質必要量を提供する PS を必要とした SBS を有する者。 5. PS が安定している者。PS の大幅な減量が不可能であると評価され、通常、スクリーニングの前少なくとも 3 ヵ月間及びスクリーニング期間中に EN の進展がごくわずかである又はない（PS の変化又は摂取量の増加が 10%以下）と治験責任医師が評価している者。中心静脈アクセスの中断、又は敗血症の治療等の事象による一時的な不安定性は、PS を事象発現前のベースラインの 10%以内に戻す場合は認められる。 6. 妊娠可能かつ性的にアクティブな女性（テデュグルチド群のみ）は、投与期間中及び投与期間後 4 週間は、医学的に許容される避妊法を使用することとした。 除外基準 1. 経口又は経管栄養レジメンを進めることができないと予測される者。 2. スクリーニング前 3 ヵ月以内に連続的横切開腸形成術又はその他の腸延長術を実施した者。 3. 栄養補給不耐性及び PS を減量不可能な、臨床的に問題となる既知で未治療の腸閉塞を有する者。

表 2.7.6.18 - 1 TED-C14-006 試験：試験の概要

	4. 嚢胞性線維症又は既知の DNA 異常（例：家族性腺腫性ポリポーシス、ファンコニー・ビッケル症候群）により吸収が不安定である者。 5. スクリーニング前に、重度の既知の運動障害症候群（偽性腸閉塞又は持続性の重度の活動性腹壁破裂関連運動障害など）があり、これらにより栄養補給不耐性及び PS 施行が不可能である者。EN の進展を制限することが予想される場合、運動障害を重度と定義した。 6. スクリーニング前 6 ヵ月以内に実施した上部消化管（GI）造影で臨床的に問題となる閉塞が認められた者。 7. スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に重大な腸切除を含む消化器大手術を受けた者（栄養管の挿入、吻合部潰瘍の修復、10 cm 以下の軽微な腸切除、又は内視鏡手術は除く）。 8. 不安定な心疾患、先天性心疾患又はチアノーゼ性疾患を有する者。ただし、心室又は心房中隔欠損修復、及び開存動脈管結紮を受けた被験者を除く。 9. がん又は臨床的に問題となるリンパ増殖性疾患の既往を有する者。ただし、切除された皮膚基底細胞癌又は扁平上皮癌、又は非侵襲性で外科的に切除された上皮内癌は除く。 10. 妊婦又は授乳中の女性（テデュグルチド群のみ）。 11. スクリーニング前の 3 ヵ月以内又は治験薬の半減期の 5.5 倍以内（いずれか長いほう）及び試験期間中に治験薬（グルタミン又はオメガベンを除く）を用いた臨床試験に参加した者。 12. テデュグルチド又は天然／合成グルカゴン様ペプチド（GLP）-2 の使用歴がある者。 13. スクリーニング前 3 ヵ月以内に GLP-1 アナログ又はヒト成長ホルモンの使用歴がある者。 14. スクリーニング前 3 ヵ月以内にオクトレオチド又はジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬の使用歴がある者。 15. スクリーニング来院前 6 ヵ月以内に生物学的療法（例：抗腫瘍壊死因子）による治療を受けた活動性クローン病を有する者。 16. スクリーニング前 3 ヵ月以内に導入又は変更した長期全身性免疫抑制療法を要する炎症性腸疾患を有する者。 17. スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に 4 回以上の SBS 関連又は PS 関連の入院がある者（例：感染に関連したカテーテル敗血症、血栓、腸閉塞、重度の水分-電解質障害の記録）。 18. スクリーニング前 1 ヵ月以内又はスクリーニング期間中の PS 量に影響を及ぼす重大な予定外の入院があった者。ただし、菌血症の合併症を伴わない治療、中心静脈ライン交換／修理、又はその他、被験者が安定している場合を除く。 19. スクリーニング及びベースライン来院時に体重が 10 kg 未満の者。 20. スクリーニング期間中に、以下のいずれかの臨床検査結果により示される、活動性、重度、又は不安定とされる、臨床的に問題となる肝機能障害の徴候が認められる者。 A. 総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 2 倍以上 B. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 7 倍以上 C. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 7 倍以上 ジルベール症候群患者の場合： D. 間接（非抱合型）ビリルビンが ULN の 2 倍以上

表 2.7.6.18 - 1 TED-C14-006 試験：試験の概要

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">21. 持続的な活動性又は不安定とされる、臨床的に問題となる既知の腎障害の徴候を有する者（すなわち推定糸球体濾過率が 50 mL/min/1.73 m^2 未満）。
22. 治験来院スケジュール及びその他の治験実施計画書の要件を理解できない、又は遵守する意思がない親及び／又は本人。
23. 不安定とされる、臨床的に問題となる、活動性の未治療の膵又は胆道疾患を有する者。
24. 過度の危険がある、試験完了の妨げになる、又は試験結果の解析に影響を与える等の理由により、治験責任医師が治験への参加を不適当と判断した者。
除外される可能性のある潜在的な疾患状態／疾患の例を以下の表に示す。</td></tr>
<tr><td></td><td>器官系</td><td>除外される疾患</td></tr>
<tr><td></td><td>SBS 関連</td><td>• 継続中の放射線性腸炎
• 未治療のセリアック病
• 難治性又は熱帯性スプルー
• 偽性腸閉塞</td></tr>
<tr><td></td><td>消化器系</td><td>• 過去 3 ヵ月以内に導入又は変更した長期全身性免疫抑制療法を要した活動性炎症性腸疾患（IBD）
• タフティング若しくは自己免疫腸疾患又は微絨毛封入体病
• 上部消化管造影、生検又はポリープ切除により確認された未治療の前悪性又は悪性の消化管の変化
• 既知のポリポーシス（すなわち、家族性腺腫性ポリポーシス、ポイツ・イェガース症候群、ターコット症候群、若年性ポリポーシス症候群、カウデン病、バナヤン・ライリー・ルバルカバ症候群、ガードナー症候群、クロンカイト・カナダ症候群）
• 治験期間中に予定されている腸管又はその他の大手術
• 慢性活動性膵炎
• 胆嚢炎</td></tr>
<tr><td></td><td>免疫系</td><td>• 免疫不全（例：後天性免疫不全症候群、重症複合型免疫不全）</td></tr>
<tr><td></td><td>精神系</td><td>• 1 年以内のアルコール又は薬物乱用
• コントロール不良の主要精神疾患</td></tr>
<tr><td></td><td>一般</td><td>• コントロール不良かつ未治療の重要な活動性全身性疾患（例：心血管系、呼吸器系、腎臓、感染、内分泌系、肝臓、又は中枢神経系）</td></tr>
<tr><td>予定症例数及び解析対象例数（合計及び投与群ごと）</td><td colspan="2">計画時：テデュグルチド群約 26 例（各テデュグルチド群において、1 歳未満の被験者を 1 例以上、12 歳以上 17 歳未満の被験者を 2 例以上）及び標準治療群 8 例以上
登録例：59 例</td></tr>
</table>

表 2.7.6.18 - 1 TED-C14-006 試験：試験の概要

	組み入れた 59 例全例を intention-to-treat（ITT）集団及び安全性解析対象集団に含めた。内訳は、テデュグルチド群が 50 例（0.025 mg/kg/日群 24 例、0.05 mg/kg/日群 26 例）、標準治療群が 9 例であった。治験実施計画書に適合した（PP）集団には、ITT 集団から 6 例を除く 53 例（89.8%）を含めた。内訳は、テデュグルチド群が 44 例（88.0%）（0.025 mg/kg/日群 19 例［79.2%］、0.05 mg/kg/日群 25 例［96.2%］）、標準治療群 9 例（100%）であった。テデュグルチド濃度が測定不能であった 2 例をテデュグルチド群の 48 例（96.0%）からなる薬物動態解析対象集団から除外した。内訳は 0.025 mg/kg/日群が 23 例（95.8%）、0.05 mg/kg/日群が 25 例（96.2%）であった。
被験薬、用法・用量、バッチ番号	テデュグルチド 0.025 又は 0.05 mg/kg を 1 日 1 回、腹部、大腿部、又は上腕部に皮下投与した。 本試験で使用した製品のロット番号は CL4-161（テデュグルチド 2.5 mg）及び CL3-462（テデュグルチド 5 mg）であった。
対照薬、用法・用量、バッチ番号	なし
投与期間	各被験者の試験期間は 30 週間以上であった。 • 2 週間以上のスクリーニング期間 • 24 週間の投与期間 • 4 週間の追跡調査期間
評価基準	薬物動態 ベースライン時に薬物動態解析用の血液検体を採取した。被験者がベースライン来院時に薬物動態用の血液検体を採取できなかった場合、被験者がテデュグルチド投与期間中の他の来院時に薬物動態検体を採取することを可能とした。投与前並びに投与 1、2、及び 4 時間後に採血した。採血により許容できない瀉血量が生じた身体の小さい小児では、薬物動態検体数が減少した。 安全性 安全性及び忍容性は以下を評価することにより評価した。 • 試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の評価 • 身体所見 • 体温、心拍数、血圧を含むバイタルサイン • 体重、身長、頭囲（生後 36 ヵ月まで）、体格指数（BMI）及び関連する Z スコア • 心電図 • 臨床検査安全性データ（生化学的検査、血液学的検査、尿検査、凝固検査） • 尿量 • 排便量（1 日の排便量及び／又は排便回数別） • 抗テデュグルチド抗体（テデュグルチド群のみ） • 結腸内視鏡検査又は S 状結腸鏡検査、腹部超音波検査、便潜血検査、及び小腸追跡を含む上部消化管造影を含む、消化器検査（テデュグルチド群のみ） 有効性及び薬力学 有効性／薬力学の主要評価項目は、ベースラインから Week 24（投与終了時）までの PS 量の 20%以上の減少であった。 その他の薬力学評価項目には以下が含まれる。 • ベースラインから Week 24（投与終了時）までの PS 量の 100%の減少（PS の完全離脱）

表 2.7.6.18 - 1　TED-C14-006 試験：試験の概要

	• ベースラインから各来院時までの PS（量及びカロリー）、シトルリン、及び EN サポート（量及びカロリー）の変化（変化量及び変化率） • Week 24（投与終了時）から Week 28（試験終了時）までの PS（量及びカロリー）、シトルリン、及び EN サポート（量及びカロリー）の変化（変化量及び変化率） • PS の 1 日あたりの施行時間及び週間施行日数の変化 • 各来院時の PS 量の 20%以上の減少
統計手法	離散スケールによる評価項目を含む連続変数は、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最大値、及び最小値を含む記述統計量を用いて要約した。カテゴリー変数の場合は、要約統計量に被験者数と割合を含む。 有効性／薬力学 有効性／薬力学データ（PS、EN サポート、シトルリン、1 日あたりの PS 施行時間、及び週間 PS 施行日数の変化を含む）を来院及び時点別に要約した。 薬物動態 PK パラメータは、ノンコンパートメント解析により、実際の検体採取時点を用いて測定したテデュグルチドの血漿中濃度に基づいて推定した。 安全性 有害事象を要約した。定量的安全性データ及びベースラインからの変化（該当する場合）について記述統計量を算出した。定性的な安全性データを分類するため、頻度を集計した。
治験責任医師及び実施医療機関	7 ヵ国、27 施設（米国 19 施設、ベルギー1 施設、カナダ 3 施設、英国 2 施設、フィンランド 1 施設、ドイツ 1 施設及びイタリア 1 施設）
試験期間	試験開始日：2016 年 6 月 3 日（最初の被験者の組入れ；最初の被験者のスクリーニング） 試験終了日：2017 年 8 月 18 日（最終被験者の完了日）

18.1 被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースライン特性

被験者 59 例を組み入れた。内訳は、テデュグルチド群が 50 例（0.025 mg/kg/日群 24 例、0.05 mg/kg/日群 26 例）、標準治療群が 9 例であった。テデュグルチド群に組み入れた全ての被験者に治験薬を投与した。59 例全例が投与を完了し（Week 24）、試験を完了した（Week 28）。治験薬の服薬遵守率（平均値±SD）はテデュグルチド群間で同様であった（0.025 mg/kg/日：97.7±3.59%；0.05 mg/kg/日：98.9±0.85%）。ITT 集団の全被験者（100%）の服薬遵守率は 80%以上であった。

ITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.18 - 2 に示す。被験者の年齢分布は両投与群で類似していた。全体として、年齢（平均値±SD）は 6.3±3.76 歳であり、被験者の大部分は 1 歳以上 12 歳未満であった（91.5%）。1 歳未満の小児は組み入れられなかった。テデュグルチドの各投与群で 12～17 歳の被験者は 2 例であった。両投与群の被験者の大部分は男性であり、テデュグルチド群全体の 70.0%、標準治療群の 66.7%であった。人種及び民族の分布はテデュグルチドの各投与群間で類似していた。標準治療群では、「その他」、「現地の規則により人種情報が提供されなかった」カテゴリーに属する被験者及びヒスパニック／ラテン系の民族の割

合が高かった。ベースライン時の成長パラメータはテデュグルチド群で体重及び身長の平均値を下回っていたが、BMI は正常であり、本患者集団でよくみられる成長阻害を示すプロファイルと一致していた。標準治療群ではベースラインの体重、身長及び BMI の Z スコアが高く、ベースラインの栄養状態が良好であることが示された。

表 2.7.6.18 - 2　TED-C14-006 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 集団）

Characteristic	0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=24)	0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=26)	Total Teduglutide (N=50)	Standard of Care (N=9)	Total (N=59)
Age (years), Mean (SD)	6.6 (3.61)	6.2 (3.67)	6.4 (3.61)	5.7 (4.72)	6.3 (3.76)
Age Group, n (%)					
<1 year	0	0	0	0	0
1 - <12 years	22 (91.7)	24 (92.3)	46 (92.0)	8 (88.9)	54 (91.5)
12 - <17 years	2 (8.3)	2 (7.7)	4 (8.0)	0	4 (6.8)
17 - <18 years	0	0	0	1 (11.1)	1 (1.7)
Sex, n (%)					
Male	16 (66.7)	19 (73.1)	35 (70.0)	6 (66.7)	41 (69.5)
Female	8 (33.3)	7 (26.9)	15 (30.0)	3 (33.3)	18 (30.5)
Premenarchal [1]	7 (87.5)	7 (100)	14 (93.3)	2 (66.7)	16 (88.9)
Child-bearing Potential [1]	1 (12.5)	0	1 (6.7)	1 (33.3)	2 (11.1)
Race, n (%)					
White	16 (66.7)	21 (80.8)	37 (74.0)	2 (22.2)	39 (66.1)
Black or African American	3 (12.5)	3 (11.5)	6 (12.0)	1 (11.1)	7 (11.9)
Asian	1 (4.2)	1 (3.8)	2 (4.0)	1 (11.1)	3 (5.1)
Other	1 (4.2)	0	1 (2.0)	2 (22.2)	3 (5.1)
Not allowed based on local regulations	3 (12.5)	1 (3.8)	4 (8.0)	3 (33.3)	7 (11.9)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	5 (20.8)	5 (19.2)	10 (20.0)	4 (44.4)	14 (23.7)
Not Hispanic or Latino	16 (66.7)	20 (76.9)	36 (72.0)	2 (22.2)	38 (64.4)
Not Reported	3 (12.5)	1 (3.8)	4 (8.0)	3 (33.3)	7 (11.9)
Weight Z-Score at Baseline, Mean (SD)	-0.85 (1.08)	-0.88 (1.11)	-0.86 (1.08)	-0.22 (0.81)	-0.77 (1.07)
Height Z-Score at Baseline, Mean (SD)	-1.28 (1.22)	-1.31 (1.18)	-1.30 (1.19)	-0.39 (1.59)	-1.16 (1.28)
BMI Z-Score at Baseline, Mean (SD)	-0.09 (1.05)	-0.03 (1.18)	-0.06 (1.11)	0.08 (0.56)	-0.04 (1.04)
Head Circumference Z-Score at Baseline, Mean (SD)	-1.79 (0.50)	-0.13 (0.49)	-0.84 (1.00)	-0.97 (-)	-0.86 (0.93)

Note: [1] Percentage of menarchal status are based on the number of females in each treatment group. Unless specified, percentage are based on the number of subjects in the analysis set in each treatment group by region.
Note: Head circumference is scheduled to be collected only for subjects ≤36 months of age at the time of measurement.
Source: M 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR Table 14.1.2.1

ITT 集団と安全性解析対象集団は同一であるため、ITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は安全性解析対象集団と同一であった。全般的に、PP 解析対象集団の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、ITT 集団及び安全性解析対象集団の被験者の人口統計学的特性と類似していた。

SBS の主な原因は両投与群（テデュグルチド群及び標準治療群）で類似していた。全体として、最も多く見られた SBS の原因は腹壁破裂（37.3%［22/59 例］）、中腸軸捻転（32.2%［19/59 例］）、及び壊死性腸炎（16.9%［10/59 例］）であった。残存小腸の長さは両投与群で同様であり、全体の平均値±SD は 43.27±32.52 cm であった。ストーマを有する被験者の割合は両投与群で同様であり、全体の割合は 22.0%（13/59 例）であった。ストーマを有する被験者のうち、69.2%（9/13 例）が空腸瘻造設、15.4%（2/13 例）が回腸瘻造設、15.4%（2/9 例）が結腸瘻造設を有していた。テデュグルチド群全体の 94%（47/59 例）及び標準治療群の 66.7%（6/9 例）が残存結腸を有していた。残存結腸の割合（平均値）は、両投与群で同様であり、全体の平均値±SD は 64.5±32.8%であった。残存結腸を有する被験者のうち 3 例（いずれも 0.05 mg/kg/日群）では残存結腸の連続性が認められなかった。回腸遠位部又は末端部を有する被験者の割合は両投与群で同様であり、全体の割合は 35.6%（21/59 例）であった。回腸遠位部又は回腸末端部を有する被験者のうち、76.2%（16/21 例）が完全な回盲弁を有していた。

全般的に、被験者の消化器症状歴は両投与群で類似していた（ITT 集団及び安全性解析対象集団）。予想されたとおり、この被験者集団ではベースライン時に消化器症状が非常に多く認められた。全体として、腹痛／腹部痛はこれらの被験者の 14 例（23.7%）に認められ、大部分の被験者（11 例［78.6%］）で軽度であった。うち 1 例（7.1%）で腹痛／腹部痛は臨床的に問題とされた。悪心／吐き気は全体で 9 例（15.3%）に認められ、いずれも軽度であった。臨床的に問題となる悪心／吐き気の既往を有する被験者はいなかった。嘔吐は全体で 18 例（30.5%）に認められ、いずれも軽度であった。うち 1 例（5.6%）で嘔吐は臨床的に問題とされた。胸やけ／逆流／喀出は全体で 12 例（20.3%）に認められ、いずれも軽度であった。臨床的に問題となる胸やけ／逆流／喀出の既往を有する被験者はいなかった。ガス／腹部膨満感は全体で 23 例（39.0%）に認められ、大半（19 例［82.6%］）は軽度であった。うち 2 例（8.7%）でガス／腹部膨満感は臨床的に問題とされた。下痢／ゆるい便は全体で多くの被験者（53 例［89.8%］）に認められ、大部分（31 例［58.5%］）で軽度であった。うち 8 例（15.1%）で下痢／ゆるい便は臨床的に問題とされた。便秘／非常に硬い便は全体で 1 例（1.7%）に認められ、軽度であり、臨床的に問題なしとされた。

18.2 有効性の結果

テデュグルチド 24 週間投与により、SBS を有する小児被験者の PS 量が減少した。PS パラメータの変化は、被験者日誌データ及び医師処方データで同様であった。被験者日誌データによる PS 量（以降、PS 量）は、医師の処方データに基づく PS 量（PS 処方量）よりも代表的な有効性の指標と考えられた。

18.2.1　PS 量の 20%以上の減少

有効性の主要評価項目は、体重によって標準化した PS 量のベースラインからの投与終了時の 20%以上の減少であった。被験者日誌データに基づく ITT 解析では、0.025 mg/kg/日群の 13 例

（54.2%）、0.05 mg/kg/日群の 18 例（69.2%）、及び標準治療群の 1 例（11.1%）が主要評価項目を達成した。PP 集団では、0.025 mg/kg/日群の 12 例（63.2%）、0.05 mg/kg/日群の 18 例（72%）、及び標準治療群の 1 例（11.1%）が主要評価項目を達成した。

総じて、PS 量の 20%以上の減少を達成した被験者の割合は、24 週間の投与期間中、両テデュグルチド群で増加したが、標準治療群では増加しなかった。

18.2.1.1　PS 量の 20%以上減少（来院ごと）

年齢群別にサブグループ解析を実施した。テデュグルチド群の被験者の大部分（46/50 例［92%］）は 1 歳以上 12 歳未満であった。この年齢群で各来院時に、体重によって標準化した PS 量の 20%以上減少を達成した被験者数及び割合は、全体集団と同様であった。各テデュグルチド群の 2 例は 12 歳以上 17 歳未満であった。0.025 mg/kg/日群の両被験者は、Week 3 までに PS 量の 20%の減少を達成し、0.05 mg/kg/日群の両被験者は、Week 11 までに PS 量の 20%の減少を達成した。総じて、各来院時に、医師処方データに基づき、体重によって標準化した PS 処方量の 20%以上減少を達成したサブグループ内の被験者数及び割合は、被験者日誌データに基づく解析と一致していた。0.025 mg/kg/日群の 12 歳以上 17 歳未満の両被験者は、Week 6 までに PS 処方量の 20%減少を達成し、0.05 mg/kg/日群の 12 歳以上 17 歳未満の両被験者は、Week 12 までに PS 処方量の 20%減少を達成した。

また、経口グルタミンの使用の有無別にサブグループ解析を行った。試験期間中にグルタミンを腸内投与した被験者は 2 例のみであり、各テデュグルチド群で 1 例であった。被験者日誌データ及び医師処方データに基づくと、0.025 mg/kg/日群の被験者は、Week 7 までに PS 量の 20%減少を達成し、0.05 mg/kg/日群の被験者は、Week 24 までに PS 量の 20%の減少を達成しなかった。

18.2.2　完全離脱

0.025 mg/kg/日群の 24 例中 2 例（8.3%）及び 0.05 mg/kg/日群の 26 例中 3 例（11.5%）が経腸の自律性を獲得し、投与終了時までに PS から完全に離脱した。試験中に経腸の自律性を獲得した標準治療群の被験者はいなかった。これらの被験者の大部分は生後から PS を必要としており、いずれも 4 年以上 PS を必要としていた。これらの被験者の年齢（4～14 歳）及び基礎疾患の重症度は様々であり、ベースライン時の PS 量は 10～57 mL/kg/日であった。解剖学的形状の分布は全体集団と同様であり、残存小腸長は 40～122 cm であり、5 例中 4 例は回腸末端部及び回盲弁を有さず、5 例中 4 例は残存結腸の連続性が 50%以上であった。投与後 8～21 週間以内に経腸の自律性が認められた。

18.2.3　PS 量の減少

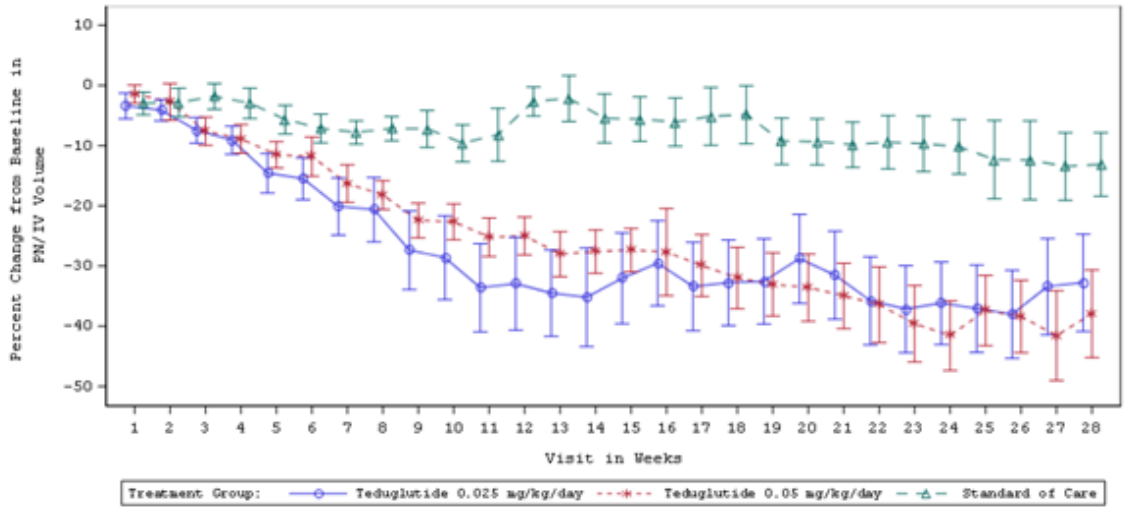
18.2.3.1　被験者日誌データに基づく PS 量のベースラインからの変化

ITT 集団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週ごとの変化量及び変化率を示す。テデュグルチド投与被験者では PS 量に臨床的に意味のある減少がみられたが、標準治療群ではみられなかった。0.025 mg/kg/日群では、PS 量のベースライン（56.84±25.24 mL/kg/日）から投与終了時の変化量は−16.16±10.52 mL/kg/日であり、変化率は−36.17±30.65%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。0.05 mg/kg/日群では、ベースライン（60.09±29.19 mL/kg/日）から投与終了時の変化量は−23.30±17.50 mL/kg/日であり、変化率は−41.57±28.90%であった。標準治療群では、ベースライン（79.59±31.12 mL/kg/日）から投与終了時の変化量は−6.03±4.55 mL/kg/日であり、変化率は−10.21±13.59%であった。

テデュグルチドを投与しない Week 24（投与終了時）から Week 28（試験終了時）までの追跡調査期間中、PS 量は安定していた。ITT 集団について、投与終了時から試験終了時までの PS 量の変化量及び変化率を示す。0.025 mg/kg/日群では、投与終了時（45.79±30.56 mL/kg/日）から試験終了時の変化量は 2.63±7.80 mL/kg/日であり、変化率は 7.31±20.01%であった。0.05 mg/kg/日群では、投与終了時（36.48±26.71 mL/kg/日）から試験終了時の変化量は 1.52±12.68 mL/kg/日であり、変化率は−3.30±29.69%であった。標準治療群では、投与終了時（73.57±32.95 mL/kg/日）から試験終了時の変化量は−2.99±4.94 mL/kg/日であり、変化率は−2.45±4.79%であった。

ITT 集団の来院（週）ごとの PS 量のベースラインからの変化率（平均値±SE）を図 2.7.6.13 - 1 に示す。

図 2.7.6.13 - 1　TED-C14-006 試験：週ごとの PS 量（mL/kg/日）の変化率（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: M 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR Figure 14.2.4.3

概して、PS 量の変化量は PP 集団及び ITT 集団で同様であった。

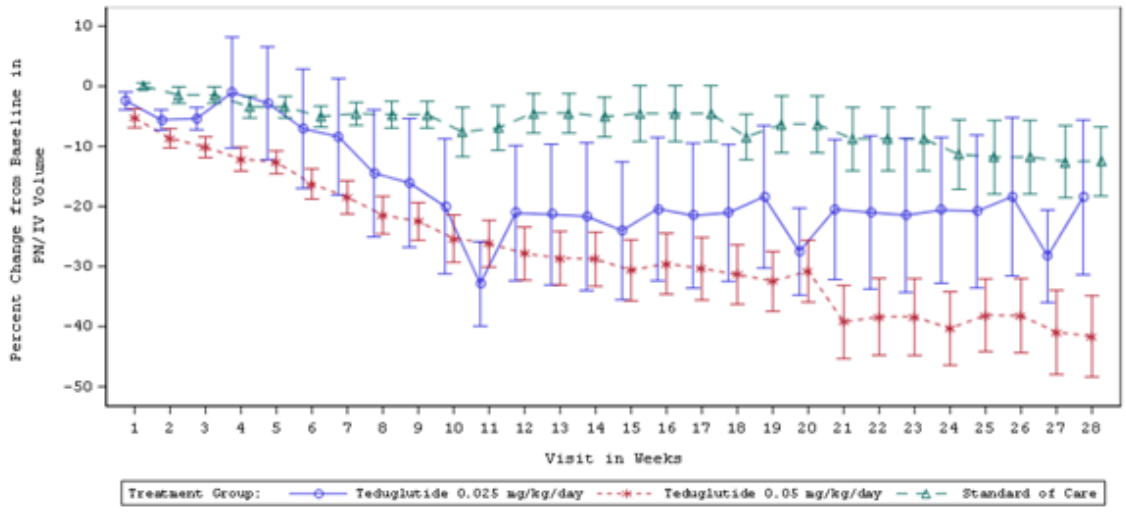
18.2.3.2　医師処方データに基づく PS 処方量のベースラインからの変化

ITT 集団について、PS 処方量のベースラインからの週ごとの変化量及び変化率を示す。各テデュグルチド群では、PS 処方量の減少が標準治療群よりも大きかった。テデュグルチド 0.025 mg/kg/日群では、ベースライン（56.74±27.31 mL/kg/日）から投与終了時における変化量は−11.28±15.51 mL/kg/日であり、変化率は−20.64±59.46%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群では、ベースライン（58.90±27.91 mL/kg/日）から投与終了時の変化量は−22.13±17.92 mL/kg/日であり、変化率は−40.35±31.19%であった。標準治療群では、ベースライン（74.56±25.76 mL/kg/日）から投与終了時の変化量は−5.84±9.80 mL/kg/日であり、変化率は−11.38±17.40%であった。

被験者日誌データの解析と同様に、テデュグルチド投与を行わない Week 24（投与終了時）から Week 28（試験終了時）までの追跡調査期間中、PS 処方量は安定していた。ITT 集団について、投与終了時から試験終了時までの PS 処方量の変化量及び変化率を示す。テデュグルチド 0.025 mg/kg/日群では、投与終了時（45.47±30.13 mL/kg/日）から試験終了時の変化量は 2.13±6.95 mL/kg/日であり、変化率は 0.95±29.79%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群では、投与終了時（36.77±28.01 mL/kg/日）から試験終了時の変化量は−0.35±5.96 mL/kg/日であり、変化率は−3.96±23.57%であった。標準治療群では、投与終了時（68.72±31.90 mL/kg/日）から試験終了時の変化量は−0.91±2.18 mL/kg/日であり、変化率は−1.32±2.94%であった。

ITT 集団における来院別の PS 処方量のベースラインからの変化率（平均値±SE）を図 2.7.6.13 - 2 に示す。

図 2.7.6.13 - 2　TED-C14-006 試験：週ごとの PS 処方量（mL/kg/日）の変化率（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 = (prescribed weekly PS volume / 7) / last available weight prior to or on the date of visit.
Source: M 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR Figure 14.2.4.4

PP 集団について、PS 処方量のベースラインからの週ごとの変化量及び変化率を示す。テデュグルチド 0.025 mg/kg/日群では、ベースライン（55.16±25.95 mL/kg/日）から投与終了時の変化量は−14.68±12.38 mL/kg/日であり、変化率は−34.71±33.82%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群では、ベースライン（59.21±28.44 mL/kg/日）から投与終了時の変化量は−22.19±18.29 mL/kg/日であり、変化率は−40.36±31.83%であった。標準治療群では、ベースライン（74.56±25.76 mL/kg/日）から投与終了時の変化量は−5.84±9.80 mL/kg/日であり、変化率は−11.38±17.40%であった。

18.2.4 PS カロリー量の減少

18.2.4.1 被験者日誌データに基づく PS カロリー量のベースラインからの変化量

ITT 集団について、被験者日誌データに基づく PS カロリー量のベースラインからの週ごとの変化量及び変化率を示す。全体として、PS カロリー量の変化量は PS 量の変化量を反映していた。0.025 及び 0.05 mg/kg/日群でそれぞれ、ベースライン（43.34±21.10 kcal/kg/日及び 43.28±16.52 kcal/kg/日）から投与終了時までの変化量は、−14.92±8.29 kcal/kg/日及び −18.99±14.28 kcal/kg/日であり、変化率は−42.48±29.15%及び−44.29±31.28%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（44.63±22.53 kcal/kg/日）から投与終了時までの変化量は−0.46±4.95 kcal/kg/日であり、変化量は 1.88±17.58%であった。

18.2.4.2 医師処方データに基づく PS 処方カロリー量のベースラインからの変化量

ITT 集団について、医師処方データに基づく PS 処方カロリー量のベースラインからの週ごとの変化量及び変化率を示す。各テデュグルチド群では、PS 処方カロリー量の減少量が標準治療群よりも大きかった。0.025 及び 0.05 mg/kg/日群でそれぞれ、ベースライン（42.05±20.30 kcal/kg/日及び 42.25±15.83 kcal/kg/日）から投与終了時までの PS 処方カロリー量の変化量（平均値±SD）は、−11.76±10.46 kcal/kg/日及び−18.51±13.22 kcal/kg/日であり、変化率は−34.32±32.65%及び−45.09±30.69%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（43.16±21.44 kcal/kg/日）から投与終了時までの PS 処方カロリー量の変化量は −0.27±2.73 kcal/kg/日であり、変化率は 0.76±10.52%であった。

18.2.5 施行時間の短縮

18.2.5.1 週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量

テデュグルチド投与は週間 PS 施行日数（日誌データに基づく）の減少と関連したが、標準治療群ではこのような変化は認められなかった。0.025 及び 0.05 mg/kg/日群でそれぞれ、週間 PS 施行日数のベースライン（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、

−0.88±1.78 日/週及び−1.34±2.24 日/週であり、変化率は−16.03±31.34%及び−21.33±34.09%であった（いずれも平均値±SD）。標準治療群では、週間 PS 施行日数は減少しなかった。4 週間の追跡調査期間中、週間 PS 施行日数は安定していた。週間 PS 施行日数は、日誌データと同様に処方データでもテデュグルチド群では減少し、標準治療群では変化がなかった。

18.2.5.2　1 日あたりの PS 施行時間のベースラインからの変化量

週間 PS 施行日数の減少に加え、PS 施行日における施行時間もテデュグルチド群では短縮したが、標準治療群の変化はごくわずかであった。0.025 及び 0.05 mg/kg/日群でそれぞれ、被験者日誌データに基づくベースライン（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 1 日あたりの PS 施行時間の変化量は、−2.47±2.73 時間/日及び−3.03±3.84 時間/日であり、変化率は−26.04±31.56%及び−26.09±36.14%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±5.50 時間/日）から投与終了時までの 1 日あたりの PS 施行時間の変化量は−0.21±0.69 時間/日であり、変化率は−1.75±5.89%であった。日誌データと同様に処方データでもテデュグルチド群では PS 施行期間が短縮したが、標準治療群における変化はごくわずかであった。

18.2.6　EN 量及びカロリー量の増加

被験者日誌データに基づく PS 量の減少に伴い、EN 量は増加した。0.025 及び 0.05 mg/kg/日群でそれぞれ、被験者日誌データに基づくベースライン（17.80±24.45 mL/kg/日及び 27.64±29.47 mL/kg/日）から Week 24 までの EN 量の変化量は、+7.69±13.46 mL/kg/日及び +10.96±16.59 mL/kg/日であり、変化率は+76.89±117.19%及び+79.52±134.49%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（14.04±18.19 mL/kg/日）から投与終了時までの EN 量の変化量は+0.74±5.91 mL/kg/日であり、変化率は−2.50±33.87%であった。EN 量の変化は、医師処方データ及び被験者日誌データで同様であった。

EN カロリー量の変化は EN 量の変化と同様であった。0.025 及び 0.05 mg/kg/日群でそれぞれ、被験者日誌データに基づくベースライン（19.87±25.88 kcal/kg/日及び 24.14±21.25 kcal/kg/日）から Week 24 までの EN カロリー量の変化量は、+8.43±14.39 kcal/kg/日及び 12.98±18.93 kcal/kg/日であり、変化率は+82.71±136.27%及び 86.47±128.11%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（12.44±17.37 kcal/kg/日）から投与終了時までの EN カロリー量の変化量は、+4.22±13.75 kcal/kg/日であり、変化率は+37.10±107.53%であった。EN カロリー量は、被験者日誌データと医師処方データで同様であった。

18.2.7　血漿中シトルリン濃度

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（ITT 集団）。0.05 mg/kg/日群の平均増加量は、0.025 mg/kg/日群の平均増加

量より大きかった。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）から投与終了時までの血漿中シトルリン濃度の変化量は+7.7±8.50 µmol/L 及び+12.0±12.00 µmol/L 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 であった。

4 週間の追跡調査期間中、テデュグルチド群の血漿中シトルリン濃度（平均値）は低下したが、依然としてベースラインを上回っていた（ITT 集団）。テデュグルチド 0.025 mg/kg/日群では、投与終了時（25.5±15.90 µmol/L）から試験終了時までの血漿中シトルリン濃度の変化量は −6.0±9.26 µmol/L であった。テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群では、投与終了時（29.0±15.23 µmol/L）から試験終了時までの血漿中シトルリン濃度の変化量は−9.5±10.33 µmol/L であった。標準治療群では、投与終了時（12.3±6.57 µmol/L）から試験終了時までの血漿中シトルリン濃度の変化量は、+1.8±6.48 µmol/L であった。

18.3 薬物動態の結果

この集団における薬物動態特性が明らかにされ、先に実施した 12 週間の小児試験と一致していた。AUC_{last}（平均値±SD）は、0.025 及び 0.05 mg/kg/日群でそれぞれ、39.17±14.51 及び 98.58±54.06 ng•hr/mL であった。最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）（平均値±SD）は 0.025 及び 0.05 mg/kg/日群でそれぞれ、2.06±0.92 及び 2.12±1.02 時間であり、最高血漿中濃度（C_{max}）（平均値±SD）はそれぞれ 15.51±7.07 及び 37.45±22.87 ng/mL であった。最終測定可能濃度（T_{last}）（平均値±SD）は、0.025 及び 0.05 mg/kg/日群でそれぞれ、3.76±0.45 及び 3.91±0.20 時間であった。

18.4 安全性の結果

18.4.1　曝露状況

テデュグルチドに対する曝露は、0.025 mg/kg/日群と 0.05 mg/kg/日群で同様であった。0.025 mg/kg/日群のテデュグルチド曝露期間（平均値±SD）は 169.0±2.69 日（範囲：165～178 日）であった。0.05 mg/kg/日群のテデュグルチド曝露期間（平均値±SD）は 167.8±1.33 日（範囲：165～171 日）であった。両群の被験者の大部分が 24 週間（168 日）以上の投与を受けていた（0.025 mg/kg/日：19 例［79.2%］；0.05 mg/kg/日：17 例［65.4%］）。

18.4.2　有害事象

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

18.4.2.1　　有害事象の概要

全ての有害事象の発現頻度を表 2.7.6.18 - 3 に示す。有害事象は 0.025 mg/kg/日群の 24 例（100%）に 286 件、0.05 mg/kg/日群の 25 例（96.2%）に 228 件、標準治療群の 9 例（100%）に 73 件発現した。有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。関連ありとされた有害事象は 0.025 mg/kg/日群の 8 例（33.3%）に 12 件、0.05 mg/kg/日群の 7 例（26.9%）に 10 件発現した。重篤な有害事象は 0.025 mg/kg/日群の 15 例（62.5%）に 32 件、0.05 mg/kg/日群の 20 例（76.9%）に 43 件、標準治療群の 4 例（44.4%）に 10 件発現した。このうち、関連ありとされた重篤な有害事象は 2 件であり、いずれも 0.025 mg/kg/日群での発現であった。投与中止又は死亡に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.18 - 3　　TED-C14-006 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=24)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=26)		Total Teduglutide (N=50)		Standard of Care (N=9)	
Category	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Any TEAE	24 (100)	286	25 (96.2)	228	49 (98.0)	514	9 (100)	73
TEAE Highest Severity[a]								
Mild	4 (16.7)		7 (26.9)		11 (22.0)		4 (44.4)	
Moderate	15 (62.5)		9 (34.6)		24 (48.0)		5 (55.6)	
Severe	5 (20.8)		9 (34.6)		14 (28.0)		0	
TEAE Relationship								
Not Related	24 (100)	274	25 (96.2)	218	49 (98.0)	492	-	-
Related	8 (33.3)	12	7 (26.9)	10	15 (30.0)	22	-	-
Any TESAE	15 (62.5)	32	20 (76.9)	43	35 (70.0)	75	4 (44.4)	10
TESAE Relationship								
Not Related	14 (58.3)	30	20 (76.9)	43	34 (68.0)	73	-	-
Related	2 (8.3)	2	0		2 (4.0)	2	-	-
TEAE Leading to Treatment Discontinuation	0		0		0		-	
TEAE Leading to Death	0		0		0		0	

E=events; TEAE=treatment emergent adverse event; TESAE=treatment emergent serious adverse event.
[a] Only highest severity per subject is counted for incidence and percentage.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety analysis set in each treatment group.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as adverse events that started or worsened on or after the date of first dose for treatment arms and adverse events that started or worsened on or after the baseline visit for standard of care group. Adverse events with an unknown date of onset and a stop date after the start of the date of first dose or unknown are included as TEAEs.
Source: M 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR Table 14.3.1.1

18.4.2.2　有害事象の分析

器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.18 - 4 に示す。有害事象が発現した被験者の割合は両投与群で同様であった。有害事象は 0.025 mg/kg/日群の 24 例（100%）に 286 件、0.05 mg/kg/日群の 25 例（96.2%）に 228 件、標準治療群の 9 例（100%）に 73 件発現した。

0.025 mg/kg/日群と 0.05 mg/kg/日群との間に有害事象の発現頻度の明らかな差は認められなかった。テデュグルチド群全体で有害事象を発現した被験者の割合が最も高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」（88.0%）、「胃腸障害」（78.0%）、及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（58.0%）であった。発現頻度が最も高かった有害事象（テデュグルチド群の 15%以上）は、発熱（38.0%）、嘔吐（36.0%）、上気道感染（30.0%）、咳嗽（24.0%）、下痢（22.0%）、鼻咽頭炎（20.0%）、腹痛（20.0%）、脱水（18.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（18.0%）、及び頭痛（16.0%）であった。テデュグルチド群では、SOC「製品の問題」が 13 例（26.0%）に 18 件発現した。これらの有害事象はいずれも中心静脈カテーテル合併症に関連しており、治験薬及び付属品の合併症に起因するものではなかった。

標準治療群で有害事象を発現した被験者の割合が最も高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」（77.8%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（66.7%）、及び「胃腸障害」（55.6%）であった。発現頻度が最も高かった有害事象（標準治療群の 15%以上）は、嘔吐（55.6%）、発熱（44.4%）、咳嗽（33.3%）、カテーテル留置部位紅斑（22.2%）、及び鼻咽頭炎（22.2%）であった。

表 2.7.6.18 - 4　TED-C14-006 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=24)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=26)		Total Teduglutide (N=50)		Standard of Care (N=9)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Any TEAE		**24 (100)**	**286**	**25 (96.2)**	**228**	**49 (98.0)**	**514**	**9 (100)**	**73**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**	**0**	**2 (7.7)**	**2**	**2 (4.0)**	**2**	**1 (11.1)**	**1**
Anaemia	貧血	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	1 (11.1)	1
Cardiac Disorders	**心臓障害**	**1 (4.2)**	**1**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**1**	**0**	**0**
Tachycardia	頻脈	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	**先天性、家族性および遺伝性障害**	**1 (4.2)**	**1**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**1**	**0**	**0**
Hypospadias	尿道下裂	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**2 (8.3)**	**3**	**1 (3.8)**	**1**	**3 (6.0)**	**4**	**1 (11.1)**	**1**
Ear pain	耳痛	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (4.0)	2	1 (11.1)	1
Otorrhoea	耳漏	1 (4.2)	2	0	0	1 (2.0)	2	0	0
Eye disorders	**眼障害**	**1 (4.2)**	**1**	**1 (3.8)**	**2**	**2 (4.0)**	**3**	**0**	**0**
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (4.0)	2	0	0

表 2.7.6.18 - 4　TED-C14-006 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=24)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=26)		Total Teduglutide (N=50)		Standard of Care (N=9)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Strabismus	斜視	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**19 (79.2)**	**62**	**20 (76.9)**	**47**	**39 (78.0)**	**109**	**5 (55.6)**	**14**
Vomiting	嘔吐	10 (41.7)	24	8 (30.8)	17	18 (36.0)	41	5 (55.6)	7
Diarrhoea	下痢	8 (33.3)	9	3 (11.5)	4	11 (22.0)	13	1 (11.1)	1
Abdominal pain	腹痛	4 (16.7)	5	6 (23.1)	7	10 (20.0)	12	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (12.5)	8	3 (11.5)	3	6 (12.0)	11	1 (11.1)	1
Nausea	悪心	3 (12.5)	3	3 (11.5)	3	6 (12.0)	6	1 (11.1)	1
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	2 (7.7)	2	2 (4.0)	2	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	2 (8.3)	2	0	0	2 (4.0)	2	0	0
Constipation	便秘	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (4.0)	2	0	0
Abnormal faeces	異常便	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Chapped lips	口唇のひび割れ	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Dysphagia	嚥下障害	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Eosinophilic colitis	好酸球性結腸炎	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Faecal volume increased	便量増加	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Faecaloma	糞塊	1 (4.2)	2	0	0	1 (2.0)	2	0	0
Flatulence	鼓腸	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Food poisoning	食中毒	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Gastric prolapse	胃脱出	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Gastritis	胃炎	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Haematemesis	吐血	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Ileus	イレウス	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Lip haemorrhage	口唇出血	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Mucous stools	粘液便	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Perianal erythema	肛門周囲紅斑	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	1 (11.1)	2
Proctalgia	肛門周囲痛	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	1 (11.1)	2
Rectal ulcer	直腸潰瘍	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**14 (58.3)**	**28**	**15 (57.7)**	**30**	**29 (58.0)**	**58**	**6 (66.7)**	**11**
Pyrexia	発熱	8 (33.3)	12	11 (42.3)	17	19 (38.0)	29	4 (44.4)	7
Injection site bruising	注射部位内出血	3 (12.5)	4	1 (3.8)	1	4 (8.0)	5	0	0
Pain	疼痛	2 (8.3)	2	1 (3.8)	1	3 (6.0)	3	0	0
Injection site swelling	注射部位腫脹	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (4.0)	2	0	0
Medical device site pain	医療機器使用部位疼痛	0	0	2 (7.7)	2	2 (4.0)	2	1 (11.1)	1
Asthenia	無力症	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0

表 2.7.6.18 - 4　TED-C14-006 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=24)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=26)		Total Teduglutide (N=50)		Standard of Care (N=9)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Catheter site dermatitis	カテーテル留置部位皮膚炎	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	2 (22.2)	2
Catheter site rash	カテーテル留置部位発疹	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Fatigue	疲労	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Infusion site pain	注入部位疼痛	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Injection site discolouration	注射部位変色	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Injection site erythema	注射部位紅斑	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Injection site mass	注射部位腫瘤	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (4.2)	2	0	0	1 (2.0)	2	0	0
Injection site rash	注射部位発疹	0	0	1 (3.8)	2	1 (2.0)	2	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Injury associated with device	医療機器関連損傷	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Catheter site related reaction	カテーテル留置部位関連反応	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**3 (12.5)**	**4**	**0**	**0**	**3 (6.0)**	**4**	**1 (11.1)**	**1**
Cholelithiasis	胆石症	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Liver disorder	肝障害	1 (4.2)	2	0	0	1 (2.0)	2	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1
Immune system disorders	**免疫系障害**	**1 (4.2)**	**1**	**2 (7.7)**	**2**	**3 (6.0)**	**3**	**0**	**0**
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (4.2)	1	2 (7.7)	2	3 (6.0)	3	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**20 (83.3)**	**55**	**24 (92.3)**	**66**	**44 (88.0)**	**121**	**7 (77.8)**	**21**
Upper respiratory tract infection	上気道感染	7 (29.2)	9	8 (30.8)	10	15 (30.0)	19	4 (44.4)	5
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (16.7)	4	6 (23.1)	9	10 (20.0)	13	2 (22.2)	2
Device related infection	医療機器関連感染	1 (4.2)	2	5 (19.2)	5	6 (12.0)	7	0	0
Rhinitis	鼻炎	1 (4.2)	1	5 (19.2)	6	6 (12.0)	7	0	0
Viral infection	ウイルス感染	3 (12.5)	4	3 (11.5)	4	6 (12.0)	8	1 (11.1)	2
Influenza	インフルエンザ	2 (8.3)	2	3 (11.5)	3	5 (10.0)	5	0	0
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	1 (4.2)	1	3 (11.5)	3	4 (8.0)	4	0	0

表 2.7.6.18 - 4　TED-C14-006 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=24)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=26)		Total Teduglutide (N=50)		Standard of Care (N=9)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Conjunctivitis	結膜炎	3 (12.5)	3	1 (3.8)	1	4 (8.0)	4	0	0
Ear infection	耳感染	1 (4.2)	1	3 (11.5)	3	4 (8.0)	4	1 (11.1)	1
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	3 (12.5)	3	0	0	3 (6.0)	3	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	2 (8.3)	6	1 (3.8)	1	3 (6.0)	7	1 (11.1)	1
Cellulitis	蜂巣炎	2 (8.3)	3	0	0	2 (4.0)	3	0	0
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (4.0)	2	0	0
Gastrointestinal bacterial overgrowth	消化管内細菌過剰増殖	2 (8.3)	6	0	0	2 (4.0)	6	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	2 (7.7)	2	2 (4.0)	2	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	2 (7.7)	3	2 (4.0)	3	0	0
Bacteraemia	菌血症	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Bacterial infection	細菌感染	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Candida nappy rash	カンジダ性おむつ皮疹	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Corona virus infection	コロナウイルス感染	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	1 (11.1)	1
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Eye infection	眼感染	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Gastritis viral	ウイルス性胃炎	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Metapneumovirus infection	メタニューモウイルス感染	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Orchitis	精巣炎	1 (4.2)	2	0	0	1 (2.0)	2	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	1 (11.1)	1
Otitis media acute	急性中耳炎	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	1 (11.1)	1
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Respiratory syncytial virus infection	RS ウイルス感染	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Rotavirus infection	ロタウイルス感染	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0

表 2.7.6.18 - 4 TED-C14-006 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=24)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=26)		Total Teduglutide (N=50)		Standard of Care (N=9)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Varicella	水痘	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Viral diarrhoea	ウイルス性下痢	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Fungaemia	真菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	2
Roseola	ばら疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1
Urinary tract infection bacterial	細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	2
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**7 (29.2)**	**7**	**3 (11.5)**	**13**	**10 (20.0)**	**20**	**1 (11.1)**	**1**
Stoma site erythema	ストーマ部紅斑	0	0	2 (7.7)	3	2 (4.0)	3	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Contusion	挫傷	0	0	1 (3.8)	2	1 (2.0)	2	0	0
Gastrointestinal stoma complication	消化管ストーマ合併症	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Gastrostomy tube site complication	胃瘻管部合併症	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Human bite	人による咬傷	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Laceration	裂傷	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Nasal injury	鼻部損傷	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Post procedural fistula	処置後瘻孔	0	0	1 (3.8)	2	1 (2.0)	2	0	0
Stoma site haemorrhage	ストーマ部出血	0	0	1 (3.8)	2	1 (2.0)	2	0	0
Stoma site hypergranulation	ストーマ部過剰肉芽	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Stoma site rash	ストーマ部発疹	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Anaesthetic complication neurological	麻酔による神経系合併症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1
Investigations	**臨床検査**	**14 (58.3)**	**43**	**7 (26.9)**	**8**	**21 (42.0)**	**51**	**2 (22.2)**	**2**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (29.2)	7	2 (7.7)	2	9 (18.0)	9	0	0

表 2.7.6.18 - 4　TED-C14-006 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=24)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=26)		Total Teduglutide (N=50)		Standard of Care (N=9)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (20.8)	5	0	0	5 (10.0)	5	0	0
Blood bicarbonate decreased	血中重炭酸塩減少	4 (16.7)	5	0	0	4 (8.0)	5	0	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	2 (8.3)	2	1 (3.8)	1	3 (6.0)	3	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (8.3)	2	0	0	2 (4.0)	2	0	0
Lymph node palpable	リンパ節触知	2 (8.3)	2	0	0	2 (4.0)	2	1 (11.1)	1
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Blood magnesium increased	血中マグネシウム増加	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (4.2)	2	0	0	1 (2.0)	2	0	0
Blood uric acid decreased	血中尿酸減少	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Crystal urine present	尿中結晶陽性	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Gastrointestinal stoma output increased	消化管ストーマ排液増加	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Human metapneumovirus test positive	ヒトメタニューモウイルス検査陽性	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0

表 2.7.6.18 - 4　TED-C14-006 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=24)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=26)		Total Teduglutide (N=50)		Standard of Care (N=9)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Red blood cell count increased	赤血球数増加	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	1 (11.1)	1
Weight decreased	体重減少	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**10 (41.7)**	**25**	**5 (19.2)**	**6**	**15 (30.0)**	**31**	**0**	**0**
Dehydration	脱水	8 (33.3)	13	1 (3.8)	1	9 (18.0)	14	0	0
Acidosis	アシドーシス	2 (8.3)	2	1 (3.8)	1	3 (6.0)	3	0	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	2 (8.3)	5	1 (3.8)	1	3 (6.0)	6	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (4.2)	3	1 (3.8)	1	2 (4.0)	4	0	0
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (8.3)**	**4**	**0**	**0**	**2 (4.0)**	**4**	**1 (11.1)**	**1**
Pain in extremity	四肢痛	2 (8.3)	2	0	0	2 (4.0)	2	0	0
Arthralgia	関節痛	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	1 (11.1)	1
Nervous system disorders	**神経系障害**	**4 (16.7)**	**5**	**7 (26.9)**	**9**	**11 (22.0)**	**14**	**1 (11.1)**	**5**
Headache	頭痛	3 (12.5)	4	5 (19.2)	7	8 (16.0)	11	1 (11.1)	3
Balance disorder	平衡障害	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Lethargy	嗜眠	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Seizure	痙攣発作	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	2
Product issues	**製品の問題**	**7 (29.2)**	**11**	**6 (23.1)**	**7**	**13 (26.0)**	**18**	**0**	**0**
Device breakage	医療機器破損	3 (12.5)	5	3 (11.5)	4	6 (12.0)	9	0	0
Device occlusion	医療機器閉塞	3 (12.5)	3	1 (3.8)	1	4 (8.0)	4	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	2 (8.3)	2	1 (3.8)	1	3 (6.0)	3	0	0

表 2.7.6.18 - 4 TED-C14-006 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=24)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=26)		Total Teduglutide (N=50)		Standard of Care (N=9)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Device issue	医療機器の問題	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Thrombosis in device	医療機器内血栓	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**	**0**	**0**	**3 (11.5)**	**3**	**3 (6.0)**	**3**	**1 (11.1)**	**1**
Agitation	激越	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Attention deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥多動性障害	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Middle insomnia	中期不眠症	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Anxiety	不安	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (4.2)**	**1**	**2 (7.7)**	**3**	**3 (6.0)**	**4**	**1 (11.1)**	**1**
Haematuria	血尿	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Hydronephrosis	水腎症	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	1 (11.1)	1
Urinary bladder polyp	膀胱ポリープ	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**1 (4.2)**	**1**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**1**	**0**	**0**
Epididymal cyst	精巣上体嚢胞	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**6 (25.0)**	**8**	**14 (53.8)**	**18**	**20 (40.0)**	**26**	**3 (33.3)**	**9**
Cough	咳嗽	2 (8.3)	2	10 (38.5)	11	12 (24.0)	13	3 (33.3)	4
Rhinorrhoea	鼻漏	3 (12.5)	3	0	0	3 (6.0)	3	1 (11.1)	1
Epistaxis	鼻出血	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (4.0)	2	0	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (4.0)	2	1 (11.1)	2
Productive cough	湿性咳嗽	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (4.0)	2	0	0
Asthma	喘息	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Hypocapnia	低炭酸症	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	1 (11.1)	1
Respiratory disorder	呼吸障害	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Hyperventilation	過換気	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**7 (29.2)**	**25**	**4 (15.4)**	**9**	**11 (22.0)**	**34**	**3 (33.3)**	**4**
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	2 (8.3)	20	0	0	2 (4.0)	20	0	0
Eczema	湿疹	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (4.0)	2	1 (11.1)	1
Rash	発疹	1 (4.2)	1	1 (3.8)	4	2 (4.0)	5	1 (11.1)	1
Alopecia	脱毛症	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Drug eruption	薬疹	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0

表 2.7.6.18 - 4　TED-C14-006 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=24)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=26)		Total Teduglutide (N=50)		Standard of Care (N=9)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Excessive granulation tissue	過剰肉芽組織	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	1 (11.1)	1
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Red man syndrome	レッドマン症候群	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**0**	**2 (7.7)**	**2**	**2 (4.0)**	**2**	**0**	**0**
Haematoma	血腫	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Superior vena cava syndrome	上大静脈症候群	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0

TEAE=Treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety analysis set in each treatment group.
Note: Treatment-emergent adverse events are defined as adverse events that started or worsened on or after the date of first dose for treatment arms and adverse events that started or worsened on or after the baseline visit for standard of care group. Adverse events with an unknown date of onset and a stop date after the start of the date of first dose or unknown are included as TEAEs.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: Adverse events were coded to primary system organ class and preferred term using MedDRA dictionary, Version 19.1.
Note: Primary system organ classes are sorted by alphabetically and preferred terms are sorted by the descending order of the frequency of Total Teduglutide treatment group.
Source: M 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR Table 14.3.1.2

発現した有害事象の重症度の大部分は軽度又は中等度であった。

重度の有害事象の大部分は、単一の被験者における単一の事象であった。被験者 2 例以上で発現した重度の有害事象は、発熱（0.025 mg/kg/日群 2 例［8.3%］、2 件、0.05 mg/kg/日群 2 例［7.7%］、3 件）、インフルエンザ（0.025 mg/kg/日群 1 例［4.2%］、1 件、0.05 mg/kg/日群 1 例［3.8%］、1 件）、上気道感染（0.025 mg/kg/日群 1 例［4.2%］、1 件、0.05 mg/kg/日群 1 例［3.8%］、1 件）、及び医療機器破損（0.025 mg/kg/日群 1 例［4.2%］、1 件、0.05 mg/kg/日群 1 例［3.8%］、1 件）であった。全ての重度の有害事象は、治験責任医師によって関連なしと判定された。

テデュグルチド投与被験者で発現した、関連ありとされた有害事象を SOC 別及び PT 別に表 2.7.6.18 - 5 に示す。全体で、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日群の 8 例（33.3%）に 12 件、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日群の 7 例（26.9%）に 10 件の関連ありとされた有害事象が発現した。関連ありとされた有害事象の大部分は、1 例の被験者に発現した単一の事象であった。テデュグルチド投与被験者の 2 例（4.0%）で発現した関連ありとされた有害事象は、注射部位内出血、腹痛、及び嘔吐であった。0.025 mg/kg/日群と 0.05 mg/kg/日群との間に関連ありと判断された有害事象の発現頻度に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.6.18 - 5 TED-C14-006 試験：テデュグルチド投与被験者で発現した治験薬と関連ありとされた有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=24)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=26)		Total Teduglutide (N=50)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Any Related TEAE		**8 (33.3)**	**12**	**7 (26.9)**	**10**	**15 (30.0)**	**22**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**4 (16.7)**	**6**	**2 (7.7)**	**2**	**6 (12.0)**	**8**
Abdominal pain	腹痛	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (4.0)	2
Vomiting	嘔吐	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (4.0)	2
Faecaloma	糞塊	1 (4.2)	2	0	0	1 (2.0)	2
Flatulence	鼓腸	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1
Ileus	イレウス	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**4 (16.7)**	**5**	**3 (11.5)**	**3**	**7 (14.0)**	**8**
Injection site bruising	注射部位内出血	2 (8.3)	3	0	0	2 (4.0)	3
Injection site mass	注射部位腫瘤	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1
Injection site reaction	注射部位反応	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1
Injection site swelling	注射部位腫脹	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1
Pain	疼痛	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1
Investigations	**臨床検査**	**1 (4.2)**	**1**	**2 (7.7)**	**2**	**3 (6.0)**	**3**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1
Gastrointestinal stoma output increased	消化管ストーマ排液増加	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**0**	**1 (3.8)**	**1**	**1 (2.0)**	**1**
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**0**	**1 (3.8)**	**2**	**1 (2.0)**	**2**
Alopecia	脱毛症	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1
Eczema	湿疹	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1

E=events; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety analysis set in each treatment group.
Note: Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) are defined as adverse events that started or worsened on or after the date of first dose for treatment arms and adverse events that started or worsened on or after the baseline visit for standard of care group. Adverse events with an unknown date of onset and a stop date after the start of the date of first dose or unknown are included as TEAEs.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: Adverse events were coded to primary system organ class and preferred term using MedDRA dictionary, Version 19.1.
Note: Primary system organ classes are sorted by alphabetically and preferred terms are sorted by the descending order of the frequency of Total Teduglutide treatment group.
Source: M 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR Table 14.3.1.3

18.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

試験期間中に死亡例、投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象は認められなかった。

SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.18 - 6 に示す。重篤な有害事象が発現した被験者の割合はテデュグルチド投与被験者が標準治療投与被験者よりも高かった。テデュグルチド投与を受けるかどうかを被験者が選択したことを考慮すると、この差は投与割付けのバイアスによる影響を受けた可能性がある。SBS の合併症の頻度が低い被験者は、テデュグルチドの投与を希望した割合が少なかった可能性がある。

テデュグルチド群全体で重篤な有害事象を発現した被験者の割合が最も高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」（44.0%）であった。テデュグルチド投与被験者 2 例以上で発現した重篤な有害事象は、発熱（11 例［22.0%］）、医療機器関連感染（4 例［8.0%］）、医療機器破損（4 例［8.0%］）、インフルエンザ（4 例［8.0%］）、上気道感染（4 例［8.0%］）、脱水（4 例［8.0%］）、カテーテル留置部位感染（3 例［6.0%］）、ウイルス感染（2 例［4.0%］）、低カリウム血症（2 例［4.0%］）、及び代謝性アシドーシス（2 例［4.0%］）であった。

標準治療群で重篤な有害事象を発現した被験者の割合が最も高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」（33.3%）であった。標準治療群では 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

テデュグルチド 0.025 mg/kg/日群の 2 例（4.0%）で、治験責任医師によって関連ありと判定された重篤な有害事象が発現した。被験者番号：[redacted] では、中等度、テデュグルチドと関連ありと判定された糞塊が発現し、被験者番号：[redacted] では、中等度、テデュグルチドと関連ありと判定されたイレウスが発現した。

また、0.025 mg/kg/日群の 1 例で重篤な有害事象の胆汁うっ滞が発現し、治験責任医師によってテデュグルチドと関連なしと判定された。重篤な有害事象が発現した全被験者の叙述を 18.6.1 項に記載する。

表 2.7.6.18 - 6　TED-C14-006 試験：重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=24)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=26)		Total Teduglutide (N=50)		Standard of Care (N=9)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Any TESAE		**15 (62.5)**	**32**	**20 (76.9)**	**43**	**35 (70.0)**	**75**	**4 (44.4)**	**10**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**3 (12.5)**	**3**	**2 (7.7)**	**2**	**5 (10.0)**	**5**	**0**	**0**
Diarrhoea	下痢	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Faecaloma	糞塊	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Haematemesis	吐血	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Ileus	イレウス	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**4 (16.7)**	**6**	**7 (26.9)**	**8**	**11 (22.0)**	**14**	**1 (11.1)**	**3**

表 2.7.6.18 - 6　TED-C14-006 試験：重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=24)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=26)		Total Teduglutide (N=50)		Standard of Care (N=9)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Pyrexia	発熱	4 (16.7)	6	7 (26.9)	8	11 (22.0)	14	1 (11.1)	3
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1 (4.2)**	**1**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**1**	**0**	**0**
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**8 (33.3)**	**11**	**14 (53.8)**	**22**	**22 (44.0)**	**33**	**3 (33.3)**	**7**
Device related infection	医療機器関連感染	1 (4.2)	2	3 (11.5)	3	4 (8.0)	5	0	0
Influenza	インフルエンザ	2 (8.3)	2	2 (7.7)	2	4 (8.0)	4	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (8.3)	2	2 (7.7)	2	4 (8.0)	4	0	0
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	0	0	3 (11.5)	3	3 (6.0)	3	0	0
Viral infection	ウイルス感染	0	0	2 (7.7)	2	2 (4.0)	2	1 (11.1)	1
Bacteraemia	菌血症	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Corona virus infection	コロナウイルス感染	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	1 (11.1)	1
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Gastritis viral	ウイルス性胃炎	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Metapneumovirus infection	メタニューモウイルス感染	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Orchitis	精巣炎	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Respiratory syncytial virus infection	RS ウイルス感染	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Rotavirus infection	ロタウイルス感染	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (4.2)	2	0	0	1 (2.0)	2	1 (11.1)	1
Fungaemia	真菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1
Otitis media acute	急性中耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1
Roseola	ばら疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1
Investigations	**臨床検査**	**1 (4.2)**	**1**	**1 (3.8)**	**1**	**2 (4.0)**	**2**	**0**	**0**
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0

表 2.7.6.18 - 6　TED-C14-006 試験：重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		0.025 mg/kg/day Teduglutide (N=24)		0.05 mg/kg/day Teduglutide (N=26)		Total Teduglutide (N=50)		Standard of Care (N=9)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**4 (16.7)**	**6**	**2 (7.7)**	**3**	**6 (12.0)**	**9**	**0**	**0**
Dehydration	脱水	4 (16.7)	4	0	0	4 (8.0)	4	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (4.0)	2	0	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (4.0)	2	0	0
Acidosis	アシドーシス	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Product issues	**製品の問題**	**3 (12.5)**	**4**	**4 (15.4)**	**4**	**7 (14.0)**	**8**	**0**	**0**
Device breakage	医療機器破損	2 (8.3)	3	2 (7.7)	2	4 (8.0)	5	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
Device issue	医療機器の問題	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Device occlusion	医療機器閉塞	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**0**	**2 (7.7)**	**2**	**2 (4.0)**	**2**	**0**	**0**
Asthma	喘息	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Hypocapnia	低炭酸症	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**0**	**1 (3.8)**	**1**	**1 (2.0)**	**1**	**0**	**0**
Superior vena cava syndrome	上大静脈症候群	0	0	1 (3.8)	1	1 (2.0)	1	0	0

E=events; TESAE=treatment-emergent serious adverse event.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety analysis set in each treatment group.
Note: Treatment Emergent Serious Adverse Events (TESAEs) are defined as serious adverse events that started or worsened on or after the date of first dose for treatment arms and serious adverse events that started or worsened on or after the baseline visit for standard of care group. Serious adverse events with an unknown date of onset and a stop date after the start of the date of first dose or unknown are included as TESAEs.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: Adverse events were coded to primary system organ class and preferred term using MedDRA dictionary, Version 19.1.
Note: Primary system organ classes are sorted by alphabetically and preferred terms are sorted by the descending order of the frequency of Total Teduglutide treatment group.
Source: M 5.3.5.2 TED-C14-006 CSR Table 14.3.2.1

18.4.4　バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連するその他の所見

テデュグルチド群では、PS 量の減少及び EN 量の増加にかかわらず、試験中、排便量、便の性状、及び尿量に臨床的に問題となる変化は認められなかった。この点は、PS 及び EN サポートが適切に調整され、腸吸収能の変化と一致したことを示している。

少数の被験者において、ベースライン後の消化器検査で臨床的に問題とされた所見が認められた。テデュグルチド群の 5 例では、ベースライン後の便潜血検査が臨床的に問題であると判断された。テデュグルチド群の 2 例では、ベースライン後の内視鏡所見が臨床的に問題であると判断された。結腸内視鏡検査でポリープ又は腫瘍性病変は認められなかった。

Week 24 では、0.025 mg/kg/日群の 3 例（12.5%）及び 0.05 mg/kg/日群の 5 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 例（4.2%）及び 0.05 mg/kg/日群の 2 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 例（16.7%）及び 0.05 mg/kg/日群の 5 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 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。

体重、身長、BMI、又は頭囲の Z スコアに臨床的に問題となる変化は認められなかった。この点は、被験者の栄養必要量と一致するようにテデュグルチド群の PS 減少量が適切に設定されたことを示している。

臨床検査値、バイタルサイン、又は心電図に関して、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

18.5 結論

SBS を有する小児被験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被験者の 10%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、並びに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。この集団における薬物動態特性は十分に明らかにされ、以前に行われた 12 週間の小児試験と一致していた。SBS を有する小児被験者におけるテデュグルチドの忍容性は概ね良好であった。安全性プロファイルは良好であり、以前の小児試験並びに基礎疾患及びこれまで得られた SBS を有する成人被験者におけるものと同様であった。

18.6 付録

18.6.1 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日	2016/12/06
投与終了日	2017/05/26

【叙述】
本被験者は SBS を有する[redacted]歳の白人男児で、気管支肺異形成症、RS ウイルス感染、肝機能検査異常、鉄欠乏性貧血、深部静脈血栓症、医療機器関連感染、下痢、季節性アレルギー、おむつ皮膚炎の既往歴を有していた。被験者の手術歴には胃瘻造設術があった。併用薬として、含糖酸化鉄、フルチカゾンプロピオン酸エステル、ミコナゾール、ヒドロコルチゾン、エノキサパリン、ヘパリンナトリウム、ジフェンヒドラミン、ロペラミド及びエタノールの投与を受けていた。
2016 年 12 月 6 日、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日の投与が開始された。
翌年 1 月 16 日より発熱（報告語「最高 38°C の発熱」）が発現した。被験者は自宅で 100.5°C の発熱を呈し、腹痛及び嘔吐を訴え、中心静脈カテーテル感染を除外するため入院した。診察時、被験者の様子は良好であり、バイタルは安定していた。腹部画像（詳細不明）の再検査では、前回の画像と変化はなかった。入院中に実施された血液培養は陰性であった。被験者は自宅での治験薬投与を再開するよう指示され、同年 1 月 18 日に退院した。本事象の転帰は回復と報告され、同年 1 月 18 日に消失した。テデュグルチドの投与は変更も中断もされなかった。治験責任医師は、発熱とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断し、重症度は中等度と報告した。治験責任医師は本事象を治験の実施と関連なしと報告した。治験依頼者のファーマコビジランス（以下、PV）部門の医師は、発熱と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象の発現と治験薬投与との間に時間的関連性は認められなかった。発熱はウイルス性疾患に関連している可能性が最も高いと考えられる。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器位置異常、低カリウム血症、脱水
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	1[redacted]歳、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日	2016/06/23
投与終了日	2016/12/07

【叙述】
本被験者は SBS を有する 1[redacted]歳の白人男児で、早産児、腹部膨満、下痢、胃腸音異常、腸管リンパ管拡張症、腸間膜静脈閉塞、選択的 IgG サブクラス欠損症、レンサ球菌性敗血症、注意欠陥多動性障害及び腎萎縮の既往歴を有していた。併用薬として、グアンファシン塩酸塩、硫酸鉄及びメトロニダゾールの投与を受けていた。

2016 年 6 月 23 日、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日の投与が開始された。

同年 9 月 6 日より機器に関連した合併症（報告語「中心静脈ラインのずれ／PICC ライン交換のため入院」）が発現し、本事象の重症度は軽度と報告された。同年 9 月 6 日、被験者の母親は中心静脈ラインの皮膚部位の写真を治験責任医師及び治験コーディネーターにメールした。皮膚部位は赤く圧痛があった。いずれも、被験者を救急治療室に連れて行くことを推奨した。被験者はその夜入院し、翌日の PICC ライン交換を予定して絶食となった。夜間に急性事象は発現せず、新たな併用薬の投与は開始されず、本報告時点で被験者は入院していた。投与された薬剤は、フェンタニル、グリコピロニウム、炭酸水素ナトリウムを含有するリドカイン、オンダンセトロン及びプロポフォールなどであった。同年 9 月 7 日、本事象の転帰は回復と報告された。テデュグルチドの投与に変更はなかった。治験責任医師は、医療機器位置異常とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断し、重症度は軽度と報告した。治験依頼者の PV 部門の医師は、医療機器位置異常とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象の原因は中心静脈カテーテルの存在である可能性が最も高い。

同年 11 月 29 日より低カリウム血症及び脱水が発現し、重症度は中等度と報告された。同年 11 月 27 日及び同年 11 月 28 日、被験者の母親は、被験者の目が著しくくぼみ、気分の変化があることに気付いた。同年 11 月 29 日、被験者は自宅での臨床検査で低カリウム血症が認められた後、救急治療室に搬送された。本治験の投与期間中である同年 11 月 29 日、被験者は低カリウム血症及び脱水（経口摂取不良に続発した可能性が高い）のため入院した。投与された薬剤は、塩化カリウム、塩化ナトリウム、酸化マグネシウム、硫酸マグネシウム、静注液及びインフルエンザワクチンなどであった。なお、被験者には低ナトリウム血症及び低マグネシウム血症も認められた。有害事象の転帰は、低カリウム血症が同年 11 月 30 日に、脱水が同年 12 月 1 日にいずれも回復と報告された。テデュグルチドの投与に変更はなかった。治験責任医師は低カリウム血症及び脱水とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断し、重症度は脱水が中等度、低カリウム血症が軽度と報告した。治験依頼者の PV 部門の医師は、低カリウム血症及び脱水の事象はいずれも治験薬と関連なしと評価した。事象の発現と治験薬投与との間に時間的関連性は認められない。脱水及び低カリウム血症の原因は、経静脈栄養療法への依存及び基礎疾患である可能性が最も高い。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	イレウス、医療機器関連感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日	2016/11/03
投与終了日	2017/04/16

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳の白人女児で、早産児、心停止、腹部膨満、腹痛、下痢、便量減少、胃食道逆流性疾患、嘔吐、肝硬変、髄膜炎及び上大静脈閉塞の既往歴を有していた。本被験者は、被験者番号[redacted]として先のスクリーニング期間中にイレウスによりスクリーニング不適格となったが、その後、被験者番号[redacted]として再スクリーニングを受けた。アレルギー歴は報告されなかった。被験者の手術歴には斜視矯正術があった。併用薬として、マクロゴール、Bactrim、ロラタジン及びファモチジンの投与を受けていた。

2016 年 11 月 3 日、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日の投与が開始された。

翌年 3 月 15 日よりイレウスが発現した。同年 3 月 15 日、被験者は 2 週間（2～3 日ごと）にわたる非血性／非胆汁性嘔吐及び腹痛により救急治療室を受診した。腹部 X 線検査の結果、腸膨満及び麻痺性イレウスが判明した。小腸閉塞の疑いは認められなかった。被験者は入院し、絶食となった。完全中心静脈栄養（TPN）及び静脈内輸液が行われ、アルテプラーゼの投与を受け

た。イレウスの転帰は、同年 3 月 17 日に回復と報告された。テデュグルチドの投与は中断された。治験責任医師は、イレウスとテデュグルチドとの因果関係を「関連あり」と判断し、重症度は中等度と報告した。治験依頼者の PV 部門の医師は、イレウスと治験薬との間に関連はないと判断した。本事象は、被験者が有していた腸管運動異常の既往歴により交絡を受けた。被験者はイレウスを発症して治験薬投与開始前にスクリーニング不適格となっている。また、イレウスの発現と治験薬投与との間に時間的関連性は認められない（治験薬の投与開始から事象発現まで約 4 ヵ月）。イレウスと治験薬との関連を示唆する証拠はなく、イレウスは被験者の基礎疾患に関連する可能性が最も高い。

同年 4 月 13 日より医療機器関連感染（報告語「中心静脈ライン血流感染」）が発現し、入院を要した。被験者は発熱により入院した（体温不明）。中心静脈ライン及び末梢血の培養結果は陽性であった。同年 4 月 13 日に採取した血液培養は *Enterobacter cloacae* 陽性であった。投与された薬剤は、バンコマイシン、ピペラシリン／タゾバクタム（ゾシン）、セフトリアキソン、イブプロフェン、オンダンセトロン、ジフェンヒドラミン、メラトニン、ラニチジン、simeticone、リファキシミン及びセフェピムなどであった。治験責任医師によると、まずバンコマイシン及びゾシンの投与を開始し、その後感受性に応じてセフトリアキソンに切り替え、その後 TPN との不適合のため、同年 4 月 17 日の退院前にセフェピムに切り替えた。本事象の転帰は、同年 4 月 17 日に回復と報告された。テデュグルチドの投与に変更はなかった。治験責任医師は、医療機器関連感染とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断し、重症度は中等度と報告した。

追跡調査期間中の同年 5 月 16 日より医療機器関連感染（報告語「中心静脈ライン血流感染」）が発現した。同年 5 月 16 日、被験者は放課後に気分が悪くなり、悪寒及び 99.4°F～100.8°F（37.4°C～38.2°C）の微熱を呈した。同年 5 月 17 日、被験者は救急センターから入院施設に入院した。血液培養は *Staphylococcus epidermidis* 陽性であった。投与された薬剤は、バンコマイシン及びピペラシリン／タゾバクタム、ジフェンヒドラミン、イブプロフェン、アセトアミノフェン、メラトニン、ラニチジンなどであった。同年 5 月 19 日及び同年 5 月 20 日、血液培養は陰性であった。同年 5 月 21 日、被験者の容態は安定し、退院した。本事象の転帰は、同年 5 月 21 日に回復と報告された。治験責任医師は、医療機器関連感染とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断し、重症度は中等度と報告した。治験依頼者の PV 部門の医師は、医療機器関連感染と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。治験薬投与と事象発現との間に時間的関連性は認められなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	精巣炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日	2016/12/27
投与終了日	2017/06/12

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳の白人男児で、早産児、貧血、鎖肛、尾部退行症候群、総排泄腔外反、先天性異所性膀胱、細胞遺伝学的異常、性判別不能外性器、腸回転異常、髄膜脊髄瘤、骨盤腎、肛門失禁、胃食道逆流性疾患、腸管瘻、腸軸捻転、発育遅延、胆汁うっ滞、蜂巣炎、医療機器関連感染、尿路感染、体内異物、直腸生検、結腸内視鏡検査、膀胱内圧測定、膀胱鏡検査、協調運動異常、脊髄係留症候群、異常行動、選択的摂食障害、膀胱障害、腎結石症、尿道瘻、尿道狭窄、尿失禁、膀胱尿管逆流、遊走精巣、いびき呼吸の既往歴を有していた。被験者の手術歴には、腹部診査、膀胱結石除去、膀胱カテーテル留置及び修復、中心静脈カテーテル留置、結腸瘻造設、腸管吻合、及び脊髄除圧があった。併用薬として、塩化ナトリウム、ナ

イスタチン、パラフィン、menthol-zinc oxide、infuvite pediatric（栄養補助剤）、エタノール、硫酸鉄、ヘパリン、ナイスタチン、トコフェロール、エリスロマイシン、エリスロマイシンエチルコハク酸エステル、コレカルシフェロール、ラニチジン塩酸塩、nitrofurantoin、phenazopyridine hydrochloride 及びシプロフロキサシンの投与を受けていた。

2016 年 12 月 27 日、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日の投与が開始された。

翌年 1 月 20 日より精巣炎（報告語「精巣・精巣上体炎」）が発現した。被験者は恥骨上カテーテルの交換を予定していた。その恥骨上カテーテル交換時に右精巣の発赤と肥大が認められた。被験者は約 2 週間前から陰嚢痛及び発赤を発現していた。超音波検査の結果、右精巣の血流に問題があることが判明した。診査手術後、精巣・精巣上体炎と診断された。被験者は術後発熱（体温不明）のため一晩入院し、抗生物質の静脈内投与が開始された。投与された薬剤は、アセトアミノフェン、Bactrim、オキシコドン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、セフェピム、メトロニダゾール、nitrofurantoin、イブプロフェン、オキシブチニン塩酸塩、シプロフロキサシン、バシトラシン、クリンダマイシン、オンダンセトロン、フルコナゾール、Vicodin 及びセフトリアキソンなどであった。精巣炎の転帰は同年 3 月に回復と報告され、重症度は軽度と報告された。退院日は報告されなかった。同年 5 月 16 日、現時点で切開部は治癒したが（日付不明）、発赤があり、ごくわずかな術後疼痛及びそう痒が認められると報告された。テデュグルチドの投与に変更はなかった。治験責任医師は、精巣・精巣上体炎とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験責任医師は本事象を治験の実施と関連ありと報告した。治験依頼者の PV 部門の医師は、精巣炎と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。被験者は長期間の恥骨上カテーテル留置及び尿生殖器奇形を有しており、それにより精巣炎のリスクが高まった可能性があると考えられる。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器破損、インフルエンザ
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日	2016/12/27
投与終了日	2017/06/12

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳の白人女児で、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、薬物過敏症、ゴム過敏症、カテーテル留置部位感染、正常値を下回る身長、アシドーシス、成長障害、ビタミン D 欠乏、側副血行及び鎖骨下静脈血栓症の既往歴を有していた。併用薬として、総合ビタミン剤、Lenoltec with codeine no1、エルゴカルシフェロール、レボチロキシンナトリウム、ヘパリン、塩化ナトリウム、エタノール、エノキサパリンナトリウム、ランソプラゾール及びメトロニダゾールの投与を受けていた。

2016 年 12 月 27 日、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日の投与が開始された。

翌年 1 月 29 日、医療機器破損（報告語「中心静脈ラインの破損」）が発現した。被験者は静脈ラインを踏んで中心静脈カテーテル（CVC）を抜いてしまった。被験者は CVC 交換のため入院した。CVC は同じ部位に留置された。投与された薬剤は、塩化ナトリウム、セファゾリン、cisatracurium besilate、フェンタニル、flebobag ring lact、リドカイン、ミダゾラム塩酸塩、モルヒネ、ネオスチグミン臭化物、オンダンセトロン及びプロポフォールなどであった。被験者は手技に良好な忍容性を示し、同年 1 月 31 日に退院した。医療機器破損の転帰は同年 1 月 31 日に回復と報告され、重症度は軽度と報告された。テデュグルチドの投与に変更はなかった。治験責任医師は、医療機器破損とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、医療機器破損と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断し

た。本被験者は長期経静脈栄養のため中心静脈カテーテルを必要としていたが、その静脈ラインを踏んで中心静脈カテーテルが抜けた。

同年 3 月 26 日よりインフルエンザ（報告語「インフルエンザ B 型」）が発現した。被験者は同年 3 月 26 日に 102.0°F（38.9°C）の発熱で入院し、インフルエンザ B 型と診断された。入院期間中、間欠的な発熱が持続した。投与された薬剤は、ピペラシリン／タゾバクタム（ゾシン）、normofusin、osmotan、バンコマイシン、アセトアミノフェン、塩化ナトリウム、イブプロフェン、フィトナジオン及びオセルタミビルリン酸塩などであった。インフルエンザの転帰は同年 3 月 29 日に回復と報告され、重症度は軽度と報告された。テデュグルチドの投与に変更はなかった。治験責任医師は、インフルエンザとテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、インフルエンザと治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象と治験薬との関連を示唆する証拠はない。治験薬投与と時間的関連性のないウイルス性疾患が併発したと考えられる。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器破損
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男児、黒人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日	2017/01/12
投与終了日	2017/06/26

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳の黒人男児で、下痢の既往歴を有していた。被験者の手術歴には、中心静脈カテーテル留置及び腸切除があった。併用薬として、エルゴカルシフェロール、鉄、エタノール及びロペラミドの投与を受けていた。

2017 年 1 月 12 日、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日の投与が開始された。

同年 2 月 26 日、医療機器破損（報告語「中心静脈ラインの破損」）が発現した。被験者が TPN ラインにつまずき、同年 2 月 26 日より中心静脈ラインに亀裂が生じた。被験者は救急治療室に搬送され、小児外科医によりラインが修復された。被験者はラインの完全性を観察するため一晩入院した。医療機器破損の転帰は同年 2 月 27 日に回復と報告され、重症度は中等度と報告された。母親がテデュグルチドを自宅に置いてきたため、投与は中断された（1 回の投与漏れ）。治験責任医師は、医療機器破損とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、医療機器破損と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本被験者は長期経静脈栄養のため中心静脈カテーテルを必要としていたが、その静脈ラインにつまずいて中心静脈カテーテルが破損した。

同年 5 月 25 日、医療機器破損（報告語「中心静脈ラインの破損」）が認められた。被験者が遊んでいる間に中心静脈ラインが飛び出し、被験者が母親に伝えた。被験者は救急治療室を受診し、ライン修復の間一晩入院した。同年 5 月 26 日、被験者は退院した。医療機器破損の転帰は同年 5 月 26 日に回復と報告され、重症度は重度と報告された。テデュグルチドの投与に変更はなかった。治験責任医師は、医療機器破損とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、医療機器破損と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本被験者は長期経静脈栄養のため中心静脈カテーテルを必要としていたが、遊んでいる際に誤ってそのカテーテルを破損してしまった。被験者は中心静脈ラインの修復のため短時間入院した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	脱水、嘔吐
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男児、アジア人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日	2016/12/06
投与終了日	2017/05/23

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳のアジア人男児で、早産児の既往歴を有していた。被験者の手術歴には、腸管吻合、連続的横切開腸形成術及び腸軸捻転修復があった。アレルギー歴は報告されなかった。併用薬としてラニチジンの投与を受けていた。

2016 年 12 月 6 日、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日の投与が開始された。

翌年 4 月 18 日より脱水（報告語「入院を要する脱水」）が発現した。被験者は入院病棟へ入院した。報告によると、被験者は深刻な脱水状態にあり、発熱はなく、頻脈であった。尿素は 20 mg/dL であり、腹部 X 線検査で腸閉塞の徴候は認められなかった。敗血症の疑いに対して抗生物質が投与された。被験者の親から、入院前に自宅で胆汁性の嘔吐があったと報告された。入院中に下痢が始まった。同年 4 月 19 日、夜間経静脈栄養が増量され、EN が中止された。暫定診断は胃腸炎であり、その後治験責任医師により嘔吐及び軟便を伴う胃腸炎の急性エピソードとして診断が確定された。被験者は同年 4 月 21 日に嘔吐が止まるまで絶食となった。同年 4 月 26 日、代謝性アシドーシスが報告され、48 時間かけて是正された。同年 4 月 28 日、EN が再開され、被験者は同日退院した。投与された薬剤は、アセトアミノフェン及びヘパリンナトリウムなどであった。その他の併用薬は SAE 報告書にのみ報告された（炭酸カルシウム、アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、カラミン、グリセロール、亜鉛華、クロベタゾールプロピオン酸エステル、硝酸銀、アモキシシリン三水和物、クラブラン酸カリウム、シプロフロキサシン、フェンタニル、プロポフォール、オンダンセトロン、デキサメタゾン、ミダゾラム、マレイン酸塩、atracurium 及びアセトアミノフェン）。入院中に投与されたこれらの薬剤は原資料と照合できなかったため、臨床データベースには含めなかった。脱水の転帰は同年 4 月 30 日に回復と報告され、重症度は重度と報告された。テデュグルチドの投与は中断され、同年 4 月 28 日に再開された。治験責任医師は、脱水とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、脱水と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。治験薬投与開始と事象発現との間に時間的関連性は認められなかった。被験者はウイルス性胃腸疾患を併発し、それが脱水の発現につながったと考えられる。

同年 5 月 6 日より嘔吐（報告語「入院ー嘔吐」）が発現した。被験者は、同年 5 月 1 日の乳栄養再開後に嘔吐が増加・悪化したため、同年 5 月 6 日に入院した。乳栄養が中止され、重力式の自然滴下法による胃瘻を開始した。12 時間毎の血液ガス分析が完了し、結果は正常であった。腹部 X 線検査を実施したが、異常は報告されなかった。絶食状態は維持され、被験者は現在の PN 処方を夜間 12 時間継続した。同年 5 月 10 日、被験者は退院し、嘔吐は止まった。胃瘻吸引物、糞便顕微鏡培養及び感度検査（MC&S）で異常は検出されなかった。投与された薬剤はコレカルシフェロールなどであった。嘔吐の転帰は同年 5 月 10 日に回復と報告され、重症度は重度と報告された。テデュグルチドの投与は中断された。治験責任医師は嘔吐とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、嘔吐と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。事象の発現と治験薬投与との間に時間的関連性は認められない。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱

年齢（スクリーニング時）、性別、人種	■歳、男児、NALLW
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日	2016/12/20
投与終了日	2017/06/06

【叙述】
本被験者は SBS を有する■歳の男児であった（当該国の規制に基づき、人種情報の入手は禁止されている）。被験者の手術歴には斜視矯正術があった。併用薬として、ラニチジン及びロペラミドの投与を受けていた。
2016 年 12 月 20 日、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日の投与が開始された。
追跡調査期間中（テデュグルチドの投与完了後）の翌年 6 月 30 日、被験者は発熱を呈した。同年 6 月 30 日、被験者は発熱のため入院を要した。血液培養を実施した。抗生物質が静脈内投与された。ダブルルーメン Hickman カテーテルからの血液逆流はなかったため、リノグラムが実施され、ライン末端に 10～12 cm の血栓が認められた。被験者は同年 7 月 7 日まで抗生物質の静脈内投与を継続し、同日退院した。投与された薬剤はゲンタマイシン及びテイコプラニンなどであった。発熱の転帰は同年 7 月 2 日に回復と報告され、重症度は重度と報告された。治験責任医師は、発熱とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、発熱と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象と本剤との関連を示唆する証拠はない。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	血中尿素増加、脱水、代謝性アシドーシス
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	■歳、女児、NALLW
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日	2016/12/29
投与終了日	2017/06/14

【叙述】
本被験者は SBS を有する■歳の女児であった（当該国の規制に基づき、人種情報の入手は禁止されている）。アレルギー歴は報告されなかった。併用薬として osmotan の投与を受けていた。
2016 年 12 月 29 日、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日の投与が開始された。
翌年 3 月 16 日、被験者への PN は中止された。同年 4 月 18 日より血中尿素増加（報告語「尿素高値」）、脱水（報告語「入院を要する臨床的脱水」）及び代謝性アシドーシスが発現した。同年 4 月 7 日、被験者の母親から、被験者が「非常に疲れていて、まさに疲弊しており、毎日午後は眠ってしまい、まったく元気がない」状態になったことが電子メールで実施医療機関に報告された。被験者の母親に電話連絡が数回試みられた。同年 4 月 7 日に電子メールで助言が行われた。同年 4 月 12 日、被験者は実施医療機関で検査を受け、胃瘻造設による水分補給が予定された。定期的な血液検査が指示され、週末は地元の病院で実施されることとなった。実施医療機関は、被験者の母親と同年 4 月 13 日から同年 4 月 17 日まで定期的な経過観察を行った。同年 4 月 18 日夜、被験者は血中尿素増加、脱水及び代謝性アシドーシスのため入院した。目的は、臨床的脱水及び代謝性アシドーシスの是正のため PN を再開することであった。同年 4 月 18 日、24 時間かけて 1～2 リットルの PN が開始された。定期的な血液検査及び観察が行われた。PN は、同年 4 月 20 日には 20 時間で 1～2 リットル、同年 4 月 21 日には 16 時間で 1 リットルに減量された。被験者は、臨床症状に応じて入院中に様々な量及び速度で PN 投与を継続した。同年

4 月 23 日、在宅 PN、毎日の血液検査、日誌及び同年 4 月 27 日の臨床評価を予定して被験者は退院した。投与された薬剤はアセトアミノフェンなどであった。血中尿素増加、脱水及び代謝性アシドーシスの転帰は同年 4 月 23 日に回復と報告され、重症度は中等度と報告された。テデュグルチドの投与に変更はなかった。治験責任医師はこれらの事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、血中尿素増加、脱水及び代謝性アシドーシスと治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。治験薬投与開始と事象発現との間に時間的関連性は認められなかった。過去の PN 離脱が時期尚早であり、被験者の PN の必要性が過小評価されていたと考えられる。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	インフルエンザ、上気道感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted] 歳、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日	2016/12/27
投与終了日	2017/06/13

【叙述】

本被験者は SBS を有する [redacted] 歳の白人男児で、先天性巨大結腸及び直腸出血の既往歴を有していた。被験者の手術歴には、中心静脈カテーテル留置、胃瘻造設、空腸瘻造設、小腸切除があった。併用薬として、ロペラミド及びコレカルシフェロールの投与を受けていた。

2016 年 12 月 27 日、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日の投与が開始された。

翌年 2 月 8 日、被験者はインフルエンザを発現した。母親によると、被験者には本事象発現の 9 日前に乾性咳嗽及び両眼の赤目が認められた。発熱はなく、全ての症状は入院 6 日前に消失した。入院の 2 日前に乾性咳嗽を呈し始めた。咳は日中によりひどくなり、非湿性であり、犬吠様咳嗽ではなかった。チアノーゼも呼吸窮迫もなかった。後頚部痛及び活力低下が認められた。被験者は母親によるベースライン時の栄養補給に忍容性を示し、発疹、下痢又はストーマ排泄量増加、排尿困難、腹痛はなかった。被験者は臨床検査値異常及び発熱のモニタリングのため入院した。インフルエンザの転帰は同年 2 月 10 日に回復と報告され、重症度は重度と報告された。テデュグルチドの投与に変更はなかった。治験責任医師は、インフルエンザとテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、インフルエンザと治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。治験薬投与開始と事象発現との間に時間的関連性は認められなかった。さらに、この時期はインフルエンザシーズンであったため、市中にインフルエンザが蔓延していた。

同年 5 月 29 日、上気道感染が発現した。被験者は PICC カテーテル留置下にあり、TPN 依存であった。自宅で最高 38.6℃ の発熱、鼻閉、鼻漏、非滲出性両側結膜炎、軽度の高トランスアミナーゼ血症悪化が認められた。ウイルス性の病因が疑われたが、中心静脈カテーテルを留置していることから、中心静脈ライン関連血流感染の治療が行われた。投与された薬剤は SAE 報告書にのみ報告された（アセトアミノフェン、セフェピム、イブプロフェン、ピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム、塩化ナトリウム、バンコマイシン塩酸塩、オセルタミビル）。しかし、入院中に投与されたこれらの薬剤は原資料と照合できなかったため、臨床データベースには含めなかった。被験者に発熱はなく、臨床的に安定していた。ウイルス検出キットによる検査の最終結果は、ライノウイルス／エンテロウイルス及びパラインフルエンザウイルス 3 型陽性であった。血液培養は 48 時間以上陰性であった。それ以上の発熱も嘔吐も認められず、経消化管栄養に忍容性を示し、ストーマ排泄量は安定しており、経静脈栄養検査の結果は良好であった。被験者は臨床的に安定しており、同年 5 月 31 日に退院した。上気道感染の転帰は同年 5 月 31 日に回復と報告され、重症度は重度と報告された。テデュグルチドの投与に変更はなかった。治験責任医師は、上気道感染とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判

断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、インフルエンザと治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。治験薬投与と事象発現との間に時間的関連性は認められなかった。被験者はウイルス性疾患を併発した可能性が最も高いと考えられる。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	脱水、上気道感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	▉歳、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日	2016/12/20
投与終了日	2017/06/06

【叙述】
本被験者は SBS を有する▉歳の白人男児で、脾腫、徐脈、腹部癒着、胆道障害、消化管内細菌過剰増殖、正常値を下回る身長、甲状腺機能検査異常、筋痙直及び腎盂腎杯拡張症の既往歴を有していた。被験者の手術歴には、腹部診査、癒着剥離、中心静脈カテーテル留置、胃瘻造設及びヘルニア修復があった。アレルギー歴は報告されなかった。併用薬としてオフロキサシンの投与を受けていた。
2016 年 12 月 20 日、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日の投与が開始された。
翌年 1 月 10 日より脱水及び上気道感染が発現した。上気道感染に起因して経口摂取量が減少した結果、軽度の脱水に至った。静脈内補液（詳細不明）が行われ、その後臨床的に回復した。脱水及び上気道感染の転帰は同年 1 月 10 日に回復と報告され、重症度は脱水が軽度、上気道感染が中等度と報告された。テデュグルチドの投与に変更はなかった。治験責任医師は、脱水及び上気道感染とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、上気道感染及び脱水の両事象と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。これらの事象とテデュグルチド投与との関連を示唆する証拠はない。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	ビリルビン増加（Elevated Bilirubin）
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	▉歳、女児、黒人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日	2017/01/27
投与終了日	2017/07/18

【叙述】
本被験者は腹壁破裂による SBS を有する▉歳の黒人女児で、アーノルド・キアリ奇形、脳性麻痺、血中アルブミン減少、骨減少症、てんかん、痙攣発作及び慢性呼吸器疾患の既往歴を有していた。アレルギー歴は報告されなかった。被験者は短腸症候群のため生まれたときから経静脈栄養に依存しており、EN に対する忍容性は限られていた。被験者は腸管不全に関連する肝疾患を示す所見を伴う難治性疾患のため、腸管移植に関する評価を受けていた。被験者には末期の特徴がなく、他の要因もあることから、移植候補ではないと判断されていた。2014 年 5 月の肝生検では、中等度の肝細胞病変を伴うグレード 1～2 の脂肪肝及びヘモジデリン沈着症が認められた。翌年 4 月の肝生検では、グレード 2～3 の脂肪性肝炎、ステージ 2 の線維症、多数の色

素沈着マクロファージを伴うスコア 2 の肝細胞損傷、グレード 1 の小葉の炎症、軽微な門脈炎症が認められた。

しかし、疾患進行のリスクと、テデュグルチドが EN の忍容性を改善する潜在的ベネフィットから、家族に本治験への登録が提案された。併用薬として、サルブタモール、バクロフェン、ラニチジン、塩酸ロペラミド、セチリジン、モンテルカストナトリウム及びクロナゼパムの投与を受けていた。TED-C14-006 試験の終了時、治験責任医師は、被験者が同年 9 月から翌々年 9 月まで、iron sucrose 15 mg/日の静脈内投与を週 6 日受けていたことを発見した。

同年 1 月 27 日、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日の投与が開始された。

同年 5 月 12 日、ビリルビン増加（報告語「胆汁うっ滞」）が発現した。試験の最初の 4 ヵ月間に、経静脈栄養のわずかな減少に応じた EN の増加がみられた。この期間中、ベースライン時の肝関連生化学検査値の上昇は持続したが、悪化はみられなかった。同年 5 月末（Week 15）までに、推定されるウイルス性結膜炎に関連してアミノトランスフェラーゼ増加及び顕性黄疸が発現し、EN 耐性の悪化はなかったと報告された。一時的な局所ステロイド療法（詳細不明）により結膜炎は消失したが、臨床的肝疾患は悪化し続けた。同年 5 月（日付不明）に実施された超音波検査では、胆石症もその他の胆道系症状も認められなかった。肝生検が実施され、同年 6 月 7 日に報告された結果から、胆汁うっ滞性変化及び顕著なヘモジデリン沈着症が特記すべき所見として認められた。同年 7 月 28 日、総ビリルビン及び直接ビリルビンに進行性増加が認められ、最高値はそれぞれ 5.7 mg/dL 及び 3.9 mg/dL であった。この時点で被験者は 24 週間のテデュグルチド投与を完了していた。4 週間の追跡調査期間中、総ビリルビンは 4.4 mg/dL、直接ビリルビンは 3.2 mg/dL まで減少した。本症例の評価中、治験責任医師は、鉄貯蔵量が増加し、ヘモグロビン及び赤血球指数は正常であったにもかかわらず、2015 年 9 月 16 日から地元の医師が週 6 日、15 mg/日の iron sucrose の静脈内投与による治療を行っていたことを発見した。鉄注入は翌々年 9 月 8 日に中止された。

本被験者は SHP633-304 試験に参加し、ビリルビン増加で規定されたテデュグルチド投与の除外基準に該当するにもかかわらず、同年 9 月 1 日から同年 9 月 25 日までテデュグルチド 0.05 mg/kg の投与を受けた。SHP633-304 試験のテデュグルチド投与期間中、総ビリルビン及び直接ビリルビンはそれぞれ 5.5 mg/dL 及び 4.0 mg/dL まで増加した。治験依頼者のメディカルモニターの要請によりテデュグルチドの投与が中止された。その後、総ビリルビン及び直接ビリルビンは高値を維持し、同年 11 月 8 日の値はそれぞれ 5.5 mg/dL 及び 4.2 mg/dL であった。

本被験者には、アルブミン減少及び免疫グロブリン増加を伴う急性期反応物質増加の既往歴があり、治験期間中に経時的に悪化した。同年 6 月 21 日、自己抗体検査の結果、抗核抗体は境界域で、抗平滑筋抗体は陽性（抗体価 1:640）であった。同年 10 月 6 日の追跡検査で抗核抗体価は 1:320、抗平滑筋抗体価は 1:40 であった。同年 11 月 8 日、推定される自己免疫性肝損傷の治療のため、インフリキシマブ投与が開始された。

同年 6 月に実施された肝生検を評価するため、外部病理診断を受けた。特記すべき所見として、びまん性で中等度の肝細胞風船様変性を伴う顕著な肝細胞及び細網内皮系ヘモジデリン沈着症が認められた。明らかな毛細胆管拡張及び胆汁蓄積は認められなかった。

ビリルビン増加の転帰は継続中と報告され、重症度は中等度と報告された。TED-C14-006 試験ではテデュグルチドの投与は中断されなかったが、SHP633-304 継続投与試験では投与が中断された。治験責任医師は、ビリルビン増加とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断し、別の要因として既存疾患の進行を挙げた。治験依頼者の PV 部門の医師は、ビリルビン増加と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象は多因子性で、主に腸管不全関連肝疾患の進行及び医原性鉄過剰によるものである可能性が最も高い。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器関連敗血症、発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	1[redacted]歳、男児、黒人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日	2016/08/03
投与終了日	2017/01/18

【叙述】

本被験者は SBS を有する 1[redacted]歳の黒人男児で、好中球減少症、腸回転異常、膵機能不全、成長障害、1 型糖尿病、ビタミン D 及びビタミン E 欠乏、反抗挑戦性障害、掌蹠角皮症の既往歴を有していた。被験者の手術歴には、中心静脈カテーテル留置、胃腸管挿入及び小腸切除があった。アレルギー歴は報告されなかった。併用薬として、エルゴカルシフェロール、パンクレアチン、psyllium hydrophilic mucilloid、クエン酸カルシウム、トコフェロール、フルコナゾール、アスコルビン酸／ベータカロテン／ビオチン、levoglutamide、鉄、コレスチラミン、ロペラミド及びクエン酸の投与を受けていた。

2016 年 8 月 3 日、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日の投与が開始された。

同年 12 月 4 日より医療機器関連敗血症（報告語「中心静脈ライン関連敗血症」）が発現した。両親は、被験者のブロビアックカテーテルが最近数週間にわたり機能不良であり、感染源となっている可能性があることに気付いた。同年 12 月 4 日、被験者は最高 103°F（39.4°C）の発熱のため実施医療機関の救急科を受診したが、その他の症状は認められなかった。同日入院し、中心静脈カテーテル感染と推定されたため、バンコマイシン及びピペラシリン／タゾバクタムによる治療が開始された。同年 12 月 5 日、被験者はブロビアックカテーテルが破損し、亀裂から液体が漏出していることに気付いた。亀裂部位をケリー鉗子でクランプし、ブロビアック部位の修復中に必要な静注薬投与用に末梢静脈ラインを留置した。午後遅くにブロビアックカテーテルの修復が行われ、ほかに問題は発生しなかった。同年 12 月 5 日、ブロビアックカテーテルから採取した血液の培養検査が行われ、グラム陽性球菌の塊状形成が判明した。同年 12 月 6 日の血液培養は陰性となり、被験者は同年 12 月 8 日に退院した。クリンダマイシンが 10 日間処方された。治験責任医師及び臨床治療チームは、経過中の中断を避けるため、入院期間を通じて治験薬投与の継続を推奨した。投与された薬剤は、ピペラシリン／タゾバクタム、ジフェンヒドラミン、バンコマイシン及びクリンダマイシンなどであった。医療機器関連敗血症の転帰は同年 12 月 8 日に回復と報告され、重症度は重度と報告された。テデュグルチドの投与に変更はなかった。治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、医療機器関連敗血症と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。感染の原因は、感染を引き起こすおそれのある中心静脈カテーテル留置の必要性である可能性が最も高い。治験薬投与と事象発現との間に時間的関連性は認められない。

翌年 1 月 7 日より発熱が発現した。被験者は頚部痛及びこわばり感の症状を伴う最高 103°F（39.4°C）の発熱を呈し、同年 1 月 8 日にライン感染を除外するための入院を要した。同年 1 月 7 日以降、中心静脈ラインから採取した連日の培養では、増殖も真菌も認められなかった。血液培養は入院経過を通じて陰性であり、入院期間中に発熱はなかった。被験者は入院期間を通じて臨床的に安定しており、同年 1 月 9 日に退院した。投与された薬剤は、バンコマイシン、ピペラシリン／タゾバクタム、ジフェンヒドラミン、リン酸二カリウム及びリン酸ナトリウムなどであった。本事象の転帰は同年 1 月 9 日に回復と報告され、重症度は重度と報告された。テデュグルチドの投与に変更はなかった。治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、発熱と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。被験者は治験薬投与と時間的関連性のないウイルス性疾患を併発したと考えられる。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	糞塊
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日	2017/01/09
投与終了日	2017/06/25

【叙述】
本被験者は SBS を有する[redacted]歳の白人男児で、異所性腎、膵炎、胆石症、トランスアミナーゼ上昇、腎結石症、腎仙痛、尿管結石症及び尿流量減少の既往歴を有していた。被験者の手術歴には、腸管手術及び尿管結石除去があった。アレルギー歴は報告されなかった。併用薬として、ウルソデオキシコール酸、クエン酸カリウム及び炭酸水素ナトリウムの投与を受けていた。
2017 年 1 月 9 日、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日の投与が開始された。
同年 5 月 31 日より 2 件の糞塊が発現した（報告語は 1 件が「便塞栓を伴う亜閉塞エピソード」、もう 1 件が「糞塊」）。同年 5 月 31 日、被験者は自発排便困難及び便貯留による腹部膨満の急性発症、食欲低下、成長低下のため入院した。腹部超音波検査で、左結腸及び直腸に便うっ滞が認められ、腹部 X 線検査で腹部四分円中央のループの顕著な拡張が確認された。臨床検査では、体液と電解質のバランス、及び腎機能と肝機能は正常であった。大量の便が自然に排出された後、翌日からは定期的かつ連日の排便があり、事象は消失した。その後の臨床検査では、血液生化学的項目は正常であった。経静脈栄養に変更はなかった。治験責任医師は、本事象はテデュグルチドが便からの水分吸収を増加させることで、便がより固形化し、便塞栓が起きやすくなることに起因する可能性があると判断した。同年 6 月 6 日、被験者は退院した。退院時の容態は安定しており、亜閉塞エピソードは自然に消失し、腸閉塞は除外された。経静脈栄養及び通常の治療、並びにテデュグルチドの投与は変更されなかった。排泄困難を改善するため、ファイバーが増量された。投与された薬剤はフィトナジオンなどであった。これら 2 件の有害事象の転帰は同年 6 月 6 日に回復と報告され、重症度は「便塞栓を伴う亜閉塞エピソード」は中等度、「糞塊」は軽度と報告された。治験責任医師は、両事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連あり」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、糞塊と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。これらの事象と治験薬との関連を示唆する証拠はない。これらの事象の原因は被験者の基礎疾患である可能性が最も高い。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱、尿路感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女児、その他
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.025 mg/kg/day
投与開始日	2016/11/17
投与終了日	2017/05/02

【叙述】
本被験者は SBS を有する[redacted]歳の女児で（人種は「その他」）、貧血、血小板減少症、無虹彩症、先天性皮膚形成不全、心房中隔欠損症、口唇口蓋裂、先天性涙道狭窄、腸回転異常、動脈管開

存症、13 トリソミー、伝音難聴、耳管機能障害、耳漏、白内障、緑内障、嘔吐、結膜炎、涙嚢炎、気管支鏡検査、喉頭鏡検査、鼻内視鏡検査、体重減少、骨減少症、側弯症、筋緊張低下、膀胱結石、腎石灰沈着症、鼻閉塞、睡眠時無呼吸症候群、鼻咽腔閉鎖機能不全の既往歴を有していた。被験者の手術歴には、膀胱結石除去、中心静脈カテーテル留置、口唇口蓋裂修復、結腸切除、涙嚢鼻腔吻合、耳チューブ挿入、眼洗浄、胃瘻造設、腸切除、眼内レンズ摘出、開腹、鼻形成及び硝子体切除があった。アレルギー歴は報告されなかった。併用薬として、ラタノプロスト、モキシフロキサシン塩酸塩、ランソプラゾール及びファモチジンの投与を受けていた。

2016 年 11 月 17 日、テデュグルチド 0.025 mg/kg/日の投与が開始された。

同年 11 月 27 日より発熱が発現した。被験者は TPN 依存で、中心静脈カテーテルを留置していた。被験者は上気道感染の経過中に発熱を呈し、敗血症を除外するため同年 11 月 27 日に入院した。呼吸窮迫、嘔吐、精神状態変化、発疹は認められなかった。入院時の体温は 38°C であったが、同年 11 月 29 日までの追跡測定では 37°C を超えなかった。24 時間時点の培養結果は陰性であった。投与された薬剤はバンコマイシン及びピペラシリン／タゾバクタム（ゾシン）などであった。テデュグルチドの投与に変更はなかった。本事象の転帰は同年 11 月 28 日に回復と報告され、重症度は軽度と報告された。治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、発熱と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。入手可能な情報から、発熱の原因は上気道感染である可能性が最も高い。

翌年 1 月 2 日より発熱及び尿路感染が発現した。同年 1 月 2 日、被験者は朝に発熱を呈し、発熱と耳漏が 1 日、上気道感染症状が 6 週間みられたため来院した。同年 1 月 2 日正午までの最高体温は 102.4°F（39.1°C）であった。アセトアミノフェン坐剤が投与され、体温が 39.9°C であったため救急科に搬送された。同年 1 月 2 日の夕方以降は体温が 37.2°C を超えることはなかった。顕微鏡検査を用いて尿培養（ストレートカテーテル）を実施したところ、24 時間以内に 100,000 g を超える陰性桿菌（コロニー形成単位大腸菌及び *Klebsiella oxytoca*）が増殖していた。中央での血液培養は 48 時間陰性であった。同年 1 月 5 日、被験者は退院した。投与された薬剤は、アセトアミノフェン、ピペラシリン／タゾバクタム（ゾシン）、バンコマイシン、flucloxacillin sodium、セフトリアキソンナトリウム及びランソプラゾールなどであった。テデュグルチドの投与に変更はなかった。これらの事象の転帰は、発熱については同年 1 月 2 日に、尿路感染については同年 1 月 13 日に回復と報告され、重症度はいずれも中等度と報告された。治験責任医師はこれらの事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、発熱及び尿路感染と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。被験者は尿路感染を発現したが、これはこの年齢の小児では珍しくなく、発熱も伴ったと考えられる。

同年 3 月 11 日より発熱及び尿路感染が発現した。発熱が 1 日、通常の自分ではない状態が 6 日、呼吸仕事量増加が 2 日みられたため被験者は来院した。同年 3 月 11 日、最高体温は 104°F（40°C）と報告され、発熱は同日消失した。尿検査の結果、白血球数は 20 と報告され、中等度の白血球エステラーゼ陽性及び細菌陽性であった。尿培養では *Klebsiella oxytoca* 及び大腸菌が増殖した。同年 3 月 23 日、被験者は退院した。投与された薬剤は、セフトリアキソンナトリウム、フルオシノニド、アセトアミノフェン及び硝酸銀などであった。テデュグルチドの投与に変更はなかった。これらの事象の転帰は、発熱については同年 3 月 11 日、尿路感染については同年 3 月 23 日に回復と報告され、重症度はいずれも軽度と報告された。治験責任医師はこれらの事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、発熱及び尿路感染と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。発熱は尿路感染によるものと考えられる。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	1[redacted] 歳、男児、白人

試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2016/08/04
投与終了日	2017/01/18

【叙述】
本被験者は SBS を有する 1[redacted] 歳の白人男児で、脳性麻痺、水頭症、発作性疾患、左股関節亜脱臼、白内障、下痢、胃食道逆流性疾患、睡眠困難、季節性アレルギー、よだれ過多、遠位空腸切開の一次閉鎖、結腸切除、末端十二指腸瘻造設、空腸結腸吻合、拡張小腸の除圧、小腸捻転解除、腸瘻閉鎖の既往歴を有していた。併用薬として、クロニジン、ジアゼパム、アスコルビン酸、バクロフェン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、コレカルシフェロール、硫酸鉄、レベチラセタム、エソメプラゾールマグネシウム、グリコピロニウム、及びコラーゲンの投与を受けていた。
2016 年 8 月 4 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。
同年 12 月 3 日より発熱が発現した。被験者は自宅で 100.6°F（38.1°C）の微熱を呈し、自宅で培養用の血液が採取された。発熱は自然に消失した。中心静脈ラインの血液培養はレンサ球菌属陽性であった。同年 12 月 3 日の入院時、抗生物質投与前に血液培養を再実施したところ、採血後 24 時間の時点で陰性であり、最終結果は陰性であった。また、入院時には発熱もなかった。同年 12 月 4 日から同年 12 月 5 日までバンコマイシン及びピペラシリン／タゾバクタムが静脈内投与された。さらに入院中、咳嗽に対してフルチカゾンプロピオン酸エステルが投与された。中心静脈ライン関連感染に対する血液培養のモニタリング結果は陰性であり、被験者は同年 12 月 6 日に退院した。同年 12 月 14 日、同年 12 月 3 日に採取した検体の臨床検査値異常が報告され、ヘモグロビン 13.2 g/dL、ヘマトクリット 38.4%、好酸球数 0.4 k/cumm であった。基準範囲は提供されなかった。第一被疑薬であるテデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。発熱の転帰は同年 12 月 3 日に回復と報告された。治験責任医師は、発熱の重症度を重度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、発熱と治験薬との間に関連はないと判断した。治験薬投与と事象発現との間に時間的関連性は認められない。また、休薬することなく治験薬の投与を継続したが、事象は消失した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器の問題
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted] 歳、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2016/12/28
投与終了日	2017/06/14

【叙述】
本被験者は SBS を有する [redacted] 歳の白人男児で、先天性巨大結腸（ヒルシュスプルング病）、下痢、中心静脈カテーテル感染、小腸内細菌過剰増殖、非経口栄養関連肝障害、髄質性腎石灰沈着症、中心静脈カテーテル留置、右内頚静脈血栓症の既往歴を有していた。併用薬として、コレカルシフェロール、硫酸鉄、ロペラミド、メトロニダゾール、マルチビタミン単剤及びビタミン D NOS の投与を受けていた。
2016 年 12 月 28 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

翌年 1 月 25 日より医療機器の問題（報告語「中心静脈ライン汚染」）が発現した。Week 4 来院時の祖母の報告によると、前夜は被験者に通常コースの TPN が接続された。祖母は、TPN に接続されているチューブを飼い犬が噛み切ってしまったことに気付いた。中心静脈ラインは、TPN に接続したチューブの切断端から血液がゆっくり漏れていた。ラインを直ちにクランプし、全ての接続を外し、ラインの端を洗浄し、包帯で固定した。犬がラインを噛んだことによる曝露のため、医療提供者は当該事象のために入院することが被験者にとって最善であると判断した。入院後、直ちに血液培養が実施され、被験者はライン感染の可能性を除外するためにピペラシリン／タゾバクタムの予防投与を受けた。被験者は臨床的に良好な状態を維持しており、このこと及び最初の血液培養結果が陰性であったことから、発熱又はその他の疾患の徴候が発現した場合に再来院するよう指示された上で、同年 1 月 26 日に退院した。退院時、被験者は指示がない限り通常の食事を再開することとし、かかりつけ医及び実施医療機関による追跡調査を受けることとした。本事象は退院時に消失したことから、転帰は同年 1 月 26 日に回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、医療機器の問題の重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、医療機器の問題と治験薬との間に関連はないと判断した。本事象は、被験者の飼い犬が経静脈栄養チューブにいたずらしたことと関連していた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	上大静脈症候群、医療機器関連感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2016/12/15
投与終了日	2017/06/02

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳の白人男児で、上大静脈症候群、上大静脈閉塞、上大静脈閉塞に関連する頭部腫脹、下痢、静脈造影、過食、血管形成及び中心静脈カテーテル交換の既往歴を有していた。併用薬として、乳酸菌 NOS、リファキシミン、ロペラミド、エノキサパリンナトリウム及びフッ化物の投与を受けていた。

2016 年 12 月 15 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

翌年 1 月 27 日より上大静脈（SVC）症候群（報告語「SVC 閉塞」）が発現した。Week 6 の来院時に、母親が被験者の頬、首、左眼下の腫脹増加に気付いたと報告した。SVC の閉塞がないことを確認するため、放射線科を受診して血管造影及び拡張を実施する必要があると判断された。被験者は救急治療室を受診した。観察のため一晩入院した。被験者には SVC 症候群の既往歴があったため、この処置は 3～4 ヵ月ごとに実施することになっていた。被験者にって今回が SVC 症候群に対する 5 度目の血管形成術であった。中心静脈ラインが抜去され、静脈造影により、多数の側副血管を伴う SVC 及び右腕頭静脈の 90%を超える狭窄が明らかになった。狭窄した血管をバルーンで直径 10 mm まで拡張したところ良好な結果が得られ、造影剤の血管外漏出は認められなかった。その後、新しいトンネル型中心静脈ラインが挿入された。その後、止血が良好であったため、画像下治療室でヘパリン点滴が開始され、術後回復室に移された。術後回復室に到着した時点で被験者の状態は良好であり、腫脹の持続はみられなかった。被験者は吸気とともに増強する右下胸痛及び腹痛を呈した。胸部 X 線検査で軽度の無気肺が認められた。G チューブを少量の空気でベントしたところ、気分は改善した。報告によると、被験者は通常 1 日 5 回の排便があるが、排便はなかった。腹痛はガス性であり、急性ではなかった。同年 1 月 28 日、被験者は退院指示（食事、薬物療法、必要に応じてかかりつけ医による経過観察、6 ヵ月以内の専門医受診予約など）を受けて退院した。本事象の転帰は、同年 1 月 28 日に軽快と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師

は、上大静脈症候群の重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、上大静脈症候群と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象と本剤との関連を示唆する証拠はない。短腸症候群患者では、長期非経口栄養用の中心静脈カテーテルが留置されることが多い。中心静脈カテーテルの存在は、上大静脈閉塞などの合併症を引き起こす可能性がある。その上、被験者は上大静脈閉塞の再発という重要な既往歴を有していた。

同年 6 月 8 日より医療機器関連感染（報告語「中心静脈カテーテル感染」）が発現した。被験者は発熱、嗜眠及び C-反応性蛋白増加のため入院した。来院時、被験者のブロビアックカテーテルから培養 2 回分の血液を採取した。中心静脈カテーテル感染と推定されたため、セファレキシンの投与が開始され、翌日バンコマイシンが追加された。輸液が静脈内投与された。被験者の症状は最初の 24～48 時間で急速に改善した。同年 6 月 9 日以降、発熱は消失し、炎症マーカーは低下傾向にあった。最初の血液培養でバンコマイシン感受性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌陽性であったため、バンコマイシンの投与は継続され、セファレキシンの投与は中止された。同年 6 月 12 日、被験者はその後 2 週間にわたりバンコマイシンの 1 日 4 回投与を継続し、バンコマイシンのトラフ濃度を毎週測定するよう指示され、安定した状態で退院した。抗生物質療法終了の 2 日後に血液培養が指示された。本事象は同年 6 月 12 日に回復と判断された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、医療機器関連感染の重症度を重度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、医療機器関連感染とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象と治験薬との関連を示唆する証拠はなく、本事象と治験薬投与との間に時間的関連性は認められない。SBS 患者では、長期非経口栄養用の中心静脈カテーテルが留置されることが多い。長期間の機器留置は患者の感染リスクを高める。被験者の入院の目的は、医療機器関連感染の治療であった。したがって、本事象は被験者の基礎疾患に関連している。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器閉塞、メタニューモウイルス感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2016/07/07
投与終了日	2016/12/20

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳の白人男児で、脾腫、腹部膨満、腸雑音亢進、胃食道逆流、悪心、嘔吐、G チューブ部位の紅斑、肝疾患、生ウイルスワクチンアレルギー、アシドーシス、妊娠 33 週の早産児、胃瘻管漏出及び前胃底部造襞術の既往歴を有していた。併用薬として、ランソプラゾール、塩化ナトリウム／炭酸水素ナトリウム、オンダンセトロン、ラニチジン、クエン酸／クエン酸ナトリウム及びエソメプラゾールの投与を受けていた。

2016 年 7 月 7 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

同年 8 月 12 日より医療機器閉塞（報告語「中心静脈ライン閉塞」）が発現した。被験者の母親は中心静脈ラインの閉塞に気付き、2 回ヘパリン化を試みたが失敗した。母親は救急治療室に電話し、被験者を連れていくことを知らせた。救急治療室は血管アクセスチームに連絡した。複数回試みたが失敗し、被験者は入院した。IR 中心静脈ライン交換術が予定され、同年 8 月 14 日に問題なく完了した。投与された薬剤は、アルテプラーゼ、ヘパリン、ミダゾラム、モルヒネ、塩酸、プロポフォールなどであった。同年 8 月 14 日、被験者は退院した。医療機器閉塞の転帰は、同年 8 月 14 日に回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、医療機器閉塞の重症度を重度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、医療機器閉塞とテデュグルチド

との間に関連はないと判断した。本事象の原因は中心静脈カテーテルの存在である可能性が最も高い。
同年 12 月 12 日、メタニューモウイルス感染（報告語「HMPV 感染」）が発現した。被験者は発熱及び中心静脈ライン感染の懸念により救急治療室（ER）を受診した。これにより、続いて ER ではショックプロトコルに進んだ。入院時、体温は 102.5°F（39.2°C）であった。敗血症の精密検査が完了し、バンコマイシン、セフェピム及びピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウムが投与された。また、イブプロフェン及びジフェンヒドラミン、オンダンセトロン、pantoprazole、セチリジン塩酸塩も投与された。同年 12 月 13 日、午前 8 時 46 分の体温は 99.3°F（37.4°C）であった。血行動態は安定しており、容態は改善傾向にあった。48 時間後の血液培養は陰性であり、残りの感染の精密検査では鼻腔洗浄液からのヒトメタニューモウイルス（hMPV）が顕著であり、これが発熱の原因と考えられた。抗生物質は中止され、被験者は同年 12 月 14 日に退院した。退院時、被験者の状態は良好で、体温は 97.6°F（36.4°C）であった。メタニューモウイルス感染の転帰は、同年 12 月 14 日に回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、メタニューモウイルス感染の重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、メタニューモウイルス感染とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。この時点で提供されている情報から、本事象の原因はメタニューモウイルス感染の存在である可能性が最も高い。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	RS ウイルス感染、コロナウイルス感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted] 歳、女児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2017/01/25
投与終了日	2017/07/09

【叙述】
本被験者は SBS を有する [redacted] 歳の白人女児で、脾機能亢進、中心静脈ライン留置に伴う発熱、門脈圧亢進症、クロルヘキシジンに対するアレルギー、バンコマイシンに対するアレルギー、敗血症、*Staphylococcus hominis* 菌血症、MSSA 菌血症、CVC 留置部位の創傷感染、ステリストリップに対するアレルギー、テガダームに対するアレルギー、おむつ皮膚炎及び敗血症、並びに SL トンネル型ライン抜去及び PICC 留置の既往歴を有していた。併用薬として、ランソプラゾール、硫酸鉄、エルゴカルシフェロール、炭酸カルシウム、ヘパリンナトリウム、エタノール、ナイスタチン及びシプロヘプタジン塩酸塩の投与を受けていた。
2017 年 1 月 25 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。
同年 2 月 9 日より RS ウイルス感染（報告語「RSV 感染」）及びコロナウイルス感染が発現した。Week 2 の来院時、被験者に湿性咳嗽及び鼻づまりの症状を伴う呼吸器疾患が認められた。この時点で発熱はなく、新たな併用薬も服用していなかった。同年 2 月 9 日、被験者は発熱のため母親に連れられて救急科を受診した。中心静脈ラインを留置している被験者に発熱が認められた場合の標準治療に基づき、被験者は感染の精密検査のため入院した。RSV 感染及びコロナウイルス感染と診断された。投与された薬剤は、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、シプロヘプタジン、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム、ナイスタチン、バンコマイシン、セフェピム塩酸塩などであった。同年 2 月 12 日、被験者は退院した。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、RS ウイルス感染及びコロナウイルス感染の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、コロナウイルス感染及び RS ウイルス感染とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。季節は冬で、市中にはウイルス感染が蔓延していた。入

手可能な情報は限られているが、これらの事象がテデュグルチドと関連していることを示す説得力のある証拠はない。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器破損、発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2017/01/18
投与終了日	2017/07/04

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳の白人女児で、貧血、口腔相嚥下障害、発育遅延、再発性カテーテル関連血栓症、胆汁うっ滞、クロルヘキシジンアレルギー、セボフルランアレルギー、バンコマイシンアレルギー、VRE コロニー形成、小腸内細菌過剰増殖、鉄欠乏、ビタミン D 欠乏、左グレード 1 VUR、血栓症の既往歴を有していた。併用薬として、硫酸鉄、エルゴカルシフェロール、ミコナゾール、ウルソデオキシコール酸、ヘパリン、亜鉛華、エノキサパリンナトリウム及びエタノールの投与を受けていた。

2017 年 1 月 18 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

同年 1 月 30 日、医療機器破損（報告語「中心静脈ライン［CVC］の破損」）が発現した。同年 1 月 30 日、「治験来院時にラインが破損」し、被験者は新規 CVC 留置のため入院した。同年 1 月 31 日に新しい CVC が留置され、被験者は退院した。医療機器破損の転帰は、同年 1 月 31 日に回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、医療機器破損の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。同年 2 月 2 日、被験者は中心静脈ラインを留置した状態で発熱（体温不明）が発現したため入院した。被験者は一連の抗生物質療法（セフェピム塩酸塩、バンコマイシン、ピペラシリン／タゾバクタム、nafcillin sodium）を受け、計 5 日間にわたる抗生物質の静脈内投与を完了し、最後にセフトリアキソン投与を退院日に 1 回受けた。一連の血液培養を実施したが、増殖は報告されなかった。糞便検体はロタウイルス、ノロウイルス、アストロウイルス、アデノウイルス PCR、*C. difficile* 毒素、細菌培養陰性であった。被験者は退院し、状態は良好であった。発熱は同年 2 月 7 日に回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、発熱の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、医療機器破損及び発熱と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。これらの事象と治験薬との関連を示唆する証拠はない。SBS 患者では、長期非経口栄養用の中心静脈カテーテルが留置されることが多い。長期間の機器留置は、患者のカテーテル関連合併症のリスクを高める。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱、上気道感染、発熱、肺炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2016/11/17

投与終了日	2017/04/30

【叙述】
本被験者は SBS を有する▉歳の白人男児で、下痢、結膜炎、小腸内細菌過剰増殖、ALT 増加、AST 増加、マグネシウム増加、C-反応性蛋白増加、好酸球増加、GGT 増加、ヘモグロビン減少、白血球数増加、塞栓性脳卒中、中心静脈カテーテル留置、胃瘻造設、ステープル及び動員に続く十二指腸第 4 部と横行結腸の接続、十二指腸と結腸との再吻合、小腸及び大腸の広範囲切除の既往歴を有していた。併用薬として、炭酸カルシウム、ロペラミド、メトロニダゾール、ヘパリン及びファモチジンの投与を受けていた。

2016 年 11 月 17 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

被験者は上気道感染を発現した。同年 11 月 23 日、被験者は自宅で上気道症状と最高 102.7°F（39.3°C）の発熱を呈して来院した。診察室では、被験者の様子は良好であった。被験者は救急科に紹介され、そこで血液培養が実施された。被験者はカテーテル敗血症の可能性を除外するため入院した。カテーテル感染の可能性を考慮して、血液培養の結果が出るまで様々な抗生物質が投与されたが、血液培養は結果的に陰性であった。入院の最終診断は上気道感染による発熱であった。発熱及び上気道感染は回復し、被験者は同年 11 月 25 日に退院した。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、発熱及び上気道感染の重症度を重度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、発熱及び上気道感染とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。入手可能な情報から、本事象の原因はウイルス性疾患の併発である可能性が最も高いと考えられる。

翌年 2 月 16 日より肺炎及び発熱が発現した。被験者は自宅で最高 103°F（39.4°C）の発熱を呈した。胸部 X 線で右下葉肺炎が認められた。肺炎の治療のため、抗生物質（バンコマイシン、セフトリアキソン）の静脈内投与が処方された。同年 2 月 18 日、発熱はなく、「臨床的に良好な状態」で、経口抗生物質（アモキシシリン）投与下で退院した。発熱は同年 2 月 18 日に回復と報告された。症状が持続したため、同年 2 月 27 日から同年 3 月 4 日まで抗生物質（セフトリアキソン）の静脈内投与が処方された。同年 3 月 4 日、肺炎は回復と判断された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、発熱及び肺炎の重症度を重度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、肺炎及び発熱の両事象とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。治験薬投与開始と事象発現との間に時間的関連性は認められなかった。さらに、被験者は肺炎の併発疾患を発現し、発熱はこの肺炎に関連していると考えられる。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	脱水、カテーテル留置部位感染、ブドウ球菌性菌血症、インフルエンザ
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	▉歳、男児、黒人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2016/07/29
投与終了日	2017/01/12

【叙述】
本被験者は SBS を有する▉歳の黒人男児で、間欠性便秘、間欠性下痢、GERD、イレウス、間欠性悪心、間欠性嘔吐、間欠性疼痛、間欠性発熱、食物アレルギー、腸内細菌過剰増殖、TPN 誘発性胆汁うっ滞、ビタミン D 欠乏、嗜眠、ヒックマンカテーテル機能不全、間欠性おむつ皮疹、胃瘻管留置の既往歴を有していた。併用薬として、TPN（脂質 NOS、蛋白 NOS、ビタミン

NOS)、コレカルシフェロール、オメプラゾール、*bifidobacterium lactis*、メトロニダゾール、リファキシミンの投与を受けていた。

本被験者はテデュグルチドの投与を開始しておらず、本治験のスクリーニング期間中であった。

2016 年 6 月 17 日より脱水（報告語「嘔吐に続発する脱水」）が発現した。深夜 0 時頃に症状が出はじめ、最大 6 回嘔吐した。最初は食物内容物を嘔吐し、その後胃液を嘔吐した。母親には、被験者がやや膨満しているように見えた。母親の報告によると、被験者に発熱、悪寒、疼痛又は不快感はなかった。通常、経静脈栄養に加えて EN、ボトル、固形食品を摂取していたが、同年 6 月 17 日の 0 時 30 分以降、腸から何も摂取していなかった。自宅で静脈内輸液が開始された。13 時以降おむつへの排尿がなく、排便は 24 時間なかった。脱水が懸念された。同年 6 月 17 日、被験者は補液を目的とした全身管理のため入院した。発熱はなく、KUB 及び CBC に異常はなかった。20 cc/kg の少量ボーラス投与及び維持静脈内輸液により尿量は改善し、嘔吐は一晩なく、1 回排便した。入院 2 日目、食欲があったため自宅食事療法（TPN、経口製剤、G チューブによる一晩持続栄養）が再開されたが、いずれも忍容性は良好であった。被験者は同年 6 月 18 日に自宅食事療法下で退院し、疼痛、悪心、嘔吐はなく、脱水は回復したと報告された。投与された薬剤は、ブドウ糖／塩化ナトリウム、塩化カリウム、水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／simeticone、アルテプラーゼ、水酸化アルミニウム／三ケイ酸マグネシウム及び simeticone などであった。治験責任医師は、脱水の重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、報告された脱水とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本被験者はテデュグルチドの投与を開始しておらず、本治験のスクリーニング期間中であった。嘔吐及び食物摂取量減少が脱水の一因となった。

同年 6 月 30 日よりカテーテル留置部位感染及びブドウ球菌性菌血症が発現した。被験者は早朝起床後に腹痛及び発熱の疑いで来院し、体温は 103.5°F（39.7°C）であった。被験者は入院前にアセトアミノフェンの投与を受けたが、病院での診察時も発熱が持続していた。下痢、悪心、嘔吐はなく、TPN 投与に使用した PICC ライン周囲に発赤はなく、胃瘻管周囲にも発赤はなかった。心拍数は年齢の規定上は正常範囲内であったが、120 台という被験者の正常範囲からは外れていた。同年 6 月 30 日、被験者は入院し、血液培養が実施された。当初、バンコマイシン及びピペラシリン／タゾバクタムが投与された。血液培養でグラム陽性球菌が双状に認められたため、oxacillin の投与に切り替えられた。同年 7 月 2 日、血液培養で *Staphylococcus epidermidis* の増殖が認められたが、oxacillin に感受性を示さなかったため、再度バンコマイシンに変更された。同年 7 月 5 日、血液培養で増殖は認められず、バンコマイシンがさらに 4 日間投与され、同年 7 月 9 日に中止された。被験者がヒックマンカテーテルの一部を抜去してしまったため、同年 7 月 5 日に PICC ラインが留置された。同年 7 月 7 日、新しいヒックマンカテーテルが留置された。血行動態は安定しており、発熱はなく、入院期間を通じて十分な呼吸数及び酸素化が認められた。同年 7 月 10 日、被験者は発熱なく自宅での食事に耐えられる状態で退院した。退院時の一次診断は、中心静脈カテーテル感染に続発する *Staphylococcus epidermidis* 菌血症であった。ブドウ球菌性菌血症及び医療機器関連感染の転帰は、同年 7 月 10 日に後遺症ありの回復と報告された。テデュグルチドに対する措置は該当しなかった。治験責任医師は、ブドウ球菌性菌血症及びカテーテル留置部位感染の重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、カテーテル留置部位感染及びブドウ球菌性菌血症とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。事象発現時、被験者はまだ治験薬の投与を受けていなかった。これらの事象の原因は中心静脈カテーテルの存在である可能性が最も高い。

同年 7 月 29 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

同年 8 月 8 日よりインフルエンザが発現した。被験者は微熱を呈し、アセトアミノフェン投与後に消失した。経口摂取量の減少に伴い嗜眠に陥った。症状が進行したため、被験者は救急科に紹介された。治験責任医師の診察後、被験者はさらなる精密検査及び輸液投与のため、同年 8 月 9 日に小児外科の一般病棟に入院した。入院時、被験者は発熱しており、臨床検査値は汎血球減少症を示した。血液培養のため中心静脈ラインから採血したが、増殖は認められず、尿検査では尿路感染は認められなかった。汎血球減少症及び発熱はウイルス性疾患による可能性が高いと判断された。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査でパラインフルエンザウイルス 3 型陽性であった。投与された薬剤は、アセトアミノフェン、ブドウ糖、塩化ナトリウム、リド

カイン、オンダンセトロン、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム及びバンコマイシン塩酸塩などであった。被験者は入院期間中に間欠的な発熱を呈したが、退院日までに消失し、経口栄養に加えてGT栄養にも忍容性を示し、排尿、排便があり、はしゃぐ様子を見せた。インフルエンザは同年8月12日に回復と報告された。治験責任医師は、インフルエンザの重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者のPV部門の医師は、インフルエンザとテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。被験者の疾患の原因はウイルス性である可能性が最も高い（パラインフルエンザウイルス3型）。

翌年1月6日よりカテーテル留置部位感染（報告語「ヒックマンカテーテル感染」）が発現した。被験者はヒックマンカテーテル周囲の紅斑を呈してEDを受診した。バンコマイシン及びピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウムの投与が開始された。紅斑は入院中に消失した。血液培養は陰性であった。静脈マッピングが実施され、全静脈の開存性が示された。1～2週間以内に新たな中心静脈カテーテルの挿入が予定された。感染は消失したため、被験者は抗生物質なしで同年1月9日に退院し、本事象は回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、カテーテル留置部位感染の重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者のPV部門の医師は、カテーテル留置部位感染とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象と治験薬との関連を示唆する証拠はない。さらに、テデュグルチド投与開始前の既往歴には、カテーテル関連合併症の再発及び感染が含まれる。短腸症候群患者では、長期非経口栄養用の中心静脈カテーテルが留置されることが多い。長期間の機器留置は患者の感染リスクを高める。したがって、本事象は被験者の基礎疾患に関連している。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱、代謝性アシドーシス、アシドーシス、低炭酸症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女児、黒人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2016/11/18
投与終了日	2017/05/04

【叙述】

本被験者はSBSを有する[redacted]歳の黒人女児で、肺狭窄、好酸球性食道炎、GERD、中心静脈カテーテル感染、中心静脈カテーテル感染による敗血症、機能的単腎及び高血圧の既往歴を有していた。併用薬として、ナイスタチン、エタノール、コレカルシフェロール、パンクレアチン、コレスチラミン、アムロジピンベシル酸塩、ブデソニド、オメプラゾール、硫酸鉄、塩酸ロペラミド、メトロニダゾール及び炭酸水素ナトリウムの投与を受けていた。

2016年11月18日、テデュグルチド0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

翌年2月14日より発熱が発現した。被験者は発熱のため入院した。アセトアミノフェン、バンコマイシン、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム及びフルコナゾールが投与された。感染の臨床検査（詳細不明）は全て陰性であった。同年2月16日、被験者は退院し、本事象は回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、発熱の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者のPV部門の医師は、発熱とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。現時点で得られている情報は限られているが、本事象と治験薬との関連を示唆する証拠はない。発熱の原因はウイルス性疾患である可能性が最も高かった。

同年5月4日より代謝性アシドーシス（報告語「D-乳酸アシドーシス」）が発現した。被験者はWeek 24来院のために来院した。診察の結果、医師は振る舞いがいつもの被験者らしくないこと

に気付いた。被験者は入院した。二酸化炭素（CO_2）は 14 で、静脈内輸液により是正された。同年 5 月 5 日に内視鏡検査が予定された。代謝性アシドーシスは同年 5 月 7 日に回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、代謝性アシドーシスの重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。
その後、同年 5 月 18 日よりアシドーシス及び低炭酸症が発現した。Week 26 の来院時、再度、いつもの被験者らしくない挙動が認められた。臨床検査が実施された（CO_2 は 15、血中アルコールは 27 であった）。被験者は輸液のボーラス投与を受けたが改善しなかったため、入院した。治療は輸液（詳細不明）、ナイスタチン及びフルコナゾールなどであった。経管栄養は保留された。アシドーシス及び低炭酸症は同年 5 月 20 日に回復と報告された。治験実施計画書に従い被験者は Week 26 時点でテデュグルチド投与を受けていなかったため、テデュグルチドに対する措置は該当しなかった。治験責任医師は、アシドーシス及び低炭酸症の重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、アシドーシス及び低炭酸症の両事象とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。これらの事象と治験薬との関連を示唆する証拠はない。これらの事象は、被験者の基礎疾患に起因する小腸内細菌過剰増殖及び D-乳酸産生と関連している可能性が最も高い。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器位置異常
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男児、黒人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2016/12/19
投与終了日	2017/06/07

【叙述】
本被験者は SBS を有する[redacted]歳の黒人男児で、既往歴として第 1 腰椎体前方部分形成不全、脊柱後弯症、早産児（26 週 5 日）及び喉頭嚢腫切除の既往歴を有していた。併用薬としてラニチジンの投与を受けていた。
本被験者はテデュグルチドの投与を開始しておらず、本治験のスクリーニング期間中であった。
2016 年 12 月 9 日より医療機器位置異常（報告語「ヒックマンラインの移動」）が発現した。被験者がヒックマンラインを引き抜いた。被験者は入院し、全身麻酔下でヒックマンラインが再挿入された。投与された薬剤はアセトアミノフェンなどであった。医療機器位置異常は同年 12 月 15 日に回復と報告された。本事象発現時に被験者はまだテデュグルチドの投与を受けていなかったため、テデュグルチドに対する措置は該当しなかった。治験責任医師は、医療機器位置異常の重症度を重度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、医療機器位置異常と治験薬との間に関連はないと判断した。本被験者は本事象発現時に治験のスクリーニング期に参加しており、まだ治験薬の投与を受けていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器機能不良、インフルエンザ、上気道感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女児、白人
試験開始日	-

治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2017/01/10
投与終了日	2017/06/25

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳の白人女児で、血中亜鉛のわずかな増加、ばち状指、早産児、慢性閉塞性肺疾患及び S/P テーパリング空腸形成の既往歴を有していた。併用薬として、エムラ、ブデソニド及びサルブタモールの投与を受けていた。

本被験者はテデュグルチドの投与を開始しておらず、本治験のスクリーニング期間中であった。

2016 年 12 月 28 日より医療機器機能不良（報告語「中心静脈ラインの機能不良」）が発現した。被験者の母親の報告によると、入院前しばらくラインに不具合があり、入院前に悪化した。ライン修復、HCl（塩酸）、tPA（組織プラスミノーゲン活性化因子）などの是正措置が全て試みられたが、CVC は依然として外科的交換を必要とした。同年 12 月 28 日、新しい CVC が左鎖骨下静脈に留置された。被験者はライン交換及び麻酔による合併症もなく回復し、退院した。医療機器機能不良は同年 12 月 29 日に回復と報告された。本被験者は本事象発現時に治験のスクリーニング期に参加しており、まだ治験薬の投与を受けていなかったため、テデュグルチドに対する措置は該当しなかった。治験責任医師は、医療機器機能不良の重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、被験者が本治験のスクリーニング期にあり、テデュグルチドは未投与であったことから、医療機器機能不良とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。

翌年 1 月 10 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

同年 1 月 14 日よりインフルエンザが発現した。発熱、食欲減退、頭痛及びイレウスが認められた。同年 1 月 16 日、被験者は実施医療機関を受診し、同様の症状が認められ、体温はそれまでより低かった（体温未報告）。被験者は救急外来を受診した。報告によると、症状は感染の進行とより一致しており、これは臨床検査値異常によっても裏付けられたが、テデュグルチドが閉塞性又は胃内容排出遅延に影響を及ぼしている可能性も考えられた。同年 1 月 18 日、ライン感染に対してバンコマイシンの投与が開始された。感染源の特定により、この疑いが解消されると期待された。血液培養は陰性で、鼻腔検査でインフルエンザ A 型陽性であった。治験責任医師によると、全ての症状はインフルエンザ感染に関連していると考えられる。臨床状態及び臨床検査値異常をモニタリングするため、被験者は入院した。インフルエンザは同年 1 月 22 日に回復と報告された。治験薬の投与は同年 1 月 18 日に中断され、同年 1 月 19 日に再開された。治験責任医師は、インフルエンザの重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、インフルエンザとテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。季節は冬であり、疾患の原因は市中感染型インフルエンザである可能性が最も高い。しかし、本事象の時間的関連性を考慮すると、テデュグルチドとの因果関係は完全には否定できない。

同年 3 月 24 日より上気道感染が発現した。被験者は中心静脈カテーテルを留置している状態での発熱（体温未報告）のため入院し、他に腹部膨満及び上気道感染症状を呈した。救急治療部にて塩化ナトリウム（NS）がボーラス投与され、バンコマイシン塩酸塩及びセフェピムによる追加治療が開始された（用量及び頻度は未報告）。臨床検査の結果、被験者はメタニューモウイルス陽性であり、これまでの培養結果は陰性であった。同年 3 月 31 日、被験者は安定した状態で退院し、上気道感染は回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、上気道感染の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、上気道感染とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。季節は冬で、市中にはウイルス感染が蔓延していた。本事象と治験薬との関連を示す証拠はない。

被験者番号	[redacted]

重篤な有害事象	医療機器破損、ウイルス感染、下痢
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	▉歳、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2017/01/09
投与終了日	2017/06/25

【叙述】

本被験者は SBS を有する▉歳の白人男児で、GERD、発育遅延、良性肝病変、複数の中心静脈カテーテル関連血流感染、小腸内細菌過剰増殖、尿路感染、腸管不全関連肝疾患、銅低値、ビタミン A 高値、ADHD、慢性閉塞性肺疾患及び G チューブの既往歴を有していた。併用薬として、エムラ、炭酸カルシウム及びメチルフェニデートの投与を受けていた。

2017 年 1 月 9 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

同年 1 月 19 日より医療機器破損（報告語「ブロビアックライン破損」）が発現した。中心静脈ライン機能不全は外科的交換を要し、被験者は TPN 依存のため術前の補液目的で入院した。同年 1 月 20 日、被験者は安定した状態で退院し、本事象の転帰は回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、医療機器破損の重症度を重度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、医療機器機能不良と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。入手可能な情報から、被験者の中心静脈カテーテルに漏れが生じ始めて交換が必要となったが、これは治験薬の投与に伴うものではなかったと考えられる。

同年 5 月 18 日より発熱及び腹痛を伴うウイルス感染が発現し、同年 5 月 20 日より下痢が発現した。同年 5 月 18 日、被験者は発熱及び悪寒（1 日）と間欠的な腹痛を呈して救急科を受診し、中心静脈カテーテル感染が懸念された。また、間欠性（2 回）の NBNB 嘔吐も発現しており、姉妹にも発熱が認められ、ウイルス症候群／年齢の方が可能性が高かったが、最初に菌血症／ライン感染を評価する必要があると考えられた。被験者はライン感染を除外するため入院した。血液培養が実施された。血液培養の結果が出るまで、発熱に対してアセトアミノフェンが必要時投与され、セフェピム及びバンコマイシンが 48 時間投与された。同年 5 月 20 日からは下痢も発現した。同年 5 月 22 日、血液培養は陰性であり、抗生物質の投与が中止された。24 時間以上発熱はなく、GT 栄養に忍容性を示して排便量は安定していた。同年 5 月 22 日、被験者は退院し、ウイルス感染及び下痢は回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、ウイルス感染及び下痢の重症度を重度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、ウイルス感染及び下痢とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。治験薬投与と事象発現との間に時間的関連性は認められなかった。被験者はウイルス性疾患を併発した可能性が最も高いと考えられる。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	胃腸炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	▉歳、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2016/12/15
投与終了日	2017/05/31

【叙述】

本被験者は SBS を有する ▉歳の白人男児で、軟便、腸狭窄及び *Klebsiella* カテーテル感染の既往歴を有していた。併用薬としてフマル酸第一鉄の投与を受けていた。

2017 年 3 月 19 日より胃腸炎が発現した。被験者は発熱、ライン感染の疑い及び下痢のため入院した。さらに、本事象は嘔吐、軟便、傾眠状態、体温、ウイルス性疾患の可能性として報告された。家族にも胃腸炎が発現した。治療として、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム、ブドウ糖、塩化カリウム及び塩化ナトリウムが静脈内投与された。発熱はなく、胃腸炎は改善傾向にあった。同年 3 月 21 日、被験者は 48 時間後に退院し、胃腸炎の転帰は回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、胃腸炎の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、胃腸炎とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象と治験薬との関連を示唆する証拠はない。被験者はウイルス性胃腸炎に罹患していた家族への曝露によりこのウイルス性疾患を発症したと考えられる。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱、中耳炎、喘息、カテーテル留置部位感染、皮下組織膿瘍
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	▉歳、男児、アジア人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2016/12/19
投与終了日	2017/06/04

【叙述】

本被験者は SBS を有する ▉歳のアジア人男児で、喘息、湿疹及びブドウ球菌感染の既往歴を有していた。併用薬として、クロベタゾン酪酸エステル、sodium pidolate、maxitrol、サルブタモール硫酸塩、軟パラフィン及び脂肪製剤、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、ムピロシン、及び oralpaedon の投与を受けていた。

2016 年 12 月 19 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

翌年 3 月 21 日より発熱、中耳炎、喘息（報告語「喘息の増悪」）が発現した。被験者は耳痛と発熱の症状のため入院した。検査により早期中耳炎が確認されたため、喘息の増悪はウイルス感染に起因する可能性が高かった。中心静脈カテーテル敗血症に対する血液培養は陰性であった。被験者は抗生物質の静脈内投与を受け、発熱及び疼痛は消失した。同年 3 月 23 日、被験者は退院し、ウイルス感染から回復した。投与された薬剤は、イブプロフェン、アセトアミノフェン及びピペラシリン／タゾバクタム（ゾシン）などであった。発熱、中耳炎及び喘息の転帰は、同年 3 月 23 日に回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、発熱、中耳炎及び喘息の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、発熱、中耳炎及び喘息とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。治験薬投与開始と事象発現との間に時間的関連性は認められなかった。被験者は発熱、並びに喘息及び中耳炎の発現を伴うウイルス性疾患を併発したと考えられる。

同年 5 月 15 日よりカテーテル留置部位感染（報告語「中心静脈カテーテル留置部位皮膚感染」）が発現し、入院を要した。皮膚のスワブ検体から *Pseudomonas* 増殖が認められたカテーテル留置部位感染の治療として、同年 5 月 15 日よりメロペネムの投与が開始された。投与は同年 5 月 20 日まで 5 日間継続することとした。同年 5 月 22 日、*Pseudomonas* が増殖したカテーテル留置部位周囲の肉芽組織に対してベタメタゾン吉草酸エステル軟膏が投与された。治療により外観は改善し、その後の皮膚スワブ検体の細菌培養は陰性と報告された。カテーテル留置部位感染の転帰は、同年 5 月 20 日に回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は

「措置なし」であった。治験責任医師は、カテーテル留置部位感染の重症度を重度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、カテーテル留置部位感染とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。SBS 患者では、長期 PN 用の中心静脈カテーテルが留置されることが多い。長期間の機器留置は患者の感染リスクを高める。被験者の入院の目的は、中心静脈カテーテル留置部位の皮膚感染の治療であった。

同年 6 月 6 日より皮下組織膿瘍（報告語「皮膚膿瘍の切開排膿」）が発現し、同年 6 月 21 日に入院を要した。投与された薬剤は、アモキシシリン及びプロポフォールなどであった（シプロフロキサシンは被験者の入院中に投与された治療薬として SAE 報告書にのみ報告された。しかし、この薬剤は原資料と照合できなかったため、臨床データベースには含めなかった）。膿瘍からの膿培養は緑膿菌陽性であった。皮下組織膿瘍の転帰は同年 6 月 21 日に回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、皮下組織膿瘍の重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、皮下組織膿瘍とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象と治験薬との関連を示唆する証拠はない。長期間の機器留置は患者の感染リスクを高める。したがって、本事象は被験者の基礎疾患と関連している可能性が最も高い。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器関連感染、菌血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2017/02/01
投与終了日	2017/07/16

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳の白人男児で、肢欠損及び脳室周囲白質軟化症の既往歴を有していた。被験者の手術歴には、胃瘻造設及び腸切除があった。併用薬として、ランソプラゾール及びリファキシミンの投与を受けていた。

2017 年 2 月 1 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

スクリーニング期間中の同年 1 月 21 日より医療機器関連感染（報告語「大腸菌による中心静脈カテーテル感染」）が発現し、入院を要した。被験者は入院の 1～2 日前から発熱及び悪寒を呈した。中心静脈カテーテル感染による入院時、被験者は通常の EN を継続しており、排便量はわずかに増加し、事象発現前と同様に 24 時間あたり 6～8 回の軟便が認められた。1 日当たりの尿おむつの枚数は 1～2 枚であった。感染後、中心静脈カテーテルは交換されず、良好に機能し続けた。自宅で疼痛はなく、嘔吐もなく、消化管などからの出血もなかった。呼吸器症状も認められず、経静脈栄養は 1 日 12 時間サイクルで継続し、経口摂取量は最小限であった。投与された薬剤は不明である。同年 1 月 28 日に被験者は退院し、医療機器関連感染の転帰は同日回復と報告された。治験責任医師は、医療機器関連感染の重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、被験者が本事象発現時に本治験の投与期に入っておらず、治験薬は未投与であったことから、医療機器関連感染とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象は試験対象疾患に関連する可能性が最も高かった。

同年 6 月 3 日より菌血症が発現し、入院を要した。医師はブロビアックラインの細菌感染を懸念した。直前の 3 回の血液培養は陽性であった。投与された薬剤はメロペネム及び塩酸などであった。菌血症の転帰は同年 6 月 19 日に回復と報告された。治験責任医師は、菌血症の重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、菌血症とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象と治験薬との関連を示唆する証拠はない。SBS 患者では、長期非経口栄養用の中心静脈カテーテルが留置されること

が多い。長期間の機器留置は患者の感染リスクを高める。したがって、本事象は被験者の基礎疾患と関連している可能性が最も高い。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	低カリウム血症、カテーテル留置部位感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男児、NALLW
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2016/12/07
投与終了日	2017/05/23

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳の男児（当該国の規制に基づき、人種情報の入手は禁止されている）で、下痢、カテーテル留置部位感染及び代謝性アシドーシスの既往歴を有していた。併用薬として、calcifediol、塩化ナトリウム、TauroLock、炭酸水素ナトリウム、ビタミン NOS、オメプラゾール、塩酸ロペラミド、セチリジン塩酸塩及びパラフィンの投与を受けていた。

2016 年 12 月 7 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

同年 12 月 13 日より低カリウム血症が発現した。被験者はカリウム値 2.4 mmol/L のため電話連絡を受け、救急科を受診するよう求められた。低カリウム血症が確認されたが随伴症状はなかった。同年 12 月 13 日、被験者は入院し、低カリウム血症は静脈内注入及び塩化カリウムにより是正された。同年 12 月 14 日、被験者は退院し、低カリウム血症の転帰は同日回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、低カリウム血症の重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、低カリウム血症とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。低カリウム血症の原因は、被験者の経静脈栄養依存である可能性が最も高い。

翌年 1 月 2 日よりカテーテル留置部位感染（報告語「CV トンネル感染」）が発現した。抗生物質の経口投与及び局所投与による治療効果は不十分であった。皮膚の細菌培養は *Staphylococcus aureus* 陽性であった。CVC の抜去と新しいカテーテルの挿入が決定された。同年 1 月 29 日、被験者は入院し、CVC が再挿入された。投与された薬剤は、セファレキシン一水和物、メトロニダゾール、ムピロシン及びクロキサシリンナトリウムなどであった。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。同年 1 月 30 日、被験者は退院し、カテーテル留置部位感染の転帰は同日回復と報告された。治験責任医師はカテーテル留置部位感染の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、カテーテル留置部位感染とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。SBS 患者では、長期非経口栄養用の IV ポート及びカテーテルが留置されることが多い。長期間の機器留置は患者の感染リスクを高める。被験者の入院の目的は、医療機器関連感染の治療であった。したがって、本事象は被験者の基礎疾患に関連している。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	トランスアミナーゼ上昇
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	1[redacted]歳、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day

投与開始日	2016/12/12
投与終了日	2017/05/29

【叙述】

本被験者は SBS を有する 1[redacted] 歳の白人男児で、下痢、代謝性アシドーシス及び喘息の既往歴を有していた。薬物アレルギーは報告されなかった。被験者の手術歴には胆嚢切除があった。併用薬として、中鎖脂肪、オメプラゾール、ビタミン D NOS、炭酸カルシウム、miral、ビタミン NOS、塩化ナトリウム、マルチビタミン（単剤）、細菌 NOS、ブデソニド、レボセチリジン二塩酸塩、塩酸ロペラミド、サルブタモール、炭酸水素ナトリウム、リファキシミン及び TauroLock の投与を受けていた。

2016 年 12 月 12 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

同年 12 月 27 日よりトランスアミナーゼ上昇（報告語「肝トランスアミナーゼ上昇」）が発現した。同年 12 月にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALAT）上昇が認められたが、消失し、翌年 1 月の ALAT は最低 65 U/L であった。同年 2 月、アラニンアミノトランスフェラーゼは再び 158 U/L と高値であった。同年 2 月 21 日に再採取した検体は 584 U/L であった。γ-グルタミルトランスフェラーゼ及びビリルビン値は正常であった。同年 3 月 22 日、ALAT は 58 U/L であり、肝超音波検査は正常であった。被験者に症状はなく、状態は良好であった。小腸内細菌過剰増殖及び D-乳酸アシドーシスの既往のため、被験者はリファキシミンの間欠投与を受けていた。治験責任医師によると、リファキシミン投与は ALAT 上昇の直前に開始されており、本事象の原因となった可能性が高かった。リファキシミンは、1 週間投与後、2〜3 週間休薬するサイクルで投与されていた。ALAT 上昇がリファキシミン投与週と一致したため、同年 2 月 27 日にトランスアミナーゼ上昇に対する治療としてのリファキシミンの投与が中止され、PN の脂質組成が脂質含有炭水化物 NOS に変更された。間欠性のトランスアミナーゼ上昇の転帰は、同年 7 月 19 日に回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、トランスアミナーゼ上昇の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、トランスアミナーゼ上昇とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。トランスアミナーゼ上昇の原因は、被験者の基礎疾患である SBS の進行である可能性が最も高く、これにより被験者は経静脈栄養に依存するとともにリファキシミンの併用投与を受けていた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器関連感染、ウイルス性胃炎、ロタウイルス感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted] 歳、女児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2017/01/12
投与終了日	2017/06/30

【叙述】

本被験者は SBS を有する [redacted] 歳の白人女児で、脾腫、血小板減少症、下痢、胆石症、肝線維症、医療機器関連感染、吻合部潰瘍、トランスアミナーゼ上昇、低アルブミン血症、鉄欠乏、医療機器閉塞、選択的摂食障害及び接触皮膚炎の既往歴を有していた。被験者に既知のアレルギーはなかった。被験者の手術歴には中心静脈カテーテル留置があった。併用薬として、ヘパリンナトリウム、アルテプラーゼ、グルコン酸第一鉄、塩酸ロペラミド、ラニチジン及びリドカインの投与を受けていた。

2017 年 1 月 12 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

同年 2 月 3 日より医療機器関連感染（報告語「中心静脈カテーテル感染」）が発現した。被験者は 39°C の発熱を呈して救急科を受診し、発熱に対してアセトアミノフェンが投与された。血液及び便のウイルス培養、ウイルス検査（NP スワブ）、血球数及び白血球分画、電解質検査が実施された。被験者は抗生物質の静脈内投与（セフォタキシム 550 mg 6 時間毎及びバンコマイシン 165 mg 6 時間毎）及び毎日の血液培養のため入院した。完全中心静脈栄養、テデュグルチド投与、その他薬剤の連日投与（未報告）、ストーマ排泄量増加に対する静脈内補充療法は通常通り継続された。同年 2 月 5 日、血液及び便培養はクレブシエラ肺炎（両バイアル）陽性、NP スワブはインフルエンザ A 型陽性であった。被験者に症状はなかった。抗生物質はセフトリアキソン 110 mg の 24 時間ごとの静脈内投与に変更された。被験者の状態は良好であり、さらなる発熱やストーマ排泄量増加以外の症状は認められなかった。同年 2 月 6 日に採取した血液培養では、5 日後に増殖は認められなかった。同年 2 月 10 日、被験者はセフトリアキソン投与下で問題なく退院した。本事象の転帰は、同年 2 月 13 日に回復と報告された。治験責任医師は、医療機器関連感染の重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、医療機器関連感染とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象と治験薬との関連を示唆する証拠はない。被験者は消化管病原体による菌血症を発現したと考えられるが、これは SBS 患者では予想されるものである。

同年 4 月 28 日よりウイルス性胃炎が発現した。同年 4 月 24 日、被験者の家族はインフルエンザウイルスに感染し、嘔吐及び下痢を発現した。同年 4 月 27 日、被験者のストーマ排泄量が増加した。ウイルス（ノロ及びサポ）に対する便培養を実施したところ、アストロウイルス、ロタウイルス及びノロウイルス陽性であった。同年 4 月 28 日、被験者は嘔吐を発現し、脱水のため救急科を受診した。嘔吐及びストーマ排泄量過多に対する水分補給のため入院し、入院中にウイルスは除去された。入院中、被験者はストーマ排泄量過多並びに悪心及び嘔吐の治療のためオンダンセトロン及び Plasma-Lyte 148 の投与を受けた。ウイルス性胃炎は同年 5 月 8 日に回復と報告され、被験者は同日退院した。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、ウイルス性胃炎の重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、ウイルス性胃炎とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。治験薬投与開始と事象発現との間に時間的関連性は認められなかった。被験者は胃腸のウイルス性疾患を併発した。

同年 5 月 20 日よりロタウイルス感染が発現した。被験者は同年 5 月 21 日の夕方に救急治療室を受診し、生理食塩液のボーラス投与を受けた。同年 5 月 22 日、被験者は入院した。血液検査及び培養用の血液が中心静脈ラインから採取された。便はウイルス検査に送られた。尿は通常及び顕微鏡検査、培養及び感受性検査に送られた。入院後嘔吐は消失し、発熱はなかった。ストーマ排泄量は徐々に改善した。400 mL 1:1 を超えるストーマ排泄量の減少は 0.9% NS により補給された。血液培養は陰性であった。経口補液及び G チューブ栄養の増量に対する被験者の忍容性は良好であり、TPN（アミノ酸 NOS、炭水化物 NOS、ミネラル NOS、ビタミン NOS）量は 1100 mL であった。同年 5 月 31 日、ストーマからの排泄物はロタウイルス陽性であり、過去に陽性となったロタウイルス感染から排出された可能性があった。ロタウイルス感染の転帰は、同年 5 月 29 日に回復と報告され、被験者は良好な状態で退院した。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、ロタウイルス感染の重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、ロタウイルス感染とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。事象の発現と治験薬投与との間に時間的関連性は認められない。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱、医療機器関連感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day

投与開始日	2017/01/19
投与終了日	2017/07/05

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳の白人男児で、中心静脈カテーテル留置、結腸瘻閉鎖、腸管吻合、開腹、非経口栄養、連続的横切開腸形成術及び治療中断などの処置歴があった。併用薬として、塩酸ロペラミド、クラブラン酸／アモキシシリン、メトロニダゾール及びラニチジンの投与を受けていた。

2017 年 1 月 19 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

同年 3 月 18 日より発熱が発現した。被験者は、中心静脈カテーテル感染の可能性があるため、同年 3 月 18 日に入院した。被験者は発熱を呈しており、腹部に点状出血が認められた。咳嗽及び鼻すすりも認められた。血液培養、鼻腔スワブ、検便は全てウイルス陰性であった。投与された薬剤は、セフトリアキソン、バンコマイシン、Spektramox、アセトアミノフェン及びコレカルシフェロールなどであった。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。被験者は同年 3 月 20 日に退院し、発熱の転帰は同日回復と報告された。治験責任医師は、発熱の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、発熱とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。SBS 患者では、長期 PN 用の中心静脈カテーテルが留置されることが多い。長期間の機器留置は患者の感染リスクを高める。したがって、本事象は被験者の基礎疾患に関連している。

追跡調査期間中の同年 8 月 1 日（Week 28、試験終了時）より医療機器関連感染（報告語「グラム陽性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌による中心静脈ライン感染」）が発現した。さらに、被験者は軽度の脱水及び発熱を呈したと報告された。血液培養が行われ、結果は予備的にコアグラーゼ陰性ブドウ球菌陽性であった。被験者は医療機器関連感染のため入院を要した（日付不明）。同年 8 月 1 日、感染に対してバンコマイシン及びセフォタキシムの静脈内投与、発熱に対してアセトアミノフェン投与が行われ、NS（生理食塩液）300 mL の単回静脈内ボーラス投与が行われた。セフォタキシムの投与は同年 8 月 5 日に中止され、アセトアミノフェンの投与は同年 8 月 10 日に中止された。医療機器関連感染の転帰は、同年 8 月 19 日に回復と報告された。治験責任医師は、医療機器関連感染の重症度を中等度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、本事象とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。治験薬投与と事象発現との間に時間的関連性は認められなかった。短腸症候群患者では、長期非経口栄養用の中心静脈カテーテルが留置されることが多い。長期間の機器留置は患者の感染リスクを高める。被験者の入院の目的は、医療機器関連感染の治療であった。したがって、本事象は被験者の基礎疾患に関連している。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱、ウイルス感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2017/01/30
投与終了日	2017/07/16

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳の白人女児で、早産児、発育遅延、凝血異常、胃食道逆流性疾患、非経口栄養関連肝障害、栄養補給障害、ビタミン D 欠乏、痙攣発作及び気管支肺異形成症の既往歴を有していた。被験者の手術歴には、中心静脈カテーテル留置及び胃瘻造設術があった。併用薬として、ロペラミド、サルブタモール、ジアゼパム、レベチラセタム、エタノー

ル、エノキサパリン、コレスチラミン、コレカルシフェロール及びランソプラゾールの投与を受けていた。

2017 年 1 月 30 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

スクリーニング期間中の前年 12 月 18 日より発熱が発現した。被験者は発熱のため外部の病院に入院し、完全な臨床記録は入手できなかった。しかし、血液培養は陰性であった。被験者は上気道疾患も呈していた。発熱の転帰は同年 12 月 20 日に回復と報告された。治験責任医師は、発熱の重症度を重度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、被験者が本事象発現時に本治験のスクリーニング期にあり、テデュグルチドは未投与であったことから、発熱とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。

被験者がテデュグルチドの投与を開始した翌年 1 月 30 日より発熱が発現した（ベースライン後数時間）。被験者は同年 1 月 30 日夕方から同年 1 月 31 日にかけて発熱を発現した。被験者は救急治療室に搬送され、そこで血液培養が行われ、入院した。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。発熱の転帰は同年 2 月 2 日に回復と報告された。治験責任医師は、発熱の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、発熱とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象と治験薬との関連を示唆する証拠はない。

同年 5 月 25 日よりウイルス感染が発現した。同年 5 月 26 日、被験者は 104°F（40°C）の発熱で来院した。同年 5 月 25 日から咳嗽及びうっ血を伴う微熱が認められた。被験者は入院した。血液培養は陰性であったが、ライノウイルス陽性であった。同年 5 月 28 日、ウイルス感染は消失し、被験者は退院した。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。ウイルス感染の転帰は、同年 5 月 26 日に回復と報告された。治験責任医師は、ウイルス感染の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、ウイルス感染とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。事象の発現と治験薬投与との間に時間的関連性は認められなかった。ライノウイルス陽性であったことから、発熱の原因はウイルス性疾患の併発である可能性が最も高かった。

同年 6 月 16 日より発熱が発現した。被験者は同年 6 月 16 日に入院を要し、その後退院した（日付不明）。治療薬に関する情報は提供されなかった。追加情報が要請された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。発熱の転帰は同年 6 月 18 日に回復と報告された。治験責任医師は、発熱の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、発熱とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象と治験薬との関連を示唆する証拠はない。治験薬投与開始と事象発現との間に時間的関連性は認められなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	吐血
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	テデュグルチド 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2016/09/28
投与終了日	2017/03/13

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳の白人男児で、大腸炎、糞塊、高カルシウム血症、高カルシウム尿症、腎石灰沈着症及び腎不全の既往歴を有していた。併用薬として、ウルソデオキシコール酸、コレスチラミン、エソメプラゾール、メサラジン、レチノールパルミチン酸エステル、コレカルシフェロール及び鉄の投与を受けていた。

2016 年 9 月 28 日、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

翌年 2 月 6 日、吐血（報告語「嘔吐による吐血」）が発現し、入院を要した。被験者は複数回吐血した。同年 2 月 7 日、内視鏡検査及び結腸内視鏡検査が実施され、結果は正常であった。投与された薬剤は alizapride 及びオメプラゾールなどであった。同年 2 月 7 日、被験者は良好な状態で退院し、吐血の転帰は回復と報告された。テデュグルチドに対して講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、吐血の重症度を重度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、吐血とテデュグルチドとの関連性は不明と評価した。被験者は複雑な手術歴を有しており、評価が交絡を受けた。情報は限られているが、本事象は治験薬の投与を変更することなく回復した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	急性中耳炎、尿路感染、ウイルス性上気道感染、ウイルス感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男児、アジア人
試験開始日	-
治験薬	標準治療
投与開始日	-
投与終了日	-

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳のアジア人男児で、早産児、胃排出不全、胎便イレウス、小腸狭窄、嘔吐、胆石症、薬物過敏症、鼻炎、敗血症、ビタミン D 欠乏及び選択的摂食障害の既往歴を有していた。被験者の手術歴には、腹腔ドレナージ、腹部手術、痔瘻切除、虫垂切除、中心静脈カテーテル留置、結腸切除、ドレーン抜去、腸瘻造設、試験開腹、胃瘻造設、腸回転異常修復、空腸瘻造設（及び閉鎖）、開腹、小腸切除、腸軸捻転修復、及び創傷（閉鎖、ドレナージ、治療）があった。併用薬として、マルチビタミン（単剤）、ヘパリンナトリウム、pantoprazole、エルゴカルシフェロール、エリスロマイシンエチルコハク酸エステル、ウルソデオキシコール酸、セチリジン塩酸塩、フルチカゾン及びファモチジンの投与を受けていた。

被験者は本試験の標準治療群に組み入れられた。

2016 年 12 月 17 日より急性中耳炎が発現した。同年 12 月 16 日、右耳痛が発現したが、それ以外は良好な様子であった。救急外来を受診し、耳感染は認められなかった。同年 12 月 17 日、被験者は自宅で耳痛の持続を伴う発熱を呈して救急治療室を受診し、中心静脈カテーテルの存在下での発熱のため、また敗血症を除外するため、直接入院した。紅斑性右鼓膜（TM）が認められ、右急性化膿性中耳炎と推定され、バンコマイシン及びセフトリアキソンの投与が開始された。48 時間安定して無熱で血液培養陰性であったため、バンコマイシンの投与は中止された。その後、右耳に化膿性分泌物が認められ、右 TM の穿孔の可能性があった。セフトリアキソンが 1 日 3 回投与された。持続する軽度の右耳痛があったため、念のため退院時にシプロフロキサシンとヒドロコルチゾンの点耳薬が 1 週間処方された。その他の点では被験者の状態は良好であった。被験者は穿孔性右中耳炎を発現し、セフトリアキソンの静脈内投与を 3 日間受け、さらにシプロフロキサシンとヒドロコルチゾンの点耳薬を 1 週間投与された。全ての培養は陰性であり、安定した状態で同年 12 月 19 日に退院した。投与された薬剤は、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、バンコマイシン、セフトリアキソン及びヒドロコルチゾン併用シプロフロキサシンなどであった。本事象の転帰は同年 12 月 19 日に回復と報告され、重症度は中等度と報告された。治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

翌年 2 月 7 日より尿路感染及びウイルス性上気道感染が発現した。被験者は 100.7°F（38.2°C）の発熱、鼓音及び鼻漏を呈した。入院前に被験者は鼻漏、咳嗽及び左耳痛のためかかりつけ医を受診した。副鼻腔洗浄、うっ血除去薬及びアモキシシリンの処方が指示されたが、被験者は

これを服用しなかった。夜間にうっ血が認められたが、呼吸困難はなく、両眼の分泌物が増加し、増加は2日間続いた。中心静脈カテーテル留置下で発熱（体温不明）を呈した被験者は、敗血症を除外するため同年2月7日に入院し、同年2月10日に退院した。尿路感染に対する抗生物質の最終投与日は同年2月17日であった。被験者は入院中に抗生物質療法を受け、その後GTからのセフジニル投与に切り替えられ7日間のコースを完了した。入院時の血液培養でも陰性を示し、バンコマイシンは同年2月9日に中止され、呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査のベースライン時の結果は陰性であり、48時間の完全な除外後に自宅退院する前の経口抗生物質は安定して忍容性を示していた。投与された薬剤は、guaiferesin、オンダンセトロン、ピペラシリン／タゾバクタム（ゾシン）、バンコマイシン、塩化ナトリウム、ジフェンヒドラミン、セフトリアキソン、セフポドキシム及びセフジニルなどであった。両事象の転帰は同年2月10日に回復と報告され、重症度は中等度と報告された。治験責任医師はこれらの事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

同年3月22日よりウイルス感染（報告語「ウイルス症候群」）が発現した。父親によると、被験者は約1～1.5週間にわたって明らかな鼻漏及びうっ血を呈していたが、それ以外は比較的体調は良好であった。同年3月22日、被験者は咽喉痛を訴え始め、非血性／非胆汁性（NBNB）の嘔吐を4回繰り返した。嘔吐は栄養投与中又は投与後に起こり、内容物は栄養のみであった。体温が101.3°F（38.5°C）であったため、両親が胃腸科医に電話したところ、救急科を受診するよう指示された。両親は自宅でアセトアミノフェンやその他の薬剤を投与しておらず、父親は息切れの増加、便の硬さ／色の変化、腹痛、腹部膨満、呼吸仕事量の増加、咳嗽、耳痛、眼の発赤、頭痛、疲労／活力低下、排尿困難、尿量の増加又は減少を否定している。父親は、約1週間前から自宅にいる全員が上気道感染の症状を発症したと述べている。ベースライン時、被験者には週3～4回のNBNB嘔吐が認められた。入院時、ライン感染に対応するために経験的にセフトリアキソン及びバンコマイシンの投与が開始され、アセトアミノフェンの投与を受け、その後発熱はなく、体調は良好な様子で、活動的であった。1日1回程度の血性嘔吐が持続し、嘔吐は常に咳嗽後に起きた。Pantoprazoleの投与が再開され（入院前1ヵ月間休薬）、在宅TPN及び通常の薬剤の投与が継続され、同年3月24日の退院までセフトリアキソン及びバンコマイシンの投与が継続された。退院時、尿培養及び血液培養は44時間陰性であった。身体的診察で鼻漏、うっ血、滲出液を伴わない咽頭紅斑が認められ、検査で急性中耳炎を示す所見が認められなかったことから、発熱及び関連症状の原因はウイルス症候群である可能性が最も高かったため、被験者は両親と共に退院した。投与された薬剤は、アセトアミノフェン、pantoprazole、セフトリアキソン、塩化ナトリウム、ジフェンヒドラミン及びバンコマイシンなどであった。本事象の転帰は同年3月24日に回復と報告され、重症度は中等度と報告された。治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験依頼者のPV部門の医師は、被験者が標準治療群に属し、テデュグルチドの投与を受けていなかったことから、上記の急性中耳炎、尿路感染、ウイルス性上気道感染及びウイルス感染と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	コロナウイルス感染、真菌血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男児、黒人
試験開始日	-
治験薬	標準治療
投与開始日	-
投与終了日	-

【叙述】
本被験者はSBSを有する[redacted]歳のアジア人男児で、早産児、未熟児網膜症、発育遅延、発達性会話障害、選択的摂食障害、鉄欠乏性貧血、異常便、鼠径ヘルニア、胆石症、医療機器関連感

染、非経口栄養関連肝障害、脱水及び栄養補給障害の既往歴を有していた。被験者の手術歴には虫垂切除、試験開腹、胃瘻造設、鼡径部ヘルニア修復、空腸瘻造設、小腸切除があった。併用薬としてヘパリンの投与を受けていた。

被験者は本試験の標準治療群に組み入れられた。

2017 年 4 月 7 日よりコロナウイルス感染が発現した。同年 4 月 5 日、被験者は鼻漏を呈しはじめ、過去 1 週間に上気道症状を呈した兄弟と接触していた。母親は、同日 CVC を介して TPN を実施した際、被験者の呼吸が速いことに気付いた。発症中に疼痛は認められず、激越、咳嗽及び浮動性めまいが若干認められた。この間、被験者は会話をせず、横になって寝たがった。自宅でアセトアミノフェンが投与された。家族が胃腸科に電話し、被験者は救急科に報告されたが、救急科到着時に症状は消失したため、被験者は帰宅した。同年 4 月 5 日、徴候及び症状との関連を考慮し、CVC はフラッシュされなかった。同年 4 月 6 日、問題はなかった。同年 4 月 7 日の診察時、被験者は同じ徴候及び症状を呈しており、CVC ラインのフラッシュは保留された。投与された薬剤は、イブプロフェン、アセトアミノフェン及び塩化ナトリウムなどであった。同年 4 月 7 日、被験者は頻呼吸及び発熱の評価のために入院した。頻呼吸は呼吸器感染の可能性が高いと考えられた。頻呼吸は入院後に改善し、消失した。入院時の胸部 X 線では、気管支壁肥厚及び肺門周囲間質浸潤が認められ、ウイルス性／非定型細菌感染又は浮腫に一致した。被験者は入院期間を通じて血行動態的に安定していた。被験者は当初、頻呼吸のために絶食となったが、頻呼吸が消失したため、通常小児食の経口摂取、GT を介した Vivonex 製剤及び終夜の TPN/IL という自宅での食事内容に速やかに進むことができた。入院期間中、尿量は正常であった。発熱、及び感染が懸念される中心静脈アクセス時の頻呼吸のため、経験的ピペラシリン／タゾバクタム（ゾシン）及びバンコマイシンの投与が開始された。抗生物質は、血液及び尿培養のインキュベーションから 48 時間後に中止され、培養結果は入院期間を通じて陰性であった。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査でコロナウイルス感染が認められた。好酸球増加症から真菌感染の可能性が懸念されたため、入院日に感染症チームのコンサルテーションを受けた。真菌性疣贅／微小血栓を示す所見がないことを確認するため、退院前に心エコー及び CVC 超音波検査が実施された。検査結果はいずれも陰性であり、1 週間後に外来で感染症の経過観察を行うこととして、被験者は同年 4 月 10 日に退院した。治験責任医師は、コロナウイルス感染とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。コロナウイルス感染の転帰は同年 4 月 10 日に回復と報告され、重症度は中等度と報告された。

同年 4 月 20 日より真菌血症が発現した。被験者は、同年 4 月 8 日（コロナウイルス感染による入院中）に採取された真菌培養で酵母菌が増殖していたため、同年 4 月 20 日に 2 回目の入院を要した。母親は、静注抗真菌療法、培養再検査及びライン抜去の可能性のため、被験者を直接入院させるよう指示された。投与された薬剤は、ボリコナゾール、セファゾリン、フェンタニル、マーカイン-アドレナリン、ミダゾラム、プロポフォール、ファモチジン、アムホテリシン B 及びリポソームなどであった。治験責任医師は、真菌血症とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。真菌血症の転帰は同年 5 月 17 日に回復と報告され、重症度は中等度と報告された。

治験依頼者の PV 部門の医師は、被験者が標準治療群に属し、テデュグルチドの投与を受けていなかったことから、コロナウイルス感染及び真菌血症の両事象と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。追加情報を要請している。本症例報告 1 報による製剤のベネフィット／リスクプロファイルの変更はない。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男児、その他
試験開始日	-
治験薬	標準治療
投与開始日	-

投与終了日	-

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳の男児で（人種は「その他」）、医療機器関連感染の既往歴を有していた。アレルギー歴は報告されなかった。併用薬として、エタノール、コレカルシフェロール及び含糖酸化鉄の投与を受けていた。

被験者は本試験の標準治療群に組み入れられた。

2017 年 3 月 14 日より発熱が発現した。同年 3 月 14 日、被験者は発熱のため入院した。発熱治療薬の投与が開始され、感染の臨床検査は全て陰性であった。投与された薬剤は、ピペラシリン／タゾバクタム（ゾシン）、バンコマイシン塩酸塩、nafcillin、アセトアミノフェン及びダプトマイシンなどであった。被験者は同年 3 月 16 日に退院し、本事象の転帰は回復、重症度は軽度と報告された。治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

同年 3 月 29 日より発熱が発現した。被験者は同年 3 月 29 日に発熱を呈し、救急治療室を受診した。臨床検査を実施し、カテーテル感染に対して抗生物質の投与が開始された。同年 3 月 31 日にカテーテルが抜去され、カテーテル真菌感染の治療中に仮のカテーテルが留置された。同年 4 月 4 日、手術室で新しい中心静脈カテーテルが留置された。被験者は依然として抗生物質の静脈内投与を受けていた。同年 4 月 5 日、被験者は抗生物質投与下で退院し、TPN が増量された。本事象は同年 4 月 5 日に回復と報告された。投与された薬剤は、アセトアミノフェン、ピペラシリン／タゾバクタム（ゾシン）、バンコマイシン塩酸塩、フルコナゾール、ミカファンギン、イブプロフェン、オンダンセトロン及びセフェピムなどであった。本事象の転帰は同年 4 月 5 日に回復と報告され、重症度は軽度と報告された。治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

同年 6 月 26 日より発熱が発現した。同年 6 月 26 日、被験者は発熱のため救急科を受診し、入院した。血液培養は *Klebsiella* 陽性で、被験者は中心静脈カテーテル感染と診断された。同年 6 月 30 日、被験者は退院した。投与された薬剤は、フルコナゾール、ピペラシリン／タゾバクタム（ゾシン）、バンコマイシン塩酸塩、アセトアミノフェン、オンダンセトロン及びセフェピムなどであった。本事象の転帰は同年 6 月 30 日に回復と報告され、重症度は軽度と報告された。治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断した。

治験依頼者の PV 部門の医師は、被験者が標準治療群に属し、テデュグルチドの投与を受けていなかったことから、3 件の発熱と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	ばら疹
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女児、NALLW
試験開始日	-
治験薬	標準治療
投与開始日	-
投与終了日	-

【叙述】

本被験者は SBS を有する[redacted]歳の女児で（当該国の規制に基づき、人種情報の入手は禁止されている）、腎奇形、VACTERL 症候群、胆管結石、胆石症、真菌性肛門感染及び血管腫の既往歴を有していた。被験者の手術歴には、内視鏡的逆行性胆道膵管撮影、胆道ドレナージ、総胆管括約筋切開及びステント留置があった。併用薬として、ビタミン D、オメプラゾール及びロペラミドの投与を受けていた。

被験者は本試験の標準治療群に組み入れられた。

2017 年 3 月 21 日よりばら疹が発現した。被験者は嘔吐が 1 回と発熱を呈し、同年 3 月 21 日に入院した。血液培養は陰性であり、陰性が持続した。実施した血液検査及び腹部超音波検査の大部分で異常は認められなかった。リパーゼは 600 を超えて上昇していたが、地域での再検査では 200 台に低下していた。投与された薬剤は、バンコマイシン、オンダンセトロン、セフトリアキソン、イブプロフェン、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミンなどであった。同年 3 月 27 日、被験者は退院した。治験責任医師は、ばら疹の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と判断したが、腸管不全の被験者に関連する AE と判断した。治験依頼者の PV 部門の医師は、被験者が標準治療群に属し、テデュグルチドの投与を受けていなかったことから、ばら疹と治験薬テデュグルチドとの間に関連はないと判断した。

19　SHP633-303 試験

（評価資料：5.3.5.2 項）

SHP633-303 試験の概要を表 2.7.6.19 - 1 に示す。（本項で経静脈サポート［PS］とは経静脈栄養［PN］及び経静脈栄養／補液［PN/I.V.］を示す）

表 2.7.6.19 - 1　　SHP633-303 試験：試験の概要

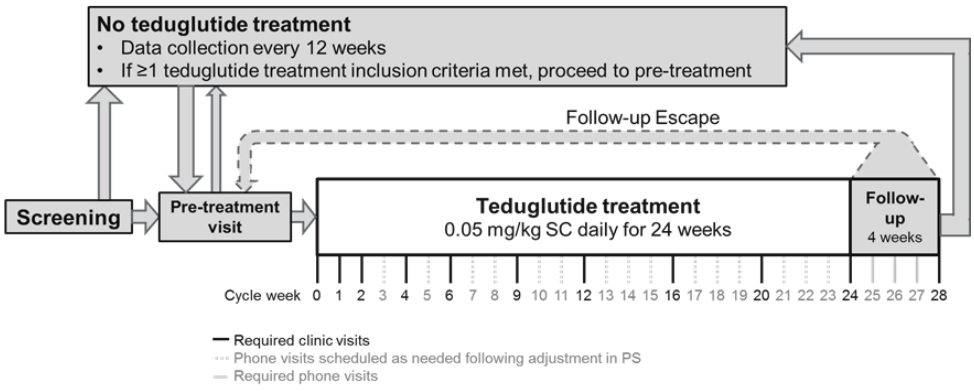
試験識別番号	SHP633-303
試験の標題	TED-C13-003 試験を完了した小児短腸症候群被験者を対象にテデュグルチドの長期的安全性及び有効性を検討する後向き及び前向き、非盲検試験
試験の相	3（継続投与試験）
目的	本臨床試験の主要目的は、TED-C13-003 試験を完了した短腸症候群（SBS）の小児被験者を対象として、テデュグルチド投与の長期的な安全性及び忍容性を評価することであった。 副次的目的は、TED-C13-003 試験を完了した小児 SBS 被験者を対象として、テデュグルチド投与の長期的な有効性を評価することであった。
方法	本試験は、TED-C13-003 試験（コア試験）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。被験者がコア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に同意することも可能とした。 コア試験を完了した全被験者は、コア試験で割り付けられた投与群にかかわらず、SHP633-303 試験への参加可能とした。被験者は、疾患の経過に応じて複数のテデュグルチド無投与（NTT）期間及び／又は複数の 28 週間テデュグルチド投与サイクルに参加することとした。SHP633-303 試験の前向き期間中にテデュグルチドを投与する被験者に対しては、以下に記述するように、24 週間の投与期間にわたって 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した。 前向き期間の試験デザインの概略を以下の図に示す。  図の説明：テデュグルチド投与を受けていない被験者については、安全性及び有効性データを約 12 週間毎に収集するが、任意の時点でテデュグルチド投与の適格性を評価するために、投与前来院に移行することが可能であった。適格な被験者を 28 週間の投与サイクルに組み入れた。この投与サイクル中、安全性及び有効性を評価するため、被験者は Week 1、2、4、6、9、12、16、20、及び 24（黒の実線）に実施医療機関に来院した。Week 2 から Week 24 までの期間内（灰色の点線）において、経静脈栄養サポート（PS）調整から約 1 週間後の電話連絡を実施することとした。被験者は Week 24 においてテデュグ

表 2.7.6.19 - 1　SHP633-303 試験：試験の概要

	ルチド投与を中止し、4 週間の追跡調査期間に移行した。同期間では週 1 回の電話連絡を実施した（灰色の実線）。追跡調査期間中に中断基準に該当した場合には、被験者は再度、投与前来院に直接移行することとした。 同意説明文書（及びアセント文書）への署名後、組み入れた被験者を対象に後向きデータ収集を開始した。前向き期間への参加にも同意した被験者に対するテデュグルチド投与の適格性評価はどの時点でも可能とした。テデュグルチド投与を受けない被験者は、以下に記述するように、12 週間毎に追跡調査を実施した。 テデュグルチド投与の適格性は、投与前来院時に判定し、投与初日に確認した。28 週間の投与サイクルに組み入れられた被験者は、Week 1、2、4、6、9、12、16、20、24、及び 28 に実施医療機関へ来院することとした。また、被験者に対して電話連絡を、テデュグルチド投与期間中（Week 1～24）は PS 調整から約 1 週間後に、追跡調査期間中（Week 24～28）は週 1 回実施することとした。追跡調査期間離脱基準に該当した場合には、被験者は再度、投与前来院に直接進めることとした。安全性のモニタリングを行うとともに、栄養サポートを確認し、必要に応じて調整した。約 12 週間毎に生活の質（QOL）を評価した。実施医療機関の間で一貫性を維持するため、体重増加、尿量、排便量、及び臨床的安定性に基づく PS 減少及び経腸栄養（EN）の進展の判断にあたっては栄養サポート管理ガイドライン（SBS 専門家の助言に基づいて作成し、治験実施計画書に記載したもの）に従うようにした。ただし、ガイドラインからの逸脱は治験実施計画書からの逸脱とはみなさなかった。 テデュグルチドを投与しない被験者に対しては、NTT 期間において追跡調査を実施し、約 12 週間毎に安全性、PS 量、及び QOL に関するデータを収集した。NTT 期間中を含め、スクリーニング後いつでも投与前来院を実施し、テデュグルチド投与に対する被験者の適格性を評価可能とした。 本概要は後向きデータ及び 6 ヵ月間の前向きデータの中間解析に焦点を当てた治験総括報告書（解析のデータカットオフは 2018 年 1 月 12 日）に基づいて作成した。
診断及び主な選択基準	試験の適格基準 選択基準： 選択基準を全て満たす患者を、本治験に適格とした。 1. 本試験に関するあらゆる手順の実施前に、本試験参加の同意文書（被験者、親又は法的保護者、及び必要に応じて被験者のアセント文書）に署名が得られた者。 2. TED-C13-003 試験を完了している者（標準治療群の被験者を含む）。 3. 本治験実施計画書で規定する試験の要件を理解し、それらを遵守する意思及び能力を有する者。 試験の除外基準：本試験では除外基準を設定しなかった。 テデュグルチド投与の適格基準 テデュグルチド投与の選択基準を 1 つ以上満たし、かつ、いずれの除外基準にも抵触しない被験者は、テデュグルチド投与の適格基準を満たすものとした。さらに、治験責任医師及び被験者（該当する場合、親若しくは法的保護者）がテデュグルチド治療の継続に同意することを要件とした。 テデュグルチド投与の選択基準

表 2.7.6.19 - 1　SHP633-303 試験：試験の概要

	1. 投与前来院前 3 ヵ月間以上及び投与前来院期間中に、PS を受けており、かつ、PS の大幅な減少及び EN の進展（例：PS の変化又は経腸摂取量の増加が 10%以下）のいずれも不可能であると治験責任医師に判断された者。中心静脈アクセスの中断、又は敗血症の治療等の事象による一時的な不安定性は、PS 量を事象発現前のベースラインの 10%以内に戻す場合は許容された。 2. 被験者は、テデュグルチドの投与歴を有し、以下の基準の 1 つ以上を満たすこと： a. テデュグルチドの投与中止後に PS 量が増加した。 b. 前回のテデュグルチド投与中に PS 量が減少したが、テデュグルチド投与中止後に改善がみられなくなった。 c. テデュグルチドの投与中止後に最大耐量の EN を実施したにもかかわらず、栄養状態が増悪した（例：体重減少又は成長不全）。 d. テデュグルチドの投与中止後に最大耐量での経腸による水分及び電解質摂取を実施したにもかかわらず、水分又は電解質の状態が増悪した。 e. テデュグルチドの投与中止と関連して重度の下痢が認められた。 テデュグルチド投与の除外基準 1. 投与前来院時の体重が 10 kg 未満の者。 2. 未切除の消化管ポリープ、既知のポリープ症、前悪性病変、又は悪性病変を消化管内に有する者。 3. 過去 5 年以内にがんの既往を有する者。ただし、外科的に根治可能な皮膚癌はこれに含まない。 4. テデュグルチド投与前来院前 3 ヵ月以内に腸管延長術（STEP）又はその他の腸の大手術を受けた者。ただし、栄養管の挿入、吻合部潰瘍手術、10 cm 以下の軽微な腸切除、及び内視鏡処置は許容される。 5. 28 週間の投与サイクル中に腸及びその他の大手術が計画又は予定されている者。 6. 臨床的に問題となる腸管狭窄又は腸閉塞を有する者。 7. 臨床的に問題となる活動性又は再発膵疾患又は胆道疾患を有する者。 8. 投与前来院時において、以下の臨床検査値を含め、活動性、重度、又は不安定とされる臨床的に問題となる肝機能障害又は肝損傷を有する者。 a. 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上 b. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 7 倍以上 c. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 7 倍以上 9. 投与前来院時において、推算糸球体濾過率 50 mL/min/1.73 m^2 未満によって示される腎障害を有する者。 10. 不安定心疾患、先天性心疾患、又はチアノーゼ性疾患を有する者。ただし、心室若しくは心房中隔欠損修復、又は開存動脈管結紮を受けた者を除く。 11. 投与前来院前 3 ヵ月以内又は治験薬の半減期の 5.5 倍以内（いずれか長いほう）及び 28 週間投与サイクルの期間中に試験薬（グルタミン、オメガベン、Smoflipid、及びテデュグルチドを除く）を用いた臨床試験に参加した者。 12. テデュグルチド投与前来院前 3 ヵ月以内にグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）、GLP-2（テデュグルチド以外）、インスリン様成長因子-1（IGF-1）、又は成長ホルモンのアナログの投与を受けた者。

表 2.7.6.19 - 1　SHP633-303 試験：試験の概要

	13. 投与前来院前 3 ヵ月以内にオクトレオチド又は DPP-4 阻害剤の投与を受けた者。 14. 治験薬、類似化合物、又はいずれの表示成分に対して、不耐性又は過敏症が確認されている又は疑われる者。 15. 投与前来院前 1 年以内にアルコール又は薬物乱用歴が判明している者。 16. 妊娠中又は授乳中の女性。 17. テデュグルチド投与期間中及び投与期間後 30 日間において、許容される避妊法を使用する意思がなく、妊娠可能かつ性的活動のある女性。 18. 患者を過度なリスクに曝す、治験を終了する妨げとなる、又は治験結果の解析の妨げになると治験責任医師が判断する状態、疾患、又は状況等を有する者。 追跡調査期間離脱基準 以下の基準の 1 つ以上に満たす被験者は、治験責任医師の判断により、追跡調査期間を中断し、投与前来院に直接移行することが可能とした。 1. テデュグルチドの投与中止後に PS 量が増加した者。 2. テデュグルチドの投与中止後に最大耐量の EN を実施したにもかかわらず、栄養状態が増悪した者（例：体重減少又は発育不全）。 3. テデュグルチドの投与中止後に最大耐量での経腸による水分及び電解質摂取を実施したにもかかわらず、水分又は電解質状態が増悪した者。 4. テデュグルチドの投与中止に関連する重度の下痢が認められた者。
予定症例数及び解析対象例数（合計及び投与群ごと）	被験者を最大 40 例まで組み入れる計画であった。 実際には、被験者 29 例を本試験に組み入れた。全 29 例を後向きデータ収集期間に組み入れ（RETRO 集団）、うち 24 例を前向き期間に組み入れた。全被験者を対象に安全性及び有効性を解析した。
被験薬、用法・用量、バッチ番号	テデュグルチド 0.05 mg/kg を、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 回皮下投与した。ストーマを有する被験者の場合、腹部のストーマ造設部を含む 4 分割部への投与を禁止した。 本試験で使用した 5 mg 製剤の製造ロット番号は CL3-462 及び 710553F であった。
対照薬、用法・用量、バッチ番号	なし
投与期間	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 週間投与サイクルに参加することとした。テデュグルチド投与前来院期間は 1～21 日間であった。テデュグルチドの各投与サイクルは、24 週間投与と、これに続く 4 週間の追跡調査期間によって構成された。被験者の最長参加期間は約 3 年間を想定した。
評価基準	<u>有効性</u> 有効性評価項目は、後向き及び前向きの両データを解析した。前向きデータの有効性評価項目は、各テデュグルチド投与期間の終了時（Week 24 又は投与終了時）及び各来院時において、コア試験（TED-C13-003 試験）及び／又はテデュグルチド初回投与のベースラインとの比較により解析した。有効性評価項目は以下のとおりである。 • PS 量の 20%以上の減少

表 2.7.6.19 - 1 SHP633-303 試験：試験の概要

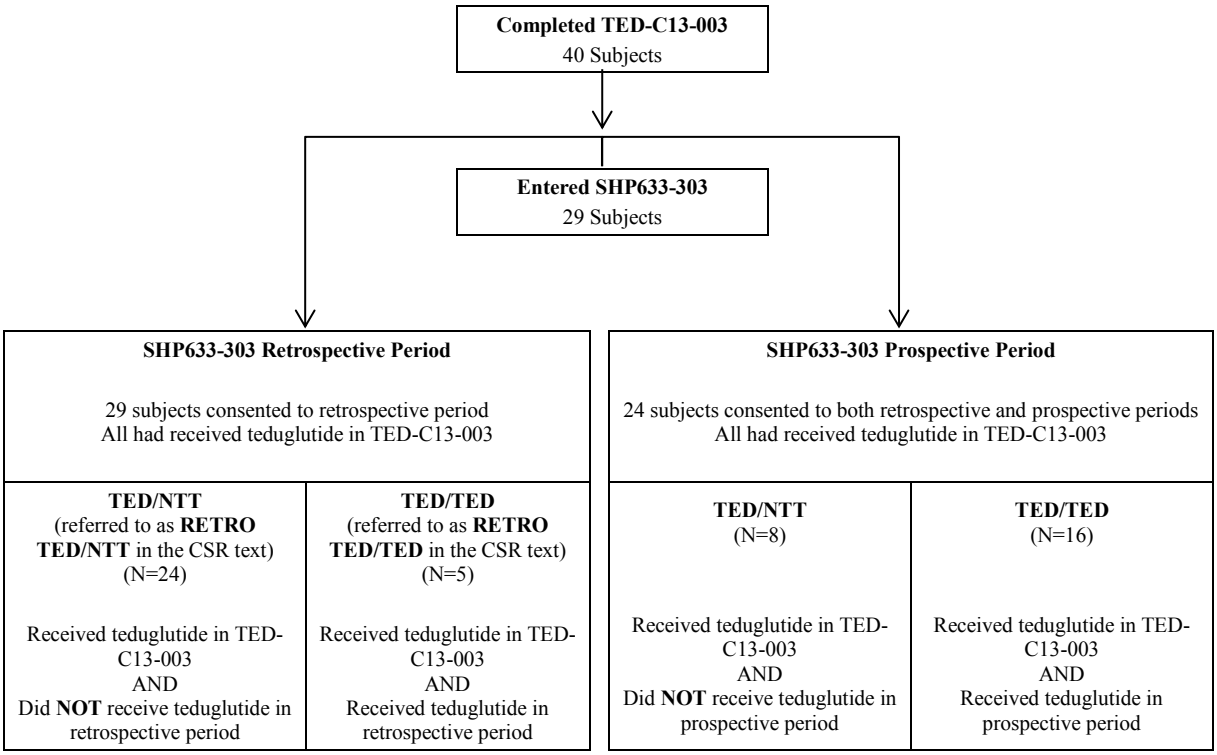
	• PS 量の変化量及び変化率 • PS からの完全離脱 • 週間 PS 施行日数の変化 安全性 以下の安全性評価項目は、前向き試験期間の開始時から解析した。 • 有害事象 • バイタルサイン（体温、心拍数、及び血圧を含む） • 安全性臨床検査データ（血液生化学検査、血液学的検査、及び尿検査） • 尿量 • 排便量 • テデュグルチドに対する抗体 • 消化管固有の検査（便潜血検査及び結腸内視鏡検査又は S 状結腸鏡検査を含む） 以下の安全性評価項目は、コア試験（TED-C13-003 試験）の終了時から前向き試験期間の開始時まで解析した（後向きデータ）。 • テデュグルチドと関連する有害事象 • 重篤な有害事象 • 特に注目すべき有害事象 – 既存の結腸ポリープの成長 – 肝胆道系を含む消化管の良性新生物 – 腫瘍増殖能（例：消化管又は肝胆道系の腫瘍に限定されないあらゆる種類の良性及び／又は悪性新生物） 以下の安全性評価項目は、コア試験（TED-C13-003）のベースラインと比較して解析した。 • 身長（又は体長）、体重、頭囲（生後 36 ヵ月まで）、及び体格指数（BMI）の Z スコア
統計手法	本概要では、全ての後向きデータ、並びに前向き期間において 6 ヵ月（24 週間）以上の観察を完了した被験者 21 例及び 22 週間以上の観察を完了した 3 例の前向きデータを含めた中間解析の結果を示す。離散スケールで評価した変数を含む連続変数は、記述統計量を用いて平均値、中央値、標準偏差、最大値、及び最小値を要約した。カテゴリー変数は、被験者数及び割合を要約した。 臨床検査及びバイタルサイン評価を含む安全性データは、来院別に要約した。有害事象も要約した。定量的な安全性データ及びベースラインとの差（該当する場合）について記述統計量を算出した。定性的な安全性データを分類するため、頻度を集計した。 本中間解析では健康関連の QOL を解析しなかった。
治験責任医師及び実施医療機関	2 ヵ国、11 施設（米国 10 施設、英国 1 施設）
試験期間	試験開始日：2016 年 12 月 9 日（最初の被験者の同意取得） データカットオフ日：2018 年 1 月 12 日

19.1 被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースライン特性

19.1.1　被験者の内訳

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 2.7.6.19 - 1 に示す。

図 2.7.6.19 - 1　　SHP633-303 試験：被験者の内訳



NTT=デュグルチド無投与; TED=テデュグルチド

19.1.1.1　後向きデータ

コア試験である TED-C13-003 試験を完了した被験者 40 例のうち、29 例が本試験の後向きデータ収集に同意した（RETRO 集団）。これらの被験者のうち、後向き期間中にテデュグルチド投与を受けなかった 24 例を RETRO TED/NTT 群（以下、R-TED/NTT 群）とし、テデュグルチド投与を受けた 5 例を RETRO TED/TED 群（以下、R-TED/TED 群）とした。後向きデータには、コア試験完了後 2.4～3.3 年間の被験者の観察結果が含まれた。

19.1.1.2　前向きデータ

後向きデータ収集に同意した被験者 29 例のうち、24 例が本試験の前向き期間に組み入れられた（安全性解析対象集団）。カットオフ時点において、前向き期間にテデュグルチド投与を受け

ていない 8 例を TED/NTT 群とし、前向き期間にテデュグルチド投与を受けた 16 例を TED/TED 群とした。同意説明文書に署名し、Cycle 1 の投与前来院時に投与の選択基準を満たしたが、テデュグルチド投与を受けず、試験終了報告が提出されなかった被験者が 1 例認められた。本被験者は、TED/NTT 群に分類されており（当該被験者は中止例として表示されていない）、一部の一覧表及び安全性解析対象集団に含められた。カットオフ時点において、TED/TED 群の 13 例は前向き期間に 24 週間以上のテデュグルチド投与を完了していた。これらの被験者のうち 6 例は、Cycle 1 の間に追跡調査期間離脱基準に該当したため、4 週間の追跡調査を完了する前にテデュグルチド投与を再開した。

カットオフ時点において、前向き期間の全被験者が本試験を継続中であった。前向きデータには、前向き期間において 24 週間以上のテデュグルチド投与を完了した 21 例及び前向き期間において 22 週間以上の観察を完了した 3 例が含まれる。

19.1.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

19.1.2.1　後向きデータ

RETRO 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.19 - 2 に示す。RETRO 集団のコア試験ベースライン時における年齢（平均値）は、R-TED/NTT 群が 4.0 歳、R-TED/TED 群が 8.2 歳であった。本継続投与試験の同意取得時において、13 歳未満及び 17 歳以上の被験者は、R-TED/NTT 群がそれぞれ 23 例（95.8%）及び 1 例（4.2%）に対して、R-TED/TED 群はそれぞれ 3 例（60.0%）及び 2 例（40.0%）であった。

両投与群の被験者の大半が男性（20 例［69.0%］）、白人（23 例［79.3%］）であった。組み入れられた被験者 3 例が黒人であり、内訳は R-TED/NTT 群が 2 例（8.3%）、R-TED/TED 群が 1 例（20%）であった。R-TED/TED 群にアジア系被験者が 1 例（20.0%）組み入れられた。

コア試験のベースライン時の成長パラメータは、RETRO 集団の両投与群の体重及び身長は参照集団の平均値を下回ることを示した。コア試験ベースライン時における体重の Z スコア（平均値±SD）は、R-TED/NTT 群が−0.7±1.00、R-TED/TED 群が−1.1±0.50 であった。

表 2.7.6.19 - 2　SHP633-303 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（全後向き被験者）

Characteristic	Statistic	R-TED/NTT (N=24)	R-TED/TED (N=5)	ANY TED (N=29)
Age at Baseline of TED-C13-003	n	24	5	29
(years)	Mean (SD)	4.0 (2.88)	8.2 (5.50)	4.7 (3.71)
	Median	3.0	6.0	4.0
	Min, Max	1, 14	2, 14	1, 14
Age Group at Informed Consent of SHP633-303				
<13 years	n (%)	23 (95.8)	3 (60.0)	26 (89.7)
13-<17 years	n (%)	0	0	0
≥17 years	n (%)	1 (4.2)	2 (40.0)	3 (10.3)

表 2.7.6.19 - 2 SHP633-303 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（全後向き被験者）

Characteristic	Statistic	R-TED/NTT (N=24)	R-TED/TED (N=5)	ANY TED (N=29)
Age Group at Baseline of TED-C13-003				
<1 year	n (%)	0	0	0
1-<12 years	n (%)	23 (95.8)	3 (60.0)	26 (89.7)
12-<17 years	n (%)	1 (4.2)	2 (40.0)	3 (10.3)
17-<18 years	n (%)	0	0	0
Sex				
Male	n (%)	15 (62.5)	5 (100)	20 (69.0)
Female	n (%)	9 (37.5)	0	9 (31.0)
Premenarchal[a]	n (%)	7 (77.8)	0	7 (77.8)
Missing[a]	n (%)	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Race				
White	n (%)	20 (83.3)	3 (60.0)	23 (79.3)
Black or African American	n (%)	2 (8.3)	1 (20.0)	3 (10.3)
Asian	n (%)	0	1 (20.0)	1 (3.4)
Other	n (%)	2 (8.3)	0	2 (6.9)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	9 (37.5)	1 (20.0)	10 (34.5)
Not Hispanic or Latino	n (%)	15 (62.5)	3 (60.0)	18 (62.1)
Not allowed based on local regulations	n (%)	0	1 (20.0)	1 (3.4)
Weight Z-Score at Baseline of TED-C13-003	n	24	5	29
	Mean (SD)	-0.70 (0.961)	-1.13 (0.498)	-0.78 (0.906)
	Median	-0.69	-1.20	-0.70
	Min, Max	-3.1, 0.8	-1.7, -0.4	-3.1, 0.8
Height Z-Score at Baseline of TED-C13-003	n	24	5	29
	Mean (SD)	-1.07 (1.293)	-1.00 (0.729)	-1.06 (1.204)
	Median	-0.99	-0.66	-0.95
	Min, Max	-4.3, 1.5	-2.3, -0.5	-4.3, 1.5
BMI Z-Score at Baseline of TED-C13-003	n	24	5	29
	Mean (SD)	0.07 (0.942)	-0.74 (0.609)	-0.07 (0.938)
	Median	0.03	-0.82	-0.09
	Min, Max	-1.5, 1.6	-1.4, 0.1	-1.5, 1.6
Head Circumference Z-Score at Baseline of TED-C13-003	n	6	1	7
	Mean (SD)	-0.65 (0.946)	-1.00 (-)	-0.70 (0.874)
	Median	-0.43	-1.00	-0.53
	Min, Max	-2.0, 0.3	-1.0, -1.0	-2.0, 0.3

BMI=body mass index

[a] Percentage of menarchal status is based on the number of females in each treatment group.

Note: BMI is calculated as body weight in kg divided by height in meters squared, when both body weight and height are collected.

Note: TED/NTT - subjects who received teduglutide in the core study but not during the prospective period of this study (referred to as R-TED/NTT in the text);
TED/TED - subjects who received teduglutide in the core study and during the prospective period of this study (referred to as R-TED/TED in the text);
ANY TED - subjects who received any teduglutide in either core study or during the prospective period of this study.

Note: Percentages are based on the number of subjects enrolled in the defined treatment groups.

Note:　Z-score is calculated as (observed value - median value of the reference population) / standard deviation value of reference population. Centers for Disease Control and Prevention (age ≥2 years old) and World Health Organization (age <2 years old) Z-score calculation charts are used for calculation.
Note:　Head circumference is scheduled to be collected only for subjects ≤36 months of age.
Note:　Baseline is defined as the baseline visit in the core study.
Source: M 5.3.5.2 SHP633-303 CSR Table 14.1.2.1R

19.1.2.2　前向きデータ

安全性解析対象集団（前向き期間）の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.19 - 3 に示す。前向き被験者集団（以下、「安全性解析対象集団」）のコア試験のベースライン時における年齢（平均値）は、TED/NTT 群が 4.8 歳、TED/TED 群が 5.3 歳であった。12 歳未満及び 12 歳以上 17 歳未満の被験者は、TED/NTT 群がそれぞれ 7 例（87.5%）及び 1 例（12.5%）に対して、TED/TED 群はそれぞれ 14 例（87.5%）及び 2 例（12.5%）であった。

両投与群の被験者の大半が男性（17 例［70.8%］）、白人（20 例［83.3%］）であった。黒人被験者 3 例（18.8%）及びアジア系被験者 1 例（6.3%）が TED/TED 群に組み入れられた。

コア試験のベースライン時における安全性解析対象集団の成長パラメータは、両投与群の体重及び身長が参照集団の平均値を下回ることを示した。BMI の Z スコア（平均値±SD）は、TED/TED 群が 0.2±0.96、TED/NTT 群が−0.2±0.93 であった。コア試験のベースライン時における体重の Z スコア（平均値±SD）は、TED/NTT 群が−1.0±0.92、TED/TED 群が−0.9±0.86 であった。コア試験ベースライン時における身長の Z スコア（平均値±SD）は、TED/NTT 群が−1.7±1.34、TED/TED 群が−1.1±0.94 であった。

表 2.7.6.19 - 3　SHP633-303 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistic	TED/NTT (N=8)	TED/TED (N=16)	ANY TED (N=24)
Age at Baseline of TED-C13-003 (years)	n	8	16	24
	Mean (SD)	4.8 (4.40)	5.3 (3.79)	5.1 (3.91)
	Median	3.5	4.0	4.0
	Min, Max	1, 14	1, 14	1, 14
Age Group at Baseline of TED-C13-003				
<1 year	n (%)	0	0	0
1-<12 years	n (%)	7 (87.5)	14 (87.5)	21 (87.5)
12-<17 years	n (%)	1 (12.5)	2 (12.5)	3 (12.5)
17-<18 years	n (%)	0	0	0
Sex				
Male	n (%)	6 (75.0)	11 (68.8)	17 (70.8)
Female	n (%)	2 (25.0)	5 (31.3)	7 (29.2)
Race				
White	n (%)	8 (100)	12 (75.0)	20 (83.3)
Black or African American	n (%)	0	3 (18.8)	3 (12.5)
Asian	n (%)	0	1 (6.3)	1 (4.2)
Other	n (%)	0	0	0

表 2.7.6.19 - 3 SHP633-303 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistic	TED/NTT (N=8)	TED/TED (N=16)	ANY TED (N=24)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	2 (25.0)	7 (43.8)	9 (37.5)
Not Hispanic or Latino	n (%)	6 (75.0)	8 (50.0)	14 (58.3)
Not allowed based on local regulations	n (%)	0	1 (6.3)	1 (4.2)
Weight Z-Score at Baseline of TED-C13-003	n	8	16	24
	Mean (SD)	-0.95 (0.915)	-0.90 (0.856)	-0.91 (0.856)
	Median	-0.79	-0.89	-0.85
	Min, Max	-2.6, 0.5	-3.1, 0.6	-3.1, 0.6
Height Z-Score at Baseline of TED-C13-003	n	8	16	24
	Mean (SD)	-1.65 (1.342)	-1.09 (0.944)	-1.28 (1.096)
	Median	-1.16	-0.95	-0.99
	Min, Max	-4.3, -0.5	-3.2, -0.1	-4.3, -0.1
BMI Z-Score at Baseline of TED-C13-003	n	8	16	24
	Mean (SD)	0.15 (0.957)	-0.19 (0.933)	-0.08 (0.935)
	Median	0.03	-0.37	-0.18
	Min, Max	-1.4, 1.6	-1.5, 1.6	-1.5, 1.6

BMI=body mass index
Note: BMI is calculated as body weight in kg divided by height in meters squared, when both body weight and height are collected.
Note: TED/NTT - subjects who received teduglutide in the core study but not during the prospective period of this study; TED/TED - subjects who received teduglutide in the core study and during the prospective period of this study; ANY TED - subjects who received any teduglutide in either core study or during the prospective period of this study.
Note: Percentages are based on the number of subjects enrolled in the defined treatment groups.
Note: Z-score is calculated as (observed value - median value of the reference population) / standard deviation value of reference population. Centers for Disease Control and Prevention (age ≥2 years old) and World Health Organization (age <2 years old) Z-score calculation charts are used for calculation.
Note: Baseline is defined as the baseline visit in the core study.
Source: M 5.3.5.2 SHP633-303 CSR Table 14.1.2.1

病歴及び手術歴は多くの被験者、すなわち TED/NTT 群の 7 例（87.5%）、TED/TED 群の 13 例（81.3%）で報告された（安全性解析対象集団）。最もよくみられた病歴及び手術歴は、胃腸障害が 12 例（50.0%）、感染症および寄生虫症が 8 例（33.3%）、代謝および栄養障害が 7 例（29.2%）、血液およびリンパ系障害が 6 例（25.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態が 4 例（16.7%）、並びに外科および内科処置が 4 例（16.7%）であった。器官別大分類（SOC）別の病歴及び手術歴は、胃腸障害が TED/NTT 群 37.5%に対して TED/TED 群 56.3%、一般・全身障害および投与部位の状態が TED/NTT 群 12.5%に対して TED/TED 群 18.8%、代謝および栄養障害が TED/NTT 群 12.5%に対して TED/TED 群 37.5%であった。TED/NTT 群の 25.0%で呼吸器、胸郭および縦隔障害の病歴及び手術歴が報告された。

安全性解析対象集団全体における SBS の主な原因は、中腸軸捻転（7 例［29.2%］）、腸管閉鎖（6 例［25%］）、腹壁破裂（6 例［25%］）、及び壊死性腸炎（3 例［12.5%］）であった。小腸長

（平均値±SD）は TED/TED 群がわずかに長く（TED/TED 群 54.2±44.47 cm、TED/NTT 群 34.9±20.83 cm）、全体の平均値±SD は 47.2±38.21 cm であった。全体で被験者 5 例（20.8%）がストーマを有していた。ストーマを有する被験者のうち、2 例（40.0%）が空腸ストーマ、3 例（60.0%）が回腸ストーマであった。

TED/NTT 群の 8 例（100%）及び TED/TED 群の 14 例（87.5%）が残存結腸を有していた。推定される残存結腸の割合（平均値±SD）は、TED/NTT 群が 78.5±33.42%、TED/TED 群が 68.3±33.07%、全体で 72.8±32.65%であった。結腸が残存する被験者のうち、全体で 2 例（各投与群 1 例）において残存結腸の連続性が認められなかった。安全性解析対象集団で回腸遠位部又は末端部を有する被験者は 7 例（29.2%）であり、内訳は TED/NTT 群 5 例（62.5%）及び TED/TED 群 2 例（12.5%）であった。回腸遠位部又は末端部を有する被験者は全例が完全な回盲弁を有していた。

19.2 有効性の結果

19.2.1　後向きデータの有効性評価項目

被験者は後向き期間中に完全には被験者日誌を記入しなかったことから、後向き有効性データは PS 処方歴に基づいた。PS 処方量は、12 週間の間隔における最新の代表的な PS 処方データを収集した。R-TED/TED 群の 5 例は、コア試験完了の 78～98 週間後まで追加的なテデュグルチド投与を受けなかった。後向き期間中において、これらの被験者は 18～67 週間にわたりテデュグルチド投与を受けた。長期後向きデータによると、全体として、テデュグルチド投与が PS 処方量（平均値）の減少、カロリー摂取量の減少、及び施行時間の短縮と時間的に関連した一方で、テデュグルチド投与を受けなかった被験者では PS 処方に関するパラメータの長期的な変化はごくわずかであったことが示された。

19.2.1.1　PS 処方量の 20%以上の減少

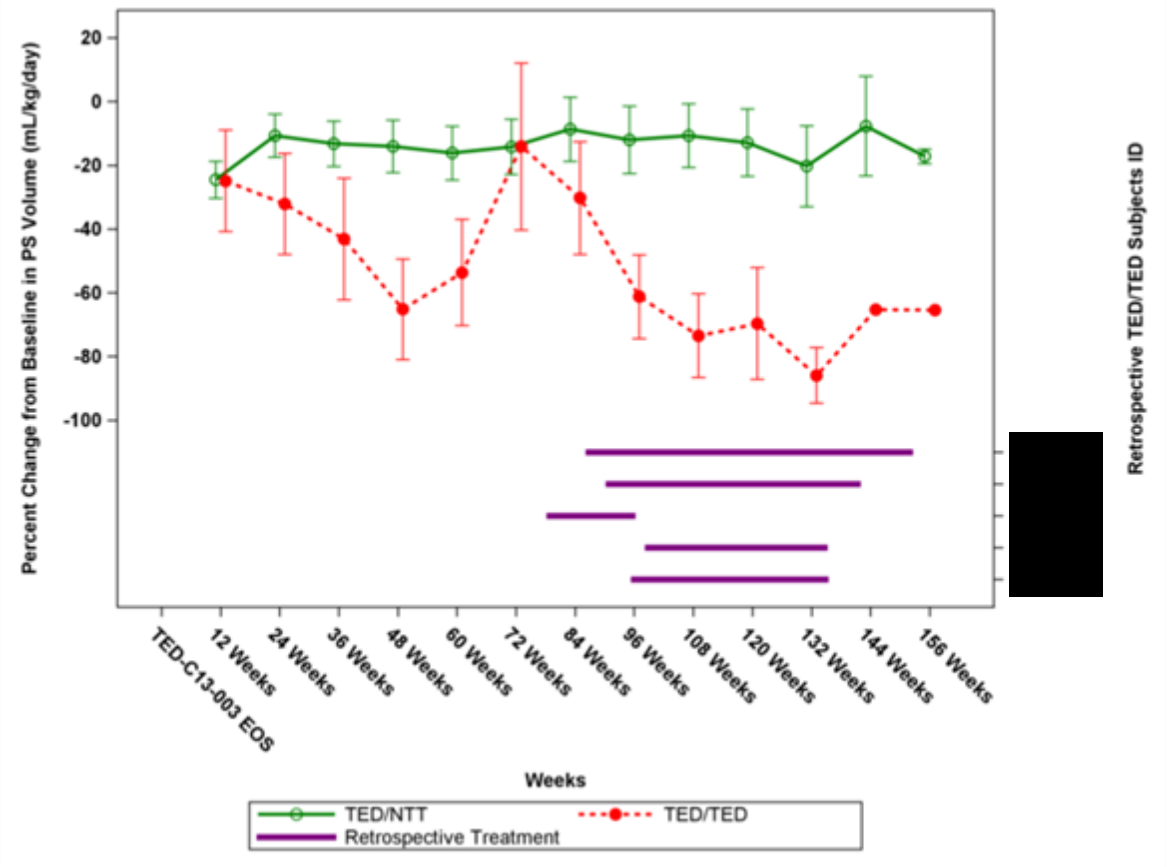
PS 処方量の 20%以上減少を達成した被験者の割合は、Week 96 まで R-TED/NTT 群と R-TED/TED 群で同様であった。Week 96 までに R-TED/TED 群の 5 例中 4 例がテデュグルチド投与を開始した。その後、PS 処方量の 20%以上減少を達成した被験者の割合は、R-TED/TED 群が R-TED/NTT 群よりも高かった。

19.2.1.2　PS 処方量の減少

コア試験の完了後 12 週間ごとの PS 処方量のベースラインからの変化率（平均値）を図 2.7.6.19 - 2 に示す。コア試験でのテデュグルチド投与完了後から後向き期間の投与開始前までに R-TED/TED 群の被験者において PS 処方量の一過性の減少がみられたが、その後、後向き期間の

テデュグルチド投与開始時にはほぼベースライン近くまで増加した。PS 処方量のその後の減少は、後向き期間のテデュグルチド投与と時間的に関連した。

図 2.7.6.19 - 2　TED-C13-003 試験の完了後 12 週間間隔で求めた、PS 処方量（mL/kg/日）のベースラインからの変化率（平均値±標準誤差）のプロット図（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 R-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 R-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.
Source:　M5.3.5.2, SHP633-303 CSR Table 14.2.2.1R; Listing 16.2.3.1R

19.2.1.3　PS 処方カロリー量の減少

後向き期間において、R-TED/TED 群及び R-TED/NTT 群に対して PS 処方カロリー量（平均値）は、PS 処方量（平均値）の経時的推移と類似していた。R-TED/TED 群におけるテデュグルチド投与は、PS 処方カロリー量（平均値）の減少と時間的に関連した。

19.2.1.4 完全な離脱（PS の処方が認められない状態）

後向き期間の終了時までに R-TED/TED 群の 5 例中 2 例（40.0%）（1 例はコア試験完了の 48 週間後に PS を中止し、もう 1 例はコア試験完了の 96 週間後に PS を中止した）及び R-TED/NTT 群の 24 例中 3 例（12.5%）（1 例はコア試験完了の 24 週間後に PS を中止し、2 例はコア試験完了の 96 週間後に PS を中止した）が、PS 処方に基づく経腸の自律性を獲得していた。

19.2.1.5 PS 施行時間の短縮

R-TED/TED 群におけるテデュグルチド投与は、処方された週間 PS 施行日数（平均値）及び 1 日あたりの PS 施行時間（平均値）の両方の短縮と時間的に関連した。

19.2.2 前向きデータの有効性評価項目

前向き期間において、PS パラメータに関するデータは被験者日誌及び医師処方データを通じて収集した。被験者日誌データ及び医師処方データは類似していたが、被験者日誌データが被験者の PS 量をより正確に反映すると判断された。

カットオフ時点において、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 例が Cycle 2 を開始していたが未完了であった。TED/TED 群の 16 例中 2 例のみがテデュグルチド無投与期間（以下、無投与期間）来院を実施した。よって、TED/TED 群の有効性データは Cycle 1 のデータに重点を置いて要約した。

19.2.2.1 被験者日誌データに基づく PS 使用量（PS 量）の 20%以上の減少

Cycle 1 において、PS 量（平均値）及び PS 処方量（平均値）の減少に関して意味のある反応を達成した TED/TED 群の被験者数は、経時的に増加した。PS 量の 20%以上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。

19.2.2.2 PS 量の減少

TED/TED 群の PS 量（平均値）及び PS 処方量（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。Cycle 1 の投与終了時における PS 量は、TED/TED 群ではコア試験のベースライン 61.4±24.13 mL/kg/日からの変化量（平均値±SD）は−22.8±19.03 mL/kg/日であり、これはベースラインからの変化率（平均値±SD）−36.9±30.96%に相当した。

19.2.2.2.1　被験者日誌データに基づく PS 量（mL/kg/日）の 20%以上、50%以上、及び 75%以上減少の概要

PS 量の 20%以上、50%以上、及び 75%以上減少を達成した TED/TED 群の被験者の割合は、Cycle 1 をとおして増加し、その後、追跡調査期間中にわずかに減少した。Cycle 1 において、PS 量（平均値）の 20%以上減少を達成した被験者数は Cycle 1 Day 1 の 7 例（43.8%）から投与終了時 10 例（62.5%）に経時的増加がみられた。同様に、50%以上の減少を達成した被験者数は Cycle 1 Day 1 の 1 例（6.3%）から投与終了時 5 例（31.3%）に、75%以上の減少を達成した被験者数は Cycle 1 Day 1 の 1 例（6.3%）から投与終了時では 2 例（12.5%）に増加した。

前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（TED/NTT 群）では、コア試験のベースラインと比較して PS 量が減少する改善がみられた。ただし、Cycle 1 の無投与期間から Cycle 3 の無投与期間までに一貫した改善は認められず、PS 量の 20%以上減少を達成した被験者は、Cycle 1 の無投与期間で 2 例（33.3%）、Cycle 2 の無投与期間で 3 例（60.0%）、及び Cycle 3 の無投与期間で 2 例（40.0%）であった。PS 量（平均値）の 50%以上及び 75%以上減少を達成した被験者は、Cycle 1 の無投与期間では 0 例、Cycle 2 の無投与期間では 2 例（40.0%）、Cycle 3 の無投与期間では 1 例（20.0%）であった。

19.2.2.2.2　PS 処方量（mL/kg/日）の 20%以上、50%以上、及び 75%以上減少の概要

PS 処方量の 20%以上及び 50%以上減少を達成した被験者の割合は、総じて、Cycle 1 をとおして増加し、その後、投与の追跡調査期間中も引き続き安定的であった。Cycle 1 において、PS 処方量の 20%以上減少を達成した被験者数は、Cycle 1 Day 1 の 8 例（50.0%）から投与終了時の 11 例（68.8%）に経時的に増加し、50%以上減少を達成した被験者数は Cycle 1 Day 1 では 2 例（12.5%）、投与終了時では 5 例（31.3%）であった。75%以上減少を達成した被験者数は Cycle 1 Day 1 及び投与終了時いずれも 2 例（12.5%）であった。

PS 処方量が減少した TED/NTT 群の被験者数は、Cycle 1 の無投与期間から Cycle 3 の無投与期間まで引き続き安定的であった。PS 処方量の 20%以上減少を達成した TED/NTT 群の被験者数は、Cycle 1 の無投与期間来院時 4 例（66.7%）、Cycle 2 の無投与期間来院時 3 例（60.0%）であった。その一方で、Cycle 2 の無投与期間来院時から Cycle 3 の無投与期間来院時までに PS 処方量がさらに減少した被験者は他にみられず、Cycle 3 の無投与期間来院時に PS 処方量（平均値）の 20%以上減少を達成した被験者は 3 例（60.0%）であった。PS 処方量（平均値）の 50%以上及び 75%以上減少を達成した被験者は、Cycle 1 の無投与期間が 2 例（33.3%）、Cycle 2 の無投与期間及び Cycle 3 の無投与期間が 2 例（40.0%）であった。

前向き期間における PS 量及び PS 処方量の 20%以上、50%以上、及び 75%以上減少の概要を表 2.7.6.19 - 4 に示す。

表 2.7.6.19 - 4　SHP633-303 試験：前向き期間における PS 量及び PS 処方量（mL/kg/日）の 20%以上、50%以上、及び 75%以上減少の概要

Visit (number of subjects)	Number (%) of subjects with reduction in actual PS volume			Number (%) of subjects with reduction in prescribed PS volume		
	≥20%	≥50%	≥75%	≥20%	≥50%	≥75%
Teduglutide Treatment Cycle 1 (TED/TED group) (N=16)						
C1D1 (n=16)	7 (43.8)	1 (6.3)	1 (6.3)	8 (50.0)	2 (12.5)	2 (12.5)
End of treatment (n=16)	10 (62.5)	5 (31.3)	2 (12.5)	11 (68.8)	5 (31.3)	2 (12.5)
No-teduglutide period (TED/NTT group) (N=8)						
NT1 (n=6)	2 (33.3)	0	0	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)
NT2 (n=5)	3 (60.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	2 (40.0)
NT3 (n=5)	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	2 (40.0)

C1D1=treatment Cycle 1 Day 1; NT=no-teduglutide; PS=parenteral support
Note: At the time of cut-off date, 6 subjects had entered Cycle 2 so only Cycle 1 is presented for the TED/TED group.
Note: TED/NTT - subjects who received teduglutide in the core study but not during the prospective period of this study; TED/TED - subjects who received teduglutide in the core study and during the prospective period of this study.
Note: Baseline is defined as the baseline visit in the core study.
Source: M5.3.5.2, SHP633-303 CSR Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.3, Table 14.2.1.2, and Table 14.2.1.4

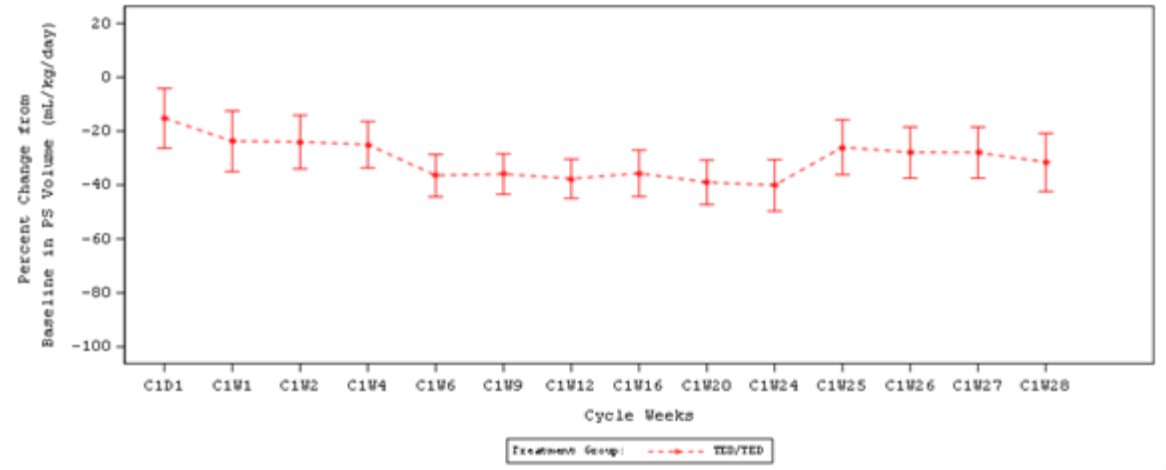
19.2.2.2.3　被験者日誌データに基づく PS 量（mL/kg/日）のベースラインからの変化量及び変化率

TED/TED 群の PS 量（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。PS 量のコア試験ベースライン 61.4±24.13 mL/kg/日から Cycle 1 Day 1 までの変化量は−10.7±16.65 mL/kg/日であり、これは変化率−15.3±41.54%に相当した（いずれも平均値±SD、以下同様）。Cycle 1 の投与終了時における PS 量の変化量は−22.8±19.03 mL/kg/日であり、これはベースラインからの変化率−36.9±30.96%に相当した。Cycle 1 の最終追跡調査時の PS 量の変化量は−24.2±20.25 mL/kg/日であり、これはベースラインからの変化率−31.6 ±24.10%に相当した。

TED/NTT 群の被験者においても、PS 量の経時的な減少が認められた。PS 量のコア試験ベースライン 75.6±40.65 mL/kg/日から Cycle 1 の無投与期間までの変化量は−16.0±21.81 mL/kg/日であり、これは変化率−15.9±19.47%に相当した。Cycle 2 の無投与期間における PS 使用量の変化量は−29.9±27.71 mL/kg/日、変化率は−48.5±49.83%であった。Cycle 3 の無投与期間における PS 量の変化量は−24.3±24.28 mL/kg/日、変化率は−39.2±43.75%であった。

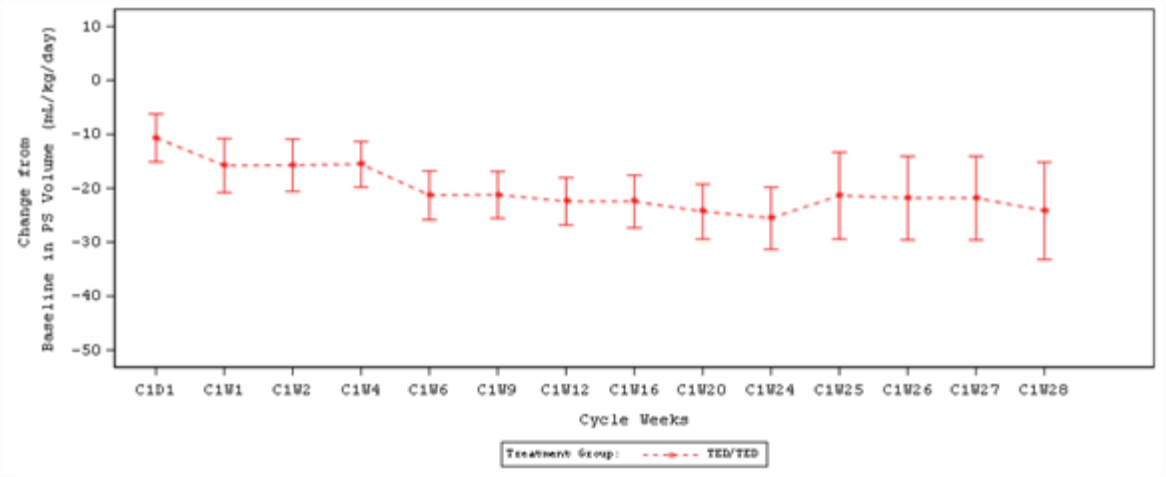
Cycle 1 における被験者日誌データに基づく PS 量（mL/kg/日）の来院別の変化率（平均値±SE）及び変化量（平均値±SE）を、それぞれ図 2.7.6.19 - 3 及び図 2.7.6.19 - 4 に示す。

図 2.7.6.19 - 3　SHP633-303 試験：被験者日誌データに基づく PS 量（mL/kg/日）の変化率（平均値±SE）のプロット図（Cycle 1）（安全性解析対象集団）



PS =parenteral support; SE=standard error
Note:　TED/TED - subjects who received teduglutide in the core study and during the prospective period of this study.
Note:　Percent change is calculated as (change from baseline at the week / baseline value) * 100.
Note:　Average daily value is calculated as [(sum of non-missing actual daily values in the diary / number of days with non-missing values)] / last available body weight prior to the visit.
Note:　Baseline is defined as the baseline visit in the core study.
Source: M5.3.5.2, SHP633-303 CSR Figure 14.2.2.5

図 2.7.6.19 - 4　SHP633-303 試験：PS 量（mL/kg/日）の変化量（平均値±SE）のプロット図（Cycle 1）（安全性解析対象集団）



PS=parenteral support; SE=standard error
Note:　TED/TED - subjects who received teduglutide in the core study and during the prospective period of this study.
Note:　Percent change is calculated as (change from baseline at the week / baseline value) * 100.
Note:　Average daily value is calculated as [(sum of non-missing actual daily values in the diary / number of days with non-missing values)] / last available body weight prior to the visit.
Note:　Baseline is defined as the baseline visit in the core study.
Source: M5.3.5.2, SHP633-303 CSR Figure 14.2.2.7

19.2.2.3　　PS カロリー量の減少

被験者日誌データに基づく TED/TED 群の PS カロリー量（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 群では、Cycle 1 の投与終了時における PS カロリー量

のコア試験ベースライン 45.9±19.98 kcal/kg/日からの変化量は−17.6±18.70 kcal/kg/日であり、これはベースラインからの変化率−33.8±43.98%に相当した（いずれも平均値±SD、以下同様）。Cycle 1 の Week 28 における PS カロリー量の変化量は−21.0±17.05 kcal/kg/日、ベースラインからの変化率は−33.3±26.22%であった。

TED/NTT 群の被験者では、無投与期間において PS カロリー量の経時的に一貫した減少はみられなかった。Cycle 1 の無投与期間における PS カロリー量のコア試験ベースライン 51.6±17.99 kcal/kg/日からの変化量は−0.70±9.78 kcal/kg/日であり、これは変化率−2.7±16.81%に相当した。Cycle 2 の無投与期間における PS カロリー量の変化量は−22.5±23.89 kcal/kg/日、変化率は−47.3±48.61%であった。Cycle 3 の無投与期間における PS カロリー量の変化量は −13.8±12.91 kcal/kg/日、変化率は−36.5±42.45%であった。

19.2.2.4 完全な離脱（PS 量及び PS 処方量のいずれも認められない状態）

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 の投与終了時及び Cycle 2 の投与終了時での経腸の自律性の持続が確認された（各時点での経腸の自律性を獲得した被験者の割合はそれぞれ 6.3%及び 16.7%）。当該被験者は、テデュグルチド投与開始 18 週間後の後向き期間中において経腸の自律性（PS 処方なし）を獲得した。被験者日誌及び医師処方データによると、コア試験のベースライン時における当該被験者の 1 日の PS 量（平均値）は 22.4 mL/kg/日であった。この被験者の残存結腸は 100%で連続性が認められ、残存小腸長は 145 cm であり、回腸末端部及び回盲弁を有していた。

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。これらの被験者のうち 1 例は、後向き期間中にテデュグルチド投与を受けていた。

19.2.2.5 週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量及び変化率

被験者日誌データに基づく週間 PS 施行日数及び医師処方データに基づく週間 PS 施行処方日数の変化量（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 群では、Cycle 1 の投与終了時における週間 PS 施行日数のコア試験ベースライン 6.8±0.58 日/週からの変化量は−0.7±2.07 日/週であり、これはベースラインからの変化率 −9.1±29.78%に相当した（いずれも平均値±SD）。Cycle 1 の Week 28 において週間 PS 施行日数の変化量（平均値）は認められなかった。

TED/NTT 群の被験者では、無投与期間において 1 日あたりの PS 施行時間（平均値）の経時的に一貫した減少はみられなかった。コア試験のベースライン 6.6±1.06 日/週と比較すると、Cycle 1 の無投与期間において週間 PS 施行日数（平均値）の変化は認められなかった。Cycle 2 の無投与期間における週間 PS 施行日数の変化量は−2.8±3.83 日/週、変化率は−40.0±54.77%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。Cycle 3 の無投与期間における週間 PS 施行日数の変化量は −1.8±3.50 日/週、変化率は−25.0±50.00%であった。

PS 量の減少と PS 施行時間の短縮との関連性も評価した。PS 量（平均値）に関して一定の相対的減少を達成した被験者では、同様に 1 日あたりの PS 施行時間（平均値）及び週間 PS 施行日数（平均値）の相対的な短縮がみられた。Cycle 1 の投与終了時において PS 使用量の 20%以上減少を達成した TED/TED 群の被験者 10 例（62.5%）において、PS 施行時間の変化量は−5.0±4.06 時間/日、週間 PS 施行日数の変化量は−0.98±2.51 日/週であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。Cycle 1 の投与終了時において PS 使用量の 50%以上減少を達成した TED/TED 群の被験者 5 例（31.3%）において、PS 施行時間の変化量は−8.5±2.04 時間/日、週間 PS 施行日数の変化量は−2.2±3.19 日/週であった。Cycle 1 の投与終了時において PS 使用量の 75%以上減少を達成した TED/TED 群の被験者 2 例（12.5%）において、PS 施行時間の変化量は−7.6±0.51 時間/日、週間 PS 施行日数の変化量は−5.5±2.12 日/週であった。週間施行日数の相対的な短縮は、1 日あたりの処方時間及び週間処方日数の相対的な短縮と同様であった。

19.3 安全性の結果

19.3.1　後向きデータ

19.3.1.1　曝露状況

後向きデータには、コア試験完了後 2.4～3.3 年間の被験者の観察結果が含まれる。後向き期間中における R-TED/TED 群の被験者 5 例のテデュグルチド曝露期間（平均値±SD）は 42.9±17.92 週間であった。R-TED/TED 群 5 例の曝露期間は、2 例が 48 週間以上 72 週間未満、2 例が 24 週間以上 48 週間未満、1 例が 12 週間以上 24 週間未満であった。後向き期間中にテデュグルチド投与を受けた被験者の投与開始時期は、コア試験完了後の Week 78 から Week 96 までの間であった。

19.3.1.2　有害事象

後向き期間では、テデュグルチドと関連ありとされた非重篤な有害事象、注目すべき有害事象、及び重篤な有害事象のみを報告することとした。

19.3.1.2.1　有害事象の概要

後向き期間における、テデュグルチドと関連ありとされた非重篤な有害事象、注目すべき有害事象、及び重篤な有害事象全体の発現頻度を表 2.7.6.19 - 5 に示す。後向き期間において 174 件の有害事象が発現し、内訳は R-TED/NTT 群が 23 例（95.8%）151 件、及び R-TED/TED 群が 4 例（80.0%）23 件であった。これらの有害事象の多くが中等度であった。重篤な有害事象は R-TED/NTT 群で 23 例（95.8%）151 件、及び R-TED/TED 群で 4 例（80.0%）21 件発現した。後向き期間に発現した全有害事象のうち、R-TED/TED 群の 1 例（20%）の非重篤な有害事象 2 件

（腹痛及び便秘）が関連ありとされ、テデュグルチドの投与中断に至った。後向き期間において死亡例は報告されなかった。後向き期間に注目すべき有害事象はみとめられなかった。

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については、被験者が当該期間中にテデュグルチド投与を全く受けなかったことから、有害事象との因果関係について「該当しない（not-applicable）」と一部の治験責任医師が判断した点に留意する必要がある。これらの有害事象はテデュグルチド投与と関連なしとみなした。

表 2.7.6.19 - 5　SHP633-303 試験：有害事象全体の発現頻度（全後向き被験者）

Category	TED/NTT (N=24)		TED/TED (N=5)		ANY TED (N=29)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Any SAE /AESI /Related AE	23 (95.8)	151	4 (80.0)	23	27 (93.1)	174
AE Highest Severity[a]						
Mild	4 (16.7)		0		4 (13.8)	
Moderate	15 (62.5)		2 (40.0)		17 (58.6)	
Severe	4 (16.7)		2 (40.0)		6 (20.7)	
AE Relationship						
Not Related	20 (83.3)	127	4 (80.0)	21	24 (82.8)	148
Related	0	0	1 (20.0)	2	1 (3.4)	2
Not applicable	3 (12.5)	24	0	0	3 (10.3)	24
Any SAE	23 (95.8)	151	4 (80.0)	21	27 (93.1)	172
SAE Relationship						
Not Related	20 (83.3)	127	4 (80.0)	21	24 (82.8)	148
Related	0	0	0	0	0	
Not applicable	3 (12.5)	24	0	0	3 (10.3)	24

AE=adverse event; SAE=serious adverse event; AESI=adverse events of special interest
[a] Only highest severity per subject is counted for incidence and percentage.
Note: TED/NTT – includes subjects who received teduglutide in the core study but not during the retrospective period of this study (referred to as R-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 R-TED/TED in the text);
ANY TED – includes subjects who received any teduglutide in the core study or during the retrospective period of this study.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence, but can be counted multiple times for the number of events.
Source: M5.3.5.2, SHP633-303 CSR Table 14.3.2.1R

19.3.1.2.2　有害事象の分析

R-TED/TED 群の 1 例（20.0%）において、Day 787 から Day 792 までに非重篤で重症度が中等度とされる 2 件の間欠性有害事象（腹痛及び便秘）が発現した。これらの有害事象は、テデュグルチド投与と関連ありと治験責任医師によって判断され、テデュグルチドの投与中断に至った。いずれの有害事象の転帰も回復であった。R-TED/NTT 群では、コア試験における過去のテデュグルチド投与と関連する有害事象は発現しなかった。

後向き期間において発現した重度の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.19 - 6 に示す。各投与群の被験者 2 例以上で発現した重度の有害事象は、発熱（R-TED/NTT 群 2 例［8.3%］、R-TED/TED 群 0

例)、医療機器関連感染（R-TED/NTT 群 3 例［12.5%］、R-TED/TED 群 1 例［20%］)、及び医療機器破損（R-TED/NTT 群 2 例［8.3%］、R-TED/TED 群 0 例）であった。全ての医療機器関連有害事象は、テデュグルチド注射機器ではなく、PS に使用した中心静脈カテーテルと関連した。重度の有害事象はいずれも、治験責任医師によって関連なしと判断された。

表 2.7.6.19 - 6　SHP633-303 試験：有害事象の発現頻度（器官別大分類別及び基本語別）（全後向き被験者）

Category		TED/NTT (N=24) n (%)	TED/TED (N=5) n (%)	ANY TED (N=29) N (%)
Any severe SAE/AESI/Related AE		**4 (16.7)**	**2 (40.0)**	**6 (20.7)**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**2 (8.3)**	**0**	**2 (6.9)**
Vomiting	嘔吐	1 (4.2)	0	1 (3.4)
Diarrhoea	下痢	1 (4.2)	0	1 (3.4)
Short-bowel syndrome	短腸症候群	1 (4.2)	0	1 (3.4)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (8.3)**	**0**	**2 (6.9)**
Pyrexia	発熱	2 (8.3)	0	2 (6.9)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**3 (12.5)**	**2 (40.0)**	**5 (17.2)**
Device-related infection	医療機器関連感染	3 (12.5)	1 (20.0)	4 (13.8)
Influenza	インフルエンザ	1 (4.2)	0	1 (3.4)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (4.2)	0	1 (3.4)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (4.2)	0	1 (3.4)
Device-related sepsis	医療機器関連敗血症	0	1 (20.0)	1 (3.4)
Sepsis	敗血症	1 (4.2)	0	1 (3.4)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (4.2)	0	1 (3.4)
Viral infection	ウイルス感染	1 (4.2)	0	1 (3.4)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (4.2)**	**0**	**1 (3.4)**
Foot fracture	足骨折	1 (4.2)	0	1 (3.4)
Product issues[a]	**製品の問題 [a]**	**2 (8.3)**	**2 (40.0)**	**4 (13.8)**
Device breakage	医療機器破損	2 (8.3)	0	2 (6.9)
Device malfunction	医療機器機能不良	0	1 (20.0)	1 (3.4)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	1 (20.0)	1 (3.4)

AE=adverse event; SAE=serious adverse event; AESI=adverse events of special interest
[a] All device-related events were related to central venous catheters used to administer PS, not to the teduglutide injection device.
Note: TED/NTT – includes subjects who received teduglutide in the core study but not during the retrospective period of this study (referred to as R-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 R-TED/TED in the text);
ANY TED – includes subjects who received any teduglutide in the core study or during the retrospective period of this study.
Note: Percentages are based on the number of subjects enrolled in the defined treatment groups.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence. Only maximum severity per subject per system organ class (per preferred term) is counted for incidence and percentage.
Note: Adverse events were coded to primary system organ class and preferred term using MedDRA dictionary, Version 19.1.
Note: Adverse events with a missing severity are classified as severe.
Note: Primary SOCs are sorted alphabetically and preferred terms are sorted by the descending order of the frequency of ANY TED treatment group.
Source: M5.3.5.2, SHP633-303 CSR Table 14.3.2.3R

19.3.1.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

後向き期間において死亡例及び注目すべき有害事象は報告されなかった。なお、本期間の投与中止例については情報収集していない。

後向き期間において発現した重篤な有害事象の発現頻度を SOC 別及び基本語（PT）別に表 2.7.6.19 - 7 に示す。後向き期間において 172 件の重篤な有害事象が発現し、内訳は R-TED/NTT 群に 23 例（95.8%）、151 件、及び R-TED/TED 群に 4 例（80.0%）、21 件であった。

R-TED/TED 群において重篤な有害事象の発現頻度が最も高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」（60.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（40.0%）であった。R-TED/TED 群で発現頻度が最も高かった有害事象は、発熱（40.0%）及び医療機器関連感染（40.0%）であった。R-TED/TED 群では、重篤な有害事象として SOC の「製品の問題」が 3 例（60.0%）、3 件、及び重篤な有害事象として医療機器関連感染が 2 例（40.0%）、6 件発現した。全ての医療機器関連有害事象は、テデュグルチド注射機器ではなく、PS 投与に使用した中心静脈カテーテルと関連した。

R-TED/NTT 群において重篤な有害事象を発現した被験者の割合が最も高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」（79.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（62.5%）、「製品の問題」（50.0%）、並びに「胃腸障害」（37.5%）であった。R-TED/NTT 群で発現頻度が最も高かった有害事象は、医療機器関連感染（70.8%）、発熱（58.3%）、及び医療機器破損（25.0%）であった。R-TED/NTT 群の 2 例でそれぞれ重篤な有害事象として膵炎が発現したが、いずれもテデュグルチドと関連なしと判断された。これらの有害事象は、それぞれコア試験完了の 1.2 年後及び 2.6 年後に発現した。

治験責任医師によってテデュグルチドと関連ありとされた重篤な有害事象は発現しなかった。

重篤な有害事象が発現した全被験者の叙述を本項 19.5.1 に記載する。

表 2.7.6.19 - 7　SHP633-303 試験：重篤な有害事象の発現頻度（器官別大分類別及び基本語別）（全後向き被験者）

Category		TED/NTT (N=24)		TED/TED (N=5)		ANY TED (N=29)	
		n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Any SAE		**23 (95.8)**	**151**	**4 (80.0)**	**21**	**27 (93.1)**	**172**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (4.2)**	**1**	**0**	**0**	**1 (3.4)**	**1**
Anaemia	貧血	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (4.2)**	**1**	**0**	**0**	**1 (3.4)**	**1**
Tachycardia	頻脈	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**9 (37.5)**	**16**	**1 (20.0)**	**1**	**10 (34.5)**	**17**
Ileus	イレウス	1 (4.2)	1	1 (20.0)	1	2 (6.9)	2
Pancreatitis	膵炎	2 (8.3)	4	0	0	2 (6.9)	4

表 2.7.6.19 - 7 SHP633-303 試験：重篤な有害事象の発現頻度（器官別大分類別及び基本語別）
（全後向き被験者）

Category		TED/NTT (N=24)		TED/TED (N=5)		ANY TED (N=29)	
		n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Vomiting	嘔吐	2 (8.3)	2	0	0	2 (6.9)	2
Diarrhoea	下痢	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Enteritis	小腸炎	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Functional gastrointestinal disorder	機能性胃腸障害	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Gastrointestinal hypomotility	消化管運動低下	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Ileus paralytic	麻痺性イレウス	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Short-bowel syndrome	短腸症候群	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Small intestinal stenosis	小腸狭窄	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**15 (62.5)**	**34**	**2 (40.0)**	**5**	**17 (58.6)**	**39**
Pyrexia	発熱	14 (58.3)	31	2 (40.0)	5	16 (55.2)	36
Complication associated with device	医療機器関連合併症	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Hyperpyrexia	異常高熱	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1 (4.2)**	**2**	**0**	**0**	**1 (3.4)**	**2**
Hepatic failure	肝不全	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Jaundice	黄疸	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**19 (79.2)**	**64**	**3 (60.0)**	**9**	**22 (75.9)**	**73**
Device-related infection	医療機器関連感染	17 (70.8)	33	2 (40.0)	6	19 (65.5)	39
Influenza	インフルエンザ	5 (20.8)	5	0	0	5 (17.2)	5
Bacteraemia	菌血症	2 (8.3)	2	0	0	2 (6.9)	2
Urinary tract infection	尿路感染	2 (8.3)	2	0	0	2 (6.9)	2
Urosepsis	尿路性敗血症	2 (8.3)	2	0	0	2 (6.9)	2
Adenovirus infection	アデノウイルス感染	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Bacterial infection	細菌感染	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Bronchiolitis	細気管支炎	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	0	0	1 (20.0)	1	1 (3.4)	1
Enterococcal infection	腸球菌感染	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1

表 2.7.6.19 - 7 SHP633-303 試験：重篤な有害事象の発現頻度（器官別大分類別及び基本語別）
（全後向き被験者）

Category		TED/NTT (N=24)		TED/TED (N=5)		ANY TED (N=29)	
		n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Metapneumovirus infection	メタニューモウイルス感染	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Micrococcus infection	小球菌感染	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Osteomyelitis	骨髄炎	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Respiratory syncytial virus bronchiolitis	RS ウイルス細気管支炎	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Respiratory syncytial virus infection	RS ウイルス感染	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Rhinovirus infection	ライノウイルス感染	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Rotavirus infection	ロタウイルス感染	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Sepsis	敗血症	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (4.2)	3	0	0	1 (3.4)	3
Viral infection	ウイルス感染	1 (4.2)	2	0	0	1 (3.4)	2
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (20.0)	1	1 (3.4)	1
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	0	1 (20.0)	1	1 (3.4)	1
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (8.3)**	**2**	**0**	**0**	**2 (6.9)**	**2**
Anastomotic ulcer	吻合部潰瘍	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Foot fracture	足骨折	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Investigations	**臨床検査**	**1 (4.2)**	**1**	**1 (20.0)**	**1**	**2 (6.9)**	**2**
Staphylococcus test positive	ブドウ球菌検査陽性	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Weight decreased	体重減少	0	0	1 (20.0)	1	1 (3.4)	1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**5 (20.8)**	**7**	**1 (20.0)**	**2**	**6 (20.7)**	**9**
Electrolyte imbalance	電解質失調	2 (8.3)	2	1 (20.0)	1	3 (10.3)	3
Dehydration	脱水	2 (8.3)	3	0	0	2 (6.9)	3
Feeding intolerance	栄養補給不耐性	0	0	1 (20.0)	1	1 (3.4)	1
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Weight gain poor	体重増加不良	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Product issues[a]	**製品の問題 [a]**	**12 (50.0)**	**15**	**3 (60.0)**	**3**	**15 (51.7)**	**18**
Device breakage	医療機器破損	6 (25.0)	8	1 (20.0)	1	7 (24.1)	9
Device malfunction	医療機器機能不良	5 (20.8)	5	1 (20.0)	1	6 (20.7)	6
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	1 (20.0)	1	1 (3.4)	1

表 2.7.6.19 - 7 SHP633-303 試験：重篤な有害事象の発現頻度（器官別大分類別及び基本語別）（全後向き被験者）

Category		TED/NTT (N=24)		TED/TED (N=5)		ANY TED (N=29)	
		n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Device failure	医療機器不具合	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Device occlusion	医療機器閉塞	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (4.2)**	**3**	**0**	**0**	**1 (3.4)**	**3**
Asthma	喘息	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Respiratory failure	呼吸不全	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Tachypnoea	頻呼吸	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (4.2)**	**1**	**0**	**0**	**1 (3.4)**	**1**
Skin irritation	皮膚刺激	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**2 (8.3)**	**3**	**0**	**0**	**2 (6.9)**	**3**
Central venous catheterisation	中心静脈カテーテル留置	2 (8.3)	2	0	0	2 (6.9)	2
Catheter management	カテーテル管理	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (4.2)**	**1**	**0**	**0**	**1 (3.4)**	**1**
Superior vena cava syndrome	上大静脈症候群	1 (4.2)	1	0	0	1 (3.4)	1

SAE=serious adverse event
[a] All Products issues reported were related to intravenous central line, not to teduglutide injection device.
Note: TED/NTT – includes subjects who received teduglutide in the core study but not during the retrospective period of this study (referred to as R-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 R-TED/TED in the text);
ANY TED – includes subjects who received any teduglutide in the core study or during the retrospective period of this study.
Note: Percentages are based on the number of subjects enrolled in the defined treatment groups.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: Adverse events were coded to primary system organ class and preferred term using MedDRA dictionary, Version 19.1.
Note: Primary SOCs are sorted alphabetically and preferred terms are sorted by the descending order of the frequency of ANY TED treatment group.
Source: M5.3.5.2, SHP633-303 CSR Table 14.3.4.1R

後向き期間には、結腸のポリープ及び新生物の有害事象は発現しなかった。

19.3.2 前向きデータ

19.3.2.1 曝露状況

TED/TED 群におけるテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の曝露期間（平均値±SD）は 26.1±6.00 週間であった。TED/TED 群 16 例の曝露期間は、13 例（81.3%）が 24 週間以上 48 週間未満、3 例（18.8%）が 24 週間未満であった。

19.3.2.2 有害事象

19.3.2.2.1 有害事象の概要

前向き期間における試験治療下に発現した有害事象（TEAE）の概要を表 2.7.6.19 - 8 に示す（前向き期間では TEAE のみについて記載する。以下、前向き期間の TEAE を有害事象と表す）。前向き期間において全体で 120 件の有害事象が発現し、その内訳は TED/NTT 群では 6 例（75.0%）18 件、及び TED/TED 群では 15 例（93.8%）102 件であった。有害事象の多くが軽度又は中等度であった。試験治療下に発現した重篤な有害事象（TESAE、以下、重篤な有害事象）は、TED/NTT 群で 3 例（37.5%）3 件、及び TED/TED 群で 7 例（43.8%）14 件であった。テデュグルチドと関連ありとされた重篤な有害事象は発現しなかった。また、テデュグルチドの投与中止及び死亡に至った有害事象も発現しなかった。注目すべき有害事象も発現しなかった。

表 2.7.6.19 - 8 SHP633-303 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Category	TED/NTT (N=8)		TED/TED (N=16)		ANY TED (N=24)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Any TEAE (prospective study period)	**6 (75.0)**	**18**	**15 (93.8)**	**102**	**21 (87.5)**	**120**
AE Highest Severity[a]						
Mild	3 (37.5)		6 (37.5)		9 (37.5)	
Moderate	2 (25.0)		7 (43.8)		9 (37.5)	
Severe	1 (12.5)		2 (12.5)		3 (12.5)	
TEAE Relationship						
Not Related	6 (75.0)	18	15 (93.8)	98	21 (87.5)	116
Related	0	0	2 (12.5)	4	2 (8.3)	4
Any TESAE	**3 (37.5)**	**3**	**7 (43.8)**	**14**	**10 (41.7)**	**17**
TESAE Relationship[b]						
Not Related	3 (37.5)	3	7 (43.8)	14	10 (41.7)	17
Related	0		0		0	
TEAE Leading to Treatment Discontinuation	**0**		**0**		**0**	
TEAE Leading to Study Discontinuation	**0**		**0**		**0**	
TEAE Leading to Death	**0**		**0**		**0**	
Any AESI	**0**		**0**		**0**	

TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment-emergent serious adverse event; AESI=adverse events of special interest
[a] Only highest severity per subject is counted for incidence and percentage.
[b] Only higher relationship per subject is counted for incidence and percentage, but AEs with different relationships per subject can be counted multiple times for the number of events.
Note: TED/NTT - subjects who received teduglutide in the core study but not during the prospective period of this study;
TED/TED - subjects who received teduglutide in the core study and during the prospective period of this study;
ANY TED - subjects who received any teduglutide in either core study or during the prospective period of this study.
Note: Treatment-emergent adverse events (TEAEs) are defined as adverse events that started or worsened on or after the first dose of teduglutide treatment in the core study TED-C13-003.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: Treatment-emergent adverse events with a missing severity are classified as severe.
Note: Treatment-emergent adverse events with a missing relationship to Investigational Product will be classified as related.
Source: M5.3.5.2, SHP633-303 CSR Table 14.3.2.1

19.3.2.2.2　　有害事象の分析

本試験の前向き期間における全有害事象の発現頻度を器官別大分類別及び PT 別に表 2.7.6.19 - 9 に示す。

前向き期間において全体で 120 件の有害事象が発現し、その内訳は TED/NTT 群では 6 例（75.0%）18 件、及び TED/TED 群では 15 例（93.8%）102 件であった。

TED/TED 群において発現割合が最も高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」（68.8%）、「胃腸障害」（62.5%）、「臨床検査」（31.3%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（25.0%）であった。TED/TED 群において発現頻度が最も高かった有害事象は、嘔吐（37.5%）、上気道感染（37.5%）及びＣ－反応性蛋白増加（25.0%）であった。Ｃ－反応性蛋白増加が発現した被験者 4 例中 2 例では膿尿（尿中に白血球が認められる状態）が併発し、抗生物質が投与された。

TED/NTT 群において発現割合が最も高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」（75.0%）、「胃腸障害」（25.0%）、並びに「血液およびリンパ系障害」（25.0%）であった。TED/NTT 群で発現頻度が最も高かった有害事象は、貧血（25.0%）及びウイルス感染（22.2%）であった。

表 2.7.6.19 - 9　SHP633-303 試験：有害事象一覧（器官別大分類別及び基本語別）
（安全性解析対象集団）

Category		TED/NTT (N=8)		TED/TED (N=16)		ANY TED (N=24)	
		n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Prospective Study Period							
Any TEAE		**6 (75.0)**	**18**	**15 (93.8)**	**102**	**21 (87.5)**	**120**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**2 (25.0)**	**3**	**3 (18.8)**	**3**	**5 (20.8)**	**6**
Anaemia	貧血	2 (25.0)	2	2 (12.5)	2	4 (16.7)	4
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Microcytic anaemia	小球性貧血	1 (12.5)	1	0	0	1 (4.2)	1
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**2 (25.0)**	**2**	**10 (62.5)**	**30**	**12 (50.0)**	**32**
Vomiting	嘔吐	1 (12.5)	1	6 (37.5)	9	7 (29.2)	10
Abdominal pain	腹痛	1 (12.5)	1	2 (12.5)	3	3 (12.5)	4
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	2 (12.5)	3	2 (8.3)	3
Gastritis	胃炎	0	0	2 (12.5)	2	2 (8.3)	2
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	2 (12.5)	3	2 (8.3)	3
Lip swelling	口唇腫脹	0	0	2 (12.5)	2	2 (8.3)	2
Diarrhoea	下痢	0	0	1 (6.3)	2	1 (4.2)	2
Frequent bowel movements	排便回数増加	0	0	1 (6.3)	2	1 (4.2)	2
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Perianal erythema	肛門周囲紅斑	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Proctalgia	肛門周囲痛	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Proctitis	直腸炎	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1

表 2.7.6.19 - 9 SHP633-303 試験：有害事象一覧（器官別大分類別及び基本語別）
（安全性解析対象集団）

Category		TED/NTT (N=8)		TED/TED (N=16)		ANY TED (N=24)	
		n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**0**	**3 (18.8)**	**7**	**3 (12.5)**	**7**
Fatigue	疲労	0	0	2 (12.5)	2	2 (8.3)	2
Injection site induration	注射部位硬結	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Injection site pain	注射部位疼痛	0	0	1 (6.3)	2	1 (4.2)	2
Injection site swelling	注射部位腫脹	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Pyrexia	発熱	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**6 (75.0)**	**7**	**11 (68.8)**	**26**	**17 (70.8)**	**33**
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (12.5)	1	6 (37.5)	6	7 (29.2)	7
Viral infection	ウイルス感染	2 (25.0)	2	2 (12.5)	2	4 (16.7)	4
Device-related infection	医療機器関連感染	1 (12.5)	1	1 (6.3)	1	2 (8.3)	2
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	2 (12.5)	2	2 (8.3)	2
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	2 (12.5)	3	2 (8.3)	3
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	2 (12.5)	2	2 (8.3)	2
Bacterial infection	細菌感染	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Croup infectious	感染性クループ	1 (12.5)	1	0	0	1 (4.2)	1
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	1 (12.5)	1	0	0	1 (4.2)	1
Furuncle	せつ	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (6.3)	2	1 (4.2)	2
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Lyme disease	ライム病	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Otitis media	中耳炎	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Rhinovirus infection	ライノウイルス感染	1 (12.5)	1	0	0	1 (4.2)	1
Sepsis	敗血症	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**0**	**0**	**2 (12.5)**	**3**	**2 (8.3)**	**3**
Anastomotic ulcer	吻合部潰瘍	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Gastrointestinal stoma complication	消化管ストーマ合併症	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Investigations	**臨床検査**	**0**	**0**	**5 (31.3)**	**11**	**5 (20.8)**	**11**
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	4 (25.0)	5	4 (16.7)	5

表 2.7.6.19 - 9 SHP633-303 試験：有害事象一覧（器官別大分類別及び基本語別）
（安全性解析対象集団）

Category		TED/NTT (N=8)		TED/TED (N=16)		ANY TED (N=24)	
		n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Bacterial test positive	細菌検査陽性	0	0	2 (12.5)	2	2 (8.3)	2
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	0	0	2 (12.5)	2	2 (8.3)	2
Lymph node palpable	リンパ節触知	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Weight decreased	体重減少	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (12.5)**	**3**	**2 (12.5)**	**4**	**3 (12.5)**	**7**
Acidosis	アシドーシス	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (12.5)	1	0	0	1 (4.2)	1
Hypochloraemia	低クロール血症	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Hypoglycaemia	低血糖	1 (12.5)	1	0	0	1 (4.2)	1
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (12.5)	1	0	0	1 (4.2)	1
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**0**	**3 (18.8)**	**3**	**3 (12.5)**	**3**
Headache	頭痛	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Lethargy	嗜眠	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Seizure	痙攣発作	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Product issues	**製品の問題**	**0**	**0**	**2 (12.5)**	**4**	**2 (8.3)**	**4**
Device occlusion	医療機器閉塞	0	0	2 (12.5)	3	2 (8.3)	3
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Psychiatric disorders	**精神障害**	**0**	**0**	**1 (6.3)**	**1**	**1 (4.2)**	**1**
Aggression	攻撃性	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (12.5)**	**1**	**4 (25.0)**	**4**	**5 (20.8)**	**5**
Epistaxis	鼻出血	1 (12.5)	1	1 (6.3)	1	2 (8.3)	2
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Nasal congestion	鼻閉	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (12.5)**	**2**	**3 (18.8)**	**6**	**4 (16.7)**	**8**
Swelling face	顔面腫脹	0	0	2 (12.5)	2	2 (8.3)	2
Acne	ざ瘡	1 (12.5)	1	0	0	1 (4.2)	1
Eczema	湿疹	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Rash	発疹	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (12.5)	1	0	0	1 (4.2)	1
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1

TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: TED/NTT - subjects who received teduglutide in the core study but not during the prospective period of this study; TED/TED - subjects who received teduglutide in the core study and during the prospective period of this study; ANY TED - subjects who received any teduglutide in either core study or during the prospective period of this study.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety population for the defined treatment groups.
Note: Treatment-emergent adverse events (TEAEs) are defined as adverse events that started or worsened on or after the first dose of teduglutide treatment in the core study TED-C13-003.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: Adverse events were coded to primary system organ class and preferred term using MedDRA dictionary, Version 19.1.
Note: Primary SOCs are sorted alphabetically and preferred terms are sorted by the descending order of the frequency of ANY TED treatment group.
Source: M5.3.5.2, SHP633-303 CSR Table 14.3.2.2

前向き期間に発現した有害事象の多くが中等度［9 例（37.5%）20 件］又は軽度［9 例（37.5%）95 件］であった。前向き期間において重度の有害事象が 5 件発現した。うち 4 件は TED/TED 群の 2 例で認められた。1 例では細菌感染及び敗血症が発現し、もう 1 例では医療機器関連感染（テデュグルチド注射機器ではなく、PS 投与に使用した中心静脈カテーテルと関連するもの）及びウイルス性上気道感染が発現した。残る 1 件は TED/NTT 群で発現した小球性貧血であった。これら重度の有害事象はいずれも、治験責任医師によって関連なしとされた。

前向き期間において TED/TED 群で関連ありとされた有害事象を SOC 別及び PT 別に表 2.7.6.19 - 10 に示す。TED/TED 群では、2 例（12.5%）において関連ありとされた有害事象が 4 件発現した。1 例に注射部位疼痛が 2 回発現し、別の 1 例に注射部位硬結及び注射部位腫脹が各 1 回発現した。

表 2.7.6.19 - 10 SHP633-303 試験：治験薬と関連ありとされた有害事象一覧（器官別大分類別及び基本語別）（安全性解析対象集団）

Category		TED/TED (N=16)	
		n (%)	E
Prospective Study Period			
Any related TEAE		**2 (12.5)**	**4**
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (12.5)**	**4**
Injection site induration	注射部位硬結	1 (6.3)	1
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (6.3)	2
Injection site swelling	注射部位腫脹	1 (6.3)	1

TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: TED/NTT - subjects who received teduglutide in the core study but not during the prospective period of this study; TED/TED - subjects who received teduglutide in the core study and during the prospective period of this study; ANY TED - subjects who received any teduglutide in either core study or during the prospective period of this study.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety population for the defined treatment groups.
Note: Treatment-emergent adverse events (TEAEs) are defined as adverse events that started or worsened on or after the first dose of teduglutide treatment in the core study TED-C13-003.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: Adverse events were coded to primary system organ class and preferred term using MedDRA dictionary, Version 19.1.
Note: Primary SOCs are sorted alphabetically and preferred terms are sorted by the descending order of the frequency of ANY TED treatment group.
Source: M5.3.5.2, SHP633-303 CSR Table 14.3.2.4

19.3.2.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

前向き期間において死亡例、投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象はいずれも発現しなかった。

前向き期間において TED/NTT 群又は TED/TED 群のいずれかの被験者で認められた重篤な有害事象の発現頻度を SOC 別及び PT 別に表 2.7.6.19 - 11 に示す。前向き期間において全体で 10 例（41.7%）に 17 件の重篤な有害事象が発現し、その内訳は TED/NTT 群では 3 例（37.5%）3 件、及び TED/TED 群では 7 例（43.8%）14 件であった。治験責任医師によってテデュグルチドと関連ありとされた重篤な有害事象は発現しなかった。

前向き期間において TED/NTT 群と TED/TED 群との間に重篤な有害事象の発現頻度の明らかな差は認められなかった。TED/TED 群で報告された重篤な有害事象 14 件中 9 件及び TED/NTT 群で報告された重篤な有害事象 3 件中 2 件の SOC は「感染症および寄生虫症」であった。前向き期間において複数の被験者に発現した重篤な有害事象は、TED/NTT 群及び TED/TED 群の各 1 例に発現した医療機器関連感染並びに TED/TED 群の 2 例に発現した胃腸出血のみであった。

TED/TED 群の 7 例に発現した重篤な有害事象の内訳は、ウイルス感染 1 例、吻合部潰瘍及び胃腸出血 1 例、発熱 1 例、上気道感染、胃腸出血、及びウイルス性胃腸炎 1 例、インフルエンザ 1 例、細菌感染及び敗血症 1 例、並びに医療機器関連感染（テデュグルチド注射機器ではなく、PS 投与に使用した中心静脈カテーテルと関連するもの）及びウイルス性上気道感染 1 例であった。TED/NTT 群の 3 例に発現した重篤な有害事象の内訳は、小球性貧血、医療機器関連敗血症、及び医療機器関連感染が各 1 件であった。

重篤な有害事象が発現した全被験者の叙述を記載する（本項 19.5.1）。

表 2.7.6.19 - 11　SHP633-303 試験：重篤な有害事象一覧（器官別大分類別及び基本語別）
（安全性解析対象集団）

Category		TED/NTT (N=8)		TED/TED (N=16)		ANY TED (N=24)	
		n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Prospective Study Period							
Any TESAE		**3 (37.5)**	**3**	**7 (43.8)**	**14**	**10 (41.7)**	**17**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (12.5)**	**1**	**0**	**0**	**1 (4.2)**	**1**
Microcytic anaemia	小球性貧血	1 (12.5)	1	0	0	1 (4.2)	1
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**0**	**2 (12.5)**	**3**	**2 (8.3)**	**3**
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	2 (12.5)	3	2 (8.3)	3
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**0**	**1 (6.3)**	**1**	**1 (4.2)**	**1**
Pyrexia	発熱	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1

表 2.7.6.19 - 11 SHP633-303 試験：重篤な有害事象一覧（器官別大分類別及び基本語別）
（安全性解析対象集団）

Category		TED/NTT (N=8)		TED/TED (N=16)		ANY TED (N=24)	
		n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**2 (25.0)**	**2**	**5 (31.3)**	**9**	**7 (29.2)**	**11**
Device-related infection	医療機器関連感染	1 (12.5)	1	1 (6.3)	1	2 (8.3)	2
Bacterial infection	細菌感染	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Device-related sepsis	医療機器関連敗血症	1 (12.5)	1	0	0	1 (4.2)	1
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (6.3)	2	1 (4.2)	2
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Sepsis	敗血症	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Viral infection	ウイルス感染	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**0**	**0**	**1 (6.3)**	**1**	**1 (4.2)**	**1**
Anastomotic ulcer	吻合部潰瘍	0	0	1 (6.3)	1	1 (4.2)	1

TESAE=treatment-emergent serious adverse event
Note: TED/NTT - subjects who received teduglutide in the core study but not during the prospective period of this study; TED/TED - subjects who received teduglutide in the core study and during the prospective period of this study; ANY TED - subjects who received any teduglutide in either core study or during the prospective period of this study.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety population for the defined treatment groups.
Note: Treatment-emergent adverse events (TEAEs) are defined as adverse events that started or worsened on or after the first dose of teduglutide treatment in the core study TED-C13-003.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: Adverse events were coded to primary SOC and preferred term using MedDRA dictionary, Version 19.1.
Note: Primary SOCs are sorted alphabetically and preferred terms are sorted by the descending order of the frequency of ANY TED treatment group.
Source: M 5.3.5.2 SHP633-303 CSR Table 14.3.4.1

19.3.2.4 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連するその他の所見

臨床検査値及びバイタルサインに関して、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

TED/TED 群の被験者 16 例うち、前向き期間に抗テデュグルチド抗体検査が陽性であったのは 5 例であり、いずれも中和抗体は認められなかった。Cycle 1 の Day 1 では TED/TED 群の被験者に抗テデュグルチド抗体は認められなかった。Cycle 1 の Week 24 では TED/TED 群の 13 例中 5 例（38.5%）で抗テデュグルチド抗体検査陽性が認められた。Cycle 1 の Week 28 では TED/TED 群の 7 例中 2 例（28.6%）で抗テデュグルチド抗体検査陽性が認められた。医師処方データ及び被験者日誌データに基づくと、抗テデュグルチド抗体検査で陽性が認められた被験者 5 例中 2 例は、体重によって標準化した PS 量が Cycle 1 の Week 24 において 20%以上減少したレスポンダーであった。医師処方データ及び被験者日誌データに基づくと、残る 3 例は非レスポンダーであった。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。

被験者 2 例でベースライン後の消化器関連検査で臨床的に問題となる所見が認められた。TED/TED 群の 1 例では、ベースライン後の便潜血検査及び Cycle 1 終了時の胃炎の内視鏡所見が臨床的に問題と判断された。TED/TED 群のもう 1 例では、ベースライン後の便潜血検査が臨床的に問題と判断されたが、原因は不明であった。被験者ではポリープ及び腫瘍性病変はいずれも認められなかった。

本試験の前向き期間において体重、身長、及び BMI の Z スコアに臨床的に問題となる変化は認められなかった。この点は、被験者の栄養必要量と一致するようにテデュグルチド群の PS 量の減少が適切に設定されたことを示している。

PS 量が減少したにもかかわらず、前向き期間の Cycle 1 において排便量、便の性状、及び尿量に臨床的に問題となる変化は認められなかった。この点は、腸吸収能の変化と一致するように経静脈及び EN サポートの調整が適切に設定されたことを示している。

19.4 結論

被験者 29 例を対象とした 2.4～3.3 年間の後向き期間及び 24 例を対象とした約 6 ヵ月間の前向き期間において、ポリープ及び新生物はいずれも認められなかった。

後向き期間において重篤な有害事象が高頻度で発現したことは、SBS 疾患の負担を明確に示している。約 3 年にわたる後向き観察では、テデュグルチド投与を受けなかった被験者において PS 量の変化量（平均値）がごくわずかであることが認められたが、この点はテデュグルチドを投与しない場合には、追加的に生じる腸管順応がごくわずかであったことを示している。対照的に、後向き期間では PS 量の改善とテデュグルチド投与との関連性が認められた。

前向き期間において、曝露歴のある被験者に対するテデュグルチド投与の忍容性は優れており、安全性プロファイルは過去の小児試験の安全性プロファイル、基礎疾患、及び SBS を有する成人被験者にテデュグルチドを投与した場合の過去の経験と一致した。前向き期間において、曝露歴のある被験者へのテデュグルチド投与は、PS 量及び PS カロリー量の臨床的に意味のある減少と関連していた。

19.5 付録

19.5.1 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）医療機器関連感染、医療機器機能不良、イレウス、発熱、ウイルス性上気道感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/NTT
投与開始日	（後向き）2015/11/30 （前向き）-
投与終了日	（後向き）2017/3/9 （前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴及び手術歴は、中心静脈カテーテル感染及び代謝性アシドーシスであった。併用薬は、炭酸カルシウム、メトロニダゾール、及びサルブタモールであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.0125 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中、2015 年 11 月 30 日から翌々年 3 月 9 日までテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を受けた。SHP633-303 試験の前向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。

2014 年 6 月 22 日、重度の重篤な有害事象（SAE）として医療機器関連感染（初回エピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は、自宅で 103°F の発熱、活力低下、及び経口摂取不良が認められた。血液培養ではグラム陽性球菌陽性であった（日付不明）。SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシン、ピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウム、及びセフトリアキソンが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 6 月 26 日、SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業のファーマコビジランス（以下、PV）部門の医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

同年 8 月 23 日、軽度の SAE として医療機器関連感染（2 回目のエピソード）、重度の SAE として医療機器機能不良が報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者は、中心静脈カテーテル機能不良の懸念及び 102°F の発熱が認められたため、救急科（ED）に搬送された。血液培養はグラム陽性菌陽性で、後にコアグラーゼ陰性ブドウ球菌陽性であることが確認された。中心静脈カテーテル（CIV）は抜去され、末梢挿入中心静脈カテーテルが留置された。抗生物質治療が完了した後、本被験者は CIV の待機的留置のために再来院した。SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）及び医療機器機能不良の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。セファゾリンが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 8 月 29 日、SAE である医療機器機能不良は消失し、同年 9 月 4 日、SAE である医療機器関連感染は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（2 回目のエピソード）及び医療機器機能不良を治験薬と関連なしと判断した。

同年 11 月 19 日、中等度の SAE としてウイルス性上気道感染が報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者は発熱、咳嗽、及び鼻汁のため ED を受診した。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査（RVP）では、ライノウイルス、エンテロウイルス、及びパラインフルエンザウイルス Z が陽性であった（日付不明）。24 時間時点の血液培養では、増殖は認められなかった。SAE であるウイルス性上気道感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシン及びピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウムが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 11 月 21 日、SAE であるウイルス性上気道感染は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、ウイルス性上気道感染を治験薬と関連なしと判断した。

同年 12 月 20 日、軽度の SAE としてイレウス及び発熱（初回エピソード）が報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者は嘔吐及び腹痛のため ED を受診した。腎臓、尿管、及び膀胱の X 線検査の結果、複数の鏡面像及び小腸の拡張ループが認められた。血液培養の結果は陰性であった。SAE であるイレウス及び発熱（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシン及びピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウムが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 12 月 25 日、SAE であるイレウス及び発熱（初回エピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、イレウス及び発熱（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。

翌年 6 月 6 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（3 回目のエピソード）が報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者の体温は 102.4°F であった（日付の報告なし）。末梢血培養では、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌及びグラム陽性球菌陽性であった。SAE である医療機器関連感染（3 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシン及びピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウムが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 6 月 11 日、SAE である医療機器関連感染（3 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（3 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。

同年 7 月 14 日、軽度の SAE として発熱（38.6°C）を伴う医療機器関連感染（4 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。本被験者の血液培養は陽性、発熱が認められ、体温は 38.6°C であった（日付不明）。SAE である医療機器関連感染（4 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシン、セフェピム、及び nafcillin が投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 7 月 22 日、SAE である医療機器関連感染は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（4 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。

同年 9 月 5 日、軽度の SAE として発熱（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。本被験者の血液培養は陰性であった（日付不明）。SAE である発熱（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシン及びピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウムが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 9 月 7 日、SAE である発熱（2 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

同年 10 月 13 日、軽度の SAE として発熱（3 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。血液培養検査が実施され、48 時間後に増殖は検出されなかった（日付不明）。SAE である発熱（3 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシン及びピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウムが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 10 月 16 日、SAE である発熱（3 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

翌年 2 月 8 日、軽度の SAE として発熱（4 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。血液培養検査が実施され、48 時間後に増殖は検出されなかった（日付不明）。SAE である発熱（4 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシン及びピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウムが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 2 月 9 日、SAE である発熱（4 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）インフルエンザ、小腸閉塞、消化管運動低下、機能性胃腸障害、医療機器関連感染、医療機器機能不良 （前向き）医療機器関連敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/NTT
投与開始日	（前向き）-
投与終了日	（前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴は、ストーマ部浮腫、洞性徐脈、腹部膨満、腹部ヘルニア、歯の発育障害、薬物過敏症（チアジド系利尿薬及びバンコマイシンアレルギー）、敗血症、痙攣、気管支反応性亢進、接触皮膚炎、高血圧、発熱、中心静脈カテーテル留置、尿路感染、疼痛、腹壁破裂、嘔吐、ストーマ部刺激感、及び便量増加であった。併用薬は、エルゴカルシフェロール、硫酸鉄、ヘパリン、*Lactobacillus rhamnosus*、リファキシミン、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、ファモチジン、単純マルチビタミン、サルブタモール、オクトレオチド、塩化ナトリウム、バンコマイシン、ピペラシリン・タゾバクタム、*Lactobacillus acidophilus*、アセトアミノフェン、リファンピシン、pantoprazole、クリンダマイシン、ロペラミド、フルチカゾンプロピオン酸エステル、メトロニダゾール、その他の皮膚塗布剤（Critic-Aid）、スクラルファート、及び Lunerin であった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.025 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き又は前向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。

2014 年 12 月 28 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）としてインフルエンザが報告され、入院を要した（日付不明）。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査では A 型インフルエンザ陽性であった。血液培養の結果、中心静脈カテーテル感染陰性であった。SAE であるインフルエンザの発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE であるインフルエンザに対する治療の詳細は報告されなかった。同年 12 月 30 日、SAE であるインフルエンザは消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、インフルエンザを治験薬と関連なしと判断した。

翌年 1 月 2 日、中等度の SAE として小腸閉塞が報告され、入院を要した（日付不明）。SAE である小腸閉塞の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である小腸閉塞に対する治療の詳細は報告されなかった。

同年 1 月 14 日、SAE である小腸閉塞は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、小腸閉塞を治験薬と関連なしと判断し、本被験者の基礎疾患である短腸症候群が本事象の別の原因の可能性があると評価した。

同年 4 月 20 日、中等度の SAE として消化管運動低下が報告され、中心静脈カテーテル感染を除外するため入院を要した。同日、本被験者は腹痛、嘔吐、咳嗽、及び発熱（全て入院 2 日前から持続中）のため来院した。培養の結果は陰性であったが、メタニューモウイルス検査の結果は陽性であったと報告された。申し送り記録に基づくと、本被験者は最初に膵炎、次に胃腸炎の治療を受け、直近では部分的な短腸閉塞の可能性があると考えられた。入院以降、本被験者は食事を忍容できなかったため、食事を間欠的に中止し、その後徐々に再開したが、毎回膨満、腹痛、及び嘔吐を訴えた。また、ストーマ排泄物の増加が認められ、色の変化を伴っていたが、血液は認められなかった。絶食、経鼻胃管からの吸引、及び重力利用の胃瘻管栄養による保存的管理により、小腸閉塞の懸念は解消した。上部消化管造影、食道・胃・十二指腸内視鏡検査、回腸内視鏡検査による評価では、いずれも著変は認められず、機械的閉塞の所見も認められなかった。同年 5 月 28 日、胃造影により狭窄の可能性が示された。しかし、本被験者の閉塞症状は不安定であり、多量のストーマ排泄物が認められたことから、本所見は偽閉塞様の生理学的所見とより一致していた。SAE である消化管運動低下の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である消化管運動低下に対するその他の治療の詳細は報告されなかった。同年 6 月 11 日、SAE である消化管運動低下は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、消化管運動低下を治験薬と関連なしと判断した。本事象は既存疾患の進行と関連する可能性が最も高かった。

同年 7 月 21 日、中等度の SAE として機能性胃腸障害（代償性の腸管不全合併肝障害［追加情報なし］）が報告され、入院を要した（日付不明）。SAE である機能性胃腸障害の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である機能性胃腸障害に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 7 月 29 日、SAE である機能性胃腸障害は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が治験薬に曝露されていなかったため、機能性胃腸障害を治験薬と関連なしと判断した。

翌年 1 月 8 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（初回エピソード）が報告され、入院を要した（日付不明）。同年 1 月 8 日、血液培養、胸部 X 線検査、及び尿路系 X 線検査が実施された（結果の報告なし）。SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 1 月 13 日、SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が治験薬に曝露されていなかったため、医療機器関連感染（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。

同年 1 月 23 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。ブロビアック®カテーテルから採取した血液培養を連日実施した結果、増殖は認められなかった。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査の結果、B 型インフルエンザ陽性であった。同年 1 月 26 日、抗生物質（詳細不明）の 3 日間コースを実施した後に中止された。同年 1 月 31 日、本被験者は最高 102.8°F の発熱を発現し始め、抗生物質（詳細不明）による治療が再開された。SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 2 月 10 日、SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（2 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。さらに、本被験者の病歴には、本試験登録前のカテーテル関連血流感

染の発現が含まれていた。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。
翌年 1 月 17 日、中等度の SAE として医療機器機能不良が報告され、入院を要した（日付不明）。同年 1 月 17 日、胸部 X 線検査及び中心静脈カテーテル蛍光透視検査が実施された（結果の報告なし）。同年 1 月 18 日、上肢のデュプレックス超音波検査が実施された（結果の報告なし）。SAE である医療機器機能不良の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である医療機器機能不良に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 1 月 20 日、SAE である医療機器機能不良は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器機能不良を治験薬と関連なしと判断した。
同年 9 月 15 日、中等度の SAE として医療機器関連敗血症が報告され、入院を要した。同日、本被験者は表皮ブドウ球菌感染に続発する中心静脈カテーテル関連血流感染のため入院し、咳嗽、発熱（体温の報告なし）、嘔吐、及び腹痛を訴えた。同年 9 月 15 日～同年 9 月 19 日、連日の血液培養で表皮ブドウ球菌が認められた。同年 9 月 16 日、呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査の結果、ライノウイルス／エンテロウイルス陽性であった。同年 9 月 20 日、心エコー検査では心内膜炎陰性であった。同年 9 月 20 日～同年 9 月 23 日、連日の血液培養で増殖は認められなかった。SAE である医療機器関連敗血症の発現時、その他の関連する治験薬投与下で発現した有害事象は、ライノウイルス感染（同年 9 月 16 日～同年 9 月 26 日）及び腹痛（同年 9 月 21 日）であった。SAE である医療機器関連敗血症の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシン（同年 9 月 15 日～同年 9 月 21 日、同年 9 月 26 日～同年 10 月 31 日）及びクリンダマイシン（同年 9 月 26 日）が投与された。入院中、ジフェンヒドラミン及びオンダンセトロン（2017 年 9 月 15 日～同年 11 月 15 日）、pantoprazole（同年 9 月 23 日～同年 9 月 25 日）、リファンピシン（同年 9 月 23 日）、*Lactobacillus acidophilus*（同年 9 月 20 日～同年 9 月 26 日）、ピペラシリン・タゾバクタム（同年 9 月 17 日～同年 9 月 18 日）、エタノールロック（同年 9 月 20 日、継続中）、アセトアミノフェン（同年 9 月 21 日）、生理食塩水（同年 9 月 15 日）、並びに濃厚赤血球（同年 9 月 21 日）も投与された。同年 9 月 26 日、SAE である医療機器関連敗血症は消失し、同日に本被験者は退院した。培養結果が最初に陰性となってから計 6 週間、自宅で抗生物質の投与を受けた。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）腸球菌感染、細気管支炎、医療機器破損、皮膚刺激 （前向き）医療機器関連感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/NTT
投与開始日	（前向き）-
投与終了日	（前向き）-

【叙述】
本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴及び手術歴は、腸管回転異常、胆汁うっ滞、鉄欠乏性貧血、腸球菌感染、中心静脈カテーテル合併症、医療機器関連合併症、中心静脈カテーテル留置、細気管支炎、中心静脈カテーテル留置、皮膚刺激、発熱、パラインフルエンザウイルス感染、医療機器破損、直腸出血、嗜眠、血液培養、便検査、及び非経口栄養であっ

た。併用薬は、含糖酸化鉄、コレカルシフェロール、アセトアミノフェン、及びヘパリンナトリウムであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.0125 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き又は前向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。

2014 年 8 月 28 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として腸球菌感染が報告され、入院を要した。同日の血液培養検査の結果、腸球菌感染陽性であった。SAE である腸球菌感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシン、ピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム、アンピシリン、及びゲンタマイシンが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 9 月 3 日、SAE である腸球菌感染は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、腸球菌感染を治験薬と関連なしと判断した。

翌年 2 月 19 日、中等度の SAE として細気管支炎が報告され、入院を要した。SAE である細気管支炎の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である細気管支炎に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 2 月 25 日、SAE である細気管支炎は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、細気管支炎を治験薬と関連なしと判断した。

同年 4 月 29 日、中等度の SAE として医療機器破損が報告され、入院を要した。同日、中心静脈カテーテルが留置された。同年 4 月 30 日、検査の結果、体温 36.1°C、心拍数 124 回／分、脈拍 104 回／分、酸素飽和度 99%、呼吸数 18 回／分、血圧 101／59（単位及び基準範囲の報告なし）、及び疼痛スコア 0（表情、下肢、活動性、啼泣、安静度［FLACC］スケールスコア）であった。SAE である医療機器破損の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である医療機器破損に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 4 月 30 日、SAE である医療機器破損は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器破損を治験薬と関連なしと判断した。

同年 6 月 7 日、中等度の SAE として皮膚刺激が報告され、入院を要した。同日、血液培養検査が実施された（結果の報告なし）。同年 6 月 9 日、検査の結果、体温 36.1°C、脈拍 120 回／分、末梢毛細血管酸素飽和度 100%、呼吸数 26 回／分、血圧 93／75（単位及び基準範囲の報告なし）、及び疼痛スコア 0（FLACC スコア）であった。SAE である皮膚刺激の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である皮膚刺激に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 6 月 9 日、SAE である皮膚刺激は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、皮膚刺激を治験薬と関連なしと判断した。

2017 年 12 月 8 日、中等度の SAE として医療機器関連感染が報告され、入院を要した。同日の血液培養検査の結果、マラセチア酵母菌（中心静脈カテーテル関連血流感染）が認められた。SAE である医療機器関連感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。ピペラシリン・タゾバクタム（同年 12 月 8 日～同年 12 月 11 日）、フルコナゾール（同年 12 月 8 日～同年 12 月 16 日）、アムホテリシン B リポソーム（同年 12 月 16 日～継続中）が投与された。同年 12 月 22 日、SAE である医療機器関連感染は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は、医療機器関連感染の治療のため入院した。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）黄疸、肝不全、医療機器関連感染、発熱、膵炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/NTT
投与開始日	（前向き）-
投与終了日	（前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人女性。病歴は、鉄欠乏性貧血、好中球減少症、脾腫、血小板減少症、嘔吐、肝障害、中心静脈カテーテル感染、接触皮膚炎、腹壁破裂、依存、薬物過敏症（アンピシリン及びバンコマイシンに対するアレルギー）、門脈線維症、肝脾腫大、高ビリルビン血症、トランスアミナーゼ上昇、再発性膵炎、及び非経口栄養であった。併用薬は、ラニチジン、クロトリマゾール、ヘパリンナトリウム、含糖酸化鉄、その他の皮膚塗布剤、魚油、アセトアミノフェン、及びオンダンセトロンであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.025 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き又は前向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。

2014 年 12 月 11 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として黄疸が報告され、入院を要した。本被験者は原因不明の黄疸のため救急科を受診し、精査のため入院した。状態は良好で、苦痛はないと考えられた。強膜黄疸が認められた。心血管系及び呼吸器系の検査結果は正常であった。腹部検査の結果、腹部は軟で膨満は認められず、切開部は十分に治癒していた。脾腫が認められた。皮膚には非常に軽度の黄疸が認められ、発疹はなかった。中心静脈カテーテルは清潔で乾燥しており、無傷であった。本被験者は急性黄疸のため来院し、以前、抱合ビリルビン値は正常であった。入院時、肝超音波検査の結果は正常であり、肝機能検査ではベースラインからの顕著な酵素上昇は認められなかった。肝生検で長期的な非経口完全栄養（TPN）に関連する肝損傷の徴候が認められたことから、黄疸の原因は TPN 胆汁うっ滞と考えられた。心血管系検査（日付の報告なし）では、心拍数及び洞調律は正常で、S1、S2 は正常であったが、収縮期駆出性雑音は 1～2／6 であった。呼吸器系検査は正常であった。SAE である黄疸の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。ウルソデオキシコール酸が投与された。同年 12 月 18 日、SAE である黄疸は消失し、本被験者は退院した。しかし、強膜黄疸及び顔面の軽度黄疸は持続していた。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、黄疸を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

同年 12 月 19 日、中等度の SAE として肝不全及び医療機器関連感染が報告され、入院を要した（日付不明）。入院中、ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、及びアラニンアミノトランスフェラーゼの増加が認められたが（結果及び基準範囲の報告なし）、これは肝不全ではなく肝感染に起因する可能性が考えられた。血液培養が実施され（日付の報告なし）、入院から退院まで増殖は認められなかった。中心静脈カテーテルの培養（日付の報告なし）では、表皮ブドウ球菌が増殖した。TPN は 1 日あたり 16 時間周期で実施され、本被験者の経口摂取量はわずかであったが、入院期間を通して水分状態は良好であった。SAE である肝不全及び医療機器関連感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。胆管炎による感染の可能性に対しピペラシリン・タゾバクタム（同年 12 月 19 日～同年 12 月 22 日）、疼痛に対しアセトアミノフェン（同年 12 月 19 日～翌年 1 月 11 日）、TPN 胆汁うっ滞の可能性に対しエイコサペンタエン酸・ドコサヘキサエン酸（前年

12 月 24 日)、バンコマイシン（計 10 日間、開始日及び終了日の報告なし)、バンコマイシンへのアレルギー反応に対しジフェンヒドラミン（同年 12 月 31 日～翌年 1 月 31 日)、及び中心静脈カテーテル感染に対しフルコナゾール（同年 1 月 1 日～同年 1 月 11 日）が投与された。入院中、本被験者は貧血に対して輸血を 2 単位受けた（日付の報告なし)。同年 1 月 11 日、SAE である医療機器関連感染は消失した（退院情報の報告なし)。SAE である肝不全は持続していた。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。別の原因として、試験対象疾患の進行が考えられた。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染及び肝不全を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は、医療機器関連感染の治療のため入院した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。したがって、これらの事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 2 月 11 日、中等度の SAE として発熱が報告され、中心静脈カテーテル感染の懸念があったため入院を要した。本被験者は在宅 TPN を継続して受けており、血液培養の結果がモニタリングされた。SAE である発熱の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。ピペラシリンナトリウム及びタゾバクタムナトリウムが投与された（開始日及び終了日の報告なし)。同年 2 月 13 日、SAE である発熱は消失した（退院情報の報告なし)。退院時、本被験者は血液培養陰性の状態を 36 時間持続しており、バイタルサインは安定し、自発排尿が認められていた。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、発熱を治験薬と関連なしと判断した。本事象は既存疾患の進行と関連する可能性が最も高かった。

翌年 3 月 30 日、中等度の SAE として膵炎（初回エピソード）が報告され、入院を要した（日付不明)。本被験者では、持続性腹痛が認められた。通常の食事に忍容性を示したが、入院期間中の経口摂取量は極めて少なかった。同日（同年 3 月 30 日）に電解質が投与され、同年 3 月 31 日に通常の TPN が開始された。臨床検査の結果、リパーゼの低下傾向が顕著に認められ、入院時のリパーゼ値は 2094、同年 3 月 31 日のリパーゼ値は 1221 であった（単位及び基準範囲の報告なし)。同年 3 月 31 日、核磁気共鳴胆道膵管撮影（MRCP）の結果、膵炎の素因となる構造異常の所見は認められなかった。しかし、膵頭部に軽度の拡張及び不整な導管の所見が認められ、慢性膵炎が懸念された。膵臓専門医により、便中エラスターゼ検査の実施が推奨された（結果の報告なし)。また、慢性膵炎の場合、遺伝学的検査に加え、3～4 週間後に経過観察のため膵酵素検査を実施することも推奨された（結果の報告なし)。

SAE である膵炎（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。悪心に対し、nalbuphine（頓用、3 時間ごと）及びオンダンセトロン（6 時間ごと）が投与された（開始日及び終了日の報告なし)。本被験者は入院の最後の 24 時間に疼痛管理を要しなかった。細菌の過剰増殖の可能性に対してリファキシミンが投与された（開始日及び終了日の報告なし)。同年 4 月 4 日、SAE である膵炎（初回エピソード）は消失した（退院情報の報告なし)。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、膵炎を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

翌年 3 月 22 日、本被験者は急性心窩部痛及び嘔吐を発現した。同年 3 月 25 日、中等度の SAE として膵炎（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。入院時、リパーゼ上昇が認められた（結果の報告なし)。腎臓、尿管、及び膀胱の検査では、閉塞は認められなかった。超音波検査では、膵臓のびまん性の炎症及び胆嚢肥厚が認められた。血液培養ではこれまでに増殖は認められなかった。本被験者は在宅 TPN レジメンを 12 時間継続し、日中は生理食塩水による維持輸液が静脈内投与された。別の病院への転院 1 日前（日付不明）に、疼痛の増加、リパーゼ及びトランスアミナーゼの増加、並びに抱合ビリルビン増加が認められた。入院日、腹部超音波検査では、慢性膵炎と一致する隆起性膵管、並びに胆嚢及び胆管に胆泥が認められた。同年 3 月 26 日、MRCP でも同様の所見が認められ、閉塞は認められなかった。同年 3 月 27 日、消化管食物摂取ではなく慢性炎症によるものと考えられる胆泥形成を除去するため、内視鏡的逆行性胆道膵管造影が実施された。SAE である膵炎（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。ketorolac、オキシコドン（頓用)、及びモルヒネ（静脈内投与）が投与された。同年 3 月 24 日、本被験者はリファキシミンの経口投与を忍容できなかったため、細菌の過剰増殖に対してピペラシリン・

タゾバクタムが投与された。同年 3 月 29 日、SAE である膵炎（2 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、膵炎（2 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）医療機器関連感染、医療機器関連合併症、発熱、インフルエンザ、医療機器破損
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/TED
投与開始日	（前向き）2017/7/6
投与終了日	（前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴及び手術歴は、鉄欠乏性貧血、リンパ節症、肝腫大、中心静脈カテーテル感染、細菌の過剰増殖、早産児、腎盂腎杯拡張症、おむつ皮膚炎、ヘルニア修復、精巣固定、尿道修復、胃瘻造設術、胃瘻管除去、吐血、上気道感染、自閉症スペクトラム障害、腹壁破裂、バンコマイシンに対する薬物過敏症、呼吸器症状、悪心、非経口栄養、非経口完全栄養（TPN）への部分的依存、非経口完全栄養への依存、中心静脈カテーテル留置、及び短腸症候群であった。併用薬は、*Lactobacillus rhamnosus*、トリアムシノロン、ロペラミド、メトロニダゾール、ナイスタチン、コレカルシフェロール、エタノールロック、アセトアミノフェン、*Lactobacillus acidophilus*、含糖酸化鉄、及びゲンタマイシンであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、0.025 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。SHP633-303 試験の前向き期間中、2017 年 7 月 6 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

2014 年 12 月 7 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として医療機器関連感染（初回エピソード）が報告され、中心静脈カテーテル感染を除外するため入院を要した。血液培養では酵母菌陽性であった。SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。フルコナゾールが静脈内（IV）投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 12 月 11 日、SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、医療機器関連感染（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。

翌年 1 月 7 日、非重篤な AE として医療機器破損が報告され、同日消失した。

同年 2 月 15 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（2 回目のエピソード）が報告され、中心静脈カテーテル感染を除外するため入院を要した。初回評価時の結果は、体温 36.2°C、心拍数 110 回／分、血圧 126／65 mmHg、疼痛スコア 0（表情、下肢、活動性、啼泣、安静度スケール）であった。以前より、本被験者は TPN に部分的に依存しており、経口摂取を中止していたが、EN の増加に対し忍容性を示していた。腹痛は認められなかったが、胃瘻管による経管栄養後に嘔吐した。前日に便の噴出が 3 回認められた。血液培養の結果、大腸菌及びカンジダが認められた（日付不明）。末梢挿入中心静脈カテーテル（PICC）留置の準備として、本被験者は絶食した（日付不明）。同年 2 月 23 日、中心静脈カテーテルは抜去され、合併症は認められなかった。同年 2 月 27 日、PICC が留置された。非経口栄養が継続され、PICC を介した TPN と EN

の併用に移行したが、経口栄養が推奨された。メトロニダゾール及びゲンタマイシンを含む自宅での投薬が継続された。報告によると、細胞数の減少傾向が認められ、モニタリングが継続された。SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。セファゾリン及びフルコナゾールが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 2 月 27 日、SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、医療機器関連感染（2 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。

同年 3 月 26 日、非重篤な AE として医療機器破損が報告され、同日消失した。

同年 11 月 28 日、中等度の SAE として医療機器関連合併症及び発熱（初回エピソード）が報告され、入院を要した。同日、本被験者は体温が 39°C で、中心静脈カテーテル感染の可能性があったため救急科を受診した。それ以外の状態は良好で、明らかな苦痛や局所症状はないと考えられた。同年 11 月 28 日、臨床検査の結果、ライノウイルス／エンテロウイルススワブ陽性、血液培養陰性、及びＣ－反応性蛋白（CRP）1.1（単位及び基準範囲の報告なし）であった。同年 11 月 29 日の CRP は 6.3、同年 12 月 1 日の CRP は 3.4 であった（単位及び基準範囲の報告なし）。SAE である医療機器関連合併症及び発熱（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。ピペラシリン・タゾバクタムが投与された（開始日の報告なし～同年 12 月 1 日）。同年 12 月 1 日、SAE である医療機器関連合併症及び発熱（初回エピソード）は消失し、同日に本被験者は安定した状態で退院し、発熱はなかった。本被験者は退院し、消化器系における細菌の過剰増殖を予防するため、ゲンタマイシン及びメトロニダゾールなどを自宅で通常通り投薬した。中心静脈カテーテル感染の懸念が依然として認められたため、翌年 1 月 8 日に経過観察が予定された。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、医療機器関連合併症及び発熱（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。

同年 2 月 22 日、中等度の SAE として B 型インフルエンザが報告され、入院を要した。同日、血液培養が実施された（結果の報告なし）。SAE であるインフルエンザの発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。IV 輸液（詳細不明）及び鎮痛薬が投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 2 月 23 日、SAE であるインフルエンザは消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、インフルエンザを治験薬と関連なしと判断した。

同年 4 月 1 日、中等度の SAE として医療機器破損（初回エピソード）が報告され、入院を要した。同年 4 月 3 日、本被験者は入院し、中心静脈カテーテル留置（中心静脈カテーテルの交換）を受けた。SAE である医療機器破損（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である医療機器破損に対するその他の治療は報告されなかった。同年 4 月 4 日、SAE である医療機器破損（初回エピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、医療機器破損を治験薬と関連なしと判断した。

同年 9 月 12 日、中等度の SAE として発熱（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。同日の血液培養検査の結果、好気性細菌、嫌気性細菌、及び酵母菌は陰性であった。体温は報告されなかった。SAE である発熱（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。ピペラシリンナトリウム及びタゾバクタムナトリウムが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 9 月 13 日、SAE である発熱（2 回目のエピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、発熱（2 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。

同年 12 月 21 日、中等度の SAE として医療機器破損（2 回目のエピソード）が報告され、中心静脈カテーテルの交換のため入院を要した。同年 12 月 22 日、心拍数は 75 回／分、酸素飽和度は 99%、疼痛評価スコアは 0 であった。同年 12 月 23 日、血圧は 107／56（単位及び基準範囲の報告なし）、体温は 36.6°C、心拍数は 104 回／分、呼吸数は 24 回／分であった。SAE である医療機器破損（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である医療機器破損（2 回目のエピソード）に対するその他の治療は報告されなかった。同年 12 月 23 日、SAE である医療機器破損（2 回目のエピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、医療機器破損を治験薬と関連なしと判断した。

翌年 4 月 28 日、中等度の SAE として医療機器破損（3 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。中心静脈カテーテルの破損は修復され、一晩観察するため本被験者は入院した。SAE である医療機器破損（3 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である医療機器破損（3 回目のエピソード）に対するその他の治療は報告されなかった。同年 4 月 29 日、SAE である医療機器破損（3 回目のエピソード）は消失し、本被験者は退院した（日付不明）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、医療機器破損（3 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。

同年 5 月 1 日、中等度の SAE として発熱（3 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。同日の検査の結果、血液培養陰性、体温 99°F、心拍数 90 回／分、血圧 97／61 mmHg、白血球数 4.4（単位及び基準範囲の報告なし）、及び X 線検査正常であった。体温上昇は一晩で消失し、48 時間にわたり発熱は認められなかった。同年 5 月 2 日、血液培養が実施された（結果の報告なし）。SAE である発熱（3 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。metronidazole benzoate、ピペラシリンナトリウム、及びタゾバクタムナトリウムが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 5 月 3 日、SAE である発熱（3 回目のエピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、発熱（3 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）呼吸不全、頻脈、発熱、RS ウイルス細気管支炎、頻呼吸、医療機器破損、ライノウイルス感染、脱水、嘔吐、インフルエンザ、医療機器関連感染、喘息
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/NTT
投与開始日	（前向き）-
投与終了日	（前向き）-

【叙述】
本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人女性。病歴及び手術歴は、未熟児網膜症、血便排泄、中心静脈カテーテル感染、気管支反応性亢進、気管支肺異形成症、誤嚥性肺炎、血液培

養、カテーテル管理、連続的横切開腸形成術、貧血、便秘、発熱、早産、境界性パーソナリティ障害、及び喘息であった。併用薬は、トリアムシノロン、ブドウ糖、サルブタモール、フルチカゾン、及びコレカルシフェロールであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き又は前向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。

2014 年 11 月 13 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として呼吸不全が報告され、入院を要した。同年 11 月 16 日、検査の結果、血圧 99／55（単位及び基準範囲の報告なし）、心拍数 98 回／分、呼吸数 30 回／分、及び体温 36.1°C（基準範囲の報告なし）であった。SAE である呼吸不全の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。本 SAE に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 11 月 15 日、本被験者は退院した。同年 11 月 18 日、SAE である呼吸不全は消失した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、提供された情報に基づき、本事象が治験薬と関連なしという治験責任医師の判断に同意した。したがって、因果関係は否定され、治験薬と関連なしと判断された。

同年 12 月 30 日、中等度の SAE として頻脈、頻呼吸、発熱（初回エピソード）、及び RS ウイルス細気管支炎が報告され、入院を要した。同日、血液培養検査が実施されたが、結果は報告されなかった。SAE である頻脈、頻呼吸、発熱（初回エピソード）、及び RS ウイルス細気管支炎の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。同年 12 月 30 日～翌年 2 月 6 日、ネブライザーにより治療された。同年 2 月 6 日、SAE である頻脈、頻呼吸、発熱（初回エピソード）、及び RS ウイルス細気管支炎は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、提供された情報に基づき、これらの事象が治験薬と関連なく、基礎疾患によって説明できるという治験責任医師の判断に同意した。したがって、因果関係は否定され、治験薬と関連なしと判断された。

同年 3 月 19 日、中等度の SAE として医療機器破損が報告され、入院を要した。SAE である医療機器破損の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。本 SAE に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 3 月 20 日、SAE である医療機器破損は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、提供された情報に基づき、本事象が治験薬と関連なしという治験責任医師の判断に同意した。したがって、因果関係は否定され、治験薬と関連なしと判断された。

同年 6 月 4 日、中等度の SAE として発熱（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。SAE である発熱（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。本 SAE に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 6 月 6 日、SAE である発熱（2 回目のエピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、提供された情報に基づき、本事象が治験薬と関連なしという治験責任医師の判断に同意した。したがって、因果関係は否定され、治験薬と関連なしと判断された。

翌年 2 月 6 日、中等度の SAE として発熱（3 回目のエピソード）及びライノウイルス感染が報告され、入院を要した。SAE である発熱（3 回目のエピソード）及びライノウイルス感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。これらの SAE に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 2 月 9 日、SAE である発熱（3 回目のエピソード）及びライノウイルス感染は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、提供された情報に基づき、これらの事象が治験薬と関連なしという治験責任医師の判断に同意した。したがって、因果関係は治験薬と関連なしと判断された。

同年 3 月 6 日、中等度の SAE として発熱（4 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。SAE である発熱（4 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。本 SAE に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 3 月 8 日、SAE である発熱（4 回目のエピソード）は消失し、同日に本被験者は退院

した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、提供された情報に基づき、本事象が治験薬と関連なしという治験責任医師の判断に同意した。したがって、因果関係は否定され、治験薬と関連なしと判断された。

同年 9 月 23 日、中等度の SAE として発熱（5 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。検査結果として、血圧 89／46 mmHg、心拍数 75 回／分、及び呼吸数 26 回／分（基準範囲の報告なし）が報告された（日付の報告なし）。SAE である発熱（5 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。本 SAE に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 9 月 25 日、SAE である発熱（5 回目のエピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、提供された情報に基づき、本事象が治験薬と関連なしという治験責任医師の判断に同意した。したがって、因果関係は否定され、治験薬と関連なしと判断された。

同年 10 月 10 日、中等度の SAE として脱水が報告され、入院を要した。SAE である脱水の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。同年 10 月 10 日～同年 10 月 13 日、静脈内輸液が投与された。同年 10 月 13 日、SAE である脱水は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、提供された情報に基づき、本事象が治験薬と関連なく、基礎疾患によって説明できるという治験責任医師の判断に同意した。したがって、因果関係は否定され、治験薬と関連なしと判断された。

翌年 1 月 8 日、中等度の SAE として嘔吐及び発熱（6 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。同日、血液培養が実施された（好気性細菌及び酵母菌の検査のため）。体温は 102.7°F（高値、日付の報告なし）であった。SAE である嘔吐及び発熱（6 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。これらの SAE に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 1 月 11 日、SAE である嘔吐及び発熱（6 回目のエピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、提供された情報に基づき、これらの事象が治験薬と関連なく、本被験者の基礎疾患である短腸症候群が、報告された事象に対する別の原因であるという治験責任医師の判断に同意した。したがって、因果関係は否定され、治験薬と関連なしと判断された。

同年 1 月 12 日、中等度の SAE としてインフルエンザが報告され、入院を要した。SAE であるインフルエンザの発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。本 SAE に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 1 月 16 日、SAE であるインフルエンザは消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、提供された情報に基づき、本事象が治験薬と関連なしという治験責任医師の判断に同意した。したがって、因果関係は否定され、治験薬と関連なしと判断された。同年 1 月 21 日、中等度の SAE として発熱（7 回目のエピソード）及び医療機器関連感染が報告され、入院を要した。救急科では、本被験者に発熱は認められず、バイタルサインは正常であった。初回臨床検査の結果、電解質は正常、ベースラインの血中尿素窒素／クレアチニンは正常、Ｃ－反応性蛋白は 2.3 に上昇し（単位及び基準範囲の報告なし）、全血球数は正常であった。同年 1 月 21 日の血液培養の結果、中心及び末梢のいずれにおいても肺炎桿菌陽性であった。同年 1 月 22 日までに症状又は悪寒は消失し、発熱は認められなかったものの、同年 1 月 22 日及び同年 1 月 23 日の血液培養でも肺炎桿菌陽性であった。同年 1 月 24 日～同年 1 月 26 日の血液培養は、退院時点で継続して陰性であった。SAE である発熱（7 回目のエピソード）及び医療機器関連感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。ピペラシリン・タゾバクタム（開始日の報告なし～同年 1 月 23 日）及びセフトリアキソン（同年 1 月 23 日、同年 1 月 24 日から 10 日間のコース）が投与された。同年 1 月 27 日、SAE である発熱（7 回目のエピソード）及び医療機器関連感染は消失し、同日に本被験者は退院した。同年 2 月 24 日、本被験者は定期検査のため再来院する予定であった。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、提供された情報に基づき、これらの事象が治験薬と関連なしという治験責任医師の判断に同意した。したがって、因果関係は否定され、治験薬と関連なしと判断された。

同年 2 月 19 日、中等度の SAE として喘息が報告され、入院を要した（日付不明）。血液培養検査が実施された（日付及び結果の報告なし）。SAE である喘息の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。サルブタモールが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 3 月 8 日、SAE である喘息は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、提供された情報に基づき、本事象が治験薬と関連なしという治験責任医師の判断に同意した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）医療機器関連感染、パラインフルエンザウイルス感染、インフルエンザ、吻合部潰瘍
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/TED
投与開始日	（前向き）2017/5/16
投与終了日	（前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴及び手術歴は、播種性血管内凝固、好中球減少症、嘔吐、高ビリルビン血症、中心静脈カテーテル留置、貧血、腎結石症、及び吻合部潰瘍であった。併用薬は、オンダンセトロン、エソメプラゾール、ロペラミド、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、ラニチジン、インフルエンザワクチン、及びクエン酸・クエン酸ナトリウムであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.025 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。

SHP633-303 試験の前向き期間中、2017 年 5 月 16 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

2014 年 12 月 26 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として医療機器関連感染が報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者は発熱、軽度の咳嗽、鼻漏が 2 日間続き、非血性・非胆汁性嘔吐（2 エピソード）が認められたため、来院した。救急科で、発熱、頻脈（心拍数は約 170［単位及び基準範囲の報告なし］）、及び眠気状態が認められた（日付不明）。中心静脈カテーテルの血液培養の結果、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌が増殖した（日付不明）。Day 4 まで発熱は持続したが、退院前 48 時間を超えて発熱は認められなかった。中心静脈カテーテルは抜去されなかった。SAE である医療機器関連感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。オンダンセトロン（同年 12 月 26 日）、生理食塩水（2 回ボーラス投与、同年 12 月 26 日～終了日の報告なし）、フルコナゾール（同年 12 月 26 日～同年 12 月 27 日）、バンコマイシン及びピペラシリン・タゾバクタム（同年 12 月 26 日～同年 12 月 28 日）、アセトアミノフェン（同年 12 月 26 日～同年 12 月 30 日）、nafcillin（同年 12 月 28 日～翌年 1 月 1 日）、及びリン酸カリウム（反復ボーラス投与、同年 12 月 28 日）が投与された。翌年 1 月 1 日、SAE である医療機器関連感染は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は、医療機器関連感染及び発熱の治療のため入院した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

2014 年 10 月 9 日、中等度の SAE としてパラインフルエンザウイルス感染が報告され、入院を要した（日付不明）。また、本被験者は発熱のため来院したと記載された。同年 10 月 9 日、本被験者は抗生物質による治療を開始した。培養結果は継続して陰性であり、ウイルス検査でパラインフルエンザが認められたことから、抗生物質が中止された（日付不明）。また、下痢が発現し、退院時までに改善した（日付不明）。低カリウム血症及び低リン酸血症も認められ、補充により改善した（日付不明）。SAE であるパラインフルエンザウイルス感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。生理食塩水（ボーラス投与、同年 10 月 9 日～同年 10 月 10 日）、アセトアミノフェン（同年 10 月 9 日～同年 10 月 11 日）、バンコマイシン（同年 10 月 9 日～同年 10 月 12 日）、及びピペラシリン・タゾバクタム（同年 10 月 9 日～同年 10 月 13 日）が投与された。翌年 10 月 14 日、SAE であるパラインフルエンザウイルス感染は消失し、本被験者は退院した（日付不明）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、パラインフルエンザウイルス感染を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

2016 年 2 月 27 日、中等度の SAE としてインフルエンザが報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者は発熱のため来院し、B 型インフルエンザ陽性であることが判明した（日付不明）。同年 2 月 27 日、血液培養が実施され、48 時間陰性であった。同年 3 月 1 日、最後の発熱が記録された。同年 3 月 2 日、中等度の SAE として吻合部潰瘍が報告され、入院期間が延長された。同日、血便排泄及び吐血が複数回認められ、その後、ヘモグロビンの低下傾向が認められた。同年 3 月 3 日、本被験者は消化管（GI）出血の潜在原因を評価するため、食道・胃・十二指腸内視鏡検査及び結腸内視鏡検査を受けた。間欠的な血液滲出を伴う吻合部潰瘍が認められた（以前、連続的横腸形成術を施行した部位）。結腸内視鏡検査後、GI 出血の更なるエピソードは認められず、ヘモグロビンは安定した状態が継続していた。外科に相談した結果、その時点での外科的処置は推奨されなかった。処置により採取した組織培養では、アデノウイルス及びエプスタイン・バーウイルス陽性であった。報告によると、本被験者は、入院時に脱水に続発したものと疑われる高ナトリウム血症も併発していた（摂取不良及び便量増加を考慮すると、複数のウイルス感染に続発する可能性があった）。電解質が注意深く経過観察され、必要に応じて自由水が補充された。水分所要量を維持するために、自宅での非経口完全栄養量が増量された。SAE であるインフルエンザ及び吻合部潰瘍の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。塩化ナトリウム（同年 2 月 27 日）、アセトアミノフェン（同年 2 月 27 日～同年 3 月 1 日）、オセルタミビル（同年 2 月 27 日～同年 3 月 2 日）、バンコマイシン（同年 2 月 27 日～同年 3 月 3 日）、ピペラシリン・タゾバクタム（同年 2 月 27 日～同年 3 月 6 日）、トリアムシノロンアセトニド（同年 3 月 1 日～同年 3 月 9 日）、ポリエチレングリコール／電解質（同年 3 月 2 日～同年 3 月 4 日）、pantoprazole（同年 3 月 2 日～同年 3 月 7 日）、及びスクラルファート（同年 3 月 3 日～終了時の報告なし）が投与された。同年 3 月 9 日、SAE であるインフルエンザ及び吻合部潰瘍は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、これらの事象を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）体重減少、電解質失調、栄養補給不耐性、ウイルス性咽頭炎、医療機器関連感染、医療機器破損
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	1[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/TED （前向き）TED/TED

投与開始日	（後向き）2016/5/12 （前向き）2017/5/18
投与終了日	（後向き）2017/5/10 （前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する 1[redacted] 歳白人男性。病歴及び手術歴は、凝固亢進、リンパ組織過形成、膵炎、自閉症及び自閉症スペクトラム障害、痙攣、早産児、注意欠陥多動性障害、試験開腹、胃瘻管挿入、医療機器使用部位刺激感、ビタミン B_{12} 欠乏、ビタミン D 欠乏、攻撃性、不安、ざ瘡、胃食道逆流性疾患、胃排出不全、下痢、レッチング、並びに薬物アレルギー（フルコナゾール及びリドカイン）であった。併用薬は、コレスチラミン、フェノバルビタール、エソメプラゾール、オクスカルバゼピン、リスペリドン、セルトラリン、オンダンセトロン、dexmethylphenidate、テデュグルチド、セチリジン、ビタミン B_{12}、ビタミン D、エリスロマイシン、メサラジン、ジアゼパム、オクスカルバゼピン、リスデキサンフェタミンメシル酸塩、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、エノキサパリンナトリウム、シプロフロキサシン、及び塩酸セルトラリンであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.025 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中、2015 年 5 月 12 日から翌々年 5 月 10 日までテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を受けた。SHP633-303 試験の前向き期間中、同年 5 月 18 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

2014 年 10 月 1 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として体重減少及び電解質失調が報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者は発熱及び下痢のため来院した。血液培養ではグラム陽性球菌（小球菌）陽性であり、皮膚細菌叢からの汚染であることが確認された。体重減少のため、中心静脈カテーテルが交換され、非経口完全栄養（TPN）が再開された（日付不明）。治験薬に対する措置は取られなかった。カリウム及びマグネシウムの静脈内補充が行われた（開始日及び終了日の報告なし）。同年 10 月 8 日、SAE である体重減少及び電解質失調は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、これらの事象を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

翌年 9 月 23 日、中等度の SAE として栄養補給不耐性が報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者は栄養補給不耐性及び嘔吐のため来院し、排便回数増加、間欠性嘔吐、及び全身疲労が認められた。90 cc/hr での EN に対する忍容性が低かったため、60 cc/hr に減速した。同年 10 月 4 日、本被験者は胃排出検査を受け、顕著な排出遅延が認められた。別の処置／内視鏡検査では、十二指腸中間部で、チューブの逆行性移動を伴う部分閉塞が認められた。処置後、腎臓、尿管、及び膀胱検査が実施され、胃空腸瘻管の空腸部分が胃に認められた。翌日、胃瘻管（G チューブ）による経管栄養に対する忍容性がなかったため、完全 TPN に移行し、同年 10 月 10 日、脂質の静脈内注射及び G チューブによる経管栄養が中止された。TPN 及び IL を継続しつつ、G チューブによる経管栄養が 30 cc/hr で徐々に 18 時間かけて再開された。治験薬に対する措置は取られなかった。静脈内輸液が投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 10 月 16 日、SAE である栄養補給不耐性は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、栄養補給不耐性を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

翌年 2 月 20 日、中等度の SAE としてウイルス性咽頭炎が報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者は 102.8°F の発熱のため来院した。扁桃滲出液が認められたが、レンサ球菌迅速検査、咽頭培養、及び血液培養は陰性であった。報告によると、本被験者の母親はウイルス性咽頭炎と最近診断されており、本被験者の兄弟数名にも同様の症状が認められた。治験薬に対する措置は取られなかった。フルコナゾール、バンコマイシン、ピペラシリン・タゾバクタム、及び prednisone が投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 2 月 23 日、SAE であるウイルス性咽頭炎は消失し、本被験者は退院し（日付不明）、5 日間コースの prednisone の投与を受けた（開始日及び終了日の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判

断した。別の原因として、市中感染が報告された。企業の PV 部門の医師は、ウイルス性咽頭炎を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

同年 4 月 15 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（初回エピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は、敗血症性ショック及び顕著な電解質障害のため小児集中治療室に入院し、輸液蘇生（80 mL/kg）を受けた（日付不明）。*Candida albicans* 及びコアグラーゼ陰性ブドウ球菌関連の血流感染が認められた。心エコー検査（結果の報告なし）及び眼検査も実施され、真菌陰性であった（日付の報告なし）。同年 4 月 18 日、中心静脈カテーテル（CVC）が抜去され、同年 4 月 22 日に新たな CVC が留置された。同年 4 月 18 日、G チューブによる経管栄養で漏れが報告され、同年 4 月 19 日に G-button が交換された。同年 4 月 25 日まで、経管栄養に対して忍容性を示したが、同年 4 月 25 日に嘔吐が認められた。経管栄養が中止され、その後再開された。退院前 24 時間以内に嘔吐は報告されなかった。治験薬に対する措置は取られなかった。バンコマイシン、ピペラシリン・タゾバクタム、及びフルコナゾールが投与され（同年 4 月 16 日～終了日の報告なし）、サプリメントの IV 投与も行われた（開始日及び終了日の報告なし）。同年 4 月 28 日、SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）は消失した。本被験者は退院し（日付不明）、自宅で定期的に G チューブによる経管栄養を行った。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。したがって、これらの事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 5 月 1 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は発熱のため救急科を受診し、血液培養は肺炎桿菌陽性であった。治験薬に対する措置は取られなかった。バンコマイシン及びミカファンギン（開始日の報告なし～同年 5 月 3 日）、ピペラシリン・タゾバクタム（開始日の報告なし～同年 5 月 4 日）、セフェピム（同年 5 月 4 日～終了日の報告なし）、並びに生理食塩水（開始日及び終了日の報告なし）が投与された。また、間欠的に軽度の発疹が発現し、ジフェンヒドラミンが投与された。同年 5 月 5 日、SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。したがって、これらの事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 6 月 14 日、中等度の SAE として医療機器破損が報告され、入院を要した。本被験者は中心静脈カテーテル破損のため来院し、インターベンショナルラジオロジーによるガイド下で破損したカテーテルが交換された。同年 6 月 15 日、本被験者は静脈アクセスを喪失し、同日、末梢挿入中心静脈カテーテルが交換され、合併症は認められなかった。同日、原因不明の蕁麻疹のエピソードが認められたため（呼吸器症状なし）、ジフェンヒドラミンが投与され、状態は改善した。治験薬に対する措置は取られなかった。静脈内輸液（開始日及び終了日の報告なし）、緩衝リドカイン（同年 6 月 14 日～同年 6 月 15 日）、並びにモルヒネ及びメトクロプラミド（同年 6 月 15 日）が投与された。同年 6 月 15 日、SAE である医療機器破損は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器破損を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）医療機器関連感染、全身性炎症反応症候群、尿路感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	-

治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/TED
投与開始日	（前向き）2017/5/16
投与終了日	（前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴及び手術歴は、貧血、凝血異常、胃食道逆流性疾患、発育遅延、胆石症、敗血症性ショック、早産児、高血圧、アシドーシス、嘔吐、及び薬物過敏症（ピペラシリン・タゾバクタムに対するアレルギー）であった。併用薬は、ランソプラゾール、エノキサパリンナトリウム、硫酸鉄、ロペラミド、クエン酸・クエン酸ナトリウム、メトロニダゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、オンダンセトロン、及びコレカルシフェロールであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.025 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。
SHP633-303 試験の前向き期間中、2017 年 5 月 16 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

2015 年 2 月 11 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として医療機器関連感染（初回エピソード）が報告され、入院を要した（日付不明）。血液培養では、*Staphylococcus hominis* 及び *Staphylococcus warneri* が増殖した（日付の報告なし）。血液培養の再検査の結果、同年 2 月 15 日まで陰性であったが、同年 2 月 15 日の血液培養で *Staphylococcus hominis* が再度陽性となった。SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。セフェピム（同年 2 月 11 日）、バンコマイシン（同年 2 月 11 日～同年 2 月 26 日）、及びリファンピン（同年 2 月 18 日～同年 2 月 19 日）が投与された。同年 2 月 21 日、SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 6 月 9 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した（日付不明）。また、本被験者は多菌性中心静脈カテーテル感染に続発するショックのため来院したと記載された。末梢及び中心の血液培養のいずれにおいても複数の微生物が認められたため、培養が無菌であることが確認されるまで、中心静脈カテーテルを抜去し、抗生物質療法を開始する必要があった。中心静脈カテーテルが交換された（日付の報告なし）。SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。同年 6 月 14 日～同年 6 月 20 日、アンピシリン及びセファゾリンが投与された。同年 6 月 20 日、SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（2 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

翌年 2 月 23 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（3 回目のエピソード）及び尿路感染が報告され、入院を要した。また、本被験者は発熱のため入院したと記載された（日付不明）。トンネル型内頚静脈カテーテルから採取した血液培養（採取日は不明）で、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌が増殖した。尿培養（採取日は不明）では、*Morganella morganii* が 50,000 個で増殖していた（基準範囲の報告なし）。SAE である医療機器関連感染（3 回目のエピソード）及び尿路感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である医療機器関連感染（3 回目のエピソード）に対し、バンコマイシン

（同年 2 月 23 日～同年 2 月 27 日）が投与された。SAE である尿路感染に対し、セフトリアキソン（同年 2 月 23 日～同年 2 月 27 日）及びセフジニル（同年 2 月 27 日～同年 3 月 5 日）が投与された。同年 2 月 27 日、SAE である医療機器関連感染（3 回目のエピソード）及び尿路感染は消失した。本被験者は退院し（日付不明）、カテーテル感染のため、10 日間コースの抗生物質（詳細不明）の静脈内投与を完了した。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（3 回目のエピソード）及び尿路感染を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 8 月 20 日、中等度の SAE として全身性炎症反応症候群が報告され、入院を要した。救急科では、本被験者の体温は 104（単位及び基準範囲の報告なし）、心拍数は 160 台（単位及び基準範囲の報告なし）であった。本被験者のバイタルサインに基づき、ショックのプロトコール基準を満たした。同年 8 月 20 日、抗生物質による治療が開始された。抗生物質投与後の血液培養及び尿培養の結果は陰性であった（採取日不明）。敗血症の可能性があり更なる管理のため、本被験者は入院した（日付不明）。発熱は認められず、培養は 48 時間陰性であった。SAE である全身性炎症反応症候群の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシン（同年 8 月 20 日～同年 8 月 22 日）、セフェピム（同年 8 月 20 日～終了日の報告なし）、及びピペラシリン・タゾバクタム（同年 8 月 21 日～同年 8 月 22 日）が投与された。同年 8 月 22 日、SAE である全身性炎症反応症候群は消失し、本被験者は退院した（日付不明）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、全身性炎症反応症候群を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

翌年 2 月 9 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（4 回目のエピソード）が報告され、中心静脈カテーテル及び末梢静脈カテーテルからの多菌性菌血症のため、入院を要した（日付不明）。培養の結果、*Serratia marcescens* 及び *Enterococcus faecalis* が増殖した。報告によると、細菌の同定及び感受性の結果の入手時に、細菌に合わせた抗生物質が投与された。中心静脈カテーテルが留置されている状態では、感染は消失しなかった（日付不明）。したがって、同年 2 月 14 日にインターベンショナルラジオロジーにより左内頚静脈の中心静脈カテーテルが抜去された。SAE である医療機器関連感染（4 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。同年 2 月 9 日～同年 2 月 24 日、バンコマイシン及びセフタジジムが投与された。同年 2 月 21 日、SAE である医療機器関連感染（4 回目のエピソード）は消失し、本被験者は退院した（日付不明）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（4 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は、医療機器関連感染及び発熱の治療のため入院した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。したがって、これらの事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）医療機器機能不良
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/TED
投与開始日	（前向き）2017/5/16

投与終了日	（前向き）-

【叙述】
本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人女性。病歴及び手術歴は、肝腫大（2 件）、インフルエンザ、RS ウイルス感染、成長障害、連続的横切開腸形成術、貧血、下痢、医療機器使用部位紅斑、過小食、及び薬物過敏症（ケタミンに対するアレルギー）であった。併用薬は、単純マルチビタミン、硫酸鉄、ロペラミド、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、メトロニダゾール、リファキシミン、アモキシシリン、brompheniramine maleate、サルブタモール、セフトリアキソンナトリウム、インフルエンザワクチン、及びナイスタチンであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。
SHP633-303 試験の前向き期間中、2017 年 5 月 16 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

前年 2 月 26 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として医療機器機能不良が報告され、入院を要した（日付不明）。週 1 回の臨床検査用の血液採取時に、末梢挿入中心静脈カテーテル（PICC）から採血できなかった。同日（同年 2 月 26 日）、ビデオ補助胸腔鏡手術が実施され、アルテプラーゼを用いてカテーテルから血塊の除去が試みられたが、カテーテルは依然として採血時に機能しなかった。同年 2 月 27 日、低血糖のエピソードが 1 回認められ、ショ糖溶液の経口投与後に消失した。同年 2 月 28 日～同年 2 月 29 日、処置（詳細不明）のために緩衝リドカインが投与された。同年 2 月 29 日、インターベンショナルラジオロジー科が PICC を評価した。X 線検査の結果、PICC にわずかな陰影が認められた（日付の報告なし）。SAE である医療機器機能不良の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。本 SAE に対するその他の治療の詳細は報告されなかった。同年 2 月 29 日、SAE である医療機器機能不良は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器機能不良を治験薬と関連なしと判断した。本事象の別の原因として、試験対象疾患の進行が挙げられた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）医療機器関連感染、麻痺性イレウス、ロタウイルス感染、発熱、イレウス
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/NTT
投与開始日	（前向き）-
投与終了日	（前向き）-

【叙述】
本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴及び手術歴は、胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、胆汁うっ滞、高ビリルビン血症、カンジダ性おむつ皮疹、カンジダ症、腸球菌感染、カンジダ性髄膜炎、処置後蜂巣炎、中枢神経系病変、早産児、呼吸不全、抗凝固療法、深部静脈血栓症、鼻痂皮、鼻漏、ビタミン B12 欠乏、及び薬物過敏症（バンコマイシンに対するアレルギー）であった。併用薬は、リドカイン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、アセトアミノフェン、ナイスタチン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、トリアムシノロンアセトニド、エノキサパリンナトリウム、バシトラシン、ムピロシン、エソメプラゾール、クエン酸ナトリウム・クエン酸、シアノコバラミン、デキサメタゾン、及びオセルタミビルであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き又は前向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。

2014 年 12 月 1 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として医療機器関連感染（初回エピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は発熱、水様便、経口摂取不良、及び頻脈（最高 180 台、単位の報告なし）のため来院した。本被験者は、感染した中心静脈カテーテル（CVC）による敗血症及び真菌血症のため小児集中治療室に入院し（日付不明）、同年 12 月 2 日、中心静脈カテーテル抜去中に誤嚥性肺炎が生じた可能性があった。血液培養の結果、初回末梢培養では大腸菌陽性、元のトンネル型中心静脈カテーテルの培養では大腸菌陽性、*Candida albicans* 陽性、肺炎桿菌陽性、及び *Enterococcus faecalis* 陽性であった（日付不明）。感染症科に相談した結果、感染した CVC の抜去日から抗生物質を 14 日間投与することが推奨された。入院してから発熱は認められておらず、精神状態は改善した。新たな右大腿中心静脈カテーテル及び左足背動脈カテーテルが留置された（日付不明）。同年 12 月 8 日、ドップラー超音波検査で右内頚静脈の閉塞性血栓が認められた。同年 12 月 10 日、新たなトンネル型中心静脈カテーテルの留置後にエノキサパリンナトリウムによる治療が開始された。処置に対する忍容性は良好であり、食事（24 時間の非経口完全栄養、及び胃瘻管［G チューブ］を介した夜間 12 時間にわたる 36 cc/hour でのアミノ酸をベースとした鉄含有乳児用調製粉乳の投与、並びに通常食）が再開された。本被験者は、エノキサパリンナトリウムが 2 回連続して治療量に到達した後、抗生物質の静脈内投与を完了する予定であったと報告された。治験薬に対する措置は取られなかった。バンコマイシン及びジフェンヒドラミン（同年 12 月 1 日～同年 12 月 4 日）、ピペラシリン・タゾバクタム（同年 12 月 1 日～同年 12 月 17 日）、並びにフルコナゾール及びゲンタマイシン（同年 12 月 2 日～同年 12 月 17 日）が投与された。同年 12 月 12 日、SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師の判断によると、短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は、医療機器関連感染の治療のため入院した。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

翌年 4 月 1 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者は入院 1 日前から活力が低下し、最高体温が 104°F であったため、救急科（ED）を受診した。頻脈（最高 178、単位の報告なし）、発熱（101、単位の報告なし）、及び軽度の乳酸塩増加が認められた後、敗血症のプロトコールが開始された。培養検体（詳細不明）を採取した結果、セフェピム及びセフトリアキソン感受性の大腸菌が増殖した。治験薬に対する措置は取られなかった。アセトアミノフェン及び塩化ナトリウム（同年 4 月 2 日）、バンコマイシン及びジフェンヒドラミン（同年 4 月 2 日～同年 4 月 4 日）、セフェピム及び pantoprazole（同年 4 月 2 日～同年 4 月 6 日）、塩化カリウム（同年 4 月 3 日）、並びに中心静脈カテーテル感染に対しセフトリアキソン（同年 4 月 6 日～同年 4 月 17 日）が投与された。同年 4 月 7 日、SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師の判断によると、短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は、医療機器関連感染の治療のため入院した。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 4 月 8 日、中等度の SAE として麻痺性イレウス及びロタウイルス感染が報告され、入院を要した。本被験者は、発熱、経口摂取減少、及び頻脈（最高 140 台、単位の報告なし）が認められたため来院した（日付不明）。臨床検査の結果、ウイルス抑制に続発する低カリウム血症及び好中球減少症が顕著に認められた。便中酵素結合性免疫吸着検定法の結果、ロタウイルス陽性であり、その他の培養（詳細不明）の結果、48 時間陰性であった（日付不明）。ロタウイルスのため ED 滞在中、腎臓、尿管、及び膀胱スキャンで麻痺性イレウスが認められた。外科に相談した結果、G チューブの圧の上昇のため、圧を逃がす措置を取ることが推奨された。本被験者は食事を徐々に再開し、経口摂取に忍容性を示した。退院前 48 時間を超えて発熱は認められず、低カリウム血症及び好中球減少症も退院前に改善した。治験薬に対する措置は取られなかった。塩化カリウム及びアセトアミノフェン（同年 4 月 8 日～同年 4 月 9 日）、塩化ナトリウム（同年 4 月 8 日～同年 4 月 10 日）、ジフェンヒドラミン及びセフェピム（同年 4 月 8 日～同年 4

月 11 日)、並びにバンコマイシン、フルコナゾール、及び pantoprazole（同年 4 月 9 日～同年 4 月 11 日）が投与された。同年 4 月 13 日、SAE である麻痺性イレウス及びロタウイルス感染は消失した。本被験者は退院し（日付不明)、2 週間コースのセフトリアキソンの投与を受けた（最終投与日は同年 4 月 17 日)。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、ロタウイルス感染及び麻痺性イレウスを治験薬（テデュグルチド）と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

同年 7 月 24 日、中等度の SAE として発熱が報告され、入院を要した。本被験者は発熱（103.8°F）が 1 日認められたため来院した。胃腸科へ入院し（日付不明)、48 時間時点の血液培養が陰性になるまでバンコマイシン及びセフェピムの経験的投与が開始された。退院前、発熱は認められず、経口摂取に対する忍容性は良好で、嘔吐はなかった。治験薬に対する措置は取られなかった。塩化ナトリウム（同年 7 月 24 日)、アセトアミノフェン（同年 7 月 24 日～同年 7 月 25 日)、バンコマイシン及びセフェピム（同年 7 月 24 日～同年 7 月 26 日)、並びにジフェンヒドラミン（同年 7 月 24 日～同年 7 月 26 日）が投与された。同年 7 月 26 日、SAE である発熱は消失した。本被験者は退院した（日付不明)。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、発熱を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

翌々年 2 月 2 日、中等度の SAE としてイレウスが報告され、入院を要した。本被験者は、腹痛及び下痢のため来院し、イレウスよりも腸重積症が疑われたが、超音波検査及び胃腸病原体検査の結果は陰性であった。食事を徐々に通常の家庭食に移行し、退院前に有形便の排泄が認められた（日付不明)。治験薬に対する措置は取られなかった。pantoprazole が予防的に投与された。同年 2 月 4 日、SAE であるイレウスは消失した。本被験者は退院し（日付不明)、通常の在宅レジメンを受けた。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、イレウスを治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）発熱
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/TED （前向き）TED/NTT
投与開始日	（後向き）2016/5/12 （前向き）-
投与終了日	（後向き）2016/9/16 （前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴及び手術歴は、貧血、小腸閉塞、腸軸捻転、切開部位蜂巣炎、急性中耳炎、敗血症性ショック、湿疹、試験開腹、腸管癒着部剥離、空腸瘻造設、短腸症候群、及び鼻出血であった。併用薬は、クエン酸ナトリウム・クエン酸、単純マルチビタミン、生薬製剤、マクロゴール、アスコルビン酸・葉酸・鉄・ビタミン B12、シプロフロキサシン、アモキシシリン、リファキシミン、炭酸カルシウム、nitazoxanide、シアノコバラミン、インフルエンザワクチン、メトロニダゾール、及びラニチジン塩酸塩であった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中、2016 年 5 月 12 日から同年 9 月 16 日までテデュグ

ルチド 0.05 mg/kg の投与を受けた。SHP633-303 試験の前向き期間中は、テデュグルチドの投与を開始しなかった。

同年 3 月 14 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として発熱が報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者は、体温 100.2°F の状態で救急科に到着した（日付の報告なし）。血液培養及びウイルス検査が実施された（日付の報告なし）。水様便が 1 回認められ、その後消失したと報告された。その後発熱は認められず、血液培養では、48 時間時点で増殖は認められなかった。SAE である発熱の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。アセトアミノフェン（同年 3 月 14 日）が投与され、また、バンコマイシン及びピペラシリン・タゾバクタム（同年 3 月 14 日～同年 3 月 16 日）が静脈内投与された。同年 3 月 16 日、SAE である発熱は消失し、本被験者は安定した状態で退院した（日付不明）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、発熱を治験薬と関連なしと判断した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）胃腸炎、発熱、膵炎、小腸炎、医療機器閉塞、中心静脈カテーテル留置
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/TED
投与開始日	（前向き）2017/8/7
投与終了日	（前向き）2018/1/12

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴及び手術歴は、ワールデンブルグ症候群、乱視、外眼筋障害、遠視、斜視、嚥下障害、発育遅延、核磁気共鳴画像異常、筋力低下、平衡障害、協調運動異常、言語障害、鼓腸、不明確な障害（便量増加及び頭部傾斜、追加情報なし）、腹痛、及びビタミン B12 欠乏であった。併用薬は、メントール・酸化亜鉛外用剤、ワセリン・酸化亜鉛、ヘパリン、マルチビタミン剤、ナイスタチン、ビタミン D3、塩化ナトリウム、吸収性ゼラチンスポンジ、バシトラシン、シプロフロキサシン・デキサメタゾン、セファゾリン、シプロフロキサシン、無菌潤滑ゼリー、アドレナリン、フェンタニル、電解質、ゼラチン、リドカイン、ムピロシン、オンダンセトロン、アセトアミノフェン、Polysporin 無菌点眼剤、サルブタモール、イブプロフェン、オキシコドン塩酸塩、アモキシシリン、インフルエンザワクチン、ヒトパピローマワクチン、髄膜炎菌ワクチン、及びジフテリア・百日咳・破傷風ワクチンであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.0125 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。SHP633-303 試験の前向き期間中、2017 年 8 月 7 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

2014 年 9 月 8 日、軽度の重篤な有害事象（SAE）として胃腸炎が報告され、入院を要した（日付不明）。同年 9 月 4 日から嘔吐及び便量増加が認められたため、本被験者は救急科（ED）を受診し入院を要した。便検査（詳細不明）の結果は陰性で、これらの事象はウイルス症候群に関連していた。SAE である胃腸炎の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である胃腸炎に対する治療の詳細は報告されなかった。本 SAE は消失し、本被験者は退院し（日付不明）、通常の食事に制限はなかった。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、胃腸炎を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は、本事象発現時に本試験のテデュグルチド投与期中で

はなく、治験薬の投与を受けていなかった。本事象はウイルス症候群及び疾患進行と関連している可能性が最も高かった。

同年 10 月 8 日、軽度の SAE として発熱（初回エピソード）が報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者は中心静脈カテーテル留置及び傾眠状態のため ED を受診し、腸音は正常で、軽度の低血圧が認められた。血液培養及び尿培養の結果は陰性であった。本事象の別の原因は、既存疾患の進行であった。SAE である発熱（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。ピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム、塩化ナトリウム、及びバンコマイシンが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 10 月 10 日、SAE である発熱（初回エピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の前治療期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、発熱（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。

同年 10 月 19 日、軽度の SAE として発熱（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した（日付不明）。血液、便、及び尿培養の結果は陰性であった。SAE である発熱（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。ピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム、塩化ナトリウム、バンコマイシン、及びジフェンヒドラミン塩酸塩が投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 10 月 21 日、SAE である発熱（2 回目のエピソード）は消失した。本被験者の退院情報は報告されなかった。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。本事象の別の原因は、既存疾患の進行であった。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の前治療期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、発熱（2 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。

同年 12 月 25 日、軽度の SAE として発熱（3 回目のエピソード）が報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者は発熱及び中心静脈カテーテル留置のため ED を受診した。血液、便、及び尿培養の結果は陰性であった。ウイルスポリメラーゼ連鎖反応及び迅速レンサ球菌検査の結果は陰性であった。入院中、若干嘔吐が認められたものの、本被験者の状態は継続して安定していた。発熱曲線は下降傾向を示し、培養結果が 48 時間陰性になるまで抗生物質の投与が継続された。退院時、本被験者は食事に忍容性を示した。SAE である発熱（3 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。セフェピム及びバンコマイシンが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 12 月 28 日、SAE である発熱（3 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。本事象の別の原因は、ウイルス感染であった。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の前治療期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、発熱を治験薬と関連なしと判断した。

翌年 3 月 5 日、軽度の SAE として発熱（4 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は、中心静脈カテーテル留置下でウイルス性と考えられる発熱が認められたため ED を受診した（日付不明）。本被験者は、菌血症を除外するため入院した。血液培養の結果は陰性であった（日付の報告なし）。SAE である発熱（4 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である発熱に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 3 月 8 日、SAE である発熱（4 回目のエピソード）は消失し、本被験者は退院した（日付不明）。退院時、本被験者は食事に忍容性を示し、安定した状態であった。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の前治療期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、発熱を治験薬と関連なしと判断した。

同年 6 月 13 日、軽度の SAE として発熱（5 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。入院日（日付の報告なし）、本被験者には 101.6ºF の発熱が発現し、経口摂取量は減少していたが、尿量は良好であった。ED では、発熱（38.8°C）、110 台の頻脈（単位及び基準範囲の報告なし）が認められ、血圧は 142／95 であった（単位及び基準範囲の報告なし）。それ以外の状態は、良好と考えられた。評価時、目視での耳の評価は困難であったが、耳管は紅斑性と考えられた。全血球数測定の結果、白血球（WBC）は 12.1、分葉核好中球は 70%と正常であり、ヘモグロビンは 11.5、ヘマトクリットは 32.5、血小板は 235 であった（単位の報告なし）。C－反応性蛋白（CRP）は 3.04 に上昇し、赤血球沈降速度は 17 に上昇した（単位及び基準値の報告な

し)。尿検査の結果は不明瞭であったが、白血球エステラーゼ及び亜硝酸塩は陰性であった。血液培養及び尿培養が実施された。抗生物質による治療が開始され、48 時間時点の培養結果が陰性になるまで継続した。24 時間を超える発熱は認められず、これまでの培養は陰性であった。経口摂取量が増加するまで持続輸液が開始された。翌々年 6 月 17 日、静脈内輸液が中止された。本被験者は朝食及び昼食に忍容性を示し、尿量は良好であった。SAE である発熱（5 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。生理食塩水（ボーラス投与)、セフェピム及びバンコマイシン（前投薬)、並びに静脈内輸液が投与された（開始日及び終了日の報告なし)。2015 年 6 月 17 日、SAE である発熱（5 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし)。退院時、本被験者は体重の経過観察を受ける予定であった。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者がテデュグルチド投与期間中ではなかったため、発熱（5 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。本事象は既存疾患の進行と関連する可能性が最も高かった。

同年 9 月 8 日、軽度の SAE として膵炎（初回エピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は、頻脈（最高 160 台の心拍数［単位及び基準範囲の報告なし］）及び頻呼吸のため ED に滞在し（日付不明)、発熱は認められなかった。覚醒時及び意識清明時に、敗血症について評価された。当初、血圧は境界域（70／50～90／50［単位及び基準範囲の報告なし］）であり、毛細血管再充満時間は 3～4 秒であった。静脈血ガスは 7.4／41／+1 であった（単位及び基準範囲の報告なし)。全血球数（CBC）測定の結果、WBC 数は 23.4（単位及び基準範囲の報告なし)、左方移動が認められ、杆状核好中球は 21%であった。リパーゼは 2249（単位及び基準範囲の報告なし）に上昇し、CRP は 3.31（単位及び基準範囲の報告なし）に上昇した。腎状態は、糸球体濾過率 134、クロール 98、クレアチニン 0.58、マグネシウム 1.9、カルシウム 9.2 であった（単位及び基準範囲の報告なし)。肝機能検査値は正常範囲内であった。尿検査では感染性所見は認められず、尿比重は 1.029 であった（単位及び基準範囲の報告なし)。腹部超音波検査では、膵臓は正常、胆嚢は正常で結石は認められなかった。また、顕著な傍大動脈リンパ節が複数認められ、反応性リンパ節である可能性が考えられた。体調不良のため抗生物質が投与され、投与終了後 1 時間、ED で観察された。その後、原因不明の膵炎を更に管理するため、本被験者は胃腸科へ入院した。本被験者は「絶食」（NPO）状態で入院し、維持輸液の静脈内投与を 2 回受け、抗生物質が投与された。退院時、培養結果は継続して陰性であった。入院直後に実施された腹部 X 線検査では、閉塞が懸念される腸の拡張ループが認められた。外科に相談した結果、本被験者の検査を再確認する必要があると判断され、NPO 状態で継続的にモニタリングすることが推奨された。リパーゼの再検査では 568 に改善し（単位及び基準範囲の報告なし)、静脈内輸液は徐々に漸減された。腹部 X 線検査を再度実施した結果、前回の X 線検査と同一所見が認められたが、本被験者の腹部検査結果は引き続き良好であり、嘔吐はなく、便量は持続していた。本被験者は清澄流動食に移行し、その後徐々に完全な食事に移行し（2015 年 9 月 10 日)、問題なく忍容性を示した。入院時の腹部超音波検査では胆石は認められず、急速に改善したことから、膵炎の原因は感染性ではない可能性が考えられた。本事象の原因となる薬剤又は食事の直近の変更はなかった。本事象は原因不明の膵炎の 2 回目のエピソードであったことから、経過観察のため胃腸科に紹介された。本被験者の母親は、直腸洗浄を行っている間に若干の抵抗があったことに関する懸念を述べた。水溶性造影剤注腸が実施され、狭窄が否定された。SAE である膵炎（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。生理食塩水（2 回ボーラス投与)、ピペラシリン・タゾバクタム、バンコマイシン、モルヒネ、及びアセトアミノフェンが投与された（開始日及び終了日の報告なし)。同年 9 月 11 日、SAE である膵炎（初回エピソード）は消失した。本被験者は退院し（日付不明)、在宅レジメン及び適切な経過観察が実施された。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、膵炎（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。本事象は既存疾患の進行と関連する可能性が最も高かった。

同年 9 月 12 日、軽度の SAE として膵炎（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した（日付不明)。本被験者は、輸液及び悪心管理のため入院した。ED で実施した臨床検査では、急性腎障害を示す顕著な所見が認められた。リパーゼ及び CRP 値は前回入院時の値と比較して改善していた。WBC 数は 20 であったが（単位及び基準範囲の報告なし)、翌日の WBC 数は正常で

あったため、偽値と考えられた。腹部 X 線検査では、腸内に複数の鏡面像が認められたが、閉塞の所見は認められなかった。本所見のため、培養が実施された（結果の報告なし）。全体として、本被験者の状態は良好と考えられた。上部消化管検査が実施されたが、前回の検査と比較して変化は認められなかった。その後、院内でモニタリングされた。経口摂取量は改善し、退院前にベースライン時の摂取量となり、健康状態及び行動もベースライン時と同程度となった。SAE である膵炎（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。静脈内輸液、オンダンセトロン、及びアセトアミノフェン（頓用、静脈内投与）が投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 9 月 16 日、SAE である膵炎（2 回目のエピソード）は消失した。本被験者は退院し（日付不明）、オンダンセトロンを頓用した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、膵炎を治験薬と関連なしと判断した。本被験者はテデュグルチドの投与を受けていなかった。本事象は既存疾患の進行と関連する可能性が最も高かった。

翌年 1 月 24 日、軽度の SAE として小腸炎が報告され、入院を要した（日付不明）。ED で、口唇乾燥が認められたが、それ以外の粘膜は湿潤であった。肺検査で空気の移動が減少したが、断続的なラ音は認められず、腹部検査は正常であった。CBC では、WBC 数が 14 で軽度の増加が認められ、大半が好中球であった（単位及び基準範囲の報告なし）。臨床検査の結果、マグネシウム低値、アルブミン低値、及びカリウム低値が認められた。尿検査は正常であった。中心静脈カテーテル（CVC）から血液培養用の検体が採取され、尿培養用の検体も採取された。入院時、静脈内輸液及び抗生物質の投与が開始された。血液培養の結果、混入汚染物質と考えられるペディオコッカス属、ベイロネラ属、及びラクトバシラス属の増殖を除き、陰性であった。発熱は依然として認められず、その後抗生物質の投与は中止された。尿培養、呼吸器ポリメラーゼ連鎖反応、及びレンサ球菌培養は陰性であった。SAE である小腸炎の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。セフェピム及びバンコマイシンが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 1 月 29 日、SAE である小腸炎は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者がテデュグルチド投与期間中ではなかったため、小腸炎を治験薬と関連なしと判断した。本事象は既存疾患の進行と関連する可能性が最も高かった。

同年 7 月 12 日、軽度の SAE として発熱（6 回目のエピソード）が報告され、入院を要した（日付不明）。入院前の朝、本被験者に触ると温かかったが、発熱は認められなかった。その後、発熱し（体温 100.8、単位の報告なし）、ED に搬送された。ED 到着時、頻脈（心拍数 125、単位及び基準範囲の報告なし）及び発熱（体温 101.5、単位及び基準範囲の報告なし）が認められた。身体検査を再度確認した結果、本被験者の水分状態は良好と考えられ、局所検査所見は認められず、CVC 部位は問題ないと考えられた。全代謝パネル、CBC、及び尿検査の結果が再確認された。頻脈に対して生理食塩水 20 mL/kg がボーラス投与され、抗生物質が初回投与された。入院時、抗生物質による治療は継続された。血液培養は 48 時間時点で陰性であり、抗生物質は中止された。尿培養では増殖は認められなかった。経口摂取不良のため、日中に維持輸液の静脈内投与が開始され、夜間に輸液の静脈内投与が自宅で継続された。その後、経口摂取量は改善し、翌日の夕方に静脈内輸液が中止された。本被験者は、その他全ての自宅での投薬、及びヒルシュスプルング病のための直腸洗浄を伴う在宅腸レジメンを継続した。SAE である発熱（6 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。生理食塩水（ボーラス投与）、セフェピム、及びバンコマイシンが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 7 月 14 日、SAE である発熱（6 回目のエピソード）は消失し、同日に本被験者は安定した状態で退院し、外来で消化管の経過観察が予定された。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者がテデュグルチド投与期間中ではなかったため、発熱（6 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。本事象は既存疾患の進行と関連する可能性が最も高かった。

同年 8 月 12 日、軽度の SAE として医療機器閉塞が報告され、入院を要した（日付不明）。血管系の超音波検査で、狭窄の可能性が示された。核磁気共鳴静脈造影では、正常な右鎖骨下静脈の欠損及び小型の左鎖骨下静脈を伴う難解な血管構造が確認された。上大静脈は開存していた。血管アクセスチームがカテーテルを評価し、75%有効であると述べた。外科に相談し、CVC の交換が予定された。しかし、CVC への造影剤注入時、カテーテルは開存しており、フィブリ

ンシースは認められなかった。医師間で協議の上、その時点で CVC の交換は行わないこととした。本被験者は自宅での投薬及び食事を再開し、忍容性は良好であった。静脈内輸液は、CVC を問題なく通過した。看護師によると、CVC のフラッシュは依然として遅かった。古いポンプに問題があった場合、在宅ケアチームが在宅ポンプを交換した。SAE である医療機器閉塞の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である医療機器閉塞に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 8 月 18 日、SAE である医療機器閉塞は消失し、本被験者は退院した（日付不明）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の前治療期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、医療機器閉塞を治験薬と関連なしと判断した。本事象が治験薬と関連していることを示唆する所見はなかった。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。中心静脈カテーテルは既知の合併症と関連する。本被験者は、中心静脈カテーテル閉塞の治療のため入院した。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 8 月 19 日、軽度の SAE として中心静脈カテーテル留置が報告され、入院を要した。同日、カテーテルのフラッシュが困難な状態が継続していたため、本被験者は ED を再受診した。血管アクセスチームは、本カテーテルは停滞しており、組織プラスミノーゲン活性化因子に反応しないと述べた。外科に相談した結果、カテーテル交換のための入院が推奨された。翌日の朝、旧アクセス部位を用いて蛍光透視ガイダンス下で左鎖骨下静脈に 6.6 FR トンネル型シングルルーメン CVC が留置された。本処置による合併症は認められなかった。処置後、経口摂取に対する忍容性は良好であり、悪心又は嘔吐は認められなかった。CVC にアクセスした結果、適切に機能した。夜の洗浄のうち 1 回の洗浄時に圧をかけている間、以前の CVC 部位から血性排液がわずかに認められた。外科が CVC 部位を評価・是正し、更なる出血は発現しなかった。本被験者はその後、退院時の朝に洗浄を受け、出血は認められなかった。SAE である中心静脈カテーテル留置の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。生理食塩水、コレカルシフェロール、メントール・酸化亜鉛、メトロニダゾール、及びナイスタチン外用粉末（同年 8 月 19 日～同年 8 月 21 日）、アルテプラーゼ（同年 8 月 19 日）、並びに防腐剤無添加モルヒネ、フェンタニル、オンダンセトロン、アルブテロール、及びバシトラシン・ポリミキシン b（同年 8 月 20 日）が投与された。同年 8 月 21 日、SAE である中心静脈カテーテル留置は消失した。本被験者は安定した状態で退院し（日付不明）、夜間に新たな CVC を介した輸液の静脈内投与を継続し、疼痛時頓用アセトアミノフェンが処方された。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の前治療期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、中心静脈カテーテル留置を治験薬と関連なしと判断した。本事象が治験薬と関連していることを示唆する所見はなかった。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために CVC を留置することが多い。中心静脈カテーテルは既知の合併症と関連する。本被験者は、中心静脈カテーテル閉塞の治療のため入院した。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）骨髄炎、発熱、医療機器関連感染、尿路性敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/NTT
投与開始日	（前向き）-
投与終了日	（前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴及び手術歴は、鉄欠乏性貧血、嚥下障害、α溶血性レンサ球菌感染、エンテロバクター感染、腸球菌感染、RS ウイルス感染、ブドウ球菌感染、尿路感染、鼓腸、及び骨髄炎であった。併用薬は、塩化ナトリウム、硫酸鉄、エタノール、その他の皮膚塗布剤、及び局所皮膚軟化剤であった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.025 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き又は前向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。

2014 年 12 月 1 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として骨髄炎が報告され、入院を要した（日付不明）。検査所見として、C－反応性蛋白 2.8、赤血球沈降速度 90 が報告された（日付、単位、及び基準範囲の報告なし）。右股関節の超音波検査では、中程度から大量の関節滲出液が認められ、軽度の滑膜肥厚を伴っていた。血液培養の結果、肺炎桿菌、*Klebsiella oxytoca*、及び *Enterococcus faecalis* 陽性であり、これらはピペラシリン・タゾバクタムに感受性を示した。SAE である骨髄炎の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。nitazoxanide、クリンダマイシン、ピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウム、及びバンコマイシンが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。翌年 2 月 8 日、SAE である骨髄炎は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、骨髄炎を治験薬と関連なしと判断した。

同年 3 月 1 日、軽度の SAE として尿路性敗血症が報告され、入院を要した（日付不明）。救急科では、本被験者は温かく、毛細血管再充満時間は 3 秒で灌流状態は良好であった。発熱は認められなかったが、頻脈（140～170 回／分）及び間欠的な頻呼吸が認められた。本被験者は室内気で安定した状態が継続していた。胸部 X 線検査で著変は認められなかった。血液培養及び尿培養では、*Enterococcus faecalis* 陽性であった。本被験者は、55 mL/hour の速度での胃空腸瘻管栄養による Neocate Infant（鉄含有乳児用調製粉乳）の投与、及び TPN／アミノ酸を含む脂質による在宅栄養レジメンを継続した。便量が増加したため、胃空腸瘻管による経管栄養を 30 カロリー／オンスに減量し、24 時間かけて 47 mL/hour の速度で実施した。便量及び全血球数は依然として安定していた。同年 3 月 18 日、尿路から細菌が除去された後（培養結果が正常であることを確認）、排尿時膀胱尿道造影が実施された。SAE である尿路性敗血症の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。生理食塩水（同年 3 月 1 日）、セフェピム及びバンコマイシン（同年 3 月 1 日～同年 3 月 2 日）、ゲンタマイシン（同年 3 月 2 日～同年 3 月 18 日）、アンピシリン（同年 3 月 3 日～同年 3 月 18 日）、並びにロペラミド（開始日及び終了日の報告なし）が投与された。同年 3 月 20 日、SAE である尿路性敗血症は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、尿路性敗血症を治験薬と関連なしと判断した。本事象は既存疾患の進行と関連する可能性が最も高かった。

翌年 5 月 14 日、軽度の SAE として発熱が報告され、入院を要した（日付不明）。尿培養及び血液培養の結果は、48 時間時点で陰性であった。本被験者は腹痛を訴えたが、腹部 X 線検査で閉塞は認められなかった。間欠的な発熱が引き続き認められ、尿路感染症状があったが、培養結果は継続して陰性であった。呼吸器ポリメラーゼ連鎖反応パネルは陰性であった。輸液は一晩中止され、調製粉乳が変更され、リン値がモニタリングされた。栄養速度 46（単位の報告なし）まで本被験者の状態は良好で、便量は減少した。栄養速度を 12 時間ごとに 5 mL/hour ずつ上昇させ、便量は顕著に増加した。栄養速度を 50 mL/hr × 20 時間に低下させた。この間、重炭酸塩は 11 に低下し、低値となった。栄養速度は 25 mL/hour で開始され、忍容性に応じて退院時には 50 mL/hour まで上昇した。SAE である発熱の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシン、セフェピム、及び静脈内輸液が投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 5 月 27 日、SAE である発熱は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、発熱を治験薬と関連なしと判断した。本事象は既存疾患の進行と関連する可能性が最も高かった。

同年 7 月 12 日、軽度の SAE として医療機器関連感染が報告され、入院を要した（日付不明）。血液培養を連日実施した結果、黄色ブドウ球菌は持続的に陽性であり、バンコマイシン感受性であった。同年 7 月 15 日、中心静脈カテーテル（CVC）が抜去され、末梢血培養が 2 回陰性になるまで実施された。ALFAMINO™ Junior 30 kcal による在宅栄養が再開され、60 mL/hour の速度で 20 時間かけて投与されたが、その後、腹痛及び腹部膨満が発現した。腹部 X 線検査でイレウスが認められた。したがって、栄養は 1 日中断され、その後電解質溶液の投与が再開された。速度は忍容性に応じて徐々に上昇させ、55 mL/hour に達した後に自宅での調製粉乳に移行し、自宅用の速度まで上昇させた。帰宅後に再度、腹部膨満及び胃瘻管（G チューブ）から緑色物の排出が認められた。本被験者は CVC 抜去のため絶食し、手術室から戻った後、30 mL/hour で EN が再開され、忍容性に応じて徐々に上昇させた。完全 EN を 1 日間受けた結果、便量が増加し、重炭酸塩値は 14 に低下した（単位及び正常範囲の報告なし）。数日間にわたって、便量に基づき栄養が調整された。最終的に、65 mL/hour での EN を忍容可能であった。数日間にわたり総体液バランスがマイナスのため、本被験者は、生理食塩水の静脈内ボーラス投与を複数回受け、輸液が一晩投与された。同年 7 月 29 日、末梢挿入中心静脈カテーテルが右基底静脈に挿入され、10 mEq 塩化カリウム及び 1.5 mEq/kg 酢酸ナトリウム含有 D5 1/2 生理食塩水が輸液として、50 mL/hour で夜間に 10 時間かけて投与された。SAE である医療機器関連感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。セフェピム（同年 7 月 12 日～同年 7 月 14 日）、バンコマイシン（同年 7 月 12 日～同年 7 月 21 日）、及び炭酸水素ナトリウム（同年 7 月 28 日～同年 7 月 29 日）が投与された。同年 7 月 31 日、SAE である医療機器関連感染は消失した（退院情報の報告なし）。退院日、本被験者の腎機能は正常範囲内であり、G チューブからの排出はなく、毎日 1～2 回の嘔吐エピソードがあり、便や混合物の排出量は約 1 L/day であった。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、医療機器関連感染を治験薬と関連なしと判断した。本事象は既存疾患の進行と関連する可能性が最も高かった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）小球菌感染、医療機器関連感染、医療機器機能不良、発熱、RS ウイルス感染、メタニューモウイルス感染、アデノウイルス感染 （前向き）ウイルス感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/TED
投与開始日	（前向き）2017/7/10
投与終了日	（前向き）-

【叙述】
本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人女性。病歴及び手術歴は、消化管運動障害、季節性アレルギー、嘔吐、及び便量増加であった。併用薬は、ランソプラゾール、単純マルチビタミン、塩化ナトリウム、セチリジン塩酸塩、サラゾスルファピリジン、エタノール、トリアムシノロンアセトニド、塩酸ロペラミド、及びシプロヘプタジン塩酸塩であった。
本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.025 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。

SHP633-303 試験の前向き期間中、2017 年 7 月 10 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

2014 年 10 月 10 日、軽度の重篤な有害事象（SAE）として小球菌感染が報告され、中心静脈カテーテル（CVC）感染の可能性があったため、入院を要した（日付不明）。血液培養では小球菌陽性であった。同年 10 月 10 日以降、発熱が認められ、入院中に軽度の咳嗽及びうっ血が発現した。また、レンサ球菌検査陽性であった。SAE である小球菌感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシンが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 10 月 14 日、SAE である小球菌感染は消失し、本被験者は退院した（日付不明）。抗生物質の追加投与に関する詳細は不明であった。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、小球菌感染を治験薬と関連なしと判断した。

同年 11 月 14 日、軽度の SAE として医療機器関連感染が報告され、入院を要した。本被験者は、ブロビアック®カテーテルの培養でグラム陽性の *Kocuria varians* の増殖が持続していたため、48 時間入院し（日付不明）、適切な薬剤に対する感受性が判定された。SAE である医療機器関連感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシンが 14 日間静脈内投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 11 月 18 日、SAE である医療機器関連感染は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連ありと判断された。

翌年 4 月 1 日、軽度の SAE として医療機器機能不良が報告され、入院を要した。本被験者の母親は、非経口完全栄養注入の準備としてブロビアック中心静脈カテーテルをフラッシュした際に「ポン」という音が聞こえ、その後、CVC チューブの亀裂及び亀裂部分からの血液の滲出を認めた。本被験者の母親は CVC をクランプし、本被験者は救急科を受診した。本被験者は入院し（日付不明）、ブロビアックカテーテルが修復された。SAE である医療機器機能不良の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。カテーテル修復以外に、本 SAE に対するその他の治療の詳細は報告されなかった。同年 4 月 2 日、SAE である医療機器機能不良は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器機能不良を治験薬と関連なしと判断した。本事象は本被験者の基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。

翌年 8 月 7 日、軽度の SAE として発熱（初回エピソード）が報告され、入院を要した。入院の 3 週間前にブロビアックカテーテルの縫合糸が緩んだと報告された。本被験者は最高 102.1°F の発熱のため入院し、状態は良好と考えられた。ブロビアックカテーテルが交換され、感染検査は全て陰性であった。SAE である発熱（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。カテーテル修復以外に、本 SAE に対するその他の治療の詳細は報告されなかった。同年 8 月 9 日、SAE である発熱（初回エピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、発熱（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 12 月 6 日、軽度の SAE として RS ウイルス感染が報告され、入院を要した。同日、24 時間以内に咳嗽後嘔吐が 3 回、最高 101.5 の発熱が認められた（単位及び基準範囲の報告なし）。ウイルスポリメラーゼ連鎖反応検査の結果、RS ウイルスが顕著に認められた（日付の報告なし）。SAE である RS ウイルス感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。本 SAE に対する治療の詳細は報告されなかった。同年（日付不明）、SAE である RS ウイルス感染は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、RS ウイルス感染を治験

薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。本事象は、秋に地域でウイルス感染が蔓延していたことと関連している可能性が最も高かった。

翌年 3 月 8 日、軽度の SAE としてメタニューモウイルス感染が報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者は発熱、鼻水、及び咳症状のため来院し、これらの症状は徐々に進行していた。臨床検査（詳細不明）では、ヒトメタニューモウイルスが認められた。SAE であるメタニューモウイルス感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。本 SAE に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 3 月 10 日、SAE であるメタニューモウイルス感染は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、メタニューモウイルス感染を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。本事象は、初春に地域でウイルス感染が蔓延していたことと関連している可能性が最も高かった。

同年 4 月 22 日、軽度の SAE として発熱（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した（日付不明）。感染検査は陰性であった。SAE である発熱（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。本 SAE に対する治療の詳細は報告されなかった。同年（日付不明）、SAE である発熱（2 回目のエピソード）は消失し、本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、発熱（2 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。本事象は既存疾患の進行と関連する可能性が最も高かった。

同年 4 月 26 日、軽度の SAE としてアデノウイルス感染が報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者では、アデノウイルス感染に続発した扁桃炎、咽頭炎、及び頚部リンパ節炎を伴う発熱が 4 日間発現していた。SAE であるアデノウイルス感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。本 SAE に対する治療の詳細は報告されなかった。同年（日付不明）、SAE であるアデノウイルス感染は消失し、本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、アデノウイルス感染を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

同年 11 月 21 日、非重篤かつ軽度の有害事象（AE）として咽頭炎が報告された。同年 11 月 30 日、本 AE は消失した。

同年 11 月 26 日、軽度の SAE としてウイルス感染が報告され、入院を要した。呼吸器ポリメラーゼ連鎖反応は陰性で、胸部 X 線検査の結果はウイルス感染と一致していた。顕著な上気道ウイルス感染症状が持続している間、急激な発熱も持続していた。培養結果は継続して陰性であり、局所細菌性疾患を示す身体検査所見は認められなかった。抗生物質投与後、更に 24 時間モニタリングされた結果、発熱は認められなかった（血液培養のモニタリング中、バンコマイシン及びセフェピムの投与が継続された）。本被験者は入院中、テデュグルチドの投与及びその他の自宅での投薬を継続した。短腸であることで制限された通常の食事に加えて、在宅非経口完全栄養及び EN を継続し、入院中の変更はなかった。治験薬に対する措置は取られなかった。ヒドロキシジン塩酸塩（同年 11 月 27 日）、並びにセフェピム塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、及びバンコマイシン塩酸塩（同年 11 月 27 日～同年 11 月 28 日）が投与された。同年 11 月 29 日、SAE であるウイルス感染は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、ウイルス感染を治験薬と関連なしと判断した。本事象の発現時期は冬であり、地域ではウイルス感染が蔓延していた。現時点で入手可能な情報は限られているものの、本事象が治験薬と関連していることを示唆する所見はなかった。したがって、本事象はウイルス感染と関連していた。

同年 11 月 30 日、軽度かつ非重篤な AE として上気道感染が報告された。翌年 1 月 9 日、本 AE は消失した。

被験者番号	[redacted]

重篤な有害事象	（後向き）異常高熱、カテーテル管理、医療機器機能不良、発熱、中心静脈カテーテル留置、小腸狭窄 （前向き）吻合部潰瘍、胃腸出血
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	■歳、男性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/TED
投与開始日	（前向き）2017/7/10
投与終了日	（前向き）-

【叙述】

本被験者は短腸症候群を有する■歳白人男性。病歴及び手術歴は、結腸内視鏡検査、中心静脈カテーテル留置、試験開腹、胃腸管挿入、胃瘻造設術、医療機器使用部位蜂巣炎、狭窄形成、嘔吐、及びウイルス感染であった。併用薬は、塩酸ロペラミド、ラニチジン塩酸塩、メトロニダゾール、nitazoxanide、イブプロフェン、ナイスタチン、オンダンセトロン、アセトアミノフェン、simethicone、hyoscyamine sulfate、エタノール、シプロフロキサシン・デキサメタゾン、セチリジン塩酸塩、メラトニン、ランソプラゾール、サラゾスルファピリジン、シプロヘプタジン塩酸塩、インフルエンザワクチン、トリアムシノロンアセトニド、pantoprazole sodium sesquihydrate、サルブタモール、シプロヘプタジン、グアイフェネシン、ヒドロコルチゾン、及びムピロシンであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。
SHP633-303 試験の前向き期間中、2017 年 7 月 10 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

2015 年 2 月 17 日、軽度の重篤な有害事象（SAE）として異常高熱が報告され、入院を要した。本被験者は発熱しており、鼻漏、呼吸困難、及びインフルエンザ様症状が認められたため救急科（ED）を受診した。白血球増加症、Ｃ－反応性蛋白増加、及び頻呼吸は認められなかった。SAE である異常高熱の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である異常高熱に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 2 月 18 日、SAE である異常高熱は消失した。本被験者は退院し（日付の報告なし）、翌日に主治医による経過観察を受けるよう助言された。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、異常高熱を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

同年 3 月 11 日、軽度の SAE としてカテーテル管理が報告され、入院を要した。本被験者は中心静脈カテーテルに穴が空いたため ED を受診し（日付の報告なし）、その後修復された。SAE であるカテーテル管理の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。同年 3 月 12 日、SAE であるカテーテル管理は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、カテーテル管理を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

同年 8 月 24 日、軽度の SAE として医療機器機能不良が報告され、入院を要した。本被験者は、中心静脈カテーテルのフラッシュ又は吸引ができなかったため ED を受診した（日付の報告なし）。中心静脈カテーテルが修復された。SAE である医療機器機能不良の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。同年 8 月 25 日、SAE である医療機器機能不良は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器機能不良を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

同年 9 月 7 日、軽度の SAE として発熱（初回エピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は急性発熱、咳嗽、及び嘔吐のため ED を受診した。血液培養は陰性であった。本被験者は「良好」な検査結果が得られた後に帰宅し、小児科医による経過観察を受けるよう助言された。胃腸風邪又はウイルス感染が疑われた。SAE である発熱（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である発熱に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 9 月 8 日、SAE である発熱（初回エピソード）は消失した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、発熱（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

同年 12 月 12 日、軽度の SAE として発熱（2 回目のエピソード）及び中心静脈カテーテル留置が報告され、入院を要した。本被験者は、発熱及び中心静脈カテーテルの破損のため ED を受診した。SAE である発熱及び中心静脈カテーテル留置の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。抗生物質（詳細不明）が静脈内投与され（開始日及び終了日の報告なし）、中心静脈カテーテルが交換された。同年 12 月 12 日、SAE である発熱（2 回目のエピソード）及び中心静脈カテーテル留置は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、発熱（2 回目のエピソード）及び中心静脈カテーテル留置を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

翌々年 4 月 20 日、軽度の SAE として小腸狭窄が報告され、入院を要した。同年 3 月、本被験者では腹痛及び嘔吐が発現し、小腸造影を伴う食道・胃・十二指腸内視鏡検査（EGD）を受けた結果、高度の十二指腸／空腸狭窄が認められた。同年 4 月 20 日、狭窄形成が実施された。SAE である小腸狭窄の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。同年 4 月 20 日、SAE である小腸狭窄は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、小腸狭窄を治験薬と関連なしと判断した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。

同年 8 月 14 日、軽度の SAE として吻合部潰瘍が報告され、入院を要した。報告によると、本被験者では胃痛を伴う重度の頭痛が認められ、週末、暗黒色便（一部の便は暗赤色又は紫色であった）が一貫して認められていた。本被験者はヘモグロビン 4.5（単位及び基準範囲の報告なし）の状態で ED に搬送され、入院した。輸血が実施され、絶食中に出血が止まった。食道・胃・十二指腸内視鏡検査（EGD）及び結腸内視鏡検査が実施された。EGD では、十二指腸第 3 部における最初の連続的横切開腸形成術のステープルラインに吻合部潰瘍が認められた。報告によると、嘔吐が徐々に悪化したため、約 3 ヵ月前に外科的処置が施行されていた。治験薬に対する措置は取られなかった。スクラルファートが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。SAE である吻合部潰瘍は持続中であった（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、吻合部潰瘍を治験薬と関連なしと判断した。本事象は基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。

同年 10 月 25 日、軽度の SAE として胃腸（GI）出血（初回エピソード）が報告され、入院を要した。同日、本被験者は暗色便のため入院した。04:00 に本被験者は腹痛を訴え、07:00 頃に目覚め、黒色便が認められた。朝から黒色便が計 5 回認められ、ヘモグロビンは約 7 g/dL に低下した。治験薬に対する措置は取られなかった。濃厚赤血球（2 単位）が輸血された（日付の報告なし）。SAE である GI 出血は持続中であり、同年 10 月 27 日、本被験者はヘモグロビン値 12.8 g/dL の状態で退院した。間欠的な血便が持続し（便中のコーヒー粉様の血斑又は線状の血液として報告）、吻合部潰瘍と関連すると考えられた。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、GI 出血（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。別の原因及び他の寄与因子の可能性を除外できなかった。

同年 11 月 11 日、軽度の SAE として GI 出血（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。追加の記載によると、本事象は吻合部潰瘍による下部 GI 出血であり、輸血を要した。治験薬に対する措置は取られなかった。過敏性腸症候群は認められなかったものの潰瘍の治癒を促進するために、インフリキシマブ（同年 11 月 12 日～継続中）が投与された。SAE である GI 出血は持続中であった（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判

断した。企業の PV 部門の医師は、GI 出血（2 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。本事象は基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）医療機器破損
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/NTT
投与開始日	（前向き）-
投与終了日	（前向き）-

【叙述】
本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴及び手術歴は、アレルギー性大腸炎、カテーテル関連血栓症、発育遅延、中心静脈カテーテル留置、結腸瘻造設、腸管癒着部剥離、腸切除、及び腸管ストーマであった。併用薬は nitazoxanide であった。
本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き又は前向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。
2015 年 3 月 16 日、軽度の重篤な有害事象（SAE）として医療機器破損が報告され、入院を要した。本被験者は中心静脈カテーテルの破損のため救急科を受診した。追加情報は提供されなかった。SAE である医療機器破損の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である医療機器破損に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 3 月 25 日、SAE である医療機器破損は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、医療機器破損を治験薬と関連なしと判断した。別の原因として、既存疾患の進行が挙げられた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）脱水、医療機器関連感染、発熱 （前向き）発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/TED
投与開始日	（前向き）2017/7/28
投与終了日	（前向き）-

【叙述】
本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人女性。病歴及び手術歴は、自己免疫性好中球減少症、心室中隔欠損症、動脈修復、心室中隔欠損修復、非経口栄養関連肝障害、鉄欠乏性貧血、血便排泄、代謝性アシドーシス、低ナトリウム血症、吻合部潰瘍、レンサ球菌性咽頭炎、医療

機器関連合併症、薬物過敏症（セフトリアキソン）、及び中心静脈カテーテル留置であった。併用薬は、アミノ酸（詳細不明）、ヘパリン、エルゴカルシフェロール、セチリジン塩酸塩、炭酸カルシウム、ウルソデオキシコール酸、塩化ナトリウム、クロルヘキシジン、phytomenadione、ロペラミド、エタノール、サラゾスルファピリジン、コレスチラミン、メトロニダゾール、フルチカゾンプロピオン酸エステル、及びミネラル含有マルチビタミンであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。
SHP633-303 試験の前向き期間中、2014 年 7 月 28 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

翌年 3 月 20 日、クリニック来院時の臨床検査の結果、重炭酸塩低値が認められた。本被験者は一晩の少量の栄養持続投与に忍容性を示したものの、ボーラス栄養投与に伴い大量の嘔吐が認められた。同年 3 月 22 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として脱水（初回エピソード）が報告され、入院を要した。当初、経腸輸液の投与が再開されたが、過度の排便減少及び嘔吐のため中止された。便培養は陰性であった。小腸内細菌過剰増殖に対してメトロニダゾールの投与が継続された。前月の体重減少を考慮し、エイコサペンタエン酸・ドコサヘキサエン酸を伴う非経口栄養が再開された。電解質が正常になった後、EN が再開され、日中のボーラス栄養及び夜間の持続栄養に移行した。本被験者は、50 cc のボーラス栄養及び夜間の 30 cc/h の持続栄養に忍容性を示した。発熱は認められず、血行動態は安定していたため、ロペラミドの投与が再開されたが、非経口栄養（PN）を実施している間、ミネラル含有マルチビタミン及びウルソデオキシコール酸の投与は中断された。SAE である脱水（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。酢酸含有輸液の静脈内投与による積極的輸液蘇生が実施された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 3 月 31 日、SAE である脱水（初回エピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、脱水（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。本事象の原因は、基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。

同年 7 月 3 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（初回エピソード）が報告され、入院を要した。血液培養ではエンテロバクター・クロアカエ陽性であった。同日、本被験者は発熱のため入院した。同年 7 月 9 日、持続性菌血症のため中心静脈カテーテルが抜去され、2017 年 7 月 13 日に交換された。SAE である医療機器関連感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。メロペネムが投与された（開始日の報告なし～2015 年 7 月 18 日）。同年 7 月 13 日、SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、治験薬を長期投与するためにポート及びカテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本事象は既存疾患の進行と関連する可能性が最も高かった。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

翌年 6 月 30 日、軽度の SAE として発熱（初回エピソード）が報告され、入院を要した。本被験者の体温は 38.2°C で、頻脈（最大心拍数 120［単位の報告なし］）を伴っていたと報告された。経口摂取量減少及び咳嗽も報告された。主治医は、レンサ球菌性咽頭炎と診断した。また、本被験者は、前の週に海にいて、中心静脈カテーテルが水に曝されたと報告した。臨床的に問題となる臨床検査結果は、国際標準比 177、リン 2.5 であった（単位及び基準範囲の報告なし）。SAE である発熱の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。アモキシシリン、ビタミン K、酢酸カリウム含有静脈内輸液、及びピペラシリン・タゾバクタムが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 7 月 1 日、SAE である発熱（初回エピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、発熱（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 9 月 6 日、中等度の SAE として脱水（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は 3 週間にわたる栄養補給不耐性（最初は嘔吐として発現し、最近では潜在的な運動

性低下として発現）のためクリニックを受診した。4 ヵ月前に非経口栄養は中止されており、夜間の D10（10%デキストロース）1/2 生理食塩水による輸液の静脈内投与に切り替えられていた。1 ヵ月前、院外の臨床検査結果でアシドーシスが認められたため、静脈内輸液が 40 mEq/L 酢酸ナトリウム含有 D10 1/2 生理食塩水に増量され、生理食塩水 250 mL が連日ボーラス投与された。クリニックでの臨床検査の結果、低ナトリウム血症（130、単位の報告なし）、非アニオンギャップ性アシドーシス（17、単位の報告なし）、及び 2 ヵ月前の最終来院以降の 2.3 ポンドの体重減少が認められた。入院中に輸液蘇生が行われ、臨床検査結果は、重炭酸塩低値の持続を除き正常になった。非経口栄養が再開され、摂取／排出のバランスが不良で嘔吐が持続したため、輸液の静脈内投与が継続された。便培養は陰性であった。入院 2 日目の夜、30 台及び 40 台の徐脈が発現した（単位の報告なし）。洞調律を追跡した結果、洞性徐脈が認められた。覚醒時の心拍数はベースラインの範囲に戻った（この間、本被験者は意識清明で、見当識を有していた）。入院 3 日後の心エコー検査では、軽度の僧帽弁逆流、軽微な三尖弁及び肺動脈弁の逆流が認められた。胃瘻管（G チューブ）部位に一過性の腹痛の発現が持続しており、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、及び simethicone の投与により消失した。ベースラインの G チューブによる経管栄養が再開され、PN は適宜調整された。栄養は約 1 日間中止され、その後 10 cc/h で再開されたが、忍容性は良好であった。電解質が正常になった後、胃瘻管による経管栄養は 20 cc/h に増量された。発熱は認められず、バイタルサイン及び腹部検査結果は安定していた。SAE である脱水（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。静脈内輸液及びビタミン K が投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 9 月 18 日、SAE である脱水（2 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、脱水（2 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。本被験者の疾患の原因は、基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。

翌年 2 月 16 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は深夜に覚醒し、微熱（結果の報告なし）、並びに胃内容物及び粘液からなる少量の嘔吐が認められた。05:00、本被験者の体温は 101.2°F であることが判明した。06:30、咽喉痛と体の痛みを伴う蒼白が認められ、15 分後に眼球が回転した。全エピソードの発現中、本被験者に反応が継続して認められており、意識消失及び嘔吐は認められなかった。本被験者は救急車で病院に搬送され、1 回嘔吐し入眠した。本被験者は覚醒し、慢性下痢にもかかわらず尿量は正常であった。臨床検査の結果、全血球数は正常、基本代謝パネルは正常、鼻腔吸引液は呼吸器ウイルス陰性であった。血液培養ではクレブシエラ陽性であった。発熱は認められず、同年 2 月 20 日に中心静脈カテーテルが除去され、末梢培養が 48 時間陰性となった後、同年 2 月 22 日に新たな中心静脈カテーテルが留置された。24 時間の抗生物質投与後、臨床的に改善した。SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。アセトアミノフェン及びピペラシリン・タゾバクタムが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 2 月 23 日、SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）は消失した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（2 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 12 月 1 日、中等度の SAE として発熱（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。本被験者はスクリーニング時の内視鏡検査のため来院し、38.6 の発熱が認められた（単位の報告なし）。内視鏡検査が中止され、救急科に紹介された。培養のため血液が採取され（結果の報告なし）、抗生物質の静脈内投与が開始された。レンサ球菌検査は陽性であった。同年 12 月 1 日、本事象により治験薬の投与は中断された。ジフェンヒドラミン、メロペネム、及びアセトアミノフェン（同年 12 月 1 日）、バンコマイシン及びピペラシリン・タゾバクタム（同年 12 月 1 日～同年 12 月 2 日）、並びにアモキシシリン（同年 12 月 1 日～同年 12 月 10 日）が投与された。同年 12 月 2 日、治験薬の投与が再開された。同年 12 月 2 日、SAE である発熱（2 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、発熱（2 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。本事象は、レンサ球菌感染などの別の原因と関連している可能性が最も高かった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）貧血、発熱、医療機器関連感染、ブドウ球菌検査陽性
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/NTT
投与開始日	（前向き）-
投与終了日	（前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人女性。病歴及び手術歴は、貧血、食道閉鎖、気管食道瘻、胃食道逆流性疾患、胆石症、季節性アレルギー、耳感染、心雑音、喘息、空腸瘻造設、食道吻合、食道瘻修復、食道切除、幽門筋層切開、食道運動障害、接着テープアレルギー、薬物過敏症（詳細不明）、接触皮膚炎、電極に対するアレルギー、中心静脈カテーテル留置、及び基礎疾患の合併症であった。併用薬は、ロラタジン、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、イプラトロピウム、ランソプラゾール、ヘパリン、及び塩化ナトリウムであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き又は前向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。

2014 年 10 月 30 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として貧血、軽度の SAE として発熱（初回エピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は、103°F の発熱及び下腹部痛の訴えのため入院した（日付不明）。血液培養は陰性、腹部超音波検査は正常であった。発熱は持続し、ヘモグロビン値は 6.8 に低下し、血小板減少症を伴っていた。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査は陰性であり、ウイルス便検査も 48 時間後に陰性であった。同年 11 月 1 日、本被験者は輸血を受けた。SAE である貧血及び発熱（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。ミカファンギン（静脈内投与）及びドキシサイクリンが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 11 月 6 日、SAE である貧血及び発熱（初回エピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、貧血及び発熱（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。貧血及び発熱の原因は、基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。

翌年 9 月 25 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（初回エピソード）が報告され、102°F の発熱のため来院した後に、採取した血液培養が陽性であったことから入院を要した（日付不明）。血液培養の再検査では陽性であり、本被験者は別の病院に搬送され、入院中に発熱は認められなかった。血液培養は、同年 9 月 25 日に *Staphylococcus simulans* 陽性、同年 9 月 28 日に陰性、同年 9 月 29 日に陽性であった。同年 9 月 30 日、臨床検査の結果、ヘモグロビンは 7（単位及び正常範囲の報告なし）であり、中心静脈カテーテルが抜去され、濃厚赤血球が輸血された。同年 10 月 1 日及び同年 10 月 2 日の血液培養は陰性であった。同年 10 月 5 日、中心静脈カテーテルが交換された。発熱は認められず、その後の血液培養は継続して陰性であった。SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシン及びピペラシリン・タゾバクタム（開始日の報告なし～同年 9 月 28 日）、並びに oxacillin（同年 9 月 28 日～終了日の報告なし）が投与された。同年 10 月 8 日、SAE である医療機器関連感染は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被

験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本事象は基礎疾患と関連していた。

同年 12 月 20 日、中心静脈カテーテルが破損し、カテーテルから血液培養検体が採取された。同日、破損したカテーテルが抜去され、新たなヒックマンカテーテルに交換された。同年 12 月 21 日、軽度の SAE としてブドウ球菌検査陽性が報告され、入院を要した。同日、以前のカテーテルの血液培養で *Staphylococcus capitis* が再度陽性となり、中心静脈カテーテル感染の懸念のため、本被験者は入院した。尿培養検体が採取され、感染症科による評価が依頼された。発熱は持続しており、血液培養の再検査は陰性であった。SAE であるブドウ球菌検査陽性の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。抗生物質（詳細不明）が投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 12 月 22 日、SAE であるブドウ球菌検査陽性は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、ブドウ球菌検査陽性を治験薬と関連なしと判断した。本事象は基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。

翌年 6 月 10 日、軽度の SAE として医療機器関連感染（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者では、100°F の発熱及び経口摂取減少が認められた。救急科（ED）で全血球数、基本代謝パネル、血液培養（中心及び末梢）、尿検査、及び尿培養が実施された。入院中、発熱は認められず、血液培養及び尿培養の結果は報告されず、咳嗽のために実施された胸部 X 線検査の結果も報告されなかった。血液培養及び尿培養は陰性であった。SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。治療の詳細は報告されなかった。同年 6 月 13 日、SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（2 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、治験薬を長期投与するためにポート及びカテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本事象は基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。

同年 8 月 25 日、軽度の SAE として発熱（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した（日付不明）。また、軽度の非重篤な AE として医療機器関連感染が認められた。本被験者は、自宅での発熱後に ED を受診した（結果の報告なし）。尿培養及び血液培養では、48 時間時点で陰性であった。状態が安定した後、更なる管理のため、本被験者は別の病院に搬送された。搬送先の病院では、中心及び末梢培養の結果は陰性であり、発熱は認められなかった。SAE である発熱（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。抗生物質（詳細不明）が投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 8 月 27 日、SAE である発熱（2 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、発熱（2 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。発熱の原因は、基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）医療機器関連感染、発熱、菌血症、電解質失調、代謝性アシドーシス
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男性、黒人又はアフリカ系米国人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/報告なし （前向き）TED/TED
投与開始日	（前向き）2017/5/15

投与終了日	（前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳の黒人又はアフリカ系米国人男性。病歴及び手術歴は、末梢性浮腫、中心静脈カテーテル感染、ビタミン D 欠乏、腎結石症、急性腎不全、喘息、砕石、細菌の過剰増殖、及び薬物過敏症であった。併用薬は、炭酸水素ナトリウム、シプロフロキサシン、マルチビタミン、エルゴカルシフェロール、フッ化物、フルチカゾンプロピオン酸エステル、鉄、ロペラミド、サルブタモール、ビタミン B12（詳細不明［NOS］）、ウルソデオキシコール酸、ゲンタマイシン、neomycin、メトロニダゾール、ビタミン K（NOS）、及び硫酸鉄であった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.025 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。
SHP633-303 試験の前向き期間中、2017 年 5 月 15 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

2014 年 12 月 14 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として医療機器関連感染（初回エピソード）が報告され、入院を要した。本事象に関する詳細は報告されなかった。SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。治療の詳細は報告されなかった。同年 12 月 24 日、SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。

同年 12 月 28 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。本事象に関する詳細は報告されなかった。SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。治療の詳細は報告されなかった。翌年 1 月 9 日、SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。

同年 3 月 6 日、中等度の SAE として代謝性アシドーシスが報告され、入院を要した。本事象に関する詳細は報告されなかった。SAE である代謝性アシドーシスの発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。治療の詳細は報告されなかった。同年 3 月 7 日、SAE である代謝性アシドーシスは消失した（退院情報の報告なし）。

同年 7 月 13 日、中等度の SAE として電解質失調が報告され、入院を要した。本事象に関する詳細は報告されなかった。SAE である電解質失調の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。治療の詳細は報告されなかった。同年 7 月 14 日、SAE である電解質失調は消失した（退院情報の報告なし）。

同年 12 月 3 日、中等度の SAE として菌血症が報告され、入院を要した。本事象に関する詳細は報告されなかった。SAE である菌血症の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。治療の詳細は報告されなかった。同年 12 月 16 日、SAE である菌血症は消失した（退院情報の報告なし）。

翌年 6 月 21 日、中等度の SAE として発熱が報告され、入院を要した。本事象に関する詳細は報告されなかった。SAE である発熱の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。治療の詳細は報告されなかった。同年 6 月 28 日、SAE である発熱は消失した（退院情報の報告なし）。

治験責任医師は、これら全ての SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者がこれらの事象の発現時に治験薬の投与を受けていなかったため、医療機器関連感染（2 エピソード）、代謝性アシドーシス、電解質失調、菌血症、及び発熱を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のためにポート及びカテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。これらの事象は基礎疾患と関連していた。

被験者番号	[redacted]

重篤な有害事象	（後向き）発熱、医療機器関連感染、医療機器破損
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	■歳、男性、その他
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/NTT
投与開始日	（前向き）-
投与終了日	（前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する■歳男性（人種は「その他」と報告された）。病歴及び手術歴は、湿疹、カテーテル留置、胃瘻管挿入、腸切除、ビタミン D 欠乏、補給療法、腹膜炎、菌血症、アシネトバクター・バウマンニイ検査陽性、医療機器関連感染、ヨウ素アレルギー、薬物過敏症（クロルヘキシジン）、及び乳アレルギーであった。併用薬は、ロペラミド、calcium glubionate、硫酸鉄、ゲンタマイシン、neomycin、及びエルゴカルシフェロールであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.025 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き又は前向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。

2015 年 3 月 15 日、重度の SAE として医療機器関連感染が報告され、入院を要した（日付不明）。SAE である医療機器関連感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である医療機器関連感染に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 3 月 21 日、SAE である医療機器関連感染は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のためにポート及びカテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は、医療機器関連感染の治療のため入院した。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 5 月 11 日、重度の SAE として発熱（初回エピソード）が報告され、入院を要した（日付不明）。SAE である発熱（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である発熱（初回エピソード）に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 5 月 14 日、SAE である発熱（初回エピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、SAE である発熱（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。本事象は既存疾患の進行と関連する可能性が最も高かった。

翌年 2 月 3 日、重度の SAE として医療機器破損が報告され、入院を要した（日付不明）。同日、発熱も認められ、体温は 104.2°F と報告された。SAE である医療機器関連感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。本 SAE に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 2 月 5 日、SAE である医療機器破損は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器破損を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のためにポート及びカテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は、医療機器関連感染の治療のため入院した。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 3 月 21 日、重度の SAE として発熱（102°F、2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した（日付不明）。SAE である発熱（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である発熱（2 回目のエピソード）に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 3 月 23 日、SAE である発熱（2 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）直腸出血、細菌感染、医療機器関連感染、医療機器機能不良、上大静脈症候群、菌血症、電解質失調、医療機器不具合 （前向き）上気道感染、胃腸出血、ウイルス性胃腸炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/TED
投与開始日	（前向き）2017/1/13
投与終了日	（前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴及び手術歴は、貧血、腹壁破裂、腸管閉鎖、下痢、成長障害、消化管内視鏡検査、中心静脈カテーテル除去、中心静脈カテーテル留置、上大静脈狭窄、上大静脈症候群、腸軸捻転、胆汁うっ滞性黄疸、クレブシエラ性菌血症、ブドウ球菌性菌血症、尿路性敗血症、黄色皮膚、連続的横切開腸形成術、皮膚病変切除、小腸切除、血管造影、及び静脈形成であった。併用薬は、リファキシミン、塩化ナトリウムフラッシュ、魚油、ヘパリン、アルテプラーゼ、硫酸鉄、セレン、pantoprazole、リドカイン、詳細不明（NOS）のラクトバチルス、ビタミン D3、亜鉛、diphenoxylate atropine、塩酸ロペラミド、levoglutamine、含糖酸化鉄、エタノール、neomycin、intralipid、アセトアミノフェン、デクスメデトミジン塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、乳酸リンゲル液、セファゾリン、及びアスピリンであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.025 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。
SHP633-303 試験の前向き期間中、2017 年 1 月 13 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

2015 年 1 月 14 日、軽度の重篤な有害事象（SAE）として直腸出血が報告され、入院を要した。血便が 2 回認められた。上部及び下部内視鏡検査で潰瘍は認められなかったが、十二指腸の拡張が認められ、紅斑及び表面が潰瘍化した粘膜を伴っていた。明らかな出血源は特定されず、生検結果は報告されなかった。処置後、夜間の在宅栄養が再開され、合併症は認められず、経口栄養に忍容性を示した。入院中、本被験者の血行動態は安定した状態が継続していた。SAE である直腸出血の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は「該当なし」と報告された。同年 1 月 16 日、SAE である直腸出血は消失した。更なる血便は認められず、本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、直腸出血を治験薬と関連なしと判断した。出血源の評価結果は陰性であったものの、本事象は本被験者の基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。

同年 1 月 17 日、軽度の SAE として細菌感染が報告され、入院を要した。本被験者は、中心静脈カテーテル感染ではなく、内視鏡後の十二指腸炎を伴うバクテリアルトランスロケーションに起因する発熱、貧血、及び顔面腫脹のため入院した。SAE である細菌感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。入院中、中心静脈カテーテルが交換された。その他の治療として、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ヒドロモルフォン塩酸塩、ブピバカイン、バンコマイシン、meropenem trihydrate、ピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム、oxacillin、及びセフトリアキソ

ンナトリウムが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 1 月 28 日、SAE である細菌感染は消失し、同日に本被験者は安定した状態で退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、細菌感染を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のためにポートを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。

同年 3 月 13 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（初回エピソード）が報告され、入院を要した。入院時及び Day 1 に発熱（体温の報告なし）が認められた。胸部 X 線検査の結果、ヒックマンカテーテルの位置がずれていることが示された。既存のカテーテルが再配置されたが成功しなかったため、新たなヒックマンカテーテルが留置された。ヒックマンカテーテル交換のために手術室に滞在している間に、食道・胃・十二指腸内視鏡検査（EGD）及び結腸内視鏡検査が実施され、吻合近位部付近のアフタ性潰瘍が顕著に認められ、前回の EGD からの変化はなかった。便培養及び血液培養では、入院期間を通して増殖は認められなかった。SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。セフェピム塩酸塩、neomycin、ピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム、バンコマイシン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、オンダンセトロン、ヒドロモルフォン塩酸塩、ketorolac tromethamine、ertapenem sodium、及びアセトアミノフェンが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 3 月 18 日、SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。退院時、本被験者は食事に忍容性を示し、非経口完全栄養（TPN）及び経管栄養を受けており、疼痛はなく、腸及び膀胱は問題なく動いていた。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のためにポートを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。

同年 4 月 9 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は羞明、悪心、又は頚部硬直を伴わないびまん性頭痛を訴えたため、救急科（ED）を受診した。発熱（106°F）及び頻脈が認められたが、生理食塩水のボーラス投与後に改善した。24 時間後、赤色ポートの血液培養でクラスター状のグラム陽性球菌が増殖し、最終的にコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が同定された。コアグラーゼ陰性ブドウ球菌はバンコマイシン感受性であったが、oxacillin 及び dicloxacillin に耐性を示した。白色ポートの培養では、微生物は増殖しなかった。SAE である医療機器関連感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。塩化ナトリウム、ミダゾラム、バンコマイシン塩酸塩、アルテプラーゼ、ブドウ糖、アセトアミノフェン、ヒドロモルフォン塩酸塩、セフトリアキソンナトリウム、及びピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウムが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。48 時間後の培養は陰性であり、ピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウムによる治療は中止された。同年 4 月 13 日、SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（2 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のためにポートを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 11 月 22 日、中等度の SAE として医療機器関連感染（3 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。手術室で、本被験者の医療機器の配置を替えた。血液培養では、oxacillin 感受性のメチシリン感受性黄色ブドウ球菌及びピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウム耐性の大腸菌が増殖した。両ルーメンから組織プラスミノーゲンアクチベーター（TPA：アルテプラーゼ）及び L-システインが 3 日間投与されたが、依然としてカテーテルは閉塞していた。同年 11 月 25 日、両ルーメンにワイヤーが通され、処置の最後に両ルーメンは開通した。翌日（同年 11 月 26 日）、赤色ポートのみが開通していた。更に 2 日間、両ルーメンから TPA 及び L-システインが投与された。同年 11 月 27 日、カテーテルの両ルーメンが開通し始め、新たな血液培養用の検体が採取された。同年 11 月 25 日及び同年 11 月 27 日の培養では、継続して陰性であった。胃瘻管（G チューブ）による経管栄養は最終的に在宅レジメンに移行し、一般的な食事に忍

容性を示した。SAE である医療機器関連感染（3 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシン塩酸塩、ピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウム、oxacillin、セフトリアキソンナトリウム、リファンピシン、ヒドロモルフォン塩酸塩、イブプロフェン、neomycin、及びアセトアミノフェンが投与された。同年 11 月 29 日、SAE である医療機器関連感染（3 回目のエピソード）は消失した。本被験者は退院し、自宅で oxacillin 及びセフトリアキソンナトリウムが 14 日間投与された。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（3 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のためにポートを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高め、これらの医療機器が閉塞する可能性もある。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。

翌年 4 月 4 日、中等度の SAE として医療機器機能不良が報告され、入院を要した。TPA（アルテプラーゼ）及び L-システイン（L-cysteine dwells）が投与されたが、吸引時、カテーテルから採血されなかった。同年 4 月 5 日、本被験者は中心静脈カテーテルの機能不良のため来院した。中心静脈カテーテルは容易にフラッシュ可能であったが、血液は採取されなかった。発赤、排膿、及び発熱の感染症状は認められなかった。同年 4 月 6 日、インターベンショナルラジオロジーにより、中心静脈カテーテルが交換された。インターベンショナルラジオロジーにより、蛍光透視ガイダンス下で無名静脈に 6.6 Fr トンネル型シングルルーメンブロビアック®カテーテルを留置することに成功した。SAE である医療機器機能不良の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。ジフェンヒドラミン、塩化ナトリウム、ヘパリン、イオヘキソール、アルテプラーゼ、システイン、ヒドロモルフォン塩酸塩、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ブドウ糖、塩化ナトリウム、calcium chloride dihydrate、ブドウ糖、塩化カリウム、塩化ナトリウム、及び乳酸ナトリウムが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 4 月 6 日、SAE である医療機器機能不良は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器機能不良を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のためにポートを留置することが多い。本被験者で生じたように、医療機器は、長期的な留置により閉塞する可能性がある。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 4 月 7 日、中等度の SAE として上大静脈（SVC）症候群が報告され、入院を要した。本被験者は、顔面及び上肢の腫脹のため ED を受診し、呼吸困難又は発熱や腕の疼痛などのその他の症状を否定した。軽度のうっ血及び非血性・非胆汁性の嘔吐のエピソードが認められた。頭痛が認められたが、嘔吐後すぐに消失し、再発しなかった。本被験者は血管形成術を受け、SVC が 6、8、及び 10 mm バルーンで外科的に修復され、血管造影で軽度の改善が認められた。処置終了時、以前のカテーテルは抜去され、新たな 6.6 Fr ブロビアックカテーテルが留置された。本被験者は一晩絶食し、翌朝に腫脹が消失し更なる介入は不要と判断されるまで、維持輸液が投与された。SAE である医療機器機能不良の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。その他の治療として、ブドウ糖、塩化カリウム、塩化ナトリウム、アセトアミノフェン、ヒドロモルフォン塩酸塩、calcium chloride dihydrate、ブドウ糖、乳酸ナトリウム、ヘパリン、イオヘキソール、リドカイン、及びアスピリンが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 4 月 8 日、本被験者は退院した。経口栄養に忍容性を示し、新たな愁訴はなかった。翌年 2 月 2 日、経皮的右心カテーテル留置の結果、処置に問題はなく、SAE である上大静脈症候群は消失したと判断された。同年 2 月 3 日、胸部 X 線検査及び心エコー検査が実施され、ステントが SVC に適切に留置され、残存閉塞はなく、心嚢液貯留もなく、機能は良好であることが示された。同日（同年 2 月 3 日）、本被験者は退院し、新たな愁訴はなかった。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器機能不良を治験薬と関連なしと判断した。本事象は、非経口栄養投与のために必要であった長期的な中心静脈カテーテル留置に続発したものである可能性が最も高かった。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。

前年 4 月 9 日、軽度の SAE として菌血症が報告され、入院を要した。発熱（103°F）が認められ、冷感及び疼痛を訴えた。中心静脈カテーテルの培養では、3 種類のグラム陰性桿菌（大腸菌、*Klebsiella oxytoca*、及びシトロバクター属）が増殖した。尿中クレブシエラも亜感染レベル

（30,000 コロニー形成単位）で認められ、セファゾリン、並びにアズトレオナム、ピペラシリン・タゾバクタム、アンピシリン・スルバクタム、セフトリアキソン、及びセフロキシム等の他の抗生物質に耐性を示した。同年 4 月 10 日～同年 4 月 13 日の反復培養（チップ培養）では陰性であった。同年 4 月 13 日、SVC 症候群のため中心静脈カテーテルが抜去され、末梢非経口栄養が開始された。SAE である医療機器機能不良の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシン（同年 4 月 9 日）、セフトリアキソン（同年 4 月 9 日、同年 4 月 11 日）、meropenem trihydrate（同年 4 月 10 日、同年 4 月 12 日～同年 4 月 20 日）が投与された。追加治療として、トコフェロール、塩化ナトリウム、アルテプラーゼ、ヒドロモルフォン、ブドウ糖、塩化カリウム、アドレナリン酒石酸水素塩、イオヘキソール、メトロニダゾール、システイン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、リドカイン、アセトアミノフェン、エタノール、ヘパリンナトリウム、コレカルシフェロール、及びイブプロフェンが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 4 月 20 日、SAE である菌血症は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、菌血症を治験薬と関連なしと判断した。菌血症は中心静脈カテーテルが留置されていることに関連すると考えられた。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のためにポートを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 4 月 24 日、軽度の SAE として電解質失調が報告され、入院を要した。本入院前の 3 日間、本被験者は大量の嘔吐を 3 回別々に発現し、1 日の便量の軽度の増加が認められた。入院前日に G チューブによる経管栄養が中止され、自宅で生理食塩水が投与され、TPN の割合が減少した。ED では、入院前に輸液のボーラス投与及びカリウムの 2 回投与も受けた。報告によると、入院後、夜に TPN が再開されるまで、維持療法の 1.4 倍で D10 NS40KCL 輸液の静脈内投与が継続された。臨床的に問題となる臨床検査所見は、クロール 78、カリウム 3.0、ナトリウム 129、及び尿素 32 であった（単位及び正常範囲の報告なし）。入院期間中、空腸瘻管による経管栄養は中断された。SAE である電解質失調の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。アルテプラーゼ、calcium chloride hexahydrate、塩化カリウム、sodium acetate trihydrate、塩化ナトリウム、ブドウ糖、ダイズ種子エキス、及びレシチンが投与された。同年 4 月 26 日、SAE である電解質失調は消失し、本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、電解質失調を治験薬と関連なしと判断した。本事象は、本被験者の複合的な併存疾患と関連する可能性が最も高かった。

同年 7 月 12 日、軽度の SAE として医療機器不具合が報告され、右大腿静脈の末梢挿入中心静脈カテーテル（PICC）に 1 cm の亀裂が生じたため入院を要した。本被験者の状態は正常で、紅斑、腫脹、皮膚刺激の徴候、及び PICC 部位からの漏出は認められなかった。維持輸液が IV 投与され、PICC が交換された。全身麻酔下での処置に対する忍容性は良好であり、合併症は認められなかった。SAE である医療機器不具合の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。同年 7 月 13 日、SAE である医療機器不具合は消失し、本被験者は良好な状態で退院した。PICC は正常に機能していた。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器不具合を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のためにポートを留置することが多い。医療機器は、長期的な留置により亀裂が生じる可能性があり、本被験者でも鼠径部に留置されていた医療機器に亀裂が生じた。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

翌年 1 月 12 日、軽度かつ非重篤な有害事象（AE）として鼻咽頭炎が報告された。同日、A 群レンサ球菌感染は陰性であった。同年 1 月 14 日、本被験者の母親の報告によると、発熱が認められ、アセトアミノフェンにより改善した。発熱は回復し、最高体温は 104.9ºF に達した。

同年 1 月 15 日、中等度の SAE として上気道感染が報告され、発熱、及び呼吸窮迫を伴わない咳嗽のため入院を要した。本被験者は室内気で酸素飽和度を維持しており、呼吸音はやや粗かった。ED での初回の発熱（アセトアミノフェンにより消失）後、更なる発熱は認められなかった。ヒックマンカテーテル部位の血液培養は陰性であり、24 時間を超えて増殖は認められなかった。治験薬に対する措置は取られなかった。オンダンセトロン（同年 1 月 15 日）及びアセトアミノフェン（開始日及び終了日の報告なし）が投与された。同年 1 月 15 日、インフルエンザ

ワクチンが接種された。同年 1 月 16 日、SAE である上気道感染は消失し、同日に本被験者は退院した。同年 1 月 20 日、AE である鼻咽頭炎は消失した。治験責任医師は、SAE である上気道感染を治験薬と関連なしと判断した。治験責任医師は、本事象の別の原因として試験対象疾患の進行を挙げた。企業の PV 部門の医師は、上気道感染を治験薬と関連なしと判断した。

同年 2 月 24 日、中等度の SAE として胃腸（GI）出血が報告され、入院を要した。同日、軟血便、心窩部痛、及びコーヒー残渣様吐物が認められた。本被験者は 1 ヵ月にわたり軟便に苦しんでおり、テデュグルチド投与後に通常よりも多くの出血が認められた。ヘモグロビン値は 8.3 g/L であり、月初めの 11.1 g/L から低下していた。同年 2 月 25 日、GI 出血及び吐血の精査及び管理のため、本被験者は入院した。入院時、状態は良好で、血行動態は安定していると考えられ、バイタルサインの異常や症候性貧血は認められなかった。同日、上部 GI 内視鏡検査では、食道は正常であり、胃全体にヘマチン、胃炎、検査した十二指腸全体に血液が認められ、潰瘍は確認されなかった。直腸から採取した便はグアヤック陽性であり、G チューブ吸引液もグアヤック陽性であった。同年 2 月 26 日、上部 GI 内視鏡検査で吻合部に非出血性空腸潰瘍が認められたが、出血痕はなかった。治験薬に対する措置は取られなかった。塩化カリウム・塩化ナトリウム添加デキストロース点滴及び塩化ナトリウム（同年 2 月 25 日）、乳酸リンゲル液点滴（同年 2 月 25 日～同年 2 月 27 日）、ヒドロモルフォン塩酸塩（同年 2 月 26 日～同年 2 月 27 日）、並びにリファキシミン（開始日及び終了日の報告なし）が投与された。同年 2 月 27 日、SAE である GI 出血は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。吐血の原因は、アスピリンの長期投与に伴う胃炎である可能性が最も高かった。治験薬投与との時間的関連性は認められず、テデュグルチドがアスピリン吸収の増加に起因しているかは不明である。

SAE である GI 出血の前に、関連する AE として肛門周囲痛（同年 2 月 1 日～同年 2 月 24 日）が報告された。

同年 7 月 27 日、中等度の SAE としてウイルス性胃腸炎（初回エピソード）が報告され、入院を要した。同年 7 月 27 日、本被験者は、自宅で食欲減退及び腹痛を訴えたため ED を受診した。嘔吐、下痢、及び腎前性高窒素血症も発現していた。臨床検査の結果、白血球数 30.1、乳酸 1.3、血中尿素窒素 52、及びクレアチニン 0.63 であった（単位及び基準範囲の報告なし）。状態は良好で、ショック様症状はない（nontoxic-looking）と考えられ、発熱もなかった。ヘモグロビンは 15.2、血小板数は 440、グルコースは 169 であった（単位及び基準範囲の報告なし）。SAE である胃腸炎（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。塩化ナトリウム・塩化カリウム添加デキストロース点滴（同年 7 月 27 日～同年 8 月 3 日）、アセトアミノフェン（同年 7 月 27 日～同年 8 月 15 日）、塩化ナトリウム添加デキストロース点滴（同年 7 月 28 日～同年 7 月 31 日）、エタノール 50%（同年 7 月 28 日～同年 8 月 15 日）、塩化カリウム（同年 7 月 28 日、同年 7 月 31 日～同年 8 月 3 日）、オンダンセトロン（同年 7 月 30 日～同年 8 月 15 日）、乳酸リンゲル液（同年 8 月 1 日～同年 8 月 9 日、同年 8 月 15 日）、pantoprazole sodium sesquihydrate 及びイオヘキソール（同年 8 月 3 日）、ファモチジン（同年 8 月 11 日～同年 8 月 13 日）、並びに serum derived bovine immunoglobulin/protein I（翌年 8 月 15 日）が投与された。2017 年 8 月 15 日、SAE である胃腸炎（初回エピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。本事象の原因は、本被験者の基礎疾患に伴う併発疾患であった可能性が最も高かった。

同年 12 月 25 日、中等度の SAE として胃腸炎（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。同年 12 月 24 日、夜間に発熱（100°F）、間欠性腹痛が認められ、橙色／緑色の軟便が 5 回認められた。朝、橙色の嘔吐が 2 回認められた。臨床検査の結果、アニオンギャップ 15、アルブミン 3.3、カルシウム 9.2、クロール 87、クレアチニン 0.37、グルコース 118、マグネシウム 2.0、リン 3.5、カリウム 2.4、ナトリウム 136、尿素 23、二酸化炭素 34、ヘマトクリット 37、ヘモグロビン 8.2 及び 12.2、血小板数 189、プレアルブミン 11.2、血圧 105／65、体温 37.5°C、脈拍異常 119、並びに呼吸数 24 であった（日付不明、単位及び基準範囲の報告なし）。SAE である胃腸炎（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。塩化ナトリウム溶液、オンダンセトロン、pantoprazole、及びアセトアミノフェンが投与された。同年 12 月 28 日、SAE である胃腸炎（2

回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。本被験者にウイルス性併発疾患が発現した可能性が最も高かった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）医療機器関連感染、ブドウ球菌性菌血症、体重増加不良、発熱 （前向き）インフルエンザ
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女性、黒人又はアフリカ系米国人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/TED
投与開始日	（前向き）2017/8/8
投与終了日	（前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳黒人女性。病歴及び手術歴は、頻脈、下痢、胃食道逆流性疾患、膵機能不全、薬物過敏症、腸球菌感染、過剰肉芽組織、炎症性腸疾患、及び消化管内細菌過剰増殖であった。併用薬は、硫酸鉄、単純マルチビタミン、パンクレアチン、ブデソニド、オメプラゾール、リファキシミン、サラゾスルファピリジン、ナイスタチン、ロペラミド、トリアムシノロン、及びシプロフロキサシンであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.0125 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。SHP633-303 試験の前向き期間中、2017 年 8 月 8 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

2014 年 5 月 17 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）としてブドウ球菌性菌血症が報告され、入院を要した。本被験者は発熱及び右足痛のため救急科（ED）を受診した。血液培養では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌陽性であった。中心静脈カテーテルが抜去され、末梢挿入中心静脈カテーテル（PICC）が挿入された（日付不明）。SAE であるブドウ球菌性菌血症の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。シプロフロキサシンが投与された（同年 5 月 17 日～終了日の報告なし）。同年 5 月 28 日、SAE であるブドウ球菌性菌血症は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、医療機器関連感染を治験薬と関連なしと判断した。

同年 6 月 11 日、軽度の SAE として医療機器関連感染（初回エピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は発熱のためクリニックを受診し、血液培養の結果は陽性であった。SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。抗生物質（詳細不明）が投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 6 月 13 日、SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は、医療機器関連感染の治療のため入院した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 8 月 13 日、中等度の SAE として体重増加不良が報告され、入院を要した。入院中、非経口完全栄養によるカロリー摂取量を増加させ、EN を減少させた結果、体重が増加した。SAE である体重増加不良の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。その他の治療の詳細は報告されなかった。同年 8 月 29 日、SAE である体重増加不良は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が治験薬の投与を受けていなかったため、体重増加不良を治験薬と関連なしと判断した。

同年 10 月 23 日、軽度の SAE として医療機器関連感染（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。抗生物質（詳細不明）が投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 10 月 27 日、SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（2 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は、医療機器関連感染の治療のため入院した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

翌年 5 月 23 日、軽度の SAE として医療機器関連感染（3 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は発熱のため ED を受診し、血液培養は陽性であった。SAE である医療機器関連感染（3 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。エリスロマイシンが投与された（同年 5 月 23 日～終了日の報告なし）。同年 5 月 29 日、SAE である医療機器関連感染（3 回目のエピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（3 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は、医療機器関連感染の治療のため入院した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 7 月 20 日、軽度の SAE として医療機器関連感染（4 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。本被験者では発熱が認められ、血液培養は陽性であった。SAE である医療機器関連感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。抗生物質（詳細不明）が静脈内投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 7 月 24 日、SAE である医療機器関連感染（4 回目のエピソード）は消失し、同年 7 月 29 日、本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は、医療機器関連感染の治療のため入院した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 11 月 7 日、軽度の SAE として発熱が報告され、入院を要した。同日、本被験者の体温は 102°F、血液培養の結果は 48 時間時点で陰性であった。SAE である医療機器関連感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である発熱に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 11 月 9 日、SAE である発熱は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が治験薬の投与を受けていなかったため、医療機器関連感染を治験薬と関連なしと判断した。

同年 11 月 13 日、軽度の SAE として医療機器関連感染（5 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。同年 11 月 7 日からの血液培養は、グラム陰性桿菌陽性であった。同年 11 月 13 日からの血液培養は陰性であった。SAE である医療機器関連感染（5 回目のエピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。抗生物質（詳細不明）が静脈内投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 11 月 18 日、SAE である医療機器関連感染（5 回目のエピソード）は消失し、同日に本被験者は退院し

た。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染（5 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は、医療機器関連感染の治療のため入院した。本被験者は治験薬の投与を受けていなかった。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

翌々年 12 月 11 日、軽度の SAE として A 型インフルエンザが報告され、入院を要した。血液培養では、48 時間時点で陰性であった（日付の報告なし）。治験薬に対する措置は取られなかった。SAE であるインフルエンザに対する治療の詳細は報告されなかった。同年 12 月 13 日、SAE であるインフルエンザは消失し、同年 12 月 14 日、本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染を治験薬と関連なしと判断した。慢性の医学的状態により、本被験者はインフルエンザに罹患しやすい状態にあった可能性がある（例：膵機能不全）。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）足骨折、下痢、嘔吐 （前向き）小球性貧血
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/NTT
投与開始日	（前向き）-
投与終了日	（前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人女性。病歴及び手術歴は、胃食道逆流性疾患、薬物過敏症（アスピリン及びバンコマイシンに対するアレルギー）、及び鎮痛薬アレルギー反応であった。併用薬は、マルチビタミン、ランソプラゾール、塩化ナトリウム、咳嗽及び感冒薬、並びにプロポフォールであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き又は前向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。

2016 年 7 月、重度の重篤な有害事象（SAE）として足骨折が報告され、入院を要した。左足の第 2 中足骨骨折は、本被験者がトランポリンで跳ねたことによるものであった。治験薬に対する措置は不明と報告された。SAE である足骨折に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 7 月、SAE である足骨折は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。本被験者はトランポリンで跳ねた際に左足の第 2 中足骨を骨折したため、本事象は治験薬との関連はなかった。

同年 11 月 27 日、重度の SAE として下痢及び嘔吐が報告され、入院を要した。治験薬に対する措置は不明と報告された。SAE である下痢及び嘔吐に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 11 月 28 日、SAE である下痢及び嘔吐は消失した。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が事象開始時に治験薬の投与を受けていなかったため、これらの事象を治験薬と関連なしと判断した。別の原因として、急性感染性胃腸炎が報告された。

翌年 8 月 9 日、重度の SAE として小球性貧血が報告され、入院を要した。SAE である小球性貧血の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なし

と報告された。カルボキシマルトース第二鉄（同年 8 月 8 日～継続中）及び赤血球（同年 8 月 9 日～同年 8 月 10 日）が投与された。同年 8 月 10 日、本被験者は退院した。同年 8 月 30 日、SAE である小球性貧血は消失した。SAE である小球性貧血の発現時、関連する有害事象として貧血（同年 8 月 30 日～同年 11 月 14 日）が報告された。治験責任医師は、SAE である小球性貧血を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が事象開始時に治験薬の投与を受けていなかったため、本事象を治験薬と関連なしと判断した。本事象は試験対象疾患と関連する可能性が最も高かった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）医療機器関連敗血症、医療機器位置異常
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	1[redacted] 歳、男性、黒人又はアフリカ系米国人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/TED （前向き）TED/TED
投与開始日	（後向き）2016/10/26 （前向き）2017/8/9
投与終了日	（後向き）2017/8/3 （前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する 1[redacted] 歳黒人男性。病歴及び手術歴は、胆石症、胆石、肺塞栓症、嗜眠、及び脱水であった。併用薬は、ワルファリン、アルギン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、ロペラミド、ピコスルファートナトリウム、酸化マグネシウム、クエン酸、センナ、アンピシリン、atracurium、フェンタニル、シプロフロキサシン、及びメトロニダゾールであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中、2016 年 10 月 26 日から翌年 8 月 3 日までテデュグルチド 2.4 mg の投与を受けた。SHP633-303 試験の前向き期間中、同年 8 月 9 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

2015 年 7 月 1 日、重度の重篤な有害事象（SAE）として医療機器位置異常が報告され、入院を要した。同年 7 月 3 日、新たな中心静脈カテーテルが挿入され、新たなシングルルーメンヒックマンカテーテルが挿入された。SAE である医療機器位置異常の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。同年 7 月 3 日、SAE である医療機器位置異常は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器位置異常を治験薬と関連なしと判断した。本被験者では、長期的な非経口栄養のための中心静脈カテーテルが抜けた。

翌年 1 月 3 日、重度の SAE として医療機器関連敗血症が報告され、入院を要した。同日、発熱も発現した。SAE である医療機器関連敗血症の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE である医療機器関連敗血症に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 1 月 5 日、SAE である医療機器関連感染及び AE である発熱は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者は、医療機器関連感染及び発熱の治療のため入院した。したがって、これらの事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）医療機器関連感染、短腸症候群、発熱 （前向き）医療機器関連感染、ウイルス性上気道感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/TED
投与開始日	（前向き）2017/5/22
投与終了日	（前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴及び手術歴は、好酸球増加症、胃食道逆流性疾患、肝酵素上昇、過剰肉芽組織、中心静脈カテーテル留置、食道－胃底部形成術、壊死性腸炎、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、腸軸捻転、非経口栄養、空腸内視鏡検査、腸管吻合、連続的横切開腸形成術、胃腸管挿入、感染、及び下痢であった。併用薬は、アセトアミノフェン及びウルソデオキシコール酸であった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。
SHP633-303 試験の前向き期間中、2017 年 5 月 22 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

2015 年 3 月 8 日、重度の重篤な有害事象（SAE）として医療機器関連感染（初回エピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は発熱のため来院し、セラチアが増殖していたことから、カテーテル感染が認められた。経験的抗菌療法が開始され、翌々年 3 月 9 日、最終的に微生物の抗生物質感受性に基づき治療が切り替えられた。入院中に下痢が発現した。クロストリジウム・ディフィシレ検査が実施され、結果は陰性であった。胃瘻管部位の周囲に肉芽組織が認められた。退院前に、下痢及び肉芽組織は改善した。SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。セフェピム（2015 年 3 月 8 日）、メロペネム（同年 3 月 9 日～終了日の報告なし）、トリアムシノロン（開始日及び終了日の報告なし）、硝酸銀（開始日及び終了日の報告なし）が投与され、本被験者のカテーテルにエタノールロックが実施された。同年 3 月 13 日、SAE である医療機器関連感染（初回エピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。本被験者は 14 日間の抗菌療法を完了し、胃腸科クリニック及び主治医による経過観察を受ける予定であった。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、医療機器関連感染（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。

同年 4 月 10 日、重度の SAE として短腸症候群が報告され、入院を要した（日付不明）。同日、本被験者は連続的横切開腸形成術（26 cm～30 cm と報告）を受けた。術後、疼痛管理のため静脈内輸液、硬膜外鎮痛、腸管安静、及びヒドロモルフォンによる治療を受けた。本被験者は栄養管理及び非経口完全栄養／Intralipid を伴う胃腸リハビリテーションを受けた。本被験者は栄養に忍容性を示し、自宅での投薬を再開し、退院時に状態は安定していた。SAE である医療機器関連感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。同年 4 月 23 日、SAE である短腸症候群は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、短腸症候群を治験薬と関連なしと判断した。

翌年 1 月 31 日、重度の SAE として発熱が報告され、入院を要した。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査の結果はメタニューモウイルス陽性であり、血液培養の結果は 48 時間陰性であった。SAE である発熱の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。本事象に対し、抗感染症薬（詳細不明）が投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 2 月 2 日、SAE である発熱は消失した。本被験者は、アルブテロールの増量及び在宅非経口完全栄養、並びに退院時の投薬を継続する予定であった。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、発熱を治験薬と関連なしと判断した。

翌年 5 月 4 日、重度の SAE として医療機器関連感染（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は発熱（37.1°C）のため来院し、疲労していたが無症候性であった。排便回数はベースライン時と同程度であり、排尿困難及び嘔吐は認められなかった。脱水の徴候は認められなかった。中心静脈カテーテル部位は清潔で乾燥しており、圧痛はなかった。輸液蘇生後、心拍数が 120 回／分に低下した。同年 5 月 4 日、微生物学的検査で *Klebsiella oxytoca* 陽性、ベースラインでのトランスアミナーゼの軽度上昇、呼吸数 24（単位の報告なし）、血圧 124／76 mmHg、白血球数 74%（74% sec）、好塩基球 15%、血液培養で非特異的グラム陰性桿菌陽性であった。同年 5 月 5 日～同年 5 月 8 日に採取された培養の結果、好気性菌及び MRSA スクリーニング陰性であった。SAE である医療機器関連感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。セフェピム（同年 5 月 4 日～同年 5 月 8 日）及びバンコマイシン（開始日及び終了日の報告なし）が投与された。同年 5 月 9 日、SAE である医療機器関連感染（2 回目のエピソード）は消失し、同日に本被験者は退院した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の前治療期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、医療機器関連感染を治験薬と関連なしと判断した。短腸症候群の被験者は、長期的な非経口栄養投与のために中心静脈カテーテルを留置することが多い。医療機器の長期的な留置は感染リスクを高める。本被験者には医療機器関連感染の可能性があり、その治療のため入院した。したがって、本事象は本被験者の基礎疾患と関連していた。

同年 12 月 25 日、重度の SAE としてウイルス性上気道感染が報告され、入院を要した。同年 12 月 24 日、微熱が認められた。血液培養の結果、15 時間時点でコリネバクテリウムの増殖が認められた。当初、本被験者は退院したが、中心静脈カテーテル関連感染を除外するために再来院した。同年 12 月 25 日、軽度の咳嗽、鼻閉、ベースラインの下痢、及び若干の吐き気が認められた。同年 12 月 25 日に追加で採取された血液培養の結果、48 時間後も継続して陰性であった。同年 12 月 26 日～同年 12 月 27 日に採取された血液培養の結果も陰性であり、顕著な上気道感染症状はなかった。本被験者は在宅栄養に忍容性を示し、状態は良好と考えられた。SAE である医療機器関連感染の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。SAE であるウイルス性上気道感染に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 12 月 27 日、SAE であるウイルス性上気道感染は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、ウイルス性上気道感染を治験薬と関連なしと判断し、本事象の発現時期は冬であり、地域ではウイルス感染が蔓延していた。本事象が治験薬と関連していることを示唆する所見はなかった。したがって、本事象はウイルス感染と関連していた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	（後向き）敗血症、上気道感染、尿路感染、医療機器破損、尿路性敗血症、医療機器関連感染、インフルエンザ、ウイルス感染 （前向き）細菌感染、敗血症
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女性、白人

試験開始日	-
治験薬	（後向き）RETRO TED/NTT （前向き）TED/TED
投与開始日	（前向き）2017/5/22
投与終了日	（前向き）-

【叙述】

本被験者は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人女性。病歴及び手術歴は、消化管内細菌過剰増殖、貧血、脳性麻痺、発育遅延、胆石症、自閉症、声帯麻痺、四肢静脈血栓症、消化管内細菌過剰増殖、及び壊死性大腸炎であった。併用薬は、ロペラミド、アスコルビン酸、ヒドロコルチゾン、エノキサパリン、ヘパリンナトリウム、及びフルコナゾールであった。

本被験者は TED-C13-003 試験に以前参加しており、テデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を受けていた。SHP633-303 試験の後向き期間中は、テデュグルチドの投与を受けなかった。
SHP633-303 試験の前向き期間中、2017 年 5 月 22 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

2015 年 11 月 20 日、重度の重篤な有害事象（SAE）として敗血症（初回エピソード）及び尿路感染（UTI）が報告され、入院を要した。発熱が急性発現し、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌によるカテーテル感染及びクレブシエラによる UTI が認められた。同年 11 月 22 日、心エコー検査で疣贅は認められず、培養検査（詳細不明）の結果は陰性であった。SAE である敗血症（初回エピソード）及び UTI の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。セフェピム及びバンコマイシンが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 11 月 22 日、感受性検査（詳細不明）及び初回培養陰性に基づき、セフトリアキソンが静脈内投与された（終了日の報告なし）。同年 11 月 25 日、SAE である敗血症（初回エピソード）及び UTI は消失し、本被験者は退院し、自宅での抗生物質の静脈内投与の手配を受けた。本被験者は、排泄を遅くするためにサヤエンドウミックスを追加することで、栄養に忍容性を示した。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、敗血症（初回エピソード）及び UTI を治験薬と関連なしと判断した。これらの事象は本被験者の基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。

同年 12 月 7 日、重度の SAE として上気道感染（初回エピソード）及び医療機器破損が報告され、入院を要した。医療機器破損により、非経口完全栄養（TPN）液 1 L が流出した。また、嘔吐が 4 エピソード認められた。救急科（ED）において、持続性頻脈が発現し、輸液ボーラス投与（詳細不明）に反応しなかった。脱水のため及びカテーテル感染を除外するため、本被験者は入院した。血液培養では増殖は認められず、36 時間後の呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査では、ライノウイルス／エンテロウイルス陽性であった。SAE である医療機器破損及び上気道感染（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。セフェピム及びバンコマイシンが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 12 月 8 日、SAE である医療機器破損及び上気道感染（初回エピソード）は消失し、本被験者は良好な状態で退院した。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器破損及び上気道感染（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。これらの事象は本被験者の基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。

翌年 3 月 2 日、SAE として医療機器関連感染、インフルエンザ、及びウイルス感染（初回エピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は発熱及び中心静脈カテーテル敗血症の懸念のため入院し、8 時間後に表皮ブドウ球菌の増殖が認められた。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査では、A 型インフルエンザ陽性であった。3 回の反復血液培養（日付の報告なし）は陰性であった。本被験者は EN に忍容性を示し、便量は安定していた。SAE である医療機器関連感染、インフルエンザ、及びウイルス感染（初回エピソード）の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。セフェピム（同年 3 月 2 日～同年 3 月 4 日）及びバンコマイシン（同年 3 月 3 日、終了日の報告なし）が投与された。同年 3 月 9 日、SAE である医療機器関連感染、インフルエンザ、及びウイルス感染（初回

エピソード）は消失した。本被験者は安定した状態で退院し、14 日間コースの抗生物質が投与された（詳細不明）。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染、インフルエンザ、及びウイルス感染（初回エピソード）を治験薬と関連なしと判断した。

同年 6 月 6 日、重度の SAE としてウイルス感染（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は、嘔吐が複数エピソード認められたため ED を受診した。ED で、排便が 1 回あった（2 日前に軟便が 1 回認められた）。発熱が認められ、TPN が中止され、静脈内輸液療法に変更された。血液培養及び便培養は陰性であった（クロストリジウム・ディフィシレ検査を含む）。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査の結果、メタニューモウイルス感染と診断された。栄養に対する忍容性が悪く、完全栄養速度に達すると嘔吐が発現した。その後のパターンは、電解質溶液の開始、電解質溶液の増量、調製粉乳への切り替え、調製粉乳の増量、嘔吐の繰り返しであった。このパターンが数回繰り返され、症状の改善は認められなかった。便中に間欠的な出血斑が認められた。本 SAE の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。バンコマイシン及びセフェピムが投与された（開始日及び終了日の報告なし）。同年 6 月 9 日、SAE であるウイルス感染（2 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、ウイルス感染を治験薬と関連なしと判断した。

同年 9 月 24 日、SAE として上気道感染（2 回目のエピソード）及び尿路性敗血症が報告され、入院を要した。本被験者は発熱及び上気道感染症状のため来院し、杆状核球増加症、乳酸塩高値、及び汎血球減少症を伴う播種性血管内凝固が認められた。臨床検査の結果、血液培養で陰性、尿培養で 100 超（単位の報告なし）の *Enterococcus faecalis* 陽性（グレード 3）、並びに呼吸器感染ウイルス検出キットでライノウイルス／エンテロウイルス及びパラインフルエンザウイルス陽性であった。腎超音波検査では、右腎の外観に軽度の変化が認められ、その後腎盂腎炎と診断された。抗生物質治療により便量増加が認められた。したがって、TPN は継続して 20 mL/hr で維持された（サヤインゲンが追加され、必要に応じて TPN が調整された）。本被験者は顕著なおむつ皮疹を発現し、クロトリマゾール及び保護粉末／クリームによる治療を受けた。これらの SAE の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。ミカファンギン（同年 9 月 24 日）、バンコマイシン（同年 9 月 24 日～同年 9 月 25 日）、エノキサパリン及びオメプラゾール（同年 9 月 24 日～同年 9 月 29 日）、並びにアンピシリン（同年 9 月 25 日～終了日の報告なし）が投与された。同年 9 月 29 日、SAE である上気道感染（2 回目のエピソード）及び尿路性敗血症は消失した。本被験者は退院し（日付不明）、10 日間コースの抗生物質が静脈内投与された。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の投与を受けていなかったため、上気道感染及び尿路性敗血症を治験薬と関連なしと判断した。

翌年 2 月 15 日、SAE として医療機器関連感染及び上気道感染（3 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は発熱、嘔吐、及び咳嗽のため来院した。同日、血液培養では *Staphylococcus hominis* 及び表皮ブドウ球菌陽性であった。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査が実施され、コロナウイルス陽性であることが判明した（日付不明）。同年 2 月 19 日、二相性上気道性喘鳴の急性エピソードが認められたため、メチルプレドニゾロン及びラセミ体アドレナリンが投与され、約 15 分後に症状は消失した。胸部 X 線検査の結果は陰性で、耳、鼻、及び咽喉の検査の結果、左声帯麻痺及び外転の主な制限を伴う右不全麻痺が認められた。残りの入院期間中に、再発エピソードは認められなかった。発熱は認められず、その後の培養は陰性であった。したがって、中心静脈カテーテルは交換されず、自宅でエタノールロックが使用された。退院前に第 Xa 因子活性を確認した結果、0.74 であり（単位の報告なし）、治療域内（基準範囲の報告なし）であった（日付不明）。これらの SAE の発現時にテデュグルチドの投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は該当なしと報告された。エノキサパリン、アスピリン、及びセフェピム（開始日の報告なし～同年 2 月 17 日）、バンコマイシン（同年 2 月 17 日～同年 2 月 23 日）、並びにフルコナゾール（開始日の報告なし～同年 2 月 20 日）が投与された。同年 2 月 23 日、SAE である中心静脈カテーテル感染及び上気道感染（3 回目のエピソード）は消失し、本被験者は退院した。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、本被験者が本試験の後向きデータ収集期中であり、治験薬の

投与を受けていなかったため、中心静脈カテーテル感染及び上気道感染（3 回目のエピソード）を治験薬と関連なしと判断した。

同年 7 月 19 日、SAE として細菌感染及び敗血症（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。本被験者は、中心静脈カテーテル関連血流感染（CLABSI）のため入院した。本被験者では、多菌性中心静脈カテーテル（CVC）感染、すなわち、*Staphylococcus simulans*、*Candida parapsilosis*、大腸菌、及びメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）によるブロビアック®カテーテル挿入部位のトンネル感染が認められた。本被験者は複雑な血管系を有しており、インターベンション心臓病学及び外科手術（無名静脈及び外頸静脈の血管形成、無名静脈へのステント留置、並びに下大静脈、大腿静脈、及び腸骨静脈のバルーン拡張）によって調整された、CVC の交換及び血管形成を要した。治験薬に対する措置は取られなかった。バンコマイシン（同年 7 月 19 日～同年 7 月 25 日）、ロペラミド（同年 7 月 19 日～同年 8 月 18 日）、ミカファンギン（同年 7 月 21 日～同年 8 月 8 日）、及びランソプラゾール（同年 8 月 18 日）が投与された。同年 8 月 18 日、SAE である細菌感染及び敗血症（2 回目のエピソード）は消失した（退院情報の報告なし）。退院時、本被験者は 47 mL/hour でのアミノ酸ベースの栄養補助に対し忍容性を示していた。治験責任医師は、これらの SAE を治験薬と関連なしと判断した。企業の PV 部門の医師は、敗血症（2 回目のエピソード）及び細菌感染を治験薬と関連なしと判断した。これらの事象は本被験者の基礎疾患と関連する可能性が最も高かった。