

**2022年2月改訂(第3版)

*2021年8月改訂

GLP-2アナログ製剤

テデュグルチド(遺伝子組換え)皮下注用製剤

日本標準商品分類番号

872499

貯法:凍結を避け、25℃以下で保存
有効期間:4年

レベスティブ®皮下注用3.8mg
Revestive®3.8mg for S.C. Injection

規制区分:劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30300AMX00295
*販売開始	2021年8月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 胃腸、肝胆道系又は膵臓に悪性腫瘍を有する患者 [8.1、8.2、9.1.1参照]
- 2.3 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 [8.1、8.2、9.1.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

レベスティブ皮下注用3.8mgは、次の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。

販売名	レベスティブ皮下注用3.8mg
有効成分	1バイアル中 テデュグルチド(遺伝子組換え) ^{注1)} 5mg ^{注2)}
添加剤	1バイアル中 D-マンニトール 15mg、L-ヒスチジン 3.88mg、リン酸水素二ナトリウム七水和物 2.29mg、リン酸水素二ナトリウム二水和物 0.76mg、リン酸二水素ナトリウム一水和物 0.43mg、リン酸二水素ナトリウム水和物 0.24mg、pH調節剤
添付溶解液	1シリンジ中 日局注射用水0.5mL

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により大腸菌を用いて製造される。

**注2) 調整した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し、1バイアルから3.8mgを注射するに足る量を確保するため過量充填されており、添付溶解液0.5mLで溶解した時に10mg/mLとなる。[14.1.1、14.1.4、14.1.5参照]

3.2 製剤の性状

販売名	レベスティブ皮下注用3.8mg
剤形	注射剤(バイアル)
性状	白色の粉末の凍結乾燥製剤 本剤を添付溶解液で溶解するとき、無色澄明の液となる。
pH	6.9~7.9 ^{注)}
浸透圧比	約1(日局生理食塩液に対する比) ^{注)}

注) 添付溶解液で溶解したとき。

4. 効能又は効果

短腸症候群

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 修正月齢4ヵ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。[9.7.1参照]

6. 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0.05mg/kgを皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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ヵ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ヵ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本剤の投与継続の必要性を検討すること。
- 7.2 中等度以上の腎機能障害(クレアチンクリアランス50mL/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0.025mg/kgとすること。[9.2.1、16.6.1参照]
- 7.3 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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 臨床試験において、大腸ポリープが報告されている。成人では、本剤の投与開始前の6ヵ月以内に大腸内視鏡検査又は他の画像検査等を実施し、大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1年から2年の間に、大腸内視鏡検査又は他の画像検査等により経過を観察することが望ましい。大腸ポリープのリスクの高い患者では、必要に応じてその後5年以内を目途に大腸内視鏡検査を行うこと。大腸ポリープを認めた場合には、最新のポリープの治療に関するガイドライン等を参考に適切な処置を行うこと。大腸癌と診断された場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。1歳以上の小児では、本剤の投与開始前に便潜血検査を行うこと。原因不明の潜血が認められた場合には大腸内視鏡検査又は他の画像検査等を行い、大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。便潜血検査で原因不明の潜血が認められた小児では、本剤投与中は年1回の頻度で便潜血検査を行うこと。1歳未満の小児では、実施可能性も考慮した上で投与開始前の便潜血検査及び大腸内視鏡検査等を実施すること。全ての小児で、本剤投与中は投与開始1年後、それ以降は5年ごと、及び原因不明の消化管出血が認められた場合には、大腸内視鏡検査又は他の画像検査等を行い、大腸ポリープの有無を確認することが望ましい。大腸ポリープ又は大腸癌を認めた場合は適切な処置を行うこと。

本剤投与終了後は必要に応じて便潜血検査及び大腸内視鏡検査等を実施すること。[2.2、2.3、11.1.1参照]

- 8.2 本剤の薬理作用及び非臨床試験成績から、胃、小腸、肝胆道系及び膵臓にポリープや増殖性変化が認められる可能性があるため、本剤の投与開始前、投与中及び投与終了後は患者の状態を十分観察し、胃、小腸、肝胆道系又は膵臓に悪性腫瘍が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。胃、小腸、肝胆道系又は膵臓に良性の腫瘍が認められた場合には、切除を検討する等、適切な処置を行うこと。[2.2、2.3、9.1.1参照]
- 8.3 胆嚢炎、胆管炎及び胆石症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査(ビリルビン、ALP等)や画像検査を行うこと。[11.1.3参照]
- 8.4 慢性膵炎、急性膵炎、膵管狭窄、膵感染等の膵疾患があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に膵機能検査(リパーゼ、アミラーゼ等)や画像検査を行うこと。[11.1.4参照]
- 8.5 本剤投与により、消化管から吸収される水分量が増加し、体液量が過剰となり、うっ血性心不全があらわれることがある。一方で、短腸症候群の患者は脱水症になりやすいため、本剤投与中は経静脈栄養量を注意深く調整すること。特に本剤の投与開始から数ヵ月間、中止時、急激に電解質バランスや体液量が変動するおそれがある場合(脱水、感染、腸閉塞、術後等)には、電解質バランス及び体液量の状態を注意深く観察すること。また、急激な体重増加、顔面や下肢の浮腫、呼吸困難等が認められた場合には、医師に相談するよう患者又はその家族に指導すること。なお、臨床試験において、投与開始4週間後まで体液量の過剰が高い頻度で認められた。[11.1.5参照]
- 8.6 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、以下の点に注意すること。
 - 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、本剤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。また、適用後、本剤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など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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 胃腸、肝胆道系及び膵臓以外に悪性腫瘍を有する患者
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。非臨床試験において、胃腸、肝胆道系及び膵臓の増殖性変化が認められている^{1,2)}。また臨床試験において、腸ポリープが認められている³⁾。[2.2、2.3、8.1、8.2、11.1.1参照]
- 9.1.2 心不全及び高血圧等の心血管疾患の既往歴のある患者
特に投与開始から数ヵ月間は体液量の状態を注意深く観察すること。吸収水分量の増加により、うっ血性心不全のリスクが高まるおそれがある。[8.5、9.8、11.1.5参照]

9.2 腎機能障害患者

- 9.2.1 中等度以上の腎機能障害患者(クレアチンクリアランス50mL/min未満)
投与量を半量にすること。腎機能の低下に応じて、血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、9.7.2、16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。マウス及びラットのがん原性試験において、それぞれ臨床用量の45.1倍以上及び9.8倍以上の曝露量で2年間曝露した結果、胃腸、肝胆

道系及び膵臓の増殖性変化が認められた²⁾。一方、生殖発生毒性試験において、ラットの母動物に臨床用量の219倍の曝露量で妊娠6～17日まで曝露した結果、母動物及び児ともに異常は認められなかった⁴⁾。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットにおいて、乳汁中への移行が確認されている⁵⁾。マウス及びラットのがん原性試験において、それぞれ臨床用量の45.1倍以上及び9.8倍以上の曝露量で2年間曝露した結果、胃腸、肝胆道系及び膵臓の増殖性変化が認められた²⁾。一方、生殖発生毒性試験において、ラットの母動物に臨床用量の500倍の投与量で妊娠7日～分娩後20日まで曝露した結果、母動物及び児ともに異常は認められなかった⁶⁾。

9.7 小児等

9.7.1 修正月齢4ヵ月未満の患者への投与は推奨されない。修正月齢4ヵ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 本剤は0.5mg未満の投与量を調整できないため、以下の患者には用いないこと。

- 体重10kg未満
- 体重20kg未満の中等度以上の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス50mL/min未満）：中等度以上の腎機能障害患者では投与量を半量にする必要があるため。[9.2.1参照]

9.8 高齢者

電解質バランス及び体液量の状態を注意深く観察しながら慎重に投与すること。腎機能や心機能が低下していることがあり、脱水による腎機能障害、体液量の過剰によるうっ血性心不全等があらわれるおそれがある。[8.5、9.1.2、11.1.5、16.6.3参照]

10. 相互作用

本剤の薬理作用により、併用する経口剤の吸収を高める可能性があるため、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて併用する経口剤の投与量を調整すること。特に、漸増投与が必要又は治療域が狭い経口剤を併用する場合には注意すること。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 腸ポリープ（1.7%）
大腸ポリープ、十二指腸ポリープ等の腸ポリープがあらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 腸閉塞、消化管ストーマの閉塞（3.0%）
結腸狭窄、小腸狭窄等の腸閉塞、消化管ストーマの閉塞があらわれることがある。

11.1.3 胆嚢・胆道障害（1.7%）
胆嚢炎、急性胆嚢炎、胆管炎、胆石症等の胆嚢・胆道障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.4 膵疾患（0.9%）
慢性膵炎、急性膵炎、膵管狭窄、膵感染等の膵疾患があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.5 体液貯留（4.3%）
体液貯留により、うっ血性心不全（0.4%）があらわれることがある。[8.5、9.1.2、9.8参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
胃腸障害	腹痛	腹部膨満、悪心、嘔吐	鼓腸	
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位疼痛等）			
免疫系障害				過敏症
感染症および寄生虫症			インフルエンザ様疾患	鼻咽頭炎、インフルエンザ
傷害、中毒および処置合併症	消化管ストーマ合併症（ストーマサイズの増大、ストーマ乳頭サイズの増大等）			
代謝および栄養障害			食欲減退	
神経系障害			頭痛	
精神障害			不眠症	
呼吸器、胸郭および縦隔障害				咳嗽

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

** 14.1.1 バイアル中のテデュグルチド（遺伝子組換え）5mgを添付の溶解液0.5mL全量で用時溶解し、テデュグルチド（遺伝子組換え）10mg/mLの濃度として用いる。[3.1、14.1.4、14.1.5参照]

14.1.2 本剤に溶解液を加えた後、バイアルを掌に挟んで転がし、その後穏やかに1回反転させること。（激しく振とうしないこと）

14.1.3 調製後、濁り、微粒子、沈殿等が認められる場合には使用しないこと。

** 14.1.4 バイアルあたり、注射液0.38mL又はそれ以上を注射用シリンジへ採取できる。注射液0.38mLはテデュグルチド（遺伝子組換え）の投与量3.8mgに相当する。[3.1、14.1.1、14.1.5参照]

** 14.1.5 注射液をバイアルから注射用シリンジに全量採取した後、テデュグルチド（遺伝子組換え）10mg/mLの濃度で必要な注射液量へ調整すること。[3.1、14.1.1、14.1.4参照]

14.1.6 調製後は速やかに投与すること。本剤は保存剤を含有していないため、調製後は3時間以内に使用すること。未使用分は廃棄すること。

14.1.7 注射液は凍結させないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。投与部位は投与毎に変更すること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には投与しないこと。

14.2.3 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

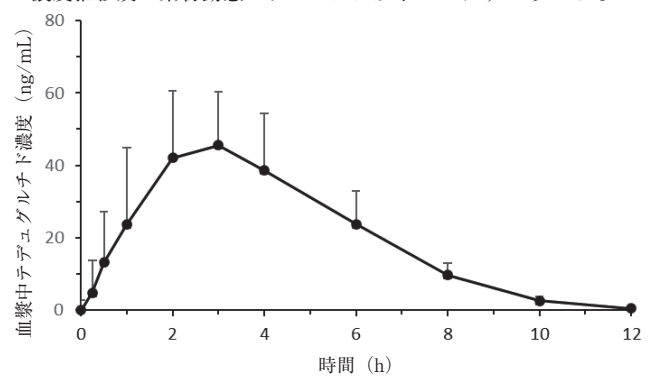
ペプチド製剤では免疫原性を示すことが知られており、本剤投与により抗体が発現する可能性がある。海外の臨床試験では1日1回本剤0.05mg/kgを皮下投与した被験者において、投与開始3ヵ月後で3%（2/60例）、6ヵ月後で17%（13/77例）、12ヵ月後で24%（16/67例）、24ヵ月後で33%（11/33例）、30ヵ月後で48%（14/29例）に抗テデュグルチド抗体の発現が確認された。国内の臨床試験では1日1回本剤0.05mg/kgを皮下投与した被験者において、投与開始6ヵ月後で1/6例、39ヵ月後で2/5例に抗テデュグルチド抗体の発現が確認された。抗テデュグルチド抗体の発現が確認された被験者において、臨床的に問題となる安全性の所見、効果の減弱又は薬物動態への影響は認められなかった⁷⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

経静脈栄養を必要とする日本人成人短腸症候群患者7例を対象に本剤0.05mg/kgを単回皮下投与した時の血漿中テデュグルチド濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁸⁾。



単回投与時の血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）

本剤0.05mg/kgを単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	7例	49.5 ± 16.43
T _{max} (h)	7例	3.6 ± 1.64
AUC _{0-inf} (ng · h/mL)	6例	252 ± 85.37
t _{1/2} (h)	6例	1.1 ± 0.21
CL/F/weight (mL/h/kg)	6例	229 ± 101.4
V _z /F/weight (mL/kg)	6例	356 ± 189.2

平均値 ± 標準偏差

16.1.2 反復投与

(1) 成人

経静脈栄養を必要とする成人短腸症候群患者12例を対象に本剤0.03～0.15mg/kgを1日1回21日間皮下投与した時の薬物動態パラメータはDay 1及びDay 21で類似しており、蓄積性は認められなかった⁹⁾。また、0.03～0.15mg/kgの範囲で用量比例性が認められた⁹⁾ (注) (外国人データ)。

注) 本剤の承認用量は1日1回0.05mg/kgである。

本剤0.03～0.15mg/kgを1日1回反復皮下投与時の薬物動態パラメータ

	0.03mg/kg (3例)		0.10mg/kg (5例)		0.15mg/kg (4例)	
	Day 1	Day 21	Day 1	Day 21	Day 1	Day 21
C _{max} (ng/mL)	39.7 ± 16.9	43.4 ± 10.5	122.5 ± 64.6	111.9 ± 30.5	179.4 ± 119.9	138.5 ± 70.9
T _{max} (h)	3.3 ± 2.3	2.7 ± 0.3	3.1 ± 0.7	2.7 ± 0.6	3.3 ± 0.6	3.5 ± 0.7
AUC _{0-inf} (ng · h/mL)	236.9 ^{注)}	-	565.6 ± 296.5	-	825.0 ± 204.5	-
AUC _τ (ng · h/mL)	139.7 ± 86.1	148.5 ± 42.8	539.0 ± 286.7	533.0 ± 197.9	792.3 ± 217.4	698.8 ± 261.7

	0.03mg/kg (3例)		0.10mg/kg (5例)		0.15mg/kg (4例)	
	Day 1	Day 21	Day 1	Day 21	Day 1	Day 21
t _{1/2} (h)	20 ^{注1)}	12±0.9	16±0.9	12±0.1	20±0.7	15±0.1 ^{注2)}

平均値±標準偏差
注1) 1例の個別値
注2) 3例

(2) 小児

修正月齢4ヵ月以上15歳以下の経静脈栄養を必要とする日本人短腸症候群患者を対象に本剤0.05mg/kgを反復皮下投与した時の血漿中テデュグルチド濃度は以下のとおりであった¹⁰⁾。

本剤0.05mg/kgを1日1回反復皮下投与時の血漿中テデュグルチド濃度 (ng/mL)

Day 1	1歳以上 (6例)		1歳未満 (2例)			
	投与後1時間	23.7±12.8 (6例)	63.7 ^{注1)} (2例)	投与後6時間	6.1±4.6 (4例)	3.6 ^{注2)} (1例)
Week 4	投与後2時間	26.2±9.1 (6例)	31.2 ^{注1)} (2例)	投与後4時間	18.3±12.4 (6例)	7.2 ^{注1)} (2例)

平均値±標準偏差
注1) 2例の平均値
注2) 1例の個別値

16.2 吸収

本剤を腹部に皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは87.1%であった¹¹⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

テデュグルチドのヒト血漿蛋白結合率は検討した濃度範囲 (25、100、1000及び10000ng/mL) で、79.2%~93.5%であった (*in vitro*)¹²⁾。

16.4 代謝

テデュグルチドは天然型GLP-2 (グルカゴン様ペプチド-2) と同様に加水分解による代謝を受け、ペプチドやアミノ酸に分解されると考えられる。テデュグルチドはヒト肝細胞中で安定であり、肝細胞に関連する代謝経路はないことが示唆された (*in vitro*)¹³⁾。

16.5 排泄

健康被験者を対象に本剤を静脈内投与後のクリアランスは約123mL/h/kgで糸球体ろ過量 (GFR) にほぼ等しく、テデュグルチドが主として腎臓を介して消失することが示唆された¹¹⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

中等度並びに重度腎機能障害及び末期腎不全の患者に本剤10mgを単回皮下投与した時の血漿中テデュグルチド濃度のAUC_{0-inf}及びC_{max}は、腎機能障害の重症度が高いほど高値となり、中等度腎機能障害及び末期腎不全の患者では腎機能正常者と比較してAUC_{0-inf}がそれぞれ1.5倍及び2.6倍、C_{max}がそれぞれ1.6倍及び2.1倍であった¹⁴⁾ (外国人データ)。また、母集団薬物動態解析の結果、軽度腎機能障害の日本人患者でのCL/F及びV_c/Fの平均値は腎機能正常の日本人患者での値との差が10%以内であったが、中等度腎機能障害の日本人患者では腎機能正常の日本人患者と比較してCL/F及びV_c/Fがそれぞれ37%及び24%低かった¹⁵⁾。[7.2、9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類、グレードB) に本剤20mgを単回皮下投与した時の血漿中テデュグルチド濃度のC_{max}及びAUCは、中等度の肝障害を有する被験者の方が、肝機能正常者よりも10%~15%低かった¹⁶⁾ (外国人データ)。

16.6.3 高齢者

本剤10mgを単回皮下投与した時の血漿中テデュグルチド濃度のC_{max}及びAUCは、65歳未満の健康被験者と65歳以上の健康被験者で同程度であった¹⁴⁾ (外国人データ)。[9.8参照]

16.6.4 母集団薬物動態解析

外国人健康成人並びに日本人及び外国人の短腸症候群患者 (成人及び小児) (478例) から得られた血漿中テデュグルチド濃度データ (6,775ポイント) を用いて母集団薬物動態解析を行った。日本人成人及び小児短腸症候群患者に本剤0.05mg/kgを1日1回反復皮下投与した時の母集団薬物動態解析の結果に基づき推定した薬物動態パラメータは以下のとおりであった^{17,18)}。

日本人短腸症候群患者における本剤0.05mg/kgを1日1回反復皮下投与時の推定薬物動態パラメータ

	18歳以上 (14例)	18歳未満 (11例)
C _{max,ss} (ng/mL)	46.3±11.0	32.2±11.9
AUC _{ss} (ng·h/mL)	232±52.9	102±31.1
t _{1/2} (h)	1.10±0.304	0.890±0.294
CL/F/weight (L/h/kg)	0.228±0.0520	0.512±0.164
V _c /F/weight (L/kg)	0.348±0.0760	0.619±0.156

平均値±標準偏差

16.7 薬物相互作用

薬物相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。テデュグルチドはCYP450の阻害及び誘導を引き起こさないことが示された (*in vitro*)¹⁹⁾。また、テデュグルチドはP-gpの基質や阻害剤ではないことが示された (*in vitro*)¹⁹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 成人短腸症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験

(1) 国内第Ⅲ相試験 (単群非盲検試験)

経静脈栄養を必要とする16歳以上の日本人短腸症候群患者7例を対象に本剤0.05mg/kgを1日1回24週間皮下投与した。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。また、被験者が自己投与方法を習得したと治験担当医師に判断された後に、自己投与を実施した。投与20週及び24週の両時点で週間経静脈栄養量のベースラインからの減少が20%以上を達成した被験者の割合は57.1% (4/7例)であった。24週における週間経静脈栄養量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) 及び変化率 (平均値±標準偏差) は-3.3±3.61L/週及び-25.6±25.52%であった。本試験中に経静脈栄養からの完全離脱を達成した被験者は認められなかった。24週時点の週間経静脈栄養施行日数のベースラインからの変化日数 (平均値±標準偏差) は-0.5±1.2日/週であった²⁰⁾。副作用発現頻度は、57.1% (4/7例) であり、主な副作用は、腹部膨満28.6% (2/7例) であった²¹⁾。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (二重盲検比較試験)

経静脈栄養を必要とする18歳以上の短腸症候群患者86例を対象に、本剤0.05mg/kgを1日1回もしくはプラセボを皮下投与した。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、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。また、被験者が自己投与方法を習得したと治験担当医師に判断された後に、自己投与を実施した。投与20週及び24週の両時点で週間経静脈栄養量のベースラインからの減少が20%以上を達成した被験者の割合は本剤0.05mg/kg群で62.8% (27/43例)、プラセボ群で30.2% (13/43例) であり、本剤0.05mg/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検定)²²⁾。24週における週間経静脈栄養量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) 及び変化率 (平均値±標準偏差) は、本剤0.05mg/kg群で-4.4±3.8L/週及び-32.4±18.9%、プラセボ群で-2.3±2.7L/週及び-21.3±25.4%であった²³⁾。本試験中に経静脈栄養からの完全離脱を達成した被験者は認められなかった。24週において週間経静脈栄養施行日数にベースラインから1日以上減少がみられた被験者の割合は、本剤0.05mg/kg群で53.8% (21/39例)、プラセボ群で23.1% (9/39例) であった²³⁾。副作用発現頻度は、54.8% (23/42例) であった。主な副作用は、消化管ストーマ合併症23.8% (10/42例)、腹部膨満、腹痛、悪心がそれぞれ16.7% (7/42例) であった²²⁾。

17.1.2 小児短腸症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験

(1) 国内第Ⅲ相試験 (単群非盲検試験)

経静脈栄養を必要とする修正月齢4ヵ月~15歳までの日本人小児短腸症候群患者10例 [小児8例 (1~15歳) 及び乳児2例 (4~12ヵ月未満)] を対象に本剤0.05mg/kgを1日1回24週間皮下投与した。なお、被験者が自己投与方法を習得したと治験担当医師に判断された後に、自己投与を実施した。解析対象とした8例 (小児6例、乳児2例) について、週間経静脈栄養量のベースラインからの減少が20%以上を達成した被験者の割合は小児被験者で66.7% (4/6例)、乳児被験者で50.0% (1/2例) であった。投与終了時における経静脈栄養量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) 及び変化率 (平均値±標準偏差) は、小児被験者において-14.5±8.03mL/kg/日及び-35.7±33.18%、乳児被験者において-26.2±13.61mL/kg/日及び-26.7±15.14%であった。小児被験者1例にて、経静脈栄養からの完全離脱を達成した。乳児被験者において経静脈栄養からの完全離脱を達成した被験者は認められなかった²⁴⁾。小児被験者における投与終了時の週間経静脈栄養施行日数のベースラインからの変化日数 (平均値±標準偏差) は-1.2±2.86日/週であった²⁵⁾。乳児被験者では経静脈栄養施行日数の減少はみられなかった²⁴⁾。副作用発現頻度は、小児で75.0% (6/8例)、乳児で0% (0/2例) であった。主な副作用 (小児) は、注射部位紅斑37.5% (3/8例)、腹痛25.0% (2/8例) であった²⁴⁾。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (二重盲検比較試験)

経静脈栄養を必要とする1~17歳までの短腸症候群患者59例を対象に本剤0.025mg/kg^{注1)}又は0.05mg/kgを1日1回皮下投与もしくは標準的な薬物療法を24週間行った。なお、被験者が自己投与方法を習得したと治験担当医師に判断された後に、自己投与を実施した。投与終了時において週間経静脈栄養量のベースラインからの減少が20%以上を達成した被験者の割合は、本剤0.05mg/kg/日群で69.2% (18/26例)、標準治療群で11.1% (1/9例) であった。投与終了時における経静脈栄養量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) 及び変化率 (平均値±標準偏差) は、本剤0.05mg/kg/日群で-23.30±17.50mL/kg/日及び-41.57±28.90%、標準治療群で-6.03±4.55mL/kg/日及び-10.21±13.59%であった。投与終了時までに本剤0.05mg/kg/日群の11.5% (3/26例) が経静脈栄養からの完全離脱を達成した。標準治療群では経静脈栄養からの完全離脱を達成した被験者は認められなかった。本剤0.05mg/kg/日群における投与終了時の週間経静脈栄養施行日数のベースラインからの変化日数 (平均値±標準偏差) は-1.34±2.24日/週であった。標準治療群では、

週間経静脈栄養施行日数は減少しなかった²⁶⁾。
副作用発現頻度は、本剤0.05mg/kg群で26.9% (7/26例)であった²⁶⁾。
注) 本剤の承認用量は1日1回0.05mg/kgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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) 類縁体である。GLP-2は腸管内分泌細胞 (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。GLP-2によりGLP-2受容体が活性化すると細胞内環状アデノシンリン酸 (cAMP) が上昇し、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が活性化される²⁷⁻³¹⁾。

18.2 *In vitro*活性

cAMPを指標としたヒトGLP-2受容体に対する50%有効濃度は、テデュグルチド (0.5nmol/L) と天然型ヒトGLP-2 (0.7nmol/L) で類似していた^{32, 33)}。

18.3 腸管に対する作用

テデュグルチドは、マウス及びラットにおいて、小腸及び大腸の重量及び長さ、絨毛高及び陰窩深、タンパク質及びDNA含量を増加させた³⁴⁾。また、ラット中心静脈栄養 (TPN) 誘発性腸形成不全モデルにおいて、腸管重量並びにタンパク質及びDNA含量を回復させ、絨毛高及び絨毛高/陰窩深比を増加させた³⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：テデュグルチド (遺伝子組換え)

(Teduglutide [Genetical Recombination]) [JAN]

分子式：C₁₆₄H₂₅₂N₄₄O₅₅S

分子量：3,752.08

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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

1バイアル (日局注射用水0.5mL入りシリンジ1本及びバイアルアダプター1個添付)

7バイアル (日局注射用水0.5mL入りシリンジ7本及びバイアルアダプター7個添付)

*23. 主要文献

- 1) テデュグルチドの反復投与毒性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.3)
- 2) テデュグルチドのがん原性試験 (2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.5)
- 3) テデュグルチドの有害事象 (2021年6月23日承認、CTD 2.7.4.2.1.5.2)
- 4) テデュグルチドのラット胚・胎児発生毒性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.6.2.1)
- 5) テデュグルチドの胎盤通過及び乳汁移行 (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.4)
- 6) テデュグルチドのラット出生前/出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.6.3.1)
- 7) テデュグルチドの免疫原性 (2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.4.1)
- 8) テデュグルチドの薬物動態試験成績① (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.3.1.2.2)
- 9) テデュグルチドの薬物動態試験成績② (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.3.1.1.1)
- 10) テデュグルチドの薬物動態試験成績③ (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.3.2.2.1)
- 11) テデュグルチドの薬物動態試験成績④ (2021年6月23日承認、CTD2.7.1.2.1.1)
- 12) テデュグルチドの血漿蛋白結合率 (2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.4.3)
- 13) テデュグルチドの代謝安定性 (2021年6月23日承認、CTD 2.6.4.5.1.1)
- 14) テデュグルチドの薬物動態試験成績⑤ (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.2.2)
- 15) テデュグルチドの母集団薬物動態解析① (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3.3.2)
- 16) テデュグルチドの薬物動態試験成績⑥ (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.2.2.1)
- 17) テデュグルチドの母集団薬物動態解析② (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3.2)
- 18) テデュグルチドの母集団薬物動態解析③ (2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3.3.4)

- 19) テデュグルチドの薬物動態学的薬物相互作用 (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.7)
- 20) テデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績① (2021年6月23日承認、CTD2.7.3.2)
- 21) テデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績② (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.16)
- 22) テデュグルチドの海外第Ⅲ相臨床試験成績① (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.13)
- 23) テデュグルチドの海外第Ⅲ相臨床試験成績② (2021年6月23日承認、CTD2.7.3.3)
- 24) テデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績③ (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.23)
- 25) テデュグルチドの国内第Ⅲ相臨床試験成績④ (2021年6月23日承認、CTD2.7.3.3)
- 26) テデュグルチドの海外第Ⅲ相臨床試験成績③ (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.18)
- 27) Cheeseman CI, et al. : Am J Physiol. 1996 ; 271 : G477-G482.
- 28) Cottrell JJ, et al. : Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006 ; 290 : G293-G300.
- 29) Dubé PE, et al. : Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007 ; 293 : E460-E465.
- 30) Orskov C, et al. : Regul Pept. 2005 ; 124 : 105-112.
- 31) Yusta B, et al. : J Biol Chem. 1999 ; 274 : 30459-30467.
- 32) Demchshyn LL, et al. : Gastroenterology. 1999 ; 116 suppl.2 : A545.
- 33) Demchshyn LL, et al. : Gastroenterology. 2001 ; 120 suppl.1 : A509.
- 34) テデュグルチドの腸管栄養活性、腸管粘膜バリア及び吸収に対する作用 (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.4、2.6.2.2.5)
- 35) テデュグルチドのTPN誘発性腸形成不全モデルに対する効果 (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.6)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00 ~ 17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

*25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号 (平成18年3月6日付) に基づき、2022年8月末日までは、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号