20　SHP633-304 試験

（評価資料：5.3.5.2 項）

SHP633-304 試験の概要を表 2.7.6.20 - 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 2.7.6.20 - 1　SHP633-304 試験：試験の概要

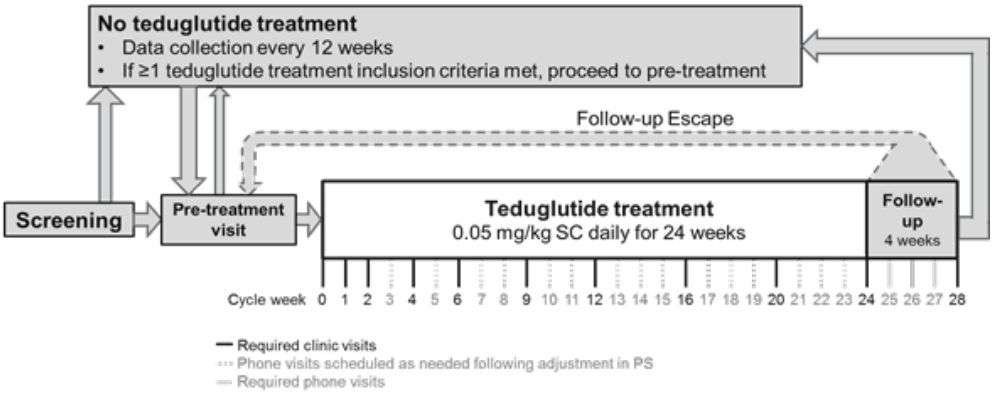
試験識別番号	SHP633-304
試験の標題	TED-C14-006 試験を完了した短腸症候群小児被験者を対象にテデュグルチドの長期安全性及び有効性を評価する前向き、非盲検試験
試験の相	3（継続投与試験）
目的	本試験の主要目的は、短腸症候群（SBS）の小児被験者を対象として、テデュグルチド投与の長期安全性及び忍容性を評価することとした。 副次的目的は、SBS の小児被験者を対象として、テデュグルチド投与の長期有効性を評価することとした。
方法	本試験は、TED-C14-006 試験（以下、コア試験）を完了した小児被験者を対象として、テデュグルチドの安全性及び有効性を評価する第 3 相、前向き、非盲検、長期継続投与試験であった。 コア試験を完了した全ての被験者は、コア試験での治療割付けにかかわらず、SHP633-304 試験への参加に適格とした。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。28 週間の各投与サイクルは、24 週間のテデュグルチド 0.05 mg/kg、1 日 1 回皮下投与と、テデュグルチドを投与しない 4 週間の追跡調査によって構成した。 試験デザインの概略を以下の図に示す。  図の説明：テデュグルチドを投与しない被験者の安全性及び有効性データを約 12 週間毎に収集した。ただし、テデュグルチド投与の適格性を評価するために、被験者はいつでも投与前来院を開始することが可能であった。適格な被験者を 28 週間のテデュグルチド投与サイクルに組み入れた。1 サイクル中において、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 までの間の中間週（灰色の点線）では、PS 調整から約 1 週間後の電話連絡を義務付けた。被験者は Week 24 においてテデュグ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、投与前来院に直接進めることとした。

表 2.7.6.20 - 1　SHP633-304 試験：試験の概要

	テデュグルチド投与の適格性は、投与前来院時に判定し、各投与サイクルの初日に確認した。適格な被験者を 28 週間のテデュグルチド投与サイクルに組み入れ、Week 1、2、4、6、9、12、16、20、24、及び 28 に実施医療機関への来院を実施した。テデュグルチド投与期間中（Week 1～24）は、PS 調整から約 1 週間後に電話連絡を実施した。追跡調査期間中（Week 24～28）は、週 1 回の電話連絡を実施した。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、栄養サポートをレビューし、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。実施医療機関全体の整合性を維持するため、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栄養サポート調整ガイドライン（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。ただし、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、無投与期間において追跡調査を実施し、約 12 週間毎の診察を通じて安全性、PS 量、及び QOL に関するデータを収集した。無投与期間中を含め、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できるようにした。 本項では、2018 年 2 月 2 日のデータカットオフ日までに入手した全データの解析を示す。データには、被験者 42 例を対象とした 6 ヵ月（24 週間）以上の追跡調査及び 13 例を対象とした 4～5 ヵ月の追跡調査が反映されている。
診断及び主な選択基準	試験の適格性基準 選択基準： 以下の全ての基準を満たす場合に本試験への組入れに適格とした。 1. 本試験に関する全ての手順の実施に先立ち、本試験参加の同意文書（本人、親又は法的保護者、及び必要に応じて本人のアセント文書）を提出している者。 2. TED-C14-006 試験を完了している者（標準治療群を含む）。 3. 本治験実施計画書で規定する試験の要件を理解し、これを完全に遵守する意思及び能力を有する者。 除外基準：本試験では除外基準を定めなかった。 テデュグルチド投与の適格性基準 テデュグルチド投与の選択基準の 1 つ以上に合致し、かつ、テデュグルチド投与のいずれの除外基準にも抵触しない場合にテデュグルチド投与に適格と判断した。さらに、治験責任医師及び被験者（及び／又は必要に応じて親若しくは法的保護者）が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： 1. テデュグルチド投与前来院の前少なくとも 3 ヵ月間及び同来院時において、テデュグルチド投与を受けておらず、PS を施行しており、かつ、PS の大幅な減量及び EN の進展（例：PS の変化又は摂取量の増加が 10%以下）がいずれも不可能である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。 2. テデュグルチドの投与歴を有し、以下の基準の 1 つ以上を満たす者： a. テデュグルチドの投与中止後に PS 量が増加した。 b. 以前のテデュグルチド投与中に PS 量が減少したが、その後、テデュグルチド投与を中止すると改善が停止した。 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、栄養状態が悪化した（例：体重減少又は成長不全）。

表 2.7.6.20 - 1 SHP633-304 試験：試験の概要

	d. テデュグルチドの投与中止後に最大耐量の経腸補液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悪化した。 e. テデュグルチドの投与中止と関連して重度の下痢が発現した。 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. 消化管（GI）内に未切除の GI ポリープ、既知のポリープ症、前悪性病変、又は悪性病変を有する者。 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がんはこれに含まない。 4. テデュグルチド投与前来院の前 3 ヵ月以内に連続的横切開腸形成術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、吻合部潰瘍の修復、10 cm 以下の軽微な腸切除、及び内視鏡手術は許容する。 5. 28 週間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（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 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はこれに含まない。 11. 投与前来院の前 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 週間サイクルの期間中に治験薬（グルタミン、オメガベン、及び Smoflipid 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の前 3 ヵ月以内にグルカゴン様ペプチド（GLP）-1、GLP-2（テデュグルチド以外）、インスリン様成長因子-1、又は成長ホルモンのアナログの投与を受けた者。 13. 投与前来院の前 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（DPP-4）阻害剤の投与を受けた者。 14. 治験薬、密接に関連する化合物、又は記載された成分のいずれかに対する不耐性又は過敏症が確認されている又は疑われる者。 15. 投与前来院の前 1 年以内にアルコール又はその他の薬物乱用の既往を有する者。 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、承認された避妊法を使用する意思がない妊娠可能かつ性的にアクティブな女性。 18. 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。 追跡調査期間の中断基準： 以下の基準の 1 つ以上に該当する場合には、治験責任医師の判断により、追跡調査期間を中断し、被験者は投与前来院に直接進めることとした。 1. テデュグルチドの投与中止後に PS 量が増加した者。

表 2.7.6.20 - 1 SHP633-304 試験：試験の概要

	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、栄養状態が悪化した者（例：体重減少又は成長不全）。 3. テデュグルチドの投与中止後に最大耐量の経腸補液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悪化した者。 4. テデュグルチドの投与中止と関連して重度の下痢が発現した者。
予定症例数及び解析対象例数（合計及び投与群ごと）	適格被験者数：59 例（TED-C14-006 試験を完了した被験者） スクリーニング及び組入れ：55 例（同 55 例によって安全性解析対象集団を構成した。全ての解析は安全性解析対象集団を用いて実施した。）
被験薬、用法・用量、バッチ番号	テデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回、腹部、大腿部、又は腕に皮下投与した。 製造ロット番号 1.25 mg 製剤：CL4-160 及び 640953F、5 mg 製剤：CL3-462 及び 710553F
対照薬、用法・用量、バッチ番号	なし
投与期間	現在、本試験は進行中である。被験者は、疾患の経過に応じて複数の無投与期間及び／又は複数の 28 週間投与サイクルに参加することとした。各テデュグルチド投与前来院の期間は 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 週間のテデュグルチド投与と、これに続く 4 週間の追跡調査期間（無投与期間）によって構成した。最長期間は約 3 年間を予定した。
評価基準	<u>有効性</u> 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-C14-006 試験）及び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。以下の有効性評価項目を解析した。 • PS 量の 20%以上の減少 • 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 <u>安全性</u> 以下の安全性評価項目を解析した。 • 有害事象 • 体温、心拍数、血圧を含むバイタルサイン • 臨床検査安全性データ（生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査） • 尿量 • 便排泄量 • 抗テデュグルチド抗体 • 消化器検査（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） • 体重、身長、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	離散スケールによる評価項目を含め、連続変数による評価項目は、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最大値、及び最小値などの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。

表 2.7.6.20 - 1　SHP633-304 試験：試験の概要

	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）については、来院別及び時点別に要約した。 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、来院別に要約する。有害事象を要約する。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 データを解析しなかった。
治験責任医師及び実施医療機関	6 ヵ国、23 施設（米国 16 施設、ベルギー1 施設、カナダ 2 施設、英国 2 施設、フィンランド 1 施設、及びイタリア 1 施設）
試験期間	最初の被験者の同意取得：2017 年 1 月 9 日 データカットオフ日：2018 年 2 月 2 日

被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースライン特性

スクリーニングした全被験者の内訳を表 2.7.6.20 - 2 に要約する。被験者 55 例をスクリーニングし、組み入れた。データカットオフ時点において、被験者の大部分（55 例中 44 例）がコア試験及び本継続投与試験でテデュグルチド投与を受けた（TED/TED 群）。テデュグルチドの投与歴がない被験者は 6 例であった（NTT/NTT 群）。コア試験ではテデュグルチド投与を受けなかったが、本継続投与試験ではテデュグルチド投与を受けた被験者は 2 例であった（NTT/TED 群）。一方、コア試験でテデュグルチド投与を受けたが、本継続投与試験ではテデュグルチド投与を受けなかった被験者は 3 例であった（TED/NTT 群）。

データカットオフ時点において、被験者の大部分が本試験を継続中であった。2 例が本試験を中止した。NTT/NTT 群の 1 例（16.7%）が追跡不能となった。1 例が医師の判断によりテデュグルチド投与を中止したが、後に、この被験者は死亡により本試験参加も中止した。

Cycle 1 の Week 24 来院を完了した 30 例のうち、13 例（TED/TED 群 12 例及び NTT/TED 群 1 例）が臨床的悪化を理由に 4 週間の追跡調査期間を中断した。

表 2.7.6.20 - 2　SHP633-304 試験：被験者の内訳（スクリーニングした全被験者）

Category	NTT/NTT	NTT/TED	TED/NTT	TED/TED	Any TED	Total
Screened, n						55
Enrolled Subjects, n	6	2	3	44	49	55
Early Treatment Discontinuation, n (%)	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)	1 (1.8)
Physician Decision, n (%)	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)	1 (1.8)
Completed Study, n (%)	0	0	0	0	0	0
Ongoing, n (%)	5 (83.3)	2 (100.0)	3 (100.0)	43 (97.7)	48 (98.0)	53 (96.4)
Early Study Discontinuation, n (%)	1 (16.7)	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)	2 (3.6)
Lost to Follow-up, n (%)	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (1.8)
Death, n (%)	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)	1 (1.8)

Note:　The Safety population contains all enrolled subjects who provided informed consent and met all the inclusion criteria.
Note:　Percentages are based on the number of subjects in the safety population for the defined treatment groups.
Source: M5.3.5.2 SHP633-304 CSR Table 14.1.1.1

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 2.7.6.20 - 3 に示す。コア試験でのベースライン時における年齢（平均値±SD）は 6.1±3.69 歳であり、被験者の大部分が 1 歳以上 12 歳未満であった（92.7%）。1 歳未満の乳児は組み入れられなかった。12 歳以上 17 歳未満の被験者は 3 例、17 歳以上 18 歳未満の被験者は 1 例であった。本試験の被験者の多くが男性（55 例中 37 例［67.3%］）、白人（55 例中 37 例［67.3%］）であり、多くがヒスパニック系及びラテン系以外（55 例中 34 例［61.8%］）であった。

コア試験又は本継続投与試験のいずれかにおいてテデュグルチド投与を受けた被験者（全 TED 群）のベースラインの成長パラメータによると、体重及び身長が平均値を下回る一方で、BMI（平均値）の Z スコアは 0 に近いことが示された。これは、一部の被験者が慢性的な栄養障害又は疾病により発育が障害されていたことを示唆している。NTT/NTT 群については、体重及び身長の Z スコアが相対的に高いことが示すように、ベースライン時において全 TED 群の被験者よりも栄養状態が良好であった可能性があった。

表 2.7.6.20 - 3　SHP633-304 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）

Category	NTT/NTT (N=6)	NTT/TED (N=2)	TED/NTT (N=3)	TED/TED (N=44)	Any TED (N=49)	Total (N=55)
Age at Baseline of TED-C14-006 (years), Mean (SD)	6.7 (5.35)	2.0 (0.00)	5.7 (2.52)	6.2 (3.55)	6.0 (3.50)	6.1 (3.69)
Age Group, n (%)						
1 - <12 years	5 (83.3)	2 (100.0)	3 (100.0)	41 (93.2)	46 (93.9)	51 (92.7)
12 - <17 years	0	0	0	3 (6.8)	3 (6.1)	3 (5.5)
17 - <18 years	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (1.8)
Sex, n (%)						
Male	4 (66.7)	1 (50.0)	3 (100.0)	29 (65.9)	33 (67.3)	37 (67.3)
Female	2 (33.3)	1 (50.0)	0	15 (34.1)	16 (32.7)	18 (32.7)
Premenarchal	1 (16.7)	1 (50.0)	0	14 (31.8)	15 (30.6)	16 (29.1)
Child-bearing Potential	1 (16.7)	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)	2 (3.6)
Race, n (%)						
White	2 (33.3)	0	2 (66.7)	33 (75.0)	35 (71.4)	37 (67.3)
Black or African American	1 (16.7)	0	1 (33.3)	5 (11.4)	6 (12.2)	7 (12.7)
Asian	1 (16.7)	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)	2 (3.6)
Other	1 (16.7)	1 (50.0)	0	1 (2.3)	2 (4.1)	3 (5.5)
Not allowed based on local regulations	1 (16.7)	1 (50.0)	0	4 (9.1)	5 (10.2)	6 (10.9)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	3 (50.0)	1 (50.0)	0	10 (22.7)	11 (22.4)	14 (25.5)
Not Hispanic or Latino	2 (33.3)	0	3 (100.0)	29 (65.9)	32 (65.3)	34 (61.8)
Not allowed based on local regulations	1 (16.7)	1 (50.0)	0	5 (11.4)	6 (12.2)	7 (12.7)
Weight Z-Score at Baseline of TED-C14-006, Mean (SD)	0.03 (0.870)	-0.54 (0.312)	-1.98 (1.797)	-0.76 (0.995)	-0.82 (1.056)	-0.73 (1.065)
Height Z-Score at Baseline of TED-C14-006, Mean (SD)	-0.22 (1.877)	-0.41 (1.142)	-2.25 (1.102)	-1.24 (1.216)	-1.27 (1.223)	-1.15 (1.328)
BMI Z-Score at Baseline of TED-C14-006, Mean (SD)	0.26 (0.506)	-0.24 (0.822)	-0.39 (1.028)	0.03 (1.005)	0.00 (0.988)	0.02 (0.948)

Note: Body mass index (BMI) is calculated as body weight in kg divided by height in meters squared, when both body weight and height are collected.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the safety population for 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 value in the core study.
Source: M5.3.5.2 SHP633-304 CSR Table 14.1.2.1

全 TED 群における SBS の主な原因は、腹壁破裂（38.8%［49 例中 19 例］）、中腸軸捻転（32.7%［49 例中 16 例］）、及び壊死性腸炎（18.4%［49 例中 9 例］）であった。残存小腸の長さ（平均値±SD）は 44.2±34.00 cm であった。被験者の 22.4%（49 例中 11 例）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、81.8%（11 例中 9 例）が空腸瘻造設、18.2%（11 例中 2 例）が結腸瘻造設であった。被験者全体の 91.8%（49 例中 45 例）が少なくとも一定の残存結腸を有しており、残存結腸の割合は 63.4±32.99%と推定された。残存結腸を有する被験者のうち、3 例において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 34.7%（49 例中 17 例）であった。回腸遠位部又は末端部を有する被験者のうち、70.6%（17 例中 12 例）が完全な回盲弁を有していた。

NTT/NTT 群における SBS の原因は、腹壁破裂（33.3%［6 例中 2 例］）、中腸軸捻転（50.0%［6 例中 3 例］）、及び壊死性腸炎（16.7%［6 例中 1 例］）であった。残存小腸の長さ（平均値±SD）は 29.8±22.60 cm であった。ストーマを有する被験者はいなかった。全被験者（6 例中 6 例）が少なくとも一定の残存結腸を有しており、残存結腸の割合は 60.3±33.45%と推定された。全 6 例において残存結腸の連続性が認められた。被験者の半数（3 例［50.0%］）が回腸遠位部又は末端部を有していた。回腸遠位部又は末端部を有する全被験者が完全な回盲弁を有していた。

最新の病歴及び手術歴で最も頻度が高かったものは胃腸障害であり、NTT/NTT 群の 5 例（83.3%）、TED/NTT 群の 2 例（66.7%）、及び TED/TED 群の 15 例（34.1%）で報告された。

20.1 有効性の結果

PS 量の解析は、被験者日誌データ及び医師処方データの 2 つのデータ源に基づいている。PS 量は、各規定来院前 7 日以内の被験者日誌に記録された 1 日量に基づき算出した。医師処方データ（以降、PS 処方量）は eCRF を通じて収集した。日誌データに基づく PS 使用量（以降、PS 量）がより正確であると判断された。ベースラインは、NTT/NTT 群、TED/NTT 群、及び TED/TED 群の被験者については TED-C14-006 試験のベースライン、NTT/TED 群の被験者については SHP633-304 試験のベースラインと定義した。

データカットオフ時点において、本試験の被験者 55 例中 44 例（80%）が TED/TED 群に分類された（うち 1 例はデータカットオフ時点でテデュグルチドの投与開始前であった）。TED/TED 群 44 例中 29 例が Cycle 1 のテデュグルチド投与を完了していたが、Cycle 2 のテデュグルチド投与を完了した被験者はいなかった。NTT/TED 群 2 例中 1 例のみが Cycle 1 において 24 週間の投与を完了した。よって本中間解析では、テデュグルチド投与の有効性について、TED/TED 群の Cycle 1 のテデュグルチド投与期間に重点を置いて要約する。

テデュグルチドに曝露した被験者におけるテデュグルチド無投与期間のデータは、TED/TED 群 44 例中 5 例による 1 回の無投与来院及び TED/NTT 群 3 例による 1 回の無投与来院に限られた。よって、無投与期間の有効性データは、NTT/NTT 群の 6 例を対象とした最初の 36 週間の追跡調査に重点を置いて要約する。

Cycle 1 の Week 24 来院を完了した TED/TED 群の被験者 29 例のうち、12 例が臨床的悪化を理由に 4 週間の追跡調査期間を中断した。Cycle 1 における TED/TED 群のデータにより、TED-

C14-006 試験で示された有効性が、さらなるテデュグルチド投与期間においても維持されたことが示された。NTT/NTT 群の長期追跡調査データは、テデュグルチドを投与しない場合には腸管順応がより遅いことを示している。

20.1.1　PS 量の 20%以上の減少

TED/TED 群において、PS 量に関してベースラインから 20%以上の減少を達成した被験者の例数及び割合は、Cycle 1 Day 1 で 38 例中 19 例（50.0%）、Cycle 1 投与終了時で 43 例中 30 例（69.8%）であった。

NTT/NTT 群において、PS 量に関してベースラインから 20%以上の減少を達成した被験者の例数及び割合は、Cycle 1 の無投与期間で 5 例中 1 例（20.0%）、Cycle 2 の無投与期間で 5 例中 1 例（20.0%）、Cycle 3 の無投与期間で 4 例中 1 例（25.0%）であった。

20.1.2　PS 量の減少

ベースラインと比較した場合の各テデュグルチド投与終了時及びその他の全規定来院時における 1 日あたり PS 量の減少量（平均値）は、1 日あたりの平均値を用いて算出した。

TED/TED 群では PS 量の臨床的に意味のある減少が達成されたが、NTT/NTT 群ではこのような変化は認められなかった。

20.1.2.1　PS 量のベースラインからの変化量及び変化率

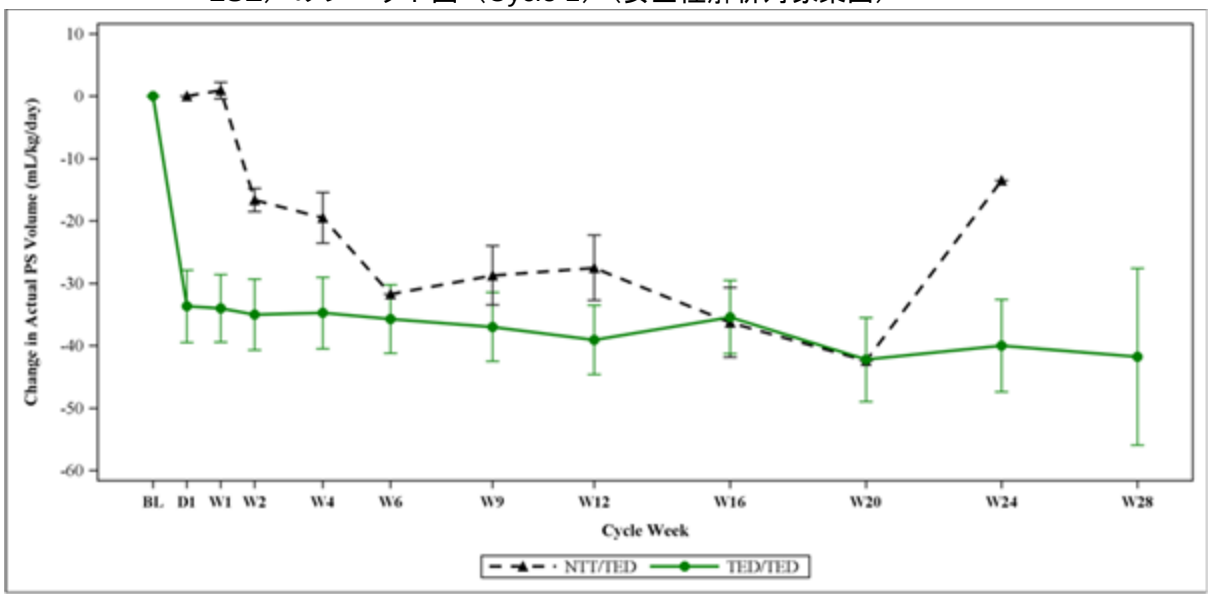
TED/TED 群では、Cycle 1 Day 1 における PS 量のベースライン 61.3±27.56 mL/kg/日からの変化量は−16.5±15.68 mL/kg/日であり、変化率は−33.7±33.27%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。Cycle 1 投与終了時における PS 量のベースラインからの変化量は−23.3±18.55 mL/kg/日であり、変化率は−43.0±34.38%であった。

累積して 48 週間のテデュグルチド投与を受けた TED/TED 群の被験者では、Cycle 1 の Week 24 における PS 量のベースラインからの変化量は−21.8±19.48 mL/kg/日であり、変化率は−40.0±36.91%であった。

NTT/NTT 群では、Cycle 1 の無投与期間における PS 量の、ベースライン 62.0±23.55 mL/kg/日からの変化量は−5.5±7.28 mL/kg/日であり、変化率は−13.1±21.32%であった。Cycle 2 の無投与期間における PS 量のベースラインからの変化量は−8.6±9.35 mL/kg/日であり、変化率は−19.2±27.39%であった。Cycle 3 の無投与期間における PS 量のベースラインからの変化量は−7.0±6.46 mL/kg/日であり、変化率は−10.9±8.97%であった。

被験者日誌データに基づく Cycle 1 における来院別 PS 量の、ベースラインからの変化率［平均値±標準誤差（SE）］を図 2.7.6.13 - 1 に示す。

図 2.7.6.13 - 1　SHP633-304 試験：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:　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.
Source: M5.3.5.2 SHP633-304 CSR Figure 14.2.2.5A

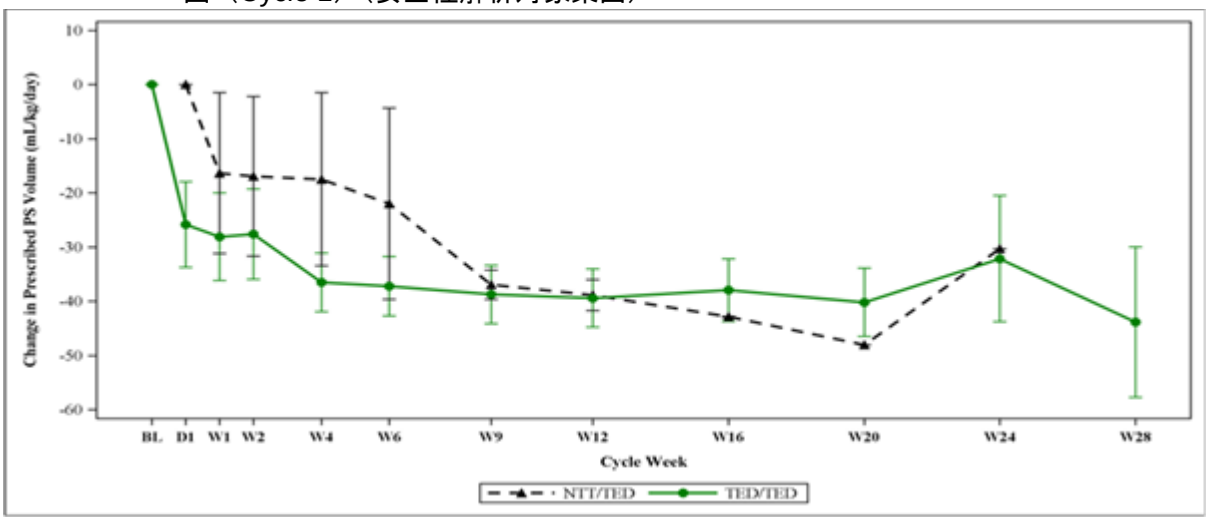
TED/TED 群では、Cycle 1 Day 1 における PS 処方量のベースライン 60.0±27.78 mL/kg/日からの変化量は−14.6±18.87 mL/kg/日であり、変化率は−25.8±52.37%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。Cycle 1 投与終了時における PS 処方量のベースラインからの変化量は−21.0±20.17 mL/kg/日であり、変化率は−35.1±54.11%であった。

48 週間の累積的なテデュグルチド投与を受けた TED/TED 群の被験者では、Cycle 1 の Week 24 における PS 処方量のベースラインからの変化量は−20.3±21.87 mL/kg/日であり、変化率は−32.1±62.61%であった。

NTT/NTT 群では、Cycle 1 の無投与期間における PS 処方量のベースライン 60.9±22.56 mL/kg/日からの変化量は−7.6±8.72 mL/kg/日であり、変化率は−18.4±26.79%であった。Cycle 2 の無投与期間における PS 処方量のベースラインからの変化量は−9.0±8.75 mL/kg/日であり、変化率−21.0±26.29%であった。Cycle 3 の無投与期間における PS 処方量のベースラインからの変化量は−7.5±9.07 mL/kg/日であり、変化率は−12.2±12.87%であった。

Cycle 1 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　SHP633-304 試験：PS 処方量（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:　Average daily value is calculated as (prescribed weekly PS parameter/ 7) / last available weight prior to or on the date of visit.
Source: M5.3.5.2 SHP633-304 CSR Figure 14.2.2.6A

20.1.3　PS カロリー量の減少

PS 量の変化と同様に、TED/TED 群では PS カロリー量に臨床的に意味のある減少が達成されたが、NTT/NTT 群ではこのような変化は認められなかった。

20.1.3.1　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

TED/TED 群では、Cycle 1 Day 1 における、日誌データに基づく PS カロリー量のベースライン 44.8±18.96 kcal/kg/日からの変化量は−16.2±11.14 kcal/kg/日であり、変化率は−42.4±29.19%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。Cycle 1 投与終了時における PS カロリー量のベースラインからの変化量は−19.1±13.04 kcal/kg/日であり、変化率は−48.5±32.29%であった。

48 週間の累積的なテデュグルチド投与を受けた TED/TED 群の被験者では、Cycle 1 の Wee24 における PS カロリー量のベースラインからの変化量は−18.5±10.47 kcal/kg/日であり、変化率は−49.6±32.57%であった。

NTT/NTT 群では、Cycle 1 の無投与期間における PS カロリー量のベースライン 47.6±21.57 kcal/kg/日からの変化量は+0.28±6.19 kcal/kg/日であり、変化率は+0.15±23.89%であった。Cycle 2 の無投与期間における PS カロリー量のベースラインからの変化量は −2.8±7.77 kcal/kg/日であり、変化率は−7.2±30.40%であった。Cycle 3 の無投与期間における PS カロリー量のベースラインからの変化量は−0.76±4.65 kcal/kg/日であり、変化率は−0.44±8.08%であった。

20.1.3.2　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

TED/TED 群では、Cycle 1 Day 1 における PS 処方カロリー量のベースライン 43.0±18.39 kcal/kg/日からの変化量は−13.4±11.96 kcal/kg/日であり、変化率は−36.2±34.08%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。Cycle 1 投与終了時における PS 処方カロリー量のベースラインからの変化量は−17.5±13.64 kcal/kg/日であり、変化率は−46.1±33.69%であった。

48 週間の累積的なテデュグルチド投与を受けた TED/TED 群の被験者では、Cycle 1 の Week 24 における PS 処方カロリー量のベースラインからの変化量は−17.8±14.36 kcal/kg/日であり、変化率は−46.4±34.10%であった。

NTT/NTT 群では、Cycle 1 の無投与期間における PS 処方カロリー量のベースライン 46.4±21.66 kcal/kg/日からの変化量は−2.3±4.13 kcal/kg/日であり、変化率は−9.8±19.14%であった。Cycle 2 の無投与期間における PS 処方カロリー量のベースラインからの変化量は −2.8±5.07 kcal/kg/日であり、変化率は−9.9±20.62%であった。Cycle 3 の無投与期間における PS 処方カロリー量のベースラインからの変化量は−2.6±6.01 kcal/kg/日であり、変化率は−4.9±9.71%であった。

20.1.4　PS からの完全離脱

TED/TED 群では、被験者 43 例中 7 例（16.3%）が Cycle 1 投与終了時までに経腸の自律性を獲得した。同 7 例中 5 例はコア試験中に経腸の自律性を獲得していた。コア試験中及び Cycle 1 の投与終了時に経腸の自律性を獲得していた被験者 1 例は、Cycle 2 の Week 2 に PS 施行を開始した。

これらの被験者の大部分は出生時以降 PS を必要としており、PS 依存歴は全例が 4 年以上であった。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った。解剖学的構造の分布は試験対象集団全体と類似していた。残存小腸長は 17〜122 cm の範囲であった。7 例中 5 例では回腸末端部が欠損していたが、回腸遠位部又は末端部を有する 2 例中 1 例は完全な回盲弁を有していた。7 例中 6 例において残存結腸の 50%以上に連続性が認められた。

データカットオフ時点において、その他の群では経腸の自律性を獲得した被験者はいなかった。

20.1.5　施行時間の短縮

テデュグルチド投与が週間 PS 施行日数及び 1 日あたりの PS 施行時間の臨床的に意味のある減少と関連したのに対して、NTT/NTT 群ではこのような変化は認められなかった。

日誌データに基づくと、TED/TED 群では、Cycle 1 Day 1 における週間 PS 施行日数のベースライン 6.7±0.88 日/週からの変化量は−0.99±1.89 日/週であり、変化率は−18.0±34.44%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。Cycle 1 投与終了時における週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量は−1.3±2.44 日/週であり、変化率は−22.0±40.27%であった。

NTT/NTT 群では、Cycle 1 の無投与期間又は Cycle 3 の無投与期間において、週間 PS 施行日数のベースライン 6.2±1.79 日からの変化量は認められなかった。Cycle 2 の無投与期間における週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量は−0.20±0.45 日/週であり、変化率は−6.7±14.91%であった。

TED/TED 群では、Cycle 1 Day 1 における 1 日あたりの PS 施行時間のベースライン 11.7±2.94 時間/日からの変化量は−2.6±2.74 時間/日であり、変化率は−26.3±32.36%であった。Cycle 1 投与終了時における 1 日あたりの PS 施行時間のベースラインからの変化量は−3.7±3.91 時間/日であり、変化率は−33.4±36.26%であった。

NTT/NTT 群では、Cycle 1 の無投与期間における 1 日あたりの PS 施行時間のベースライン 9.0±2.29 時間/日からの変化量は−0.23±0.33 時間/日であり、変化率は−3.3±4.53%であった。Cycle 2 の無投与期間における 1 日あたりの PS 施行時間のベースラインからの変化量は −0.60±0.99 時間/日であり、変化率は−10.5±19.29%であった。Cycle 3 の無投与期間における 1 日あたりの PS 施行時間のベースラインからの変化量は−0.18±0.36 時間/日であり、変化率は −2.1±4.10%であった。

TED/TED 群では、PS 量の減少と PS 施行時間の減少との関連性も評価した。Cycle 1 投与終了時における PS 量が 20%以上、50%以上、及び 75%以上減少した被験者は、それぞれ週間 PS 施行日数が、1.8±2.57 日/週（29.2±42.03%）、4.0±2.76 日/週（67.0±43.35%）、及び 5.1±2.53 日/週（87.5±35.36%）短縮し、またそれぞれ 1 日あたりの PS 施行時間は、4.6±3.94 時間/日（41.0±37.05%）、7.4±4.07 時間/日（74.1±35.30%）、及び 9.1±3.14 時間/日（94.5±15.47%）短縮した。

20.2 安全性の結果

20.2.1　曝露状況

本試験中に施行したサイクル数の平均値は、NTT/TED 群が 1.5±0.71 サイクル、TED/TED 群が 1.4±0.49 サイクルであった。データカットオフ時点において、被験者 30 例（TED/TED 群 29 例及び NTT/TED 群 1 例）が Cycle 1 の Week 24 来院を完了していた。また、データカットオフ時点では、Cycle 1 を完了した 17 例（NTT/TED 群 1 例及び TED/TED 群 16 例）が Cycle 2 を開始していた。

データカットオフ時点において、本試験でのテデュグルチド曝露期間（平均値±SD）は、NTT/TED 群が 22.3±2.43 週間、TED/TED 群が 24.1±8.93 週間であった。

NTT/TED 群の曝露期間は、18 週間以上 24 週間未満が 1 例（50.0%）及び 24 週間以上 30 週間未満が 1 例（50.0%）であった。TED/TED 群の曝露期間は、0 週間以上 6 週間未満が 3 例（6.8%）、12 週間以上 18 週間未満が 2 例（4.5%）、18 週間以上 24 週間未満が 13 例（29.5%）、24 週間以上 30 週間未満が 19 例（43.2%）、30 週間以上 36 週間未満が 3 例（6.8%）、36 週間以上 42 週間未満が 1 例（2.3%）、及び 42 週間以上が 3 例（6.8%）であった。

TED-C14-006 試験でテデュグルチド投与を受けていた被験者 47 例中 35 例が、SHP633-304 試験への組入れ後 4 週間以内にテデュグルチド投与サイクルを開始した。

Cycle 2 で投与を再開した被験者 17 例中 9 例において、投与再開は Cycle 1 内でのテデュグルチド投与完了（Cycle 1 の Week 24）後 1 ヵ月以内であった。

20.2.2　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。

20.2.2.1　　有害事象の概要

SHP633-304 試験において認められた試験治療下で発現した有害事象の概要を表 2.7.6.20 - 4 に示す。全体で発現した有害事象の内訳は、NTT/NTT 群が 5 例（83.3%）、22 件、NTT/TED 群が 1 例（50.0%）、5 件、TED/NTT 群が 2 例（66.7%）、3 件、及び TED/TED 群が 41 例（93.2%）、331 件であった。本試験中に被験者に発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。
TED/TED 群では、関連ありと判断された有害事象が 10 例（22.7%）で 13 件発現した。重篤な有害事象の報告は、NTT/NTT 群が 1 例（16.7%）、3 件、TED/NTT 群が 2 例（66.7%）、2 件、及び TED/TED 群が 23 例（52.3%）、48 件であった。以上の重篤な有害事象のうち、関連ありと判断された 2 件の重篤な有害事象が TED/TED 群の被験者 2 例で発現した。本治験中に TED/TED 群の 1 例（2.3%）が死亡した。TED/TED 群の 1 例（2.3%）において治験薬の投与中止に至った有害事象が発現し、TED/TED 群の 2 例（4.5%）で試験の中止に至った有害事象が発現した。被験者 1 例が、ビリルビン血中増加によりテデュグルチドを中止した。血中ビリルビン増加は、治験担当医師によって、重症度は中等度、医原性鉄過剰に起因するものであり、テデュグルチドとの関連なしと判断された。この被験者は試験を継続しているにもかかわらず、中等度の胆汁うっ滞の悪化により治験を中止したと誤って報告された。別の被験者は、重度で治験薬と関連なしとされた SBS の悪化により試験を中止した。この被験者は本事象により後に死亡した。

さらに、テデュグルチド投与前に NTT/TED 群の 1 例で有害事象が 3 件発現したが、これらは試験治療下外であったため、集計表には記載されていない。これらの事象は腹痛、節足動物咬傷アレルギー、及び発熱であった。3 件の事象全てが軽度であり、テデュグルチドと関連なしと判断された。

表 2.7.6.20 - 4 SHP633-304 試験：有害事象全体の概要（安全性解析対象集団）

	NTT/NTT		NTT/TED		TED/NTT		TED/TED		Any TED	
Category	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Any TEAE	5 (83.3)	22	1 (50.0)	5	2 (66.7)	3	41 (93.2)	331	44 (89.8)	339
AE Highest Severity a										
Mild	3 (50.0)		1 (50.0)		0		15 (34.1)		16 (32.7)	
Moderate	2 (33.3)		0		2 (66.7)		18 (40.9)		20 (40.8)	
Severe	0		0		0		8 (18.2)		8 (16.3)	
AE Relationship b										
Not Related	-	-	1 (50.0)	5	2 (66.7)	3	31 (70.5)	318	34 (69.4)	326
Related	-	-	0	0	0	0	10 (22.7)	13	10 (20.4)	13
Any SAE	1 (16.7)	3	0	0	2 (66.7)	2	23 (52.3)	48	25 (51.0)	50
SAE Relationship b										
Not Related	-	-	0	0	2 (66.7)	2	21 (47.7)	46	23 (46.9)	48
Related	-	-	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
AE Leading to Treatment Discontinuation	-		0	0	-		1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
AE Leading to Study Discontinuation	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
TEAE Leading to Death	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1

E=number of events; n=number of subjects experiencing the event TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment-emergent serious adverse event
Note: Percentages are based on the number of subjects enrolled 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 groups TED/TED, TED/NTT, NTT/TED and ANY TED and adverse events that started or worsened on or after the baseline visit of the core study for NTT/NTT.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence, but can be counted multiple times for the number of events.
[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.
Source: M5.3.5.2 SHP633-304 CSR Table 14.3.2.1

20.2.2.2　　有害事象の分析

有害事象の発現頻度を器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に表 2.7.6.20 - 5 に示す。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歴を有する被験者（全 TED 群、89.8%）とテデュグルチド投与歴のない被験者（NTT/NTT 群、83.3%）との間で同程度であったが、被験者 1 例あたりの発現件数（平均値）は TED/TED 群が NTT/NTT 群のほぼ 2 倍であった。全体で発現した有害事象の内訳は、NTT/NTT 群が 5 例（83.3%）、22 件、NTT/TED 群が 1 例（50.0%）、5 件、TED/NTT が 2 例（66.7%）、3 件、及び TED/TED 群が 41 例（93.2%）、331 件であった。

テデュグルチドを投与した全被験者において、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」（61.2%）、「胃腸障害」（57.1%）、並びに「臨床検査」（38.8%）であった。発現頻度が最も高かった有害事象（全 TED 群の被験者の 15%以上）は、嘔吐（28.6%）、発熱（22.4%）、腹痛（16.3%）、及び ALT 増加（16.3%）であった。テデュグルチドを投与した被験者 7 例（14.3%）で発現した有害事象 11 件が SOC で製品の問題に属するものであった。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。

NTT/NTT 群において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」（50.0%）、「胃腸障害」（33.3%）、「傷害、中毒および処置合併症」（33.3%）、並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（33.3%）であった。発現頻度が最も高かった有害事象（NTT/NTT 群の 2 例以上）は、嘔吐（33.3%）及び上気道感染（33.3%）であった。

表 2.7.6.20 - 5　SHP633-304 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		NTT/NTT (N=6)		NTT/TED (N=2)		TED/NTT (N=3)		TED/TED (N=44)		Any TED (N=49)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Any TEAE		5 (83.3)	22	1 (50.0)	5	2 (66.7)	3	41 (93.2)	331	44 (89.8)	339
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	4 (9.1)	4	4 (8.2)	4
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Coagulopathy	凝血異常	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Cardiac Disorders	心臓障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Tachycardia	頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Ear and Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Ear Pain	耳痛	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Eye Disorders	眼障害	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Eye Swelling	眼部腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Dry Eye	眼乾燥	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	2 (33.3)	5	1 (50.0)	2	0	0	27 (61.4)	67	28 (57.1)	69
Vomiting	嘔吐	2 (33.3)	2	1 (50.0)	2	0	0	13 (29.5)	22	14 (28.6)	24
Abdominal Pain	腹痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	8 (18.2)	13	8 (16.3)	13
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	0	7 (15.9)	10	7 (14.3)	10
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	3	3 (6.1)	3
Abdominal Distension	腹部膨満	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Flatulence	鼓腸	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2

表 2.7.6.20 - 5　SHP633-304 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		NTT/NTT (N=6)		NTT/TED (N=2)		TED/NTT (N=3)		TED/TED (N=44)		Any TED (N=49)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Anal Fissure	裂肛	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Constipation	便秘	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Eosinophilic Oesophagitis	好酸球性食道炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Frequent Bowel Movements	排便回数増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Haematochezia	血便排泄	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Haemorrhoids	痔核	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Ileus	イレウス	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Intestinal Ulcer	腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Short-Bowel Syndrome	短腸症候群	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Abnormal Faeces	異常便	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Enteritis	小腸炎	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	2	0	0	0	0	15 (34.1)	21	15 (30.6)	21
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0	0	11 (25.0)	13	11 (22.4)	13
Catheter Site Discharge	カテーテル留置部位分泌物	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Catheter Site Swelling	カテーテル留置部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Complication Associated with Device	医療機器関連合併症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Injection Site Erythema	注射部位紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	2	1 (2.0)	2
Injection Site Reaction	注射部位反応	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Injection Site Swelling	注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Pain	疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Catheter Site Haemorrhage	カテーテル留置部位出血	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.20 - 5　SHP633-304 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		NTT/NTT (N=6)		NTT/TED (N=2)		TED/NTT (N=3)		TED/TED (N=44)		Any TED (N=49)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	1 (16.7)	1	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Cholestasis	胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Drug-Induced Liver Injury	薬物性肝障害	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Immune System Disorders	免疫系障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Anaphylactic Reaction	アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	3 (50.0)	4	0	0	1 (33.3)	2	29 (65.9)	61	30 (61.2)	63
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	2 (33.3)	2	0	0	0	0	7 (15.9)	10	7 (14.3)	10
Device Related Infection	医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (33.3)	1	4 (9.1)	7	5 (10.2)	8
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	4 (9.1)	5	4 (8.2)	5
Viral Infection	ウイルス感染	1 (16.7)	1	0	0	0	0	4 (9.1)	6	4 (8.2)	6
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	3	3 (6.1)	3
Gastrointestinal Bacterial Overgrowth	消化管内細菌過剰増殖	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	4	3 (6.1)	4
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (33.3)	1	2 (4.5)	2	3 (6.1)	3
Urinary Tract Infection	尿路感染	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	3	3 (6.1)	3
Gastroenteritis Viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Otitis Media Acute	急性中耳炎	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Rhinitis	鼻炎	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Candida Infection	カンジダ感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Cystitis	膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Device Related Sepsis	医療機器関連敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Ear Infection	耳感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Enterobiasis	蟯虫症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Eye Infection	眼感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1

表 2.7.6.20 - 5　SHP633-304 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		NTT/NTT (N=6)		NTT/TED (N=2)		TED/NTT (N=3)		TED/TED (N=44)		Any TED (N=49)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Gastroenteritis Astroviral	アストルウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Gastroenteritis Clostridial	クロストリジウム菌性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	4	1 (2.0)	4
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Respiratory Tract Infection	気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Sepsis	敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Tinea Pedis	足部白癬	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Otitis Media	中耳炎	1 (16.7)	1	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	2 (33.3)	3	1 (50.0)	2	0	0	12 (27.3)	13	13 (26.5)	15
Laceration	裂傷	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	3	3 (6.1)	3
Gastrointestinal Stoma Complication	消化管ストーマ合併症	0	0	1 (50.0)	2	0	0	1 (2.3)	1	2 (4.1)	3
Contusion	挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Drug Dispensing Error	調剤過誤	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Gastrostomy Tube Site Complication	胃瘻管部合併症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	2	1 (2.0)	2
Medication Error	投薬過誤	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Postoperative Ileus	術後イレウス	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Skin Abrasion	皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Stoma Complication	ストーマ合併症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Stoma Site Hypergranulation	ストーマ部過剰肉芽	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Fall	転倒	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Ligament Sprain	靭帯捻挫	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Stoma Site Reaction	ストーマ部反応	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.20 - 5　SHP633-304 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		NTT/NTT (N=6)		NTT/TED (N=2)		TED/NTT (N=3)		TED/TED (N=44)		Any TED (N=49)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Investigations	臨床検査	1 (16.7)	1	1 (50.0)	1	0	0	18 (40.9)	73	19 (38.8)	74
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	8 (18.2)	8	8 (16.3)	8
Blood Bicarbonate Decreased	血中重炭酸塩減少	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	3	3 (6.1)	3
Gamma-Glutamyltransferase Increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	3	3 (6.1)	3
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	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Blood Albumin Decreased	血中アルブミン減少	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Blood Urine Present	尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
C-Reactive Protein Increased	C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Gastrointestinal Stoma Output Increased	消化管ストーマ排液増加	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (2.3)	2	2 (4.1)	3
Haematocrit Increased	ヘマトクリット増加	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	3	2 (4.1)	3
Haemoglobin Decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
International Normalised Ratio Increased	国際標準比増加	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	3	2 (4.1)	3
Lipase Increased	リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Neutrophil Count Decreased	好中球数減少	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Platelet Count Decreased	血小板数減少	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Prothrombin Time Prolonged	プロトロンビン時間延長	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	3	2 (4.1)	3
Red Blood Cell Count Decreased	赤血球数減少	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
White Blood Cells Urine Positive	尿中白血球陽性	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Amylase Increased	アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Bacterial Test Positive	細菌検査陽性	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Bilirubin Conjugated Increased	抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1

表 2.7.6.20 - 5　SHP633-304 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		NTT/NTT (N=6)		NTT/TED (N=2)		TED/NTT (N=3)		TED/TED (N=44)		Any TED (N=49)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	2	1 (2.0)	2
Blood Calcium Decreased	血中カルシウム減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Blood Chloride Increased	血中クロール増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Blood Creatinine Decreased	血中クレアチニン減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Blood Creatinine Increased	血中クレアチニン増加	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Blood Glucose Decreased	血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Blood Magnesium Decreased	血中マグネシウム減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Blood Magnesium Increased	血中マグネシウム増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Blood Phosphorus Decreased	血中リン減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Blood Potassium Increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Blood Urea Increased	血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Blood Uric Acid Decreased	血中尿酸減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Blood Uric Acid Increased	血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Body Temperature Increased	体温上昇	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Crystal Urine Present	尿中結晶陽性	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Eosinophil Count Increased	好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	2	1 (2.0)	2
Lymphocyte Count Increased	リンパ球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Neutrophil Count Increased	好中球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Occult Blood Positive	便潜血陽性	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Ph Urine Increased	尿 pH 上昇	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Sapovirus Test Positive	サポウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Weight Decreased	体重減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
White Blood Cell Count Increased	白血球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (33.3)	1	11 (25.0)	16	12 (24.5)	17
Metabolic Acidosis	代謝性アシドーシス	0	0	0	0	1 (33.3)	1	3 (6.8)	4	4 (8.2)	5

表 2.7.6.20 - 5　SHP633-304 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		NTT/NTT (N=6)		NTT/TED (N=2)		TED/NTT (N=3)		TED/TED (N=44)		Any TED (N=49)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Hyperchloraemia	高クロール血症	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Acidosis	アシドーシス	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Dehydration	脱水	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Failure to Thrive	成長障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Feeding Intolerance	栄養補給不耐性	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	2	1 (2.0)	2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	4 (9.1)	6	4 (8.2)	6
Back Pain	背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Muscle Spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	2	1 (2.0)	2
Muscular Weakness	筋力低下	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Pain in Extremity	四肢痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
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 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Skin Papilloma	皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Nervous System Disorders	神経系障害	1 (16.7)	1	0	0	0	0	6 (13.6)	9	6 (12.2)	9
Headache	頭痛	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	5	3 (6.1)	5
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Psychomotor Hyperactivity	精神運動亢進	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Seizure	痙攣発作	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1

表 2.7.6.20 - 5　SHP633-304 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		NTT/NTT (N=6)		NTT/TED (N=2)		TED/NTT (N=3)		TED/TED (N=44)		Any TED (N=49)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Lethargy	嗜眠	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Product Issues	製品の問題	1 (16.7)	2	0	0	0	0	7 (15.9)	11	7 (14.3)	11
Device Occlusion	医療機器閉塞	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	5	3 (6.1)	5
Device Breakage	医療機器破損	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Device Dislocation	医療機器位置異常	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Device Malfunction	医療機器機能不良	1 (16.7)	2	0	0	0	0	1 (2.3)	2	1 (2.0)	2
Psychiatric Disorders	精神障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Abnormal Behaviour	異常行動	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	2	0	0	0	0	13 (29.5)	33	13 (26.5)	33
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0	7 (15.9)	13	7 (14.3)	13
Nasal Congestion	鼻閉	0	0	0	0	0	0	4 (9.1)	5	4 (8.2)	5
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	0	0	0	4 (9.1)	6	4 (8.2)	6
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Aspiration	誤嚥	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Epistaxis	鼻出血	1 (16.7)	1	0	0	0	0	1 (2.3)	2	1 (2.0)	2
Pharyngeal Erythema	咽頭紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Upper Respiratory Tract Congestion	上気道うっ血	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Wheezing	喘鳴	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Rhinitis Allergic	アレルギー性鼻炎	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	5 (11.4)	5	5 (10.2)	5

表 2.7.6.20 - 5　SHP633-304 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		NTT/NTT (N=6)		NTT/TED (N=2)		TED/NTT (N=3)		TED/TED (N=44)		Any TED (N=49)	
Category		**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**	**n(%)**	**E**
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0	4 (9.1)	4	4 (8.2)	4
Night Sweats	寝汗	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Vascular Disorders	血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Superior Vena Cava Occlusion	上大静脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1

E=number of events; n=number of subjects experiencing the event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Percentages are based on the number of subjects enrolled 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 groups TED/TED, TED/NTT, NTT/TED and ANY TED and adverse events that started or worsened on or after the baseline visit of the core study for NTT/NTT.
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.
Source: M5.3.5.2 SHP633-304 CSR Table 14.3.2.2

本試験中に被験者に発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。各被験者において最も重症度が高かった有害事象に基づいて分類すると、NTT/NTT 群で有害事象を発現した被験者の内訳は軽度が 3 例（50.0%）、中等度が 2 例（33.3%）であり、重度の有害事象を発現した被験者はいなかった。NTT/TED 群を同様に分類すると、有害事象を発現した被験者の内訳は軽度が 1 例（50.0%）であり、中等度及び重度の有害事象を発現した被験者はいずれもいなかった。TED/NTT 群では、有害事象を発現した被験者の内訳は中等度が 2 例（66.7%）であり、軽度及び重度の有害事象を発現した被験者はいずれもいなかった。TED/TED 群では、有害事象を発現した被験者の内訳は軽度が 15 例（34.1%）、中等度が 18 例（40.9%）、及び重度が 8 例（18.2%）であった。

重度の有害事象は TED/TED 群の 8 例（18.2%）で報告されたが、NTT/NTT 群、NTT/TED 群、及び TED/NTT 群では重度の有害事象は発現しなかった。重度の有害事象はいずれも、被験者 1 例で 1 件発現した事象であった。代謝性アシドーシス 1 件を除き、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。

関連ありとされた有害事象を SOC 別及び PT 別に表 2.7.6.20 - 6 に示す。関連ありとされた有害事象は、TED/TED 群では 10 例（22.7%）、13 件発現したが、NTT/NTT 群、NTT/TED 群、及び TED/NTT 群では発現しなかった。注射部位紅斑 2 件を除き、関連ありとされた全ての有害事象が、被験者 1 例で 1 件発現した単発の事象であった。

表 2.7.6.20 - 6　SHP633-304 試験：関連ありとされた有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		NTT/NTT (N=6)		NTT/TED (N=2)		TED/NTT (N=3)		TED/TED (N=44)		Any TED (N=49)	
Category		**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Any TEAE		0	0	0	0	0	0	10 (22.7)	13	10 (20.4)	13
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	3	2 (4.1)	3
Large Intestine Polyp	大腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	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	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	4	3 (6.1)	4
Injection Site Erythema	注射部位紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	2	1 (2.0)	2
Injection Site Reaction	注射部位反応	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Injection Site Swelling	注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	3	3 (6.1)	3
Gastrointestinal Stoma Complication	消化管ストーマ合併症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Medication Error	投薬過誤	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Stoma Complication	ストーマ合併症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Metabolic Acidosis	代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Nervous System Disorders	神経系障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Psychomotor Hyperactivity	精神運動亢進	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1

E = number of events; n = number of subjects experiencing the event, TEAE =treatment-emergent adverse event
Note: Percentages are based on the number of subjects enrolled 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 groups TED/TED, TED/NTT, NTT/TED and ANY TED and adverse events that started or worsened on or after the baseline visit of the core study for NTT/NTT.
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.
Source: M5.3.5.2 SHP633-304 CSR Table 14.3.2.4

20.2.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡

本試験では死亡が 1 例報告された。被験者は 1[redacted] 歳の白人男性被験者であった。被験者は 2015 年 8 月 30 日から SBS を有しており、病歴には中腸軸捻転、脳性麻痺、水頭症、発作性疾患、及び股関節亜脱臼が含まれた。被験者は、翌年 8 月 4 日に TED-C14-006 試験においてテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を開始した。テデュグルチドの最終投与は翌々年 7 月 12 日に行われた。同年 8 月 4 日に被験者はホスピスケアに登録され、その時点で PS は中止された。治験責任医師によると、被験者の家族は、PS からの離脱不能、治験薬と関連しない併存症、並びに SBS 及び併存症の両方と関連する QOL 障害を理由に、終末期ケア及び在宅ホスピスを選択した。被験者は、経腸及び経静脈補液並びに栄養サポートの中止により死亡した。SBS の悪化は治験責任医師によって重度、テデュグルチドと関連なしと判断された。当社のファーマコビジランス（以下、PV）部門の医師は、致死的転帰に至った SBS についてテデュグルチドと関連なしと判断している。本事象は疾患の進行と関連した可能性が最も高い。

その他の重篤な有害事象

SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.20 - 7 に示す。重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、テデュグルチドを投与した被験者（全 TED 群、51.0%）が、テデュグルチドを投与しなかった被験者（NTT/NTT 群、16.7%）よりも高かった。重篤な有害事象の報告は、NTT/NTT 群が 1 例（16.7%）、3 件、NTT/TED 群が発現せず、TED/NTT 群が 2 例（66.7%）、2 件、及び TED/TED 群が 23 例（52.3%）、48 件であった。

テデュグルチドを投与した全被験者において、重篤な有害事象が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」（22.4%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（18.4%）、並びに「代謝および栄養障害」（12.2%）であった。重篤な有害事象の大部分が、被験者 1 例で 1 件報告された事象であった。被験者 2 例以上で認められた重篤な有害事象は、発熱（18.4%）、医療機器関連感染（10.2%）、蜂巣炎（4.1%）、インフルエンザ（4.1%）、及び代謝性アシドーシス（4.1%）であった。

NTT/NTT 群の 1 例において 3 件の重篤な有害事象が発現し、内訳は上気道感染 1 件及び医療機器機能不良 2 件であった。

TED/TED 群の 2 例で、治験責任医師によって関連ありと判断された重篤な有害事象が報告された。1 例では重度及びテデュグルチドと関連ありと判断された代謝性アシドーシスが発現し、もう 1 例では軽度及びテデュグルチドと関連ありと判断された投薬過誤が発現した。投薬過誤は非重篤であったが、治験実施計画書の規定に従い重篤な有害事象報告書を用いて報告されたため、当該イベントは臨床試験データベースに重篤な有害事象として誤って登録された。

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 20.5.1）。

他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例に認められた。うち被験者 1 例は胆汁うっ滞の既往があり、中等度のビリルビン増加により、治験薬の投与を中止した。本事象と治験薬は関連なしと判断された。治験責任医師はビリルビン増加の原因を医原性鉄過剰症と判断した。被験者は試

験を継続中である。別の被験者 1 例は、重度で治験薬と関連なしとされた SBS の悪化により試験を中止した。

特に注目すべき有害事象として中等度の大腸ポリープが 1 例に認められた。本事象と治験薬は関連なしと判断され、ポリープは生検も切除もされなかった。本事象による治験薬投与の変更及びその他の処置もなく、被験者は治験を継続した。約 2 ヵ月後の大腸内視鏡による追跡検査の結果、大腸ポリープは確認されなかった。

表 2.7.6.20 - 7 SHP633-304 試験：重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		NTT/NTT (N=6)		NTT/TED (N=2)		TED/NTT (N=3)		TED/TED (N=44)		Any TED (N=49)	
Category		**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Any TESAE		1 (16.7)	3	0	0	2 (66.7)	2	23 (52.3)	48	25 (51.0)	50
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	3	3 (6.1)	3
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Ileus	イレウス	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Short-Bowel Syndrome	短腸症候群	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	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	0	0	0	0	0	0	9 (20.5)	11	9 (18.4)	11
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0	0	9 (20.5)	10	9 (18.4)	10
Complication Associated with Device	医療機器関連合併症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Cholestasis	胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Immune System Disorders	免疫系障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Anaphylactic Reaction	アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1	0	0	1 (33.3)	1	10 (22.7)	17	11 (22.4)	18
Device Related Infection	医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (33.3)	1	4 (9.1)	7	5 (10.2)	8
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Cystitis	膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Device Related Sepsis	医療機器関連敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Gastroenteritis Astroviral	アストルウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Gastroenteritis Clostridial	クロストリジウム菌性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Sepsis	敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1

表 2.7.6.20 - 7　SHP633-304 試験：重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		NTT/NTT (N=6)		NTT/TED (N=2)		TED/NTT (N=3)		TED/TED (N=44)		Any TED (N=49)	
Category		**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	1 (16.7)	1	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	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Medication Error	投薬過誤	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Postoperative Ileus	術後イレウス	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Investigations	臨床検査	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (33.3)	1	5 (11.4)	6	6 (12.2)	7
Metabolic Acidosis	代謝性アシドーシス	0	0	0	0	1 (33.3)	1	1 (2.3)	2	2 (4.1)	3
Dehydration	脱水	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Failure to Thrive	成長障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Feeding Intolerance	栄養補給不耐性	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Nervous System Disorders	神経系障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Seizure	痙攣発作	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Product Issues	製品の問題	1 (16.7)	2	0	0	0	0	2 (4.5)	2	2 (4.1)	2
Device Breakage	医療機器破損	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Device Dislocation	医療機器位置異常	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Device Malfunction	医療機器機能不良	1 (16.7)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1
Vascular Disorders	血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1

表 2.7.6.20 - 7 SHP633-304 試験：重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

		NTT/NTT (N=6)		NTT/TED (N=2)		TED/NTT (N=3)		TED/TED (N=44)		Any TED (N=49)	
Category		**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Superior Vena Cava Occlusion	上大静脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1	1 (2.0)	1

E = number of events; n = number of subjects experiencing the event, TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Note: TESAE, defined as serious treatment emergent events occurring from the time of the signing of the informed consent form (ICF) for the SHP633-304 extension study through last study visit.
Note: Percentages are based on the number of subjects enrolled 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 groups TED/TED, TED/NTT, NTT/TED and ANY TED and adverse events that started or worsened on or after the baseline visit of the core study for NTT/NTT.
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.
Source: M5.3.5.2 SHP633-304 CSR Table 14.3.4.1

20.2.4　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

被験者 3 例で、ベースライン後の消化器検査で臨床的に問題となる所見が認められた。被験者 1 例において結腸内視鏡検査中に盲腸ポリープが認められた。このイベントは、注目すべき有害事象の大腸ポリープとして報告され、治験責任医師はこれを中等度及びテデュグルチドと関連ありと判断した。ポリープの生検及び切除は行われなかった。治験薬及びその他の治療に関して措置は行わず、被験者は本試験を継続した。この被験者に対して約 2 ヵ月後に実施した経過観察の結腸内視鏡検査では、結腸ポリープは全く認められなかった。2 例目の被験者は、スクリーニング時に便潜血検査が陽性であった。この被験者に対する結腸内視鏡検査によってカンジダ感染が認められた。3 例目の被験者では、空腸結腸吻合部に潰瘍が認められた。

TED/TED 群では、PS が減少したにもかかわらず、本試験中に排便量、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 PS の調整が適切に設定されたことを示している。

TED/TED 群でテデュグルチドに対する抗体が認められた被験者は、Cycle 1 Day 1 が 44 例中 6 例（13.6%）、Cycle 1 の Week 12 が 41 例中 15 例（36.6%）、Cycle 1 Week 24 が 26 例中 14 例（53.8%）、Cycle 1 の Week 28 が 6 例中 1 例（16.7%）、Cycle 2 の Day 1 が 15 例中 4 例（26.7%）、及び Cycle 2 の Week 12 が 4 例中 2 例（50.0%）であった。さらに、TED/TED 群の被験者 2 例中 1 例（50.0%）では、Cycle 1 の無投与期間においてテデュグルチドに対する抗体が認められた。1 例では Cycle 1 の Week 24 において中和抗体が認められた。処方及び日誌の両データによると、抗テデュグルチド抗体検査で Cycle 1 の Week 24 までに陽性が認められた被験者 21 例中 11 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。これらの被験者のうち 1 例で注射部位反応が報告された。

TED/TED 群及び NTT/NTT 群において体重、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 TED/TED 群の PS 減少量が適切に設定されたことを示している。NTT/TED 群の被験者では、本継続投与試験のテデュグルチド投与中に、体重及び身長の Z スコアに改善がみられた。

20.3 結論

SHP633-304 試験では、テデュグルチドの長期投与中に有効性が維持されることを裏付けるデータが得られた。テデュグルチドを投与しない場合には腸管順応がごくわずかであった。コア試験及び本継続投与試験の両方でテデュグルチド投与を受けた被験者のうち 7 例は、過去数年間にわたって PS を必要としていたにもかかわらず、経腸の自律性の獲得又は維持を行うことができた。コア試験及び本継続投与試験の両方でテデュグルチド投与を受けた被験者では、PS 量、PS カロリー量、週間 PS 施行日数、及び 1 日あたりの PS 施行時間に臨床的に意味のある減少が認められた。観察された治療結果を踏まえると、SBS を有する小児に対しては、腸管順応を最適化するために、長期的なテデュグルチド投与を継続することが必要である可能性が高い。テデュグ

ルチドの安全性プロファイルは、過去の小児試験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。

20.4 付録

20.4.1 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	医療機器機能不良、上気道感染
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	NTT/NTT
投与開始日	-
投与終了日	-

【叙述】

被験者 [redacted] は、短腸症候群を有する[redacted]歳黒人男性。病歴及び手術歴は、鉄欠乏性貧血、未熟児網膜症、異常便、鼠径ヘルニア、発育遅延、胆石症、医療機器関連感染、非経口栄養関連肝障害、脱水、栄養補給障害、発達性会話障害、早産児、選択的摂食障害、虫垂切除、試験開腹、胃瘻造設術、鼠径部ヘルニア修復、空腸瘻造設、空腸瘻閉鎖、小腸切除、真菌血症、壊死性大腸炎、コロナウイルス感染、マラセチア感染、眼乾燥、口唇乾燥、経口嫌悪、及び非経口完全栄養であった。併用薬は、ヘパリン、アムホテリシン B、リポソーム、カルメロース、ファモチジン、硫酸鉄、ブドウ糖、パラフィン、イブプロフェン、インフルエンザワクチン、硫酸マグネシウム、ピペラシリン・タゾバクタム、塩化カリウム、及びバンコマイシンであった。

本被験者は TED-C14-006 試験に以前参加しており、標準治療を受けていた。SHP633-304 試験中、本被験者はテデュグルチドの投与を開始しなかった。

2017 年 5 月 1 日、軽度の重篤な有害事象（SAE）として、末梢挿入中心静脈カテーテル（PICC）の機能不良と記載された医療機器機能不良（初回エピソード）が報告され、入院を要した。同日、PICC のフラッシュができなかったため、本被験者は再来院した。アルテプラーゼをカテーテルに注入できなかった。同日、胸部 X 線検査が実施され、PICC が適切な位置にあることが示された。入院後、アルテプラーゼをカテーテル内に注入した。PICC は数時間以内に機能し、カテーテルの交換は不要であった。本事象による治験薬に対する措置は取られなかった。アルテプラーゼ及び塩化ナトリウム（同年 5 月 1 日）、並びにデキストロース輸液 10%（同年 5 月 1 日～同年 5 月 2 日）が投与された。同年 5 月 2 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、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。本事象は本被験者の基礎疾患及び中心静脈カテーテルと関連していた。

同年 8 月 16 日、軽度の SAE として、PICC の機能不良と記載された医療機器機能不良（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。同日、カテーテルが破損したため、本被験者は救急科に搬送された。検査時、留置された PICC のハブが破損していた。カテーテルは無傷の状態で抜去された。同年 8 月 17 日、本被験者は入院し、中心静脈カテーテルが挿入された。本事象による治験薬に対する措置は取られなかった。同年 8 月 17 日、リドカイン、ミダゾラム、及びプロポフォールが投与された。同年 8 月 18 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。企業のファーマコビジランス部門の医師は、医療機器機能不良を治験薬と関連なしと判断し、本被験者が意図せず静脈カテーテルを破損させたと述べた。

同年 11 月 3 日、軽度の SAE として上気道感染が報告され、入院を要した。本被験者は、前日（同年 11 月 2 日）から発熱が認められていた。本事象による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（同年 11 月 3 日、同年 11 月 5 日～同年 11 月 6 日）、塩化ナトリウム（同年 11 月 6 日～同年 11 月 8 日）が投与された。同年 11 月 8 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。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、上気道感染を治験薬と関連なしと判断した。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と述べた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	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、白人
試験開始日	-
治験薬	TED/NTT
投与開始日	-
投与終了日	-

【叙述】
被験者 [redacted] は、短腸症候群を有する [redacted] 歳白人男性。病歴及び手術歴は、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、尿流量減少、腸管手術、尿管結石除去、結石性胆嚢炎、Foley 膀胱カテーテル除去、異所性腎結石、及び逆行性腎内手術であった。併用薬は、セフィキシム、マンニトール、リファキシミン、炭酸水素ナトリウム、ウルソデオキシコール酸、ビタミン K（詳細不明）、クエン酸カリウム、及び輸液療法であった。
本被験者は TED-C14-006 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。SHP633-304 試験中、本被験者はテデュグルチドの投与を開始しなかった。
2018 年 1 月 12 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として代謝性アシドーシスが報告され、入院を要した。同日、本被験者は無力症のため来院した。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。治療として、炭酸水素ナトリウムの静脈内投与（同年 1 月 12 日～同年 1 月 15 日）及び経口投与（同年 1 月 15 日～同年 1 月 18 日）、並びに非経口栄養が行われた。同年 1 月 15 日、SAE である代謝性アシドーシスは消失し、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、本被験者がテデュグルチドの投与を受けていなかったため、代謝性アシドーシス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	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	TED/NTT
投与開始日	-
投与終了日	-

【叙述】
被験者 [redacted] 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、連続的横切開腸形成術、治療中断、及び薬物過敏症（モルヒネアレルギー）であった。併用薬は、ロペラミド、ラニチジン、メトロニダゾール、アモキシシリン・クラブラン酸、コレカルシフェロー

ル、ヒドロコルチゾン、ランソプラゾール、グアンファシン塩酸塩、鉄、塩酸ロペラミド、メトロニダゾール、及び taurolidine であった。

本被験者は TED-C14-006 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。SHP633-304 試験中、本被験者はテデュグルチドの投与を開始しなかった。

2017 年 8 月 2 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。同年 8 月 1 日、コア試験である TED-C14-006 試験の Week 28（試験終了時来院）に、本被験者は軽度の脱水及び発熱のため来院した。血液培養が実施され、予備的な結果ではコアグラーゼ陰性ブドウ球菌陽性であった。本被験者は、医療機器関連感染（ブロビアックカテーテル感染）のため入院した（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。セフォタキシム（同年 8 月 1 日～同年 8 月 5 日）、アセトアミノフェン（同年 8 月 1 日～同年 8 月 10 日）、バンコマイシン（同年 8 月 1 日～同年 8 月 19 日）、及びリファンピシン（同年 8 月 6 日～同年 8 月 10 日）が投与された。同年 8 月 19 日、SAE である医療機器関連感染は消失した。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。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、治験薬投与及び本事象発現に時間的関連性はないと述べた。企業の PV 部門の医師によると、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く、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ありと判断された。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器関連感染、短腸症候群
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	TED/TED
投与開始日	2017/2/23
投与終了日	2017/7/12

【叙述】

被験者 [redacted] 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、発熱、感染性腸炎、医療機器関連合併症、てんかん、発育性股関節形成不全、腹腔鏡検査、脳室腹腔シャント、胃瘻造設術、内視鏡検査、上部消化管（GI）の内視鏡検査、カテーテル留置、食物アレルギー、薬物過敏症、両麻痺、機能性 GI 障害、脳性麻痺、白内障、下痢、胃食道逆流性疾患、季節性アレルギー、関節脱臼、よだれ、水頭症、痙攣発作、不眠症、小腸手術、腹痛、激越、咳嗽、水腎症、腎結石、嘔吐、腸瘻閉鎖、結腸切除、及び胃腸障害治療であった。併用薬は、フルチカゾンプロピオン酸エステル、アスコルビン酸、バクロフェン、クロニジン、コレカルシフェロール、ジフェンヒドラミン塩酸塩、エリスロマイシン、硫酸鉄、グリコピロニウム、塩酸ロペラミド、エソメプラゾール、ガバペンチン、レベチラセタム、hydrocodone bitartrate／アセトアミノフェン、オロパタジン、ジアゼパム、オロパタジン塩酸塩、リファキシミン、及びコラーゲンであった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 2 月 23 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

同年 4 月 2 日、重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。本被験者では 101.7°F の発熱が認められ、特に中心静脈カテーテルが留置されていたため救急科に搬送され、入院した。中心静脈カテーテルの血液培養では大腸菌陽性であり、本被験者の発熱は持続していた。抗生物質が 2 週間静脈内投与された。同年 4 月 5 日、本被験者は退院した。本事象による治験薬に対する措置は取られなかった。同年 4 月 3 日～同年 4 月 16 日、セ

フトリアキソンナトリウムが投与された。同年 4 月 16 日、SAE である医療機器関連感染は消失した。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、医療機器関連感染がテデュグルチドと関連なしという治験責任医師の判断に同意した。短腸症候群の被験者が長期的な薬剤投与のために医療機器を留置することが多く、本事象は、医療機器の長期的な留置による感染と関連すると述べた。

同年 8 月 4 日、重度の SAE として短腸症候群が報告され、短腸症候群の悪化と記載された。本被験者はホスピスケアに登録され、その時点で非経口完全栄養（TPN）は中止された。治験責任医師によると、本被験者の家族は、TPN からの離脱不能、治験薬と関連のない併存疾患、並びに短腸症候群及び併存疾患の両方と関連する QOL の低下のため、エンドオブライフケア及び在宅ホスピスを行うことを選択した。SAE の発現中に治療は行われなかった。SAE である短腸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。同年 8 月 15 日、EN・輸液及び非経口栄養・輸液によるサポートを中止したため、本被験者は死亡した。治験責任医師は、SAE である短腸症候群の悪化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。本被験者の家族は、併存疾患により QOL が低下したことから、息子のためにエンドオブライフケア／ホスピスケアを行うことを選択した、また、本事象は疾患進行と関連している可能性が最も高かったと述べた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	インフルエンザ、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	TED/TED
投与開始日	2017/7/7
投与終了日	-

【叙述】

被験者 [redacted] 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、下痢、季節性アレルギー、医療機器関連感染、RS ウイルス感染、肝機能検査異常、気管支肺異形成症、慢性呼吸不全、早産、おむつ皮膚炎、胃瘻造設術、深部静脈血栓症、及び季節性アレルギーであった。併用薬は、ジフェンヒドラミン、エノキサパリン、エタノール、フルチカゾンプロピオン酸エステル、ヘパリンナトリウム、ヒドロコルチゾン、ロペラミド、ミコナゾール、及び含糖酸化鉄であった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 7 月 7 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

翌年 1 月 23 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）としてインフルエンザ及び発熱が報告された。本被験者は発熱のため来院し、A 型インフルエンザ陽性であることが判明した。血液培養は全て陰性であった。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、イブプロフェン、及びピペラシリン・タゾバクタム（同年 1 月 23 日）、オセルタミビル（同年 1 月 23 日～同年 1 月 24 日）、オンダンセトロン（同年 1 月 23 日～同年 1 月 31 日）、リファキシミン（同年 1 月 24 日～同年 2 月 4 日）、並びにゲンタマイシン（同年 2 月 4 日～同年 2 月 20 日）が投与された。同年 2 月 6 日、SAE であるインフルエンザ及び発熱は消失し、本被験者は退院した（日付不明）。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。

被験者番号	[redacted]

重篤な有害事象	発熱、医療機器関連感染、敗血症
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	TED/TED
投与開始日	2017/7/14
投与終了日	-

【叙述】
被験者[redacted]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、下痢、静脈造影、過食、血管形成、中心静脈カテーテル留置、上大静脈閉塞、上大静脈症候群、医療機器関連感染、及び低カリウム血症であった。併用薬は、リファキシミン、フッ化物、トリメトプリム・スルファメトキサゾール、エノキサパリンナトリウム、*Lactobacillus acidophilus*、ロペラミド、リファキシミン、及びビタミンEであった。

本被験者はTED-C14-006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。2017年7月14日、SHP633-304試験中に本被験者はテデュグルチド0.05 mg/kg/dayの投与を開始した。

同年10月15日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として発熱、医療機器関連感染、及び敗血症が報告され、入院を要した。同日、血液培養で、グラム陰性桿菌及び肺炎桿菌が陽性で、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生を伴っていた。同年10月16日、血液培養の結果は陰性であった。治験薬に対する措置は取られなかった。バンコマイシン（同年10月15日～同年10月16日）及びメロペネム（同年10月16日～同年10月30日）が投与された。同年10月19日、SAEである発熱、医療機器関連感染、及び敗血症は消失し、本被験者は退院した（日付不明）。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、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	発熱、クロストリジウム菌性胃腸炎、蜂巣炎
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	TED/TED
投与開始日	2017/3/23
投与終了日	-

【叙述】
被験者[redacted]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、貧血、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、早産児、注意欠陥多動性障害、腎萎縮、腹壁破裂、十二指腸閉鎖、多発性胃腸閉鎖、非経口栄養、中心静脈カテーテル留置、金属アレルギー、薬物過敏症（アモキシシリン、硫酸鉄、クラブラン酸カリウム、及びメチルフェニデート）、菌血症、食欲減退、腹部手術、腹部癒着、及び胃瘻造設術であった。併用薬は、シプロヘプタジン、アルテプラーゼ、アセトアミノフェン、アトモキセチン、*Bifidobacterium infantis*、セファゾリン、リドカイン・炭酸水素ナトリウム、デキサメタゾン、デクスメデトミジン、フェンタニル、硫酸鉄、フィダキソマイシン、乳酸リンゲル液、グアンファシン塩酸塩、ヘパリン、インフルエンザワクチン、hydrocodone／アセトアミノフェン、メラトニン、モルヒネ、オンダンセトロン、塩化カリウム、及びプロポフォールであった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 3 月 23 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

同年 2 月 21 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。同日、本被験者で 101.4（単位不明）の発熱が認められ、入院した。同年 2 月 23 日、血液培養の結果は陰性であった。SAE 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（TEAE）は、頭痛（同年 2 月 21 日～同年 2 月 22 日）及び腹痛（同年 2 月 21 日～同年 2 月 23 日）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。イブプロフェン（同年 2 月 21 日～同年 2 月 22 日）、並びにセフトリアキソン及びバンコマイシン（同年 2 月 21 日～同年 2 月 23 日）が投与された。同年 2 月 23 日、SAE である発熱は消失した。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。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、発熱を治験薬と関連なしと判断した。

同年 3 月 30 日、非重篤な TEAE としてクロストリジウム菌性胃腸炎が報告された。同年 4 月 6 日～同年 4 月 11 日及び同年 4 月 16 日、メトロニダゾールが投与された。同年 4 月 19 日、本 TEAE は消失したと報告された。

同年 4 月 20 日、中等度の SAE としてクロストリジウム菌性胃腸炎が報告され、入院を要した。本被験者はクロストリジウム・ディフィシレ陽性であり、以前メトロニダゾールによる治療を受けたにもかかわらず、下痢が増加した。また、本被験者はクロストリジウム・ディフィシレ感染に関連する脱水及び低ナトリウム血症と診断された。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 4 月 20 日）及びバンコマイシン（同年 4 月 20 日～同年 4 月 22 日）が投与された。同年 4 月 22 日、SAE であるクロストリジウム菌性胃腸炎は消失した。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。企業の PV 部門の医師は、クロストリジウム菌性胃腸炎を治験薬と関連なしと判断し、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いと述べた。

同年 4 月 23 日、非重篤な TEAE としてクロストリジウム菌性胃腸炎が報告された。同年 4 月 25 日～同年 5 月（日付不明）及び同年 6 月 6 日～同年 7 月（日付不明）、バンコマイシンが投与された。同年 6 月 15 日、本 TEAE は消失した。

翌年 1 月 20 日、中等度の SAE として蜂巣炎が報告され、入院を要した。中心静脈カテーテル挿入部位付近の紅斑及び皮膚刺激のため来院した。発熱は認められず、血行動態は安定していた。本被験者は、中心静脈カテーテル感染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。治験薬に対する措置は取られなかった。同年 1 月 20 日～同年 1 月 22 日、ピペラシリン・タゾバクタム及びバンコマイシンが投与された。同年 1 月 22 日、SAE である蜂巣炎は消失した。同日に本被験者は退院し、クリンダマイシンが追加で 6 日間経口投与された。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、蜂巣炎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蜂巣炎などの感染リスクを高める。本事象は、本被験者の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	咳嗽、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	TED/TED
投与開始日	2017/2/9
投与終了日	-
【叙述】	

被験者[redacted]は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴及び手術歴は、脾腫、腹部膨満、胃腸音異常、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐、医療機器使用部位反応、肝障害、薬物過敏症（ウイルス生ワクチンアレルギー）、アシドーシス、早産児、医療機器リーク、食道－胃底部形成術、腹壁破裂、バンコマイシン過敏症、及び非経口栄養であった。併用薬は、アルテプラーゼ、電解質溶液、炭酸カルシウム、リドカイン・炭酸水素ナトリウム、クエン酸・クエン酸ナトリウム、*Allium cepa*／*Hepar sulphuris calcareum*／*Hydrastis canadensis*／リン／*Pulsatilla pratensis*／塩化ナトリウム／イオウ、ヒドロコルチゾン、インフルエンザワクチン、ランソプラゾール、エソメプラゾール、グアイフェネシン、メトロニダゾール、オンダンセトロン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、塩酸プソイドエフェドリン、ラニチジン、ブドウ糖、カリウム、norflurane、pentafluoropropane、及びアセトアミノフェンであった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 2 月 9 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

本被験者は発熱及び咳嗽のため救急科を受診した（日付不明）。同年 10 月 3 日、本被験者の母親は、本被験者にうっ血及び「乾性咳嗽」が認められたと報告した。同年 10 月 4 日、本被験者は発熱のため入院した。同年 10 月 3 日及び同年 10 月 4 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として咳嗽及び発熱がそれぞれ報告された。同年 10 月 4 日、体温は 101.5（単位の報告なし）であった。報告によると、ベースラインの経口での食欲又は便量に変化はなく、嘔吐、発疹、及びシックコンタクトはなかった。治験薬に対する措置は取られなかった。血液培養用の検体が採取され、中心静脈カテーテルの受動感染に対して抗生物質が経験的に投与された。同年 10 月 4 日の胸部 X 線検査所見から、細気管支炎又は反応性気道疾患が示唆された。咳嗽及び感冒薬（同年 10 月 3 日）、アセトアミノフェン、セフェピム、及び塩化ナトリウム（同年 10 月 4 日）、ジフェンヒドラミン、ピペラシリン・タゾバクタム、及びバンコマイシン（同年 10 月 4 日～同年 10 月 6 日）、並びにセチリジン（同年 10 月 5 日～同年 10 月 6 日）が投与された。同年 10 月 7 日、SAE である咳嗽及び発熱は消失し、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、咳嗽及び発熱を治験薬と関連なしと判断し、本 SAE の原因は基礎疾患である可能性が最も高いと述べた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	下痢、栄養補給不耐性、上大静脈閉塞、アストロウイルス性胃腸炎
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	TED/TED
投与開始日	2017/6/28
投与終了日	-

【叙述】

被験者[redacted]は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人女性。病歴及び手術歴は、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、早産児、斜視矯正術、上大静脈閉塞、中心静脈カテーテル血流感染、季節性アレルギー、上気道感染、新生児壊死性腸炎、連続的横切開腸形成術、栄養補給チューブ使用者、及び薬物過敏症（バンコマイシン及び midazolam hydrochloride）であった。併用薬は、ロラタジン、ファモチジン、アセトアミノフェン、アスピリン、バリウム、ブピバカイン、セファゾリン、デキサメタゾン、デクスメデトミジン、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン、フェンタニル、グリコピロニウム、イブプロフェン、インフルエンザワクチン、イオヘキソール、リドカイン、メラトニン、マクロゴール 3350、ミダゾラム、ネオスチグミン、オンダンセトロン、Plasma-Lyte A、プロポフォ

ール、ラニチジン、リファキシミン、塩化ナトリウム、simeticone、ベクロニウム、及びビタミン B12（詳細不明）であった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 6 月 28 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

同年 5 月 25 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として下痢及び栄養補給不耐性が報告され、入院に至った。前日（同年 5 月 24 日）、嘔吐、ガス発生、栄養補給不耐性、及び胃瘻管からの便排出の可能性があったため、本被験者は救急科（ED）を受診した。血液培養及び胃腸病原体検出キットの結果は陰性であった。同年 5 月 25 日、体温は 101°F であった。治験薬に対する措置は取られなかった。同年 5 月 25 日～同年 5 月 28 日、バンコマイシンが投与された。同年 5 月 28 日、SAE である下痢及び栄養補給不耐性は消失した。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。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、下痢及び栄養補給不耐性を治験薬と関連なしと判断した。これらの事象の原因は、試験対象疾患の進行である可能性が最も高いと述べた。

同年 8 月（日付不明）、中等度の SAE として上大静脈閉塞が報告された。治験薬に対する措置は取られなかった。同年 11 月 14 日、予定された処置として心臓カテーテル留置が実施された。同年 11 月 15 日、SAE である上大静脈閉塞は消失した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。

同年 12 月 18 日、非重篤な治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）として腹痛が報告された。

翌年 1 月 14 日、中等度の SAE としてアストロウイルス性胃腸炎が報告され、入院に至った。同日、本被験者は 101（単位の報告なし）の発熱、下痢、腹痛、及び食欲減退のため ED を受診した。アストロウイルス検査の結果は陽性であった。同年 1 月 16 日時点で、血液培養は陰性であった。SAE であるアストロウイルス性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。同年 1 月 14 日～同年 1 月 16 日、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。同年 1 月 17 日、SAE であるアストロウイルス性胃腸炎は消失した。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。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、アストロウイルス性胃腸炎を治験薬と関連なしと判断した。また、本事象は試験対象疾患と関連する可能性があると述べた。

同年 1 月 26 日、非重篤な TEAE である腹痛は消失した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	腎結石症
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	TED/TED
投与開始日	2017/8/7
投与終了日	-

【叙述】

被験者 [redacted] 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、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、早産児、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、腹部診査、膀胱結石除去、膀胱カテーテル留置、膀胱修復、中心静脈カテーテル留置、結腸瘻造設、腸管吻合、脊髄除圧、細菌感染、腹痛、膀胱ポリープ、便量増加、左精巣感染、左精巣上体嚢胞、及び反復性尿路感染であった。併用薬は、メントール／酸化亜鉛、ラニチジン塩酸塩、電解質、トコフェロール、バシトラシン、経口補水塩製剤、ヒドロモルフォン塩酸塩、エタノール、硫酸鉄、インフルエンザワクチン、ゲンタマイシン硫酸塩、ヘパリン、hydrocodone bitartrate・アセトアミノフェン、パラフィン、塩酸ロペラミド、注射用マルチビタミン、レボフロキサシン、イミダゾール及びトリアゾール誘導体、イブプロフェン、gramicidin／neomycin sulfate／ナイスタチン／トリアムシノロンアセトニド、nitrofurantoin、ナイスタチン、ペクチン、ランソプラゾール、phenazopyridine hydrochloride、塩化ナトリウム、オンダンセトロン、及びアセトアミノフェンであった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 8 月 7 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

同年 10 月 25 日、非重篤な治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）として尿路感染が報告された。同年 11 月 8 日、本 TEAE は消失した。

同年 12 月 5 日、軽度の重篤な有害事象（SAE）として腎結石症が報告され、入院を要した。同年 5 月 12 日、以前に結石閉塞のため恥骨上チューブの交換を受けており、膀胱鏡検査の陰影の術中画像から、左骨盤腎内に結石が認められた。同年 12 月 5 日、尿培養ではモルガネラ、クレブシエラ、プロビデンシア、及びブドウ球菌が認められた。同年 12 月 15 日、膀胱尿道鏡検査、腎結石のレーザー砕石術、及び左尿管ステント留置を受けた。同年 12 月 19 日、左腎瘻カテーテル挿入、結石除去、左腎瘻管留置、左腎尿管ステント留置を受けた。同年 12 月 21 日及び同年 12 月 22 日、腎尿管ステント及び腎瘻管が段階的に抜去された。治験薬に対する措置は取られなかった。トコフェロール及びトリアムシノロン（同年 12 月 6 日～同年 12 月 11 日）、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（同年 12 月 9 日～同年 12 月 14 日）、ジフェンヒドラミン塩酸塩（同年 12 月 5 日～同年 12 月 9 日）、クエン酸・クエン酸ナトリウム（同年 12 月 16 日～同年 12 月 17 日）、セフェピム（同年 12 月 6 日～同年 12 月 15 日）、フルコナゾール（同年 12 月 10 日、同年 12 月 16 日～同年 12 月 22 日）、オキシブチニン塩酸塩（同年 12 月 6 日～同年 12 月 11 日）、フェンタニル（同年 12 月 19 日、同年 12 月 21 日）、セフェピム塩酸塩（同年 12 月 16 日～同年 12 月 22 日）、モルヒネ硫酸塩（同年 12 月 19 日～同年 12 月 22 日）、オメプラゾール（同年 12 月 6 日～同年 12 月 11 日、同年 12 月 15 日～同年 12 月 22 日）、アセトアミノフェン（同年 12 月 10 日～同年 12 月 11 日、同年 12 月 15 日～同年 12 月 20 日）、アンピシリンナトリウム・ スルバクタムナトリウム（同年 12 月 6 日～同年 12 月 29 日）、エルゴカルシフェロール・レチノール（同年 12 月 6 日～同年 12 月 11 日、同年 12 月 16 日～同年 12 月 22 日）、並びにコレカルシフェロール（同年 12 月 6 日～同年 12 月 11 日、同年 12 月 15 日～同年 12 月 21 日）が投与された。同年 12 月 21 日、SAE である腎結石症は消失した。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。企業の PV 部門の医師は、腎結石症を治験薬と関連なしと判断し、本事象は基礎疾患と関連する可能性が最も高いと述べた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	術後イレウス
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	TED/TED
投与開始日	2017/8/21
投与終了日	-
【叙述】	

被験者[redacted]は、短腸症候群の[redacted]歳白人女性。病歴及び手術歴は、貧血、嚥下障害、発育遅延、医療機器関連血栓症、胆汁うっ滞、薬物過敏症（クロルヘキシジンアレルギー、セボフルランアレルギー、及びバンコマイシンアレルギー）、細菌性疾患キャリアー、消化管内細菌過剰増殖、鉄欠乏、ビタミン D 欠乏、膀胱尿管逆流、血栓症、尿酸異常、注意欠陥多動性障害、下痢、好酸球性結腸炎、及び鼻閉であった。併用薬は、エタノール、サラゾスルファピリジン、ウルソデオキシコール酸、ブデソニド、エノキサパリンナトリウム、エルゴカルシフェロール、硫酸鉄、ヘパリン、インフルエンザワクチン、塩酸ロペラミド、ロラタジン、グアンファシン塩酸塩、ミコナゾール、ナイスタチン、アセトアミノフェン、及び酸化亜鉛であった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 8 月 21 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

同年 11 月 10 日、軽度の重篤な有害事象（SAE）として術後イレウスが報告され、入院を要した（日付不明）。本被験者は、小腸閉塞の可能性に対する非手術的管理のため、一般外科に入院した。発熱は認められず、バイタルサインは安定していた。更なる管理のため、本被験者は胃腸及び肝臓科に搬送され、経鼻胃管（NGT）及び胃空腸管が交換された（日付不明）。腹部 X 線検査の結果、ガスパターンの改善が認められ、経鼻胃排出量（160 mL）は異常であった（日付不明）。本事象により治験薬の投与は中断された。オンダンセトロン（同年 11 月 10 日）、セフェピム（同年 11 月 10 日）、ウルソデオキシコール酸（同年 11 月 12 日～同年 11 月 15 日）、及びロラタジン（同年 11 月 13 日～同年 11 月 15 日）が投与された。NGT が抜去され、EN が漸増法で再開された（日付不明）。同年 11 月 14 日、SAE である術後イレウスは消失し、本被験者は退院した（日付不明）。退院時、本被験者の在宅栄養に対する忍容性は良好であった。同年 11 月 15 日（Day 302）、治験薬の投与が再開された。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、術後イレウスは試験対象疾患の既知の合併症であるため、術後イレウス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	医療機器関連合併症、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	TED/TED
投与開始日	2017/8/7
投与終了日	-

【叙述】

被験者[redacted]は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人女性。病歴及び手術歴は、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、鎖骨下静脈血栓症、重炭酸塩低値、及び胃炎であった。併用薬は、エルゴカルシフェロール、ビタミン（詳細不明）、単純マルチビタミン、アスコルビン酸・ascorbyl palmitate、エタノール、ヘパリン、ヒドロコルチゾン、インフルエンザワクチン、メトロニダゾール、シプロヘプタジン塩酸塩、ランソプラゾール、レボチロキシンナトリウム、及び塩化ナトリウムであった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 8 月 7 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

同年 9 月 16 日、軽度の重篤な有害事象（SAE）として、中心静脈カテーテル（CVC）合併症と記載された医療機器関連合併症が報告され、入院を要した。本被験者は救急科を受診し、中心静脈カテーテルの穴を修復するため入院した。同年 9 月 17 日、CVC が修復された。治験薬に対する措置は取られなかった。同年 9 月 16 日、アルテプラーゼが投与された。同年 9 月 17 日、

SAE である医療機器関連合併症は消失し、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。本 SAE の別の原因として、基礎疾患が考えられた。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連合併症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く、また、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く、医療機器の長期的な留置はカテーテル関連合併症のリスクを高めると述べた。

同年 11 月 12 日、軽度の SAE として発熱が報告された。本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）。白血球数は 6.3 であった（単位及び基準範囲の報告なし）。治験薬に対する措置は取られなかった。同年 11 月 12 日～同年 11 月 14 日、セフェピム及びバンコマイシンが投与された。同年 11 月 16 日、SAE である発熱は消失し、本被験者は退院した（退院日の報告なし）。退院時、CVC から採取した血液培養の結果は陰性であり、過去 24 時間にわたり発熱は認められなかった。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。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、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く、医療機器の長期的な留置は感染リスクを高めると述べた。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。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	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、白人
試験開始日	-
治験薬	TED/TED
投与開始日	2017/7/10
投与終了日	-

【叙述】

被験者[redacted]は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴及び手術歴は、肛門失禁、下痢、結膜炎、消化管内細菌過剰増殖、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、血中マグネシウム増加、C-反応性蛋白増加、好酸球数増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、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、胃瘻造設術、腸吻合、及び腸切除であった。併用薬は、ヘパリン、炭酸カルシウム、アモキシシリン、シプロフロキサシン、シプロヘプタジン、エルゴカルシフェロール、ファモチジン、メトロニダゾール、乳酸リンゲル液、インフルエンザワクチン、塩酸ロペラミド、マクロゴール 3350、オンダンセトロン、ジフテリア・破傷風・百日咳・灰白髄炎ワクチン、シプロヘプタジン塩酸塩、麻疹・ムンプス・風疹・水痘生ワクチン、プロポフォール、センノシド A・B、セボフルラン、及びバンコマイシンであった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 7 月 10 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

同年 7 月 27 日、重度の重篤な有害事象（SAE）として代謝性アシドーシス（初回エピソード）が報告され、入院を要した。同年 7 月 27 日、本被験者は昏迷状態にあり、クスマウル大呼吸を伴っていた。救急科（ED）の初回検査で精神状態の変化が確認された。頭部コンピュータ断層撮影の結果は正常であった。血液培養で増殖は認められず、毒性学的検査は陰性であった。臨床検査の結果、アニオンギャップ 13、血中 pH 低値、血中尿素正常、及び二酸化炭素 13（低値、単位及び基準範囲の報告なし）であった。本被験者は D-乳酸アシドーシスのため集中治療室に入院した。本事象により治験薬の投与は中断された。ナロキソン塩酸塩及び炭酸水素ナトリウム（同年 7 月 27 日）、セフトリアキソン（1 回投与）、及び静脈内輸液（開始日及び終了日の報告なし）が投与された。また、同年 7 月 28 日～同年 8 月 5 日、D-乳酸アシドーシスの原因となる小腸内細菌過剰増殖に対してシプロフロキサシンが投与された。同年 7 月 29 日

（Day 255）、治験薬の投与が再開された。同年 7 月 29 日、SAE である代謝性アシドーシスは消失し、同年 7 月（日付不明）、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。

翌年 2 月 1 日、重度の SAE として代謝性アシドーシス（2 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。同年 2 月 1 日、精神状態変化、運動失調、不明瞭発語、及び乳酸アシドーシスが認められた。ED では、無処置で経過観察が行われた。臨床検査の結果、アニオンギャップ 17（単位及び基準範囲の報告なし）、グルコース正常、及びナトリウム正常であった。本被験者は退院した。同年 2 月 2 日、本被験者は精神状態変化のため ED に滞在した。臨床検査の結果、アニオンギャップは 25 であった（単位及び基準範囲の報告なし）。D-乳酸アシドーシスと推定されたため、本被験者は安定した状態で入院した。本事象により治験薬の投与は中断された。炭酸水素ナトリウム（同年 2 月 2 日～同年 2 月 5 日）、バンコマイシン及び静脈内輸液（開始日及び終了日の報告なし）が投与された。また、同年 2 月 1 日～同年 2 月 3 日、小腸内細菌過剰増殖に対して、スルファメトキサゾール及びトリメトプリムが投与された。同年 2 月 4 日、SAE である代謝性アシドーシスは消失し、同日に本被験者は退院した。同年 2 月 2 日のカットオフ日時点で、治験薬の投与は再開されていなかった。しかし、カットオフ日以降に入手した情報によると、同年 2 月 5 日に治験薬の投与が再開された。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、代謝性アシドーシスを治験薬との関連はなく、基礎疾患の進行と関連ありと判断した。

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	[redacted]歳、男性、黒人又はアフリカ系米国人
試験開始日	-
治験薬	TED/TED
投与開始日	2017/8/10
投与終了日	-

【叙述】

被験者 [redacted] は、短腸症候群を有する[redacted]歳黒人男性。病歴及び手術歴は、下痢、中心静脈カテーテル留置、腸切除、及び薬物過敏症（バンコマイシンアレルギー）であった。併用薬は、ロペラミド、エルゴカルシフェロール、エタノール、ヘパリン、鉄、リドカイン、及び phytomenadione であった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 8 月 10 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

同年 12 月 11 日、軽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。血液培養は陽性であった（日付不明）。治験薬に対する措置は取られなかった。セフェピム（同年 12 月 11 日～同年 12 月 14 日）、イブプロフェン（同年 12 月 11 日）、リネゾリド（同年 12 月 12 日～同年 12 月 14 日）、oxacillin（同年 12 月 14 日～継続中）、アセトアミノフェン（同年 12 月 12 日）、及びリファンピシン（同年 12 月 16 日～同年 12 月 21 日）が投与された。SAE である発熱が発現している間の臨床検査所見の異常値として、同年 12 月 28 日にアミラーゼ 136 U/L（基準範囲：16～91 U/L）及び好中球 1.38×10^9/L（基準範囲：2.49～5.96×10^9/L）、翌年 1 月 25 日にアミラーゼ 125 U/L（基準範囲：16～91 U/L）、C-反応性蛋白 9.86 mg/L（基準範囲：0～5 mg/L）、及び好中球 6.03×10^9/L（基準範囲：2.49～5.96×10^9/L）が認められた。SAE である発熱の発現時、関連する非重篤な TEAE として咳嗽（同年 10 月 31 日～持続中）及び鼻漏（同年 11 月 1 日～持続中）が報告された。同年 12 月 23 日、本被験者は退院した。翌年 2 月 2 日のカットオフ日時点で、SAE である発熱は軽快していた。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、発熱を治験薬と関連なしと判断した。SAE である発熱は本被

験者の基礎疾患に伴う医療機器関連合併症であり、また、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く、医療機器の長期的な留置は感染リスクを高めると述べた。

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、男性、黒人又はアフリカ系米国人
試験開始日	-
治験薬	TED/TED
投与開始日	2017/3/10
投与終了日	-
【叙述】 被験者[redacted]は、短腸症候群を有する[redacted]歳黒人男性。病歴及び手術歴は、便秘、下痢、胃食道逆流性疾患、イレウス、悪心、嘔吐、疼痛、発熱、食物アレルギー（ピーナッツ含有製剤、乳アレルギー）、消化管内細菌過剰増殖、非経口栄養関連肝障害、ビタミン D 欠乏、嗜眠、医療機器機能不良、おむつ皮膚炎、胃瘻造設術、針穿刺、及びカテーテル管理であった。併用薬は、アルテプラーゼ、アドレナリン、エタノール、ヒドロモルフォン塩酸塩、プロポフォール、フェンタニル、乳酸リンゲル液、ヘパリンナトリウム、イブプロフェン、L-グルタミン、リドカイン、メトロニダゾール、水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム／simethicone、pantoprazole sodium sesquihydrate、アセトアミノフェン、プロバイオティクス（詳細不明）、リファキシミン、塩化ナトリウム、コレカルシフェロール、及びオンダンセトロンであった。 本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 3 月 10 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。 同年 11 月 28 日、軽度の重篤な有害事象（SAE）としてヒックマンカテーテル修復と記載された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。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 11 月 29 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、治験責任医師の判断に同意し、本事象と治験薬の間に合理的な因果関係はないと述べた。	

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	蜂巣炎、投薬過誤、肺炎
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	TED/TED
投与開始日	2017/8/29
投与終了日	-
【叙述】 被験者[redacted]は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴及び手術歴は、薬物過敏症（クロルヘキシジンに対するアレルギー）、接触皮膚炎、及びおむつ皮膚炎であった。併用薬は、アム	

ホテリシン B、クロルヘキシジン、エタノール、ラニチジン、セレン、及びメトロニダゾールであった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 8 月 29 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

同年 8 月 25 日、重度の重篤な有害事象（SAE）として蜂巣炎が報告され、カテーテル感染の可能性及び 101.7ºF の発熱のため入院を要した。中心静脈カテーテル部位の皮膚に変化が認められたが、カテーテル感染はなかった。SAE である蜂巣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。ピペラシリン・タゾバクタム及びバンコマイシン（同年 8 月 26 日～同年 8 月 27 日）、並びにクリンダマイシン（同年 8 月 27 日～同年 9 月 5 日）が投与された。同年 8 月 27 日、本被験者は退院した。蜂巣炎の治療を継続中であった。同年 9 月 5 日、SAE である蜂巣炎は消失した。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。

同年 8 月 29 日、軽度の投薬過誤が報告され、同日に消失した。同年 8 月 29 日、治験薬 0.28 g の投与を受け、同年 8 月 30 日、用量が 0.27 g に修正された。投薬過誤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。治験責任医師は、投薬過誤を治験薬と関連ありと判断した。本事象は非重篤であった。しかし、治験実施計画書で規定した SAE フォームを用いて本事象が報告されたため、臨床データベースに誤って SAE と記載された。

同年 9 月 20 日、中等度の SAE として肺炎が報告され、入院を要した。prednisone（同年 9 月 20 日～同年 9 月 24 日）、エリスロマイシン及びアジスロマイシン（同年 9 月 20 日～同年 9 月 25 日）、並びにサルブタモール（同年 9 月 20 日～継続中）が投与された。一部の下痢は本被験者の疾患及び薬剤により発現したと報告された。同年 10 月 9 日、SAE である肺炎は消失した（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。企業は、治験責任医師の判断に同意し、蜂巣炎及び肺炎のいずれも治験薬と関連なしと判断した。治験薬投与開始と蜂巣炎発現との時間的関連性は認められなかった。報告された肺炎は、一般集団でもよく見られる疾患である。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	成長障害
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	TED/TED
投与開始日	2017/6/5
投与終了日	-

【叙述】

被験者 [redacted] は、短腸症候群を有する [redacted] 歳黒人女性。病歴及び手術歴は、肺動脈弁狭窄、好酸球性食道炎、胃食道逆流性疾患、医療機器関連感染、医療機器関連敗血症、機能的単腎、及び高血圧であった。併用薬は、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、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、チアミン、セチリジン塩酸塩、アルベンダゾール、アモキシシリン、ロラタジン、サラゾスルファピリジン、urea hydrogen peroxide、フルチカゾンプロピオン酸エステル、インフルエンザワクチン、メトロニダゾール、バシトラシン／neomycin／ポリミキシン B、アドレナリン酒石酸水素塩・リドカイン、イブプロフェン、ナイスタチン、オメプラゾール、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、セフトリアキソンナトリウム、リドカイン塩酸塩、アセトアミノフェン、及びチアミン塩酸塩であった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 6 月 5 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

同年 12 月 8 日、重度の重篤な有害事象（SAE）として成長障害が報告され、入院を要した。詳細は報告されなかった。SAE 発現時、非重篤なその他の関連する治験薬投与下で発現した有害事象は、蟯虫症（同年 10 月 28 日～持続中）、好酸球性食道炎（同年 11 月 16 日～持続中）、サポウイルス検査陽性（同年 12 月 11 日～同年 12 月 22 日）、及び右耳痛（同年 12 月 13 日～同年 12 月 14 日）であった。SAE である成長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 である成長障害に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 12 月 22 日、SAE である成長障害は消失した。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。企業の PV 部門の医師は、成長障害を治験薬と関連なしと判断し、成長障害の原因は、本被験者の基礎疾患である短腸症候群が進行し、非経口栄養に依存していたためである可能性が最も高いと述べた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	脱水
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、男性、アジア人
試験開始日	-
治験薬	TED/TED
投与開始日	2017/9/29
投与終了日	-

【叙述】

被験者 [redacted] は、短腸症候群を有する [redacted] 歳アジア人男性。病歴及び手術歴は、早産児、腸管吻合、連続的横切開腸形成術、腸軸捻転修復、胆石、胃瘻管を介した胃脱出、及び嘔吐であった。併用薬は、ラニチジン、カルボキシマルトース第二鉄、塩化カリウム、及び硝酸銀であった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 9 月 29 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

同年 12 月 21 日、本被験者は定期的な内視鏡検査のため入院した。同日、重度の重篤な有害事象（SAE）として脱水が報告され、入院期間が延長された。前日（同年 12 月 20 日）、本被験者は嘔吐し始め、口唇乾燥及び嗜眠も認められた。SAE である脱水の発現時、非重篤な関連する治験薬投与下で発現した有害事象は、嘔吐（同年 11 月 9 日～持続中）、腹痛（同年 12 月 21 日～同年 12 月 24 日）、及び頻脈（同年 12 月 21 日～同年 12 月 23 日）であった。SAE である脱水により治験薬の投与は中断された。アセトアミノフェン（同年 12 月 21 日）、ランソプラゾール（同年 12 月 22 日）、及び静脈内輸液（開始日及び終了日の報告なし）が投与された。また、脱水が消失するまで非経口栄養量が増量された。SAE である脱水発現時の臨床的に問題となる臨床検査所見として、同年 12 月 21 日に血中尿素窒素の異常値 16 mmol/L（基準範囲：1.4～5.7 mmol/L）が認められた。同年 12 月 24 日、SAE である脱水は消失し、同日に本被験者は退院した。同年 12 月 27 日（Day 387）、治験薬の投与が再開された。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。別の原因として、ウイルス性の併発感染の可能性が治験責任医師により報告された。企業の PV 部門の医師は、脱水を治験薬と関連なしと判断し、本 SAE の原因は基礎疾患又は併発感染である可能性が最も高いと述べた。

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	[redacted]歳、男性、各国の規制に基づき未許可
試験開始日	-
治験薬	TED/TED
投与開始日	2018/1/30
投与終了日	-

【叙述】

被験者 [redacted] は、短腸症候群を有する[redacted]歳男性（人種の報告なし）。病歴及び手術歴は、斜視矯正術、早産児、クレブシエラ性敗血症、骨髄炎、並びに抗生物質（ピペラシリンを含む）、牛乳蛋白、グルテン／小麦、大豆蛋白、及び豆類に対するアレルギーであった。併用薬は、ラニチジン、ランソプラゾール、ロペラミド、及びアセトアミノフェンであった。

本被験者は TED-C14-006 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。2018 年 1 月 30 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

前年 9 月 18 日、重度の重篤な有害事象（SAE）として発熱（初回エピソード）が報告され、入院を要した。同日、体温は 38.3°C、C-反応性蛋白（CRP）は 12（単位の提供なし）であった。血液検査の結果、電解質、尿素、及び全血球数は正常であった。血液培養及び尿培養は正常であり、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。ゲンタマイシン（同年 9 月 18 日）及びテイコプラニン（同年 9 月 18 日～同年 9 月 27 日）が投与された。投与後、発熱は認められなかった。CRP は 46（基準範囲及び単位の提供なし）であった（日付不明）。再度培養が実施された（結果の提供なし）。同年 9 月 27 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、本被験者が本試験の標準治療群に組み入れられ、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、発熱はウイルス感染と関連している可能性があると述べた。

翌年 1 月 23 日、重度の 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。本被験者では週末に胃腸炎が発現した後に、発熱が認められた。細菌培養では増殖は認められなかった（日付不明）。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。同年 1 月 23 日～同年 1 月 25 日、ゲンタマイシン及びテイコプラニンが投与された。同年 1 月 26 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、発熱を治験薬と関連なしと判断し、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く、医療機器の長期的な留置は感染リスクを高めると述べた。また、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。報告時点で入手可能な情報は極めて限られていたものの、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。

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	[redacted]歳、女性、白人
試験開始日	-
治験薬	TED/TED

投与開始日	2017/9/18
投与終了日	-

【叙述】

被験者 [redacted] は、短腸症候群を有する [redacted] 歳白人女性。病歴及び手術歴は、ナトリウム低値及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。併用薬は、塩化ナトリウム、アセトアミノフェン、及びテイコプラニンであった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 9 月 18 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

翌年 1 月 19 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として医療機器関連感染（中心静脈カテーテル感染）が報告され、入院を要した。同年 1 月 20 日の血液培養では、クレブシエラ属陽性であった。同年 1 月 21 日、別の血液培養で黄色ブドウ球菌の大量増殖が認められた。治験薬に対する措置は取られなかった。同年 1 月 20 日～同年 2 月 2 日、ピペラシリン・タゾバクタムが投与された（SAE 報告書にはピペラシリン・タゾバクタムの投与日としてこれらの日付が記載されたが、転記ミスにより、臨床一覧には前年の対応する日付が報告された）。2018 年 2 月 2 日、SAE である医療機器関連感染は消失した。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。企業の PV 部門の医師は、医療機器関連感染及び血液培養陽性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く、医療機器の長期的な留置は感染リスクを高めると述べた。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、SAE である医療機器関連感染は本被験者の基礎疾患と関連ありと判断された。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	低ナトリウム血症、痙攣発作
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	TED/TED
投与開始日	2017/9/25
投与終了日	-

【叙述】

被験者 [redacted] は、短腸症候群を有する [redacted] 歳白人男性。病歴及び手術歴は、下痢、腸管狭窄、医療機器関連感染、貧血、ALT 増加、及び肛門周囲痛であった。併用薬は、フマル酸第一鉄、Cedovix、精油（詳細不明）、イブプロフェン、及びロペラミドであった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 9 月 25 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

同年 9 月 23 日、重度の重篤な有害事象（SAE）として低ナトリウム血症及び痙攣発作が報告され、入院を要した。同年 9 月 23 日、本被験者は、自宅で強直性間代性非発熱性痙攣発作が発現した。本事象の発現に先立ち、鼻感冒症状が認められていた。臨床検査では、ナトリウム 123（単位不明）の低ナトリウム血症が認められた。近医にて、日中の観察が行われた。同年 9 月 24 日及び同年 9 月 25 日、再血液検査の結果は正常であった。低ナトリウム血症は過剰な水分の経口摂取と関連している可能性があると報告され、本被験者は水分摂取を減らすよう助言された。SAE である低ナトリウム血症及び痙攣発作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 である低ナトリウム血症及び痙攣発作に対する治療の詳細は報告されなかった。同年 9 月 23 日、SAE である痙攣発作は消失し、同日に本被験者は退院した。同年 9 月 24 日、SAE である低ナトリウム血症は消失した。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、本被験者がテデュグルチドの投与を受けていなかったため、痙攣発作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	胆汁うっ滞、血中ビリルビン増加
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	TED/TED
投与開始日	2017/9/2
投与終了日	2017/9/26

【叙述】

被験者 [redacted] は、短腸症候群を有する [redacted] 歳黒人女性。病歴及び手術歴は、低アルブミン血症、慢性肺疾患、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、慢性呼吸疾患、及び胆汁うっ滞であった。併用薬は、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、クロナゼパム、コリン、魚油、及びビタミン E（詳細不明）であった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 9 月 2 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

同年 2 月 24 日、非重篤な治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）としてアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、血中アルブミン減少、抱合ビリルビン増加、及び血中ビリルビン増加が報告された。

同年 5 月 12 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として胆汁うっ滞が報告された。同年 5 月 12 日の総ビリルビンは 3.8 で、同年 6 月 9 日には 5.0 に増加した。同年 5 月末（治験実施計画書で規定された 24 週間のうち Week 15）までに、アミノトランスフェラーゼ上昇及び顕性黄疸が認められた。同年 6 月 9 日、AST は 52、ALT は 90 で、これらの値は本被験者の通常の範囲の上限であったが、アルカリホスファターゼ（ALP）は 330 で、過去 5～6 ヵ月間に一定の低下が認められた（前年 12 月中旬の ALP は 609）。また、2017 年 6 月 9 日の臨床検査の結果は、血清トリグリセリドが 183、コレステロールが 190 であり、持続的かつ進行性の顕著な増加が認められた（2016 年 12 月～2017 年 2 月のトリグリセリド値は、それぞれ 80 台及び 130 台であった）。同年 7 月 29 日、総ビリルビンは 5.7、ALP は 323、ALT は 121、コレステロールは 186、トリグリセリドは 170 であった（基準範囲及び測定単位の報告なし）。さらに、本被験者は常にアルブミン低下及びグロブリン上昇を伴う急性期反応を示しており、経時的に悪化していた。治験薬に対する措置は取られなかった。SAE である胆汁うっ滞に対する治療の詳細は報告されなかった。翌年 2 月 2 日のカットオフ日時点で、SAE である胆汁うっ滞は持続していた。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、胆汁うっ滞を治験薬と関連なしと判断し、本事象は本被験者の基礎疾患の進行と関連する可能性が最も高いと述べた。

2017 年 9 月 1 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として血中ビリルビン増加が報告された。本事象はスクリーニング及び投与期間中に発現した。本事象発現中の関連する顕著な臨床検査値異常を、下表に示す。本事象発現中、ALP、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、及び AST は高値であったが比較的安定していた。アミラーゼ及び膵リパーゼは基準範囲内であった。

重篤な有害事象である血中ビリルビン増加発現中の関連する顕著な臨床検査値異常

Date of collection (study day)	Test (units)	Result	Reference range (µmol/L)
01 Sep 2017 (218)	Bilirubin (µmol/L)	74	0–20.5
	Direct bilirubin (µmol/L)	55.1	0–8.6
15 Sep 2017 (232)	Bilirubin (µmol/L)	80.7	0–20.5
	Direct bilirubin (µmol/L)	60.1	0–8.6
22 Sep 2017 (239)	ALT (U/L)	166	5–20
	Bilirubin (µmol/L)	94.3	0–20.5
	Direct bilirubin (µmol/L)	68.9	0–8.6
06 Oct 2017 (253)	Bilirubin (µmol/L)	96.1	0–20.5
	Direct bilirubin (µmol/L)	70	0–8.6
10 Oct 2017 (257)	Bilirubin (µmol/L)	99.18[a]	3.42–22.23
17 Oct 2017 (264)	Bilirubin (µmol/L)	104.31[a]	3.42–22.23
24 Oct 2017 (271)	Bilirubin (µmol/L)	104.31[a]	3.42–22.23
08 Nov 2017 (286)	ALT (U/L)	162	5–20
	Bilirubin (µmol/L)	94.3	0–20.5
	Direct bilirubin (µmol/L)	71.9	0–8.6
15 Dec 2017 (323)	ALT (U/L)	214	5–20
	Bilirubin (µmol/L)	117.99[a]	3.42–22.23
		130.6	0–20.5
	Direct bilirubin (µmol/L)	99.1	0–8.6
19 Jan 2018 (358)	ALT (U/L)	163	5–20
	Bilirubin (µmol/L)	81.8	0–20.5
	Direct bilirubin (µmol/L)	63.2	0–8.6

ALT=alanine aminotransferase

[a] Local laboratory result.

Source: SHP633-304 Table 14.3.5.17 and Listing 16.2.8.1

翌年 2 月 2 日のカットオフ日時点で、SAE である血中ビリルビン増加は持続していた。治験責任医師は、本 SAE を治験薬と関連なしと判断した。また、ビリルビン増加は医原性鉄過剰に起因すると治験責任医師は判断した。企業の PV 部門の医師は、ビリルビン増加を治験薬と関連なしと判断し、ビリルビン増加の原因は、本被験者の基礎疾患の進行及び併用薬（鉄過剰）である可能性が最も高いと述べた。前年 9 月 26 日（Day 243）、血中ビリルビン増加のため治験薬の投与が中止された。

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	[redacted]歳、男性、白人
試験開始日	-
治験薬	TED/TED
投与開始日	2017/8/28
投与終了日	-

【叙述】

被験者[redacted]は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人男性。病歴及び手術歴は、肢欠損、脳室周囲白質軟化症、胃瘻造設術、腸切除、薬物過敏症（バンコマイシンアレルギー）、発熱、及び嘔吐であった。併用薬は、ランソプラゾール及びリファキシミンであった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 8 月 28 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

同年 10 月 9 日、中等度の重篤な有害事象（SAE）として、中心静脈カテーテル感染と記載された医療機器関連感染（初回エピソード）が報告され、入院を要した。治験薬に対する措置は取られなかった。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 10 月 12 日、SAE である医療機器関連感染は消失した。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、医療機器関連感染を治験薬と関連なしと判断した。

同年 11 月 16 日、中等度の SAE として中心静脈カテーテル感染と記載された医療機器関連感染（2 回目のエピソード）が報告された。治験薬に対する措置は取られなかった。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 11 月 22 日、SAE である医療機器関連感染は消失し、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。

同年 11 月 27 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。本被験者は中心静脈カテーテル感染による発熱を発現した。治験薬に対する措置は取られなかった。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 12 月 5 日、本被験者は退院した。同年 12 月 17 日、SAE である医療機器関連感染は消失した。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、医療機器関連感染を治験薬と関連なしと判断し、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く、医療機器の長期的な留置は感染リスクを高めると述べた。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 26 日、中等度の SAE として、中心静脈カテーテルの酵母菌感染と記載された医療機器関連感染（4 回目のエピソード）が報告され、入院を要した。SAE 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発熱（同年 1 月 26 日）であった。治験薬に対する措置は取られなかった。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 2 月 6 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、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く、医療機器の長期的な留置は感染リスクを高めると述べた。本被験者は医療機器関連の真菌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	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	TED/TED
投与開始日	2017/2/23
投与終了日	-

【叙述】

被験者[redacted]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、腸軸捻転、医療機器関連感染、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欠乏、ビタミンE欠乏、反抗挑戦性障害、掌蹠角皮症、中心静脈カテーテル留置、胃腸管挿入、小腸切除、及び胃内細菌過剰増殖であった。併用薬は、ベータカロテン及びビオチン添加アスコルビン酸、リン酸水素二カリウム、リン酸ナトリウム、バシトラシン、ミネラル添加マルチビタミン、アセトアミノフェン、アモキシシリン・クラブラン酸、クエン酸カルシウム、コレスチラミン、パンクレアチン、クエン酸・クエン酸ナトリウム、エルゴカルシフェロール、フルコナゾール、L-グルタミン、メトロニダゾール、セファレキシン、カリウム／ナトリウム／亜鉛添加ブドウ糖、鉄、塩酸ロペラミド、ビオチン／カルシウム／炭水化物添加アスコルビン酸、リン、車前子親水性粘滑薬、トコフェロール、及びビタミンK（詳細不明）であった。

本被験者はTED-C14-006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。2017年2月23日、SHP633-304試験中に本被験者はテデュグルチド0.05 mg/kg/dayの投与を開始した。

同年5月30日、非重篤な治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）としてカテーテル留置部位腫脹が報告された。同年5月31日、本TEAEは消失した。

同年6月10日、非重篤なTEAEとしてカテーテル留置部位分泌物が報告された。同年6月13日、本TEAEは消失した。

同年7月3日、中等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、本被験者はブロビアックカテーテルの位置のずれのため救急科（ED）を受診し、膿性排液が若干認められた。本被験者は、ブロビアックカテーテルの機能不良のため、過去30日間にEDを2回受診していた。しかし、いずれの場合も、感染と一致する臨床検査所見や感染を支持する症状は認められず、入院することはなかった。同年7月3日、本被験者の母親は、ブロビアックカテーテルのカフが出口部位から突出しており、縫合糸の位置のずれが認められたと報告した。EDのスタッフによる検査の結果、当該部位に発赤、排出物、及び疼痛は認められなかった。本被験者に発熱は認められず、胃腸又は上気道の感染症状はなかった。同年7月4日、本被験者は入院し、ブロビアックカテーテルの交換が実施された。古いブロビアックカテーテルが抜去され、新たな部位に交換用のカテーテルが挿入され、合併症は認められなかった。アセトアミノフェン、フルコナゾール、リドカイン・prilocaine、モルヒネ、オンダンセトロン、及びnorflurane・pentafluoropropane（同年7月4日）、並びにブドウ糖（開始日及び終了日の報告なし）が投与された。治験薬に対する措置は取られなかった。同年7月4日、SAEである医療機器位置異常は消失し、同日に被験者はEDから退院した。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。入手した情報から、本被験者の中心静脈カテーテル部位が刺激され、その後位置がずれたと考えられたが、これは治験薬の投与とは関連していない。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器関連敗血症、アナフィラキシー反応、発熱、イレウス、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、白人
試験開始日	-
治験薬	TED/TED
投与開始日	2017/8/28
投与終了日	-

【叙述】

被験者[redacted]は、短腸症候群を有する[redacted]歳白人女性。病歴及び手術歴は、てんかん、血管デバイス使用者、アナフィラキシー反応、レッドマン症候群、開腹、骨障害、バンコマイシンに対する薬物過敏症、再発中心静脈カテーテル関連血流感染、尿路感染、肝生検、血栓症、壊死性大腸炎、非経口完全栄養、凝血異常、胃食道逆流性疾患、発育遅延、非経口栄養関連肝障害、栄養補給障害、ビタミン D 欠乏、敗血症に伴う痙攣発作、早産児、気管支肺異形成症、中心静脈カテーテル留置、及び胃瘻造設術であった。併用薬は、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、ランソプラゾール、セチリジン、エノキサパリン、シアノコバラミン、コレカルシフェロール、ブデソニド、ムピロシン、及び neomycin であった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 8 月 28 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

同年 8 月 27 日、非重篤な治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）として医療機器閉塞（中心静脈カテーテル閉塞と記載）が報告された。同日に本 TEAE は消失した。

同年 8 月 28 日、重度の重篤な有害事象（SAE）として医療機器関連感染（中心静脈カテーテル感染及び敗血症と記載）及びアナフィラキシー反応（バンコマイシン投与によるアナフィラキシーと記載）が報告され、入院を要した。同日、本被験者は 102°F の発熱のため外部の病院を受診した。バンコマイシン（同年 8 月 28 日）、リネゾリド（同年 8 月 28 日～同年 8 月 31 日）、及びセフェピム（同年 8 月 28 日～同年 9 月 10 日）が投与された。バンコマイシン投与後、低血圧（血圧の報告なし）、呼吸数増加、及びレッチングが認められた。エピネフリン、ジフェンヒドラミン、及び輸液（詳細不明）による追加治療が行われ（開始日及び終了日の報告なし）、バンコマイシンは中止された。バンコマイシンを中止すると、症状は軽快した。本被験者では、今回より顕著ではなかったものの過去に同様の反応が認められていたと報告された。臨床治療の一環として、ブロビアック中心静脈カテーテルが留置された（日付不明）。血液培養では、2 種類のグラム陰性菌が陽性であった（報告なし）。SAE である医療機器関連感染及びアナフィラキシー反応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 28 日、SAE であるアナフィラキシー反応は消失した。同年 9 月 2 日、SAE である医療機器関連感染は消失し、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、本被験者が本試験で治験薬の投与を受けていなかったため、医療機器関連感染及びアナフィラキシー反応を治験薬と関連なしと判断した。アナフィラキシー反応はバンコマイシンの投与と関連していた。

同年 12 月 26 日、軽度の SAE として発熱が報告され、入院を要した。同日、本被験者は 102.8°F の発熱を発現した。本事象により治験薬の投与は中断された。同年 12 月 26 日～同年 12 月 28 日、セフェピム及びリネゾリドが投与された。同年 12 月 27 日、治験薬の投与が再開された。同年 12 月 28 日、SAE である発熱は消失した。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。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、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く、医療機器の長期的な留置は感染リスクを高めると述べた。また、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。報告時点で入手可能な情報は極めて限られていたものの、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、本事象は本被験者の基礎疾患又はウイルス感染のいずれかと関連すると考えられた。

翌年 1 月 7 日、中等度の SAE としてイレウスが報告され、入院を要した。動悸及び打診を含む身体検査の結果、消化管所見は軟で、圧痛はなく、脾腫が認められ、脾臓の縁は触知可能で最長軸は約 3 cm であった。同年 1 月 8 日、バリウム注腸が実施された（結果の報告なし）。同年 1 月 7 日、本事象により治験薬の投与は中断された。SAE であるイレウス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 であるイレウスは消失した。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。

同年 1 月 16 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。本被験者は 101.5°F の発熱を発現し、救急科を受診した。感冒／うっ血症状と診断され、インフルエンザ陽性であった。入院中、発熱は 100.1°F で安定していた（日付不明）。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。同年 1 月 16 日～同年 1 月 20 日、オセルタミビルが投与された。同年 1 月 20 日、SAE であるインフルエンザは消失した。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。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、本事象の発現時期はインフルエンザシーズンで、地域でインフルエンザが蔓延していたと述べた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	発熱、膀胱炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]歳、女性、その他
試験開始日	-
治験薬	TED/TED
投与開始日	2017/6/20
投与終了日	-

【叙述】

被験者 [redacted] は、短腸症候群を有する [redacted]歳女性（人種：その他）。病歴及び手術歴は、貧血、血小板減少症、無虹彩症、心房中隔欠損症、13 トリソミー、緑内障、嘔吐、結膜炎、骨減少症、側弯症、筋緊張低下、閉塞性睡眠時無呼吸、ミオクロニー発作、ライノウイルス感染、発熱、上気道感染、及び医療機器関連感染であった。併用薬は、セフトリアキソン、*Eupatorium perfoliatum*・*Euphrasia officinalis*、ラタノプロスト、モキシフロキサシン塩酸塩、その他の治療薬、アセトアミノフェン、ファモチジン、レベチラセタム、ランソプラゾール、オフロキサシン、酸素、メラトニン、及びバンコマイシンであった。

本被験者は TED-C14-006 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。2017 年 6 月 20 日、SHP633-304 試験中に本被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/day の投与を開始した。

同年 12 月 20 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）。本被験者では発熱が認められ、中心静脈カテーテルによる非経口完全栄養に依存しており、2 日間の微熱（100°F）、咳嗽、及び鼻漏のため来院した。発熱は 101.3°F に悪化した。また、低音性連続性ラ音及びうっ血が認められた。これらの症状は上気道感染と一致していた。その後、本被験者は救急科を受診した。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 12 月 21 日）及びセフトリアキソン（同年 12 月 21 日～同年 12 月 23 日）が投与された。同年 12 月 23 日、SAE である発熱は消失した。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。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、本事象は中心静脈カテーテルの医原性感染に続発した可能性があると述べた。

同年 12 月 30 日、中等度の SAE として膀胱炎が報告され、入院を要した（日付不明）。入院中、本被験者に発熱は認められなかった。尿培養では、エンテロコッカス属（100000 CFU/mL）及びシュードモナス属（10000 CFU/mL）が認められた（日付不明）。腎超音波検査では、軽度の尿路拡張を伴う 5 mm の尿道結石が認められた（日付不明）。尿検査では、尿路感染と一致する尿の外観及び匂いの変化が認められ、尿検査所見から尿の排出障害の徴候が示された。治験薬に対する措置は取られなかった。セフトリアキソン及びバンコマイシン（同年 12 月 30 日～翌年 1 月 1 日）、アンピシリン（同年 1 月 1 日～同年 1 月 8 日）が投与された。同年 1 月 2 日、SAE である膀胱炎は消失した。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。企業の PV 部門の医師は、膀胱炎を治験薬と関連なしと判断した。

21　TED-C14-004 試験

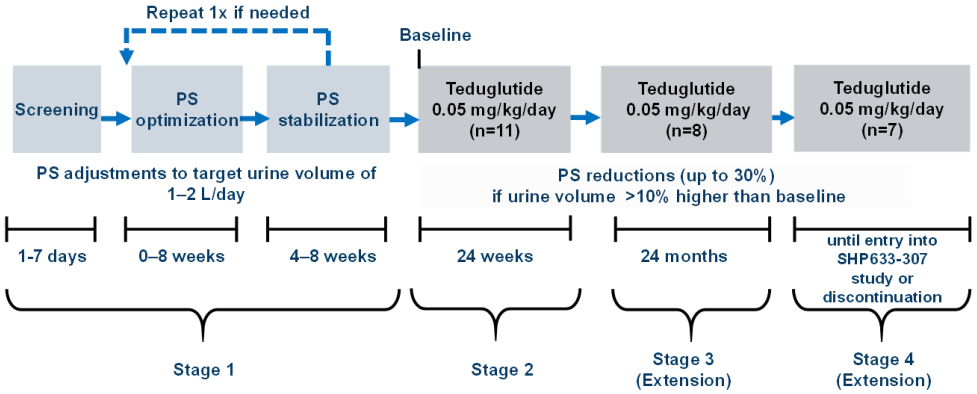
（参考資料：5.3.5.2 項）

TED-C14-004 試験の概要を表 2.7.6.21 - 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 2.7.6.21 - 1　　TED-C14-004 試験：試験の概要

試験識別番号	TED-C14-004
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に対するテデュグルチド投与（及び延長投与）の安全性、有効性及び薬物動態を検討する多施設共同、非盲検、4 ステージ試験
試験の相	3
目的	PS を必要とする日本人短腸症候群（SBS）患者に対し 24 週間（ステージ 2）治験薬を投与したときの安全性、有効性及び薬物動態（PK）を検討する。また、長期継続投与期間（ステージ 3 及びステージ 4）では安全性及び有効性を検討する。
方法	本治験は PS 量最適化／安定化期間（ステージ 1）、全被験者にテデュグルチド 0.05 mg/kg/日を投与する 24 週間の治験薬投与期間（ステージ 2）及び長期継続投与期間（ステージ 3 及びステージ 4）の 4 期から構成される多施設共同、非盲検試験であった。 同意取得後、被験者はステージ 1 を実施した。ステージ 1 はスクリーニングの来院、最適化期間及び安定化期間で構成された。ステージ 1 の目的は、本剤投与前に、被験者が忍容できる安定した最低限の PS 量を確保することであった。必要であれば、被験者は最長 8 週間の PS 量最適化期間に移行し、前回来院時の PS 量の 10～30%の調整幅で PS 量を調整した。最適な PS 量が確定されたら、被験者は 4～8 週間の PS 量安定化期間に移行した。PS 量の最適化又は安定化ができなかった被験者は 1 度だけ最適化／安定化期間を繰り返すことができた。 PS 安定化期間の完了後、適格であった被験者はステージ 2 へ移行し、テデュグルチドの 24 週間投与を受けた。 ステージ 3 及びステージ 4 は長期継続投与期間とした。ステージ 3 はステージ 2 の直後に開始し、被験者は本剤 0.05 mg/kg/日の皮下投与を更に最長 24 ヵ月間継続することとした。ステージ 4 はステージ 3 の直後に実施し、被験者は長期継続投与試験である SHP633-307 試験へ移行するまで、又は被験者が本試験を中止するまで、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を継続した。

表 2.7.6.21 - 1　　TED-C14-004 試験：試験の概要

<table>
<tr><td></td><td>

PS=経静脈サポート</td></tr>
<tr><td>診断及び主な選択基準</td><td><u>選択基準</u>
以下の基準を全て満たす者を本試験に組み入れた。
1. 本治験に関する全ての手順に先立ち、同意文書へ日付入りの署名が得られた者。
2. 同意取得時点で 16 歳以上の男女。
3. 外傷、腸軸捻転、血管病変、悪性腫瘍、クローン病等による小腸広範切除により SBS となり、同意取得前 12 ヵ月以上にわたり継続的に PS を必要としていた者。
4. クローン病の既往を有する患者については、治験薬投与前 12 週間以上にわたり臨床的評価に基づく寛解が得られている者。手順に基づくエビデンスにより臨床的評価を行う場合があった。
5. スクリーニング前 1 週間及びベースライン前 2 週間に、必要エネルギー、水分又は電解質の補給を目的とした PS を週 3 回以上必要とした者。
6. 治験責任医師又は治験分担医師により、治験薬投与の直前 4 週間に PS 量が安定していると判定され治験依頼者のメディカルモニターの承認を得た者。PS 量が安定しているとは、以下の状態を指す。
a. 被験者日誌に記載された PS 量と治験責任医師又は治験分担医師が処方した PS 処方量が一致する。
b. ベースライン（Visit 2）の 48 時間経口水分摂取量／尿量（48 時間 I/O）が、PS 量最適化時の 48 時間 I/O 及び PS 量安定化期間開始時の 48 時間 I/O の±25%以内である。
c. PS 量最適化期間及び安定化期間終了時の 48 時間尿量が 2 L 以上 4 L 以下である。
<u>ステージ 3 及びステージ 4 の選択基準</u>
以下の選択基準に合致する患者を本治験のステージ 3 及び 4 に組み入れた。
1. 24 週間の投与期間を完了した時点で依然として組入れ基準に合致する者。
<u>除外基準</u>
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. 同意取得前 30 日以内に他の臨床試験へ参加して治験薬を投与された者、同意取得前 3 ヵ月以内に他の臨床試験へ参加して抗体製剤の治験薬を投与された者、又は本治験期間中に他の臨床試験へ参加して、テデュグルチドの安全性に影響を及ぼす他の治験薬の投与を受ける者。
2. スクリーニング前 6 ヵ月以内にグルカゴン様ペプチド 2（GLP-2）又はヒト成長ホルモンを使用した者。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.21 - 1　TED-C14-004 試験：試験の概要

	3. スクリーニング前 30 日以内にグルタミン静脈内投与製剤、オクトレオチド、GLP-1 アナログ又はジペプチジルペプチダーゼ IV（DPP-IV）阻害薬を使用した者。 4. 過去に本剤（テデュグルチド）を使用した者。 5. 過去 3 ヵ月以内に STEP 法（serial transverse enteroplasty）を含む何らかの腸管延長手術を受けた者。 6. 活動期のクローン病を有する者、若しくは過去 6 ヵ月以内に生物学的製剤（抗 TNF 薬、ナタリズマブなど）を導入又は投与量を変更した者。 7. 炎症性腸疾患（IBD）を有し、過去 3 ヵ月以内に長期的な全身性の免疫抑制療法を導入又は投与量を変更した者。 8. 嚢胞性線維症、未治療のヒルシュスプルング病又は既知の遺伝子異常（家族性大腸腺腫症、ファンコーニ症候群など）により消化管吸収が不安定な者。 9. X 線検査又はマノメトリー検査で偽性腸閉塞又は重度の腸運動不全症候群が確認されている者。 10. スクリーニング前 6 ヵ月以内の小腸追跡造影を含む上部消化管造影検査で臨床的に問題となる腸閉塞が確認された者。 11. スクリーニング前 3 ヵ月以内に消化管の大手術を受けた者。ただし栄養管の挿入及び内視鏡手術はこれに含まない。 12. 状態が不安定な心疾患、先天性心疾患又はチアノーゼ性心疾患を有する者。ただし、心房／心室中隔欠損修復術を受けている場合はこれに含まない。 13. 悪性腫瘍を合併している患者又は過去 5 年以内に基底細胞がんを除くがんの既往を有する者。 14. 臨床的に問題となる活動性の膵疾患又は胆道疾患を有する者。 15. スクリーニング前 12 ヵ月以内に 5 回以上の SBS 又は PS に関連した入院歴を有する者（カテーテル敗血症、腸閉塞、重度の水分電解質平衡異常などによる入院を含む）。 16. スクリーニング前 30 日以内に予定外の入院をした者。 17. 安定化期間中に、重度の肝機能障害に関連する以下のいずれかの所見を有する者。 a. 総ビリルビン値が正常範囲上限の 2 倍以上。なお、ジルベール症候群を有する場合は、直接ビリルビン値が正常範囲上限の 2 倍以上とする。 b. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が正常範囲上限の 5 倍以上。 c. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常範囲上限の 5 倍以上。 18. 安定化期間中に、腎機能障害に関連する以下のいずれかの所見を有する者。 a. 血清クレアチニンが正常範囲上限の 2 倍以上 b. クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満* * 本試験参加のためには、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上でなければならない。本条件はクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満であった被験者のみに適用された。クレアチニンクリアランス測定ができなかった場合は、推定糸球体ろ過率（eGFR）を算出することとした。

表 2.7.6.21 - 1　TED-C14-004 試験：試験の概要

19. 膵機能異常に関連する臨床所見を有し、安定化期間中に以下の臨床検査値異常を伴う者。
    a. 血清アミラーゼが正常範囲上限の 2 倍以上
    b. 血清リパーゼが正常範囲上限の 2 倍以上
20. 妊娠中又は授乳中の女性。
21. 治験薬投与期間中及び投与終了後 30 日にわたり、医学的に有効な避妊を実施できない女性。ただし、外科的手術により不妊となっている女性及び閉経後の女性（55 歳以上の女性及び／又は最後の月経から 2 年以上経過している女性と定義する）はこの限りでない。
22. 本治験の規定来院日及び他の治験実施計画書の規定を理解しない又は規定に従う意思のない者。
23. 未治療の小腸閉塞又は臨床的に問題となる活動性の狭窄を有する者。
24. 患者の安全性に問題がある、治験を完了できない、治験結果の解析に影響を与える等の理由により、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加を不適当と判断した者。
25. 次表のいずれかの疾患を有する者。

器官分類又は疾患	除外となる疾患
SBS 関連	進行中の放射線性腸炎（過去の放射線腸炎による腸組織への損傷を含む）
	活動性のセリアック病
	熱帯性スプルー、難治性スプルー
	偽性腸閉塞
消化管	過去 3 ヵ月以内に長期的な全身性の免疫抑制療法を導入又は変更した炎症性腸疾患
	過去 6 ヵ月以内に生物学的製剤（抗 TNF 薬、ナタリズマブなど）を導入又は変更した活動期のクローン病
	消化管生検又はポリープ切除時における未治療の前悪性又は悪性病変の所見
	未治療のポリープ症（家族性大腸腺腫症、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、カウデン症候群、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）
	治験期間中の小腸手術又は他の大手術の予定
	活動性の慢性膵炎、活動性の慢性胆嚢炎
免疫系	免疫不全［後天性免疫不全症候群（AIDS）、重症複合免疫不全症（SCID）など］、本剤又は本剤に含まれる添加物若しくは GLP-2 に対する過敏症又はアレルギー
精神系	過去 1 年以内のアルコール依存又は薬物依存の既往
	コントロール不良の精神疾患
全身	心臓、呼吸器、腎臓、感染症、内分泌、肝臓、中枢神経系などにおける著しく活動的でコントロール不良な未治療の全身疾患

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：13 例

表 2.7.6.21 - 1　TED-C14-004 試験：試験の概要

	ITT 集団：11 例 Per Protocol（PP）集団：8 例 PK 集団：8 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：NT004、T1403、T1404、710553F
対照薬、用法・用量、バッチ番号	なし
投与期間	ステージ 1：最長 7 日間のスクリーニング期間、最長 8 週間の最適化期間（必要な場合）及び 4～8 週間の安定化期間（最適化期間と安定化期間の合計は最長 16 週間）PS 量の最適化又は安定化ができなかった被験者は 1 度だけ最適化／安定化期間を繰り返すことができた（さらに最長 16 週間）。したがって、ステージ 1 の期間は合計で最長 33 週間となる。 ステージ 2：ステージ 1 の後、被験者は自宅で治験薬を 24 週間投与した。 ステージ 3：ステージ 2 の後、追加で最長 24 ヵ月間継続投与した。 ステージ 4：ステージ 4 はステージ 3 の直後に実施し、被験者は長期継続投与試験である SHP633-307 へ移行するまで、又は被験者が本試験を中止するまで、本試験でテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を継続した。
評価基準	<u>有効性</u> 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。 ステージ 2：有効性の評価項目は以下のとおり。 • 週間 PS 量のベースラインからの変化量及び変化率（%）（各来院日及び投与終了時）。 • Week 20 及び Week 24 の両来院日ともに奏効を示した被験者（レスポンダー）の割合。週間 PS 量がベースライン（Visit 2）から 20%以上減少することを奏効と定義した。 • 週間 PS 施行日数の変化 • ベースラインから Week 24（又は投与終了時）までの血漿中シトルリン濃度の変化 • PS からの完全な離脱が認められた被験者数。治験担当医師が PS を処方しておらず、かつ最終投与来院時の被験者日誌に PS 使用記録がないことを確認した場合に被験者が PS からの完全な離脱を達成したと考えた。 ステージ 3 及びステージ 4：以下の項目について引き続き評価した。 • 週間 PS 量のベースラインからの変化量及び変化率（%） • 週間 PS 施行日数の変化 • ベースラインからの血漿中シトルリン濃度の変化 <u>薬物動態</u> 薬物動態測定用の採血は Visit 3、4、5、6 又は 7 の投与前、投与後 15、30 及び 60 分並びに 2、3、4、6、8、10 及び 12 時間後に実施した。Visit 2 で PK 検体採取できなかった場合、Visit 7 までのいずれかの来院で採取することとした。

表 2.7.6.21 - 1　　TED-C14-004 試験：試験の概要

	以下のパラメータを算出した。 0 時間から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）、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、臨床検査値、バイタルサイン、体重、体格指数（BMI）、12 誘導心電図、本剤及び大腸菌タンパク質（ECP）に対する抗体産生、48 時間経口水分摂取量及び 48 時間尿量）を評価した。腹部超音波検査及び（一部でも結腸又は直腸が残存している被験者に対して）大腸内視鏡検査／S 状結腸鏡検査がスクリーニング前 6 ヵ月間に実施されていなかった場合は、PS 量最適化期間の終了時にこれらを実施した。ステージ 2 の投与終了時、ステージ 3 の Month 24（又は中止時）及びステージ 4 の試験終了時（又は中止時）に再度、大腸内視鏡検査／S 状結腸鏡検査を実施した。クローン病の既往を有する患者には、小腸追跡造影を含む上部消化管造影検査を PS 量安定化期間中（ベースライン来院日より前）に実施した。
統計手法	有効性又は薬力学的評価に対して統計学的な検定は行わなかった。連続量の変数については記述統計量を用いて中央値、最大値、最小値、平均値（標準偏差［SD］）を要約した。カテゴリー変数については被験者数（%）を算出した。各症例のデータを一覧表にて示した。ベースラインから Week 24 まで及びステージ 2 の終了時までの変化量及び変化率（%）について 95%信頼区間を示した。 薬物動態パラメータはノンコンパートメント法を用いて算出した。 安全性データは臨床検査値及びバイタルサイン等を含め、来院ごとに要約した。有害事象は要約して示した。定性的安全性データについては記述統計量を示し、適切な場合はベースラインからの変化も示した。
治験責任医師及び実施医療機関	5 施設（日本）
試験期間	2014 年 12 月 18 日（最初の被験者の同意取得日） 2018 年 11 月 12 日（最終被験者の試験完了日）

21.1 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 13 例が組み入れられた。このうち 2 例はステージ 2 の選択／除外基準に合致せず、ステージ 2 の不適格となった。ステージ 2 の適格者 11 例全例がテデュグルチドを 1 回以上投与されたため、安全性解析対象集団とした。ステージ 2 を完了したのは 9/11 例（81.8%）であった。ステージ 2 での中止例は 2 例（18.2%）であり、中止理由は有害事象（急性肝不全）1 例（9.1%）及び同意撤回 1 例（9.1%）であった。ステージ 2 を完了したが有害事象（下痢）のためにステージ 3 への継続を同意しなかった被験者が 1 例認められた。ステージ 3 で 1 例が同意撤回のため中止した。被験者 7 例（63.6%）がステージ 3 を完了し、30 ヵ月以上のテデュグルチド投与を受けた。ステージ 4 では中止例はなく、7 例全例が試験開始から 38～41 ヵ月の投与を受け、試験を完了した。

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 2.7.6.21 - 2 に示す。被験者は全例が日本人であり、同意取得時の年齢（平均値±SD）は 40.9±12.4 歳、被験者の大半（7

例、63.6%）が 45 歳未満であった。被験者の多く（8 例、72.7%）が男性であった。身長（平均値±SD）は 167.1±7.6 cm、体重（平均値±SD）は 55.9±8.7 kg、BMI（平均値±SD）は 20.0±2.7 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.21 - 2　TED-C14-004 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=11)
Age at Informed Consent (years), Mean (SD)	40.9 (12.41)
Age Category at Informed Consent (years), n (%)	
<45 years	7 (63.6)
45-<65 years	4 (36.4)
≥65 years	0
Sex, n (%)	
Male	8 (72.7)
Female	3 (27.3)
Race, n (%)	
Japanese	11 (100.0)
Ethnicity	
Not Hispanic or Latino	11 (100.0)
Height at Baseline (cm), Mean (SD)	167.06 (7.591)
Weight at Baseline (kg), Mean (SD)	55.85 (8.662)
BMI at Baseline (kg/m^2), Mean (SD)	19.98 (2.725)

Note: Percentages are based on the Safety population.
Source: M 5.3.5.2 TED-C14-004 CSR Table 14.1.3.2

SBS の罹病期間（平均値±SD）は 6.6±3.6 年であった。腸切除の主な原因は、クローン病（11 例中 8 例、72.7%）であった。残存腸及び残存結腸の長さの測定は、11 例中 9 例（81.8%）の被験者では外科手術により、1 例（9.1%）で X 線検査により、1 例（9.1%）で内視鏡により決定された。ストーマを有する被験者は 6 例（54.5%）であり、そのうち 5 例（83.3%）は回腸ストーマ、1 例（16.7%）は空腸ストーマであった。結腸が残存する被験者は 6 例（54.5%）であった。推定結腸残存割合（平均値±SD）は 61.7±31.3%であった。結腸の連続性のない被験者は 1/6 例（16.7%）であった。直近の 6 ヵ月間に結腸内視鏡検査を実施した被験者は認められなかった。残存小腸の長さの推定値（平均値±SD）は 102.7±80.4 cm であった。多くの被験者（8 例、72.7%）の残存小腸は 60 cm 以上であった。回腸末端部及び回盲弁を有する被験者は 1 例（9.1%）であった。

PS 開始からの依存期間（平均値±SD）は、5.2±3.6 年であった。週あたりの、処方データに基づく PS 使用量（PS 処方量）の平均値±SD は 17.8±8.7 L であり、日誌データに基づく PS 使用量（PS 量）の平均値±SD は、17.3±8.8 L であった。処方データに基づく PS カロリー量（PS 処方カロリー量）の平均値は 9708±3001 kcal/週であり、日誌データに基づく PS カロリー量（PS カロリー量）の平均値は 9533±3003 kcal/週であった。週間 PS 処方日数（平均値±SD）は 7±0 日であり、日誌データに基づく週間 PS 施行日数（平均値±SD）は 7±0 日であった。

クローン病の病歴を有する被験者は 8 例（72.7%）であり、ベースライン時には 8 例全例が臨床的寛解であった。

21.2 有効性の結果

PS パラメータの変化は、被験者日誌及び医師処方データにより評価した。いずれのデータセットも、ベースラインからの変化について全てのパラメータは非常に類似しており、被験者が処方どおりに PS を施行されたことが示された。

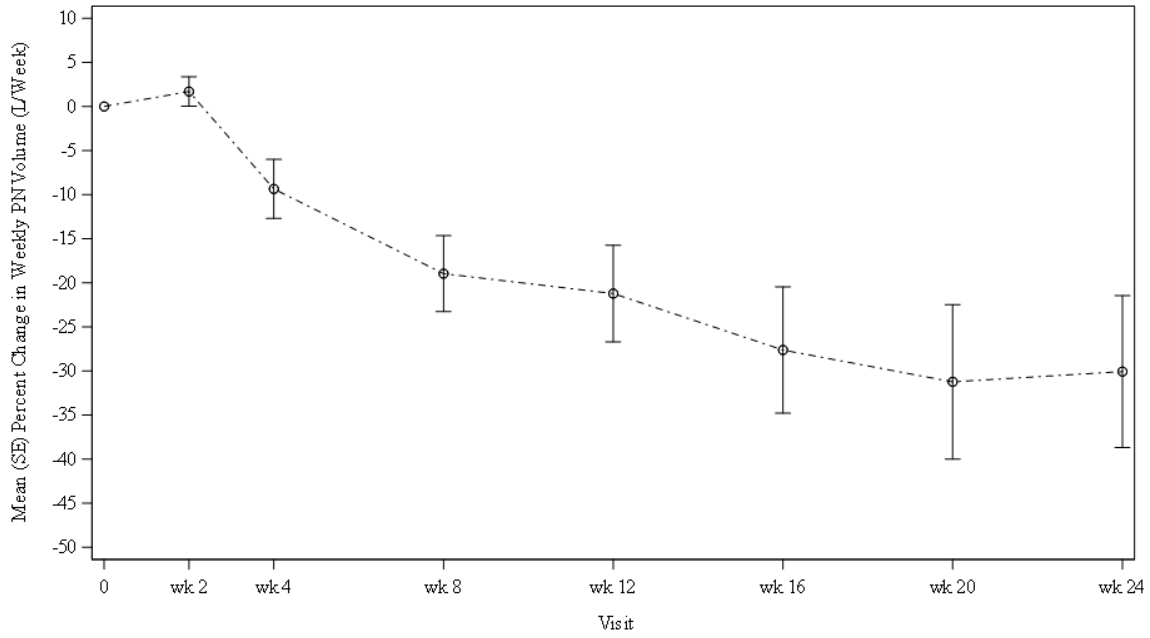
21.2.1　PS 量のベースラインからの変化

21.2.1.1　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変化

ITT 集団の週間 PS 量について、ベースラインからの変化量及び変化率を示す。週間 PS 量はベースライン時 17.2±7.78 L/週からステージ 2 終了時までに−3.7±5.10 L/週の変化を示し、その変化率は−23.3±27.7%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。PS 量はステージ 3 及びステージ 4 の間にさらに減少した。ベースラインから 12 ヵ月投与時の変化量は−6.3±5.64 L/週であり、その変化率は−40.9±37.0%であった。24 ヵ月投与時の変化量は−7.8±5.40 L/週であり、その変化率は−51.0±35.39%であった。30 ヵ月投与時の変化量は−8.3±5.94 L/週であり、その変化率は−53.5±33.87%であった。36 ヵ月投与時の変化量は−8.1±4.90 L/週であり、その変化率は−53.6±32.78%であった。投与終了時の変化量は−5.1±6.40 L/週であり、その変化率は−34.1±38.88%であった。このことにより、PS 量減少のピークは 24 ヵ月投与時であり、36 ヵ月投与時まで効果が持続することが示された。

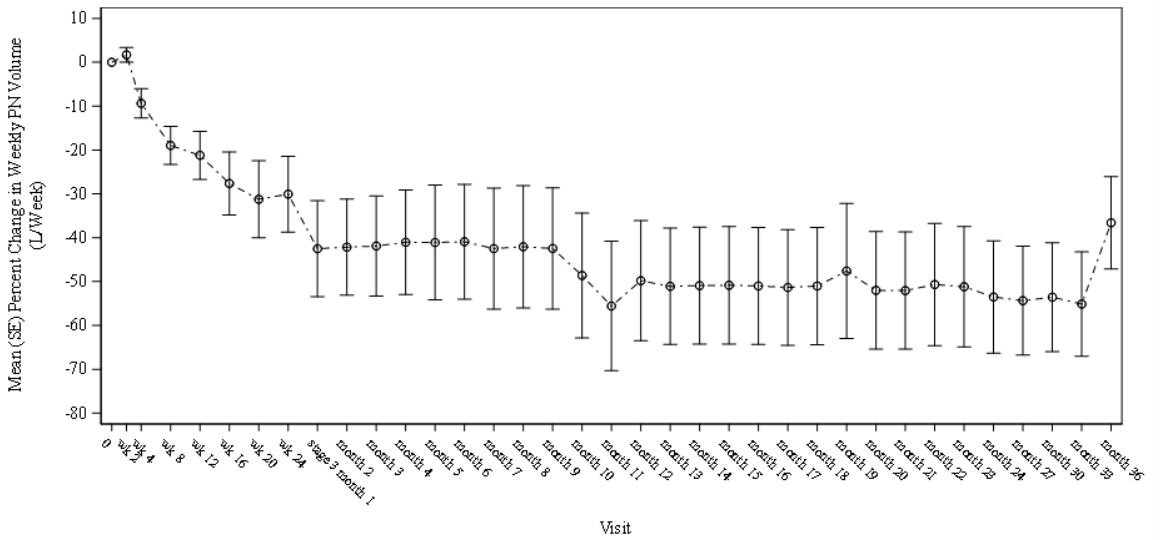
ベースラインからの PS 量の変化率は Week 2 でわずかに上昇し、その後 Week 4 から Week 24 まで経時的に減少した（図 2.7.6.21 - 1）。ステージ 3 及びステージ 4 の期間中にもベースラインからの PS 量の変化率の絶対値は更に大きくなった。（図 2.7.6.21 - 2）。PS 量の変化について、PP 集団の結果も ITT 集団の結果と同様であった。

図 2.7.6.21 - 1　TED-C14-004 試験：ベースラインからの週間 PS 量の変化率（ステージ 2：被験者日誌に基づく）（ITT 集団）



PN=parenteral nutrition (referred to as parenteral support [PS] in the CSR)
Source: M 5.3.5.2 TED-C14-004 CSR Figure 14.2.1.2.3

図 2.7.6.21 - 2　TED-C14-004 試験：ベースラインからの週間 PS 量の変化率（カットオフ日まで：被験者日誌に基づく）（ITT 集団）



PN=parenteral nutrition (referred to as parenteral support [PS] in the CSR)
Source: M 5.3.5.2 TED-C14-004 CSR Figure 14.2.1.2.2

21.2.1.2　医師処方データに基づく週間 PS 処方量のベースラインからの変化

週間 PS 処方量はベースライン時 17.9±7.53 L/週からステージ 2 終了時までに−5.9±4.44 L/週の変化を示し、その変化率は−36.4±29.5%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。週間 PS 処方量

はステージ 3 及びステージ 4 の間にもさらに減少した。12 ヵ月投与時の変化量は−7.4±4.97 L/週であり、その変化率は−48.1±34.45%であった。24 ヵ月投与時の変化量は−8.5±4.54 L/週であり、その変化率は−55.4±31.82%であった。36 ヵ月投与時の変化量は−8.7±4.19 L/週であり、その変化率は−57.5±29.65%であった。投与終了時の変化量は−6.8±6.28 L/週であり、その変化率は−40.9±35.09%であった。PS 処方量の変化量について、PP 集団及び ITT 集団で同様の結果であった。

21.2.2　ステージ 2 終了時のテデュグルチド投与による奏効

週間 PS 量が Week 20 及び Week 24 の両時点でベースラインから 20%以上の減少を示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 5/11 例（45.5%）であり、PP 集団では 5/8 例（62.5%）であった。医師処方データに基づくと、レスポンダーは、ITT 集団では 6/11 例（54.5%）であり、PP 集団では 6/8 例（75.0%）であった。

21.2.3　奏効

週間 PS 量がベースラインから 20%以上減少することを奏効と定義した。被験者日誌データに基づいた場合、ステージ 2 終了時に奏効を示した被験者は、ITT 集団では 5/11 例（45.5%）であった。ITT 集団において、24、30 ヵ月の時点で奏効を示した被験者 7 例中 6 例（85.7%）が投与期間を通して奏効を維持した。投与終了時点では奏効を示した被験者は 7/11 例（63.6%）であった。

医師処方データに基づくとステージ 2 終了時に奏効を示した被験者は、ITT 集団では 7/11 例（63.6%）であった。ITT 集団において、24、30 及び 36 ヵ月の時点で奏効を示した被験者は 7/7 例（100%）が奏効を維持した。

21.2.4　週間 PS 施行日数のベースラインからの変化

週間 PS 施行日数のベースラインからの変化（ITT 集団）を示す。医師処方データに基づく結果は被験者日誌に基づく結果と同様であった。

週間 PS 施行日数はベースライン時 7.0±0 日/週からステージ 2 終了時までに−0.8±1.7 日/週の変化を示し、その変化率は−11.7±23.8%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。週間 PS 施行日数はステージ 3 及びステージ 4 の間にさらに減少した。12 ヵ月投与時の週間 PS 施行日数の変化は−1.8±3.2 日/週であり、その変化率は−25.0±46.3%であった。24、30 及び 36 ヵ月投与時の週間 PS 施行日数の変化（これら 3 時点の平均値±SD）はいずれも−2.1±3.3 日/週であり、その変化率は−30.6±47.7%であった。投与終了時の週間 PS 施行日数の変化は−1.4±2.8 日/週であり、その変化率は−19.5±40.0%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。

21.2.5　PS から完全離脱した被験者数

ステージ 2 終了時までに PS の完全離脱を達成した被験者は認められなかった。ステージ 3 終了時までに 8 例中 2 例（25.0%）の被験者が PS の完全離脱を達成した。ステージ 4 の被験者 7 例中 2 例（28.6%）が試験完了時まで PS の完全離脱を維持した。これらの被験者は 4[redacted] 歳の女性及び 3[redacted] 歳の男性であり、いずれも切除（回腸瘻造設）の原因はクローン病で、ストーマを有し、残存小腸の長さは 100～120 cm であり、残存結腸のない被験者であった。

21.2.6　PS カロリー処方量のベースラインからの変化

週間 PS カロリー処方量の変化量はベースライン時 9569 ±2960 kcal/週からステージ 2 終了時までに−3045±2279 kcal/週の変化を示し、変化率は−33.4±30.4%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。PS カロリー処方量はステージ 3 及びステージ 4 の間にさらに減少した。投与開始後 12 ヵ月の変化量は−3716±2416 kcal/週であり、変化率は−44.2±38.4%であった。投与開始後 24 ヵ月の変化量は−4312±2244 kcal/週であり、変化率は−51.0±37.4%であった。投与開始後 30 ヵ月の変化量は−4970±2534 kcal/週であり、変化率は−57.0±35.7%であった。投与開始後 36 ヵ月の変化量は−4626±2012 kcal/週であり、変化率は−53.9±34.5%であった。

21.2.7　ベースラインからの血漿中シトルリン濃度変化

ベースラインからの血漿中シトルリン濃度変化（ITT 集団）を示す。

血漿中シトルリンは腸上皮細胞量のマーカーであり、投与後 24 ヵ月まで上昇した。血漿中シトルリン濃度はベースライン時 15.9±8.9 μM からステージ 2 終了時までに 14.7±16.3 μM 上昇し、その変化率は 93.0±101.5%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。上昇した血漿中シトルリン濃度はステージ 3 及びステージ 4 を通して維持された。ベースライン時から血漿中シトルリン濃度は投与 12 ヵ月時までに 17.1±11.5 μM 上昇し、その変化率は+97.5±60.7%、投与 24 ヵ月時までに 26.9±15.0 μM 上昇し、その変化率は+141.8±67.6%、投与 30 ヵ月時までに 28.3±24.1 μM 上昇し、その変化率は+135.0±84.2%、ベースライン時から投与 36 ヵ月時までに 21.8±9.8 μM 上昇し、その変化率は+119.6±43.8%、ベースライン時から投与終了時までに 19.3±20.0 μM 上昇し、その変化率は+110.3±98.1%であった。

21.3 薬物動態の結果

安全性解析対象集団の被験者のうち、主要な PK データが十分得られており解釈可能な被験者を PK 集団とした。血液検体が採取された被験者は 11 例であり、うち 3 例では血漿中テデュグルチド濃度が全時点にわたり定量限界未満であったため PK 解析から除外した。したがって PK 集団に含まれた被験者は 8 例であった。

AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 201 ng•hr/mL 及び 204 ng•hr/mL であり、ほぼ同じ値であったことから、採取された PK 試料によってテデュグルチドの消失相は十分に評価されていることが示唆された。C_{max} は 49.7 ng/mL、T_{max} は 2.64 時間であった。テデュグルチドは速やかに吸収され、$t_{1/2}$ は 1.21 時間で消失した。CL/F は 14.5 L/hr であり、体重の平均値で補正すると 0.259 L/hr/kg であった。

21.4 安全性の結果

21.4.1　曝露状況

ステージ 2 終了時のテデュグルチドの曝露期間（平均値±SD）は 147.5±48.7 日（範囲：15～171 日）であった。試験全体の曝露期間（平均値±SD）は 26.8±17.04 ヵ月（範囲：0.5～41.1 ヵ月）であった。

21.4.2　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。

21.4.2.1　有害事象の概要

21.4.2.1.1　ステージ 2 における有害事象の概要

ステージ 2 において発現した有害事象の概要を表 2.7.6.21 - 3 に示す。ステージ 2 の期間中、被験者 10 例（90.9%）に 87 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 7 例（63.6%）に 18 件発現した。重篤な有害事象は 6 例（54.5%）に 15 件発現した。うち 3 例（27.3%）に発現した 8 件は重度であり、また 1 例（9.1%）に発現した 3 件は治験薬と関連ありとされた。2 例（18.2%）は有害事象のためステージ 2 の途中で中止した。1 例はステージ 2 の投与を終了したが、有害事象のためステージ 3 に移行しなかった。死亡に至った有害事象が 1 例に 2 件発現した。

表 2.7.6.21 - 3　TED-C14-004 試験：ステージ 2 における有害事象の概要
（安全性解析対象集団）

Parameter	Teduglutide (N=11) Subjects n (%)	Events
Any TEAE		
No	1 (9.1)	
Yes	10 (90.9)	87
TEAE Severity		
Mild	10 (90.9)	66
Moderate	2 (18.2)	7
Severe	3 (27.3)	14
TEAE Highest Severity		
Mild	7 (63.6)	
Moderate	0	
Severe	3 (27.3)	
TEAE Relationship		
Not Related	10 (90.9)	69
Related	7 (63.6)	18
TEAE Highest Relationship		
Not Related	3 (27.3)	
Related	7 (63.6)	
Any TESAE	**6 (54.5)**	**15**
TESAE Severity		
Mild	4 (36.4)	7
Moderate	0	0
Severe	3 (27.3)	8
TESAE Relationship		
Not Related	6 (54.5)	12
Related	1 (9.1)	3
TEAEs Leading to Premature Discontinuation[a]	**2 (18.2)**	**2**
AEs Leading to Death	**1 (9.1)**	**2**

n=number of subjects experiencing the event; TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment-emergent serious adverse event

[a] One subject completed Stage 2; however, did not continue onto Stage 3 due to an adverse event of diarrhea (see TED-C14-004 CSR Table 14.3.2.13). The reason for not continuing to Stage 3 is not a variable captured in the database for subjects that did not early terminate in Stage 2.

Note: Percentages are based on the Safety population.
Note: TEAEs are defined as any adverse events whose onset occurs, severity worsens or intensity increases after receiving the study drug.
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 J 17.1.
Source: M5.3.5.2 TED-C14-004 CSR Table 14.3.2.1.1

21.4.2.1.2　試験全体の有害事象の概要

試験中に発現した全有害事象の概要を表 2.7.6.21 - 4 に示す。被験者 11 例（100.0%）に 222 件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った。治験薬と関連ありと判断された有害事象は 7 例（63.6%）に 19 件認められた。重篤な有害事象は 7 例（63.6%）に 33 件認められた。これらのうち、63 例（54.5%）に認められた 17 件の重篤な有害事象の重症度は重度であり、2 例（18.2%）に発現した 4 件の重篤な有害事象は治験薬と関連ありと判断された。中止に至った有害事象は 2 例（18.2%）に認められた。ステージ 2 を完了した被験者の 1

例が有害事象（下痢；軽度、非重篤、治験薬との関連あり）のため、ステージ 3 への移行に同意しなかった。死亡に至った有害事象が 1 例（9.1%）に 2 件認められた。

表 2.7.6.21 - 4　TED-C14-004 試験：試験全体の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Parameter	Teduglutide (N=11) Subjects n (%)	Events
Any TEAE		
No	0	
Yes	11 (100.0)	222
TEAE Severity		
Mild	11 (100.0)	158
Moderate	9 (81.8)	41
Severe	6 (54.5)	23
TEAE Highest Severity		
Mild	2 (18.2)	
Moderate	3 (27.3)	
Severe	6 (54.5)	
TEAE Relationship		
Not Related	11 (100.0)	203
Related	7 (63.6)	19
TEAE Highest Relationship		
Not Related	4 (36.4)	
Related	7 (63.6)	
Any TESAE	**7 (63.6)**	**33**
TESAE Severity		
Mild	4 (36.4)	11
Moderate	3 (27.3)	5
Severe	6 (54.5)	17
TESAE Relationship		
Not Related	7 (63.6)	29
Related	2 (18.2)	4
TEAEs Leading to Premature Discontinuation[a]	**2 (18.2)**	**2**
AEs Leading to Death	**1 (9.1)**	**2**

n=number of subjects experiencing the event; TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment-emergent serious adverse event

[a] One subject completed Stage 2; however, did not continue onto Stage 3 due to an adverse event of diarrhea (see TED-C14-004 Table 14.3.2.13). The reason for not continuing to Stage 3 is not a variable captured in the database for subjects that did not early terminate in Stage 2.

Note: Percentages are based on the Safety population.
Note: TEAEs are defined as any adverse events whose onset occurs, severity worsens or intensity increases after receiving the study drug.
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 J 17.1.
Source: M 5.3.5.2 TED-C14-004 CSR Table 14.3.2.1

21.4.2.2　有害事象の分析

21.4.2.2.1　ステージ 2 における有害事象の分析

ステージ 2 における有害事象一覧を表 2.7.6.21 - 5 に示す。

被験者 10 例（90.9%）に 87 件の有害事象が認められた。発現頻度の高い器官別大分類（SOC）は、「胃腸障害」（72.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（54.5%）、「臨床検査」（54.5%）及び「感染症および寄生虫症」（45.5%）であった。発現頻度の高い有害事象（発現頻度 20%以上の有害事象）は、医療機器関連感染（45.5%）、腹痛（36.4%）及び発熱（36.4%）であった。医療機器関連感染はいずれの事象も PS 施行用の中心静脈カテーテルに関連する事象であり、テデュグルチド投与用の注射機器に関連しない事象であった。

表 2.7.6.21 - 5　TED-C14-004 試験：ステージ 2 における有害事象一覧
（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		Teduglutide (N=11) Subjects n (%)	Events
Any TEAE		**10 (90.9)**	**87**
Blood and Lymphatic System Disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (9.1)**	**2**
Anaemia	貧血	1 (9.1)	1
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (9.1)	1
Cardiac Disorders	**心臓障害**	**1 (9.1)**	**1**
Cardiac failure acute	急性心不全	1 (9.1)	1
Eye Disorders	**眼障害**	**2 (18.2)**	**2**
Eye oedema	眼球浮腫	1 (9.1)	1
Vitreous opacities	硝子体混濁	1 (9.1)	1
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	**8 (72.7)**	**21**
Abdominal pain	腹痛	4 (36.4)	4
Abdominal distension	腹部膨満	2 (18.2)	2
Vomiting	嘔吐	2 (18.2)	2
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (9.1)	1
Abdominal tenderness	腹部圧痛	1 (9.1)	1
Cheilitis	口唇炎	1 (9.1)	1
Diarrhoea	下痢	1 (9.1)	1
Enteritis	小腸炎	1 (9.1)	1
Enterocolitis	腸炎	1 (9.1)	2
Eructation	おくび	1 (9.1)	2
Intestinal obstruction	腸閉塞	1 (9.1)	1
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (9.1)	1
Pancreatitis	膵炎	1 (9.1)	1
Stomatitis	口内炎	1 (9.1)	1
General Disorders and Administration Site Conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**6 (54.5)**	**17**

表 2.7.6.21 - 5 TED-C14-004 試験：ステージ 2 における有害事象一覧
（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		Teduglutide (N=11) Subjects n (%)	Events
Pyrexia	発熱	4 (36.4)	4
Device occlusion	医療機器閉塞	2 (18.2)	3
Injection site reaction	注射部位反応	2 (18.2)	2
Catheter site inflammation	カテーテル留置部位炎症	1 (9.1)	1
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (9.1)	1
Fatigue	疲労	1 (9.1)	1
Hypothermia	低体温	1 (9.1)	1
Injury associated with device	医療機器関連損傷	1 (9.1)	1
Malaise	倦怠感	1 (9.1)	1
Oedema	浮腫	1 (9.1)	1
Puncture site pain	穿刺部位疼痛	1 (9.1)	1
Hepatobiliary Disorders	**肝胆道系障害**	**1 (9.1)**	**2**
Acute hepatic failure	急性肝不全	1 (9.1)	1
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (9.1)	1
Infections and Infestations	**感染症および寄生虫症**	**5 (45.5)**	**15**
Device related infection	医療機器関連感染	5 (45.5)	8
Balanitis candida	カンジダ性亀頭炎	1 (9.1)	1
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	1 (9.1)	1
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (9.1)	1
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (9.1)	1
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (9.1)	1
Sepsis	敗血症	1 (9.1)	1
Trichophytosis	トリコフィトン感染症	1 (9.1)	1
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (9.1)**	**1**
Stoma site reaction	ストーマ部反応	1 (9.1)	1
Investigations	**臨床検査**	**6 (54.5)**	**9**
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (9.1)	1
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (9.1)	1
Carcinoembryonic antigen increased	癌胎児性抗原増加	1 (9.1)	1
Intestinal transit time increased	腸通過時間延長	1 (9.1)	1
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (9.1)	1
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	1 (9.1)	1
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (9.1)	2

表 2.7.6.21 - 5　TED-C14-004 試験：ステージ 2 における有害事象一覧
（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		Teduglutide (N=11) Subjects n (%)	Events
Urine output decreased	尿量減少	1 (9.1)	1
Metabolism and Nutrition Disorders	**代謝および栄養障害**	**3 (27.3)**	**5**
Dehydration	脱水	2 (18.2)	2
Hyperglycaemia	高血糖	1 (9.1)	1
Hypoglycaemia	低血糖症	1 (9.1)	1
Malnutrition	栄養障害	1 (9.1)	1
Nervous System Disorders	**神経系障害**	**3 (27.3)**	**3**
Headache	頭痛	2 (18.2)	2
Presyncope	失神寸前の状態	1 (9.1)	1
Renal and Urinary Disorders	**腎および尿路障害**	**2 (18.2)**	**2**
Haematuria	血尿	1 (9.1)	1
Renal failure acute	急性腎不全	1 (9.1)	1
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**3 (27.3)**	**3**
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	2 (18.2)	2
Respiratory failure	呼吸不全	1 (9.1)	1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (18.2)**	**2**
Dermal cyst	皮膚嚢腫	1 (9.1)	1
Pruritus	そう痒症	1 (9.1)	1
Vascular Disorders	**血管障害**	**1 (9.1)**	**1**
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1 (9.1)	1

n=number of subjects experiencing the event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Percentages are based on the safety population.
Note: Treatment emergent adverse events (TEAEs) are defined as any adverse events whose onset occurs, severity worsens or intensity increases after receiving the study drug.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA J 17.1.
Source: M5.3.5.2 TED-C14-004 CSR Table 14.3.2.2.1

21.4.2.2.2　試験全体の有害事象の分析

有害事象一覧を表 2.7.6.21 - 6 に示す。

被験者 11 例全例に 222 件の有害事象が認められた。発現頻度の高い器官別大分類（SOC）は、「胃腸障害」（90.9%）、「感染症および寄生虫症」（72.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（63.6%）、「臨床検査」（63.6%）、「神経系障害」（63.6%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（54.5%）であった。発現頻度の高い有害事象（発現頻度 20%以上の有害事象）は、医療機器関連感染（63.6%）、頭痛（54.5%）、鼻咽頭炎（45.5%）、発熱（45.5%）、腹痛（36.4%）、関

節痛（36.4%）、腹部膨満（27.3%）、医療機器閉塞（27.3%）、下痢（27.3%）、悪心（27.3%）、口内炎（27.3%）及び嘔吐（27.3%）であった。

表 2.7.6.21 - 6　　TED-C14-004 試験：試験全体の有害事象一覧（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		Teduglutide (N=11) Subjects n (%)	Events
Any TEAE		**11 (100.0)**	**222**
Blood and Lymphatic System Disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (9.1)**	**2**
Anaemia	貧血	1 (9.1)	1
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (9.1)	1
Cardiac Disorders	**心臓障害**	**1 (9.1)**	**1**
Cardiac failure acute	急性心不全	1 (9.1)	1
Endocrine Disorders	**内分泌障害**	**1 (9.1)**	**1**
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	1 (9.1)	1
Eye Disorders	**眼障害**	**3 (27.3)**	**6**
Asthenopia	眼精疲労	1 (9.1)	2
Dry eye	眼乾燥	1 (9.1)	1
Eye oedema	眼球浮腫	1 (9.1)	1
Vision blurred	霧視	1 (9.1)	1
Vitreous opacities	硝子体混濁	1 (9.1)	1
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	**10 (90.9)**	**45**
Abdominal pain	腹痛	4 (36.4)	5
Abdominal distension	腹部膨満	3 (27.3)	3
Diarrhoea	下痢	3 (27.3)	3
Nausea	悪心	3 (27.3)	7
Stomatitis	口内炎	3 (27.3)	3
Vomiting	嘔吐	3 (27.3)	3
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (9.1)	1
Abdominal tenderness	腹部圧痛	1 (9.1)	1
Cheilitis	口唇炎	1 (9.1)	2
Constipation	便秘	1 (9.1)	1
Dental caries	齲歯	1 (9.1)	1
Dyspepsia	消化不良	1 (9.1)	1
Enteritis	小腸炎	1 (9.1)	1
Enterocolitis	腸炎	1 (9.1)	2
Epigastric discomfort	心窩部不快感	1 (9.1)	1
Eructation	おくび	1 (9.1)	2
Gingival pain	歯肉痛	1 (9.1)	1

表 2.7.6.21 - 6　TED-C14-004 試験：試験全体の有害事象一覧（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		Teduglutide (N=11) Subjects n (%)	Events
Intestinal obstruction	腸閉塞	1 (9.1)	1
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (9.1)	1
Pancreatic duct dilatation	膵管拡張	1 (9.1)	1
Pancreatitis	膵炎	1 (9.1)	1
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (9.1)	1
Toothache	歯痛	1 (9.1)	2
General Disorders and Administration Site Conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**7 (63.6)**	**30**
Pyrexia	発熱	5 (45.5)	8
Device occlusion	医療機器閉塞	3 (27.3)	6
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	2 (18.2)	3
Injection site reaction	注射部位反応	2 (18.2)	2
Catheter site inflammation	カテーテル留置部位炎症	1 (9.1)	1
Chest pain	胸痛	1 (9.1)	1
Fatigue	疲労	1 (9.1)	1
Hypothermia	低体温	1 (9.1)	1
Injury associated with device	医療機器関連損傷	1 (9.1)	1
Malaise	倦怠感	1 (9.1)	2
Oedema	浮腫	1 (9.1)	1
Puncture site pain	穿刺部位疼痛	1 (9.1)	1
Thirst	口渇	1 (9.1)	2
Hepatobiliary Disorders	**肝胆道系障害**	**2 (18.2)**	**3**
Acute hepatic failure	急性肝不全	1 (9.1)	1
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (9.1)	1
Hyperplastic cholecystopathy	過形成性胆嚢症	1 (9.1)	1
Immune System Disorders	**免疫系障害**	**1 (9.1)**	**1**
Hypersensitivity	過敏症	1 (9.1)	1
Infections and Infestations	**感染症および寄生虫症**	**8 (72.7)**	**53**
Device related infection	医療機器関連感染	7 (63.6)	22
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (45.5)	15
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	2 (18.2)	2
Influenza	インフルエンザ	2 (18.2)	2
Anal abscess	肛門膿瘍	1 (9.1)	1
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (9.1)	1
Balanitis candida	カンジダ性亀頭炎	1 (9.1)	1
Cellulitis	蜂巣炎	1 (9.1)	1

表 2.7.6.21 - 6　TED-C14-004 試験：試験全体の有害事象一覧（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		Teduglutide (N=11) Subjects n (%)	Events
Gingivitis	歯肉炎	1 (9.1)	2
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (9.1)	1
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (9.1)	1
Respiratory tract infection	気道感染	1 (9.1)	1
Sepsis	敗血症	1 (9.1)	1
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	1 (9.1)	1
Trichophytosis	トリコフィトン感染症	1 (9.1)	1
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (18.2)**	**2**
Procedural pain	処置による疼痛	1 (9.1)	1
Stoma site reaction	ストーマ部反応	1 (9.1)	1
Investigations	**臨床検査**	**7 (63.6)**	**11**
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (9.1)	1
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (9.1)	1
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (9.1)	1
Carcinoembryonic antigen increased	癌胎児性抗原増加	1 (9.1)	1
Intestinal transit time increased	腸通過時間延長	1 (9.1)	1
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (9.1)	1
Liver function test abnormal	肝機能検査値異常	1 (9.1)	1
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	1 (9.1)	1
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (9.1)	2
Urine output decreased	尿量減少	1 (9.1)	1
Metabolism and Nutrition Disorders	**代謝および栄養障害**	**5 (45.5)**	**11**
Dehydration	脱水	2 (18.2)	4
Decreased appetite	食欲減退	1 (9.1)	1
Hyperglycaemia	高血糖	1 (9.1)	1
Hypoglycaemia	低血糖	1 (9.1)	1
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (9.1)	1
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (9.1)	1
Hypozincaemia	低亜鉛血症	1 (9.1)	1
Malnutrition	栄養障害	1 (9.1)	1
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**6 (54.5)**	**10**
Arthralgia	関節痛	4 (36.4)	4
Arthritis	関節炎	1 (9.1)	1
Back pain	背部痛	1 (9.1)	1

表 2.7.6.21 - 6　TED-C14-004 試験：試験全体の有害事象一覧（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		Teduglutide (N=11) Subjects n (%)	Events
Muscle spasms	筋痙縮	1 (9.1)	1
Myalgia	筋肉痛	1 (9.1)	1
Polyarthritis	多発性関節炎	1 (9.1)	1
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (9.1)	1
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）**	**1 (9.1)**	**1**
Ovarian adenoma	卵巣腺腫	1 (9.1)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (9.1)**	**1**
Myalgia	筋肉痛	1 (9.1)	1
Nervous System Disorders	**神経系障害**	**7 (63.6)**	**17**
Headache	頭痛	6 (54.5)	10
Somnolence	傾眠	2 (18.2)	2
Amnesia	健忘	1 (9.1)	1
Dizziness	浮動性めまい	1 (9.1)	2
Dyslalia	構音障害	1 (9.1)	1
Presyncope	失神寸前の状態	1 (9.1)	1
Psychiatric Disorders	**精神障害**	**3 (27.3)**	**4**
Insomnia	不眠症	2 (18.2)	2
Anxiety disorder	不安障害	1 (9.1)	1
Depression	うつ病	1 (9.1)	1
Renal and Urinary Disorders	**腎および尿路障害**	**4 (36.4)**	**4**
Haematuria	血尿	1 (9.1)	1
Renal cyst	腎嚢胞	1 (9.1)	1
Renal failure acute	急性腎不全	1 (9.1)	1
Urinary incontinence	尿失禁	1 (9.1)	1
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**5 (45.5)**	**8**
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (18.2)	2
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	2 (18.2)	3
Asthma	喘息	1 (9.1)	1
Respiratory failure	呼吸不全	1 (9.1)	1
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (9.1)	1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**4 (36.4)**	**8**
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	2 (18.2)	2
Pruritus	そう痒症	2 (18.2)	2
Acne	ざ瘡	1 (9.1)	1

表 2.7.6.21 - 6　　TED-C14-004 試験：試験全体の有害事象一覧（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		Teduglutide (N=11)	
		Subjects n (%)	Events
Dermal cyst	皮膚嚢腫	1 (9.1)	1
Dry skin	皮膚乾燥	1 (9.1)	1
Erythema	紅斑	1 (9.1)	1
Vascular disorders	**血管障害**	**2 (18.2)**	**4**
Vascular pain	血管痛	2 (18.2)	3
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1 (9.1)	1

n=number of subjects experiencing the event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Percentages are based on the Safety population.
Note: Treatment emergent adverse events (TEAEs) are defined as any adverse events whose onset occurs, severity worsens or intensity increases after receiving the study drug.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA J 17.1.
Source: M 5.3.5.2 TED-C14-004 CSR Table 14.3.2.2

21.4.2.2.3　　ステージ 2 における重症度別有害事象

ステージ 2 で発現した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 3 例（27.3%）に 14 件発現した。重度の有害事象の多くは、死亡した 1 例に発現した事象であった。

21.4.2.2.4　　試験全体の重症度別有害事象

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 6 例（54.5%）に 23 件発現した。重度の有害事象の多くは、死亡した 1 例に発現した事象であった。ステージ 3 及びステージ 4 で 3 例（37.5%）に 9 件の重度の有害事象が発現した。

21.4.2.2.5　　ステージ 2 における治験薬と関連ありとされた有害事象

ステージ 2 で発現した治験薬と関連ありとされた有害事象を表 2.7.6.21 - 7 に示す。治験薬と関連ありとされた有害事象は 7 例（63.6%）に 18 件認められた。発現頻度の高い器官別大分類（SOC）は「胃腸障害」（36.4%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（18.2%）であった。治験薬と関連ありとされた有害事象の多くは 1 例にのみ発現した単発の事象であった。複数例に認められた治験薬と関連ありとされた有害事象は、腹痛、注射部位反応及び嘔吐それぞれ 2 例（18.2%）2 件であった。

表 2.7.6.21 - 7　TED-C14-004 試験：ステージ 2 における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		Teduglutide (N=11) Subjects n (%)	Events
Any Treatment-related TEAE		**7 (63.6)**	**18**
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	**4 (36.4)**	**11**
Abdominal pain	腹痛	2 (18.2)	2
Vomiting	嘔吐	2 (18.2)	2
Abdominal distension	腹部膨満	1 (9.1)	1
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (9.1)	1
Abdominal tenderness	腹部圧痛	1 (9.1)	1
Diarrhoea	下痢	1 (9.1)	1
Enterocolitis	腸炎	1 (9.1)	1
Intestinal obstruction	腸閉塞	1 (9.1)	1
Pancreatitis	膵炎	1 (9.1)	1
General Disorders and Administration Site Conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (18.2)**	**3**
Injection site reaction	注射部位反応	2 (18.2)	2
Pyrexia	発熱	1 (9.1)	1
Hepatobiliary Disorders	**肝胆道系障害**	**1 (9.1)**	**1**
Acute hepatic failure	急性肝不全	1 (9.1)	1
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (9.1)**	**1**
Stoma site reaction	ストーマ部反応	1 (9.1)	1
Investigations	**臨床検査**	**1 (9.1)**	**1**
Intestinal transit time increased	腸通過時間延長	1 (9.1)	1
Metabolism and Nutrition Disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (9.1)**	**1**
Dehydration	脱水	1 (9.1)	1

n=number of subjects experiencing the event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Percentages are based on the Safety population.
Note: Relationship to study treatment is based upon investigator assessment.
Note: Treatment-emergent adverse events (TEAEs) are defined as any adverse events whose onset occurs, severity worsens or intensity increases after receiving the study drug.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA J 17.1.
Source: M5.3.5.2 TED-C14-004 CSR Table 14.3.2.5.1

21.4.2.2.6　試験全体の治験薬と関連ありとされた有害事象

治験薬と関連ありとされた有害事象一覧を表 2.7.6.21 - 8 に示す。

治験薬と関連ありとされた有害事象は 7 例（63.6%）に 19 件認められた。発現頻度の高い器官別大分類（SOC）は「胃腸障害」（36.4%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（27.3%）であった。治験薬と関連ありとされた有害事象の多くは 1 例にのみ発現した単発の事

象であった。複数例に認められた治験薬と関連ありとされた有害事象は、腹痛、注射部位反応、発熱及び嘔吐それぞれ 2 例（18.2%）2 件であった。

表 2.7.6.21 - 8　TED-C14-004 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		Teduglutide (N=11) Subjects n (%)	Events
Any Treatment-related TEAE		**7 (63.6)**	**19**
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	**4 (36.4)**	**11**
Abdominal pain	腹痛	2 (18.2)	2
Vomiting	嘔吐	2 (18.2)	2
Abdominal distension	腹部膨満	1 (9.1)	1
Diarrhoea	下痢	1 (9.1)	1
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (9.1)	1
Abdominal tenderness	腹部圧痛	1 (9.1)	1
Enterocolitis	腸炎	1 (9.1)	1
Intestinal obstruction	腸閉塞	1 (9.1)	1
Pancreatitis	膵炎	1 (9.1)	1
General Disorders and Administration Site Conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**3 (27.3)**	**4**
Injection site reaction	注射部位反応	2 (18.2)	2
Pyrexia	発熱	2 (18.2)	2
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	**1 (9.1)**	**1**
Acute hepatic failure	急性肝不全	1 (9.1)	1
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (9.1)**	**1**
Stoma site reaction	ストーマ部反応	1 (9.1)	1
Investigations	**臨床検査**	**1 (9.1)**	**1**
Intestinal transit time increased	腸通過時間延長	1 (9.1)	1
Metabolism and Nutrition Disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (9.1)**	**1**
Dehydration	脱水	**1 (9.1)**	**1**

n=number of subjects experiencing the event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Percentages are based on the Safety population.
Note: Treatment emergent adverse events (TEAEs) are defined as any adverse events whose onset occurs, severity worsens or intensity increases after receiving the study drug.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA J 17.1.
Source: M 5.3.5.2 TED-C14-004 CSR Table 14.3.2.5

21.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

21.4.3.1　死亡

慢性肝疾患及び腎疾患に伴う貧血の既往がある被験者 1 例が、急性肝不全及び急性腎不全により死亡した。治験担当医師は、急性肝不全はテデュグルチド投与との関連があり、急性腎不全はテデュグルチド投与との関連はないと報告した。治験依頼者のレビュー（治験依頼者の肝臓専門医及び独立した薬物性肝機能障害の専門家を含む）では、被験者の肝臓代償不全はおそらく肝毒性損傷（すなわち、敗血症、中心静脈栄養、肝毒性薬物）の組み合わせによる可能性が高く、注目すべきは被験者のベースラインの慢性肝疾患の既往歴であると結論付けた。したがって、治験依頼者は被験者の急性肝不全の発現とテデュグルチド投与との関連はないと結論付けた。

21.4.3.2　ステージ 2 における重篤な有害事象

ステージ 2 で重篤な有害事象は、6 例（54.5%）に 15 件認められた（表 2.7.6.21 - 9）。最も発現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」（45.5%）であった。ステージ 2 で発現した重篤な有害事象の多くは 1 例に 1 件のみ認められた単発の事象であった。最も発現頻度の高い重篤な有害事象は医療機器関連感染 5 例（45.5%）7 件であった。医療機器関連感染はいずれの事象も PS 施行用の中心静脈カテーテルに関連する事象であり、テデュグルチド投与用の注射機器に関連しない事象であった。

表 2.7.6.21 - 9　TED-C14-004 試験：ステージ 2 終了時の重篤な有害事象一覧
（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		Teduglutide (N=11) Subjects n (%)	Events
Any TESAE		**6 (54.5)**	**15**
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	**2 (18.2)**	**3**
Enteritis	小腸炎	1 (9.1)	1
Enterocolitis	腸炎	1 (9.1)	1
Intestinal obstruction	腸閉塞	1 (9.1)	1
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (9.1)**	**1**
Device occlusion	医療機器閉塞	1 (9.1)	1
Hepatobiliary Disorders	**肝胆道系障害**	**1 (9.1)**	**1**
Acute hepatic failure	急性肝不全	1 (9.1)	1
Infections and Infestations	**感染症および寄生虫症**	**5 (45.5)**	**8**
Device related infection	医療機器関連感染	5 (45.5)	7
Sepsis	敗血症	1 (9.1)	1
Renal and Urinary Disorders	**腎および尿路障害**	**1 (9.1)**	**1**

表 2.7.6.21 - 9　　TED-C14-004 試験：ステージ 2 終了時の重篤な有害事象一覧
（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		Teduglutide (N=11) Subjects n (%)	Events
Renal failure acute	急性腎不全	1 (9.1)	1
Vascular Disorders	**血管障害**	**1 (9.1)**	**1**
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1 (9.1)	1

n=number of subjects experiencing the event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Percentages are based on the Safety population.
Note: Treatment emergent adverse events (TEAEs) are defined as any adverse events whose onset occurs, severity worsens or intensity increases after receiving the study drug.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA/J 17.1.
Source: M5.3.5.2 TED-C14-004 CSR Table 14.3.2.7.1

21.4.3.3　　試験全体の重篤な有害事象一覧

重篤な有害事象は、7 例（63.6%）に 33 件認められた（表 2.7.6.21 - 10）。最も発現頻度の高い重篤な有害事象は医療機器関連感染 7 例（63.6%）19 件であり、いずれの事象も PS 施行用の中心静脈カテーテルに関連する事象であり、テデュグルチド投与用の注射機器に関連しない事象であった。治験薬との関連があると判断された重篤な有害事象は 4 件であり、うち 3 件（急性肝不全、腸炎、腸閉塞）は同一の被験者に認められた事象であった。当該被験者は上記で述べた死亡例であった。残る 1 件は別の 1 例による発熱であった。発熱の原因としては細菌又はウイルス感染の可能性が高かった。

表 2.7.6.21 - 10 TED-C14-004 試験：試験全体の重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		Teduglutide (N=11) Subjects n (%)	Events
Any TESAE		**7 (63.6)**	**33**
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	**2 (18.2)**	**3**
Enteritis	小腸炎	1 (9.1)	1
Enterocolitis	腸炎	1 (9.1)	1
Intestinal obstruction	腸閉塞	1 (9.1)	1
General disorders and Administration Site Conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (18.2)**	**3**
Device occlusion	医療機器閉塞	1 (9.1)	2
Pyrexia	発熱	1 (9.1)	1
Hepatobiliary Disorders	**肝胆道系障害**	**1 (9.1)**	**1**
Acute hepatic failure	急性肝不全	1 (9.1)	1
Infections and Infestations	**感染症および寄生虫症**	**7 (63.6)**	**23**
Device related infection	医療機器関連感染	7 (63.6)	19
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (9.1)	1
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	1 (9.1)	1
Sepsis	敗血症	1 (9.1)	1
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	1 (9.1)	1
Metabolism and Nutrition Disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (9.1)**	**1**
Dehydration	脱水	1 (9.1)	1
Renal and Urinary Disorders	**腎および尿路障害**	**1 (9.1)**	**1**
Renal failure acute	急性腎不全	1 (9.1)	1
Vascular Disorders	**血管障害**	**1 (9.1)**	**1**
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1 (9.1)	1

n=number of subjects experiencing the event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: Percentages are based on the Safety population.
Note: Treatment emergent adverse events (TEAEs) are defined as any adverse events whose onset occurs, severity worsens or intensity increases after receiving the study drug.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence but can be counted multiple times for the number of events.
Note: System organ classes and preferred terms are coded using MedDRA/J 17.1.
Source: M 5.3.5.2 TED-C14-004 CSR Table 14.3.2.7

21.4.3.4 ステージ 2 における中止に至った有害事象

ステージ 2 で治験薬の投与中止に至った有害事象が 2 例（18.2%）に認められた。1 例は下痢、他の 1 例は急性肝不全による中止であり、いずれの事象も治験薬と関連があると判断された。

21.4.3.5　試験全体における中止に至った有害事象

ステージ 3 及びステージ 4 で治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。したがって、本試験で認められた投与中止に至った有害事象は 2 例（18.2%）であった。

21.4.3.6　特に注目すべき有害事象

試験期間中に、既存の結腸ポリープ及び肝胆道系を含む消化管の良性新生物の増大は認められなかった。

21.4.4　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

48 時間経口及び経腸水分摂取量は、Week 8 までにわずかに減少し、Week 12～24 では持続的に増加した。ベースライン時の 48 時間経口及び経腸水分摂取量は 2748±1398 mL/日であり、Week 24 時点までの変化量は 231±553 mL/日、その変化率は 13.6 ±32.4%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。これは非経口水分摂取量の減少に伴い経口及び経腸水分摂取量が増加したことを示す。ステージ 3、ステージ 4 及び投与終了時点まで、48 時間経口及び経腸水分摂取量は増加した。48 時間経口及び経腸水分摂取量はベースライン時から投与 30 ヵ月時までに 780±834 mL/日増加し、その変化率は 52.7±92.1%であった。

48 時間尿量はベースライン時 2933±563 mL/日から、Week 24 までに 227±555 mL/日増加し、その変化率は 9.3±22.4%であった。これは PS 量が減少したに関わらず水分補給量が維持されたことを示す。48 時間尿量はステージ 3 及びステージ 4 から投与終了時点まで維持された。48 時間尿量はベースラインから投与 30 ヵ月時までに 306±735.7 mL/日増加し、その変化率は 11.2±24.6%であった。

本試験で被験者 4 例（36.4%）に抗テデュグルチド抗体が認められたが、ステージ 2（投与 6 ヵ月）以降に新たなテデュグルチド抗体陽性被験者はみられなかった。なお、投与 18 ヵ月時点及び 24 ヵ月時点で 3 例の中和抗体が陽性であり、投与 24 ヵ月以降いずれの被験者も抗テデュグルチド抗体が陰性であった。投与終了時点での抗テデュグルチド抗体検査は、被験者 11 例全例（100.0%）が陰性であった。

抗テデュグルチド抗体価が 24 ヵ月の投与以降に減少した理由は不明である。抗テデュグルチド抗体のみられた 4 例はいずれも 36 ヵ月の投与を完了した。なお、抗テデュグルチド抗体の発現は有効性と関連しており、抗テデュグルチド抗体が陽性であった 4 例はいずれも、投与終了時にレスポンダーであったのに対し、陰性であった 7 例のうち、レスポンダーは 3 例（42.8%）であった。

被験者日誌によると、試験期間を通して服薬遵守されており、これは治験薬管理表とも一致しており、抗テデュグルチド抗体産生の低下は服薬不遵守に起因したのではないことが示された。抗テデュグルチド抗体陽性であった 4 例ではいずれも、過敏性反応に関連する症状又は徴候はみられなかった。抗体陽性であった 4 例中 2 例では、抗テデュグルチド抗体検査以前に注射部位反

応がみられたが、陰性であった 7 例ではみられなかった。2 例で発現した注射部位反応は軽度で処置はなく、治験責任医師により治験薬と関連ありとされた。

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問題となる変化は認められなかった。

21.5 結論

日本人の成人 SBS 患者に対するテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の 1 日 1 回皮下投与により、臨床的に意義のある PS 量の減少、PS カロリー量の減少及び週間 PS 施行日数の減少が認められた。本試験で得られた日本人 SBS 患者の結果とこれまでに外国人 SBS 患者で得られた結果の間で、テデュグルチド投与に対する奏効は同様であった。

11 例中 3 例で血漿中テデュグルチド濃度が全時点にわたり定量限界未満であったことは、再溶解後の薬物をシリンジへ充填する際の充填不良が考えられる。一方、日本人集団におけるテデュグルチドの薬物動態特性は、多数回採血によって十分に特徴づけられた。PK 解析を行った 8 例の被験者における薬物動態特性は、海外第 3 相試験である CL0600-004 試験での成人 SBS 患者と顕著に類似していたため、テデュグルチドの薬物動態特性は日本人及び白人の間で差異はないと示唆された。

最初の 24 ヵ月の投与期間及び長期継続投与期間であるステージ 3 及びステージ 4 で得られた安全性プロファイルは、これまでに外国人 SBS 患者で得られた結果と一致していた。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外国人の成人 SBS 患者を対象とした試験での結果と概して一致していた。日本人被験者に特有の新たな安全性シグナルは確認されなかった。

21.6 付録

21.6.1 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	医療機器関連感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、女性、日本人
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	2015/7/02
投与終了日	2018/9/02

【叙述】

本被験者は 4[redacted]歳の日本人女性 SBS 患者で、カテーテル感染、クローン病、非アルコール性脂肪性肝炎及び骨粗鬆症の既往歴を有していた。併用薬として、糖化菌・酪酸菌・フェカリス菌（ビオスリー配合剤）、塩酸ロペラミド、リセドロン酸ナトリウム、コデインリン酸塩、ミネラル（詳細不明［NOS］）、ビタミン NOS、ウルソデオキシコール酸、ムコ多糖体多硫酸エステル、栄養素 NOS、アルギン酸ナトリウム、DL-メチオニン・グリシン・グリチルリチン酸、ヘパリンナトリウム、アミノ酸 NOS・銅・電解質 NOS・ブドウ糖・ヨウ素・鉄・マンガン・ビタミン NOS・亜鉛、ブドウ糖・塩化ナトリウム、及びカモスタットメシル酸塩の投与を受けていた。

被験者は 2015 年 5 月 21 日にスクリーニングを受けた。同年 7 月 2 日にベースライン来院し、同日よりテデュグルチド 2.1 mg/日の投与を開始した。

同年 8 月 6 日、異常所見は認められなかった。同年 8 月 9 日、悪寒、発熱（39°C 以上）及び嘔吐が発現した。被験者はロキソプロフェン 60 mg を 1 日 1 回服用した。同年 8 月 10 日、中心静脈（CV）カテーテル留置部位周囲に化膿性滲出液が認められ、カテーテル感染の疑いで入院した。同日、セフォゾプラン塩酸塩 1 g 1 日 3 回の静脈内投与が開始された。また、メタミゾールナトリウム 1 mL の筋肉内投与が 1 回行われ、CV カテーテルが抜去された。テデュグルチドの投与は継続された。同年 8 月 17 日、新しい CV カテーテルが挿入され、セフォゾプラン塩酸塩による治療は終了した。本事象は同年 8 月 18 日に回復と判断され、被験者は退院した。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、事象「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」と判断した。

同年 12 月 5 日、被験者がカテーテル留置部位の発赤と滲出液に気付き、再縫合が行われた。同年 12 月 8 日、被験者は発熱（38.5°C）を呈し、医療機器関連感染（報告語：カテーテル感染、発現日同年 12 月 8 日）を発現したため、同年 12 月 9 日に入院した。CV カテーテルが抜去され、セフォゾプラン塩酸塩の投与が開始された。同年 12 月 14 日、新しい CV カテーテルが挿入され、セフォゾプラン塩酸塩の投与を終了した。本事象は同年 12 月 15 日に回復と判断され、被験者は同日退院した。投与された薬剤はロキソプロフェンナトリウム、セフォゾプラン塩酸塩及び塩酸メトクロプラミドなどであった。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、事象「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」と判断した。

治験依頼者の医薬品安全性監視（PV）部門の医師は、事象「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。このカテーテル関連感染の原因は、カテーテルの長期使用により時間と共に感染しやすくなるというカテーテルの性質である可能性が最も高い。さらに、本被験者はテデュグルチド投与開始前に医療機器関連感染を発現していた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器関連感染、腸炎、腸閉塞、急性肝不全、敗血症、急性腎不全
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted] 歳、男性、日本人
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	2015/08/21
投与終了日	2015/09/04

【叙述】

本被験者は先天性微絨毛封入体病と診断された 3[redacted] 歳の男性で、2000 年に小腸移植を受けた。被験者は小腸移植に対して拒絶反応を示し、小腸切除後に SBS が続発して経静脈栄養依存となった（2013 年）。また、被験者は 2005 年 5 月から慢性肝疾患を有していた。2015 年 8 月 12 日に実施された肝生検により、非アルコール性脂肪性肝炎と一致するステージ 3 の線維化を伴う慢性肝疾患が明らかになった。検体の約 60%に脂肪化が認められ、一部の肝細胞では風船様変性が認められた。超音波検査の結果（検査日不明）、胆道の胆汁うっ滞が判明した。結果から細胞周囲の線維化が認められ、その一部は小葉のひずみを伴う線維性架橋形成を示していた（犬山分類：A1/F3）。また、門脈圧亢進症、高血圧、腎性貧血、難治性下痢、骨粗鬆症に至るステロイドの長期使用、糖尿病及び副腎皮質機能低下症の既往歴があった。併用薬として、コートリル、ガスターD、フォルテオ、ノボリン R、ウルソ、ミヤ BM、ビオフェルミン R、ブロプレス、エディロール、炭酸水素ナトリウム、ビタジェクト、ピーエヌツイン、ソルラクト、エレメンミック、セレン、硫酸マグネシウム、リン酸ナトリウム、塩化カリウム、イントラリポス、ミルセラ、Omegaven、メロペン、TPN、ヴェノグロブリン、生理食塩液及びカロナールの投与を受けていた。

被験者は同年 8 月 21 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg の連日投与を開始した。

被験者は同年 8 月 24 日に医療機器関連感染を発現し、本事象は治験責任医師によりカテーテル関連血流感染と報告された。同年 8 月 24 日、完全中心静脈栄養（TPN）の開始後に発熱を呈して入院した。アルコールロック療法及び抗生物質による治療が行われた。血液培養結果は陰性であった。同年 8 月 30 日、体温は安定し、炎症レベルも低下したため、被験者は退院し、事象「医療機器関連感染」は回復と判断された。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」と報告した。

被験者は同年 9 月 2 日に腸炎を発現した。同年 9 月 2 日、被験者は疲労感、発熱及び腹部膨満を呈した。同日、21 時 30 分に入院した。入院初日、下肢の浮腫、腹部膨満及び血清アルブミン低値を呈した。腹痛の診断のため X 線検査を実施したところ、腸炎を伴う腸閉塞と判明した。血液培養検査及び血液検査の結果、血清炎症マーカーが上昇していた。エタノールロック療法後、CV カテーテルにメロペン 0.5 mg を注入した。排便後、胃痛は改善した。同年 9 月 3 日、発熱はなかった（体温範囲:37°C～38°C）。AST/ALT 増加により急性肝機能障害が疑われた。超音波検査では腸の拡張及び少量の腹水が認められ、膵臓の所見は非特異的であった。全身性浮腫及び低アルブミン血症のため、アルブミン 250 mL による治療が開始された。

同年 9 月 4 日、体温は 37°C～38.5°C であった。臨床検査の結果は、血小板数 6×10^4、PT 14%、APTT 3.27%（ヘパリン投与下）であった。全身性浮腫に対してアルブミン（500 mL）及びラシックス（10 mg）が投与された。テデュグルチドの投与は同年 9 月 5 日に中止された。

同年 9 月 5 日、依然として発熱はなかった（37°C～38°C）。尿量が増加し、全身性浮腫は改善傾向にあった。新鮮凍結血漿 240 mL を投与し、血液検査の結果からカリウム減少が示された。カリウム減少は尿量増加によるものであるため、塩化カリウム 1 アンプルが投与された。さらに、急性肝機能障害を伴う重度の腸炎が持続した。治験責任医師の判断で治験薬の投与を中断した。血液培養の結果は陰性であった。

同年 9 月 6 日、発熱はなかった（37°C～38°C）。血液凝固能が低下し、血小板数が減少していることから（3.8×10^4）、腸炎による敗血症の可能性が考えられた。そのため、新鮮凍結血漿（240 mL）及び濃厚血小板（200 mL）が投与され、カルシウム及びアルブミン減少に対してカルチコールが投与された。

同年 9 月 7 日、Week 2 の試験評価が実施され、依然として発熱はなかった（37°C～38°C）。臨床検査の結果は、血小板数 5.1×10^4、PT 24%、APTT 2.3%であった。膵炎の臨床徴候は認められなかった。濃厚血小板（200 mL）の投与は継続され、肝機能障害を伴う低栄養状態であった。被験者の負担を軽減するため、TPN を 12 時間投与から 24 時間持続投与に変更した。これまでより 1 日排便量が増加したため、経口水分摂取を中断した（経口薬を除く）。

同年 9 月 8 日、発熱はなかった（37°C～38°C）。ヘモグロビン低値に対して赤血球（280 mL）が投与され、血液培養検査の結果、*clostridium* 陰性であった。しかし、抗生物質の長期投与が原因と考えられる腸管病原体の増殖の可能性があったため、バンコマイシン及びカナマイシンの経口投与が開始された。

同年 9 月 9 日、発熱はなかった（37°C～38°C）。再び赤血球（280 mL）及び新鮮凍結血漿（240 mL）が投与された。コートリル錠（以前より継続）はハイドロコートン 2 mL の静脈内投与に変更された。メロペンの 1 日 2 回（MA）静脈内投与は継続された。血液量増加は腸管血流量増加に起因した。

同年 9 月 10 日、発熱はなかった（37°C～38°C）。メロペンの 1 日 2 回 MA 投与が継続された。ハイドロコートン 50 mg が 1 日 2 回 IV 投与され、新鮮凍結血漿 240 mL が投与された。体重：55.0 kg。血糖値が高く、朝で 535 mL/dL であった。TPN にヒューマリン R 注 16 単位が処方された。血糖値は午後 300～400 mL/dL、夕方 200～300 mL/dL を維持していた。水分摂取量が減ったために尿量が減少したが、体重は増加し続け、浮腫が再発した。体重：57.4 kg。ラシックス 10 mg の 1 日 2 回投与が再開され、その後尿量は増加した。メロペンの bid MA 投与は継続された。ハイドロコートン 50 mg が 1 日 2 回 IV 投与された。

同年 9 月 12 日、朝昼夕の血糖値は 200～300 mL/dL を維持していた。TPN にてヒューマリン R 注 17 単位が投与された。尿量は増加したが、体重は変化しなかった。メロペンの bid MA 投与は継続された。ハイドロコートン 50 mg IV とラシックス 10 mg がそれぞれ 1 日 2 回投与された。

同年 9 月 13 日、朝と昼の血糖値は 200～300 mL/dL を維持していた。TPN にてヒューマリン R 注 17 単位が投与された。体重増加：59.2 kg。メロペンの bid MA 投与は継続された。ハイドロコートン 50 mg IV とラシックス 10 mg がそれぞれ 1 日 2 回投与され、アルブミン 250 mL が投与された。

同年 9 月 14 日、朝と昼の血糖値は 100～200 mL/dL を維持していた。TPN にてヒューマリン R 注 17 単位が投与された。メロペンの bid MA 投与は継続された。ラシックス 10 mg が 1 日 2 回投与され、アルブミン 250 mL が投与された。ハイドロコートン 50 mg IV 投与の頻度が 1 日 1 回に変更された。体重増加：60.8 kg。

同年 9 月 15 日、朝と昼の血糖値は 100～200 mL/dL を維持していた。TPN にてヒューマリン R 注 20 単位が投与された。メロペンの bid MA 投与は継続された。ハイドロコートン 50 mg IV とラシックス 10 mg がそれぞれ 1 日 1 回投与された。ミラクリッド 5 万単位の投与が開始された。体重減少：59.8 kg。

同年 9 月 16 日、朝と昼の血糖値は 100 mL/dL 未満であった。ヒューマリン R 注が 10 単位に変更された。メロペンの bid MA 投与は継続された。ラシックス 10 mg 1 日 1 回、ミラクリッド 5 万単位、ハイドロコートン 50 mg IV 1 日 1 回が投与された。体重：60.4 kg。

同年 9 月 17 日、朝と昼の血糖値は 100～200 mL/dL と高値であった。TPN にてヒューマリン R 注 10 単位が投与された。メロペンの bid MA 投与は継続された。ラシックス 10 mg 1 日 1 回、ミラクリッド 5 万単位、ハイドロコートン 50 mg IV 1 日 1 回、アルブミン 250 mL が投与された。体重：59.8 kg。

同年 9 月 18 日、朝と昼の血糖値は 158 mL/dL と高値であった。TPN にてヒューマリン R 注 10 単位が投与された。メロペンの bid MA 投与は継続された。ラシックス 10 mg 1 日 1 回、ミラクリッド 5 万単位、ハイドロコートン 50 mg IV 1 日 1 回が投与された。体重：58.6 kg。

同年 9 月 19 日、TPN にてヒューマリン R 注 10 単位が投与された。メロペンの bid MA 投与は継続された。ラシックス 10 mg 1 日 1 回、ミラクリッド 5 万単位、ハイドロコートン 50 mg IV 1 日 1 回が投与された。体重：57.6 kg。同年 9 月 19 日に経口摂取が再開され、事象「腸炎」及び「腸閉塞」は回復と判断された。

治験責任医師は、事象「腸炎」、「腸閉塞」及び「急性肝不全」を重度かつ治験薬と「関連あり」と判断した。治験責任医師は、治験薬による腸管粘膜細胞の増加が腸閉塞を引き起こした可能性があると判断した。また、腸管血流量の増加に起因する門脈血流の増加により慢性肝機能障害が悪化する可能性があるとした。治験依頼者の PV 部門の医師は、テデュグルチドとの因果関係について、急性肝不全は「関連なし」、腸炎は「おそらく関連なし」、腸閉塞は「関連があるかもしれない」と判断した。急性肝不全は、敗血症及び経静脈栄養、播種性血管内凝固、並びに肝毒性を生じるおそれのある薬剤の投与と関連している可能性が最も高い。腸炎の発現は、複雑な既往歴及び敗血症の発現と関連している可能性が最も高い。腸閉塞はテデュグルチドの投与後に認められている。要約すると、入手可能なデータから、ベースライン時に被験者は進行性肝疾患及び胆汁うっ滞を有しており、臨床的肝代償不全のリスクが非常に高かったと考えられる。被験者は長期的なステロイド依存／副腎機能不全により免疫不全状態にあり、敗血症、TPN、呼吸不全、膵炎、腹水、血小板減少症、肝毒性を生じるおそれのある多数の薬剤（メロペネム三水和物を含む）及び血液製剤輸血などの複雑な医学的経過をたどっていた。治験依頼者の見解では、この肝代償不全は多くの肝毒性障害、特に敗血症、TPN 及び肝毒性薬によるものであった。テデュグルチドがこの肝機能障害の原因である可能性は低いと考えられた。これはテデュグルチドによる急性肝不全の症例ではなかった。

同年 9 月 20 日、心拍数は 90/分を超え、体重は 56.0 kg であった。悪寒と疲労を呈し、体温は 40.4°C であった。ロキソプロフェン 60 mg が経口投与され、体温は 38.5°C まで低下した。同日、ヒューマリン R 注 10 単位、ミラクリッド 5 万単位、メロペン 1 日 2 回、新鮮凍結血漿 240 mL、強力ネオミノファーゲン注 20 mL による追加処置が行われた。

同年 9 月 21 日、悪寒を呈し、体温は 40.4°C であった。ロピオン 50 mg が投与され、体温は 38.0°C まで低下した。同日、ロピオン 50 mg、ヒューマリン R 注 10 単位、ラシックス 10 mg、ミラクリッド 5 万単位、メロペン 1 日 2 回、ハイドロコートン IV 25 mg、新鮮凍結血漿 480 mL、濃厚血小板 200 mL、アルブミン 250 mL、赤血球 280 mL による追加処置が行われた。臨床検査の結果は、総ビリルビン増加（7.4 mg/dL）及び血小板数減少（46,000 mm^3）であった。同年 9 月 21 日の体温は 38.1°C であった。中心静脈カテーテル（CVC）は完全に閉塞し、採血が行われた。ウロキナーゼ投与とエタノールロックにより閉塞は改善した。しかし、重度の感染の可能性が考えられ、CVC 内の凝固血によるものと疑われた。睡眠中に尿量が減少し、体重は 57.0 kg、酸素飽和度は 85%未満に低下した。酸素 5 L が投与された。同年 9 月 21 日に採取した血液培養で酵母菌及びカンジダ属が検出された。これは、腸炎由来の深部感染症及び敗血症を示した。

同年 9 月 22 日の臨床検査の結果は、総ビリルビン 9.8 mg/dL、血小板数 61,000 mm^3 であり、体重は 58.8 kg であった。同年 9 月 22 日、酸素投与を中止したところ感染性ショックを引き起こし、血圧が 70～80 mmHg に低下した。尿量が改善せず、肺水腫を認めたため、集中治療に移行した。酸素飽和度低下を防ぐため、呼吸状態は挿管により管理された。経口薬は全て中止された。同日、ラシックス 20 mg、ミラクリッド 5 万単位、メロペン 1 日 2 回、ハイドロコートン IV 25 mg、新鮮凍結血漿 1,440 mL、アルブミン 250 mL、赤血球 1,120 mL、強力ネオミノファーゲン注 20 mL、エスラックス IV 50 mg、ソル・コーテフ注 50 mg 及び 200 mg、フェンタニル注 2 mL、1%プロポフォール注 120 mL、ネオシネジンコーワ注 8 mg、タケプロン静注用 30 mg、プロジフ IV 100 mg、キシロカイン注 100 mg、プレセデックス注 6 mL、ソリューゲン F 注 1,000 mL、ピトレシン注 2 mL、ドルミカム注 30 mL、ハンプ注 2,000 µg、5%ブドウ糖液 40 mL、ドブポン 0.3%注 150 mg、ノルアドリナリン注 2 mg による追加処置が行われた。

同年 9 月 23 日、臨床検査の結果は、総ビリルビン 13.1 mg/dL、血小板数 39,000 mm³ であり、体重は 58.1 kg であった。同日、ラシックス 20 mg 及び 200 mg、メロペン 1 mg、ハイドロコートン IV 25 mg BID、カルチコール 0.5% 10 mL、パントール注 400 mg、プロジフ IV 200 mg、ヒューマリン R 注 50 単位、生理食塩液 550 mL、ソル・コーテフ注 200 mg、タケプロン静注用 60 mg、プレセデックス注 4 mL、ソリューゲン F 注 1,000 mL、ピトレシン注 2 mL、ドルミカム注 30 mL、ハンプ注 2,000 µg、5%ブドウ糖液 540 mL、ドブポン 0.3%注 300 mg、ノルアドリナリン注 4 mg、フィジオ 35 注 500 mL、ビタジェクト注 1 キット、ミネリック注 2 mL による追加処置が行われた。

同年 9 月 24 日の臨床検査の結果は、総ビリルビン 13.5 mg/dL、血小板数 24,000 mm³ であった。同年 9 月 24 日、顕著な黄疸及び眼球浮腫が認められた。同日、プリンペラン注 10 mg、メロペン 0.5 g、プロジフ IV 100 mg、ハイドロコートン IV 25 mg BID、ヒューマリン R 注 50 単位、生理食塩液 550 mL、5%ブドウ糖液 540 mL、プレセデックス注 4 mL、ピトレシン注 2 mL、ドルミカム注 30 mL、ソル・コーテフ注 200 mg、ハンプ注 2,000 µg、ドブポン注 300 mg、ノルアドリナリン注 4 mg、タケプロン IV 60 mg、ラシックス 200 mg、フィジオ 35 注 500 mL、ビタジェクト注 1 キット、ミネリック注 2 mL、アミノトリパ 1 号注 850 mL、エリスロシン注 250 mg による追加処置が行われた。

同年 9 月 25 日の臨床検査の結果は、総ビリルビン 14.1 mg/dL、血小板数 16,000 mm³ であった。同年 9 月 25 日の CT スキャンで、下行結腸まで広範な結腸拡張が認められ、特に右下腹部が重度であった。結腸には腸液が認められ、S 状結腸に若干の狭窄、S 状結腸と下行結腸末端の間には結腸壁の肥厚が認められた。同日、プロジフ IV 200 mg、プレセデックス注 4 mL、ソリューゲン F 注 500 mL、ドルミカム注 40 mL 及び 10 mg、ソル・コーテフ注 200 mg、ハンプ注 4,000 µg、5%ブドウ糖液 80 mL 及び 120 mL、ノルアドリナリン注 4 mg、タケプロン IV 60 mg、ラシックス 200 mg、ビタジェクト注 1 キット、ミネリック注 2 mL、パントール注 400 mg、塩化カリウム補正液 40 mL、エリスロシン注 200 mg、ノイアート IV 1,500 単位、ハイカリック液−2 号 700 mL、アミノレバン注 500 mL、塩化ナトリウム 20 mL、プリンペラン注 10 mg、濃厚血小板 400 mL、新鮮凍結血漿 960 mL による追加処置が行われた。

同年 9 月 26 日の臨床検査の結果は、総ビリルビン 14.3 mg/dL、血小板数 71,000 mm³ であった。浮腫はわずかに改善し、経鼻胃管による低圧吸引が開始された。胸部 X 線検査により、肺野の陰影が悪化していることが示された。同日、ノイアート IV 1,500 単位、5%ブドウ糖液 240 mL、プリンペラン注 10 mg、プロジフ IV 200 mg、ヒューマリン R 注 50 単位、TPN-La1、プレセデックス注 8 mL、ソリューゲン F 注 500 mL、ドルミカム注 20 mL、タケプロン IV 60 mg、ラシックス 100 mg、ビタジェクト注 1 キット、パントール注 400 mg、塩化カリウム補正液 120 mL、エリスロシン注 200 mg による追加処置が行われた。

同年 9 月 27 日の臨床検査の結果は、総ビリルビン 12.9 mg/dL、血小板数 51,000 mm³ であり、体重は 52.8 kg であった。追加の胸部 X 線検査の結果、肺野の陰影は改善し始めた。ブジーにより腸液は除去され、浮腫は改善傾向にあった。同日、プロジフ IV 200 mg、ヒューマリン R 注 50 単位、5%ブドウ糖液 260 mL、プリンペラン注 10 mg、TPN-La2、生理食塩液 250 mL、5%ブドウ糖液 330 mL、プレセデックス注 4 mL、ソリューゲン F 注 500 mL、ドルミカム注 20 mL、ソル・コーテフ注 200 mg、ハンプ注 4,000 µg、ドブポン注 300 mg、タケプロン IV 60 mg、ラシックス 200 mg、ビタジェクト注 1 キット、パントール注 400 mg、塩化カリウム補正液 140 mL、エリスロシン注 200 mg による追加処置が行われた。

同年 9 月 28 日の臨床検査の結果は、総ビリルビン 11.8 mg/dL、血小板数 39,000 mm³ であり、体重は 49.3 kg であった。体重が減少しても浮腫は持続していた。腹部ガスが減少し、中心静脈カテーテルが交換された。

同日、1%プロポフォール注 1,000 mg、プロジフ IV 200 mg、ヒューマリン R 注 100 単位、ハイカリック液−3 号 1,400 mL、アミノレバン注 1,000 mL、塩化ナトリウム 40 mL、プリンペラン注 10 mg、プレセデックス注 8 mL、5%ブドウ糖液 580 mL、ソル・コーテフ注 400 mg、ハンプ注 4,000 µg、ドブポン注 300 mg、タケプロン IV 60 mg、ラシックス 100 mg、ビタジェクト注 2 キット、ミネリック注 4 mL、パントール注 800 mg、塩化カリウム補正液 180 mL、エリスロシン注 200 mg による追加処置が行われた。

同年 9 月 29 日の臨床検査の結果は、総ビリルビン 11.2 mg/dL、血小板数 30,000 mm^3 であった。腹部膨満は改善傾向にあった。同年 10 月 6 日、X 線検査で認められたガス貯留は腹部膨満とともに改善した。胸腹部 CT を施行し、結腸脾曲部までイレウス管が挿入された。臨床検査の結果は、WBC 22100、CRP 1.14、T-bil 15.1、Plt 54000 であった。翌日、静脈血及び動脈血培養検査の結果は陰性であった。臨床検査の結果は、WBC 20610、CRP 1.09、T-bil 15.5、Plt 56000 であった。

同年 10 月 8 日、ガス貯留が再発し、上行結腸の腸拡張が認められた。イレウス管挿入による治療が行われた。臨床検査の結果は、WBC 18250、CRP 1.28、T-bil 16.5、Plt 56000 であった。

同年 10 月 9 日の臨床検査の結果は、WBC 22980、CRP 1.36、T-bil 18.1、Plt 47000 であった。同年 10 月 10 日、呼吸努力の徴候を示し、コミュニケーションを取ったり、四肢を自分で動かしたりすることができた。臨床検査の結果は、WBC 23980、CRP 1.14、T-bil 17.0、Plt 45000 であった。翌日の臨床検査の結果は、WBC 29220、CRP 1.04、T-bil 16.2、Plt 43000 であった。

同年 10 月 12 日、挿管が SIMV から CPAP に変更され、静脈血及び動脈血培養検査の結果は陰性であった。臨床検査の結果は、WBC 29470、CRP 1.04、T-bil 17.4、Plt 36000 であった。

同年 10 月 13 日、抜管され、咽頭スワブ培養検査の結果は、*Stenotrophomonas maltophilia* 3+、緑膿菌 3+、*Klebsiella* 属／*enterobacter* 属／*serratia* 3+であった。臨床検査の結果は、WBC 28980、CRP 1.27、T-bil 19.3、Plt 29000 であった。

同年 10 月 14 日、被験者は集中治療室から一般病棟に移され、治験責任医師により敗血症は回復と判断された。治験責任医師は事象「敗血症」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。治験責任医師は、「結腸の感染が重篤で、敗血症の悪化が続発したと考えられる」と述べた。

同年 10 月 15 日、治験責任医師は本被験者の治験中止を決定した。臨床検査の結果は、WBC 30860、CRP 1.44、T-bil 21.7、Plt 79000 であった。同年 10 月 16 日、早期中止時評価が実施され、被験者は治験を中止した。同年 10 月 16 日の臨床検査の結果は、WBC 32370、CRP 1.55、T-bil 22.1、Plt 65000、INR 1.38、K 4.5、UN 54、クレアチニン 1.78、尿量は 1600 mL であった。翌日（同年 10 月 17 日）の臨床検査の結果は、WBC 32370、CRP 1.55、T-bil 23.2、Plt 54000、K 3.3、Mg 2.5、UN 57、クレアチニン 1.89、カルシウム 9.1、尿量は 1580 mL であった。同年 10 月 18 日、尿量は 975 mL であった。同年 10 月 19 日の臨床検査の結果は、WBC 31550、CRP 1.83、T-bil 24.5、Plt 43000、INR 2.46、K 5.8、Mg 2.9、UN 74、クレアチニン 2.49、カルシウム 9.5 であった。同年 10 月 20 日の臨床検査の結果は、WBC 29850、CRP 2.17、T-bil 26.7、Plt 35000、INR 2.48、K 5.4、Mg 3.2、UN 85、クレアチニン 2.82、カルシウム 9.9、尿量は 1067 mL であった。同年 10 月 21 日、カルシウム高値のためエルシトニンの投与が開始された。臨床検査の結果は、WBC 29280、CRP 3.07、T-bil 28.5、Plt 30000、INR 2.54、K 4.8、Mg 3.4、UN 94、クレアチニン 3.12、カルシウム 10.2、尿量は 970 mL であった。同年 10 月 22 日、尿量が減少し、急性腎不全が発現した。臨床検査の結果は、WBC 27850、CRP 3.70、T-bil 28.5、Plt 30000、INR 2.54、K 4.8、Mb 3.4、UN 94、クレアチニン 3.12、カルシウム 9.5、尿量は 970 mL であった。同年 10 月 23 日、尿量は 257 mL であった。同年 10 月 24 日、尿量は 198 mL であった。翌日の同年 10 月 25 日、尿量は 111 mL であった。同年 10 月 26 日、意識レベルの低下が認められ、臨床検査の結果は WBC 20020、CRP 3.94、T-bil 27.8、PLT 36000、INR 4.61、K 4.4、Mg 3.3、UN 171、クレアチニン 5.02、カルシウム 7.1、尿量は 44 mL であった。同年 10 月 27 日、被験者は死亡した。剖検は予定されなかった。死因は腎不全と判断された。治験責任医師は、本被験者の急性腎不全は、肝不全による二次性肝腎症候群によって、糖尿病性腎症による腎不全が促進されたことが原因と判断し、テデュグルチドとの関連はなしと報告した。

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	3[redacted]歳、男性、日本人
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	2015/05/11
投与終了日	2018/07/08

【叙述】
本被験者は 3[redacted]歳の日本人男性 SBS 患者で、発熱、クローン病、季節性アレルギー、食物アレルギー（エビ）、薬物アレルギー（インフリキシマブ）及びカテーテル抜去の既往歴を有していた。併用薬として、メサラジン、ラクトミン、ランソプラゾール、ヘパリンナトリウム、ベルベリン塩酸塩／ゲンノショウコ、ロペラミド、クエン酸第一鉄ナトリウム、栄養素 NOS、レボセチリジン塩酸塩、モンテルカストナトリウム、エピナスチン塩酸塩及びフルオロメトロンの投与を受けていた。
2015 年 5 月 11 日、テデュグルチド 3.1 mg の 1 日 1 回投与が開始された。
翌年 3 月 28 日、閉塞と発熱傾向のため中心静脈カテーテルが抜去された。同日、血液培養及び中心静脈ラインカテーテル培養が行われ、血液培養の結果、グラム陰性桿菌、グラム陽性球菌、*Enterobacter cloacae*、黄色ブドウ球菌及びグラム陽性桿菌が認められた。同年 3 月 29 日に入院し、ピペラシリン／タゾバクタム及びバンコマイシンによる抗生物質療法が開始された。同年 4 月 1 日、腎機能値上昇のため抗生物質がセフェピム塩酸塩に変更された。同年 4 月 6 日、再度実施された血液培養の結果は陰性であった。同年 4 月 13 日、抗生物質療法が完了し、本事象は回復と判断され、被験者は退院した。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。治験責任医師は、本事象の重症度を中等度、治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した。治験責任医師は、菌血症は中心静脈カテーテルの長期使用に起因するカテーテル感染によるものと考えたが、感染の原因は不明であった。治験依頼者の PV 部門の医師は、事象「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。被験者の菌血症の原因は、中心静脈カテーテルの長期留置が必要であったことである可能性が最も高い。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器閉塞、医療機器関連感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[redacted]歳、男性、日本人
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	2015/05/19
投与終了日	2018/07/16

【叙述】
本被験者は 3[redacted]歳の日本人男性 SBS 患者で、肉芽腫、胆嚢炎、胆嚢切除、胃食道逆流性疾患、非アルコール性脂肪肝及び季節性アレルギーの既往歴を有していた。併用薬として、脂質 NOS、蛋白 NOS、ビタミン NOS、水酸化ナトリウム、硫酸銅、塩化第二鉄、塩化マンガン、ヨウ化カリウム、硫酸亜鉛、ビタミン NOS、ヘパリンナトリウム、セファゾリンナトリウム、アミノ酸 NOS、炭水化物 NOS、電解質 NOS、オメプラゾール、ダイズ油、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、塩化ナトリウム、ウルソデオキシコール酸、塩酸セルトラリン及びジフルプレドナートの投与を受けていた。
2015 年 5 月 19 日よりテデュグルチド（0.27 mL/日）の投与が開始された。
同年 10 月 4 日、中心静脈カテーテル閉塞が発現し、CV 栄養は中止された。同年 10 月 5 日、塩化カリウム及びナトリウムを含む炭水化物 NOS 1000 mL が末梢静脈から投与され、CV カテーテル閉塞に対して水酸化ナトリウムロックが実施された。同年 10 月 6 日、CV カテーテル閉塞に対してさらに水酸化ナトリウムロックが実施されたが、CV 栄養は依然として実施できなかっ

た。そのため、被験者は翌日（同年 10 月 7 日）に CV カテーテル交換のため入院した。CV カテーテル交換は同年 10 月 8 日に実施されたと報告された。投与された薬剤はセファゾリンナトリウム、リドカイン、ロキソプロフェンナトリウム及びレバミピドなどであった。事象「医療機器閉塞」は同年 10 月 9 日に回復したと判断され、被験者は同日退院した。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。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。本事象は CV カテーテルと関連ありと判断され、中心静脈からの脂肪乳剤（イントラリポス輸液 20%）の投与が原因と考えられた。

翌年 12 月 6 日、中心静脈カテーテル閉塞が発現した。同年 11 月 14 日に CV カテーテルからの注入が困難になった。同年 11 月 18 日、胸部 X 線検査で CV カテーテルピンチオフの可能性が示された。同年 12 月 6 日、被験者は入院し、CV カテーテルが交換された。投与された薬剤はセファゾリンナトリウムなどであった。同年 12 月 7 日、被験者は退院し、本事象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。本事象は CV カテーテルと関連ありと判断された。

翌年 8 月 1 日、医療機器関連感染が発現した。同年 7 月 28 日、被験者は外来を受診した。3 日間の経静脈サポートの血管外漏出により、CV ポート周囲の皮下組織が炎症を起こしていた。同年 7 月 29 日、被験者は 39°C の発熱を呈し、同年 7 月 31 日に CV 栄養を中止し外来を受診するよう指示された。同年 7 月 31 日、外来を受診した。この時点で発熱はなかった。CV 栄養を再開し、発熱が認められた場合は同年 8 月 1 日に外来を受診するよう指示された。同年 8 月 1 日、38.8°C の発熱を呈して外来を受診した。発熱は事象「医療機器関連感染」（中心静脈カテーテル関連感染）に起因するもので、重症度は重度と報告された。同年 8 月 1 日、被験者は治療のため入院し、CV カテーテルが抜去された。その後、CV カテーテルから黄色ブドウ球菌が検出された。末梢静脈に非経口栄養が投与され、セフェピム塩酸塩、ロキソプロフェンナトリウム及びレバミピドなどが投与された。同年 8 月 8 日、CV カテーテル及びポートが挿入された。同年 8 月 9 日、症状が改善したため本事象は回復と判断され、被験者は退院した。同年 8 月 15 日、外来受診（ステージ 3、Visit 23）し、症状なく完全回復と判断された。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。短腸症候群患者では、長期非経口栄養用の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、医療機器関連感染の治療のため入院した。したがって、本事象は被験者の基礎疾患に関連している。

治験依頼者の PV 部門の医師は、「医療機器閉塞」2 件と「医療機器関連感染」をテデュグルチドと関連なしと評価し、脂質溶液などの PS の注入に関連する可能性が最も高いと評価した。

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、女性、日本人
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	2015/03/09
投与終了日	2018/08/05

【叙述】

本被験者は 4[redacted]歳の日本人女性 SBS 患者で、クローン病、良性卵巣腫瘍、肝機能異常、腎機能障害、そう痒症及び頭痛の既往歴を有していた。併用薬として、酪酸菌・メサラジン、ダイズ油、aczym、ヘパリンナトリウム、銅を含有するアミノ酸 NOS・電解質 NOS・ブドウ糖、ロキソプロフェンナトリウム、及び乳酸リンゲル液の投与を受けていた。

2015 年 3 月 9 日にテデュグルチドの投与が開始された。

同年 5 月 29 日、被験者は発熱のため来院した。血液培養検査は陰性であった。血液生化学検査及び胸部 X 線検査を実施した（結果は未報告）。この時点で、抗生物質（セフカペンピボキシル塩酸塩）が経口投与された。同年 5 月 29 日、発熱は持続し、体温は 38°C～39°C であった。胸部 CT スキャンで右上葉に小さな陳旧性炎症所見が認められた。報告時点の血液培養は陰性であった。その後、最終結果が得られ、インフルエンザ検査の結果は A 型及び B 型インフルエンザ陰性であった。臨床検査の結果は、C-反応性蛋白（CRP）2.7 mg/dL（0.0～0.3 mg/dL）、白血球数（WBC）8700 µL（4000～9000 µL）であった。この時点で、被験者はカテーテル関連血流感染の疑いのため入院した。CV ポートカテーテルからの高カロリー輸液が中止され、末梢注入（ヴィーン F 輸液及びビーフリード）が開始された。治療のため、ピペラシリン／タゾバクタム 4.5 g を 1 日 3 回投与する全身抗生物質療法が開始された。同年 5 月 30 日、体温は平熱に戻ったが、同年 6 月 1 日時点で未回復であった。同年 6 月 1 日、カスポファンギン酢酸塩及びダプトマイシンによるカテーテルロック療法並びにミカファンギンナトリウム 100 mg/日の投与が開始され、ピペラシリン／タゾバクタムの投与は終了した。同年 6 月 4 日、血液培養（検体採取日同年 5 月 29 日）の結果は *Candida pelliculosa* 陽性であった。ホスフルコナゾール 400 mg/日の投与が開始され、ミカファンギンナトリウムの投与が中止された。同年 6 月 5 日、ダプトマイシンによる治療は終了し、カスポファンギン酢酸塩によるカテーテルロック療法のみが継続された。同年 6 月 6 日、カテーテルロック療法に全身性抗真菌治療が加わり、同年 6 月 21 日まで継続された。同年 6 月 22 日、CV ポートカテーテルによる経静脈栄養が開始され、発熱は認められなかった。本事象は同年 6 月 22 日に回復と判断され、被験者は同日退院した。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。治験責任医師は、本事象の重症度を軽度、治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した。

同年 7 月 6 日、被験者は 40°C の発熱を呈し、ロキソプロフェンナトリウム錠の服用が報告された。同年 7 月 7 日、カテーテル関連血流感染の疑いにより入院した。臨床検査の結果は、WBC 5700/µL、CRP 3.5 mg/dL、血液培養陰性であった。CV ポートカテーテルが抜去され、ホスフルコナゾール（400 mg/日）及びセファゾリン（2 g/日）の末梢静脈内投与による全身抗生物質療法が開始された。同年 7 月 8 日、体温は平熱に戻ったが、同年 7 月 9 日時点で未回復であった。同年 7 月 10 日、セファゾリンによる治療を終了した。同年 7 月 7 日に採取した CV ポートカテーテル培養検査の結果が同年 7 月 13 日に返却され、*Candida pelliculosa* が検出された。また、同年 7 月 7 日に採取した血液培養の結果が同年 7 月 16 日に返却され、枯草菌が検出された。ホスフルコナゾールによる治療は同年 7 月 27 日に終了した。同年 7 月 28 日、CV ポートカテーテルが再挿入され、カンジダ性眼内炎を完全に否定できなかったため、同年 7 月 30 日にフルコナゾールカプセルが処方された。本事象は同年 7 月 30 日に回復と判断され、被験者は同日退院した。治験責任医師は、本事象の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と報告した。

翌々年 9 月 10 日、被験者は発熱のため来院した（体温未報告）。血液検査で炎症反応が認められ、CRP は 0.31 mg/dL（範囲未報告）であった。同日、血液培養検査が実施され、*Klebsiella ornithinolytica* 陽性であった。症状（発熱）は医療機器関連感染（カテーテル関連感染）と診断され、抗生物質治療のため入院した。投与された薬剤はカスポファンギン酢酸塩、ダプトマイシン、ピペラシリン／タゾバクタム、ホスフルコナゾール及びセファゾリンナトリウムなどであった。カテーテルは抜去された。同年 9 月 19 日、CRP は 0.11 mg/dL（範囲未報告）と炎症反応を認めた。同日、血液培養は陰性であった。同年 9 月 26 日、CV ポートカテーテルが交換され、抗生物質療法が終了した。同年 9 月 27 日、被験者は退院し、同日、本事象は回復と判断された。治験責任医師は、本事象の重症度を重度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と報告した。

治験依頼者の PV 部門の医師は、事象「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。短腸症候群患者では、長期非経口栄養用の CV 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ありと評価された。

被験者番号	[redacted]

重篤な有害事象	医療機器関連感染、発熱、細菌性関節炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	4[redacted]歳、男性、日本人
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	2015/03/25
投与終了日	2018/08/26

【叙述】

本被験者は 4[redacted]歳の日本人男性 SBS 患者で、食物アレルギー、薬物アレルギー（インフリキシマブ）及び造影剤アレルギーの既往歴を有していた。併用薬として、ヘパリンナトリウム、ヒドロキシジン塩酸塩、ポリカルボフィルカルシウム、グルコン酸カリウム、オランザピン、プロメタジン塩酸塩、ニトラゼパム、ゾルピデム酒石酸塩、ジアゼパム、アダリムマブ、ランソプラゾール、アミノ酸 NOS／銅／電解質 NOS／ブドウ糖／ヨウ素／鉄／マンガン／ビタミン NOS／亜鉛、硫酸銅五水和物／塩化第二鉄六水和物／塩化マンガン四水和物／ヨウ化カリウム／硫酸亜鉛七水和物、炭水化物 NOS／塩化カリウム／塩化ナトリウム／乳酸ナトリウム、アスパラギン酸カリウム、レボメプロマジンマレイン酸塩、クエチアピンフマル酸塩、アレンドロン酸ナトリウムの投与を受けていた。

2015 年 2 月 11 日、被験者は 39 度前後の発熱で救急外来を受診した。血液検査で炎症反応が認められ、WBC 24400/mcL、CRP 0.4 mg/dL であった。インフルエンザウイルスは検出されなかったが、カテーテル関連感染と診断された。この時点で被験者は入院した。エルネオパ 2 号からビーフリードに変更され、セファゾリンナトリウム（2 g/日）が 1 日 2 回末梢投与された。中心静脈カテーテルはカンサイダスとキュビシンによってロックされたと報告された。同年 2 月 12 日、体温は平熱に戻った。同年 2 月 24 日、中心静脈カテーテルロック療法が完了した。同年 2 月 25 日、被験者は中心静脈カテーテルの使用を再開した。中心静脈カテーテルの再開以降、発熱は認められなかった。同年 2 月 28 日、事象「医療機器関連感染」は回復と判断され、被験者は退院した。治験責任医師は本事象の重症度を軽度と報告し、本事象がテデュグルチド投与開始前に発現したため、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と報告した。

同年 3 月 25 日、テデュグルチド 3.7 mg の 1 日 1 回投与が開始された。

同年 8 月 23 日、被験者は発熱を呈し、同年 8 月 24 日に来院した。同日、カテーテル関連血流感染の疑いで入院した。診断検査として白血球数、CRP、血液培養検査、X 線検査が実施され、結果は白血球数 1100 µL、CRP 5.5 mg/dL、X 線検査は異常所見なしであった。CV ポートカテーテルが抜去され、セフメタゾール 3 g/日の静脈内投与による抗生物質療法が開始された。同年 8 月 25 日、体温は平熱に戻った。同年 8 月 24 日に採取した血液培養でグラム陽性小球菌が検出された。バンコマイシンの投与が開始され、セフメタゾールの投与は終了した。中心静脈カテーテル感染に対する治療は継続された。同年 8 月 27 日、CTM の投与が開始され、バンコマイシンの投与が中止された。同年 8 月 27 日のその後の臨床検査の結果は、WBC 数 7800 µL、CRP 5.0 mg/dL であった。同年 8 月 31 日、WBC 10900/µL、CRP 0.1 mg/dL であった。同年 8 月 31 日の動脈血培養で *Staphylococcus capitis* が検出された。同年 9 月 1 日、CTM の投与を中止し、同年 9 月 14 日、WBC は 9200/µL、CRP は 0.5 mg/dL であった。同年 9 月 15 日、CV ポートカテーテルが再挿入された。同年 9 月 16 日、被験者は退院し、本事象は回復と判断された。治験薬の投与に変更はなかった。治験責任医師は、事象「医療機器関連感染」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」と報告した。

翌年 1 月 23 日、被験者は医療機器関連感染のため入院した。同日、ダプトマイシン及びクロルフェニラミンマレイン酸塩による治療が開始された。同年 1 月 28 日、血液培養の結果、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌が確認され、担当医は抗生物質治療をセファゾリンに変更した。同年 2 月 5 日、CV ポートが抜去され、全身抗真菌療法及びカテーテルロック療法が開始された。同年 2 月 16 日、CV ポートが再挿入された。事象「医療機器関連感染」の転帰は回復と報告され、消失した。同年 2 月 17 日、全身抗真菌療法及びカテーテルロック療法が完了し、被験者は退院し、本事象は回復と報告された。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。治験責任医師は、事象「医療機器関連感染」の重症度を軽度、治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した。

治験依頼者の PV 部門の医師は、2 件の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。治験薬投与と事象発現に時間的関連性はなかった。短腸症候群患者では、長期非経口栄養用の CV 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。本医療機器関連感染の原因は、静脈内（すなわち血管内）のカテーテル留置である可能性が最も高い。

同年 6 月 21 日、被験者は「繰り返す発熱」のため来院した。未規定の血液検査で炎症反応が認められた。同年 6 月 22 日、血液培養でグラム陽性球菌が認められ、カテーテル関連感染と診断された。その後、被験者は治療のため入院した。セファゾリンナトリウムが投与され、ダプトマイシンによるカテーテルロック療法が開始された。同年 6 月 25 日、セファゾリンの投与が完了し、バンコマイシンによる治療が開始された。同年 7 月 5 日、ダプトマイシンによるカテーテルロック療法が完了し、翌日の同年 7 月 6 日、被験者は中心静脈カテーテルポートの使用を開始した。バンコマイシンの投与は同年 7 月 8 日に終了した。同年 7 月 9 日、発熱は認められず、本事象は回復と判断され、被験者は退院した。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。治験責任医師は、本事象の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と報告した。治験依頼者の PV 部門の医師は、事象「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。本事象の原因は、静脈栄養投与のため静脈内カテーテルの留置が必要であったことである可能性が最も高い。

同年 10 月 17 日（Study Day 573）、発熱が発現し、本事象は重度と報告された。同年 10 月 18 日、被験者は繰り返す発熱を訴え来院した。血液検査で炎症反応が認められた。症状は当初カテーテル関連感染と診断された。被験者は入院し、抗生物質の投与が開始された。セフメタゾール 1 g/日を静脈内投与された。同年 10 月 21 日、CV ポートカテーテルによる経静脈栄養を開始し、発熱は認められなかった。同年 10 月 21 日の培養検査は陰性であり、診断名は発熱に変更された（報告語「発熱」）。その他に投与された薬剤はパラセタモール、ケトプロフェン、ソルアセト F 及びビタメジンなどであった。同年 10 月 22 日、被験者は退院し、本事象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。治験責任医師は本事象とテデュグルチドとの因果関係を「関連があるかもしれない」と判断したが、本事象はカテーテル感染又はウイルスなどの他の感染である可能性が高いため、治験薬との因果関係の可能性は極めて低いと考えた。治験依頼者の PV 部門の医師は、事象「発熱」とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。治験薬と本事象発現との時間的関連性は認められなかった。また、本事象は治験薬の処置なく回復した。本事象の発熱の原因は、細菌又はウイルス感染である可能性が最も高いと考えられる。

翌年 2 月 10 日、医療機器関連感染（報告語「カテーテル関連感染」）が発現した。同年 2 月 11 日、被験者は繰り返す発熱のため来院した。血液検査で炎症反応が認められた（CRP 8.1 mg/dL）。血液培養検査が実施された。被験者は治療のため入院し、抗生物質療法（セファゾリンナトリウム及びダプトマイシン）が開始された。カテーテルロック療法が開始された。同年 2 月 13 日、血液培養（検体採取日同年 2 月 11 日）の結果は陽性であった。全身抗真菌療法（カスポファンギン酢酸塩）及びカテーテルロック療法（セフトリアキソンナトリウム、セフタジジム、アミカシン硫酸塩、メロペネム三水和物）は継続された。同年 2 月 17 日の血液培養検査は陰性であり、同年 2 月 26 日にカテーテルロック療法を終了した。CV 注入は同年 2 月 27 日に再開され、発熱は認められなかった。血液検査で炎症反応が認められた（CRP 0.1 mg/dL）。被験者は同年 3 月 1 日に退院したが、繰り返す発熱のため同年 3 月 4 日に再来院した。インフルエンザ検査の結果は陰性であった。カテーテル関連感染と診断された。カテーテルは抜去された。被験者は治療のため同年 3 月 4 日に再入院し、抗生物質（メロペネム三水和物）の投与が開始された。抗生物質療法は同年 3 月 19 日に終了した。血液培養が実施され、結果は陰性であった。CV ポートカテーテルが交換され、血液検査で CRP は 0.1 mg/dL であった。同年 3 月 23 日、被験者は退院した。事象「医療機器関連感染」に関してテデュグルチドに講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、本事象の重症度を重度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と報告した。

同年 3 月 26 日、被験者は繰り返す発熱（体温不明）のため再来院した。血液検査で炎症反応が認められ（CRP 10.8 mg/dL）、血液培養のため採血が行われた。症状は医療機器関連感染（報告語「カテーテル関連感染」）と診断された。被験者は治療のため同年 3 月 29 日に入院し、抗生物質（詳細不明）の投与が開始された。カテーテルロック療法が開始された。同年 3 月 30 日、血液培養（検体採取日同年 3 月 29 日）の結果は、大腸菌（ESBL 産生菌）陽性（1+）であった。投与された薬剤はセファゾリンナトリウム、ピペラシリン／タゾバクタム、アミカシン硫酸塩及びメロペネム三水和物などであった。同年 4 月 12 日、血液培養（検体採取日同年 4 月 5 日）の結果は陰性であった。カテーテルロック療法は同年 4 月に終了した。CV 注入が再開され、発熱は認められなかった。抗生物質療法が終了し、血液検査にて CRP は 0.1 mg/dL であった。同年 4 月 23 日、被験者は退院した。被験者は Visit 21 のため来院し、発熱は認められなかった。本事象は同年 4 月 26 日に回復し、消失したと報告された。事象「医療機器関連感染」に関してテデュグルチドに講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、本事象の重症度を重度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と報告した。

治験依頼者の PV 部門の医師は、2 件の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。これらの事象と本剤との関連を示す証拠はない。短腸症候群患者では、長期非経口栄養用の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、医療機器関連感染の治療のため入院した。したがって、これらの事象は被験者の基礎疾患に関連している。

同年 11 月 16 日、細菌性関節炎（報告語「化膿性関節炎」）が発現し、重症度は重度／グレード 3 と報告された。被験者は細菌性関節炎のため入院を要した（入院日不明）。同年 11 月 16 日、CRP は 2.59 mg/dL で、同日採取された関節液からグラム陽性球菌が検出された。投与された薬剤はメロペネム三水和物及びペンタゾシンなどであった。被験者は同年 12 月 16 日に退院し、本事象は同日回復と報告された。本事象に関してテデュグルチドに講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、事象「細菌性関節炎」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」と報告した。治験依頼者の PV 部門の医師は、事象「細菌性関節炎」とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象と本剤との関連を示す証拠はない。短腸症候群患者では、長期非経口栄養用のポート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、事象「細菌性関節炎」は被験者の基礎疾患に関連している。

翌年 3 月 5 日、医療機器関連感染（報告語「カテーテル関連感染」）が発現した。同年 3 月 6 日、被験者は繰り返す発熱のため来院した。血液検査で炎症反応が認められた（CRP 9.56 mg/dL）。血液培養のため採血が行われた。被験者は治療のため入院し、抗生物質療法が開始された。カテーテルロック療法が開始された。同年 3 月 9 日、血液培養（検体採取日同年 3 月 6 日）の結果は大腸菌（ESBL 産生菌）陽性と報告された。CRP は、同年 3 月 13 日が 0.77 mg/dL、同年 3 月 16 日が 0.17 mg/dL であった。抗生物質療法及びカテーテルロック療法は同年 4 月 1 日までに完了した。同年 4 月 2 日、血液培養（検体採取日同年 3 月 26 日）の結果は陰性であった。CV 注入が再開され、発熱は認められなかった。同年 4 月 4 日、CRP は 0.02 mg/dL であった。投与された薬剤はカスポファンギン酢酸塩、ダプトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、アミカシン硫酸塩及びメロペネム三水和物などであった。被験者は 2018 年 4 月 6 日に退院し、事象「医療機器関連感染」は同日回復と報告された。本事象に関してテデュグルチドに講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、事象「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」と報告した。

同年 4 月 18 日、被験者は発熱を呈し、同年 4 月 19 日に来院した。血液検査で炎症反応が認められ（CRP 2.27 mg/dL）、同年 4 月 4 日の CRP は 0.09 mg/dL であった。血液培養のため採血が行われた。症状は医療機器関連感染と診断された（報告語「カテーテル関連感染」）。被験者は治療のため入院し、抗生物質療法が開始された。同年 4 月 22 日、血液培養（検体採取日同年 4 月 19 日）の結果は、*Staphylococcus capitis* 陽性（1+）であった。同年 4 月 24 日、CV カテーテルの培養検査（検体採取日同年 4 月 19 日）の結果は、*Staphylococcus capitis* 陽性（1+）、ESBL 産生菌陽性（1+）であった。同年 5 月 1 日の CRP は 0.02 mg/dL であり、同年 4 月 26 日に採取した血液の培養結果は陰性であった（同年 5 月 3 日）。抗生物質療法は同年 5 月 8 日に完了した。投与された薬剤はバンコマイシン塩酸塩、ペンタゾシン、メロペネム三水和物及びヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムなどであった。被験者は同年 5 月 13 日に退院し、事象「医療機器関連感染」は同日回復と報告された。本事象に関してテデュグルチドに講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、事象「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」と報告した。

同年 8 月 18 日、医療機器関連感染（報告語「カテーテル関連感染」）が発現した。同年 8 月 18 日、被験者は発熱を報告し、同年 8 月 19 日に来院した。血液検査で炎症反応が認められた（CRP 6.30 mg/dL）。血液培養のため採血が行われた。被験者は治療のため入院し、抗生物質療法が開始された。同年 8 月 21 日、カテーテルロック療法が開始された。同年 8 月 22 日、血液培養（検体採取日同年 8 月 19 日）の結果は、ESBL 産生菌陽性（1+）であった。被験者は同年 8 月 26 日に TED-C14-004 試験を完了し、テデュグルチド継続投与試験（SHP633-307 試験）を開始した。同年 8 月 27 日に採取した血液培養検査の結果は陰性であり（同年 9 月 3 日）、血液検査の結果、CRP は 0.07 mg/dL であった。抗生物質療法及びカテーテルロック療法は同年 9 月 4 日に完了した。投与された薬剤はパラセタモール、バンコマイシン塩酸塩、アミカシン硫酸塩、メロペネム三水和物及びセファゾリンナトリウムなどであった。被験者は同年 9 月 5 日に退院し、事象「医療機器関連感染」は同日回復と報告された。本事象に関してテデュグルチドに講じられた措置は「措置なし」であった。治験責任医師は、事象「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」と報告した。

治験依頼者の PV 部門の医師は、これら最後の 3 件の「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。これらの事象と治験薬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。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る可能性が最も高い。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	血栓性静脈炎、敗血症、医療機器関連感染、小腸炎、脱水、レンサ球菌感染、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	1[redacted]歳、男性、日本人
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	2015/10/07
投与終了日	2016/11/25

【叙述】

本被験者は 1[redacted]歳の日本人男性 SBS 患者で、血栓性静脈炎、医療機器関連感染、喘息、季節性アレルギー、アトピー性皮膚炎及び鼓膜炎の既往歴を有していた。被験者は動脈カテーテルの留置歴を有していた。併用薬として、ウルソデオキシコール酸、オメガ 3 脂肪酸エチルエステル、L-グルタミン／アズレンスルホン酸ナトリウム、ラベプラゾールナトリウム、システイン塩酸塩／グリシン／グリチルリチン酸／アンモニウム塩、ヘパリンナトリウム、ビフィズス菌、酪酸菌、塩化カルシウム二水和物／ブドウ糖／塩化カリウム／酢酸ナトリウム／塩化ナトリウム、アミノ酸 NOS／電解質 NOS／ブドウ糖／ビタミン NOS、ダイズ油、レボカルニチン、亜セレン酸、ランソプラゾール、ポラプレジンク、アダパレン及びマーズレン S の投与を受けていた。また、詳細不明の静脈内輸液も受けていた。

被験者は 2015 年 2 月 13 日にスクリーニングを受け、最適化／安定化期間に参加した。

同年 3 月 27 日、被験者には中心静脈（上大静脈の無名静脈）血栓症の既往歴があり、ヘパリンの静脈内投与を受けていると報告された。この時点で、進行性血栓症の徴候が認められなかったため、ヘパリンの投与が中止された。同年 3 月 29 日、胸痛／不快感が発現し、同年 3 月 30 日に胸痛／不快感のため来院した。心臓超音波検査では進行性 CV 又は肺静脈血栓症の徴候は認められなかったが、採血ではクレアチンキナーゼ（CK）の上昇（2,231 U/L）が認められた。同年 3 月 30 日、ECG、心エコー及び造影コンピュータ断層撮影（CT）検査も実施された。血栓性静脈炎及び敗血症の再発の治療のため被験者は入院した。CK 上昇は静脈炎の臨床症状と考えられた。敗血症の報告語は「血流感染（同年 3 月 30 日発現）」であり、血栓性静脈炎の報告語は「血栓性静脈炎の再発（同年 3 月 30 日発現）」であった。抗生物質及びヘパリンの静脈内投与が行われた。同年 4 月 2 日、血液生化学検査でクレアチンホスホキナーゼ（CPK）値の低下が認められた（872 U/L）。同日、被験者はそれ以上症状を発現することなく退院した。治験責任医師は、これらの事象の重症度を軽度、治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した。治験依頼者の PV 部門の医師は、事象「血栓性静脈炎」及び「敗血症」はいずれもテデュグルチド投与開始前に発現したため、テデュグルチドとの関連なしと判断した。被験者には大静脈血栓症の既往歴があり、敗血症の原因は中心静脈カテーテルの留置である可能性が最も高い。

同年 4 月 24 日、被験者が来院した際、発熱はなかったが、CV ブロビアックカテーテルのダクロンカフ周囲の肉芽組織が膨潤し、カテーテル関連感染が疑われた。同年 4 月 30 日、被験者は入院した。同年 5 月 1 日、CV ブロビアックカテーテルが交換され、抗生物質（詳細不明）が投与された。同年 5 月 3 日、抗生物質の投与が中止され、同年 5 月 4 日、被験者はそれ以上症状を発現することなく退院した。治験責任医師は、本事象の重症度を軽度、治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した。

同年 7 月 31 日、被験者は発熱を呈し、カテーテル関連血流感染の疑いで入院した。血液培養、胸部 X 線、血液生化学検査が実施され、セファゾリン 2 g/日による全身抗生物質療法及びエタノールロック療法が開始された。同年 8 月 1 日、パラセタモール 1000 mg の静脈内投与が開始され、翌日の発熱は 39.3℃ であった。同年 8 月 3 日のインフルエンザ検査は陰性であった。同年 8 月 4 日、セファゾリンが 6 g/日に増量された。パラセタモールの静脈内投与は同年 8 月 5 日に完了し、体温は平熱に戻った。同年 8 月 8 日、炎症反応は軽減した。本事象は同年 8 月 9 日に回復と判断され、被験者は同日退院した。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。治験責任医師は、本事象の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と報告した。治験依頼者の PV 部門の医師は、事象「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。本事象の原因は中心静脈カテーテルの留置である可能性が最も高い。

同年 9 月 1 日、被験者はカテーテル関連血流感染の疑いにより入院した。血液培養及び血液生化学検査を実施した。セファゾリン 6 g/日、パラセタモール 1800 mg/日の静脈内投与による全身抗生物質療法及び連日のエタノールロック療法が開始された。同年 9 月 6 日、セファゾリン投与がメロペン 3 g/日による全身療法に変更された。同年 9 月 7 日、下肢の筋力低下が発現したが、神経学的所見は認められなかった。同年 9 月 9 日までに体温は平熱に戻った。本事象は同年 9 月 11 日に回復と判断され、被験者は同日退院した。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。治験責任医師は、本事象の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と報告した。治験依頼者の PV 部門の医師は、事象「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。本事象の原因は中心静脈カテーテルの留置である可能性が最も高い。

同年 10 月 7 日、テデュグルチド 3 mg の 1 日 1 回投与が開始された。

同年 10 月 16 日、被験者は高熱を呈した。翌日の同年 10 月 17 日、カテーテル関連血流感染の疑いで入院した。血液培養検査及び血液生化学検査が実施された。セファゾリン 6 g/日及びアセリオ静注液 1800 mg/日による全身抗生物質療法、並びに 1 日 1 回のエタノールロック療法が開始された。同年 10 月 20 日、全身抗生物質療法がセファゾリン 6 g/日からメロペン 3 g/日に変更された。同年 10 月 21 日、体温は平熱に戻った。同年 10 月 24 日、被験者は退院した。本報告時、テデュグルチドの投与は継続中であり、本事象の転帰は「回復」であった。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。本報告時、これ以上の情報は提供されなかった。

同年 11 月 18 日、被験者は胆汁性嘔吐及び腸閉塞疑いを呈し、小腸炎のため入院した。同年 11 月 18 日、詳細不明の静脈内輸液が 2354 mL から 3000 mL に増量して投与された。同年 11 月 19 日、経口摂取が開始された。本事象は同年 11 月 24 日に回復と判断され、被験者は同日退院した。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。治験責任医師は、事象「小腸炎」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」と報告した。治験依頼者の PV 部門の医師は、事象「小腸炎」の発現と治験薬投与との間に時間的関連性はないと考えられるため、本事象とテデュグルチドとの因果関係はないと評価した。

翌年 1 月 7 日、被験者は左胸痛及び肩痛により入院した。診断では血栓性静脈炎の再発が疑われ、胸痛（肩痛）は静脈炎再発の臨床症状として報告された。血液生化学検査及び胸部 CT 検査が実施された。中心静脈ライン（中心静脈カテーテル）感染に対してセファゾリン 3 g/日静脈内投与による全身抗生物質療法が開始され、ヘパリンの静脈内投与が 2 万単位/日に増量された。同年 1 月 9 日、セファゾリンの投与が中止された。同年 1 月 12 日、整形外科検査を受けたところ、左肩関節炎を示す所見は認められなかった。同年 1 月 14 日、MRI で中心静脈血栓症の進行は認められなかった。本事象は回復と判断され、被験者は同年 1 月 15 日に退院した。治験責任医師は、本事象の重症度を軽度、治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した。

同年 6 月 4 日、被験者はカテーテル関連血流感染の疑いにより入院した。血液培養及び血液生化学検査を実施した（結果未報告）。実施された治療は、フルコナゾールの投与及びエタノールロックなどであった。同年 6 月 7 日、体温が平熱に戻ったため本事象は回復と判断され、被験者は退院した。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。治験責任医師は、本事象の重症度を軽度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と報告した。治験依頼者の PV 部門の医師は、事象「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。被験者の疾患の原因は静脈内カテーテルの留置である可能性が最も高い。

同年 7 月 1 日、被験者は頭痛及び悪心のため来院した。脱水が疑われ、同日入院した。診断確定のため、X 線検査及び血液生化学検査を実施した。悪心に対して塩酸メトクロプラミド 1A の静脈内投与が行われ、ヴィーン D 輸液 500 mL/日の追加により静脈内輸液が増量された。同年 7 月 2 日、被験者は経口摂取を開始し、症状は回復した。被験者は同日退院した。治験責任医師は、本事象の重症度を軽度、治験薬との因果関係を「関連なし」と報告した。治験依頼者の PV 部門の医師は、事象「脱水」とテデュグルチドとの間に関連はないと判断した。本事象の原因は、被験者の基礎疾患である短腸症候群と、それに関連して経静脈栄養サポートが必要であったことである可能性が最も高い。

同年 9 月 5 日、被験者は 38.0 度の発熱を呈し、その後、レンサ球菌感染及びカテーテル感染の疑いにより入院した。同年 9 月 6 日、フルコナゾールが投与された。本事象は同年 9 月 11 日に回復と判断され、被験者は同日退院した。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。治験責任医師は、事象「レンサ球菌感染」及び「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」と報告した（注：詳細報告により、臨床データベースと安全性データベース間に不一致がある。これらの事象は、臨床データベースでは中等度と報告されている）。治験依頼者の PV 部門の医師は、事象「医療機器関連感染」及び「レンサ球菌感染」のいずれもテデュグルチドとの関連なしと判断した。これらの事象の原因は中心静脈カテーテルの留置である可能性が最も高い。

テデュグルチドの最終投与日は同年 11 月 25 日であった。

翌年 1 月 2 日、事象「カテーテル留置部位感染」が発現した。被験者は発熱を呈し、同年 1 月 3 日に入院した。投与された薬剤はフロモキセフナトリウム、セファゾリンナトリウム、ヒドロキシジン塩酸塩及びバンコマイシン塩酸塩などであった。さらに、同年 1 月 6 日に CV ポートの抜去が報告された。同年 1 月 18 日、CV ポートが再挿入された。被験者は同年 1 月 21 日に退院し、事象「カテーテル留置部位感染」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（被験者はテデュグルチドの最終投与後に本事象を発現した）。治験責任医師は、本事象の重症度を重度、テデュグルチドとの因果関係を「関連なし」と報告した。

治験依頼者の PV 部門の医師は、事象「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。本事象とテデュグルチドとの関連を示唆する証拠はない。短腸症候群患者に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。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ありと評価された。

22　TED-C11-001 試験

（参考資料：5.3.5.2 項）

TED-C11-001 試験の概要を表 2.7.6.22 - 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 2.7.6.22 - 1　　TED-C11-001 試験：試験の概要

試験識別番号	TED-C11-001
試験の標題	CL0600-021 試験を完了し経静脈栄養を必要とする短腸症候群患者を対象としたテデュグルチドの 1 年間投与、非盲検試験
試験の相	3
目的	本臨床試験の主要目的は、CL0600-021 試験において約 24 ヵ月間の投与を完了した被験者を対象とし、テデュグルチドの長期にわたる安全性及び有効性を更に検討することであった。
方法	本試験は、米国の実施医療機関のいずれかにおいて CL0600-021 試験を完了した被験者を対象とする、1 年間の非盲検多施設共同試験である。 本試験は、テデュグルチドを使用中の PS を必要とする短腸症候群患者を対象とし、安全性及び PS 量を 3 ヵ月間隔で観察するようデザインされた。また、本試験ではテデュグルチドに対する抗体の有無もモニターした。TED-C11-001 試験の中止時にテデュグルチドに特異的な抗体が検出された場合、更に最長 6 ヵ月間まで当該被験者を追跡調査することとした。 いずれの被験者に対してもテデュグルチド 0.05 mg/kg/日を皮下投与した。
診断及び主な選択基準	CL0600-021 試験の米国の実施医療機関の被験者で、CL0600-021 試験完了時に以下の基準を満たす者。 • PS からの離脱の有無には関わりなく、CL0600-021 試験において 24 ヵ月間の投与を完了した。 • TED-C11-001 試験関連手順開始前に、本試験参加の同意説明文書（ICF）に署名し、日付を記載した。
予定症例数及び解析対象例数（合計及び投与群ごと）	組入れ被験者数（計画時）：約 18 例 組入れ被験者数：14 例（米国 5 施設）
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 分割のうちの 1 ヵ所、又は大腿又は腕へ皮下投与した。 バッチ番号：CL0-322 及び CL0-269A（Hospira 社製造）。
対照薬、用法・用量、バッチ番号	なし
投与期間	本試験の投与期間は最長 1 年間とした。

表 2.7.6.22 - 1　　TED-C11-001 試験：試験の概要

評価基準	有効性：検討した有効性評価項目は、試験期間中の PS（L/週）の実測値及びベースラインからの変化量であった。その他の有効性評価項目は、PS 週間施行日数の 1 日以上減少を達成した被験者数及びその割合であった。 安全性：検討した安全性評価項目を以下に示す。 • 有害事象及び重篤な有害事象 • 臨床検査結果（血液学的検査、生化学的検査、及び尿検査） • 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 • 身体所見 • 体重を含むバイタルサイン • 12 誘導心電図（ECG） • 大腸内視鏡検査 • 併用薬 • 既往歴及び被験者背景 薬物動態：本試験では薬物動態の評価は行わなかった。
統計手法	試験治療下に発現した有害事象（以下、有害事象）については、記述統計量（被験者数及びその割合など）を用いて器官別大分類及び基本語別に要約した。有害事象については、重症度、治験薬との関連性、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も、全体及び関連ありとされた事象別に表を作成した。 臨床検査値、48 時間の水分摂取量及び尿量、バイタルサイン、体重、及び心電図の変数については、時点ごとに絶対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（特定のカテゴリーにおける、例数・件数、平均値、標準偏差、中央値、最小値・最大値、被験者数及び割合）を用いた。テデュグルチドに対する抗体を有すると分類された被験者数及び割合を要約した。 有効性評価項目は、試験来院時に記録した、週間 PS 量（平均値）（L/週）であった。PS 量（L/週）について、各時点での絶対値及びベースラインからの変化量を記述統計量（n、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値、所定の各カテゴリーの被験者数及び割合など）を用いて要約した。
治験責任医師及び実施医療機関	5 施設（米国）
試験期間	最初の被験者の組入れ：2012 年 5 月 21 日 最終被験者の完了：2013 年 7 月 23 日

要約及び結論

本試験に組み入れられた大部分の被験者は、白人（12/14 例［85.7%］）であり、年齢別では 45～65 歳が多かった（平均値 55.9 歳、範囲 40～80 歳）。被験者 14 例のうち 2 例（14.3%）は 65 歳以上であった。性別の分布は、女性が 10/14 例（71.4%）、男性が 4/14 例（28.6%）であった。

有効性の結果：

先行試験における被験者の曝露期間に関わりなく、テデュグルチドの投与を受けた被験者全例で、PS 量の減少、週間 PS 施行日数の減少、及び PS からの完全離脱達成について、テデュグルチドの有効性が経時的に増大したことを示すエビデンスが認められた。

最初のテデュグルチド試験（CL0600-020）における曝露量に基づいて被験者を 3 つの群に分けた

表 2.7.6.22 - 1　　TED-C11-001 試験：試験の概要

（テデュグルチド 6 ヵ月間投与、プラセボ 6 ヵ月間投与、いずれも投与せず）。

3 群の最終投与来院時における PS 量は 35.06%～73.33%減少した。この結果は PS 施行日数の減少と相関し、1 日以上の減少を達成した被験者は 8/14 例（57.1%）、3 日以上の減少を達成した被験者は 6/14 例（42.9%）であった。

PS から離脱した被験者は 2 例であり、これに加えて、先行試験ですでに完全離脱を果たしており本試験でも経腸の自律性を維持した被験者が 2 例であった。

安全性の結果：

全体では、先に CL0600-021 試験に組み入れられた被験者 14 例のうち 13 例が本継続投与試験を完了した。被験者は、最長 51 週間にわたり、テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の長期投与を受けた。CL0600-020 試験及び CL0600-021 試験中に受けた曝露に加え、TED-C11-001 試験における総曝露期間（平均値 ± 標準偏差）は 38.92 ± 9.78 週間であった。全ての試験におけるテデュグルチドの最大曝露期間は約 3.7 年間であった。安全性の観察については、テデュグルチド投与の作用機序及び予想される薬理作用、並びに SBS と PS 関連の合併症に関わりのある、以前特定された特に注目すべき領域に重点を置いて行った。

組み入れられた 14 例全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、試験期間中、全例に有害事象が発現した。有害事象の発現件数は計 120 件であった。被験者 4 例（28.6%）に重度の有害事象が 10 件発現した。14 例中 11 例（78.6%）に軽度の有害事象 65 件及び中等度の有害事象 45 件が認められた。大部分の有害事象（114/120 件［95.0%］）は、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。試験の中止に至った有害事象はなかった。

本試験では死亡又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。試験期間中、14 例中 5 例（35.7%）に重篤な有害事象が発現したが、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

先に得られたエビデンスを基に予想されたとおり、主な有害事象は、肺炎及びウイルス感染（いずれも 2/14 例［14.3%］）、下痢（3/14 例［21.4%］）、並びに結腸ポリープ（2/14 例［14.3%］）を含む、感染に関連する事象又は消化管に起因する事象であった。さらに、グループ用語（同一基本語にグループ化された医学的に類似した事象）に基づくと、腹痛が 2/14 例（14.3%）に発現した。また、SBS 被験者に特有なものとしてカテーテル敗血症が、2/14 例（14.3%）に発現した。

既に報告されているとおり、SBS 患者では PS に関連する肝疾患が懸念される。そのため、CL0600-021 試験でみられた肝機能検査値の改善が本試験でも持続し、試験終了時に、アルカリホスファターゼ、アラニントランスアミナーゼ（ALT）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）、及びビリルビンの各値に、ベースラインからの減少（平均値）が観察されたことは注目に値する。被験者 2 例に有害事象と報告された肝胆道系酵素の軽度上昇がみられた。これらの被験者では、ALT、AST、及び／又はγグルタミルトランスペプチダーゼの各値に増加がみられた。これらについて、治験責任医師は、治験薬と関連なし、臨床的にも問題なしと判断した。

試験期間を通じてアルブミン（平均値）は一定を保ち、この結果から、PS が中等度から臨床的に意味のある程度減少しても、被験者の栄養状態は維持されることが示された。

腎疾患も、PS 療法に付随する合併症である。腎機能検査には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 例に血清クレアチニン値に増加がみられ、有害事象と報告された。本事象は軽度であり、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

試験終了時、C 反応性タンパクを含む生化学的検査、血液学的検査、又は尿検査に意味のあるベースラインからの変化はみられず、また、これらのパラメータのシフト表からも意味のある傾向は示唆されなかった。

試験期間中、バイタルサイン又は身体所見に臨床的に意味のある差はみられなかった。体重及び体格指数（BMI）（平均値）は、ベースラインから試験終了時まで安定していた。臨床的に問題となる心電図変化はみられなかった。

試験の開始時、期間中、又は終了時に大腸内視鏡検査を 14 回実施し、計 4 例に非悪性の消化管ポリープが検出された。これらのうち、Month 4 に下行結腸で検出された小さなポリープ、及び試験終了時に検出された管状腺腫の計 2 件は有害事象として報告された。先行試験の終了時、被験

表 2.7.6.22 - 1　TED-C11-001 試験：試験の概要

者 1 例に盲腸ポリープ 2 個が検出された。また、先行試験及び本試験の期間中、被験者 1 例に結腸ポリープが検出された。 特異抗体陽性であった被験者は 3 例であった。いずれの被験者も NT, PBO/TED 群であった。このうち被験者 1 例では、初回来院に限り中和抗体が検出された。その後行った 3 回の抗体検査結果は、陰性又は中和活性のない特異抗体陽性であった。 全体では、テデュグルチドの処方情報完全版（prescribing information 2012 年 12 月 21 日版）で既に確認されている安全性情報を超える予想外のものは認められなかった。本試験を完了し、PS 量の減少がみられた被験者では、栄養状態が維持された。なお、試験終了時にベースラインと比較して、アルブミン、電解質（カルシウム、マグネシウム、及びリン酸塩）、血中尿素窒素、及びクレアチニンの各値、尿量、及び体重（平均値）に変化がなかった、又は改善がみられたことに基づいて確認された。本試験の結果は、PS を必要とする SBS 被験者にテデュグルチドを長期間投与しても安全であることを引き続き支持した。
結論： テデュグルチドの長期投与は、全般的に安全で忍容性も良好であり、有効性が維持又は更に増大を示唆する追加の長期安全性及び有効性のデータが TED-C11-011 試験から得られた。本試験の被験者 14 例は、非盲検継続投与試験（CL0600-021）において最長 30 ヵ月間にわたりテデュグルチドの投与を受けた後に組み入れられた。本試験の被験者は、テデュグルチドの投与を最長 51 週間（一部の被験者は最長で合計 3.7 年間）受けた。被験者数が少ないことを考慮し、本試験では記述統計量のみを用いた。 本試験では、胆管及び膵臓の疾患、消化管ポリープ、消化管の狭窄及び閉塞、並びに水分過負荷といった、これまでに確認されたテデュグルチドの安全性に関する特に注目すべき領域について検討した。本試験では、死亡又は悪性腫瘍の報告はなく、胆管及び膵臓に関連した事象や消化管狭窄や閉塞もみられなかった。被験者 2 例に軽度又は中等度の水分過負荷（浮腫）が 4 件発現した。 有害事象は、その大部分が消化管関連又は感染関連の事象であり、基礎疾患の SBS を反映しているだけでなく、テデュグルチドの作用機序や薬理／治療効果による可能性が高かった。 被験者 10 例に対し大腸内視鏡検査が 14 回行われた。被験者 4 例で結腸ポリープが検出され、このうち 2 例は腺腫として報告された。大腸内視鏡検査で検出されたポリープ 1 件は、その後、コールドバイオプシーにより内痔核と判明した。 CL0600-021 試験でみられた知見と同様、先行試験における被験者の曝露期間に関わりなく、テデュグルチドの投与を受けた被験者全例で、PS 量の減少、週間施行日数の減少、及び PS からの完全離脱達成について、テデュグルチドの有効性が経時的に増大したことを示すエビデンスが持続的に認められた。被験者 2 例が、約 29 ヵ月のテデュグルチド投与後、PS 補給から完全に離脱した。別の 2 例は、先行試験中に離脱した後、腸の自律運動を維持した。これらの結果から、テデュグルチドの投与を 1 年以上受けた SBS 患者において PS からの離脱の可能性が示され、有効性の欠如によるテデュグルチドの投与中止については、少なくとも投与開始 1 年以降に考慮すべきであることが示唆された。 本試験の結果は、健康・栄養状態全般に悪影響を及ぼすことなく PS 量の減少が可能であり、PS に伴う合併症軽減（肝酵素の改善など）の可能性もあるという、先に得られた結果を支持するものであった。

23　SHP633-302 試験

（評価資料：5.3.5.2 項）

SHP633-302 試験の概要を表 2.7.6.23 - 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 2.7.6.23 - 1　SHP633-302 試験：試験の概要

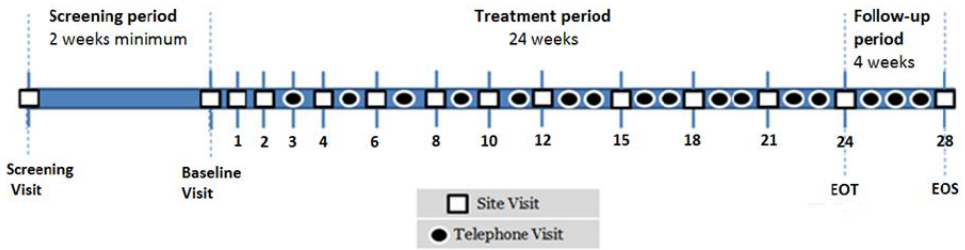
試験識別番号	SHP633-302
試験の標題	経静脈栄養を必要とする月齢 4 ヵ月から 15 歳の日本人短腸症候群小児患者を対象とした、テデュグルチドの 24 週間の安全性、有効性、薬力学及び薬物動態検討試験
試験の相	3
目的	本試験の目的は、PS を必要とする短腸症候群（SBS）の日本人小児被験者（修正月齢 4 ヵ月～15 歳）においてテデュグルチドの安全性、忍容性、有効性、薬力学（PD）、及び薬物動態（PK）を評価することである。
方法	本試験は、最短 2 週間のスクリーニング期間及び 24 週間の投与期間からなる試験であり、被験者はテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受ける。本試験は修正月齢 4 ヵ月～12 ヵ月未満（出産予定日を基準とした月齢：生まれた日からの月齢－早く生まれた週数/月数）の乳児コホートと 1～15 歳の小児コホートの 2 コホートで構成された。 全ての被験者について、治療開始前に最短 2 週間のスクリーニングを行い、各被験者の栄養サポートの要件を確認するとともに、適格性パラメータを満たしているかを確認した。 スクリーニング後、適格被験者は 24 週間の投与期間へ進み、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は有効性（PS 調整）及び安全性をモニタリングした。PK 解析用の採血はベースライン来院時の投与前、投与 1 時間後及び 6 時間後に、また Week 4 来院時の投与前、投与 2 時間後及び 4 時間後に実施した。 本試験を完了した被験者は長期継続投与試験 SHP633-305 に参加し、適格基準を満たす場合はテデュグルチドの投与を継続することができる。継続投与試験に参加しなかった被験者及び治験を中止した被験者は最終投与 4 週間後（Week 28）に追跡来院することとした。  EOS=end of the study; EOT=end of the treatment
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。 1.　あらゆる治験に関する手順の実施前に、両親又は保護者の書面による同意を取得すること。

表 2.7.6.23 - 1 SHP633-302 試験：試験の概要

	2. あらゆる治験に関する手順の実施前に、患者の書面によるアセントを取得すること（該当する場合で、治験審査委員会に適切と認められた場合）。 3. 修正月齢 4～12 ヵ月未満の男女乳児、又は 1～15 歳の男性又は女性。 4. 広範囲の腸切除（壊死性腸炎、中腸軸捻転、腸管閉鎖症、又は腹壁破裂等に起因）による SBS の現病歴のある者。 5. 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。 6. PS を安定して行っている者。すなわち、 修正月齢 4～12 ヵ月未満の乳児の場合： 通常、経腸栄養（EN）による栄養吸収の増加がわずかである、又は全くないこと（PS による栄養補給の減少が 10%以下又は EN へ進展）により、スクリーニング前少なくとも 1 ヵ月間及びスクリーニング期間中、PS の大幅な低減が不可能であると治験責任医師により判断される 1～15 歳の小児の場合： 通常、EN による栄養吸収の増加がわずかである、又は全くないこと（PS による栄養補給の減少が 10%以下又は EN へ進展）により、スクリーニング前少なくとも 3 ヵ月間及びスクリーニング期間中、PS の大幅な低減が不可能であると治験責任医師により判断される 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、事象発現前に PS をベースラインの 10%以内に戻す場合は認められる 7. 性的活動のある妊娠可能な女性患者は、治験薬の投与期間中及び治験薬の最終投与後 4 週間、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 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. 経口又は経管栄養レジメンに進むことができないと予想される者。 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管延長術を実施した者。 3. EN に対する不耐性及び PS の低減不能の要因となる、既知の臨床的に問題となる未治療の腸閉塞。 4. 嚢胞性線維症又は他の既知の 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こと。 5. スクリーニング前の EN に対する不耐性及び PS の低減不能の主要因子となる、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。EN への進展を制限すると予想される場合を重度と定義する。 6. 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。 7. スクリーニング前 3 ヵ月以内の広範囲の腸切除を含む大規模な消化器外科手術（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、又は内視鏡処置は認められる）。 8. 不安定な心疾患、先天性心疾患、又はチアノーゼ疾患（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患者を除く）。 9. 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（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）。 10. 妊婦又は授乳婦。

表 2.7.6.23 - 1 SHP633-302 試験：試験の概要

11. スクリーニング前に他の試験薬（グルタミン又は Omegaven 以外）を使用した他の臨床試験に参加してから 3 ヵ月以内又は当該試験薬の半減期の 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。治験期間中の参加も認められない。
12. テデュグルチド又は天然型／合成グルカゴン様ペプチド-2（GLP-2）の使用歴のある者。
13. スクリーニング前 3 ヵ月以内の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のある者。
14. スクリーニング前 3 ヵ月以内のオクトレオチド又はジペプチジルペプチダーゼ 4（DPP-4）阻害剤の使用歴のある者。
15. 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（抗 TNF）］による治療を受けた活動性クローン病。
16. 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）。
17. スクリーニング前 3 ヵ月以内の、4 回以上の SBS の重篤な合併症（例：感染症によるカテーテル敗血症、血栓、腸閉塞、重度の水電解質障害の診断）又は PS に関連する入院。
18. スクリーニング前 1 ヵ月以内又はスクリーニング中における、PS の要件に影響を与える重篤な合併症。合併症を伴わない菌血症の治療、中心静脈カテーテルの交換／修理、又は同程度の問題（当該問題がなければ患者は安定しているもの）は除外する。
19. スクリーニング及びベースライン時の体重が 5 kg 未満。
20. スクリーニング期間中に認められた活動性、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で

    修正月齢 4～12 ヵ月未満の乳児では、以下の臨床検査結果のいずれか 2 つ以上に該当する場合：

    a. ビタミン K の非経口投与で補正していない国際標準比（INR）が 1.5 超
    b. 門脈圧亢進症により血小板数が $100\times10^3/\mu L$ 未満
    c. 臨床的に問題となる胃／食道静脈瘤
    d. 肝硬変の診断
    e. 2 週間にわたる 4 mg/dL（68 µmol/L）超の結合ビリルビンとして定義される、持続性胆汁うっ滞

    1～15 歳の小児では、以下に該当する場合：

    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
21. 推算糸球体濾過量 50 mL/分/1.73 m^2 未満の持続性かつ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。
22. 両親／保護者及び／又は患者が、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場合。
23. 不安定で臨床的に問題となる未治療の活動性膵臓又は胆道疾患。
24. 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。該当する可能性のある疾患の状態／疾患の例を以下に記載する。

器官分類	除外となる疾患
SBS関連	• 進行中の放射性腸炎

表 2.7.6.23 - 1 SHP633-302 試験：試験の概要

		• 未治療のセリアック病 • 熱帯性スプルー、難治性スプルー • 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） • 治験期間中に予定されている腸その他の大手術 • 慢性活動性膵炎 • 胆嚢炎
	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）
	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）	計画時： 1～15 歳：5 例以上、修正月齢 4 ヵ月から 12 ヵ月未満：2 例以上 解析時： 登録例：8 例*（1～15 歳）、2 例（修正月齢 4 ヵ月から 12 ヵ月未満） ITT 集団：8 例（1～15 歳）、2 例（修正月齢 4 ヵ月から 12 ヵ月未満） Per Protocol（PP）集団：7 例**（1～15 歳）、1 例***（修正月齢 4 ヵ月から 12 ヵ月未満） PK 解析対象集団：8 例（1～15 歳）、2 例（修正月齢 4 ヵ月から 12 ヵ月未満） 安全性解析対象集団：8 例（1～15 歳）、2 例（修正月齢 4 ヵ月から 12 ヵ月未満） * ：8 例のうち 6 例は治験実施計画書 Amendment 3 以降に組み入れられた。これら 6 例は ITT 集団及び PP 集団に含められた。 ** ：1～15 歳の 1 例はベースラインと Week 24 の有効性データ欠損のため PP 集団から除外された。 ***：乳児被験者の 1 例は服薬コンプライアンス（80%未満）を理由に PP 集団から除外された。	
被験薬、用法・用量、バッチ番号	テデュグルチド 0.05 mg/kg を腹部、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：PR160715.001、PR170116.001、PR180908.001、PR181005.001 及び PR190117.001	

表 2.7.6.23 - 1 SHP633-302 試験：試験の概要

対照薬、用法・用量、バッチ番号	なし
投与期間	スクリーニング 2～4 週間、投与期間 24 週間
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。 • 各来院時の PS（量及びカロリー）、シトルリン、及び EN（量及びカロリー）のそれぞれのベースラインからの変化（変化量及び変化率） • ベースラインと比較して、Week 24（又は投与終了時）での 20%以上の PS 量の減量 • ベースラインと比較して、Week 24（又は投与終了時）での 100%の PS 量の減量（PS からの完全な離脱） • 各来院時における PS 量の 20%以上の減量 • Week 24（又は投与終了時）から Week 28（又は試験終了時）までの PS（量及びカロリー）、シトルリン、及び EN（量及びカロリー）のそれぞれの変化（変化量及び変化率） • PS の 1 日あたりの施行時間及び 1 週間あたりの施行日数の変化 PK テデュグルチド濃度測定用の採血はベースライン来院（投与前、投与 1 及び 6 時間後）、さらに Week 4 来院（投与前、投与 2 及び 4 時間後）に実施した。Week 4 で採血できない場合は、治験薬投与期間中の以降の来院時に採血可能とした。 血漿中テデュグルチド濃度を測定した。テデュグルチドの PK 特性は、母集団モデリングアプローチを使用して別途報告された。 安全性 • 有害事象 • 体重、身長（体長）、頭囲（月齢 36 ヵ月まで）、及び成長曲線の傾向 • バイタルサイン（体温、心拍数、血圧を含む） • 心電図 • 臨床検査安全性データ（生化学検査、血液学的検査、凝固検査、尿検査） • 尿量 • 排便量（1 日あたりの排便量又は排便回数） • 抗テデュグルチド抗体 • 1～15 歳の小児：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、及び小腸追跡造影を含む上部消化管造影（UGI/SBFT）等の消化器検査 修正月齢 4～12 ヵ月未満の乳児：UGI/SBFT
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、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 24（又は投与終了時）に奏効が認められた被験者数及び割合を要約した。奏効の定義は 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、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。

表 2.7.6.23 - 1 SHP633-302 試験：試験の概要

	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、投与終了時前 7 日間の被験者日誌に 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 採血時点での血漿中テデュグルチド濃度を、記述統計量（平均値、中央値、標準偏差［SD］、CV%、最小値、最大値、幾何平均値）を用いて要約した。 安全性 安全性の評価項目は、有害事象、12 誘導心電図、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、尿量及び排便量、体重、体格指数（BMI）、消化器検査であった。特に断りのない限り、安全性データは安全性解析対象集団を用いて解析した。 治験薬の曝露は ITT 集団及び安全性解析対象集団で示した。曝露の程度について、週カテゴリー（<4、4 <12、12-<24、≥24）で被験者数と割合の要約表を作成した。 有害事象は国際医薬用語集（MedDRA）version 20.0 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、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。 臨床検査、尿量及び排便量、バイタルサイン、体重、BMI 及び心電図は記述統計量（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ー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	6 施設（日本）
試験期間	2017 年 1 月 13 日（最初の被験者の同意取得日） 2020 年 1 月 21 日（最終被験者の試験完了日）

23.1 被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースライン特性

本試験に登録された被験者は 10 例であった。

小児コホートには 1~15 歳の日本人小児被験者 8 例が登録され、テデュグルチド投与を受けた。これらのうち、7 例は 24 週間の投与期間を完了した。1 例は有害事象のため投与中止した。8 例全例が 4 週間の追跡調査を完了した。

治験実施計画書 Amendment 3 で治験薬の調整及び投与に使用する付属キット（バイアルアダプターを含む）が変更された。また、治験実施計画書 Amendment 3 で、親／保護者へのトレーニングプロセス及び治験薬投与の監視を行うための措置を規定した。これらの理由により、治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者については別解析を実施した。治験実施

計画書 Amendment 3 以降に登録され、テデュグルチド投与を受けた小児被験者は 6 例であった。6 例全例が 28 週間の試験を完了した。

乳児コホートには、修正月齢 4～12 ヵ月未満（出産予定日を基準とした月齢：生まれた日からの月齢－早く生まれた週数/月数）の日本人乳児被験者 2 例が治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録され、テデュグルチド投与を受けた。いずれの乳児被験者も 28 週間の試験を完了した。

小児コホートの年齢（平均値±SD）は 7.0±3.57 歳、男性は 87.5%（7 例）であった。乳児被験者の修正月齢（平均値±SD）は 10.0±1.20 ヵ月であり、男女 1 例ずつであった。ベースラインの成長パラメータは小児被験者及び乳児被験者ともに年齢 Z スコアにおける体重、身長、BMI が低く、慢性疾患又は栄養不足のために発育不全であったことが示唆されている。

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 2.7.6.23 - 2 に示す。

表 2.7.6.23 - 2　SHP633-302 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）

Parameters	Children [a] After Amendment 3 [c] (N=6)	Total Children [a] (N=8)	Infants [b] (N=2)
Age of Children (years), Mean (SD)	7.1 (3.92)	7.0 (3.57)	-
Age of Infants (months), Mean (SD)			
Chronological Age	-	-	10.8 (1.84)
Corrected gestational age	-	-	10.0 (1.20)
Sex, n (%)			
Male	5 (83.3)	7 (87.5)	1 (50.0)
Female	1 (16.7)	1 (12.5)	1 (50.0)
Race, n (%)			
Japanese	6 (100.0)	8 (100.0)	2 (100.0)
Height or Length for Age Z-Score at Baseline, Mean (SD)	-1.78 (1.42)	-2.15 (1.39)	-3.65 (1.14)
Weight for Age Z-Score at Baseline, Mean (SD)	-1.61 (1.41)	-1.92 (1.38)	-2.92 (2.67)
BMI for Age Z-Score at Baseline (For only children), Mean (SD)	-0.86 (1.73)	-0.86 (1.51)	-
Weight for Length Z-Score at Baseline (For only infants), Mean (SD)	-	-	-1.35 (4.91)
Head Circumference for Age Z-Score at Baseline, Mean (SD)	2.63 (-)[d]	2.63 (-)[d]	0.04 (2.81)

SD: standard deviation
a: Children aged 1 through 15 years
b: Infants of 4 through <12 months corrected gestational age
c: The number of children enrolled based upon the protocol amendment 3 and 4
d: n=1
Note: Head circumference was scheduled to be collected only for subjects ≤36 months of age.
Note: BMI and BMI for age Z-score were only calculated for children ≥ 2 years of age.
Note: A z-score was the deviation of the value for an individual from the mean value of the reference population divided by the standard deviation for the reference population. Z-scores for infants were based on the corrected gestational age.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-302 CSR, Table 14.1.3.1

小児コホートの SBS の罹患歴（平均値±SD）は 7.0±3.56 年であった。SBS の主な原因は、中腸軸捻転（6 例、75%）であった。残存小腸の長さ（平均値±SD）は 23.1±15.86 cm であった。小児被験者全例が結腸は残存しており、残存率（平均値±SD）は 82.5±32.40%であった。8 例中 5 例（62.5%）が回腸末端部を有し、4 例（50.0%）が回盲弁を有していた。

乳児被験者の SBS の罹患歴（平均値±SD）は 10.7±1.93 ヵ月であった。SBS の主な原因は、中腸軸捻転及び中腸の先天的欠損であった。残存小腸の長さ（平均値±SD）は 6.0±5.66 cm であった。乳児被験者 2 例ともに結腸は残存しており、その残存率（平均値±SD）は 75.0±35.36%であった。乳児被験者のうち 1 例は回腸末端部及び回盲弁を有していた。

PS 開始からの使用歴（平均値±SD）は小児コホートでは 6.7±3.78 年、乳児被験者では 5.7±8.92 ヵ月であった。小児コホートでは 4 例（50%）が治験開始時に EN を用いており、乳児被験者では 2 例共に治験開始後に用いた。

23.2 有効性の結果

PS 量、PS カロリー量、EN 量及び EN カロリー量は被験者日誌データ及び医師処方データの 2 種のデータに基づく。被験者日誌の PS 及び EN 量とカロリー量は、既定の来院日の 7 日以内の被験者日誌に記録された 1 日量に基づいて計算された。医師処方データは、電子症例報告書から取り込んだ。概して、有効性評価項目において、被験者日誌と医師処方データの間に顕著な差異は見られなかった。被験者日誌データを、医師処方データよりも有効性のより代表的な尺度と見なした。したがって、有効性の要約は、被験者日誌データの結果に焦点を当てる。

治験実施計画書 Amendment 3 で追加された治験薬の調整及び投与に使用する付属キット及びトレーニング過程は、製造販売時の製品構成及びトレーニング方法として計画されているため、有効性の解析は、治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された被験者のデータに焦点を当てる。

23.2.1　PS 量のベースラインからの変化

23.2.1.1　PS 量のベースラインからの変化（被験者日誌データに基づく）

小児コホートにおいて、24 週間の投与期間で PS 量の経時的減少が認められた。

小児コホートの PS 量は、ベースライン時 66.6±34.35 mL/kg/日から投与終了時までの変化量は−11.8±8.47 mL/kg/日であり、その変化率は−27.7±31.79%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。

小児コホートのうち、治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者の PS 量は、ベースライン時 52.9±26.97 mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量は−14.5±8.03 mL/kg/日であり、その変化率は−35.7±33.18%であった。小児コホート全体の有効性は治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者よりもわずかに低かった。治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者におけるベースラインから各来院時の PS 量の変化を図 2.7.6.23 - 1 に示す。

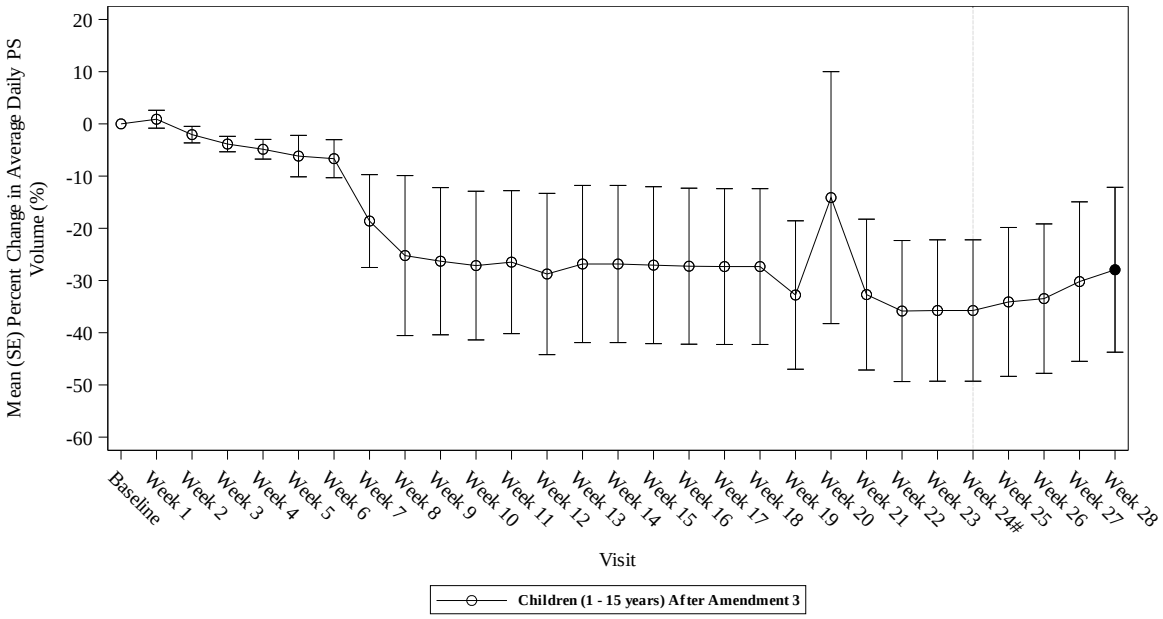
乳児被験者 2 例のうち 1 例が、臨床的意義のある PS 量の減少を示した。乳児被験者の PS 量は、ベースライン時 99.7±5.56 mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量は−26.2±13.61 mL/kg/日

であり、その変化率は−26.7±15.14%であった。乳児被験者におけるベースラインから各来院時のPS 量の変化を図 2.7.6.23 - 2 に示す。

治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者では、追跡期間中に PS 量がわずかに増加したが、これは薬力学的効果の減衰を示唆する。投与終了時から試験終了時までの PS 量の変化量は 4.4±7.99 mL/kg/日であり、その変化率は 12.8±23.02%であった。

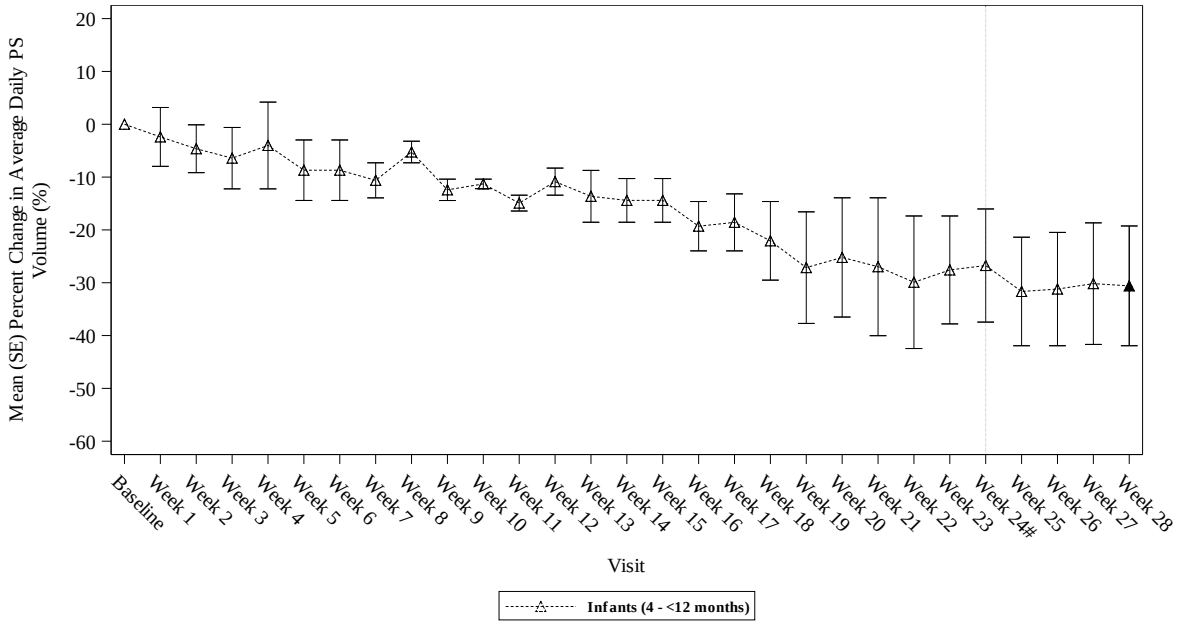
乳児被験者では 4 週間の追跡期間に PS 量が減少した。投与終了時から試験終了時までの PS 量の変化量は−3.8±0.67 mL/kg/日であり、変化率は−5.5±2.35%であった。

図 2.7.6.23 - 1　SHP633-302 試験：ベースラインから各来院の PS 量の変化率（平均値±標準誤差［SE］）（ITT 集団［治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者］）



= End of Treatment Visit
Note: Teduglutide treatment was up to 24 weeks. The week 28 visit is 4 weeks after end of treatment (marked with a filled symbol).
Note: Percent change at baseline was presented as 0 in the figure.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-302 CSR, Figure 14.2.1.1

図 2.7.6.23 - 2　SHP633-302 試験：ベースラインから各来院の PS 量の変化率（平均値±SE）（ITT 集団［乳児被験者］）



= End of Treatment Visit
Note: Infants were of 4 - <12 months corrected gestational age.
Note: Teduglutide treatment was up to 24 weeks. The week 28 visit is 4 weeks after end of treatment (marked with a filled symbol).
Note: Percent change at baseline was presented as 0 in the figure.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-302 CSR, Figure 14.2.1.1

23.2.1.2　PS 量のベースラインからの変化（医師処方データに基づく）

医師処方データに基づく PS 量（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。

小児コホートの PS 処方量はベースライン時 67.3±35.60 mL/kg/日から投与終了時までの変化量は−11.4±9.73 mL/kg/日であり、その変化率は−26.4±32.72%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。

小児コホートのうち、治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者における PS 処方量はベースライン時 53.9±30.18 mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量は −14.5±9.20 mL/kg/日であり、その変化率は−34.6±34.29%であった。

乳児被験者における PS 処方量は、ベースライン時 95.5±4.48 mL/kg/日から投与終了時までの変化量−27.0±22.77 mL/kg/日であり、その変化率は−27.7±22.53%であった。

被験者日誌データと同様に追跡調査期間中に PS 量は増加した。治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者において、投与終了時から試験終了時までの PS 処方量の変化量は +3.3±8.78 mL/kg/日であり、その変化率は+10.4±25.19%であった。

乳児被験者では、追跡調査期間中に PS 量は減少した。投与終了時から試験終了時までの PS 処方量の変化量は−2.0±6.13 mL/kg/日、その変化率は−4.3±10.35%であった。

23.2.2　PS カロリー量のベースラインからの変化

23.2.2.1　　PS カロリー量のベースラインからの変化（被験者日誌データに基づく）

概して、小児被験者及び乳児被験者における PS カロリー量の変化は PS 量の変化と同様であった。

小児コホートにおけるベースライン時の PS カロリー量は、33.9±11.99 kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量は−7.2±8.70 kcal/kg/日、その変化率は−26.2±33.00%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。

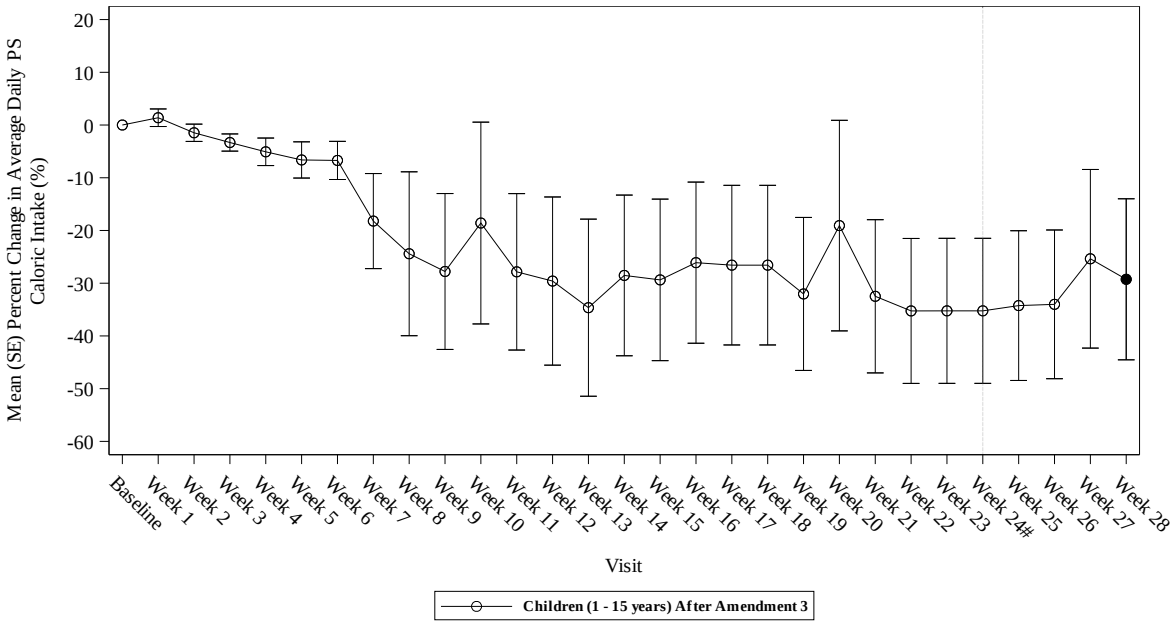
小児コホートのうち、治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者の PS カロリー量は、ベースライン時 29.3±9.78 kcal/kg/日であり、投与終了時までの PS カロリー量の変化量は−9.7±8.68 kcal/kg/日であり、その変化率は−35.2±33.69%であった。治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者におけるベースラインから各来院時の PS カロリー量の変化を図 2.7.6.23 - に示す。

乳児被験者における PS カロリー量はベースライン時 53.4±6.68 kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量は−13.8±3.17 kcal/kg/日、その変化率は−25.7±2.73%であった。乳児被験者におけるベースラインから各来院時の PS カロリー量の変化を図 2.7.6.23 - に示す。

治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者では、追跡調査期間に PS カロリー量がわずかに増加した。投与終了時から試験終了時までの PS カロリー量の変化量は、2.6±5.39 kcal/kg/日であり、その変化率は 9.9±18.79%であった。

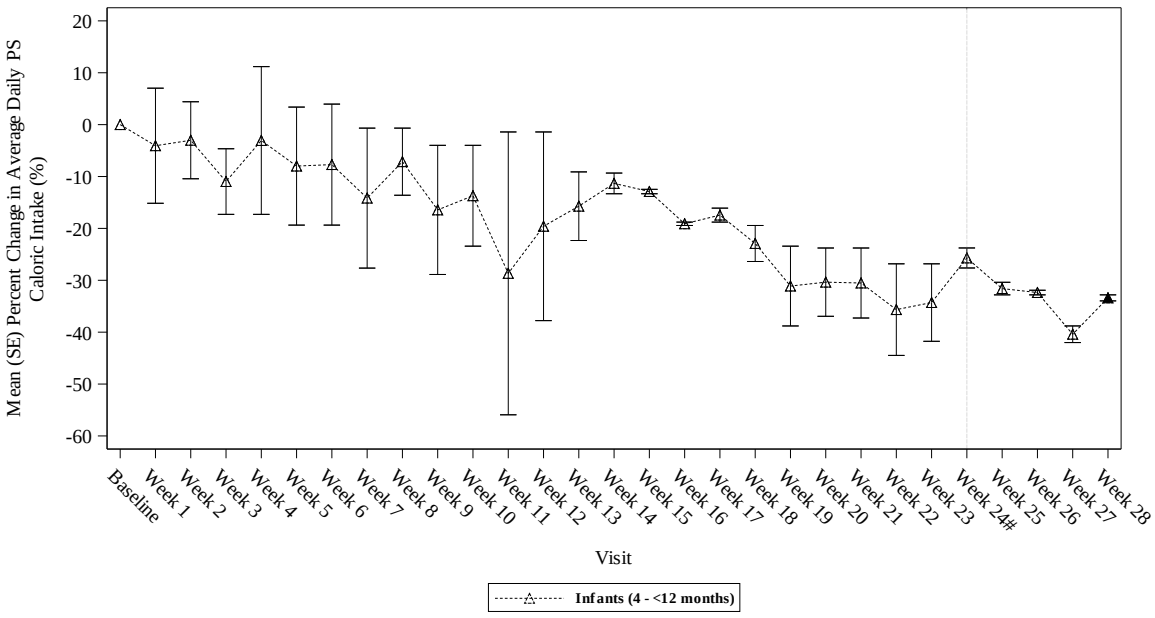
乳児被験者では追跡期間に PS カロリー量は減少した。投与終了時から試験終了時までの PS カロリー量の変化量は、−4.0±1.38 kcal/kg/日であり、その変化率は−10.3±4.40%であった。

図 2.7.6.23 - 3　SHP633-302 試験：ベースラインから各来院の PS カロリー量の変化率（平均値±SE）（ITT 集団［治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者］）



= End of Treatment Visit
Note: Teduglutide treatment was up to 24 weeks. The week 28 visit is 4 weeks after end of treatment (marked with a filled symbol).
Note: Percent change at baseline was presented as 0 in the figure.
Source: Figure: Module M5.3.5.2, SHP633-302 CSR, Figure 14.2.2.1

図 2.7.6.23 - 4　SHP633-302 試験：ベースラインから各来院の PS カロリー量の変化率（平均値±SE）（ITT 集団［乳児被験者］）



= End of Treatment Visit
Note: Infants were of 4 - <12 months corrected gestational age.
Note: Teduglutide treatment was up to 24 weeks. The week 28 visit is 4 weeks after end of treatment (marked with a filled symbol).
Note: Percent change at baseline was presented as 0 in the figure.
Source: Figure: Module M5.3.5.2, SHP633-302 CSR, Figure 14.2.2.1

23.2.2.2　PS カロリー量のベースラインからの変化（医師処方データに基づく）

小児コホートにおける PS 処方カロリー量は、ベースライン時 34.1±11.91 kcal/kg/日から投与終了時までの変化量は−7.6±8.44 mL/kg/日であり、その変化率は−26.9±32.28%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。

小児コホートのうち、治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者における PS 処方カロリー量はベースライン時 29.7±9.80 kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量は −9.8±8.71 kcal/kg/日であり、その変化率は−35.3±33.51%であった。

乳児被験者における PS 処方カロリー量は、ベースライン時 50.8±14.29 kcal/kg/日から投与終了時までの変化量−14.3±10.64 kcal/kg/日であり、その変化率は−26.3±13.53%であった。

治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者において、追跡調査期間中に PS 処方カロリー量はわずかに増加した。投与終了時から試験終了時までの PS 処方カロリー量の変化量は 2.8±7.11 kcal/kg/日であり、その変化率は 10.4±25.19%であった。

乳児被験者では、追跡調査期間中に PS 処方カロリー量は減少した。投与終了時から試験終了時までの PS カロリー量の変化量は−5.6±5.61 kcal/kg/日、その変化率は−14.6±13.92%であった。

23.2.3　奏効

治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者において、投与終了時に体重で補正した PS 量が 20%以上減少した被験者は 4 例（66.7%）であり、これらのうち 3 例では追跡調査期間中も減量が保たれた。治験実施計画書 Amendment 3 前に組み入れられた小児被験者に PS 量の 20%以上減量は認められなかった。

乳児被験者では、投与期間中に 1 例が PS 量の 20%以上減量を達成した。

23.2.4　完全離脱

中腸軸捻転により SBS と診断された 1[redacted] 歳の男性被験者 1 例が Week 12 に経腸の自律性を獲得し、試験期間中、その自律性は保たれた。その他の被験者で経腸の自律性を獲得した者はみられなかった。

23.2.5　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、経腸の自律性を獲得した前述の被験者の週間 PS 施行日数が 7 日/週から 0 日/週へと大きく減少した。他の被験者の PS 施行日数は試験期間をとおして 7 日/週であった。

23.2.6　1 日あたりの PS 施行時間

テデュグルチド投与により 1 日あたりの PS 施行時間が短縮した。

小児コホートにおける、1 日あたりの PS 施行時間は、ベースライン時から投与終了時までの変化量は−2.1±4.16 時間であり、その変化率は−18.1±34.63%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。

小児コホートのうち、治験実施計画書 Amendment 3 以降に登録された小児被験者では、1 日あたりの PS 施行時間は、ベースライン時 15.8±6.08 時間から投与終了時までの変化量は−2.8±4.67 時間であり、その変化率は−24.2±38.78%であった。追跡期間中もこの減少は保たれた。1 日あたりの PS 施行時間のベースラインから試験終了時までの変化量は、−2.8±4.62 時間であり、その変化率は−23.7±38.49%であった。

乳児被験者 2 例に 1 日あたりの PS 施行時間の変化は認められなかった。

23.2.7　EN 量

本試験の目的のために、EN は特殊組成栄養剤*として定義した。小児コホートにおいて、テデュグルチド投与期間中の EN 量は増加した。ベースライン時に EN 投与していた小児被験者 4 例では、PS 量の減少に伴い、EN 量が増加した。これらの小児被験者におけるベースラインから投与終了時までの EN 量の変化率（平均値±SD）は+53.1±111.01%であった。追跡調査期間に EN 量（平均値）は減少した。乳児被験者では EN 量に変化はみられなかった。

* 経口又は栄養チューブによって与えられ、母乳、食卓食品（table foods）、経口電解質溶液は含まない。

23.2.8　EN カロリー量

EN カロリー量の変化は EN 量の変化と同様であった。ベースライン時に EN 投与していた小児被験者 4 例におけるベースラインから投与終了時までの EN カロリー量の変化率（平均値±SD）は+56.8±117.88%であった。追跡調査期間に EN カロリー量（平均値）は減少した。乳児被験者では EN カロリー量に変化はみられなかった。

23.2.9　血漿中シトルリン濃度

小児コホートにおいて、血漿中シトルリン濃度はテデュグルチド投与期間中に上昇した。血漿中シトルリン濃度はベースライン時の 12.9±10.77 μmol/L から投与終了時までに 4.3±3.57 μmol/L 上昇し、その変化率は+46.9±36.98%であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。4 週間の追跡調査期間に血漿中シトルリン濃度は低下したが、ベースライン値を上回っていた。投与終了時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−2.1±1.32 μmol/L であり、その変化率は−12.5±6.09%であった。

乳児被験者では血漿中シトルリン濃度の測定は行わなかった。

23.3 PK の結果

試験中に収集した血漿検体から、テデュグルチドの曝露が認められ、投与期間にわたって PK 特性は類似していた。日本人小児被験者における PK パラメータは母集団 PK 解析に基づき別報告書で報告予定である。

23.4 安全性の結果

23.4.1　曝露状況

安全性解析対象集団におけるテデュグルチドの曝露状況を表 2.7.6.23 - 3 に示す。

小児コホートにおけるテデュグルチドの曝露期間の平均値±SD は 164.4±11.07 日（範囲：137～169 日）であった。小児被験者の大半（7 例）は 24 週間のテデュグルチド投与を完了した。

乳児被験者におけるテデュグルチドの曝露期間の平均値±SD は 167.5±0.71 日であった。両乳児とも 24 週間のテデュグルチド投与を完了した。

表 2.7.6.23 - 3　SHP633-302 試験：治験薬への曝露（ITT 集団）

Parameter	Children[a] After Amendment 3[c] (N=6)	Total Children[a] (N=8)	Infants[b] (N=2)
Extent of Exposure (days)			
Mean (SD)	168.2 (0.41)	164.4 (11.07)	167.5 (0.71)
Median	168.0	168.0	167.5
Min, Max	168, 169	137, 169	167, 168
Any Exposure, n (%)	6 (100.0)	8 (100.0)	2 (100.0)
<4 weeks, n (%)	0	0	0
4-<12 weeks, n (%)	0	0	0
12-<24 weeks, n (%)	0	1 (12.5)	1 (50.0)[d]
≥24 weeks, n (%)	6 (100.0)	7 (87.5)	1 (50.0)

SD=standard deviation

[a] Children aged 1 through 15 years.

[b] Infants of 4 through <12 months corrected gestational age.

[c] The number of children enrolled based upon the protocol amendment 3 and 4.

[d] One infant who received the 167 days teduglutide treatment was regarded as the 24-week treatment. Note: Extent of Exposure was defined as (last dose date - first dose date +1).

Source: Module 5.3.5.2, SHP633-302 CSR, Table 14.3.1.2

23.4.2　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。

23.4.2.1　　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.23 - 4 に示す。

小児コホートでは 8 例（100%）に 93 件の有害事象が発現した。うち 6 例（75.0%）に発現した 20 件が治験薬と関連ありとされた。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 2 例（25.0%）に 2 件発現した。重篤な有害事象は 6 例（75.0%）に 15 件発現した。うち 1 件が治験薬と関連ありとされた。被験者 1 例が有害事象のため投与を中止した。死亡例、及び特に注目すべき有害事象はみられなかった。

乳児被験者では 2 例に 19 件の有害事象が発現した。うち 9 件が重篤と判断された。発現した有害事象の重症度はいずれも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、死亡、中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.23 - 4　SHP633-302 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Description	Children [a] After Amendment 3 [c] (N=6), n (%), [m]	Total Children [a] (N=8), n (%), [m]	Infants [b] (N=2), n (%), [m]
Number of subjects with			
At least one TEAE	6 (100.0), [67]	8 (100.0), [93]	2 (100.0), [19]
At least one TEAE related to the IP	4 (66.7), [17]	6 (75.0), [20]	0
At least one TESAE	4 (66.7), [9]	6 (75.0), [15]	2 (100.0), [9]
At least one TESAE related to the IP	1 (16.7), [1]	1 (12.5), [1]	0
TEAE Severity			
Mild	6 (100.0), [54]	8 (100.0), [76]	1 (50.0), [12]
Moderate	3 (50.0), [12]	4 (50.0), [15]	2 (100.0), [7]
Severe	1 (16.7), [1]	2 (25.0), [2]	0
Number of subjects with TEAE Highest Severity			
Mild	3 (50.0)	3 (37.5)	0
Moderate	2 (33.3)	3 (37.5)	2 (100.0)
Severe	1 (16.7)	2 (25.0)	0
TESAE Severity			
Mild	1 (16.7), [1]	2 (25.0), [3]	1 (50.0), [3]
Moderate	3 (50.0), [7]	4 (50.0), [10]	2 (100.0), [6]
Severe	1 (16.7), [1]	2 (25.0), [2]	0
TEAE leading to discontinuation	0	1 (12.5), [1]	0
TEAE leading to death	0	0	0
TEAE with special interest	0	0	0

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. TESAE: Treatment Emergent Serious Adverse Event
n (%): the number of subjects with any TEAE and its percentage, [m]: Total number of events
a: Children aged 1 through 15 years
b: Infants of 4 through <12 months corrected gestational age
c: The number of children enrolled based upon the protocol amendment 3 and 4
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-302 CSR, Table 14.3.2.1

23.4.2.2　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 2.7.6.23 - 5 に示す。小児コホートでは 8 例（100.0%）に 93 件の有害事象が認められた。乳児被験者では 2 例（100.0%）に 19 件の有害事象が認められた。

小児コホートで頻度の高い有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（87.5%）「皮膚および皮下組織障害」（87.5%）「胃腸障害」（75.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（62.5%）並びに「代謝および栄養障害」（50.0%）であった。頻度の高い有害事象は、ウイルス性上気道感染が 6 例（75.0%）6 件、発疹が 4 例（50.0%）6 件、医療機器関連感染が 4 例（50.0%）5 件、注射部位紅斑が 3 例（37.5%）12 件及び医療機器損傷が 3 例（37.5%）3 件であった。医療機器関連の有害事象は全て、PS に使用した中心静脈カテーテルの合併症であり、テデュグルチドの調製及び投与に使用した医療機器に関連したものではなかった。

乳児被験者で 2 例（100.0%）ともに発現した有害事象の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」並びに「感染症および寄生虫症」であった。両乳児に発現した有害事象は発熱（2 例 4 件）であり、その他の有害事象は 1 例にのみ発現した事象であった。

表 2.7.6.23 - 5　SHP633-302 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

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

表 2.7.6.23 - 5 SHP633-302 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

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

表 2.7.6.23 - 5 SHP633-302 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

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

PT: Preferred term, SOC: System Organ Class, TEAE: treatment-emergent adverse event
a: Children aged 1 through 15 years
b: Infants of 4 through <12 months corrected gestational age
c: The number of children enrolled based upon the protocol amendment 3 and 4
Note: TEAEs were defined as any adverse events whose onset occurred, severity worsens or intensity increases during or after receiving the study medication.
Note: Subjects were counted no more than once for incidence but counted multiple times for the number of events.
Note: SOCs and PTs were coded using MedDRA 20.0.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-302 CSR, Table 14.3.2.2

23.4.2.2.1 重症度別有害事象

小児コホートの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 2 例（25.0%）に 2 件発現した医療機器使用部位感染であり、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。

乳児被験者では、全ての有害事象は軽度又は中等度であり、重度の有害事象はみられなかった。

23.4.2.2.2　　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 2.7.6.23 - 6 に示す。

小児コホートでは、治験薬と関連のある有害事象は 6 例（75.0%）に 20 件認められた。被験者 2 例以上に発現した治験薬と関連ありとされた有害事象は、注射部位紅斑 3 例（37.5%）9 件及び腹痛 2 例（25.0%）2 件であった。

乳児被験者では、治験薬と関連ありとされた有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.23 - 6　SHP633-302 試験：治験薬と関連ありとされた有害事象一覧
（安全性解析対象集団）

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

SOC: System Organ Class, PT: Preferred term
a: Children aged 1 through 15 years
b: Infants of 4 through <12 months corrected gestational age
c: The number of children enrolled based upon the protocol amendment 3 and 4
Note: Relationship to study treatment was based upon investigator assessment.
Note: Subjects were counted multiple times if they had multiple AEs with different relationship.
Note: SOCs and PTs were coded using MedDRA 20.0.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-302 CSR, Table 14.3.2.5a

23.4.3　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

死亡

試験期間中に死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.23 - 7 に示す。

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

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

表 2.7.6.23 - 7　SHP633-302 試験：重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT		Children [a] After Amendment 3[c] (N=6)		Total Children [a] (N=8)		Infants [b] (N=2)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Any TESAEs		4 (66.7)	9	6 (75.0)	15	2 (100.0)	9
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (33.3)	2	3 (37.5)	3	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Enterocolitis	腸炎	1 (16.7)	1	2 (25.0)	2	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	2 (100.0)	4
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	2 (100.0)	4
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	1 (12.5)	1	0	0
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	0	0	1 (12.5)	1	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (50.0)	6	5 (62.5)	10	2 (100.0)	4
Device related infection	医療機器関連感染	2 (33.3)	2	3 (37.5)	4	1 (50.0)	2
Adenovirus infection	アデノウイルス感染	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	1 (16.7)	2	2 (25.0)	3	0	0
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	0	0	1 (12.5)	1	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	1 (50.0)	2
Product issues	製品の問題	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Device damage	医療機器損傷	1 (16.7)	1	1 (12.5)	1	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (50.0)	1
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	0	0	1 (50.0)	1

SOC: system organ class, PT: preferred term
a: Children aged 1 through 15 years
b: Infants of 4 through <12 months corrected gestational age
c: The number of children enrolled under the protocol amendment 3 and 4
Note: Subjects were counted no more than once for incidence, but counted multiple times for the number of events.
Note: SOCs and PTs were coded using MedDRA 20.0.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-302 CSR, Table 14.3.2.7

中止に至った有害事象

テデュグルチド投与開始後 137 日に小児コホートの被験者 1 例（12.5%）にアナフィラキシー反応が発現し、投与を中止した。本事象は軽度、治験薬との関連なしとされた。

特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は以下の事象であった。

- 既存の結腸ポリープの成長
- 胆道系を含む消化器における良性の上皮腫瘍
- 腫瘍の成長（消化器又は胆道系等に限定されない良性及び／又は悪性新生物）

小児被験者及び乳児被験者ともに、特に注目すべき有害事象の発現はみられなかった。

23.4.4 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

臨床検査値において、被験者 2 例に顕著な異常値がみられた。トリグリセリド増加が小児被験者 1 例に、リパーゼ増加が乳児被験者 1 例にみられ、いずれも治験薬と関連なしとされた。これらの臨床検査値は試験期間中に減少した。その他の臨床検査値、バイタルサイン、ECG、消化器検査及び尿／便の排泄に臨床的に問題となる異常値はみられなかった。

小児コホートでは、抗テデュグルチド抗体が 2 例にみられた。1 例は Week 24（投与終了時）に陽性となり、その 4 週間後の試験終了時に陰性となった。他の 1 例は Week 24（投与終了時）では陰性であったが、試験終了時に抗テデュグルチド抗体陽性となった。これらの被験者でみられた抗テデュグルチド抗体はいずれも中和抗体であった。乳児被験者では、両被験者ともに投与終了時及び試験終了時のいずれも抗テデュグルチド抗体陽性であった。うち 1 例では投与終了時及び試験終了時いずれも中和抗体陽性であり、もう 1 例では投与終了時及び試験終了時いずれも中和抗体陰性であった。中和抗体陰性であった乳児被験者はレスポンダー（PS 量が 20%以上減少）であった。中和抗体陽性であった被験者（小児被験者 2 例及び乳児被験者 1 例）はいずれもレスポンダーではなかった。抗テデュグルチド抗体陽性であった小児被験者 1 例は試験期間中に注射部位反応を発現し、治験薬と関連ありと判断された。抗テデュグルチド抗体陰性であった小児被験者 3 例も注射部位反応を発現した。アナフィラキシー反応の有害事象を発現した被験者は抗テデュグルチド抗体陰性であった。

1～15 歳の小児被験者において、成長パラメータ（体重、身長、BMI 及び頭囲の Z スコア等）に臨床的に問題となる変化は見られず、このことは PS 量が被験者の栄養必要量に応じて正しく

調整されていたことを示唆する。乳児被験者では大きな体重増加がみられており、このことは小腸での栄養吸収の改善に PS カロリー量の減少量が追いつかなかったことを示唆している。

23.5 結論

テデュグルチド 0.05 mg/kg/日の 1 日 1 回皮下投与により、腸管不全を有する乳児を含む日本人小児 SBS 患者に対して臨床的に意義のある PS 量の減少が認められた。日本人小児 SBS 患者でみられた治療の奏効及び血漿中シトルリン濃度の増加は、これまでに実施された腸管不全を有する小児 SBS 患者を対象とした試験での結果と同様であった。

治療期間を通じてテデュグルチドへの全身曝露が示された。

日本人小児 SBS 患者において、テデュグルチドの忍容性は概して良好であった。本試験で発現した有害事象の特性及び発現頻度は、基礎疾患及びこれまでに実施された小児 SBS 患者を対象とした試験での結果と概ね同様であった。

23.6 付録

23.6.1 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	医療機器関連感染、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、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	2018 年 10 月 10 日
投与終了日	2019 年 04 月 24 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、中腸軸捻転による SBS を発症した[redacted]歳男性である。既往歴は、小腸切除、吻合部漏出、医療機器関連感染、ビタミン D 欠乏、中心静脈カテーテル留置、カテーテル留置部位肉芽腫、食物アレルギーなどであった。併用薬は、アルファロール、デルモゾール G、イコサペント酸エチル、グリセリン、ヘパリンナトリウム、ロペミン、マーズレン S 配合顆粒、ミヤ BM、ウルソデオキシコール酸、エタノール、強力ネオミノファーゲン C、インタール、乳酸カルシウム、及びウロアシスであった。

本被験者は 2018 年 10 月 10 日に SBS の治療のため治験薬の投与を開始した。

医療機器関連感染

2018 年 12 月 10 日、38.5℃の発熱があり、入院した。被験者は医療機器関連敗血症と診断された。同年 12 月 14 日、カテーテル抜去時にカテーテルが破裂した。抗生剤（フロモキセフナトリウム、セフォタキシムナトリウム、アンピシリンナトリウム）、グリセロール、乳酸カルシウム水和物、亜セレン酸塩、及び PMTWIN-1 輸液（投与期間不明）が投与された。同年 12 月 18 日、中心静脈カテーテルを交換した。交換の際の併用薬は Emla、硫酸アトロピン、抱水クロラール、ミダゾラム、チオペンタールナトリウム、アンピシリンナトリウム、フィジオ 140、プロポフォール、塩酸レミフェンタニル、塩酸ロピバカイン及びビクシリンであった。同年 12 月 24 日、被験者は退院し、事象の回復／消失が報告された。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

ファーマコビジランス（PV）部門の医師は、医療機器関連敗血症は SBS 患者によく見られる合併症であり、治験薬との因果関係を疑う理由はないと評価した。

翌年 5 月 21 日、この重篤な有害事象のコーディングを医療機器関連感染に修正した。被験者に敗血症はなかった。

アデノウイルス感染

2019 年 4 月 9 日、治験薬最終投与後の追跡調査期間中、38.0° C の発熱が認められ、カテーテル関連血流感染の疑いで入院した。同年 4 月 11 日、血液培養から細菌は検出されず、アデノウイルス感染症と診断された。カルボシステイン、塩酸シプロヘプタジン、ナウゼリン、アセトアミノフェン及びフロモキセフナトリウムが投与された。回復し、退院した

（日付不明）。同年 4 月 24 日、アデノウイルス感染症の症状はなかった。アデノウイルス感染症の転帰は、同年 5 月 22 日に回復／消失したと報告された。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

PV 部門の医師は、本事象は環境に起因する感染症とより一致すると評価し、治験責任医師の意見と一致して治験薬との因果関係はないとした。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器関連感染、手足口病
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[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/day
投与開始日	2017 年 02 月 01 日
投与終了日	2017 年 06 月 19 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、中腸軸捻転による SBS を発症した[redacted]歳男性である。既往歴は、出血性脳梗塞、薬物過敏症、医療機器関連感染及び食物アレルギーであった。併用薬は、エンテロノン-R 散、カナマイシン、エルカルチン FF、ラックビー微粒 N、ミヤ BM、ソリタ-T3、キシロカイン、エタノール、生理食塩水であった。

本被験者は 2017 年 2 月 1 日に SBS の治療のため治験薬の投与を開始した。

医療機器関連感染

2017 年 5 月 20 日、被験者は午後 4:00 頃に 39°C の急な発熱を呈し、2 回嘔吐した。午後 10:30、病院へ搬送された。その時点でのバイタルサインは体温 39.1°C、血圧 95/68 mmHg、心拍数 143/分であった。呼吸音は清明で、ラ音や心雑音はなく、腹部は軟でやや膨満していたが、圧痛は認めなかった。腸音が聴取された。同年 5 月 21 日、生理食塩液及び塩酸バンコマイシンの投与が開始され同年 6 月 4 日まで継続された。中心静脈カテーテルにてエタノールロック療法も開始された。同年 5 月 22 日、血液培養は陽性であった。同年 5 月 25 日、再度血液培養を実施し、陰性であった。同年 6 月 4 日、被験者は退院した。医療機器関連感染の事象は同年 6 月 4 日に回復／消失したと報告された。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

同年 7 月 3 日、2 回目の医療機器関連感染を発現し、入院した。バンコマイシン投与及びエタノールロック療法が実施された。同年 7 月 6 日、血液培養が実施され、結果は陰性であった。同年 7 月 17 日、回復が確認され、翌日退院となった。2 回目の医療機器関連感染の事象は、同年 7 月 17 日に回復／消失したと報告された。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

PV 部門の医師は、治験責任医師の評価に同意し、治験薬との因果関係はないとした。

手足口病

2017 年 8 月 14 日、午後 1:00 頃に被験者は急な発熱（39°C）を呈した。午後 10:00 頃、病院へ搬送された。その時点でのバイタルサインは体温 38.7°C、心拍数 144/分であった。身体的診察により以下が示唆された：呼吸音清明、ラ音なし、心拍リズム正常、心雑音なし、腹部は軟でやや膨満、圧痛なし、腸音を聴取。カテーテル関連感染が疑われ、入院した。血液培養が実施され、静脈内注入及びバンコマイシンによる治療を開始した。同年 8 月 17 日、血液培養の結果は陰性であった。口内に赤い水疱、手と足の裏に赤い発疹があり、手足口病と診断された。同年 8 月 18 日、発熱はなく、退院となった。同年 8 月 23 日、来院し、発熱又は赤色皮疹がないことを確認した。手足口病の転帰は、同年 8 月 23 日に回復／消失したと報告された。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

PV 部門の医師は、手足口病と治験薬との因果関係はないと評価しており、最も可能性の高い原因はコクサッキーウイルスによる併発ウイルス疾患であった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	腸炎、アナフィラキシー反応、医療機器使用部位感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[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/day
投与開始日	2017 年 02 月 08 日
投与終了日	2017 年 06 月 24 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、腹壁破裂による SBS を発症した[redacted]歳男性である。既往歴は、アレルギー反応（食物、牛乳、薬剤及びゴム）、中心静脈カテーテル挿入、カテーテル関連感染、輸血、及び吻合部潰瘍であった。併用薬は、ポビドンヨード、エルカルチン FF、アルファロール、アルクレイン、ビオチン、L-アスパラギン酸カルシウム、イコサペント酸エチル、ピロリン酸第二鉄、トコフェロール酢酸エステル、ランソプラゾール、ミヤ BM、パンビタン、ポラプレジンク、レバミピド、亜セレン酸、タチオン、ウルソデオキシコール酸、及びヘパリンナトリウムロックであった。

本被験者は 2017 年 2 月 8 日に SBS の治療のため治験薬の投与を開始した。

腸炎

2017 年 3 月 15 日、下痢が発現した。母親によると、水溶性下痢が続き、尿量は減少していた。両親は過剰摂取がこの腸炎の原因であると考え、摂取量を減らした。しかし、被験者は腸炎から回復しなかった。同年 3 月 29 日、難治性腸炎及び脱水により入院した。検査データでは、白血球：7300/μg、CRP：0.52 mg/dL であった。また、便検査を実施した。治療として、絶食が継続され、静脈栄養時間が 16 時間から 24 時間に延長された。また、3 月 31 日から 4 月 14 日までファモチジン及び生理食塩液が投与され、同年 4 月 1 日から 4 月

17 日までレバミピドが投与された。同年 4 月 5 日、同年 3 月 29 日に採取した糞便検査の結果は正常細菌叢であることを確認した。しかし、水様性下痢が継続し、便量も多いため、注入量を増量した。検査データでは、白血球：8000/μg、CRP：7 mg/dL であった。同年 4 月 7 日、水様性下痢継続のため、ツムラ五苓散が新規投与として指示された。その後、下痢は回復し、腹部症状はなかった。医師は同年 4 月 14 日に併用薬の一部を再開するよう指示し、同年 4 月 18 日に 200 kcal の食事を再開した。同年 5 月 2 日、安全性を確認するために臨床検査を行い、経口摂取量を 200 kcal から 300 kcal に増量した。同年 5 月 6 日、経口摂取量の増量後、被験者の状態に変化はなく、経静脈栄養時間は 24 時間から 16 時間に短縮された。PS 量は入院前の量に戻った。同年 5 月 8 日、被験者は退院し、事象は回復／消失したと判断された。治験責任医師は本事象を軽度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

PV 部門の医師は、腸炎の事象は被験者の基礎疾患である SBS に関連している可能性が高いため、治験薬との因果関係はないと判断した。

<u>アナフィラキシー反応</u>

2017 年 6 月 24 日の 8 時に、母親が被験者の右上腕に治験薬を注射した。正午頃、イラクサ皮疹が発現した。午後 3:30 頃、母親は発疹が全身に広がっていることに気づき、夜間に呼吸が徐々に困難になったため、救急治療室を受診した。救急治療室での状態は良好で、バイタルサインは正常であった。軽度の気管狭窄症状が認められたため、エピネフリンを筋注し、アタラックス-P 静注を開始した。その後、症状は速やかに改善し、午後 8:15 には呼吸困難が消失し、午後 9:30 には発疹が消失した。同日、救急治療室を退院した。翌日の治験薬投与を中止し、2 日後に来院するよう指示された。同年 6 月 24 日から 6 月 26 日までペリアクチンが投与された。同年 6 月 26 日の来院時、バイタルサインは正常であり、被験者の帰宅後、呼吸器症状は認められなかった。同年 6 月 25 日、入浴後に一時的に発疹がみられたが、その後回復した。その後、症状の再発はなかったため、本事象は同年 6 月 28 日に回復／消失したと報告された。治験責任医師は本事象を軽度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。本事象の原因が治験薬であるか、学校給食のメロンであるかは不明である。以前の入院中（日付不明、理由不明）、被験者はメロンによる蕁麻疹を発現した。また、数年前のメロンに対する IgE 検査の結果は陽性であった。

PV 部門の医師は、アナフィラキシー反応の事象と治験薬との関連性はないと評価した。本事象は被験者のメロンアレルギーの既往歴による交絡があった。すなわち、事象発現日に学校でメロンへの明らかな曝露があった。さらに、治験薬の投与開始から発症までの潜伏期間は約 4 ヵ月半であった。

<u>医療機器使用部位感染</u>

2017 年 6 月 19 日、中心静脈カテーテルの皮下に沿って発赤、腫脹及び圧痛が認められ、37℃ の微熱があった。病院に搬送され、トンネル感染と診断され、バクタが投与された。同年 6 月 21 日、気分が良くなった。体温は 36℃ であった。しかし、同年 6 月 24 日、治験責任医師は被験者のトンネル感染症状に変化がないことを確認した。

同年 6 月 26 日、発赤、腫脹及び疼痛が悪化傾向であったため、入院した。入院後、バクタ錠の内服を中止し、抗生剤タゴシッドの点滴を開始した。同年 7 月 4 日、トンネル感染は改善せず、抗生剤の注入を継続した。同年 7 月 11 日、トンネル感染が悪化していたため、抗生剤のタゴシッド及びミノサイクリンの併用投与が開始された。同年 7 月 19 日、症状が改善し、タゴシッドの投与を中止した。同年 7 月 29 日、症状の悪化はなく、ミノサイクリンは経口投与に変更された。同年 08 月 1 日、被験者の状態に変化はなく、抗生剤の投与は中止された。同年 8 月 4 日、中心静脈カテーテルが交換され、被験者は予防としてミノサイクリンによる治療を受けた。本事象は同年 8 月 9 日に回復／消失したと評価された。治験責任医師は本事象を重度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。原因菌として MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）が検出された。

PV 部門の医師は、医療機器使用部位感染の事象と治験薬との関連性はないと評価した。SBS 患者では、長期的な経静脈栄養投与のためにポートを植え込んでいることが多かった。デバイスの長期留置により、患者の感染リスクが上昇した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器使用部位感染、腹痛
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	1[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/day
投与開始日	2018 年 06 月 20 日
投与終了日	2018 年 12 月 04 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、中腸軸捻転による SBS を発症した 1[redacted]歳男性である。既往歴は、医療機器／カテーテル関連事象（感染及び外科手術手技）、小腸炎、肝狭窄及びアレルギー（ゴム、牛乳及び薬剤）であった。併用薬は、ビフィドバクテリウム・ブレーベ、グルタミン、炭酸水素ナトリウム／アズレンスルホン酸ナトリウム、ヘパリンナトリウム、ポピヨード、ラクトフェリン、アスパラギン酸カルシウム、ムコスタ、ハーブ製剤、ポラプレジンク、ロートエキス、ベリチーム、ビオチン、パンビタン、ウルソデオキシコール酸、タウリン、ビタメジン及びエルカルチン FF であった。

本被験者は 2018 年 6 月 20 日に SBS の治療のため治験薬の投与を開始した。

医療機器使用部位感染

2018 年 9 月 2 日、中心静脈カテーテル（CVC）挿入部の発赤が認められ、同年 9 月 4 日にドレナージが実施された。同年 9 月 5 日、CVC の皮下部に沿って発赤、腫脹及び圧痛が認められ、検査のため来院した。トンネル感染の治療のため入院した。超音波検査で CVC 挿入部位から鎖骨下カテーテル周囲に膿が確認された。CVC 挿入部位から生理食塩水を注入し、この部分を洗浄し少量の黄色膿の流出を確認した。入院後、抗生剤（セファゾリンナトリウム）の点滴 1 日 3 回投与を開始した。同年 9 月 7 日、CVC 挿入部位の発赤及び圧

痛は持続していた。同年 9 月 8 日から 9 月 10 日までセフタジジムが投与された。挿入部位から排膿が確認されたため、検体を提出した。

毎日、CVC 挿入部位を 50 mL の生理食塩水で洗浄することとした。同年 9 月 9 日、38℃の発熱がみられた。同年 9 月 10 日、上気道感染を除外するために、A 型インフルエンザ抗体、B 型インフルエンザ抗体、A 群 β 溶血性連鎖球菌抗原、及びアデノ抗原の検査が実施され、全て陰性であった。発赤は継続したが、圧痛は改善しており、カテーテル関連血流感染が疑われた。血液培養検査を実施し、抗生剤をメロペネム 0.5 mg 1 日 3 回に変更した。同年 9 月 11 日、前日の血液培養の結果、末梢血及び CVC 逆血でグラム陽性桿菌が検出された。カテーテル関連血流感染と診断された。同年 9 月 12 日、CVC 挿入部位の発赤、腫脹及び圧痛は改善したが、ドレナージ時の排膿は持続していた。同年 9 月 15 日、鎖骨下に発赤、腫脹及び圧痛の増悪が認められ、膿が溜まっていた。再度血液培養を実施し、抗生剤クラリスロマイシン 200 mg の 1 日 2 回内服が開始された。同年 9 月 18 日、CVC 挿入部位の発赤、腫脹及び圧痛は持続し、メロペネムは中止された。同年 9 月 19 日、抗生物質に変更後、トンネル感染が悪化したため、クラリスロマイシンの投与を中止し、メロペネムの投与を再開した。同年 9 月 21 日、発赤、腫脹及び疼痛は継続していた。超音波検査を実施し、CVC のシュアーカフ周囲に膿が確認された。形成外科にてドレナージを調べ、血液と混ざった膿が少量流出していることを確認した。形成外科では完全な排膿を実施できなかった。同年 9 月 21 日、同年 9 月 15 日の血液培養の結果は陰性であった。同年 9 月 26 日、全身麻酔下で CVC が交換された。同年 9 月 28 日、CVC 交換による発赤及び疼痛は改善し、メロペネムを中止した。同年 10 月 3 日、術後、創部は安定しており、本事象は回復／消失したと判断された。治験責任医師は本事象を重度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

追跡調査期間中、被験者は 2 回目の医療機器使用部位感染のため入院した（日付不明）。同年 12 月 5 日、被験者が来院した際、治験責任医師は CVC 挿入部位の肉芽形成及び CVC カフの露出を認めた。同年 12 月 12 日、中心静脈カテーテル挿入部のドレナージが実施された。症状の悪化はみられなかった。同年 12 月 14 日、CVC カフが完全に露出し、1 日 4 回の点滴によるセフタジジム 0.5 g の投与が開始された。同年 12 月 15 日、同年 12 月 17 日にカテーテル先端から採取した検体の細菌検査の結果は陰性であった。同年 12 月 19 日、全身麻酔下で CVC を交換した。同年 12 月 21 日、CVC 挿入部位に発赤又は疼痛はなく、セフタジジムの投与は中止された。同年 12 月 24 日、事象の回復／消失が報告された。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

PV 部門の医師は、これらの医療機器使用部位感染の事象と治験薬との間に関連性はないと考えられると評価し、治験責任医師の意見と一致していた。また、デバイスの長期留置により患者の合併症リスクが上昇したと評価した。

腹痛

被験者は 2018 年 12 月 4 日に治験薬の最終投与を受けた。同年 12 月 5 日、胃瘻造設術による漏出及び腹部膨満が認められた。検査データでは、白血球：8200/μL、CRP：>1 mg/dL であった。同年 12 月 12 日、被験者は同年 12 月 8 日以降の便の性質の悪化及び排便量の増

加を報告した。同年 12 月 17 日、夕食後に激しい腹痛を訴えたため、経腸栄養を中止した。

翌日、腹痛持続のため経口摂取できなかった。被験者は腹痛のため入院した（日付不明）。継続的な絶食及び静脈内輸液を開始した。経静脈栄養時間が 8 時間から 24 時間に延長され、経口併用薬は中断された。同年 12 月 19 日、下痢から回復し、経口栄養を進めた。便中に大腸菌 06 が確認された。同年 12 月 20 日、飲水及び経腸栄養を開始後、腹部症状がなかったため、経口摂取（400 kcal）が再開された。昼食の半分を食べ、軽い蠕動運動があった。夕食前に腹痛が発現した。腹痛が続いたため、経腸栄養を中止した。同年 12 月 21 日、腹痛が悪化し、NPO であった。ブスコパン 10 mg、ロートエキス 0.2 g、及びファモチジンを 1 日 2 回投与した。同日、経腸栄養が再開された。同年 12 月 22 日、食事後も腹痛が続いた。薬剤投与により腹部症状は軽快した。同年 12 月 24 日、経口摂取を再開し、腹痛は悪化せず、退院して外来管理となった。同年 12 月 24 日、事象の回復／消失が報告された。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係があると評価した。治験責任医師は、試験の追跡調査期間中に治験薬を中止したことが腹痛の原因であると判断した。延長試験期間に治験薬の投与を再開できるまでの症状改善には、HPN を増やしたり、食事量を減らす必要があった。

PV 部門の医師は、治験薬に対する薬力学的反応がみられた患者では、腸壁の肥厚を伴う運動性の低下が考えられ、胃腸膨満により腹痛が起こるリスクがあり、本被験者の腹痛の症状は治験薬の既知の記載されている作用と一致していると評価した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器損傷
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[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/day
投与開始日	2019 年 01 月 16 日
投与終了日	2019 年 07 月 02 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、中腸軸捻転による SBS を発症した[redacted]歳男性である。既往歴は、肝機能異常、アレルギー（牛乳及び薬剤）、医療機器関連感染、輸血、イレウス及び胃瘻管部合併症であった。併用薬はビオチン、デキサン VG、ヘパリンナトリウム、エルカルチン FF、ミヤ BM、ポピヨード、レバミピド、タウリン、テレミンソフト、大建中湯、ハーブ製剤、及びウルソデオキシコール酸であった。

本被験者は 2019 年 1 月 16 日に SBS の治療のため治験薬の投与を開始した。

同年 2 月 11 日、被験者は起床時に非経口完全栄養（TPN）の漏出及び中心静脈カテーテル（CVC）の破損に気づいた。カテーテル修復のため緊急入院となった。入院後、ソルデム 3AG 500 mL を 70 mL/時で 12 時間投与した。同年 2 月 12 日、CVC の修復を実施した。

修復後、TPN を問題なく投与することができた。同年 2 月 15 日、被験者は退院し、事象は回復／消失したと判断された。治験責任医師は本事象を軽度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

PV 部門の医師は、SBS 患者及び CVC 患者では CVC 合併症のリスクが高く、治験薬と医療機器機能不良との因果関係を疑うエビデンスはないと評価した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器関連感染、胃腸炎、腸炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[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/day
投与開始日	2018 年 11 月 22 日
投与終了日	2019 年 06 月 05 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、腸管閉鎖による SBS を発症した[redacted] 歳女性である。医療機器関連感染の既往歴があった。併用薬はグルコン酸クロルヘキシジン、アルファカルシドール、ビオフェルミン R、吉草酸ベタメタゾン、大建中湯、イコサペント酸エチル、グリセリン（グリセロール）、ヘパリノイド、ハイゼントラ、ランソプラゾール、レボカルニチン、塩酸ロペラミド、ミヤ BM、バリトゲン消泡内用液、クロモグリク酸ナトリウム、ウルソデオキシコール酸、ヘパリンナトリウム、ポラプレジンク、炭酸水素ナトリウム、ソリタ-T3、リドカインであった。

本被験者は 2018 年 11 月 22 日に SBS の治療のため治験薬の投与を開始した。

医療機器関連感染

2018 年 12 月 24 日、被験者に発熱が認められた。同年 12 月 25 日、中心静脈カテーテル感染と診断され、入院となった。メロペネム、ソルデム 1、アセトアミノフェン、ウロキナーゼ、塩化ナトリウム、ソルデム 3AG、vitaedim、レコモジュリン、ヴェノグロブリン IH、ミカファンギンナトリウム、アンチトロンビンガンマ、メナテトレノン及びリン酸ナトリウムが投与された。同年 12 月 27 日、中心静脈ポートを交換した。同年 12 月 28 日、被験者はエレジェクト、フィジオ 35 及びビタミン NOS による治療を受け、翌年 1 月 6 日、症状が軽快したため退院した。退院後、フルコナゾールが投与された。同年 1 月 16 日、事象の回復／消失が報告された。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

PV 部門の医師は、CVC 感染はこのような患者集団ではよくある合併症であり、治験薬との因果関係を示唆するエビデンスはないと評価した。別の病因は、既往症の進行に起因するものであった。

胃腸炎

2019 年 1 月 7 日、胃腸炎のため入院した。輸液療法、ヴィーン D、及びセフメタゾールが投与され、翌日退院した。同年 1 月 16 日、事象の回復／消失が報告された。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

治験依頼者は、治験責任医師の意見と一致し、本事象と治験薬との関連性はないとコメントした。これらの事象は感染過程とより一致していた。

腸炎

2019 年 4 月 4 日、嘔吐が発現した。静脈内補液のため、入院した（日付不明）。セフメタゾールナトリウム、ヴィーン D 及びアセトアミノフェンが投与された。被験者の症状は回復し、退院した（日付不明）。腸炎は同年 4 月 12 日に回復／消失したと報告された。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

PV 部門の医師は、腸炎の事象と治験薬との因果関係はなく、感染プロセスで合併した可能性のある基礎疾患の SBS とより一致していると評価した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器関連感染、発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted]ヵ月、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/day
投与開始日	2019 年 02 月 27 日
投与終了日	2019 年 08 月 12 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、先天性中腸欠損による SBS を発症した[redacted]ヵ月齢の女性である。既往歴は、弯足、裂脳症、気道奇形、皮膚炎、中心静脈カテーテル留置及び医療機器関連感染であった。併用薬はビーソフテン、酪酸クロベタゾン、グルコン酸クロルヘキシジン、ヘパリンナトリウム、ヘパリノイド、オリーブ油、ヒアルロン酸ナトリウム、白色ワセリン、酸化亜鉛、フェノバルビタール、炭酸水素ナトリウム、アルファカルシドール、グリセリン、及びリドカインであった。

本被験者は 2019 年 2 月 27 日に SBS の治療のため治験薬の投与を開始した。

医療機器関連感染

2019 年 4 月 10 日、発熱が認められたため、被験者は輸液療法のために入院した。医療機器関連感染と診断され、セフメタゾンナトリウム、リン酸クリンダマイシン、ウロキナーゼ、及びダプトマイシンの投与を受けた。被験者は症状が回復したため、退院となった（日付不明）。同年 4 月 24 日、事象の回復が確認された。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

同年 4 月 28 日、2 回目の医療機器関連感染が発現し、入院した。セフォタキシムナトリウム、ウロキナーゼ、アミカシン硫酸塩及びメロペネムが投与された。同年 4 月 30 日、全身麻酔下で CV カテーテルが交換された。

感染は回復せず、アセトアミノフェン、ミカファンギンナトリウム、グルタチオン及びフルコナゾールが投与された。同年 5 月 6 日、CV カテーテルが抜去され、抗生剤（セフタジジム）の継続投与が開始された。同年 5 月 17 日、新しい CV カテーテルが挿入された。同年 6 月 9 日、被験者は退院し、事象は回復／消失したと判断された。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

PV 部門の医師は、経験的抗生物質療法における高リスクの中心静脈カテーテル感染が原因の発熱による入院は、この患者集団における標準治療であると評価した。発熱と治験薬との因果関係を疑う理由はなかった。

発熱

2019 年 7 月 5 日、被験者はカテーテル関連血流感染によるものではない発熱のため入院した。セフォタキシムナトリウム及びダプトマイシンが投与された。同年 7 月 14 日、被験者は退院し、本事象は回復／消失したと報告された。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

同年 8 月 31 日、被験者は 2 回目の発熱の事象のために入院した。抗生物質療法（セフォタキシムナトリウム）を実施し、改善した。同年 9 月 4 日、被験者は退院し、本事象は回復／消失したと判断された。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

PV 部門の医師は、発熱事象と治験薬との間に因果関係はないと評価し、治験責任医師の評価と一致していた。また、PV 部門の医師は発熱に関して、発熱した中心静脈カテーテル留置患者を入院させ、中心静脈カテーテル感染をモニタリングすることは標準治療であり、これらの事象は感染過程とより一致していると評価した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	呼吸障害、上気道感染、発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	1[redacted]ヵ月、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/day
投与開始日	2019 年 07 月 09 日
投与終了日	2019 年 12 月 24 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、中腸軸捻転による SBS を発症した 1[redacted]ヵ月齢の男性である。既往歴は、消化管壊死、PN 関連肝疾患、中心静脈カテーテル留置、結腸瘻閉鎖、回腸空腸バイパス及び医療機器関連感染であった。併用薬は、アルファロール、アズレン、グルコン酸クロルヘキシジン、グリセリン、ミヤ BM、オキシドール、塩化ナトリウム及びウルソデオキシコール酸であった。

本被験者は 2019 年 7 月 9 日に SBS の治療のため治験薬の投与を開始した。

上気道感染

2019 年 10 月 21 日、被験者は発熱、咳嗽及び鼻汁を呈し、上気道感染と診断された。臨床検査では、CRP 及び WBC 値がわずかに上昇していた。アスベリン及びカルボシステインが投与された。同年 10 月 23 日に入院し、セファゾリンナトリウムを投与された。同年 10 月 28 日、CRP は低下し、WBC は正常であった。同年 10 月 29 日、発熱はなく、退院となった。同年 10 月 29 日、事象は回復／消失したと判断された。治験責任医師は本事象を軽度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

同年 10 月 30 日、上気道感染の治療として、アスベリン及びカルボシステインが投与された。同年 11 月 1 日、被験者は鼻汁及び発熱を発現し、2 回目の上気道感染と診断された。被験者は入院し、セファゾリンの点滴静注を受けた。同年 11 月 8 日、発熱はなく、退院となった。同年 11 月 8 日、事象は回復／消失したと判断された。治験責任医師は本事象を軽度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

2020 年 1 月 10 日、上気道感染が発現し、重症度は軽度と報告された。治療としてセファゾリンナトリウム及びカルボシステインが投与された。2020 年 1 月 13 日、発熱はなく、退院となった。事象は回復／消失したと判断された。治験責任医師は本事象を軽度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

PV 部門の医師は、これらの事象は治験薬の投与開始に関連するものではなく、治験責任医師の意見と一致して、予期せぬ事象であると評価した。

発熱

2019 年 11 月 9 日、被験者は高熱を呈し、入院した。メロペネムが注入された。同年 11 月 25 日、発熱はなく退院となった。同年 11 月 25 日、事象は回復／消失したと判断された。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

同年 11 月 28 日、被験者は発熱の 2 回目のエピソードを発現し、入院した。メロペネムが注入された。同年 12 月 9 日、CV カテーテルが抜去され、CV カテーテル挿入が実施された。治療としてバンコマイシンが投与された。同年 12 月 17 日、発熱はなく、退院となった。事象は回復／消失したと判断された。治験責任医師は本事象を中等度と評価し、治験薬との因果関係はないと判定した。

PV 部門の医師は、これらの事象は治験薬の投与開始に関連するものではなく、治験責任医師の意見と一致して、予期せぬ事象であると評価した。

24　SHP633-307 試験

（評価資料：5.3.5.2 項）

SHP633-307 試験の概要を表 2.7.6.24 - 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 2.7.6.24 - 1　SHP633-307 試験：試験の概要

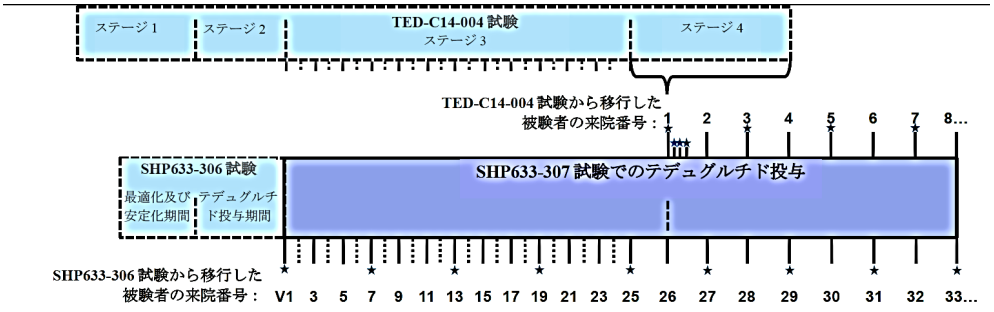
試験識別番号	SHP633-307
試験の標題	SHP633-306 試験又は TED-C14-004 試験で 24 週間の投与を終了した日本人短腸症候群患者を対象としたテデュグルチドの非盲検継続投与試験
試験の相	3
目的	本試験の目的は、SHP633-306 試験を完了した又は TED-C14-004 試験の継続投与期間に参加中であった、PS を必要とする日本人短腸症候群（SBS）被験者において、テデュグルチドの長期安全性及び有効性を評価することであった。
方法	本試験は、SHP633-306 試験を終了した、又は TED-C14-004 試験の継続投与期間に参加した（これら試験をコア試験とする）日本人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、非盲検、多施設共同、長期継続投与試験であった。 書面による同意を取得した後、被験者背景、及び最新の既往歴と SBS 歴を収集及び更新した。その後、被験者が治験への参加を中止する、あるいは治験が中止されるまで、テデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回投与した。SHP633-306 試験及び TED-C14-004 試験から本試験に移行した被験者は投与を中断することなく、各コア試験の試験終了時の評価は本試験の初回来院評価と統合した。各来院時に、有効性（被験者日誌及び処方データによる PS 量）及び安全性を評価した。SHP633-306 試験から移行した被験者については、来院と電話連絡を交互に月 1 回、Month 24 まで行い、その後は 3 ヵ月ごとの来院とした。TED-C14-004 試験から移行した被験者は既に 36 ヵ月以上のテデュグルチド投与を受けているため、3 ヵ月ごとの来院とした。  ★自己投与の確認 ▌来院日 ⋮電話連絡 SHP633-306 試験から移行した被験者：Visit 1 から Visit 25 までの間は、来院と電話連絡を 1 ヵ月ごとに交互に行った。Visit 25 以降は 3 ヵ月ごとに来院した。PS 調整後の中間安全性評価来院は示していない。

表 2.7.6.24 - 1 SHP633-307 試験：試験の概要

	TED-C14-004 試験から移行した被験者：TED-C14-004 試験の試験終了時評価は、SHP633-307 試験の Visit 1 での評価と統合した。初回投与は治験責任医師（又はその指名を受けた者）が行った。治験責任医師（又はその指名を受けた者）は、少なくとも 2 回、被験者が治験薬投与チェックリストを遵守して治験薬を投与しているかを確認した後に、被験者に医師の監視なしでの治験薬投与を認めることとした。施設トレーニングガイドの自己投与基準を参照のこと。
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。 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患者。 2. SHP633-306 試験を終了した、又は TED-C14-004 試験のステージ 3 若しくはステージ 4 に参加した者。 3. 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。 4. 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。 除外基準 本治験には除外基準を設定しなかった。
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：12 例 組入れ：11 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 1 ヵ所（ストーマを有する患者を除く）、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：PR180123.001 及び PR181210.003
対照薬、用法・用量、バッチ番号	なし
投与期間	被験者は、テデュグルチドが市販される、被験者が治験への参加を中止する、あるいは治験が中止されるまでの期間中テデュグルチドを投与されることができた。
評価基準	有効性 以下の有効性評価項目は、コア試験（SHP633-306 試験又は TED-C14-004 試験）のベースライン時から各来院時までの評価とした。 • PS 量の 20%以上の減量 • PS 量の変化量及び変化率 • PS からの完全な離脱 • 週間 PS 施行日数の変化 • 血漿中シトルリン濃度の変化 薬物動態

表 2.7.6.24 - 1 SHP633-307 試験：試験の概要

	以下のパラメータを適宜（PK 検体の頻回採取を行った被験者について）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}）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、終末相半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、及び見かけの分布容積（V/F）。 安全性 有害事象、心電図、バイタルサイン、安全性臨床検査データ、抗テデュグルチド抗体、並びに 48 時間尿量、体重、体格指数（BMI）及び消化器（GI）検査結果の変化を評価した。 Visit 1、Visit 25 及び試験終了時／早期中止時に結腸内視鏡検査／S 状結腸鏡検査を実施した。TED-C14-004 試験から移行した被験者では、胃癌のリスク因子のある被験者に対して SHP633-307 試験の初回来院時及び試験終了時／早期中止時に食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）を実施することとした。SHP633-306 試験から移行した被験者については、Visit 1、Visit 25 及び試験終了時／早期中止時に胃癌のリスク因子のある被験者に対して EGD を実施することとした。
統計手法	有効性 ベースラインから規定来院時まで及び試験終了時点までにおける、週間 PS 量、週間 PS 施行日数、並びに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。また、PS 量に 20%の減量が認められた被験者の数及び割合を要約した。 試験終了時までに PS から完全に離脱した被験者の数及び割合を要約した。治験責任医師が試験終了時点で PS を処方せず、最終投与来院前 2 週間の被験者日誌に PS の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 規定来院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、標準偏差［SD］、最小値、中央値及び最大値）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。治験薬投与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、治験薬との関連ごとに要約し、また、注目すべき有害事象、中止に至った有害事象、及び死亡に至った有害事象について要約した。さらに、重篤な有害事象を全体及び治験薬との関連ごとに集計した。 臨床検査値、48 時間尿量、バイタルサイン、体重、BMI、心電図は、記述統計量（例：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の有無を、陽性に分類された被験者数及び割合で示した。
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 09 日（最初の被験者の同意取得日） 2020 年 2 月 04 日（中間データカットオフ日）

24.1 被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースライン特性

本試験に登録された被験者は 11 例（SHP633-306 試験からの移行：4 例、TED-C14-004 試験からの移行 7 例）であった。全例が本試験でテデュグルチドの投与を受け、安全性解析対象集団及び PK 解析集団に含まれた。データカットオフ時点で、中止例はなく、11 例全例がテデュグルチド投与継続中であった。

同意取得時の年齢（平均値±SD）は 41.8±8.78 歳であり、6 例（54.5%）が 45 歳未満であった。11 例全例が日本人であり、男性被験者 7 例（63.6%）、女性被験者 4 例（36.4%）であった。身長（平均値±SD）は 165.4±7.07 cm であり、体重は 53.6±10.66 kg、及び BMI は 19.5±3.11 kg/m^2 であった。

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 2.7.6.24 - 2 に示す。

表 2.7.6.24 - 2　SHP633-307 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	Statistic	Teduglutide 0.05 mg/kg (SHP633-306) (N=4) n (%)	Teduglutide 0.05 mg/kg (TED-C14-004) (N=7) n (%)	Teduglutide 0.05 mg/kg Total (N=11) n (%)
Age at Informed Consent date of core study (years)	n	4	7	11
	Mean (SD)	40.8 (12.28)	42.4 (7.21)	41.8 (8.78)
	Median	45.5	43.0	43.0
	Min, Max	23, 49	31, 53	23, 53
Age Category at Informed Consent date of core study (years)				
<45	n (%)	2 (50.0)	4 (57.1)	6 (54.5)
≥45 and <65	n (%)	2 (50.0)	3 (42.9)	5 (45.5)
Sex				
Male	n (%)	2 (50.0)	5 (71.4)	7 (63.6)
Female	n (%)	2 (50.0)	2 (28.6)	4 (36.4)
Race				
Asian	n (%)	4 (100.0)	7 (100.0)	11 (100.0)
Ethnicity				
Not Hispanic or Latino	n (%)	4 (100.0)	7 (100.0)	11 (100.0)
Height (cm) at Baseline of core study	n	4	7	11
	Mean (SD)	161.1 (6.17)	167.8 (6.74)	165.4 (7.07)
Weight (kg) at Baseline of core study	n	4	7	11
	Mean (SD)	49.3 (10.01)	56.0 (10.96)	53.6 (10.66)
BMI (kg/m^2) at Baseline of core study	n	4	7	11
	Mean (SD)	19.0 (3.44)	19.8 (3.15)	19.5 (3.11)

BMI=body mass index; N=total number of subjects in each treatment group; SD=standard deviation
Note: Percentages are based on the number of subjects in Safety Population.
Note: The project number in parentheses refers to the core study from which the subjects enrolled.
Source: Module 5.3.5.2, SHP633-307 CSR, Table 14.1.3

SBS の罹患歴（平均値±SD）は 12.7±8.46 年であった。SBS の主な原因は、クローン病 9/11 例（81.8%）であった。ストーマを有する被験者は 7/11 例（63.6%）であり、そのうち回腸ストーマを有する被験者は 6 例（85.7%）、空腸ストーマを有する被験者は 1 例（14.3%）であった。結

腸が残存している被験者は 6/11 例（54.5%）であり、残存結腸の割合（平均値±SD）は 48.7±27.76%であった。残存小腸の長さ（平均値±SD）の判明した 10/11 例のうち、9 例（81.8%）の残存小腸長は 60 cm 以上であった（平均値±SD：174.5±127.42 cm［SHP633-306 試験からの移行例：320.0±81.85 cm、TED-C14-004 試験からの移行例：112.1±83.66 cm］）。回腸末端部を有する被験者はみられなかった。

24.2 有効性の結果

本項では、SHP633-306 試験から移行した被験者の有効性については、SHP633-306 試験での曝露を含むテデュグルチド投与 6 ヵ月及び 12 ヵ月（総投与 6 ヵ月及び総投与 12 ヵ月）の結果を中心に記載する。TED-C14-004 試験から移行した被験者の有効性については、TED-C14-004 での曝露を含むテデュグルチド投与 3.5～4.5 年の総投与 42 ヵ月、総投与 48 ヵ月、総投与 54 ヵ月の結果を中心に記載する。データカットオフ時の結果には、両試験の被験者を含む。いずれも結果の記載については、先行試験の投与期間を含む総投与期間別に述べる。

有効性評価において、各評価項目の変化は、前試験であるコア試験（SHP633-306 試験又は TED-C14-004 試験）のベースラインと SHP633-307 試験のデータカットオフ時点を比較した（SHP633-307 に被験者が組み入れられた時のベースラインからの変化ではない）。

週間 PS 量は被験者日誌データ及び医師処方データの 2 種のデータに基づく。被験者日誌データに基づく週間 PS 量は、各来院予定日の 14 日以内に日誌に記録された 1 日量に基づいて計算した。医師処方データは、eCRF により取得した。

24.2.1　投与終了時の奏効

データカットオフ時の最終来院時点で、SHP633-306 試験から移行した 4/4 例（100.0%）及び TED-C14-004 試験から移行した 7/7 例（100.0%）に奏効が認められた。

奏効とは週間 PS 量がベースラインから 20%以上減少することと定義した。

24.2.2　各来院時の奏効

各来院時の奏効を表 2.7.6.24 - 3 に示す。

SHP633-306 試験から移行した被験者は、被験者日誌データ及び医師処方データのいずれにおいても、総投与 6 ヵ月及び総投与 12 ヵ月で 4 例全例（100.0%）が奏効を示した。

TED-C14-004 試験から移行した被験者は被験者日誌データに基づくと総投与 42 ヵ月、総投与 48 ヵ月、総投与 54 ヵ月において、7 例全例が奏効を示した。医師処方データでは、総投与 42 ヵ月における奏効例が 6/7 例（85.7%）であった以外は、いずれの時点も全例が奏効を示した。

表 2.7.6.24 - 3 SHP633-307 試験：各来院時の奏効（被験者日誌データ／医師処方データ）（安全性解析対象集団）

		Teduglutide 0.05 mg/kg (SHP633-306) (N=4)		Teduglutide 0.05 mg/kg (TED-C14-004) (N=7)	
Analysis Visit Parameter	**Statistic**	**Diary**	**Prescribed**	**Diary**	**Prescribed**
Month 6	n	4	4	[1]	[1]
≥20% Reduction in PS Volume	n (%)	4 (100.0)	4 (100.0)		
Month 12	n	4	4		
≥20% Reduction in PS Volume	n (%)	4 (100.0)	4 (100.0)		
Month 42	n	0	0	7	7
≥20% Reduction in PS Volume	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	6 (85.7)
<20% Reduction in PS Volume	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)
Month 48	n	0	0	7	7
≥20% Reduction in PS Volume	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	7 (100.0)
Month 54	n	0	0	7	7
≥20% Reduction in PS Volume	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	7 (100.0)

N=total number of subjects in each treatment group; n=percentage of subjects in each treatment group; PS=parenteral support Data from subjects from TED-C14-004 study starts in Month 39. The data prior to Month 39 is in the TED-C14-004CSR.
Note: For the subjects from the SHP633-306 study, Month 6 and Month 12 correspond to 6 and 12 months of total teduglutide treatment including exposure in SHP633-306.
Note: For subjects from the TED-C14-004 study, Month 42, Month 48, and Month 54 correspond to 42, 48, and 54 months of total teduglutide treatment including exposure in TED-C14-004.
Note: Analysis visit is calculated based on the nominal visit in the core study, by aligning the first visit in the extension study to be equivalent to the last exposure month from the core study.
Note: Percentages are based on the number of subjects in Safety Population who attended the applicable analysis visit. Note: Reduction in PS volume is calculated based on baseline of core studies (SHP633-306 or TED-C14-004).
Note: Diary weekly volume is calculated as (sum of daily volumes in the diary/number of days with values) *7. Prescribed weekly volume is the most recent PS prescription prior to or on the date of visit.
Note: The project number in parentheses refers to the core study from which the subjects enrolled. Note: Data for early termination are included in end of study visit.
Source: Module 5.3.5.2, SHP633-307 CSR, Table 14.2.1

24.2.3 週間 PS 量のベースラインからの変化

SHP633-306 試験から移行した被験者の PS 量（被験者日誌データ）のベースラインは 13.0±5.53 L/週であり、ベースラインからの変化量（変化率）は、総投与 6 ヵ月で−5.3±2.58 L/週（−41.6±8.67%）、総投与 12 ヵ月で−7.3±6.47 L/週（−51.6±28.51%）、データカットオフ前最終来院時で−7.6±6.95 L/週（−53.0±30.89%）であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。

TED-C14-004 試験から移行した被験者の PS 量（被験者日誌データ）のベースラインは 15.7±8.70 L/週であり、ベースラインからの変化量（変化率）は、総投与 42 ヵ月で−8.3±5.56 L/週（−53.8±33.08%）、総投与 48 ヵ月で−8.7±4.46 L/週（−57.9±30.09%）、総投与 54 ヵ月で −8.9±4.31 L/週（−59.4±29.29%）、データカットオフ前最終来院時で−8.9±4.31 L/週（−59.4±29.29%）であった。

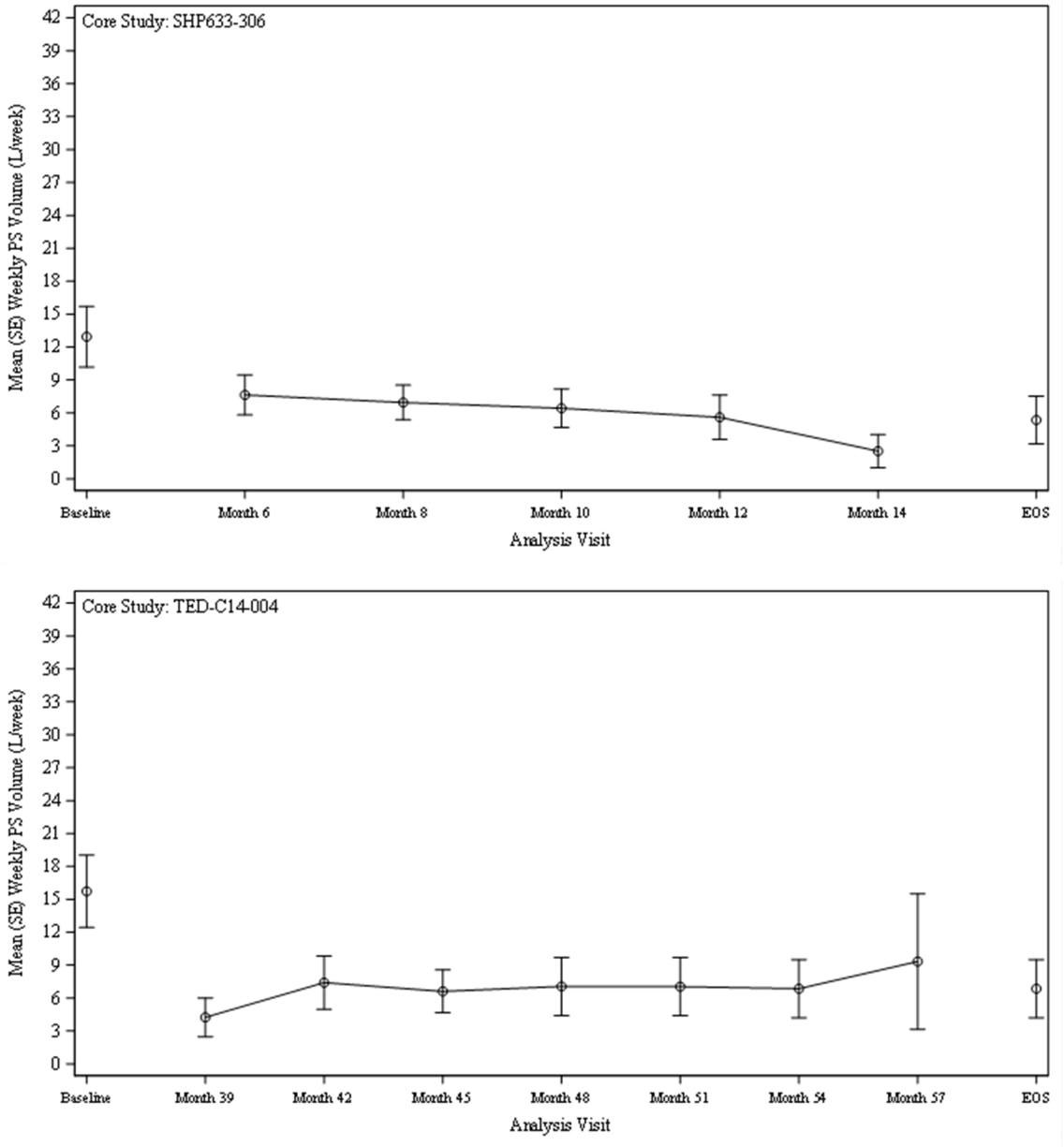
医師処方データに基づく PS 量の減少は被験者日誌データに基づくそれと同様であった。

SHP633-306 試験から移行した被験者の PS 量（医師処方データ）のベースラインは 13.0±5.57 L/週であり、ベースラインからの変化量（変化率）は、総投与 6 ヵ月で−5.5±3.85 L/週（−40.2±14.60%）、総投与 12 ヵ月で−7.4±7.22 L/週（−51.6±32.42%）、データカットオフ前最終来院時で−7.7±7.70 L/週（−52.9±34.77%）であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。

TED-C14-004 試験から移行した被験者の PS 量（医師処方データ）のベースラインは 16.4±8.30 L/週であり、ベースラインからの変化量（変化率）は、総投与 42 ヵ月で−9.25±6.65 L/週（−56.6 ±33.60%）、総投与 48 ヵ月で−9.4±3.66 L/週（−61.8±26.52%）、総投与 54 ヵ月で−9.5±3.48 L/週（−63.1±25.65%）、データカットオフ前最終来院時で−9.5±3.47 L/週（−63.0±25.65%）であった。

来院別の週間 PS 量（被験者日誌データ）を図 2.7.6.24 - 1 に示す。

図 2.7.6.24 - 1　SHP633-307 試験：各来院の週間 PS 量（平均値±SE）（安全性解析対象集団）



EOS=end of study
Note: For the subjects from the SHP633-306 study, Month 6, Month 8, Month 10, Month 12, and Month 14 correspond to 6, 8, 10, 12, and 14 months of total teduglutide treatment, including exposure in SHP633-306.
Note: For subjects from the TED-C14-004 study, Month 39, Month 42, Month 45, Month 48, Month 51, Month 54, and Month 57 correspond to 39, 42, 45, 48, 51, 54, and 57 months of total teduglutide treatment including exposure in TED-C14-004.
Note: For subjects from both SHP633-306 and TED-C14-004, EOS represents the last on-treatment visit at the time of the data cut-off in SHP633-307.
Note: Baseline is defined as baseline of core studies (SHP633-306 or TED-C14-004). Note: Data for early termination are included in EOS visit.
Source: Module 5.3.5.2, SHP633-307 CSR, Figure 14.2.2.5a

24.2.4　完全離脱

SHP633-306 試験から移行した被験者で、本試験で PS からの完全離脱を達成した被験者はいなかった。TED-C14-004 試験から移行した被験者 2 例（28.6%）は本試験登録時点で PS からの完全離脱を達成しており、データカットオフ時点まで離脱状態を維持していた。

なお、SHP633-306 試験から移行した被験者の中で、データカットオフ時点で PS 処方がなく、被験者日誌データで、総投与 14 ヵ月来院前 2 週間に 1 週あたり 2 日間 0.5 L の PS を受け、総投与 14 ヵ月来院後 7 日間は PS を受けていない被験者が 1 例みられた。

24.2.5　週間 PS 施行日数のベースラインからの変化

PS 投与により週間 PS 施行日数の減少が認められた。

SHP633-306 試験から移行した被験者の週間 PS 施行日数（被験者日誌データ）のベースラインは 7.0±0 日/週であり、ベースラインからの変化量（変化率）は、総投与 6 ヵ月で−0.8±1.50 日/週（−10.7±21.43%）、総投与 12 ヵ月で−1.4±1.38 日/週（−19.6±19.67%）、データカットオフ前最終来院時で−1.9±2.25 日/週（−26.8±32.14%）であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。

TED-C14-004 試験から移行した被験者の週間 PS 施行日数（被験者日誌データ）のベースラインは 7.0±0 日/週であり、ベースラインからの変化量（変化率）は、総投与 42 ヵ月で−2.2±3.29 日/週（−31.6±46.99%）、総投与 48 ヵ月で−2.1±3.34 日/週（−30.6±47.69%）、総投与 54 ヵ月で−2.2±3.29 日/週（−31.6±46.99%）、データカットオフ前最終来院時で−2.2±3.29 日/週（−31.6±46.99%）であった。

医師処方データに基づく週間 PS 施行日数の減少は被験者日誌データに基づくそれと同様であった。

SHP633-306 試験から移行した被験者の週間 PS 施行日数（医師処方データ）のベースラインは 7.0±0 日/週であり、ベースラインからの変化量（変化率）は、総投与 6 ヵ月で−0.5±1.0 日/週（−7.1±14.29%）、総投与 12 ヵ月で−1.8±2.36 日/週（−25.0±33.76%）、データカットオフ前最終来院時で−2.3±3.30 日/週（−32.1±47.20%）であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。

TED-C14-004 試験から移行した被験者の週間 PS 施行日数（医師処方データ）のベースラインは 7.0±0 日/週であり、ベースラインからの変化量（変化率）は、総投与 42 ヵ月で−2.1±3.34 日/週（−30.6±47.69%）、総投与 48 ヵ月で−2.1±3.34 日/週（−30.6±47.69%）、総投与 54 ヵ月で−2.0±3.42 日/週（−28.6±48.80%）、データカットオフ前最終来院時で−2.0±3.42 日/週（−28.6±48.80%）であった。

24.2.6　血漿中シトルリン濃度

いずれの試験から移行した被験者においても、血漿中シトルリン濃度は本試験中に上昇した。

SHP633-306 試験から移行した被験者の血漿中シトルリン濃度のベースラインは 19.5±11.80 μmol/L であり、ベースラインからの変化量（変化率）は、総投与 12 ヵ月で

+13.0±5.57 µmol/L（+79.1±33.49%）、データカットオフ前最終来院時で+13.0±5.57 µmol/L（+79.1±33.49%）であった（いずれも平均値±SD、以下同様）。

TED-C14-004 試験から移行した被験者の血漿中シトルリン濃度のベースラインは 18.8±8.09 µmol/L であり、ベースラインからの変化量（変化率）は、総投与 42 ヵ月で +34.3±13.36 µmol/L（+204.0±55.32%）、総投与 48 ヵ月で+50.7±13.58 µmol/L（+315.2±124.02%）、総投与 54 ヵ月で+30.3±6.79 µmol/L（+191.2±83.12%）、データカットオフ前最終来院時で +19.2±18.85 µmol/L（+103.6±88.70%）であった。

24.3 PK の結果

テデュグルチドの PK を、PK 検体を頻回採取してノンコンパートメント解析を実施した TED-C14-004 試験から移行した被験者と、PK 検体を少数回採取して母集団薬物動態モデル解析を実施した SHP633-306 試験から移行した被験者に分けて評価した。

TED-C14-004 試験から移行した被験者において、テデュグルチドの t_{max} は投与約 2 時間後であり、その後は速やかに消失し、$t_{1/2}$ は 1.334 時間であった。血漿中テデュグルチド濃度は多くの被験者で投与 12 時間後には定量下限未満であった。C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}（平均値±標準偏差）はそれぞれ 54.11±18.680 ng/mL、200.4±71.569 ng•hr/mL、及び 208.7±72.740 ng•hr/mL であり、体重の平均値で補正した CL/F/weight は 0.2740±0.10361 L/h/kg であった。本試験の PK プロファイルは TED-C14-004 で報告されたプロファイルと類似していたことから、同じ被験者群に対して最初の付属品キット（TED-C14-004 試験で使用）及び新たな付属品キット（SHP633-307 試験で使用）のいずれを用いて投与しても PK は同様であることが示唆された。

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

24.4 安全性の結果

24.4.1　曝露状況

安全性解析対象集団におけるテデュグルチドの曝露状況を表 2.7.6.24 - 4 に示す。

SHP633-307 試験でのテデュグルチドの曝露期間の平均値±SD は、SHP633-306 試験から移行した被験者で 7.3±1.02 ヵ月、TED-C14-004 試験から移行した被験者で 15.4±1.13 ヵ月であった。全被験者における SHP633-307 試験での曝露期間は 12.44±4.24 ヵ月であった。累積曝露期間は SHP633-306 試験から移行した被験者で 12.7±1.00 ヵ月、TED-C14-004 試験から移行した被験者で 54.3±1.66 ヵ月であった。

表 2.7.6.24 - 4　SHP633-307 試験：治験薬への曝露（安全性解析対象集団）

	Statistic	Teduglutide 0.05 mg/kg (SHP633-306) (N=4) n (%)	Teduglutide 0.05 mg/kg (TED-C14-004) (N=7) n (%)	Teduglutide 0.05 mg/kg Total (N=11) n (%)
Extent of Exposure in 307 (Months) [a]	n	4	7	11
	Mean (SD)	7.25 (1.017)	15.40 (1.128)	12.44 (4.239)
	Median	7.36	15.05	14.85
	Min, Max	6.0, 8.3	14.8, 17.9	6.0, 17.9
Extent of Exposure Category in 307				
<3 months	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥3 months and <6 months	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥6 months and <9 months	n (%)	4 (100.0)	0 0.0)	4 (36.4)
≥9 months and <12 months	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥12 months	n (%)	0 (0.0)	7 (100.0)	7 (63.6)
Total Extent of Exposure (Months) [b]	n	4	7	11
	Mean (SD)	12.65 (0.995)	54.29 (1.659)	39.15 (21.055)
	Median	12.81	52.99	52.96
	Min, Max	11.3, 13.6	52.9, 56.1	11.3, 56.1

max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects in each treatment group; n = percentage of subjects in each treatment group; SD = standard deviation.
[a] Extent of exposure is defined as the number of days on treatment including any period of temporary dose interruption in the extension study. Calculation is based on first dose date and last dose date in SHP633-307 study.
[b] Total Extent of Exposure is calculated as exposure from respective core study + extension study exposure.
[c] Extent of observation is defined as the number of days on study. Calculation is based on date of last visit/data cut-off date and informed consent date in SHP633-307 study.
Note: For the subjects from the SHP633-306 study, Month 6 and Month 12 correspond to 6 and 12 months of total teduglutide treatment including exposure in SHP633-306.
Note: For subjects from the TED-C14-004 study, Month 42, Month 48, and Month 54 correspond to 42, 48, and 54 months of total teduglutide treatment including exposure in TED C14-004.
Note: Percentages are based on the number of subjects in Safety Population.
Note: The project number in parentheses refers to the core study from which the subjects enrolled.
Source: Module 5.3.5.2, SHP633-307 CSR, Table 14.3.1

24.4.2　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。

24.4.2.1　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.24 - 5 に示す。

被験者 11 例中 9 例（81.8%）に 64 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。うち TED-C14-004 試験から移行した 1 例（9.1%）に発現した 1 件が治験薬と関連ありとされた。

重篤な有害事象は 7 例（63.6%）に 15 件発現し、いずれも治験薬と関連なしとされた。重度の有害事象は 2 例（18.2%）に 5 件発現し、いずれも TED-C14-004 試験から移行した被験者であった。有害事象による投与中止例、特に注目すべき有害事象及び死亡例はみられなかった。

表 2.7.6.24 - 5　SHP633-307 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Parameter	Teduglutide 0.05 mg/kg (SHP633-306) (N=4) Subjects n (%)	Events	Teduglutide 0.05 mg/kg (TED-C14-004) (N=7) Subjects n (%)	Events	Teduglutide 0.05 mg/kg Total (N=11) Subjects n (%)	Events
Any TEAE	3 (75.0)	13	6 (85.7)	51	9 (81.8)	64
TEAE Severity						
Mild	2 (50.0)	8	6 (85.7)	35	8 (72.7)	43
Moderate	3 (75.0)	5	5 (71.4)	11	8 (72.7)	16
Severe	0 (0.0)	0	2 (28.6)	5	2 (18.2)	5
TEAE Highest Severity						
Mild	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
Moderate	3 (75.0)		4 (57.1)		7 (63.6)	
Severe	0 (0.0)		2 (28.6)		2 (18.2)	
TEAE Relationship						
Not Related	3 (75.0)	13	6 (85.7)	50	9 (81.8)	63
Related	0 (0.0)	0	1 (14.3)	1	1 (9.1)	1
TEAE Highest Relationship						
Not Related	3 (75.0)		5 (71.4)		8 (72.7)	
Related	0 (0.0)		1 (14.3)		1 (9.1)	
Any TESAE	3 (75.0)	4	4 (57.1)	11	7 (63.6)	15
TESAE Severity						
Mild	2 (50.0)	3	0 (0.0)	0	2 (18.2)	3
Moderate	1 (25.0)	1	3 (42.9)	6	4 (36.4)	7
Severe	0 (0.0)	0	2 (28.6)	5	2 (18.2)	5
TESAE Relationship						
Not Related	3 (75.0)	4	4 (57.1)	11	7 (63.6)	15
Related	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
TEAE Leading to Study Treatment Discontinuation	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
TEAE Leading to Death	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
TEAE of Special Interest	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=total number of subjects in each treatment group; n=percentage of subjects in each treatment group; TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment-emergent serious adverse event.
Note:　Percentages are based on the Safety population.
Note:　Treatment-emergent AEs are defined as AEs whose onset occurs, severity worsens or intensity increases after receiving the study treatment.
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.
Note: The project number in parentheses refers to the core study from which the subjects enrolled.
Source: Module 5.3.5.2, SHP633-307 CSR, Table 14.3.2.1

24.4.2.2　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 2.7.6.24 - 6 に示す。

被験者 11 例中 9 例（81.8%）に 64 件の有害事象が発現した。最も頻度の高い（25%超）有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（9 例、81.8%）次いで「皮膚および皮下組織障害」（5 例、45.5%）及び「胃腸障害」（4 例、36.4%）であった。

最も頻度の高い PT は医療機器関連感染（5 例、45.5%）、次いでインフルエンザ（4 例、36.4%）及び上咽頭炎（3 例、27.3%）であった。

表 2.7.6.24 - 6　SHP633-307 試験：被験者全体のうち 2 例以上に発現した有害事象一覧（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		Teduglutide 0.05 mg/kg (SHP633-306) (N=4)		Teduglutide 0.05 mg/kg (TED-C14-004) (N=7)		Teduglutide 0.05 mg/kg Total (N=11)	
		Subjects n (%)	Events	Subjects n (%)	Events	Subjects n (%)	Events
Any TEAE		3 (75.0)	13	6 (85.7)	51	9 (81.8)	64
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (25.0)	1	3 (42.9)	8	4 (36.4)	9
Diarrhoea	下痢	0 (0.0)	0	2 (28.6)	2	2 (18.2)	2
Enterocolitis	腸炎	0 (0.0)	0	2 (28.6)	2	2 (18.2)	2
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (75.0)	3	6 (85.7)	21	9 (81.8)	24
Device related infection	医療機器関連感染	1 (25.0)	1	4 (57.1)	9	5 (45.5)	10
Influenza	インフルエンザ	1 (25.0)	1	3 (42.9)	3	4 (36.4)	4
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0 (0.0)	0	3 (42.9)	4	3 (27.3)	4
Anal abscess	肛門膿瘍	1 (25.0)	1	1 (14.3)	1	2 (18.2)	2
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (25.0)	1	1 (14.3)	1	2 (18.2)	2
Haematuria	血尿	1 (25.0)	1	1 (14.3)	1	2 (18.2)	2
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (50.0)	2	3 (42.9)	5	5 (45.5)	7
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (25.0)	1	1 (14.3)	1	2 (18.2)	2
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (25.0)	1	1 (14.3)	1	2 (18.2)	2

N = total number of subjects in each treatment group; n = percentage of subjects in each treatment group; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note　Percentages are based on the Safety population.
Note　Treatment-emergent AEs (TEAEs) are defined as AEs whose onset occurs, severity worsens, or intensity increases after receiving the study treatment.
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.
Note　The project number in parentheses refers to the core study from which the subjects enrolled
Source: Module 5.3.5.2, SHP633-307 CSR, Table 14.3.2.2

24.4.2.2.1　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 2 例（18.2%）に 5 件発現した。

重度の有害事象は医療機器関連感染 3 件、小腸炎 1 件及び鎖骨下静脈閉塞 1 件であった。これらの事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

24.4.2.2.2　　治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象は TED-C14-004 試験から移行した 1 例（9.1%）に 1 件認められた。

被験者番号：[redacted] では、2019 年 6 月 12 日（Day 1494）に軽度の非重篤な皮下出血が認められた。治験薬に対して処置は取られず、事象に対して治療は行われなかった。皮下出血は 2019 年 6 月 15 日（Day 1497）に回復と判断された。治験責任医師は、皮下出血の事象を治験薬と関連ありと判断した。

24.4.3　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

死亡

試験期間中に死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.24 - 7 に示す。

被験者 7 例（63.6%）に 15 件の重篤な有害事象が発現した。複数の被験者に発現した重篤な有害事象は、4 例に 9 件発現した医療機器関連感染であり、他は全て 1 例に発現した単発の事象であった。医療機器関連の有害事象は全て、PS に使用した中心静脈カテーテルの合併症であり、テデュグルチドの調製及び投与に使用した医療機器に関連したものではなかった。

重篤な有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬と関連なしとされた。

表 2.7.6.24 - 7 SHP633-307 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		Teduglutide 0.05 mg/kg (SHP633-306) (N=4)		Teduglutide 0.05 mg/kg (TED-C14-004) (N=7)		Teduglutide 0.05 mg/kg Total (N=11)	
		Subjects n (%)	Events	Subjects n (%)	Events	Subjects n (%)	Events
Any TESAE		3 (75.0)	4	4 (57.1)	11	7 (63.6)	15
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0)	0	1 (14.3)	1	1 (9.1)	1
Enteritis	小腸炎	0 (0.0)	0	1 (14.3)	1	1 (9.1)	1
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0)	1	0 (0.0)	0	1 (9.1)	1
Pyrexia	発熱	1 (25.0)	1	0 (0.0)	0	1 (9.1)	1
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (25.0)	1	0 (0.0)	0	1 (9.1)	1
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (25.0)	1	0 (0.0)	0	1 (9.1)	1
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0	4 (57.1)	9	4 (36.4)	9
Device related infection	医療機器関連感染	0 (0.0)	0	4 (57.1)	9	4 (36.4)	9
Nervous system disorders	神経系障害	1 (25.0)	1	0 (0.0)	0	1 (9.1)	1
Epilepsy	てんかん	1 (25.0)	1	0 (0.0)	0	1 (9.1)	1
Product issues	製品の問題	1 (25.0)	1	0 (0.0)	0	1 (9.1)	1
Device breakage	医療機器破損	1 (25.0)	1	0 (0.0)	0	1 (9.1)	1
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0)	0	1 (14.3)	1	1 (9.1)	1
Subclavian vein occlusion	鎖骨下静脈閉塞	0 (0.0)	0	1 (14.3)	1	1 (9.1)	1

N = total number of subjects in each treatment group; n = percentage of subjects in each treatment group; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
Note Percentages are based on the Safety population.
Note Treatment-emergent AEs (TEAEs) are defined as AEs whose onset occurs, severity worsens, or intensity increases after receiving the study treatment.
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.
Note The project number in parentheses refers to the core study from which the subjects enrolled.
Source: Module 5.3.5.2, SHP633-307 CSR, Table 14.3.2.3

中止に至った有害事象

有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者はみられなかった。

特に注目すべき有害事象

試験期間中、特に注目すべき有害事象として定義された既存の結腸ポリープの増殖、肝胆道系を含む胃腸における良性の上皮腫瘍、腫瘍の成長（胃腸又は胆道系等の良性及び／又は悪性新生物）の発現はなかった。

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

SHP633-306 試験から移行した被験者では、投与期間を通じて 48 時間経口／経腸水分摂取量が増加し、総投与 12 ヵ月で 1553.8±459.41 mL/日であった（ベースラインから 80.3%の増加）。本試験参加前にテデュグルチドを 39 ヵ月又は 42 ヵ月投与された TED-C14-004 試験から移行した被験者では、経口／経腸水分摂取量（平均値±SD）は安定しており、本試験のデータカットオフ前の最終来院時で、2123.6±509.29mL/日であった（ベースラインから 105.8%の増加）。

SHP633-306 試験から移行した被験者では、総投与 12 ヵ月で尿量（平均値）が 24%増加した。本試験で使用した PS 調整アルゴリズムでは、尿量がベースラインの 10%を超えた場合に PS 量を減らすよう指示している。PS 減少に伴う尿量の増加は、テデュグルチド投与に反応して腸管からの水分吸収が改善されただけではなく、PS 量はさらに減少可能であることが示唆された。TED-C14-004 試験から移行した被験者では、尿量（平均値）は比較的安定していた。尿量は、ベースライン時に 1430.0±285.39mL/日、SHP633-307 試験のデータカットオフ前の最終来院時に 1388.2±507.80 mL/日であり、PS 量は、これらの被験者の PS 量に合わせて既に調整されていたことを示していた。

スクリーニング時及び SHP633-307 試験のデータカットオフ前の最終来院時までの消化器検査（結腸鏡検査／S 状結腸鏡検査及び食道胃十二指腸鏡検査）では、安全性解析対象集団で異常所見が報告されたが、臨床的に意味があると評価されたものはなかった。

総投与 12 ヵ月で、SHP633-306 試験から移行した 2 例（50%）が抗テデュグルチド抗体陽性であり、うち 1 例（25%）は中和抗体陽性であった。総投与 39 ヵ月で、TED-C14-004 試験から移行した 2 例（40%）が抗テデュグルチド抗体陽性であり、2 例ともに中和抗体陽性であった。総投与 57 ヵ月で、TED-C14-004 試験から移行した 1 例（100%）が抗テデュグルチド抗体陽性であった。中和抗体陽性例を含む抗テデュグルチド抗体陽性であった被験者はいずれも、ベースラインから持続的に PS 量が減少しており、抗テデュグルチド抗体陽性は有効性の欠如に関連しなかった。抗テデュグルチド抗体陽性であった被験者に治験薬に関連した過敏症反応の発現はなかった。

抗テデュグルチド抗体と過敏症反応との間に関連はみられなかった。抗テデュグルチド抗体陽性であった被験者で、PK パラメータへの影響は認められなかった。

24.5 結論

テデュグルチド長期投与により、PS 量に持続的な、臨床的に意味のある減少がみられた。SHP633-306 試験から移行した被験者では、総投与 6～12 ヵ月の間に PS 量のさらなる減少がみられた。この際、尿量はベースラインから増加していたことから、PS 量はさらに減少する余地があったことが示唆された。TED-C14-004 試験から移行した被験者では、PS 量の減少が持続し、尿量はベースラインから安定しており、最大の有効性が達成されたことが示された。TED-C14-004 試験から移行した 7 例中 2 例はデータカットオフ時までに経腸の自律性を獲得した。
SHP633-306 試験から移行した 4 例中 1 例は、データカットオフ時にほぼ経腸の自律性を獲得していた。

TED-C14-004 試験から移行した被験者は、以前の付属品キットから、バイアルアダプター、異なる投薬シリンジ及び針を特徴とする SHP633-307 試験用付属品キットへの切り替え時、有効性に変化はなかった。

テデュグルチドの PK 特性はこれまでに十分に明らかにされており、本試験での結果は SBS 成人患者を対象とした過去の試験と類似していた。投与後、テデュグルチドは速やかに吸収され、投与後約 2 時間に最高血中濃度に達し、その後速やかに消失した。反復投与によるテデュグルチドの蓄積はみられなかった。

テデュグルチドの安全性プロファイルは、SHP633-306 試験及び TED-C14-004 試験でみられたものと同様であった。本試験で発現した有害事象の特性及び頻度は、成人 SBS 患者を対象とした過去の試験で報告された基礎疾患及び既知の副作用と概ね同様であった。新たな安全性上の問題は特定されなかった。

24.6 付録

24.6.1 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/day
投与開始日	2019 年 12 月 25 日
投与終了日	2020 年 1 月 15 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は 4[redacted] 歳のアジア人男性であり、2003 年 7 月 16 日に短腸症候群と診断された。2018 年 11 月 5 日、被験者より文書にて同意を取得した。

既往歴として、中心静脈カテーテル留置、肛門周囲痛、過形成性胆嚢症、膵管拡張及び腎嚢胞があった。

治験期間中の併用薬は、ウルソデオキシコール酸、ジメチコン、リドカイン、ナファゾリン、プロナーゼ ms、メサラジン、重炭酸ナトリウム、ミヤ bm、アザチオプリン、ポララミン、レミケード、塩化ナトリウム、ソル・コーテフ、ペンタサ、マクロゴール P、センノシド A+B カルシウム、アネトカイン、新レシカルボン、ブチルスコポラミン臭化物、ベンザブロック IP プラス、セフカペンピボキシル塩酸塩、ビオスリー、塩酸シプロフロキサシン、ファモチジン、ペンタサ、イントラリポス、亜鉛、ビタミン C、及びカルシウムであった。

被験者は同年 11 月 5 日から翌々年 1 月 31 日までテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた。

2019 年 12 月 25 日、発熱を認め、重篤な有害事象である中等度の医療機器関連感染が報告された。同年 12 月 27 日、被験者は医療機器関連感染の事象のため入院した。同日の臨床検査では、C 反応性蛋白（CRP）9.68 mg/dL（基準値［NR］：0～0.3 mg/dL）、白血球数（WBC）21300/μL（NR：4000～9000/μL）であった。本事象に対し、パレプラス、ソルアセト、セファゾリンナトリウム、リドカイン、塩化ナトリウム、塩酸シプロフロキサシン、ロキソプロフェンナトリウム、カスポファンギン酢酸塩、テイコプラニン及び塩酸セフォゾプランが投与された。翌年 1 月 6 日、中心静脈カテーテルが抜去され、臨床検査では CRP 0.65 mg/dL、WBC 9120/μL を示した。同年 1 月 13 日、新たな中心静脈カテーテルが留置された。医療機器関連感染の事象に関して治験薬に対して取られた処置はなかった。同年 1 月 15 日、本事象は回復したと判断され、被験者は退院した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験依頼者は、予測できない重篤な事象である医療機器関連感染を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、感染過程で悪化する医療機器使用の問題とより一致していた。

その他の関連する有害事象は報告されなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器関連感染、鎖骨下静脈閉塞
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	3[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/day
投与開始日	2018 年 7 月 17 日
投与終了日	進行中

【叙述】

被験者番号：[redacted] は 3[redacted] 歳のアジア人男性であり、2007 年 3 月 1 日に短腸症候群と診断された。2018 年 7 月 17 日、被験者より文書にて同意を取得した。

既往歴として、カテーテル留置、中心静脈カテーテル留置、癌胎児性抗原増加、疲労、口渇及び血管造影術があった。

治験期間中の併用薬は、オメプラゾール、ウルソデオキシコール酸、エレンタール、ガスコン、プロナーゼ、重炭酸ナトリウム、キシロカイン、ドンペリドン、ミヤ BM、リパクレオン、エンシュア（詳細不明の栄養剤）、アンブロキソール塩酸塩、ビオフェルミン、ケトチフェン、ロキソプロフェン、ムコブロチン、ナゾネックス、トロキシン、エバステル及びモンテルカストであった。

被験者は同年 7 月 17 日から翌年 10 月 17 日までテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた。

同年 8 月 4 日、重篤な有害事象である重度の医療機器関連感染が報告された。被験者は 38℃ の発熱を認め、中心静脈栄養を中止するよう助言された。同年 8 月 5 日、被験者は 37.8℃ の発熱で外来を受診し、同日入院した。本事象に対し、ロキソプロフェン、レバミピド、B 液、リナセート F、セフェピム、塩化ナトリウム、リドカイン、及びパレプラスが投与された。同年 8 月 6 日、被験者は中心静脈ポートを抜去した。同年 8 月 8 日、新たな中心静脈ポートの挿入が試みられたが、左鎖骨下静脈が閉塞していた。

同年 8 月 8 日、重篤な有害事象である重度の鎖骨下静脈閉塞が報告された。治験責任医師は、左鎖骨下静脈が閉塞しており、被験者の入院期間が延長されたと報告した。

医療機器関連感染及び鎖骨下静脈閉塞の事象に関して治験薬に対して取られた処置はなかった。

同年 8 月 20 日、新たな中心静脈ポートが挿入された。同年 8 月 21 日、鎖骨下静脈閉塞の事象は軽快したと判断され、同日、被験者は退院した。

同年 9 月 10 日、医療機器関連感染の事象は回復したと判断された。データカットオフ時点で、鎖骨下静脈閉塞の事象は軽快していた。

医療機器関連感染及び鎖骨下静脈閉塞の事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。本事象は治験の手順によるものではなく、カテーテル管理に関連するものであった。

翌年 1 月 6 日、重篤な有害事象である重度の医療機器関連感染（2 回目のエピソード）が報告された。被験者は 38°C～39°C の発熱を認めた。同年 1 月 9 日、発熱及び悪心が発現した。被験者は同年 1 月 10 日に外来受診し、抗生剤の内服を開始した。同日、臨床検査では、CRP 3.56 mg/dL（NR：0～0.18 mg/dL）を示し、WBC は 11130/mL（NR：3900～9800/mL）、血清クレアチニンは 1.69 mg/dL（NR：0.6～1.2 mg/dL）であった。

同年 1 月 14 日、被験者は外来を受診し、医療機器関連感染と診断された。同年 1 月 16 日、被験者は入院し、中心静脈ポートが抜去された。本事象に対し、アセトアミノフェン、ドンペリドン、及び五苓散が投与された。同年 1 月 29 日、新たな中心静脈ポートが挿入された。同年 2 月 5 日、被験者は退院した。

医療機器関連感染の事象に関して治験薬に対して取られた処置はなかった。データカットオフ時点で、医療機器関連感染の事象は持続していた。医療機器関連感染の事象は、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。本事象は治験の手順によるものではなく、カテーテル管理に関連するものであった。

その他の関連する有害事象は報告されなかった。

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、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/day
投与開始日	2018 年 8 月 6 日
投与終了日	進行中

【叙述】

被験者番号：[redacted] は 4[redacted]歳のアジア人女性であり、2011 年 8 月 22 日に短腸症候群と診断された。2018 年 8 月 6 日、被験者より文書にて同意を取得した。

既往歴として、カテーテル留置、中心静脈カテーテル留置、硝子体混濁、及び卵巣嚢胞があった。

治験期間中の併用薬は、ガスコン、プロナーゼ ms、重炭酸ナトリウム、メサラジン、レボフロキサシン、生理食塩液 、及びヒドロキシジン塩酸塩であった。

被験者は同年 8 月 6 日から翌年 11 月 11 日までテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた。

同年 6 月 22 日、高熱及び悪寒が発現し、重篤な有害事象である中等度の医療機器関連感染が報告された。同日、臨床検査では CRP 3.21 mg/dL（NR：0.4 mg/dL 以下）であった。同年 6 月 23 日、体温 39.8°C で病院を受診し、同日の臨床検査で CRP 3.21 mg/dL、プロカルシ

トニン 4.79 ng/mL（NR：0.05 ng/mL 以下）であった。同日、被験者は入院した。同年 6 月 24 日、CRP は 1.73 mg/dL、プロカルシトニン（PCT）は 2.70 ng/mL であった。同年 6 月 26 日、血液培養は Klebsiella oxytoca 陽性（1+）であった。本事象に対し、ピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム、フルコナゾール、カスポファンギン酢酸塩、ダプトマイシン、アミカシン、セファゾリンナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カルシウム二水和物、塩化カリウム、乳酸ナトリウム、及びロキソプロフェンナトリウムが投与された。同年 6 月 27 日、CRP は 0.25 mg/dL、プロカルシトニンは 0.44 ng/mL であった。同年 7 月 1 日、プロカルシトニンは 0.10 ng/mL であった。カテーテルロック療法は同年 7 月 7 日に終了した。

医療機器関連感染の事象に関して治験薬に対して取られた処置はなかった。同年 7 月 9 日、本事象は回復したと判断され、同日、被験者は退院した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

同年 9 月 24 日、発熱が発現し、重篤な有害事象である中等度の医療機器関連感染の 2 回目のエピソードが認められた。同年 9 月 26 日、被験者は入院した。同日の臨床検査では、CRP 2.17 mg/dL、WBC 3300/μL（NR：3300～8600/μL）、PCT 5.46 ng/mL（NR：0～0.05 ng/mL）であった。ポートを抜去した。本事象に対し、ピペラシリンナトリウム、タゾバクタムナトリウム、セファゾリンナトリウム、及び生理食塩液が投与された。同年 9 月 29 日、血液培養は Klebsiella oxytoca 陽性であった。臨床検査の結果は、同年 9 月 30 日に CRP 0.54 mg/dL、WBC 3300/μL、及び PCT 0.93 ng/mL、同年 10 月 3 日に CRP 0.10 mg/dL、WBC 6800/μL、及び PCT 0.93 ng/mL、同年 10 月 8 日に CRP 0.02 mg/dL、WBC 5300/μL、及び PCT 0.04 ng/mL であった。同年 10 月 15 日に中心静脈ポートを再挿入した。

医療機器関連感染の事象に関して治験薬に対して取られた処置はなかった。同年 10 月 16 日、本事象は回復したと判断され、同日、被験者は退院した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

同年 11 月 9 日、発熱が発現し、重篤な有害事象である中等度の医療機器関連感染（3 回目のエピソード）が報告された。同年 11 月 10 日、被験者は病院を受診し、臨床検査では CRP 1.82 mg/dL、血液培養は Enterobacter cloacae 陽性であった。レボフロキサシンの経口投与を開始した。同年 11 月 12 日、被験者は再度病院を受診し、医療機器関連感染の診断が確定した。カテーテルロック療法を開始し、中心静脈ポートカテーテルを前胸部に留置した。医療機器関連感染は、日常的な家庭予防栄養の穿刺手技に起因する疑いがあった。同年 11 月 13 日、臨床検査では、WBC 11400/μL（NR：4000～9000/μL）、CRP 5.34 mg/dL、PCT 3.65 ng/mL であった。同年 11 月 22 日、血液培養（同年 11 月 19 日に実施）の結果は Enterobacter cloacae 陽性であった。カテーテルロック療法を終了し、同年 11 月 23 日にカテーテルを抜去した。

本事象に対してパラセタモール、アミカシン硫酸塩、生理食塩液及びロキソプロフェンナトリウムが投与された。同年 12 月 2 日、血液検査では、WBC 5600/μL、CRP 50.02 mg/dL、PCT 0.03 ng/mL であった。

医療機器関連感染の事象に関して治験薬に対して取られた処置はなかった。同年 12 月 4 日、本事象は回復したと判断され、同日、被験者は退院した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験依頼者は、治験責任医師と意見が一致し、本事象である医療機器関連感染（3 回）を治験薬治験薬と関連なしと評価した。本事象は、感染過程で悪化する医療機器使用の問題とより一致していた。

その他の関連する有害事象は報告されなかった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器関連感染、小腸炎
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/day
投与開始日	2018 年 8 月 27 日
投与終了日	進行中

【叙述】

被験者番号：[redacted] は 4[redacted]歳のアジア人男性であり、2005 年 8 月 25 日に短腸症候群と診断された。2018 年 8 月 27 日、被験者より文書にて同意を取得した。

既往歴として、カテーテル留置、中心静脈カテーテル留置、不眠症、関節痛、消化管ストーマ合併症、及び医療機器関連感染があった。

治験期間中の併用薬として、ガスコン、生理食塩液、ミダゾラム、プロナーゼ ms、重炭酸ナトリウム、ヒドロキシジン塩酸塩、プレドニゾロン、クエチアピン、ソルデム、ヒアレイン、カルボシステイン、コデインリン酸塩、フルニトラゼパム、ラニナミビルオクタン酸エステル、フェキソフェナジン、ヒドロコルチゾン、アセトアミノフェン、クロルプロマジン／フェノールフタリン酸塩、アシクロビル、ジメモルファンリン酸塩、及びフルティフォームがあった。

被験者は同年 8 月 27 日から翌年 11 月 27 日までテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた。

2018 年 9 月 9 日、発熱を認め、重篤な有害事象である重度の医療機器関連感染が報告された。同年 9 月 10 日、被験者は発熱を繰り返したため来院し、血液培養検体が採取された。同日、CRP は 8.95 mg/dL（NR：0～0.14 mg/dL）に上昇し、医療機器関連感染の診断が確定し、血液培養は Escherichia coli（ESBL）陽性（1+）であった。被験者は入院し、カテーテルが抜去された。本事象に対し、セファゾリン、ペンタゾシン、及び生理食塩液が投与された。同年 9 月 13 日に CRP 値 1.83 mg/dL、同年 9 月 18 日に CRP 値 0.13 mg/dL、血液培養は陰性であった。同年 9 月 26 日、抗生剤の投与を終了し、中心静脈ポートカテーテルを交換した。

医療機器関連感染の事象に関して治験薬に対して取られた処置はなかった。同年 9 月 28 日、本事象は回復したと判断され、同日、被験者は退院した。本事象は、治験責任医師により治験薬と関連なし、カテーテルによる感染と関連ありと判断された。

治験依頼者は、治験責任医師と意見が一致し、本事象である医療機器関連感染を治験薬と関連なしと評価した。短腸症候群の被験者は、長期間の非経口栄養投与のためにポートインプラントを留置されることが多く、その結果、長期間の留置器具によって被験者の感染リスクが高まる。

翌年 1 月 29 日、嘔吐及び下痢が発現し、重篤な有害事象である重度の小腸炎が報告された。同年 1 月 30 日、被験者は脱水、嘔吐、及び下痢のため来院し、血液検査で炎症反応が認められた。非経口的管理の量が増加し、絶食が開始されたと報告された。ストーマからの排液量が増加した。同日、被験者は入院し、CRP は 2.88 mg/dL（NR：0～0.14 mg/dL）、WBC は 27000/μL（NR：4000～9000/μL）、ヘモグロビンは 20.2 g/dL（NR：13.7～16.8 g/dL）、ヘマトクリットは 57.1%（NR：40.7～50.1%）、血中クレアチニンは 3.85 mg/dL（NR：0.65～1.07 mg/dL）、血中ナトリウムは 128 mmol/L（NR：138～145 mmol/L）、血中プロラクチンは 0.90 ng/mL（NR：0～0.05 ng/mL）であった。インフルエンザ、CD 毒素、及びノロウイルスの検査は陰性であった。本事象に対し、ヒドロキシジン塩酸塩、ペンタゾシン、パラセタモール、塩化カルシウム二水和物、ブドウ糖、塩化カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、及び乳酸ナトリウムが投与された。同年 1 月 31 日、CRP は 11.39 mg/dL であった。同年 2 月 1 日、食事を開始した。同年 2 月 4 日、CRP は 0.26 mg/dL であった。同年 2 月 5 日、ストーマからの排液量が減少した。

小腸炎の事象に関して治験薬に対して取られた処置はなかった。同年 2 月 7 日、本事象は回復したと判断され、同日、被験者は退院した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験依頼者は、治験責任医師と意見が一致し、本事象である小腸炎を治験薬と関連なしと評価した。本事象は急性の病因による炎症反応である。

同年 7 月 23 日、発熱を認め、被験者は病院を受診した。血液検査では、CRP は 8.10 mg/dL であり、重篤な有害事象である中等度の医療機器関連感染が報告された。同日、被験者は入院した。カテーテルを抜去した。同年 7 月 25 日、CRP は 4.78 mg/dL、WBC は 8500/μL（NR：3300～8600/μL）であり、同年 7 月 26 日、血液培養は Pantoea agglomerans 陽性（+1）であった。同年 7 月 30 日、CRP は 0.24 mg/dL、WBC は 10400/μL であった。同年 8 月 6 日、血液培養は陰性であり、同年 8 月 7 日、CRP は 0.03 mg/dL であった。本事象に対し、バンコマイシン、メロペネム、セフトリアキソンナトリウム及び生理食塩液が投与された。同年 8 月 7 日、CRP は 0.03 mg/dL、WBC は 7400/μL であった。同年 8 月 8 日、中心静脈ポートカテーテルを交換した。

医療機器関連感染の事象に関して治験薬に対して取られた処置はなかった。同年 8 月 9 日、本事象は回復したと判断され、同日、被験者は退院した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

同年 8 月 27 日、発熱が発現して病院を受診し、重篤な有害事象である中等度の医療機器関連感染が報告された。同日、被験者は入院した。CRP は 7.22 mg/dL、WBC は 13300/μL であった。カテーテルを抜去した。同年 8 月 29 日、CRP は 12.35 mg/dL、WBC は 9200/μL であった。本事象に対し、アミカシン硫酸塩、メロペネム、及び生理食塩液が投与された。同年 9 月 3 月、CRP は 0.43 mg/dL、WBC は 10900/μL であり、血液培養は陰性であった。

医療機器関連感染の事象に関して治験薬に対して取られた処置はなかった。同年 9 月 26 日、本事象は回復したと判断され、同日、被験者は退院した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験依頼者は、治験責任医師と意見が一致し、予測できない重篤な事象である医療機器関連感染を治験薬治験薬と関連なしと評価した。本事象は、長期間の器具留置に伴う感染リスクの増加とより一致していた。

その他の関連する有害事象は報告されなかった。

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 0.05 mg/kg/day
投与開始日	2019 年 5 月 31 日
投与終了日	進行中

【叙述】

被験者番号：[redacted] は 4[redacted]歳のアジア人女性であり、1997 年 6 月に短腸症候群と診断された。2019 年 5 月 31 日、被験者より文書にて同意を取得した。

既往歴として、肋骨骨折及び筋挫傷があった。

治験期間中の併用薬として、ノベルジン 、パンテノール、パレプラス、ヘパリンナトリウム、リドカイン、ポピラール、uromox、セフトリアキソン、塩化ナトリウム、メトロニダゾール、リンデロン、亜鉛、及び亜セレン酸ナトリウムがあった。

被験者は同年 5 月 31 日から同年 12 月 25 日までテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた。

同年 5 月 30 日、被験者は入院した。同年 5 月 31 日、重症度が軽度の非重篤な有害事象の腹部膨満が発現したと報告され、結腸内視鏡検査が実施され、パンテノール及びパレプラスが投与された。同年 6 月 1 日、腹痛及び腹部膨満感が発現し、重篤な有害事象である軽度の発熱が報告された。本事象に対し、ヒドロコルチゾン、クロルフェニラミン、セフトリアキソン、及びレボフロキサシンが投与された。

発熱の事象に関して治験薬に対して取られた処置はなかった。同年 6 月 2 日、被験者は退院した。同年 6 月 27 日、本事象は回復したと判断された。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験依頼者は、治験責任医師と意見が一致し、予測できない重篤な事象である発熱を治験薬と関連なしと評価した。入院及び発熱症状の観察は、SBS 患者及び中心静脈ラインを留置した患者に対する標準的治療である。

その他の関連する有害事象は報告されなかった。

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	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/day
投与開始日	2019 年 5 月 23 日
投与終了日	進行中

【叙述】

被験者番号：[redacted] は 4[redacted]歳のアジア人女性であり、1992 年に短腸症候群と診断された。2019 年 5 月 23 日、被験者より文書にて同意を取得した。

既往歴として、月経過多、低亜鉛血症、及び貧血があった。

治験期間中の併用薬として、エドキサバン、硫酸第一鉄ナトリウム、ブドウ糖、含糖酸化鉄、ジエノゲスト、イオパミドール、リドカイン、ポピラール消毒液、ブデソニド、エドキサバントシル酸塩水和物、イオパミドール、エレンタール、及びソリタ-t 配合顆粒があった。

被験者は同年 5 月 23 日から翌年 1 月 29 日までテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた。

2019 年 7 月 31 日、発熱、悪寒、頭痛、嘔吐、及び腹痛が発現し、重篤な有害事象である中等度の胆嚢炎が報告された。同年 8 月 1 日、被験者は入院した。同日、CRP は 8.18 mg/dL（NR：0.3 mg/dL 以下）、WBC は 17760（単位不明）（NR：4000～9000）であった。被験者は同年 8 月 1 日から同年 8 月 19 日まで経皮経肝胆嚢ドレナージを受けた。同年 8 月 9 日、発熱が発現し、非重篤な有害事象である中等度の医療機器関連感染が報告された。同年 8 月 22 日、カテーテルが交換され、医療機器関連感染の事象は回復したと判断された。同年 8 月 30 日、腹腔鏡下胆嚢摘出術が実施された。本事象に対し、セフトリアキソンナトリウム、アセトアミノフェン、ペンタゾシン、フルルビプロフェンアキセチル、塩酸メトクロプラミド、ヒドロキシジン塩酸塩、ミダゾラム、センノシド A+B カルシウム、セファゾリンナトリウム、フェニレフリン塩酸塩、デキサメタゾン、プロポフォール、レミフェンタニル塩酸塩、ドロペリドール、フェンタニルクエン酸塩、スガマデクスナトリウム、セボフルラン、ロクロニウム臭化物、及びスルバクタムナトリウムが投与された。

治験薬の投与は同年 8 月 29 日から同年 8 月 31 日まで中断され、同年 9 月 1 日に再開された。同年 9 月 7 日、被験者は退院した。

同年 9 月 19 日、本事象は回復したと判断された。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験依頼者は、治験責任医師と意見が一致し、予測される重篤な事象である胆嚢炎を治験薬治験薬と関連なしと評価した。胆嚢炎は、基礎疾患である短腸症候群に伴う胆嚢炎のリスク増加とより一致していた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器破損、てんかん
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/day
投与開始日	2019 年 5 月 21 日
投与終了日	進行中

【叙述】

被験者番号：[redacted] は 2[redacted] 歳のアジア人男性であり、2002 年 4 月 22 日に短腸症候群と診断された。2019 年 5 月 21 日、被験者より文書にて同意を取得した。

既往歴として、皮膚乾燥、てんかん、頭痛、及び脊椎圧迫骨折があった。

治験期間中の併用薬として、デパケン R、ガスコン、モビプレップ（アスコルビン酸／マクロゴール 4000／塩化カリウム／アスコルビン酸ナトリウム／塩化ナトリウム／硫酸ナトリウム）、ブスコパン、フルマゼニル、生理食塩液、ミダゾラム、ペンタゾシン、インフルエンザ HA ワクチン、アセトアミノフェン、イナビル、ツロブテロール、及び猪苓湯（ハーブ抽出物 NOS／メピラミンマレイン酸塩／マレイン酸フェニラミン／フェニルプロパノールアミン／フェニルトロキサミンクエン酸塩）があった。

被験者は同年 5 月 21 日から翌年 1 月 14 日までテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた。

治験責任医師は、2003 年 8 月 24 日に非熱性発作が認められたと報告した。被験者は 2008 年 8 月から 2016 年 1 月まで、他の病院で観察されていた。翌年 3 月 15 日、脳波検査にて痙攣発作の診断が確定された。翌年 6 月 26 日、痙攣発作エピソードがしばらく認められないため、抗痙攣薬の投与は中止されていた。翌年 3 月 13 日、デパケン R の投与が精神科医により再開された。同年 5 月 2 日、別の痙攣発作エピソードが発現し、被験者は胸椎に圧迫骨折を認め、他の病院へ入院した。治験責任医師は、経過観察の結果、電解質は正常であり、痙攣発作の事象はデパケン R の増量につながると報告した。治験責任医師は、痙攣発作の全事象を取り巻く電解質値は正常であり、誘因は特定されていないと報告した。

同年 5 月 24 日、痙攣が約 15 分間発現し、その後回復した。同日、被験者は入院した。てんかんの事象に対してデパケン R の投与が継続された。

てんかんの事象に関して治験薬に対して取られた処置はなかった。同年 5 月 25 日、本事象は回復したと判断され、同日、被験者は退院した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験依頼者は、報告者と意見が一致し、本事象である痙攣発作を治験薬治験薬と関連なしと評価した。被験者にはてんかんの既往歴があり、痙攣発作の重症度及び頻度は同程度であった。

同年 9 月 8 日、被験者は中心静脈カテーテルの破損のため来院した。被験者は救急処置を受け、帰宅した。同年 9 月 9 日、被験者は重篤な有害事象である中等度の医療機器破損のため入院した。被験者はカテーテル修復を受けた。

医療機器破損の事象に関して治験薬に対して取られた処置はなかった。同年 9 月 11 日、本事象は回復したと判断され、同日、被験者は退院した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

治験依頼者は、治験責任医師と意見が一致し、予測できない重篤な事象である医療機器破損を治験薬と関連なしと評価した。本事象は、機器の使用上の問題とより一致していた。

その他の関連する有害事象は報告されなかった。

25　SHP633-301 試験

（参考資料：5.3.5.2 項、5.3.5.2 項［final］）

SHP633-301 試験の概要を表 2.7.6.25 - 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 2.7.6.25 - 1　SHP633-301 試験：試験の概要

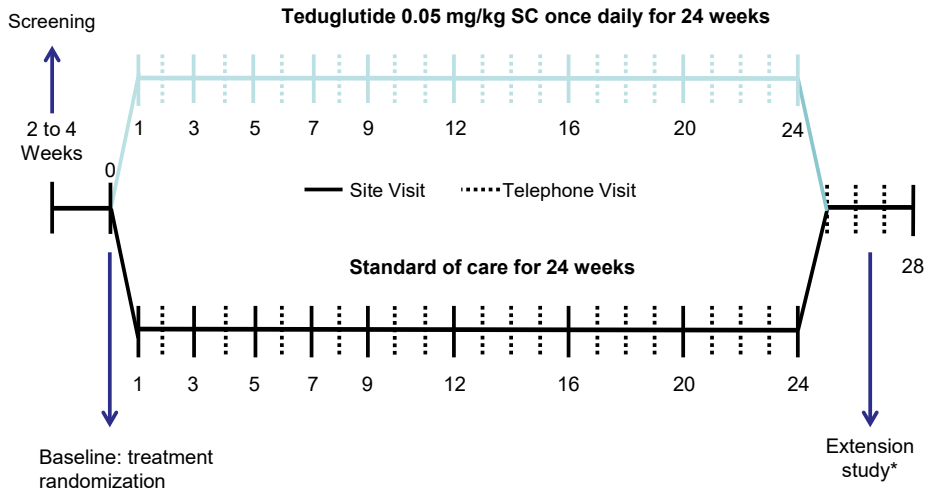
試験識別番号	SHP633-301
試験の標題	経静脈栄養を必要とする月齢 4 ヵ月から 12 ヵ月の乳児短腸症候群患者を対象とした、テデュグルチド 24 週間投与の安全性、有効性及び薬物動態を検討する無作為化、非盲検試験
試験の相	3
目的	本試験の目的は、PS を必要とする乳児短腸症候群（SBS）患者を対象に、テデュグルチドの安全性、有効性／薬力学（PD）及び薬物動態（PK）を評価することであった。
方法	本試験は、2～4 週間のスクリーニング期間、24 週間の投与期間及び 4 週間の追跡調査期間からなる試験であった。  *本試験の試験終了時に、いずれの投与群の被験者も、テデュグルチドを継続投与し長期安全性を評価する別の試験に登録されている場合があった（登録可能である場合）。少なくとも 1 つの中断基準（escape criteria）に該当した場合、テデュグルチド群の被験者は追跡調査期間を中断し、直ちに試験終了とすることができた。 スクリーニング期間中（最短 2 週間、最長 4 週間）に試験の適格性を確認した。ベースライン来院時（Week 0）に、被験者をテデュグルチド群又は標準治療群に 1：1 で無作為に割り付けた。その際、小腸ストーマ（空腸末端ストーマ又は回腸ストーマなど）の有無により層別化した。24 週間の投与期間中、標準治療群の被験者は SBS への標準的な薬物療法を受け、テデュグルチド群の被験者はそれに加えテデュグルチド 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与された。

表 2.7.6.25 - 1 SHP633-301 試験：試験の概要

	両群の被験者は同一の来院スケジュールとし、毎週、電話又はクリニック来院し、評価を受けた。被験者は Week 1、3、5、7、9、12、16、20、24 及び 28 に来院した。全ての来院時及び電話連絡時に、安全性をモニタリングし、必要に応じて PS 量を調整した。実施医療機関間の一貫性を担保するために、体重増加、尿及び便の排出量及び臨床的に安定した状態に基づく PS の減量及び経腸栄養（EN）への進展に関する栄養サポート管理ガイドライン（SBS 専門家の意見を取り入れ、治験実施計画書で提供されている）のガイダンス及びトレーニングを提供した。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。 テデュグルチド投与群のみ、ベースライン時（投与前、投与後 1 時間±10 分、4 時間±10 分）及び Week 7（投与後 2 時間±10 分）に PK 用の採血を実施した。ベースライン時には、安全性評価用の採血と PK 用の採血を 1 日間隔で行った。 投与終了時（Week 24 又は投与終了時）には、全例が 4 週間の追跡調査期間に入り、試験終了時（Week 28 又は試験終了時）までは標準的な薬物治療が行われ、治験薬は投与されなかった。試験終了時に被験者は継続投与試験である SHP633-304 試験に移行することができた。テデュグルチド群の被験者は、追跡調査期間中、以下の中断基準（escape criteria）のうち少なくとも 1 つに該当していれば、被験者は追跡調査期間を中断し、試験終了時来院に進むことができた。 1. テデュグルチドの中止に伴う PS 量の増加。 2. テデュグルチドを中止した後に、最大耐用量の経腸栄養（EN）を実施したにもかかわらず、栄養状態の悪化（体重減少や発育不全など）が認められた場合。［EN は経腸栄養剤／調合ミルク（特殊組成栄養剤）を指す］ 3. テデュグルチドの投与を中止した後、EN 及び電解質を最大限に摂取したにもかかわらず、体液又は電解質の状態が悪化している。 4. テデュグルチド中止に関連した重度の下痢。 本中間解析の治験総括報告書（CSR）に、データカットオフ日である 2019 年 10 月 9 日までの全データの解析を示す。 CSR 最終版に本試験終了時（2020 年 9 月 24 日）までの全データを示す。
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。 1. 両親又は保護者の書面による同意を取得すること。 2. スクリーニング時の修正月齢 4～12 ヵ月未満の男女乳児。 3. 体重が 5 kg 以上で、スクリーニング時及びベースライン時の体重／身長比 Z スコアが−2 を超える者。 4. 水分又はカロリー必要量の 50%以上を PS で得る必要がある SBS。 5. スクリーニング前 1 ヵ月以上にわたり PS を安定して行っている者。すなわち、PS 離脱の試みにもかかわらず、体重により標準化した非経口総水分量及びカロリー摂取量の変化が 10%以下であることと定義された。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許容する。 6. 本基準は削除された（CSR Section 9.8.1.2 参照）。 7. 両親又は保護者が本治験実施計画書に規定された治験の要件を理解しており、それを十分に遵守する意思と能力を有していること。 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. テデュグルチドによる治療歴がある者。 2. 嚢胞性線維症、微絨毛封入体病等の遺伝性疾患による腸管吸収不良の者。

表 2.7.6.25 - 1 SHP633-301 試験：試験の概要

	3. スクリーニング前の EN に対する不耐性及び PS の低減不能の主要因子となる、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を有する者。（EN への進展を制限すると予想される場合を重度と定義した） 4. 栄養チューブがない場合の経口嫌悪など、腸へのアクセスがないために経口又は経腸栄養を進めることができない者。 5. 腸閉塞又は臨床的に問題となる腸管狭窄を有する者。 6. 連続的な横断的腸形成若しくは広範囲の腸切除又は吻合術などの大規模な消化管手術が、スクリーニング前 3 ヵ月以内に実施又は試験期間中に計画された者。 7. 不安定な心疾患を有する者。 8. 推定糸球体濾過量 50 mL/min/1.73m^2 未満の腎機能障害を有する者。 9. 胆道閉塞、狭窄、奇形を有する者。 10. 臨床的に問題となる膵疾患を有する者。 11. 下記の項目のうち少なくとも 2 項目に該当する重度の肝機能障害又は門脈圧亢進症を有する者。 a. ビタミン K の非経口投与で補正していない国際標準比（INR）が 1.5 超 b. 門脈圧亢進症による血小板数が 100×10^3/μL 未満 c. 臨床的に問題となる胃又は食道の静脈瘤 d. 肝硬変の診断 12. 2 週間にわたり結合ビリルビンが 4 mg/dL（68 μmol/L）を超える持続性胆汁うっ滞。 13. スクリーニング前 1 ヵ月以内又はスクリーニング中に、腸管不全の重篤な合併症（カテーテル関連血流感染、哺乳不耐による栄養中断、カテーテル関連血栓症、重度の体液又は電解質障害等）を 3 件以上有した者。 14. がんの既往歴、若年性ポリポーシス、ベックウィズ-ヴィーデマン症候群等の既知のがん素因症候群を有する者、又は早発性消化器癌（肝胆道癌、膵癌を含む）を発症した一親等血縁者を有する者。 15. グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-2（GLP 2）、インスリン様増殖因子-1、成長ホルモン、ソマトスタチン若しくはこれらの類似体又はグルタミンを併用する者。 16. 治験薬を用いた臨床試験に参加してから 3 ヵ月以内又は半減期の 5.5 倍の期間以内のいずれか長い期間が経過していない者。 17. 治験薬若しくはその関連化合物又はこれらの成分に対する不耐性若しくは過敏症であることが判明している又は疑われる者。 18. 被験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責任医師が判断した状態、疾患、疾病又は状況等。 19. 微量のテトラサイクリンに対する過敏症（フランスのみ）。 20. スクリーニング時に以下の臨床検査値のいずれかに該当する活動性、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が認められた者（フランスのみ）。 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 5 倍以上 c. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 5 倍以上 d. ジルベール症候群の患者で、間接ビリルビンが ULN の 2 倍以上

表 2.7.6.25 - 1 SHP633-301 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）	計画時：10 例以上（テデュグルチド群で 5 例以上、標準治療群で 5 例以上） 中間解析時（データカットオフ時点）：6 例（テデュグルチド群 3 例及び標準治療群 3 例） 安全性及び有効性／PD 解析対象：6 例 PK：テデュグルチド群の 3 例 被験者 2 例が試験を中止し、1 例は追跡調査期間中に中断基準（escape criteria）に該当し、他の 1 例は早期に試験を中止した。データカットオフ時点で 2 例が試験を完了し、2 例が投与期間中であった。 最終解析時：10 例（テデュグルチド群 5 例、標準治療群 5 例） 安全性及び有効性／PD 解析対象：10 例 PK：テデュグルチド群の 5 例 被験者 8 例が本試験を完了した。本試験を中止した被験者は 2 例であり、その内訳は、追跡調査期間中に中断基準を満たしたテデュグルチド群の 1 例、及び投与期間中に中止した標準治療群の 1 例であった。加えて、テデュグルチド投与を中断した被験者が 1 例みられた。当該被験者の両親は複数の有害事象が治験薬投与によって発現したと考え、両親の決定に基づきテデュグルチド投与を中断し、本被験者はテデュグルチド投与を再開しないまま、試験を完了した。
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 4 分割のうちの 1 ヵ所、大腿又は腕のいずれかに 1 日 1 回皮下投与した。 1.25 mg 製剤のバッチ番号： CL4-160 及び 851703F
対照薬、用法・用量、バッチ番号	なし
投与期間	2～4 週間のスクリーニング期間、24 週間の投与期間及び 4 週間の追跡調査期間。 被験者の試験期間は最長 32 週間。
評価基準	有効性 主要評価項目： • ベースラインから Week 24（又は投与終了時）までの PS 量（体重で標準化）20%以上の減少 副次評価項目： • ベースラインから Week 24（又は投与終了時）までの PS カロリー量（体重で標準化）の 20%以上の減少 • Week 24 までに経腸の自律性を獲得 • 経腸の自律性獲得までの期間 • ベースラインから各来院までの PS 量（体重で標準化）の変化量 • ベースラインから各来院までの PS カロリー量（体重で標準化）の変化量 • ベースラインから各来院までの EN 量（体重で標準化）の変化量 • ベースラインから各来院までの EN カロリー（体重で標準化）の変化量

表 2.7.6.25 - 1 SHP633-301 試験：試験の概要

	• ベースラインから Week 24（又は投与終了時）までの EN 量（体重で標準化）20%以上増量 • ベースラインから Week 24（又は投与終了時）までの EN カロリー量（体重で標準化）20%以上の増量 その他の有効性評価項目 • 天然グルカゴン様ペプチド-2（GLP-2） • ベースラインから各来院までの 1 日あたりの PS 施行時間（変化量及び変化率） • ベースラインから各来院までの週間 PS 施行日数（変化量及び変化率） • 追跡調査期間中の中断基準（escape criteria） PK 各測定時点の血漿中テデュグルチド濃度を測定した。 安全性 • 有害事象 • 身体的検査 • バイタルサイン（体温、心拍数、血圧を含む） • 体重、身長、頭囲及び体重／身長比 Z スコア（修正月齢で補正） • 臨床検査安全性データ（生化学検査、血液学的検査） • 尿量 • 排便量（又は混合） • 抗テデュグルチド抗体 最終解析で以下の項目についても評価した。 Health Economics and Outcomes Research • 試験中に認められた入院日数
統計手法	連続変数については、被験者数、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最大値及び最小値等の記述統計量を用いて要約した。カテゴリー変数については、被験者数及び割合を要約した。 有効性 体重で標準化した PS 量、PS カロリー量、EN 量、EN カロリー量、1 日あたりの PS 施行時間及び週間 PS 施行日数を含む有効性／PD データを、投与群別及び来院別に要約した。Week 24 又は投与終了時において、PS 量（体重で標準化）がベースラインから 20%以上減少し、EN 量及び EN カロリー量（体重で標準化）が 20%以上増加した被験者数及び割合を投与群別に要約した。各予定来院時及び投与終了時に経腸の自律性を獲得した被験者数及び割合を投与群別に要約した。 薬物動態 薬物動態パラメータは、必要に応じて母集団 PK モデリングを用いて推定し、別途報告する。 安全性 臨床検査値及びバイタルサインを含む安全性データを来院別に要約した。有害事象も要約した。記述統計量は、必要に応じて、定量的安全性データ及びベースラインからの変化について算出した。定性的安全性データについては、頻度を集計した。

表 2.7.6.25 - 1　SHP633-301 試験：試験の概要

	Health Economics and Outcomes Research 投与期間中及び追跡調査期間中の累積入院日数の記述統計量をそれぞれ要約した。
治験責任医師及び実施医療機関	9 施設（フィンランド、フランス、イタリア及び英国）
試験期間	2018 年 8 月 31 日（最初の被験者の同意取得日） 2019 年 10 月 09 日（中間データカットオフ日） 2020 年 9 月 24 日（最終被験者の最終来院日）

25.1 被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースライン特性（中間解析）

本試験に無作為化された被験者はデータカットオフ時点で 6 例（テデュグルチド群 3 例、標準治療群 3 例）であった。テデュグルチド群の 3 例全例がテデュグルチドを投与され、このうち 2 例は 24 週間の投与期間を完了した。投与期間を完了した 2 例のうち 1 例は Week 28 に試験を完了し、他の 1 例は複数の中断基準（escape criteria）を満たしたため追跡調査期間を中止し、継続投与試験に登録された。テデュグルチド群の残る 1 例はデータカットオフ時点で継続中であり、Week 11 に到達していた。標準治療群の 3 例のうち、1 例は 24 週間の投与期間及び試験を完了し、1 例は親／保護者による同意撤回により投与期間中（Week 6）に中止し、1 例はデータカットオフ時点で継続中であり、Week 1 に到達していた。テデュグルチド群 3 例の治験薬のコンプライアンスは 80%以上であった。

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 2.7.6.25 - 2 に示す。修正月齢（平均値±SD）は 8.2±2.33 ヵ月であった。被験者の大部分は修正月齢 6～12 ヵ月（83.3%）であり、テデュグルチド群の 1 例は修正月齢 4～6 ヵ月未満であった。テデュグルチド群の 1 例を除く全例が男児であった。標準治療群のアジア人 1 例を除き、全例が白人であり、ヒスパニック又はラテン系の被験者はいなかった。標準治療群の 1 例では、ベースラインの体重の Z スコアが−2.62、体重／身長比 Z スコアが 2.15 であった。ベースライン時における体重及び体重/身長比 Z スコア（平均値）の 2 群間の不均衡はこの被験者によるものであった。残りの被験者の成長パラメータは、妊娠期間で補正した平均値の標準偏差 1 以内であった。本中間解析では、ITT 集団と安全性解析対象集団は同一であった。

表 2.7.6.25 - 2 SHP633-301 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（中間解析）］

Characteristic	Teduglutide (N=3)	Standard of Care (N=3)	Total (N=6)
Corrected gestational age (Months), Mean (SD)	8.3 (3.24)	8.2 (1.75)	8.2 (2.33)
Corrected gestational age category (Months), n (%)			
4 - <6 months	1 (33.3)	0	1 (16.7)
6 - 12 months	2 (66.7)	3 (100.0)	5 (83.3)
Chronological age (Months), Mean (SD)	9.8 (3.24)	9.7 (2.62)	9.7 (2.63)
Sex, n (%)			
Male	2 (66.7)	3 (100.0)	5 (83.3)
Female	1 (33.3)	0	1 (16.7)
Race, n (%)			
White	3 (100.0)	2 (66.7)	5 (83.3)
Asian	0	1 (33.3)	1 (16.7)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Weight Z-Score at Baseline, Mean (SD)	0.19 (0.638)	-0.98 (1.496)	-0.40 (1.213)
Length Z-Score at Baseline, Mean (SD)	0.27 (0.922)	0.18 (1.704)	0.23 (1.226)
Weight/Length ratio Z-Score at Baseline, Mean (SD)	0.17 (0.438)	-1.32 (1.082)	-0.57 (1.100)
Head Circumference Z-Score at Baseline, Mean (SD)	1.49 (0.769)	-0.57 (0.808)	0.46 (1.331)

Note: Percentages are based on the number of subjects randomized to each treatment group.
Note: Baseline is defined as the last available value prior to teduglutide administration. For the standard of care treatment group, baseline is defined as the last available value on or prior to the baseline visit.
Note: Z-score is calculated as (observed value - median value of the reference population) / standard deviation value of reference population. World Health Organization Z-score calculation charts are used for calculation.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-301 CSR, Table 14.1.4.1.3 and Table 14.1.4.2.3

SBS の主な原因は壊死性腸炎（各群 1 例）及び腹壁破裂（各群 2 例）であった。残存小腸の長さの平均値（6 例中 5 例で手術により測定）は、テデュグルチド群で 27.7±12.50 cm、標準治療群で 19.0±13.53 cm、全体で 23.3±12.58 cm であった。ストーマを有する患者はいなかった。全ての被験者は結腸が残存しており、残存結腸の割合（平均値）は 71.0±6.52%であった。全ての被験者で残存結腸の連続性が認められた。回腸末端部を有する被験者はいなかった。被験者 4 例が上部消化管／小腸造影検査（upper gastrointestinal series with small bowel follow-through）を受け、テデュグルチド群の 1 例に異常（小腸ループのやや拡張あり、造影剤クリアランス 24 時間）が報告された。

25.2 被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースライン特性（最終解析）

本試験に無作為化された被験者は 10 例（テデュグルチド群 5 例、標準治療群 5 例）であった。テデュグルチド群の 5 例全例がテデュグルチドを投与され、このうち 4 例は 24 週間の投与期間を完了した。残る 1 例（被験者番号 [redacted] ）は、Day 75 にテデュグルチド投与を中断し

た（当該被験者の両親は複数の有害事象が治験薬により発現したと考え、テデュグルチド投与中断を決定した。投与中断は治験責任医師（又はその指名を受けた者。以降同様とする）の決定ではなく、両親の判断について報告を受けた）。テデュグルチド群の被験者 4 例（被験者番号[redacted]を含む）は試験を完了し、残る 1 例は中断基準を満たしため、追跡調査期間を中断し継続投与試験に組み入れられた。標準治療群 5 例のうち 4 例は 24 週間の投与期間を完了した。残る 1 例は親/保護者の同意撤回により、Week 6 来院時に試験を中止した。テデュグルチド群の全被験者の治験薬のコンプライアンスは 80%以上であった。

上記の被験者（被験者番号[redacted]）は、Week 10 来院後の 2020 年 5 月 15 日（Day 75）に両親は複数の有害事象が治験薬により発現したと考えたため、テデュグルチドの投与を中断した。投与は再開されなかった。被験者は Week 22 まで定期的に来院していたが、COVID-19 のパンデミックのため、Week 24 の投与終了時来院は実施されなかった。本被験者の投与終了時来院は 2020 年 9 月 24 日であった。Week 24 投与終了時来院が実施されなかったため、Week 22 の来院後は投与中止として取り扱われた。しかし、被験者は Week 24 来院を完了しようとしたため、eCRF の早期中止のページには何も入力されず、早期中止の理由は示していない。

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 2.7.6.25 - 3 に示す。本試験の被験者全体の修正月齢（平均値±SD）は 8.4±2.71 ヵ月であった。被験者の大部分は修正月齢 6～12 ヵ月（70.0%）であり、テデュグルチド群の 2 例（40.0%）及び標準治療群の 1 例（20.0%）は修正月齢 4～6 ヵ月未満であった。

テデュグルチド群の 1 例及び標準治療群の 2 例を除く全例が男児であった。各投与群で 1 例のアジア人を除き全例が白人であり、ヒスパニック又はラテン系の被験者はいなかった。

ベースラインの体重、身長及び体重／身長比 Z スコア（平均値±SD）はそれぞれ−0.7±1.43、−0.2±1.64 及び−0.7±1.12 であり、両投与群間で同様であった。テデュグルチド群の 1 例ではベースラインの体重及び体重／身長比 Z スコアが−3.7 及び−2.4 であり、標準治療群の 1 例では、ベースラインの体重及び体重／身長比 Z スコアが−2.8、−2.2 であった。ITT 集団及び安全性解析対象集団から除外された被験者は認められなかったため、ITT 集団と安全性解析対象集団は同一であり、10 例（各群に 5 例）が含まれた。

表 2.7.6.25 - 3 SHP633-301 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（最終解析）］

Characteristic	Teduglutide (N=5)	Standard of Care (N=5)	Total (N=10)
Corrected gestational age (Months), Mean (SD)	8.5 (3.09)	8.3 (2.65)	8.4 (2.71)
Corrected gestational age category (Months), n (%)			
4 - <6 months	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (30.0)
6 - 12 months	3 (60.0)	4 (80.0)	7 (70.0)
Chronological age (Months), Mean (SD)	10.0 (2.98)	10.3 (2.98)	10.1 (2.81)
Sex, n (%)			
Male	4 (80.0)	3 (60.0)	7 (70.0)
Female	1 (20.0)	2 (40.0)	3 (30.0)
Race, n (%)			
White	4 (80.0)	4 (80.0)	8 (80.0)
Asian	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)
Weight Z-Score at Baseline, Mean (SD)	-0.87 (1.681)	-0.58 (1.314)	-0.73 (1.431)
Length Z-Score at Baseline, Mean (SD)	-0.56 (2.034)	0.11 (1.263)	-0.23 (1.635)
Weight/Length ratio Z-Score at Baseline, Mean (SD)	-0.73 (1.288)	-0.75 (1.088)	-0.74 (1.124)
Head Circumference Z-Score at Baseline, Mean (SD)	n=4 0.78 (1.138)	n=5 -0.07 (1.681)	n=9 0.31 (1.450)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the population in each treatment group. For the teduglutide treatment group, baseline is defined as the last available value prior to teduglutide administration. For the standard of care treatment group, baseline is defined as the last available value on or prior to the baseline visit.
Z-score is calculated as (observed value - median value of the reference population) / standard deviation value of reference population. World Health Organization Z-score calculation charts are used for calculation. Z-Scores are based on gestational age.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-301 final CSR, Table 14.1.4.1.3 and Table 14.1.4.2.3

SBS の主な原因は腹壁破裂（テデュグルチド群 3 例、標準治療群 2 例）、壊死性腸炎（テデュグルチド群 1 例、標準治療群 2 例）及び腸管閉鎖（テデュグルチド群 1 例）及びその他（標準治療群 1 例）であった。残存小腸の長さの平均値（10 例中 9 例で手術により測定）は、テデュグルチド群で 23.4±10.69 cm、標準治療群で 35.0±34.92 cm、全体で 29.2±25.10 cm であった。標準治療群の 1 例はストーマ（結腸ストーマ）を有していた。全ての被験者は結腸が残存しており、残存結腸の割合（平均値）は 65.6±23.37%であった。残存結腸の連続性が認められた被験者は 9 例（90.0%）であった。テデュグルチド群の 1 例は回盲弁を有していた。被験者 8 例が上部消化管／小腸造影検査（upper gastrointestinal series with small bowel follow-through）を受け、テデュグルチド群の 1 例に異常（小腸ループのやや拡張あり、造影剤クリアランス 24 時間）が報告された。

25.3 有効性の結果（中間解析）

PS 量及び EN 量には被験者日誌データと医師処方データの 2 種類のデータソースがある。本中間報告で収集されたデータは限られており、Week 24 来院に到達していたのは、テデュグルチド群 2 例及び標準治療群 1 例のみであった。テデュグルチドのこれまでの試験により、被験者日誌データは、医師処方データと比較し有効性をより正確に反映すると判断される。本試験ではベースライン又は試験終了時の被験者日誌データが欠落している被験者が数例認められた。一般に、医師処方データ及び被験者日誌データの両データが利用可能な場合は、これらデータは類似している。被験者日誌データが限られているため、被験者日誌データ及び医師処方データを共に示す。

25.3.1　PS 量のベースラインから 20%以上減少（Week 24/投与終了時）

Week 24 来院に到達したテデュグルチド群の 2 例のうち、1 例は、Week 24 に PS 量のベースラインから 20%以上減少を達成し、ベースラインから 61.5%（被験者日誌データ）及び 66.6%（医師処方データ）の減少を示した。他の 1 例の Week 24 における PS 量は、ベースラインから 18.7%（医師処方データ）の減少を示した（Week 24 の被験者日誌データは欠落）。

標準治療群で投与期間を完了した 1 例の Week 24 における PS 量は、ベースラインから 5.7%（被験者日誌データ）及び 2.6%（医師処方データ）の減少を示した。

25.3.2　PS カロリー量のベースラインからの減少（Week 24/投与終了時）

テデュグルチド群の評価対象例 2 例のうちの 1 例の Week 24 における PS カロリー量は、ベースラインから 62.4%（被験者日誌データ）及び 69.5%（医師処方データ）の減少を示し、他の 1 例では 18.7%（医師処方データ）の減少を示した（Week 24 の被験者日誌データは欠落）。

標準治療群の評価対象例 1 例の Week 24 における PS カロリー量は、ベースラインから 8.2%（被験者日誌データ）及び 11.5%（医師処方データ）の減少を示した。

25.3.3　PS からの完全離脱

データカットオフ時点で経腸の自律性を獲得した被験者はいなかった（PS から完全離脱した被験者はいなかった）。

25.3.4　PS 変化（各来院時）

25.3.4.1　　ベースラインからの PS 量の変化

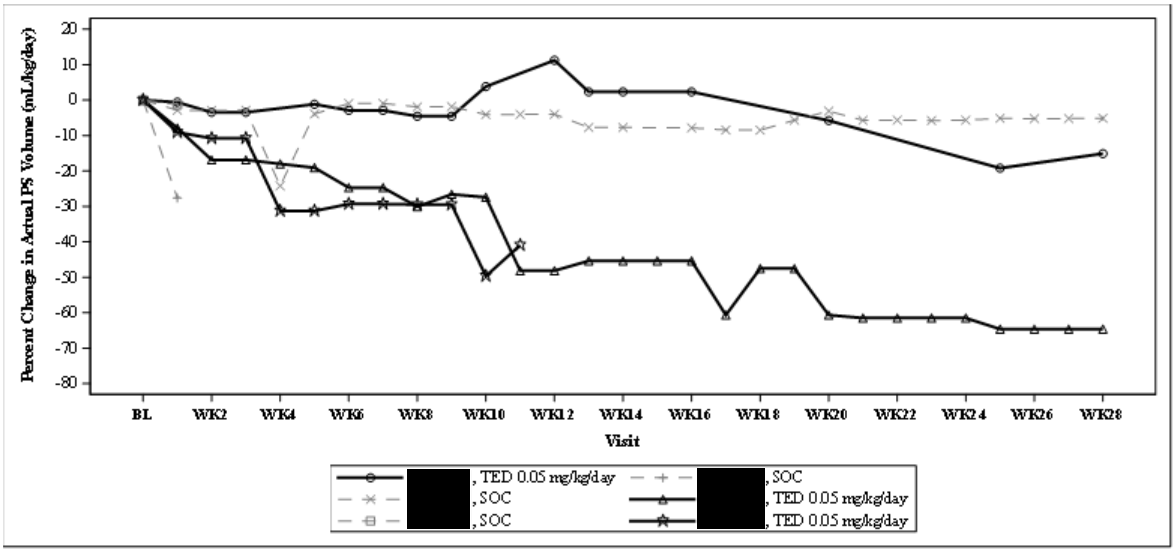
テデュグルチド群の 1 例における投与終了時（Week 24）の PS 量は、ベースラインから 61.5%（被験者日誌データ）及び 66.6%（医師処方データ）の減少を示した。テデュグルチド群の他の

1 例における投与終了時（Week 11）PS 量は、ベースラインから 40.9%（被験者日誌データ）及び 30.3%（医師処方データ）の減少を示した。テデュグルチド群の残る 1 例における投与終了時（Week 24）の PS 量は、18.7%（医師処方データ）の減少を示した（Week 24 の被験者日誌データは欠落）。

標準治療群で投与期間を完了した 1 例における投与終了時（Week 24）の PS 量は、被験者日誌データ（5.7%減少）も医師処方データ（2.6%減少）も改善を示さなかった。標準治療群の他の 1 例における投与終了時（Week 6）の PS 量は、ベースラインから 33.6%（医師処方データ）の減少を示した（投与終了時の被験者日誌データは欠落）。標準治療群の残る 1 例は Week 1 の来院に到達していたが、その時点での被験者日誌データ（1.3%減少）及び医師処方データ（0.4%減少）も PS 量の改善はみられなかった。

被験者別 PS 量のベースラインからの変化（被験者日誌データ）を図 2.7.6.25 - 1 に示す。

図 2.7.6.25 - 1　SHP633-301 試験：被験者別 PS 量のベースラインからの変化率（被験者日誌データ）[ITT 集団（中間解析）]



PS = Parenteral Support.
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.
Note: For the teduglutide treatment group, baseline is defined as the last available value prior to teduglutide administration. For the standard of care treatment group, baseline is defined as the last available value on or prior to the baseline visit.
Note: For Subject [redacted] (SOC arm), PS volume was only recorded in the diary at baseline and Week 1 visits and the subject was withdrawn by the parent/guardian at Week 6. Subject [redacted] (SOC arm) reached Week 1 and was ongoing at the time of data cutoff. Subject [redacted] (teduglutide arm) reached Week 11 and was ongoing at the time of data cutoff.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-301 CSR, Figure 14.2.3.4.1

25.3.4.2　ベースラインからの PS カロリー量の変化

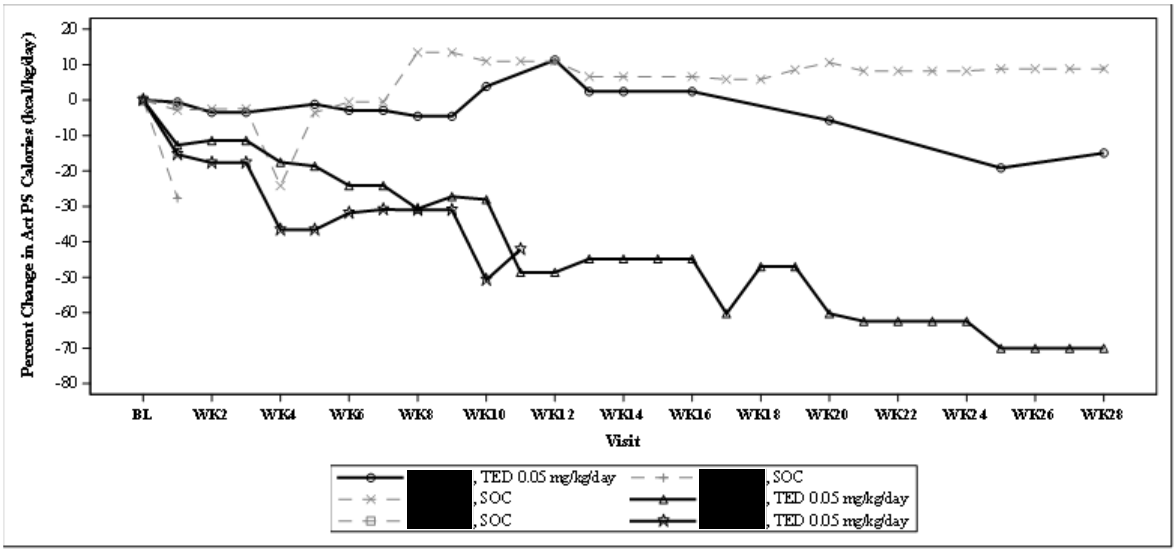
テデュグルチド群の 1 例における投与終了時（Week 24）の PS カロリー量は、ベースラインから 62.4%（被験者日誌データ）及び 69.5%（医師処方データ）の減少を示した。テデュグルチド群の他の 1 例における投与終了時（Week 11）の PS カロリー量は、ベースラインから 42.1%（被験者日誌データ）及び 26.5%（医師処方データ）の減少を示した。テデュグルチド群の残る 1 例

における投与終了時（Week 24）の PS カロリー量は、ベースラインから 18.7%（医師処方データ）の減少を示した（Week 24 の被験者日誌データは欠落）。

標準治療群の 1 例における投与終了時（Week 24）の PS カロリー量は、ベースラインから 8.2%（被験者日誌データ）及び 11.5%（医師処方データ）の増加を示した。標準治療群の他の 1 例における投与終了時（Week 6）の PS カロリー量は、ベースラインから 90.1%（医師処方データ）の減少を示した（投与終了時の被験者日誌データは欠落）。標準治療群の残る 1 例は Week 1 の来院に到達していたが、その時点での被験者日誌データ（1.3%減少）及び医師処方データ（0.4%減少）も PS カロリー量の改善はみられなかった。

被験者別 PS カロリー量のベースラインからの変化（被験者日誌データ）を図 2.7.6.25 - 2 に示す。

図 2.7.6.25 - 2　SHP633-301 試験：被験者別 PS カロリー量のベースラインからの変化（被験者日誌データ）［ITT 集団（中間解析）］



Act=actual (refers to diary data); PS = Parenteral Support.
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.
Note: For the teduglutide treatment group, baseline is defined as the last available value prior to teduglutide administration. For the standard of care treatment group, baseline is defined as the last available value on or prior to the baseline visit.
Note: For Subject [redacted] (SOC arm), PS caloric intake was only recorded in the diary at baseline and Week 1 visits and the subject was withdrawn by the parent/guardian at Week 6. Subject [redacted] (SOC arm) reached Week 1 and was ongoing at the time of data cutoff. Subject [redacted] (teduglutide arm) reached Week 11 and was ongoing at the time of data cutoff.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-301 CSR, Figure 14.2.3.6.1

25.3.5　EN 量のベースラインからの変化

EN 量は治験実施計画書で formula（特殊組成栄養剤）の量として定義されている。テデュグルチド群の 2 例のベースライン PS カロリー量は、それぞれ 71.2 kcal/kg/日及び 48.0 kcal/kg/日であり、Week 24 において、それぞれ 18.7%及び 69.5%の減少を示した（医師処方データ）。PS カロリー量の減少にもかかわらず、これらの被験者は Week 24 まで体重の Z スコアを維持した。これら 2 例の被験者は試験期間中に EN を使用しなかった。これは、これらの被験者において、通常

食の摂取量と吸収量が増加し、PS の減少により失われたカロリーを腸からの吸収により補ったことを示唆する。

テデュグルチドの他の 1 例におけるベースラインの EN 量は 20.8 mL/kg/日、EN カロリー量は 20.8 kcal/kg/日であった（被験者日誌データ）。本被験者はデータカットオフ時点で Week 11 の来院に到達しており、その時点の EN 量は 45.1 mL/kg/日、EN カロリー量は 30.2 kcal/kg/日であった。本被験者は PS 量及び PS カロリー量がそれぞれ 40.9%及び 42.1%減少した（被験者日誌データ）が、EN 量及び EN カロリー量の増加により補われたと考えられる。つまり、これらのデータは腸管の吸収能力向上により、PS カロリー量の減少を腸からの吸収により補ったことを示唆する。

標準治療群の 1 例はデータカットオフ時点で Week 1 の来院に到達していたが、EN を使用していなかった。本被験者はベースラインから Week 1 で PS 量及び PS カロリー量の改善は示されていない（被験者日誌データ、医師処方データそれぞれ 1.3%及び 0.4%）。

標準治療群の他の 1 例におけるベースラインの EN 量は 36.1 mL/kg/日（被験者日誌データ）及び 42.0 mL/kg/日（医師処方データ）であり、EN カロリー量は 23.8 kcal/kg/日（被験者日誌データ）及び 27.2 kcal/kg/日（医師処方データ）であった。Week 6 の EN 量及び EN カロリー量はそれぞれ 10.1 mL/kg/日及び 6.7 kcal/kg/日（医師処方データ）へ減少していた（Week 6 の被験者日誌データは欠落）。

標準治療群の残る 1 例におけるベースラインの EN 量は 51.5 mL/kg/日（被験者日誌データ）及び 31.6 mL/kg/日（医師処方データ）であり、EN カロリー量は 33.9 kcal/kg/日（被験者日誌データ）及び 20.9 kcal/kg/日（医師処方データ）であった。Week 24 の EN 量及び EN カロリー量はそれぞれ 58.7 mL/kg/日及び 38.7 kcal/kg/日（医師処方データ）へ増加していた（Week 24 の被験者日誌データは欠落）。

データカットオフ時点における標準治療群の EN データは限られており、EN 量の意味のある増加はみられなかった。

25.3.6 天然型 GLP-2

ベースライン及び投与終了時の天然型 GLP-2 測定ができた被験者 1 例において、天然型 GLP-2 濃度はテデュグルチド投与 24 週後も低下していなかった。ベースラインの天然型 GLP-2 が測定され、ベースライン及び投与終了時の PS 量が測定できたテデュグルチド群 2 例のうち、1 例の GLP-2 濃度は定量限界値未満であった。GLP-2 濃度が定量限界値未満の被験者は投与終了時の PS 減少量が相対的に小さかった。

25.3.7 週間 PS 施行日数のベースラインからの変化

テデュグルチド群の評価対象例 3 例のうち 2 例で投与終了時の週間 PS 施行日数の減少が認められた。1 例はベースライン時 7.0 日/週から Week 24 で 4.00 日/週の減少を示し（被験者日誌データ及び医師処方データ）、他の 1 例はベースライン時 6.0 日/週（被験者日誌データ）及び 5.0 日/週（医師処方データ）から Week 11 で 3.00 日/週（被験者日誌データ）及び 2.00 日/週（医師

処方データ）の減少を示した。テデュグルチド群の残る 1 例はベースライン時 7.0 日/週から Week 24 まで変化がなかった（医師処方データより。Week 24 の被験者日誌データは欠落）。

標準治療群の 1 例はベースライン時 7.0 日/週から Week 24 まで変化がなかった（被験者日誌データ及び医師処方データ）。

25.3.8 追跡調査期間中の中断

テデュグルチド群の 1 例は、3 つの中断基準（escape criteria）を満たし（PS 量の増加、栄養状態の悪化、重度の下痢）、追跡調査期間中に継続投与試験へ組み入れられた。

25.4 有効性の結果（最終解析）

PS 及び EN データの有効性/PD 解析は、体重で標準化された PS/EN 量及びカロリー量に基づいた。特に明記されていない限り、すべての有効性データは、ITT 集団について示す。

PS 量及び EN 量の解析には被験者日誌データと医師処方データの 2 種類のデータソースがある。テデュグルチドのこれまでの試験では、被験者日誌データは、医師処方データと比較し有効性をより正確に反映すると考えられた。しかし、本試験ではベースライン又は試験終了時の被験者日誌データが欠落している被験者が数例認められた。被験者日誌データが限られているため、被験者日誌データ及び医師処方データを共に示す[1)]。

1) 以下の被験者 4 例は以下の項目の投与終了時データが欠落していた。
被験者番号[redacted]（テデュグルチド群）：EN 量（被験者日誌データ）、EN カロリー量（被験者日誌データ）
被験者番号[redacted]（テデュグルチド群）：EN 量（医師処方データ）、EN カロリー量（医師処方データ）
被験者番号[redacted]（標準治療群）：PS 量（被験者日誌データ）、PS カロリー量（被験者日誌データ）、EN 量（被験者日誌データ）、EN カロリー量（被験者日誌データ）、週間 PS 施行日数（被験者日誌データ）、1 日あたりの PS 施行時間（被験者日誌データ）
被験者番号[redacted]（標準治療群）：PS 量（被験者日誌データ）、PS カロリー量（被験者日誌データ）、EN 量（被験者日誌データ）、EN カロリー量（被験者日誌データ）、週間 PS 施行日数（被験者日誌データ）、1 日あたりの PS 施行時間（被験者日誌データ）

25.4.1 PS 量の減少

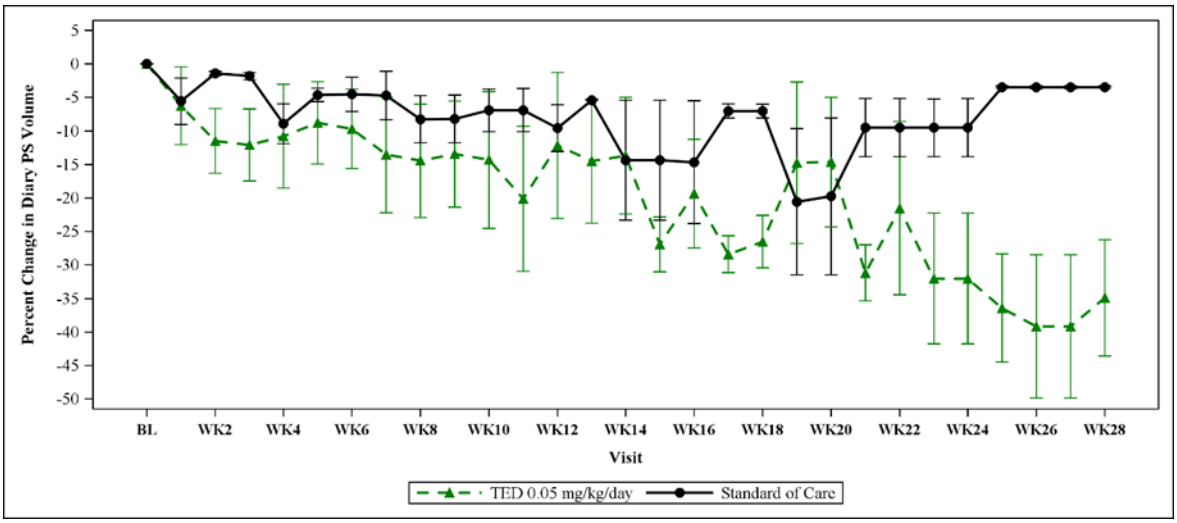
有効性の主要評価項目は、ベースラインから Week 24（又は投与終了時）までの体重で標準化した PS 量 20%以上の減少であった。ベースラインから投与終了時までに PS 量が 20%以上減少した被験者数は、被験者日誌データに基づくと、テデュグルチド群 3 例（60.0%）、標準治療群 1 例（20.0%）であり（標準治療群の 2 例はデータ欠落）、医師処方データに基づくと、各投与群ともに 3 例（60.0%）であった。

PS 量（平均値±SD）は、被験者日誌に基づくと、テデュグルチド群ではベースライン時 95.3±45.93 mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−21.5±28.91 mL/kg/日、その変化率（平均値±SD）は−24.8±34.72%であった。標準治療群ではベースライン時 70.9±14.44 mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−9.5±7.50 mL/kg/日、その変化率（平均値±SD）は−16.8±16.39%であった。

医師処方データに基づいた PS 量（平均値±SD）は、テデュグルチド群ではベースライン時 94.0±45.03 mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−22.9±26.94 mL/kg/日、その変化率（平均値±SD）は−27.3±33.52%であった。標準治療群ではベースライン時 67.7±13.65 mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−14.9±12.32 mL/kg/日、その変化率（平均値±SD）は−22.4±17.20%であった。

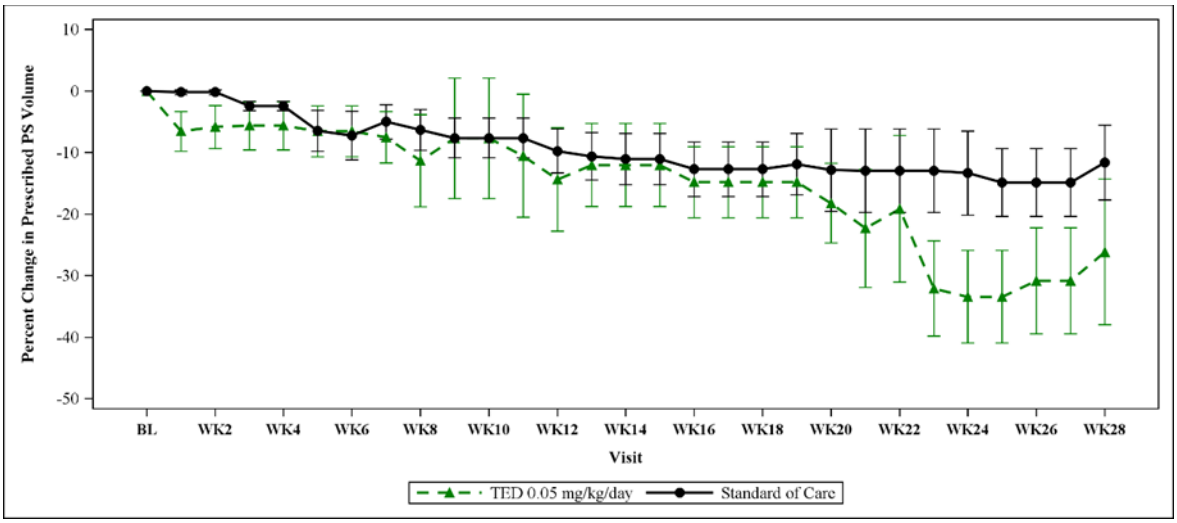
被験者日誌データ及び医師処方データに基づく来院日別 PS 量の変化率（平均±標準誤差）のプロット図をそれぞれ図 2.7.6.25 - 3 及び図 2.7.6.25 - 4 に示す。

図 2.7.6.25 - 3　SHP633-301 試験：来院日別 PS 量の変化率（平均±標準誤差）のプロット図（被験者日誌データ）［ITT 集団（最終解析時）］



PS=Parenteral Support; SE=Standard Error
Note: Percent change is calculated as (change from baseline at the week / baseline value) * 100, using average daily values normalized by weight at the interval.
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.
End of Treatment/Early Termination is defined as the last available visit after the date of first dose (or randomization in standard of care treatment group) during the 24-week treatment period.
For the teduglutide treatment group, baseline is defined as the last available value prior to teduglutide administration. For the standard of care treatment group, baseline is defined as the last available value on or prior to the baseline visit.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-301 final CSR, Figure 14.2.3.4

図 2.7.6.25 - 4　SHP633-301 試験：来院日別 PS 量の変化率（平均±標準誤差）のプロット図（医師処方データ）［ITT 集団（最終解析時）］



PS=Parenteral Support; SE=Standard Error
Note: Percent change is calculated as (change from baseline at the week / baseline value) * 100, using average daily values normalized by weight at the interval.
End of Treatment/Early Termination is defined as the last available visit after the date of first dose (or randomization in standard of care treatment group) during the 24-week treatment period.
For the teduglutide treatment group, baseline is defined as the last available value prior to teduglutide administration. For the standard of care treatment group, baseline is defined as the last available value on or prior to the baseline visit.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-301 final CSR, Figure 14.2.3.5

25.4.2　PS カロリー量の減少

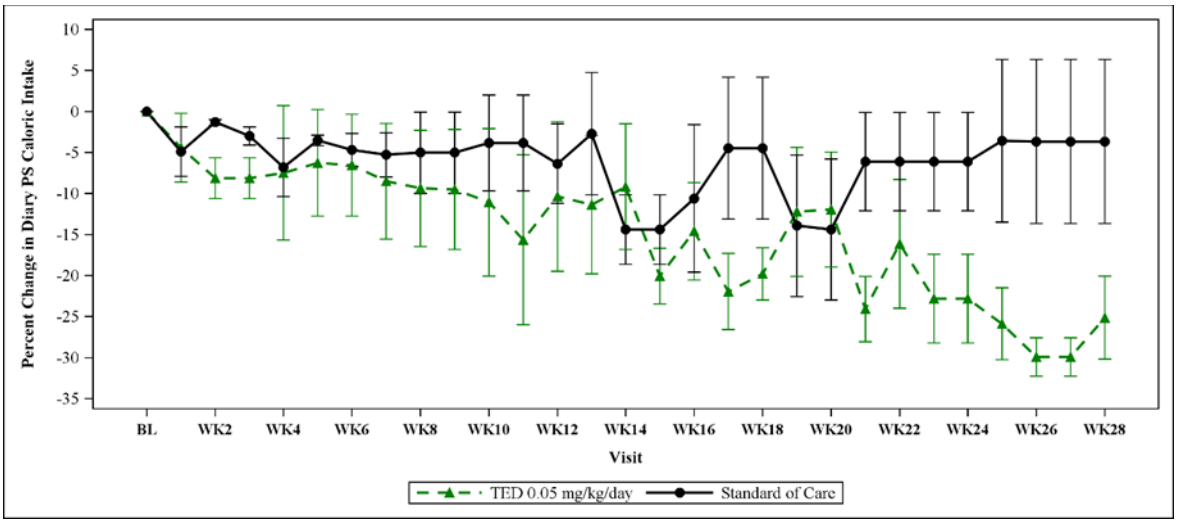
ベースラインから投与終了時までに PS カロリー量が 20%以上減少した被験者数は、被験者日誌データに基づくと、テデュグルチド群 3 例（60.0%）、標準治療群 1 例（20.0%）であり（標準治療群の 2 例はデータ欠落）、医師処方データに基づくと、各投与群ともに 3 例（60.0%）であった。

PS カロリー量（平均値±SD）は、被験者日誌に基づくと、テデュグルチド群ではベースライン時 67.3±11.50 kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−16.1±17.55 kcal/kg/日、その変化率（平均値±SD）は−27.0±29.47%であった。標準治療群ではベースライン時 65.1±18.20 kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−6.1±10.39 kcal/kg/日、その変化率（平均値±SD）は−13.7±21.87%であった。

医師処方データに基づいた PS カロリー量（平均値±SD）は、テデュグルチド群ではベースライン時 66.3±14.96 kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は −15.3±17.84 kcal/kg/日、その変化率（平均値±SD）は−27.8±30.78%であった。標準治療群ではベースライン時 62.5±18.31 kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は −20.4±21.02 kcal/kg/日、その変化率（平均値±SD）は−38.9±39.89%であった。

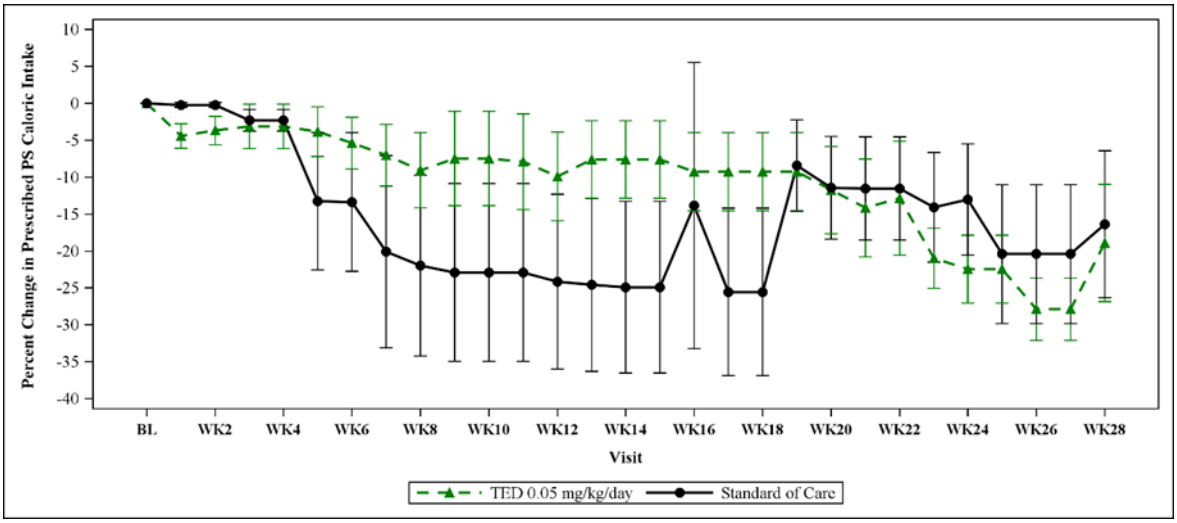
被験者日誌データ及び医師処方データに基づく来院日別 PS カロリー量の変化率（平均±標準誤差）のプロット図をそれぞれ図 2.7.6.25 - 5 及び図 2.7.6.25 - 6 に示す。

図 2.7.6.25 - 5　SHP633-301 試験：来院日別 PS カロリー量の変化率（平均±標準誤差）のプロット図（被験者日誌データ）［ITT 集団（最終解析時）］



PS=Parenteral support; SE=Standard error
Note: Percent change is calculated as (change from baseline at the week / baseline value) * 100, using average daily values normalized by weight at the interval.
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.
End of Treatment/Early Termination is defined as the last available visit after the date of first dose (or randomization in standard of care treatment group) during the 24-week treatment period.
For the teduglutide treatment group, baseline is defined as the last available value prior to teduglutide administration. For the standard of care treatment group, baseline is defined as the last available value on or prior to the baseline visit.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-301 final CSR, Figure 14.2.3.6

図 2.7.6.25 - 6　SHP633-301 試験：来院日別 PS カロリー量の変化率（平均±標準誤差）のプロット図（医師処方データ）［ITT 集団（最終解析時）］



PS=Parenteral support; SE=Standard error
Note: Percent change is calculated as (change from baseline at the week / baseline value) * 100, using average daily values normalized by weight at the interval.
End of Treatment/Early Termination is defined as the last available visit after the date of first dose (or randomization in standard of care treatment group) during the 24-week treatment period.
For the teduglutide treatment group, baseline is defined as the last available value prior to teduglutide administration. For the standard of care treatment group, baseline is defined as the last available value on or prior to the baseline visit.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-301 final CSR, Figure 14.2.3.7

25.4.3　PS からの完全離脱

経腸の自律性を獲得した被験者はいなかった。

25.4.4　EN 量のベースラインからの変化

ベースラインから投与終了時までに EN 量が 20%以上増加した被験者数は、被験者日誌データに基づくと、テデュグルチド群では 2 例（40.0%）であり、標準治療群では認められなかった（各投与群 3 例はデータ欠落）。

EN 量（平均値±SD）は、被験者日誌に基づくと、テデュグルチド群ではベースライン時 9.7±14.71 mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は+16.1±18.68 mL/kg/日、その変化率（平均値±SD）は+273.2±246.78%であった。標準治療群ではベースライン時 33.6±20.76 mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−15.3±31.50 mL/kg/日、その変化率（平均値±SD）は−44.3±78.85%であった。

ベースラインから投与終了時までに EN 量が 20%以上増加した被験者数は、医師処方データに基づくと、テデュグルチド群では認められず、標準治療群 2 例（40.0%）であった（テデュグルチド群 4 例及び標準治療群 1 例はデータ欠落）。

医師処方データに基づいた EN 量（平均値±SD）は、テデュグルチド群ではベースライン時 7.8±15.63 mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−1.3±2.56 mL/kg/日、その変化率（平均値±SD）は−16.4 (-)%であった。標準治療群ではベースライン時 31.9±19.89 mL/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は+2.3±22.23 mL/kg/日、その変化率（平均値±SD）は+14.8±69.83%であった。

25.4.5　EN カロリー量のベースラインからの変化

ベースラインから投与終了時までに EN カロリー量が 20%以上増加した被験者数は、被験者日誌データに基づくと、テデュグルチド群では 2 例（40.0%）であり、標準治療群では認められなかった（各投与群 3 例はデータ欠落）。

EN カロリー量（平均値±SD）は、被験者日誌に基づくと、テデュグルチド群ではベースライン時 6.5±9.86 kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は+9.1±10.66 kcal/kg/日、その変化率（平均値±SD）は+207.1±153.16%であった。標準治療群ではベースライン時 25.5±18.30 kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−9.4±21.40 kcal/kg/日、その変化率（平均値±SD）は−44.3±78.85%であった。

医師処方データに基づくと、ベースラインから投与終了時までに EN カロリー量が 20%以上増加した被験者数は、テデュグルチド群では認められず、標準治療群では 2 例（40.0%）であった（テデュグルチド群 4 例及び標準治療群 1 例はデータ欠落）。

医師処方データに基づいた EN カロリー量（平均値±SD）は、テデュグルチド群ではベースライン時 7.0±14.06 kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−1.2±2.31 kcal/kg/日、その変化率（平均値±SD）は−16.4 (-)%であった。標準治療群ではベースライン時

24.7±19.17 kcal/kg/日であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は+3.1±16.29 kcal/kg/日、その変化率（平均値±SD）は+24.2±78.12%であった。

25.4.6　天然型 GLP-2

ベースライン時の天然型 GLP-2 測定ができたテデュグルチド群 4 例のうち、投与終了時の PS 量がベースラインから 20%以上減少した 3 例のベースラインの天然型 GLP-2 濃度（平均値）は 180.7±38.55 pg/mL であり、投与終了時の PS 量減少が 20%未満であった 1 例のベースラインの天然型 GLP-2 濃度（平均値）は 75.0 pg/mL であった。テデュグルチド群において、ベースラインの内因性 GLP-2 濃度が最も低い被験者は投与終了時の PS 減少量が相対的に小さかった。

25.4.7　週間 PS 施行日数及び 1 日あたりの PS 施行時間のベースラインからの変化

PS 施行日数（平均値±SD）は、被験者日誌に基づくと、テデュグルチド群ではベースライン時 6.7±0.45 日/週であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−1.9±2.01 日/週、その変化率（平均値±SD）は−28.5±30.05%であった。標準治療群ではベースライン時 7.00±0.00 日/週であり、投与終了時までに変化（平均値）は認められなかった。

医師処方データに基づいた PS 施行日数（平均値±SD）は、テデュグルチド群ではベースライン時 6.6±0.89 日/週であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−1.8±1.79 日/週、その変化率（平均値±SD）は−28.0±26.37%であった。標準治療群ではベースライン時 7.00±0.00 日/週であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−1.4±1.52 日/週、その変化率（平均値±SD）は−20.0±21.67%であった。

1 日あたりの PS 施行時間（平均値±SD）は、被験者日誌に基づくと、テデュグルチド群ではベースライン時 11.2±0.79 時間であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−3.1±3.31 時間、その変化率（平均値±SD）は−28.9±30.61%であった。標準治療群ではベースライン時 13.0±1.47 時間であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−0.3±0.63 時間、その変化率（平均値±SD）は−1.9±4.59%であった。

医師処方データに基づいた 1 日あたりの PS 施行時間（平均値±SD）は、テデュグルチド群ではベースライン時 11.7±0.67 時間であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−0.10±0.22 時間、その変化率（平均値±SD）は−0.95±2.13%であった。標準治療群ではベースライン時 12.6±1.34 時間であり、投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−0.60±0.89 時間、その変化率（平均値±SD）は−4.3±6.39%であった。

25.4.8　追跡調査期間中の中断

テデュグルチド群の 2 例が追跡調査期間中に中断基準（escape criteria）を満たした。被験者 1 例は 3 つの中断基準を満たし（PS 量の増加、栄養状態の悪化、重度の下痢）、追跡調査期間中に

継続投与試験へ組み入れられた。他の 1 例は追跡調査期間終了時に 2 つの中断基準（栄養状態の悪化、重度の下痢）を満たした。

25.5 PK の結果（中間解析）

テデュグルチド投与群の被験者において、試験期間中のテデュグルチド曝露が示された。

25.6 PK の結果（最終解析）

テデュグルチド投与群の被験者において、テデュグルチドの 1 日 1 回皮下投与後の複数の時点において血漿中テデュグルチド濃度が検出されたことから、試験期間中のテデュグルチド曝露が示された。

25.7 安全性の結果（中間解析）

25.7.1　曝露状況

テデュグルチドの曝露期間の平均値±SD は 138.3±51.38 日（範囲：79～168 日）であった。被験者 2 例は 24 週間（168 日）以上、1 例は 4～12 週間未満（28～84 日未満）のテデュグルチド投与を受けた。

25.7.2　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。

25.7.2.1　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.25 - 4 に示す。テデュグルチド群の被験者 3 例（100%）に 29 件、標準治療群の被験者 2 例（66.7%）に 12 件の有害事象が発現した。被験者全体での有害事象の最大重症度は、軽度が 2 例、中等度が 1 例及び重度が 2 例であった。テデュグルチド群の 1 例に治験薬と関連ありとされた有害事象が 1 件発現した。重篤な有害事象はテデュグルチド群の 2 例（66.7%）に 2 件及び標準治療群の 1 例（33.3%）に 1 件発現した。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしとされた。有害事象による投与中止例及び死亡例はみられなかった。

表 2.7.6.25 - 4　　SHP633-301 試験：有害事象の概要［安全性解析対象集団（中間解析］

Category	Teduglutide (N=3)		Standard of Care (N=3)		Total (N=6)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any TEAE	**3 (100.0)**	**29**	**2 (66.7)**	**12**	**5 (83.3)**	**41**
AE Highest Severity[a]						
Mild	2 (66.7)		0		2 (33.3)	
Moderate	0		1 (33.3)		1 (16.7)	
Severe	1 (33.3)		1 (33.3)		2 (33.3)	
TEAE Relationship						
Not Related	2 (66.7)	28	2 (66.7)	12	4 (66.7)	40
Related	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1
Any TESAE	**2 (66.7)**	**2**	**1 (33.3)**	**1**	**3 (50.0)**	**3**
TESAE Relationship[b]						
Not Related	2 (66.7)	2	1 (33.3)	1	3 (50.0)	3
Related	0	0	0	0	0	0
TEAE Leading to Treatment Discontinuation	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
TEAE Leading to Death	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Any AESI	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment-emergent serious adverse event; AESI=adverse events of special interest
n = number of subjects experiencing the event, m = number of events.
a　Subjects are counted once per row, but if there are AEs with more than one degree of severity, they are counted for each row.
b　Subjects are counted once per row, but if there are AEs with more than one causality, they are counted for each row.
Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any adverse event on or after the first dose for the subjects teduglutide treatment arm, and on or after the randomization date for the subjects in standard of care treatment arm. 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:　Percentages are based on the number of subjects in the population in each treatment group.
Note:　Subjects were counted by the treatment most recently taken when the event occurred.
Note:　Subjects are counted no more than once for incidence, but can be counted multiple times for the number of events.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-301 CSR, Table 14.3.1.1 and Table 14.3.1.6.

25.7.2.2　　有害事象の分析

試験中に発現した有害事象の一覧を表 2.7.6.25 - 5 に示す。テデュグルチド群の被験者 3 例（100%）に 29 件、標準治療群の被験者 2 例（66.7%）に 12 件の有害事象が発現した。

テデュグルチド群の有害事象 29 件のち 20 件は、被験者 1 例に発現したが、これは被験者の広範にわたる病歴及び手術歴（肝生検、回腸ストーマの修復、粘液瘻及びストーマの反転など）と一致している。この被験者の血液学的検査値は基準範囲外であり、ベースライン時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼ値の増加は、肝疾患と関連していた。この被験者に認められた複数の有害事象は、基礎疾患である肝疾患（肝酵素の上昇）及びこの患者集団で予想される有害事象（消化管合併症、感染症、貧血、フェリチン低値、中心静脈カテーテルの損傷及び機能不良、おむつ皮膚炎）ともに一致しており、治験薬と関連なしとされた。

テデュグルチド群で頻度の高い SOC は、「感染症および寄生虫症」［3 例（100.0%）］、「胃腸障害」、「血液およびリンパ系障害」及び「製品の問題」［各 2 例（66.7%）］であった。最も頻度の高い有害事象は、2 例（66.7%）に認められた嘔吐であった。テデュグルチド群の 2 例（66.7%）

で SOC「製品の問題」に 3 件の事象が認められた。これらの有害事象はいずれも PS 投与に使用した中心静脈カテーテルに関連したものであり、テデュグルチド又はテデュグルチド投与用機器に関連したものではなかった。

標準治療群で頻度の高い SOC は、「胃腸障害」［2 例（66.7%）］であった。最も頻度の高い有害事象は、2 例（66.7%）に認められた生歯であった。

表 2.7.6.25 - 5　SHP633-301 試験：有害事象一覧［安全性解析対象集団（中間解析）］

Category		Teduglutide (N=3)		Standard of Care (N=3)		Total (N=6)	
		n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any TEAE		3 (100.0)	29	2 (66.7)	12	5 (83.3)	41
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**2 (66.7)**	**2**	**0**	**0**	**2 (33.3)**	**2**
Anaemia	貧血	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**2 (66.7)**	**7**	**2 (66.7)**	**5**	**4 (66.7)**	**12**
Vomiting	嘔吐	2 (66.7)	2	1 (33.3)	2	3 (50.0)	4
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (33.3)	2	0	0	1 (16.7)	2
Diarrhoea	下痢	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1
Faeces discoloured	変色便	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1
Frequent bowel movements	排便回数増加	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1
Teething	生歯	0	0	2 (66.7)	3	2 (33.3)	3
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (33.3)**	**1**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**
Pyrexia	発熱	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**3 (100.0)**	**6**	**1 (33.3)**	**3**	**4 (66.7)**	**9**
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (33.3)	2	0	0	1 (16.7)	2
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (33.3)	1	1 (33.3)	1	2 (33.3)	2
Viral infection	ウイルス感染	1 (33.3)	1	1 (33.3)	1	2 (33.3)	2
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	1 (33.3)	1	1 (16.7)	1
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (33.3)**	**1**	**1 (33.3)**	**1**	**2 (33.3)**	**2**
Lip injury	口唇損傷	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	1 (33.3)	1	1 (16.7)	1
Investigations	**臨床検査**	**1 (33.3)**	**3**	**1 (33.3)**	**1**	**2 (33.3)**	**4**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	2	0	0	1 (16.7)	2
Serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1
Blood iron decreased	血中鉄減少	0	0	1 (33.3)	1	1 (16.7)	1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (33.3)**	**2**	**1 (33.3)**	**1**	**2 (33.3)**	**3**

表 2.7.6.25 - 5　SHP633-301 試験：有害事象一覧[安全性解析対象集団(中間解析)]

Category		Teduglutide (N=3)		Standard of Care (N=3)		Total (N=6)	
		n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Decreased appetite	食欲減退	1 (33.3)	2	0	0	1 (16.7)	2
Hypoglycaemia	低血糖	0	0	1 (33.3)	1	1 (16.7)	1
Product issues	**製品の問題**	**2 (66.7)**	**3**	**0**	**0**	**2 (33.3)**	**3**
Device breakage	医療機器破損	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1
Device occlusion	医療機器閉塞	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (33.3)**	**1**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**
Sleep disorder	睡眠障害	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (33.3)**	**1**	**1 (33.3)**	**1**	**2 (33.3)**	**2**
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (33.3)	1	1 (33.3)	1	2 (33.3)	2
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (33.3)**	**2**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**2**
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	1 (33.3)	2	0	0	1 (16.7)	2

TEAE = treatment-emergent adverse event
n = number of subjects experiencing the event, m = number of events.
Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any adverse event on or after the first dose for the subjects teduglutide treatment arm, and on or after the randomization date for the subjects in standard of care treatment arm. 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: Percentages are based on the number of subjects in the population in each treatment group.
Note: Subjects were counted by the treatment most recently taken when the event occurred.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence, but can be counted multiple times for the number of events.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-301 CSR, Table 14.3.1.2.

25.7.2.2.1　重症度別有害事象

試験期間中に重度の有害事象が 2 件（各投与群で 1 件）発現した。テデュグルチド群の 1 例に医療機器機能不良（テデュグルチド注射用機器ではなく、PS の施行に使用した中心静脈カテーテルに関連。最終解析時に本事象名は医療機器リークに変更）、標準治療群の 1 例に医療機器関連感染が認められた。重度の有害事象はいずれも治験薬との関連なしと治験責任医師により判断された。

25.7.2.2.2　治験薬と関連のある有害事象

試験期間中に発現した治験薬と関連ありとされた有害事象を PT 別に表 2.7.6.25 - 6 に示す。治験薬と関連ありとされた有害事象は、テデュグルチド群の 1 例（33.3%）に 1 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）発現した。本被験者では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加がベースライン時（243 U/L、正常範囲 6 – 34 U/L）から Week 12（Day 86、40 U/L）までの期間にみられ、Week 16（Day 113）に正常値（26 U/L）となり、その後再び Week 24（Day 169）の最終来院時まで増加が認められた（152 U/L～88U/L）。また、アスパラギン酸アミノトランスフェ

ラーゼ増加が、ベースライン時（244 U/L、正常範囲 10 – 56 U/L）から Week 9（Day 65、88 U/L）までの期間にみられ、Week 12 及び 16 に正常値（それぞれ 48 U/L 及び 40 U/L）となり、その後再び Week 24 の最終来院時までの期間に増加（48 U/L～94 U/L）が認められた。本被験者のビリルビン値は試験期間を通じて正常であった。有害事象として報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の最初の事象は Day 50 に発現し（270 U/L）、治験責任医師により治験薬との関連なし、間欠的、中等度と判断され、Day 56 に回復し、治験薬に対する処置はされなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 2 回目の事象は Day 141 に発現し（152 U/L）、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断され、持続的かつ中等度であり、Day 169 に回復し、治験薬に対する処置はされなかった。被験者は広範にわたる治療歴及び手術歴を有し、ベースライン時の血液学的検査値が基準値範囲外であり、基礎疾患の肝疾患と一致するグルタミルトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼ値の上昇が認められた。本被験者はその後追跡調査期間中に中断基準（escape criteria）に該当し、継続投与試験に登録された。

表 2.7.6.25 - 6　SHP633-301 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（中間解析）］

Category		Teduglutide (N=3)		Standard of Care (N=3)		Total (N=6)	
		n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any related TEAE		**1 (33.3)**	**1**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**
Investigations	**臨床検査**	**1 (33.3)**	**1**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1**
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1

TEAE = treatment-emergent adverse event
n = number of subjects experiencing the event, m = number of events.
Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any adverse event on or after the first dose for the subjects teduglutide treatment arm, and on or after the randomization date for the subjects in standard of care treatment arm. 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: Percentages are based on the number of subjects in the population in each treatment group.
Note: Subjects were counted by the treatment most recently taken when the event occurred.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence, but can be counted multiple times for the number of events.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-301 CSR, Table 14.3.1.3

25.7.3　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

試験期間中にテデュグルチド群又は標準治療群で発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.25 - 7 に示す。重篤な有害事象が 3 例（テデュグルチド群 2 例、標準治療群 1 例）に 3 件認められた。

テデュグルチド群で発現した重篤な有害事象の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（33.3%）及び「製品の問題」（33.3%）であった。試験期間中に発現したテデュグルチド群の 2 例での重篤な有害事象のうち 1 例の発熱は治験責任医師により治験薬との関連なしと判断され、他の 1 例で発現した医療機器機能不良は、テデュグルチド注射用機器ではなく、PS 施行に使用した中心静脈カテーテルに関連するとされた。発熱は Day 76 に発現し、Day 85 に回復し、

入院を要したため重篤とされた。本事象は治験責任医師により軽度、持続的であると報告され、治験薬に対する処置は行われず、Day 77～85 にセフトリアキソンが静脈内投与された。本事象発現前にヒックマンラインの閉塞（Day 71～72）、ヒックマンラインの途絶（Day 73）及び間欠的な嘔吐（Day 73～113）が認められ（いずれも医師記載用語）、いずれも軽度で治験薬との関連なしとされ、回復し、治験薬に対する処置は行われなかった。

標準治療群では、治験期間中に被験者 1 例で重篤な有害事象（医療機器関連感染）が 1 件発現した。

全ての重篤な有害事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと評価された。医療機器機能不良及び医療機器関連感染は重度であり、いずれも被験者の入院を必要とした。

表 2.7.6.25 - 7　SHP633-301 試験：重篤な有害事象一覧［安全性解析対象集団（中間解析）］

Category		Teduglutide (N=3)		Standard of Care (N=3)		Total (N=6)	
		n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any TESAE		**2 (66.7)**	**2**	**1 (33.3)**	**1**	**3 (50.0)**	**3**
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (33.3)**	**1**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	1
Pyrexia	発熱	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**0**	**0**	**1 (33.3)**	**1**	**1 (16.7)**	1
Device-related infection	医療機器関連感染	0	0	1 (33.3)	1	1 (16.7)	1
Product issues	**製品の問題**	**1 (33.3)**	**1**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	1
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (33.3)	1	0	0	1 (16.7)	1

TESAE = treatment-emergent serious adverse event
n = number of subjects experiencing the event, m = number of events.
Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any adverse event on or after the first dose for the subjects teduglutide treatment arm, and on or after the randomization date for the subjects in standard of care treatment arm. 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: Percentages are based on the number of subjects in the population in each treatment group.
Note: Subjects were counted by the treatment most recently taken when the event occurred.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence, but can be counted multiple times for the number of events.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-301 CSR, Table 14.3.1.4

試験期間中に死亡、有害事象による中止、又は特に注目すべき有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象を発現した全ての被験者の叙述を 25.11 項に示す。

25.7.4　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ついて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

抗テデュグルチド抗体は検出されなかった。

テデュグルチド群では PS 量が減少したにもかかわらず、試験期間中に排便量又は尿量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

体重、身長、体重／身長比、頭囲の Z-スコアの変化は、本年齢層の被験者の予想範囲内であったことから、腸管からの吸収能力の変化に合わせて、経口摂取及び EN 摂取が適切に調整されたことが示された。

25.8 安全性の結果（最終解析）

25.8.1　曝露状況

テデュグルチドの曝露期間の平均値±SD は 149.4±42.15 日（範囲：74～169 日）であった。被験者 4 例は 24 週間（168 日）以上、1 例は 4～12 週間未満（28～84 日未満）のテデュグルチド投与を受けた。

25.8.2　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。

25.8.2.1　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.25 - 8 に示す。被験者全体で 10 例（100%）に 87 件の有害事象が認められた。被験者全体での有害事象の最大重症度は、大部分が軽度であった。テデュグルチド群の 2 例（40.0%）に治験薬と関連ありとされた有害事象が 9 件発現した。重篤な有害事象はテデュグルチド群の 4 例（80.0%）に 5 件、標準治療群の 3 例（60.0%）に 6 件認められた。治験薬と関連ありとされた重篤な有害事象はみられなかった。投与中止に至った有害事象は 1 例で 5 件発現した。死亡及び特に注目すべき有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.25 - 8　SHP633-301 試験：有害事象の概要［安全性解析対象集団（最終解析）］

Category	Teduglutide (N=5)		Standard of Care (N=5)		Total (N=10)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any TEAE	**5 (100.0)**	**58**	**5 (100.0)**	**29**	**10 (100.0)**	**87**
TEAE Highest Severity[a]						
Mild	2 (40.0)		2 (40.0)		4 (40.0)	
Moderate	2 (40.0)		1 (20.0)		3 (30.0)	
Severe	1 (20.0)		2 (40.0)		3 (30.0)	
TEAE Relationship[b]						
Not Related	3 (60.0)	49	5 (100.0)	29	8 (80.0)	78
Related	2 (40.0)	9	0	0	2 (20.0)	9
Any TESAE	**4 (80.0)**	**5**	**3 (60.0)**	**6**	**7 (70.0)**	**11**
TESAE Relationship[b]						

Category	Teduglutide (N=5)		Standard of Care (N=5)		Total (N=10)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Not Related	4 (80.0)	5	3 (60.0)	6	7 (70.0)	11
Related	0	0	0	0	0	0
TEAE Leading to Treatment Discontinuation	**1 (20.0)**	**5**	**0**	**0**	**1 (10.0)**	**5**
TEAE Leading to Death	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Any AESI	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment-emergent serious adverse event; AESI=adverse events of special interest
n = number of subjects experiencing the event, m = number of events.
[a] Subjects are counted once per row, but if there are AEs with more than one degree of severity, they are counted for each row.
[b] Subjects are counted once per row, but if there are AEs with more than one causality, they are counted for each row.
Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any adverse event on or after the first dose for the subjects teduglutide treatment arm, and on or after the randomization date for the subjects in standard of care treatment arm. 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.
Percentages are based on the number of subjects in the population in each treatment group.
Subjects were counted by the treatment most recently taken when the event occurred.
Subjects are counted no more than once for incidence, but can be counted multiple times for the number of events.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-301 final CSR, Table 14.3.1.1 and Table 14.3.1.6.

25.8.2.2　有害事象の分析

試験中に発現した有害事象の一覧を表 2.7.6.25 - 9 に示す。テデュグルチド群の 5 例（100%）に 58 件、標準治療群の 5 例（100%）に 29 件の有害事象が認められた。

テデュグルチド群の有害事象 87 件のうち 20 件は、被験者 1 例に発現したが、これは被験者の広範にわたる病歴及び手術歴（肝生検、回腸ストーマの修復、粘膜瘻及びストーマの反転など）と一致しており、本被験者集団で予測可能であり、治験薬と関連なしとされた。この被験者の血液学的検査値は基準範囲外であり、ベースライン時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼ値の増加は、肝疾患と関連していた。

テデュグルチド群で頻度の高い SOC は、「感染症および寄生虫症」4 例（80.0%）、並びに「胃腸障害」及び「製品の問題」各 3 例（60.0%）であった。最も頻度の高い有害事象は、嘔吐［3 例（60.0%）］、下痢、排便回数増加、発熱、鼻咽頭炎及び医療機器破損［各 2 例（40.0%）］であった。テデュグルチド群の 3 例（60.0%）で SOC「製品の問題」に 4 件の事象が認められた。いずれも PS 投与に使用した中心静脈カテーテルに関連したものであり、テデュグルチド又はテデュグルチド投与用機器に関連したものではなかった。

標準治療群で頻度の高い SOC は、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、及び「臨床検査」［各 3 例（60.0%）］であった。最も頻度の高い有害事象は生歯、上気道感染及び医療機器関連感染［各 2 例（40.0%）］であった。

表 2.7.6.25 - 9　SHP633-301 試験：有害事象一覧［安全性解析対象集団（最終解析）］

Category		Teduglutide (N=5)		Standard of Care (N=5)		Total (N=10)	
		n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any TEAE		5 (100.0)	58	5 (100.0)	29	10 (100.0)	87
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**2 (40.0)**	**2**	**0**	**0**	**2 (20.0)**	**2**
Anaemia	貧血	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**3 (60.0)**	**24**	**3 (60.0)**	**6**	**6 (60.0)**	**30**
Vomiting	嘔吐	3 (60.0)	8	1 (20.0)	2	4 (40.0)	10
Diarrhoea	下痢	2 (40.0)	3	0	0	2 (20.0)	3
Frequent bowel movements Abdominal discomfort	排便回数増加	2 (40.0)	2	0	0	2 (20.0)	2
Abdominal distension	腹部不快感	1 (20.0)	2	0	0	1 (10.0)	2
Abnormal faeces	腹部膨満	1 (20.0)	3	0	0	1 (10.0)	3
Faeces discoloured	異常便	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Flatulence	変色便	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Gastrointestinal sounds	鼓腸	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
abnormal	胃腸音異常	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Mucous Stools	粘液便	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Retching	レッチング	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Constipation	便秘	0	0	1 (20.0)	1	1 (10.0)	1
Teething	生歯	0	0	2 (40.0)	3	2 (20.0)	3
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (40.0)**	**4**	**1 (20.0)**	**1**	**3 (30.0)**	**5**
Pyrexia	発熱	2 (40.0)	3	1 (20.0)	1	3 (30.0)	4
Secretion discharge	分泌物分泌	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Immune system disorders	**免疫系障害**	**1 (20.0)**	**1**	**0**	**0**	**1 (10.0)**	**1**
Immunisation reaction	免疫反応	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**4 (80.0)**	**8**	**3 (60.0)**	**6**	**7 (70.0)**	**14**
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (40.0)	2	0	0	2 (20.0)	2
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (20.0)	2	0	0	1 (10.0)	2
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (20.0)	1	2 (40.0)	2	3 (30.0)	3
Viral infection	ウイルス感染	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1	2 (20.0)	2
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	2 (40.0)	2	2 (20.0)	2

表 2.7.6.25 - 9 SHP633-301 試験：有害事象一覧［安全性解析対象集団（最終解析）］

Category		Teduglutide (N=5)		Standard of Care (N=5)		Total (N=10)	
		n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	0	0	1 (20.0)	1	1 (10.0)	1
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (20.0)**	**1**	**2 (40.0)**	**2**	**3 (30.0)**	**3**
Lip injury	口唇損傷	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Contusion	挫傷	0	0	1 (20.0)	1	1 (10.0)	1
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	1 (20.0)	1	1 (10.0)	1
Investigations	**臨床検査**	**2 (40.0)**	**4**	**3 (60.0)**	**5**	**5 (50.0)**	**9**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0)	2	0	0	1 (10.0)	2
Faecal volume increased	便量増加	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Blood iron decreased	血中鉄減少	0	0	1 (20.0)	1	1 (10.0)	1
Respiratory rate increased	呼吸数増加	0	0	1 (20.0)	1	1 (10.0)	1
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (20.0)	3	1 (10.0)	3
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**2 (40.0)**	**3**	**2 (40.0)**	**2**	**4 (40.0)**	**5**
Decreased appetite	食欲減退	1 (20.0)	2	0	0	1 (10.0)	2
Hypophagia	過小食	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Hypoglycaemia	低血糖	0	0	1 (20.0)	1	1 (10.0)	1
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	0	1 (20.0)	1	1 (10.0)	1
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**1**	**1 (10.0)**	**1**
Ataxia	運動失調	0	0	1 (20.0)	1	1 (10.0)	1
Product issues	**製品の問題**	**3 (60.0)**	**4**	**2 (40.0)**	**2**	**5 (50.0)**	**6**
Device breakage	医療機器破損	2 (40.0)	2	1 (20.0)	1	3 (30.0)	3
Device leakage	医療機器リーク	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Device occlusion	医療機器閉塞	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1	2 (20.0)	2
Psychiatric disorders	**精神障害**	**2 (40.0)**	**2**	**0**	**0**	**2 (20.0)**	**2**
Irritability	易刺激性	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Sleep disorder	睡眠障害	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (40.0)**	**2**	**2 (40.0)**	**2**	**4 (40.0)**	**4**
Cough	咳嗽	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1	2 (20.0)	2
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1	2 (20.0)	2
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (40.0)**	**3**	**1 (20.0)**	**1**	**3 (30.0)**	**4**
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	1 (20.0)	2	0	0	1 (10.0)	2

表 2.7.6.25 - 9　SHP633-301 試験：有害事象一覧［安全性解析対象集団（最終解析）］

Category		Teduglutide (N=5)		Standard of Care (N=5)		Total (N=10)	
		n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Eczema	湿疹	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Rash papular	丘疹性皮疹	0	0	1 (20.0)	1	1 (10.0)	1
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**1**	**1 (10.0)**	**1**
Hypertension	高血圧	0	0	1 (20.0)	1	1 (10.0)	1

TEAE = treatment-emergent adverse event.
n = number of subjects experiencing the event, m = number of events.
Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any adverse event on or after the first dose for the subjects teduglutide treatment arm, and on or after the randomization date for the subjects in standard of care treatment arm. 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.
Percentages are based on the number of subjects in the population in each treatment group.
Subjects were counted by the treatment most recently taken when the event occurred.
Subjects are counted no more than once for incidence, but can be counted multiple times for the number of events.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term using version 21.0 of MedDRA.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-301 final CSR, Table 14.3.1.2.

25.8.2.2.1　重症度別有害事象

試験期間中に、重度の有害事象が 3 件発現した。テデュグルチド群が 1 件、標準治療群が 2 件であり、テデュグルチド群の 1 例に医療機器リーク（テデュグルチド注射用機器ではなく、PS の施行に使用した中心静脈カテーテルに関連）、標準治療群の 2 例にそれぞれ医療機器関連感染が認められた。重度の有害事象はいずれも、重篤（被験者の入院）で、治験薬との関連なしと治験責任医師により判断された。

25.8.2.2.2　治験薬と関連のある有害事象

試験期間中に発現した治験薬と関連ありとされた有害事象を PT 別に表 2.7.6.25 - 10 に示す。

治験責任医師により治験薬と関連ありとされた有害事象はテデュグルチド群で 2 例（20.0%）に 9 件発現した。うち 8 件は被験者 1 例に発現し（腹部膨満、胃腸音異常、嘔吐［5 件］、及び便量増加）、また本被験者では治験薬と関連なしとされた胃腸関連の有害事象が複数発現した。これらの有害事象は間欠的で軽度から中等度と判断され、転帰はすべて回復であった。本被験者は、嘔吐（2 件）、胃腸音異常、及び便量増加の事象のために、被験者の両親により治験薬の投与は中断され、再開されなかった（治験責任医師による安全性のための判断ではなかった）。残る 1 例では、Week 20 に有害事象として報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（152 U/L、正常範囲 6～34 U/L）が認められた。本被験者のベースライン時の ALT 値は 243 U/L であり、Week 24 の最終来院時に示した 88 U/L を含み試験期間中に間欠的な ALT 上昇が認められた。本有害事象は中等度と判断され、Week 24 に回復した。治験薬に対する処置はされなかった。

表 2.7.6.25 - 10 SHP633-301 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（最終解析）］

Category		Teduglutide (N=5)		Standard of Care (N=5)		Total (N=10)	
		n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any related TEAE		**2 (40.0)**	**9**	**0**	**0**	**2 (20.0)**	**9**
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	**1 (20.0)**	**7**	**0**	**0**	**1 (10.0)**	**7**
Abdominal distension	腹部膨満	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Vomiting	嘔吐	1 (20.0)	5	0	0	1 (10.0)	5
Investigations	**臨床検査**	**2 (40.0)**	**2**	**0**	**0**	**2 (20.0)**	**2**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Faecal volume increased	便量増加	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1

TEAE = treatment-emergent adverse event.
n = number of subjects experiencing the event, m = number of events.
Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any adverse event on or after the first dose for the subjects teduglutide treatment arm, and on or after the randomization date for the subjects in standard of care treatment arm. 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.
Percentages are based on the number of subjects in the population in each treatment group.
Subjects were counted by the treatment most recently taken when the event occurred.
Subjects are counted no more than once for incidence, but can be counted multiple times for the number of events.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term using version 21.0 of MedDRA.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-301 final CSR, Table 14.3.1.3

25.8.3　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

試験期間中に死亡又は特に注目すべき有害事象は報告されなかった。

試験期間中にテデュグルチド群又は標準治療群で発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.25 - 11 に示す。重篤な有害事象が 7 例［テデュグルチド群 4 例（80.0%）及び標準治療群 3 例（60.0%）］に 11 件発現した。

テデュグルチド群で発現した重篤な有害事象の SOC は、「製品の問題」［2 例（40.0%）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」、並びに「免疫系障害」［各 1 例（20.0%）］であった。テデュグルチド群で発現した重篤な有害事象（5 件）は、いずれも治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。その内訳は、発熱（1 例 2 件）、免疫反応（1 例 1 件）、医療機器破損（1 例 1 件）、医療機器リーク（1 例 1 件）であった（医療機器に関するいずれの事象も、テデュグルチド注射用機器ではなく、PS 施行に使用した中心静脈カテーテルに関連するとされた）。発熱は、ヒックマンラインの閉塞及び途絶並びに間欠的な嘔吐の状況下で発現し、被験者の入院により重篤とされた。また、免疫反応は入院を必要とする敗血症による発熱及び嘔吐の状況下で報告されたため、血液培養が陰性であったことから免疫反応に続発する発熱として診断された。

標準治療群で発現した重篤な有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」［2 例（40.0%）］、「臨床検査」、「代謝および栄養障害」、「神経系障害」、並びに「製品の問題」［各 1 例（20.0%）］であった。試験期間中に発現した 6 件の重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。その内訳は、医療機器関連感染 2 例、トランスアミナーゼ上昇 1 例並びに代謝性アシドーシス、運動失調及び医療機器閉塞が同一被験者に発現した。

本試験期間中に発現した重篤な有害事象はいずれも治験責任医師によりテデュグルチド投与と関連なしと判断された。2 例以上の被験者で報告された重篤な有害事象は、医療機器関連感染のみであり、これは標準治療群の 2 例で発現した。医療機器リーク及び医療機器関連感染の事象は重度とされ、いずれの事象も被験者の入院を必要とした。

重篤な有害事象が発現したすべての被験者の叙述を 25.11.2 に示す。

表 2.7.6.25 - 11　SHP633-301 試験：重篤な有害事象一覧［安全性解析対象集団（最終解析）］

Category		Teduglutide (N=5)		Standard of Care (N=5)		Total (N=10)	
		n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any TESAE		**4 (80.0)**	**5**	**3 (60.0)**	**6**	**7 (70.0)**	**11**
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (20.0)**	**2**	**0**	**0**	**1 (10.0)**	**2**
Pyrexia	発熱	1 (20.0)	2	0	0	1 (10.0)	2
Immune system disorders	**免疫系障害**	**1 (20.0)**	**1**	**0**	**0**	**1 (10.0)**	**1**
Immunisation reaction	免疫反応	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**0**	**0**	**2 (40.0)**	**2**	**2 (20.0)**	**2**
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	2 (40.0)	2	2 (20.0)	2
Investigations	**臨床検査**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**1**	**1 (10.0)**	**1**
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (20.0)	1	1 (10.0)	1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**1**	**1 (10.0)**	**1**
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	0	1 (20.0)	1	1 (10.0)	1
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**1**	**1 (10.0)**	**1**
Ataxia	運動失調	0	0	1 (20.0)	1	1 (10.0)	1
Product issues	**製品の問題**	**2 (40.0)**	**2**	**1 (20.0)**	**1**	**3 (30.0)**	**3**
Device breakage	医療機器破損	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Device leakage	医療機器リーク	1 (20.0)	1	0	0	1 (10.0)	1
Device occlusion	医療機器閉塞	0	0	1 (20.0)	1	1 (10.0)	1

TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
n = number of subjects experiencing the event, m = number of events.
Note: Treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as any adverse event on or after the first dose for the subjects teduglutide treatment arm, and on or after the randomization date for the subjects in standard of care treatment arm. 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.
Percentages are based on the number of subjects in the population in each treatment group.
Subjects were counted by the treatment most recently taken when the event occurred.
Subjects are counted no more than once for incidence, but can be counted multiple times for the number of events.

Adverse events were classified into system organ class and preferred term using version 21.0 of MedDRA.
Source: Module M5.3.5.2, SHP633-301 final CSR, Table 14.3.1.4

テデュグルチド群の 1 例で、投与中止に至った有害事象が 5 件発現した（嘔吐［2 件］、胃腸音異常、易刺激性及び便量増加）。本被験者の両親が複数の有害事象が治験薬に起因すると考えたため、両親が投与中断を決定後、Day 75 にテデュグルチド投与を中断した（安全性のための治験責任医師の決定ではなく、治験責任医師は両親の判断について報告を受けた）。これらの事象はいずれも回復した。本被験者のテデュグルチド投与は再開されなかった。

25.8.4 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

バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。標準治療群では ALT 増加及びトランスアミナーゼ増加が各 1 例、テデュグルチド群では ALT 増加が 1 例に認められた以外、試験期間中に臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

抗テデュグルチド抗体は検出されなかった。

テデュグルチド群では PS 量が減少したが、排便量又は尿量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

体重、身長、及び体重／身長比の Z スコアの変化は、本年齢層の予想範囲内であった。標準治療群で観察された頭囲の Z スコアは、テデュグルチド群と比べて経時的にさらに低下すると考えられる。

25.8.5 Health Economics and Outcomes Research

投与期間中の、累積入院日数の平均値±SD は、テデュグルチド群で 4.7±2.89 日、標準治療群で 4.0±1.41 日であった。

25.9 結論（中間解析）

本中間報告では、テデュグルチド群の被験者において、経時的に PS 量及び PS カロリー量並びに週間 PS 施行日数が減少する傾向が示された。本中間報告で入手できるデータは限られているため、最終報告でその傾向を確認する。データカットオフ時に経腸の自律性を獲得した被験者はいなかった。

テデュグルチド群の被験者において、試験期間を通じてテデュグルチドへの曝露が示された。テデュグルチド投与は、SBS を有する修正月齢 4～12 ヵ月の乳児において、概して安全で忍容性が良好であることが示唆され、新たな安全性の問題は確認されなかった。安全性プロファイルは良好であり、他の小児試験で認められた安全性プロファイルと一致していた。

抗テデュグルチド抗体は検出されなかった。

25.10　結論（最終解析）

本試験の結論は中間解析時と変わらなかった。

総じて、乳児被験者において、テデュグルチド投与により標準治療と比較して PS 量及び PS カロリー量、週間 PS 施行日数の経時的な減少が示された。この減少は、これまでの小児被験者を対象とした臨床試験で認められた結果と同様であった。本試験で経腸の自律性を獲得した被験者は認められなかった。

テデュグルチドの曝露がテデュグルチド投与を受けた乳児被験者で示された。

テデュグルチド投与は修正月齢 4～12 ヵ月の乳児被験者において概して安全で忍容性が良好であることが示され、新たな安全性の問題は確認されなかった。安全性プロファイルは良好であり、他の小児試験で認められた安全性プロファイルと一致していた。

抗テデュグルチド抗体は検出されなかった。

25.11 付録

25.11.1 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述（中間解析）

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器機能不良
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted].7 ヵ月、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	2018 年 9 月 25 日
投与終了日	2019 年 3 月 11 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、1[redacted].8 ヵ月（修正月齢[redacted].7 ヵ月）の白人女児で SBS、腹部癒着、空腸瘻造設、回腸瘻造設、腸瘻造設、ストーマ閉鎖、腸切除、開腹、肝生検、胃食道逆流性疾患、中心静脈カテーテル抜去、おむつ皮膚炎の既往を有していた。被験者は併用薬として、ヒドロコルチゾンクリーム、ランソプラゾール、ウルソデオキシコール酸、ワクチン、ビタミン K NOS の投与を受けていた。被験者は試験期間中の 2018 年 11 月 30 日（Day 67）に貧血及びフェリチン低値のために輸血を行った。

同年 9 月 25 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

試験の追跡調査期間中である翌年 3 月 14 日、中心静脈カテーテルの穴と記載された医療機器機能不良の事象が発現した。同年 3 月 14 日、中心静脈カテーテルに穴が開いていることに気付き、被験者は同日に地域の病院に搬送され、点滴のため一晩入院した。中心静脈カテーテルは同年 3 月 15 日に修復され、被験者は同日に退院した。治療は静脈内注射等によりなされた。有害事象の転帰は同年 3 月 15 日に回復／消失と報告され、重症度は重度と報告された。治験責任医師は本事象と治験薬との関連なしと判断した。

被験者は追跡調査期間中に複数の中断基準を満たし、継続投与試験である SHP633-304 試験に登録された。SHP633-301 試験完了後の同年 3 月 30 日に、中心静脈カテーテルの穴と記載された医療機器破損の事象が生じた。（注：この重篤な有害事象は臨床安全性データベースには含まれているが、SHP633-301 試験の臨床データベースには含まれていない）。中心静脈カテーテルが修復された後、被験者は同日中に退院した。治療にはカテーテルによる輸液が含まれた。有害事象の転帰は同年 4 月 1 日に消失と報告され、重症度は軽度と報告された。治験責任医師は、当該事象は治験の手順によるものではなく、治験薬と関連なしと判定した。

治験依頼者は、医療機器機能不良及び医療機器破損の事象は治験薬と関連なしと判断した。これらの事象は、医療機器の使用上の問題であると評価された。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	消化管運動障害、発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted].6 ヵ月、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	2019 年 7 月 23 日
投与終了日	2019 年 9 月 10 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、[redacted].1 ヵ月（修正月齢[redacted].6 ヵ月）の白人男児で、SBS、腹壁破裂、医療機器関連感染、及び敗血症の既往を有していた。併用薬として、カンフル／ユーカリプタス・グロブルス油／メントール、ランソプラゾール、ロペラミド、トブラマイシン、ウルソデオキシコール酸、パラセタモール及びワクチン（髄膜炎菌 B 型、ジフテリア、B 型肝炎、HIB、百日咳、ポリオ、及び破傷風）の投与を受けていた。

2019 年 7 月 23 日にテデュグルチド 0.05mg/kg/日の投与が開始された。

この被験者は、治験薬の投与が開始される 1 週間前の同年 7 月 16 日に、運動障害に続発する嘔吐と記載された消化管運動障害を発現した。被験者は嘔吐のため同日入院し、同年 7 月 19 日に退院した。有害事象の転帰は、同年 7 月 19 日の退院時に回復／消失と報告された。治験薬に対する処置はなかった。治療薬はセフトリアキソン（387mg、1 日 1 回静脈内投与）及びメトロニダゾール（54 mg、1 日 3 回経口投与）であった。治験責任医師は、胃腸運動障害の事象の重症度は中等度であり、治験薬又は治験の手順との因果関係はないと判定し、代わりに基礎疾患の進行のためという病理学的な要因を示した。治験依頼者のファーマコビジランス（PV）部門の医師は、消化管運動障害の事象と治験薬との関連はなく、基礎疾患である SBS に関連する肝胆道系合併症のリスク増加とより一致すると評価した。

同年 10 月 6 日に発熱（発熱と記載）が発現した。被験者は発熱のため入院し、カテーテルに関連する敗血症が疑われた。同年 10 月 6 日に病院で実施された標準的な臨床検査値は基準値範囲内であり、同年 10 月 7 日の C-反応性タンパクの検査結果は 10mg/L であった。発熱が持続したため、被験者は予定されていた 5 日間ではなく 9 日間の抗菌薬静脈内投与を受けた。細菌培養の結果は陰性のため、ウイルス感染と診断された。退院日不明。有害事象の転帰は、同年 10 月 15 日に回復／消失と報告された。治験薬の投与は変更又は休薬されなかった。治療薬には、イブプロフェン（必要に応じて 50 mg を経口投与）、パラセタモール（必要に応じて 120 mg を経口投与）、セフトリアキソン（387 mg を 1 日 1 回静脈内投与）、及びテイコプラニン（様々な用量を静脈内投与）が含まれた。治験責任医師は、発熱の程度は軽度であり、治験薬又は治験手順との関連なしと判定した。治験依頼者は、発熱の事象と治験薬との関連はなく、感染の経過であったと評価した。

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	[redacted]ヵ月、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	該当無し
投与終了日	2019 年 6 月 24 日

【叙述】

被験者番号：[redacted]は[redacted]ヵ月の白人男児であり、SBS、腹壁破裂、空腸瘻造設、空腸瘻閉鎖、輸血、医療機器関連敗血症、H1N1 インフルエンザ、好中球減少症、敗血症及び生歯の既往を有していた。被験者は併用薬の投与は受けていなかった。

被験者は 2019 年 4 月 15 日に標準治療群に登録された。

同年 5 月 1 日、被験者は中心静脈カテーテル感染と記載された医療機器関連感染の事象を発現した。被験者は発熱のために同日入院した。中心静脈カテーテルより培養検体を採取し、抗生物質の静脈内投与を開始した。培養検査にてグラム陰性桿菌の増殖が認められ、適切な抗生剤の静脈内投与が行われた。中心静脈カテーテルの破損は同年 5 月 5 日に確認され、同日修復された。同年 5 月 5 日の退院前の 24 時間に発熱はなかった。治療薬の点滴静注、ピペラシリン／タゾバクタム、テイコプラニン、ゲンタマイシンを 3 日間投与した後、ertapenem の 10 日間の投与が行われた。有害事象の転帰は同年 5 月 5 日に回復／消失と報告され、重症度は重度と報告された。治験責任医師は、当該事象と治験薬又は治験の手順との関連なしと判断した。

25.11.2 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述（最終解析）

テデュグルチド群の被験者に関する叙述

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器機能不良
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted].7 ヵ月、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	2018 年 9 月 25 日
投与終了日	2019 年 3 月 11 日

【叙述】

被験者番号：[redacted]は、1[redacted].8 ヵ月（修正月齢[redacted].7 ヵ月）の白人女児で SBS、腹部癒着、空腸瘻造設、回腸瘻造設、腸瘻造設、ストーマ閉鎖、腸切除、開腹、肝生検、胃食道逆流性疾患、中心静脈カテーテル抜去、おむつ皮膚炎の既往を有していた。被験者は併用薬として、ヒドロコルチゾンクリーム、ランソプラゾール、ウルソデオキシコール酸、ワクチ

ン、ビタミン K NOS の投与を受けていた。被験者は試験期間中の 2018 年 11 月 30 日（Day 67）に貧血及びフェリチン低値のために輸血を行った。

同年 9 月 25 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

試験の追跡調査期間中である翌年 3 月 14 日、中心静脈カテーテルの穴と記載された医療機器機能不良の事象が発現した。同年 3 月 14 日、中心静脈カテーテルに穴が開いていることに気付き、被験者は同日に地域の病院に搬送され、点滴のため一晩入院した。中心静脈カテーテルは同年 3 月 15 日に修復され、被験者は同日に退院した。治療は静脈内注射等によりなされた。有害事象の転帰は同年 3 月 15 日に回復／消失と報告され、重症度は重度と報告された。治験責任医師は本事象と治験薬との関連なしと判断した。

被験者は追跡調査期間中に複数の中断基準を満たし、継続投与試験である SHP633-304 試験に登録された。SHP633-301 試験完了後の同年 3 月 30 日に、中心静脈カテーテルの穴と記載された医療機器破損の事象が生じた。（注：この重篤な有害事象は臨床安全性データベースには含まれているが、SHP633-301 試験の臨床データベースには含まれていない）。中心静脈カテーテルが修復された後、被験者は同日中に退院した。治療にはカテーテルによる輸液が含まれた。有害事象の転帰は同年 4 月 1 日に消失と報告され、重症度は軽度と報告された。治験責任医師は、当該事象は治験の手順によるものではなく、治験薬と関連なしと判定した。

治験依頼者は、医療機器機能不良及び医療機器破損の事象は治験薬と関連なしと判断した。これらの事象は、慢性中心静脈カテーテル留置の合併症であると評価された。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	嘔吐、胃腸音異常、易刺激性、便量増加、医療機器リーク
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	1[redacted].7 ヵ月、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	2020 年 3 月 2 日
投与終了日	2020 年 5 月 14 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、1[redacted] ヵ月（修正月齢 1[redacted].7 ヵ月）のアジア人男児で、SBS、腹壁破裂、腸管閉鎖及び中心静脈カテーテル留置の既往を有していた。併用薬として、ヘパリンナトリウム及びアラントイン／オクテニジン塩酸塩（局所）の投与を受けていた。

被験者は 2020 年 3 月 2 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を開始した。投与は Week 10 来院後の同年 5 月 15 日（Day 75）に中断され、再開されなかった。

被験者は、同年 3 月 19 日から試験期間をとおして複数の事象を報告したが、そのほとんどが軽度で間欠的であり、胃腸系に関連していた（SHP633-301 試験 CSR Table 14.3.2.2）。治療薬はランソプラゾール、ロペラミド、メトロニダゾール（経口）、エソメプラゾール、

リファキシミン（経口）などであった。嘔吐、過小食、下痢及び鼓腸は、同年 9 月 24 日の EOS 来院時にも持続していた。同年 3 月 25 日から同年 4 月 27 日までに、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された嘔吐 3 件及び腹部膨満 1 件が報告されたが、治験薬に対する処置はなかった。

治験薬の投与中止に至った事象

被験者は同年 5 月 12 日に嘔吐、胃腸音異常及び易刺激性の事象を発現したことから、両親が嘔吐及び胃腸音異常の事象の原因は治験薬であると判断し、同年 5 月 15 日にテデュグルチドの投与を中断することを決定した（治験責任医師の決定ではなく、治験責任医師が両親から報告を受けた）。嘔吐（同年 5 月 26 日に発現）及び便量増加（同年 6 月 5 日に発現）の新規事象は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至ったこれらの事象は、いずれも治験責任医師により軽度と判断され（中等度と判断された嘔吐の 1 件を除く）、すべて消失及び回復した。嘔吐はいずれも同年 6 月 5 日に消失し、便量増加は同年 7 月 14 日に消失し、胃腸音異常及び易刺激性はいずれも同年 9 月 24 日に消失した。

医療機器リーク（重篤な有害事象として報告）

被験者に追跡調査期間中の同年 9 月 4 日（テデュグルチド投与中断から 16 週間後）に発現した中心静脈カテーテルの漏出と記載された医療機器リークの事象が認められた。同日、中心静脈カテーテルの抜去及び交換のため入院が必要となった。中心静脈カテーテルが交換され、被験者は同年 9 月 5 日に退院した。治療薬はパラセタモール、フェレデートナトリウムなどであった。有害事象の転帰は同年 9 月 5 日に回復／消失が報告され、重症度は重度と報告された。治験責任医師は、当該事象とテデュグルチド又は治験の手順との関連なしと判断した。

治験依頼者は、医療機器破損の事象はテデュグルチドと関連なしと評価した。本事象は、医療機器使用の問題であると評価された。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	消化管運動障害、発熱
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted].6 ヵ月、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	2019 年 7 月 23 日
投与終了日	2020 年 1 月 7 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、[redacted].1 ヵ月（修正月齢[redacted].6 ヵ月）の白人男児で、SBS、腹壁破裂、医療機器関連感染及び敗血症の既往を有していた。併用薬として、カンフル／ユーカリプタス・グロブルス油／メントール、ランソプラゾール、ロペラミド、トブラマイシン、ウルソデオキシコール酸、メトロニダゾール、イブプロフェン、パラセタモール及び

ワクチン（髄膜炎菌 B 型、ジフテリア、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、B 型肝炎、HIB、百日咳、ポリオ、破傷風及びインフルエンザ）の投与を受けていた。

2019 年 7 月 23 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

消化管運動障害

この被験者は、テデュグルチドの投与が開始される 1 週間前の同年 7 月 16 日に、運動障害に続発する嘔吐と記載された消化管運動障害を発現した。被験者は嘔吐のため同日入院し、同年 7 月 19 日に退院した。有害事象の転帰は、同年 7 月 19 日の退院時に回復／消失と報告された。テデュグルチドに対する処置はなかった。治療薬はセフトリアキソン（387 mg、1 日 1 回静脈内投与）及びメトロニダゾール（54 mg、1 日 3 回経口投与）であった。治験責任医師は、胃腸運動障害の事象の重症度は中等度であり、テデュグルチド又は治験の手順との因果関係はないと判定し、代わりに基礎疾患の進行のためという病理学的な要因を示した。治験依頼者は、消化管運動障害の事象とテデュグルチドとの関連はなく、基礎疾患である SBS に関連する肝胆道系合併症のリスク増加に関連すると評価された。

発熱

同年 10 月 6 日に発熱（発熱と記載）が発現した。被験者は発熱のため入院し、カテーテルに関連する敗血症が疑われた。同年 10 月 6 日に病院で実施された標準的な臨床検査値は基準値範囲内であり、同年 10 月 7 日の C-反応性タンパクの検査結果は 10 mg/L であった（実施医療機関検査室の基準範囲は不明）。発熱が持続したため、被験者は予定されていた 5 日間ではなく 9 日間の抗菌薬静脈内投与を受けた。細菌培養の結果は陰性のため、ウイルス感染と診断された。退院日不明。有害事象の転帰は、同年 10 月 15 日に回復／消失と報告された。テデュグルチドの投与は変更又は休薬されなかった。治療薬には、イブプロフェン（必要に応じて 50 mg を経口投与）、パラセタモール（必要に応じて 120 mg を経口投与）、セフトリアキソン（387 mg を 1 日 1 回静脈内投与）、及びテイコプラニン（様々な用量を静脈内投与）が含まれた。

被験者に試験の追跡調査期間中の翌年 1 月 21 日に発現した 2 回目の発熱（発熱と記載）の事象が認められた。（テデュグルチドの最終投与日は同年 1 月 7 日であった）。被験者は救急治療室に搬送され、同年 1 月 22 日に中心静脈カテーテル留置部位の敗血症の疑いで入院が必要となった。被験者は 3 日間の抗菌薬静脈内投与を受けた。同年 1 月 22 日に実施した血液培養では、培養 6 日後に細菌増殖は認められなかった。有害事象の転帰は、同年 1 月 24 日の退院日に回復／消失と報告された。治療薬はセフトリアキソン（390 mg、1 日 1 回静脈内投与）、及びテイコプラニン（80 mg、1 日 2 回、その後、1 日 1 回静脈内投与）であった。

治験責任医師は、いずれの発熱の事象も重症度は軽度であり、テデュグルチド又は治験の手順との関連なしと判定した。治験依頼者は、いずれの発熱の事象もテデュグルチドとは関連がなく、カテーテルの使用に関連する可能性のある感染過程であると評価された。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	免疫反応
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted].9 ヵ月、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	2019 年 12 月 17 日
投与終了日	2020 年 6 月 1 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、[redacted].7 ヵ月（修正月齢[redacted].9 ヵ月）の白人男児で、SBS、腹壁破裂、中心静脈カテーテル留置及びカテーテル留置部位紅斑、並びに RS ウイルス検査陽性の既往を有していた。併用薬として、クロルフェナミン、クラリスロマイシン、ドンペリドン、フルクロキサシリン、フシジンヒドロコルチゾン（局所）、ヒドロコルチゾン（局所）、ランソプラゾール、ロペラミド、メトロニダゾール、硫酸モルヒネ、パラセタモール、パラフィン（局所）、テイコプラニン、ウルソデオキシコール酸及びワクチン［ジフテリア、B 型肝炎、HIB、百日咳、ポリオ、破傷風、髄膜炎菌 B 型、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹及び肺炎球菌（ワクチン及びブースター）］の投与を受けていた。

2019 年 12 月 17 日にテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与が開始された。

被験者は翌年 5 月 31 日に始まった血液培養陰性の結果、予防接種による発熱と記載された予防接種反応の事象を発現した。被験者は同年 5 月 31 日に発熱及び嘔吐を呈し、同日、敗血症の疑いにより入院が必要となった。同日、抗菌薬静脈内投与が行われ、中心静脈から採血して血液培養を行ったところ、48 時間後に増殖は認められなかった。被験者は予防接種反応の事象が発現する 3 日前の同年 5 月 28 日にワクチン（HIB、髄膜炎菌 B 型、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹及び肺炎球菌ブースター）を接種した。被験者の最終診断は、血液培養陰性の結果に基づいて予防接種による発熱とされた。COVID-19 スクリーニングが実施されたが、結果は報告されなかった。有害事象の転帰は、同年 6 月 2 日の退院時に回復／消失と報告された。被験者は退院し、4 週間後の EOS 追跡調査による定期的追跡調査が予定された。治療薬は、入院中はセフトリアキソン（400 mg、1 日 2 回静脈内投与）及びテイコプラニン（80 mg、1 日 2 回、その後 1 日 1 回静脈内投与）、並びに退院時からの継続治療（ランソプラゾール、モルヒネ硫酸塩水和物（経口投与）、ロペラミド及びウルソデオキシコール酸）であった。テデュグルチドの投与は変更又は休薬されなかった。治験責任医師は、事象の重症度は中等度であり、テデュグルチド又は治験の手順との関連なしと判定した。

治験依頼者は、予防接種反応の事象はテデュグルチドとは関連がなく、予防接種後の状況における炎症過程に関連すると評価された。

標準治療群の被験者に関する叙述

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	[redacted]ヵ月、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	-（標準治療）
投与開始日	NA
投与終了日	NA

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、[redacted]ヵ月（修正月齢[redacted]ヵ月）の白人男児で、SBS、腹壁破裂、空腸瘻造設、空腸瘻閉鎖、輸血、医療機器関連敗血症、H1N1 インフルエンザ、好中球減少症、敗血症及び生歯の既往を有していた。被験者は併用薬の投与は受けていなかった。

被験者は 2019 年 4 月 15 日に標準治療群に登録され、同年 6 月 24 日に試験を中止するという両親の決定を受けて中止した。

同年 5 月 1 日、被験者は中心静脈カテーテル感染と記載された医療機器関連感染の事象を発現した。被験者は発熱のために同日入院した。中心静脈カテーテルより培養検体を採取し、抗生物質の静脈内投与を開始した。培養検査にてグラム陰性桿菌の増殖が認められ、適切な抗生剤の静脈内投与が行われた。中心静脈カテーテルの破損は同年 5 月 5 日に確認され、同日修復された。同年 5 月 5 日の退院前の 24 時間に発熱はなかった。治療薬の点滴静注、ピペラシリン／タゾバクタム、テイコプラニン、ゲンタマイシンを 3 日間投与した後、ertapenem の 10 日間の投与が行われた（用量の指定なし）。有害事象の転帰は同年 5 月 5 日に回復／消失と報告され、重症度は重度と報告された。治験責任医師は、当該事象とテデュグルチド又は治験の手順との関連なしと判断した。

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].2 ヵ月、男児、白人
試験開始日	-
治験薬	-（標準治療）
投与開始日	NA
投与終了日	NA

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、1[redacted].2 ヵ月（修正月齢 1[redacted].2 ヵ月）の白人男児で、SBS、腹壁破裂、開腹、腸管吻合及び中心静脈カテーテル留置の既往を有していた。併用薬としてメトロニダゾール、ヘパリンナトリウム、アラニン／塩酸アルギニン／アスパラギン酸／塩化カルシウム／システイン／グルコース／グルタミン酸／グリシン／ダイズ油／ヒスチジン／イソロイシン／ロイシン／塩酸リジン／酢酸マグネシウム／メチオニン／オリーブ、コレカルシフェロール、塩化銅／塩化マンガン／ヨウ化カリウム／フッ化ナトリウム／セレン酸ナトリウム／塩化亜鉛、エルゴカルシフェロール／フィトメナジオン／パルミチン酸レチノール／トコフェロールサプリメント、魚油、魚油／グリシンマックスシードオイル

／オリーブ油／トリグリセリド、クエン酸ナトリウム／タウロリジン及びビタミン NOS の投与を受けていた。

被験者は 2019 年 9 月 30 日に SOC 群に組み入れられた。

被験者に翌年 1 月 2 日に発現したトランスアミナーゼ値上昇（他の重大な基準ではカバーされない医学的に重要な事象）の事象を認めた。被験者は、試験期間中、継続的なトランスアミナーゼ上昇を示し、スクリーニング時（前年 9 月 16 日）及びベースライン時（同年 9 月 30 日）のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値はそれぞれ 77 U/L 及び 84 U/L（中央検査機関の基準範囲：6～34 U/L)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値はそれぞれ 85 U/L 及び 86 U/L（中央検査機関の基準範囲：10～69 U/L）であった。トランスアミナーゼ値は Week 12（同年 12 月 23 日）に最高値に達し、ALT は 215 U/L、AST は 207 U/L であった。治験責任医師は同年 12 月 27 日に追跡調査の臨床検査結果を報告し、トランスアミナーゼ値は ALT が 204 U/L、AST が 144 U/L と依然として高値（両検査の実施医療機関検査室の基準範囲は不明)、ビリルビン及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）値は正常、CMV、EBV 及び HHV-G 抗体数は低値であった（原データ未入手)。臨床症状はなかった。トランスアミナーゼ値の上昇が Week 16（2020 年 1 月 1 日）及び Week 20（同年 2 月 17 日）の時点でも報告されており、ALT はそれぞれ 152 U/L 及び 167 U/L、AST は 177 U/L 及び 159 U/L であった。中央検査機関における最終のトランスアミナーゼ値は、Week 24（同年 3 月 16 日）に ALT 値が 176 U/L、AST が 174 U/L として記録された。Week 28／EOS（同年 4 月 16 日）の ALT 値：135 U/L（検査室の基準範囲は不明）は、COVID-19 パンデミックのために実施医療機関検査室で記録された。試験期間中、GGT 値も同様のパターンをたどり、スクリーニング時及びベースライン時の値は、それぞれ 37 U/L 及び 33 U/L（検査室の基準範囲：0～24 U/L）に上昇し、Week 12（2019 年 12 月 23 日）の最高値は 43 U/L、Week 16（翌年 1 月 1 日）の最高値は 41 U/L、Week 20（同年 2 月 17 日）の最高値は 35 U/L、Week 24（同年 3 月 16 日）の最終値は 41 U/L であった。

被験者の総ビリルビン値及び直接ビリルビン値は試験期間を通して正常であった。有害事象発現時の治療薬には、結腸内視鏡検査／胃内視鏡検査のため同年 3 月 3 日～4 日に投与されたモルヒネ、オンダンセトロン及びパラセタモールがあった。有害事象の転帰は同年 3 月 15 日に回復及び消失と報告され、重症度は軽度と報告された。治験責任医師は、当該事象とテデュグルチド又は治験の手順との関連なしと判断した。治験依頼者は、トランスアミナーゼ値上昇の事象はテデュグルチドとは関連がなく、示唆された感染プロセスによって複雑化した非経口栄養に伴う肝酵素値上昇に関連すると評価された。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器閉塞、医療機器関連感染、代謝性アシドーシス、運動失調
年齢（スクリーニング時)、性別、人種	1[redacted].7 ヵ月、女児、白人
試験開始日	-

治験薬	-（標準治療）
投与開始日	NA
投与終了日	NA

【叙述】

被験者番号：[redacted] は、1[redacted].3 ヵ月（修正月齢 1[redacted].7 ヵ月）の白人女児で、SBS、壊死性腸炎、急性肝不全、RS ウイルス細気管支炎、慢性呼吸疾患、免疫グロブリン減少及び敗血症の既往を有していた。試験期間中、被験者はストーマ閉鎖のため、2020 年 3 月 19 日に腹腔鏡下回腸結腸吻合術を受けた。併用薬としてヘパリン、ランソプラゾール、ロペラミド、リファキシミン、クエン酸ナトリウム／タウロリジン、フェレデートナトリウム（同年 1 月 23 日に開始）及びウルソデオキシコール酸の投与を受けていた。

被験者は 2019 年 12 月 4 日に SOC 群に組み入れられた。

医療機器閉塞

被験者に同年 12 月 17 日に発現した中心静脈カテーテルの閉塞と記載された医療機器閉塞の事象が認められた。同年 12 月 18 日、被験者は中心静脈カテーテル機器に関連した合併症（ブロビアックカテーテルのフラッシュができない、完全非経口栄養が実施されない）により来院し、入院が必要となった。中心静脈カテーテルは修復され、被験者は同日退院した。ブドウ糖／塩化ナトリウムの静脈内投与以外に治療薬は投与されなかった。有害事象の転帰は同年 12 月 18 日に回復／消失と報告され、重症度は軽度と報告された。治験責任医師は、当該事象とテデュグルチド又は治験の手順との関連なしと判断した。本事象は、中心静脈カテーテル閉塞を引き起こす医療機器使用の問題に関連すると評価された。

医療機器関連感染

被験者に翌年 1 月 18 日に発現したブロビアックカテーテル感染（シトロバクター・フロインデイ）による入院と記載された医療機器関連感染の事象が認められた。被験者は同年 1 月 18 日に来院し、中心静脈カテーテル感染に対する抗菌薬の静脈内投与を受けるため入院した。同年 1 月 18 日に採取した検体から血液培養を行ったところ、同年 1 月 19 日にシトロバクター・フロインデイ及び大腸菌陽性の結果が示された。治療薬はセフロキシム（200 mg、1 日 2 回）、メロペネム（200 mg、1 日 3 回）、ゲンタマイシン（3 mg、1 日 1 回）、及びテイコプラニン（100 mg、1 日 2 回静脈内投与）による静脈内抗菌療法であった。有害事象の転帰は同年 1 月 20 日に回復／消失と報告され、重症度は重度と報告された。治験責任医師は、当該事象とテデュグルチド又は治験の手順との関連なしと判断した。

代謝性アシドーシス及び運動失調（両事象を同時に報告した）

同年 5 月 29 日に運動失調（運動失調と記載）が発現した。治験責任医師の報告によると、被験者は足元が不安定で、嗜眠及び嘔吐が認められた。同年 5 月 31 日、運動失調のため入院が必要となった。D-乳酸アシドーシスと記載された代謝性アシドーシスの事象が同年 5 月 29 日に発現したと報告され、2020 年 5 月 31 日に実施した臨床検査では、血中重炭

酸塩値が 16 mmol/L（検査室の基準範囲：19～28 mmol/L）、体液 pH が 7.385（検査室の基準範囲：7.35～7.45）であった。同年 6 月 7 日に実施された臨床検査の血中重炭酸塩値は 24 mmol/L（検査基準範囲：19～28 mmol/L）、同年 6 月 9 日に実施された臨床検査の血中乳酸値は 105 µmol/L（検査基準範囲：19 µmol/L 未満）であった。治療薬はアシクロビル（245 mg、1 日 2 回静脈内投与）、セフォタキシム（510 mg、1 日 1 回静脈内投与）、リファキシミン（100 mg、1 日 3 回経口投与）、テイコプラニン（102 mg、単回静脈内投与）、ケトプロフェン（400 mL、1 日 1 回経口投与）、パラセタモール（180 mg、単回経口投与）、ブドウ糖／塩化ナトリウム静脈内投与、重炭酸ナトリウム（5 mmol、1 日 2 回経口投与）及びビタミン K NOS であった。両有害事象の転帰は退院時の同年 6 月 10 日に回復／消失したと報告され、重症度は中等度と報告された。治験責任医師は、両事象と治験の手順との因果関係を関連なしと評価し、運動失調の別の原因として既存の病態の進行があり、SBS の病態と関連している可能性があると示した。治験依頼者は、運動失調及び代謝性アシドーシスの事象は治験の手順と関連しておらず、基礎疾患である SBS に関連する神経学的及び代謝学的症状に関連すると評価された。

26　CL0600-008 試験

（参考資料：5.3.5.4 項）

CL0600-008 試験の概要を表 2.7.6.26 - 1 に示す。

表 2.7.6.26 - 1　　CL0600-008 試験：試験の概要

試験識別番号	CL0600-008
標題	中等度活動性クローン病患者を対象とし、ALX-0600 の安全性及び有効性を検討するパイロット試験
試験の相	2
目的	本臨床試験の主要目的は、中等度活動性クローン病患者を対象とし、プラセボと比較して、ALX-0600（テデュグルチド）の異なる用量の有効性を評価することとした。 副次的目的は、中等度活動性クローン病患者を対象とし、プラセボと比較して、テデュグルチドの異なる用量の安全性及び忍容性を評価することとした。 中等度活動性クローン病患者を対象とし、テデュグルチドの母集団薬物動態についても検討した。
方法：	本試験は、中等度活動性クローン病を有する男性及び女性被験者を対象とする、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。 前治療のウォッシュアウトを最長 12 週間実施した後、適格な被験者をテデュグルチド 0.05、0.10、又は 0.20 mg/kg/日、若しくはプラセボの 4 群に、1：1：1：1 の比で無作為割付けした。 ベースライン（Day 1）来院以降、試験来院を 4 回、具体的には、投与期間中の 2、4、及び 8 週目に計 3 回、並びに追跡調査期終了時の 12 週目に 1 回設定した。最終試験来院は、12 週間継続投与試験（CL0600-009）に参加する被験者を除き、Week 12 とした。
診断及び主要選択基準：	以下の基準を全て満たす被験者を本試験の組入れに適格とした。 • 同意説明文書署名時の年齢が 18 歳以上の男性及び女性。 • 試験関連手順開始前に同意説明文書に日付を記入の上、署名した者。 • 6 ヵ月以上前にクローン病と診断され、適切に記録され、放射線検査、内視鏡検査（組織学的検査も併せて実施）、又は外科病理学的検査で確認された者。 • CDAI スコアが 220 以上 450 以下の者。 • 避妊手術を受けていない、又は閉経後ではない被験者は、投与期間中及び投与終了後 30 日間、医学的に許容可能な避妊法を実行しなくてはならなかった（手順書参照）。閉経後とは、年齢 60 歳以上かつ直前の月経から 2 年間経過していることと規定した。 • 試験来院スケジュール及び他の治験実施計画書の要件を自発的に遵守する意志のある者。 臨床検査値： • ヘマトクリット（HCT）30%以上 • 白血球数（WBC）3.5 × 10^9/L 以上 • 血小板数 100 × 10^9/L 以上 • 適切な腎機能：血清クレアチニン及び BUN、1.5 × 正常範囲上限（ULN）以下と規定した。

表 2.7.6.26 - 1 CL0600-008 試験：試験の概要

	• 適切な肝機能 : ALT 及び AST の各値 ≤ 2 × ULN ; 総ビリルビン ≤ 1.25 × ULN、アルカリホスファターゼ ≤ 1.5 × ULN と規定した。 • 妊娠可能な女性被験者（避妊手術を受けていない、又は閉経後ではない女性）の場合、無作為割付け前の尿妊娠検査結果が陰性であること。 • 腸内病原体、病原性オボアルブミン（pathogenic ova）及び寄生生物、並びにクロストリジウム・ディフィシル・トキシンのスクリーニング便検体が陰性である者。 • C 反応性タンパク ≥ 1.0 mg/dL。ただし、内視鏡所見陽性、臨床検査結果に基づく他の陽性徴候、又はクローン病による腸切除の既往歴といった、進行中の活動性クローン病を示す徴候が明らかな場合を除く。
予定症例数及び解析対象例数（合計及び投与群ごと）：	本試験を完了する（追跡調査来院又は継続投与試験の初回来院を含む）被験者 84 例を組み入れるため、被験者約 100 例を無作為化する計画とした。解析対象とした被験者は計 100 例であった。
被験薬、用法・用量、バッチ番号：	被験者又は被指名者は、腹部 4 分割の 1 ヵ所又は 2 ヵ所、若しくはどちらかの大腿部にテデュグルチドを 1 日 1 回、皮下投与（1 回又は 2 回皮下注）した。病変の部位（結腸、回腸・結腸、又はその他）別に被験者が均等分布するようにし、無作為割付け法に従って、テデュグルチド 0.05、0.10、0.20 mg/kg/日、又はマッチさせたプラセボに割り付けた。バッチ／ロット番号を以下に示す。 **投与** / **バッチ/ロット番号** プラセボ / 0870201 teduglutide / 0860102A / 0860101A
対照薬、用法・用量、バッチ番号：	プラセボ投与に割り付けられた被験者にはマッチさせたプラセボを提供した。被験者又は被指名者は、腹部 4 分割の 1 ヵ所又は 2 ヵ所、若しくはどちらかの大腿部にプラセボを 1 日 1 回、皮下投与（1 回又は 2 回皮下注）した。
投与期間：	連日 8 週間、自己投与。
評価基準：	有効性： 有効性の主要評価項目は、投与に反応した被験者の割合とし、その定義は、寛解（CDAI スコア 150 未満）又は減少（Week 8 において CDAI スコアがベースラインから 100 ポイント以上減少）とした。 有効性の副次的評価項目を以下に示す。 • 反応した被験者の割合。その定義は、Week 2 及び Week 4 における、また、CL0600-009 試験で投与を継続しない場合は追跡調査時点（Week 12）における、寛解（CDAI スコア 150 未満）又は減少（CDAI スコアがベースラインの CDAI スコアから 100 ポイント以上減少）とした。 • 臨床的寛解（CDAI 150 未満）が得られた被験者の割合。 • 反応までの期間。その定義は、寛解（CDAI スコア 150 未満）又は減少（CDAI スコアがベースラインの CDAI スコアから 100 ポイント以上減少）とした。 • 臨床的寛解に到達するまでの期間。その定義は、CDAI スコア 150 未満とした。 • Week 2、4、及び 8 における、また、CL0600-009 試験で投与を継続しない場合は追跡調査時点（Week 12）における、IBDQ のベースラインからの変化量。 • Week 2、4、及び 8 における、また、CL0600-009 試験で投与を継続しない場合は追跡調査時点（Week 12）における、血漿シトルリン及び炎症のサロゲートマーカー（CRP、白血球数、及び血小板数）のベースラインからの変化量。

表 2.7.6.26 - 1　CL0600-008 試験：試験の概要

	薬物動態： クローン病患者を対象として、テデュグルチドの体内動態を検討する上で最適な薬物動態モデルを特定するため、NONMEM を用い、標準的薬物動態構造モデル手法を利用することとした。構造モデルを確定した後、共変量の候補について解析することとした。テデュグルチドの体内動態に有意な影響を及ぼす共変量については、クローン病患者を対象とするテデュグルチドの母集団薬物動態モデルを作成するためにこれを用いることとした。 薬力学： テデュグルチドの薬物動態と消化管の活動との関連性を評価するため、本治験実施計画書に関わる有効性評価項目（主要又は副次）から得られた全データを用いて、薬物濃度と有効性との関係を検討することとした。薬力学構造モデルの決定は、標準的薬力学構造モデル手法を利用して行うこととした。適切な構造モデルを開発し、薬力学変数（最大効果、最大効果の 50%が得られる濃度など）の推定値を決定するため、NONMEM や WinNonlin といったソフトウェアパッケージを利用することとした。薬力学的な関連性が認められない場合は、薬力学変数の推定やその報告は行わないこととした。 安全性： 安全性評価項目は以下のとおり： • 有害事象 • 臨床検査値（生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査） • バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、及び口腔温） • 体重 • 12 誘導心電図 • テデュグルチドに対する抗体
統計手法：	有効性： Week 8 において、寛解（CDAI スコア 150 未満）又は減少（Week 8 において、CDAI スコアがベースラインから 100 ポイント以上減少）がみられ、反応と判断された被験者の数及びその割合を提示することとした。投与間の比較は pairwise カイ 2 乗検定を用いて行うこととした。 Week 2、4、及び 8 において、また、CL0600-009 試験で投与を継続しない場合は追跡調査時点（Week 12）で、CDAI スコアがベースラインから 100 ポイント以上減少した被験者数及び割合を提示することとした。Week 2、4、及び 8 において、また、CL0600-009 試験で投与を継続しない場合は追跡調査時点（Week 12）において、臨床的寛解（CDAI スコア 150 未満と規定）が得られた被験者の数及びその割合を提示することとした。投与間の比較はカイ 2 乗検定を用いて行うこととした。 血漿シトルリン、CRP、白血球数、及び血小板数について、記述統計量（n、平均値、標準偏差、中央値、最小値・最大値、及び特定のカテゴリーに属する被験者の数とその割合など）を用い、実際の数値及びベースラインからの変化量を要約することとした。ベースラインからの変化量については、t 検定及び投与効果を用いる一元配置分散分析による推定値を用い、投与間の比較を行うこととした。 解析は、おおむね計画どおり［統計解析計画書（SAP）9.7.1 項］に実施された。なお、データの縦構造を説明するための追加解析が行われ、またその他の解析が更新された。 薬物動態／薬力学：

表 2.7.6.26 - 1　CL0600-008 試験：試験の概要

	薬物動態及び薬力学の解析には、全ての適切な偏差（標準偏差など）の推定を含むこととした。統計学的有意差の判定は、最終報告書において妥当性を説明する標準的統計検定法を用いて行った。 安全性： 有害事象のコード化は国際医薬用語集（MedDRA）を用いて行った。試験治療下に発現した有害事象は、記述統計量（被験者数及びその割合）を用い、投与群ごとに要約することとした。要約するカテゴリーには、あらゆる有害事象、重症度別有害事象、治験薬との関連別有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象、並びに死亡に至った重篤な有害事象を含むこととした。全ての有害事象、治験薬と関連ありの有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、及び死亡に至った有害事象について、試験治療下に発現した有害事象の発現頻度を基にして、投与群ごとに、器官別及び基本語別に要約することとした。各投与群において器官及び基本語別に分類した試験治療下に発現した有害事象については、重症度別の要約も行った。 有害事象の一覧表では、SAP で当初述べた日別に有害事象を要約するのではなく、有害事象開始時の Study Day をリストアップした。また、抗体価が陽性を示した被験者は極めて少なく、これらの力価でテデュグルチドに特異的であることが証明されたものはなかったため、抗体データは一覧表にのみ提示した。 臨床検査値、バイタルサイン、体重、及び心電図パラメータについては、投与群ごとに絶対値及びベースライン来院からの変化量を要約するため、記述統計量（n、平均値、標準偏差、中央値、最小値・最大値、及び特定のカテゴリーに属する被験者の数とその割合など）を用いることとした。投与群ごとに臨床検査値（正常下限未満、正常範囲内、及び正常上限超のクロス集計表など）のシフト表を提示することとした。 テデュグルチドに対する抗体については、投与群ごとに抗体の有無を要約するため、テデュグルチドに対する抗体陽性と分類された被験者の数及びその割合を用いることとした。
治験責任医師及び実施医療機関：	2 ヵ国、33 施設（米国：29 施設、カナダ：4 施設）。
試験期間	最初の被験者の組入れ：2003 年 11 月 17 日 最終被験者の完了：2005 年 7 月 28 日

要約及び結論

有効性の結果：

本試験で無作為化され投与を受けた 100 例のうち、試験を完了した被験者は 71 例、途中で中止した被験者は 29 例であった。中止理由の多くは有害事象であり（15.0%）、同意の撤回（5.0%）がこれに続いた。治験実施計画書からの重大な逸脱は非常に少なく、主な逸脱は、ベースライン時の CDAI スコアが 220 未満又は 450 超、ステロイド剤の全身投与が行われた、スクリーニングの 6 ヵ月以内にクローン病の診断が下されていない、及びコデイン化合物を服用、であった。

全体的に人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間で大きな差はみられなかった。本試験に参加した被験者の多くは、米国の実施医療機関で組み入れられ（83.0%）、白人であった（87.0%）。黒人（6.0%）及びヒスパニック（6.0%）が占める割合は小さく、その多くは 0.10 mg 群であった。0.10 mg 群を除くと、各群の人種分布に大きな差はみられなかった。ベースラインにおけるクローン病の部位

表 2.7.6.26 - 1　　CL0600-008 試験：試験の概要

は、大部分の被験者が回腸／結腸（57.0%）であり、いずれの投与群でも類似した分布を示した。

試験組入れ時のクローン病罹病期間（平均値）は 12.5 年（中央値：9.0 年）であり、プラセボ群の罹病期間は 13.7 年（中央値：13.3 年）で、プラセボ群の方がわずかに長かった。クローン病の基礎治療を先に受けていた被験者において、最も多かった治療法は 5-アミノサリチル酸（31.1%）であり、これに免疫抑制剤（24.0%）、ステロイド剤（22.0%）が続いた。全被験者の約 65%にクローン病の手術歴があり、テデュグルチド群間では類似した分布を示し、プラセボ群ではわずかに高かった。

本試験における服薬遵守とは、投与期間が 7 日間を超え、未投与日が連続して 7 日間を超えず、未投与日が合計で 12 日間を超えず、腹部又は大腿部に投与すべき回数の 80%以上が投与された場合と規定した。ITT 集団では 80.0%を超える被験者が治験薬の服薬を遵守した。服薬遵守した被験者の割合は、テデュグルチド 0.10 mg 群が他の投与群をわずかに下回った。

Week 8 の反応率は 50.0%～61.1%であり、いずれの投与群でも同程度であった。さらに、反応率は Week 2 では 30.4%～47.8%、Week 4 では 40.8%～50.8%であり、いずれの投与群でも Week 2 と Week 4 の反応率に大きな差はみられなかった。反応率の最小二乗平均値は、0.20 mg 群が最も高く、ベースラインから Week 2 までのテデュグルチドの効果は、テデュグルチド 0.20 mg 群では Week 4 及び Week 8 時点でも維持され、本群とプラセボ群との差が最も開いたのは Week 2 であった。いずれの投与群でも時間経過と共に反応率の最小二乗平均値はわずかに上昇したが、プラセボ群と比較した場合、各テデュグルチド群との反応率の差はいずれも統計学的に有意ではなかった。

Week 2、4、及び 8 における臨床的寛解率は、いずれの投与群でも同程度であり、Week 2 では 26.1%～34.8%、Week 4 では 18.8%～36.3%、Week 8 では 32.4%～48.2%であった。プラセボ群の臨床的寛解率はテデュグルチド群と同程度で、Week 2 では 20.0%、Week 4 では 28.5%、Week 8 では 23.8%であった。テデュグルチド 0.20 mg 群では、プラセボ群と比べ臨床的寛解が高いことを示唆する傾向がみられたが、プラセボ群と比較した場合、いずれの時点においてもプラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった。

また、Week 2、4、及び 8 における減少率も、いずれの投与群でも同程度であり、Week 2 では 24.0%～43.5%、Week 4 では 32.6%～50.8%、Week 8 では 45.2%～50.2%であった。各投与群内における減少率の最小二乗平均値に、時間の経過に伴って改善がみられたが、プラセボ群と比較した場合、各テデュグルチド群との差は統計学的に有意ではなかった。

反応率、寛解率、及び減少率と同じく、CDAI スコアもベースライン時（281.5～301.8）及びその後の全時点において、いずれの投与群でも同程度であった。しかしながら、それぞれの投与群内では多少の差が観察された（ITT 解析対象集団）。ベースラインから Week 8 までに、テデュグルチド 0.20 mg 群では 100 ポイント（最小二乗平均値）を超える減少がみられ、0.10 mg 群では 62 ポイントを超える減少がみられ、0.05 mg 群では 86 ポイントを超える減少がみられたが、プラセボ群でも 75 ポイント以上の減少がみられた（最小二乗平均値）。いずれの時点においてもテデュグルチド群とプラセボ群との間で統計学的有意差は認められなかった。

全般的に、ベースライン時及びその後の全時点において、CDAI スコアを構成する要素（下痢又は非常に柔らかい便の回数、痙攣性の腹痛の程度、及び一般的健康状態）は、いずれの投与群でも同程度であった。各要素のベースラインからの変化は、いずれの投与群でも同程度であり、経時的な改善を示したが、いずれの時点においても、プラセボ群と比較した場合、各テデュグルチド群との差は統計学的に有意ではなかった。

ベースライン時及び試験期間を通じ、投与群間で炎症のサロゲートマーカーに差がほとんど認められなかった。C 反応性タンパクについては、各テデュグルチド群の値がプラセボ群を上回り、逆の傾向

表 2.7.6.26 - 1　CL0600-008 試験：試験の概要

を示したが、投与群間で統計学的有意差はみられなかった。試験期間を通じ、いずれの投与群でも白血球数及び血小板数は同程度であり、相対的に変化はみられなかった。Week 2 において、テデュグルチド群の血小板数に増加がみられ、プラセボ群と比較した場合、これらの差はいずれも統計学的に有意であった（$p < 0.05$）。しかしながら、Week 4 までにテデュグルチドの各群では減少が、またプラセボ群では増加がみられ、その差が縮小したことから、プラセボ群と比較した場合、統計学的有意差は認められなかった。

ベースライン時の血漿シトルリン（平均値）はいずれの投与群も同程度であった（範囲：21.6～24.7 μmol/L）。Week 2 及び Week 4 において、テデュグルチド群では血漿シトルリン（平均値）に上昇傾向がみられたが、プラセボ群では比較的一定であった。Week 8 において、0.05 mg 群及び 0.20 mg 群では、平均値の上昇傾向が続いたが、0.10 mg 群では Week 4 からわずかに低下した。テデュグルチド群における血漿シトルリンのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、Week 2、Week 4、及び Week 8 においていずれも統計学的に有意に高かった（$p=0.020$）。Week 4 及び Week 8 の両時点において、各テデュグルチド群におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値に持続的上昇がみられた（0.10 mg 群の Week 8 を除く）。

全般的に、ベースライン時の体重（平均値）は、プラセボ群がテデュグルチドの各群をわずかに上回った。しかしながら、試験期間を通じ、いずれの投与群でも体重（平均値）に、あまり変化はみられなかった。同様に、体重のベースラインからの変化量はいずれのテデュグルチド群でも同程度であり、プラセボ群と比較した場合、テデュグルチドの各群との差はいずれも統計学的に有意ではなかった。

<u>薬物動態の結果：</u>
テデュグルチドの皮下投与後の薬物動態は 1 次吸収と消失ラグタイムを伴う 1-コンパートメントモデルを用いて解析した。体重は V/F の共変量であったが、C_{max} への影響はわずかであった。しかし、体重は CL への影響がなかったので、曝露量、用量調整の必要はないと考えられる。
テデュグルチド用量とバイオアベイラビリティとの間に関連がみられた。しかし、この関連は先の用量漸増試験では認められず、0.10 mg/kg 群の曝露量が明らかに少ないことによると考えられる。テデュグルチド曝露と CDAI スコアには関連は認められなかった。これは今回の有効性評価で変動が散見されたためではないかと考えた。

血漿中シトルリン濃度はテデュグルチド曝露量の増加とともに上昇した。テデュグルチドの AUC_{ss} や $C_{ss,av}$ と血漿中シトルリン濃度との間に統計学的に有意な相関関係が認められた。しかし、被験者数が少ないため、ばらつきが大きく直接 PK/PD モデルは適切ではなかった。血漿中シトルリン濃度の変化はテデュグルチドを投与された被験者の CDAI スコアの変化に伴っているようにみえるが、プラセボ投与された被験者の CDAI 変化を勘案すると、確実な結論を得るためには更なる調査が必要と考える。

<u>安全性の結果：</u>
被験者 84 例（テデュグルチド群 67 例、プラセボ群 17 例）に 397 件（テデュグルチド群 341 件、プラセボ群 56 件）の有害事象が認められた。有害事象発現例数及び件数は各投与群とも同様であった。テデュグルチドを投与された 3 群間の有害事象発現例数及び件数も同様であった。概して、有害事象の多くは重症度が軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係について、治験薬と関連ありと判断された有害事象件数及び関連なしと判断された件数は全投与群間で同様であった。

本試験期間中に死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は 9 例（テデュグルチド群 8 例、プラセボ群 1 例）に 12 件（テデュグルチド群 11 件、プラセボ群 1 件）認められた。重篤な有害事象の大半（6/12 件）はテデュグルチド 0.10 mg 群の 4 例で発現した。テデュグルチド群で認められた重篤な有害事象の重症度は、ほとんど（9/11 件）が重度であった。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.26 - 1　　CL0600-008 試験：試験の概要

中止に至った有害事象は 18 例（テデュグルチド群 16 例、プラセボ群 2 例）に 38 件（テデュグルチド群 34 件、プラセボ群 4 件）認められた。中止に至った有害事象の多くはテデュグルチド 0.10 mg 群に認められ、その大半が治験薬と関連ありと判断された。中止に至った有害事象 38 件のうち 3 件は重篤な有害事象であった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図は試験期間中に比較的変化はなく、基準値を外れた値、臨床的に問題となる異常は非常に少数であった。またごく少数（6/100 例）の被験者にテデュグルチドに対する抗体の陽性反応が検出されたがテデュグルチドに特異な抗体は検出されなかった。

結論：

反応（CDAI スコア 150 未満、又は CDAI スコアがベースラインから 100 ポイント以上減少）、臨床的寛解（CDAI スコア 150 未満）、及び減少（CDAI スコアがベースラインから 100 ポイント以上減少）の各割合は、試験期間を通じ、評価したいずれの投与群でも同程度であった。テデュグルチド 0.20 mg 投与群では、プラセボ群と比べ臨床的寛解が高いことを示唆する傾向がみられたが、いずれの時点においてもプラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった。いずれの投与群においても、各割合は経時的にわずかな上昇を示したが、反応の割合に関するプラセボ群と各テデュグルチド群との比較では，統計学的有意差は認められなかった。

試験を通じ、いずれの投与群の CDAI スコアもベースライン（281.5～301.8）及び各時点で同程度であった。しかしながら、それぞれの投与群内（ITT 解析対象集団）では多少の差が観察された。ベースラインから Week 8 までの CDAI スコアに、テデュグルチド 0.20 mg 群では 100 ポイント以上の減少、0.10 mg 群では 62 ポイント以上の減少、0.05 mg 群では 86 ポイント以上の減少（いずれも最小二乗平均値）が認められ、一方、プラセボ群では 75 ポイント以上の減少が認められた。いずれの時点においてもテデュグルチド群とプラセボ群との比較で統計学的有意差は認められなかった。

一般に、CDAI スコアを構成するそれぞれの要素（下痢又は非常に柔らかい便の回数、痙攣性の腹痛の程度、及び一般的健康状態）は、いずれの投与群でも同程度であり、それぞれの要素は経時的な一定の改善（減少）を示した。しかし、いずれの時点においても、各テデュグルチド群とプラセボ群における差は統計学的に有意ではなかった。

他の投与群に比べて､テデュグルチド 0.10 mg 群における全体的な有効性の差は治験薬の曝露量が少ないことによると考えられる。

炎症のサロゲートマーカー（C 反応性タンパク、白血球数、血小板数）に関しては、試験期間中にほとんど変化がみられなかった。テデュグルチド群で、投与開始後に血小板数の上昇が一部の被験者でみられ、これらの差はプラセボ群との比較で統計学的に有意であった。しかし、Week 4 までに、テデュグルチドの各投与群では減少がみられ、一方プラセボ群では上昇がみられたことから、差が縮小し、プラセボ群との統計学的有意差はみられなかった。

血漿中シトルリンは腸不全と絨毛萎縮を含む吸収不良症候群患者の吸収腸細胞集団の測定に有用であると報告された（CPMP、1999）、そして、テデュグルチドが、腸管粘膜に対するその薬理効果によって、この血清マーカーに影響を及ぼすと予想された。本試験で、血漿シトルリンのベースラインからの変化量は、テデュグルチド群がプラセボ群を有意に上回り、プラセボ群と比較した場合、Week 2、Week 4、及び Week 8 における各テデュグルチド群との差はいずれも統計学的に有意であった（$p<0.020$）。このデータからは、テデュグルチドの効果が示唆されるが、反応の割合、寛解率及び／又は減少率に関してクローン病への効果は認められなかった。

体重と投与量はテデュグルチドの薬物動態に重要な影響を与える、人口統計学的、生理学的又は投与に関連する因子であり、バイオアベイラビリティ及び分布容積に影響を与えた。皮下投与後のテデュ

表 2.7.6.26 - 1　　CL0600-008 試験：試験の概要

グルチドのクリアランスは健康被験者のクリアランスと類似しており、このことは活動性クローン病がテデュグルチドの薬物動態に影響を与えないことを示唆している。

テデュグルチド曝露量と CDAI スコアとの間に明らかな関連性はなく、これは有効性の評価項目でばらつきが大きいためであると考えられた。血漿中シトルリン濃度はテデュグルチド曝露量の増加に伴い上昇したが、テデュグルチド AUC_{ss} や $C_{ss,av}$ と比較した場合、相関関係は有意であったが比較的弱かった。しかし、被験者数が少なく測定値のばらつきが大きかったため、直接 PK/PD モデルは採用しなかった。テデュグルチドを投与された被験者における血漿中シトルリン濃度の変化は CDAI スコアの変化と関連性があると考えられた。しかし、プラセボを投与された被験者における CDAI スコアの変化を勘案すると、確固たる結論のために更なる調査が必要であると考えられる。

全般的に、テデュグルチドの忍容性は良好であった。ほとんどの被験者が 1 件以上の有害事象を試験期間中に報告しており、その重症度は多くが軽度又は中等度であった。報告された有害事象の大部分は、器官別大分類「胃腸障害」及び「一般・全身障害及び投与部位の状態」に属する事象であり、被験者の病状から想定される範囲であった。投与群に関わらず、事象と治験薬との関連ありと評価される傾向があった。全体的に見ると、重篤な有害事象は、テデュグルチド投与例ではほとんどみられず、治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。試験期間中に死亡例の報告はなく、有害事象により試験を中止した被験者が少数みられたのみであった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図は試験期間中に変化はなく、基準外の値、臨床的に問題となる異常は非常に少数であった。抗テデュグルチド抗体が陽性であった被験者の数は極めて少なく（6/100 例）、検出された抗体でテデュグルチドに特異的であることが確認されたものはなかった。

27　CL0600-009 試験

（参考資料：5.3.5.4 項）

CL0600-009 試験の概要を表 2.7.6.27 - 1 に示す。

表 2.7.6.27 - 1　　CL0600-009 試験：試験の概要

試験識別番号	CL0600-009
標題	パイロット試験実施計画書 CL0600-008 を完了したクローン病患者を対象とし、ALX-0600 の安全性及び有効性を検討する非盲検継続投与試験
試験の相	2
目的	CL0600-008 試験において中等度活動性クローン病を呈し、当該試験を完了した被験者を対象とし、ALX-0600（テデュグルチド）を連日 12 週間投与したときの安全性及び有効性を評価すること。有効性の評価は、本試験の Week 12 において寛解（クローン病活動指数［CDAI］スコア 150 未満）に達した被験者の割合に基づいて行う。
方法：	本試験は、投与期を 12 週間、追跡調査期を 4 週間とする、非盲検継続投与試験である。被験者は試験期間を通じて 4 週間ごとに来院し、CDAI スコアの減少と寛解達成について評価を受けた。本試験への参加条件は、治験実施計画書 CL0600-008 を完了していることとした。先に CL0600-008 試験（プラセボ、0.05 mg/kg/日、0.10 mg/kg/日、又は 0.20 mg/kg/日）で割り付けられた投与群を確認し、被験者は、CL0600-009 試験において 0.10 mg/kg/日の投与群に割り付けられた。CL0600-008 試験の Week 8（Visit 5）における手順を本治験実施計画書のベースラインとした。初回投与は治験責任医師の監督下で実施した。
診断及び主要選択基準：	8 週間の CL0600-008 試験を完了し、引き続き、CL0600-008 試験の選択基準を全て満たし、いずれの除外基準にも抵触しなかった成人男性又は女性のクローン病外来患者（参加中の CDAI スコアの変化など、一部例外あり）を本試験に適格とした。
予定症例数及び解析対象例数（合計及び投与群ごと）：	予定症例数：最大 100 例； 有効性及び安全性解析対象例数：67 例
被験薬、用法・用量、バッチ番号：	テデュグルチド 0.10 mg/kg/日を、腹部 4 分割の 1 ヵ所又はいずれかの大腿部に、1 日 1 回、皮下投与した。 • ロット番号：8403021（0.5 mL 中に 10 mg）、8403011（0.5 mL 中に 10 mg） • 関連のある DR 番号：DR04034、DR04047、DR04093、DR04107、DR04114
対照薬、用法・用量、バッチ番号：	なし
投与期間：	テデュグルチドを 12 週間、1 日 1 回皮下投与。
評価基準：	有効性： 有効性の主要変数は、本試験の Week 12 において寛解（CDAI スコア 150 未満）に達した被験者の割合とした。 治験実施計画書に則った有効性の副次的評価項目は、CL0600-008 試験において反応が得られ、引き続きその反応を維持した被験者の割合；CL0600-008 試験では反応が得られなかったが本試験で反応が得られた被験者の割合とした（治験実施計画書 CL0600-008 において、反応とは、Week 8 時点で寛解を達成、又は CDAI スコアがベースラインから 100 ポイント以上減少と規定した）。寛解が得られた被験者では、クローン病に処方される副腎皮質ステロイド剤の漸減に対するテデュグルチドの効果

表 2.7.6.27 - 1　CL0600-009 試験：試験の概要

	を評価するものとした。しかしながら、CL0600-008 試験において有意差が認められなかったことから有効性の副次評価項目については解析しなかった。したがって、有効性の主要評価項目のみを解析した。 安全性： 安全性評価項目は、有害事象、テデュグルチドに対する抗体、体重の変化、バイタルサイン、臨床検査値、及び 12 誘導心電図とした。
統計手法：	全ての被験者に同一用量のテデュグルチドを投与し、実薬対照又はプラセボは用いなかった。全ての被験者のベースライン特性及び人口統計学的特性を要約するため、記述統計量（特定のカテゴリーにおける、n、平均値、標準偏差、中央値、最小値・最大値、被験者数及びその割合）を用いた。Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団及び Per-Protocol（PP）解析対象集団を対象として有効性を解析した。安全性の解析対象とした集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者とした。 有効性： 有効性の主要評価項目は、本試験の Week 12 において寛解（CDAI スコア 150 未満）に到達した被験者の割合とした。モデルをベースとする解析の方が従来型の解析より強力と考えられることから、従来型の単一時点データ解析の代わりに長期データ解析を用いた。有効性の副次的評価項目は、上記の通り、CL0600-008 試験において反応が得られ、引き続きその反応を維持した被験者の割合、及び CL0600-008 試験では反応が得られなかったが本試験で反応が得られた被験者の割合とした。これらの副次的解析は実施しなかった。 安全性： 試験治療下に発現した有害事象及びその他の安全性データ（バイタルサイン、体重、及び心電図）について表を作成し、記述統計量を用いて要約した。安全性臨床検査値についてはシフト表を作成した。抗体の有無を要約するため、テデュグルチドに対する抗体を有する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：	2 ヵ国、25 施設（米国及びカナダ）
試験期間	最初の被験者の組入れ：2004 年 3 月 23 日 最終被験者の完了：2005 年 11 月 03 日

要約及び結論

有効性の結果：

本試験に組み入れられ、投与を受けた 67 例のうち、本試験を完了した被験者は 45 例、中止した被験者は 22 例であった。全ての被験者は、本試験への組入れ前に CL0600-008 試験を完了していた。

主な中止理由の原因は、有害事象（13.4%）であり、同意の撤回（7.5%）及び追跡不能（6.0%）がこれに続いた。全般的に、投与群間で人口統計学的特性及びベースライン特性に大きな差はみられなかった。

本試験における有効性の主要評価項目は、Week 12 において寛解（CDAI スコア 150 未満）に到達した被験者の割合とした。Week 12 における臨床的寛解率は 21.1%～43.8%であった。Week 12 における最小二乗（LS）平均値は 59.9%～66.5%であった。既に述べたとおり、有効性の副次的評価項目については解析しなかった。したがって、解析を行ったのは有効性の主要評価項目のみであった。

安全性の結果：

被験者計 60 例に有害事象 285 件が発現した。事象の発現例数及び発現件数の分布に投与群間で大

表 2.7.6.27 - 1　　CL0600-009 試験：試験の概要

きな差はみられなかった。多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度と評価された。各投与群において重度の有害事象が発現した被験者の割合は 14.3%～31.6%であった。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の割合は 35.7%～62.5%であった。本試験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 10 例に 14 件認められた。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なかった。中止に至った有害事象は 9 例に 17 件認められた。これらの多く（17 件のうち 11 件）は治験薬との関連なしと判断された。中止に至った有害事象 17 件のうち 7 件は重篤な有害事象であった。

試験期間を通じ、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及び心電図に大きな変化はみられず、基準範囲を超える値や下回る値はほとんどなく、臨床的に問題となる異常所見も極めて少なかった。Week 16 の追跡調査来院時に心電図が臨床的に問題と判断された被験者が 1 例のみ認められた。その他の心電図で臨床的に問題と判断されたものはなかった。

試験終了時（Week 12）にテデュグルチドに特異的な抗体が 2 例に検出された。1 例は先行試験である CL0600-008 試験で投与開始直後に注射部位反応が発現した。これらはテデュグルチドのリスク/ベネフィットに臨床的に影響を与えるものではないと考えた。

結論：

以上より、本試験で検討した用量、投与頻度、及び投与期間では、本治験薬は安全であり、忍容性も良好であった。

28　SHP633-305 試験

（評価資料：5.3.5.2 項）

SHP633-305 試験の概要を表 2.7.6.28 - 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 2.7.6.28 - 1　SHP633-305 試験：試験の概要

試験識別番号	SHP633-305
試験の標題	SHP633-302 試験を終了した日本人短腸症候群小児患者を対象とした、テデュグルチドの前向き、非盲検、長期安全性及び有効性試験
試験の相	3
目的	主要目的 SHP633-302 試験を終了した日本人短腸症候群（SBS）小児患者において、テデュグルチドを長期投与した時の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的 SHP633-302 試験を終了した日本人 SBS 小児患者において、テデュグルチドを長期投与した時の有効性を評価する。
方法	本試験は、SHP633-302 試験を完了した日本人 SBS 小児被験者においてテデュグルチドの前向き、非盲検試験であり、長期安全性及び有効性を評価した。本試験は、SHP633-302 試験開始時の修正月齢 4 ヵ月～12 ヵ月未満の乳児コホートと 1～15 歳の小児コホートの 2 コホートで構成された。 スクリーニング後 12 週間以内に、初回来院（テデュグルチド無投与［NTT］来院又は投与前来院）を行った。テデュグルチドを投与されていない被験者（NTT 期間の被験者）は約 12 週間ごとに来院し、安全性及び PS の要件を確認した。スクリーニング後の任意の時点（NTT 期間中を含む）で、治験責任医師と被験者（及び／又は両親／保護者）がテデュグルチドの継続に同意した場合、テデュグルチド投与の選択基準を 1 つ以上満たした被験者は、速やかに投与前来院に進むことができた。 28 週間の投与サイクル（24 週間の投与期間及び 4 週間の追跡調査期間）が終了した後、12 週間以内に次の NTT 来院（又は必要に応じて再度の投与前来院）が行われ、被験者は疾患の経過に応じて複数の投与サイクル及び NTT 期間に参加することができた。全ての来院時及び電話時に、安全性をモニタリングし、必要に応じて PS を調整した。
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。 1. あらゆる治験に関する手順の実施前に、両親又は保護者の書面による同意を取得すること。 2. あらゆる治験に関する手順の実施前に、患者の書面によるアセントを取得すること（該当する場合で、治験審査委員会に適切と認められた場合）。 3. SHP633-302 試験を完了した者。 4. 被験者（及び／又は親／保護者）が、本試験の治験実施計画書に規定された治験の要件を理解し、それを遵守する意思があり、十分に遵守することができること。 試験登録の除外基準はなかった。

表 2.7.6.28 - 1 SHP633-305 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）	解析時：小児 7 例及び乳児 2 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、大腿又は上腕のいずれかに 1 日 1 回皮下投与した。 ロット番号：PR170614.001、PR180909.001、PR181006.001、R181208.003、PR18606.001 及び PR190602.002
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 28 週間の投与サイクルに参加した。各サイクルは、24 週間のテデュグルチド投与期間とこれに続く 4 週間の追跡調査期間（未投与）からなり、最長参加期間は約 3 年と予想された。
評価基準	安全性 • 有害事象 • バイタルサイン（体温、心拍数、血圧を含む） • 臨床検査値（生化学的検査、血液学的検査、尿検査） • 尿量 • 排便量 • 抗テデュグルチド抗体 • 消化器検査（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） • 体重、身長（体長）、頭囲（月齢 36 ヵ月まで）、及び体格指数（BMI）の Z スコア 有効性 有効性の評価項目について、SHP633-302 試験のベースライン値を基準として、テデュグルチド投与期間終了時（Week 24 又は投与終了時）及び各サイクルの各来院時に、以下の解析を行った。 • PS 量の 20%以上の減量 • PS 量の変化量及び変化率 • PS からの完全な離脱 • 週間 PS 施行日数の変化
統計手法	SHP633-302 試験の登録時の年齢による 2 つの被験者コホートについて解析した。乳児コホート：修正月齢 4 ヵ月～12 ヶ月未満、小児コホート：1～15 歳。 本試験では統計学的仮説検定は計画しなかった。連続変数（離散尺度で評価されるものを含む）は、記述統計量（被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最大値、及び最小値）を用いて要約した。カテゴリー変数については、被験者数及び割合を要約した。 安全性データ（臨床検査及びバイタルサインの評価を含む）は、来院ごとに要約した。有害事象も収集し、要約した。該当する場合、定量的安全性データ及びベースラインとの差について記述統計量を算出した。該当する場合は頻度集計を適用した。

表 2.7.6.28 - 1　SHP633-305 試験：試験の概要

治験責任医師及び実施医療機関	6 施設（日本）
試験期間	本治験中間報告書は、データカットオフ日である 2020 年 4 月 15 日（小児）及び 2020 年 7 月 14 日（乳児）までの解析データを記載したものであり、全例（小児コホート 7 例及び乳児コホート 2 例）について 6 ヵ月以上の試験期間が含まれている。 2019 年 9 月 12 日（最初の乳児被験者のスクリーニング日） 2017 年 8 月 23 日（最初の小児被験者のスクリーニング日） 2020 年 4 月 15 日（小児被験者のデータカットオフ日） 2020 年 7 月 14 日（乳児被験者のデータカットオフ日）

28.1 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 2.7.6.28 - 2 に示す。

治験実施計画書に規定したとおり、コア試験である SHP633-302 試験のベースライン時点で 1～15 歳であった小児コホート及び修正月齢 4～12 ヵ月未満であった乳児コホートの 2 つのコホートについて、試験結果を解析した。

治験実施計画書 Amendment 2（SHP633-302 試験の治験実施計画書 Amendment 3）では治験薬の調整及び投与に使用する付属キット（バイアルアダプターを含む）が変更された。また、治験実施計画書 Amendment 2 では、親／保護者へのトレーニングプロセス及び治験薬投与の監視を行うための措置を規定した。これらの理由により、小児コホート全体に加え、治験実施計画書 Amendment 2 以降に登録された小児被験者のみでの解析も行った（以降、SHP633-305 の実施計画書 Amendment2/SHP633-302 の実施計画書 Amendment 3 を Amendment と表記する）。

SHP633-302 試験では 10 例（小児コホート 8 例、乳児コホート 2 例）を組み入れた。うち小児 2 例は Amendment 前、残る小児 6 例及び乳児 2 例は Amendment 以降の組み入れであった。全例が SHP633-302 試験でテデュグルチドを投与された。SHP633-302 試験中、Amendment 前に組み入れられた小児 1 例が有害事象により治験を中止したため、SHP633-305 試験（以降、本試験）には残る 9 例（小児コホート 7 例、乳児コホート 2 例）が組み入れられた。小児コホートの 7 例のうち、6 例はデータカットオフ日までにテデュグルチドが投与され、残る 1 例は本試験では未投与であった。

表 2.7.6.28 - 2　SHP633-305 試験：被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Postamendment Children [a] (N=6) n (%)	Total Children (N=7) n (%)	Infants (N=2) n (%)
Treated with teduglutide during SHP633-305	5 (83.3)	6 (85.7)	2 (100.0)
Not treated during SHP633-305	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)
Discontinued IP or study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ongoing	6 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)

a Children enrolled after protocol Amendment 3 in the core study.
Source: Module 5.3.5.2, CSR Section 14, Table 14.1.2.1.

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.28 - 3 に示す。

SHP633-302 試験開始時における、小児コホート全体の年齢（平均値±SD）は、6.70±3.754 歳であり、男性の割合は 85.7%（6/7 例）であった。

SHP633-302 試験開始時における、乳児コホートの修正月齢（平均値±SD）は 9.95±1.202 ヵ月で、男女 1 例ずつであった。

ベースラインの成長パラメータは小児及び乳児のいずれも年齢に対する体重、身長及び BMI の Z スコアが低く、これらの被験者は慢性疾患又は栄養不足のために発育不全であったことが示唆された。

表 2.7.6.28 - 3　SHP633-305 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）

Parameters	Statistics	Postamendment Children [a] (N=6)	Total Children (N=7)	Infants (N=2)
Age of children at core study informed consent (years)	Mean (SD)	7.13 (3.915)	6.70 (3.754)	-
Age of infants at core study informed consent (months)				
Chronological age	Mean (SD)	-	-	10.80 (1.838)
Corrected gestational age	Mean (SD)	-	-	9.95 (1.202)
Sex				
Male	n (%)	5 (83.3)	6 (85.7)	1 (50.0)
Female	n (%)	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (50.0)
Race				
Asian (Japanese)	n (%)	6 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)
Height/length for age Z-score at baseline	Mean (SD)	-1.778 (1.4235)	-1.965 (1.3906)	-3.652 (1.1428)
Height/length for age percentile at baseline (%)	Mean (SD)	16.26 (28.067)	13.95 (26.340)	0.11 (0.157)
Weight for age Z-score at baseline	Mean (SD)	-1.606 (1.4116)	-1.886 (1.4859)	-2.916 (2.6705)
Weight for age percentile at baseline (%)	Mean (SD)	16.74 (18.102)	14.35 (17.692)	7.60 (10.751)
BMI for age Z-score at baseline (children only)	Mean (SE)	-0.860 (0.7067)	-0.962 (0.6059)	-
BMI for age percentile at baseline (children only) (%)	Mean (SE)	34.79 (15.440)	30.64 (13.692)	-

表 2.7.6.28 - 3 SHP633-305 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）

Parameters	Statistics	Postamendment Children [a] (N=6)	Total Children (N=7)	Infants (N=2)
Weight for length Z-score at baseline (infants only)	Mean (SE)	-	-	-1.349 (3.4688)
Weight for length percentile at baseline (%) (infants only)	Mean (SE)	-	-	49.15 (49.148)
Head circumference [b] for age Z-score at baseline	Mean (SE)	n=1 2.633 (-)	n=1 2.633 (-)	0.040 (1.9902)
Head circumference [b] for age percentile at baseline (%)	Mean (SE)	n=1 99.58 (-)	n=1 99.58 (-)	50.22 (47.663)

SD=standard deviation; SE=standard error.
Note: Demographic and baseline data are from baseline in the core study.
a Children enrolled after core study protocol Amendment 3.
b Head circumference was calculated for children up to 36 months of age.
Source: Module 5.3.5.2, CSR Section 14, Table 14.1.3.1.

小児コホートの SBS の罹患歴（平均値±SD）は 6.66±3.737 年（SHP633-302 試験開始時）であった。SBS の主な原因は、中腸軸捻転（6 例、85.7%）であった。残存小腸の長さ（平均値±SD）は 22.00±17.056 cm であった。小児コホートの各被験者では結腸は少なくとも 30%以上残存しており、結腸残存率（平均値±SD）は 90.00±26.458%であった。小児被験者はいずれもストーマを有していなかった。小児コホート 7 例中 5 例（71.4%）が回腸末端部を有し、そのうち 4 例（80.0%）が回盲弁を有していた。Amendment 前に登録されたのは小児コホートの 1 例のみであったため、Amendment 以降に登録した 6 例の小児のデータは小児コホート全体と同様であった。

乳児コホートの SBS の罹患期間（平均値±SD）は 10.66±1.928 ヵ月（SHP633-302 試験開始時）であり、ほぼ生後すぐの発症であった。SBS の主な原因は、中腸軸捻転及び中腸の先天的欠損が各 1 例であった。乳児被験者 2 例はいずれもストーマを有していなかった。残存小腸の長さ（平均値±SD）は 6.00±5.657 cm であった。結腸は、乳児被験者 1 例では 50%、他の 1 例は 100%残存していた。乳児被験者のうち 1 例は回腸末端部及び回盲弁を有していた。

28.2 有効性の結果

PS 量は被験者日誌データ及び医師処方データの 2 種のデータに基づく。被験者日誌の PS 量は、既定の来院日の 7 日以内の被験者日誌に記録された 1 日量に基づいて計算した。医師処方データは、電子症例報告書に基づく。概して、有効性評価項目において、被験者日誌と医師処方データの間に顕著な差異は見られなかった。被験者日誌データは医師処方データよりも有効性をより正確に反映する測定値であると判断した。したがって、有効性の要約は、被験者日誌データの結果に焦点を当てる。

本中間報告のデータカットオフにより、投与サイクルの進行ごとに被験者数が減少し、Cycle 3のデータが得られたのは2例のみであり、Cycle 4又はCycle 5のデータが得られたのは1例のみであった。
有効性のベースラインにはSHP633-302試験のベースラインを用いた。

28.2.1　PS量のベースラインからの変化

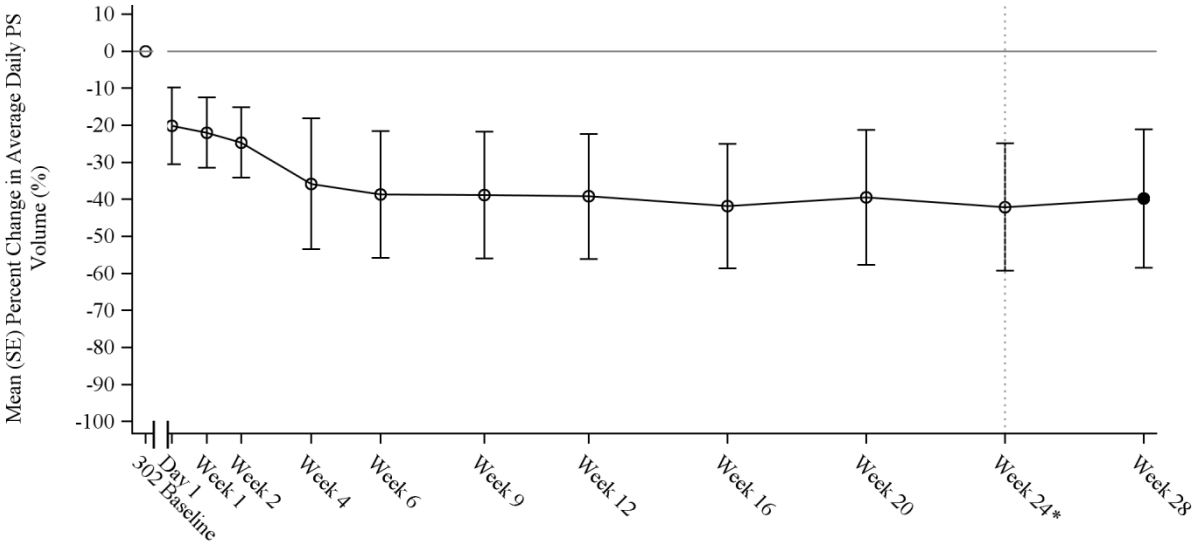
28.2.1.1　PS量のベースラインからの変化（被験者日誌データに基づく）

Amendment以降に登録された小児被験者のPS量は、ベースライン時52.9±26.97 mL/kg/日（平均値±SD）であり、ベースラインから本試験のCycle 1投与終了時（Week 24）までの変化量（平均値±SD）は−19.6±12.24 mL/kg/日（中央値：−21.5 mL/kg/日）、変化率（平均値±SD）は−42.1±38.37%（中央値：−39.0%）であった。ベースラインからCycle 1 Week 28までの変化率（平均値）は−39.8%であったことから、投与終了時からWeek 28までの4週間のテデュグルチド無投与での追跡調査期間中、PS量の減少はほぼ維持されていたことが示唆された。Amendment以降の小児被験者におけるベースラインからCycle 1各来院時のPS量の変化率を図 2.7.6.28 - 1に示す。

小児コホート全体のPS量は、ベースライン時61.5±33.57 mL/kg/日であり、ベースラインから本試験のCycle 1投与終了時（Week 24）までの変化量（平均値±SD）は−21.5±11.83 mL/kg/日（中央値：−25.3 mL/kg/日）、変化率（平均値±SD）は−39.6±34.86%（中央値：−33.0%）であった。ベースラインからCycle 1 Week 28までの変化率（平均値）は−36.8%であったことから、投与終了時からWeek 28までの4週間のテデュグルチド無投与での追跡調査期間中、PS量の減少はほぼ維持されていたことが示唆された。

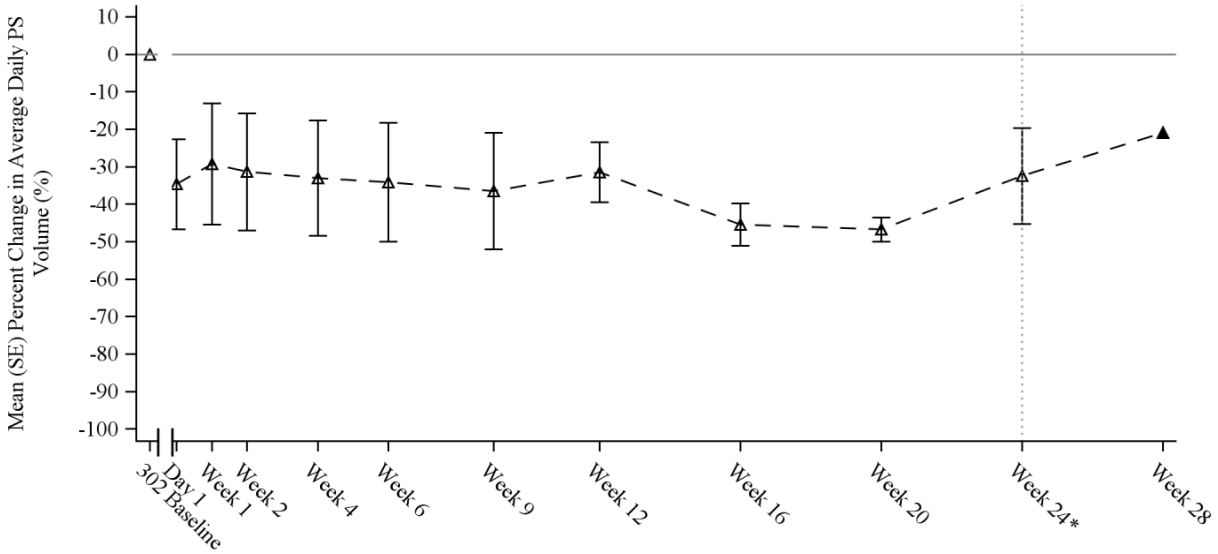
乳児コホートのPS量は、ベースライン時99.7±5.56 mL/kg/日であり、ベースラインから本試験のCycle 1投与終了時（Week 24）までの変化量（平均値±SD）は−31.9±16.24 mL/kg/日（中央値：−31.9 mL/kg/日）、変化率（平均値±SD）は−32.5±18.10%（中央値：−32.5%）であった。これは小児コホート全体と同程度であった。ベースラインからCycle 1各来院時のPS量の変化率は図 2.7.6.28 - 2のとおりであった。

図 2.7.6.28 - 1　SHP633-305 試験：ベースラインから Cycle 1 の各来院の PS 量の変化率（平均値±SE）（安全性解析対象集団［治験実施計画書 Amendment 以降に登録された小児被験者］）



*=end of treatment.
Note: Percent change at core study baseline was presented as 0 in the figure.
Source: Module 5.3.5.2, CSR Section 14, Figure 14.2.1.1.

図 2.7.6.28 - 2　SHP633-305 試験：ベースラインから Cycle 1 の各来院の PS 量の変化率（平均値±SE）（安全性解析対象集団［乳児被験者］）



*=end of treatment.
Note: Percent change at core study baseline was presented as 0 in the figure.
Source: Module 5.3.5.2, CSR Section 14, Figure 14.2.1.1.

28.2.1.2　PS 量のベースラインからの変化（医師処方データ［PS 処方量］に基づく）

Amendment 以降に登録された小児被験者の PS 処方量は、ベースライン時 53.9±30.18 mL/kg/日であり、ベースラインから本試験の Cycle 1 投与終了時（Week 24）までの変化量（平均値±SD）

は−20.6±12.34 mL/kg/日（中央値：−23.2 mL/kg/日）、変化率（平均値±SD）は−42.5±38.02%（中央値：−38.5%）であった。ベースラインから Cycle 1 Week 28 の変化率（平均値）は−40.1%であったことから、投与終了時から Week 28 までの 4 週間のテデュグルチド無投与での追跡調査期間中、PS 処方量の減少はほぼ維持されていたことが示唆された。

小児コホート全体の PS 処方量は、ベースライン時 62.0±34.90 mL/kg/日であり、ベースラインから Cycle 1 の投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−20.9±11.06 mL/kg/日（中央値：−22.9 mL/kg/日）、変化率（平均値±SD）は−38.8±35.19%（中央値：−29.6%）であった。ベースラインから Cycle 1 Week 28 までの変化率（平均値）は−37.5%であったことから、投与終了時から Week 28 までの 4 週間のテデュグルチド無投与での追跡調査期間中、PS 処方量の減少はほぼ維持されていたことが示唆された。

乳児コホートの PS 処方量は、ベースライン時は 95.5±4.48 mL/kg/日であり、ベースラインから Cycle 1 の投与終了時までの変化量（平均値±SD）は−31.3±26.77 mL/kg/日（中央値：−31.3 mL/kg/日）、変化率（平均値±SD）は−32.1±26.51%（中央値：−32.1%）であった。これは、小児コホート全体と同程度であった。

28.2.2　PS 量のベースラインから 20%以上の減少

Amendment 以降に登録された小児被験者（5 例）では、体重で標準化した PS 量がベースラインから 20%以上減少した被験者数は、Day 1 時点では被験者日誌データ及び医師処方データともに 2 例（40.0%）であり、Cycle 1 終了時では、被験者日誌データに基づくと 3 例（60.0%）、医師処方データに基づくと 4 例（80.0%）となった。これらの被験者は 4 週間のテデュグルチド無投与での追跡調査期間中 PS 量の減少を維持した。小児コホート全体でも同様の結果であった。

乳児コホート（2 例）では、体重で標準化した PS 量がベースラインから 20%以上減少した被験者数は、Day 1 時点では被験者日誌データでは 2 例（100%）、医師処方データでは 1 例（50.0%）であった。投与終了時まで被験者日誌データ及び医師処方データともに 20%以上の減少を維持した被験者数は 1 例であった。

28.2.3　完全離脱

小児コホートでは 2 例が経腸の自律性を獲得した。1 例は SHP633-302 試験で経腸の自律性を獲得し本試験中も維持しており、残る 1 例は本試験で経腸の自律性を獲得した（5.3.5.2 項 CSR Table 14.2.2.2）。

小児被験者 1 例（被験者番号：[redacted]）は、SHP633-302 試験で Week 12 に経腸の自律性を獲得し、経腸の自律性が維持されているため、本試験ではテデュグルチド投与せず NTT 期間を継続しており、データカットオフ時も経腸の自律性を維持していた。この被験者は SHP633-302 試験のベースライン時に 1[redacted] 歳であり、中腸軸捻転による SBS を有していた。残存小腸の長さは 25 cm と推定され、回腸末端部及び回盲弁を有し、結腸は 100%残存していた。

別の小児被験者 1 例（被験者番号：[redacted]）は本試験の Cycle 1 Week 4 に経腸の自律性を獲得し、Cycle 2 Week 12 まで維持した。本被験者は SHP633-302 試験のベースライン時に[redacted].4 歳であり、腸閉塞による SBS を有していた。残存小腸の長さは 48 cm と推定され、回腸末端部及び回盲弁を有さず、結腸は 100%残存していた。

乳児コホートでは両乳児被験者とも、Cycle 1 投与終了時において、被験者日誌データに基づく PS 量はベースラインから 20%の減少を達成したが、いずれも経腸の自律性は獲得していなかった。

28.2.4　週間 PS 施行日数の減少

SHP633-302 試験のベースラインの週間 PS 施行日数は、全ての被験者で 7 日であった。SHP633-302 試験又は本試験で、経腸の自律性を獲得した被験者は小児被験者 2 例であった。

Amendment 以降に登録された小児被験者では、被験者日誌データに基づく週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、Cycle 1 で−1.4±3.13 日/週、Cycle 2 で−1.8±3.50 日/週、Cycle 3 で 0.0 日/週であった（各サイクルの投与終了時点のデータ）。ベースラインから Cycle 1 Week 28 までの変化量（平均値）は−1.4 日/週であったことから、投与終了時から Week 28 までの 4 週間のテデュグルチド無投与での追跡調査期間中、週間 PS 施行日数の減少が維持されていたことが示唆された。

小児コホート全体では、被験者日誌データに基づく週間 PS 施行日数のベースラインからの変化量（平均値±SD）は、Cycle 1 では−1.2±2.86 日/週、Cycle 2 では−1.4±3.13 日/週、Cycle 3、Cycle 4、Cycle 5 及び Cycle 6 では 0.0 日/週であった。ベースラインから Cycle 1 Week 28 までの変化量（平均値）は−1.2 日/週であったことから、投与終了時から Week 28 までの 4 週間のテデュグルチド無投与での追跡調査期間中、週間 PS 施行日数の減少が維持されていたことが示唆された。

乳児コホートでは、週間 PS 施行日数は減少せず、ベースライン時及び試験期間を通じて週間 PS 施行日数は 7 日であった。

28.3 安全性の結果

28.3.1　曝露状況

安全性解析対象集団におけるテデュグルチドの曝露状況を表 2.7.6.28 - 4 に示す。

小児コホートにおけるテデュグルチドの曝露期間（平均値±SD）は 68.33±38.922 週（範囲：24.0～147.9 週）であった。小児コホート 7 例のうち 6 例はデータカットオフまでに本試験でテデュグルチド投与を 24 週間受け（コア試験も含めた総投与期間は 1 年）、残る 1 例はコア試験で経腸の自律性を獲得し、それを維持していたため本試験ではテデュグルチドを投与せず、NTT 期間を継続している。

乳児コホートにおけるテデュグルチドの曝露期間（平均値±SD）は 42.93±7.374 週であった。各乳児被験者の曝露期間はそれぞれ、37.7 週及び 48.1 週であった。

表 2.7.6.28 - 4　SHP633-305 試験：治験薬への曝露（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistics	Postamendment Children [a] (N=6)	Total Children (N=7)	Infants (N=2)
Overall extent of exposure (weeks)	Mean (SD)	55.07 (18.495)	68.33 (38.922)	42.93 (7.374)
	Median	57.86	60.29	42.93
	Min, Max	24.0, 80.0	24.0, 147.9	37.7, 48.1
Any Exposure	n (%)	6 (100.0)	7 (100.0)	2 (100.0)
0-<12 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
12-<24 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
24-<48 weeks	n (%)	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (50.0)
48-<72 weeks	n (%)	4 (66.7)	4 (57.1)	1 (50.0)
72-<96 weeks	n (%)	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)
96-<120 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
120-<144 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
144-<168 weeks	n (%)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
At least 168 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SD=standard deviation

[a] Children enrolled after protocol Amendment 3 in the core study.

Note: Overall extent of exposure in weeks is calculated as [the exposure in days in the SHP633-302 study (date of last dose - date of first dose + 1) + the sum of extent of exposure across all cycles in the SHP633-305 extension study]/7.

Source: Module 5.3.5.2, CSR Section 14, Table 14.3.1.1.

28.3.2　有害事象

SHP633-302 試験又は本試験での治験薬投与後に発現した有害事象、重症度が悪化した有害事象及び既存の疾病、徴候、症状の増悪した事象を試験治療下に発現した有害事象（TEAE）と定義した。本項では特に断りのない限り、有害事象とは TEAE であり、重篤な有害事象とは試験治療下の重篤な有害事象を示す。本概要では、本試験（SHP633-305 試験）の eCRF に記録された有害事象のみを要約した。

28.3.2.1　有害事象の概要

有害事象の一覧を表 2.7.6.28 - 5 に示す。

小児コホートでは 7 例（100%）に 101 件の有害事象が発現した。うち 2 例（28.6%）に発現した 2 件が治験薬と関連ありとされた。全ての有害事象は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は 6 例（85.7%）に 18 件発現したが、いずれも治験薬と関連なしとされた。有害事象による治験薬の投与中止、死亡例、及び特に注目すべき有害事象はいずれもみられなかった。

乳児コホートでは 2 例（100%）に 12 件の有害事象が発現した。うち 4 件が重篤であった。有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、重度の有害事象は 1 件（急性膵炎）であった。治験薬と関連ありとされた有害事象、死亡、中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.28 - 5　SHP633-305 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Description	Postamendment Children [a] (N=6), n (%), [m]	Total Children (N=7), n (%), [m]	Infants (N=2), n (%), [m]
At least one TEAE	6 (100.0), [62]	7 (100.0), [101]	2 (100.0), [12]
At least one TEAE related to the IP	2 (33.3), [2]	2 (28.6), [2]	0
At least one TESAE	5 (83.3), [13]	6 (85.7), [18]	2 (100.0), [4]
At least one TESAE related to the IP	0	0	0
TEAE severity			
Mild	6 (100.0), [53]	7 (100.0), [86]	2 (100.0), [9]
Moderate	2 (33.3), [9]	3 (42.9), [15]	1 (50.0), [2]
Severe	0	0	1 (50.0), [1]
TEAE worst severity			
Mild	4 (66.7)	4 (57.1)	1 (50.0)
Moderate	2 (33.3)	3 (42.9)	0
Severe	0	0	1 (50.0)
TESAE severity			
Mild	3 (50.0), [6]	4 (57.1), [7]	1 (50.0), [2]
Moderate	2 (33.3), [7]	3 (42.9), [11]	1 (50.0), [1]
Severe	0	0	1 (50.0), [1]
TEAEs leading to discontinuation	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0
TEAEs of special interest [b]	0	0	0

IP=investigational product; m= number of events; TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment-emergent serious adverse event.
[a] Children enrolled after protocol Amendment 3 in the core study.
[b] TEAEs of special interest were defined as polyps of the colon or neoplasia.
Note: Subjects are counted no more than once for incidence, but can be counted multiple times for the number of events.
Source: Module 5.3.5.2, CSR Section 14, Table 14.3.2.1.

28.3.2.2　有害事象の分析

試験中に発現した有害事象の概要を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.28 - 6 に示す。小児コホートで頻度の高い有害事象の SOC は「胃腸障害」（100.0%）、「感染症および寄生虫症」（85.7%）、「製品の問題」及び「皮膚および皮下組織障害」（71.4%）並びに「傷害、中毒および処置合併症」（57.1%）であった。

頻度の高い有害事象は、ウイルス性上気道感染（4 例［57.1%］21 件）、医療機器破損（3 例［42.9%］5 件）、発熱（3 例［42.9%］3 件）であった。医療機器関連の有害事象は全て、PS に使用した中心静脈カテーテルの合併症であり、テデュグルチドの調製及び投与に使用した医療機器に関連したものではなかった。

乳児被験者で 2 例（100.0%）ともに発現した有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」のみであった。PT 別の有害事象はいずれも乳児被験者各 1 例に発現した事象であった。

表 2.7.6.28 - 6 SHP633-305 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT		Postamendment Children[a] (N=6)		Total Children (N=7)		Infants (N=2)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Any TEAEs		**6 (100.0)**	**62**	**7 (100.0)**	**101**	**2 (100.0)**	**12**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1**	**0**	**0**
Anaemia	貧血	0	0	1 (14.3)	1	0	0
Eye disorders	**眼障害**	**2 (33.3)**	**3**	**2 (28.6)**	**3**	**0**	**0**
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (16.7)	2	1 (14.3)	2	0	0
Eye discharge	眼脂	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**6 (100.0)**	**14**	**7 (100.0)**	**15**	**1 (50.0)**	**1**
Dental caries	齲歯	2 (33.3)	2	2 (28.6)	2	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Cheilitis	口唇炎	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Colonic haematoma	結腸血腫	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Enteritis	小腸炎	1 (16.7)	3	1 (14.3)	3	0	0
Enterocolitis	腸炎	1 (16.7)	2	1 (14.3)	2	0	0
Gastric disorder	胃障害	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Lip dry	口唇乾燥	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Stomatitis	口内炎	1 (16.7)	1	2 (28.6)	2	0	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	0	0	0	1 (50.0)	1
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (33.3)**	**3**	**3 (42.9)**	**4**	**1 (50.0)**	**1**
Pyrexia	発熱	2 (33.3)	2	3 (42.9)	3	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	0	0	0	0	1 (50.0)	1
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1 (16.7)**	**1**	**1 (14.3)**	**1**	**0**	**0**
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Immune system disorders	**免疫系障害**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**4**	**0**	**0**
Food allergy	食物アレルギー	0	0	1 (14.3)	4	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**5 (83.3)**	**15**	**6 (85.7)**	**34**	**2 (100.0)**	**6**
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	3 (50.0)	7	4 (57.1)	21	1 (50.0)	1
Adenoviral conjunctivitis	アデノウイルス結膜炎	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Beta hemolytic streptococcal infection	β溶血性レンサ球菌感染	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (16.7)	1	2 (28.6)	3	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Influenza	インフルエンザ	1 (16.7)	1	2 (28.6)	2	0	0
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	1 (50.0)	1
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Gastroenteritis adenovirus	アデノウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (50.0)	1

表 2.7.6.28 - 6 SHP633-305 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT		Postamendment Children[a] (N=6)		Total Children (N=7)		Infants (N=2)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	0	0	1 (14.3)	1	0	0
Infected bite	咬傷感染	0	0	1 (14.3)	1	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (50.0)	1
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	1 (50.0)	2
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**3 (50.0)**	**4**	**4 (57.1)**	**6**	**0**	**0**
Wound complication	創合併症	2 (33.3)	2	2 (28.6)	2	0	0
Fall	転倒	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Gastrostomy tube site complication	胃瘻管部合併症	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Fracture	骨折	0	0	1 (14.3)	1	0	0
Injury corneal	角膜損傷	0	0	1 (14.3)	1	0	0
Investigations	**臨床検査**	**2 (33.3)**	**2**	**3 (42.9)**	**3**	**1 (50.0)**	**1**
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	1	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (50.0)	1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**2 (33.3)**	**2**	**3 (42.9)**	**6**	**0**	**0**
Dehydration	脱水	1 (16.7)	1	2 (28.6)	2	0	0
Hypozincaemia	低亜鉛血症	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	0	1 (14.3)	1	0	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	0	1 (14.3)	2	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (33.3)**	**2**	**2 (28.6)**	**2**	**0**	**0**
Joint swelling	関節腫脹	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (50.0)**	**1**
Seizure	痙攣発作	0	0	0	0	1 (50.0)	1
Product issues	**製品の問題**	**4 (66.7)**	**6**	**5 (71.4)**	**7**	**0**	**0**
Device breakage	医療機器破損	2 (33.3)	4	3 (42.9)	5	0	0
Device damage	医療機器損傷	2 (33.3)	2	2 (28.6)	2	0	0
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (16.7)**	**1**	**1 (14.3)**	**1**	**0**	**0**
Head banging	頭を激しくぶっつける	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**3 (50.0)**	**4**	**3 (42.9)**	**4**	**0**	**0**
Cough	咳嗽	2 (33.3)	2	2 (28.6)	2	0	0
Asthma	喘息	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**4 (66.7)**	**5**	**5 (71.4)**	**10**	**1 (50.0)**	**2**
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	2 (33.3)	2	2 (28.6)	2	0	0

表 2.7.6.28 - 6 SHP633-305 試験：有害事象一覧（安全性解析対象集団）

SOC / PT		Postamendment Children[a] (N=6)		Total Children (N=7)		Infants (N=2)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Dry skin	皮膚乾燥	1 (16.7)	1	2 (28.6)	2	0	0
Rash	発疹	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Skin erosion	皮膚びらん	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	0	1 (50.0)	1
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (14.3)	1	0	0
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	0	0	0	0	1 (50.0)	1
Miliaria	汗疹	0	0	1 (14.3)	1	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (14.3)	2	0	0

PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
[a] Children enrolled after protocol Amendment 3 in the core study.
Note: TEAEs were defined as any adverse events whose onset occurred, severity worsened or intensity increased during or after receiving the first IP dose in the core study. Only AEs recorded in the current study are summarized.
Note: Subjects were counted no more than once for incidence but counted multiple times for the number of events.
Note: SOCs and PTs were coded using MedDRA 20.0.
Source: Module 5.3.5.2, CSR Section 14, Table 14.3.2.2.

28.3.2.2.1　　重症度別有害事象

乳児被験者 1 例に重度かつ重篤な急性膵炎が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の全ての有害事象は軽度又は中等度であった。

28.3.2.2.2　　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 2.7.6.28 - 7 に示す。

小児コホートでは、治験薬と関連ありとされた有害事象は 2 例（28.6%）に 2 件認められた（胃障害及び注射部位疼痛）。

乳児コホートでは、治験薬と関連ありとされた有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.28 - 7　SHP633-305 試験：治験薬と関連ありとされた有害事象一覧
（安全性解析対象集団）

SOC PT		Postamendment Children[a] (N=6)		Total Children[a] (N=7)		Infants (N=2)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Any TEAEs related to treatment		**2 (33.3)**	**2**	**2 (28.6)**	**2**	**0**	**0**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (16.7)**	**1**	**1 (14.3)**	**1**	**0**	**0**
Gastric disorder	胃障害	1 (16.7)	1	1 (14.3)	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**	**1 (16.7)**	**1**	**1 (14.3)**	**1**	**0**	**0**
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0

SOC=System Organ Class; PT=preferred term.
[a] The number of children enrolled based upon protocol Amendment 3 and 4.
Note: Relationship to study treatment was based upon investigator assessment.
Note: Subjects were counted multiple times if they had multiple AEs with different relationship.
Note: SOCs and PTs were coded using MedDRA 20.0.
Source: Module 5.3.5.2, CSR Section 14, Table 14.3.2.5a.

28.3.3　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。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.28 - 8 に示す。

小児コホートでは 6 例（85.7%）に 18 件の重篤な有害事象が発現した。小児コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、医療機器破損 3 例（42.9%）5 件及び医療機器関連感染 2 例（28.6%）3 件であった。医療機器関連の有害事象は全て、PS に使用した中心静脈カテーテルの

合併症であり、テデュグルチドの調製及び投与に使用した医療機器に関連したものではなかった。治験薬と関連ありとされた重篤な有害事象はみられなかった。

乳児コホートでは 1 例に重篤な有害事象（急性膵炎）による治験薬の投与中断が認められた。その他、重篤な有害事象としてアデノウイルス性胃腸炎、痙攣発作及び上気道感染が各 1 例に発現した。治験薬と関連ありとされた重篤な有害事象はみられなかった。

中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は認められなかった。

月齢 1[redacted].1 ヵ月の女児被験者（被験者番号：[redacted]）において、治験薬投与開始から 98 日後の 2019 年 12 月 30 日に重度の重篤な有害事象である急性膵炎を認め、治験薬の投与が中断された。本有害事象は治験薬と関連なしとされた。データカットオフの直後に、本被験者は重度の急性膵炎のリスクのため試験を中止した。したがって、この中止は本中間解析には反映されていない。

表 2.7.6.28 - 8　SHP633-305 試験：重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT		Postamendment Children[a] (N=6)		Total Children (N=7)		Infants (N=2)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Any TESAEs		**5 (83.3)**	**13**	**6 (85.7)**	**18**	**2 (100.0)**	**4**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**3 (50.0)**	**4**	**3 (42.9)**	**4**	**1 (50.0)**	**1**
Colonic haematoma	結腸血腫	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Enteritis	小腸炎	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Enterocolitis	腸炎	1 (16.7)	2	1 (14.3)	2	0	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	0	0	0	1 (50.0)	1
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 (14.3)**	**1**	**0**	**0**
Pyrexia	発熱	0	0	1 (14.3)	1	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**3 (50.0)**	**4**	**4 (57.1)**	**6**	**1 (50.0)**	**2**
Beta hemolytic streptococcal infection	β溶血性レンサ球菌感染	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (16.7)	1	2 (28.6)	3	0	0
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0
Gastroenteritis adenovirus	アデノウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (50.0)	1
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	1 (50.0)	1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1**	**0**	**0**

表 2.7.6.28 - 8 SHP633-305 試験：重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

SOC PT		Postamendment Children[a] (N=6)		Total Children (N=7)		Infants (N=2)	
		n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	0	1 (14.3)	1	0	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (50.0)**	**1**
Seizure	痙攣発作	0	0	0	0	1 (50.0)	1
Product issues	**製品の問題**	**3 (50.0)**	**5**	**4 (57.1)**	**6**	**0**	**0**
Device breakage	医療機器破損	2 (33.3)	4	3 (42.9)	5	0	0
Device damage	医療機器損傷	1 (16.7)	1	1 (14.3)	1	0	0

SOC=system organ class; PT=preferred term.
[a] The number of children enrolled under protocol Amendment 3 and 4.
Note: Subjects were counted no more than once for incidence, but counted multiple times for the number of events.
Note: SOCs and PTs were coded using MedDRA 20.0.
Source: Module 5.3.5.2, CSR Section 14, Table 14.3.2.7.

特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は、結腸ポリープ又は肝胆道系を含む消化器における腫瘍と定義した。小児被験者及び乳児被験者ともに、特に注目すべき有害事象の発現はみられなかった。

臨床検査値

血液生化学検査の基準範囲外の値が被験者の大半で認められたが、以下に述べた結果を除き、顕著なものではなかった。

被験者番号：[redacted] の小児に軽度の有害事象としてリパーゼ増加（CTCAE Grade 3）が認められ、治験薬との因果関係は否定されたが、データカットオフ時点で未回復であった。乳児被験者 1 例に基準値上限（ULN）の 3 倍を超えるリパーゼ増加が認められたが、有害事象として報告されなかった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇が小児被験者 1 例及び乳児被験者 1 例に認められた。いずれも中等度の上昇であり、小児被験者では非特異的な基礎疾患による一過性の上昇、乳児被験者では高用量の抗痙攣薬による上昇であった。その他顕著な異常値として、小児被験者では ULN の 3 倍を超えるアミラーゼ増加、マグネシウム低値（0.4114 mmol/L 未満）、トリグリセリド高値（5.65 mmol/L 超）及びカリウム高値（6.5 mmol/L 超）が各 1 例にみられ、乳児被験者ではグルコース増加（13.875 mmol/L 超）が 1 例にみられた。これらの顕著な異常値はいずれも有害事象として報告されなかった。

血液学的検査、尿検査及び凝固検査の結果、いずれのサイクルにおいても顕著な異常値はなかった。

28.3.4 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

脈拍数、血圧及び体温に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

いずれの被験者においても、身体所見で新たな所見は認められなかった。

体重、身長、BMI 及び頭囲の Z スコア

1～15 歳の小児被験者において、成長パラメータ（体重、身長、BMI 及び頭囲の Z スコア）に臨床的に問題となる変化は見られず、このことは PS 量が被験者の栄養必要量に応じて正しく調整されていたことを示唆する。乳児被験者では体重増加が認められた。

消化器検査

便潜血検査陽性が、Cycle 1 Week 24 に小児被験者 1 例、最終サイクルの投与終了時に小児被験者 1 例で認められたが、いずれも臨床的に意味のある結果ではなかった。

抗テデュグルチド抗体

抗テデュグルチド抗体陽性であった被験者（中和抗体陽性を含む）では、ベースラインからの PS 量の減少が持続しており、抗テデュグルチド抗体陽性と有効性の欠如に関連性は認められなかった。抗テデュグルチド抗体陽性であった被験者ではテデュグルチドに関連した過敏症反応の報告はなく、抗テデュグルチド抗体陽性と過敏症に関連性は認められなかった。

28.4 結論

テデュグルチド 0.05 mg/kg の 1 日 1 回皮下投与により、腸管不全を有する乳児を含む日本人小児 SBS 患者（修正月齢 4 ヵ月～15 歳）において臨床的に意義のある PS 量の減少が認められた。本試験でみられた結果は、SHP633-302 試験及びこれまでに実施された腸管不全を有する小児 SBS 患者を対象とした試験での結果と同様であった。

日本人 SBS 小児患者において、テデュグルチド長期投与の忍容性は概して良好であった。本試験で発現した有害事象の特性及び発現頻度は、被験者の基礎疾患を反映しており、SHP633-302 試験及びこれまでに実施された SBS 小児患者を対象とした試験での結果と概ね同様であった。

28.5 付録

28.5.1 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	医療機器破損（3 件）
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted].7 歳、男性、日本人
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	2019 年 05 月 15 日
投与終了日	2020 年 04 月 15 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は[redacted] 歳の日本人男性であり、2016 年 1 月 9 日に短腸症候群と診断された（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.2）。2019 年 4 月 24 日、被験者から文書による同意を取得した（Appendix 16.2, Listing 16.2.3）。

被験者の更新された既往歴には、SHP633-302 試験完了時で持続中の注射部位反応及び鼻炎、並びに 2019 年 4 月 9 日～同年 5 月 22 日のアデノウイルス感染があった（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.3）。以前の既往歴には、吻合部漏出及び医療機器関連敗血症があった。併存疾患には、短腸症候群及びビタミン D 欠乏があった。アレルギー歴には食物アレルギーがあった。手術・処置歴には、小腸切除及びカテーテル留置があった。

治験期間中の併用薬には、ペリアクチン、アルファロール、ヘパフラッシュ、エネーボ、PN ツイン、亜セレン酸ナトリウム、ヘパリンナトリウム、ヒシファーゲン C、エルカルチン FF、メイロン、ミネリック-5、ソルデム 1、ヴィーン D、ビタジェクト、プロポフォール、アナペイン注、ブリディオン、エスラックス、フェンタニルクエン酸塩注射液、ケイツーN、フィジオ 140、セファメジン、イコサペント酸エチル、アスベリンシロップ、カロナールシロップ、ムコソルバンシロップ、ソルデム 3A、シーパラ、ブドウ糖注射液、ジルテックドライシロップ、アセリオ、セファゾリンナトリウム、アルチバ静注、白色ワセリン、ノベルジン、アルファロール、ヘパリン類似物質があった（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.4）。

被験者は 2019 年 5 月 15 日から翌年 4 月 15 日までの期間中、治験実施計画書に従ってテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた。

SAE #1 – 2019 年 7 月 18 日、中等度の中心静脈カテーテル破損が発現した同年 7 月 17 日来院時、中心静脈カテーテル内層と外層の間から血液が漏れていた。カテーテルの交換が必要と考えられた。同年 7 月 18 日、被験者は入院した。同年 7 月 19 日にカテーテル交換を実施した。併用薬には、ウルソデオキシコール酸、イコサペント酸エチル、レボグルタミド、アズレンスルホン酸ナトリウム、酪酸菌、ベルベリン塩酸塩、エンテロコッカス・フェカリス、乳酸エタクリジン、ロペラミド塩酸塩、アルファカルシドール、グリセロール、アスコルビン酸、ビオチン、カルシウム、炭水化物 nos、塩素、コリン、クロム、銅、

脂肪 nos、葉酸、フラクトオリゴ糖、鉄、レボカルニチン、マグネシウム、マンガン、モリブデン、ニコチン酸、パントテン酸、リン、カリウム、蛋白 nos、塩酸ピリドキシン、レチノール、リボフラビン、セレニウム、ナトリウム、turin、ビタミン B1 nos、ビタミン B12 nos、ビタミン D nos、ビタミン E nos、ビタミン K nos、亜鉛、吉草酸ベタメタゾン、ゲンタマイシン硫酸塩、乳酸カルシウム、クロモグリク酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム二水和物、セレノメチオニン、ビタミン nos、システイン、グリシン、グリチルリチン酸、ブドウ糖、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、ダイズ種子油、塩化カルシウム二水和物、塩化カリウム、酢酸ナトリウム、カルボシステイン、硫酸銅五水和物、塩化第二鉄六水和物、塩化マンガン四水和物、ヨウ化カリウム、硫酸亜鉛七水和物、ヘパリンナトリウム、pntwyn-i、生理食塩水があった。
被験者は同年 7 月 21 日に退院し、同日に本事象は回復したと判断された。本事象は治験責任医師及び治験依頼者によりテデュグルチドとの関連なしと判断され、中心静脈ラインの破損のリスクが高いことによると考えられた。
SAE #2 – 同年 9 月 12 日、中等度の中心静脈カテーテル破損が発現した。被験者はそのために来院し、同年 9 月 12 日に入院した。同年 9 月 13 日にカテーテル交換を実施した。併用薬には、ウルソデオキシコール酸、イコサペント酸エチル、レボグルタミド、アズレンスルホン酸ナトリウム、酪酸菌、ベルベリン塩酸塩、エンテロコッカス・フェカリス、乳酸エタクリジン、ロペラミド塩酸塩、アルファカルシドール、グリセロール、アスコルビン酸、ビオチン、カルシウム、炭水化物 nos、塩素、コリン、クロム、銅、脂肪 nos、葉酸、フラクトオリゴ糖、鉄、レボカルニチン、マグネシウム、マンガン、モリブデン、ニコチン酸、パントテン酸、リン、カリウム、蛋白 nos、塩酸ピリドキシン、レチノール、リボフラビン、セレニウム、ナトリウム、turin、ビタミン B1 nos、ビタミン B12 nos、ビタミン D nos、ビタミン E nos、ビタミン K nos、亜鉛、吉草酸ベタメタゾン、ゲンタマイシン硫酸塩、乳酸カルシウム、クロモグリク酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム二水和物、セレノメチオニン、ビタミン nos、システイン、グリシン、グリチルリチン酸、ブドウ糖、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、ダイズ種子油、塩化カルシウム二水和物、塩化カリウム、酢酸ナトリウム、カルボシステイン、硫酸銅五水和物、塩化第二鉄六水和物、塩化マンガン四水和物、ヨウ化カリウム、硫酸亜鉛七水和物、ヘパリンナトリウム、pntwyn-i、亜セレン酸塩、生理食塩水があった。
被験者は同年 9 月 15 日に退院し、同日に本事象は回復したと判断された。本事象は治験責任医師及び治験依頼者によりテデュグルチドとの関連なしと判断され、医療機器の使用によると考えられた。
SAE #3 – 同年 11 月 14 日、中等度の中心静脈カテーテル破損が発現し、被験者は同日入院した。同年 11 月 15 日にカテーテル交換を実施した。併用薬には、ウルソデオキシコール酸、イコサペント酸エチル、レボグルタミド、アズレンスルホン酸ナトリウム、酪酸菌、ベルベリン塩酸塩、エンテロコッカス・フェカリス、乳酸エタクリジン、ロペラミド塩酸塩、アルファカルシドール、グリセロール、アスコルビン酸、ビオチン、カルシウム、炭水化物 nos、塩素、コリン、クロム、銅、脂肪 nos、葉酸、フラクトオリゴ糖、鉄、レボカ

ルニチン、マグネシウム、マンガン、モリブデン、ニコチン酸、パントテン酸、リン、カリウム、蛋白 nos、塩酸ピリドキシン、レチノール、リボフラビン、セレニウム、ナトリウム、turin、ビタミン B1 nos、ビタミン B12 nos、ビタミン D nos、ビタミン E nos、ビタミン K nos、亜鉛、吉草酸ベタメタゾン、ゲンタマイシン硫酸塩、乳酸カルシウム、クロモグリク酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム二水和物、セレノメチオニン、ビタミン nos、システイン、グリシン、グリチルリチン酸、ブドウ糖、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、ダイズ種子油、塩化カルシウム二水和物、塩化カリウム、酢酸ナトリウム、カルボシステイン、硫酸銅五水和物、塩化第二鉄六水和物、塩化マンガン四水和物、ヨウ化カリウム、硫酸亜鉛七水和物、ヘパリンナトリウム、pntwyn-i、亜セレン酸塩、生理食塩水があった。
被験者は同年 11 月 16 日に退院し、同日に本事象は回復したと判断された。本事象は治験責任医師及び治験依頼者によりテデュグルチドとの関連なしと判断され、偶発的要因と考えられた。
症例番号：[redacted],[redacted],[redacted],[redacted],[redacted]

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器破損、ウイルス性咽頭炎、小腸炎、β 溶血性レンサ球菌感染
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted].7 歳、男性、日本人
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	2019 年 06 月 26 日
投与終了日	2019 年 12 月 13 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は[redacted] 歳の日本人男性であり、2013 年 3 月 14 日に短腸症候群と診断された（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.2）。2019 年 6 月 12 日、被験者から文書による同意を取得した（Appendix 16.2, Listing 16.2.3）。

被験者の更新された既往歴は未記載であった（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.3）。既往歴には、医療機器関連敗血症及び虚血性大腸炎があった。アレルギー歴には、乳アレルギー及び食物アレルギーがあった。手術・処置歴には、腸切除、医療機器関連敗血症、中心静脈カテーテル留置があった。

治験期間中の併用薬には、ラックビー微粒 N、マーズレン S 配合顆粒、ミヤ BM 細粒、イコサペント酸エチル、ラックビー微粒、ヘパフラッシュ、ソルデム 1、亜セレン酸ナトリウム、フルカリック、エルカルチン FF、メイロン、ミネリック-5、プロポフォール、アナペイン、エスラックス、フェンタニルクエン酸塩、ヘパリンナトリウム、フィジオ 140、セボフルラン、アルチバ、セファゾリンナトリウム、生理食塩水、ツロブテロール、ヴィーン D、フルマリンナトリウム、ビオフェルミン R、アズノール軟膏、ヒシファーゲン C、レ

ミフェンタニル、ソリタ-T2 号、アセトアミノフェン、モンテルカストナトリウムがあった（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.4）。

被験者は 2019 年 6 月 26 日から同年 12 月 13 日までの期間中、治験実施計画書に従ってテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた。本事象の期間中のロット番号は PR181208.003 であった。

SAE #1 - 同年 8 月 19 日、中等度の中心静脈カテーテル破損が発現した。来院時、中心静脈カテーテル内層と外層の間から血液が漏れていた。カテーテルの交換が必要と考えられた。被験者は同年 8 月 19 日に医療機器破損のため入院し、カテーテル交換時に治験薬投与が 1 日中断された。併用薬には、ビフィドバクテリウムラクティス、酪酸菌、イコサペント酸エチル、レボグルタミド、アズレンスルホン酸ナトリウム、生理食塩水、ヘパリン類似物質、アミノ酸 nos、炭水化物 nos、電解質 nos、ビタミン nos、硫酸銅五水和物、塩化第二鉄六水和物、塩化マンガン四水和物、ヨウ化カリウム、硫酸亜鉛七水和物、ヘパリンナトリウム、ダイズ種子油、ブドウ糖、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、ヘパリンナトリウムがあった。

同年 8 月 20 日にカテーテル交換を実施した。被験者は同年 8 月 22 日に退院し、同日に本事象は回復したと判断された。本事象は治験責任医師及び治験依頼者によりテデュグルチドとの関連なしと判断され、医療機器の使用によると考えられた。

SAE #2 - 同年 10 月 31 日、中等度のアデノウイルス咽頭炎及び中等度の医療機器関連敗血症が発現した。被験者は 38° C の発熱があり、来院した。アデノウイルス感染と診断されたが、カテーテル関連血流感染は除外されなかった。カテーテル関連血流感染が疑われたため、入院となった。併用薬には、ビフィドバクテリウムラクティス、酪酸菌、イコサペント酸エチル、レボグルタミド、アズレンスルホン酸ナトリウム、生理食塩水、ヘパリン類似物質、アミノ酸 nos、炭水化物 nos、電解質 nos、ビタミン nos、硫酸銅五水和物、塩化第二鉄六水和物、塩化マンガン四水和物、ヨウ化カリウム、硫酸亜鉛七水和物、ヘパリンナトリウム、ダイズ種子油、ブドウ糖、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、ヘパリンナトリウム、ツロブテロール、亜セレン酸塩があった。その後、カテーテル関連血流感染が除外されたため、医療機器関連敗血症の事象は症例報告から削除された。

被験者は同年 11 月 3 日に退院し、同日にアデノウイルス感染及びウイルス性咽頭炎の事象は回復したと判断された。本事象は治験責任医師及び治験依頼者によりテデュグルチドとの関連なしと判断された。

SAE #3 - 被験者は腹痛及び下痢のため同年 11 月 9 日に入院し、腸炎と診断された。その後症状は遷延し、同年 11 月 19 日に中等度の遷延性腸炎のため再入院した。併用薬には、エンテロコッカス・フェカリスがあった。

被験者は同年 12 月 27 日に退院し、同日に腸炎悪化の事象は回復したと判断された。本事象は治験責任医師及び治験依頼者によりテデュグルチドとの関連なしと判断された。

SAE #4 - 翌年 1 月 28 日に溶血性レンサ球菌感染及び腸炎（遷延性腸炎）のエピソードが新たに発現し、重症度は中等度と報告された。同年 1 月 28 日、下部消化管の内視鏡検査等の検査目的で、再入院した。同年 1 月 29 日、全身麻酔下で下部消化管の内視鏡検査が実

施され、横行結腸から直腸にかけて粘膜に顕著な浮腫及び発赤が認められた。ポリープや潰瘍は認められなかった。内視鏡検査後、血便は改善した。同年 1 月 31 日、被験者は 39.2°C の発熱を呈し、溶血性レンサ球菌感染と診断された。被験者は引き続き入院し、抗生剤の投与を受けた。

同年 2 月 8 日、被験者は退院し、同日に腸炎悪化及び溶血性レンサ球菌感染の事象は回復したと判断された。本事象は治験責任医師及び治験依頼者によりテデュグルチドとの関連なしと判断され、感染によると考えられた。

症例番号：[redacted],[redacted]

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器関連感染（2 件）、発熱、医療機器破損、代謝性アシドーシス
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted].1 歳、男性、日本人
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 年 08 月 23 日
投与終了日	2020 年 04 月 15 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は[redacted].1 歳の日本人男性であり、2013 年 1 月 1 日に短腸症候群と診断された（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.2）。2018 年 10 月 31 日、被験者から文書による同意を取得した（Appendix 16.2, Listing 16.2.3）。

被験者の更新された既往歴には、SHP633-302 試験完了時の持続中のおむつ皮膚炎及び便秘、並びに 2017 年 8 月 14 日～同年 8 月 23 日の手足口病があった（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.3）。被験者の併存疾患には、便秘及びおむつ皮膚炎があった。アレルギー歴には食物アレルギーがあった。

治験期間中の併用薬には、グリセリン浣腸、カナマイシンシロップ、エルカルチン FF、ラックビー微粒、ミヤ BM、ソリタ-T3 号、白色ワセリン、キシロカインゼリー、エタノール、ヘパリンナトリウム、生理食塩水、等張食塩水、塩酸バンコマイシン、エンテロノン-R、アセリオ、アトロピン、ブリディオン、デスフルラン、エスラックス、フェンタニルクエン酸塩、メロペネム、ミダゾラム、フィジオ 140、アルチバ、インフルエンザ HA ワクチン、エレメンミック注、マルタミン、リハビックス-K2、セファゾリンナトリウム、セボフルラン、ソルアセト D、トリクロリールシロップ、ボルベン輸液、ヒルドイド軟膏、カルボシステインシロップ、ペリアクチン、アスベリン、硫酸マグネシウム、オイラックス H クリーム、プレアミン-P、マグコロール P、プロポフォール、ロクロニウム臭化物、ラピアクタ、アレロック顆粒、リンデロン-VG、オフサロン点眼液、ソルデム 1、メイロン静注、ビカネイト輸液、ソルアセト D、ビオフェルミン R、ビカネイト輸液があった（Appendix 16.2 Listing 16.2.4.4）。

被験者は 2017 年 8 月 23 日から 2020 年 4 月 15 日までの期間中、治験実施計画書に従ってテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた。

SAE #1 - 2017 年 8 月 25 日、重症度不明のカテーテル菌血症が発現し、被験者は同日入院した。この重篤な有害事象は当日の朝に 39.2°C（華氏 102.6°F）の高熱として発現した。13：11 に入院した。報告によると、被験者の状態は「良好」であった。身体的診察では、呼吸音：清明、ラ音なし、心臓：正常洞調律、心雑音なし、腹部：柔らかく、若干の膨張が認められたが、圧痛なし。腸音が聞こえた。血液培養が行われた（結果の報告なし）。カテーテル関連血流感染（CRBSI）が疑われ、被験者は入院した。静脈内注入（詳細不明）及びバンコマイシン（詳細不明）の投与を開始した。同年 9 月 5 日、発熱は既に改善していたことが報告された（体温の報告なし）。ただし、被験者は入院中に抗生剤の投与を受けていた（前報の通り）。エタノールロック療法が有効であったため、同年 8 月 29 日まで施行した。中心静脈カテーテルを同年 9 月 1 日から使用した。中心静脈カテーテルを抜去し、新たな中心静脈カテーテルを同年 9 月 6 日に挿入した。バンコマイシン系抗生物質が同年 9 月 8 日の退院時まで投与され、治験責任医師は本事象を回復と判断した。治験依頼者の医薬品安全性監視部門の医師は、カテーテル菌血症の事象はテデュグルチドとの関連なしと評価し、被験者の基礎疾患によると考えられた。

SAE #2 - 翌年 9 月 18 日、中等度のカテーテル関連血流感染が発現し、39° C の発熱があった。被験者は入院し、バンコマイシンの静脈内投与を受けた。心拍数は 144 であった。同年 9 月 18 日の血液培養でグラム陽性球菌及びレンサ球菌が認められた。同年 9 月 20 日の血液培養は陰性であった。併用薬には、クエン酸、炭酸マグネシウム、酪酸菌、ビフィドバクテリウムビフィダム、カナマイシン、レボカルニチン、炭酸マグネシウム、リン酸ナトリウム、塩化カリウム、クエン酸ナトリウム、グリセロール及びバンコマイシンがあった。

同年 10 月 2 日、バンコマイシンの投与が終了し、同日に本事象は回復したと判断された。本事象は治験責任医師及び治験依頼者によりテデュグルチドとの関連なしと判断されたが、医療機器使用に伴う感染過程によると考えられた。経験的治療のための入院及び発熱症状の観察は、SBS 患者及び中心静脈カテーテルを留置した患者に対する標準的治療である。

SAE #3 及び#4 - シリンジの問題（シリンジ内筒の外れ）が発現し、開始日は不明であった。被験者の母親がキット箱から滅菌注射用水を充填したシリンジを取り出し、机の上に置いたところ、シリンジ内筒が外れた。その際、シリンジのゴム栓がシリンジ内に残っていた。外れた内筒を注射器内に押し込んだところ、いつものようにテデュグルチドのバイアル内に蒸留水を注入することができ、母親は注射を進めた。新たな重篤事象が追加されたため、本症例は重篤に更新された。2020 年 1 月 18 日、被験者は母親に対し、CV カテーテルの保護テープがはがれたと訴えた。母親は、CV カテーテルが若干引き抜かれたことを確認し、カテーテルを元の位置に戻した。その後、投与が問題なく行われた。同年 1 月 19 日夕方～深夜に、体温は 38° C 前後であった。同年 1 月 20 日、解熱した。同年 1 月 21 日の Cycle 5 Week 16 の来院時に、胸部 X 線検査でカテーテル先端が若干浅くなっていること

が判明した。CRP は 0.19 mg/dL と軽度の上昇を認め、カテーテル留置期間を延長した。同年 1 月 21 日、医療機器関連敗血症のため、CV カテーテル交換の目的で被験者は入院した。併用薬には、酪酸菌、ビフィドバクテリウムビフィダム、ビフィドバクテリウムインファンティス、カナマイシン、炭酸マグネシウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム二水和物、リン酸一ナトリウム（無水）、グリセロール、耐性乳酸菌があった。入院後、体温は最高 38.2°C まで上昇した。C-反応性蛋白は 0.19 mg/dL であった。CV カテーテルのカフが体外に出ていた。同年 1 月 22 日、全身麻酔下で CV カテーテルを交換した。同年 1 月 23 日に退院し、CV 挿入部位に異常はなく、発熱もなかった。 事象に関する報告者の用語（SAE 用語）は、経過観察時に中心カテーテル破損及び発熱に更新された（以前はカテーテル関連血流感染の疑いとして報告されていた）。LLT コードが中心静脈カテーテル敗血症からカテーテル破損及び発熱（PT：医療機器破損及び発熱）に更新された。同年 1 月 21 日から医療機器破損（中心カテーテル破損）が発現し、重症度は中等度と報告された。同年 1 月 21 日から発熱が発現し、重症度は中等度と報告された。重篤性の基準：入院。同年 1 月 21 日に実施した血液培養は陰性であり、CRBSI は否定された。

同年 1 月 23 日、本事象は回復したと判断された。本事象は治験責任医師及び治験依頼者によりテデュグルチドとの関連なしと判断され、医療機器使用に伴う感染過程によると考えられた。

SAE #5 – 同年 3 月 26 日、中等度の乳酸アシドーシスが発現し、同日入院した。同年 3 月 25 日の午後から、被験者は咳嗽を呈しており、夜間に呼吸異常が認められ、座位を保てず、異常な反応が認められた。深夜に受診したところ、意識は傾眠傾向であった。クループ症候群の診断でボスミン吸入を施行した。静脈血ガス分析の結果、pH 7.283、pCO_2 37.9、HCO_3 17.5、BE 8.5 であり、代謝性アシドーシスを示した。同年 3 月 26 日早朝に緊急入院した。絶食、高カロリー輸液、メイロンによる是正を行い、意識レベルが改善した。併用薬には、耐性乳酸菌、酪酸菌、ビフィドバクテリウムビフィダム、ビフィドバクテリウムインファンティス、カナマイシン、カルベジロール、炭酸マグネシウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム二水和物、リン酸一ナトリウム（無水）、グリセリン（グリセロール）があった。静脈血ガス分析の結果、pH 7.385、pCO_2 42.2、HCO_3 24.6、BE 0.1 と改善が見られ、被験者は退院した。以前に報告された事象用語「代謝性アシドーシス」（基本語「代謝性アシドーシス」）は、事象用語「D-乳酸アシドーシス」（基本語「乳酸アシドーシス」）に更新された。事象コードが代謝性アシドーシスから乳酸アシドーシスに更新された。治験依頼者は、治験責任医師と意見が一致し、予測できない重篤な事象である乳酸アシドーシスをテデュグルチドとの関連なしと評価した。本事象は、基礎疾患である短腸症候群に伴う D-乳酸アシドーシスのリスク増加によると考えられた。。

症例番号：[redacted],[redacted],[redacted],[redacted]

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器使用部位感染、結腸血腫

年齢（スクリーニング時）、性別、人種	1[redacted].9 歳、男性、日本人
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	2019 年 01 月 09 日
投与終了日	2020 年 04 月 15 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は 1[redacted].9 歳の日本人男性であり、2006 年 7 月 16 日に短腸症候群と診断された（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.2）。2019 年 1 月 4 日、被験者から文書による同意を取得した（Appendix 16.2, Listing 16.2.3）。

被験者の更新された既往歴には、SHP633-302 試験完了時の持続中の血清アミラーゼ増加、胃瘻周囲の皮膚びらん、皮膚乾燥（全身）があった（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.3）。既往歴には、医療機器関連感染（複数回）及び腸炎があった。被験者の併存疾患には、短腸症候群、脂肪肝及びアレルギー性結膜炎があった。被験者のアレルギー歴には、乳アレルギー、薬物過敏症（バンコマイシン）、ゴム過敏症があった。手術・処置歴は報告されなかった。

治験期間中の併用薬には、レスタミンクリーム、ファモチジン D、人参湯、エレンタール P、ペプタメン、エピナスチン塩酸塩、リザベン点眼液、トスフロ点眼液、カルボシステイン、チペピジンヒベンズ酸塩、トラネキサム酸、メトクロプラミド、五苓散、デキサン VG 軟膏、プロペト、アコチアミド塩酸塩、キシロカインゼリー、ムコダイン DS、オノンドライシロップ、トランサミン散、アセトアミノフェン、トラネキサム酸、ツロブテロール、アンブロキソール塩酸塩、アセリオ、セフタジジム、フェンタニルクエン酸塩、フィジオ 140、レミフェンタニル塩酸塩、ロクロニウム臭化物、セボフルラン、塩化ナトリウム、スガマデクスナトリウム、カロナール、ジクロフェナクナトリウム、イナビル吸入粉末剤、アスベリン錠、ムコダイン、ヒアレイン点眼液、ミオピン点眼液、アレジオン点眼液、フルメトロン、モビコール、グリセリン浣腸、プロポフォール、スガマデクスナトリウム、モビコール、エフェドリン、ブチルスコポラミン臭化物、アルチバ、エコリシン、ネオメドロール EE 軟膏があった（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.4）。

被験者は 2019 年 1 月 9 日から翌年 4 月 15 日までの期間中、治験実施計画書に従ってテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた。

SAE #1 - 2019 年 2 月 20 日、Cycle 1 Week 6 に、被験者は指定された来院時に中心静脈カテーテル挿入部のびらんのため入院した。そのため、中心静脈カテーテル挿入部にアクアセル Ag を貼付し、経過観察とした。同年 6 月 25 日、中心静脈カテーテルカフが部分的に露出していると報告された。中心静脈カテーテル挿入部位に発赤、疼痛、腫脹、熱感なく、翌日定期的に検査することとした。同年 6 月 26 日、被験者の来院時に、中心静脈カテーテル挿入部及び中心静脈カテーテルカフの一部に肉芽形成が確認された。カフが完全に露出していないため、しっかりと固定し、次回診察時まで追跡調査した。スケジュールを考慮し、休暇中に中心静脈カテーテル交換を予定した。同年 7 月 17 日、中心静脈カテーテ

ル挿入部位より少量の滲出液が排出された。同年 7 月 24 日、被験者が来院したところ、中心静脈カテーテル挿入部位はまだ肉芽形成されており、中心静脈カテーテルカフも部分的に露出していた。発赤、腫脹、疼痛などの徴候はなかった。同年 8 月 2 日に中心静脈カテーテル交換を予定した。被験者は経過観察の中止基準を満たし、次の投与サイクルへの移行を決定した。同年 7 月 25 日、発熱、咽頭痛、咳嗽を訴えて来院した。身体所見として咽頭発赤が認められた。中心静脈カテーテル挿入部位に変化がなかったため、、感冒と診断された。トラネキサム酸、L-カルボシステイン、アセトアミノフェンが処方された。発熱は同年 7 月 27 日夜も続いていたが、同年 7 月 29 日からは消失した。しかし夜間の強い咳嗽で嘔吐がみられることがあった。診察時、咽頭扁桃の発赤、腫脹は認められなかった。頸部リンパ節は軽度腫脹が認められた。肺雑音は聴取されなかった。テデュグルチドの投与基準を満たしたため、0.13 mL で投与が再開された。同年 8 月 1 日、トンネル感染（中心静脈カテーテル）の治療のため入院した。入院時、中心静脈カテーテル挿入部位はまだ肉芽形成されており、中心静脈カテーテルカフも部分的に露出していた。発赤、腫脹、疼痛などの悪化の徴候はなかった。同年 8 月 2 日、全身麻酔下で中心静脈カテーテルを交換した。併用薬には、タウリン、ビオチン、ビタミン nos、アスパラギン酸カルシウム、l-カルニチン（レボカルニチン）、シアノコバラミン、ピリドキシン塩酸塩、チアミンジスルフィド、ウルソデオキシコール酸、酵素 nos、レバミピド、アルファカルシドール、酢酸亜鉛、ロートエキス、塩酸アルギニン、アスコルビン酸、炭酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、リン酸カルシウム、塩化コリン、硫酸銅、シアノコバラミン、シスチン、クエン酸第一鉄ナトリウム、葉酸、グリシン、ヒスチジン塩酸塩、乳糖、硫酸マグネシウム、メチオニン、ニコチン酸アミド、フェニルアラニン、塩化カリウム、ヨウ化カリウム、リン酸水素二カリウム、プロリン、塩酸ピリドキシン、リボフラビン、塩化ナトリウム、デンプン、硝酸チアミン、L-トリプトファン、チロシン、硫酸亜鉛、ヘパリン、重炭酸ナトリウム、アズレンスルホン酸ナトリウム、ジフェンヒドラミン、アミノ酸 nos、炭水化物 nos、脂肪 nos、無機質 nos、ビタミン nos、栄養素 nos、アミノ酸 nos、銅、電解質 nos、ブドウ糖、ヨウ素、鉄、マンガン、ビタミン nos、亜鉛、アズレン、トラネキサム酸、ツロブテロール、アンブロキソール塩酸塩、アセトアミノフェン、ツムラ人参湯があった。

同年 8 月 3 日、創傷は安定し、TPN は問題なく行われた。本事象は回復していると判断された。

治験責任医師は、トンネル感染は同年 8 月 1 日の入院の直接の原因ではなく、トンネル感染を重篤な有害事象ではないと報告した。カフが露出していたため、学校の夏休み中にカテーテル交換を予定した。そのため、入院中にカテーテルを交換する予定となった。中心静脈カテーテル挿入部位はまだ肉芽形成していると報告されたが、被験者の健康状態はいつもと同じであった。したがって、治験責任医師はトンネル感染を重篤な有害事象と判断しなかった。治験参加前よりカテーテルの定期的な交換が必要であり、またこの感染症が急には起こらないため、事前に入院を予定していたことで SAE 報告は不要とした。

治験依頼者のコメント：治験依頼者は治験責任医師と意見が一致し、予測できない非重篤な事象である血管デバイス感染を治験薬テデュグルチドとの関連なしと評価した。この

事象は、医療機器使用に伴う感染過程によると考えられた。注意：同年 8 月 1 日の入院はカテーテル交換のための予定された入院であると確認されたため、治験責任医師により血管デバイス感染の事象は非重篤に格下げされた。本中間報告書では現在、重篤な有害事象として記載されている。これは修正され、その後の最終報告書で更新される。

SAE #2 - 同年 2 月 7 日、軽度の結腸直腸粘膜下血腫（大腸ポリープ）が発現した。翌年 1 月 17 日、テデュグルチドの投与を中止した。同年 2 月 10 日、48 週間の治験薬投与を終了したため、治験実施計画書に従い結腸内視鏡検査が実施された。直腸 S 状結腸移行部に易出血性の 10 mm 大のポリープが認められた。同年 2 月 19 日、ポリープ切除のため入院した。同年 2 月 20 日、全身麻酔下で結腸内視鏡検査が実施され、残存小腸との吻合が確認された。併用薬には、タウリン、ビオチン、アスコルビン酸、パントテン酸カルシウム、シアノコバラミン、エルゴカルシフェロール、葉酸、ニコチン酸アミド、ピリドキシン塩酸塩、パルミチン酸レチノール、リボフラビン、硝酸チアミン、酢酸トコフェロール、アスパラギン酸カルシウム、レボカルニチン、ベンフォチアミン、シアノコバラミン、塩酸ピリドキシン、ウルソデオキシコール酸、セルラーゼ、ジアスターゼ、リパーゼ、パンクレアチン、レバミピド、アルファカルシドール、酢酸亜鉛、ロートエキス、ソウジュツ、カンゾウ根、オタネニンジン根、ショウガ根茎、ポビドンヨード、ヘパリンナトリウム、重炭酸ナトリウム、アズレンスルホン酸ナトリウム、ムコ多糖体多硫酸エステル、ジフェンヒドラミン、栄養素 nos、アスコルビン酸、ビオチン、カルシウム、炭水化物 nos、塩素、クロム、銅、シアノコバラミン、脂肪 nos、食物繊維、葉酸、ヨウ素、鉄、マグネシウム、マンガン、モリブデン、ニコチン酸、パントテン酸、リン、カリウム、タンパク質 nos、ピリドキシン、レチノール、リボフラビン、セレニウム、ナトリウム、チアミン、ビタミン D nos、ビタミン E nos、ビタミン K nos、亜鉛、アミノ酸 nos、銅、電解質 nos、ブドウ糖、ヨード、鉄、マンガン、ビタミン nos、亜鉛、グアイアズレン、トラネキサム酸、ツロブテロール、アンブロキソール塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、フルオロメトロン、塩化カルシウム二水和物、メチル硫酸ネオスチグミン、アスパラギン酸カリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウムがあった。検査の結果、下行結腸に潰瘍後瘢痕が認められた。また、前回の検査で認められた血腫の遺残と思われる粘膜損傷が確認された。

同年 2 月 21 日、結腸内視鏡検査の結果を再考し、事象名を結腸直腸粘膜下血腫に変更した。結腸内視鏡検査後、同年 2 月 21 日に問題なく退院した。本事象は同年 2 月 21 日に回復し、テデュグルチドとの関連なしと判断され、既存の症状の進行によると考えられた。

症例番号：[redacted],[redacted]

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器損傷
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted].1 歳、男性、日本人
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	2019 年 08 月 07 日
投与終了日	2020 年 04 月 15 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は[redacted].1 歳の日本人男性であり、2012 年 11 月 19 日に短腸症候群と診断された（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.2）。2019 年 7 月 31 日、被験者から文書による同意を取得した（Appendix 16.2, Listing 16.2.3）。

被験者の更新された既往歴は未記載であった（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.3）。既往歴には、腸回転異常、腸軸捻転、医療機器関連感染、出血性胃潰瘍、機械的イレウスがあった。合併症には短腸症候群、肝機能異常、過剰肉芽組織があった。アレルギー歴には、薬物過敏症及び乳アレルギーがあった。手術・処置歴には、連続的横切開腸形成術、中心静脈カテーテル留置、カテーテル管理、腸切除、輸血があった。

治験期間中の併用薬には、ウルソデオキシコール酸、乳児用調製粉乳、エレンタール P、キシロカインゼリー、フルオロメトロン点眼液、レボフロキサシン、栄養素 nos、カルボシステイン、ペリアクチン、プルスマリン A、アセリオ、アタラックス-P、ブリディオン、エスラックス、フェンタニルクエン酸塩、等張食塩水、ペンタゾシン、フィジオ 140、セボフルラン、ソルデム 3AG、アルチバ、セファゾリンナトリウム、アンブロキソール塩酸塩、メジコン、トランサミン散があった（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.4）。

被験者は 2019 年 8 月 7 日から翌年 4 月 15 日までの期間中、治験実施計画書に従ってテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた。

重篤な有害事象 - 2019 年 12 月 5 日、軽度の中心静脈カテーテルの破損が発現し、起床時に輸液が中心静脈カテーテルから漏れたため入院した。来院時にカテーテルの一部が破損していることが確認された。カテーテル交換が必要と判断し入院となった。併用薬には、ウルソデオキシコール酸、レバミピド、タウリン、酪酸菌、ビオチン、レボカルニチン、オタネニンジン根、サンショウ種皮、ショウガ根茎、ソウジュツ、チンピ、カンゾウ根、オタネニンジン根、カラスビシャク塊茎、ブクリョウ、ショウキョウ、ナツメ果実、ポビドンヨード、ヘパリンナトリウム、アミノ酸 nos、銅、電解質 nos、ブドウ糖、ヨウ素、鉄、マンガン、ビタミン nos、亜鉛、栄養素 nos、ビサコジル、吉草酸ベタメタゾン、ゲンタマイシン硫酸塩があった。入院後、中心静脈カテーテルの破損部を切断し、補修キットにて修復した。同年 12 月 9 日、全身麻酔下で中心静脈カテーテルを交換した。術後の同年 12 月 14 日、創傷は安定し、TPN は問題なく行われた。本事象は回復したと判断された。

同年 12 月 14 日、本事象は回復したと判断された。本事象は治験責任医師及び治験依頼者によりテデュグルチドとの関連なしと判断され、長期の医療機器使用の問題によると考えられた。

その他の関連する有害事象は報告されなかった。

症例番号：[redacted]

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	医療機器関連感染、腸炎（2 件）
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted].4 歳、女性、日本人
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	2019 年 06 月 26 日
投与終了日	2020 年 04 月 15 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は[redacted].4 歳の日本人女性であり、2014 年 6 月 14 日に短腸症候群と診断された（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.2）。2019 年 6 月 5 日、被験者から文書による同意を取得した（Appendix 16.2, Listing 16.2.3）。

被験者の更新された既往歴には、2019 年 6 月 4 日～同年 12 月 10 日の齲歯があった（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.3）。

治験期間中の併用薬には、重炭酸ナトリウム、ビオフェルミン R、ロペラミド塩酸塩、ミヤ BM、ウルソデオキシコール酸、エレンタール P、アモキシシリン水和物、セファゾリンナトリウム、ケタミン塩酸塩、アセトアミノフェン、ウロキナーゼ、ジアゼパム、メロペネム、ウロキナーゼ、ヴィーン D、ポラプレジンク、ミダゾラム、アンブロキソール塩酸塩、ツロブテロール、セファゾリンナトリウム、カルボシステイン、チペピジンヒベンズ酸塩、ヴィーン D、キシロカイン、ビオスリー、ソルデム 3AG、ソリタ-T3 号、ソルデム 3A、フィジオ 140、セフメタゾールナトリウム、ビタメジン静注用、ヘパリン類似物質、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、モメタゾンフランカルボン酸エステルであった（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.4）。

被験者は 2019 年 6 月 26 日から翌年 4 月 15 日までの期間中、治験実施計画書に従ってテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた。重篤な有害事象発現時のロットは PR181208.003 であった。

SAE #1 - 2019 年 7 月 7 日、軽度のカテーテル関連血流感染が発現し、発熱を呈して同日入院した。抗生剤の投与を開始し、徐々に解熱した。血液培養が陽性であったため、中心静脈カテーテルを評価した。併用薬には、エンテロコッカス・フェカリス、酪酸菌、オタネニンジン根、サンショウ種皮、ショウガ根茎、ランソプラゾール、ウルソデオキシコール酸、二酸化ケイ素、イコサペント酸エチル、レボカルニチン、ロペラミド塩酸塩、ポラプレジンク、アルファカルシドール、クロモグリク酸ナトリウム、アミノ酸 nos、銅、電解質 nos、ブドウ糖、ヨウ素、鉄、マンガン、ビタミン nos、亜鉛、ヘパリンナトリウム、水素ナトリウム、ソルデム 1、ポラプレジンクがあった。

被験者に症状は認められず、同年 7 月 15 日に退院した。この重篤な有害事象は回復し、治験薬との関連なしと判断された。この事象は、医療機器使用に伴う感染過程によると考えられた。

SAE #2 - 2020 年 1 月 11 日、軽度の腸炎が発現した。被験者は 2020 年 1 月 11 日より下痢を呈した。被験者は前年 12 月 11 日時点でテデュグルチドの投与を終了し、治験薬投与前の期間であった。2020 年 1 月 13 日の血液検査で脱水、電解質異常の所見が認められたため入院し、補液を予定した。併用薬には、エンテロコッカス・フェカリス、酪酸菌、ランソプラゾール、ウルソデオキシコール酸、イコサペント酸エチル、レボカルニチン、ロペラミド塩酸塩、炭酸水素ナトリウム、ポラプレジンク、アルファカルシドール、大建中湯、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物があった。

被験者に症状は認められず、同年 1 月 15 日に退院した。この重篤な有害事象は回復し、治験薬との関連なしと判断された。この事象は、医療機器使用に伴う感染過程によると考えられた。

SAE #3 - 同年 1 月 22 日、軽度の腸炎が発現し、代謝性アシドーシスを伴って同日入院した。併用薬には、バチルス・メセンテリカス、酪酸菌、及びエンテロコッカス・フェカリスがあった。症状が回復したため、同年 1 月 26 日に退院した。本事象は同年 3 月 4 日に回復し、テデュグルチドとの関連なしと判断され、環境に起因する感染症に合併する基礎疾患である短腸症候群によると考えられた。

その他の関連する有害事象は報告されなかった。

症例番号：[redacted],[redacted]

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	痙攣発作、急性膵炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	1[redacted].1 歳、女性、日本人
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	2019 年 09 月 24 日
投与終了日	2019 年 12 月 29 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は 1[redacted].1 歳の日本人女性であり、2018 年 2 月 6 日に短腸症候群と診断された（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.2）。2019 年 9 月 12 日、被験者から文書による同意を取得した（Appendix 16.2, Listing 16.2.3）。

被験者の更新された既往歴には、てんかん（CIOMS）があった。

治験期間中の併用薬には、ピロリン酸第二鉄、フェノバルビタール、レボチロキシンナトリウム、重炭酸ナトリウム、デキサン VG、アルファカルシドール、レベチラセタム、ミコナゾール、ケトコナゾール、オメガベン、ビオチン、エルネオパ No. 1、ファモチジン、ヘパリンナトリウム、レボカルニチン、ブチルスコポラミン臭化物、セレン酸ナトリウム、ソルデム 3A、レベチラセタム、ヴィーン D、アクトヒブ、プレベナー13、クアトロバック、ルリコナゾール、インフルエンザ HA ワクチン、抱水クロラール、塩酸ヒドロキシジン、塩化ナトリウム、ジアゼパム、ソルデム 1、ミダゾラム、ダプトマイシン、セフォタキ

シムナトリウム、ソルデム 3AG、ビタメジン静注用、ヒトアルブミン、アミノ酸 nos、電解質 nos、ブドウ糖、ヨウ素、鉄、マンガン、ビタミン nos、亜鉛、グルタチオン、グリチルリチン酸モノアンモニウム、亜セレン酸ナトリウム、イノバン注 0.3%、ノルアドレナリン、ロクロニウム臭化物、デクスメデトミジン塩酸塩、オメプラゾールナトリウム、ナファモスタットメシル酸塩、トピナ錠、アルブミナー5%静注、フェンタニルクエン酸塩、プロカテロール塩酸塩、ベクロニウム臭化物、新鮮凍結血漿−LR、フロセミド、グロベニン、メナテトレノン、アコアラン静注用、リコモジュリン、ウリナスタチン、ラクトビオン酸エリスロマイシン、グルコン酸カルシウム、セフォタキシムナトリウム、メロペネム水和物、塩化カリウム注、ナファモスタットメシル酸塩、グルタチオン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、ピロリン酸第二鉄、クロベタゾールプロピオン酸エステル、ピペラシリン水和物、ウロキナーゼ、ダプトマイシン、ラノコナゾール、セフェピム塩酸塩水和物、エレジェクト、プレアミン-P、リハビックス-K2、アセトアミノフェン、ビタジェクト、クロキサシリンナトリウム、パモ酸ヒドロキシジン、トリクロホスナトリウム、バクロフェン、ゲンタマイシン硫酸塩、イントラリポスがあった（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.4）。

被験者は 2019 年 9 月 24 日から同年 12 月 29 日までの期間中、治験実施計画書に従ってテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた。

SAEs #1 及び#2 - 同年 12 月 20 日、被験者は中等度のてんかん悪化を発現した。被験者は入院した（日付の記載なし）。治験薬の投与は同年 12 月 29 日に中止された。同年 12 月 30 日、重度の急性膵炎が発現した。腹部 CT 及び超音波検査にて膵臓周囲の液貯留を伴う膵腫大が認められた。頭部のコントラストは不均一であり、体部と尾部のコントラストは不良であった。また、肝臓、脾臓及び傍結腸腔周囲にも腹水が認められた。胆嚢結石なし。リパーゼ高値であった。被験者は急性膵炎のため集中治療を受けていた。 併用薬には、フェノバルビタール、アルファカルシドール、重炭酸ナトリウム、ピロリン酸第二鉄、アミノ酸 nos、銅、電解質 nos、ブドウ糖、ヨウ素、鉄、マンガン、ビタミン nos、亜鉛、炭水化物 nos、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、レボカルニチン、ファモチジン、ブチルスコポラミン臭化物、ヘパリンナトリウム、ナファモスタットメシル酸塩、ウリナスタチンがあった。人工呼吸器は翌年 1 月 8 日に停止した。肝臓、胆嚢、胆管、脾臓、左腎及び両副腎に異常所見は認められなかった。右腎なし。胃及び十二指腸と比較して、小腸壁は低コントラストであったが、エビデンスは十分であった。少量の左胸水が認められた。ICU 搬送前にてんかんの持続性エピソード及び pO2 低下が認められた。同年 1 月 14 日、ICU を退院した。被験者はてんかん発作による嘔吐のため入院した。抗てんかん薬を調整した。血清中のリパーゼが上昇し、CT スキャンにて膵腫大、腹水が認められた。一部の薬剤がこの現象を誘発したと考えられ、抗てんかん薬及びテデュグルチドが中止された。同時にてんかん発作が発現し、挿管が実施された。リパーゼは休薬及び膵炎の治療後に速やかに改善し、集中治療から離脱した。

臨床検査及び／又は診断検査：

リパーゼ（IU/L）；検査実施日：不明、結果：3.180 IU/L

アミラーゼ（IU/mL）

日付不明=58; 03-JAN-2020=39; 08-JAN-2020=39; 09-JAN-2020=38

アラニンアミノトランスフェラーゼ（単位不明）

30-DEC-2019=58; 06-JAN-2020=69; 08-JAN-2020=116; 09-JAN-2020=201;
10-JAN-2020=328; 11-JAN-2020=219; 12-JAN-2020=161; 14-JAN-2020=102;
15-JAN-2020=96; 17-JAN-2020=112; 20-JAN-2020=124

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（単位不明）

31-DEC-2019=61; 01-JAN-2020=49; 05-JAN-2020=66; 06-JAN-2020=94; 08-JAN-2020=121;
09-JAN-2020=220; 10-JAN-2020=199; 11-JAN-2020=64; 12-JAN-2020=48; 14-JAN-2020=46;
15-JAN-2020=41; 17-JAN-2020=70; 20-JAN-2020=71.

検査名：コンピュータ断層撮影、検査実施日：不明、結果：膵腫大、腹水。検査名：腹部コンピュータ断層撮影、検査実施日：不明、検査結果：膵臓の肥大があり、頭部のコントラストが不均一で、体部と尾部のコントラストは不良であった。膵周囲に液貯留あり。肝臓、脾臓及び傍結腸腔周囲に腹水。肝臓、胆嚢、胆管、脾臓、左腎及び両副腎に異常所見は認められなかった。右腎なし。胃及び十二指腸と比較して、小腸壁は低コントラストであったが、エビデンスは十分であった。少量の左胸水。

経過観察情報（同年 1 月 20 日、同年 1 月 21 日、同年 1 月 23 日）：

抗てんかん薬：前年 12 月 30 日の数日前から被験者は様々なてんかんエピソードを呈しており、種々の抗てんかん薬を試行していた。これは、被験者は裂脳症を伴って生まれたためであり、通常、この種の被験者は小腸の運動性が悪く吸収が悪いためである。抗てんかん薬は指示された用量を超えて投与された。この期間中、膵炎と診断された。その期間中も pO2 は低かった（60%）。膵炎、てんかん及び低 pO2 が ICU に搬送された理由であった。

テデュグルチドとの関連性：この被験者の経過を検討した結果、膵炎はテデュグルチドとの関連なしと治験責任医師は判断した。

被験者は抗てんかん薬を投与中の同年 12 月 30 日にリパーゼ 3000 U/L で急性膵炎と診断された。ICU で抗てんかん薬を投与され、テデュグルチドを中止したところ、リパーゼ値は直ちに改善した。この時点で、治験責任医師は急性膵炎はテデュグルチドとの関連ありと判断していた。被験者の状態及びリパーゼ値が改善した後、被験者は ICU から退院した。しかし最後に、テデュグルチドを投与せずにリパーゼ値がわずかに増加し、被験者は再び抗てんかん薬を投与されていた。したがって、治験責任医師は、膵炎はある種の抗てんかん薬との関連ありと判断した。被験者はバルプロ酸を服用していなかったが、治験責任医師は、他の抗てんかん薬が膵炎を引き起こす可能性があると述べた。治験責任医師は、重篤な有害事象の次回更新で治験薬との関連性が「関連なし」に変更されると述べた。

アミラーゼとリパーゼとの関連性について：この膵炎では、アミラーゼの値はほぼ正常であったが、リパーゼは非常に高値であった。治験責任医師はリパーゼ高値を原因不明とした。

ALP について：被験者は、改善後の同年 11 月より ALP が非常に高値であったが、最後に再び上昇していた。このような値は通常、肝硬変や骨折で認められるが、いずれも本症例ではなかった。ビタミン D の吸収と関連している可能性があった。

全身状態：被験者は実際には良好な状態であったが、完全には正常でなかった。依然として経鼻酸素投与下であった。

因果関係の評価：治験責任医師は、急性膵炎の事象はテデュグルチドとの関連なしと評価した。

臨床検査及び／又は診断検査：

検査名：PO2、検査実施日：不明、結果：60%

追跡調査情報（翌年 2 月 3 日及び同年 2 月 4 日）：てんかん発作が発現した時点で、酸素飽和度低下も発現した。

併用薬：レベチラセタム及びトピラマート。

臨床検査の詳細：

検査実施日：不明；検査名：リパーゼ；結果：3.180 IU/L。

検査実施日：前年 12 月 30 日；検査名：CT；検査結果：膵臓は一般的に腫大し、膵体尾部は明らかに増強不良、頭部は不均一であった。膵周囲の領域は腎下極からその先にかけて広範囲に体液貯留を認め、これは重症急性膵炎（造影 CT グレード 3）の所見であった。また、肝臓、両側傍結腸溝を介した脾周囲部に腹水が認められ、膵炎の所見と考えられた。明らかな仮動脈瘤を示唆する所見はなかった。肝臓、胆嚢、胆管、脾臓、左腎又は副腎に特記すべき異常所見は認められなかった。右腎は認められなかった。腸間膜リンパ節腫大を認め、反応性腫大と説明された。肛門に近い腸壁の増強は胃や十二指腸に比べてやや低下しているように見えるが、当該腸壁の明らかな陰影欠損は指摘できなかった。下葉には通気不良の領域があった。少量の左胸水が認められた。

経過観察情報（翌年 3 月 23 日）：てんかんの悪化という用語を痙攣の悪化に置き換えた。てんかんの基本語を痙攣発作に置き換えた。転帰を除くその他の詳細に変化はなかった。

象の転帰：痙攣発作：同年 3 月 24 日に後遺症なく回復した。

経過観察情報（同年 5 月 8 日）：治験責任医師の報告によると、被験者は 2020 年 1 月 23 日及び同年 3 月 30 日に CT スキャンによる再検査を受け、膵炎は認められなかった。血清リパーゼが再上昇することがあるが（500～2000 IU/L）、無治療で改善した。被験者は同年 5 月 8 日に退院した。

事象の転帰：急性膵炎は同年 5 月 8 日に回復した（前回は軽快と報告された）。

治療薬はトピラマート及びミダゾラムであった。

臨床検査：検査実施日：不明；検査名：リパーゼ；結果：再上昇（500～2000 IU/L）。

経過観察情報（同年 5 月 26 日）：併用薬：セフォタキシムナトリウム、ダプトマイシン、グリチルリチン酸モノアンモニウム。前年 12 月 20 日、合併症による痙攣悪化から生じた嘔吐で入院した。抗てんかん薬の調整を開始した同年 12 月 30 日、リパーゼ値は同年 12 月 21 日までは 50 IU/L 以下であったが、同年 12 月 22 日から 353 IU/L に増加し始め、同

年 12 月 23 日に 173 IU/L、同年 12 月 30 日に 2328 IU/L と著明に増加し、頻呼吸を伴っていた。腹部心エコー及び造影 CT を施行した。II 度の重症急性膵炎と考えられた。被験者は全身管理のため ICU に移された。治験薬は休薬した。循環動態悪化、アシドーシスに対し、大量の補液、人工呼吸器による呼吸管理を開始した。また、筋緊張があり酸素化が悪い不安定な状態に対し、筋弛緩剤を用いた深い鎮静を行った。急性膵炎に対し、酵素阻害剤の投与を開始した。翌年 1 月 3 日、リパーゼ値は 212 U/L に改善し、アミラーゼは 39 U/L に低下した。同年 1 月 4 日、筋弛緩剤の投与を中止し、抗てんかん薬の投与を開始した。同年 1 月 8 日、全身状態が良好であったため、人工呼吸器による呼吸管理を中止した。ネーザルハイフローを使用するようになった。同年 1 月 11 日、酸素投与を経鼻酸素投与に変更し、酸素化は良好であったため、投与を中止した。酸素療法は酸素化維持状況に応じて適宜行うこととした。同年 1 月 13 日、全身状態が安定したため、一般小児病棟に移された。同年 1 月 20 日、一般小児病棟への搬送後に症状が安定したため、被験者の状態は軽快と判断された。同年 1 月 22 日、リパーゼ及びアミラーゼが再び上昇し、それぞれ 589 U/L 及び 81 U/L となった。しかし、腹部心エコーでは膵炎の悪化を示唆する所見は認められなかった。同年 1 月 23 日、リパーゼは 1231 U/L と著明に増加したが、腹部 CT では膵炎の所見は認められなかった。同年 1 月 24 日、リパーゼ及びアミラーゼはそれぞれ 2440 U/L 及び 164 U/L に増加した。同年 2 月 3 日、リパーゼ及びアミラーゼはそれぞれ 901 U/L 及び 60 U/L にわずかに減少した。同年 2 月 11 日に末梢からの点滴漏れのため、酵素阻害剤を休薬したが、同年 2 月 19 日、リパーゼが 2705 U/L と再上昇したため、投与を再開した。腹部心エコーではわずかに膵腫大が認められたが、膵炎の所見はなかった。同年 2 月 28 日、膵炎の再燃がないため、酵素阻害剤による治療を中止した。同年 3 月 30 日、腹部 CT にて膵腫大は改善したままであり、膵炎の再燃はなかった。同年 5 月 8 日、リパーゼ値は基準範囲内にとどまり、同年 4 月 14 日から膵炎の再燃はなかった。全身状態も安定していた。そのため、被験者は回復したと判断され、退院した。膵炎は、治験薬又は特異的抗痙攣薬との関連が疑われた。しかし、これらの薬剤を中断している間に、リパーゼ及びアミラーゼの値は再び上昇した。したがって、膵炎の原因は不明であるが、治験薬又は特異的抗痙攣薬との因果関係は関連なしと判断された。同年 2 月 7 日に ALP アイソザイムの検査結果が高値であったのは、裂脳症などの合併症に起因すると考えられた。

既往歴：被験者の合併症には裂脳症があった。

臨床検査：

検査実施日：同年 1 月 22 日；検査名：心エコー；検査結果：膵炎の悪化を示唆する所見なし。

検査実施日：同年 1 月 23 日；検査名：腹部コンピュータ断層撮影；検査結果：膵炎の所見なし。

検査実施日：同年 2 月 11 日；検査名：腹部コンピュータ断層撮影；検査結果：わずかに膵腫大が認められ、膵炎の所見はなかった。

検査実施日：同年 3 月 30 日；検査名：腹部コンピュータ断層撮影；検査結果：膵腫大は改善したまま、膵炎の再燃はなかった。

2020 年 5 月 8 日、リパーゼ値は基準範囲内にとどまり、同年 4 月 14 日から膵炎の再燃はなかった。

検査実施日：同年 2 月 7 日；検査名：血中アルカリホスファターゼ；検査結果：高。

アミラーゼ（IU）の検査結果：

23-JAN-2020=146; 24-JAN-2020=164; 01-FEB-2020=138; 09-APR-2020=374;
10-APR-2020=158.

リパーゼ（IU）の検査結果：

13-JAN-2020=225; 14-JAN-2020=220; 14-JAN-2020=213; 15-JAN-2020=208;
17-JAN-2020=143; 20-JAN-2020=216; 22-JAN-2020=589; 22-JAN-2020=579;
23-JAN-2020=1231; 23-JAN-2020=1697; 24-JAN-2020=2440; 25-JAN-2020=2125;
26-JAN-2020=1608; 27-JAN-2020=1496; 29-JAN-2020=1022; 31-JAN-2020=1264;
01-FEB-2020=1057; 02-FEB-2020=1000; 03-FEB-2020=901; 05-FEB-2020=908;
07-FEB-2020=786; 10-FEB-2020=828; 12-FEB-2020=969; 13-FEB-2020=965;
14-FEB-2020=728; 17-FEB-2020=286; 18-FEB-2020=370; 19-FEB-2020=2705;
19-FEB-2020=2780; 20-FEB-2020=1476; 21-FEB-2020=883; 23-FEB-2020=1105;
25-FEB-2020=818; 27-FEB-2020=649; 2-MAR2020=250; 4-MAR-2020=150;
5-MAR-2020=181; 05-MAR-2020=147; 6-MAR-2020=98; 07-MAR-2020=129;
08-MAR-2020=99; 09-MAR-2020=160; 11-MAR-2020=99; 13-MAR-2020=89;
16-MAR-2020=231; 18-MAR-2020=529; 21-MAR-2020=338; 22-MAR-2020=384;
23-MAR-2020=329; 24-MAR-2020=311; 26-MAR-2020=331; 27-MAR-2020=335;
30-MAR-2020=548; 31-MAR-2020=588; 02-APR-2020=177; 04-APR-2020=101;
05-APR-2020=82; 06-APR-2020=58; 07-APR-2020=59; 09-APR-2020=98;
10-APR-2020=62.

経過観察情報（同年 8 月 6 日）：治験責任医師は、初回の重篤な有害事象報告を提出した時点で、報告された重篤な有害事象である脱水（発現日が前年 12 月 20 日）が疑われると報告した。しかし、臨床検査結果からは脱水の発現は示唆されなかった。報告された重篤な有害事象である嘔吐は、発現日が同年 12 月 20 日であり、初回 SAE 報告提出後の痙攣悪化の症状であることが確認された。

治験依頼者のコメント：［IB v15.0 20Sep2019］治験依頼者は治験責任医師と意見が一致し、予測できない重篤な事象である急性膵炎及び痙攣発作をテデュグルチドとの関連なしと評価した。急性膵炎の事象の本剤以外の説明としてはてんかんの悪化及び基礎疾患である短腸症候群が考えられる。報告された急性膵炎の事象は、てんかん悪化の開始から 10 日後に発現した。発作活動が持続すると、十二指腸内圧が上昇し、十二指腸内容物が膵管内に逆流し、酸素由来フリーラジカルの代謝が変化し、低酸素症／虚血に至り、膵腺房細胞が損傷することがある。痙攣発作はてんかん及び裂脳症の既往歴と一致していた。その他の交絡因子として、併用薬のアルファカルシジオール、ファモチジンがあり、抗てんかん薬が示唆された。脱水及び嘔吐は、追跡調査情報に基づき、事象としてコード化されなかった。

同様の事象の分析：2020 年 1 月 2 日現在、臨床試験中にテデュグルチドに曝露された被験者で、その他の重篤な急性膵炎又は膵炎の事象が 7 件報告されている。このうち 1 例は企業により「関連があるかもしれない」と評価された。

その他の関連する有害事象は報告されなかった。

症例番号：[redacted]

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象	上気道感染、アデノウイルス性胃腸炎
年齢（スクリーニング時）、性別、人種	[redacted].5 歳、男性、日本人
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	2020 年 01 月 28 日
投与終了日	2020 年 07 月 14 日

【叙述】

被験者番号：[redacted] は 1[redacted] ヵ月齢の日本人男性であり、2018 年 9 月 11 日に短腸症候群と診断された（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.2）。2020 年 1 月 21 日、被験者から文書による同意を取得した（Appendix 16.2, Listing 16.2.3）。

被験者の更新された既往歴には、SHP633-302 試験完了時の持続中の接触性皮膚炎及び皮膚乾燥があった（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.3）。

治験期間中の併用薬には、アクアチムクリーム、ガスター散、グリセリン浣腸液、セファメジン、エレンタール P、ゲンタマイシン硫酸塩、ブドウ糖注射液、亜セレン酸ナトリウム、エレメンミック注、ヘパリンナトリウム、エルカルチン FF 注、プレアミン-P 注射液、リハビックス-K2、塩化ナトリウム、ソルデム 3AG、ヴィーン D、ヘパフラッシュ、ビタジェクト、イントラリポス、ヒルドイドフォーム、ロコイド軟膏、ソルデム 1、シプロヘプタジン塩酸塩、カルボシステイン、エレンタール P、ガスター注射液、ラクテック注、フィジオ 35 輸液、ホスミシン S 静注用、アスベリン散があった（Appendix 16.2, Listing 16.2.4.4）。

被験者は 2020 年 1 月 28 日から同年 7 月 14 日までの期間中、治験実施計画書に従ってテデュグルチド 0.05 mg/kg/日の投与を受けた。事象発現時のロット番号は PR181005.001 であった。

EXTRA SAE - 同年 1 月 10 日、軽度の上気道感染が発現し、同日、被験者は入院した。テデュグルチド投与期間は前年 12 月 23 日に終了していた。二次感染予防のためセファメジンα点滴用の投与を受けた。併用薬にはセファゾリンナトリウムがあった。翌年 1 月 13 日、発熱なく退院となった。本事象は回復し、テデュグルチドとの関連なしと判断された。注意：この事象は、原データ検証の問題により、現行の報告書本文には記載されていない。次の最終報告書に表示される。

SAE #1 - 同年 1 月 21 日、軽度の上気道感染の 2 回目のエピソードが発現し、同日、被験者は入院した。発熱及び鼻汁が認められ、上気道感染により入院となった。二次感染予防

のためセファメジンα点滴用の投与を受けた。併用薬には、ヘパリン類似物質、ナジフロキサシン、及びパラフィンがあった。同年 1 月 25 日、被験者は退院した。本事象は回復し、感染による発熱のため、治験薬との因果関係はなかった。

SAE #2 - 同年 5 月 24 日、軽度のアデノウイルス性胃腸炎が発現し、同日入院した。被験者は絶食し、追加の点滴が開始された。便検査の結果、アデノウイルス陽性であった。本事象はアデノウイルス感染による胃腸炎であるため、治験薬との因果関係はなかった。併用薬には、レボグルタミド、ズレンスルホン酸ナトリウム、酪酸菌、ウルソデオキシコール酸、アルファカルシドール、グリセロール、アムホテリシン B、塩酸リドカイン、塩酸プリロカイン、オキシドール、グルコン酸クロルヘキシジン、クロモグリク酸ナトリウム、ブドウ糖、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、ブドウ糖、ヘパリンナトリウム、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、酢酸マグネシウム、グリセロリン酸カリウム、塩化亜鉛、アラニン、塩酸アルギニン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン塩酸塩、イソロイシン、ロイシン、リシン酢酸塩、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、タウリン、トレオニン、トリプトファン、L-チロシン、バリン、レボカルニチン、硫酸銅、塩化第二鉄、塩化マンガン、ヨウ化カリウム、硫酸亜鉛、シアノコバラミン、塩酸ピリドキシン、塩酸チアミン、グアイアズレン、ベタメタゾン吉草酸エステル、ゲンタマイシン硫酸塩、ジフェンヒドラミン、ヘパリン類似物質、ナジフロキサシン、パラフィン、注射用水、ムコ多糖体多硫酸エステル、酪酸ヒドロコルチゾン、栄養素 nos、塩化ナトリウム、ホスホマイシンナトリウム、塩化カルシウム二水和物、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、ヘパリンナトリウム、グルコン酸カルシウム、ブドウ糖、塩化マグネシウム、塩化カリウム、リン酸二水素カリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、アセレンド注があった。

同年 6 月 1 日、下痢が回復したため、被験者は退院した。本事象は同年 6 月 2 日に回復し、テデュグルチドとの関連なしと判断され、環境に起因するウイルス感染によると考えられた。

症例番号：[redacted],[redacted],[redacted]