

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

甲状腺眼症治療用 IGF-1R 阻害剤  
テプロツムマブ（遺伝子組換え）凍結乾燥製剤

**テツペーザ<sup>®</sup> 点滴静注用 500mg**  
TEPEZZA<sup>®</sup> for Intravenous Infusion 500mg  
Teprotumumab (Genetical Recombination)

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中 テプロツムマブ（遺伝子組換え）524mg
一般名	和名：テプロツムマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Teprotumumab (Genetical Recombination) (JAN) (r-INN) teprotumumab
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年9月24日 薬価基準収載年月日：2024年11月20日 販売開始年月日：2024年11月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アムジェン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アムジェン株式会社 TEL：0120-790-549（フリーダイヤル） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.amgen.co.jp/products/for-physicians">https://www.amgen.co.jp/products/for-physicians</a>

本 I F は 2025 年 11 月 作成 の 電子化された添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的特性	2	
3. 製品の製剤学的特性	2	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	
(1) 承認条件	3	
(2) 流通・使用上の制限事項	3	
6. RMPの概要	3	
<b>II. 名称に関する項目</b>		
1. 販売名	4	
(1) 和名	4	
(2) 洋名	4	
(3) 名称の由来	4	
2. 一般名	4	
(1) 和名(命名法)	4	
(2) 洋名(命名法)	4	
(3) ステム	4	
3. 構造式又は示性式	4	
4. 分子式及び分子量	5	
5. 化学名(命名法)又は本質	5	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		
1. 物理化学的性質	6	
(1) 外観・性状	6	
(2) 溶解性	6	
(3) 吸湿性	6	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	6	
(5) 酸塩基解離定数	6	
(6) 分配係数	6	
(7) その他の主な示性値	6	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		
1. 剤形	7	
(1) 剤形の区別	7	
(2) 製剤の外観及び性状	7	
(3) 識別コード	7	
(4) 製剤の物性	7	
(5) その他	7	
2. 製剤の組成	7	
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	7	
(2) 電解質等の濃度	7	
(3) 熱量	7	
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	
4. 力価	8	
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8	
9. 溶出性	8	
10. 容器・包装	8	
(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	8	
(2) 包装	8	
(3) 予備容量	8	
(4) 容器の材質	8	
11. 別途提供される資材類	9	
12. その他	9	
<b>V. 治療に関する項目</b>		
1. 効果又は効果	10	
2. 効能又は効果に関連する注意	10	
3. 用法及び用量	10	
(1) 用法及び用量の解説	10	
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10	
4. 用法及び用量に関連する注意	11	
5. 臨床成績	12	
(1) 臨床データパッケージ	12	
(2) 臨床薬理試験	14	
(3) 用量反応探索試験	15	
(4) 検証的試験	16	
1) 有効性検証試験	16	
2) 安全性試験	39	
(5) 患者・病態別試験	44	
(6) 治療的使用	44	
1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、製造販売後 臨床試験の内容	44	
2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	44	
(7) その他	44	
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	45	
2. 薬理作用	45	
(1) 作用部位・作用機序	45	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	45	
1) in vitro 薬理試験	45	
2) in vivo 薬理試験	47	
3) 臨床における薬力学試験	47	
(3) 作用発現時間・持続時間	48	

# 目次

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	49
(1) 治療上有効な血中濃度	49
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	49
1) 単回投与時の薬物動態 〔健康成人；外国人データ、 海外第Ⅰ相試験〕	49
2) 反復投与時の薬物動態	50
(3) 中毒域	50
(4) 食事・併用薬の影響	50
2. 薬物速度論的パラメータ	51
(1) 解析方法	51
(2) 吸収速度定数	51
(3) 消失速度定数	51
(4) クリアランス	51
(5) 分布容積	51
(6) その他	51
3. 母集団（ポピュレーション）解析	52
(1) 解析方法	52
(2) パラメータ変動要因	52
4. 吸収	52
5. 分布	52
(1) 血液－脳関門通過性	52
(2) 血液－胎盤関門通過性	52
(3) 乳汁への移行性	53
(4) 髄液への移行性	53
(5) その他の組織への移行性	53
(6) 血漿蛋白結合率	53
6. 代謝	53
(1) 代謝部位及び代謝経路	53
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、 寄与率	53
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	53
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	53
7. 排泄	53
8. トランスポーターに関する情報	53
9. 透析等による除去率	54
10. 特定の背景を有する患者	54
(1) 腎機能障害	54
(2) 肝機能障害	54
11. その他	54

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	55
2. 禁忌内容とその理由	55
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	55
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	55
5. 重要な基本的注意とその理由	56
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	57
(1) 合併症・既往歴等のある患者	57
(2) 腎機能障害患者	57
(3) 肝機能障害患者	57
(4) 生殖能を有する者	57

(5) 妊婦	58
(6) 授乳婦	58
(7) 小児等	58
(8) 高齢者	58
7. 相互作用	59
(1) 併用禁忌とその理由	59
(2) 併用注意とその理由	59
8. 副作用	59
(1) 重大な副作用と初期症状	59
(2) その他の副作用	61
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	64
10. 過量投与	64
11. 適用上の注意	64
12. その他の注意	65
(1) 臨床使用に基づく情報	65
(2) 非臨床試験に基づく情報	65

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	66
(1) 薬効薬理試験	66
(2) 安全性薬理試験	66
(3) その他の薬理試験	66
2. 毒性試験	66
(1) 単回投与毒性試験	66
(2) 反復投与毒性試験	67
(3) 遺伝毒性試験	67
(4) がん原性試験	67
(5) 生殖発生毒性試験	67
1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する 試験	67
2) 胚・胎児発生試験	67
3) 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	68
(6) 局所刺激性試験	68
(7) その他の特殊毒性	68
1) 抗体依存性細胞傷害試験	68
2) ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いる 交差反応性試験	68
3) 溶血性及び血液適合性試験	68

# 目次

---

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 ..... 69
2. 有効期間 ..... 69
3. 包装状態での貯法 ..... 69
4. 取扱い上の注意 ..... 69
5. 患者向け資材 ..... 69
6. 同一成分・同効薬 ..... 69
7. 国際誕生年月日 ..... 69
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、  
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .... 70
9. 効能又は効果追加、用法及び  
用量変更追加等の年月日及びその内容 .... 70
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び  
その内容 ..... 70
11. 再審査期間 ..... 70
12. 投薬期間制限に関する情報 ..... 70
13. 各種コード ..... 70
14. 保険給付上の注意 ..... 70

## XI. 文献

1. 引用文献 ..... 71
2. その他の参考文献 ..... 72

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 ..... 73
  - (1) 外国における承認状況 ..... 73
  - (2) 外国における効能又は  
効果及び用法及び用量 ..... 73
2. 海外における臨床支援情報 ..... 74
  - (1) 妊婦に関する海外情報 ..... 74
  - (2) 小児等に関する記載 ..... 75

## XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに  
あたっての参考情報 ..... 76
  - (1) 粉碎 ..... 76
  - (2) 崩壊・懸濁性及び  
経管投与チューブの通過性 ..... 76
2. その他の関連資料 ..... 76

## 略語表

### 略語及び用語の定義

略語又は用語	定義/説明	
Ab	antibody	抗体
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
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
AUC <sub>0-inf</sub>	area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	投与後0時間から無限大時間まで外挿した血中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>ss</sub>	area under the concentration-time curve at steady state	定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
CAS	Clinical Activity Score	炎症の古典的な特色に基づく活動性評価
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum observed concentration	最高血中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン-マンテル-ヘンツェル検定
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome	チトクロム、シトクロム
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性Fc受容体
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FITC	fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
GAG	glycosaminoglycan	グリコサミノグリカン
GO-QoL	Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire	バセドウ病眼症の生活の質に関する質問票
HbA1c	glycated hemoglobin	糖化ヘモグロビン
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IGF-1	insulin-like growth factor-1	インスリン様成長因子-1
IGF-1R	insulin-like growth factor-1 receptor	インスリン様成長因子-1受容体
IGF-2	insulin-like growth factor-2	インスリン様成長因子-2
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	Intent to Treat	—
IV	intravenous (ly)	静脈内
K <sub>d</sub>	dissociation constant	解離定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MMRM	mixed model for repeated measures	反復測定混合モデル
PD	pharmacodynamic (s)	薬力学
PK	pharmacokinetic (s)	薬物動態
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT interval	補正QT間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia method	Fridericia法を用いて心拍数で補正したQT間隔
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20	ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
SC	subcutaneous (ly)	皮下
SP2/0	a murine myeloid cell line	マウス骨髄細胞株
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
t <sub>1/2</sub>	terminal half-life	半減期

## 略語表

略語又は用語	定義／説明	
TBII	TSH binding inhibitory immunoglobulin	TSH結合阻害性免疫グロブリン
TED	thyroid eye disease	甲状腺眼症
$t_{max}$	time of maximum observed concentration	最高血中濃度到達時間
TSAb	thyroid stimulating antibody	甲状腺刺激抗体
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限
$V_c$	volume of distribution in the central compartment	中心コンパートメントの分布容積
$V_p$	volume of distribution in the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
$V_z/F$	apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相の見かけの分布容積
WST	water soluble tetrazolium salts	水溶性テトラゾリウム塩
3T3-IGF-1R	mouse NIH3T3 fibroblasts overexpressing human IGF-1R	ヒトIGF-1受容体を過剰発現するNIH3T3マウス線維芽細胞

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

甲状腺眼症は、希少で重篤な自己免疫疾患の一種であり、バセドウ病や橋本病などの甲状腺疾患に伴ってみられる眼窩組織の炎症性の自己免疫性炎症性疾患である<sup>1)</sup>。甲状腺眼症では、眼球突出などの多彩な眼の症状、最重症例では視力障害をきたす可能性がある。甲状腺眼症の自然経過は活動期／急性期及び非活動期／慢性期からなる。初期の活動期／急性期では眼に炎症の徴候がみられ、徴候及び症状が悪化する。活動期／急性期には、眼窩痛、眼窩組織の炎症、眼球突出、眼瞼後退、斜視、及び複視がみられることがある。甲状腺眼症の病態生理には、IGF-1受容体及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）受容体の関与が報告されている。眼窩線維芽細胞のIGF-1受容体とTSH受容体が複合体を形成してシグナル伝達が活性化されると、筋線維芽細胞や眼窩脂肪細胞への分化の促進、炎症性サイトカインの過剰産生に伴う眼窩組織の炎症・肥大、ヒアルロン酸などのGAGの過剰産生に伴う外眼筋の線維化などが引き起こされる<sup>2-5)</sup>。

テプロツムマブ（遺伝子組換え）（以下、テプロツムマブ [成分]、又は本剤 [製剤] と称する）は、完全ヒト型モノクローナル抗体であり、甲状腺眼症の治療薬として開発された。本剤は、IGF-1受容体に結合し、IGF-1受容体とTSH受容体のクロストークにより引き起こされる現象を抑制すると考えられている<sup>6-8)</sup>。これにより、甲状腺眼症の症状である眼球突出や炎症症状が改善する。

本剤について、日本人の活動性甲状腺眼症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（HZNP-TEP-303試験）、並びに外国人の活動性甲状腺眼症患者を対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（TED01RV試験及びHZNP-TEP-301試験）及びHZNP-TEP-301試験のオープンラベル継続試験（HZNP-TEP-302試験）を実施した。これらの臨床試験において、本邦では2023年12月に希少疾病用医薬品に指定され、2024年9月24日に「活動性甲状腺眼症」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

米国では2016年7月に画期的治療薬、2019年6月に希少疾病用医薬品に指定され、2020年1月に製造販売承認を取得している。

# I. 概要に関する項目

## 2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、世界初の甲状腺眼症治療薬として開発された完全ヒト型抗IGF-1受容体モノクローナル抗体である。IGF-1受容体に結合し、IGF-1受容体/TSH受容体シグナル伝達複合体を介する眼窩線維芽細胞の活性化及び増殖を阻害することで、眼窩軟部組織の炎症や肥大、ヒアルロン酸産生等を抑制すると考えられている。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
2. 国内第Ⅲ相試験における投与24週時の眼球突出奏効率<sup>\*1</sup>は、本剤群で88.9%（24/27例）、プラセボ群で11.1%（3/27例）であり、本剤群の眼球突出奏効率はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（検証的解析結果）〔群間差77.78%、 $p^{*2} < 0.0001$ 、95%信頼区間：60.7%、94.8%〕。（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照）  
※1：試験眼の眼球突出がベースラインから2mm以上減少し、かつ僚眼の眼球突出の悪化（2mm以上の増加）が認められない患者の割合  
※2：無作為化層別因子（喫煙状況）で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準両側5%
3. 国内第Ⅲ相試験における投与24週時の眼球突出のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤群で-2.36mm、プラセボ群で-0.37mmであり、本剤群の眼球突出のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった（群間差-1.99mm、 $p < 0.0001$ 、95%信頼区間：-2.75mm, -1.22mm）※。（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照）  
※：独立変数（ベースライン値からの変化）、共変量（ベースライン値、治療群、喫煙状況、来院、治療毎の来院、ベースライン値の相互作用毎の来院）を含む非構造化共分散行列を用いたMMRM解析、有意水準両側5%
4. 海外第Ⅰ相試験において、本剤1,500mgを単回静脈内投与後、血清中IGF-1濃度が上昇し、投与後70日間維持された（試験終了時のベースラインからの変化率は198%）。投与21日後にベースラインからの変化率は最も高くなり289%であった。（「VI. 2. (2) 3 臨床における薬力学試験」の項参照）
5. 通常、成人にはテプロツムマブ（遺伝子組換え）として初回は10mg/kgを、2回目以降は20mg/kgを7回、3週間間隔で計8回点滴静注する。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）
6. 重大な副作用として、聴覚障害、高血糖（1.9%）、糖尿病（3.8%）、Infusion reaction（1.9%）があらわれることがある。また、主な副作用として、脱毛症、筋痙縮（10%以上）、味覚不全、下痢、皮膚乾燥（5%以上10%未満）が報告されている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

治療学的特性の4.の臨床成績には国内承認外の用法及び用量が使用された症例が含まれる。

（注）本剤で承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

### 【用法及び用量】

通常、成人にはテプロツムマブ（遺伝子組換え）として初回は10mg/kgを、2回目以降は20mg/kgを7回、3週間間隔で計8回点滴静注する。

## 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

# I. 概要に関する項目

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材： ・適正使用ガイド (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照) 患者向け資材： ・テッパーザによる治療を受ける患者さんへ (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	-	

### <希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は予定される効能又は効果「甲状腺眼症」について希少疾病用医薬品に指定されている  
(令和5年12月22日付 医薬薬審発1222第Ⅲ号 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知指定  
番号 (R5薬) 第593号)。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

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) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

### 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

1.1 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】
高血糖 炎症性腸疾患 Infusion reaction 聴覚障害	胚・胎児毒性	該当なし
1.2 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<b>通常の医薬品安全性監視活動</b> ・自発報告、文献/学会情報、外国措置報告等の収集、確認及び分析に基づく安全対策の検討及び実行。
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b> ・一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<b>通常のリスク最小化活動</b> ・電子添文及び患者向医薬品ガイドを通じて、本剤投与のリスクに関する情報を提供する。
<b>追加のリスク最小化活動</b> ・医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布 ・患者向け情報提供資材の作成、提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

テッペーザ®点滴静注用 500mg

#### (2) 洋名

TEPEZZA® for Intravenous Infusion 500 mg

#### (3) 名称の由来

販売名「TEPEZZA」は、一般名Teprotumumabから派生した造語である。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

テプロツムマブ（遺伝子組換え）（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Teprotumumab (Genetical Recombination) (JAN)

(r-INN) teprotumumab

#### (3) ステム

ヒト型モノクローナル抗体：-umab

### 3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

#### H鎖

QVELVESGGG VVQPGRSQRL SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAI  
IWFDCSSTYY ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYFCAREL  
GRRYFDLWGR GTLVSVSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY  
FPEPVTVSWN SGALTSVHT FPAVLQSSGL YSLSSVTVTP SSSLGTQTYI  
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD  
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNMYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST  
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY  
TLPPSRDELDT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD  
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

#### L鎖

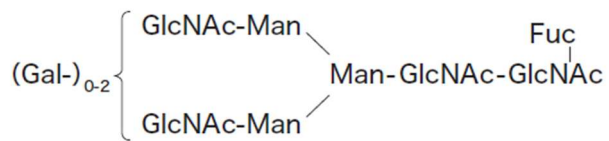
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD  
ASKRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISLLEP EDFAVYYCQQ RSKWPPWTFG  
QGTKVESKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK  
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ  
GLSSPVTKSF NRGEC

部分的ピログルタミン酸：H鎖Q1、L鎖E1、糖鎖結合：H鎖N298、部分的プロセシング：H鎖K448、ジスルフィド結合：H鎖C221-L鎖C215、H鎖C227-H鎖C227、H鎖C230-H鎖C230

## II. 名称に関する項目

---

主な糖鎖の推定構造：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>6476</sub>H<sub>10012</sub>N<sub>1748</sub>O<sub>2000</sub>S<sub>40</sub>（タンパク質部分、4本鎖）

C<sub>1041</sub>H<sub>1614</sub>N<sub>282</sub>O<sub>333</sub>S<sub>5</sub>（軽鎖）

C<sub>2197</sub>H<sub>3396</sub>N<sub>592</sub>O<sub>667</sub>S<sub>15</sub>（重鎖）

分子量：145,637.90（タンパク質部分、4本鎖）

23,567.97（軽鎖）

49,255.01（重鎖）

### 5. 化学名（命名法）又は本質

テプロツムマブ

本質：テプロツムマブは、遺伝子組換え抗インスリン様成長因子1受容体モノクローナル抗体であり、ヒトIgG1に由来する。テプロツムマブは、CHO細胞により産生される。テプロツムマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖（ $\gamma$ 1鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（ $\kappa$ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名：テプロツムマブ（遺伝子組換え） 開発記号：R1507、RO4858696、RV001、HZN-001、AMG 632

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色から淡白色の粉末又は塊（凍結乾燥製剤）で、日局注射用水で溶解する時、無色又はわずかに褐色の澄明な液となる。

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当しない

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (7) その他の主な示性値

該当しない

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-90~-70℃	60ヵ月	ポリカーボネート製容器及びポリプロピレン製の栓	規格内
加速試験	2~8℃	12ヵ月		CEX-HPLCにおける主ピークの増加傾向及び塩基性ピークの減少傾向が認められた。
苛酷試験	23~27℃/ 60±5%RH	12ヵ月		CEX-HPLCにおける主ピーク及び塩基性ピークの減少並びに酸性ピークの増加、SEC-HPLCにおけるHMWピークの増加傾向が認められた。

試験項目：性状、pH、純度、力価及び定量等

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ、陽イオン交換液体クロマトグラフィー

定量法：紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

#### (2) 製剤の外観及び性状

白色から淡白色の粉末又は塊（凍結乾燥製剤）で、日局注射用水で溶解する時、無色又はわずかに褐色の澄明な液となる。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：約5.5<sup>注)</sup>

浸透圧比：約1.2<sup>注)</sup>（日局生理食塩液に対する比）

注) 日局注射用水10mLで溶解時。

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤1バイアル中に次の成分を含有する。

	成分	分量
有効成分 (1 バイアル中) <sup>注1)</sup>	テプロツムマブ(遺伝子組換え) <sup>注2)</sup>	524mg
添加剤 (1 バイアル中) <sup>注1)</sup>	L-ヒスチジン	8.19mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	35.02mg
	ポリソルベート20	1.10mg
	トレハロース水和物	1040mg

注1) 調製時の損失を考慮し、1バイアルからテプロツムマブ（遺伝子組換え）500mgが投与できるよう、過量充填されている。

注2) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生される。

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2～8℃	60ヵ月	ガラスバイアル 及び塩化ブチル ゴム栓	規格内（継続中）。
加速試験	23～27℃/ 60±5%RH	12ヵ月		CEX-HPLCにおける主ピーク及び塩基性ピークの減少傾向並びに酸性ピークの増加傾向が認められた。
苛酷試験	38～42℃/ 75±5%RH	3ヵ月		CEX-HPLCにおける主ピークの減少傾向及び酸性ピークの増加傾向が認められた。
光安定性試験	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 <sup>2</sup> 以上、 23～27℃/60±5%RH			光に不安定

試験項目：性状、pH、純度、力価及び定量等

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

### 9. 溶出性

該当しない

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

1バイアル

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

バイアル：Type Iホウケイ酸ガラス製

ゴム栓：クロロブチルゴム

キャップ：アルミシール、ポリプロピレン

## IV. 製剤に関する項目

---

11. 別途提供される資材類  
該当しない

12. その他  
該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

活動性甲状腺眼症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤投与時に、聴覚障害（難聴、聴力低下、耳管機能障害、耳管開放、聴覚過敏、耳鳴、鼓膜障害等）があらわれることがあり、重篤かつ不可逆的な事象も報告されている。「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験で対象とされた患者背景、並びに本剤の有効性及び安全性の試験結果等も十分に理解した上で、適用患者を選択すること。軽症の活動性甲状腺眼症患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。〔8.1、9.1.1、11.1.1、17.1.1-17.1.3 参照〕

#### 【解説】

国内臨床試験、海外臨床試験における聴覚障害の発現を踏まえ、本剤投与患者の選択をすること。また、軽症の活動性甲状腺眼症患者については、国内外の臨床試験において有効性及び安全性を検討していないため、特に聴覚障害のリスクとベネフィットを考慮した上で本剤の選択を検討するために設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

- 承認を受けた用法及び用量

通常、成人にはテプロツムマブ（遺伝子組換え）として初回は10mg/kgを、2回目以降は20mg/kgを7回、3週間間隔で計8回点滴静注する。

#### 【解説】

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

テプロツムマブはIGF-1受容体阻害作用を有する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、投与期間中の薬剤の標的受容体占有率が臨床の有効性を評価する際に考慮すべき重要な因子である。過去の研究で、血清中テプロツムマブ濃度が20µg/mLに達するとIGF-1受容体の飽和度が90%を上回ることが示されている<sup>9)</sup>。

活動性甲状腺眼症を有する日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験（HZNP-TEP-303試験）を含む6試験〔TED01RV、HZNP-TEP-301（OPTIC）、HZNP-TEP-302（OPTIC-X）、HZNP-TEP-303（OPTIC-J）、HZNP-TEP-102及びHZNP-TEP-403試験〕のデータを用いた母集団PK解析において、解析対象とした用法及び用量（初回に10mg/kg、その後は20mg/kgを3週間間隔で7回静脈内投与）を投与された176例のデータに対するベイズ推定による事後解析推定値に基づくと、投与期間を通してテプロツムマブのトラフ濃度が20µg/mLを上回ることが確認された<sup>10)</sup>。

承認された用法及び用量と同様の方法で投与したOPTIC-J試験の日本人活動性甲状腺眼症患者では、テプロツムマブ投与前の濃度（トラフ濃度）の中央値（Q1, Q3）は、投与3週時（N=27）で30.6（26.4, 32.4）µg/mL、投与12週時（N=26）で120.5（106, 137）µg/mL、及び投与24週時（N=3）で155（142, 204）µg/mLであった。また、母集団薬物動態モデルに基づいたベイズ推定を用いて予測したシミュレーションから、平均トラフ濃度（標準偏差）は、投与3週時（10mg/kgの初回投与後）で39.3（8.44）µg/mL、投与24週時（20mg/kgを

## V. 治療に関する項目

3週間間隔で投与後)で159 (38.3)  $\mu\text{g/mL}$ であった。また、母集団PK解析での共変量モデルによる解析の結果、地域(日本、日本以外)はテプロツムマブのPKに対する統計学的に有意な共変量ではなかった。以上より、テプロツムマブのトラフ濃度は日本人の活動性甲状腺眼症患者と全ての甲状腺眼症患者で同様であり、PK特性も同様であると考えられた。

日本人及び海外の活動性甲状腺眼症患者を対象とした臨床試験で、本剤の承認された用法及び用量の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が認められ、忍容性も良好であった。日本人活動性甲状腺眼症患者で良好なベネフィット・リスクプロファイルを得られる本剤の投与レジメンとして、初回に10mg/kg、その後は20mg/kgを3週間間隔で静脈内投与を支持する重要なエビデンスが得られた。

以上より、本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはテプロツムマブ(遺伝子組換え)として初回は10mg/kgを、2回目以降は20mg/kgを7回、3週間間隔で計8回点滴静注する。」とした。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。投与時間は90分とすること。患者の忍容性が十分に確認された場合、3回目以降の投与時間は60分まで短縮することができる。忍容性が良好でない場合は、その後の投与における投与時間は90分以上とすること。

#### 【解説】

国内臨床試験、海外臨床試験における使用経験を踏まえ、点滴時間を設定した。投与量と投与時間は以下の表に示す。

回数	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
投与量	10mg/kg	20mg/kg	20mg/kg	20mg/kg	20mg/kg	20mg/kg	20mg/kg	20mg/kg
投与時間	90分	90分	60分 <sup>※</sup>	60分 <sup>※</sup>	60分 <sup>※</sup>	60分 <sup>※</sup>	60分 <sup>※</sup>	60分 <sup>※</sup>

※：忍容性が良好でない場合は、その後の注入時間は90分以上とすること。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

##### 臨床データパッケージ

相 (地域) /資料区分	試験番号	試験デザイン	投与群の登録例数 /選択基準	投与方法・投与期間	主要 目的
健康成人					
第Ⅰ相 (海外) /参考	HZNP-TEP-102 <sup>11)</sup>	オープンラベル、単回漸増	全体集団：37 コホート1：6 コホート2：10 コホート3：10 コホート4：11	コホート1：テプロツムマブ 750mg皮下投与 コホート2：テプロツムマブ 1,500mg皮下投与 コホート3：テプロツムマブ 1,500mg静脈内投与 コホート4：テプロツムマブ 1,500mg + rHuPH20 31,500U皮下投与	安全性 PK
活動性甲状腺眼症患者					
第Ⅱ相 (海外) /参考	TED01RV <sup>12)</sup>	二重遮蔽投与期間（24週間）			有効性 安全性
		無作為化、 二重遮蔽、 プラセボ対照、 並行群間比較	本剤群：42 <sup>a</sup> プラセボ群：45 <sup>a</sup>	本剤又はプラセボを3週間間 隔で計8回静脈内投与（初回 に10mg/kg、その後は 20mg/kg）	
第Ⅲ相 (海外) /参考	HZNP-TEP-301 (OPTIC) <sup>6,13)</sup>	二重遮蔽投与期間（24週間）			有効性 安全性
		無作為化、 二重遮蔽、 プラセボ対照、 並行群間比較	本剤群：41 プラセボ群：42	本剤又はプラセボを3週間間 隔で計8回静脈内投与（初回 に10mg/kg、その後は 20mg/kg）	
第Ⅲ相 (国内) /評価	HZNP-TEP-303 (OPTIC-J) <sup>14)</sup>	二重遮蔽投与期間（24週間）			有効性 安全性
		無作為化、 二重遮蔽、 プラセボ対照、 並行群間比較	本剤群：27 プラセボ群：27	本剤又はプラセボを3週間間 隔で計8回静脈内投与（初回 に10mg/kg、その後は 20mg/kg）	
		オープンラベル投与期間（24週間）			有効性 安全性
オープンラベル、非対照	本剤群：26 /24週間の投与期 間の完了例で、投 与24週時の眼球突 出の非奏効例	本剤を3週間間隔で計8回静脈 内投与（初回に10mg/kg、 その後は20mg/kg）			
第Ⅲ相 (海外) /参考	HZNP-TEP-302 (OPTIC-X) <sup>15,16)</sup>	オープンラベル投与期間（24週間）			安全性 有効性
		オープンラベル、非対照、 継続	OPTIC試験の 本剤群：14 プラセボ群：37 /OPTIC試験の投 与24週時の眼球突 出奏効例で48週間 の追跡調査期間中 の再発例又は非奏 効例	本剤を3週間間隔で計8回静脈 内投与（初回に10mg/kg、 その後は20mg/kg）	

## V. 治療に関する項目

慢性／非活動性甲状腺眼症					
第IV相 (海外) /参考	HZNP-TEP-403 <sup>17)</sup>	二重遮蔽投与期間 (24週間)		有効性 安全性 PK	
		無作為化、 二重遮蔽、 プラセボ対照、 並行群間比較	本剤群：42 プラセボ群：20		本剤又はプラセボを3週間間 隔で計8回静脈内投与（初回 に10mg/kg、 その後は20mg/kg）
		オープンラベル投与期間 (24週間)			
		オープンラベ ル、非対照	本剤群：12 プラセボ群：12 /24週間の投与期 間の完了例／非奏 効例		本剤を3週間間隔で計8回静脈 内投与（初回に10mg/kg、 その後は20mg/kg）

a：計88例の患者が登録された。治験を受ける前に自発的に離脱した患者1例は、両群に含まれていない。別の患者例はプラセボ群に無作為に割り付けられたが、本剤を投与された。

(注) 本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

**【効能又は効果】**

活動性甲状腺眼症

**【用法及び用量】**

通常、成人にはテプロツムマブ（遺伝子組換え）として初回は10mg/kgを、2回目以降は20mg/kgを7回、3週間間隔で計8回点滴静注する。

## V. 治療に関する項目

---

### (2) 臨床薬理試験

#### ■ 忍容性試験

単回投与試験：外国人データ 海外第 I 相試験 (HZNP-TEP-102試験)<sup>11)</sup>

健康成人37例をBMIに基づき、コホート1 (テプロツムマブ750mgの単回皮下投与群) 6例、コホート2 (テプロツムマブ1,500mgの単回皮下投与群) 10例、コホート3 (テプロツムマブ1,500mgの単回静脈内投与群) 10例、コホート4 (テプロツムマブ1,500mg及びrHuPH20 31,500Uの単回皮下投与群) 11例<sup>\*</sup>に層別化し、安全性、PK、薬力学、免疫原性を評価した。

(「V. 5. (1) 臨床データパッケージ」の項参照)

- **安全性**：有害事象は全体で16/37例 (43.2%) に29件認められ、コホート1で1/6例 (16.7%) に2件、コホート2で5/10例 (50.0%) に8件、コホート3で6/10例 (60.0%) に11件、コホート4で4/11例 (36.4%) に8件であった。3例以上に発現した有害事象は、月経遅延、頭痛、注射部位疼痛、及び注射部位紅斑であった。本試験では死亡、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。
- **PK**：「VII. 1. (2) 1) 単回投与時の薬物動態 [健康成人；外国人データ、海外第 I 相試験 (HZNP-TEP-102試験) ]」の項参照
- **薬力学**：「VI. 2. (2) 3) 臨床における薬力学試験」の項参照
- **免疫原性**：テプロツムマブを単回皮下投与又は単回静脈内投与した後にADA陽性患者は認められなかった。

※：1例が同意撤回により試験を完了しなかったため、患者を補完した。

## V. 治療に関する項目

---

### ■QT/QTc評価試験

該当資料なし

参考<sup>18)</sup>：

海外臨床試験の併合解析（TED01RV試験、OPTIC試験、及びOPTIC-X試験）における本剤群の全ての患者において、ベースライン及び投与期間を通して心電図所見は正常又は臨床的に重要ではない変化があった。

TED01RV試験、HZNP-TEP-102試験、OPTIC試験、及びOPTIC-X試験では、誘導心電図をスクリーニング時、ベースライン時、及び治験薬投与後の各来院時に評価した。

- ・TED01RV試験及びOPTIC試験の心電図データ（二重遮蔽投与期間）

大部分の患者において、ベースラインの心電図が正常であった。ベースラインの心電図が正常であった患者のうち、いずれかの来院時に心電図が臨床的に重要でない変化があった患者の割合は、プラセボ群で7.3～10.7%、本剤群で8.9～23.8%であった。いずれの投与群でも、ベースラインの心電図が正常でベースライン後の規定の来院時に臨床的に重要な変化があった患者は認められなかった。

- ・OPTIC-X試験の心電図データ

臨床的に重要な心電図パラメータの変化は認められなかった。ベースライン時及び投与期間を通して、本剤群の全ての患者の心電図は正常又は臨床的に重要でない変化のいずれかであった。投与期間中にQTcF値が500msecを上回った患者は認められなかった。

- ・HZNP-TEP-102試験の心電図データ

いずれのコホートでも、心電図の平均値が投与2日目及び投与57日目とベースラインで同様であった。また、臨床的に重要な異常又は有害事象として報告された心電図所見は認められなかった。

(注) 本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

活動性甲状腺眼症

【用法及び用量】

通常、成人にはテプロツムマブ（遺伝子組換え）として初回は10mg/kgを、2回目以降は20mg/kgを7回、3週間間隔で計8回点滴静注する。

### (3) 用量反応探索試験

「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照

「VI. 2. (2) 3) 臨床における薬力学試験」の項参照

## V. 治療に関する項目

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 国内第Ⅲ相試験 (HZNP-TEP-303試験 : OPTIC-J試験) <sup>14)</sup>

目的	活動性甲状腺眼症を有する日本人バセドウ病患者を対象に、本剤を3週間間隔で24週間投与したときの有効性、忍容性、安全性及びQOLをプラセボ投与時と比較する。
試験デザイン	無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同
対象	活動性甲状腺眼症患者54例* 本剤群：27例、プラセボ群：27例 ※：ITT集団及び安全性解析対象集団は、いずれも54例（各群27例）であり、本剤群に割り付けられた27例全例がPK解析対象集団に含まれた。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中等症又は重症の活動性甲状腺眼症を伴うバセドウ病と診断された20～80歳の日本人患者で、重症度が高い側の眼のCAS（7点尺度）が3点以上であり、医師の推定に基づき3mm以上の眼球突出の増加（甲状腺眼症診断前との比較）又は18mm以上の眼球突出を呈する、活動性甲状腺眼症の発症後9ヵ月未満の患者。</li> <li>・甲状腺機能が正常な患者、又は軽度の甲状腺機能低下症若しくは甲状腺機能亢進症を有する患者。甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を速やかに改善するためにあらゆる処置を施した。</li> <li>・過去に甲状腺眼症の治療を目的とした眼窩への放射線療法又は外科的療法を受けた患者は除外した。副腎皮質ステロイド（最大累積用量がメチルプレドニゾロン又はその同等薬で1g未満）による治療歴を有する患者は、スクリーニングの4週間以上前に副腎皮質ステロイド投与を中止していれば組入れ可能とした。</li> </ul>
試験方法	<p>本試験は、スクリーニング期間（4週間）、二重遮蔽投与期間（24週間）、オープンラベル投与期間（24週間）、及び追跡調査期間（30日間）から構成された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング期間 対象患者を投与1日目に喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）により層別化して本剤群又はプラセボ群に1：1の比で無作為に割り付けた。</li> <li>・二重遮蔽投与期間 本剤の用量（初回投与では10mg/kg、その後7回の投与では20mg/kg）を3週間間隔で8回投与した。 二重遮蔽投与期間終了時（投与24週時）の眼球突出非奏効例（試験眼で眼球突出の減少が2mm未満）はオープンラベル投与期間へ移行できることとした。眼球突出奏効例及びオープンラベル投与期間への参加を選択しなかった眼球突出非奏効例は追跡調査期間へ移行した。</li> <li>・オープンラベル投与期間 本剤の用量（初回投与では10mg/kg、その後7回の投与では20mg/kg）を3週間間隔で8回投与した。その後、患者は追跡調査期間へ移行した。</li> <li>・追跡調査期間 治験薬を投与されなかった。</li> </ul>
主要評価項目	投与24週時の眼球突出奏効率*（検証的な解析項目） ※：試験眼の眼球突出がベースラインから2mm以上減少し、かつ僚眼の眼球突出の悪化（2mm以上の増加）が認められない患者の割合
副次評価項目	<p>臨床的有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与24週時の全般的奏効率*<sup>1</sup></li> <li>・投与24週時のCAS奏効率*<sup>2</sup></li> <li>・投与24週時の試験眼での眼球突出のベースラインからの平均変化量</li> <li>・投与24週時の両眼複視奏効率*<sup>3</sup></li> <li>・投与24週時の両眼複視完全奏効率*<sup>4</sup></li> <li>・投与24週時のGO-QoL（総合スコア）のベースラインからの平均変化量</li> <li>・投与24週時のGO-QoLサブスケールスコア（視機能に関するスコア及び社会心理面に関するスコア）のベースラインからの平均変化量</li> </ul> <p>*1：試験眼で眼球突出がベースラインから2mm以上減少し、かつCASが2点以上減少し、僚眼で眼球突出又はCASの悪化（眼球突出の2mm以上の増加又はCASの2点以上の</p>

## V. 治療に関する項目

	<p>増加) が認められない患者の割合</p> <p>※2: 試験眼のCASが0点又は1点であった患者の割合</p> <p>※3: ベースライン時の両眼複視がグレード1以上であった患者のうち、1グレード以上減少した患者の割合</p> <p>※4: ベースライン時の両眼複視がグレード1以上であった患者のうち、グレード0に減少した患者の割合</p>
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与24週時のClinical Measures of Severity (臨床的重症度の項目別) で奏効を示した患者数及びその割合</li> <li>投与24週時のCASのベースラインからの平均変化量 など</li> </ul>
その他の評価項目	安全性、PK、免疫原性
解析計画	<p>以下の解析対象集団を定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ITT集団: 治験薬 (本剤又はプラセボ) に無作為に割り付けられた全ての患者。有効性評価項目について、ITT集団を用いて割り付けた投与に基づき解析した。</li> <li>安全性解析対象集団: 治験薬 (本剤又はプラセボ) を1回以上投与された全ての患者。安全性評価項目について、安全性解析対象集団を用いて投与された治験薬に基づき解析した。</li> </ul> <p>なお、追加解析として投与群及び来院別 (投与3、6、12、18週時) に解析を実施した。</p> <p><b>【主要評価項目】</b> 無作為化層別因子である喫煙状況 (喫煙者、非喫煙者) で調整し、CMH検定を用いて解析した。</p> <p><b>【副次評価項目】</b> カテゴリカルデータの副次評価項目 (全般的奏効率、CAS奏効率、両眼複視奏効率、及び両眼複視完全奏効率) はCMH検定を用いて解析した。 連続データの副次評価項目 [眼球突出及びGO-QoL (総合スコア及びサブスケールスコア)] は、ベースラインからの変化量 (個別値) に適合する共分散分析モデルの反復測定混合モデルを用いて解析した。モデルには、ベースライン値、喫煙状況、投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、及び評価時点とベースライン値の交互作用を含め、主に投与24週時の群間差を検定した。 第1種の過誤を制御するため、主要評価項目で投与群間に統計学的有意差が示された場合にのみ、副次評価項目を逐次検定した (有意水準0.05)。副次評価項目を階層的手順で逐次検定し、プラセボ群と比べて本剤群で統計学的に有意な改善が示された場合にのみ、次の評価項目を検定した (有意水準0.05)。 副次評価項目の検定順序は以下とした: 1) 全般的奏効率、2) CAS奏効率、3) 眼球突出のベースラインからの変化量、4) 両眼複視奏効率、5) 両眼複視完全奏効率、6) GO-QoL (総合スコア) のベースラインからの変化量、7) GO-QoLサブスケールスコア (視機能に関するスコア及び社会心理面に関するスコア) のベースラインからの変化量</p> <p><b>【その他の評価項目】</b> 安全性及び免疫原性の解析は、安全性解析対象集団を対象に行った。PKの解析は、PK解析対象集団を対象に行った。有害事象は、治験薬による治療下で発現したものを集計した。</p>

## V. 治療に関する項目

### 結果

#### ■患者背景及びベースライン時の疾患特性

		本剤群 (N=27)	プラセボ群 (N=27)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	46.6 (14.18)	50.0 (13.35)
	中央値	46.0	51.0
	最小値、最大値	20、73	22、74
年齢カテゴリー、 n (%)	<65歳	25 (92.6)	23 (85.2)
	≥65歳	2 (7.4)	4 (14.8)
性別、 n (%)	女性	18 (66.7)	20 (74.1)
	男性	9 (33.3)	7 (25.9)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	162.5 (8.47)	160.7 (7.70)
	中央値	159.4	160.2
	最小値、最大値	146.0、181.8	148.0、176.7
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	61.3 (12.52)	60.0 (11.42)
	中央値	59.0	61.4
	最小値、最大値	43.4、100.0	38.9、81.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均値 (標準偏差)	23.2 (4.37)	23.1 (3.70)
	中央値	22.4	22.9
	最小値、最大値	17.2、35.2	15.8、32.0
喫煙歴、 n (%) <sup>a</sup>	過去に喫煙歴あり	13 (48.1)	12 (44.4)
	現在喫煙している	4 (14.8)	4 (14.8)
	喫煙歴なし	10 (37.0)	11 (40.7)
飲酒歴、 n (%)	過去に飲酒歴あり	4 (14.8)	4 (14.8)
	飲酒習慣あり	15 (55.6)	12 (44.4)
	飲酒習慣なし	8 (29.6)	11 (40.7)

a : 「過去に喫煙歴あり」と「喫煙歴なし」は非喫煙者（層別化因子としての喫煙状況=いいえ）、  
「現在喫煙している」は喫煙者（層別化要因としての喫煙状況=はい）とみなした。

## V. 治療に関する項目

### ■有効性の結果

[主要評価項目] (ITT集団)

#### ・投与24週時の眼球突出奏効率：検証的解析結果

投与24週時の眼球突出奏効率は、下表のとおりであった。

投与24週時の眼球突出奏効率は、本剤群で88.9%、プラセボ群で11.1%であり、本剤群の眼球突出奏効率はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった [群間差77.78%、 $p < 0.0001$ 、95%信頼区間：60.7%, 94.8%、無作為化層別因子（喫煙状況）で調整したCMH検定による解析]。

投与24週時の眼球突出奏効率（試験眼、ITT集団）

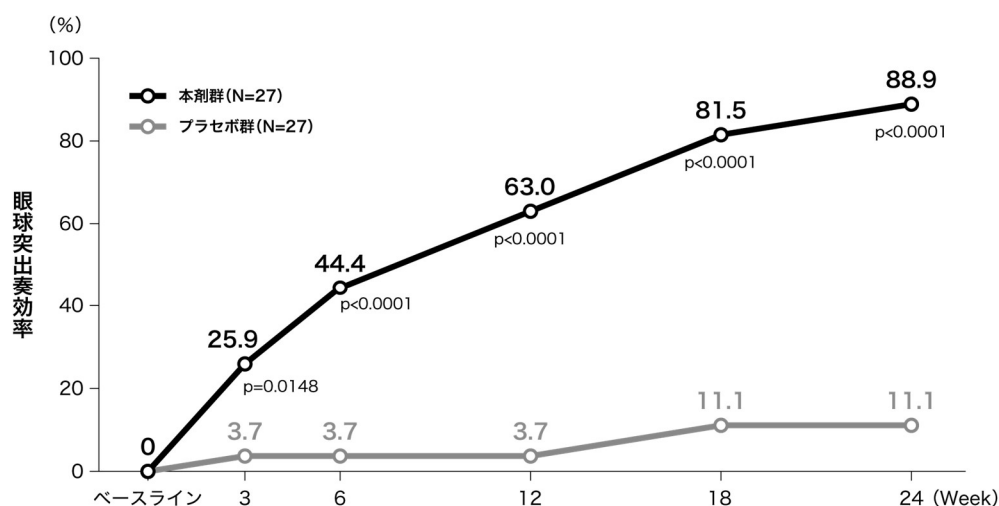
	奏効率 a	奏効率の層別差 (本剤群 vs プラセボ群) b		
		群間差 (標準誤差)	95% 信頼区間	p 値 b,c
本剤群 (N=27)	88.9 (24)	77.78 (8.697)	60.7%, 94.8%	$p < 0.0001$
プラセボ群 (N=27)	11.1 (3)			

a：試験眼の眼球突出がベースラインから2mm以上減少し、かつ僚眼の眼球突出の悪化（2mm以上の増加）が認められない患者の割合と定義した。投与24週時の評価が欠落している患者は、「非奏効例」とした。

b：無作為化層別因子（喫煙状況）で調整したCMH検定による解析

c：有意水準両側5%

投与24週時及び来院別の眼球突出奏効率（試験眼、ITT集団）



Week 24時点のp値：無作為化層別因子（喫煙状況）で層別し、Cochran-Mantel-Haenszel検定に基づき推定

投与24週時のp値：無作為化層別因子（喫煙状況）で調整したCMH検定による解析

投与3週時から18週時のp値：名目上のp値

## V. 治療に関する項目

### [副次評価項目]

#### ・投与24週時の全般的奏効率（ITT集団）

投与24週時の全般的奏効率は、下表のとおりであった。

投与24週時の全般的奏効率は、本剤群で77.8%、プラセボ群で3.7%であり、本剤群の全般的奏効率はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった [群間差74.07%、 $p < 0.0001$ 、95%信頼区間：56.9%、91.3%、無作為化層別因子（喫煙状況）で調整したCMH検定による解析]。

投与24週時の全般的奏効率（試験眼、ITT集団）

	奏効率 <sup>a</sup>	奏効率の層別差 (本剤群 vs プラセボ群) <sup>b</sup>		
		群間差 (標準誤差)	95% 信頼区間	p値 <sup>b,c</sup>
本剤群 (N=27)	77.8 (21)	74.07 (8.780)	56.9%, 91.3%	p<0.0001
プラセボ群 (N=27)	3.7 (1)			

a：試験眼で眼球突出がベースラインから2mm以上減少し、かつCASが2点以上減少し、傍眼で眼球突出又はCASの悪化（眼球突出の2mm以上の増加又はCASの2点以上の増加）が認められない患者の割合と定義した。投与24週時の評価が欠落している患者は、「非奏効例」とした。

b：無作為化層別因子（喫煙状況）で調整したCMH検定による解析

c：有意水準両側5%

#### ・投与24週時のCAS奏効率（ITT集団）

投与24週時のCAS奏効率は、下表のとおりであった。

CAS奏効率は、本剤群で59.3%、プラセボ群で22.2%であり、本剤群のCAS奏効率はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった [群間差37.04%、 $p=0.0031$ 、95%信頼区間：12.5%、61.6%、無作為化層別因子（喫煙状況）で調整したCMH検定による解析]。

投与24週時のCAS奏効率（試験眼、ITT集団）

	奏効率 <sup>a</sup>	奏効率の層別差 (本剤群 vs プラセボ群) <sup>b</sup>		
		群間差 (標準誤差)	95% 信頼区間	p値 <sup>b,c</sup>
本剤群 (N=27)	59.3 (16)	37.04 (12.520)	12.5%, 61.6%	p=0.0031
プラセボ群 (N=27)	22.2 (6)			

a：投与24週時においてCASが0点又は1点に減少した患者の割合と定義した。投与24週時の評価が欠落している患者は、「非奏効例」とした。

b：無作為化層別因子（喫煙状況）で調整したCMH検定による解析

c：有意水準両側5%

## V. 治療に関する項目

### ・ 投与24週時の眼球突出のベースラインからの平均変化量（ITT集団）

投与24週時の眼球突出のベースラインからの変化量は、下表のとおりであった。

投与24週時の眼球突出のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤群で-2.36mm、プラセボ群で-0.37mmであり、本剤群の眼球突出のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった〔群間差-1.99mm、 $p < 0.0001$ 、95%信頼区間：-2.75mm, -1.22mm、ベースライン値、喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）、投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、及び評価時点とベースライン値の交互作用を含め、構造化されていない分散共分散行列を用いたMMRM解析〕。

投与24週時の眼球突出のベースラインからの変化量（mm）  
（試験眼、ITT集団）

	本剤群 vs プラセボ群 <sup>a</sup>			
	最小二乗平均値 (標準誤差)	最小二乗平均差 (標準誤差)	95% 信頼区間	p 値 <sup>a,b</sup>
本剤群 (N=27)	-2.36 (0.302)	-1.99 (0.380)	-2.75mm, -1.22mm	p<0.0001
プラセボ群 (N=27)	-0.37 (0.303)			

a：ベースライン値、喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）、投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、及び評価時点とベースライン値の交互作用を含め、構造化されていない分散共分散行列を用いたMMRM解析

b：有意水準両側5%

## V. 治療に関する項目

- ・投与24週時の両眼複視奏効率（ITT集団のうちベースライン時に両眼複視が認められた患者）

投与24週時の両眼複視奏効率は、下表のとおりであった。

ベースライン時に両眼複視が認められた患者は42例（本剤群22例、プラセボ群20例）であり、これらの患者における投与24週時の両眼複視奏効率は、本剤群で63.6%、プラセボ群で45.0%であった〔群間差16.82%、 $p=0.2430$ 、95%信頼区間：-11.4%、45.1%、無作為化層別因子（喫煙状況）で調整したCMH検定による解析〕。p値が有意水準を上回ったため2群間の統計学的有意差は認められず、副次評価項目の検定は本項目をもって終了とした。

投与24週時の両眼複視奏効率  
(ITT集団のうちベースライン時に両眼複視が認められた患者)

	奏効率 <sup>a</sup>	奏効率の層別差 (本剤群 vs プラセボ群) <sup>b</sup>		
		群間差 (標準誤差)	95% 信頼区間	p値 <sup>b,c</sup>
本剤群 (N=27) 複視症例数 (22)	63.6 (14)	16.82 (14.407)	-11.4%, 45.1%	p=0.2430
プラセボ群 (N=27) 複視症例数 (20)	45.0 (9)			

a：ベースライン時の両眼複視>0で、投与24週時に $\geq 1$ グレード低下した患者の割合と定義した。

投与24週時の評価が欠落している患者は、「非奏効例」とした。

b：無作為化層別因子（喫煙状況）で調整したCMH検定による解析

c：有意水準両側5%

## V. 治療に関する項目

- ・投与24週時の両眼複視完全奏効率（ITT集団のうちベースライン時に両眼複視が認められた患者）

投与24週時の両眼複視完全奏効率は、下表のとおりであった。

ベースライン時に両眼複視が認められた患者における投与24週時の両眼複視完全奏効率は、本剤群で50.0%、プラセボ群で20.0%であった [群間差29.09%、 $p=0.0430$ （名目上の $p$ 値）、95%信頼区間：0.9%, 57.3%、無作為化層別因子（喫煙状況）で調整したCMH検定による解析]。階層的検定は終了しているため、名目上の $p$ 値を示す。

投与24週時の両眼複視完全奏効率  
（ITT集団のうちベースライン時に両眼複視が認められた患者）

	奏効率 <sup>a</sup>	奏効率の層別差 (本剤群 vs プラセボ群) <sup>b</sup>		
		群間差 (標準誤差)	95% 信頼区間	$p$ 値 <sup>b,c</sup>
本剤群 (N=27) 複視症例数 (22)	50.0 (11)	29.09 (14.374)	0.9%, 57.3%	$p=0.0430$
プラセボ群 (N=27) 複視症例数 (20)	20.0 (4)			

a：ベースライン時の両眼複視 $>0$ で、投与24週時にスコア0の患者の割合と定義した。

投与24週時の評価が欠落している患者は、「非奏効例」とした。

b：無作為化層別因子（喫煙状況）で調整したCMH検定による解析

c：有意水準両側5%、名目上の $p$ 値

## V. 治療に関する項目

### ・ 投与24週時のGO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量（ITT集団）

投与24週時のGO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量は、下表のとおりであった。

投与24週時のGO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤群で17.39、プラセボ群で6.39であった [群間差11.01、 $p=0.0109$ （名目上の $p$ 値）、95%信頼区間：2.65, 19.36、ベースライン値、喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）、投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、及び評価時点とベースライン値の交互作用を含め、構造化されていない分散共分散行列を用いたMMRM解析]。階層的検定は終了しているため、名目上の $p$ 値を示す。

投与24週時のGO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量  
（ITT集団）

	本剤群 vs プラセボ群			
	最小二乗平均値 (標準誤差)	最小二乗平均差 (標準誤差)	95% 信頼区間	p 値 <sup>**</sup>
本剤群 (N=27)	17.39 (3.355)	11.01 (4.155)	2.65, 19.36	p=0.0109
プラセボ群 (N=27)	6.39 (3.351)			

ベースライン値、喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）、投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、及び評価時点とベースライン値の交互作用を含め、構造化されていない分散共分散行列を用いたMMRM解析

※：有意水準両側5%、名目上の $p$ 値

## V. 治療に関する項目

- ・投与24週時のGO-QoLサブスケールスコア（視機能に関するスコア及び社会心理面に関するスコア）のベースラインからの変化量（ITT集団）

投与24週時のGO-QoLサブスケールスコアのベースラインからの変化量は、下表のとおりであった。

投与24週時のGO-QoLサブスケールスコア（視機能に関するスコア）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤群で16.22、プラセボ群で4.39であった（群間差11.83、 $p=0.0215$ 、95%信頼区間：1.82, 21.83）。投与24週時のGO-QoLサブスケールスコア（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤群で19.35、プラセボ群で8.69であった〔群間差10.66、 $p=0.0306$ （名目上の $p$ 値）、95%信頼区間：1.04, 20.28、ベースライン値、喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）、投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、及び評価時点とベースライン値の交互作用を含め、構造化されていない分散共分散行列を用いたMMRM解析〕。階層的検定は終了しているため、名目上の $p$ 値を示す。

### 投与24週時のGO-QoLサブスケールスコアのベースラインからの変化量（ITT集団）

	本剤群 vs プラセボ群			
	最小二乗平均値 (標準誤差)	最小二乗平均差 (標準誤差)	95% 信頼区間	p値*
視機能に関するスコア				
本剤群 (N=27)	16.22 (3.959)	11.83 (4.981)	1.82, 21.83	$p=0.0215$
プラセボ群 (N=27)	4.39 (3.968)			
社会心理面に関するスコア				
本剤群 (N=27)	19.35 (3.931)	10.66 (4.787)	1.04, 20.28	$p=0.0306$
プラセボ群 (N=27)	8.69 (3.925)			

ベースライン値、喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）、投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、及び評価時点とベースライン値の交互作用を含め、構造化されていない分散共分散行列を用いたMMRM解析

※有意水準両側5%、名目上の $p$ 値

### ■PKの結果

「VII. 1. (2) 2」反復投与時の薬物動態」の項参照

### ■免疫原性の結果

本剤群において2例がベースライン（投与1日目の本剤投与前）時にADA陽性であったが、投与開始以降は全ての評価時点で陰性であった。

## V. 治療に関する項目

---

### ■安全性の結果

#### ・有害事象

##### <二重遮蔽投与期間>

- 有害事象は、本剤群27例中25例（92.6%）、プラセボ群27例中21例（77.8%）に認められた。本剤群で10%以上の患者に認められた有害事象は、脱毛症が5例（18.5%）、季節性アレルギー、COVID-19が各4例（14.8%）、耳鳴、下痢及び筋痙縮が各3例（11.1%）であった。
- 重篤な有害事象は、本剤群で1例（3.7%）に認められた。本事象はCOVID-19（白血球減少症に関連）であり、本剤との因果関係が否定された。
- 投与中止に至った有害事象は、本剤群及びプラセボ群で各1例（いずれも感音性聴力低下）に認められた。
- 本試験において、死亡は認められなかった。
- 注目すべき有害事象として、注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応、高血糖、聴覚障害、並びに炎症性腸疾患の新規発症及び悪化を評価した。  
注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応：注入に伴う反応と判断された事象が本剤群で1例（3.7%）、プラセボ群で1例（3.7%）に認められた。両群ともにアナフィラキシー反応は認められなかった。  
高血糖：本剤群の6例（22.2%）、プラセボ群1例（3.7%）に高血糖に関連する有害事象が認められた。本剤群では、糖尿病及び高血糖が各2例、耐糖能障害及び血中ブドウ糖増加が各1例に認められたが、いずれの事象も軽度又は中等度であった。6例中3例が2型糖尿病又は糖尿病の病歴を有しており、その3例中2例で糖尿病の悪化が認められ、1例で高血糖が発現した。6例のうち残りの3例は糖尿病、血中ブドウ糖増加、及び耐糖能障害の病歴を有しておらず、ベースラインの空腹時血糖値及びHbA1cは基準範囲内であった。  
聴覚障害：本剤群の4例（14.8%）に聴覚障害に関連する有害事象が認められた。本剤群では、耳鳴が3例、聴力低下及び感音性聴力低下が各2例、耳管開放が1例に認められ、いずれの事象も軽度又は中等度であった。プラセボ群では1例（3.7%）に認められた。
- 本剤との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、次に示す表のとおりであった。本剤群で14例（51.9%）、プラセボ群で2例（7.4%）に認められた。主な副作用は、脱毛症が4例（14.8%）及び耳鳴が3例（11.1%）であり、いずれの事象も軽度又は中等度であった。

## V. 治療に関する項目

副作用一覧（二重遮蔽投与期間）

器官別大分類／ 基本語	本剤群 (N=27)	プラセボ群 (N=27)
	n (%)	n (%)
副作用	14 (51.9)	2 (7.4)
耳および迷路障害	6 (22.2)	0
耳不快感	2 (7.4)	0
耳痛	1 (3.7)	0
耳管開放	1 (3.7)	0
聴力低下	2 (7.4)	0
感音性聴力低下	2 (7.4)	0
耳鳴	3 (11.1)	0
胃腸障害	4 (14.8)	0
上腹部痛	1 (3.7)	0
下痢	2 (7.4)	0
胃腸障害	1 (3.7)	0
口内炎	1 (3.7)	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	1 (3.7)	1 (3.7)
倦怠感	1 (3.7)	1 (3.7)
傷害、中毒および 処置合併症	1 (3.7)	0
注入に伴う反応	1 (3.7)	0
臨床検査	2 (7.4)	1 (3.7)
血中ブドウ糖増加	1 (3.7)	1 (3.7)
γ-グルタミルト ランスフェラーゼ 増加	1 (3.7)	0

器官別大分類／ 基本語	本剤群 (N=27)	プラセボ群 (N=27)
	n (%)	n (%)
代謝および栄養 障害	4 (14.8)	0
糖尿病	2 (7.4)	0
耐糖能障害	1 (3.7)	0
高血糖	1 (3.7)	0
筋骨格系および 結合組織障害	2 (7.4)	0
筋痙縮	1 (3.7)	0
筋骨格硬直	1 (3.7)	0
神経系障害	3 (11.1)	0
味覚不全	1 (3.7)	0
頭痛	1 (3.7)	0
味覚障害	1 (3.7)	0
生殖系および乳房 障害	1 (3.7)	0
不規則月経	1 (3.7)	0
皮膚および皮下組織 障害	6 (22.2)	0
脱毛症	4 (14.8)	0
皮膚乾燥	1 (3.7)	0
湿疹	1 (3.7)	0
爪変色	1 (3.7)	0
爪の障害	1 (3.7)	0

MedDRA version 26.0

## V. 治療に関する項目

---

### <オープンラベル投与期間>

本剤群27例のうち3例（11.1%）は、投与24週時に眼球突出非奏効例であり、オープンラベル投与期間への参加を選択した。プラセボ群27例のうち、24例は投与24週時に眼球突出非奏効例であり、このうち23例がオープンラベル投与期間への参加を選択した。

- 有害事象は、初回治療の患者16例（69.6%）及び初回治療後、2回目治療を受けた患者2例（66.7%）に認められた。2例以上の患者に認められた有害事象は、筋痙縮（4例）、耳不快感及びCOVID-19（各3例）、並びに湿疹（2例）であり、いずれも初回治療の患者に認められた。
- 重篤な有害事象は、初回治療の患者で1例（4.3%）に認められた。本事象は尿路結石であり、本剤との因果関係が否定された。
- 投与中止に至った有害事象は、初回治療の患者で1例（聴力低下）に認められた。
- 本試験において、死亡は認められなかった。
- 注目すべき有害事象は、初回治療の患者3例に認められ、1例に血中ブドウ糖増加、1例に高血糖及び聴力低下、1例に注入に伴う反応が認められた。
- 副作用は、初回治療の患者の8例（34.8%）に認められ、初回治療後、2回目治療を受けた患者では認められなかった。全ての副作用は軽度又は中等度であった。初回治療の患者で最も多く認められた副作用は、筋痙縮（2例）であった。

### <追跡調査期間>

本剤群27例のうち、24例（88.9%）は投与24週時に眼球突出奏効例であり、追跡調査期間に移行した。プラセボ群27例のうち、3例（11.1%）は投与24週時に眼球突出奏効例であり、追跡調査期間に移行した。また、プラセボ群27例のうち、24例は投与24週時に眼球突出非奏効例であったが、1例はオープンラベル投与期間への参加を選択せず追跡調査期間に移行した。

- 有害事象は本剤群24例中4例（16.7%）、プラセボ群4例中1例に認められた。本剤群で認められた有害事象は動悸、点状角膜炎、上気道感染、体重増加、及び振戦であった。

## V. 治療に関する項目

(参考)

外国人データ 海外第Ⅲ相試験 [HZNP-TEP-301試験 (OPTIC) 試験] <sup>6,13)</sup>

目的	中等症又は重症の活動性甲状腺眼症患者を対象に、本剤を3週間間隔で24週間投与したときの有効性、忍容性及び安全性をプラセボ投与時と比較する。
試験デザイン	無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同 (米国、ドイツ、及びイタリア)
対象	活動性甲状腺眼症患者83例 <sup>*</sup> 本剤群：41例、プラセボ群：42例 <sup>*</sup> ：ITT集団及び安全性解析対象集団は、いずれも83例 (本剤群：41例、プラセボ群：42例) であり、本剤群40例及びプラセボ群4例がPK解析対象集団に含まれた。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中等症又は重症の活動性甲状腺眼症を伴うバセドウ病と診断された18～80歳の患者で、重症度が高い側の眼のCAS (7点尺度) が4点以上であり、活動性甲状腺眼症の発症後9ヵ月未満の患者</li> <li>・甲状腺機能が正常な患者、又は軽度の甲状腺機能低下症若しくは甲状腺機能亢進症を有する患者。甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を速やかに改善するためにあらゆる処置を施した。</li> <li>・過去に甲状腺眼症の治療を目的とした眼窩への放射線療法又は外科的療法を受けた患者は除外した。ただし、副腎皮質ステロイド (最大累積用量がメチルプレドニゾロン又はその同等薬で1g未満) による治療歴を有する患者は、スクリーニングの4週間以上前に副腎皮質ステロイド投与を中止していれば組入れ可能とした。</li> </ul>
試験方法	<p>本試験は、スクリーニング期間 (4週間)、二重遮蔽投与期間 (24週間)、及び追跡調査期間 (48週間) から構成された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング期間 対象患者を投与1日目に喫煙状況 (喫煙者、非喫煙者) により層別化して本剤群又はプラセボ群に1：1の比で無作為に割り付けた。</li> <li>・二重遮蔽投与期間 本剤の用量 (初回投与では10mg/kg、その後7回の投与では20mg/kg) を3週間間隔で8回投与した。 投与期間終了時 (投与24週時) の眼球突出非奏効例 (試験眼で眼球突出の減少が2mm未満) はオープンラベル継続試験 [HZNP-TEP-302試験 (OPTIC-X試験)] の適格性基準を満たした。眼球突出奏効例及びOPTIC-X試験への参加を選択しなかった非奏効例は追跡調査期間へ移行した。</li> <li>・追跡調査期間 治験薬を投与されなかった。投与24週時の眼球突出奏効例のうち追跡調査期間中に再発の基準<sup>*</sup>を満たした患者を、OPTIC-X試験に組入れ可能とした。</li> </ul> <p><sup>*</sup>：投与24週時以降に試験眼で眼球突出が投与24週時から2mm以上増加、又はCASが4点以上かつ投与24週時から2点以上増加した場合とした。本基準に加えて、治験責任医師が患者の症状 (新たな複視の発現など) から再発を確認した。</p>
主要評価項目	<p>投与24週時の眼球突出奏効率<sup>*</sup> (検証的な解析項目)</p> <p><sup>*</sup>：試験眼の眼球突出がベースラインから2mm以上減少し、かつ僚眼の眼球突出の悪化 (2mm以上の増加) が認められない患者の割合</p>
副次評価項目	<p>臨床的有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与24週時の全般的奏効率<sup>*1</sup></li> <li>・投与24週時のCAS奏効率<sup>*2</sup></li> <li>・投与24週時の試験眼での眼球突出のベースラインからの平均変化量</li> <li>・投与24週時の複視奏効率<sup>*3</sup></li> <li>・投与24週時のGO-QoL (総合スコア) のベースラインからの平均変化量</li> </ul> <p><sup>*1</sup>：試験眼で眼球突出がベースラインから2mm以上減少し、かつCASが2点以上減少し、僚眼で眼球突出又はCASの悪化 (眼球突出の2mm以上の増加又はCASの2点以上の増加) が認められない患者の割合</p> <p><sup>*2</sup>：試験眼のCASが0点又は1点であった患者の割合</p> <p><sup>*3</sup>：ベースライン時に試験眼で複視がグレード1以上であった患者のうち、試験眼で1グレード以上減少し、かつ僚眼で悪化 (1グレード以上の増加) が認められなかった患者の割合</p>

## V. 治療に関する項目

探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与24週時のClinical Measures of Severity（臨床的重症度の項目別）で奏効を示した患者数及びその割合</li> <li>・投与24週時のCASのベースラインからの平均変化量 等</li> </ul>
その他の評価項目	安全性、PK、免疫原性、甲状腺疾患関連バイオマーカー
解析計画	<p>主要評価項目及び副次評価項目を階層の手順で逐次検定し、本剤群とプラセボ群を比較した（有意水準0.05）。プラセボ群と比べて本剤群で統計学的に有意な改善が示された場合にのみ、次の評価項目を検定した。</p> <p>以下の解析対象集団を定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ITT集団：治験薬（本剤又はプラセボ）に無作為に割り付けられた全ての患者。全ての有効性評価項目について、ITT集団を用いて割り付けた投与に基づき解析した。</li> <li>・安全性解析対象集団：治験薬（本剤又はプラセボ）を1回以上投与された全ての患者。安全性評価項目について、安全性解析対象集団を用いて投与された治験薬に基づき解析した。</li> </ul> <p>なお、主要評価項目、副次評価項目において、追加解析として投与群及び来院別（投与6、12、18週時）に各項目の解析を実施した。</p> <p><b>【主要評価項目】</b> 無作為化に用いた層別因子である喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）で層別して眼球突出奏効例の割合の群間差を算出し、各層の推定量をCMHの重みを用いて併合して、標準誤差で除すことによって検定統計量を算出した。また、検定統計量が標準正規分布であると仮定して帰無仮説のもとで両側p値を算出した。</p> <p><b>【副次評価項目】</b> 副次評価項目の検定順序は以下とした：1) 全般的奏効率、2) CAS奏効率、3) 眼球突出のベースラインからの変化量、4) 複視奏効率、5) GO-QoLのベースラインからの変化量 全般的奏効率、CAS奏効率、及び複視奏効率の主要解析にはCMH検定を用いて解析した。</p> <p>眼球突出及びGO-QoL（総合スコア）の変化量は、試験眼でのベースラインからの変化量（個別値）に適合する共分散分析モデルの反復測定混合モデルを用いて解析した。モデルには、ベースライン値、喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）、投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、及び評価時点とベースライン値の交互作用を含め、構造化されていない分散共分散行列を用いた。</p> <p><b>【その他の評価項目】</b> 安全性：記述統計量のみを算出した。 PK：評価時点ごとに血清中テプロツムマブ濃度の記述統計量を算出した。 バイオマーカー：ITT集団でベースラインのバイオマーカーが陽性であった患者を対象に、投与12週時及び投与24週時に甲状腺刺激抗体（TSAb）及びTSH結合阻害性免疫グロブリン（TBII）のベースラインからの変化量を投与群ごとに示した。</p>

## V. 治療に関する項目

### 結果

#### ■患者背景及びベースライン時の疾患特性

		本剤群 (N=41)	プラセボ群 (N=42)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	51.6 (12.63)	48.9 (12.96)
	最小値、最大値	31、79	20、73
年齢カテゴリー、 n (%)	<65歳	32 (78.0)	38 (90.5)
	≥65歳	9 (22.0)	4 (9.5)
性別、n (%)	男性	12 (29.3)	11 (26.2)
	女性	29 (70.7)	31 (73.8)
人種、n (%)	アジア人	2 (4.9)	1 (2.4)
	黒人又はアフリカ系 アメリカ人	4 (9.8)	2 (4.8)
	白人	35 (85.4)	37 (88.1)
	その他 <sup>a</sup>	0	2 (4.8)
民族、n (%)	ヒスパニック系又は ラテン系	2 (4.9)	1 (2.4)
	非ヒスパニック系又は 非ラテン系	39 (95.1)	41 (97.6)
身長 (cm)、 平均値 (標準偏差)		167.7 (10.21)	167.4 (10.22)
体重 (kg)、 平均値 (標準偏差)		75.0 (16.54)	75.8 (18.51)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )、 平均値 (標準偏差)		26.7 (5.63)	26.9 (5.30)
地域、n (%)	米国	22 (53.7)	22 (52.4)
	ヨーロッパ (ドイツやイタリア)	19 (46.3)	20 (47.6)
喫煙歴、n (%)	過去に喫煙歴あり	9 (22.0)	9 (21.4)
	現在喫煙している	9 (22.0)	8 (19.0)
	喫煙歴なし	23 (56.1)	25 (59.5)
飲酒歴、n (%)	過去に飲酒歴あり	3 (7.3)	3 (7.1)
	飲酒習慣あり	21 (51.2)	24 (57.1)
	飲酒習慣なし	17 (41.5)	15 (35.7)
HbA1c (%)、 平均値 (標準偏差)		5.52 (0.42)	5.45 (0.39)

a : 1つ以上の人種が示されている患者は、「その他」とみなした。

## V. 治療に関する項目

### ■有効性の結果（ITT集団）

#### ・投与24週時の眼球突出奏効率：検証的解析結果

投与24週時の眼球突出奏効率は、下表のとおりであった。

投与24週時の眼球突出奏効率は、本剤群で82.9%、プラセボ群で9.5%であり、本剤群の眼球突出奏効率はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった〔群間差73.45%、 $p < 0.001$ 、95%信頼区間：58.89%、88.01%、無作為化層別因子である喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）で層別して群間差を算出し、各層の推定量をCMHの重みを用いて併合した〕。

本剤群で投与24週時に眼球突出に対して奏効と判断された症例について、本剤投与終了後の48週間の追跡調査期間終了時に眼球突出の奏効が持続した患者の割合は55.9%（19/34例）であった。

投与24週時の眼球突出奏効率（試験眼、ITT集団）

	奏効率 <sup>a</sup>	奏効率の層別差 (本剤群 vs プラセボ群) <sup>b</sup>			
		群間差 (標準誤差)	95% 信頼区間	検定 統計量 <sup>c</sup>	p値 <sup>d</sup>
本剤群 (N=41)	82.9 (34)	73.45 (7.43)	58.89%, 88.01%	9.889	p < 0.001
プラセボ群 (N=42)	9.5 (4)				

a：試験眼の眼球突出がベースラインから2mm以上減少し、かつ僚眼の眼球突出の悪化（2mm以上の増加）が認められない患者の割合と定義した。

b：無作為化層別因子である喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）で層別して群間差を算出し、各層の定量をCMHの重みを用いて併合した。

c：層別差を標準誤差で除して算出された検定統計量

d：検定統計量が標準正規分布であると仮定して帰無仮説のもとで算出した両側p値、有意水準両側5%

## V. 治療に関する項目

### [副次評価項目]

#### ・投与24週時の全般的奏効率（ITT集団）

投与24週時の全般的奏効率は、下表のとおりであった。

投与24週時の全般的奏効率は、本剤群で78.0%、プラセボ群で7.1%であり、本剤群の全般的奏効率はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった [群間差70.82%、 $p < 0.001$ 、95%信頼区間：55.89%、85.75%、無作為化層別因子である喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）で層別して群間差を算出し、各層の推定量をCMHの重みを用いて併合した]。

投与24週時の全般的奏効率（試験眼、ITT集団）

	奏効率 <sup>a</sup>	奏効率の層別差 (本剤群 vs プラセボ群) <sup>b</sup>			
		群間差 (標準誤差)	95% 信頼区間	検定 統計量 <sup>c</sup>	p値 <sup>d</sup>
本剤群 (N=41)	78.0 (32)	70.82 (7.62)	55.89%, 85.75%	9.298	p < 0.001
プラセボ群 (N=42)	7.1 (3)				

a：試験眼で眼球突出がベースラインから2mm以上減少し、かつCASが2点以上減少し、僚眼で眼球突出又はCASの悪化（眼球突出の2mm以上の増加又はCASの2点以上の増加）が認められない患者の割合と定義した。

b：無作為化に用いた層別因子である喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）で層別して群間差を算出し、各層の推定量をCMHの重みを用いて併合した。

c：層別差を標準誤差で除して算出された検定統計量

d：検定統計量が標準正規分布であると仮定して帰無仮説のもとで算出した両側p値、有意水準両側5%

#### ・投与24週時のCAS奏効率（ITT集団）

投与24週時のCAS奏効率は、下表のとおりであった。

投与24週時のCAS奏効率は、本剤群で58.5%、プラセボ群で21.4%であり、本剤群のCAS奏効率はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった [群間差36.03%、 $p < 0.001$ 、95%信頼区間：17.39%、54.67%、無作為化層別因子である喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）で層別して群間差を算出し、各層の推定量をCMHの重みを用いて併合した]。

投与24週時のCAS奏効率（試験眼、ITT集団）

	奏効率 <sup>a</sup>	奏効率の層別差 (本剤群 vs プラセボ群) <sup>b</sup>			
		群間差 (標準誤差)	95% 信頼区間	検定 統計量 <sup>c</sup>	p値 <sup>d</sup>
本剤群 (N=41)	58.5 (24)	36.03 (9.51)	17.39%, 54.67%	3.788	p < 0.001
プラセボ群 (N=42)	21.4 (9)				

a：投与24週時においてCASが0点又は1点に減少した患者の割合と定義した。

b：無作為化に用いた層別因子である喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）で層別して群間差を算出し、各層の推定量をCMHの重みを用いて併合した。

c：層別差を標準誤差で除して算出された検定統計量

d：検定統計量が標準正規分布であると仮定して帰無仮説のもとで算出した両側p値、有意水準両側5%

## V. 治療に関する項目

### ・投与24週時の眼球突出のベースラインからの平均変化量（ITT集団）

投与24週時の眼球突出のベースラインからの変化量は、下表のとおりであった。

投与24週時の眼球突出のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤群で-2.82mm、プラセボ群で-0.54mmであり、本剤群の眼球突出のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった〔群間差-2.28mm、 $p < 0.001$ 、95%信頼区間：-2.77mm, -1.80mm、ベースライン値、喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）、投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、及び評価時点とベースライン値の交互作用を含め、構造化されていない分散共分散行列を用いたMMRM解析〕。

### 投与24週時の眼球突出のベースラインからの変化量（mm）（試験眼、ITT集団）

	本剤群 vs プラセボ群 <sup>a</sup>			
	最小二乗平均値 (標準誤差)	最小二乗平均差 (標準誤差)	95% 信頼区間	p値 <sup>a,b</sup>
本剤群 (N=41)	-2.82 (0.191)	-2.28 (0.244)	-2.77mm, -1.80mm	p<0.001
プラセボ群 (N=42)	-0.54 (0.192)			

a：ベースライン値、喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）、投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、及び評価時点とベースライン値の交互作用を含め、構造化されていない分散共分散行列を用いたMMRM解析を用いて解析した。ベースラインからの変化量は、ベースライン後の値のない患者のベースライン後の最初の来院時に補完された。

b：有意水準両側5%

## V. 治療に関する項目

・ 投与24週時の複視奏効率（ITT集団のうちベースライン時に複視が認められた患者）

投与24週時の複視奏効率は、下表のとおりであった。

ベースライン時に複視が認められた患者は56例（本剤群28例、プラセボ群28例）であり、これらの患者での投与24週時の複視奏効率は、本剤群で67.9%、プラセボ群で28.6%であった [群間差39.29%、 $p=0.001$ 、95%信頼区間：15.55%、63.02%、無作為化層別因子である喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）で層別して群間差を算出し、各層の推定量をCMHの重みを用いて併合した]。

投与24週時の複視奏効率  
（試験眼、ITT集団のうちベースライン時に複視が認められた患者）

	奏効率 <sup>a</sup>	奏効率の層別差 (本剤群 vs プラセボ群) <sup>b</sup>			
		群間差 (標準誤差)	95% 信頼区間	検定 統計量 <sup>c</sup>	p値 <sup>d</sup>
本剤群 (N=41) 複視症例数 (28)	67.9 (19)	39.29 (12.11)	15.55%, 63.02%	3.244	p=0.001
プラセボ群 (N=42) 複視症例数 (28)	28.6 (8)				

- a：試験眼のベースライン複視グレードが $>0$ で、投与24週時に $\geq 1$ グレードの減少があり、僚眼で悪化（ $\geq 1$ グレードの悪化）がなかった患者の割合と定義した。
- b：無作為化層別因子である喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）で層別して群間差を算出し、各層の推定量をCMHの重みを用いて併合した。
- c：層別差を標準誤差で除して算出された検定統計量
- d：検定統計量が標準正規分布であると仮定して帰無仮説のもとで算出した両側p値、有意水準両側5%

## V. 治療に関する項目

### ・投与24週時のGO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量（ITT集団）

投与24週時のGO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量は、下表のとおりであった。投与24週時のGO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、本剤群で13.79、プラセボ群で4.43であった〔群間差9.36、 $p < 0.001$ 、95%信頼区間：4.08, 14.64、ベースライン値、喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）、投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、及び評価時点とベースライン値の交互作用を含め、構造化されていない分散共分散行列を用いたMMRM解析〕。

### 投与24週時のGO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量（ITT集団）

	本剤群 vs プラセボ群 <sup>a</sup>			
	最小二乗平均値 (標準誤差)	最小二乗平均差 (標準誤差)	95% 信頼区間	p値 <sup>a,b</sup>
本剤群 (N=41)	13.79 (2.074)	9.36 (2.651)	4.08, 14.64	p<0.001
プラセボ群 (N=42)	4.43 (2.102)			

a：ベースライン値、喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）、投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、及び評価時点とベースライン値の交互作用を含め、構造化されていない分散共分散行列を用いたMMRM解析を用いて解析した。ベースラインからの変化量は、ベースライン後の値のない患者のベースライン後の最初の来院時に補完された。

b：有意水準両側5%

### ■PKIにおける結果

「VII. 1. (2) 2) 反復投与時の薬物動態」の項参照

### ■免疫原性の結果

本剤群でADA陽性となった患者は認められなかった。

追跡調査期間の投与72週時において、本剤群の2例にADA陽性が認められたが、いずれの患者でも抗体価は測定できなかった。

### ■甲状腺疾患関連バイオマーカーの結果

投与12週時及び投与24週時において、いずれの投与群でもTSAb（平均値）、TBII（平均値）はベースラインから減少した。投与24週時のTSAbのベースラインからの平均変化率（標準偏差）は本剤群で-16.81 (29.037)、プラセボ群で-9.81 (21.713)であった。

投与24週時において、TBIIのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は本剤群で-8.974 (8.9523) IU/L、プラセボ群で-4.253 (4.3897) IU/Lであった。

全ての患者が投与1日目、投与12週時、及び投与24週時のいずれにおいても甲状腺障害抗体陰性であった。

## V. 治療に関する項目

---

### ■安全性の結果

#### ・有害事象

##### <二重遮蔽投与期間>

- 有害事象は、本剤群41例中37例（90.2%）、プラセボ群42例中29例（69.0%）に認められた。本剤群で10%以上の患者に認められた有害事象は、筋痙縮が14例（34.1%）、脱毛症が10例（24.4%）、悪心が6例（14.6%）、並びに下痢、疲労、及び皮膚乾燥が各5例（12.2%）であった。
- 重篤な有害事象は、本剤群で2例（4.9%）、プラセボ群で1例（2.4%）に認められた。本剤群の1例に認められた重篤な注入に伴う反応は、重症度は中等度であり、投与中止及び治験中止に至った。本剤群の1例に認められた重篤な気胸は、本剤との因果関係が否定された。
- 投与中止に至った有害事象は、本剤群の1例（注入に伴う反応）及びプラセボ群の1例（視野欠損）に認められ、いずれも重篤な有害事象であった。
- 本試験において死亡は認められなかった。
- 注目すべき有害事象として、注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応、高血糖、筋痙縮、下痢、聴覚障害が認められた。  
注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応は認められなかった。注入に伴う反応は本剤群2例に認められた。1例は投与を中止し、他の1例は試験を継続し、前投薬及び本剤の注入速度の低下（90分）により注入に伴う反応の再発は認められなかった。  
高血糖：本剤群の2例に高血糖に関連する有害事象（高血糖及び血中ブドウ糖増加）が認められた。いずれの事象も軽度であり、投与中止に至らなかった。  
筋痙縮：本剤群で14例（34.1%）、プラセボ群で4例（9.5%）に認められた。本剤群では14例に28件の筋痙縮が認められ、重症度は25件が軽度で3件が中等度であった。  
下痢：本剤群で5例（12.2%）、プラセボ群で5例（11.9%）に認められた。プラセボ群の1例に認められた中等度の下痢1件を除き、全ての事象が軽度であった。  
聴覚障害：本剤群の5例（12.2%）に聴覚障害に関連する有害事象が認められた。全ての事象が非重篤であり、重症度は軽度（耳鳴、聴力低下、及び耳管開放）又は中等度（聴力低下及び難聴）であった。プラセボ群では聴覚障害に関連する有害事象は認められなかった。
- 2例以上に認められた副作用は、次に示す表のとおりであった。

## V. 治療に関する項目

### 2例以上に発現した副作用一覧（二重遮蔽投与期間）

器官別大分類／ 基本語	本剤群 (N=41)	プラセボ群 (N=42)
	n (%)	n (%)
副作用	26 (63.4)	11 (26.2)
耳および迷路障害	4 (9.8)	0
耳不快感	2 (4.9)	0
胃腸障害	9 (22.0)	7 (16.7)
上腹部痛	0	2 (4.8)
下痢	3 (7.3)	4 (9.5)
悪心	3 (7.3)	3 (7.1)
口内炎	3 (7.3)	1 (2.4)
筋骨格系および 結合組織障害	12 (29.3)	3 (7.1)
筋痙縮	12 (29.3)	2 (4.8)
神経系障害	7 (17.1)	1 (2.4)
浮動性めまい	2 (4.9)	0
頭痛	3 (7.3)	1 (2.4)
生殖系および 乳房障害	3 (7.3)	0
無月経	3 (7.3)	0
皮膚および皮下組織障害	15 (36.6)	4 (9.5)
脱毛症	10 (24.4)	3 (7.1)
皮膚乾燥	3 (7.3)	0
毛髪成長異常	2 (4.9)	0
睫毛眉毛脱落症	3 (7.3)	0

MedDRA version 20.1

#### <追跡調査期間>

- 有害事象は、本剤群36例中26例（72.2%）、プラセボ群4例中3例（75.0%）に認められた。本剤群で2例以上に発現した有害事象は、爪破損が6例（16.7%）、並びに疲労、尿路感染、血中コレステロール増加、及び頭痛が各2例（5.6%）であった。
  - 重篤な有害事象は、本剤群で2例（5.6%）に肋間神経痛及び視神経症が認められた。いずれの事象も本剤との因果関係が否定された。
  - 本試験の中止に至った有害事象は、認められなかった。
  - 本試験において死亡は認められなかった。
  - 注目すべき有害事象は、本剤群で糖尿病、筋痙縮、聴力低下が各1例認められ、下痢は認められなかった。いずれも重症度は軽度又は中等度であった。
- 副作用は、本剤群の7例（19.4%）に認められた。

## V. 治療に関する項目

### 2) 安全性試験

#### 外国人データ 海外第Ⅲ相継続試験 (HZNP-TEP-302試験 (OPTIC-X試験))<sup>15,16)</sup>

目的	先行試験 [HZNP-TEP-301試験 (OPTIC試験)] に参加した甲状腺眼症患者のうち、OPTIC試験の投与24週時に眼球突出非奏効例であった患者、又は投与24週時に眼球突出奏効例であったがOPTIC試験の追跡調査期間中に再発して再投与の基準を満たした患者を対象に、本剤の安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	海外第Ⅲ相試験 [HZNP-TEP-301試験 (OPTIC試験)] のオープンラベル継続投与試験、多施設共同 (米国、ドイツ及びイタリアの計13施設)
対象	OPTIC試験で24週間の投与期間を完了した患者で、投与24週時に眼球突出非奏効例であった患者、又は投与24週時の眼球突出奏効例のうち追跡調査期間中に再発して再投与の基準を満たした患者51例* 本剤群：14例、プラセボ群：37例 ※：追跡調査期間では、40例 (本剤群4例、プラセボ群36例)、追跡調査連絡期間では、51例 (本剤群14例、プラセボ群37例) からデータを得た。
主な選択基準	OPTIC試験の24週間の投与期間を完了した患者で、投与24週時に眼球突出非奏効例 (試験眼で眼球突出の減少が2mm未満) であった患者、又は投与24週時の眼球突出奏効例のうち追跡調査期間中に再発*した患者 ※再発の基準を、投与24週以降に試験眼で眼球突出が24週時点から2mm以上増加又はCASが4点以上かつ24週時点から2点以上増加した場合とした。本基準に加えて、治験責任医師が患者の症状から再発 (新たな複視の発現など) を確認した場合とした。
試験方法	本試験は、投与期間 (24週間) 及び追跡調査期間 (24週間) から構成された。 ・投与期間 オープンラベル下で本剤の用量 (初回投与では10mg/kg、その後7回の投与では20mg/kg) を3週間間隔で8回投与した。本試験の投与開始は、OPTIC試験の最終来院 (眼球突出非奏効例では投与24週、再発患者では投与72週までの来院) 後14日以内に実施された。 ・追跡調査期間 OPTIC試験の眼球突出非奏効例に対しては、本試験の投与期間の後に24週間の追跡調査期間を設けた。調査期間に治験薬は投与されなかった。
主要評価項目	投与24週時の眼球突出奏効率* ※：試験眼の眼球突出がベースラインから2mm以上減少し、かつ僚眼の眼球突出の悪化 (2mm以上の増加) が認められない患者の割合
副次評価項目	臨床的有効性 ・投与24週時のCAS奏効率* <sup>1</sup> ・投与24週時の試験眼での眼球突出のベースラインからの平均変化量 ・投与24週時の複視奏効率* <sup>2</sup> ・投与24週時のGO-QoL (総合スコア) のベースラインからの平均変化量 ※1：試験眼のCASが0点又は1点であった患者の割合 ※2：ベースライン時に試験眼で複視がグレード1以上であった患者のうち、試験眼で1グレード以上減少し、かつ僚眼で悪化 (1グレード以上の増加) が認められなかった患者の割合
探索的評価項目	・投与24週時のClinical Measures of Severity (臨床的重症度の項目別) で奏効を示した患者数及びその割合 ・投与24週時のCASのベースラインからの平均変化量 等
その他の評価項目	安全性、PK
解析計画	主要評価項目及び副次評価項目は、記述統計量を算出し、OPTIC試験で投与された治験薬別及び全体の結果を示した。 安全性評価項目は、記述統計量を算出し、OPTIC試験で投与された治験薬別及び全体の結果を示した。 PKは、評価時点ごとに血清中テプロツムマブ濃度の記述統計量を算出した。

## V. 治療に関する項目

### 結果

#### ■患者背景

本試験には51例が組み入れられ、ITT集団に含まれた。内訳は、OPTIC試験でプラセボを投与されていた患者（以下、「初回治療の患者」）が37例、本剤を投与されていた患者（以下、「初回治療後、2回目治療を受けた患者」）が14例であった。本剤を1回以上投与され、1時点以上で血清中濃度が定量された25例（初回治療の患者13例、初回治療後、2回目治療を受けた患者12例）がPK解析対象集団に含まれた。

初回治療の患者37例のうち、36例がOPTIC試験の眼球突出非奏効例であり、1例が再発患者であった。初回治療後、2回目治療を受けた患者14例のうち、5例がOPTIC試験の眼球突出非奏効例であり、9例が再発患者であった。

年齢の平均値は50.6歳であり、範囲は21～80歳であった。男性（25.5%）と比べて女性（74.5%）の割合が高かった。大部分が白人（86.3%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（98.0%）であった。過半数の患者（52.9%）が喫煙歴を有していなかった。

#### ■有効性の結果（ITT集団）

##### ・投与24週時の眼球突出奏効率

投与24週時の眼球突出奏効率は、下表のとおりであった。

初回治療の患者では、投与24週時の眼球突出奏効率は89.2%であった。初回治療終了時の眼球突出非奏効例5例のうち2例、初回治療終了時の眼球突出奏効例で再燃した8例のうち5例で、2回目治療による眼球突出に対する奏効を認めた。

投与24週時の眼球突出奏効率（試験眼、ITT集団）

		奏効率 <sup>a</sup>
初回治療の患者群 (N=37)		89.2 (33/37)
初回治療後、 2回目治療を 受けた患者群 (N=14)	初回治療終了時 眼球突出非奏効例 <sup>b</sup> (5例)	2/5
	初回治療時 眼球突出奏効例 <sup>b</sup> で再発(9例)	5/8 <sup>c</sup>

a：試験眼の眼球突出がベースラインから2mm以上減少し、かつ僚眼の眼球突出の悪化（2mm以上の増加）が認められない患者の割合と定義した。

b：10例未満であるため奏効例数のみ表記

c：1例は有効性評価対象から除外

## V. 治療に関する項目

### [副次評価項目]

#### ・投与24週時の副次評価項目

投与24週時における各副次評価項目のデータは、下表のとおりであった。

#### 投与24週時の副次評価項目

	投与 24 週時の CAS 奏効率 <sup>a</sup>	投与 24 週時までの 眼球突出の ベースライン からの平均変化量 <sup>b</sup>	投与 24 週時の 複視奏効率 <sup>c</sup>	投与 24 週時までの GO-QoL (総合スコア) のベースラインからの 平均変化量 <sup>b</sup>
初回治療の患者群 (N=37)	65.6 (21/32)	-3.47	60.9 (14/23)	13.39
初回治療後、2回目 治療を受けた患者群 (N=14)	36.4 (4/11)	-1.77	3/4 <sup>d</sup>	14.73

a : 試験眼でCASが0点又は1点（炎症所見なし又は軽微な炎症所見）であった患者の割合

b : 変化量は最小二乗平均値、群間差は調整済み平均 [95%信頼区間] mm

c : ベースラインに試験眼で複視がグレード1以上であった患者のうち、試験眼で1グレード以上減少し、かつ僚眼で悪化（1グレード以上の増加）が認められなかった患者

d : 10例未満であるため奏効例数のみ表記

注) : 欠測データがある患者を除いた。また、統計解析計画書に従い、投与24週の値が欠測している患者はノンレスポnderとみなした。

### ■PKIにおける結果

「VII. 1. (2) 2) 反復投与時の薬物動態」の項参照

### ■免疫原性の結果

本剤群においてADA陽性となった患者は認められなかった。

### ■安全性の結果

#### ・有害事象

##### <投与期間>

- 有害事象は、51例中43例（84.3%）に認められた。初回治療の患者で10%以上の患者に認められた有害事象は、筋痙縮が18例（48.6%）、下痢が5例（13.5%）、並びに疲労、味覚異常、脱毛症、皮膚乾燥、及び爪破損が各4例（10.8%）であった。初回治療後、2回目治療を受けた患者で10%以上の患者に認められた有害事象は、筋痙縮が4例（28.6%）、並びに関節痛、背部痛、鼻乾燥、脱毛症、及び皮膚乾燥が各2例（14.3%）であった。
- 重篤な有害事象は、初回治療後、2回目治療を受けた患者で1例（脳出血）（7.1%）に認められた。本剤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、2例（重篤な脳出血、非重篤な筋痙縮）に認められた。重篤な脳出血は初回治療後、2回目治療を受けた患者、非重篤な筋痙縮は初回治療の患者であった。
- 本試験において、死亡は認められなかった。
- 注目すべき有害事象として、潜在的な注入に伴う反応、アナフィラキシー反応、聴覚障害、高血糖、筋痙縮、及び下痢を評価した。

## V. 治療に関する項目

---

注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応：本試験では認められなかった。

高血糖：初回治療の患者では、高血糖に関連する有害事象が3例に認められた（2型糖尿病、糖尿病、及び血中ブドウ糖増加）。いずれの患者も糖尿病と診断されなかったが、2型糖尿病が認められた1例（初回治療の患者）はOPTIC-XベースラインのHbA1c（5.8%）から耐糖能障害を有していた可能性が示唆された。

筋痙縮：全体で22例（43.1%）に32件認められたが、重篤な事象は認められなかった。1例が筋痙縮によって投与中止に至った。

下痢：全体で6例（11.8%）に認められた。重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められず、炎症性腸疾患を示唆する所見も認められなかった。

聴覚障害：聴覚障害に関連する有害事象が6例（11.8%）に7件認められた（聴力低下3例、耳鳴2例、自声強聴1例）。いずれの事象も非重篤であり、重症度は軽度であった。

- 副作用は、全体で33例（64.7%）に認められた。2例以上に認められた副作用は、次に示す表のとおりであった。

## V. 治療に関する項目

### 2例以上に発現した副作用一覧（投与期間）

器官別大分類／ 基本語	初回治療の患者群 (N=37)	初回治療後、2回目 治療を受けた患者群 (N=14)
	n (%)	n (%)
副作用	26 (70.3)	7 (50.0)
血液およびリンパ系障害	2 (5.4)	0
血小板減少症	2 (5.4)	0
耳および迷路障害	2 (5.4)	1 (7.1)
耳鳴	2 (5.4)	0
胃腸障害	6 (16.2)	1 (7.1)
下痢	4 (10.8)	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	4 (10.8)	1 (7.1)
疲労	3 (8.1)	0
筋骨格系および 結合組織障害	17 (45.9)	3 (21.4)
筋痙縮	17 (45.9)	3 (21.4)
神経系障害	6 (16.2)	0
味覚異常	4 (10.8)	0
生殖系および乳房障害	3 (8.1)	0
無月経	2 (5.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.7)	2 (14.3)
鼻乾燥	0	2 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	10 (27.0)	4 (28.6)
脱毛症	3 (8.1)	1 (7.1)
皮膚乾燥	3 (8.1)	2 (14.3)
爪破損	3 (8.1)	0

MedDRA version 20.1

#### <追跡調査期間>

- 有害事象は40例中18例（45.0%）に認められた。2例以上に発現した有害事象は、爪破損が4例（10.0%）、筋痙縮が3例（7.5%）、並びにアフタ性潰瘍及び頭痛が各2例（5.0%）であった。
- 重篤な有害事象は認められなかった。
- 試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- 本試験において死亡は認められなかった。
- 高血糖に関連する有害事象は、2例（耐糖能障害、高血糖）に認められた。筋痙縮は3例に認められたが、いずれの事象も重症度は軽度であった。下痢は1例に認められたが、重症度は軽度であり、本剤との因果関係は否定された。  
聴覚障害に関連する有害事象は1例（感音性難聴）に認められ、本事象の重症度は軽度であり、本剤との因果関係は否定された。
- 副作用は、本剤群の7例（17.5%）に認められた。

## V. 治療に関する項目

---

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、  
製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

承認条件は、「I. 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」を参照。

(7) その他

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

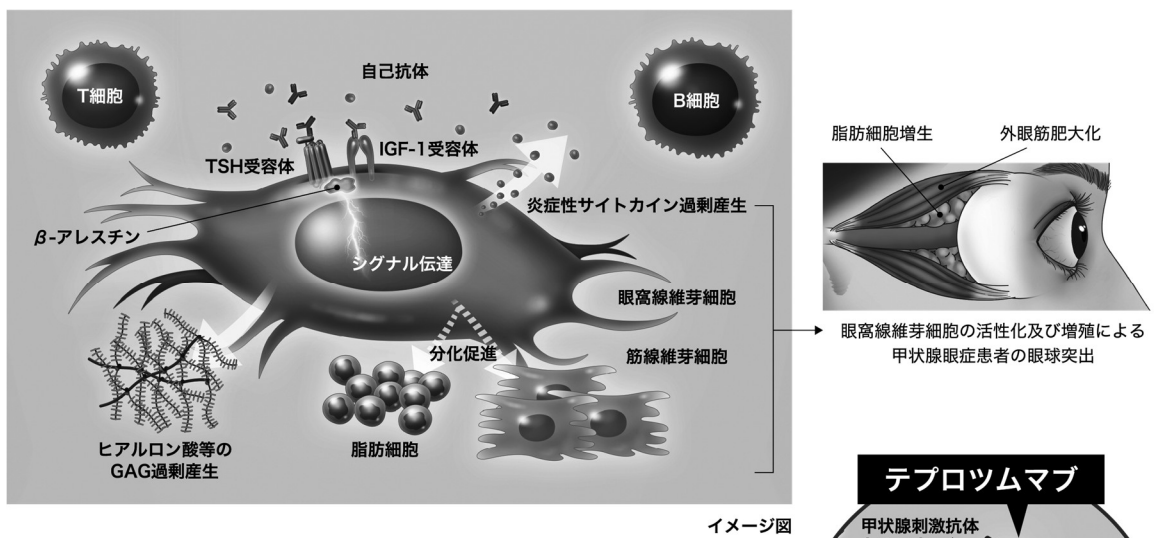
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

眼窩線維芽細胞のIGF-1受容体とTSH受容体が $\beta$ -アレクチンを介して複合体を形成し、シグナル伝達が活性化されると、筋線維芽細胞や眼窩脂肪細胞への分化促進、炎症性サイトカイン過剰産生に伴う眼窩組織の炎症・肥大、ヒアルロン酸などのGAG過剰産生に伴う外眼筋の線維化などが引き起こされる。甲状腺眼症患者では、眼窩線維芽細胞においてIGF-1受容体及びTSH受容体が過剰に活性化していることがわかっている<sup>2-5)</sup>。



テプロツムマブは、IGF-1受容体に結合し、IGF-1受容体とTSH受容体のクロストークにより引き起こされる現象を抑制すると考えられている<sup>6-8)</sup>。これにより、甲状腺眼症の症状である眼球突出や炎症症状が改善する。

\*TSH受容体に対する刺激型の自己抗体。TSH受容体に対する自己抗体の有無は、抗TSH受容体抗体 (TRAb) 又は甲状腺刺激抗体 (TSAb) を検査して評価する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) *in vitro* 薬理試験<sup>19)</sup>

##### ① ヒトIGF-1受容体への結合選択性 (*in vitro*)

免疫蛍光標識と共焦点レーザー顕微鏡を用いて、テプロツムマブの結合特異性及び選択性をヒトIGF-1受容体に過剰発現するNIH3T3マウス線維芽細胞 (3T3-IGF-1R細胞) で評価した。フルオレセインイソチオシアネート (FITC) を結合したテプロツムマブは、糸状仮足を形成した細胞膜、膜パッチ及びタンパク質合成経路のIGF-1受容体に特異的に結合した。テプロツムマブの免疫染色結果は、二重標識試験で、抗ヒトIGF-1RマウスmAb ( $\alpha$ IR3) 対照による染色結果と一致した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ②ヒトIGF-1受容体への結合親和性 (*in vitro*)

表面プラズモン共鳴 (SPR) 解析により、テプロツムマブのヒトIGF-1受容体の細胞外ドメインに対する結合親和性を評価した。CHO細胞株及びSP2/0マウス骨髄細胞株由来のテプロツムマブのヒトIGF-1受容体の細胞外ドメインに対する $K_d$ 値は、それぞれ2.2及び2.4nmol/Lであった。

### ③ヒトIGF-1受容体への拮抗作用 (*in vitro*)

リガンド競合アッセイにより、細胞表面に発現したIGF-1受容体で $^{125}\text{I}$ -放射性標識IGF-1及びIGF-2 (ヒト遺伝子組換え) をテプロツムマブが置換する活性を評価した。

	細胞株	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	
		IGF-1 (n=6)	IGF-2 (n=4)
テプロツムマブ	HT29 ヒト腫瘍細胞	0.44 ± 0.13 (平均値±標準偏差)	0.28 ± 0.33 (平均値±標準偏差)
	3T3-IGF-1R 細胞株 <sup>※1</sup>	1.3	2.8
$\alpha\text{IR-3}$ <sup>※2</sup>	HT29 ヒト腫瘍細胞	3.2 ± 1.5 <sup>※3</sup> (平均値±標準偏差)	—

※1 HT29細胞株よりもIGF-1受容体が高発現している。

※2 IGF-1受容体に対するIGF-1の結合を抑制するが、IGF-1受容体に対するIGF-2の結合を抑制しない対照抗体。

※3 n=4であった。

### ④ヒトIGF-1受容体機能抑制の作用機序 (*in vitro*)

フローサイトメトリー解析により、テプロツムマブ処理後のH322Mヒト肺癌細胞表面のIGF-1受容体量を経時的に測定した。1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のテプロツムマブでH322M細胞 (1 × 10<sup>6</sup>細胞/100 $\mu\text{L}$ ) を処理すると、約1時間で細胞表面のIGF-1受容体発現量が減少 (50%) することが示された。また、同時に細胞内にテプロツムマブが蓄積することが共焦点レーザー顕微鏡を用いて示された。以上より、テプロツムマブがIGF-1受容体と共に細胞内に取り込まれることが作用機序の一つとして考えられる。

3T3-IGF-1R細胞を、12種類の濃度のテプロツムマブ存在下で、10nmol/LのヒトIGF-1 (ヒト遺伝子組換え) で刺激した。その後、IGF-1受容体細胞内キナーゼドメインのチロシン残基のリン酸化量を、サンドイッチELISA法で測定した。テプロツムマブは、IGF-1リガンドの存在下で3T3-IGF-1R細胞のIGF-1受容体自己リン酸化を1nmol/LのIC<sub>50</sub>値で抑制した。以上より、テプロツムマブは、IGF-1によるIGF-1受容体の自己リン酸化を阻害すると考えられる。

### ⑤抗増殖活性 (*in vitro*)

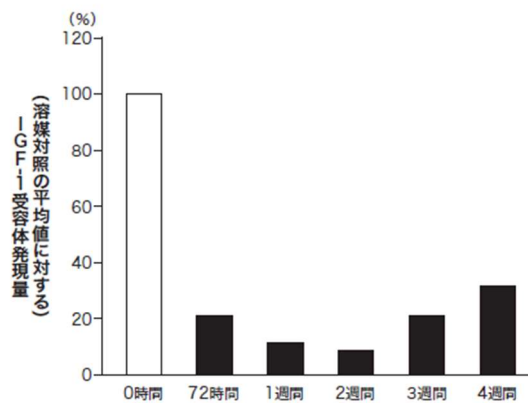
WST変換アッセイにより、テプロツムマブによる抗増殖活性を評価した。テプロツムマブは、IGF-1 (10ng/mL) で刺激した3T3-IGF-1R細胞の増殖を、6.93 ± 1.53nmol/L (n=8、平均値±標準偏差) のIC<sub>50</sub>値で抑制した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2) *in vivo* 薬理試験<sup>20)</sup>

p53変異型細胞であるH322M肺癌細胞異種移植マウスを用いて、テプロツムマブ6mg/kg単回投与後のIGF-1受容体発現量をウエスタンブロッティングにより解析し、テプロツムマブのIGF-1受容体発現に対する効果を検討した。テプロツムマブ投与後2週間のIGF-1受容体の発現量が最も減少し（溶媒対照と比較して約90%減少）、投与後4週間でも減少したままであった（溶媒対照の約30%）。一方、血清中テプロツムマブ濃度は、投与72時間後の22,130ng/mLから4週間後では2,687ng/mLに減少した。

テプロツムマブ（6mg/kg）単回投与後のIGF-1受容体発現量



投与方法：腹腔内投与

### 3) 臨床における薬力学試験

#### ■海外第I相試験：HZNP-TEP-102試験<sup>11)</sup>（外国人データ）

健康成人（N=37）をBMIに基づき、テプロツムマブ750mgの単回皮下投与群（N=6）、テプロツムマブ1,500mgの単回皮下投与群（N=10）、テプロツムマブ1,500mgの単回静脈内投与群（N=10）、テプロツムマブ1,500mg及びrHuPH20 31,500Uの単回皮下投与群（N=11）※に層別化した。テプロツムマブを単回皮下投与又は単回静脈内投与したときの血清中IGF-1濃度の実測値及びベースラインからの変化量を評価した〔PD解析対象集団：テプロツムマブ群（N=37）〕。

テプロツムマブを単回皮下投与又は単回静脈内投与した後に血清中IGF-1濃度は上昇し、投与後70日間維持された。血清中IGF-1濃度のベースラインからの変化率は、大部分の群で投与後7日に最も高く、テプロツムマブ750mgの単回皮下投与群で306%、テプロツムマブ1,500mgの単回皮下投与群で231%、テプロツムマブ1,500mgの単回静脈内投与群で257%、テプロツムマブ1,500mgとrHuPH20 31,500Uの単回皮下投与群で303%であった。テプロツムマブ1,500mgの単回静脈内投与群では、血清中IGF-1濃度のベースラインからの変化率は投与21日後に最も高く、289%であった。

※：1例が同意撤回により試験を完了しなかったため、患者を補完した。

（注）本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

活動性甲状腺眼症

【用法及び用量】

通常、成人にはテプロツムマブ（遺伝子組換え）として初回は10mg/kgを、2回目以降は20mg/kgを7回、3週間間隔で計8回点滴静注する。

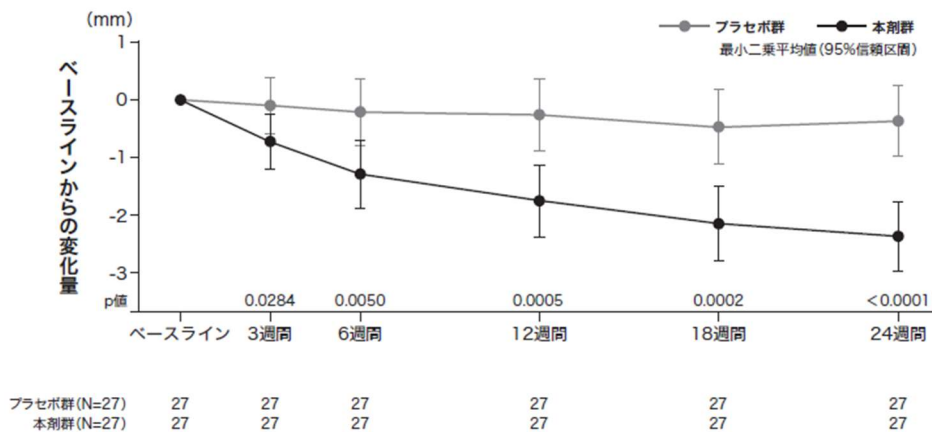
## VI. 薬効薬理に関する項目

### (3) 作用発現時間・持続時間

眼球突出のベースラインからの変化量の推移<sup>14)</sup> (mm) (活動性甲状腺眼症患者)

国内第Ⅲ相試験 (OPTIC-J試験) において、活動性甲状腺眼症患者54例に、本剤 (N=27) を10mg/kgで初回静脈内投与し、その後20mg/kgを3週間間隔で7回静脈内投与した時の、眼球突出のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) の経時的推移は、下図のとおりであった。

眼球突出のベースラインからの変化量の推移 (mm) (試験眼)  
[OPTIC-J試験 (二重遮蔽投与期間)、ITT集団]



最小二乗平均値、95%信頼区間、p値は、ベースライン値、喫煙状況 (喫煙者、非喫煙者)、投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、及び評価時点とベースライン値の交互作用を含め、構造化されていない分散共分散行列を用いたMMRM解析を用いて推定した。投与24週間：検証的解析結果、投与3週間から18週間のp値：名目上のp値

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

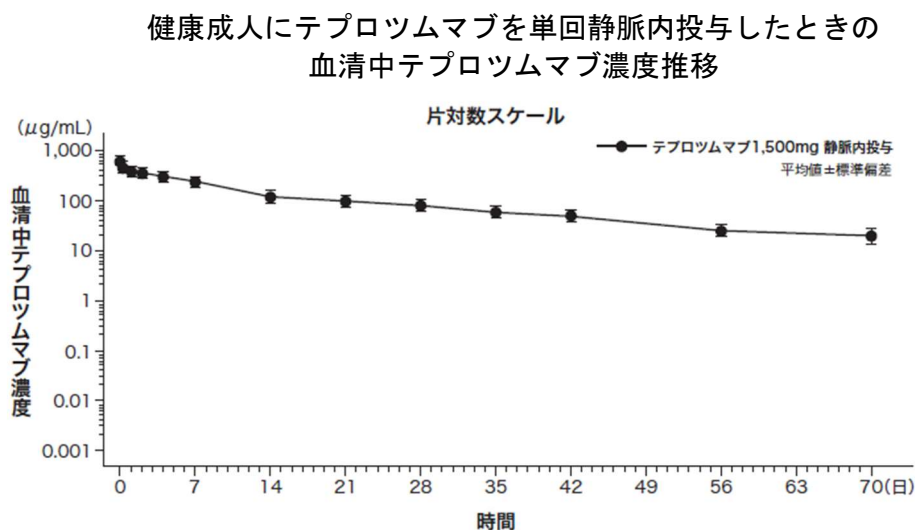
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与時の薬物動態<sup>11)</sup> [健康成人；外国人データ、海外第 I 相試験 (HZNP-TEP-102 試験)]

健康成人 (N=10) にテプロツムマブ1,500mgを単回静脈内投与した。血清中テプロツムマブ濃度推移は、下図のとおりであった。テプロツムマブを単回静脈内投与したとき、血清中テプロツムマブ濃度は投与終了時に最も高く、その後は投与70日目まで二相性の低下を示した。

テプロツムマブを単回静脈内投与したときのテプロツムマブの血清中PKパラメータは、下表のとおりであった。



##### 健康成人にテプロツムマブを単回静脈内投与したときの テプロツムマブの血清中PKパラメータ [幾何平均値 (CV%)]

	テプロツムマブ1,500mg 静脈内投与 (N=10)
$C_{max}$ (µg/mL)	598 (20.7)
$T_{max}$ (day) <sup>a</sup>	0.08 (0.08, 1.06)
$AUC_{inf}$ (µg·day/mL)	6,720 (25.8)
$AUC_{last}$ (µg·day/mL)	6,200 (24.2)
$t_{1/2}$ (day) <sup>a</sup>	17.9 (18.8)
CL/F (mL/day)	—
CL (mL/day)	244 (25.8)

a：中央値（最小値, 最大値）を示す。

(注) 本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

#### 【効能又は効果】

活動性甲状腺眼症

#### 【用法及び用量】

通常、成人にはテプロツムマブ（遺伝子組換え）として初回は10mg/kgを、2回目以降は20mg/kgを7回、3週間間隔で計8回点滴静注する。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 2) 反復投与時の薬物動態<sup>21)</sup>

健康成人、活動性甲状腺眼症患者等186例から得られた血清中テプロツムマブ濃度に基づく母集団薬物動態解析を実施した。日本人活動性甲状腺眼症患者（27例）に本剤を初回投与として10mg/kgを点滴静注後、3週間ごとに本剤20mg/kgを7回反復点滴静脈内投与したとき、定常状態における薬物動態パラメータの推定値（幾何平均値（変動係数%））は、 $C_{max}$ （ $\mu\text{g/mL}$ ）は556.7（13.9）、 $AUC_{0-3\text{weeks,ss}}$ （ $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ ）は4,872（13.7）であった。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

参考：

テプロツムマブはモノクローナル抗体であるため、内因性IgG-1と同様に、主にタンパク質分解経路による異化作用で除去され、ペプチド断片に分解される<sup>22,23)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

ノンコンパートメント法

#### (2) 吸収速度定数

該当しない

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

(外国人データ) <sup>1)</sup>

健康成人10例にテプロツムマブ1,500mgを単回静脈内投与したときのクリアランス [幾何平均値 (幾何CV%)] は、244 (25.8) mL/dayであった。(「VII. 1. (2) 1) 単回投与時の薬物動態」の項参照)

#### (5) 分布容積

該当資料なし

参考:

(外国人データ) <sup>1)</sup>

健康成人にテプロツムマブ1,500mgを単回皮下投与又は静脈内投与したときのV<sub>z</sub>/Fの推定値はコホート間で同程度であった。(「VII. 1. (2) 1) 単回投与時の薬物動態」の項参照)

#### (6) その他

該当資料なし

(注) 本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

**【効能又は効果】**

活動性甲状腺眼症

**【用法及び用量】**

通常、成人にはテプロツムマブ (遺伝子組換え) として初回は10mg/kgを、2回目以降は20mg/kgを7回、3週間間隔で計8回点滴静注する。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

中心コンパートメントからの1次消失及び末梢コンパートメントからの再分布を伴う2コンパートメントモデル

#### (2) パラメータ変動要因<sup>24)</sup>

母集団PK解析には、健康成人10例〔第I相試験（HZNP-TEP-102試験）〕、活動性甲状腺眼症患者135例〔第II相試験（TED01RV試験）、第III相試験（OPTIC試験、OPTIC-X試験、及びOPTIC-J試験）〕、慢性甲状腺眼症患者41例〔第IV相試験（HZNP-TEP-403試験）〕から得られた1,168点の血清中テプロツムマブ濃度のデータを用いた。母集団PK解析の結果、本剤を初回投与として10mg/kgを点滴静注後、3週間間隔で20 mg/kgを7回点滴静注したときのテプロツムマブの分布容積の推定平均値（±標準偏差）は、中央コンパートメント及び末梢コンパートメントでそれぞれ3.01（±0.77）L及び3.76（±0.60）Lであった。また、テプロツムマブのクリアランスの推定平均値（±標準偏差）は0.27（±0.07）L/日、消失半減期は21.7（±3.67）日であった。

共変量候補が、テプロツムマブのPKに及ぼす影響を、母集団PKモデルを用いて評価した結果、体重のみがテプロツムマブのCL及びV<sub>c</sub>に対する統計学的に有意な共変量であった。ベースラインの年齢、性別、民族（ヒスパニック系、非ヒスパニック系）、人種（アジア人、黒人、白人、その他）、ビリルビン、ALT、AST、クレアチニンクリアランス、及び喫煙状況（非喫煙者、喫煙者）、健康状態（健康、活動性甲状腺眼症、慢性甲状腺眼症）、地域（日本、日本以外）を含む他の共変量は、テプロツムマブのPKに統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

### 4. 吸収

該当資料なし

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

参考<sup>25)</sup>：

妊娠カニクイザル（n=6～7）にテプロツムマブ（75mg/kg）を妊娠20日～妊娠142±1日まで週に1回急速静脈内投与（最多で1匹当たり合計18回投与）したとき、妊娠142±1日に胎児の血清中テプロツムマブの濃度は母動物の8.5～16%の範囲であった。（「IX. 2. (5) 2) 胚・胎児発生試験」の項参照）

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

参考：

ヒトIgGは乳汁中に移行することが報告<sup>26)</sup>されており、乳汁中のIgG抗体は出生児の消化管内に発現するFcRnを介して吸収されるとの報告<sup>27)</sup>があるため、出生児に移行する可能性がある。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

参考：

テプロツムマブはモノクローナル抗体であることから、代謝試験は実施しなかった。テプロツムマブの代謝経路は完全には解明されていないが、内因性IgG-1と同様に、主にタンパク質分解経路による異化作用で代謝されると考えられる。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

参考：

テプロツムマブは抗体の性質を有することから、排泄に関する試験は実施しなかった。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

#### (1) 腎機能障害<sup>21)</sup>

腎機能障害患者を対象としたPK試験は実施しなかった。母集団PK解析の結果、腎機能障害は統計学的に有意な共変量ではなかった。臨床試験で腎機能を評価した甲状腺眼症患者の76.7% (N=135) は腎機能が正常であり、18.8% (N=33) が軽度腎機能障害 (クレアチニンクリアランス=60~89 mL/min) 及び4.55% (N=8) が中等度腎機能障害を有していた。腎機能が正常な甲状腺眼症患者の曝露量の幾何平均値と比較したとき、軽度又は中等度腎機能障害 (クレアチニンクリアランス=30~59mL/min) を有する甲状腺眼症患者のAUC<sub>ss</sub>、C<sub>max,ss</sub>、C<sub>min,ss</sub>の幾何平均値は、それぞれ最大で4.91%及び4.23%低かった。これらの差は、曝露量全体の変動と比べて小さく、臨床的に意味があるとは考えられなかった。

#### (2) 肝機能障害<sup>21)</sup>

肝機能障害患者を対象としたPK試験は実施しなかった。臨床試験で肝機能を評価した甲状腺眼症患者の93.2% (N=164) は肝機能が正常であり、6.82% (N=12) が軽度肝機能障害 (BIL ≤ ULN 及び AST > ULN もしくは、BIL > 1~1.5 × ULN 及びASTは問わず) を有していた。肝機能が正常な甲状腺眼症患者の曝露量の幾何平均値と比較したとき、軽度肝機能障害を有する甲状腺眼症患者のAUC<sub>ss</sub>、C<sub>max,ss</sub>、C<sub>min,ss</sub>の幾何平均値は、最大で2.88%低かった。これらの差は、曝露量全体の変動と比べて小さく、臨床的に意味があるとは考えられなかった。母集団PK解析の結果から、肝機能 (総ビリルビン、ALT、及びAST) はテプロツムマブのPKに影響を及ぼさないと考えられた。

### 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

#### 【解説】

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症状を発現するおそれがある。

2.2 「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与により聴覚障害（難聴、聴力低下、耳管機能障害、耳管開放、聴覚過敏、耳鳴、鼓膜障害等）があらわれることがあり、重篤かつ不可逆的な事象も報告されている。本剤の投与前及び投与中は定期的に聴力検査を行い、患者の状態を十分に観察した上で、投与継続の適切性を慎重に判断すること。また、本剤投与により聴覚障害が発現する可能性があることを患者に説明し、聴覚障害に関連する症状が認められた場合には、医療機関を受診するよう患者に指導すること。〔5.、9.1.1、11.1.1参照〕
- 8.2 本剤投与により高血糖又は糖尿病があらわれることがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧性高血糖状態に至った症例が報告されている。本剤投与中は、定期的に血糖値、HbA1c等の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔9.1.2、11.1.2参照〕
- 8.3 本剤はタンパク質製剤であり、アナフィラキシー等重度のアレルギー反応が起こる可能性がある。異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔11.1.3参照〕

#### 【解説】

- 8.1 発現機序は解明されていないが、IGF-1と聴覚の健全性には強い関連性があることから<sup>28,29)</sup>、本剤によるIGF-1R阻害は聴覚障害のリスク因子と考えられる。国内外の臨床試験で聴覚障害に関連する副作用が報告されているため、臨床症状の十分な観察を促すため設定した。  
「VIII. 8. 副作用」を参照すること。
- 8.2 本剤の作用機序から、成長ホルモン-IGF-1軸のフィードバック阻害の喪失を引き起こし、グルコース及びインスリン濃度の増加をもたらす可能性がある<sup>30,31)</sup>。国内外の臨床試験で高血糖に関連する副作用が報告されているため、臨床症状の十分な観察を促すため設定した。
- 8.3 アナフィラキシー等の重度のアレルギーやInfusion reactionは、モノクローナル抗体のような外来タンパク質の注入で発現する可能性がある。国内外の臨床試験でInfusion reactionが報告されているため、臨床症状の十分な観察を促すため設定した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 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 聴覚障害のある患者

本剤投与の適否を慎重に判断すること。聴覚障害が悪化するおそれがある。[5.、8.1、11.1.1 参照]

##### 9.1.2 糖尿病患者、耐糖能異常のある患者

本剤の投与開始前から血糖値を適切にコントロールすること。糖尿病又は耐糖能異常が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

##### 9.1.3 炎症性腸疾患のある患者

本剤投与の適否を慎重に判断すること。投与する場合は炎症性腸疾患の状態を十分に観察し、症状が悪化した場合には必要に応じて本剤の休薬又は投与中止を含む適切な処置を行うこと。炎症性腸疾患の症状が悪化するおそれがある。

#### 【解説】

- 9.1.1 本剤投与による聴覚障害が認められていることから設定した。これらの患者に投与する際は、投与前及び投与中は定期的に聴力検査を行い、患者の状態を十分に観察した上で、治療継続の可否を慎重に判断すること。
- 9.1.2 本剤投与による高血糖が認められていることから設定した。糖尿病患者又は耐糖能異常のある方においては、本剤の投与開始前に、血糖値を適切にコントロールすること。
- 9.1.3 本剤投与による炎症性腸疾患の増悪が認められていることから設定した。これらの患者に投与する際は、慎重に観察を行うこと。

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

##### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 5 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。また、必要に応じて本剤投与開始前に妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認すること。

#### 【解説】

- 9.4 本剤の動物試験の結果及びIGF-1受容体を阻害する作用機序<sup>6,8)</sup>から、胎児に有害な作用を与える可能性があることから設定した。避妊期間は、本剤の消失半減期を考慮して設定した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。カニクイザルに75mg/kg/週（臨床用量である20mg/kgを3週間に1回投与時の約8.8倍の曝露量に相当）を静脈内投与した場合に、児毒性（胎児死亡、胎児重量の低値）及び催奇形性（ドーム状の頭蓋、両眼の近接、大泉門の開大、顔面下部の発育不全、鼻先端の狭小化、頭蓋骨の菲薄化が認められている。[2.2参照]

#### 【解説】

本剤の動物試験の結果及びIGF-1受容体を阻害する作用機序<sup>6,8)</sup>から、胎児に有害な作用を与える可能性があることから設定した。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

#### 【解説】

本剤の授乳婦への投与に関する安全性及びヒト乳汁中への移行性は検討していないが、ヒト IgG は乳汁中へ移行することが報告されている<sup>32)</sup>ことから設定した。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 【解説】

本剤の臨床試験で小児に対する使用経験はなく、安全性が確立していないことから設定した。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

#### 【解説】

CDSの記載に基づき設定した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

#### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

### 8. 副作用

#### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1. 重大な副作用

##### 11.1.1 聴覚障害

耳鳴（4.8%）、聴力低下（3.8%）、感音性聴力低下（1.9%）、自声強聴（1.0%）、難聴（1.0%）、耳管開放（1.0%）等の聴覚障害があらわれることがある。〔5.、8.1、9.1.1 参照〕

#### 【解説】

臨床試験の結果に基づき設定した。

11.1.1 IGF-1は、内耳の発達、並びに聴力の維持及び保護機構に極めて重要であることが知られている。聴覚障害の発現機序は解明されていないが、IGF-1と聴覚の健全性には強い関連性があることから<sup>28)</sup>、本剤によるIGF-1受容体阻害は聴覚障害のリスク因子と考えられる。患者の聴力を治療前、治療中に評価し、状態を十分に観察しながら投与することが望まれる。患者が聴覚障害（難聴、耳鳴、聴力低下、感音性聴力低下及び耳管開放を含む）の症状を訴えた場合には、耳鼻咽喉科を受診するよう患者を指導すること。また、本剤を投与していることを受診時に医師に伝えるよう患者へ伝えること。聴覚障害が発現した場合は、本剤を中止する可能性を含め、適切な処置を行うこと。

国内第Ⅲ相試験（OPTIC-J）の本剤群で認められた聴覚障害の概要（二重遮蔽投与期間）<sup>33)</sup>

<症例1>

投与開始から発現までの期間	38日（2回目の本剤投与の16日後）：両耳の感音性聴力低下
関連する病歴	突発性難聴（片耳）
症状・所見	・左耳の鼓膜が薄くなっていた。 ・二重遮蔽投与期間終了時の感音性聴力低下の転帰は未消失であった。 ・感音性聴力低下は軽度であり、治験薬と「関連あり」と判断された。
処置	なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### <症例2>

投与開始から 発現までの期間	79日（4回目の本剤投与の13日後）：両耳の耳鳴 92日（5回目の本剤投与の6日後）：症状を伴わない両耳の聴力低下
関連する病歴	なし
症状・所見	<ul style="list-style-type: none"> <li>・耳鳴は中等度であり、転帰は未消失であった。</li> <li>・聴力低下は軽度であり、二重遮蔽投与期間終了時の転帰は未消失であった。</li> <li>・耳鳴、聴力低下のいずれも治験薬と「関連あり」と判断された。</li> </ul>
処置	92～160日目にアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物1g及びニコチン酸アミド／パパベリン塩酸塩2錠（それぞれ1日3回経口投与）が投与され、いずれも161日目から1日2回投与に減量された。

### <症例3>

投与開始から 発現までの期間	3日（本剤初回投与の2日後）：両耳の耳鳴 61日（3回目の本剤投与の18日後）：両耳の聴力低下
関連する病歴	なし
症状・所見	<ul style="list-style-type: none"> <li>・両耳の耳鳴の転帰は未消失であった。</li> <li>・聴力低下は同日に消失し、耳鳴、聴力低下はいずれも軽度であった。</li> <li>・治験薬と「関連あり」と判断された。</li> </ul>
処置	なし

### <症例4>

投与開始から 発現までの期間	29日（2回目の本剤投与の7日後）：両耳の耳鳴 52日（3回目の本剤投与の9日後）：両耳の感音性聴力低下の増悪 84日（4回目の本剤投与の18日後）：右耳の耳管開放
関連する病歴	耳管狭窄・感音性聴力低下
症状・所見	<ul style="list-style-type: none"> <li>・耳鳴は軽度であり、転帰は未消失であった。</li> <li>・感音性聴力低下及び耳管開放は中等度であり、転帰は未消失であった。</li> <li>・感音性聴力低下のため二重遮蔽投与期間に2回本剤を投与されず（15週目及び21週目）、その後、本剤投与が中止された。</li> <li>・耳鳴、感音性聴力低下、及び耳管開放はいずれも治験薬と「関連あり」と判断された。</li> </ul>
処置	84日目からメコバラミン0.5mg（1日3回経口投与）が投与された。

#### 11.1. 重大な副作用

11.1.2 高血糖（1.9%）、糖尿病（3.8%） [8.2、9.1.2 参照]

#### 【解説】

11.1.2 本剤はIGF-1受容体を阻害することから、IGF-1による成長ホルモン分泌に対する負のフィードバックを阻害し、成長ホルモンの分泌が亢進することでグルコース及びインスリン濃度の増加をもたらす可能性がある。本剤投与前に患者の血糖値を確認し、糖尿病患者又は耐糖能異常のある方においては、本剤の投与開始前に、血糖値を適切にコントロールすること。本剤投与中は、定期的に血糖値や尿糖、HbA1cの測定を行うこと。また、口渇や多飲等の症状の発現に注意し、必要に応じて、インスリンを含む糖尿病用薬の投与を行う、又は本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 11.1. 重大な副作用

#### 11.1.3 Infusion reaction (1.9%) [8.3 参照]

##### 【解説】

11.1.3 Infusion reactionは、モノクローナル抗体のような外来タンパク質の注入で発現する可能性がある。本剤の臨床試験において、因果関係を否定できないInfusion reactionの報告があったため設定した。

Infusion reactionが認められた場合等には、次回以降の投与では、投与前に抗ヒスタミン薬や解熱薬又は副腎皮質ステロイドを投与する、投与の速度を遅くする等の処置を検討すること。また、症状に対する治療（抗ヒスタミン薬、NSAIDs、副腎皮質ステロイド剤等）もしくは点滴の中断を検討すること。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上 10%未満	5%未満	頻度不明
神経系障害		味覚不全	頭痛	味覚障害
耳および迷路障害			耳不快感	
胃腸障害		下痢	悪心、口内炎	
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	皮膚乾燥	爪破損	爪の障害、爪変色
筋骨格および結合組織障害	筋痙縮			
生殖系および乳房障害			無月経	過少月経、不規則月経、重度月経出血、
一般・全身障害および投与部位の状態			疲労	無力症

##### 【解説】

11.2 臨床試験の結果及び海外製造販売後で報告された副作用に基づき設定した。なお、副作用の発現頻度は、海外第Ⅲ相臨床試験（OPTIC試験）及び国内第Ⅲ相臨床試験（OPTIC-J試験）の二重遮蔽投与期間（24週間）、海外第Ⅲ相継続投与試験（OPTIC-X試験）のオープンラベル投与期間（24週間）の成績に基づき設定した。また、発現頻度が3%未満のうち、CDSに記載されている副作用を頻度不明とした。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外第Ⅲ相試験<sup>13)</sup>（HZNP-TEP-301試験：OPTIC試験）及び国内第Ⅲ相試験<sup>14)</sup>（HZNP-TEP-303試験：OPTIC-J試験）の二重遮蔽投与期間、海外第Ⅲ相継続試験<sup>15)</sup>（HZNP-TEP-302試験（OPTIC-X試験）のオープンラベル投与期間における副作用一覧（安全性解析対象集団）

器官別大分類／ 基本語	本剤群 (N=105)	プラセボ群 (N=69)
	n (%)	n (%)
副作用	66 (62.9)	13 (18.8)
血液およびリンパ系障害	2 (1.9)	0
血小板減少症	2 (1.9)	0
耳および迷路障害	12 (11.4)	0
耳鳴	5 (4.8)	0
耳不快感	4 (3.8)	0
聴力低下	4 (3.8)	0
感音性聴力低下	2 (1.9)	0
自声強聴	1 (1.0)	0
難聴	1 (1.0)	0
耳痛	1 (1.0)	0
耳管開放	1 (1.0)	0
眼障害	1 (1.0)	1 (1.4)
眼瞼後退	1 (1.0)	0
眼痛	0	1 (1.4)
胃腸障害	20 (19.0)	7 (10.1)
下痢	9 (8.6)	4 (5.8)
悪心	4 (3.8)	3 (4.3)
口内炎	4 (3.8)	1 (1.4)
腹痛	2 (1.9)	1 (1.4)
上腹部痛	2 (1.9)	2 (2.9)
口内乾燥	2 (1.9)	0
舌痛	2 (1.9)	0
アフタ性潰瘍	1 (1.0)	1 (1.4)
消化不良	1 (1.0)	0
胃腸障害	1 (1.0)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	0
歯肉退縮	1 (1.0)	0
非感染性歯肉炎	1 (1.0)	0
直腸出血	1 (1.0)	0
歯痛	1 (1.0)	0
過敏性腸症候群	0	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (7.6)	2 (2.9)
疲労	4 (3.8)	0
無力症	1 (1.0)	0
冷感	1 (1.0)	0

器官別大分類／ 基本語	本剤群 (N=105)	プラセボ群 (N=69)
	n (%)	n (%)
熱感	1 (1.0)	1 (1.4)
インフルエンザ様疾患	1 (1.0)	0
倦怠感	1 (1.0)	1 (1.4)
粘膜の炎症	1 (1.0)	0
免疫系障害	1 (1.0)	0
過敏症	1 (1.0)	0
感染症および寄生虫症	1 (1.0)	0
歯周炎	1 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (4.8)	0
注入に伴う反応	2 (1.9)	0
筋断裂	1 (1.0)	0
処置による頭痛	1 (1.0)	0
処置による悪心	1 (1.0)	0
臨床検査	5 (4.8)	2 (2.9)
血中ブドウ糖増加	3 (2.9)	1 (1.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0
体重減少	1 (1.0)	0
心電図再分極異常	0	1 (1.4)

MedDRA version 26.0

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外第Ⅲ相試験<sup>13)</sup>（HZNP-TEP-301 試験：OPTIC 試験）及び国内第Ⅲ相試験<sup>14)</sup>（HZNP-TEP-303 試験：OPTIC-J 試験）の二重遮蔽投与期間、海外第Ⅲ相継続試験<sup>15)</sup>（HZNP-TEP-302 試験（OPTIC-X 試験））のオープンラベル投与期間における副作用一覧（安全性解析対象集団）（つづき）

器官別大分類／ 基本語	本剤群 (N=105)	プラセボ群 (N=69)
	n (%)	n (%)
代謝および栄養 障害	9 (8.6)	0
糖尿病	3 (2.9)	0
高血糖	2 (1.9)	0
食欲減退	1 (1.0)	0
耐糖能障害	1 (1.0)	0
痛風	1 (1.0)	0
2型糖尿病	1 (1.0)	0
筋骨格系および 結合組織障害	33 (31.4)	3 (4.3)
筋痙縮	32 (30.5)	2 (2.9)
筋骨格硬直	2 (1.9)	0
関節硬直	1 (1.0)	0
四肢痛	1 (1.0)	1 (1.4)
背部痛	0	1 (1.4)
筋攣縮	0	1 (1.4)
神経系障害	16 (15.2)	1 (1.4)
味覚不全	6 (5.7)	0
頭痛	5 (4.8)	1 (1.4)
浮動性めまい	3 (2.9)	0
不随意性筋 収縮	1 (1.0)	0
味覚障害	1 (1.0)	0
振戦	1 (1.0)	0
精神障害	1 (1.0)	1 (1.4)
悪夢	1 (1.0)	0
不安	0	1 (1.4)
生殖系および 乳房障害	7 (6.7)	0
無月経	4 (3.8)	0
勃起不全	1 (1.0)	0
過少月経	1 (1.0)	0
月経遅延	1 (1.0)	0
不規則月経	1 (1.0)	0
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	3 (2.9)	0
鼻乾燥	2 (1.9)	0
鼻出血	1 (1.0)	0

器官別大分類／ 基本語	本剤群 (N=105)	プラセボ群 (N=69)
	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組 織障害	31 (29.5)	4 (5.8)
脱毛症	17 (16.2)	3 (4.3)
皮膚乾燥	8 (7.6)	0
爪破損	4 (3.8)	0
睫毛眉毛脱落症	3 (2.9)	0
爪の障害	3 (2.9)	0
毛髪成長異常	2 (1.9)	0
爪変色	2 (1.9)	0
蝶形皮疹	1 (1.0)	0
湿疹	1 (1.0)	0
点状出血	1 (1.0)	0
そう痒症	1 (1.0)	0
そう痒性皮疹	1 (1.0)	0
裂毛	1 (1.0)	0
皮膚病変	0	1 (1.4)
血管障害	2 (1.9)	0
本態性高血圧症	1 (1.0)	0
高血圧	1 (1.0)	0

MedDRA version 26.0

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重に基づいて本剤の投与量（mg）を算出し、投与に必要なバイアル数を決定すること。

14.1.2 調製前に目視にてバイアル内を確認すること。バイアルの内側表面に透明～白色の斑点や縞模様が観察される場合があるが、製剤の品質に影響はない。変色又は異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.3 バイアルに日局注射用水10mLをバイアルの内壁に沿ってゆっくり注入し、静かに、内容物を完全に溶解すること（テプロツムマブ（遺伝子組換え）濃度 47.6 mg/mL）。溶解する際にバイアルの振とう等は避けること。

14.1.4 溶解後に目視にてバイアル内を確認すること。本剤の溶解液は無色～わずかに褐色の澄明の液であり、粒子状物質や変色が認められる場合は使用しないこと。

14.1.5 日局生理食塩液で希釈する際は、投与量1,800mg未満の場合は100mL、投与量1,800mg以上の場合は250mLの日局生理食塩液を使用すること。日局生理食塩液の輸液バッグから予め注入する溶解液分の容量を抜き取ること。

14.1.6 必要量の溶解液をバイアルから抜き取り、輸液バッグ内に注入すること。輸液バッグを静かに上下に逆転させて混和し、振とうしないこと。

14.1.7 溶解後及び希釈後は速やかに使用すること。溶解後又は希釈後、直ちに使用できない場合、溶解液又は輸液バッグ内の希釈液は、遮光保存し、2～8℃で保存する場合は、調製開始から投与まで48時間以内、20～25℃で保存する場合は、調製開始から投与まで4時間以内とすること。

14.1.8 使用後のバイアル及び溶解後の溶液の未使用分は廃棄すること。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 希釈後に冷蔵していた場合は、輸液バッグを室温に戻してから使用すること。

14.2.2 本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

#### 【解説】

投薬過誤の発生を回避するために、本剤の調製及び投与に関して説明し、注意喚起を行うために設定した。

14.1.2, 14.1.3 本剤は凍結乾燥製剤であり、製品及び製造方法の特性によりバイアル内部に乾燥した状態の薬剤が斑点や縞模様状に付着していることがある。これらの斑点や縞模様状の付着物は本剤の成分であり、製品の品質、安定性及び有効性に影響しないことが分かっている。付着物は本剤の成分であることから、それらも含めて溶解する必要があるため設定した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

##### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

活動性甲状腺眼症患者を対象とした国内外の臨床試験3試験において、本剤投与例の3.6%（4/111例）に抗本薬抗体が発現した。

##### 【解説】

15.1 海外臨床試験（TED01RV試験、OPTIC試験、OPTIC-X試験）の免疫原性の結果に基づき記載した。（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>34)</sup>

テプロツムマブを最大75mg/kgの投与量で週1回、最長39週間静脈内投与した反復投与毒性試験において、一般状態の変化の観察、理学的検査（心拍数、呼吸数、体温等のバイタルサインの測定を含む）及び種々の間隔での心電図検査を実施した。中枢神経系、呼吸系及び心血管系に対してテプロツムマブの影響を示唆する変化は認められなかった。（「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）

#### 安全性薬理試験の結果（カニクイザル）

試験項目	動物種 [性別：n]	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg)	主な所見
心血管系	カニクイザル [雌雄：各群 6例]	静脈内 反復	0、3、15、75	変化は認められなかった。
呼吸系	カニクイザル [雌雄：各群 6例]	静脈内 反復	0、3、15、75	変化は認められなかった。
中枢神経系	カニクイザル [雌雄：各群 6例]	静脈内 反復	0、3、15、75	変化は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

テプロツムマブの単回投与毒性試験は実施しなかった。

参考<sup>35)</sup>：

カニクイザルを用いた7週間投与毒性試験の初回負荷用量投与後の結果は、以下のとおりであった。

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与期間	最大非致死量 (mg/kg)
サル	静脈内	15、50、150	初回負荷用量投与後	雌雄：150

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (2) 反復投与毒性試験<sup>35-37)</sup>

動物種/系統 (性別/例数)	投与経路 (投与頻度) 投与回数/期間 [休薬期間]	投与量 (mg/kg)	無毒性量	所見
サル/ カニクイザル (雌雄/各群5例)	静脈内 (週2回) 7週間 [8週間]	7.5、25、75 <sup>a</sup>	7.5mg/kg未満	胸腺重量の減少及び胸腺リンパ球の減少が認められた。所見の重症度に用量相関はみられなかった。回復性試験動物の一部で胸腺リンパ球の再増殖が認められ、リンパ球減少からの回復が示された。(全投与量)
サル/ カニクイザル (雌雄/各群5例)	静脈内 (週1回) 13週間 [12週間]	3、15、75 (成熟動物) 15 (若齢動物)	75mg/kg/週	胸腺萎縮/リンパ球減少が認められた。所見の重症度に用量相関はみられなかった。(全投与量)(成熟及び若齢)
サル/ カニクイザル (雌雄/各群6例)	静脈内 (週1回) 39週間 [24週間]	3、15、75	75mg/kg/週	<ul style="list-style-type: none"> <li>・可逆的な胸腺萎縮 (全投与量)</li> <li>・可逆的な体重増加量の減少 (3mg/kg雌、並びに15及び75mg/kg雌雄)</li> <li>・コレステロール及びアルカリホスファターゼ (ALP) 軽度の減少 (可逆的)、循環血中の赤血球量 (赤血球数、血色素量及びヘマトクリット) 及び網状赤血球数の可逆的な軽微な低値、好中球数の軽度低値が認められた。(15及び75mg/kg)</li> </ul>

a : 初回投与 (投与1日目) は、負荷用量としてそれぞれ15、50、150mg/kgとして投与用量を倍増した。

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

#### 2) 胚・胎児発生試験<sup>25)</sup>

動物種/系統 (性別/例数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量
サル/カニクイザル (妊娠雌/各群6~7例)	静脈内投与 (週1回) / 最多で18回 (妊娠20日~妊娠 142±1日の帝王切開まで)	0、75	母動物 : 75mg/kg/週 胎児 : 75mg/kg/週未満

- ・母動物に明らかな毒性が認められない投与量で、テプロツムマブに関連した胎児の成長及び発達への影響が観察された。75mg/kg群の胎児は妊娠日齢の割に小さく、頭蓋骨の変形、小顎症及び複数の骨/歯の骨化異常等、頭部に多数の外表面及び骨格異常が認められた。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 3) 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

該当資料なし

### (6) 局所刺激性試験<sup>38)</sup>

カニクイザルに、テプロツムマブを各投与量（0、1.25及び2.5mg/eye）で硝子体内に投与し、眼刺激性を評価した。テプロツムマブの硝子体内投与により、1.25mg/eyeの初回投与後に早期に発症する比較的軽度で一過性の炎症が認められ、1.25及び／又は2.5mg/eyeの投与後に遅発性で発症時期が様々な重度かつ持続性の炎症が認められた。早期に発症した一過性の炎症反応は、テプロツムマブに対する直接的な反応の可能性が高い。遅発性で重度の眼炎症は、免疫介在性の炎症反応に伴う変化と考えられた。テプロツムマブのいずれの投与量においても有害所見と考えられた。

また、カニクイザルにテプロツムマブを150 mg/kgまでの用量で週2回7週間又は週1回39週間静脈内投与したとき、注射部位反応は認められなかった。（「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）

### (7) その他の特殊毒性<sup>39)</sup>

#### 1) 抗体依存性細胞傷害試験

テプロツムマブを健康ドナーの全血から分離した免疫エフェクター細胞とインキュベートし、IGF-1R発現ヒト腫瘍細胞DU145<sup>40)</sup>の溶解誘発能を検討した。10µg/mLまでの濃度において、顕著な細胞溶解は認められなかった。対照的に、同濃度で2種類の対照抗体（KLH及びB型肝炎ウイルス）は免疫エフェクター細胞を活性化し、標的細胞を31%まで溶解した。以上より、テプロツムマブは顕著なADCCを誘発しないと考えられた。

#### 2) ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いる交差反応性試験

免疫組織化学的検査により、正常ヒト組織の凍結切片を用いてテプロツムマブ（濃度：2及び10µg/mL）の交差反応性を検討した。ヒトの上皮細胞、内皮細胞、平滑筋、軸索、神経節細胞、赤血球、単核細胞、神経網、網膜、眼水晶体線維、間質細胞、心筋細胞、甲状腺コロイド、内分泌細胞、神経フィラメント、細網内皮細胞、間質細胞（ライディッヒ細胞）、精子形成細胞及び精子細胞でテプロツムマブに特異的な反応が認められた。正常なカニクイザルの組織で認められた所見は、ヒト組織の所見と類似していることから、カニクイザルはテプロツムマブの毒性試験に適切な動物種であると考えられた。

#### 3) 溶血性及び血液適合性試験

テプロツムマブの溶血性及び血液適合性を検討した。テプロツムマブの12.5又は25mg/mL溶液及びその溶媒のみでも、カニクイザル及びヒトの赤血球に溶血反応を誘発しなかったことから、テプロツムマブは、ヒトとカニクイザルの血清及び血漿と適合性を示したと考えられた（in vitro）。

また、他の試験においても、ヒトとカニクイザルの全血をテプロツムマブの最終濃度6.25及び12.5mg/mLで処理した際に、著しい赤血球の溶血や凝集はみられなかった（in vitro）。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤：テッペーザ®点滴静注用 500mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：テプロツムマブ（遺伝子組換え）

### 2. 有効期間

有効期間：48ヵ月

### 3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 個装箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 凍結を避けて保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：テッペーザによる治療を受ける患者さんへ テッペーザの副作用について

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同効薬：該当しない

### 7. 国際誕生年月日

2020年1月21日（米国）

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

テッペーザ<sup>®</sup>点滴静注用 500mg

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
発売時	2024年9月24日	30600AMX00249000	2024年11月20日	2024年11月20日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

10年間：2024年9月24日～2034年9月23日（希少疾病用医薬品）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
テッペーザ <sup>®</sup> 点滴 静注用 500mg	1390400D1026	1390400D1026	199312701	629931201

### 14. 保険給付上の注意

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

番号	書 誌 事 項	PMID	管理番号
1)	Hiromatsu Y, et al.: Intern Med. 2014; 53(5): 353-360.	24583420	TEP00264
2)	Cui X, et al.: Front Immunol. 2023; 14: 1062045.	36742308	TEP00096
3)	Krieger CC, et al.: Endocrinology. 2019; 160(6): 1468-1479.	31127272	TEP00325
4)	Morshed SA, et al.: Thyroid. 2022; 32(4): 429-439.	34927457	TEP00198
5)	Patel A, et al.: Am J Ophthalmol. 2019; 208: 281-288.	31377284	TEP00180
6)	Douglas RS, et al.: N Engl J Med. 2020; 382(4): 341-352.	31971679	TEP00002
7)	Krieger CC, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107(4): E1653-E1660.	34788857	TEP00149
8)	Chen H, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(9): E1635-E1640.	24878056	TEP00332
9)	Smith TJ, et al.: N Engl J Med. 2017; 376(18): 1748-1761. /Protocol <a href="https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1614949/suppl_file/nejmoa1614949_protocol.pdf">https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1614949/suppl_file/nejmoa1614949_protocol.pdf</a>	28467880	TEP00006
10)	Xin Y, et al.: Clin Pharmacokinet. 2021; 60(8): 1029-1040.	33768488	TEP00116
11)	社内資料:健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (HZNP-TEP-102試験) (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2)	—	TEP90006
12)	Smith TJ, et al.: N Engl J Med. 2017; 376(18): 1748-1761.	28467880	TEP00006
13)	社内資料:活動性甲状腺眼症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (HZNP-TEP-301試験) (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.4)	—	TEP90001
14)	社内資料:活動性甲状腺眼症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (HZNP-TEP-303試験) (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.5)	—	TEP90003
15)	社内資料:活動性甲状腺眼症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (HZNP-TEP-302試験) (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.6)	—	TEP90007
16)	Douglas RS, et al.: Ophthalmology. 2022; 129(4): 438-449.	34688699	TEP00004
17)	社内資料:慢性 (非活動性) 甲状腺眼症患者を対象とした海外第Ⅳ相試験 (HZNP-TEP-403試験) (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.7)	—	TEP90024
18)	社内資料:心電図検査の併合解析 (TED01RV試験、OPTIC試験、及び OPTIC-X試験) (2024年9月24日承認、CTD2.7.4.4.2.2)	—	TEP90020
19)	社内資料:テプロツムマブのin vitroでの選択性及び活性 (2024年9月24日承認、CTD2.6.2.2.2)	—	TEP90021
20)	社内資料:テプロツムマブのin vivoでの活性 (2024年9月24日承認、CTD2.6.2.2.3)	—	TEP90022
21)	社内資料:内因性要因 (2024年9月24日承認、CTD2.7.2.3.1.3)	—	TEP90023
22)	Tabrizi MA, et al.: Drug Discov Today. 2006; 11(1-2): 81-88.	16478695	ERE00092
23)	Wang W, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2008; 84(5): 548-558.	18784655	EVO00099
24)	社内資料:母集団薬物動態解析 (Horizon-PopPK-003 報告書) (2024年9月24日承認、CTD2.7.2.1.2)	—	TEP90005
25)	社内資料: カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験 (2024年9月24日承認、CTD2.6.6.6)	—	TEP90004
26)	Telemo E, et al.: J Mammary Gland Biol Neoplasia. 1996; 1: 243-249.	10887498	EVO00157
27)	Jones EA, et al.: J Clin Invest. 1972; 51: 2916-2927.	5080417	ROM00152
28)	Chern A, et al.: Otolaryngol Head Neck Surg. 2021; 165(6): 757-758.	33781112	TEP00112
29)	Camarero G, et al.: Hear Res. 2002; 170(1-2): 2-11.	12208536	—
30)	Clemmons DR.: J Clin Invest. 2004; 113(1): 25-27.	14702105	TEP00204

## XI. 文 献

---

番号	書 誌 事 項	PMID	管理番号
31)	Jensen-Cody SO, Potthoff MJ.: Mol Metab. 2021; 44: 101138.	33285302	TEP00205
32)	Kim K, et al.: Acta Paediatr. 1992; 81(2): 113-118.	1515753	EVO00158
33)	社内資料：器官別又は症候群別有害事象の解析 聴覚障害（2024年9月24日承認、CTD 2.7.4.2.6.4）	—	TEP90008
34)	社内資料:安全性薬理試験（2024年9月24日承認、CTD2.4.2.3）	—	TEP90012
35)	社内資料:サルの7週間反復投与毒性試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.6.3.2）	—	TEP90013
36)	社内資料:サルの13週間反復投与毒性試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.6.3.3）	—	TEP90014
37)	社内資料:サルの39週間反復投与毒性試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.6.3.4）	—	TEP90015
38)	社内資料:局所刺激性試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.6.7）	—	TEP90018
39)	社内資料:その他の毒性試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.6.8）	—	TEP90019
40)	Jones HE, et al.: Endocr Relat Cancer. 2004; 11(4): 793-814.	15613453	TEP00338

### 2. その他の参考文献

該当しない

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

#### (1) 外国における承認状況

2025年10月現在、本剤は15ヵ国で承認されている。

#### 主要国の承認状況

国又は地域	販売名	承認年月	効能又は効果
米国	TEPEZZA	2020年1月	活動性又は罹病期間によらない甲状腺眼症
カナダ	TEPEZZA	2025年4月	中等度から重度の甲状腺眼症
EU	TEPEZZA	2025年6月	中等度から重度の甲状腺眼症

#### (2) 外国における効能又は効果及び用法及び用量

本邦及び外国における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

#### 本邦における効能又は効果、用法及び用量

<b>【効能又は効果】</b> 活動性甲状腺眼症
<b>【用法及び用量】</b> 通常、成人にはテプロツムマブ（遺伝子組換え）として初回は10mg/kgを、2回目以降は20mg/kgを7回、3週間間隔で計8回点滴静注する。

#### 米国における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	TEPEZZAは、活動性又は罹病期間によらない甲状腺眼症の治療薬として適応を有している。
用法及び用量	TEPEZZAの推奨用量は、初回投与として10mg/kgを点滴静注し、3週間間隔で20mg/kgを7回点滴静注する。

(2025年9月改訂版)

## XII. 参考資料

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、海外の添付文書の記載とは異なる。

#### 本邦における使用上の注意

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。カニクイザルに75mg/kg/週（臨床用量である20mg/kgを3週間に1回投与時の約8.8倍の曝露量に相当）を静脈内投与した場合に、児毒性（胎児死亡、胎児重量の低値）及び催奇形性（ドーム状の頭蓋、両眼の近接、大泉門の開大、顔面下部の発育不全、鼻先端の狭小化、頭蓋骨の菲薄化）が認められている。[2.2 参照]

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

#### FDA（米国添付文書の記載）

##### 8.1 Pregnancy

###### Risk Summary

Based on findings in animals and its mechanism of action inhibiting insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) signaling, TEPEZZA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Adequate and well-controlled studies with TEPEZZA have not been conducted in pregnant women. There are insufficient data with TEPEZZA use in pregnant women to inform any drug associated risks for adverse developmental outcomes.

Cynomolgus monkeys dosed once weekly with teprotumumab during pregnancy resulted in placental changes, decreased fetal growth during pregnancy, decreased fetal size and weight, and multiple external and skeletal abnormalities in offspring. Teprotumumab exposure may lead to an increase in fetal loss [see Data]. Therefore, TEPEZZA should not be used in pregnancy, and appropriate forms of contraception should be implemented prior to initiation, during treatment and for 6 months following the last dose of TEPEZZA.

Women of childbearing age should have a pregnancy test performed by their doctor before starting treatment with TEPEZZA. If the patient becomes pregnant during treatment, TEPEZZA should be discontinued and the patient advised of the potential risk to the fetus.

The background rate of major birth defects and miscarriage is unknown for the indicated population. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2-4% and 15-20%, respectively.

## XII. 参考資料

### Data

#### *Animal Data*

In an abridged pilot embryo-fetal development study, seven pregnant cynomolgus monkeys were dosed intravenously at one dose level of teprotumumab, 75 mg/kg (2.8-fold the maximum recommended human dose (MRHD) based on AUC) once weekly from gestation day 20 through the end of gestation. The incidence of abortion was higher for the teprotumumab treated group compared to the control group. Teprotumumab caused decreased fetal growth during pregnancy, decreased fetal size and weight at caesarean section, decreased placental weight and size, and decreased amniotic fluid volume. Multiple external and skeletal abnormalities were observed in each exposed fetus, including: misshapen cranium, closely set eyes, micrognathia, pointing and narrowing of the nose, and ossification abnormalities of skull bones, sternbrae, carpals, tarsals and teeth. The test dose, 75 mg/kg of teprotumumab, was the maternal no observed adverse effect level (NOAEL).

Based on mechanism of action inhibiting IGF-1R, postnatal exposure to teprotumumab may cause harm.

#### **8.2 Lactation**

### Risk Summary

There is no information regarding the presence of TEPEZZA in human milk, the effects on the breast-fed infant or the effects on milk production.

(2025年9月改訂版)

#### (2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の記載は以下のとおりであり、海外の添付文書とは異なる。

#### 本邦における使用上の注意

##### **9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### FDA（米国添付文書の記載）

##### **8.4 Pediatric Use**

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

(2025年9月改訂版)

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動に関連する資料：

医療従事者向け資料：

- ・適正使用ガイド

[https://www.amgen.co.jp/products/-/media/Themes/CorporateAffairs/amgen-co-jp/amgen-co-jp/pdf/3,-d-,0/3,-d-,3/Tepezza/tepezza\\_rmp\\_guide.pdf](https://www.amgen.co.jp/products/-/media/Themes/CorporateAffairs/amgen-co-jp/amgen-co-jp/pdf/3,-d-,0/3,-d-,3/Tepezza/tepezza_rmp_guide.pdf)

患者向け情報提供資料：

- ・テッペーザによる治療を受ける患者さんへ

[https://www.amgen.co.jp/products/-/media/Themes/CorporateAffairs/amgen-co-jp/amgen-co-jp/pdf/3,-d-,0/3,-d-,3/Tepezza/tepezza\\_about\\_side\\_effects.pdf](https://www.amgen.co.jp/products/-/media/Themes/CorporateAffairs/amgen-co-jp/amgen-co-jp/pdf/3,-d-,0/3,-d-,3/Tepezza/tepezza_about_side_effects.pdf)

製造販売元

**アマジェン株式会社**

東京都港区赤坂九丁目7番1号

[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター 0120-790-549

TPZ245002TG4  
(2025年11月作成)