

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	NPS Pharma Japan 株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-①-11
	成分名 (一般名)	Teduglutide (INN)
	販売名	国内未定 (米国販売名：GATTEX® (teduglutide [rDNA origin] for injection、欧州販売名：Revestive 5 mg powder and solvent for solution for injection)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬  <input checked="" type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品  <input type="checkbox"/> 上記以外のもの  <input type="checkbox"/> 適応外薬  <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの  <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	短腸症候群において残存腸管機能を増強し、静脈栄養、補液の依存度を軽減する。
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	推奨1日投与量(成人の場合)は、体重1kgあたり0.05mgの1日1回皮下注射である。注射は、大腿部、腕、腹部に行い、毎回注射部位を変更することが推奨されている。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 1000 人          &lt;推定方法&gt;          2011 年に国内の 302 医療機関を対象に行われた全国調査では、63 医療機関から 354 例の腸管不全患者が報告され、このうち 195 例が SBS、147 例が小腸運動機能不全であった。また、小腸運動機能不全患者のうち 86 例（59%）は小腸切除の既往を有し、SBS の合併がみられた<sup>1)</sup>。SBS 患者 194 例のうち、18 歳未満での発症は 139 例（72%）、1 歳未満での発症は 99 例（51%）であった<sup>2)</sup>。          このことから、本剤の投与対象となる国内の SBS 患者数は最大でも 1000 人未満であると推定される。          本剤は平成 26 年 11 月 20 日付けで、希少疾病用医薬品に指定された（指定番号（26 薬）第 356 号）</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p>■現在開発中          { ■治験実施中                      □承認審査中                      }          □現在開発していない          { □承認済み                      □国内開発中止                      □国内開発なし                      }          （特記事項等）</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p>■あり      □なし          （開発が困難とする場合、その特段の理由）</p>
<p>「医療上の必要</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性          □ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）          □イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患          ■ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患          □エ 上記の基準に該当しない          （上記に分類した根拠）          短腸症候群（SBS：Short bowel syndrome）は、小腸の外科的切除または</p>

性に係る基準への該当性  
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

先天性欠損に起因し、通常の食事（経口、経腸栄養を含む）により、蛋白、エネルギー、体液、電解質または微量栄養素のバランスを維持することが出来ない状態を特徴とする。腸管からの微量栄養素、水、電解質の吸収が減少するため、SBS患者は、栄養欠乏、下痢、脱水および体重減少を来す傾向がある<sup>3)~7)</sup>。

外科的切除後の機能的腸管順応にもかかわらず、多くのSBS患者は、必要な水分および栄養の補給・維持のために非経口的栄養補助(静脈栄養・補液[PN/I.V. : parenteral nutrition/intravenous hydration])の持続的な使用を必要とする<sup>8)</sup>。

PN/I.V.により基礎栄養素及び必要水分を満たすことは可能であるが、患者の栄養吸収能力の向上にはつながらない。更に、PN/I.V.は、生存期間の短縮、重篤な合併症（敗血症、血管の血栓、閉塞、もしくは肝障害など）に加え、著しい生活の質（QOL）の低下を来す<sup>9)~12)</sup>。

静脈栄養（腸管不全）関連肝障害（PNALD : parenteral nutrition-associated liver disease あるいは IFALD: intestinal failure associated liver disease）の進行は、患者に敗血症発症率の上昇、死亡率の上昇、不可逆性肝障害の進行を来す可能性がある。

SBSまたは長期PN治療による肝障害が末期まで進行した患者にとって、小腸・肝移植が唯一の外科的手段となる。肝硬変まで進行していない重篤な肝障害の患者に対しては、小腸単独移植が考慮される。適切な医療管理を行っているにもかかわらず、著しく体液を喪失している患者および頻繁に深刻な脱水症状が発生する患者も小腸単独移植の適応として考慮される<sup>13)~15)</sup>。

移植に伴う合併症発症率および死亡率については、十分に立証されている（国際小腸移植登録、Intestinal transplant registry）。

小腸単独移植者において、累積生存率は、1年で81%、3年で67%、5年で54%、10年で43%である。同期間の移植片生着率は、それぞれ73%、54%、37%、23%である。肝・小腸同時移植者の生存率は、1年で76%、3年で70%、5年で58%、10年で38%である。同期間の小腸生着率は、それぞれ75%、69%、56%、36%である。

合併症発症率は以下のとおり：

**急性拒絶反応**

○小腸単独移植-79%   ○肝・小腸移植-71%   ○多臓器移植-56%

**慢性拒絶反応**

○小腸単独移植-13%   ○肝・小腸移植-3%   ○多臓器移植-0%

**サイトメガロウイルス（CMV : Cytomegalovirus）感染**

○小腸単独移植-24%   ○肝・小腸移植-18%   ○多臓器移植-40%

**移植後リンパ増殖性疾患（PTLD : posttransplant lymphoproliferative disease）**

○小腸単独移植-7%   ○肝・小腸移植-11%   ○多臓器移植-13%

移植後死亡率は以下のとおり：

### 敗血症

- 敗血症が明らかな原因の小腸移植後死亡-47%
- 敗血症との関係が示唆される多臓器不全による死亡-26%
- 移植片血栓症による死亡-10%
- PTLD による死亡-10%
- 拒絶反応による死亡-4%

静脈栄養(PN)からの離脱が極めて困難な SBS 症例は増加傾向にあり、小腸移植の適応症例も増加しており、小腸移植は SBS の根本的治療として期待されているが、その長期成績には未だ課題を残されているのが現状である。

## 2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
- エ 上記の基準に該当しない  
(上記に分類した根拠)

SBS は、その深刻で重篤な症状に対し非常に限られた対症療法のみが存在する疾患である。持続的非経口（静脈）栄養・点滴（PN/I.V.：parenteral nutrition/intravenous hydration）は、治療の選択肢のひとつとしてではなく支持療法として考慮されるべきである。

腸管不全を持つ SBS 患者の現在の治療管理を考慮すると Gattex によりもたらされる PN/I.V.量の軽減および付加的休息時間の拡大に伴う QOL 向上の可能性や持続的な腸管順応等の臨床的利点は意義深い。

現在、患者の大半は、日中また夜間でさえも、静脈カテーテル敗血症や続発する肝障害など他の合併症の危険性をしばしば伴う PN/I.V.サポートを必要としている。PN/I.V.から完全に離脱可能な患者は、非経口（静脈栄養）サポートに伴うこれら合併症の危険性から開放される。非経口（静脈栄養）サポートの負担、依存度を軽減することによって得られる他の臨床的利点として、より緩やかな補液速度による夜間頻尿と断続的睡眠の減少、一日あたりの PN/I.V.の拘束時間の短縮、ストーマ排液の減少、糞便中への体液損失の減少などがある。また、SBS 患者に対する現在の治療管理方法では、特殊な食事が必要とされることが多い。Gattex による治療によりこのような食事制限を解除することが可能となれば、より正常に近い日常生活を望む SBS 患者にとって、大きな利点と言える。

備考	SBS 治療における本薬の海外での臨床試験は、SBS 患者の PN/I.V.依存度を著しく軽減し、比較的良好な栄養状態を維持することを証明している。また、付加的利点として、便量の減少やストーマ排液の減量を認めた。最長 30 ケ月間の長期治療によって得られたデータは、更に補足的な本薬の有益効果を示し、その効果の持続性と治療の継続可能性を立証している。
----	---

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 □加国 □豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	販売名 (企業名)	<u>GATTEX® (teduglutide [rDNA origin]) for injection</u> <u>注射用ガテックス® (テデュグルチド (DNA 組換え型))</u> <u>(NPS Pharmaceuticals 社)</u>
		効能・効果	<u>非経口的管理 (parenteral support) に依存する成人の短腸症候群 (SBS) 患者の治療</u>
		用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>推奨 1 日投与量は、体重 1 kg あたり 0.05mg である。</u></li> <li>• <u>腹部の 4 分割した部位、左右の大腿部又は腕のいずれかで、毎回注射部位を変更することを推奨する。</u></li> <li>• <u>皮下注射のみとする</u></li> <li>• <u>単回投与する。溶解後は 3 時間以内に使用し、残液は廃棄すること。</u></li> <li>• <u>中等度から重度の腎不全患者は 50% 減量することが望ましい。</u></li> </ul>
		備考	米国添付文書 <sup>16)</sup>
	英国	販売名 (企業名)	<u>Revestive 5 mg powder and solvent for solution for injection</u> <u>注射用 Revestive 5 mg 粉末及び溶解液</u> <u>(NPS Pharma Holdings Limited 社)</u>
		効能・効果	<u>成人の短腸症候群 (SBS) 患者の治療。患者は術後の腸管順応期を経て安定していること</u>
		用法・用量	<u>成人の推奨 1 日投与量は、体重 1 kg あたり 0.05mg である。体重あたりの注射液量は SmPC の 6.6 項の表の通り。SBS 患者はさまざまなので、治療への忍容性を最適化するため、注意深くモニターして 1 日当たりの投与量の減量を考慮することもある。投与ミスの際は当日にできるだけ早く投与すること。</u>
	備考	欧州添付文書 <sup>17)</sup>	

	独国	販売名（企業名）	英国と同じ
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	英国と同じ
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし（承認申請中）
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況  <u>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）			

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
ガイドライ ンの根拠論			

		文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

Teduglutide, glucagon-like peptide-2 analog, short bowel syndrome (intestinal failure) をキーワードとし、Pubmed で検索した論文、および開発企業からの資料提供のあった論文から、臨床試験としての一定のエビデンスレベルのものを抽出した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Safety and Efficacy of Teduglutide After 52 Weeks of Treatment in Patients With Short Bowel Intestinal Failure. O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B: Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11: 815-23<sup>18)</sup>

SBS 患者 52 名に teduglutide 0.05 mg/kg/日又は 0.10 mg/kg/日を 52 週間投与した。投与後 52 週時点では 0.05 mg/kg/日群の 68%及び 0.10 mg/kg/日群の 52%の患者でベースラインから 20%以上の PN/I.V.量の減少を認めた。また、0.05 mg/kg/日群の 68%及び 0.10 mg/kg/日群の 37%の患者で、PN/I.V.実施日数が 1 週間あたり 1 日以上減少した。試験期間中に 4 名が

PN/I.V.から完全離脱した。主な有害事象は頭痛（35%）、悪心（31%）及び腹痛（25%）であり、胃腸障害により7例が試験を中止した。

- 2) Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B: J Clin Gastroenterol. 2013; 47: 602-7<sup>19)</sup>

Teduglutide 0.05 mg/kg/日又は 0.10 mg/kg/日を 24 週間投与した 77 例の SBS 患者に対して腸生検を行い 390 の病理組織像を得た。24 週間投与後、大腸又は小腸の異形成を示唆する所見は認められなかった。また、好酸球性腸炎やクローン病を続発する患者の割合も低かった（0.05 mg/kg/日群：3.1%～6.3%、0.10 mg/kg/日群：3.3%、プラセボ群：6.7%～13.3%）。

- 3) Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide - Analyses from a randomized placebo-controlled study. P.B. Jeppesen, M. Pertkiewicz, A. Forbes, L. Pironi, S.M. Gabe, F. Joly, B. Messing, S. Lothg, N.N. Youssef h, H. Heinze, P. Berghöfer: Clinical Nutrition 2013 32: 713-721<sup>20)</sup>

Teduglutide 0.05 mg/kg/日又はプラセボを 24 週間投与した 86 例の SBS 患者を対象に 4 週間ごとの QoL を SBS-QoL 尺度を用いて評価した。PN/I.V. 量の減少と SBS-QoL の改善に有意な関連が認められた（ANCOVA,  $p = 0.0194$ ）。Teduglutide 投与により、SBS-QoL の合計スコア及び 17 項目中 9 項目のスコアにベースラインからの有意な改善を認めたが、プラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

- 4) Teduglutide Reduces Need for Parenteral Support Among Patients With Short Bowel Syndrome With Intestinal Failure. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'keefe SJ, Forbes A, Heinze H, Joelsson B. Gastroenterology 2012 143: 1473-1481<sup>21)</sup>

SBS 患者 86 例に teduglutide 0.05 mg/kg/日（43 例）又はプラセボ（43 例）を 24 週間投与した。尿量（48 時間）がベースラインから 10%以上増加した患者に対して PN/I.V.量を減量した。投与後 20 週及び 24 週ともにベースラインから 20%以上の PN/I.V.量の減少を認めた患者をレスポndaーとした。Teduglutide 群（63%）のレスポndaーの割合はプラセボ群（30%）より有意に高かった（ $p=0.002$ ）。投与後 24 週時点における PN/I.V.の減少量（1 週間当たり）は teduglutide 群で  $-4.4 \pm 3.8$  L、プラセボ群で  $-2.3 \pm 2.7$  L であった（ $p<0.001$ ）。有害事象により試験を中止した患者は teduglutide

群で 2 例、プラセボ群で 3 例であった。

- 5) Pharmacokinetics of teduglutide in subjects with renal impairment. Nave R, Halabi A, Herzog R, Schaffer P, Diefenbach J, Krause S, Berghöfer P, Lahu G, Hartmann M: *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69: 1149-55<sup>22)</sup>

中等度～重度の腎機能障害及び末期腎障害を有する被験者（各 6 例）並びに被験者背景を一致させた健康成人を対象に teduglutide 10 mg を単回皮下投与し、液体クロマトグラフィー（LC/MS/MS）を用いて薬物動態を検討した。末期腎障害患者での  $AUC_{inf}$  及び  $C_{max}$  は、健康被験者と比較してそれぞれ約 2.59 倍及び 2.08 倍上昇した。中等度及び重度の腎機能障害患者においても  $AUC_{inf}$  及び  $C_{max}$  がやや上昇した。高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）の健康被験者間の薬物動態に差は認められなかった。

- 6) A Thorough QT Study of Teduglutide in Healthy Subjects. Manfred Hartmann, Wolfgang Timmer, Armin Schultz, Rudiger Nave, Reinhold Luehmann, Stephan Krause, Gezim Lahu, and Joachim Scholpp: *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2012 1: 57-66<sup>23)</sup>

健康被験者 72 名を対象に teduglutide（5 mg、20 mg）及びプラセボの皮下投与時、並びに陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg の経口投与時の心室再分極への影響を検討した。投与前後の QTcF の変化量の片側 95%信頼区間上限は 5 mg 投与時で 3.0 ミリ秒、20 mg 投与時で 4.5 ミリ秒であった。Teduglutide 投与時とプラセボ投与時の QTcF 平均値-時間曲線下面積はほぼ重なっており、臨床推奨用量を上回る用量においても心室再分極への影響は認められなかった。

- 7) Maintenance of Parenteral Nutrition Volume Reduction, Without Weight Loss, After Stopping Teduglutide in a Subset of Patients With Short Bowel Syndrome. Charlene Compher, Richard Gilroy, Marek Pertkiewicz, Thomas R. Ziegler, Sarah J. Ratcliffe, Francisca Joly, Fedja Rochling and Bernard Messing: *Journal Parenteral and Enteral Nutrition* 2011 35: 603-609<sup>24)</sup>

SBS 患者を対象に teduglutide を 24 週間投与した後、投与中止後 12 ヶ月間の体格指数（BMI）及び PN/I.V.量の変化を検討した。投与中止後 12 ヶ月間で PN/I.V.量が変化しなかった（NEUT）15 例及び減少（DEC）した 7 例（計 22 例）と PN/I.V.量が増加（INC）した 15 例を比較した。INC 群では NEUT/DEC 群より残存結腸を有する患者の割合が少なく、また、

残存結腸の長さも短い傾向が認められた。INC 群では投与中止直後と比較して 3 ヶ月後、6 ヶ月後及び 12 ヶ月後に有意な BMI の低下を認めた ( $p=0.001$ ) が、NEUT/DEC 群では認められなかった。BMI 変化の予測因子として、結腸及び小腸の長さ、ベースラインの BMI 値並びに投与期間中の PN/I.V.変化量が関連性を示した (調整後  $r^2=0.708$ )。

- 8) Teduglutide, a Novel Mucosally Active Analog of Glucagon-Like Peptide-2 (GLP-2) for the Treatment of Moderate to Severe Crohn's Disease. Alan L. Buchman, Seymour Katz, John C. Fang, Charles N. Bernstein and Souheil G. Abou-Assi for the Teduglutide Study Group: *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 962-973<sup>25)</sup>

中等度から重度のクローン病患者 100 例に対して teduglutide (0.05、0.10 又は 0.20 mg/kg/日) 又はプラセボを 8 週間投与し、うち 71 例が試験を完了した。クローン病活動性指数 (CDAI) スコアが 150 点未満となった又は 100 点を超える減少を認めた患者をレスポnderとした。ベースラインの CDAI スコアの全体平均は  $290.8 \pm 57.6$  点であり、いずれの群においても同様であった。いずれの teduglutide 群でもレスポnderの割合及び寛解率はプラセボ群より高い傾向が認められ、高用量 (0.20 mg/kg/日) 群では特にその傾向が顕著かつ早期 (投与 2 週後) から認められた (0.20 mg/kg/日 : レスポnder44%、寛解率 32%、プラセボ群 : レスポnder32%、寛解率 20%)。Teduglutide 群とプラセボ群で有害事象に差は認められなかった。

- 9) Pharmacokinetics, safety, and tolerability of teduglutide, a glucagon-like peptide-2 (GLP-2) analog, following multiple ascending subcutaneous administrations in healthy subjects. Marier JF, Beliveau M, Mouksassi MS, Shaw P, Cyran J, Kesavan J, Wallens J, Zahir H, Wells D, Caminis J: *J Clin Pharmacol.* 2008; 48: 1289-99<sup>26)</sup>

健康被験者 64 名を対象に teduglutide 50 mg/mL 製剤 (投与量 10、15、20、30、50 及び 80 mg) 又は 20 mg/mL 製剤 (投与量 20 mg) を 8 日間反復投与した時の安全性及び薬物動態をプラセボと比較した。投与 1 日目と 8 日目の薬物動態に差は認められず、1 日 1 回反復投与時の蓄積性はほとんどないことが示唆された。50 mg/mL 製剤投与時の見かけのクリアランスは、男女被験者でそれぞれ 0.155 及び 0.159 L/h/kg であり、投与量による差は認められなかった。20 mg/mL 製剤 (1.0 mL) の  $C_{max}$  及び AUC は 50 mg/mL 製剤 (0.4 mL) と比較してそれぞれ約 15%及び 78%上昇した。Teduglutide の安全性及び忍容性は良好であった。

- 1 0) Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio JS, Ziegler TR, Gregory J, Tappenden KA, Holst J, Mortensen PB: Gut. 2005; 54: 1224-31<sup>27)</sup>

SBS 患者 16 例を対象に teduglutide (0.03 mg/kg/日、0.10 mg/kg/日及び 0.15 mg/kg/日) 又はプラセボを 21 日間投与時の栄養吸収状態及び腸生検所見の検討を行った。16 例のうち 10 例は空腸造瘻術施行例であり、1 例は 50%未満の結腸残存症例、5 例は 50%以上の結腸残存症例であった。Teduglutide 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な腸管吸収湿重量の増加、尿量の増加及び尿中ナトリウム排泄量の増加を認めた。さらに、統計学的に有意な便重量の減少及び便中エネルギー排泄量の減少を認めた。また、空腸造瘻術施行例において、有意な絨毛高の増加 (+38%)、陰窩深度の増加 (+22%) 及び分裂指数 (mitotic index) の増加 (+115%) が認められた。腸管吸収改善効果及び便排泄量の減少効果は投与中止から 3 週間後のフォローアップ時には消失していた。

- 1 1) A randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose parallel-group clinical trial to assess the effects of teduglutide on gastric emptying of liquids in healthy subjects. Jolene K. Berg, Eric H. Kim, Benjamin Li, Bo Joelsson, Nader N. Youssef: BMC Gastroenterol. 2014;14:25<sup>28)</sup>

健康被験者 36 名を対象に teduglutide 4 mg/日又はプラセボを 10 日間投与し、液体食摂取後の胃排泄への影響を検討した。胃排泄の程度は液体食と同時に経口投与したアセトアミノフェンの血中濃度の経時的な変化として測定した。投与 10 日目において、teduglutide 群とプラセボ群の間で血中アセトアミノフェン濃度 ( $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-inf}$ 、 $C_{max}$  及び  $T_{max}$ ) に差はなく、胃排泄への影響は認められなかった。

- 1 2) Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ: Gut. 2011 Jul; 60(7):902-14<sup>29)</sup>

SBS 患者 83 名を対象にプラセボ又は、teduglutide 0.05 mg/kg/日又は 0.10 mg/kg/日を 24 週間投与した。投与 20 週及び 24 週においてベースライン時より PN/I.V.量が 20%以上減少した患者をレスポndaーと定義し

た。主要エンドポイントは、反応の大きさと到達の速さ、すなわち反応の持続を考慮した GRS (graded response score) で評価した。反応の大きさはベースラインからの PN/I.V.量の減少率 (20%から 100%) で定義し、反応の持続は 16、20、24 週に評価した。評価の結果、主要エンドポイントは 0.10 mg/kg/日ではプラセボ群と統計学的に有意ではなかった ( $p=0.16$ ) が、0.05 mg/kg/日では有意であった ( $p=0.0007$ )。本剤投与群の PN/I.V.量の減少量は両投与量群で同様であったので、ベースライン時の PN/I.V.量が 0.10mg/kg/日群では高かったことが結果の相違に影響したと考えられる。本剤投与群のうち 3 例が、PN/I.V.から完全離脱した。重篤有害事象の発生は本剤及びプラセボ群で同様であった。

<日本における臨床試験等\*>

日本国内では GCP に準拠した臨床試験が実施中である。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) Modern treatment of adult short bowel syndrome patients. E Efsen, P B Jefppensen: Minerva Gastroenterol Dietol 2011; 57: 405-417<sup>30)</sup>

過去において、腸管不全に対する治療は主として食事を介した残存小腸機能の適応促進、止瀉薬及び抗胃酸分泌薬等による対症療法であった。近年では、腸管順応のメディエーターに関する研究が進み、DPP-4 抵抗性ヒト GLP-2 アナログである teduglutide を含め、SBS 患者に対する治療オプションが増えつつある。

- 2) Teduglutide, a glucagon-like peptide-2 analog for the treatment of gastrointestinal diseases, including short bowel syndrome. Yazbeck R: Curr Opin Mol Ther. 2010; 12: 798-809<sup>31)</sup>

Teduglutide は酵素分解に対して抵抗性を示すヒト GLP-2 アナログであり、内因性 GLP-2 に比しより長時間の生物学的活性を有する。非臨床試験において teduglutide は SBS モデル、大腸炎モデル及び化学療法により誘導した小腸粘膜炎モデルに対して腸刺激作用を示した。第 3 相臨床試験では、中心静脈栄養に依存する SBS 患者において 20%を超える PN/I.V.量の減少を認めた。また、クローン病患者を対象とした第 2 相試験における寛解率は 55.6%であった。Teduglutide は腸管の適応促進並びに機能改善に対する有効性を有する新規の薬剤であり、小腸疾患及び小腸損傷の診療に変化をもたらし得る薬剤である。

- 3) Population pharmacokinetics of teduglutide following repeated subcutaneous administrations in healthy participants and in patients with short bowel syndrome and Crohn's disease. Marier JF, Mouksassi MS, Gosselin NH, Beliveau M, Cyran J, Wallens J: J Clin Pharmacol. 2010; 50: 36-49<sup>32)</sup>

Teduglutide 2.5 mg～80 mg を皮下投与した計 256 例の被験者の薬物動態データを用いたポピュレーション PK 解析を行った。解析には注射部位（腹部、腕、大腿）ごとに異なる吸収速度定数を用いた 1 コンパートメントモデルを使用した。男性における見かけのクリアランスは女性より約 18%高かった。体重が分布容積の共変量として検出された。また、体重は消失半減期にも影響を及ぼすことが明らかとなった。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Intestinal Failure. Diagnosis, Management and Transplantation. Edited by AL Langnas, O Goulet, EMM Quigley, KA Tappenden

Chapter 5 Intestinal adaptation, The Biology of the Intestinal Response to Resection and Disease, Glucagon-like peptide 2<sup>33)</sup>

ヒトにおいて GLP-2 の投与は栄養吸収の増加、絨毛丈や陰窩の深さの増大、小腸重量の増加、便量の減少に伴う腸管の分裂、増殖指標の増加を来すことが知られている。

Chapter 25 The role of humoral factors in intestinal adaptation, Glucagon-like peptide 2<sup>34)</sup>

DPP-IV 抵抗性 GLP-2 アナログ製剤である teduglutide の第 II 相臨床治験の報告によると、teduglutide の投与により、腸管からの吸収を 22%増加、1 日尿量を 555g 増加、尿中 Na 排泄を 53mmol 増加、1 日便重量を 711g 減少、便中熱量排泄を 347 kcal 減少するなどの改善を認めるとともに、絨毛、陰窩の構築を改善した。長期投与、至適投与レジメ、術後の投与至適時期などに関する知見はこれまでのところ乏しいが、今後個々の腸管不全症例において重要な治療手段となりうることが期待される。

<日本における教科書等>

日本国内における教科書などには teduglutide に関する記載はないと思われる (GLP-2 の動物実験などについての記載のみ)。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

##### <海外におけるガイドライン等>

- 1) 絨毛の成長を促す GLP-2 の血漿濃度は空腸瘻を有する患者で低く、GLP-2 を皮下注投与することにより栄養吸収が増加した。GLP-2 の分解抵抗性を増したアナログ製剤である tedgulutide は更にヒトを対象とした臨床試験で、水分の吸収、粘膜の成長などの作用を示した。

Guidelines for management of patients with a short bowel.

J Nightingale, J M Woodward on behalf of the Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2006; 55 (Suppl IV): iv1-iv12<sup>35)</sup>

- 2) GLP-2 は腸管内分泌ペプチドホルモンで腸管の栄養吸収、腸管切除後の順応などに関与する。Teduglutide は安全に使用可能な GLP-2 アナログ製剤で、腸管不全状態の短腸症候群症例において必要な静脈栄養の量や日数を軽減することが知られている。第 III 相 RCT 試験において、86 例の短腸症候群症例は Teduglutide 投与群 (0.05mg/kg/day) とプラセボ群に無作為に割り付けられ 24 週間投与された。Teduglutide 投与群では有意に静脈栄養の必要量を低減することが可能であった。

UpToDate®: エビデンスに基づいた臨床治療方針決定支援システム  
Management of the short bowel syndrome in adults. Jon A Vanderhoof, Rosemary J Pauley-Hunter

([http://www.uptodate.com/contents/management-of-the-short-bowel-syndrome-in-adults?source=search\\_result&search=GLP-2&selectedTitle=1%7E9](http://www.uptodate.com/contents/management-of-the-short-bowel-syndrome-in-adults?source=search_result&search=GLP-2&selectedTitle=1%7E9))

##### <日本におけるガイドライン等>

- 1)

#### (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

- 1) 上記 (1) に記載のとおり

#### (6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

##### <要望効能・効果について>

- 1) 海外での治験をふまえ、薬事承認、認可を要望する適応として、腸管 (機能) 不全または短腸症候群が考えられる。
- 2) 本邦において欧米に比し症例数の多く、機能する腸管長の短い、広範型ヒルシュスプルング病などの腸管 (運動) 機能障害などの一部も、本被

験薬の効果が期待でき、短腸症候群として適応とすべきと、考えられる。

<要望用法・用量について>

- 1) 米国および欧州において認可された1日投与量は、体重1kgあたり0.05mg、1日1回皮下注射である。この投与量の安全性および有効性は、成人を対象とした比較臨床試験において立証されている。
- 2) 小児短腸症候群を対象とした治験は現在企画されており、小児における用法、用量は今後の治験の結果を踏まえて、検討する予定である。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 申請した適応症はアンメット医療ニーズが高い希少疾患である。
- 2) 厚生労働省科学研究費による短腸症候群を含む腸管（小腸機能）不全に関する全国調査、登録事業が現在実施されており、腸管（小腸機能）不全、SBS患者数とその治療成績などの現状について解析されている。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

米国及び欧州における承認の根拠となった新薬承認申請資料のデータに基づき、日本国内で数名の患者を対象とした非盲検臨床試験を開始している。

#### 5. 備考

<その他>

- 1) 本剤は、米国及び欧州において希少疾病用医薬品に指定されている。

#### 6. 参考文献一覧

- 1) 上野豪久. 小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究—分担研究報告：腸管不全患者における小腸移植適応に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業平成23年度総括・分担研究報告書. 2012;27-33.
- 2) 和田基. 小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究—分担研究報告：小児腸管不全の現状、予後に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業平成23年度総括・分担研究報告書. 2012;38-43
- 3) O’Keefe SJ et al. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 6-10.
- 4) Buchman AL. The Clinical Management of Short Bowel Syndrome: Steps to Avoid Parenteral Nutrition. *Nutr*. 1997; 13: 907-913.
- 5) Vanderhoof J et al. Short-bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterology*. 1997; 113: 1767-1778.
- 6) Semrad CE et al. In: Goldman L, Ausiello D, et al. Approach to the patient with diarrhea and malabsorption. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders

- Elsevier; 2007: chap 143.
- 7) Nightingale JMD. The short bowel. *Intestinal Failure*. London: Greenwich Medical Media; 2001:177-198.
  - 8) Weale AR, et al. Intestinal adaptation after massive intestinal resection. *Postgrad Med J*. 2005; 81: 178-184.
  - 9) Seidner DL, et al. Increased Intestinal Absorption in the Era of Teduglutide and Its Impact on Management Strategies in Patients With Short Bowel Syndrome–Associated Intestinal Failure. *J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37: 201-211.
  - 10) Donohoe CL, et al. Short bowel syndrome. *Surgeon*. 2010; 8: 270-279.
  - 11) Jeppesen PB, et al. Quality of life in patients receiving home parenteral nutrition. *Gut*. 1999; 44: 844-852.
  - 12) Buchman AL, et al. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2003;124: 1111-1134.
  - 13) Vipperla K, O’Keefe SJ. Teduglutide for the treatment of short bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 5: 665-678.
  - 14) DiBaise JK. Home Parenteral Nutrition: Complications, Survival, Costs and Quality of Life. *Intestinal Failure: Diagnosis, Management and Transplantation*. 2008:130-141.
  - 15) Chan S et al. Incidence, prognosis, and etiology of end-stage liver disease in patients receiving home total parenteral nutrition. *Surgery*. 1999; 126: 28-34.
  - 16) Prescribing Information of GATTEX (teduglutide [rDNA origin]), for injection. Revised: 06/2014
  - 17) Summary of Product Characteristics of Revestive 5 mg powder and solvent for solution for injection. Last updated on 04/08/2014
  - 18) O’Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and Efficacy of Teduglutide After 52 Weeks of Treatment in Patients With Short-Bowel Syndrome Intestinal Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11: 815-23
  - 19) Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(7):602-7
  - 20) Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Forbes A, Pironi L, Gabe SM, Joly F, Messing B, Loth S, Youssef NN, Heinze H, Berghöfer P. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide-Analyses from a randomised, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2013;32(5):713-21
  - 21) Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O’keefe SJ, ForbesA, Heinze H, Joelsson B. Teduglutide reduces need for parenteral support

- among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1473-1481
- 22) Nave R, Halabi A, Herzog R, Schaffer P, Diefenbach J, Krause S, Berghöfer P, Lahu G, Hartmann M. Pharmacokinetics of teduglutide in subjects with renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;69(5):1149-55
- 23) Hartmann M, Timmer W, Schultz A, Nave R, Luehmann R, Krause S, Lahu G, Scholpp J. A Thorough QT Study of Teduglutide in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2012;1: 57-66
- 24) Compher C, Gilroy R, Pertkiewicz M, Ziegler TR, Ratcliffe SJ, Joly F, Rochling F, Messing B. Maintenance of parenteral nutrition volume reduction, without weight loss, after stopping teduglutide in a subset of patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enterol Nutr*. 2011;35(5):603-9
- 25) Buchman AL, Katz S, Fang JC, Bernstein CN, Abou-Assi SG; Teduglutide StudyGroup. Teduglutide, a novel mucosally active analog of glucagon-like peptide-2 (GLP-2) for the treatment of moderate to severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(6):962-73
- 26) Marier JF, Beliveau M, Mouksassi MS, Shaw P, Cyran J, Kesavan J, Wallens J, Zahir H, Wells D, Caminis J. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of teduglutide, a glucagon-like peptide-2 (GLP-2) analog, following multiple ascending subcutaneous administrations in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(11):1289-99
- 27) Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio JS, Ziegler TR, Gregory J, Tappenden KA, Holst J, Mortensen PB. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut*. 2005;54(9):1224-31
- 28) Berg JK, Kim EH, Li B, Joelsson B, Youssef NN. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, parallel-group clinical trial to assess the effects of teduglutide on gastric emptying of liquids in healthy subjects. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:25
- 29) Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut*. 2011;60(7):902-14
- 30) Efsen E, Jeppesen PB. Modern treatment of adult short bowel syndrome patients. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011 Dec;57(4):405-17
- 31) Yazbeck R. Teduglutide, a glucagon-like peptide-2 analog for the treatment of gastrointestinal diseases, including short bowel syndrome. *Curr Opin Mol Ther*. 2010;12(6):798-809
- 32) Marier JF, Mouksassi MS, Gosselin NH, Beliveau M, Cyran J, Wallens J.

- Population pharmacokinetics of teduglutide following repeated subcutaneous administrations in healthy participants and in patients with short bowel syndrome and Crohn's disease. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(1):36-49
- 33) Levin MS, Rubin DC. Intestinal adaptation, The Biology of the Intestinal Response to Resection and Disease, Glucagon-like peptide 2 *Intestinal Failure. Diagnosis, Management and Transplantation* 2008:45-54.
- 34) Woodard JN, Tappenden KA. The role of humoral factors in intestinal adaptation, Glucagon-like peptide 2. *Intestinal Failure. Diagnosis, Management and Transplantation* 2008: 223-228
- 35) Nightingale J, Woodward M on behalf of the Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006; 55 (Suppl IV): iv1–iv12