

審議結果報告書

令和3年6月1日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] レベスティブ皮下注用3.8 mg
[一般名] テデュグルチド (遺伝子組換え)
[申請者名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年10月27日

[審議結果]

令和3年5月26日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書の修正表

[販売名] レベスティブ皮下注用 3.8 mg
[一般名] テデュグルチド (遺伝子組換え)
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年10月27日

令和3年5月13日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
13	10	Wistar Han u ラット	Wistar Ham u ラット
13	12	Wistar Han u ラット	Wistar Ham u ラット
19	表 14	胚・胎児発生試験 雌ラット (SD) 投与期間 妊娠 6 ～17日 (2回/日)	胚・胎児発生試験 雌ラット (SD) 投与期間 妊娠 7 ～17日 (2回/日)
19	表 14	出生前及び出生後の発生並びに母体の 機能試験 雌ラット (SD) 投与期間 母動物:妊娠 7 日～分娩後 20日 (2回/日)	出生前及び出生後の発生並びに母体の 機能試験 雌ラット (SD) 投与期間 母動物:妊娠 6 日～分娩後 20日 (2回/日)
83	表 89	追加の医薬品安全性監視活動 ・製造販売後臨床試験 (SHP633-307 試験) ^{a)} ・製造販売後臨床試験 (SHP633-305 試験) ^{a)} <u>a) 本薬の承認取得後に、国内第 III 相試験 (SHP633-307 試験及び SHP633-305 試験) を製造販売後臨床試験に切り替えて継続する。</u>	追加の医薬品安全性監視活動 ・製造販売後臨床試験 (SHP633-307 試験) ・製造販売後臨床試験 (SHP633-305 試験)

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和3年5月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] レベスティブ皮下注用 3.8 mg
[一般名] テデュグルチド (遺伝子組換え)
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年10月27日
[剤形・含量] 1バイアル中にテデュグルチド (遺伝子組換え) 5 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本質] テデュグルチドは、遺伝子組換えヒトグルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) 類縁体であり、2番目の Ala が Gly に置換されている。テデュグルチドは、33個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

Teduglutide is a recombinant human glucagon like peptide-2 (GLP-2) analog in which Ala at position 2 is substituted by Gly. Teduglutide is a peptide consisting of 33 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列: HGDGFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITD

分子式: $C_{164}H_{252}N_{44}O_{55}S$

分子量: 3,752.08

- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (26薬) 第356号、平成26年11月20日付け 薬生薬審発1120第1号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の短腸症候群に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

短腸症候群

[用法及び用量]

通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回0.05 mg/kgを皮下注射する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和3年4月6日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] レベスティブ皮下注用 5 mg
[一般名] テデュグルチド (遺伝子組換え)
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年10月27日
[剤形・含量] 1バイアル中にテデュグルチド (遺伝子組換え) 5 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果] 短腸症候群患者における腸管吸収機能の改善
[申請時の用法・用量] 通常、成人及び修正月齢4カ月以上の小児にはテデュグルチド (遺伝子組換え) として1日1回 0.05 mg/kg (体重) を皮下注射する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	22
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	33
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	80
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	80

[略語等一覧]

別記のとおり。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

セルバンクの構築時、並びに原薬の前培養及び本培養工程において、ウシ乳由来カゼインをブタ由来膵酵素により分解して製した[]が使用されているが、当該原材料は生物由来原料基準に適合している。

MCB 及び WCB について、純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、非宿主微生物汚染試験及び病原性ファージの否定試験が実施され、実施された試験項目の範囲で汚染は認められなかった。なお、非宿主微生物汚染試験及び病原性ファージの否定試験が工程内管理試験として設定されている。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである (それぞれの製法を製法 1~5 及び申請製法とする)。なお、国内第 III 相試験では申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用されている。

- 製法 1 から製法 2 : 原薬を [] から [] に変更
- 製法 2 から製法 3 : 原薬の [] の変更
- 製法 3 から製法 4 : 原薬の [] の変更
- 製法 4 から製法 5 : []、[]、[] の変更
- 製法 5 から申請製法 : []、[] の変更、[]、[] 及び [] の調整

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、アミノ酸組成、ペプチドマップ、二次構造、三次構造、高次構造
物理的/化学的性質	性状、pH、タンパク質濃度、分子量、分子サイズ、等電点
生物学的性質	細胞内 [] 産生活性

生物学的性質について、[]、[]、[] を導入した [] を用いた検討にて本薬の [] 活性が確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1 項における特性解析結果等に基づき、本薬の部分配列 [] 番目、[] 番目及び [] 番目) に相当する断片並びにテデュグルチドの類縁物質A* 及び類縁物質B* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

なお、目的物質関連物質は特定されていない。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質、エンドトキシン、不純物A*、不純物B*

、不純物C*及び不純物D* が、製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、エンドトキシンは原薬の製造工程、並びに原薬及び製剤の規格及び試験方法、宿主細胞由来タンパク質及び微生物限度は、原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、ペプチドマップ）、pH、純度試験（類縁物質（A法）〈RP-HPLC〉、類縁物質（B法）〈RP-HPLC〉、宿主細胞由来タンパク質〈吸光度〉）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（ 活性）及び定量法（RP-HPLC）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表2のとおりである。

表2 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	-20±5°C	60カ月	プラチナ硬化シリコン製ガスケット付きのステンレス製容器
加速試験			5±3°C	2週間	

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、プラチナ硬化シリコン製ガスケット付きのステンレス製容器を用いて、 °C以下で保存するとき、60カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアルに本薬5mgを含有する用時溶解注射剤である。製剤には、D-マンニトール、L-ヒスチジン、リン酸水素二ナトリウム七水和物、リン酸水素二ナトリウム二水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム及び塩酸が添加剤として含まれる。添付溶解液として別途シリンジに充填された0.5mLの注射用水及びバイアルアダプター（届出番号：27B1X0004500021）が添付されたコンビネーション製品である。

なお、本薬は、注射用水0.5mLを用いて溶解した時に本薬表示量²⁾3.8mg（0.38mL）を採取できるよう、表示量に対して過量充てんされている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、緩衝液調製、原薬の融解、薬液調製、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥、打栓、巻締め、表示、試験、包装及び保管工程からなる。重要工程は、原薬の融解、薬液調製、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥及び巻締め工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程では、全ての国内第III相試験で凍結乾燥製剤を使用した。

製剤を水性注射剤から凍結乾燥製剤にした後の製造方法の主な変更点は、以下のとおりである。

²⁾ 販売名を申請時の「レベスティブ皮下注用5mg」から「レベスティブ皮下注用3.8mg」に変更予定。

- の変更
- の変更

● の変更はあったが、注射用水で再溶解後の本薬及び添加剤の濃度は同一であり、臨床試験用製剤と申請製剤は同一の製剤処方である。また、● の変更に係る製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、生物活性（● 活性）、浸透圧、pH、純度試験（溶状〈濁度〉、類縁物質（A法）〈RP-HPLC〉、類縁物質（B法）〈RP-HPLC〉）、水分、エンドトキシン、製剤均一性（含量均一性試験）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、再溶解時間、生物活性（● 活性）及び定量法（RP-HPLC）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表3のとおりである。製剤の安定性は、申請製法原薬を申請製法又は申請製法と同等の製法により製造した製剤を用いて評価された。

表3 製剤の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	5±3℃	60カ月	ポリプロピレン製フリップオフキャップ付きのアルミキャップ及びプロモブチル製ゴム栓付きガラスバイアル
中間的試験			25±2℃/60±5%RH	60カ月	
加速試験			30±2℃/65±5%RH	48カ月	
光安定性試験			40±2℃/75±5%RH	6カ月	
	申請製法と同等の製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

長期保存試験では、本薬の純度低下、類縁物質（B法）における本薬の一部が欠失したアミノ酸残基●番目（類縁物質C*）の増加傾向、●の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

中間的試験では、本薬の純度低下傾向、類縁物質（A法）における●の増加、類縁物質（B法）における類縁物質C*の増加傾向、●の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、類縁物質（B法）における類縁物質C*の増加傾向、●の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、安定であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてポリプロピレン製フリップオフキャップ付きのアルミキャップ及びプロモブチル製ゴム栓付きガラスバイアルを用い、凍結を避け、25℃以下で保存するとき、48カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、腸管栄養作用、腸管粘膜バリアに対する作用、中心静脈栄養誘発性腸形成不全モデルに対する作用等が検討された。副次的薬理試験として、受容体に対する作用、成長及び体組成に対する影響が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。なお、特に記載がない限り、*in vivo* 試験では溶媒としてリン酸緩衝生理食塩液 (PBS) が用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* における検討 (CTD 4.2.1.1.1)

ラット小腸上皮由来細胞株 IEC6 及び IEC18、ヒト結腸腺癌由来細胞株 HT29 及び T84 並びにマウス初代結腸上皮培養細胞を用いて、本薬及び GLP-2 の細胞に及ぼす影響を検討した。本薬及び GLP-2 (10~500 ng/mL) は、いずれの細胞に対しても細胞増殖を促進しなかった。

3.1.2 *in vivo* における検討

3.1.2.1 マウスにおける投与量及び投与頻度の検討 (CTD 4.2.1.1.4)

雌性マウス (各群 5 例) に本薬 0 (溶媒)、0.25、0.5、1、2、5 又は 10 µg/日を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 14 日間反復皮下投与した。本薬の小腸重量増加作用は典型的なシグモイド用量反応曲線を示し、ED₅₀ 値は 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与でそれぞれ 0.98 及び 1.30 µg/日であった。いずれの用量においても、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で本薬の効果に明らかな違いは認められなかった。

雌性マウス (各群 4 例) に本薬 0 (溶媒) 又は 5 µg/日を 1 日 2 回 14 日間反復皮下投与後、維持効果を検討するために、本薬 0 (溶媒)、1.25、2.5、5 µg/日を 1 日 2 回、5 µg/日を 1 日 1 回又は 10 µg/日を 2 日に 1 回、14 日間反復皮下投与した。小腸重量増加作用は、いずれの本薬投与レジメンにおいても投与 14 日目以降は概ね一定で維持された。一方、本薬を 14 日間投与後に溶媒投与に切り替えると小腸重量は徐々に減少し、溶媒投与に切替え 14 日後には溶媒のみを 28 日間投与した場合と同程度になった。

3.1.2.2 マウスにおける検討 (CTD 4.2.1.1.5)

異なる系統 (BDF1 及び CD-1) のマウスを用いて、本薬の腸管栄養作用をより詳細に評価した。

BDF1 マウス及び CD-1 マウス (いずれも各群 6 例) に本薬又は GLP-2 (0.2 mg/kg/日)³⁾ を 1 日 2 回 14 日間反復皮下投与した。本薬群及び GLP-2 群では、溶媒群と比較して、BDF1 マウスでは小腸の重量、CD-1 マウスでは小腸及び大腸の重量の増加が認められ、いずれのマウスでも陰窩深及び面積、並びに絨毛高及び面積が増加した。CD-1 マウスでは、陰窩上部において、細胞分裂のマーカーである [³H] チミジン取込みが増加したが、BDF1 マウスでは影響は認められなかった。

また、陰窩細胞に放射線を照射してアポトーシスを誘導し、アポトーシスに対する本薬の作用を検討した。BDF1 マウスでは本薬及び GLP-2 による影響は認められなかった。一方、CD-1 マウスでは GLP-2 によりアポトーシスが増加したが、本薬による影響は認められなかった。

以上より、いずれの系統のマウスにおいても本薬の腸管栄養作用が認められた。

³⁾ 溶媒として生理食塩液が用いられた。

3.1.2.3 ラットにおける静脈内持続投与と皮下投与の比較 (CTD 4.2.1.1.6)

雌性ラット (各群 6 例) に本薬 0 (溶媒⁴⁾) 又は 0.5 mg/kg/日を 14 日間静脈内持続投与、並びに本薬 0.5 mg/kg/日を 1 日 2 回 14 日間反復皮下投与した。いずれの本薬群においても溶媒群と比較して腸管重量が増加し、腸管壁の肥厚、腸粘膜の過形成が認められた。0.5 mg/kg/日静脈内持続投与による腸管重量は、0.5 mg/kg/日反復皮下投与よりも増加したが、投与経路による組織学的変化の違いは認められなかった。また、0.5 mg/kg/日静脈内持続投与では、溶媒群と比較して小腸の長さの伸長が認められた。

0.5 mg/kg/日投与時の 1 日当たりの総曝露量は、1 日 2 回反復皮下投与 (682 ng·h/mL) よりも静脈内持続投与 (965~1,200 ng·h/mL) の方が高かった。

なお、2.0 mg/kg/日の 14 日間静脈内持続投与についても検討されたが、血漿中本薬濃度を評価したところ 14 日間持続した曝露が認められなかったことから、本試験において用量反応性の評価は困難であった。

3.1.2.4 ラットにおける皮下持続投与と皮下投与の比較 (CTD 4.2.1.1.7)

雌性ラット (各群 6 又は 9 例) に本薬 0 (溶媒³⁾)、0.5、2.0 及び 10 mg/kg/日を 14 日間皮下持続投与、本薬 0.5 mg/kg/日を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 14 日間反復皮下投与した。皮下持続投与では、溶媒群と比較して、本薬群で小腸及び大腸の重量が増加し小腸の長さが伸長した。いずれの本薬群においても小腸の粘膜過形成が認められ、2.0 及び 10 mg/kg/日群では大腸の粘膜過形成が認められた。反復皮下投与では、溶媒群と比較して、本薬群で小腸重量が増加し、その程度は 1 日 1 回よりも 1 日 2 回投与の方が大きかった。大腸重量の増加は認められなかった。また、1 日 1 回及び 1 日 2 回投与のいずれにおいても大腸の粘膜過形成が認められ、小腸の粘膜過形成は 1 日 2 回投与で主に認められた。

皮下持続投与では、反復皮下投与と比較して、小腸の重量増加、長さの伸長及び肉眼的肥厚の程度、十二指腸、空腸及び回腸の粘膜過形成の発生割合が大きかった。皮下持続投与で明確な用量反応性が認められなかったことから、いずれの用量においても薬理作用の発現に必要な曝露量に達していることが示唆され、本薬の薬理作用の発現には曝露量に加え、曝露の持続も重要であると申請者は説明している。

3.1.2.5 フェレットにおける検討 (CTD 4.2.1.1.8)

雌性フェレット (各群 4 例) に本薬 0 (溶媒⁵⁾)、0.1 又は 0.5 mg/kg/日を 1 日 2 回 10 日間反復皮下投与した。本薬 0.1 及び 0.5 mg/kg/日の 10 日間投与により、腸管の相対重量は溶媒群と比較してそれぞれ 22.9%及び 39.4%増加した。また、雌性フェレット (各群 4 例) に本薬 0 (溶媒) 又は 0.5 mg/kg/日を 1 日 2 回 20 日間投与した。本薬 0.5 mg/kg/日の 20 日間投与により、腸管の相対重量は溶媒群と比較して 44.9%増加した。本薬 0.5 mg/kg/日では、10 及び 20 日間投与のいずれにおいても小腸及び結腸の粘膜厚の増加が認められた。

3.1.2.6 イヌにおける検討 (CTD 4.2.1.1.9)

雌雄ビーグル犬 (各群 4 例) に本薬 0 (溶媒)、0.3 又は 1.0 mg/kg/日を 1 日 1 回 10 日間反復皮下投与した。いずれの本薬群においても溶媒群と比較して小腸の重量が増加した。胃及び結腸の重量への影響は認められなかった。いずれの本薬群においても溶媒群と比較して十二指腸の粘膜厚及び陰窩深の増加、並びに空腸の粘膜厚及び絨毛高の増加が認められた。また、本薬 1.0 mg/kg/日群において胃幽門及び結

⁴⁾ D-マンニトール及びL-ヒスチジンを含むリン酸緩衝液が用いられた。

⁵⁾ 0.1%トリフルオロ酢酸溶液が用いられた。

腸の粘膜厚の増加が認められた。回腸では形態学的変化は認められなかった。

3.1.2.7 マウス腸管粘膜バリアに対する作用 (CTD 4.2.1.1.10)

雌性マウス (各群 8 例) に溶媒、本薬又は GLP-2 (5 µg/日) を 1 日 2 回 10 日間反復皮下投与した。本薬群及び GLP-2 群では溶媒群と比較して小腸重量が増加した。また、小腸の絨毛高、粘膜のタンパク質含量、腸管細胞の微絨毛長が増加した。

また、小腸の電解質輸送を電気生理学的に測定した。本薬群及び GLP-2 群のいずれも溶媒群と比較して短絡電流が低下した。これと一致する結果として、本薬群では溶媒群と比較して $^{22}\text{Na}^+$ 及び $^{36}\text{Cl}^-$ の単一方向の経上皮輸送が、粘膜側から漿膜側及び漿膜側から粘膜側のいずれも低下した (GLP-2 群では未検討)。本薬群及び GLP-2 群では溶媒群と比較して ^{51}Cr 標識 EDTA (傍細胞輸送) 及び HRP (経細胞輸送) の経上皮輸送はいずれも低下し、電子顕微鏡で検討した HRP 含有エンドソーム面積が減少した。

以上より、本薬は腸管粘膜バリア機能も促進することが示唆された。

3.1.2.8 ラットの腸管栄養作用及び D-キシロース吸収に対する作用 (CTD 4.2.1.1.11)

雄性ラット (各群 8 例) に本薬 0 (溶媒)、0.025、0.05、0.1 又は 0.25 mg/kg/日を 1 日 2 回 14 日間反復皮下投与した。本薬群では小腸重量が用量依存的に増加した。部位別では十二指腸、空腸及び回腸の重量、絨毛高並びに粘膜 DNA 及びタンパク質含量が用量依存的に増加した。また、腸管吸収に対する作用を尿中 D-キシロース排泄を指標として検討したが、本薬による明らかな変化は認められなかった。

3.1.2.9 ラットの中心静脈栄養誘発性腸形成不全に対する予防効果 (CTD 4.2.1.1.14~15)

中心静脈栄養飼育ラット (各群 7~9 例) に本薬 (0.25 mg/kg/日) 又は GLP-2 (0.15 mg/kg/日) を中心静脈栄養に添加して 7~9 日間投与した。本薬群及び GLP-2 群ではいずれも中心静脈栄養飼育のみの群と比較して小腸重量、空腸及び回腸のタンパク質及び DNA 含量、並びに十二指腸、空腸及び回腸の絨毛高及び絨毛/陰窩比が増加した。

また、中心静脈栄養飼育ラット (各群 4~6 例) に本薬 0.025、0.125 又は 0.25 mg/kg/日を中心静脈栄養に添加して 10 日間投与した。本薬群では中心静脈栄養飼育のみの群と比較して小腸重量、十二指腸、空腸及び回腸のタンパク質含量及び絨毛高が用量依存的に増加した。

3.1.2.10 ラットの中心静脈栄養誘発性腸形成不全に対する治療的効果 (CTD 4.2.1.1.16)

中心静脈栄養飼育ラット (7 例) を 5 日間飼育後、本薬 0.25 mg/kg/日を中心静脈栄養に添加して 5 日間投与した。本薬群では、中心静脈栄養飼育のみの群と比較して、中心静脈栄養により低下した小腸及び結腸の重量、十二指腸、空腸及び回腸のタンパク質含量、絨毛高及び絨毛/陰窩比が増加した。

3.1.2.11 担癌ラットの中心静脈栄養誘発性腸形成不全に対する予防効果 (CTD 4.2.1.1.17)

メチルコラントレンを皮下投与し腫瘍を誘発した担癌ラット (各群 6 例) に本薬 (0.25 mg/kg/日) 又は GLP-2 (0.025 mg/kg/日) を中心静脈栄養に添加して 9 日間投与した。本薬群及び GLP-2 群では中心静脈栄養飼育のみの群と比較して、小腸重量、十二指腸、空腸及び回腸のタンパク質含量、絨毛高及び絨毛/陰窩比が増加した。

3.1.2.12 SBS モデルラットにおける効果 (CTD 4.2.1.1.18)

公表論文で報告されている本薬によるラット SBS モデルにおける腸管適応の増大作用 (Am J Physiol 1998; 275: G911-21) を再現するため、本試験を実施した。

空腸一回腸中央部の 75%を外科的に切除した SBS モデルラット (各群 8 例) に手術翌日から本薬 0 (溶媒) 又は 0.1 mg/kg を 1 日 2 回 21 日間反復皮下投与した。摂餌量、体重、小腸及び粘膜の重量、タンパク質及び DNA 含量並びにスクラーゼ活性について、本薬群と溶媒群との間に明らかな違いはなかった。

本試験において、ラット SBS モデルにおける腸管適応に対する本薬の作用は認められなかった。本試験で使用した小腸は切除近位から採取した一方、公表論文ではより遠位から採取していた。形態学的な腸管適応は切除近位でより顕著であるため、本試験と公表論文で異なる結果となった可能性があるとして申請者は説明している。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 受容体に対する作用 (CTD 4.2.1.2.1 (参考資料))

14 種類の G タンパク質共役型受容体に対する本薬 (10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$) の作用が検討され、いずれの受容体に対しても作用を示さなかった。

また、本薬は、一過性にヒトグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体を発現させた HEK293 細胞 (本薬検討濃度 : 10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$)、安定的にヒト GLP-1 受容体を発現させた CHO 細胞 (本薬検討濃度 : 1 pmol/L~1 $\mu\text{mol/L}$) における cAMP 生成に対して明らかな影響を及ぼさなかった。

3.2.2 成長及び体組成に対する影響 (CTD 4.2.1.2.2)

ラットに本薬 0 (溶媒⁶⁾)、0.2 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与し、成長促進作用を評価した。本薬群の体重及び飼料効率 (摂餌量に対する体重増加量の割合) はいずれも溶媒群と比べ増加傾向を示したが、除脂肪率及び体脂肪率に対する影響は認められなかった。

⁶⁾ 10 mmol/L 炭酸水素アンモニウム溶液 (pH 8) が用いられた。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表4に示す。

表4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与方法	所見	添付資料CTD
中枢神経系	ラット (各群雄10例)	一般状態、体温	1、5、25 mg/kg	単回皮下	影響なし ^{a)}	4.2.1.3.1
心血管系	HEK293細胞 (各群3標本)	hERG電流	0.05、0.5、5、50 ng/mL	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.2
	HEK293細胞 (各群3標本)	hERG電流	30、300 µg/mL	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.3
	イヌプルキンエ線維 (4標本)	活動電位	0.05、0.5、5 ng/mL	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.4
	イヌプルキンエ線維 (3標本)	活動電位	0.3、1、3、10 µg/mL ^{b)}	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.5
心血管系呼吸系	イヌ (各群雌雄5例)	血圧、心拍数、最大心室収縮力、大腿動脈血流量、心電図、最大吸気流速、最大呼気流速、1回換気量、毎分換気量、呼吸数	0.1、1、10 mg/kg	単回静脈内	影響なし ^{c)}	4.2.1.3.6

a) 1 mg/kg 群では投与 60 分後に体温の低下が認められたが、正常範囲内の変化であったこと、5 及び 25 mg/kg 群では所見が認められなかったことから、本薬投与に関連した作用ではないと判断された。

b) 調製濃度 10 µg/mL は、その後の溶液分析により、実際には 2.3~5.8 µg/mL であった。

c) 0.1 mg/kg 群では一過性の心拍数増加、最大心室収縮力増加及び大腿動脈血流量低下、心電図への影響 (RR 間隔、QT 間隔及び ST 間隔の一過性の短縮)、毎分換気量及び呼吸数の増加が認められたが、1 及び 10 mg/kg 群では所見が認められなかったことから、本薬投与に関連した作用ではないと判断された。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

SBS は腸管不全の代表的な病態の一つであり、外科手術による腸管の切除や先天性の腸管欠損により、通常の食事ではエネルギー、タンパク質、水分、電解質、微量栄養素のバランスを維持することができない。

本薬はヒト GLP-2 類縁体である。GLP-2 は、主に回腸及び結腸に分布する腸管内分泌細胞 L 細胞から分泌され、栄養分の吸収促進、並びに腸管粘膜の維持及び修復に寄与している。また、GLP-2 受容体に結合し、インスリン様増殖因子-1、ケラチノサイト増殖因子等の増殖因子の分泌を惹起する複数の下流シグナル経路を活性化する (Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 293: E460-5)。ヒト GLP-2 受容体に対する EC₅₀ 値は、本薬で 0.5 nmol/L (Gastroenterology 2001; 120 suppl.1: A509)、GLP-2 で 0.7 nmol/L (Gastroenterology 1999; 116 suppl. 2: A545) と報告されている。本薬は、マウス、ラット、フェレット及びイヌを用いた効力を裏付ける試験において、腸管の重量、タンパク質含量、絨毛高等を増加させた。また、中心静脈栄養により誘発されたラット腸形成不全モデルを用いた試験においても同様の作用が認められ、腸形成不全に対する予防及び治療効果が示された。

以上より、SBS 患者においても腸管吸収機能の改善効果を示すことが期待される。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の考察から、本薬は、腸管の重量、タンパク質含量、絨毛高等を増加させることにより、SBS 患者における腸管吸収機能を改善することが期待できると考える。また、提出された安全性薬理試験成績から、臨床使用時に本薬が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット、サル、ウサギ及びミニブタに本薬の非標識体又は [¹⁴C] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。本薬の血漿中濃度は酵素結合免疫吸着測定 (ELISA) 法及び液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法が用いられた。定量下限値はマウスで 1.0 ng/mL、ラット及びサルで 0.5 ng/mL であった。本薬の乳汁中濃度の測定には ELISA 法が用いられ、定量下限値は 0.4 ng/mL であった。また、本薬の [¹⁴C] 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター及び定量的全身オートラジオグラフィーが用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 マウス単回投与試験 (CTD 4.2.2.2.1)

雌雄マウスに本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。雌雄で本薬の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

表 5 マウスに本薬を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

性	投与経路	本薬投与量 (mg/kg/日)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{a)} (%)
雄	皮下	1	2.8	0.3	2.9	0.4	82.8
		25	46.3	0.3	70.0	0.6	78.2
	静脈内	1	—	—	3.5	0.4	—
		25	—	—	89.5	0.9	—
雌	皮下	1	2.2	0.3	1.9	0.4	84.4
		25	31.4	0.3	49.2	0.6	77.2
	静脈内	1	—	—	2.3	0.4	—
		25	—	—	63.7	1.1	—

各時点 5 例の平均値、—：該当せず

a) 各用量における皮下投与時の AUC_{0-∞}/静脈内投与時の AUC_{0-∞} × 100

4.1.1.2 サル単回投与試験 (CTD 4.2.2.2.6)

雌雄サルに本薬を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。雌雄で本薬の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

表 6 サルに本薬を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

性	投与経路	本薬投与量 (mg/kg/日)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{a)} (%)
雄	皮下	0.5	0.8	0.8	2.5	1.4	74.5
		12.5 ^{b)}	12.9	2.7	75.3	1.9	>100
	静脈内	0.5	—	—	3.2	1.1	—
		12.5	—	—	64.1	3.1	—
雌	皮下	0.5	0.8	1.3	2.7	1.3	83.9
		12.5 ^{b)}	9.3	2.7	50.4	1.9	83.3
	静脈内	0.5	—	—	3.2	1.1	—
		12.5	—	—	62.8	2.8	—

各時点 2 例の平均値、—：該当せず

a) 各用量における皮下投与時の AUC_{0-∞}/静脈内投与時の AUC_{0-∞} × 100

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 マウス反復投与試験 (CTD 4.2.3.2.4)

毒性試験において、雌雄マウスに本薬を 1 日 2 回 26 週間反復皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討された。雌雄マウスに 26 週間反復皮下投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、用量に比例して曝露量の増加が認められた。個体間変動が大きいものの、雌雄で本薬の薬物動態に大きな違いは認められなかった。また、2 及び 10 mg/kg/日群では、投与 1 日目と比較

して26週目で $t_{1/2}$ がやや延長し、 AUC_{0-8h} が増加する傾向が認められたが、26週目投与前の血漿中本薬濃度は定量下限未満であった。

表7 マウスに本薬を26週間反復皮下投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

性	本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-8h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
雄	2	1日目	3.5	0.3	2.6	0.3
		26週目	4.3	0.5	5.1	—
	10	1日目	10.9	0.3	12.2	0.5
		26週目	13.5	0.5	22.4	0.9
	25/50 ^{a)}	1日目	23.6	0.5	34.2	0.6
		26週目	42.0	0.5	84.5	0.9
雌	2	1日目	2.5	0.3	1.4	0.3
		26週目	2.1	1.0	5.2	2.4
	10	1日目	10.3	0.3	9.1	0.5
		26週目	5.4	0.3	14.6	1.2
	25/50 ^{a)}	1日目	17.3	0.3	22.2	0.6
		26週目	24.6 ^{b)}	1.0	58.4	0.9

各時点3例の平均値、—：算出せず

a) 最初の2週間は25 mg/kg/日が、残りの期間は50 mg/kg/日が投与された

b) 1例(0.5h)の曝露量が低かった

4.1.2.2 ラット反復投与試験 (CTD 4.2.3.2.7)

毒性試験において、雌雄ラットに本薬を1日2回13週間反復皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討された。雌雄ラットに13週間反復投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表8のとおりであり、用量に比例して曝露量の増加が認められた。雌雄で本薬の薬物動態に大きな違いは認められず、1日目と13週目で C_{max} 及び AUC_{0-8h} は同程度であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

表8 ラットに本薬を13週間反復皮下投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

性	本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-8h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
雄	10	1日目	2.46	1.0	5.82	0.6
		13週目	3.13	0.3	7.93	0.7
	25	1日目	7.51	1.0	15.3	0.6
		13週目	7.48	1.0	24.4	0.8
	50	1日目	8.86	1.0	20.0	0.8
		13週目	9.58	4.0	54.2	—
雌	10	1日目	2.82	0.5	4.49	0.7
		13週目	3.39	0.3	5.44	0.7
	25	1日目	7.72	1.0	13.7	0.6
		13週目	9.63	0.3	32.2	0.6
	50	1日目	10.8	1.0	21.6	0.6
		13週目	10.0	1.0	36.7	0.8

各時点3例の平均値、—：算出せず

4.1.2.3 サル反復投与試験 (CTD 4.2.3.2.12)

毒性試験において、雌雄サルに本薬を1日2回1年間反復皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討された。雌雄サルに1年間反復投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表9のとおりであり、用量に比例して曝露量の増加が認められた。雌雄で本薬の薬物動態に大きな違いは認められず、また、52週までの投与による蓄積性は認められなかった。

表9 サルに本薬を1年間反復皮下投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

性	本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-8h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
雄	1	1日目	6	0.7±0.1	1.3±0.5	2.1±0.4	0.9±0.1
		26週目	6	0.6±0.2	1.0±0.6	1.9±0.5	1.4±0.6
		52週目	4	0.4±0.2	1.1±0.6	1.5±0.5	1.9±0.5
	5	1日目	6	2.9±0.7	1.8±0.4	11.9±2.2	1.5±0.4
		26週目	6	2.5±0.8	1.0±0.6	9.0±2.8	2.3±0.9
		52週目	4	2.3±0.7	1.1±0.6	9.1±1.7	2.3±0.7
	25	1日目	10	11.2±4.1	2.2±1.0	53.8±12.5	2.9±1.4 ^{a)}
		26週目	9	11.5±5.5	1.7±2.5	51.3±25.2	2.8±1.5 ^{b)}
		52週目	6	12.2±5.2	0.8±0.6	64.6±25.8	4.3±0.7 ^{c)}
雌	1	1日目	6	0.9±0.3	0.8±0.3	2.6±0.7	1.0±0.1
		26週目	6	0.6±0.2	1.3±0.6	2.2±0.5	1.4±0.4
		52週目	4	0.5±0.1	1.3±0.5	1.8±0.4	1.5±0.2
	5	1日目	6	2.9±0.9	1.8±1.2	11.6±1.7	1.2±0.4 ^{d)}
		26週目	6	2.5±0.9	1.6±0.7	11.0±4.2	2.7±1.1
		52週目	4	3.3±0.9	1.3±0.9	16.3±6.9	2.1±0.3 ^{e)}
	25	1日目	10	11.0±1.9	2.2±0.6	55.3±4.2	3.2±1.0 ^{f)}
		26週目	10	14.8±4.6	1.6±1.1	68.9±30.1	2.2±0.8 ^{g)}
		52週目	6	15.7±7.5	0.8±0.4	65.9±38.5	3.5±1.3

平均値±標準偏差

a) 8例、b) 4例、c) 3例、d) 5例、e) 9例、f) 6例

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.3.1)

雌雄ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体を 8 mg/kg 単回皮下投与したときの、投与 0.25、1、4、24、72、168、336 及び 672 時間後における各組織中の放射能がオートラジオグラムにより測定された。投与後、放射能は全身に分布し、大部分の組織で投与 1 又は 4 時間後で最も高い値を示し、その後は経時的に減少した。軟骨、皮膚 (有色部位/有色部位以外)、骨膜等では、最終測定時点においても比較的高い放射能が検出されたが、申請者は、本薬の放射標識位置が 2-グリシンであったため、本薬の分解により生じたグリシン及びβ-グリシンを含む代謝物が組織中に再吸収されたためと説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3.2)

マウス、Wistar Ham ラット、SD ラット、ウサギ、ブタ及びサルに本薬の [¹⁴C] 標識体 (50~10,000 ng/mL) のタンパク結合が検討され、タンパク結合率の平均値はそれぞれ 83.9~91.7%、81.2~86.2%、81.5~85.8%、87.4~88.6%、88.6~90.7%及び 72.2~90.2%であった。また、マウス、Wistar Ham ラット、SD ラット、ウサギ、ブタ及びサルに本薬の [¹⁴C] 標識体 (50~10,000 ng/mL) を添加し、37°Cで 30 分インキュベートしたときの血液/血漿中放射能濃度比は、それぞれ 0.64~0.72、0.65~0.71、0.68~1.68、0.82~1.22、0.80~1.13 及び 0.78~1.08 であった。いずれも明らかな濃度依存性はなかったが、本薬 10,000 ng/mL で増加が認められ、申請者は、凝集によるアーチファクトによるものと説明している。

4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性 (CTD 4.2.2.3.3)

妊娠ウサギに、妊娠 6~18 日目に本薬 25 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの、母体及び胎児の血漿中本薬濃度が測定された。なお、背景値として GLP-2 の測定への影響を確認するために、本薬非投与群の妊娠ウサギにおける母体の血漿中本薬濃度も測定された。最終投与 1.5 時間後の母胎及び胎児の血漿中本薬濃度は、それぞれ 6,845.6±3,179.8 及び 8.6±6.1 ng/mL (3 例の平均値±標準偏差) であった。申請者は、胎児の血漿中濃度は背景値 (11.5 ng/mL) と同程度であり、ウサギにおいて本薬の胎盤通過は

ごくわずか又は胎盤通過しないと考えられると説明している。

4.2.4 中枢移行性 (CTD 4.2.2.3.4)

雄性ラットに、本薬 3 及び 10 mg/kg を単回皮下投与したときの本薬の中枢移行性が検討された。本薬の脳脊髄液中濃度は、投与 2.3~2.8 時間後に C_{max} に達し、3 mg/kg で 66.4 ng/mL (血漿中放射能濃度の 4.8%) 及び 10 mg/kg で 11.7 ng/mL (血漿中放射能濃度の 0.4%) であり、本薬は脳脊髄液中に移行することが示された。

4.3 代謝

本薬を皮下投与した後はペプチドやアミノ酸に分解されると考えられたことから、代謝に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。なお、ヒト肝細胞を用いて本薬の安定性を検討した *in vitro* 試験において、本薬の代謝物は検出されなかった (6.1.1.2 参照)。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿中及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.3.1)

雌雄ラットに本薬の [^{14}C] 標識体を 8 mg/kg 単回皮下投与したときの、投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ雄で 13.2%及び 3.8%並びに雌で 13.7%及び 4.1%であった。全身オートラジオグラフィにより投与 168 時間後の残存放射能を確認したところ、雄で 28.2%及び雌で 24.9%残存した。放射能総回収率は、雄で 45.9%及び雌で 43.5%と低かったことについて、申請者は、本薬の放射標識位置が 2-グリシンであったため、本薬の分解により生じたグリシンの呼気中への排泄、生合成経路への取り込み等の可能性が考えられると説明している。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3.3)

分娩後 12 日目の雌性ラットに、本薬 25 mg/kg を単回皮下投与したときの投与 1.5 及び 4 時間後の乳汁中排泄が検討された。乳汁中放射能濃度は投与 1.5 時間後で 82.1 ng/mL (血漿中放射能濃度の 0.9%) 及び投与 4 時間後で 13.6 ng/mL (血漿中放射能濃度の 2.9%) であり、本薬は乳汁中に移行することが示された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態特性は確認されたと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物を用いた毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (抗原性試験及び溶血性/血液適合試験) が実施された。なお、*in vivo* 試験において、特記しない限り、溶媒としてマニトール及び L-ヒスチジン含有リン酸緩衝液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウスを用いた単回皮下投与毒性試験が実施された (表 10)。また、サルを用いた 3 日間反復投与毒性試験における初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された (表 10)。

表 10 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	皮下	0 ^{a)} 、200 ^{b)}	特記所見なし	>200	4.2.3.1.1
雌雄カニクイザル	皮下	50 ^{a,c)}	特記所見なし	>50	4.2.3.2.8

a) 溶媒として、PBS が用いられた

b) 1回 100 mg/kg を 8 時間間隔で 2 回投与

c) 1回 25 mg/kg を 8 時間間隔で 2 回投与

5.2 反復投与毒性試験

マウス (14 日間並びに 4、13 及び 26 週間)、ラット (14 日間及び 13 週間) 及びサル (14 日間、4 及び 13 週間並びに 1 年間) を用いた反復皮下投与毒性試験が実施された (表 11)。主な毒性所見として、本薬の薬理作用に関連すると考えられる小腸及び大腸の重量増加及び伸長、胃、膵臓、胆嚢及び胆管の肥大又は過形成並びに投与部位の炎症が認められたが、これらの所見は休薬期間中に回復又は回復傾向が認められた。

なお、マウス 26 週間反復皮下投与試験、ラット 13 週間反復皮下投与試験及びサル 1 年間反復皮下投与試験での無毒性量は、それぞれ 50 mg/kg/日 (雌雄)、50 mg/kg/日 (雌雄) 及び 5 mg/kg/日 (雌雄) であった。各無毒性量における曝露量 (AUC_{0-24h}⁷⁾、4.1.2 参照) は、成人 SBS 患者に本薬の最大臨床用量である 0.05 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの曝露量 (AUC、6.2.2.4 参照) と比較して、マウスで約 248~360 倍、ラットで約 156~231 倍、サルで約 39~69 倍であった。

表 11 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雄マウス (CD-1)	皮下	14 日 (2 回/日)	0 ^{a)} 、10、20	≥10：体重の増加、小腸及び大腸の重量増加及び伸長、十二指腸・回腸・空腸の絨毛高の増大を伴う腸粘膜過形成、投与部位の線維症・軽微な炎症 20：尿管上皮過形成	20 ^{a)}	4.2.3.2.1
雌雄マウス (CD-1)	皮下	4 週 (2 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{a)} 、0.2、 0.6、2	≥0.2：体重の増加、摂餌量の増加、膵臓の重量増加、小腸及び大腸の重量増加及び伸長、十二指腸・回腸・空腸の絨毛高の増大及び陰窩の好塩基性化・拡大並びに大腸腺の拡大及び好塩基化を特徴とする腸粘膜過形成、胆嚢の上皮肥大及び細胞質空胞化の減少、投与部位の炎症 2：肝臓・腎臓重量の増加 回復性：あり	2 ^{a)}	4.2.3.2.2
雌雄マウス (CD-1)	皮下	13 週 (2 回/日) + 休薬 4 週	0、2、10、 50	≥2：体重及び体重増加量の増加、血中トリグリセリドの低値、肝臓・腎臓の重量増加、小腸及び大腸の重量増加及び伸長、十二指腸・空腸・回腸の絨毛高の増大を伴う絨毛の肥大・過形成・絨毛高の増大、盲腸粘膜の粘膜厚の増大を伴う肥大・過形成、胆嚢上皮の肥大及び過形成 ≥10：心臓重量の増加 回復性：あり	50	4.2.3.2.3

⁷⁾ ヒトにおける 1 日曝露量 (AUC) との比較において、非臨床試験では 1 日 2 回皮下投与であったことから AUC_{0-24h} を用いたが、より低い曝露量比の算出となることから、ヒトでの安全性の評価において問題はないと判断した。

雌雄 マウス (CD-1)	皮下	26週 (2回/日) + 休薬8週	0、2、10、 25/50 ^{b)}	<p>≥2: 体重及び体重増加量の増加、摂餌量の増加、血球数の増加(白血球、リンパ球絶対数、好酸球絶対数及び好中球絶対数)、平均赤血球容積の増加、脾臓の重量増加、小腸及び大腸の重量増加及び伸長、肝臓・胆嚢の重量増加、脾臓の髓外造血・リンパ球過形成、胸骨骨髓の骨髓過形成、小腸及び大腸の上皮・絨毛の肥大・過形成、胆嚢の細胞質分泌物の増加・リンパ組織球性浸潤・亜急性炎症を伴う上皮の肥大・過形成、胆嚢管内の化膿性滲出液・粘膜下組織浮腫、胆管の過形成・肥大・亜急性炎症・分泌物増加、肝細胞肥大、皮膚(投与部位とは異なる部位)の炎症及び線維症、投与部位の皮下組織の溶解性壊死・炎症・線維症</p> <p>回復性:あり(肝臓、脾臓及び投与部位所見を除く)</p>	50 ^{e)}	4.2.3.2.4
雌雄 ラット (SD)	皮下	14日 (2回/日)	0、10、25、 50	<p>≥10: 血中ALT・BUN・コレステロールの高値、小腸膨満、小腸及び大腸の重量増加、小腸及び大腸の粘膜上皮の肥大・過形成</p> <p>≥25: 血中ナトリウム及びブクロールの高値</p>	50 ^{d)}	4.2.3.2.5
雌雄 ラット (SD、 Wistar Han、 Fischer-344)	皮下	14日 (2回/日)	Wister Han 、 F344: 0、 10、25、50 SD: 50	<p>≥10 (Wister Han、F344)、50 (SD): 小腸及び大腸の重量増加及び伸長、小腸肥厚・粘膜/絨毛過形成</p>	50	4.2.3.2.6
雌雄 ラット (SD)	皮下	13週 (2回/日)	0、10、25、 50	<p>≥10: 血中ALT・ALPの高値、血中総ビリルビンの低値、血中リパーゼ・ナトリウム・カリウム・クロール・リンの高値、脾臓・肝臓の重量増加、小腸及び大腸の重量増加及び伸長、小腸及び大腸の肥厚・粘膜上皮過形成</p> <p>≥25: 投与部位の亜急性炎症・肉芽腫性炎症</p> <p>50: 好中球数の高値(雌)、血中コレステロールの高値(雌)</p>	50 ^{e)}	4.2.3.2.7
雄 カニクイザル	皮下	14日間 (2回/日)	0 ^{a)} 、10、20	<p>≥10: 小腸及び大腸の重量増加及び伸長、投与部位の肥厚、十二指腸・回腸・空腸の腸粘膜の過形成、胃上皮細胞の過形成、肝内胆管過形成、膵内主膵管の過形成、投与部位の皮下線維症・壊死を伴う肉芽腫性蜂巣炎</p> <p>20: 胃の重量増加、投与部位の肥厚した皮下組織領域と骨格筋の癒着</p>	10 ^{b)}	4.2.3.2.9
雌雄 カニクイザル	皮下	4週 (2回/日) + 休薬4週	0 ^{a)} 、0.2、 0.6、2	<p>≥0.2: 小腸の重量増加・伸長(雌)、大腸の重量増加(雌)・伸長(雌)、胃の重量増加、小腸(十二指腸・空腸・回腸)・胃・胆管(肝内)・膵管の粘膜過形成、小腸の絨毛高・陰窩深の増大、盲腸・結腸(2mg/kg群の雄を除く)・直腸の粘膜高の増大</p> <p>≥0.6: 投与部位の暗色化、肝臓の重量増加、大腸の重量増加(雄)、十二指腸乳頭の上皮過形成(雌)、投与部位の混合細胞性浸潤を伴う肉芽腫性蜂巣炎</p> <p>2: 小腸・大腸の伸長(雄)、胆嚢上皮の粘膜過形成(雌)</p> <p>回復性:あり</p>	2 ^{d)}	4.2.3.2.10
雌雄 カニクイザル	皮下	13週 (2回/日) + 休薬4週	0、1、5、25	<p>≥1: 投与部位の皮膚肥厚(雄)、血中トリグリセリド・ALTの高値、肝臓・胃・小腸・大腸の重量増加、空腸の伸長、小腸(十二指腸・空腸・回腸)・大腸(盲腸・結腸・直腸)の肥大/過形成、慢性炎症を伴う胆管上皮の肥大/過形成、慢性炎症を伴う胆嚢粘膜の肥大/過形成(雄)、慢性炎症を伴う膵管上皮の肥大/過形成、胃粘膜の肥大/過形成、投与部位の肉芽腫性炎症</p> <p>≥5: 投与部位の皮膚肥厚(雌)、慢性炎症を伴う胆嚢粘膜の肥大/過形成(雌)</p> <p>25: 投与部位皮膚の腫瘍、白血球数・好中球数・好酸球数の増加</p> <p>回復性:あり</p>	5 ^{d),e)}	4.2.3.2.11

雌雄 カニクイザル	皮下	6/12 カ月 (2回/日) + 休薬 13 週	0、1、5、25	死亡：25 (雄 1/10 例) 体重及び摂餌量の減少、円背位、血中フィブリノーゲンの高値 1、5：胆嚢の白色結節・リンパ濾胞形成 (雄) ≥1：投与部位の変化 (肥厚、膨隆、腫脹、潰瘍、腫瘍)、腹部膨満、包皮/陰嚢の腫脹・浮腫、血中アルブミン・カルシウムの低値、血中リパーゼ・ALT・AST・トリグリセリドの高値、胃・十二指腸・空腸・結腸の粘膜肥厚、リンパ節 (腸間膜・胸部・腰下・鼠径・腓腸・気管気管支) のサイズ増大、小腸の重量増加・伸長、盲腸・結腸・肝臓の重量増加、胸腺重量の減少、胃・小腸・大腸・胆管・胆嚢粘膜上皮、膵管上皮の過形成、投与局所の皮下組織の血管中心性混合細胞性炎症及び好酸球性肉芽腫性炎症 5：膵臓の白色病巣 (雌) ≥5：好中球数・好酸球数の高値、ヘマトクリット・ヘモグロビン及び赤血球指数 (平均赤血球容積・平均赤血球血色素量・平均赤血球血色素濃度) の低値、陰嚢及び会陰周辺の浮腫 25：血中コレステロールの低値、血清鉄・鉄飽和度の低値、血中グロブリン高値、肝臓の白色結節、胆嚢及び胆管の肥厚、胆管のサイズ増大 (雌) 回復性：あり	5 ^{a)}	4.2.3.2.12
--------------	----	-----------------------------------	----------	---	-----------------	------------

- a) 溶媒として、PBS が用いられた。
 b) 最初の 2 週間は 25 mg/kg/日、残りの期間は 50 mg/kg/日を投与した。
 c) 尿管上皮過形成は発現頻度が低く軽度であること及び投与部位の所見は軽微～軽度であることから、いずれも毒性学的意義は低いと判断された。
 d) 投与部位の所見は軽微～軽度であることから、毒性学的意義は低いと判断された。
 e) 認められた変化は、いずれも投与動物の健康状態に影響を及ぼさなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。
 f) 血液生化学的検査値の変化に伴う病理組織学的所見は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。
 g) 投与部位の所見は概ね軽微～中等度であったこと及び血液生化学的検査値変動は用量依存性が認められなかったことから、いずれも毒性学的意義は低いと判断された。
 h) 10 mg/kg 群で認められた投与部位の所見は軽度であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウスを用いた骨髄小核試験が実施され (表 12)、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 12 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0 ^{a)} 、100、333、1,000、3,333、5,000	陰性	4.2.3.3.1.1
	哺乳類細胞を用いる染色体異常試験	CHO 細胞	S9-/+(4 時間) S9-(20 時間)	0 ^{a)} 、1,500、2,000、3,000	陰性	4.2.3.3.1.2
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる小核試験	雌雄マウス (CD-1) 骨髄	/	0、177、400、800 (8 時間間隔で 2 回皮下投与)	陰性	4.2.3.3.2.1

- a) 溶媒として、ジメチルスルホキシド (DMSO) が用いられた。

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施された (表 13)。マウスにおいて胆嚢の乳頭状腺腫及び空腸腺癌、並びにラットにおいて肝外胆管胆管腫及び空腸腺腫の発生頻度の増加が認められた。各無毒性量における曝露量 (マウス：AUC_{0-t} 10.6 µg・h/mL、ラット：AUC_{0-8h}⁸⁾ 2.3 µg・h/mL) は、成人 SBS

⁸⁾ ヒトにおける 1 日曝露量 (AUC) との比較において、ラットでは 1 日 2 回皮下投与であったことから AUC_{0-8h} を用いたが、より低い曝露量比の算出となることから、ヒトでの安全性の評価において問題はないと判断した。

患者に本薬の最大臨床用量である 0.05 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの曝露量 (AUC、6.2.2.4 参照) と比較して、マウスで 45.1 倍、ラットで 9.8 倍であった。

表 13 がん原性試験成績

試験系	投与経路	投与期間	主な所見		性	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
						0	1	3.5	12.5		
						匹	80	80	80		
雌雄マウス (CD-1)	皮下	104 週 (1 回/日)	腫瘍性病変	胆嚢：乳頭状腺腫	雄	0	5	2	6	3.5	4.2.3.4.1.1
				雌	0	1	3	0			
				空腸：腺癌	雄	0	1	0	4		
					雌	0	0	0	1		
			非腫瘍性病変	胆嚢：上皮の過形成	雄	4	34	35	31		
					雌	0	17	17	14		
				胆嚢：炎症	雄	1	9	7	10		
					雌	5	9	6	11		
				胆嚢：胆嚢壁の線維症/肥厚	雄	1	31	23	17		
					雌	3	18	17	21		
				十二指腸：粘膜過形成	雄	0	23	31	25		
					雌	24	26	28	25		
				空腸：粘膜過形成	雄	1	8	5	3		
					雌	2	4	11	13		
				回腸：粘膜過形成	雄	0	10	13	5		
					雌	4	5	2	3		
				盲腸：粘膜過形成	雄	0	9	13	13		
					雌	0	1	4	11		
				結腸：粘膜過形成	雄	0	15	22	21		
					雌	2	9	9	10		
直腸：粘膜過形成	雄	0	2	4	1						
	雌	0	1	4	7						
その他の所見		体重・摂餌量の増加 (雌)、腹側腹部正中の腫脹及び腹側腹部正中の皮膚の青色変色 (雌)、小腸・大腸の重量増加及び伸長、胆嚢の膨脹、腸間膜リンパ節の変色及び肥大、十二指腸・空腸・回腸の絨毛高増大、腸間膜リンパ節のうっ血/出血・マクロファージ浸潤・造血 (雄)、骨髄の細胞過形成 (雄)、投与部位の炎症									
雌雄ラット (Wistar Han)	皮下	104 週 (2 回/日)	主な所見		性	用量 (mg/kg/日)				3	4.2.3.4.1.2
					匹	0	3	10	35		
					雄	50	50	50	50		
			腫瘍性病変	肝外胆管：胆管腫	雄	0	0	1	4		
					雌	0	0	0	1		
				肝内胆管：胆管腫	雄	0	0	0	1		
					雌	0	0	0	0		
			空腸：腺腫	雄	0	1	0	5			
				雌	0	0	0	0			
			空腸：腺癌	雄	0	1	0	0			
				雌	0	0	0	0			
			非腫瘍性病変	十二指腸：粘膜過形成	雄	2	42	46	46		
					雌	2	45	43	47		
				空腸：粘膜過形成	雄	0	42	47	47		
					雌	0	44	42	46		
				回腸：粘膜過形成	雄	0	37	44	45		
					雌	0	43	37	44		
				盲腸：粘膜過形成	雄	0	11	11	25		
					雌	1	12	11	14		
			結腸：粘膜過形成	雄	0	7	3	17			
雌	0	9		8	10						
直腸：粘膜過形成	雄	0	2	0	7						
	雌	0	4	1	1						
肝外胆管：上皮過形成	雄	1	5	17	15						
	雌	1	2	6	11						

				肝内胆管：増殖	雄	3	13	25	32			
					雌	5	11	16	20			
				肝臓：胆管周囲性線維症	雄	0	2	2	8			
					雌	1	4	5	3			
				肝臓：胆道膿胞	雄	1	2	4	2			
					雌	1	2	1	7			
				その他の所見				投与部位の皮下組織の肥厚（腫瘍）・被毛菲薄化・皮膚の蒼白化、小腸・大腸の重量増加及び伸長、肝臓の重量増加、脾臓の重量増加、腸間膜リンパ節のリンパ組織過形成・リンパ節洞拡張・赤血球貪食				

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 14）。胚・胎児への影響は認められなかった。これらの生殖発生毒性試験のラット及びウサギでの無毒性量（いずれも 50 mg/kg/日）における本薬の曝露量（AUC_{0-8h}：それぞれ 51.5 及び 49.3 µg・h/mL）は、成人 SBS 患者に本薬の最大臨床用量である 0.05 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの曝露量（AUC、6.2.2.4 参照）と比較して、ラットで 219.1 倍、ウサギで 209.8 倍であった。申請者は、妊婦への投与について、胚胎児発生への影響は認められず、また、本薬の胎盤を介した曝露（4.2.3 参照）によりヒトの胎児において新生物を含む増殖性変化が認められる可能性は低いと考えられるものの、妊婦を対象とした本薬の臨床試験は実施されておらず、妊婦への本薬の投与に関するデータは限られていることから、本薬の添付文書において、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を注意喚起すると説明している。さらに、本薬皮下投与時に乳汁中に移行することが示されたこと（4.4.2 参照）から、本薬の添付文書において、本薬の投与中は授乳しないことが望ましい旨を注意喚起すると説明している。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	皮下	雄：交配 28 日前～交配期間中及び剖検時 (2 回/日) 雌：交配 14 日前～妊娠 7 日 (2 回/日)	0、2、10、50	雄 ≥2：小腸及び大腸の重量増加、十二指腸・回腸・空腸の腸壁肥厚 雌 ≥2：小腸及び大腸の重量増加、十二指腸・回腸・空腸の腸壁肥厚	雄 親動物（一般毒性）：50 親動物（生殖能）：50 雌 親動物（一般毒性）：50 親動物（生殖能）：50	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	皮下	妊娠 7～17 日 (2 回/日)	0、2、10、50	母動物： ≥2：体重増加抑制、摂餌量低下 胎児： ≥2：波状・湾曲肋骨 ^{a)} 50：胎児体重の低下	母動物（一般毒性）：50 胚・胎児発生：50	4.2.3.5.2.1
	雌ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 7～20 日 (2 回/日)	0、2、10、50	母動物： 特記所見なし 胎児： 特記所見なし	母動物（一般毒性）：50 胚・胎児発生：50	4.2.3.5.2.2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	皮下	母動物： 妊娠 6 日～分娩後 20 日 (2 回/日)	0、10、25、50	母動物： 特記所見なし F1 出生児： 特記所見なし	母動物（一般毒性）：50 F1 出生児の発生：50	4.2.3.5.3.1

a) 波状・湾曲肋骨は可逆性の一過性の発育遅延と考えられ（Cong Anom 1997; 34: 241-9）、毒性的意義は低いと判断された。

5.6 幼若動物を用いた毒性試験

幼若ミニブタを用いた毒性試験が実施され、幼若動物に特有の所見は認められなかった（表 15）。

表 15 幼若動物試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見 ^{a)}	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
幼若雌雄ミニブタ (Göttingen)	皮下	90 日間 (授乳 7 日目から 1 日 2 回投与) + 休業 13 週間	0、1、5、25	<p>≥1: 小腸・大腸の重量増加及び伸長、肝臓・副腎・腎臓の重量増加、十二指腸・空腸・回腸の絨毛肥大、胆嚢及び肝外胆管の嚢胞性粘膜過形成、投与部位の炎症性変化 (筋線維変性/炎症及び肉芽腫性炎症)</p> <p>回復性: あり</p>	<1	4.2.3.5.4.3 4.2.3.5.4.4

a) 評価項目: 一般状態観察、体重、頭殿長、摂餌量、臨床検査、トキシコキネティクス、眼科学的検査、心電図、剖検、臓器重量、病理組織学的検査、腸管重量及び長さ

5.7 局所刺激性試験

本薬を用いたウサギ単回静脈内/静脈周囲/動脈内投与における局所刺激性試験及びミニブタ 13 日間皮下投与刺激性試験が実施され、本薬の皮下投与により局所刺激性が認められた（表 16）。

表 16 局所刺激性試験

試験系	適用局所及び試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (NZW)	以下の用量を単回投与 耳翼辺縁静脈内: 25 mg/kg (投与容量 1.25 mL/kg) 耳翼辺縁静脈周囲: 0.84 mg/kg (投与容量約 0.1 mL) 耳中心動脈内: 25 mg/kg (投与容量 1.25 mL/kg)	静脈内投与では、投与部位に特記すべき所見は認められなかった。 静脈周囲投与及び動脈内投与では、投与手技に関連する血腫形成を伴う紅斑が認められた。	4.2.3.6.1
雌ミニブタ (Göttingen)	以下の用量を 1 日 1 回又は 4 日に 1 回、13 日目まで反復皮下投与 ・溶媒 (投与容量 1 mL) ^{a)} ・20 mg/mL (投与容量 1 mL) ^{b)} ・30 mg/mL (投与容量 1 mL) ^{c)} ・50 mg/mL (投与容量 1 mL) ^{d)} ・50 mg/mL (投与容量 0.6 mL) ^{d)}	1 日 1 回投与では、用量反応性のある局所刺激性 (浮腫及び皮膚の弾性低下) が認められ、高用量群では皮膚の癒着及び肥厚が認められた。また、30 mg/mL 以上の群において、病理組織学的検査で浮腫、線維症、出血、マクロファージ (巨細胞含む) 及びリンパ球の浸潤、慢性活動性炎症及び壊死が認められた。 4 日に 1 回投与では、軽度な出血及び慢性炎症が認められ、高用量群では単発的な壊死及び巨細胞が認められた。	4.2.3.6.2

a) 溶媒として、3%マンニトール及び 50 mmol/L L-ヒスチジン含有 35 mmol/L リン酸緩衝液又は 3%マンニトール及び 20 mmol/L L-ヒスチジン含有 60 mmol/L リン酸緩衝液が用いられた。

b) 凍結乾燥粉末を滅菌水に溶解

c) 溶媒として、3%マンニトール及び 20 mmol/L L-ヒスチジン含有 60 mmol/L リン酸緩衝液が用いられた。

d) 3%マンニトール及び 20 mmol/L L-ヒスチジン含有 60 mmol/L リン酸緩衝液に類似した組成の溶媒を使用した。

5.8 その他の毒性試験

5.8.1 抗原性試験

マウス遅延型過敏反応試験及びウサギ免疫原性試験が実施され、本薬は免疫原性を示さなかった（表 17）。また、マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験並びにマウスを用いた 104 週間がん原性試験において血清中抗薬物抗体及び抗体価を評価したところ、サルを用いた 4 週間以上の反復投与毒性試験及びマウスがん原性試験において抗本薬抗体が認められた。なお、抗体の産生に起因した本薬の薬理活性及び全身曝露量の低下は認められなかったことから、これらの非臨床毒性試験の評価に影響はないと申請者は説明している。

表 17 抗原性試験

試験の内容	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
遅延型 過敏反応	雌 マウス (BALB/cByJ)	本薬 0.1 又は 1.0 mg/kg をフロイントアジュバント存在下又は非存在下で週 1 回、3 週間皮下投与。最終投与 1 週間後、耳介に抗原を惹起注入し、惹起 24 時間後の耳介の腫脹を測定。	フロイントアジュバントの有無に関わらず、耳介腫脹は認められなかった。	4.2.3.7.1.1
免疫原性	雌雄 ウサギ (NZW)	本薬 0.25 mg/mL (投与容量 1 mL) をフロイントアジュバントと共に皮下投与し (初回抗原刺激)、4 週後及び 6 週後に本薬を筋肉内に追加投与。初回抗原刺激前、1 回目追加接種前、2 回目追加接種前及び初回抗原刺激 8 週後の血清を用いて本薬に対する特異的抗体を測定。	抗本薬抗体は認められなかった。	4.2.3.7.1.2

5.8.2 溶血性及び血液適合試験

マウス、ミニブタ、カニクイザル及びヒト血液を用いた血液適合性試験において、溶血、沈殿及び凝集反応は認められなかった (CTD 4.2.3.7.7.1)。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬のがん原性リスクについて

申請者は、本薬のがん原性リスクについて、以下のように説明している。

GLP-2 の投与によりマウス腸管における前腫瘍性及び腫瘍性病変の増殖が促進されることが報告されている (Gut 2004; 53: 1145-50、Endocrinology 2009; 150: 4033-43)。また、*in vitro* 試験において、GLP-2 はヒト結腸癌細胞株の増殖及び遊走を増加させることが報告されている (Regul Pept 2004; 121: 137-43、Regul Pept 2006; 137: 147-55)。以上より、本薬は腫瘍に対するプロモーター作用を有すると考えられる。

毒性試験で用いた全ての動物種 (マウス、ラット、サル及びミニブタ) において、本薬の薬理活性に関連した小腸及び大腸の重量増加及び伸長を伴う粘膜過形成及び肥大が認められ、マウス及びラットのがん原性試験では、それぞれ空腸腺癌及び空腸腺腫の発生頻度の増加が認められた。また、毒性試験において、小腸及び大腸以外の臓器でも、本薬の薬理作用に関連すると考えられる胃、膵臓、胆嚢及び胆管の肥大又は過形成が認められ、マウス及びラットのがん原性試験では、それぞれ胆嚢乳頭腺腫及び肝外胆管腫の発生頻度の増加が認められた。マウス及びラットのがん原性試験で認められた所見は、消化管粘膜上皮の増殖を誘導する本薬の薬理作用が胃、胆管・胆嚢、膵臓等の臓器でも発現したことによるものと考えられた。したがって、いずれの所見についても、本薬の薬理作用に関連するものと考えられることから、本薬の投与により小腸、大腸、胃、肝、膵臓、胆嚢及び胆管において新生物を含む増殖性変化が生じる可能性は否定できないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の反復投与毒性試験及びがん原性試験において、小腸、大腸、胃、肝、膵臓、胆嚢及び胆管の増殖性病変が最低用量から認められた。これらの所見は、本薬の薬理作用と関連すると考えられること及び成人 SBS 患者における曝露量を下回る曝露量から認められていることを踏まえると、本薬の投与により小腸、大腸、胃、肝、膵臓、胆嚢及び胆管において腫瘍性病変が生じる可能性は否定できない。本薬の発がんリスクを踏まえた本薬の投与時の安全性について、引き続き検討を行った (7.R.3.4.2 参照)。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の血漿中濃度の測定には、第 I 相試験 (1621/13 試験、CL0600-006 試験、CL0600-015 試験及び ALX-0600-92001 試験) では ELISA 法が、第 I 相試験 (CL0600-022 試験、CL0600-015 試験、CL0600-017 試験、CL0600-018 試験及び C09-001 試験) 及び第 III 相試験 (TED-C14-004 試験、SHP633-306 試験、SHP633-307 試験、CL0600-004 試験、CL0600-021 試験、SHP633-302 試験、TED-C13-003 試験、TED-C14-006 試験及び SHP633-301 試験) では LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限値は ELISA 法で 0.05 ng/mL、LC-MS/MS 法で 1.00 ng/mL であった。抗本薬抗体は電気化学発光 (ECL) 法又は ELISA 法により測定され、その中和能は細胞バイオアッセイにより測定された。

6.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3.2)

ヒト血漿に本薬の [¹⁴C] 標識体 (25~10,000 ng/mL) を添加したときの血漿タンパク結合率の平均値は 79.2~93.5%であった。また、ヒト血液に本薬の [¹⁴C] 標識体 (25~10,000 ng/mL) を添加したときの血液/血漿中放射能濃度比は、1,000 ng/mL 以下では 0.58~0.67 であり、ヒト血液において本薬は主に血漿画分に分布することが示された。いずれの検討においても明らかな濃度依存性はなかったが、本薬 10,000 ng/mL で血漿タンパク結合率の増加が認められ、申請者は本薬の凝集によるアーチファクトによるものと説明している。

6.1.1.2 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4.1)

ヒト肝細胞懸濁液中で、本薬を 37°C の条件下で 90 分間インキュベートしたとき、本薬の代謝物は検出されなかった。

6.1.1.3 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.6.1 及び 4.2.2.6.2)

ヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) を用いて、本薬 (200~2,000 ng/mL) の阻害作用⁹⁾ が検討され、本薬はいずれの分子種に対しても阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種¹⁰⁾ (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に対する本薬 (8.2~2,000 ng/mL) の阻害作用が検討され、本薬はいずれの分子種に対しても阻害作用を示さなかった。

6.1.1.4 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.6.3)

ヒト凍結肝細胞と本薬 (20~2,000 ng/mL) をインキュベートしたときの、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量及び酵素活性の変動が検討され、本薬は検討された濃度範囲ではいずれの CYP 分子種に対しても mRNA の誘導作用は示されず、酵素活性の増加も認められなかった。

⁹⁾ 以下が基質とされた。

CYP1A2 : 7-ethoxy-3-cyanocoumarin、CYP2C9 : Panvera Vivid Red、CYP2C19 : 7-ethoxy-3-cyanocoumarin、CYP2D6 : 3-[2-(N,N-diethyl-N-methylamino)ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin、CYP3A4 : 7-benzoyloxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin 及び Panvera Vivid Green

¹⁰⁾ 以下が基質とされた。

CYP1A2 : Phenacetin、CYP2A6 : Coumarin、CYP2B6 : Bupropion、CYP2C8 : Paclitaxel、CYP2C9 : Diclofenac、CYP2C19 : S-Mephenytoin、CYP2D6 : Dextromethorphan、CYP2E1 : Chlorzoxazone、CYP3A4 : Midazolam 及び Testosterone

6.1.1.5 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.6.4)

Caco-2 細胞を用いて、本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベートしたときの本薬の膜透過性が検討された。基底膜側の本薬濃度が定量下限未満であり、見かけの透過係数 ($P_{\text{app}} A \rightarrow B$) は算出できなかった。同様に、頂側膜側の本薬濃度が定量下限未満であり、見かけの透過係数 ($P_{\text{app}} B \rightarrow A$) は算出できなかった。以上より、本薬の膜透過性は低いことが示された。

6.1.1.6 トランスポーターを介した輸送に関する検討 (CTD 4.2.2.6.5)

BCRP を発現させた MDCK 細胞を用いて、本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) の BCRP による輸送が検討され、本薬は BCRP の基質ではないことが示された。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) の OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K による輸送が検討され、本薬はいずれにおいても基質ではないことが示された。

6.1.1.7 トランスポーター阻害作用の検討 (CTD 4.2.2.6.4 及び 4.2.2.6.5)

Caco-2 細胞を用いて、本薬 (0.75 $\mu\text{mol/L}$) が P-gp の標準物質¹¹⁾ の輸送に与える影響が検討され、本薬は P-gp に対する阻害作用は示さなかった。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害作用について、各種トランスポーターを発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (0.3 $\mu\text{mol/L}$) が標準物質¹²⁾ の輸送に与える影響が検討され、本薬は MATE1 に対して弱い阻害作用 (12.3%) を示した。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康成人を対象とした第 I 相試験

6.2.1.1 単回投与試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 試験番号 1621/13 <19■■年■■月〜■■月>)

外国人健康成人 (目標症例数 32 例 : プラセボ群 8 例及び本薬各群 6 例) を対象に、本薬を単回皮下投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化単盲検試験が海外 1 施設で実施された。用法・用量は、プラセボ、本薬 2.5、5、7 又は 10 mg を単回皮下投与することとされた。

治験薬が投与された 32 例 (プラセボ群 8 例及び本薬各群 6 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、本薬の薬物動態評価が可能な血液検体が得られた 23 例 (本薬 2.5 mg 群 6 例、5 mg 群 5 例、7 mg 群 6 例及び 10 mg 群 6 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 健康成人に本薬を単回皮下投与したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ ^{a)} (h)
2.5	6	27.1	3.0 (2.5, 6.0)	169	1.8 (1.5, 3.5)
5	5	63.3	3.0 (2.5, 6.0)	411	1.3 (1.2, 2.0)
7	6	95.7	2.8 (2.0, 6.0)	521	1.9 (1.2, 2.4)
10	6	101	2.8 (2.0, 6.0)	732	1.9 (1.0, 3.0)

幾何平均値

a) 中央値 (最小値, 最大値)

¹¹⁾ Digoxin が標準物質とされた。

¹²⁾ 以下が標準物質とされた。

OATP1B1 : Atorvastatin、OATP1B3 : Atorvastatin、OAT1 : para-aminohippurate、OAT3 : Furosemide、OCT2 : MPP⁺、MATE1 : Metformin、MATE2-K : Metformin

安全性について、有害事象はプラセボ群 3/8 例、本薬 2.5 mg 群 3/6 例、5 mg 群 1/6 例、7 mg 群 4/6 例及び 10 mg 群 2/6 例に認められ、副作用はプラセボ群 0/8 例、本薬 2.5 mg 群 0/6 例、5 mg 群 0/6 例、7 mg 群 4/6 例及び 10 mg 群 2/6 例に認められた。死亡例及び重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.1.2 反復投与試験 (CTD 5.3.3.1.2 : 試験番号 CL0600-022 <2006 年 9 月~2007 年 4 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 96 例 : プラセボ群 24 例及び本薬各群 9 例) を対象に、本薬を反復皮下投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。用法・用量は、プラセボ、本薬 10、15、20、25、30、50 又は 80 mg を 1 日 1 回 8 日間反復皮下投与することとされた。なお、本薬 20 mg では、溶解液量を変えた 2 つの濃度の製剤 (薬液濃度 20 及び 50 mg/mL) が用意され、薬液濃度間の薬物動態も検討された。20 mg 以外の本薬の用量については、いずれも薬液濃度 50 mg/mL となるように調製された。

ランダム化された 95 例 (プラセボ群 24 例、本薬 10 mg 群 9 例、15 mg 群 9 例、20 mg 群 18 例 (各製剤 9 例)、25 mg 群 9 例、30 mg 群 9 例、50 mg 群 9 例及び 80 mg 群 8 例) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。本薬の薬物動態評価が可能な血液検体が得られた 71 例 (本薬 10 mg 群 9 例、15 mg 群 9 例、20 mg 群 18 例 (各製剤 9 例)、25 mg 群 9 例、30 mg 群 9 例、50 mg 群 9 例及び 80 mg 群 8 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。本薬 20 mg 群について、薬液濃度により本薬の C_{max} に違いが認められた。用量依存性の評価は薬液濃度 50 mg/mL のみで評価することとされ、検討された用量の範囲で、本薬の曝露量は用量に比例して増加する傾向が確認された。

表 19 健康成人に本薬を空腹時に反復皮下投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

	本薬投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Day 1	10	9	101±38	4.0 (3.0, 6.0)	857±146	3.2±1.3
	15	9	175±89	3.5 (1.5, 12.0)	1,423±483 ^{b)}	3.2±1.8 ^{b)}
	20 (20 mg/mL)	9	284±68	3.0 (2.5, 4.2)	1,877±220	2.4±0.5
	20 (50 mg/mL)	9	152±54	4.0 (3.0, 12.0)	1,528±213 ^{b)}	3.4±2.3 ^{b)}
	25	9	162±51	6.0 (3.5, 12.0)	1,784±653 ^{b)}	3.6±1.7 ^{b)}
	30	9	250±169	6.0 (3.0, 8.0)	2,634±1,295	5.5±7.0
	50	9	456±97	4.0 (2.5, 8.0)	4,526±1,020	3.3±1.0
Day 8	80	8	562±355 ^{b)}	6.0 (3.0, 12.0) ^{b)}	5,707±972 ^{c)}	5.4±5.0 ^{c)}
	10	9	104±36 ^{b)}	4.0 (3.0, 6.0) ^{b)}	863±140 ^{b)}	3.4±1.5 ^{b)}
	15	9	186±105 ^{b)}	2.8 (0.5, 4.0) ^{b)}	1,289±663 ^{b)}	3.0±1.1 ^{b)}
	20 (20 mg/mL)	7	281±154	4.0 (1.5, 6.2)	1,872±248	2.8±1.5
	20 (50 mg/mL)	9	165±57	4.0 (2.5, 6.0)	1,790±364	4.5±2.5
	25	9	150±48	4.0 (3.0, 10.0)	1,924±929	4.6±2.7
	30	9	211±102 ^{b)}	5.0 (3.0, 6.0) ^{b)}	2,433±651 ^{b)}	4.6±1.9 ^{b)}
50	9	454±157 ^{b)}	3.8 (2.5, 6.0) ^{b)}	4,316±895 ^{b)}	3.2±1.8 ^{b)}	
	80	8	555±330 ^{b)}	4.0 (3.0, 8.0) ^{b)}	5,377±910 ^{b)}	4.5±3.3 ^{b)}

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) 8 例、c) 6 例

安全性について、有害事象はプラセボ群 70.8% (17/24 例) 及び本薬投与群 97.2% (69/71 例) に認められ、副作用はプラセボ群 66.7% (16/24 例) 及び本薬投与群 90.1% (64/71 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 20 mg 群の 1 例 (顔面骨骨折) であり本薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本薬 15 mg 群の 1 例 (血管迷走神経性失神) であり、副作用とされたが、転帰は回復であった。

6.2.2 成人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験

6.2.2.1 日本人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.8 : 試験番号 TED-C14-004 <2014 年 12 月~2018 年 11 月> (参考資料))

16 歳以上の日本人 SBS 患者に、本薬を皮下投与したときの本薬の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回 24 週間以上¹³⁾ 皮下投与することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1.1.1 参照。

薬物動態¹⁴⁾ について、投与 1 日目の本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 日本人 SBS 患者に本薬を皮下投与したときの投与 1 日目の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.05 mg/kg	8	49.7±19.7	2.6±1.0	204±51.1	1.2±0.7

平均値±標準偏差

抗本薬抗体の発現状況について、36.4% (4/11 例) に抗本薬抗体が検出され、このうち 3 例で中和抗体陽性であった。

6.2.2.2 日本人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : 試験番号 SHP633-306 <2018 年 7 月~2019 年 8 月>)

16 歳以上の日本人 SBS 患者に、本薬を皮下投与したときの本薬の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1.1.2 参照。

薬物動態について、投与 1 日目の本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 日本人 SBS 患者に本薬を皮下投与したときの投与 1 日目の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.05 mg/kg	7	49.5±16.4	3.6±1.6	251.5±85.4 ^{a)}	1.1±0.2 ^{a)}

平均値±標準偏差

a) 6 例

抗本薬抗体の発現状況について、14.3% (1/7 例) に抗本薬抗体が検出され、中和抗体陽性であった。

6.2.2.3 日本人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.11 : 試験番号 SHP633-307 <2018 年 7 月~2020 年 2 月 4 日データカットオフ¹⁵⁾> (2021 年 4 月時点で継続中))

第 III 相試験 (TED-C14-004 試験) 継続投与期間中の日本人 SBS 患者に、本薬を皮下投与したときの本薬の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1.1.3 参照。

薬物動態について、第 III 相試験 (TED-C14-004 試験) からの移行例における初回投与時の本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 22 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、第 III 相試験 (TED-C14-004 試験) の投与 1 日目と同程度であった。

¹³⁾ 経静脈サポート量最適化/安定化期間 (ステージ 1) の後に、24 週間の本薬投与期間 (ステージ 2) 及び 24 カ月間以上の継続投与期間 (ステージ 3 及び 4) の 4 期から構成。

¹⁴⁾ 本薬が投与された 11 例中、本薬の血漿中濃度が一度も検出されなかった 3 例を除く 8 例で解析された。

¹⁵⁾ 最後の被験者の 52 週評価完了時点。国内第 III 相試験 (SHP633-306 試験) から移行した最後の被験者が本薬の投与期間 12 カ月を完了し、国内第 III 相試験 (TED-C14-004 試験) から移行した最後の被験者が国内第 III 相試験 (SHP633-307 試験) の最初の評価を受けた時点。

表 22 日本人 SBS 患者に本薬を皮下投与したときの初回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.05 mg/kg	7	54.1±18.7	2.1±0.4	208.7±72.7	1.3±0.6

平均値±標準偏差

抗本薬抗体の発現状況について、第 III 相試験 (TED-C14-004 試験) から移行した症例のうち、総投与 39 カ月時点で 2/5 例に抗本薬抗体が検出され、2 例とも中和抗体陽性であった。総投与 57 カ月時点で 1/1 例で抗本薬抗体が検出され、中和抗体は認められなかった。また、第 III 相試験 (SHP633-306 試験) から移行した症例のうち、総投与 12 カ月時点で 2/4 例に抗本薬抗体が検出され、このうち 1 例で中和抗体陽性であった。

6.2.2.4 外国人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 試験番号 CL0600-004 <2004 年 5 月～2007 年 7 月>)

18 歳以上の外国人 SBS 患者を対象に、本薬を皮下投与したときの薬物動態が検討された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.05 又は 0.10 mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与することとされた。

薬物動態について、63 例 (0.05 mg/kg 33 例及び 0.10 mg/kg 30 例) のベースライン時、Week 8、Week 16 及び Week 24 時点の血漿中本薬濃度を用いて、母集団薬物動態解析が実施された。その結果、本薬を皮下投与したときの薬物動態は、一次吸収過程及び一次消失過程を有する 1-コンパートメントモデルにより記述された。また、CL/F、V/F 及び吸収速度定数に指数の個体間変動が組み込まれた。共変量¹⁶⁾ 探索の結果、CL/F に対して血清 CL_{cr} が共変量として選択された。

母集団薬物動態解析モデルを用いて推定した本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。

表 23 外国人 SBS 患者に本薬を皮下投与したときの血漿中薬物動態パラメータ (推定値)

本薬 投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.05 mg/kg	33	36.4±13.6	2.5±0.7	234.8±64.0	1.1±0.5
0.10 mg/kg	30	70.5±26.1	3.0±0.8	551.5±188.2	1.5±1.0

平均値±標準偏差

6.2.3 小児 SBS 患者を対象とした第 III 相試験

6.2.3.1 日本人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.10 : 試験番号 SHP633-302 <2017 年 1 月～2020 年 1 月>)

修正月齢 4 カ月以上 15 歳以下の日本人 SBS 患者に、本薬を皮下投与したときの本薬の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与することとされた。なお、2018 年 1 月 24 日に治験実施計画書が変更され、治験薬の調製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) の変更並びに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の規定が追加された。薬物動態の解析について、キット変更の影響を確認するため、治験実施計画変更後の被験者は区別して解析された。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.1.1 参照。

薬物動態について、投与 1 日目の本薬の血漿中濃度は表 24 のとおりであった。キット変更による本薬の血漿中濃度への明らかな影響はなかった。

¹⁶⁾ 共変量として、性、人種、年齢、体重、血清 CL_{cr}、ALT、AST、ALP、投与部位、投与回数、腸切除の理由、残存結腸 (連続) が検討された。

表 24 日本人 SBS 患者に本薬を皮下投与したときの本薬の血漿中濃度 (ng/mL)

		1 歳以上		1 歳未満
		全例 (8 例)	治験実施計画変更後 (6 例)	治験実施計画変更後 (2 例)
Day 1	投与後 1 時間	21.0±12.0 (8 例)	23.7±12.8 (6 例)	63.7 ^{a)} (2 例)
	投与後 6 時間	7.0±3.9 (6 例)	6.1±4.6 (4 例)	3.6 ^{b)} (1 例)
Week 4	投与後 2 時間	24.3±11.1 (8 例)	26.2±9.1 (6 例)	31.2 ^{a)} (2 例)
	投与後 4 時間	17.2±11.0 (8 例)	18.3±12.4 (6 例)	7.2 ^{a)} (2 例)

平均値±標準偏差

a) 2 例の平均値、b) 1 例の個別値

抗本薬抗体の発現状況について、40.0% (4/10 例：1 歳以上の 2 例〈治験実施計画変更後 1 例含む〉及び 1 歳未満 2 例) に抗本薬抗体が検出され、このうち 1 例 (1 歳未満) を除く 3 例で中和抗体陽性であった。

6.2.3.2 外国人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.4 : 試験番号 TED-C13-003 <2013 年 11 月~2015 年 1 月>)

1 歳以上 17 歳以下の外国人 SBS 患者を対象に、本薬を皮下投与したときの薬物動態が検討された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.0125、0.025 又は 0.05 mg/kg を 1 日 1 回 12 週間皮下投与することとされた。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.2.1 参照。

薬物動態について、37 例 (0.0125 mg/kg 9 例、0.025 mg/kg 13 例及び 0.05 mg/kg 15 例) のベースライン時及び Week 4 時点の血漿中本薬濃度を用いて、母集団薬物動態解析が実施された。

健康成人を対象とした臨床試験 (1621/13 試験、CL0600-006 試験、CL0600-015 試験¹⁷⁾、CL0600-022 試験及び CL0600-017 試験)、成人クローン病患者を対象とした海外臨床試験 (CL0600-008 試験¹⁸⁾、成人 SBS 患者を対象とした海外臨床試験 (ALX-0600-92001 試験¹⁹⁾ 及び CL0600-004 試験) で得られた血漿中本薬濃度 (303 例、4,858 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて構築された母集団薬物動態モデルが使用された (使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3)。なお、本薬の薬物動態は、一次吸収過程及び一次消失過程を有する 1-コンパートメントモデルにより記述された。

母集団薬物動態解析モデルを用いて推定した本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25 外国人 SBS 患者に本薬を皮下投与したときの血漿中薬物動態パラメータ (推定値)

本薬 投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max,ss} (h)	AUC _{ss} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.0125 mg/kg	9	10.2±2.2	0.9±0.6	32.9±11.4	0.3±0.3
0.025 mg/kg	13	17.9±5.1	1.1±0.4	65.7±13.5	0.3±0.2
0.05 mg/kg	15	31.7±11.8	0.9±0.3	114±30.4	0.2±0.1

平均値±標準偏差

抗本薬抗体の発現状況について、2.9% (1/35 例) に抗本薬抗体が検出され、中和抗体陰性であった。

6.2.3.3 外国人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.5 : 試験番号 TED-C14-006 <2016 年 6 月~2017 年 8 月>)

17 歳未満の外国人 SBS 患者を対象に、本薬を皮下投与したときの薬物動態が検討された。

¹⁷⁾ 18 歳以上の健康成人を対象に本薬 10 mg を下腹部皮下、大腿上部皮下又は上腕皮下に単回投与した海外第 I 相試験。

¹⁸⁾ 18 歳以上の中等症クローン病患者を対象にプラセボ、本薬 0.05、0.10 又は 0.20 mg/kg を 1 日 1 回、8 週間反復皮下投与した海外第 II 相試験。

¹⁹⁾ 18 歳以上の SBS 患者を対象に本薬 0.03、0.10 又は 0.15 mg/kg を 1 日 1 回又は本薬 0.05 又は 0.075 mg/kg を 1 日 2 回、21 日間反復皮下投与した海外第 IIa 相試験。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.025 又は 0.05 mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与することとされた。薬物動態について、投与 1 日目の本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 26 のとおりであった。

表 26 外国人 SBS 患者に本薬を皮下投与したときの投与 1 日目の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)
0.025 mg/kg	23	15.5±7.1	2.1±0.9	39.2±14.5
0.05 mg/kg	23	37.5±22.9	2.1±1.0	98.6±54.1

平均値±標準偏差

抗本薬抗体の発現状況について、本薬 0.025 mg/kg 群 12.5% (3/24 例) 及び本薬 0.05 mg/kg 群 19.2% (5/26 例) に抗本薬抗体が検出され、このうち本薬 0.025 mg/kg 群の 1 例及び本薬 0.05 mg/kg 群の 2 例が中和抗体陽性であった。

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 肝機能の影響 (CTD 5.3.3.3.1 : 試験番号 CL0600-017 <2007 年 7 月～2007 年 8 月> (参考資料))

外国人の肝機能正常被験者及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する被験者を対象に、肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 20 mg を単回皮下投与することとされた。本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 24 例 (各群 12 例) 全例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬の血漿中薬物動態パラメータについて、肝機能正常被験者に対する中等度肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、C_{max}: 90.46 [75.93, 107.77] % 及び AUC_{0-∞}: 89.40 [75.08, 106.45] % であった。

6.2.4.2 腎機能の影響 (CTD 5.3.3.3.2 : 試験番号 CL0600-018 <2009 年 10 月～2010 年 1 月> (参考資料))

外国人の腎機能正常被験者、中等度 (CL_{cr}: 30～50 mL/min)、重度 (CL_{cr}: 30 mL/min 未満) 及び末期 (要透析) の腎機能障害を有する被験者を対象に、腎機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 10 mg を単回皮下投与することとされた。本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 36 例 (腎機能正常被験者 18 例、腎機能障害を有する被験者の各群 6 例) 全例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬の血漿中薬物動態パラメータについて、腎機能正常被験者に対する①中等度、②重度及び③末期の腎機能障害を有する被験者の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、それぞれ①158 [118, 212] % 及び 152 [127, 182] %、②141 [94, 211] % 及び 172 [137, 216] %、③208 [134, 323] % 及び 259 [205, 327] % であった。

なお、65 歳以上の腎機能正常被験者 (8 例²⁰⁾) と 65 歳未満の腎機能正常被験者 (10 例²¹⁾) の薬物動態を比較した結果、C_{max} (65 歳以上: 116.0±12.5 ng/mL、65 歳未満: 119.0±11.7 ng/mL、いずれも平均値±標準誤差) 及び AUC_{0-∞} (65 歳以上: 896.6±31.9 ng·h/mL、65 歳未満: 862.8±49.9 ng·h/mL、いずれも平均値±標準誤差) は同程度であった。

²⁰⁾ 年齢の中央値 (最小値、最大値) は、66.5 (65, 70) 歳であった。

²¹⁾ 年齢の中央値 (最小値、最大値) は、43.5 (33, 61) 歳であった。

6.2.5 QT/QTc 評価試験 (5.3.4.1.1 : 試験番号 C09-001 <2009年11月～2010年2月>)

18歳以上45歳以下の外国人健康成人を対象に、本薬単回皮下投与時のQT/QTc間隔に対する影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検4群4期クロスオーバー試験が海外1施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬5mg、20mgを単回皮下投与又は陽性対照であるモキシフロキサシン400mgを空腹時に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は7日以上と設定された。

治験薬が投与された72例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析集団とされた。中止例は5例(同意撤回3例、被験者の不遵守及び有害事象各1例)であった。

安全性について、有害事象はプラセボ投与期17.4%(12/69例)、本薬5mg投与期30.0%(21/70例)、本薬20mg投与期37.1%(26/70例)及びモキシフロキサシン投与期18.6%(13/70例)に認められた。副作用はプラセボ投与期13.0%(9/69例)、本薬5mg投与期21.4%(15/70例)、本薬20mg投与期31.4%(22/70例)及びモキシフロキサシン投与期10.0%(7/70例)に認められた。いずれかの投与期で3例以上に認められた有害事象及び副作用は表27及び表28のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表27 いずれかの投与期で3例以上に認められた有害事象

	プラセボ投与期 (69例)	本薬5mg投与期 (70例)	本薬20mg投与期 (70例)	モキシフロキサシン投与期 (70例)
全有害事象	17.4 (12)	30.0 (21)	37.1 (26)	18.6 (13)
上腹部痛	0 (0)	10.0 (7)	11.4 (8)	0 (0)
頭痛	11.6 (8)	10.0 (7)	10.0 (7)	7.1 (5)
悪心	0 (0)	10.0 (7)	5.7 (4)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	4.3 (3)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.12.1
発現割合% (発現例数)

表28 いずれかの投与期で3例以上に認められた副作用

	プラセボ投与期 (69例)	本薬5mg投与期 (70例)	本薬20mg投与期 (70例)	モキシフロキサシン投与期 (70例)
全副作用	13.0 (9)	21.4 (15)	31.4 (22)	10.0 (7)
上腹部痛	0 (0)	8.6 (6)	11.4 (8)	0 (0)
頭痛	11.6 (8)	7.1 (5)	10.0 (7)	5.7 (4)
悪心	0 (0)	10.0 (7)	4.3 (3)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	4.3 (3)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.12.1
発現割合% (発現例数)

QTcF間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与期との差($\Delta\Delta\text{QTcF}$)の最大値(95%片側信頼区間の上限値)は、本薬5mg投与期で1.3(3.0)ms、本薬20mg投与期で2.8(4.5)msであった。なお、モキシフロキサシン投与期では、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ は事前に選択した全時点(投与1、2、3、4、5、6、8、12、16及び24時間後)において95%片側信頼区間の下限値が5msを上回ったことから、分析感度を有すると判断された。

本薬の薬物動態について、本薬の血漿中薬物動態パラメータは、本薬5mg投与期で C_{\max} :60.8ng/mL及び $\text{AUC}_{0-\infty}$:438.9ng・h/mL、本薬20mg投与期で C_{\max} :231ng/mL及び $\text{AUC}_{0-\infty}$:1,885ng・h/mLであった(いずれも幾何平均値)。

6.2.6 日本人及び外国人を対象とした母集団薬物動態解析

健康成人を対象とした臨床試験(1621/13試験、CL0600-006試験、CL0600-015試験、CL0600-022試験及びC09-001試験)、特別な患者集団を対象とした臨床試験(CL0600-017試験及びCL0600-018試験)、

成人及び小児 SBS 患者を対象とした海外臨床試験（ALX-0600-92001 試験、CL0600-004 試験、CL0600-021 試験、TED-C13-003 試験、TED-C14-006 試験及び SHP633-301 試験²²⁾）並びに国内第 III 相試験（TED-C14-004 試験、SHP633-302 試験、SHP633-306 試験及び SHP633-307 試験）で得られた血漿中本薬濃度（478 例、6,775 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）。なお、本薬の薬物動態は、一次吸収過程及び一次消失過程を有する 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の共変量²³⁾ 探索の結果、①CL/F、②Vc/F 及び③Ka に対する共変量として、それぞれ①体重、性、SBS 及び腎クリアランス、②体重及び年齢並びに③体重及び投与部位が選択された。

申請者は、年齢と人種はいずれの薬物動態パラメータ（CL/F、Vc/F 及び Ka）に対しても有意な影響を及ぼさず、母集団薬物動態解析モデルを用いて推定した日本人及び外国人 SBS 患者における本薬の血漿中薬物動態パラメータ（表 29）からも、国内外で本薬の薬物動態に臨床上問題となる違いはないと説明している。

表 29 日本人及び外国人 SBS 患者に本薬を皮下投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（推定値）

本薬投与量	年齢	人種	例数	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{ss} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vc/F (L)
0.05 mg/kg	18 歳以上	日本人	14	46.3±11.0	232±52.9	1.1±0.3	11.8±2.8	18.3±5.2
		外国人	51	37.5±11.9	216±57.6	1.2±0.3	14.5±3.6	26.0±8.8
	18 歳未満	日本人	11	32.2±11.9	102±31.1	0.9±0.3	8.6±4.2	12.3±10.5
		外国人	43	34.5±12.8	126±50.9	1.0±0.2	7.6±2.6	11.1±4.7

平均値±標準偏差

また、母集団薬物動態解析モデルを用いて推定した 18 歳未満の日本人及び外国人 SBS 患者における年齢別の本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 30 のとおりであった。申請者は、年齢の低下に伴い本薬の AUC がやや低下したが、C_{max} は成人と小児で概ね同程度であること、探索的に検討した曝露反応解析²⁴⁾ において C_{max} が有効性の指標であると示唆されたことから、年齢の低下に伴う AUC の低下が臨床上問題となる影響を及ぼすことはないとして説明している。

表 30 18 歳未満の日本人及び外国人 SBS 患者に本薬を皮下投与したときの年齢別の血漿中薬物動態パラメータ（推定値）

本薬投与量	年齢	人種	例数	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{ss} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.05 mg/kg	12 歳以上 18 歳未満	日本人	1	22.6 ^{a)}	154 ^{a)}	1.5 ^{a)}
		外国人	3	30.4±7.9	147±16.5	1.1±0.1
	8 歳以上 12 歳未満	日本人	3	32.7±10.4	115±34.9	0.9±0.3
		外国人	9	32.4±9.3	135±18.2	1.0±0.2
	6 歳以上 8 歳未満	日本人	1	25.6 ^{a)}	85.9 ^{a)}	0.9 ^{a)}
		外国人	4	47.3±16.7	150±16.9	0.9±0.3
	4 歳以上 6 歳未満	日本人	3	27.4±1.6	98.1±6.0	0.9±0.2
		外国人	10	33.2±6.8	117±14.1	1.0±0.2
	2 歳以上 4 歳未満	日本人	1	26.5 ^{a)}	64.6 ^{a)}	0.7 ^{a)}
		外国人	13	36.1±17.6	129±86.1	1.0±0.2
	1 歳以上 2 歳未満	日本人	0	—	—	—
		外国人	1	33.0 ^{a)}	101.0 ^{a)}	1.0 ^{a)}
	1 歳未満	日本人	2	49.6 ^{b)}	90.3 ^{b)}	0.6 ^{a)}
		外国人	3	26.0±6.1	75.6±15.9	1.0±0.2

平均値±標準偏差

a) 1 例の推定値、b) 2 例の平均値

²²⁾ 修正月齢 4～12 カ月の SBS 患者を対象に本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回 24 週間反復皮下投与した海外第 III 相試験。

²³⁾ 共変量として、年齢、性、人種、肝機能（ALT、ビリルビン及び AST）、肝機能障害の程度、腎機能（CL_{cr}）、腎機能障害の程度、SBS の症状の有無、抗本薬抗体、中和抗体、投与部位、投与量、バイアル中の本薬量及び測定方法が検討された。

²⁴⁾ 国内外の第 III 相試験（CL0600-004 試験、CL0600-020 試験、CL0600-021 試験、TED-C13-003 試験、TED-C14-004 試験、TED-C14-006 試験、SHP633-301 試験、SHP633-302 試験、SHP633-306 試験及び SHP633-307 試験）における経静脈サポート量を用いて、本薬の血漿中薬物動態パラメータ（C_{max,ss} 及び AUC_{ss}）の関係を検討した。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

海外臨床試験（CL0600-018 試験）の結果、健康成人と比較して腎機能障害を有する患者で本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が増加した（6.2.4.2 参照）。当該試験結果及び母集団解析結果を踏まえ、海外の添付文書では、中等度以上の腎機能障害を有する患者又は末期腎不全の患者に対して投与量を半量にすることが推奨されている。

また、日本人 SBS 患者において腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響を検討した。母集団薬物動態解析モデルを用いて推定した本薬の血漿中薬物動態パラメータ²⁵⁾ は表 31 のとおりであった。成人及び小児 SBS 患者を対象とした国内第 III 相試験では、腎機能に関する除外基準（7.1.1 及び 7.2.1 参照）を設定した上で実施しており、中等度以上の腎機能障害を有する日本人患者は限られていることに留意する必要があるが、腎機能が正常な日本人 SBS 患者と比較して、軽度の腎機能障害を有する日本人 SBS 患者では CL/F 及び Vc/F は同程度であったのに対し、中等度の腎機能障害を有する日本人 SBS 患者では CL/F 及び Vc/F はそれぞれ 37% 及び 24% 低下した。これらの結果は、軽度及び中等度の腎機能障害を有する非日本人 SBS 患者で得られた傾向と類似していた。

表 31 日本人成人 SBS 患者に本薬を皮下投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（推定値）

腎機能の程度	例数	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	AUC_{ss} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vc/F (L)
正常	3	49.7±12.0	255±61.1	1.1±0.3	12.7±1.7	20.0±6.2
軽度	9	43.4±11.3	209±40.4	1.1±0.3	12.3±2.7	18.3±5.5
中等度	2	53.9 ^{a)}	299 ^{a)}	1.3 ^{a)}	8.1 ^{a)}	15.3 ^{a)}

平均値±標準偏差

a) 2 例の平均値

なお、海外第 III 相試験（CL0600-020 試験、CL0600-004 試験、TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験）及び国内第 III 相試験（SHP633-306 試験及び SHP633-302 試験）において、本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの腎機能別の有害事象等の概要は、表 32 のとおりであった。重度の腎機能障害を有する患者の投与はなかった。腎機能が正常の患者と腎機能障害を有する患者で有害事象等の発現割合に大きな差は認められず、腎機能障害の重症度に伴い重度の有害事象が増加する傾向も認められなかった。

表 32 SBS 患者を対象とした臨床試験における有害事象等の概要

	腎機能障害なし		軽度の腎機能障害		中等度の腎機能障害	
	外国人 ^{a)} (63 例)	日本人 ^{b)} (8 例)	外国人 ^{a)} (37 例)	日本人 ^{b)} (7 例)	外国人 ^{a)} (17 例)	日本人 ^{b)} (2 例)
有害事象	95.2 (60)	100 (8)	83.8 (31)	100 (7)	94.1 (16)	100 (2)
軽度	81.0 (51)	100 (8)	73.0 (27)	85.7 (6)	94.1 (16)	100 (2)
中等度	65.1 (41)	62.5 (5)	56.8 (21)	42.9 (3)	64.7 (11)	0 (0)
重度	39.7 (25)	25.0 (2)	27.0 (10)	14.3 (1)	29.4 (5)	0 (0)
副作用	38.1 (24)	75.0 (6)	43.2 (16)	42.9 (3)	58.8 (10)	50.0 (1)
重篤な有害事象	63.5 (40)	87.5 (7)	32.4 (12)	42.9 (3)	23.5 (4)	50.0 (1)
投与中止に至った有害事象	7.9 (5)	12.5 (1)	2.7 (1)	14.3 (1)	11.8 (2)	0 (0)

発現割合% (例数)

a) 海外第 III 相試験（CL0600-020 試験、CL0600-004 試験及び TED-C14-006 試験）における 24 週間投与時の安全性データ及び海外第 III 相試験（TED-C13-003 試験）における 12 週間投与時の安全性データ

b) 国内第 III 相試験（SHP633-306 試験及び SHP633-302 試験）における 24 週間投与時の安全性データ

²⁵⁾ 健康成人を対象とした臨床試験（1621/13 試験、CL0600-006 試験、CL0600-015 試験、CL0600-022 試験及び C09-001 試験）、特別な患者集団を対象とした臨床試験（CL0600-017 試験及び CL0600-018 試験）、成人及び小児 SBS 患者を対象とした海外臨床試験（ALX-0600-92001 試験、CL0600-004 試験、CL0600-021 試験、TED-C13-003 試験、TED-C14-006 試験及び SHP633-301 試験）並びに国内第 III 相試験（TED-C14-004 試験、SHP633-302 試験、SHP633-306 試験及び SHP633-307 試験）で得られた血漿中本薬濃度に基づく母集団薬物動態解析モデル（6.2.6 参照）を用いて推定された。

以上より、本薬の体内からの消失には腎臓が寄与していると考えられること（4.4 参照）、海外臨床試験（CL0600-018 試験）において健康成人と比較して腎機能障害を有する患者で本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が増加したこと、中等度以上の腎機能障害を有する日本人 SBS 患者での薬物動態に関するデータは限られていることに留意する必要があるものの、母集団薬物動態解析により CL/F 及び V_c/F の低下が認められたことを踏まえると、中等度以上の腎機能障害を有する患者において、本薬の曝露量が増加する。国内外で本薬の薬物動態に臨床問題となる違いはないと考えられることから（6.2.6 参照）、海外の添付文書における注意喚起と同様に、国内においても中等度以上の腎機能障害を有する患者又は末期腎不全の患者に対して、本薬の投与量を半量とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

成人及び小児 SBS 患者を対象とした国内第 III 相試験では、腎機能に関する除外基準（7.1.1 及び 7.2.1 参照）を設定した上で実施され、中等度以上の腎機能障害を有する日本人 SBS 患者に本薬を投与したデータは極めて限られている。しかしながら、これまで実施された本薬の臨床試験において、腎機能障害の重症度に伴い有害事象及び副作用が重症化する傾向は認められていないこと等から、本薬の製造販売後に中等度以上の腎機能障害を有する患者を禁忌とするまでの必要性は乏しいと考える。ただし、海外臨床試験（CL0600-018 試験）の結果を踏まえ、中等度以上の腎機能障害を有する患者において、本薬の曝露量が増加し有害事象の発現割合が増加する可能性が懸念されることから、海外の添付文書における注意喚起を参考に、国内においても本薬の投与量を半量に減量するよう注意喚起するとの申請者の対応は妥当である。その上で、中等度以上の腎機能障害を有する患者に本薬を投与した場合の本薬の安全性及び有効性について、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 33 に示す臨床試験 11 試験が提出された。

表 33 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

実施地域	相	試験番号	対象患者	試験デザイン	投与期間	群 (投与例数)
成人						
国内	III	TED-C14-004	SBS 患者	非盲検 非対照	24 週間+最長 24 カ月+中止するま で又は国内第 III 相試験 (SHP633- 307 試験)へ移行す るまで	0.05 mg/kg 投与例: 11 例
		SHP633-306	SBS 患者	非盲検 非対照	24 週間	0.05 mg/kg 投与例: 7 例
		SHP633-307	国内第 III 相試験 (TED-C14- 004 試験 ^{a)} 及び SHP633-306 試 験)で 24 週間の投与を完了し た SBS 患者	非盲検 非対照	本薬が市販され る、被験者が治験 への参加を中止す る、又は治験が中 止されるまでの期 間として、最大 3 年間	0.05 mg/kg 投与例: 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
海外	III	CL0600-004	SBS 患者	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	24 週間	プラセボ群: 16 例 0.05 mg/kg 群: 35 例 0.10 mg/kg 群: 32 例
		CL0600-020	SBS 患者	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	24 週間	プラセボ群: 43 例 0.05 mg/kg 群: 42 例
		CL0600-005	海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験)で 24 週間の投与を完了 した SBS 患者	二重盲検 並行群間比較	28 週間	プラセボ/0.05 mg/kg 群 ^{b)} : 6 例 プラセボ/0.10 mg/kg 群 ^{c)} : 7 例 0.05/0.05 mg/kg 群 ^{d)} : 25 例 0.10/0.10 mg/kg 群 ^{e)} : 27 例
		CL0600-021	海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験)で 24 週間の投与を完了 又は治験薬無投与の SBS 患者	非盲検 非対照	最大 2 年間	プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群 ^{f)} : 51 例 0.05/0.05 mg/kg 群 ^{g)} : 37 例
小児						
国内	III	SHP633-302	SBS 患者	非盲検 非対照	24 週間	0.05 mg/kg 投与例: 10 例 1 歳以上 8 例 1 歳未満 2 例
		SHP633-305	国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験)で 24 週間の投与を完了 した SBS 患者	非盲検 非対照	24 週間の投与期間 +4 週間の観察期 間を 1 サイクルと して、最大 3 年間	0.05 mg/kg 投与例: 9 例 1 歳以上 7 例 1 歳未満 2 例
海外	III	TED-C13-003	SBS 患者	非盲検	12 週間	0.0125 mg/kg 群: 8 例 0.025 mg/kg 群: 14 例 0.05 mg/kg 群: 15 例 標準的治療群 ^{h)} : 5 例
		TED-C14-006	SBS 患者	二重盲検 並行群間比較	24 週間	0.025 mg/kg 群: 24 例 0.05 mg/kg 群: 26 例 標準的治療群 ^{h)} : 9 例

- a) 24 週間の投与期間 (ステージ 2) を完了し、長期継続投与期間 (ステージ 3~4) に参加した被験者
b) 海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) でプラセボが投与され、本試験で 0.05 mg/kg が投与された群
c) 海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) でプラセボが投与され、本試験で 0.10 mg/kg が投与された群
d) 海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) から継続して 0.05 mg/kg が投与された群
e) 海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) から継続して 0.10 mg/kg が投与された群
f) 海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験) でプラセボ投与又は治験薬無投与で、本試験で 0.05 mg/kg が投与された群
g) 海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験) から継続して 0.05 mg/kg が投与された群
h) 標準的治療は、経静脈サポート離脱アルゴリズムを含む SBS の標準的な薬物療法と定義された。

7.1 成人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験

7.1.1 国内第 III 相試験

7.1.1.1 日本人成人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.8: 試験番号 TED-C14-004 <2014 年 12 月~2018 年 11 月> (参考資料))

16 歳以上の日本人 SBS 患者 (表 34) (目標症例数 5 例以上²⁶⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された。

なお、本試験では、最長 8 週間の経静脈サポート最適化期間²⁷⁾ 及び 4~8 週間の安定化期間²⁸⁾ (ステージ 1)、24 週間の投与期間 (ステージ 2) 並びに長期継続投与期間²⁹⁾ (ステージ 3 <24 カ月間> 及びステージ 4 <ステージ 3 以降>) が設定され、治験薬はステージ 2 から投与された。

表 34 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">・広範囲の腸切除 (損傷、腸軸捻転、血管疾患、がん、クローン病等に起因する切除) による SBS のため腸管不全を来し、12 カ月以上継続して経静脈サポートを必要としている患者・クローン病の既往を有する場合、治験薬投与前 12 週間以上臨床的寛解が得られている患者・スクリーニング前 1 週間及びベースライン前 2 週間に、経静脈サポートを週 3 回以上必要とした患者・治験薬投与の直前 4 週間に、以下のとおり経静脈サポート量が安定している患者<ul style="list-style-type: none">・実際に使用した経静脈サポート量 (患者日誌に記載された量) が処方された経静脈サポート量と一致・ベースラインの 48 時間経口水分摂取量及び尿量 (I/O) が、経静脈サポートが最適化され、安定化期間に移行する時点の 48 時間 I/O 量の$\pm 25\%$以内・ステージ 1 を完了した時点で、48 時間尿量が 2 L 以上 4 L 以下 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">・スクリーニング前 6 カ月以内に GLP-2 又はヒト成長ホルモンを投与・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 DPP-4 阻害薬を投与・活動期のクローン病を有する者又は過去 6 カ月以内に生物学的製剤を新たに投与又は投与量を変更した患者・炎症性腸疾患 (IBD) により、過去 3 カ月以内に長期的な全身性の免疫抑制療法を新たに投与又は投与量を変更した患者・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、ファンコニー症候群など) により消化管吸収が不安定な患者・悪性腫瘍を合併又は過去 5 年以内に基底細胞がんを除くがんの既往を有する患者・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患者 <p><ステージ 2 移行時の除外基準></p> <p>安定化期間 (ステージ 1) 中に、以下の所見が認められた患者</p> <ul style="list-style-type: none">・肝機能障害関連 (総ビリルビン値が正常範囲上限の 2 倍以上、AST が正常範囲上限の 5 倍以上又は ALT が正常範囲上限の 5 倍以上)・腎機能障害関連 (血清クレアチニンが正常範囲上限の 2 倍以上又は CL_{cr} が 50 mL/min 未満)・膵機能異常に関連する臨床所見を有し、臨床検査値異常 (血清アミラーゼが正常範囲上限の 2 倍以上又は血清リパーゼが正常範囲上限の 2 倍以上)

ステージ 2~4 における用法・用量は、本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与することとされた。なお、試験開始時から自己投与が実施された³⁰⁾。

試験に組み入れられた 13 例のうち、ステージ 2 に移行し本薬が投与された 11 例³¹⁾ が Intent-to-treat (ITT) 及び安全性解析対象集団とされ、ITT が主たる有効性解析対象集団とされた。ステージ 2 における中止例は 2 例 (有害事象及び同意撤回) であった。ステージ 2 を完了した 9 例中 8 例³²⁾ がステージ 3 に移行し、そのうち 1 例が中止 (同意撤回) した。ステージ 3 を完了した 7 例全例がステージ 4 に移行

²⁶⁾ 事前に実施された医療機関への調査結果から、登録期間内に組入れが見込まれた例数を設定した。

²⁷⁾ 安定かつ忍容可能な最小経静脈サポート量を確立するための期間。排尿量 1.0~2.0 L/日になるように経静脈栄養量及び補液量が調節された。

²⁸⁾ 少なくとも 4 週間連続して経静脈サポート量が一定範囲で維持されていることを確認するための期間。

²⁹⁾ 24 週間の投与期間 (ステージ 2) を完了した時点で、依然として組入れ基準に合致する患者が組み入れられた。

³⁰⁾ 治験担当医師が初回投与した後、治験担当医師の監視下で被験者が少なくとも 2 回以上自己投与を実施し、被験者が自己投与方法を習得したと判断された後は、在宅自己投与が可能とされた。ただし、投与期間中の指定された来院時には、治験担当医師の監視下で自己投与を実施し、被験者の投与手技が安全かつ正確か確認することとされた。

³¹⁾ 本試験に組み入れられた被験者のうち、2 例はステージ 2 の選択基準・除外基準に適合せず、治験薬が投与されなかった。

³²⁾ 1 例は継続を希望せず、ステージ 3 に移行しなかった。

し、中止例は認められなかった。全被験者における本薬の総投与期間の中央値（最小値、最大値）は 38.0（0.5、41.1）カ月であった。

なお、本薬が投与された 11 例中 3 例で、本薬の血漿中濃度が全ての測定時点で一度も検出されず、本薬が適切に投与されなかった可能性（投与過誤）が推測されたことから、本試験は参考資料とし、安全性の過小評価につながる可能性は否定できないことに留意して評価した。本試験を踏まえた自己投与に関する対応は 7.R.6 参照。

有効性について、「週間経静脈サポート量のベースラインからの変化率」は表 35 のとおりであった。

表 35 週間経静脈サポート量 (ITT)

	本薬 0.05 mg/kg 投与例 (11 例)			
	患者日誌に基づく評価		医師処方量に基づく評価	
	週間経静脈サポート量 (L/週)	ベースラインからの 変化率 (%)	週間経静脈サポート量 (L/週)	ベースラインからの 変化率 (%)
ベースライン時	17.2±7.8 (11 例)	—	17.9±7.5 (11 例)	—
ステージ 2 終了時	13.5±8.1 (11 例)	-23.3±27.7 (11 例)	12.0±7.6 (11 例)	-36.4±29.5 (11 例)
総投与期間 24 カ月時点	8.0±7.1 (7 例)	-51.0±35.4 (7 例)	7.9±7.2 (7 例)	-55.4±31.8 (7 例)
総投与期間 36 カ月時点	7.7±7.1 (7 例)	-53.6±32.8 (7 例)	7.6±7.1 (7 例)	-57.5±29.6 (7 例)
投与終了時 ^{a)}	12.1±9.4 (11 例)	-34.1±38.9 (11 例)	11.1±7.9 (11 例)	-40.9±35.1 (11 例)

平均値±標準偏差

a) 評価期間の中央値（最小値、最大値）は、38.0（0.5、41.1）カ月

安全性について、ステージ 2 の有害事象は 90.9%（10/11 例）及び副作用は 63.6%（7/11 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は表 36 のとおりであった。2 例以上に認められた副作用は、腹痛、嘔吐及び注射部位反応（各 2 例）であった。

表 36 2 例以上に認められた有害事象 (ステージ 2) (安全性解析対象集団)

	本薬 0.05 mg/kg 投与例 (11 例)		本薬 0.05 mg/kg 投与例 (11 例)
全有害事象	90.9 (10)	医療機器閉塞	18.2 (2)
医療機器関連感染	45.5 (5)	注射部位反応	18.2 (2)
腹痛	36.4 (4)	脱水	18.2 (2)
発熱	36.4 (4)	頭痛	18.2 (2)
腹部膨満	18.2 (2)	上気道の炎症	18.2 (2)
嘔吐	18.2 (2)		

MedDRA/J ver.17.1

発現割合%（発現例数）

ステージ 2 に死亡例は 1 例（急性肝不全及び急性腎不全³³⁾）認められ、急性肝不全は副作用とされた。重篤な有害事象は 54.5%（6/11 例：小腸炎、腸炎、腸閉塞、医療機器閉塞、急性肝不全、医療機器関連感染、敗血症、急性腎不全及び血栓性静脈炎（各 1 例）、重複あり）に認められ、腸炎、腸閉塞及び急性肝不全は副作用とされ、転帰は、腸炎及び腸閉塞は回復、急性肝不全は死亡であった。

投与中止に至った有害事象は 18.2%（2/11 例：下痢及び急性肝不全（各 1 例））に認められ、いずれも副作用とされ、転帰は、下痢は回復、急性肝不全は死亡であった。

³³⁾ 33歳男性。本薬投与 13 日目に腸閉塞が認められ、翌日 AST 及び ALT の増加により急性肝機能障害が疑われた。全身浮腫及び低アルブミン血症に対する治療がなされ、本薬投与 16 日目に本薬の投与が中止されたが、急性肝機能障害を伴う重度の腸炎が持続した。本薬の投与中止以降も全身状態の悪化が認められ、56 日目に治験が中止された。68 日目に腎不全により死亡した。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され、治験薬との因果関係は否定された。また、急性肝不全は、治験担当医師により因果関係ありと報告されたが、治験依頼者（シャイアー・ジャパン株式会社）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）においては、被験者の肝臓代償不全は肝毒性損傷（敗血症、中心静脈栄養、肝毒性薬物）の組合せによる可能性が高く、被験者は進行性肝疾患及び胆汁うっ滞の既往を有していたことから、臨床的肝代償不全のリスクが非常に高かったためと判断され、治験依頼者により治験薬との因果関係はないと判断された。

投与期間全体（ステージ2～4）の安全性について、有害事象は100%（11/11例）及び副作用は63.6%（7/11例）に認められた。2例以上に認められた有害事象は表37のとおりであった。2例以上に認められた副作用は、腹痛、嘔吐、注射部位反応及び発熱（各2例）であった。

表37 2例以上に認められた有害事象（投与期間全体（ステージ2～4）^{a)}）（安全性解析対象集団）

	本薬 0.05 mg/kg 投与例 (11例)		本薬 0.05 mg/kg 投与例 (11例)
全有害事象	100 (11)	カテーテル留意部位疼痛	18.2 (2)
医療機器関連感染	63.6 (7)	カテーテル留意部位感染	18.2 (2)
頭痛	54.5 (6)	注射部位反応	18.2 (2)
発熱	45.5 (5)	インフルエンザ	18.2 (2)
鼻咽頭炎	45.5 (5)	脱水	18.2 (2)
腹痛	36.4 (4)	傾眠	18.2 (2)
関節痛	36.4 (4)	不眠症	18.2 (2)
腹部膨満	27.3 (3)	口腔咽頭痛	18.2 (2)
下痢	27.3 (3)	上気道の炎症	18.2 (2)
悪心	27.3 (3)	接触性皮膚炎	18.2 (2)
口内炎	27.3 (3)	そう痒症	18.2 (2)
嘔吐	27.3 (3)	血管痛	18.2 (2)
医療機器閉塞	27.3 (3)		

MedDRA/J ver.17.1

発現割合%（発現例数）

a) 評価期間の中央値（最小値、最大値）：38.0（0.5、41.1）カ月

投与期間全体（ステージ2～4）の死亡例は1例³⁴⁾認められた。重篤な有害事象は63.6%（7/11例：医療機器関連感染〈7例〉、小腸炎、腸炎、腸閉塞、医療機器閉塞、発熱、急性肝不全、細菌性関節炎、カテーテル留意部位感染、敗血症、レンサ球菌感染、脱水、急性腎不全及び血栓性静脈炎〈各1例〉、重複あり）に認められ、腸炎、腸閉塞、急性肝不全及び発熱は副作用とされ、転帰は腸炎、腸閉塞及び発熱は回復、急性肝不全は死亡であった。

投与中止に至った有害事象は18.2%（2/11例）³⁵⁾に認められた。

7.1.1.2 日本人成人SBS患者を対象とした第III相試験（CTD 5.3.5.2.3：試験番号 SHP633-306 <2018年7月～2019年8月>）

16歳以上の日本人SBS患者（表38）（目標症例数5例以上³⁶⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内5施設で実施された。

なお、本試験では、最長8週間の経静脈サポート最適化期間及び4～8週間の経静脈サポート安定化期間の後に、24週間の治験薬投与期間が設定された。

³⁴⁾ ステージ2で認められた1例。

³⁵⁾ ステージ2で認められた2例。

³⁶⁾ 本邦におけるSBS患者数は1,000例未満であること等を考慮し、実施可能性を踏まえて設定された。

表 38 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・広範囲の腸切除（損傷、腸軸捻転、血管疾患、がん、クローン病等に起因する切除）による SBS のため腸管不全を来し、12 カ月以上継続して経静脈サポートを必要としている患者 ・クローン病の既往を有する場合、治験薬投与前 12 週間以上臨床的寛解が得られている患者 ・スクリーニング前 1 週間及びベースライン前 2 週間に、経静脈サポートを週 3 回以上必要とした患者 ・治験薬投与前 4 週間（安定化期間）に、以下のとおり経静脈サポート量が安定している患者 <ul style="list-style-type: none"> ・実際に使用した経静脈サポート量（患者日誌に記載された量）が処方された経静脈サポート量と一致 ・ベースラインの 48 時間 I/O が、経静脈サポートが最適化され、安定化期間に移行する時点の 48 時間 I/O 量の±25%以内に収まること ・最適化期間最終来院時、安定化期間来院時及びベースライン来院時において、48 時間尿量が 2L 以上 4L 以下 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング前 6 カ月以内に GLP-2、ヒト成長ホルモン又はこれらホルモンのアナログを投与 ・スクリーニング前 30 日以内にオクトレオチド、GLP-1 アナログ、DPP-4 阻害剤又は経腸グルタミンを投与 ・活動性 IBD 患者又は過去 6 カ月以内に免疫抑制療法を変更した IBD 患者 ・嚢胞性線維症、微絨毛封入体病、家族性腺腫性ポリポーシス等の遺伝性疾患に起因する腸管の吸収不良を有する患者 ・悪性腫瘍を合併又は過去 5 年以内に基底細胞がんを除くがんの既往を有する患者 ・中等度又は重度の腎機能障害（CL_{cr} が 50 mL/min 未満） ・以下を含む重度の肝胆道系疾患を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上 ・AST が正常範囲上限の 5 倍以上 ・ALT が正常範囲上限の 5 倍以上 ・血清アミラーゼ又はリパーゼの基準値上限の 2 倍以上の上昇を伴う膵炎の臨床徴候を含む、活動性膵臓疾患を有する患者
--

用法・用量は、本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与することとされた。なお、試験開始時から自己投与が実施された³⁷⁾。

本試験に組み入れられた 7 例全例に本薬が投与され、ITT 及び安全性解析対象集団とされ、ITT が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 1 例（医師判断）であった。

有効性について、「週間経静脈サポート量のベースラインから投与終了時までの変化率」は表 39 のとおりであった。

表 39 週間経静脈サポート量 (ITT)

	本薬 0.05 mg/kg 投与例 (7 例)	
	患者日誌に基づく評価	医師処方量に基づく評価
ベースライン時 (L/週)	14.9±6.8	14.9±6.7
投与終了時 (L/週)	12.0±7.5	11.9±7.5
ベースラインから投与終了時までの変化量 (L/週)	-2.9±3.5	-3.0±4.2
ベースラインから投与終了時までの変化率 (%)	-22.2±25.0	-21.4±25.9

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は 100% (7/7 例) 及び副作用は 57.1% (4/7 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、腹部膨満、注射部位反応、発熱及び上咽頭炎（各 2 例）であり、2 例以上に認められた副作用は、腹部膨満のみであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 42.9% (3/7 例：医療機器感染、医療機器使用部位感染、脊椎圧迫骨折及びてんかん〈各 1 例〉、重複あり) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は 14.3% (1/7 例：口腔咽頭痛及び消化管ストーマ合併症) に認められ、いずれも副作用とされたが、転帰は、口腔咽頭痛は軽快、消化管ストーマ合併症は回復であった。

³⁷⁾ 治験担当医師が初回投与した後、治験担当医師の監視下で被験者が自己投与を実施した。被験者が自己投与方法を習得したと判断（少なくとも 2 回の治験薬投与の観察に基づく）された後は、被験者が自宅で自己投与を実施することが可能とされた。また、投与期間中の指定された来院時には、治験担当医師の監視下で自己投与を実施し、被験者の投与手技が安全かつ正確か確認することとされた。

7.1.1.3 日本人成人SBS患者を対象とした第III相試験(CTD 5.3.5.2.11:試験番号 SHP633-307 <2018年7月~2020年2月4日データカットオフ³⁸⁾> <2021年4月時点で継続中>)

国内第III相試験(SHP633-306試験)で24週間の投与を完了した日本人SBS患者及び国内第III相試験(TED-C14-004試験)継続投与期間中³⁹⁾の日本人SBS患者を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内5施設で実施された。

用法・用量は、本薬0.05 mg/kgを1日1回、最長3年間皮下投与することとされた。なお、試験開始時から自己投与が実施された⁴⁰⁾。

本試験に組み入れられた11例(SHP633-306試験からの移行4例及びTED-C14-004試験からの移行7例)全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。全被験者における本薬の総投与期間⁴¹⁾の中央値(最小値、最大値)は、39.2(11.3、56.1)カ月⁴²⁾であった。中止例は認められなかった。

有効性について、「週間経静脈サポート量」は表40及び表41のとおりであった。

表40 週間経静脈サポート量(SHP633-306試験からの移行例^{a)} (ITT)

	本薬 0.05 mg/kg 投与例 (4例)			
	患者日誌に基づく評価		医師処方量に基づく評価	
	週間経静脈サポート量 (L/週)	ベースラインからの 変化率 (%)	週間経静脈サポート量 (L/週)	ベースラインからの 変化率 (%)
ベースライン時 ^{b)}	13.0±5.5 (4例)	—	13.0±5.6 (4例)	—
総投与期間6カ月時点 ^{c)}	7.6±3.6 (4例)	-41.6±8.7 (4例)	7.5±3.1 (4例)	-40.2±14.6 (4例)
総投与期間12カ月時点 ^{c)}	5.6±4.0 (4例)	-51.6±28.5 (4例)	5.6±4.7 (4例)	-51.6±32.4 (4例)
投与終了時 ^{d)}	5.4±4.4 (4例)	-53.0±30.9 (4例)	5.3±5.1 (4例)	-52.9±34.8 (4例)

平均値±標準偏差

- a) 評価期間の中央値(最小値、最大値): 12.8(11.3、13.6)カ月
 b) 国内第III相試験(SHP633-306試験)のベースライン時のデータ
 c) 国内第III相試験(SHP633-306試験)からの本薬の総投与期間
 d) データカットオフ時までの最終来院時点

表41 週間経静脈サポート量(TED-C14-004試験からの移行例^{a)} (ITT)

	本薬 0.05 mg/kg 投与例 (7例)			
	患者日誌に基づく評価		医師処方量に基づく評価	
	週間経静脈サポート量 (L/週)	ベースラインからの 変化率 (%)	週間経静脈サポート量 (L/週)	ベースラインからの 変化率 (%)
ベースライン時 ^{b)}	15.7±8.7 (7例)	—	16.4±8.3 (7例)	—
総投与期間39カ月時点 ^{c)}	4.2±3.9 (5例)	-63.6±33.9 (5例)	4.4±4.0 (5例)	-66.4±31.0 (5例)
総投与期間48カ月時点 ^{c)}	7.1±7.0 (7例)	-57.9±30.1 (7例)	7.0±7.0 (7例)	-61.8±26.5 (7例)
投与終了時 ^{d)}	6.9±7.0 (7例)	-59.4±29.3 (7例)	6.8±7.0 (7例)	-63.1±25.7 (7例)

平均値±標準偏差

- a) 評価期間の中央値(最小値、最大値): 53.0(52.9、56.1)カ月
 b) 国内第III相試験(TED-C14-004試験)のベースライン時のデータ
 c) 国内第III相試験(TED-C14-004試験)からの本薬の総投与期間
 d) データカットオフ時までの最終来院時点

データカットオフ時までの安全性について、有害事象は81.8%(9/11例)に認められ、2例以上に認められた有害事象は表42のとおりであった。副作用は9.1%(1/11例:皮下出血)であった。

³⁸⁾ 最後の被験者の52週評価完了時点。国内第III相試験(SHP633-306試験)から移行した最後の被験者が本薬の投与期間12カ月を完了し、国内第III相試験(TED-C14-004試験)から移行した最後の被験者が国内第III相試験(SHP633-307試験)の最初の評価を受けた時点。

³⁹⁾ ステージ2を完了し、長期継続投与期間(ステージ3~4)に参加した被験者。

⁴⁰⁾ 被験者が自己投与方法を習得したと判断された後は、被験者が自宅で自己投与を実施することが可能とされた。また、投与期間中の指定された来院時には、治験担当医師の監視下で自己投与を実施し、被験者の投与手技が安全かつ正確か確認することとされた。

⁴¹⁾ 移行前の試験(SHP633-306試験及びTED-C14-004試験)からの本薬の総投与期間。

⁴²⁾ SHP633-306試験からの移行例: 12.8(11.3、13.6)カ月、TED-C14-004試験からの移行例: 53.0(52.9、56.1)カ月。

表 42 2 例以上に認められた有害事象^{a)} (安全性解析対象集団、データカットオフ時まで)

	本薬 0.05 mg/kg 投与例 (11 例)		本薬 0.05 mg/kg 投与例 (11 例)
全有害事象	81.8 (9)	腸炎	18.2 (2)
医療機器関連感染	45.5 (5)	肛門腫瘍	18.2 (2)
インフルエンザ	36.4 (4)	血尿	18.2 (2)
上咽頭炎	27.3 (3)	接触性皮膚炎	18.2 (2)
下痢	18.2 (2)	皮下出血	18.2 (2)

MedDRA/J ver.21.0

発現割合% (発現例数)

a) 評価期間の中央値 (最小値、最大値) : 53.0 (11.3、56.1) カ月

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 63.6% (7/11 例 : 医療機器関連感染 (4 例)、小腸炎、発熱、胆嚢炎、てんかん、医療機器破損及び鎖骨下静脈閉塞 (各 1 例)、重複あり) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 海外第 III 相試験

7.1.2.1 外国人成人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 試験番号 CL0600-004 <2004 年 5 月~2007 年 7 月>)

18 歳以上の外国人 SBS 患者 (表 43) (目標症例数 80 例⁴³⁾ : プラセボ群 16 例及び本薬各群 32 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が海外 9 カ国 32 施設で実施された。

なお、本試験では、3 日~8 週間の経静脈サポート最適化期間及び 4~8 週間の経静脈サポート安定化期間の後に、24 週間の治験薬投与期間が設定された。

表 43 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・広範囲の腸切除 (損傷、腸軸捻転、血管疾患、がん、クローン病等に起因する切除) による SBS のため腸管不全を来し、12 カ月以上継続して経静脈サポートを必要としている患者 <ul style="list-style-type: none"> ・悪性腫瘍の既往を有する場合、無病期間が 5 年以上の患者 ・クローン病の既往を有する場合、臨床的寛解が得られている患者 ・ベースライン時 (無作為割付け時) に、持続的な吸収不良により経静脈サポートを週 3 回以上必要とした患者 ・無作為割付け前に連続して 4 週間以上、以下が安定している患者 <ul style="list-style-type: none"> ・経静脈サポート量の使用状況と投与量 ・48 時間尿量 (1.0~2.0 L/日) ・尿中ナトリウム (20 mmol/日超) ・腎機能 (血清クレアチニン及び血中尿素窒素が基準範囲上限の 1.5 倍以下) ・ヘマトクリットが基準範囲上限以下 ・腸運動を変化させる薬剤 ・肝機能が正常である患者 <ul style="list-style-type: none"> ・総ビリルビン値が基準範囲上限の 1.25 倍以下 ・ALP が基準範囲上限の 2.5 倍以下 ・AST が基準範囲上限の 2 倍以下 ・ALT が基準範囲上限の 2 倍以下 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング前 3 カ月以内に GLP-2 を投与 ・悪性腫瘍を合併又は過去 5 年以内に基底細胞がんを除くがんの既往を有する患者

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.05 又は 0.10 mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与することとされた。

無作為に割り付けられた 83 例 (プラセボ群 16 例、0.05 mg/kg 群 35 例及び 0.10 mg/kg 群 32 例) が ITT 及び安全性解析対象集団とされ、ITT が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 12 例 (プラセボ群 1 例、0.05 mg/kg 群 8 例及び 0.10 mg/kg 群 3 例) であり、中止理由の内訳は「有害事象」(プラセボ群

⁴³⁾ プロトコルで定義された最小反応 (Week 20 及び Week 24 の両時点における週間経静脈サポート量がベースラインから 20%減少) の被験者の割合が、プラセボ群 5%及び本薬各群 50%と仮定し、Fisher の正確検定により検出力を 90%及び被験者数の割合を 1 : 2 (プラセボ群 : 本薬各群) としたとき、必要症例数は 80 例と設定された (検出力 80%の場合のプラセボ群と本薬群の差は 44%)。

1例、0.05 mg/kg 群 5例及び0.10 mg/kg 群 2例) 及び「同意撤回」(0.05 mg/kg 群 3例及び0.10 mg/kg 群 1例) であった。

有効性について、主要評価項目である「奏効スコア」は表 44 に基づき判定され、主解析はステップダウン手順を行うこととし、0.10 mg/kg 群とプラセボ群とを比較し、有意差が認められた場合にのみ0.05 mg/kg 群とプラセボ群の比較検定を行うことされた。結果は表 45 のとおりであり、プラセボ群と0.10 mg/kg 群との間には、統計学的有意差は認められなかった(p=0.161、共分散分析、有意水準両側 5%)。なお、0.10 mg/kg 群より 0.05 mg/kg 群で奏効スコアが高かった。

表 44 奏効スコアの判定基準

		Week 20 及び Week 24 の両時点における 週間経静脈サポート量のベースラインからの減少割合			
		20%未満	20~39%	40~99%	100%
Week 16 及び Week 20 の両時点における 週間経静脈サポート量の ベースラインからの減少割合	20%未満	0	1	2	3
	20~39%	0	2	3	4
	40%以上	0	3	4	5

表 45 主要評価項目の結果 (ITT)

奏効スコア		プラセボ群 (16例)	本薬群	
			0.05 mg/kg 群 (35例)	0.10 mg/kg 群 (32例)
0		93.8% (15例)	54.3% (19例)	75.0% (24例)
1		0% (0例)	17.1% (6例)	6.3% (2例)
2		6.3% (1例)	17.1% (6例)	12.5% (4例)
3		0% (0例)	0% (0例)	0% (0例)
4		0% (0例)	5.7% (2例)	6.3% (2例)
5		0% (0例)	5.7% (2例)	0% (0例)
p 値 ^{a)} (本薬各群 vs プラセボ群)			0.007 ^{b)}	0.161

a) ベースラインの経静脈サポート量及び投与群を因子、ベースラインの週間経静脈サポート量を共変量とした共分散分析、有意水準両側 5%、高用量群から順に検定

b) 本薬 0.05mg/kg 群とプラセボ群の比較における p 値は、参考値として記載した

安全性について、有害事象は、プラセボ群 93.8% (15/16 例)、0.05 mg/kg 群 94.3% (33/35 例) 及び0.10 mg/kg 群 96.9% (31/32 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は表 46 のとおりであった。副作用は、プラセボ群 12.5% (2/16 例)、0.05 mg/kg 群 42.9% (15/35 例) 及び0.10 mg/kg 群 59.4% (19/32 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用は表 47 のとおりであった。

表 46 いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (16例)	本薬群			プラセボ群 (16例)	本薬群	
		0.05 mg/kg 群 (35例)	0.10 mg/kg 群 (32例)			0.05 mg/kg 群 (35例)	0.10 mg/kg 群 (32例)
全有害事象	93.8 (15)	94.3 (33)	96.9 (31)	疼痛	6.3 (1)	0 (0)	12.5 (4)
悪心	25.0 (4)	14.3 (5)	31.3 (10)	注射部位疼痛	0 (0)	0 (0)	12.5 (4)
腹痛	12.5 (2)	20.0 (7)	28.1 (9)	腹部膨満	0 (0)	17.1 (6)	9.4 (3)
頭痛	6.3 (1)	25.7 (9)	21.9 (7)	発熱	6.3 (1)	8.6 (3)	9.4 (3)
注射部位挫傷	0 (0)	2.9 (1)	21.9 (7)	カテーテル合併症	18.8 (3)	2.9 (1)	9.4 (3)
嘔吐	12.5 (2)	11.4 (4)	18.8 (6)	関節痛	6.3 (1)	5.7 (2)	9.4 (3)
注射部位紅斑	0 (0)	2.9 (1)	18.8 (6)	背部痛	6.3 (1)	0 (0)	9.4 (3)
鼻咽頭炎	12.5 (2)	17.1 (6)	15.6 (5)	消化不良	6.3 (1)	0 (0)	9.4 (3)
尿路感染	18.8 (3)	8.6 (3)	15.6 (5)	下痢	0 (0)	0 (0)	9.4 (3)
疲労	12.5 (2)	2.9 (1)	15.6 (5)	上腹部痛	0 (0)	11.4 (4)	6.3 (2)
腸管ストーマ合併症	0 (0)	2.9 (1)	15.6 (5)	無力症	0 (0)	8.6 (3)	6.3 (2)
カテーテル敗血症	12.5 (2)	11.4 (4)	12.5 (4)	カテーテル留置部位感染	0 (0)	8.6 (3)	3.1 (1)
インフルエンザ	6.3 (1)	8.6 (3)	12.5 (4)	咳嗽	0 (0)	8.6 (3)	3.1 (1)

MedDRA/J ver.7.0

発現割合% (発現例数)

表 47 いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (16 例)	本薬群			プラセボ群 (16 例)	本薬群	
		0.05 mg/kg 群 (35 例)	0.10 mg/kg 群 (32 例)			0.05 mg/kg 群 (35 例)	0.10 mg/kg 群 (32 例)
全副作用	12.5 (2)	42.9 (15)	59.4 (19)	注射部位疼痛	0 (0)	0 (0)	12.5 (4)
注射部位挫傷	0 (0)	2.9 (1)	18.8 (6)	悪心	6.3 (1)	11.4 (4)	9.4 (3)
注射部位紅斑	0 (0)	2.9 (1)	15.6 (5)	腹部膨満	0 (0)	8.6 (3)	3.1 (1)
腸管ストーマ合併症	0 (0)	2.9 (1)	12.5 (4)				

MedDRA/J ver.7.0

発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 31.3% (5/16 例)、0.05 mg/kg 群 37.1% (13/35 例) 及び 0.10 mg/kg 群 34.4% (11/32 例) に認められた (表 48)。

表 48 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

投与群	事象名
プラセボ群	カテーテル合併症 (3 例)、カテーテル菌血症、カテーテル敗血症、医療用具故障、眼外傷、背部痛、椎間板炎及び気胸 (各 1 例)
0.05 mg/kg 群	カテーテル敗血症 (3 例)、発熱及びカテーテル留置部位感染 (各 2 例)、うっ血性心不全、腹痛、結腸狭窄、痔出血、肺炎、SBS、小腸閉塞、胆嚢炎、急性胆嚢炎、胆嚢穿孔、カテーテル菌血症、真菌血症、伝染性単核症、髄膜炎、肺炎、敗血症、尿路感染、医療用具合併症、薬物濃度増加、心拍数増加、昏睡、浮動性めまい及び過眠症 (各 1 例)
0.10 mg/kg 群	カテーテル敗血症 (4 例)、カテーテル合併症 (3 例)、腸管閉塞、小腸閉塞、気管支炎、カテーテル関連感染、医療用具故障、腸管ストーマ合併症、四肢痛及び静脈カテーテル留置 (各 1 例)

MedDRA/J ver.7.0

重篤な副作用は、0.05 mg/kg 群 17.1% (6/35 例：うっ血性心不全、腹痛、痔出血、SBS、小腸閉塞、胆嚢炎、薬物濃度増加、昏睡及び過眠症 (各 1 例)、重複あり) 及び 0.10 mg/kg 群 6.3% (2/32 例：小腸閉塞及び腸管閉塞 (各 1 例)) に認められたが、転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6.3% (1/16 例：カテーテル敗血症)、0.05 mg/kg 群 17.1% (6/35 例：便秘 (2 例)、うっ血性心不全、腹部膨満、痔出血、悪心、嘔吐、無力症、薬物濃度増加、昏睡、味覚異常及び過眠症 (各 1 例)、重複あり) 及び 0.10 mg/kg 群 6.3% (2/32 例：小腸閉塞、肺炎及びカテーテル敗血症 (各 1 例)、重複あり) に認められ、プラセボ群及び 0.10 mg/kg 群で認められたカテーテル敗血症を除き副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。

7.1.2.2 外国人成人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 試験番号 CL0600-020 <2008 年 11 月~2011 年 1 月>)

18 歳以上の外国人 SBS 患者 (表 49) (目標症例数 86 例⁴⁴⁾ : 各群 43 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が海外 10 カ国 27 施設で実施された。

なお、本試験では、1 日~8 週間の経静脈サポート最適化期間、4~8 週間の経静脈サポート安定化期間及び 24 週間の治験薬投与期間が設定された。

⁴⁴⁾ Week 20 及び Week 24 の両時点における週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合が、プラセボ群 6%及び 0.05 mg/kg 群 35%と仮定し、有意水準を両側 5%、検出力を 90%としたときの必要症例数は 86 例と設定された。

表 49 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・広範囲の腸切除（損傷、腸軸捻転、血管疾患、悪性腫瘍、クローン病等に起因する切除）による SBS のため腸管不全を来し、12 カ月以上継続して経静脈サポートを必要としている患者 ・クローン病の既往を有する場合、治験薬投与前 12 週間以上臨床的寛解が得られている患者 ・スクリーニング前 1 週間及びベースライン前 2 週間に、経静脈サポートを週 3 回以上必要とした患者 ・経静脈サポート安定化期間に、以下のとおり経静脈サポート量が安定している患者 <ul style="list-style-type: none"> ・実際に使用した経静脈サポート量（患者日誌に記載された量）が処方された経静脈サポート量と一致 ・ベースラインの 48 時間 I/O が、経静脈サポートが最適化され、安定化期間に移行する時点の 48 時間 I/O 量の±25%以内に収まること ・最適化期間完了時及び安定化期間完了時点で、48 時間尿量が 2L 以上 4L 以下 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング前 6 カ月以内に GLP-2、ヒト成長ホルモンを投与 ・スクリーニング前 30 日以内にオクトレオチド、GLP-1 アナログ、DPP-4 阻害剤又は経静脈グルタミンを投与 ・スクリーニング前 6 カ月以内に生物学的療法を投与したクローン病患者 ・過去 3 カ月以内に免疫抑制療法を開始又は変更した IBD 患者 ・悪性腫瘍又は臨床的に問題となるリンパ増殖性疾患の既往を有し、無病期間が 5 年未満の患者。なお、切除された皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌、若しくは非悪性度で外科的に切除された上皮内癌は除外とはしなかった ・重度の肝機能障害（総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍以上又は AST が基準範囲上限の 5 倍以上） ・重度の腎機能障害（血清クレアチニンが基準範囲上限の 2 倍以上）
--

用法・用量は、プラセボ又は本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与することとされた。

無作為に割り付けられた 86 例（プラセボ群 43 例及び 0.05 mg/kg 群 43 例）が ITT、治験薬が投与された 85 例⁴⁵⁾（プラセボ群 43 例及び 0.05 mg/kg 群 42 例）が安全性解析対象集団とされ、ITT が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 8 例（プラセボ群 4 例及び 0.05 mg/kg 群 4 例）であり、中止理由の内訳は「有害事象」（プラセボ群 3 例及び 0.05 mg/kg 群 2 例）、「同意撤回」（プラセボ群 1 例）、「医師判断」（0.05 mg/kg 群 1 例）及び「その他⁴⁶⁾」（0.05 mg/kg 群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である患者日誌に基づく「Week 20 及び Week 24 の両時点における週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合」は表 50 のとおりであり、0.05 mg/kg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示された (p=0.002、Cochran Mantel Haenszel (CMH) 検定)。PPS（プラセボ群 38 例及び 0.05 mg/kg 群 37 例）⁴⁷⁾ を対象に同様の解析を行い、0.05 mg/kg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示され (p<0.001、CMH 検定)、ITT を対象とした主解析の結果の頑健性が確認された。

表 50 主要評価項目の結果 (ITT)

	プラセボ群 (43 例)	本薬 0.05 mg/kg 群 (43 例)
ベースライン時の週間経静脈サポート量 (L/週)	13.4±7.4 (43 例)	12.5±7.8 (43 例)
Week 20 時点の週間経静脈サポート量 (L/週)	11.5±7.4 (40 例)	8.7±5.4 (38 例)
Week 24 時点の週間経静脈サポート量 (L/週)	10.9±7.4 (39 例)	8.6±5.3 (39 例)
Week 20 及び Week 24 の両時点における週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少 被験者の割合 (例数)	30.2% (13 例)	62.8% (27 例)
p 値 ^{a)}	0.002	

平均値±標準偏差

a) ベースライン時の週間経静脈サポート量 (6L 以下/6L 超) を層別因子とした CMH 検定

安全性について、有害事象は、プラセボ群 79.1% (34/43 例) 及び 0.05 mg/kg 群 83.3% (35/42 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は表 51 のとおりであった。副作用は、プラセボ群 44.2% (19/43 例) 及び 0.05 mg/kg 群 54.8% (23/42 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上に認

⁴⁵⁾ 0.05 mg/kg 群に割り付けられた被験者のうち、1 例は安定化期間の要件を満たす前に誤って無作為化されたことが判明したため、治験薬は投与されなかった。

⁴⁶⁾ 治験薬が投与されなかった被験者。

⁴⁷⁾ ITT から 11 例（「治験中止」8 例（プラセボ群 4 例及び 0.05 mg/kg 群 4 例）、「投与期間における経静脈サポート量の変更」3 例（プラセボ群 1 例及び 0.05 mg/kg 群 2 例）、「経静脈サポート量の処方量と投与量の不一致」2 例（プラセボ群）及び「Week 20 に来院せず」1 例（0.05 mg/kg 群）、重複あり）を除外した。

められた副作用は表 52 のとおりであった。

表 51 いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (43 例)	本薬 0.05 mg/kg 群 (42 例)		プラセボ群 (43 例)	本薬 0.05 mg/kg 群 (42 例)
全有害事象	79.1 (34)	83.3 (35)	疲労	7.0 (3)	9.5 (4)
腹痛	23.3 (10)	31.0 (13)	下痢	11.6 (5)	7.1 (3)
悪心	18.6 (8)	28.6 (12)	体重増加	7.0 (3)	7.1 (3)
消化管ストーマ合併症	7.0 (3)	23.8 (10)	鼻咽頭炎	0 (0)	7.1 (3)
腹部膨満	2.3 (1)	21.4 (9)	呼吸困難	0 (0)	7.1 (3)
末梢性浮腫	4.7 (2)	16.7 (7)	中心静脈カテーテル感染	7.0 (3)	4.8 (2)
尿路感染	9.3 (4)	14.3 (6)	頭痛	16.3 (7)	4.8 (2)
嘔吐	9.3 (4)	11.9 (5)	脱水	7.0 (3)	4.8 (2)
鼓腸	7.0 (3)	11.9 (5)	体重減少	14.0 (6)	2.4 (1)
カテーテル関連感染	2.3 (1)	11.9 (5)	筋痙攣	9.3 (4)	2.4 (1)
発熱	9.3 (4)	9.5 (4)	菌血症	7.0 (3)	0 (0)

MedDRA/J ver.12.0

発現割合% (発現例数)

表 52 いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (43 例)	本薬 0.05 mg/kg 群 (42 例)		プラセボ群 (43 例)	本薬 0.05 mg/kg 群 (42 例)
全副作用	44.2 (19)	54.8 (23)	鼓腸	7.0 (3)	11.9 (5)
消化管ストーマ合併症	7.0 (3)	23.8 (10)	体重増加	4.7 (2)	7.1 (3)
腹痛	14.0 (6)	16.7 (7)	嘔吐	2.3 (1)	7.1 (3)
悪心	14.0 (6)	16.7 (7)	末梢性浮腫	0 (0)	7.1 (3)
腹部膨満	0 (0)	16.7 (7)	頭痛	7.0 (3)	2.4 (1)

MedDRA/J ver.12.0

発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 27.9% (12/43 例) 及び 0.05 mg/kg 群 35.7% (15/42 例) に認められた (表 53)。

表 53 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

投与群	事象名
プラセボ群	菌血症及び中心静脈カテーテル感染 (各 3 例)、医療機器位置異常 (2 例)、尿路感染、カテーテル関連感染、便量増加、転倒・転落、胸水、胆汁うっ滞性肝炎、医療機器破損、インフルエンザ性肺炎、排便回数増加、医療機器不具合、埋込み部位血管外漏出、軟部組織感染及び自殺企図 (各 1 例)
0.05 mg/kg 群	カテーテル関連感染 (5 例)、尿路感染及び中心静脈カテーテル感染 (各 2 例)、脱水、急性胆嚢炎、直腸膿瘍、カテーテル敗血症、アデノウイルス感染、埋込み部位血管外漏出、インフルエンザ、小腸狭窄、ウイルス感染、肺炎、カテーテル合併症、鎖骨下静脈血栓症及び感染性血栓症 (各 1 例)

MedDRA/J ver.12.0

重篤な副作用は、0.05 mg/kg 群 4.8% (2/42 例：急性胆嚢炎及び小腸狭窄 (各 1 例)) に認められたが、転帰はいずれも回復であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 7.0% (3/43 例：腸管ポリープ、便量増加及び排便回数増加 (各 1 例)) 及び 0.05 mg/kg 群 4.8% (2/42 例：腹部膨満及び腹痛 (各 1 例)) に認められ、いずれも副作用とされたが、転帰は回復であった。

7.1.2.3 外国人成人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 試験番号 CL0600-005 <2005 年 1 月~2008 年 1 月>)

海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) で 24 週間の投与を完了した外国人 SBS 患者を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同二重盲検並行群間比較試験が海外 9 カ国 24 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.05 又は 0.10 mg/kg を 1 日 1 回 28 週間皮下投与することとされた。海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) で本薬が投与された被験者はそのままの用量を、プラセボが投与された被験者

は再ランダム化され、本薬のいずれかの用量が投与された。

海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) を完了した 71 例中 65 例 (プラセボ群 13 例、0.05 mg/kg 群 25 例及び 0.10 mg/kg 群 27 例) が本試験に組み入れられた。65 例 (プラセボ/0.05 mg/kg 群⁴⁸⁾ 6 例、プラセボ/0.10 mg/kg 群⁴⁹⁾ 7 例、0.05/0.05 mg/kg 群⁵⁰⁾ 25 例及び 0.10/0.10 mg/kg 群⁵¹⁾ 27 例) 全例に治験薬が投与され、ITT 及び安全性解析対象集団とされ、ITT が有効性解析対象集団とされた。中止例は 11 例 (プラセボ/0.10 mg/kg 群 2 例、0.05/0.05 mg/kg 群 5 例及び 0.10/0.10 mg/kg 群 4 例) であり、中止理由の内訳は「有害事象」(プラセボ/0.10 mg/kg 群 1 例、0.05/0.05 mg/kg 群 3 例及び 0.10/0.10 mg/kg 群 4 例)、「医師判断」(0.05/0.05 mg/kg 群 1 例)、「治験依頼者判断」(プラセボ/0.10 mg/kg 群 1 例) 及び「同意撤回」(0.05/0.05 mg/kg 群 1 例) であった。

有効性について、患者日誌に基づく「Week 28⁵²⁾における週間経静脈サポート量がベースライン⁵³⁾から 20%以上減少した被験者の割合」は表 54 のとおりであった。

表 54 Week 28 における週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合 (ITT)

	プラセボ/0.05 mg/kg 群 (6 例)	プラセボ/0.10 mg/kg 群 (7 例)	0.05/0.05 mg/kg 群 (25 例)	0.10/0.10 mg/kg 群 (27 例)
本薬総投与期間 ^{a)}	6 カ月		1 年	
ベースライン時 ^{b)} の週間経静脈サポート量 (L/週)	7.2±3.4 (6 例)	9.6±4.5 (7 例)	9.4±4.4 (25 例)	12.8±6.8 (27 例)
Week 28 時点の週間経静脈サポート量 (L/週)	4.4±1.7 (6 例)	7.7±5.9 (5 例)	4.0±3.4 (19 例)	8.5±5.1 (23 例)
Week 28 時点で週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少 被験者の割合 (例数)	83.3% (5 例)	42.9% (3 例)	68.0% (17 例)	51.9% (14 例)

a) 海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) からの本薬の総投与期間

b) プラセボ/0.05 mg/kg 群及びプラセボ/0.10 mg/kg 群は海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) 終了時のデータ
0.05/0.05 mg/kg 群及び 0.10/0.10 mg/kg 群は海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) のベースライン時のデータ

安全性について、有害事象は、プラセボ/0.05 mg/kg 群 100% (6/6 例)、プラセボ/0.10 mg/kg 群 100% (7/7 例)、0.05/0.05 mg/kg 群 88.0% (22/25 例) 及び 0.10/0.10 mg/kg 群 96.3% (26/27 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は表 55 のとおりであった。副作用は、プラセボ/0.05 mg/kg 群 66.7% (4/6 例)、プラセボ/0.10 mg/kg 群 57.1% (4/7 例)、0.05/0.05 mg/kg 群 24.0% (6/25 例) 及び 0.10/0.10 mg/kg 群 40.7% (11/27 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用はなかった。

⁴⁸⁾ 海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) でプラセボが投与され、本試験で 0.05 mg/kg が投与された群。

⁴⁹⁾ 海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) でプラセボが投与され、本試験で 0.10 mg/kg が投与された群。

⁵⁰⁾ 海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) から継続して 0.05 mg/kg が投与された群。

⁵¹⁾ 海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) から継続して 0.10 mg/kg が投与された群。

⁵²⁾ 海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) からの本薬総投与期間は、プラセボ/0.05 mg/kg 群及びプラセボ/0.10 mg/kg 群は 28 週間、0.05/0.05 mg/kg 群及び 0.10/0.10 mg/kg 群は 52 週間。

⁵³⁾ プラセボ/0.05 mg/kg 群及びプラセボ/0.10 mg/kg 群は海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) 終了時のデータ、0.05/0.05 mg/kg 群及び 0.10/0.10 mg/kg 群は海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) のベースライン時のデータとされた。

表 55 いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ/0.05 mg/kg 群 (6 例)	プラセボ/0.10 mg/kg 群 (7 例)	0.05/0.05 mg/kg 群 (25 例)	0.10/0.10 mg/kg 群 (27 例)
本薬総投与期間 ^{a)}	6 ヶ月		1 年	
全有害事象	100 (6)	100 (7)	88.0 (22)	96.3 (26)
頭痛	33.3 (2)	14.3 (1)	8.0 (2)	22.2 (6)
悪心	0 (0)	0 (0)	8.0 (2)	22.2 (6)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	8.0 (2)	18.5 (5)
鼻咽頭炎	16.7 (1)	0 (0)	12.0 (3)	14.8 (4)
腹痛	0 (0)	28.6 (2)	16.0 (4)	11.1 (3)
カテーテル敗血症	16.7 (1)	0 (0)	16.0 (4)	7.4 (2)
尿路感染	16.7 (1)	0 (0)	16.0 (4)	7.4 (2)
抜歯	0 (0)	0 (0)	12.0 (3)	0 (0)

MedDRA/J ver.7.0

発現割合% (発現例数)

a) 海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) からの本薬の総投与期間

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ/0.05 mg/kg 群 33.3% (2/6 例)、プラセボ/0.10 mg/kg 群 42.9% (3/7 例)、0.05/0.05 mg/kg 群 52.0% (13/25 例) 及び 0.10/0.10 mg/kg 群 33.3% (9/27 例) に認められた (表 56)。

表 56 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

投与群	事象名
プラセボ/0.05 mg/kg 群	カテーテル菌血症、カテーテル敗血症及びカテーテル留意部位感染 (各 1 例)
プラセボ/0.10 mg/kg 群	胃潰瘍、胃腸出血、慢性肺炎、カテーテル合併症、胆嚢炎、気管支炎、カテーテル菌血症、横隔膜下腫瘍及び胸水 (各 1 例)
0.05/0.05 mg/kg 群	カテーテル敗血症 (4 例)、結腸狭窄、痔核、イレウス、腸管閉塞、カテーテル合併症、急性胆嚢炎、クロストリジウム性大腸炎、肺炎、尿路感染、医療用具不具合、結腸腺腫及び腎仙痛 (各 1 例)
0.10/0.10 mg/kg 群	カテーテル敗血症 (2 例)、貧血、一過性黒内障、肝機能異常、カテーテル菌血症、真菌血症、腎盂腎炎、医療用具故障、脳血管発作及び尿管閉塞 (各 1 例)

MedDRA/J ver.7.0

重篤な副作用は、0.05/0.05 mg/kg 群 4.0% (1/25 例: 腸管閉塞) に認められたが、転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ/0.05 mg/kg 群 0% (0/6 例)、プラセボ/0.10 mg/kg 群 14.3% (1/7 例: カテーテル菌血症)、0.05/0.05 mg/kg 群 12.0% (3/25 例: 腹痛、結腸線腫及び炎症性腸疾患 (各 1 例)) 及び 0.10/0.10 mg/kg 群 14.8% (4/27 例: 腹痛及び嘔吐 (各 2 例)、咳嗽、悪心及び脳血管発作 (各 1 例)、重複あり) に認められ、0.05/0.05 mg/kg 群の炎症性腸疾患 (1 例)、0.10/0.10 mg/kg 群の腹痛及び嘔吐 (各 2 例) 及び悪心 (1 例) は副作用とされたが、このうち 0.05/0.05 mg/kg 群の炎症性腸疾患 (1 例)、0.10/0.10 mg/kg 群の腹痛 (2 例) 及び嘔吐 (1 例) は未回復であったが非重篤であった。

7.1.2.4 外国人成人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 試験番号 CL0600-021 <2009 年 9 月~2013 年 1 月>)

海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験) で 24 週間の投与を完了又は投与されなかった外国人 SBS 患者を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が海外 9 カ国 25 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回、最長 2 年間皮下投与することとされた。

海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験) を完了した 78 例中 76 例 (プラセボ群 39 例及び 0.05 mg/kg 群 37 例) 及び無投与の 12 例が本試験に組み入れられた。88 例 (プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群⁵⁴⁾ 51 例及び 0.05/0.05 mg/kg 群⁵⁵⁾ 37 例) 全例に治験薬が投与され、ITT 及び安全性解析対象集団とされ、ITT が有

⁵⁴⁾ 海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験) でプラセボ投与又は治験薬無投与で、本試験で 0.05 mg/kg が投与された群。

⁵⁵⁾ 海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験) から継続して 0.05 mg/kg が投与された群。

効性解析対象集団とされた。全被験者における本薬の総投与期間⁵⁶⁾の中央値（最小値、最大値）は102.9（1.0、114.3）週⁵⁷⁾であった。

中止例は23例（プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群16例及び0.05/0.05 mg/kg 群7例）であり、中止理由の内訳は「有害事象」（プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群12例及び0.05/0.05 mg/kg 群4例）、「同意撤回」（プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群2例及び0.05/0.05 mg/kg 群2例）、「医師判断」（プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群2例）及び「死亡」（0.05/0.05 mg/kg 群1例）であった。

有効性について、患者日誌に基づく「最終投与時点における週間経静脈サポート量がベースラインから20%以上減少した被験者の割合」は、プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群47.1%（24/51例）及び0.05/0.05 mg/kg 群89.2%（33/37例）であった。

安全性について、有害事象は、プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群96.1%（49/51例）及び0.05/0.05 mg/kg 群94.6%（35/37例）に認められ、いずれかの群で5例以上に認められた有害事象は表57のとおりであった。副作用は、プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群60.8%（31/51例）及び0.05/0.05 mg/kg 群40.5%（15/37例）に認められ、いずれかの群で5例以上に認められた副作用は、「腹痛」（プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群14例及び0.05/0.05 mg/kg 群3例）、「悪心」（プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群7例及び0.05/0.05 mg/kg 群1例）及び「消化管ストーマ合併症」（プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群8例及び0.05/0.05 mg/kg 群2例）であった。

表57 いずれかの群で5例以上に認められた有害事象^{a)}（安全性解析対象集団）

	プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群 (51例)	0.05/0.05 mg/kg 群 (37例)
全有害事象	96.1 (49)	94.6 (35)
体重減少	19.6 (10)	32.4 (12)
尿路感染	13.7 (7)	21.6 (8)
腹痛	31.4 (16)	18.9 (7)
悪心	23.5 (12)	13.5 (5)
発熱	19.6 (10)	13.5 (5)
腹部膨満	17.6 (9)	13.5 (5)
無力症	17.6 (9)	13.5 (5)
脱水	13.7 (7)	13.5 (5)
中心静脈カテーテル感染	7.8 (4)	13.5 (5)
筋痙攣	7.8 (4)	13.5 (5)
四肢痛	5.9 (3)	13.5 (5)
下痢	17.6 (9)	10.8 (4)
鼓腸	9.8 (5)	10.8 (4)
消化管ストーマ合併症	47.4 (9)	17.6 (3)
末梢性浮腫	9.8 (5)	8.1 (3)
頭痛	9.8 (5)	8.1 (3)
血中重炭酸塩減少	9.8 (5)	8.1 (3)
疲労	15.7 (8)	5.4 (2)
嘔吐	13.7 (7)	5.4 (2)
鼻咽頭炎	13.7 (7)	5.4 (2)
ほてり	11.8 (6)	2.7 (1)

MedDRA/J ver.12.0

発現割合%（発現例数）

a) 評価期間の中央値（最小値、最大値）：プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群 102.9（1.0、114.1）週、0.05/0.05 mg/kg 群 103.0（8.0、114.3）週

⁵⁶⁾ 海外第III相試験（CL0600-021試験）における本薬の総投与期間。

⁵⁷⁾ プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群：102.9（1.0、114.1）週、0.05/0.05 mg/kg 群：103.0（8.0、114.3）週。

死亡例は3例（転移性新生物⁵⁸⁾、非小細胞肺癌⁵⁹⁾及び敗血症⁶⁰⁾、各1例）に認められ、転移性新生物は副作用とされた。重篤な有害事象は、プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群 62.7% (32/51 例) 及び 0.05/0.05 mg/kg 群 64.9% (24/37 例) であった (表 58)。

表 58 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

投与群	事象名
プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群	発熱及びカテーテル菌血症 (各 4 例)、中心静脈カテーテル感染、カテーテル敗血症及び敗血症 (各 3 例)、消化管ストーマ合併症 (2 例)、リンパ節炎、うっ血性心不全、頰脈、クローン病、便量増加、腸閉塞、メレナ、急性膀胱炎、顔面浮腫、注射部位血腫、軟部組織の炎症、胆嚢炎、急性胆嚢炎、胆石症、門脈圧亢進症、カテーテル関連感染、肺炎、菌血症、カテーテル留置部位蜂巣炎、クロストリジウム感染、肝嚢胞感染、結核、医療機器破損、癒痕ヘルニア、腰椎骨折、血中ビリルビン増加、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、 γ -GTP 増加、低カリウム血症、乳酸アシドーシス、関節炎、転移性新生物、非小細胞肺癌、妄想性障害 (詳細不明)、自殺企図、腎仙痛、慢性腎不全、慢性閉塞性肺疾患、呼吸困難、胸水症、肺高血圧症、肺水腫、発疹、鎖骨下静脈血栓症、深部静脈血栓症及び頸静脈血栓症 (各 1 例)
0.05/0.05 mg/kg 群	中心静脈カテーテル感染 (5 例)、尿路感染 (3 例)、カテーテル関連感染、肺炎、カテーテル留置部位感染及び胃腸炎 (各 2 例)、貧血、クローン病、腹痛、上腹部痛、ファーター乳頭狭窄、発熱、胆汁うっ滞、カテーテル敗血症、敗血症、脳膿瘍、憩室炎、帯状疱疹、感染、椎間板炎、敗血症症候群、眼部化学熱傷、鎖骨骨折、腸管吻合合併症、肋骨骨折、血中ビリルビン増加、肺扁平上皮癌 (病期不明)、脳血管発作、失神、水腎症、腎結石症、急性腎不全、鎖骨下静脈血栓症、血腫、高血圧及び上大静脈狭窄 (各 1 例)

MedDRA/J ver.12.0

重篤な副作用は、プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群 7.8% (4/51 例：消化管ストーマ合併症 (2 例)、注射部位血腫、転移性新生物、胆嚢炎、腸閉塞及び門脈圧亢進症 (各 1 例)、重複あり) 及び 0.05/0.05 mg/kg 群 13.5% (5/37 例：上腹部痛、腹痛、血中ビリルビン増加、高血圧及びクローン病 (各 1 例)) に認められたが、転帰は、死亡した「転移性新生物」の 1 例を除き、いずれも回復であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群 23.5% (12/51 例：腹痛 (4 例)、消化管ストーマ合併症 (3 例)、末梢性浮腫、電解質失調、敗血症、無力症、悪液質、腸閉塞、悪心、胆石症、非小細胞肺癌、腰椎骨折、転移性新生物、慢性腎不全、 γ -GTP 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加及び ALT 増加 (各 1 例)、重複あり) 及び 0.05/0.05 mg/kg 群 10.8% (4/37 例：脳膿瘍、肺扁平上皮癌 (病期不明)、体重減少及びクローン病) に認められた。プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群の腹痛 (4 例)、消化管ストーマ合併症 (3 例)、末梢性浮腫、電解質失調、無力症、悪液質、腸閉塞、悪心及び転移性新生物 (各 1 例) 並びに 0.05/0.05 mg/kg 群の体重減少及びクローン病 (各 1 例) は副作用とされ、このうちプラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群の転移性新生物は死亡、腹痛 (2 例) は未回復であったが重篤ではなかった。その他の投与中止に至った副作用は、転帰は回復であった。

⁵⁸⁾ プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群の 47 歳男性。ホジキン病及び原発性肝疾患の既往歴有り。本薬投与 318 日目の腰椎 MRI により、転移性病変による腰椎圧迫骨折、322 日目の胸部 CT にて、複数の転移性腫瘍、骨転移性腫瘍、縦隔および腹腔内リンパ節腫大を認め、本薬投与は 323 日目に中止。328 日目より入院管理となり、肝生検病理により、消化管腺癌と診断された。肝不全及び腎不全が生じ、急性骨髄性白血病の併発も疑われ 335 日目に死亡した。剖検では、原発部位が特定困難な腸癌の全身性悪性腫瘍が死因とされた。治験責任医師により治験薬との因果関係ありと報告された。

⁵⁹⁾ プラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群の 67 歳男性。本薬投与 85 日目に咯血のため入院し、非小細胞肺癌と診断され、87 日目に試験中止となった。242 日目に死亡した。長期の喫煙歴、職業上アスベストの曝露歴があったこと等から、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

⁶⁰⁾ 0.05/0.05 mg/kg 群の 72 歳男性。本薬投与 857 日目にカテーテル感染による敗血症及び尿路感染のため入院。872 日目に全身状態が悪化し、死亡した。治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

7.2 小児 SBS 患者を対象とした第 III 相試験

7.2.1 国内第 III 相試験

7.2.1.1 日本人小児 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.10 : 試験番号 SHP633-302 <2017 年 1 月～2020 年 1 月>)

修正月齢 4 カ月以上 15 歳以下の日本人 SBS 患者 (表 59) (目標症例数 7 例以上⁶¹⁾ : 1 歳以上 : 5 例以上、1 歳未満 : 2 例以上) を対象に、本薬の有効性及び安全性等を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 6 施設で実施された。

表 59 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">・広範囲の腸切除 (壊死性腸炎、中腸軸捻転、腸管閉鎖症、腹壁破裂等に起因) による SBS の現病歴があり、以下の基準を満たす安定した経静脈サポートが行われており、必要なカロリー及び/又は水分/電解質の 30% 以上を経静脈サポートで得る必要がある患者・修正月齢 4～12 カ月未満 : 経腸栄養による栄養吸収の増加がわずか又は全くなく、スクリーニング前少なくとも 1 カ月及びスクリーニング期間中に経静脈サポートの大幅な低減が不可能であると判断された患者・1～15 歳 : 経腸栄養による栄養吸収の増加がわずか又は全くなく、スクリーニング前少なくとも 3 カ月及びスクリーニング期間中に経静脈サポートの大幅な低減が不可能であると判断された患者 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">・体重 5 kg 未満・GLP-2 投与歴のある患者・スクリーニング前 3 カ月以内にオクトレオチド、GLP-1 アナログ、DPP-4 阻害剤又はヒト成長ホルモンを投与した患者・スクリーニング前 6 カ月以内に生物学的療法歴のある活動性クローン病患者・長期の全身免疫抑制療法が必要で、スクリーニング前 3 カ月以内にこれを開始又は変更した IBD 患者・以下の肝機能障害の徴候が認められる患者<ul style="list-style-type: none">・修正月齢 4～12 カ月未満以下のいずれか 2 つ以上に該当する場合ビタミン K の非経口投与で補正していない国際標準比が 1.5 超門脈圧亢進症により血小板数が $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 未満臨床的に問題となる胃/食道静脈瘤肝硬変の診断2 週間にわたる 4 mg/dL ($68 \mu\text{mol/L}$) 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 歳以下のいずれかに該当する場合総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上AST が基準値上限の 7 倍以上ALT が基準値上限の 7 倍以上 ・eGFR 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患者
--

用法・用量は、本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与することとされた。なお、初回投与を除き、試験開始時から自己投与が実施された⁶²⁾。

本薬が投与された 10 例 (1 歳以上 8 例及び 1 歳未満 2 例) 全例が、ITT 及び安全性解析対象集団とされ、ITT が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 1 例 (1 歳以上、有害事象) であった。なお、2018 年 1 月 24 日に治験実施計画書が変更され、治験薬の調製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) の変更並びに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の規定が追加された。したがって、有効性の解析について、当該治験実施計画変更後に登録された 1 歳以上の被験者 6 例は別解析も実施することとされた。なお、1 歳未満の被験者 2 例はいずれも当該治験実施計画変更後に登録された。

有効性について、患者日誌に基づく「経静脈サポート量のベースラインから投与終了時までの変化率」

⁶¹⁾ 本邦における新生児の SBS 患者数は 30～50 例/年であり、多くは自発的な腸管順応が認められ薬剤介入は不要であること、1 歳以上の SBS 患者は 100 例未満であること等を考慮し、実施可能性を踏まえて設定された。

⁶²⁾ 治験担当医師が初回投与した後、治験担当医師の監視下で被験者の保護者が投与を実施した。被験者の保護者が投与方法を習得したと判断 (少なくとも 2 回の治験薬投与の観察に基づく) された後は、被験者の保護者が自宅で投与を実施することが可能とされた。ただし、投与期間中の指定された来院時には、治験担当医師の監視下で投与を実施し、被験者の保護者の投与手技が安全かつ正確か確認することとされた。

は表 60 のとおりであった。なお、患者日誌に基づく評価と医師処方量に基づく評価で異なる傾向はなかった。

表 60 患者日誌に基づく経静脈サポート量 (ITT)

	1 歳以上		1 歳未満
	全例 (8 例)	治験実施計画変更後 (6 例)	治験実施計画変更後 (2 例)
ベースライン時 (mL/kg/日)	66.6±34.4	52.9±27.0	99.7
投与終了時 (mL/kg/日)	54.8±40.0	38.4±30.6	73.5
ベースラインから投与終了時までの変化量 (mL/kg/日)	-11.8±8.5	-14.5±8.0	-26.2
ベースラインから投与終了時までの変化率 (%)	-27.7±31.8	-35.7±33.2	-26.7

平均値±標準偏差、1 歳未満は 2 例の平均値

安全性について、有害事象は、1 歳以上 100% (8/8 例) 及び 1 歳未満 100% (2/2 例) に認められ、全体で 2 例以上に認められた有害事象は表 61 のとおりであった。副作用は、1 歳以上 75.0% (6/8 例) 及び 1 歳未満 0% (0/2 例) に認められ、全体で 2 例以上に認められた副作用は表 62 のとおりであった。

表 61 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	1 歳以上 (8 例)	1 歳未満 (2 例)	全体 (10 例)
全有害事象	100 (8)	100 (2)	100 (10)
ウイルス性上気道感染	75.0 (6)	50.0 (1)	70.0 (7)
医療機器関連感染	50.0 (4)	50.0 (1)	50.0 (5)
発熱	25.0 (2)	100 (2)	40.0 (4)
発疹	50.0 (4)	0 (0)	40.0 (4)
医療機器損傷	37.5 (3)	0 (0)	30.0 (3)
皮膚乾燥	25.0 (2)	50.0 (1)	30.0 (3)
腸炎	25.0 (2)	50.0 (1)	30.0 (3)
注射部位紅斑	37.5 (3)	0 (0)	30.0 (3)
腹痛	25.0 (2)	0 (0)	20.0 (2)
便秘	25.0 (2)	0 (0)	20.0 (2)
おむつ皮膚炎	12.5 (1)	50.0 (1)	20.0 (2)
手足口病	25.0 (2)	0 (0)	20.0 (2)
注射部位内出血	25.0 (2)	0 (0)	20.0 (2)
医療機器使用部位感染	25.0 (2)	0 (0)	20.0 (2)

MedDRA/J ver.20.0

発現割合% (発現例数)

表 62 2 例以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	1 歳以上 (8 例)	1 歳未満 (2 例)	全体 (10 例)
全副作用	75.0 (6)	0 (0)	60.0 (6)
注射部位紅斑	37.5 (3)	0 (0)	30.0 (3)
腹痛	25.0 (2)	0 (0)	20.0 (2)

MedDRA/J ver.20.0

発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、1 歳以上 75.0% (6/8 例：医療機器関連感染 (3 例)、腸炎及び医療機器使用部位感染 (各 2 例)、腹痛、アナフィラキシー反応、アデノウイルス感染、胃腸炎、手足口病及び医療機器損傷 (各 1 例、重複あり) 及び 1 歳未満 100% (2/2 例：発熱 (2 例)、医療機器関連感染、上気道感染及び上気道の炎症 (各 1 例、重複あり) に認められ、このうち 1 歳以上の腹痛が副作用とされたが、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、1 歳以上の 1 例 (アナフィラキシー反応) に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

7.2.1.2 日本人小児 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.13 : 試験番号 SHP633-305 <2018 年 10 月～2020 年 4 月 15 日 (1 歳以上) 及び 2019 年 9 月～2020 年 7 月 14 日 (1 歳未満) データカットオフ⁶³⁾ > (2021 年 4 月時点で継続中))

国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験) で 24 週間の投与を完了した日本人 SBS 患者を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 6 施設で実施された。

本試験では、表 63 の基準に基づき、本薬投与コホート又は無投与コホートに分けられた。本薬投与コホートは、24 週間の本薬投与期間及び 4 週間の追跡調査期間の 28 週間⁶⁴⁾ を 1 サイクルとし、1 サイクル終了ごとに被験者の状態に応じて、本薬投与コホート又は無投与コホートに改めて振り分けられることとされた。無投与コホートは 12 週間ごとに被験者の状態を確認し、表 63 の基準に該当した場合は、本薬投与コホートに移行することとされた。被験者の最長参加期間は約 3 年間とされた。

表 63 本薬投与の適格基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本薬投与中止後に経静脈サポートの必要量が増加 ・前回の本薬投与中に経静脈サポートの必要性が低下し、本薬投与中止後に改善が認められなくなった患者 ・本薬投与中止後に最大耐量での経腸栄養を実施したにもかかわらず、栄養状態の増悪 (体重減少、発育不全等) が認められる患者 ・本薬投与中止後に最大耐量での経腸による水分及び電解質の摂取をしたにもかかわらず、水分又は電解質の状態の増悪が認められる患者 ・本薬投与中止に関連する重度の下痢が認められる患者 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・体重 5 kg 未満 ・消化管において、未切除の消化管ポリープ、既知のポリポシス、前癌性変化、又は悪性腫瘍を有する患者 ・過去 5 年間におけるがんの既往を有する患者 (外科的に治療可能な皮膚がんを除く) ・投与前来院の前 3 カ月以内に、連続的横切開腸形成術又はその他の大規模な腸の外科手術を受けた患者 (栄養管の挿入、吻合部潰瘍手術、10 cm 以下の軽微な腸切除及び内視鏡処置は除く) ・腸又はその他の大規模な手術が 28 週間の治療サイクル中に予定又は計画されている患者 ・臨床的に重要な腸の狭窄又は閉塞が認められる患者 ・臨床的に重要な活動性又は再発性の膵臓又は胆道系疾患を有する患者 ・活動性、重度又は不安定で臨床的に重要な肝機能障害又は肝損傷が認められる患者 (投与前来院時に以下の臨床検査値を認めた患者を含む) : <ul style="list-style-type: none"> ・総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上 ・AST が基準値上限の 7 倍以上 ・ALT が基準値上限の 7 倍以上 ・eGFR が 50 mL/分/1.73 m² 未満である腎機能障害の患者 ・3 カ月以内に、GLP-1 のアナログ、GLP-2 (本薬を除く)、IGF-1、成長ホルモン、オクトレオチド又は DPP-4 阻害剤の使用歴のある患者

本薬投与コホートにおける用法・用量は、本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与することとされた。なお、試験開始時から自己投与が実施された⁶⁵⁾。

本試験に組み入れられた 9 例 (1 歳以上 7 例 (SHP633-302 試験で治験実施計画変更後に登録された被験者は 6 例) 及び 1 歳未満 2 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、有効性も安全性解析対象集団にて

⁶³⁾ 最初の被験者の初回投与日から最後の被験者の最終投与日までの期間、約 3 カ月ごとにデータの評価を行うこととされた。本申請では、全例の 6 カ月以上の成績が提出された。

⁶⁴⁾ 本薬投与中止後に症状の悪化 (経静脈サポートの必要量が増加等、表 63 の選択基準に該当する場合) は、治験責任医師の判断により、追跡調査期間を中断して投与前来院に直接移行することが可能とされた。

⁶⁵⁾ 被験者の保護者が自己投与方法を習得したと判断された後は、被験者の保護者が自宅で投与を実施することが可能とされた。また、投与期間中の指定された来院時には、治験担当医師の監視下で投与を実施し、被験者の保護者の投与手技が安全かつ正確か確認することとされた。

検討された。本薬の総投与期間⁶⁶⁾の中央値（最小値、最大値）は、1歳以上 60.3（24.0⁶⁷⁾、147.9）週⁶⁸⁾及び1歳未満 42.9（37.7、48.1）週であった。中止例は認められなかった。

有効性について、患者日誌に基づく「経静脈サポート量のベースライン⁶⁹⁾から1サイクル終了時までの変化率」は表 64 のとおりであった。なお、患者日誌に基づく評価と医師処方量に基づく評価で異なる傾向はなかった。

表 64 患者日誌に基づく経静脈サポート量（安全性解析対象集団）

	1歳以上		1歳未満
	全例 (7例)	治験実施計画変更後 (6例)	治験実施計画変更後 (2例)
ベースライン時 ^{a)} (mL/kg/日)	61.5±33.6 (7例)	52.9±27.0 (6例)	99.7 (2例)
1サイクル終了時 ^{b)} (mL/kg/日)	45.7±34.0 (6例)	38.3±32.2 (5例)	67.8 (2例)
ベースラインから1サイクル投与終了時までの変化量 (mL/kg/日)	-21.5±11.8 (6例)	-19.6±12.2 (5例)	-31.9 (2例)
ベースラインから1サイクル終了時までの変化率 (%)	-39.6±34.9 (6例)	-42.1±38.4 (5例)	-32.5 (2例)

平均値±標準偏差、1歳未満は2例の平均値

a) 国内第III相試験（SHP633-302試験）のベースライン時のデータ

b) 国内第III相試験（SHP633-305試験）で24週間の本薬投与期間終了時

国内第III相試験（SHP633-302試験）及び国内第III相試験（SHP633-305試験）のデータカットオフ時までの安全性について、有害事象は、1歳以上 100%（7/7例）及び1歳未満 100%（2/2例）に認められ、全体で2例以上に認められた有害事象は表 65 のとおりであった。副作用は、1歳以上 28.6%（2/7例：胃障害及び注射部位疼痛〈各1例〉）及び1歳未満 0%（0/2例）に認められた。

表 65 2例以上に認められた有害事象^{a)}（安全性解析対象集団、データカットオフ時まで）

	1歳以上 (7例)	1歳未満 (2例)	全体 (9例)
全有害事象	100 (7)	100 (2)	100 (9)
ウイルス性上気道感染	57.1 (4)	50.0 (1)	55.6 (5)
発熱	42.9 (3)	0 (0)	33.3 (3)
医療機器破損	42.9 (3)	0 (0)	33.3 (3)
齲蝕	28.6 (2)	0 (0)	22.2 (2)
創合併症	28.6 (2)	0 (0)	22.2 (2)
医療機器損傷	28.6 (2)	0 (0)	22.2 (2)
咳嗽	28.6 (2)	0 (0)	22.2 (2)
皮下出血	28.6 (2)	0 (0)	22.2 (2)
口内炎	28.6 (2)	0 (0)	22.2 (2)
医療機器関連感染	28.6 (2)	0 (0)	22.2 (2)
インフルエンザ	28.6 (2)	0 (0)	22.2 (2)
脱水	28.6 (2)	0 (0)	22.2 (2)
皮膚乾燥	28.6 (2)	0 (0)	22.2 (2)
医療機器使用部位感染	14.3 (1)	50.0 (1)	22.2 (2)

MedDRA/J ver.20.0

発現割合%（発現例数）

a) 評価期間の中央値（最小値、最大値）：1歳以上の 60.3（24.0、147.9）週及び1歳未満 42.9（37.7、48.1）週

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は1歳以上 85.7%（6/7例：医療機器破損〈3例〉、医療機器関連感染〈2例〉、結腸血腫、小腸炎、腸炎、発熱、β溶血性レンサ球菌感染、医療機器使用部位感染、ウイルス性咽頭炎、代謝性アシドーシス及び医療機器損傷〈各1例〉、重複あり）及び1歳未満 100%（2/2例：急性膵炎、アデノウイルス性胃腸炎、上気道感染及び痙攣発作〈各1例〉、重複あり）に認められが、いずれも本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

⁶⁶⁾ 移行前の試験（SHP633-302試験）からの本薬の総投与期間。

⁶⁷⁾ 1例は、移行前の試験（SHP633-302試験）で24週間投与され、国内第III相試験（SHP633-305試験）ではデータカットオフ時まで未投与（無投与コホート）。

⁶⁸⁾ 治験実施計画変更後の被験者における本薬の総投与期間の中央値（最小値、最大値）は 57.9（24.0、80.0）週であった。

⁶⁹⁾ 国内第III相試験（SHP633-302試験）のベースライン時のデータとされた。

7.2.2 海外第 III 相試験

7.2.2.1 外国人小児 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.4: 試験番号 TED-C13-003 <2013 年 11 月~2015 年 1 月>)

1 歳以上 17 歳以下の外国人 SBS 患者 (表 66) (目標症例数 24~36 例⁷⁰⁾: 本薬各群 8 例及び標準的治療群 8~12 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が海外 2 カ国 17 施設で実施された。

表 66 主な選択基準・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・広範囲の腸切除 (損傷、腸軸捻転、血管疾患、がん、クローン病等に起因する切除) による SBS のため腸管不全を来とし、3 カ月以上継続して経静脈サポートを必要としている患者 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング前 6 カ月以内に上部消化管造影で閉塞が認められた患者 ・スクリーニング前 3 カ月以内に GLP-2、ヒト成長ホルモン、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 DPP-4 阻害薬を投与された患者 ・スクリーニング前 6 カ月以内に生物学的療法による治療を受けたクローン病患者 ・過去 3 カ月以内に免疫抑制療法を開始又は変更した IBD 患者 ・悪性腫瘍又はリンパ増殖性疾患の既往を有する患者 ・肝機能障害に関連する以下の所見が認められた患者 <ul style="list-style-type: none"> ・総ビリルビン値が正常範囲上限の 2 倍以上 ・AST が正常範囲上限の 5 倍以上 ・ALT が正常範囲上限の 5 倍以上 ・腎機能障害に関連する以下の所見が認められた患者 <ul style="list-style-type: none"> ・血清クレアチニンが正常範囲上限の 2 倍以上 ・CL_{cr} が 50 mL/min 未満
--

用法・用量は、本薬 0.0125、0.025 又は 0.05 mg/kg を 1 日 1 回 12 週間皮下投与することとされた。標準的治療群に組み入れられた被験者は、標準的治療⁷¹⁾ のみを 12 週間受けた。

本薬投与又は標準的治療を受けた 42 例 (0.0125 mg/kg 群 8 例、0.025 mg/kg 群 14 例、0.05 mg/kg 群 15 例及び標準的治療群 5 例) 全例が ITT 及び安全性解析対象集団とされ、ITT が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 2 例 (0.0125 mg/kg 群 1 例 (治験実施計画書不遵守) 及び 0.05 mg/kg 群 1 例 (同意撤回)) であった。

有効性について、医師処方量に基づく「週間経静脈サポート量のベースラインから投与終了時までの変化率」は表 67 のとおりであった。

表 67 医師処方量に基づく週間経静脈サポート量 (ITT)

	本薬群			標準的治療群 (5 例)
	0.0125 mg/kg 群 (8 例)	0.025 mg/kg 群 (14 例)	0.05 mg/kg 群 (15 例)	
ベースライン時 (L/週)	7.1±3.6	8.9±3.4	7.2±3.1	7.4±2.3
投与終了時 (L/週)	6.7±3.9	6.2±4.4	4.8±4.3	7.9±2.1
ベースラインから投与終了時までの変化量 (L/週)	-0.4±0.9	-2.7±1.9	-2.4±3.5	0.4±0.8
ベースラインから投与終了時までの変化率 (%)	-8.6±20.4	-35.6±26.2	-36.5±40.6	7.4±12.8

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は、0.0125 mg/kg 群 100% (8/8 例)、0.025 mg/kg 群 100% (14/14 例)、0.05 mg/kg 群 100% (15/15 例) 及び標準的治療群 100% (5/5 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は表 68 のとおりであった。副作用は、0.0125 mg/kg 群 25.0% (2/8 例)、0.025 mg/kg 群 35.7% (5/14 例)、0.05 mg/kg 群 33.3% (5/15 例) 及び標準的治療群 0% (0/5 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用はなかった。

⁷⁰⁾ 治験実施施設 (10~15 施設) で組入れが見込まれる例数として設定された。

⁷¹⁾ 経静脈サポート離脱アルゴリズムを含む SBS の標準的な薬物療法と定義された。

表 68 いずれかの群で3例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬群			標準的治療群 (5例)
	0.0125 mg/kg 群 (8例)	0.025 mg/kg 群 (14例)	0.05 mg/kg 群 (15例)	
全有害事象	100 (8)	100 (14)	100 (15)	100 (5)
嘔吐	0 (0)	35.7 (5)	46.7 (7)	0 (0)
発熱	0 (0)	14.3 (2)	46.7 (7)	40.0 (2)
上気道感染	25.0 (2)	28.6 (4)	26.7 (4)	40.0 (2)
咳嗽	12.5 (1)	14.3 (2)	26.7 (4)	20.0 (1)
腹痛	12.5 (1)	7.1 (1)	26.7 (4)	20.0 (1)
疲労	0 (0)	7.1 (1)	26.7 (4)	0 (0)
血中重炭酸塩減少	12.5 (1)	7.1 (1)	20.0 (3)	40.0 (2)
下痢	0 (0)	7.1 (1)	20.0 (3)	20.0 (1)
注射部位出血	0 (0)	0 (0)	20.0 (3)	0 (0)
カテーテル合併症	37.5 (3)	28.6 (4)	13.3 (2)	20.0 (1)
中心静脈カテーテル感染	0 (0)	21.4 (3)	6.7 (1)	0 (0)

MedDRA/J ver.12.0

発現割合%（発現例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、0.0125 mg/kg 群 37.5% (3/8 例)、0.025 mg/kg 群 42.9% (6/14 例)、0.05 mg/kg 群 53.3% (8/15 例) 及び標準的治療群 60.0% (3/5 例) に認められた (表 69)。

表 69 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	事象名
0.0125 mg/kg 群	アデノウイルス感染、カテーテル関連感染及びインフルエンザ (各 1 例)
0.025 mg/kg 群	中心静脈カテーテル感染 (3 例)、カテーテル合併症 (2 例)、腹部膨満、血便排泄、発熱、パラインフルエンザウイルス感染、ライノウイルス感染、血中クレアチニン増加、大発作痙攣、発疹及び血液量減少性ショック (各 1 例)
0.05 mg/kg 群	発熱 (3 例)、汎血球減少症、排便回数増加、カテーテル合併症、疲労、易刺激性、アナフィラキシー反応、中心静脈カテーテル感染、パラインフルエンザウイルス感染、カテーテル肺血症、脱水及び意識レベルの低下 (各 1 例)
標準的治療群	発熱 (2 例)、カテーテル合併症、ウイルス性胃腸炎及びウイルス性感染 (各 1 例)

MedDRA/J ver.12.0

重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2.2 外国人小児 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.5: 試験番号 TED-C14-006 <2016 年 6 月~2017 年 8 月>)

17 歳以下の外国人 SBS 患者 (表 70) (目標症例数 34 例以上⁷²⁾: 本薬群 26 例 (各本薬群に 1 歳未満の 1 例以上及び 12 歳以上 17 歳未満 2 例以上) 及び標準的治療群 8 例以上) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験⁷³⁾ が海外 7 개국 27 施設で実施された。

⁷²⁾ 治験実施施設 (27 施設) で組入れが見込まれる例数として設定された。

⁷³⁾ 本薬投与群か標準的治療群か選択した上で、本薬投与群のみ二重盲検下で本薬各群に割り付けられた。

表 70 主な選択基準・除外基準

<主な選択基準>

- ・ 広範囲の腸切除（壊死性腸炎、中腸軸捻転、腸管閉鎖、腹壁破裂等に起因する切除）による SBS
- ・ 経静脈サポートの大幅な減量が不可能であると評価され、スクリーニングの前少なくとも 3 カ月間及びスクリーニング期間中に経腸栄養の進展がごくわずかである又はない（経静脈サポートの変化又は摂取量の増加が 10%以下）と治験責任医師が判断している患者。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、経静脈サポート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。

<主な除外基準>

- ・ 体重 10 kg 未満の患者
- ・ スクリーニング前 6 カ月以内に上部消化管造影で閉塞が認められた患者
- ・ GLP-2 の投与歴がある患者
- ・ スクリーニング前 3 カ月以内にヒト成長ホルモン、オクトレオチド、GLP-1 アナログ又は DPP-4 阻害薬を投与した患者
- ・ スクリーニング前 6 カ月以内に生物学的療法による治療を受けた活動性クローン病患者
- ・ 過去 3 カ月以内に免疫抑制療法を開始又は変更した IBD 患者
- ・ がん又はリンパ増殖性疾患の既往を有する患者
- ・ 肝機能障害に関連する以下の所見が認められた患者
 - ・ 総ビリルビン値が正常範囲上限の 2 倍以上
 - ・ AST が正常範囲上限の 7 倍以上
 - ・ ALT が正常範囲上限の 7 倍以上
- ・ 腎機能障害に関連する以下の所見が認められた患者
 - ・ eGFR 50 mL/分/1.73 m² 未満

用法・用量は、本薬 0.025 又は 0.05 mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与することとされた。標準的治療⁷⁴⁾ 群に組み入れられた被験者は、標準的治療のみを 24 週間受けた。

本薬投与又は標準的治療を受けた 59 例（0.025 mg/kg 群 24 例、0.05 mg/kg 群 26 例及び標準的治療群 9 例）全例が ITT 及び安全性解析対象集団とされ、ITT が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有効性について、患者日誌に基づく「投与終了時における週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合」は、0.025 mg/kg 群 54.2%（13/24 例）、0.05 mg/kg 群 69.2%（18/26 例）及び標準的治療群 11.1%（1/9 例）であった。患者日誌に基づく評価と医師処方量に基づく評価で異なる傾向はなかった。

安全性について、有害事象は、0.025 mg/kg 群 100%（24/24 例）、0.05 mg/kg 群 96.2%（25/26 例）及び標準的治療群 100%（9/9 例）に認められ、いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は表 71 のとおりであった。副作用は、0.025 mg/kg 群 33.3%（8/24 例）、0.05 mg/kg 群 26.9%（7/26 例）及び標準的治療群 0%（0/9 例）に認められ、いずれかの本薬群で 3 例以上に認められた副作用はなかった。

⁷⁴⁾ 経静脈サポート離脱アルゴリズムを含む SBS の標準的な薬物療法と定義された。

表 71 いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬群		標準的治療群 (9 例)
	0.025 mg/kg 群 (24 例)	0.05 mg/kg 群 (26 例)	
全有害事象	100 (24)	96.2 (25)	100 (9)
発熱	33.3 (8)	42.3 (11)	44.4 (4)
咳嗽	8.3 (2)	38.5 (10)	33.3 (3)
嘔吐	41.7 (10)	30.8 (8)	55.6 (5)
上気道感染	29.2 (7)	30.8 (8)	44.4 (4)
腹痛	16.7 (4)	23.1 (6)	0 (0)
鼻咽頭炎	16.7 (4)	23.1 (6)	22.2 (2)
頭痛	12.5 (3)	19.2 (5)	11.1 (1)
医療機器関連感染	4.2 (1)	19.2 (5)	0 (0)
鼻炎	4.2 (1)	19.2 (5)	0 (0)
注射部位内出血	12.5 (3)	3.8 (1)	0 (0)
下痢	33.3 (8)	11.5 (3)	11.1 (1)
上腹部痛	12.5 (3)	11.5 (3)	11.1 (1)
悪心	12.5 (3)	11.5 (3)	11.1 (1)
ウイルス感染	12.5 (3)	11.5 (3)	11.1 (1)
医療機器破損	12.5 (3)	11.5 (3)	0 (0)
インフルエンザ	8.3 (2)	11.5 (3)	0 (0)
カテーテル留置部位感染	4.2 (1)	11.5 (3)	0 (0)
耳感染	4.2 (1)	11.5 (3)	11.1 (1)
ALT 増加	29.2 (7)	7.7 (2)	0 (0)
脱水	33.3 (8)	3.8 (1)	0 (0)
結膜炎	12.5 (3)	3.8 (1)	0 (0)
医療機器閉塞	12.5 (3)	3.8 (1)	0 (0)
AST 増加	20.8 (5)	0 (0)	0 (0)
ウイルス性胃腸炎	12.5 (3)	0 (0)	0 (0)
血中重炭酸塩減少	16.7 (4)	0 (0)	0 (0)
鼻漏	12.5 (3)	0 (0)	11.1 (1)

MedDRA/J ver.19.1

発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、0.025 mg/kg 群 62.5% (15/24 例)、0.05 mg/kg 群 76.9% (20/26 例) 及び標準的治療群 44.4% (4/9 例) に認められた (表 72)。

表 72 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

投与群	事象名
0.025 mg/kg 群	発熱及び脱水 (各 4 例)、インフルエンザ、上気道感染及び医療機器破損 (各 2 例)、糞塊、イレウス、嘔吐、胆汁うっ滞、医療機器関連感染、医療機器関連敗血症、精巣炎、パラインフルエンザウイルス感染、尿路感染、血中尿素増加、低カリウム血症、代謝性アシドーシス及び医療機器位置異常 (各 1 例)
0.05 mg/kg 群	発熱 (7 例)、医療機器関連感染及びカテーテル留置部位感染 (各 3 例)、インフルエンザ、上気道感染、ウイルス感染及び医療機器破損 (各 2 例)、下痢、吐血、菌血症、コロナウイルス感染、ウイルス性胃炎、胃腸炎、メタニューモウイルス感染、中耳炎、肺炎、RS ウイルス感染、ロタウイルス感染、皮下組織膿瘍、トランスアミナーゼ上昇、低カリウム血症、代謝性アシドーシス、医療機器の問題、医療機器閉塞、喘息、低炭酸症及び上大静脈症候群 (各 1 例)
標準的治療群	発熱、ウイルス感染、コロナウイルス感染、尿路感染、真菌血症、急性中耳炎、ばら疹及びウイルス性上気道感染 (各 1 例)

MedDRA/J ver.19.1

重篤な副作用は、0.025 mg/kg 群の 2 例 (糞塊及びイレウス) に認められたが、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

申請者は、国内第 III 相試験を非盲検非対照で実施し、海外第 III 相試験とともに臨床データパッケージを構成したことについて、以下のように説明した。

SBS は患者数が限られており、本薬は SBS に対する希少疾病用医薬品の指定を受けている。2011 年に行われた全国調査では 354 例の腸管不全患者が報告され、このうち SBS 患者は 195 例であった。現

在、国内において SBS を効能・効果として承認された薬剤はなく、治療は主として経静脈サポートの他、食事療法、経口水分補給等の対症療法に限られている。SBS 患者が極めて限られていること、SBS に対する治療薬はないことから、国内第 III 相試験は非盲検非対照試験として実施した。

一方で、海外第 III 相試験ではプラセボ群を設定し、SBS に対する本薬の至適用量、有効性及び安全性の検討がなされていることから、当該試験成績の利用可能性を検討した。外因性民族的要因について、SBS の病態には国内外で明らかな差はなく、また SBS に至る病因も国内外で同様である (J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992; 14: 359-70、Arch Surg 1991; 126: 841-6 等)。SBS の治療について、欧米では本薬が SBS に対して既に承認されているが、その他に有効な治療法はない。経静脈サポートの適応や目標とする栄養管理状態に関して、国内のガイドライン (「静脈経腸栄養ガイドライン第 3 版」一般社団法人日本静脈経腸栄養学会編) と海外のガイドライン (Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 1066-70 等) で明らかな差はない。したがって、国内第 III 相試験でも海外第 III 相試験と同じ評価方法を用いることで、国内外の試験成績の比較は可能と考えた。内因性民族的要因について、本薬は皮下投与後にペプチドやアミノ酸に分解されると考えられること等を踏まえると、本薬の薬物動態は、民族的要因の影響を受けにくいと考える。また、SBS 患者に 0.05 mg/kg を皮下投与したときの血漿中本薬濃度には大きな差異は認められなかった (6.2.6 参照)。以上より、海外第 III 相試験成績の利用は可能と考えた。

機構は、本邦の SBS の患者数や治療環境、外因性及び内因性民族的要因に関する申請者の説明等を踏まえると、国内第 III 相試験を非盲検非対照試験として実施し、海外第 III 相試験成績とともに臨床データパッケージを構成したことは特段問題ないとする。

7.R.2 有効性について

機構は、7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討より、SBS 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.2.1 成人 SBS 患者における有効性について

7.R.2.1.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、成人 SBS 患者における有効性について、次のように説明した。

SBS 患者の多くは、腸の広範切除後に、経腸の自律性を再獲得することが可能であるが、一部の患者では経腸の自律性を獲得せず、経静脈サポートから離脱できない。長期間の経静脈サポートは、静脈内へのカテーテル留置に起因する敗血症、肝疾患等の二次的な合併症のリスクがあることに加え、患者及び介護者の負担が大きく、日常生活に著しい影響を及ぼす。したがって、本薬投与により SBS 患者の腸管機能を改善し、経静脈サポートの量を減らすことが SBS 患者に対して臨床的意義のある治療目的となると考え、SBS 患者を対象とした本薬の国内外の臨床試験では、「週間経静脈サポート量」を評価指標に設定した。

医学専門家と協議し、経静脈サポートから離脱できない SBS 患者において経静脈サポート量を半年間で 20%減少することは臨床的意義が大きいと考えられたことから、海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験) では、主要評価項目を「Week 20 及び Week 24 の両時点における週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合」と設定した。なお、無作為化前に、各被験者の安定かつ忍容可能な最小経静脈サポート量を確立するための「最適化期間」、少なくとも 4 週間連続して経静脈サポート量が一定範囲で維持されていることを確認するための「安定化期間」が設定された。国内第 III 相試験 (SHP633-306 試験) においても、海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験) を参考に、「最適化期間」及び

「安定化期間」を設定した上で本薬を投与し、海外第 III 相試験（CL0600-020 試験）と同様の評価項目で本薬の有効性を評価した。

海外第 III 相試験（CL0600-020 試験）及び国内第 III 相試験（SHP633-306 試験）における「Week 20 及び Week 24 の両時点における週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合」は表 73 のとおりであった。海外第 III 相試験（CL0600-020 試験）において、主要評価項目である「Week 20 及び Week 24 の両時点における週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合」について、0.05 mg/kg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示された（7.1.2.2 参照）。国内第 III 相試験（SHP633-306 試験）の症例数は限定的であり、結果の解釈には限界があるものの、海外第 III 相試験（CL0600-020 試験）と比較して異なる傾向は認められなかった。

表 73 Week 20 及び Week 24 の両時点における週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合 (ITT)

	海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験)		国内第 III 相試験 (SHP633-306 試験)
	プラセボ群 (43 例)	本薬 0.05 mg/kg 群 (43 例)	本薬 0.05 mg/kg 投与例 (7 例)
ベースライン時の週間経静脈サポート量 (L/週)	13.4±7.4 (43 例)	12.5±7.8 (42 例)	14.9±6.8 (7 例)
Week 20 時点の週間経静脈サポート量 (L/週)	11.5±7.4 (40 例)	8.7±5.4 (38 例)	10.1±4.6 (6 例)
Week 24 時点の週間経静脈サポート量 (L/週)	10.9±7.4 (39 例)	8.6±5.3 (39 例)	9.7±4.9 (6 例)
Week 20 及び Week 24 の両時点における週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少			
被験者の割合 (例数)	30.2% (13 例)	62.8% (27 例)	57.1% (4 例)
p 値 ^{a)}	0.002		

平均値±標準偏差

a) ベースライン時の週間経静脈サポート量 (6L 以下/6L 超) を層別因子とした CMH 検定

また、海外第 III 相試験（CL0600-020 試験）及び国内第 III 相試験（SHP633-306 試験）のいずれの試験においても、経静脈サポートから完全離脱した被験者は認められなかったものの、患者日誌に基づく「週間経静脈サポート量及びベースラインからの変化率の推移」は表 74 のとおり、本薬投与により経静脈サポート量は経時的に減少した。

表 74 週間経静脈サポート量の推移 (ITT)

	海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験)				国内第 III 相試験 (SHP633-306 試験)	
	プラセボ群 (43 例)		本薬 0.05 mg/kg 群 (43 例)		本薬 0.05 mg/kg 投与例 (7 例)	
	週間経静脈サポート量 (L/週)	ベースラインからの変化率 (%)	週間経静脈サポート量 (L/週)	ベースラインからの変化率 (%)	週間経静脈サポート量 (L/週)	ベースラインからの変化率 (%)
ベースライン	13.4±7.4 (43 例)	—	12.5±7.8 (42 例)	—	14.9±6.8 (7 例)	—
Week 4	12.9±7.5 (43 例)	-4.7±9.6 (43 例)	11.6±6.7 (40 例)	-6.8±12.0 (40 例)	11.8±4.5 (6 例)	-9.2±9.9 (6 例)
Week 8	12.6±7.0 (41 例)	-7.8±12.2 (41 例)	10.8±6.5 (40 例)	-13.7±16.0 (40 例)	11.5±4.1 (6 例)	-10.5±11.6 (6 例)
Week 12	12.3±7.2 (39 例)	-13.0±14.3 (39 例)	10.1±6.2 (38 例)	-21.1±17.4 (38 例)	10.8±4.1 (6 例)	-15.5±17.0 (6 例)
Week 16	12.0±7.4 (39 例)	-16.8±16.5 (39 例)	9.6±6.2 (38 例)	-26.8±18.7 (38 例)	10.2±4.3 (6 例)	-20.6±16.7 (6 例)
Week 20	11.5±7.4 (40 例)	-17.6±18.2 (40 例)	8.7±5.4 (38 例)	-29.5±19.6 (38 例)	10.1±4.6 (6 例)	-23.5±14.4 (6 例)
Week 24	10.9±7.4 (39 例)	-21.3±25.4 (39 例)	8.6±5.3 (39 例)	-32.4±18.9 (39 例)	9.7±4.9 (6 例)	-25.6±25.5 (6 例)
投与終了時	11.0±7.2 (43 例)	-21.0±24.4 (43 例)	8.4±5.3 (40 例)	-32.1±18.7 (40 例)	12.0±7.5 (7 例)	-22.2±25.0 (7 例)

平均値±標準偏差

機構は、海外第 III 相試験（CL0600-020 試験）において、「Week 20 及び Week 24 の両時点における週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合」について、0.05 mg/kg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示されたこと、また、日本人症例数は極めて限られていることに留意が必要であるが、国内第 III 相試験（SHP633-306 試験）において、海外第 III 相試験（CL0600-020 試験）と比較して異なる傾向は認められなかったことを確認した。

7.R.2.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験) における患者背景別の「Week 20 及び Week 24 の両時点における週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合」は表 75 のとおりであった。各部分集団の症例数が限られていることに留意する必要があるが、特定の集団で本薬の有効性が異なる傾向は認められなかった。

表 75 海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験) における患者背景別の Week 20 及び Week 24 の両時点における週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合 (ITT)

		プラセボ群 (43 例)	本薬 0.05 mg/kg 群 (43 例)
年齢	45 歳未満	35.7% (5/14 例)	53.8% (7/13 例)
	45 歳以上 65 歳未満	17.4% (4/23 例)	65.2% (15/23 例)
	65 歳以上	66.7% (4/6 例)	71.4% (5/7 例)
性	男性	36.8% (7/19 例)	66.7% (14/21 例)
	女性	25.0% (6/24 例)	59.1% (13/22 例)
結腸の有無	有	39.1% (9/23 例)	53.8% (14/26 例)
	無	20.0% (4/20 例)	76.5% (13/17 例)
ストーマの有無	有	17.6% (3/17 例)	71.4% (15/21 例)
	無	38.5% (10/26 例)	54.5% (12/22 例)
クローン病歴	有	12.5% (1/8 例)	70.0% (7/10 例)
	無	34.3% (12/35 例)	60.6% (20/33 例)

機構は、症例数が限られていることに留意する必要があるが、特定の集団で本薬の有効性が異なる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.1.3 長期投与時の有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明した。

海外第 III 相試験 (CL0600-021 試験) 及び海外第 III 相試験 (CL0600-005 試験) において、それぞれ移行前の試験 (CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験) から本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した被験者の「週間経静脈サポート量及びベースラインからの変化率の推移」は表 76 のとおりであった。また、海外第 III 相試験 (CL0600-021 試験) において、「週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合」は、総投与期間 6⁷⁵⁾、12、18、24 及び 30 カ月時点でそれぞれ 76.9% (30/39 例)、91.7% (33/36 例)、88.2% (30/34 例)、96.9% (31/32 例) 及び 93.3% (28/30 例) であった。以上より、本薬長期投与時に有効性が維持することが確認された。

表 76 週間経静脈サポート量の推移 (ITT)

	海外第 III 相試験 (CL0600-021 試験)		海外第 III 相試験 (CL0600-005 試験)	
	0.05/0.05 mg/kg 群 (37 例)		0.05/0.05 mg/kg 群 (25 例)	
	週間経静脈サポート量 (L/週)	ベースラインからの 変化率 (%)	週間経静脈サポート量 (L/週)	ベースラインからの 変化率 (%)
ベースライン時 ^{a)}	12.9±7.9 (37 例)	—	9.4±4.4 (25 例)	—
総投与期間 12 カ月時点	7.9±5.6 (36 例)	-34.7±55.3 (36 例)	4.0±3.4 (19 例)	-57.2±28.7 (19 例)
総投与期間 18 カ月時点	5.8±3.8 (33 例)	-51.3±28.3 (33 例)		
総投与期間 24 カ月時点	5.1±4.4 (32 例)	-63.0±26.6 (32 例)		
総投与期間 30 カ月時点	4.9±4.8 (30 例)	-65.6±33.6 (30 例)		

平均値±標準偏差

a) 移行前の各試験 (海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験) 又は海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験)) のベースライン時のデータ

また、国内第 III 相試験 (SHP633-307 試験) において、移行前の国内第 III 相試験 (SHP633-306 試験

⁷⁵⁾ 海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験) における試験終了時点の結果。

及び TED-C14-004 試験) から本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した被験者⁷⁶⁾ において、患者日誌に基づく「投与終了時⁷⁷⁾ の週間経静脈サポート量のベースラインからの変化率」はそれぞれ -53.0% (4 例の平均値) 及び -59.4% (7 例の平均値) であり、有効性が維持された (7.1.1.3 表 40 及び表 41 参照)。また、全例が投与終了時まで「週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少」を維持していた。

機構は、本薬を長期投与時の有効性は維持される傾向であることを確認した。

7.R.2.2 小児 SBS 患者における有効性について

7.R.2.2.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、小児 SBS 患者における有効性について、以下のように説明した。

小児 SBS 患者を対象とした臨床試験における有効性評価項目は、成人 SBS 患者を対象とした臨床試験に準じて「投与終了時における経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合」とし、国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験) は非盲検非対照試験として、海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) は標準的治療を対照とした二重盲検並行群間比較⁷⁸⁾ として、それぞれ実施した。

1 歳以上の小児 SBS 患者について、国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験)⁷⁹⁾ 及び海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) において、本薬 0.025 又は 0.05 mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与したときの患者日誌に基づく「経静脈サポート量及びベースラインからの変化率の推移」は表 77 及び表 78 のとおりであった。いずれの試験においても本薬投与により経静脈サポート量が減少し、海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) では、標準的治療群と比較して本薬群で経静脈サポート量のベースラインからの変化率が大きいことが示された。また、国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験) 及び海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) の本薬 0.05 mg/kg 投与における「投与終了時に経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合」は、それぞれ 66.7% (4/6 例) 及び 69.2% (18/26 例) であり、海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) では、標準的治療群 (11.1% (1/9 例)) と比較して本薬群で大きいことが示された。なお、海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) における本薬群間の結果は、0.025 mg/kg 群と比較して 0.05 mg/kg 群で経静脈サポート量のベースラインからの変化率及びベースラインから 20%以上減少した被験者の割合がやや大きかった。

また、国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験) 及び海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) において、経静脈サポートから完全離脱した被験者は、国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験) では本薬 0.05 mg/kg 投与例 16.7% (1/6 例)、海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) では標準治療群 0% (0/9 例)、本薬 0.025 mg/kg 群 8.3% (2/24 例) 及び 0.05 mg/kg 群 11.5% (3/26 例) であった。

⁷⁶⁾ 評価期間の中央値 (最小値、最大値) : SHP633-306 試験からの移行例 12.8 (11.3、13.6) カ月、TED-C14-004 試験からの移行例 53.0 (52.9、56.1) カ月。

⁷⁷⁾ データカットオフ時までの最終来院時点。

⁷⁸⁾ 本薬投与群か標準的治療群か選択した上で、本薬投与のみ二重盲検下各群に割り付けられた。

⁷⁹⁾ 本項では、治験実施計画変更後に登録された被験者のデータのみ記載する。

表 77 国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験) における経静脈サポート量 (ITT)

	本薬 0.05 mg/kg 投与例 (6 例)	
	経静脈サポート量 (mL/kg/日)	ベースラインからの変化率 (%)
ベースライン	52.9±27.0 (6 例)	—
Week 4	50.3±27.0 (6 例)	-4.9±4.6 (6 例)
Week 8	43.6±32.2 (6 例)	-25.2±37.5 (6 例)
Week 12	41.9±33.6 (6 例)	-28.8±37.8 (6 例)
Week 16	42.4±31.5 (6 例)	-27.3±36.6 (6 例)
Week 20	46.1±31.5 (6 例)	-14.1±59.11 (6 例)
Week 24	38.4±30.6 (6 例)	-35.7±33.2 (6 例)
投与終了時	38.4±30.6 (6 例)	-35.7±33.2 (6 例)
投与終了時における経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少 被験者の割合 (例数)		
66.7% (4 例)		

平均値±標準偏差

表 78 海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) における経静脈サポート量 (ITT)

	本薬群				標準的治療群 (9 例)	
	0.025 mg/kg 群 (24 例)		0.05 mg/kg 群 (26 例)		経静脈サポート量 (mL/kg/日)	ベースラインからの 変化率 (%)
	経静脈サポート量 (mL/kg/日)	ベースラインから の変化率 (%)	経静脈サポート量 (mL/kg/日)	ベースラインから の変化率 (%)		
ベースライン	56.8±25.2 (20 例)	—	60.1±29.2 (25 例)	—	79.6±31.1 (9 例)	—
Week 4	55.5±25.5 (24 例)	-9.1±10.4 (20 例)	54.8±29.7 (26 例)	-8.9±11.9 (25 例)	76.9±33.7 (8 例)	-3.0±7.1 (8 例)
Week 8	50.5±26.3 (24 例)	-20.6±23.9 (20 例)	49.4±27.6 (26 例)	-18.2±11.9 (25 例)	73.3±32.1 (8 例)	-7.2±5.6 (8 例)
Week 12	45.4±28.7 (24 例)	-33.0±34.5 (20 例)	46.1±27.0 (25 例)	-25.0±15.4 (24 例)	78.0±31.7 (9 例)	-2.7±7.3 (9 例)
Week 16	47.1±28.1 (22 例)	-29.5±30.7 (19 例)	47.9±43.6 (26 例)	-27.7±36.2 (25 例)	75.8±31.3 (9 例)	-6.1±12.0 (9 例)
Week 20	49.7±29.5 (21 例)	-28.8±32.2 (19 例)	41.3±28.5 (24 例)	-33.6±26.8 (23 例)	73.9±32.5 (9 例)	-9.4±11.5 (9 例)
Week 24	45.8±30.6 (24 例)	-36.2±30.7 (20 例)	36.5±26.7 (26 例)	-41.6±28.9 (25 例)	73.6±33.0 (9 例)	-10.2±13.6 (9 例)
投与終了時	45.8±30.6 (24 例)	-36.2±30.7 (20 例)	36.5±26.7 (26 例)	-41.6±28.9 (25 例)	73.6±33.0 (9 例)	-10.2±13.6 (9 例)
投与終了時における経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少 被験者の割合 (例数)						
54.2% (13 例)		69.2% (18 例)		11.1% (1 例)		

平均値±標準偏差

1 歳未満の小児 SBS 患者について、国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験) の 2 例では、本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与したとき、いずれの被験者も本薬投与により経静脈サポート量が減少し、投与終了時の経静脈サポート量のベースラインからの変化率はそれぞれ-37.4%及び-16.0%であった。

機構は、小児 SBS 患者の症例数が限られていることに留意する必要があるものの、本薬投与により経静脈サポート量が減少する傾向が認められたことを確認した。

7.R.2.2.2 年齢別の有効性について

申請者は、年齢別の有効性について、以下のように説明した。

海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) において本薬 0.05 mg/kg 投与例の年齢別の「投与終了時における経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合」は、1 歳以上 12 歳未満 66.7% (16/24 例) 及び 12 歳以上 17 歳未満 100% (2/2 例) であった。

また、国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験) で組み入れられた被験者の年齢は、1 歳以上の区分の 6 例の中央値 (最小値、最大値) は 5.9 (2.7、12.0) 歳、1 歳未満の区分の 2 例はそれぞれ修正月齢で 9.1 及び 10.8 カ月であった。本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与したときの患者日誌に基づく「投与終了時における経静脈サポート量のベースラインから 20%以上減少した被験者の割合」は、それぞれ 66.7% (4/6 例) 及び 50.0% (1/2 例) であった。症例数が限られていることに留意する必要があるが、年齢別で本薬の有効性が低下する傾向は認められなかった。

機構は、症例数が極めて限られていることに留意する必要があるが、年齢によって本薬の有効性が低下する傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.2.3 長期投与時の有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (SHP633-305 試験) において、移行前の国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験) から本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した被験者⁸⁰⁾ において、患者日誌に基づく「経静脈サポート量のベースライン⁸¹⁾ から各サイクル終了時までの変化率」は表 79 のとおりであった。また、経静脈サポートから完全離脱した被験者は 1 歳以上の 2 例であり、「投与終了時⁸²⁾ における経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合」は、1 歳以上 80.0% (4/5 例) 及び 1 歳未満 50.0% (1/2 例) であった。

表 79 経静脈サポート量 (安全性解析対象集団)

	国内第 III 相試験 (SHP633-305 試験)			
	1 歳以上 (6 例) ^{a)}		1 歳未満 (2 例)	
	経静脈サポート量 (mL/kg/日)	ベースラインからの 変化率 (%)	経静脈サポート量 (mL/kg/日)	ベースラインからの 変化率 (%)
ベースライン時 ^{b)}	52.9±27.0 (6 例)	—	99.7 (2 例)	—
1 サイクル終了時 ^{c)}	38.3±32.2 (5 例)	-42.1±38.4 (5 例)	67.8 (2 例)	-32.5 (2 例)
2 サイクル終了時 ^{c)}	32.8±32.4 (4 例)	-56.4±31.8 (4 例)	—	—
3 サイクル終了時 ^{c)}	29.3 (1 例)	-46.7 (1 例)	—	—

平均値±標準偏差、1 歳未満は 2 例の平均値

a) 治験実施計画書変更後の被験者

b) 国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験) のベースライン時のデータ (無投与コホートの 1 例 (1 歳以上) を含む)

c) 各サイクルの 24 週間の本薬投与期間終了時

なお、海外第 III 相試験 (TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験) からの移行試験 (SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験)⁸³⁾ において、患者日誌に基づく「経静脈サポート量のベースライン⁸⁴⁾ から各サイクル終了時までの変化率」は、表 80 のとおりであった。

⁸⁰⁾ 評価期間の中央値 (最小値、最大値) : 1 歳以上 57.9 (24.0、80.0) 週、1 歳未満 42.9 (37.7、48.1) 週

⁸¹⁾ 国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験) のベースライン時のデータとされた。

⁸²⁾ データカットオフ時までの最終来院時点。

⁸³⁾ 海外第 III 相試験 (TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験) を完了した外国人 SBS 患者を対象とした海外第 III 相試験。疾患の経過に応じて本薬投与コホート又は無投与コホートに分けられた。本薬投与コホートは、24 週間の本薬投与期間及び 4 週間の追跡調査期間の 28 週間を 1 サイクルとし、1 サイクル終了ごとに被験者の状態に応じて、本薬投与コホート又は無投与コホートに改めて振り分けられることとされた。無投与コホートは 12 週間ごとに被験者の状態を確認し、本薬投与が適当と判断された場合は、本薬投与コホートに移行することとされた。被験者の最長参加期間は約 3 年間とされた。本薬投与コホートにおける用法・用量は、本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与することとされた。

⁸⁴⁾ 海外第 III 相試験 (TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験) のベースライン時のデータとされた。なお、海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) 及び海外第 III 相試験 (SHP633-304 試験) で本薬が投与されなかった被験者は、海外第 III 相試験 (SHP633-304 試験) のサイクル 1 の 1 日目のデータをベースラインとした。

表 80 経静脈サポート量 (安全性解析対象集団)

	海外第 III 相試験 (SHP633-303 試験) ^{a)}				海外第 III 相試験 (SHP633-304 試験) ^{b)}			
	本薬投与コホート ^{c)} (16 例)		無投与コホート ^{d)} (8 例)		本薬投与コホート ^{e)} (44 例)		無投与コホート ^{f)} (6 例)	
	経静脈 サポート量 (mL/kg/日)	ベースライン からの変化率 (%)	経静脈 サポート量 (mL/kg/日)	ベースライン からの変化率 (%)	経静脈 サポート量 (mL/kg/日)	ベースライン からの変化率 (%)	経静脈 サポート量 (mL/kg/日)	ベースライン からの変化率 (%)
ベースライン時 ^{g)}	61.4±24.1 (15 例)	—	75.6±40.7 (8 例)	—	61.3±27.6 (39 例)	—	62.0±23.6 (5 例)	—
1 サイクル終了時 ^{h)}	38.1±21.1 (16 例)	-36.9±31.0 (15 例)	65.0±21.0 (4 例)	-15.9±19.5 (4 例)	39.5±28.0 (43 例)	-43.0±34.4 (38 例)	56.5±28.2 (5 例)	-13.1±21.3 (5 例)
2 サイクル終了時 ^{h)}	53.9±24.6 (5 例)	-24.6±37.8 (4 例)	36.2±36.3 (5 例)	-48.5±49.8 (5 例)	43.5±32.2 (11 例)	-32.6±34.0 (10 例)	53.4±28.9 (5 例)	19.2±27.4 (5 例)
3 サイクル終了時 ^{h)}	—	—	43.6±34.5 (4 例)	-39.2±43.8 (4 例)	—	—	62.3±21.5 (4 例)	-10.9±9.0 (4 例)

平均値±標準偏差

a) 2018 年 1 月 12 日データカットオフ

b) 2018 年 2 月 2 日データカットオフ

c) 移行前の海外第 III 相試験 (TED-C13-003 試験) 及び海外第 III 相試験 (SHP633-303 試験) で本薬が投与された被験者のデータ

d) 移行前の海外第 III 相試験 (TED-C13-003 試験) で本薬が投与され、海外第 III 相試験 (SHP633-303 試験) で本薬が投与されなかった被験者のデータ

e) 移行前の海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) 及び海外第 III 相試験 (SHP633-304 試験) で本薬が投与された被験者のデータ

f) 移行前の海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) 及び海外第 III 相試験 (SHP633-304 試験) で本薬が投与されなかった被験者のデータ

g) 海外第 III 相試験 (TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験) のベースライン時のデータ

h) 24 週間の本薬投与期間終了時

機構は、本薬を長期投与したときの有効性は維持される傾向を確認した。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の 7.R.3.1～7.R.3.6 の検討の結果、SBS 患者における本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、国内臨床試験で検討された日本人症例数は極めて限られていることから、日本人 SBS 患者における本薬の安全性について、製造販売後調査等で情報収集し、確認する必要があると考える。

7.R.3.1 国内外の臨床試験における有害事象の発現状況の概要

申請者は、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

成人 SBS 患者を対象とした国内第 III 相試験 (SHP633-306 試験) 及び海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の併合) における有害事象等の概要は、表 81 のとおりであった。

成人 SBS 患者を対象とした海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の併合) において、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用の発現割合及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して本薬 0.05 mg/kg 群で高い傾向が認められた。本薬 0.05 mg/kg 群で発現割合が高い有害事象は、腹痛、悪心、腹部膨満、消化管ストーマ合併症等であり、これらの事象は副作用としても比較的多く認められた (7.1.2.1 表 47 及び 7.1.2.2 表 52)。また、重篤な有害事象及び重篤な副作用については、休薬、中止等の処置により、転帰は回復又は軽快した (7.1.2.1 及び 7.1.2.2 参照)。

日本人症例数は極めて限られていることに留意する必要があるものの、国内第 III 相試験 (SHP633-306 試験) における有害事象等の概要は、海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の併合) における本薬 0.05 mg/kg 群と比較して臨床問題となる傾向は認められなかった。

表 81 成人 SBS 患者を対象とした臨床試験における有害事象等の概要 (評価期間：24 週間) (安全性解析対象集団)

	国内第 III 相試験 (SHP633-306 試験)		海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の併合)	
	本薬 0.05 mg/kg 投与例 (7 例)		プラセボ群 (59 例)	本薬 0.05 mg/kg 群 (77 例)
有害事象	100 (7)		83.1 (49)	88.3 (68)
副作用	57.1 (4)		35.6 (21)	49.4 (38)
死亡	0 (0)		0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	42.9 (3)		28.8 (17)	36.4 (28)
重篤な副作用	0 (0)		0 (0)	10.4 (8)
投与中止に至った有害事象	14.3 (1)		6.8 (4)	10.4 (8)
海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の併合) における本薬 0.05 mg/kg 群で 10%以上に認められた有害事象				
腹痛	14.3 (1)		20.3 (12)	26.0 (20)
悪心	14.3 (1)		20.3 (12)	23.4 (18)
腹部膨満	28.6 (2)		1.7 (1)	19.5 (15)
消化管ストーマ合併症	14.3 (1)		5.1 (3)	16.9 (13)
頭痛	14.3 (1)		13.6 (8)	13.0 (10)
尿路感染	0 (0)		11.9 (7)	13.0 (10)
嘔吐	0 (0)		10.2 (6)	11.7 (9)
鼻咽頭炎	0 (0)		3.4 (2)	11.7 (9)
末梢性浮腫	0 (0)		3.4 (2)	10.4 (8)

国内第 III 相試験 (SHP633-306 試験) : MedDRA/J ver. 21.0

海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の併合) : MedDRA/J ver. 12.0

発現割合% (発現例数)

また、小児 SBS 患者を対象とした国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験) 及び海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) の有害事象等の概要は、表 82 のとおりであった (各試験で認められた有害事象は 7.2.1.1 表 61 及び 7.2.2.2 表 71 参照)。小児の症例数は限られていることに留意する必要があるものの、成人における有害事象等の概要と比較して临床上問題となる傾向は認められなかった。

表 82 小児 SBS 患者を対象とした臨床試験における有害事象等の概要 (評価期間：24 週間) (安全性解析対象集団)

	国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験)		海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験)	<参考資料> 海外第 III 相試験 (SHP633-301 試験) ^{a)}
	本薬 0.05 mg/kg 投与例		本薬 0.05 mg/kg 群	本薬 0.05 mg/kg 投与例
	1 歳以上 (8 例)	1 歳未満 (2 例)	1 歳以上 (26 例)	1 歳未満 (3 例)
有害事象	100 (8)	100 (2)	96.2 (25)	100 (3)
副作用	12.5 (1)	0 (0)	26.9 (7)	33.3 (1)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	75.0 (6)	100 (2)	76.9 (20)	66.7 (2)
重篤な副作用	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) 月齢 4 カ月から 12 カ月の SBS 患者を対象に、本薬 0.05 mg/kg を 1 日 1 回 24 週間皮下投与した本薬投与期間及び 4 週間の追跡調査期間の 28 週間からなる海外第 III 相試験

機構は、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象の発現割合について、プラセボ群又は標準治療群と比較して本薬 0.05 mg/kg 群で高い傾向が認められたことを確認した。本薬群で腹痛、悪心、腹部膨満、消化管ストーマ等の副作用の発現割合が高くなる傾向が認められたことから、7.R.3.4.5 で検討する。その他、本薬の作用機序等を踏まえた重要な有害事象についても引き続き 7.R.3.4 で検討する。

7.R.3.2 患者背景別の安全性について

申請者は、主な患者背景別の安全性について、以下のように説明した。

成人及び小児の SBS 患者を対象とした国内第 III 相試験 (SHP633-306 試験及び SHP633-302 試験) 及び海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験、CL0600-004 試験及び TED-C14-006 試験) における患者背景別の

有害事象の発現割合は表 83 のとおりであった。各部分集団の症例数が限られているものの、臨床上問題となる傾向は認められなかった。

表 83 国内外の臨床試験における患者背景別の有害事象^{a)} (評価期間：24 週間) (安全性解析対象集団)

		プラセボ群 (68 例)	本薬 0.05 mg/kg 群 (120 例)
年齢	1 歳未満	0% (0/0 例)	100% (1/1 例)
	1 歳以上 4 歳未満	100% (3/3 例)	100% (10/10 例)
	4 歳以上 12 歳未満	100% (5/5 例)	95.7% (22/33 例)
	12 歳以上 15 歳未満	0% (0/0 例)	0% (0/0 例)
	15 歳以上 45 歳未満	75.0% (15/20 例)	93.5% (29/31 例)
	45 歳以上 65 歳未満	84.4% (27/32 例)	88.6% (39/44 例)
	65 歳以上	100% (8/8 例)	81.8% (9/11 例)
性	男性	75.0% (24/32 例)	91.0% (61/67 例)
	女性	94.4% (34/36 例)	92.5% (49/53 例)
結腸の有無	有	82.5% (33/40 例)	89.5% (77/86 例)
	無	88.0% (22/25 例)	96.7% (29/30 例)
	不明	100% (3/3 例)	100% (4/4 例)
ストーマの有無	有	88.0% (22/25 例)	95.1% (39/41 例)
	無	83.7% (36/43 例)	89.9% (71/79 例)
クローン病歴	有	93.3% (14/15 例)	100% (26/26 例)
	無	83.0% (44/53 例)	89.4% (84/94 例)

a) 国内第 III 相試験 (SHP633-306 試験及び SHP633-302 試験) 及び海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験、CL0600-004 試験及び TED-C14-006 試験) の併合

機構は、患者背景別の有害事象の発現状況について、臨床的に特段問題となるような傾向は認められていないことを確認した。

7.R.3.3 長期投与時の安全性について

申請者は、長期投与時の有害事象について、以下のように説明した。

成人 SBS 患者を対象とした国内第 III 相試験 (SHP633-306 試験及び SHP633-307 試験) 及び海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験、CL0600-004 試験、CL0600-021 試験及び CL0600-005 試験) における時期別の有害事象等の概要は、それぞれ表 84 及び表 85 のとおりであった。海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験、CL0600-004 試験、CL0600-021 試験及び CL0600-005 試験) では、有害事象は投与後 4 週までの発現割合が高く、腹痛、悪心、注射部位反応及び消化管ストーマ合併症が多く認められたが、いずれも経時的に減少した。本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向は認められなかった。

表 84 国内第 III 相試験 (SHP633-306 試験及び SHP633-307 試験) における投与時期別の有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	~3 カ月 (7 例)	3~6 カ月 (6 例)	6~9 カ月 (6 例)	9~12 カ月 (4 例)	12~15 カ月 (3 例)	全期間 ^{a)} (7 例)
有害事象	85.7 (6)	66.7 (4)	66.7 (4)	50.0 (2)	66.7 (2)	100 (7)
副作用	42.9 (3)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	57.1 (4)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	28.6 (2)	33.3 (2)	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)	57.1 (4)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	14.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (1)
全期間で 2 例以上に認められた有害事象						
腹部膨満	28.6 (2)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	42.9 (3)
発熱	28.6 (2)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	42.9 (3)
注射部位反応	28.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	28.6 (2)
医療機器関連感染	14.3 (1)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	28.6 (2)
上咽頭炎	14.3 (1)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	28.6 (2)

MedDRA/J ver. 21.0

発現割合% (発現例数)

a) 本薬の総投与期間の中央値 (最小値、最大値) : 11.3 (1.1、13.6) カ月

表 85 海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験、CL0600-004 試験、CL0600-021 試験及び CL0600-005 試験) における
投与時期別の有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	～4週 (134例)	4～12週 (125例)	12～24週 (119例)	24～36週 (113例)	36～48週 (99例)	48～72週 (93例)	72週～ (69例)	全期間 ^{a)} (134例)
有害事象	65.7 (88)	63.2 (79)	69.7 (83)	67.3 (76)	53.5 (53)	63.4 (59)	72.5 (50)	95.5 (128)
副作用	39.6 (53)	16.8 (21)	21.8 (26)	15.0 (17)	8.1 (8)	10.8 (10)	14.5 (10)	57.5 (77)
死亡	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	1.4 (1)	2.2 (3)
重篤な有害事象	7.5 (0)	12.0 (15)	24.4 (29)	25.7 (29)	17.2 (17)	23.7 (22)	31.9 (22)	61.9 (82)
重篤な副作用	1.5 (2)	0.8 (1)	5.9 (7)	2.7 (3)	2.0 (2)	2.2 (2)	2.9 (2)	13.4 (18)
投与中止に至った 有害事象	7.5 (10)	2.4 (3)	3.4 (4)	3.5 (4)	3.0 (3)	1.1 (1)	2.9 (2)	20.1 (27)
全期間で10%以上に認められた有害事象								
腹痛	14.2 (19)	6.4 (8)	5.0 (6)	2.7 (3)	1.0 (1)	0 (0)	5.8 (4)	30.6 (44)
悪心	16.4 (22)	3.2 (4)	1.7 (2)	0.9 (1)	1.0 (1)	2.2 (2)	1.4 (1)	24.6 (33)
腹部膨満	8.2 (11)	8.0 (10)	1.7 (2)	1.8 (2)	0 (0)	2.2 (2)	0 (0)	20.1 (27)
消化管ストーマ 合併症	13.4 (18)	1.6 (2)	0.8 (1)	0.9 (1)	0 (0)	1.1 (1)	2.9 (2)	18.7 (25)
体重減少	0.7 (1)	2.4 (3)	1.7 (2)	2.7 (3)	6.1 (4)	4.3 (4)	7.2 (5)	17.9 (24)
尿路感染	3.0 (4)	1.6 (2)	6.7 (8)	1.8 (2)	2.0 (2)	6.1 (6)	4.3 (3)	17.2 (23)
発熱	3.0 (4)	3.2 (4)	5.9 (7)	1.8 (2)	0 (0)	3.2 (3)	2.9 (2)	16.4 (22)
頭痛	6.0 (8)	1.6 (2)	4.2 (5)	0.9 (1)	1.0 (1)	2.2 (2)	1.4 (1)	14.9 (20)
鼻咽頭炎	3.0 (4)	4.8 (6)	2.5 (3)	3.5 (4)	0 (0)	3.2 (3)	0 (0)	14.9 (20)
下痢	0.7 (1)	3.2 (4)	4.2 (5)	4.4 (5)	1.0 (1)	0 (0)	4.3 (3)	14.2 (19)
嘔吐	5.2 (7)	3.2 (4)	1.7 (2)	0.9 (1)	2.0 (2)	2.2 (2)	0 (0)	13.4 (18)
無力症	2.2 (3)	1.6 (2)	4.2 (5)	1.8 (2)	1.0 (1)	3.2 (3)	2.9 (2)	13.4 (18)
鼓腸	4.5 (6)	1.6 (2)	3.4 (4)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	2.9 (2)	11.2 (15)
脱水	1.5 (2)	2.4 (3)	0.8 (1)	2.7 (3)	1.0 (1)	2.2 (2)	4.3 (3)	11.2 (15)
末梢性浮腫	3.7 (5)	2.4 (3)	3.4 (4)	0.9 (1)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	10.4 (14)
カテーテル敗血症	1.5 (2)	2.4 (3)	0 (0)	5.3 (6)	1.0 (1)	2.2 (2)	0 (0)	10.4 (14)

MedDRA/J ver. 12.0

発現割合% (発現例数)

a) 本薬の総投与期間の中央値 (最小値、最大値) : 95.2 (0.6、143.3) 週

機構は、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向がないことを確認した。

7.R.3.4 重要な有害事象について

機構は、本薬の作用機序、非臨床試験及び臨床試験成績から特に注意すべき有害事象を中心に、以下の検討を行った。

7.R.3.4.1 感染症について

申請者は、感染症について、以下のように説明した。

国内臨床試験では、成人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (SHP633-306 試験) における感染症関連事象 (SOC 「感染症および寄生虫症」) は、本薬 0.05 mg/kg 投与例 42.9% (3/7 例) に認められた。感染症関連の重篤な有害事象は 2 例 (医療機器関連感染及び医療機器使用部位感染〈各 1 例〉) に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。成人 SBS 患者を対象に長期継続投与した第 III 相試験 (SHP633-307 試験⁸⁵⁾) における感染症関連事象は、本薬 0.05 mg/kg 投与例 81.8% (9/11 例) に認められた。感染症関連の重篤な有害事象は 4 例 (医療機器関連感染 4 例) に認められ、このうち 1 例は未回復であったが本薬との因果関係は否定された。残る 3 例についても本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。小児 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (SHP633-302 試験) における感染症関連事象は、本薬 0.05 mg/kg 投与例の 1 歳以上 87.5% (7/8 例) 及び 1 歳未満 100% (2/2 例) に認められた。感染症関連の重篤な有害事象は 1 歳以上 5 例及び 1 歳未満 2 例に認められ、2 例以上に認めら

⁸⁵⁾ 国内第 III 相試験 (SHP633-306 試験) からの移行例 4 例及び国内第 III 相試験 (TED-C14-004 試験) からの移行例 7 例。以下、7.R.3.4 項の各項も同様。

れた重篤な感染症は、医療機器関連感染（1歳以上3例及び1歳未満1例）及び医療機器使用部位感染（1歳以上2例）であった。認められた重篤な感染症は、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。小児 SBS 患者を対象に長期継続投与した第 III 相試験（SHP633-305 試験）における感染症関連事象⁸⁶⁾は、本薬 0.05 mg/kg 投与例の1歳以上 85.7%（6/7 例）及び1歳未満 100%（2/2 例）に認められた。感染症関連の重篤な有害事象は1歳以上4例及び1歳未満1例に認められ、2例以上に認められた重篤な感染症は、医療機器関連感染（1歳以上2例）であった。いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

海外臨床試験では、第 III 相試験（CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の併合）における感染症関連事象は、プラセボ群 52.5%（31/59 例）、本薬 0.05 mg/kg 群 55.8%（43/77 例）及び 0.10 mg/kg 群 62.5%（20/32 例）に認められた。感染症関連の重篤な有害事象は、プラセボ群 16.9%（10/59 例）、0.05 mg/kg 群 26.0%（20/77 例）及び 0.10 mg/kg 群 15.6%（5/32 例）に認められ、0.05 mg/kg 群又は 0.10 mg/kg 群で2例以上に認められた重篤な感染症は、カテーテル関連感染（プラセボ群1例、0.05 mg/kg 群6例及び0.10 mg/kg 群0例）、カテーテル敗血症（プラセボ群1例、0.05 mg/kg 群4例及び0.10 mg/kg 群4例）、尿路感染（プラセボ群1例、0.05 mg/kg 群3例及び0.10 mg/kg 群0例）、中心静脈カテーテル感染（プラセボ群3例、0.05 mg/kg 群2例及び0.10 mg/kg 群0例）及び肺炎（プラセボ群0例、0.05 mg/kg 群2例及び0.10 mg/kg 群0例）であった。0.05 mg/kg 群又は 0.10 mg/kg 群で認められた重篤な感染症は、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。成人 SBS 患者を対象に長期継続投与した第 III 相試験（CL0600-021 試験及び CL0600-005 試験の併合）において、感染症関連の有害事象は 58.2%（89/153 例）（プラセボ/0.05 mg/kg 群⁸⁷⁾ 61.4%（35/57 例）、プラセボ/0.10 mg/kg 群⁸⁸⁾ 42.9%（3/7 例）、0.05/0.05 mg/kg 群⁸⁹⁾ 61.3%（38/62 例）及び 0.10/0.10 mg/kg 群⁹⁰⁾ 48.1%（13/27 例））に認められた。感染症関連の重篤な有害事象は、31.4%（48/153 例）（プラセボ/0.05 mg/kg 群 33.3%（19/57 例）、プラセボ/0.10 mg/kg 群 28.6%（2/7 例）、0.05/0.05 mg/kg 群 37.1%（23/62 例）及び 0.10/0.10 mg/kg 群 14.8%（4/27 例））に認められ、全体で 5%以上に認められた重篤な感染症はカテーテル敗血症 7.2%（11/153 例）、カテーテル菌血症 5.2%（8/153 例）及び中心静脈カテーテル感染 5.2%（8/153 例）であった。重篤な感染症は、いずれも本薬との因果関係は否定され、いずれも転帰は回復であった。小児では、第 III 相試験（TED-C14-006 試験）における感染症関連事象は、0.025 mg/kg 群 83.3%（20/24 例）及び 0.05 mg/kg 群 92.3%（24/26 例）に認められた。感染症関連の重篤な有害事象は、0.025 mg/kg 群 33.3%（8/24 例）及び 0.05 mg/kg 群 53.8%（14/26 例）に認められ、0.025 mg/kg 群又は 0.05 mg/kg 群で2例以上に認められた重篤な感染症は、医療機器関連感染（0.025 mg/kg 群1例及び0.05 mg/kg 群3例）、インフルエンザ（0.025 mg/kg 群2例及び0.05 mg/kg 群2例）、上気道感染（0.025 mg/kg 群2例及び0.05 mg/kg 群2例）、カテーテル留置部位感染（0.025 mg/kg 群0例及び0.05 mg/kg 群3例）及びウイルス感染（0.025 mg/kg 群0例及び0.05 mg/kg 群2例）であった。0.025 mg/kg 群又は 0.05 mg/kg 群で認められた重篤な感染症は、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。小児 SBS 患者を対象に長期継続投与した第 III 相試験（SHP633-303 試験及び

⁸⁶⁾ 国内第 III 相試験（SHP633-305 試験）のデータカットオフ時までの安全性。

⁸⁷⁾ 海外第 III 相試験（CL0600-021 試験）のプラセボ・無投与/0.05 mg/kg 群 51 例及び海外第 III 相試験（CL0600-005 試験）のプラセボ/0.05 mg/kg 群 6 例の併合。以下、7.R.3.4 項の各項も同様。

⁸⁸⁾ 海外第 III 相試験（CL0600-005 試験）のプラセボ/0.10 mg/kg 群 7 例。以下、7.R.3.4 項の各項も同様。

⁸⁹⁾ 海外第 III 相試験（CL0600-021 試験）の 0.05/0.05 mg/kg 群 37 例及び海外第 III 相試験（CL0600-005 試験）の 0.05/0.05 mg/kg 群 25 例の併合。以下、7.R.3.4 項の各項も同様。

⁹⁰⁾ 海外第 III 相試験（CL0600-005 試験）の 0.10/0.10 mg/kg 群 27 例。以下、7.R.3.4 項の各項も同様。

SHP633-304 試験の併合)において、感染症関連事象は、63.3% (50/79 例) (標準的治療/無投与群⁹¹⁾ 50.0% (3/6 例)、標準的治療/0.05 mg/kg 群⁹²⁾ 0% (0/2 例)、本薬/無投与群⁹³⁾ 63.6% (7/11 例) 及び本薬/0.05 mg/kg 群⁹⁴⁾ 66.7% (40/60 例) に認められた。感染症関連の重篤な有害事象は、24.1% (19/79 例) (標準的治療/無投与群 16.7% (1/6 例)、標準的治療/0.05 mg/kg 群 0% (0/2 例)、本薬/無投与群 27.3% (3/11 例) 及び本薬/0.05 mg/kg 群 25.0% (15/60 例) に認められ、全体で 5 例以上に認められた重篤な感染症は医療機器関連感染(標準的治療/無投与群 0 例、標準的治療/0.05 mg/kg 群 0 例、本薬/無投与群 2 例及び本薬/0.05 mg/kg 群 5 例)であった。

以上より、国内外の臨床試験で認められた感染症関連事象について、経静脈サポートに使用された中心静脈カテーテルに関連したデバイス関連の感染が比較的多く認められたが、本薬又は本薬投与用の機器に関連したものではなかった。

機構は、国内外の臨床試験の本薬群において、重篤な感染症が認められたものの、海外第 III 相試験ではプラセボ群と比較して本薬群で明らかに発現割合が高くなる傾向はなく、いずれも本薬との因果関係が否定されたことを確認した。

7.R.3.4.2 腫瘍の発現リスクについて

申請者は、腫瘍の発現リスクについて、以下のように説明した。

毒性試験において、本薬の薬理作用に関連した小腸及び大腸の重量増加、伸長を伴う粘膜過形成及び肥大が認められ、マウス及びラットががん原性試験において、それぞれ空腸腺癌及び空腸腺腫の発生頻度の増加が認められた。また、小腸及び大腸以外の臓器においても、本薬の薬理作用に関連すると考えられる胃、膵臓、胆嚢及び胆管の肥大又は過形成が認められ、マウス及びラットががん原性試験では、それぞれ胆嚢乳頭腺腫及び肝外胆管胆管腫の発生頻度の増加が認められた (5.R 参照)。

本薬は主に腸管の腸内分泌細胞、上皮筋線維芽細胞、粘膜下及び筋層間神経叢の腸ニューロンに存在する GLP-2 受容体に結合し、腸上皮に対して高い特異性を有する。GLP-2 様作用により下流メディエーター (IGF-1、EGF 及び KGF) の分泌を促し (Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009;12: 526-32、Regul Pept 2005; 124: 105-12、Gastroenterology 2000; 119: 744-55)、新生物を含む腸細胞等の成長を促進することが考えられる。なお、一部の GLP-2 受容体は、肺及び脳でも発現していることが知られているもの (Diabetologia 2007; 50: 2135-42、Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 1569-73、Nat Med 2000; 6: 802-7、Endocrinology 2004; 145:3495-506)、本薬の反復投与毒性試験及びがん原性試験では、肺及び脳の増殖性変化は認められていない。

国内外の臨床試験は、悪性腫瘍の患者及び過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往のある患者を除外して実施した。

悪性腫瘍について、国内臨床試験では、成人及び小児の SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (SHP633-306 試験、SHP633-307 試験、SHP633-302 試験及び SHP633-305 試験) において、本薬 0.05 mg/kg 投与による悪性腫瘍関連の有害事象は認められなかった。一方、海外臨床試験では、成人 SBS 患者を対象に長

⁹¹⁾ 海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) で標準的治療群、海外第 III 相試験 (SHP633-304 試験) で無投与コホート群。

⁹²⁾ 海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) で標準的治療群、海外第 III 相試験 (SHP633-304 試験) で本薬コホート (本薬の用量: 0.05 mg/kg) 群。

⁹³⁾ 海外第 III 相試験 (TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験) で本薬投与群 (本薬の用量: 0.025 又は 0.05 mg/kg)、第 III 相試験 (SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験) で無投与コホート群。

⁹⁴⁾ 海外第 III 相試験 (TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験) で本薬投与群 (本薬の用量: 0.025 又は 0.05 mg/kg)、第 III 相試験 (SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験) で本薬コホート (本薬の用量: 0.05 mg/kg) 群。

期継続投与した第 III 相試験 (CL0600-021 試験) の本薬群において、転移性新生物、非小細胞肺癌及び肺扁平上皮癌 (各 1 例) が認められ、転移性新生物は重篤な副作用とされ、転帰は死亡であった (7.1.2.4 参照)。その他の第 III 相試験 (CL0600-020 試験、CL0600-004 試験及び CL0600-005 試験) 並びに小児 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験) 及び長期継続投与した第 III 相試験 (SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験) において、悪性腫瘍関連の有害事象は認められなかった。

良性の上皮性腫瘍 (ポリープを除く) については、国内外の臨床試験において認められなかった。

以上より、本薬の添付文書において、毒性試験において増殖性変化が認められた胃腸、肝胆道系又は膵臓に悪性腫瘍を有する患者及び過去 5 年以内に胃腸、肝胆道系又は膵臓に悪性腫瘍の既往歴のある患者を禁忌とした上で、本薬投与中は患者の胃腸及び肝胆道系の状態を十分観察し、胃腸、肝胆道系又は膵臓に悪性腫瘍が認められた場合には投与を中止すること、良性の腫瘍が認められた場合には切除することを注意喚起する必要があると考える。また、本薬の薬理作用を踏まえると、胃腸、肝胆道系及び膵臓以外の部位においても、増殖性変化が生じる可能性は否定できないことから、胃腸、肝胆道系及び膵臓以外の部位に悪性腫瘍を有する患者又は悪性腫瘍の発生リスクが高い患者に対して、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することを注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の薬理作用及び毒性試験成績を踏まえると、胃腸、肝胆道系又は膵臓に悪性腫瘍が存在した場合、本薬により増悪する可能性を排除することはできないことから、本薬の添付文書において、胃腸、肝胆道系又は膵臓に悪性腫瘍を有する患者、並びに過去 5 年以内に胃腸、肝胆道系又は膵臓に悪性腫瘍の既往歴のある患者を禁忌とすること、本薬投与中は患者の胃腸、肝胆道系又は膵臓の状態を十分観察し、悪性又は良性の腫瘍が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うよう注意喚起する必要がある。また、胃腸、肝胆道系及び膵臓以外の部位に悪性腫瘍を有する患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するよう注意喚起が必要である。その上で、本薬投与時の胃腸、肝胆道系又は膵臓における悪性及び良性の腫瘍関連事象並びにその他の部位における悪性腫瘍関連事象の発現状況等について、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.4.3 腸ポリープについて

申請者は、腸ポリープ関連事象⁹⁵⁾ について、以下のように説明した。

本薬の GLP-2 様作用により下流メディエーター (IGF-1、EGF 及び KGF) の分泌を促し、腸細胞の成長を促進することで腸ポリープを引き起こす可能性がある。

国内外の臨床試験では、直腸断端評価を含め、残存結腸がある被験者では、治験薬投与前にポリープの切除を伴う残存結腸の結腸内視鏡検査/S 状結腸鏡検査を実施し、治験薬投与後も結腸内視鏡検査/S 状結腸鏡検査により経過観察することとされた。

国内臨床試験では、成人及び小児の SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (SHP633-306 試験、SHP633-307 試験、SHP633-302 試験及び SHP633-305 試験) において、本薬 0.05 mg/kg 投与による腸ポリープ関連の副作用は認められなかった。

⁹⁵⁾ 国内外の臨床試験における腸ポリープ関連事象については、以下の事象の発現状況について検討された。

十二指腸ポリープ、腸管ポリープ、大腸ポリープ、直腸ポリープ、胃腸ポリープ、肛門ポリープ、悪性ポリープ、肛門ポリープ切除、乳頭部ポリープ、腸ポリープ切除、大腸ポリープ切除、ポリープ切除、直腸ポリープ切除、小腸ポリープ切除及びストーマ部ポリープ (MedDRA/J ver. 23.0)

海外臨床試験では、成人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験（CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の併合）において、腸ポリープ関連の副作用は、プラセボ群 1.7%（1/59 例：腸管ポリープ）、本薬 0.05 mg/kg 群 1.3%（1/77 例：大腸ポリープ）及び 0.10 mg/kg 群 0%（0/32 例）に認められたが、いずれも非重篤であった。また、成人 SBS 患者を対象に長期継続投与した第 III 相試験（CL0600-021 試験及び CL0600-005 試験の併合）において、腸ポリープ関連の副作用は、1.3%（2/153 例）（プラセボ/0.05 mg/kg 群 3.5%（2/57 例：大腸ポリープ 2 例）、プラセボ/0.10 mg/kg 群 0%（0/7 例）、0.05/0.05 mg/kg 群 0%（0/62 例）及び 0.10/0.10 mg/kg 群 0%（0/27 例））に認められたが、いずれも非重篤であった。小児 SBS 患者を対象とした第 III 相試験（TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験）では、本薬 0.0125、0.025 及び 0.05 mg/kg 投与による腸ポリープ関連の副作用は認められなかった。また、小児 SBS 患者を対象に長期継続投与した第 III 相試験（SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験の併合）において、腸ポリープ関連の副作用は、1.3%（1/79 例）（標準的治療/無投与群 0%（0/6 例）、標準的治療/0.05 mg/kg 群 0%（0/2 例）、本薬/無投与群 0%（0/11 例）及び本薬/0.05 mg/kg 群 1.7%（1/60 例：大腸ポリープ））に認められたが、本事象は非重篤であった。

以上より、本薬の臨床試験において腸ポリープに関連する副作用が認められていることから、本薬の添付文書において、本薬投与開始前に大腸内視鏡検査等を実施し、結腸直腸ポリープを認めた場合には投与開始前に切除すること、投与開始後も大腸内視鏡検査等により結腸直腸ポリープの有無を確認するよう注意喚起をする必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の毒性試験において、腸の増殖性変化が認められていること、海外臨床試験において、腸ポリープに関する副作用が認められていること等から、本薬の添付文書において、臨床試験の設定に準じて、本薬投与開始前に大腸内視鏡検査等を実施し、結腸直腸ポリープを認めた場合には投与開始前に切除を検討すること、投与開始後も大腸内視鏡検査等により結腸直腸ポリープの有無を定期的に確認すること、腸ポリープが認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うことを注意喚起することは妥当である。その上で、本薬投与時の腸ポリープ関連事象の発現状況等について、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.4.4 胆道障害関連事象について

申請者は、胆道障害関連事象⁹⁶⁾について、以下のように説明した。

GLP-2 はグルカゴンの放出を増加させ、胆汁うっ滞及び胆嚢炎のリスクの増加並びに胆嚢の蠕動を阻害することが報告されている（Regul Pept 2010; 163: 96-101）。また、本薬の反復投与と毒性試験において、胆嚢及び胆管の過形成が認められた（5.2 参照）。したがって、本薬投与により胆嚢及び胆管の過形成並びにそれに伴う胆汁濃縮を引き起こし、胆砂及び胆石のリスクを高める可能性がある。

国内臨床試験では、成人及び小児の SBS 患者を対象とした第 III 相試験（SHP633-306 試験、SHP633-307 試験、SHP633-302 試験及び SHP633-305 試験）において、本薬 0.05 mg/kg 投与による胆道障害関連の副作用は認められなかった。

⁹⁶⁾ 国内外の臨床試験における胆道障害関連事象については、以下の事象の発現状況について検討された。

ファーター膨大部狭窄、ビリルビン排泄障害、胆管結石、胆嚢生検、胆嚢生検異常、血中アルカリホスファターゼ異常、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン異常、血中ビリルビン増加、細胆管炎、胆管炎、胆嚢炎、急性胆嚢炎、慢性胆嚢炎、胆石症、閉塞性胆石症、胆汁うっ滞、出血性胆嚢炎、高ビリルビン血症、胆嚢コレステリン沈着症、胆嚢障害、胆嚢線維症、胆嚢破裂、胆嚢閉塞、胆道仙痛及び胆汁うっ滞性肝炎（MedDRA/J ver. 23.0）

成人 SBS 患者を対象とした海外第 III 相試験（CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の併合）において、胆道障害関連の副作用は、プラセボ群 0%（0/59 例）、本薬 0.05 mg/kg 群 2.6%（2/77 例：急性胆嚢炎及び胆嚢炎〈各 1 例〉）及び 0.10 mg/kg 群 0%（0/32 例）に認められ、0.05 mg/kg 群で認められた 2 例はいずれも重篤であった。また、成人 SBS 患者を対象に長期継続投与した海外第 III 相試験（CL0600-021 試験及び CL0600-005 試験の併合）において、胆道障害関連の副作用は、1.3%（2/153 例）（プラセボ/0.05 mg/kg 群 1.8%〈1/57 例：胆嚢炎〉、プラセボ/0.10 mg/kg 群 0%〈0/7 例〉、0.05/0.05 mg/kg 群 1.6%〈1/62 例：血中ビリルビン増加〉）及び 0.10/0.10 mg/kg 群 0%〈0/27 例〉）に認められ、プラセボ/0.05 mg/kg 群で認められた 1 例（胆嚢炎）及び 0.05/0.05 mg/kg 群で認められた 1 例（血中ビリルビン増）はいずれも重篤であった。小児 SBS 患者を対象とした第 III 相試験（TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験）では、本薬 0.0125、0.025 及び 0.05 mg/kg 投与による胆道障害関連の副作用は認められなかった。また、小児 SBS 患者を対象に長期継続投与した第 III 相試験（SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験の併合）において、胆道障害関連の副作用は認められなかった。

以上より、本薬の臨床試験において、胆道障害関連の重篤な副作用が認められていることから、添付文書において、本薬投与開始前及び投与中に、肝機能検査（ビリルビン、ALP 等）を行うこと、臨床的に問題となる所見が認められた場合には画像検査等を行い、投与継続の可否を検討するよう注意喚起をする必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

海外臨床試験において、胆道障害に関する重篤な副作用が認められていることから、本薬の添付文書において、定期的に肝機能検査や画像検査を実施すること、胆嚢・胆道障害が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うことを注意喚起することは妥当である。その上で、本薬投与時の胆道障害関連事象の発現状況等について、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.4.5 消化管の狭窄及び閉塞並びに消化管ストーマ合併症について

申請者は、消化管の狭窄及び閉塞に関連する事象⁹⁷⁾並びに消化管ストーマ合併症について、以下のよう

に説明した。国内外の第 III 相試験において、本薬群で腹痛、悪心、腹部膨満、消化管ストーマ合併症の副作用の発現割合が高くなる傾向が認められ（7.R.3.1 参照）、これらは GLP-2 の薬理作用である蠕動抑制作用（日消誌 2001; 108: 564-74）又は腸間膜血流の増加及びそれに伴う粘膜表面積の増加（Scand J Gastroenterol 2009; 44: 314-9）に関連すると考えられた。副作用の発現割合は高いものの、これらの事象の多くは軽度又は中程度であり、かつその発現割合は本薬投与開始後の比較的早期は高いものの、以降は低下し比較的早い時期に認められ、本薬の投与期間の長期化に伴い増加する傾向は認められなかった（7.R.3.3 参照）。ただし、重篤な有害事象として、腸閉塞、消化管ストーマ合併症等が認められたことから、消化管の狭窄及び閉塞並びに消化管ストーマ合併症について検討した。

本薬の投与による腸粘膜の増殖及びうっ血により、消化管の狭窄及び閉塞が生じる可能性がある。また、本薬の投与により腸間膜血流が増加することから、消化管ストーマ合併症が生じる可能性がある。

消化管の狭窄及び閉塞について、国内臨床試験では、成人及び小児の SBS 患者を対象とした第 III 相

⁹⁷⁾ 国内外の臨床試験における消化管の狭窄及び閉塞に関連する事象については、以下の事象の発現状況が検討された。

胃イレウス、胃狭窄、胃腸管閉塞、消化器痛、胃腸管狭窄、イレウス、肛門狭窄、回腸狭窄、狭窄形成、腸閉塞、腸管狭窄、空腸狭窄、大腸狭窄、大腸閉塞、胃閉塞、小腸閉塞、小腸狭窄、亜イレウス、腸の軸捻転及び小腸捻転（MedDRA/J ver. 23.0）

試験（SHP633-306 試験、SHP633-307 試験、SHP633-302 試験及び SHP633-305 試験）において、本薬 0.05 mg/kg 投与による消化管の狭窄及び閉塞に関連する副作用は認められなかった。

海外臨床試験では、成人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験（CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の併合）において、消化管の狭窄及び閉塞に関連する副作用は、プラセボ群 0%（0/59 例）、本薬 0.05 mg/kg 群 3.9%（3/77 例：小腸狭窄、小腸閉塞及び消化器痛〈各 1 例〉）及び 0.10 mg/kg 群 6.3%（2/32 例：小腸閉塞及び腸閉塞〈各 1 例〉）に認められ、0.05 mg/kg 群の 2 例（小腸狭窄及び小腸閉塞）及び 0.10 mg/kg 群の 2 例（小腸閉塞及び腸閉塞）は重篤であった。また、成人 SBS 患者を対象に長期継続投与した第 III 相試験（CL0600-021 試験及び CL0600-005 試験の併合）において、消化管の狭窄及び閉塞に関連する副作用は、3.3%（5/153 例）（プラセボ/0.05 mg/kg 群 5.3%〈3/57 例：腸閉塞 2 例及び小腸閉塞 1 例〉、0.05/0.05 mg/kg 群 3.2%〈2/62 例：空腸狭窄及び腸閉塞〈各 1 例〉〉、プラセボ/0.10 mg/kg 群 0 例〈0/7 例〉及び 0.10/0.10 mg/kg 群 0%〈0/27 例〉）に認められ、プラセボ/0.05 mg/kg 群の 1 例（腸閉塞）及び 0.05/0.05 mg/kg 群の 1 例（腸閉塞）は重篤であった。小児 SBS 患者を対象とした第 III 相試験（TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験の併合）において、消化管の狭窄及び閉塞に関連する副作用は、本薬 0.0125 mg/kg 群 0%（0/8 例）、0.025 mg/kg 群 2.6%（1/38 例：イレウス）及び 0.05 mg/kg 群 0%（0/41 例）に認められ、本事象は重篤であった。また、小児 SBS 患者を対象に長期継続投与した第 III 相試験（SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験の併合）において、消化管の狭窄及び閉塞に関連する副作用は認められなかった。

また、消化管ストーマ合併症について、国内臨床試験では、成人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験（SHP633-306 試験）において、本薬 0.05 mg/kg 投与例 14.3%（1/7 例）で消化管ストーマ合併症の副作用が認められたが、非重篤であった。小児の SBS 患者を対象とした第 III 相試験（SHP633-302 試験及び SHP633-305 試験）において、消化管ストーマ合併症の副作用は認められなかった。

海外臨床試験では、成人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験（CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の併合）において、消化管ストーマ合併症の副作用は、プラセボ群 5.1%（3/59 例）、本薬 0.05 mg/kg 群 15.6%（12/77 例）及び 0.10 mg/kg 群 9.4%（3/32 例）に認められたが、いずれも非重篤であった。また、成人 SBS 患者を対象に長期継続投与した第 III 相試験（CL0600-021 試験及び CL0600-005 試験の併合）において、消化管ストーマ合併症の副作用は、6.5%（10/153 例）（プラセボ/0.05 mg/kg 群 14.0%〈8/57 例〉、プラセボ/0.10 mg/kg 群 0%〈0/7 例〉、0.05/0.05 mg/kg 群 3.2%〈2/62 例〉及び 0.10/0.10 mg/kg 群 0%〈0/27 例〉）に認められ、プラセボ/0.05 mg/kg 群の 2 例は重篤であった。また、小児 SBS 患者を対象とした第 III 相試験（TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験の併合）において、消化管ストーマ合併症の副作用は 0.05 mg/kg/day 群で 2.4%（1/41 例）に認められたが、非重篤であった。小児 SBS 患者を対象に長期継続投与した第 III 相試験（SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験の併合）において、消化管ストーマ合併症の副作用は本薬/0.05 mg/kg 群 1.7%（1/60 例）に認められたが、非重篤であった。

以上より、本薬の臨床試験において、消化管の狭窄及び閉塞並びに消化管ストーマ合併症に関連する重篤な副作用が認められていることから、添付文書において、腸閉塞又はストーマの閉塞が生じた場合には、休薬し、適切な処置を行うよう注意喚起をする必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の第 III 相試験において、本薬群で腹痛、悪心、腹部膨満、消化管ストーマ合併症等の副作用の発現割合が高くなる傾向が認められたものの、GLP-2 の薬理作用として報告されている蠕動抑制作用関

連又は腸間膜血流の増加及びそれに伴う粘膜表面積の増加に関連するものと考えられ、認められた事象の多くは軽度又は中程度であり、かつ比較的早い時期に認められ、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向はなかった。ただし、本薬の非臨床試験において、消化管における増殖性変化が認められていること、海外臨床試験において、消化管の狭窄及び閉塞並びに消化管ストーマ合併症に関連する重篤な副作用が認められていることから、本薬の添付文書において、腸閉塞、消化管ストーマの閉塞等が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うことを注意喚起することは妥当である。その上で、本薬投与時の消化管の狭窄及び閉塞並びに消化管ストーマ合併症に関連する事象の発現状況等について、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.4.6 膵疾患関連事象について

申請者は、膵疾患関連事象⁹⁸⁾について、以下のように説明した。

本薬の反復投与毒性試験において、膵管の過形成が認められた (5.2 参照)。本薬投与により胆嚢及び胆管の過形成並びにそれに伴う胆汁の濃縮を引き起こし、胆砂と胆石のリスクを高める可能性があり (7.R.3.4.4 参照)、その結果、膵炎等の膵疾患を発現させる可能性がある。

国内臨床試験では、成人及び小児の SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (SHP633-306 試験、SHP633-307 試験、SHP633-302 試験及び SHP633-305 試験) において、本薬 0.05 mg/kg 投与による膵疾患関連の副作用は認められなかった。

海外臨床試験では、成人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の併合) において、膵疾患関連の副作用は、プラセボ群 0% (0/59 例)、本薬 0.05 mg/kg 群 0% (0/77 例) 及び 0.10 mg/kg 群 3.1% (1/32 例：膵炎) に認められたが、0.10 mg/kg 群で認められた 1 例は非重篤であった。また、成人 SBS 患者を対象に長期継続投与した第 III 相試験 (CL0600-021 試験及び CL0600-005 試験の併合) において、膵疾患関連の副作用は、1.3% (2/153 例) (プラセボ/0.05 mg/kg 群 1.8% (1/57 例：リパーゼ増加及びアミラーゼ増加)、プラセボ/0.10 mg/kg 群 0% (0/7 例)、0.05/0.05 mg/kg 群 1.6% (1/62 例：高リパーゼ血症) 及び 0.10/0.10 mg/kg 群 0% (0/27 例)) に認められたが、いずれも非重篤であった。小児 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験) の本薬 0.0125、0.025 及び 0.05 mg/kg 群並びに小児 SBS 患者を対象に長期継続投与した第 III 相試験 (SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験) において、膵疾患関連の副作用は認められなかった。

以上より、本薬の臨床試験において、膵疾患関連事象の副作用が認められていることから、添付文書において、本薬投与開始前及び投与中に膵機能検査 (リパーゼ、アミラーゼ等) を行うこと、臨床的に問題となる所見が認められた場合には画像検査等を行い、投与継続の可否を検討するよう注意喚起をする必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の非臨床試験において、膵疾患に関連する所見が認められていること、海外臨床試験において、膵疾患に関する副作用が認められていること等から、本薬の添付文書において、定期的に膵機能検査や画像検査を実施すること、膵疾患が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うことを注意喚起することは妥当である。その上で、本薬投与時の膵疾患関連事象の発現状況等について、製造

⁹⁸⁾ 国内外の臨床試験における膵疾患関連事象については、以下の事象の発現状況について検討された。

アミラーゼ異常、アミラーゼ増加、カレン徴候、グレイ・ターナー徴候、出血性壊死性膵炎、高リパーゼ血症、虚血性膵炎、リパーゼ異常、リパーゼ増加、浮腫性膵炎、膵感染、膵管狭窄、膵酵素異常、膵酵素検査異常、膵酵素増加、膵臓出血、膵壊死、膵炎、急性膵炎、慢性膵炎、壊死性膵炎、再発性膵炎、膵不全及び閉塞性膵炎 (MedDRA/J ver. 23.0)

販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.4.7 体液貯留について

申請者は、体液量過剰による心血管障害関連事象⁹⁹⁾について、以下のように説明した。

本薬の投与により、消化管から吸収される水分量が増加することから、体液量の過剰及びそれに伴う心血管障害を生じる可能性がある。

国内臨床試験では、成人及び小児の SBS 患者を対象とした第 III 相試験（SHP633-306 試験、SHP633-307 試験、SHP633-302 試験及び SHP633-305 試験）において、本薬 0.05 mg/kg 投与による体液量過剰による心血管障害に関連する副作用は認められなかった。

海外臨床試験では、成人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験（CL0600-020 試験及び CL0600-004 試験の併合）において、体液量過剰による心血管障害に関連する副作用は、プラセボ群 0%（0/59 例）、本薬 0.05 mg/kg 群 7.8%（6/77 例：末梢性浮腫〈4 例〉、呼吸困難、水分過負荷、浮腫及びうっ血性心不全〈各 1 例〉、重複あり）及び 0.10 mg/kg 群 6.3%（2/32 例：末梢性浮腫及び浮腫〈各 1 例〉）に認められ、0.05 mg/kg 群で認められた 1 例（うっ血性心不全）は重篤であった。また、成人 SBS 患者を対象に長期継続投与した第 III 相試験（CL0600-021 試験及び CL0600-005 試験の併合）において、体液量過剰による心血管障害に関連する副作用は、4.6%（7/153 例）（プラセボ/0.05 mg/kg 群 5.3%〈3/57 例：末梢腫脹、末梢性浮腫及び体液貯留〉、プラセボ/0.10 mg/kg 群 14.3%〈1/7 例：末梢性浮腫〉、0.05/0.05 mg/kg 群 4.8%〈3/62 例：体液貯留 2 例及び浮腫 1 例〉）及び 0.10/0.10 mg/kg 群 0%〈0/27 例〉）に認められたが、いずれも非重篤であった。小児 SBS 患者を対象とした第 III 相試験（TED-C13-003 試験及び TED-C14-006 試験）において、体液量過剰による心血管障害に関連する副作用は、本薬 0.0125 mg/kg 群 0%（0/8 例）、0.025 mg/kg 群 2.6%（1/38 例：末梢性浮腫）及び 0.05 mg/kg 群 0%（0/41 例）に認められたが、本事象は非重篤であった。また、小児 SBS 患者を対象に長期継続投与した第 III 相試験（SHP633-303 試験及び SHP633-304 試験）において、心血管障害に関連する副作用は認められなかった。

なお、海外第 III 相試験（CL0600-020 試験、CL0600-004 試験、CL0600-021 試験及び CL0600-005 試験の併合）において、投与時期別の体液量の過剰が認められた被験者の割合は、投与 4 週まで 5.2%（9/173 例）、投与 4～12 週 3.7%（6/163 例）、投与 12～24 週 3.2%（5/156 例）、投与 24～36 週 3.4%（5/148 例）、投与 36～48 週 0.8%（1/123 例）、投与 48～72 週 2.6%（3/117 例）及び投与 72 週以上 0%（0/69 例）であり、投与開始から 4 週間後までに多く認められ、その後減少する傾向が認められた。

以上より、本薬の臨床試験において、心血管障害に関連する重篤な副作用が認められていることから、添付文書において、吸収水分量が増加するため、うっ血性心不全のリスクがあること、重篤な心血管疾患の発症又は悪化がみられた場合には、本薬の投与継続の適切性を検討するよう注意喚起するとともに、臨床試験において投与開始から 4 週間後までに体液量の過剰が高い頻度で認められたことを情報提供する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与により、消化管から吸収される水分量が増加することから、本薬の投与開始前、投与中及び投与中止時には、体液量の調整について特に留意が必要であること、海外臨床試験において、心血管

⁹⁹⁾ 国内外の臨床試験における体液量過剰による心血管障害関連事象については、以下の事象の発現状況について検討された。

異常体重増加、腹水、うっ血性心不全、呼吸困難、水分過負荷、体液貯留、浮腫、末梢性浮腫、心嚢液貯留、末梢腫脹、胸水、肺水腫、顔面腫脹、頰脈及び頻呼吸（MedDRA/J ver. 23.0）

障害に関する重篤な副作用が認められていることから、本薬の添付文書において、体液量の調整の必要性及び体液量過剰に伴う心血管系障害のリスクについて、注意喚起及び臨床試験の結果に基づいた情報提供をすることは妥当である。その上で、本薬投与時の体液貯留に関連する事象の発現状況等について、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.5 抗本薬抗体及び中和抗体について

申請者は、本薬を投与したときの抗本薬抗体及び中和抗体の発現状況について、以下のように説明した。

国内臨床試験では、成人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (TED-C14-004 試験) において、36.4% (4/11 例) に抗本薬抗体が検出され、このうち 3 例で中和抗体陽性であったが、いずれの被験者も過敏症反応又は注射部位反応に関する徴候及び症状は認められなかった。第 III 相試験 (SHP633-306 試験) においては、14.3% (1/7 例) に抗本薬抗体が検出され、中和抗体陽性であったが、抗体価は低く、過敏症反応又は注射部位反応に関する徴候及び症状も認められなかった。当該被験者では本薬の有効性は認められなかった。また、第 III 相試験 (SHP633-307 試験) において、第 III 相試験 (SHP633-306 試験) から移行した症例のうち、総投与 12 カ月時点で 2/4 例に抗本薬抗体が検出され、このうち 1 例で中和抗体陽性であった。また、第 III 相試験 (TED-C14-004 試験) から移行した症例のうち、総投与 39 カ月時点で 2/5 例に抗本薬抗体が検出され、2 例とも中和抗体陽性であった。また、総投与 57 カ月時点で 1/1 例で抗本薬抗体が検出され、中和抗体は認められなかった。いずれの被験者も、過敏症反応又は注射部位反応に関する徴候及び症状も認められず、また、ベースラインからの経静脈サポート量の減少が維持されたことから、抗本薬抗体の産生によって有効性が消失する傾向も認められなかった。

小児 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (SHP633-302 試験) では、40.0% (4/10 例 : 1 歳以上の 2 例 (治験実施計画変更後 1 例含む) 及び 1 歳未満 2 例) に抗本薬抗体が検出され、このうち 1 例 (1 歳未満) を除く 3 例で中和抗体陽性であった。抗本薬抗体が認められた被験者のうち 1 例で注射部位反応が認められ、副作用と判断されたが、軽度、非重篤であり、投与継続された。なお、1 歳以上の 1 例でアナフィラキシーが認められたが (7.2.2.1 参照)、抗本薬抗体は陰性であった。

海外臨床試験では、成人 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CL0600-020 試験及び CL0600-021 試験の併合) において、総投与 3 カ月で 3.3% (2/60 例)、総投与 6 カ月で 17.6% (13/74 例)、総投与 12 カ月で 25.4% (18/71 例)、総投与 24 カ月で 33.3% (11/33 例) 及び総投与 30 カ月で 48.3% (14/29 例) に抗本薬抗体が認められた。中和抗体は陰性であった。

小児 SBS 患者を対象とした第 III 相試験 (TED-C13-003 試験) において、2.9% (1/35 例) に抗本薬抗体が検出され、中和抗体陰性であった。また、第 III 相試験 (TED-C14-006 試験) では、Week 12 で 0%、Week 24 で本薬 0.025 mg/kg 群 12.5% (3/24 例) 及び 0.05 mg/kg 群 19.2% (5/26 例) に抗本薬抗体が検出され、このうち 0.025 mg/kg 群の 1 例及び 0.05 mg/kg 群の 2 例が中和抗体陽性であった。いずれも過敏症反応又は注射部位反応に関する徴候及び症状は認められず、また、ベースラインからの経静脈サポート量の減少が維持されたことから、抗本薬抗体の産生によって有効性が消失する傾向も認められなかった。

なお、母集団薬物動態解析の共変量として抗本薬抗体の有無を検討した結果、抗本薬抗体は CL/F、Vc/F 及び Ka に対する共変量ではなく、抗本薬抗体の産生はわずかであり、薬物動態に影響を及ぼさないことが示された (6.2.6 参照)。

機構は、国内外の臨床試験における抗本薬抗体の発現割合は低く、現時点で抗本薬抗体が本薬の有効性及び安全性に大きく影響する傾向は認められていないと考える。

7.R.3.6 海外における製造販売後の安全性情報について

申請者は、本薬の海外における製造販売後の安全性情報について、定期的安全性最新報告（PSUR）及び海外 12 カ国の前向き多施設共同レジストリの 2014 年 6 月 23 日からデータカットオフ時（2019 年 6 月 30 日）までの情報から、以下のように説明した。

本薬の最新の PSUR（調査期間：2019 年 8 月 31 日から 2020 年 8 月 30 日）では、海外で本薬が最初に承認された日（国際誕生日：2012 年 8 月 30 日）以降に集積された副作用に関する安全性データが含まれている。本薬の海外での発売以降、当該 PSUR の集計時点までの累計曝露は、全世界で 8,949 人と推定された。これまでに得られた臨床試験における安全性データ、公表論文及び海外市販後の安全性データを評価した結果、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

また、前向き多施設共同レジストリでは成人 SBS 患者 811 例が組み入れられ、391 例に本薬が投与された。データカットオフ時までの安全性について、本薬が投与された患者における有害事象及び副作用の発現割合は、それぞれ 74.9% (293/391 例) 及び 26.6% (104/391 例) であった。重篤な有害事象は 32.2% (126/391 例) に認められ、このうち 34 例が重篤な副作用と判断された。死亡は 21 例報告されたが、本薬との因果関係は否定された。5 例以上に認められた副作用は、腹痛 18 例、悪心 8 例、消化管ストーマ合併症 6 例、嘔吐 5 例及び頭痛 5 例であった。小児 SBS 患者は 26 例が組み入れられ、本薬が投与された患者において死亡は認められていない。

機構は、本薬の海外における製造販売後の安全性情報について、現時点では安全性で新たに問題となるような事象は認められていないことを確認した。

7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の効能・効果及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

SBS は日常生活及び社会生活に支障を来し、生命を脅かす稀で重篤な病態であり、腸管不全の主要原因である。小腸からの栄養吸収低下により栄養欠乏状態に至るため、多くの場合、水分及び栄養補給のために継続的な経静脈サポートを必要とする。SBS の栄養管理は、腸管の消化吸収能や腸管機能を評価しながら栄養管理を適切に行い、経静脈サポートへの依存度を低減することが重要である（日本静脈経腸栄養学会 経腸栄養学会 経腸栄養テキストブック）。したがって、国内外の第 III 相試験では、各治験実施医療機関において適切に経静脈サポート量を調整及び維持されたことを確認した上で、治験薬を投与し、「経静脈サポート量」を指標に有効性を評価した。その結果、SBS 患者を対象とした国内外の臨床試験において、本薬の有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能と考えられることから（7.R.3 参照）、本薬の申請効能・効果を「短腸症候群患者における腸管吸収機能の改善」とした。また、本薬の臨床的位置付けを踏まえ、臨床試験に準じて、本薬の添付文書の〈効能又は効果に関連する注意〉の項で、腸管の順応期間を経て、患者の状態が安定する又は経静脈栄養量及び補液量をそれ以上低減することができないと判断される場合に限り、本薬を投与するよう注意喚起する。

なお、小児 SBS 患者の多くは乳児期に発症するが、乳児では腸の急速な線形成長により小腸は顕著な順応能力を示すこと、また、生後 4 カ月未満の SBS 患者では複数回の腸手術を必要とする場合が多く、腸の解剖学的構造が安定しないことが多いことを鑑み、国内第 III 相試験（SHP633-302 試験）の対象は

修正月齢¹⁰⁰⁾ 4 カ月以上の患者とした。製造販売後においても、臨床試験での設定に準じて、修正月齢 4 カ月以上の患者に限定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

SBS は、様々な栄養療法の進歩にかかわらず、依然として管理の困難な疾患である。国内外の臨床試験において、本薬の有効性は示され (7.R.2 参照)、安全性は許容可能と考えられること (7.R.3 参照) から、本薬の投与対象を SBS 患者とすることは差し支えない。本薬は、天然型 GLP-2 の遺伝子組換えアナログであり、SBS 患者に対して本薬を投与する意義は腸管吸収機能の改善であることは自明であるため、効能・効果において敢えて腸管吸収機能の改善を明示する必要性は高くない。

また、本薬の臨床的位置付けを踏まえ、本薬の添付文書において、腸管の消化吸収能や腸管機能に応じて栄養管理を適切に行い、経静脈栄養量及び補液量をそれ以上低減することができないと判断される患者に対して本薬を投与する旨を注意喚起することは妥当である。また、臨床試験における修正月齢 4 カ月未満の患者に対する使用経験はないことから、添付文書において情報提供する必要がある。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。

成人 SBS 患者を対象とした海外第 III 相試験 (CL0600-004 試験) において、0.10 mg/kg 群より 0.05 mg/kg で奏効スコアが高かった (7.1.2.1 参照) ことから、以降に実施した国内第 III 相試験 (TED-C14-004 試験、SHP633-306 試験及び SHP633-307 試験) 及び海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験及び CL0600-021 試験) における本薬の用量は 0.05 mg/kg とした。

また、小児 SBS 患者を対象とした海外第 III 相試験 (TED-C13-003 試験) において、「週間経静脈サポート量のベースラインから投与終了時までの変化率」は、0.025 mg/kg 群と 0.05 mg/kg 群で同程度であったこと (7.2.2.1 参照)、全ての有効性に関する検討において 0.05 mg/kg の効果が一貫して認められたこと (7.R.2.1.1 参照) 等から、小児においても、以降に実施した国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験及び SHP633-305 試験) における本薬の用量は 0.05 mg/kg とした。

上記の用法・用量を設定した国内外の第 III 相試験において、本薬の有効性が示され (7.R.2 参照)、安全性は許容可能と考えられることから (7.R.3 参照)、本薬の申請用法・用量は、第 III 相試験に準じて設定した。なお、中等度以上の腎機能障害を有する患者に対して本薬を投与する場合には、本薬の曝露量が増加することから、本薬の投与量を半量に減量することが適切と考えた (6.R.1 参照)。

投与継続の適否を判断する時期について、成人 SBS 患者を対象とした海外第 III 相試験 (CL0600-021 試験及び CL0600-005 試験) における最長 30 カ月の結果から、投与 12 カ月後まで「週間経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合」が上昇し、それ以降も本薬投与による効果の持続性が確認され、耐薬性の徴候は認められなかった (7.R.2.1.3 参照)。したがって、成人 SBS 患者では、少なくとも投与開始の 12 カ月後に本薬の治療効果を確認し、投与継続を判断する必要があると考える。小児 SBS 患者を対象とした国内第 III 相試験 (SHP633-305 試験) において本薬の長期投与が小児患者の腸管順応を最適化する上で必要か否かを判定するために、24 週間の本薬投与期間及び 4 週間の追跡調査期間の 28 週間を 1 サイクルとし、有効性を確認した。その結果、「投与 6 カ月後までの経静脈サポート量がベースラインから 20%以上減少した被験者の割合」が上昇したことから (7.R.2.2.3 参照)、小児

¹⁰⁰⁾ 申請者は、早産児の発達や成長に関しては、実際に生まれた日ではなく出産予定日を基準にする修正月齢で評価することから、修正月齢を用いたと説明している。

SBS 患者では、少なくとも投与開始の 6 カ月後に本薬の治療効果を確認し、投与継続を判断する必要があると考える。なお、治療効果の判断は、疾患の状態や術後経過、体液／電解質の異常、下痢等の症状、腸管順応の最適化、栄養状態、特に小児においては成長及び発達の状態を含む他の状態等を踏まえて判断されるものとする。

機構は、国内外の臨床試験において、本薬の有効性は示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能と考えられること（7.R.3 参照）から、本薬の用法・用量を国内外の第 III 相試験に準じて設定することは差し支えないと考える。

7.R.6 自己投与について

申請者は、自己投与について、以下のように説明した。

成人及び小児 SBS 患者を対象とした国内第 III 相試験（TED-C14-004 試験）において、試験開始時から自己投与が実施されたが、本薬が投与された 11 例中 3 例で、本薬の血漿中濃度が一度も検出されなかった（7.1.1.1 参照）。当該被験者から回収された使用済みバイアルの中に残量が多いバイアルが確認されたことから、自己投与に際して治験薬調製の段階で本薬がバイアルから採取されていない可能性（投薬過誤）が推測された。国内第 III 相試験（TED-C14-004 試験）における自己投与時の投薬過誤は、治験実施医療機関及び被験者への自己投与のトレーニングが不足していたことが主な原因と判断され、当該試験と同時期に実施されていた国内第 III 相試験（SHP633-302 試験）及び当該試験以降に実施された国内第 III 相試験（SHP633-306 試験、SHP633-307 試験及び SHP633-305 試験）は、治験実施医療機関及び被験者への自己投与のトレーニングを徹底する対策がとられた。

成人及び小児 SBS 患者を対象とした国内第 III 相試験（SHP633-306 試験、SHP633-307 試験、SHP633-302 試験（治験実施計画書変更以降）及び SHP633-305 試験）では、初回は医師により投与されたが、トレーニングを経て自己投与できることが医師により確認された後は、自己投与に切り替えられ、全期間を通して全例（SHP633-306 試験：7 例、SHP633-307 試験：11 例、SHP633-302 試験：6 例及び SHP633-305 試験：8 例）に本薬が自己投与された。

自己投与時に 2 件¹⁰¹⁾の投薬過誤が確認されたが、投薬過誤に起因した有害事象は認められず、投薬過誤が確認された時点で再度自己投与に関する指導をすることで、その後の投薬過誤は認められなかった。本薬の製造販売後においては、国内第 III 相試験（TED-C14-004 試験、SHP633-302 試験及び SHP633-307 試験）で認められた投薬過誤を踏まえて、以下の自己投与に係る医療関係者及び患者（保護者を含む）向け資材を提供する予定である。

- ・ 医療従事者向け資材：重要な特定されたリスク及び潜在的リスクに関する情報等を含む本薬の安全性に関わる情報、投与量の計算方法、調製・投与手順、自己投与を指導する際の留意点等を記載した資材。
- ・ 患者向け資材①：自己投与ガイドブックとして、重要な特定されたリスク及び潜在的リスクに関する

¹⁰¹⁾ 1 例は、小児 SBS 患者を対象とした国内第 III 相試験（SHP633-302 試験）において、保護者間でミスコミュニケーションが生じ、体重増加に伴い用量を増加すべきところ、増量前の用量が投与された投薬過誤が生じた（Week 13～16、Week 16～17、Week 18 及び Week 19）。当該期間中に認められた有害事象は、接触皮膚炎、上気道の炎症、上気道感染、おむつ皮膚炎及び発熱であり、投薬過誤に起因した有害事象は認められなかった。

もう 1 例は、成人 SBS 患者を対象とした国内第 III 相試験（SHP633-307 試験）において、Day 1253 時点での投与において、注射針の装着が不十分だったために、注射器のピストンを押した際に治験薬が全て漏れ、投与できなかった投薬過誤が生じた。当日中に正しい手順で本薬が投与され、投薬過誤に起因した有害事象は認められなかった。なお、当該被験者に対して、再度トレーニングを行うことでその後は同様の投薬過誤は認められなかった。

る情報等、本薬による副作用の早期発見につながる自覚症状及び検査項目について患者の確実な理解を促すための情報、本薬の調製及び投与手順の詳細を記載した資材。

- ・ 患者向け資材②：医療従事者が本薬処方時に副作用等の投与時における注意事項及び1日投与量を記載し、患者又はその家族へ提供する資材。
- ・ 取扱説明書：薬剤調製及び投与部位の確認に関する手順を解説した資材。

また、本薬の添付文書において、以下の点を注意喚起する。

- ・ 本薬の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師による投与又は医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
- ・ 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本薬投与による危険性と対処法について患者又はその家族が理解し、患者又はその家族が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
- ・ 自己投与の適用後、本薬による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察する等の適切な処置を行うこと。
- ・ 自己投与を適用する場合には、使用済みの注射針及び注射器を再使用しないように患者又はその家族に注意を促し、全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。

機構は、国内第 III 相試験（TED-C14-004 試験）における自己投与時の投薬過誤を踏まえて、他の国内第 III 相試験（SHP633-306 試験、SHP633-307 試験、SHP633-302 試験及び SHP633-305 試験）において、治験実施医療機関及び被験者への自己投与のトレーニングを徹底する等、対策が適切に講じられたことを確認した。現時点で自己投与に関する安全性上の特段の懸念は示唆されていないことを踏まえると、国内第 III 相試験（TED-C14-004 試験、SHP633-302 試験及び SHP633-307 試験）で認められた投薬過誤に基づき、本薬の添付文書において適切な注意喚起をし、資材を用いて自己投与に関する情報提供を行った上で、自己投与を実施することは可能と考える。

7.R.7 低用量製剤の開発について

申請者は、低用量製剤について、以下のように説明した。

小児 SBS 患者を対象とした国内第 III 相試験（SHP633-302 試験及び SHP633-305 試験）では、体重 10 kg 未満の患者も対象としたことから、申請製剤の他に、1 バイアル中に本薬 1.25 mg を含有する低用量製剤も用いた。低用量製剤も申請製剤と同時に申請予定であったが、海外製造所において、

別の製造所に製剤製造の技術移管を行うこととしたため、申請時期が遅れることとなった。なお、低用量製剤の製造及び製剤品質に問題はなく、臨床試験成績への影響はないことは確認している。また、欧州では低用量製剤が既に承認されており、現在、欧州で市販されている製剤と国内第 III 相試験（SHP633-302 試験及び SHP633-305 試験）で用いた製剤は同一（製剤製造の技術移管前の製造所で製造された製剤）である。

申請製剤では、本薬 0.5 mg 未満の用量が調製できない¹⁰²⁾ ことから、申請用法・用量において投与量が本薬 0.5 mg 未満となる体重 10 kg 未満の患者及び体重 20 kg 未満で中等度以上の腎機能障害患者¹⁰³⁾ に対して本薬を投与できない。したがって、低用量製剤が承認されるまでは、本薬の添付文書において、体重 10 kg 未満の患者及び体重 20 kg 未満で中等度以上の腎機能障害患者には用いないよう注意喚起するとともに、これらの患者を対象とした臨床試験により当該患者への投与を可能とする体制を構築し、日本小児外科学会等の関連学会とも連携した上で、専門医及び各医療機関に周知する。なお、本薬 0.5 mg 未満の投与が必要となる想定患者数は、約 10 例/年¹⁰⁴⁾ である。

機構は、本薬 0.5 mg 未満の用量を必要とする患者に対して投与できるよう、速やかに低用量製剤の製造技術移管に係る検討を進めるべきと考える。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 86 のような全症例を対象にした特定使用成績調査を計画している。

表 86 特定使用成績調査計画 (案)

目的	使用実態下における SBS 患者に対する本薬の長期投与時の安全性等を検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	SBS 患者
目標症例数	全症例 (目標症例数 120 例)
観察期間	1 症例あたり 36 カ月まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景 <ul style="list-style-type: none"> ・ 基礎的情報 (年齢、性、体重、腎機能等) ・ SBS の背景情報 (SBS 発症・診断時期、腸管大量切除の原因、腸管の解剖学的構造、合併症、前治療歴、経静脈サポートの年数、中心静脈栄養の年数、経腸栄養歴 (投与量、カロリー、頻度) (小児のみ) 等) ・ 既往歴 (がん、消化管/肝胆道系/膵臓の良性新生物、組織学的診断を伴う結腸直腸ポリープ、腸閉塞、膵疾患、胆道障害、心不全) ・ 小児患者については、遺伝性疾患、発育不全、重度の口腔障害、早産児 (在胎週数 37 週未満)、在胎期間に対する低出生体重 ・ 治療内容 <ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬投与状況 (自己投与の有無、1 日投与量、投与期間/投与日、投与中止の有無、投与中止理由等) ・ 本薬以外の SBS に対する併用治療薬の投与状況 (有無及び薬剤名) ・ 併用薬 (SBS 治療薬以外) の投与状況 (有無及び薬剤名) ・ 有害事象 (発現日、事象名、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等) ・ 有効性 (経静脈サポートの処方量、投与量、頻度 (1 週間あたりの日数)、経静脈サポートから離脱)

機構は、国内臨床試験において本薬が投与された日本人 SBS 患者は極めて限られていることから、申請者が計画しているように、製造販売後調査では全症例を対象とする必要があると考える。また、申請者が提示している主な調査項目に加え、以下の点についても情報収集し、検討すべきである。

- ・ 中等度以上の腎機能障害を有する患者に本薬を投与した場合の安全性及び有効性

¹⁰²⁾ 本薬は凍結乾燥製剤であり、用時溶解して用いる。溶解に用いる添付溶解液は 0.5 mL と少量であり、バイアルから抜き取る本薬 0.05mg/kg に相当する投与液量も微量である。必要液量をシリンジで測り取り、確実に投与する観点から、0.5 mg 未満の用量調節は困難であると判断された。

¹⁰³⁾ 中等度以上の腎機能障害を有する患者に対して本薬を投与する場合には、本薬の曝露量が増加することから、投与量を半量とすることとされた (6.R.1 参照)。

¹⁰⁴⁾ 在宅中心静脈栄養 (HPN) を実施している患者及び SBS の病因の一つであるクローン病患者に係る 2 種類のデータベースを用いて、体重 10 kg 未満の SBS 患者数 10 例/年、体重 20 kg 未満で中等度以上の腎機能障害を有する患者 0.00176 例/年。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.3、CTD 5.3.5.2.10、CTD 5.3.5.2.11、CTD 5.3.5.2.13）に対してGCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者（治験国内管理人）において以下の事項が認められたため、治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者（治験国内管理人）

- ・ 重篤で予測できない副作用等の情報の一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていない

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の短腸症候群に対する有効性は示され、期待できるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は短腸症候群における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

令和3年5月12日

申請品目

[販売名] レベスティブ皮下注用 3.8 mg (「レベスティブ皮下注用 5 mg」(申請時) から変更)
[一般名] テデュグルチド (遺伝子組換え)
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年10月27日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が示された。

- 本薬の非臨床試験では腸管に対する作用(小腸の伸長や重量増加)が確認されているものの、国内第III相試験は非盲検で実施されており、有効性の主要な指標とされた経静脈サポート量は主観的に調節することも可能な指標である。このため、本薬の有効性については客観的指標も明示しておくことが望ましい。

機構は、以下のように考える。

臨床試験では非臨床試験と同様の指標を用いて本薬の薬効を確認することは実施可能性が極めて乏しいこと等から、本薬を臨床使用する意義の1つである経静脈サポート量を主要な有効性の指標として設定したことは妥当である。また、国内外の臨床試験において、小腸の機能的なサイズを反映する客観的指標である血漿中シトルリン濃度は表87のとおりであった。海外第III相試験において、プラセボ群又は標準治療群では投与前後で血漿中シトルリン濃度の明らかな変動は認められなかったのに対し、0.05 mg/kg 群では血漿中シトルリン濃度が上昇傾向を示した。日本人症例数は極めて限られていることに留意が必要であるが、国内第III相試験においても、海外第III相試験成績と異なる傾向は認められなかった。したがって、いずれの臨床試験においても本薬の腸への作用を示唆する所見が得られている。

表 87 血漿中シトルリン濃度 (ITT)

	成人			小児			
	海外第 III 相試験 (CL0600-020 試験)		国内第 III 相試験 (SHP633-306 試験)	海外第 III 相試験 (TED-C14-006 試験)			国内第 III 相試験 (SHP633-302 試験)
	プラセボ群 (43 例)	0.05 mg/kg 群 (43 例)	0.05 mg/kg 投与例 (7 例)	0.025 mg/kg 群 (24 例)	0.05 mg/kg 群 (26 例)	標準的治療群 (9 例)	0.05 mg/kg 投与例 (6 例)
ベースライン	17.5±9.0 (43 例)	18.4±9.5 (42 例)	18.4±10.0 (7 例)	17.9±12.6 (21 例)	16.0±11.5 (24 例)	12.6±8.4 (8 例)	12.9±10.8 (6 例)
Week 24	17.2±9.1 (39 例)	37.9±24.8 (39 例)	33.5±15.1 (6 例)	25.5±15.9 (24 例)	29.0±15.2 (26 例)	12.3±6.6 (9 例)	17.2±9.9 (6 例)
投与終了時	17.9±9.5 (43 例)	37.4±24.1 (42 例)	30.3±16.1 (7 例)	25.5±15.9 (24 例)	29.0±15.2 (26 例)	12.3±6.6 (9 例)	17.2±9.9 (6 例)

平均値±標準偏差

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の【効能・効果】、<効能・効果に関連する注意>を以下のように設定することが適切と判断した。

【効能・効果】

短腸症候群

<効能・効果に関連する注意>

- ・ 本剤は腸管の順応期間を経て、経静脈栄養量及び補液量が安定した、あるいはそれ以上低減することが困難と判断された患者に投与すること。
- ・ 修正月齢 4 カ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、投与は推奨されない。

1.4 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の【用法・用量】、<用法・用量に関連する注意>を以下のように設定することが適切と判断した。

【用法・用量】

通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.05 mg/kg を皮下注射する。

<用法・用量に関連する注意>

- ・ 本剤の投与中は継続的に有効性を評価すること。成人では 12 カ月間の投与でも改善が認められない場合には、投与継続の必要性を検討すること。小児では投与 6 カ月後に有効性を評価し投与継

続の必要性を検討すること。本剤投与中に経静脈栄養が不要になった患者においては、個々の患者の状況を踏まえて投与継続の必要性を検討すること。

- ・ 中等度以上の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 50 mL/min 未満）患者では、本剤の血中濃度が上昇することから、1回あたりの投与量は 0.025 mg/kg とすること。
- ・ 投与を忘れた場合には、気づいた時点で直ちに投与すること。ただし、1日に2回の投与は行わないこと。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）及び専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 88 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 89 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 90 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 88 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 胆嚢・胆道障害 ・ 膵疾患 ・ 体液貯留 ・ 腸閉塞 ・ 消化管ストーマ合併症 ・ 腸ポリープ ・ 胃腸、肝胆道系及び膵臓の腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> - 胃腸、肝胆道系及び膵臓以外の腫瘍 ・ 経口併用薬の吸収促進に伴う副作用 - 投薬過誤 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし 		

表 89 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査 ・ 製造販売後臨床試験（SHP633-307 試験） ・ 製造販売後臨床試験（SHP633-305 試験） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材の作成と提供 ・ 患者向け資材の作成と提供

表 90 特定使用成績調査実施計画の骨子（案）

目的	使用実態下における SBS 患者に対する本薬の長期投与時の安全性等を検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	SBS 患者
目標症例数	全症例（目標症例数 120 例）
観察期間	1 症例あたり 36 カ月まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景 <ul style="list-style-type: none"> ・ 基礎的情報（年齢、性、体重、腎機能等） SBS の背景情報（SBS 発症・診断時期、腸管大量切除の原因、腸管の解剖学的構造、合併症、前治療歴、経静脈サポートの年数、中心静脈栄養の年数、経腸栄養歴（投与量、カロリー、頻度）〈小児のみ〉等） ・ 既往歴（がん、消化管／肝胆道系／膵臓の良性新生物、組織学的診断を伴う結腸直腸ポリープ、腸閉塞、膵疾患、胆道障害、心不全） ・ 小児患者については、遺伝性疾患、発育不全、重度の口腔障害、早産児（在胎週数 37 週未満）、在胎期間に対する低出生体重 ・ 治療内容 <ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬投与状況（自己投与の有無、1日投与量、投与期間／投与日、投与中止の有無、投与中止理由等） ・ 本薬以外の SBS に対する併用治療薬の投与状況（有無及び薬剤名） ・ 併用薬（SBS 治療薬以外）の投与状況（有無及び薬剤名） ・ 有害事象（発現日、事象名、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等） ・ 有効性（経静脈サポートの処方量、投与量、頻度（1 週間あたりの日数）、経静脈サポートから離脱）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

短腸症候群

[用法・用量]

通常、テデュグルチド（遺伝子組換え）として1日1回0.05 mg/kgを皮下注射する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine Triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{ss}	Area under the concentration-time curve at steady state	定常状態の濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン-リン酸
cDNA	Complementary DNA	相補的 DNA
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	Maximum concentration at steady state	定常状態の最高血漿中濃度
CMH	Cochran mantel haenszel	-
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニン・クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ4
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
ED ₅₀	Half maximal effective dose	50%有効用量
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked immunosolvent assay	酵素結合免疫吸着測定
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOPC	End of production cells	培養終了時の細胞
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
GLP-2	Glucagon-like peptide-2	グルカゴン様ペプチド-2
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品の製造管理及び品質管理の基準
γ-GTP	γ-Glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293 細胞
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性化型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPN	Home Parenteral Nutrition	在宅中心静脈栄養
HRP	Horse radish peroxidase	セイヨウワサビペルオキシダーゼ
IBD	Inflammatory Bowel Disease	炎症性腸疾患

ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5B	Quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析
ICH Q5D	Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products	生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析
IGF	Insulin-like growth factor	インスリン様増殖因子
I/O	Intake and urine output	水分摂取量及び尿量
ITT	Intent-to-treat	—
Ka	Rate constant of absorption	吸収速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem massspectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NZW	New Zealand White	ニュージーランド白色
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
$P_{app} A \rightarrow B$	—	頂側膜 (Apical) 側から基底膜 (Basolateral) 側への見かけの透過係数
$P_{app} B \rightarrow A$	—	基底膜 (Basolateral) 側から頂側膜 (Apical) 側への見かけの透過係数
PBS	Phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RP-HPLC	Reversed phase high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
SBS	Short bowel syndrome	短腸症候群
SD	Sprague-Dawley	—
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
本剤	—	レバスティブ皮下注用 3.8 mg
本薬	—	テデュグルチド（遺伝子組換え）