

審議結果報告書

令和6年9月3日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] テッペーザ点滴静注用500mg
[一般名] テプロツムマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] アムジェン株式会社
[申請年月日] 令和6年1月16日

[審議結果]

令和6年8月26日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和6年8月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] テッペーザ点滴静注用 500 mg
[一般名] テプロツムマブ (遺伝子組換え)
[申請者] アムジェン株式会社
[申請年月日] 令和6年1月16日
[剤形・含量] 1バイアル中にテプロツムマブ (遺伝子組換え) 524 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本質] テプロツムマブは、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 (γ1 鎖) 2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 148,000) である。

Teprotumumab is a recombinant anti-insulin-like growth factor 1 receptor monoclonal antibody derived from human IgG1. Teprotumumab is produced in CHO cells. Teprotumumab is a glycoprotein (molecular weight : ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

H 鎖

QVELVESGGG VVQPGRSQRL SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAI
IWFDGSSTYY ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYFCAREL
GRRYFDLWGR GTLVSVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

L 鎖

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

鎖内ジスルフィド結合：実線

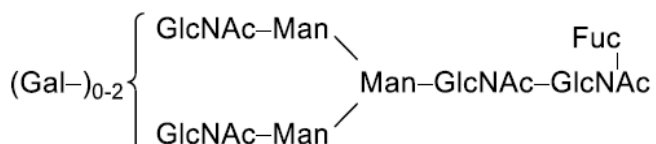
部分的ピログルタミン酸：H 鎖 Q1、L 鎖 E1

糖鎖結合：H 鎖 N298

部分的プロセシング：H 鎖 K448

鎖間ジスルフィド結合：H 鎖 C221－L 鎖 C215、H 鎖 C227－H 鎖 C227、H 鎖 C230－H 鎖 C230

主な糖鎖の推定構造：



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₄₇₆H₁₀₀₁₂N₁₇₄₈O₂₀₀₀S₄₀ (タンパク質部分、4本鎖)

分子量：約 148,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(R5薬)第593号、令和5年12月22日付け医薬薬審発1222第3号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の活動性甲状腺眼症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

活動性甲状腺眼症

[用法及び用量]

(修正反映版)

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 10 mg/kg を、2 回目以降は 20 mg/kg を 7 回、3 週間間隔で計 8 回点滴静注する。

[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。

審査報告 (1)

令和6年7月4日

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

申請品目

- [販売名] テッペーザ点滴静注用 500 mg
- [一般名] テプロツムマブ (遺伝子組換え)
- [申請者] アムジェン株式会社
- [申請年月日] 令和6年1月16日
- [剤形・含量] 1バイアル中にテプロツムマブ (遺伝子組換え) 524 mg を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

活動性甲状腺眼症

[申請時の用法・用量]

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

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	14
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	18
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	43
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	43

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、Horizon Therapeutics USA, Inc. (現 Amgen 社) により開発された IGF-1R に対する阻害作用を有する遺伝子組換え抗 IGF-1R ヒト型 IgG1 モノクローナル抗体を有効成分とする点滴静注用の注射剤である。

甲状腺眼症 (TED) は、バセドウ病等に伴って認められる眼窩組織の自己免疫炎症性疾患であり、IGF-1R 又は TSHR に対する自己抗体によるシグナルの活性化に起因すると考えられている。眼窩周囲の炎症が強い活動期においては、眼窩線維芽細胞の活性化及び増殖が生じ、それに伴い、眼窩結合組織の炎症、外眼筋の炎症及び線維化、並びに眼窩脂肪の生成を特徴とする眼球突出をもたらす (N Engl J Med 2010; 362: 726-38)。その結果、眼窩痛、眼瞼後退、斜視及び複視等が認められ、重症化すると瞼裂開大、眼球運動障害及び甲状腺視神経症の悪化等が認められる。また、眼球突出により、顔貌の変化に加え、眼瞼を完全に閉じることができないことに伴う角膜潰瘍や炎症により腫大した外眼筋による視神経圧迫等が生じ、TED 患者の約 6% では視力が低下している (Ophthalmology 1996; 103: 958-62)。日本人では、TED 患者のうち 7.3% では甲状腺視神経症が認められる (Optom Vis Sci 2010; 87: 200-4)。TED では、炎症が消失した非活動期においても眼窩組織の構造変化等の病状は残存し (Clin Sci 1945; 5: 177-94, Eur Thyroid J 2016; 5: 9-26, Thyroid 2016; 26: 1343-421)、時間の経過に伴い、外眼筋の線維化による永続的な構造障害に至る。

本邦における TED の発症率は、JMDC 及びメディカル・データ・ビジョン株式会社のデータベースを用いた検討では、人口 10 万人当たり 7.3 人 (男性 3.6 人、女性 13.0 人) であり、有病者数は 34913 人と推定されている。また、TED の原因となる疾患としてはバセドウ病が 70.8%、慢性甲状腺炎が 9.4% であることが報告されている (J Endocr Soc 2024; 8: 1-8)。

本薬は、眼窩線維芽細胞等で IGF-1R に結合することにより、下流のシグナル伝達を阻害し、IGF-1R 等に対する自己免疫反応によって引き起こされるシグナルを抑制して眼窩の炎症、細胞外基質の過剰合成及び組織増殖 (J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: S1-12) を抑制することで、TED に対する効果を示すことが期待される。

申請者は、臨床試験成績等により活動性 TED 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、今般、製造販売承認申請を行った。

海外においては、本剤は 2024 年 7 月現在、甲状腺眼症の効能・効果で、米国では 2020 年 1 月、サウジアラビアでは 2024 年 2 月に、活動性甲状腺眼症の効能・効果で、ブラジルで 2023 年 6 月に承認され、XXXXXXXXXX、カナダ、欧州連合 (EU)、英国、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及びオーストラリアにおいて審査中である。

なお、本剤は甲状腺眼症を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 (R5 薬) 第 593 号、令和 5 年 12 月 22 日付け医薬薬審発 1222 第 3 号) されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

組換えヒト IGF-1R で免疫されたヒト IgG 遺伝子を発現するトランスジェニックマウスに由来するハイブリドーマから作製された重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片を、ヒト IgG1 重鎖定常領域を有するベクター又は κ 型軽鎖定常領域を有するベクターにそれぞれ導入し、これらの発現プラスミドを基に本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入して得

た本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB の融解、拡大培養、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、ウイルス不活化 (低 pH 処理)・XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX・充填・試験・保管の各工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、ウイルス不活化 (低 pH 処理)・XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過及び XXXXXXXXXX 工程とされている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EOPC について純度試験が実施されている (「2.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項を参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクを用いて、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、透過型電子顕微鏡観察、マウス微小ウイルス試験及び逆転写酵素活性試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクの工程内管理試験として、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、マウス微小ウイルス試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が設定されている。

さらに、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験において、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス白血球ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	マウス微小ウイルス	レオウイルス 3 型
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
低 pH ウイルス不活化	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX クロマトグラフィー	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
ウイルス除去ろ過	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
総ウイルスクリアランス指数	≥19.03	≥20.28	≥11.79	≥14.75

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程で複数の製法変更が実施されたが、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認された。第 III 相試験には申請製法より前の製法で製造された原薬を用いた製剤が使用された。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	一次構造（アミノ酸配列、アミノ酸組成、翻訳後修飾（ 、 、 、 ））、二次構造（ ）、高次構造（ 、 ）
物理的・化学的性質	サイズバリエーション、電荷バリエーション、吸光係数
糖鎖構造	糖鎖結合部位、N 結合型糖鎖プロファイル、シアル酸
生物学的性質	 に対する IGF-1R への競合的結合阻害活性、IGF-1R 結合親和性
	IGF-1R の自己リン酸化阻害活性
	FcRn 結合親和性、C1q 結合活性
	ADCC 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- IGF-1R の自己リン酸化阻害活性は、ヒト前立腺癌由来細胞株を用いて検討され、 依存的な IGF-1R リン酸化に対する本薬の阻害活性が により確認された。
- C1q 活性は、ELISA 法により検討され、CDC 活性を誘発すると考えられている抗体と比較して低かったため、本薬は CDC 活性を誘発する可能性は低いと申請者は考察している。
- ADCC 活性は、細胞表面に IGF-1R を過剰発現させた前立腺癌細胞をターゲット細胞、ヒト T 細胞（Jurkat 細胞）をエフェクター細胞としたレポータージーンアッセイにより検討され、陽性対照としたアフコシル化抗体と比較して低かったため、高度にフコシル化されている本薬は ADCC 活性を誘発する可能性は低いと申請者は考察している。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、HMW、LMW、酸化体、脱アミド化体及びコハク酸イミド中間体が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、HMW、LMW 及び酸化体は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、脱アミド化体及びコハク酸イミド中間体は製造工程でそれぞれ管理される。目的物質関連物質とされた分子種はない。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

不純物 A*、HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物 B* が製造工程由来不純物とされた。

不純物 A*、HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物 B* は製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、HCP は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、CEX-HPLC）、浸透圧、pH、純度試験（SE-HPLC、CEX-HPLC、CE-SDS（非還元及び還元）及び ）、HCP、エンドトキシン、微生物限度、力価（ELISA 法）、 及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおり実施された。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法	3	■±■℃	■カ月	■■■■容器及び■■■■の栓
	申請製法	3		■カ月 ^{a)}	
加速試験	申請前製法	3	■±■℃	■カ月	
	申請製法	3		■カ月	
苛酷試験	申請前製法	3	■±■℃ ■±■%RH	■カ月	
	申請製法	3		■カ月	

a) ■カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、■■■■における■■■■の増加傾向及び■■■■の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、■■■■における■■■■及び■■■■の減少並びに■■■■の増加、■■■■における■■■■の増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、■■■■容器及び■■■■の栓を用いて、■±■℃で保存するとき、■カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル (20 mL 容量) あたり、本薬 524 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、トレハロース水和物及びポリソルベート 20 が添加剤として含まれる。本剤には、注射用水 10 mL を用いて溶解した際に本薬 500 mg を採取できるよう、表示量に対して過量充填されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■、巻締め、保管・試験及び外観検査・表示・包装・保管の各工程からなる。

重要工程は、■■■■、■■■■、■■■■及び■■■■工程とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程で複数の製法変更が実施されたが、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認された。第 III 相試験には申請製法より前の製法で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、再溶解時間、確認試験 (ペプチドマップ及び CEX-HPLC)、浸透圧、pH、純度試験 (SE-HPLC、CEX-HPLC、CE-SDS (非還元及び還元) 及び■■■■)、水分、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価 (ELISA 法)、■■■■及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおり実施された。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vitro*において本薬の IGF-1R に対する結合能、本薬の細胞表面 IGF-1R 量に及ぼす影響等が、*in vivo*においてヒト肺癌由来細胞株である H322M 細胞の移植マウスでの本薬の IGF-1R 発現に及ぼす影響が検討された。副次的薬理試験として、IR に対する交差反応性が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。以下に、主な試験の成績を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 IGF-1R に対する結合能 (CTD4.2.1.1-2、3、5：参考資料)

本薬及び他の抗ヒト IGF-1R 抗体を用いた免疫蛍光染色により、3T3-IGF-1R 細胞¹⁾における本薬の細胞内局在を評価した結果、両者による蛍光は概ね同じ位置で認められた。

本薬を固定したセンサーチップ上に、ヒト IGF-1R を添加し、表面プラズモン共鳴法を用いてヒト IGF-1R に対する結合親和性を評価した結果、ヒト IGF-1R に対する本薬の K_d 値は 2.2 nmol/L であった。

ヒト結腸癌由来細胞株 (HT29 細胞) 又は 3T3-IGF-1R 細胞¹⁾に本薬を ^{125}I 標識したヒト IGF-1 又は ^{125}I 標識したヒト IGF-2 とともに処置した結果、いずれの細胞においても本薬はヒト IGF-1 及びヒト IGF-2 の IGF-1R への結合を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値 (平均値) は HT29 細胞ではそれぞれ 0.44 nmol/L 及び 0.28 nmol/L、3T3-IGF-1R 細胞ではそれぞれ 1.3 nmol/L 及び 2.8 nmol/L であった。

3.1.1.2 IGF-1R の細胞表面量に及ぼす影響 (CTD4.2.1.1-6：参考資料)

ヒト肺癌由来細胞株である H322M 細胞に本薬 (0.1、1 及び 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を処置し、フローサイトメトリーを用いて経時的に細胞表面の IGF-1R レベルを評価した結果、IGF-1R 発現レベルは、いずれの本薬の濃度でも処置 3 時間後まで経時的に低下し、本薬 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 又は 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では、処置 1 時間後の IGF-1R 発現レベルは処置直後の約 50% であった。

H322M 細胞に本薬 (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を処置し、4°C 又は 37°C で 3 時間インキュベーションした後、免疫蛍光染色により本薬の局在を評価した結果、本薬は 4°C 条件下では細胞膜に局在した一方で、37°C 条件下では細胞内に局在した。

3.1.1.3 IGF-1R の自己リン酸化に及ぼす影響 (CTD4.2.1.1-7：参考資料)

3T3-IGF-1R 細胞¹⁾に本薬及びヒト IGF-1 (10 nmol/L) を処置した後、抗 IGF-1R 抗体を固定したチップ上に細胞溶解液を添加し、抗リン酸化 IGF-1R 抗体を用いたサンドイッチ ELISA 法により、IGF-1 による IGF-1R のリン酸化作用に対する本薬の阻害作用を評価した結果、本薬は IGF-1R のリン酸化を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値 (平均値) は 1 nmol/L であった。

3.1.1.4 細胞増殖に及ぼす影響 (CTD4.2.1.1-8：参考資料)

3T3-IGF-1R 細胞¹⁾に本薬及びヒト IGF-1 (10 ng/mL) を処置し、WST アッセイにより、IGF-1 による 3T3-IGF-1R 細胞の増殖作用に対する本薬の抑制作用を評価した結果、本薬は細胞増殖を濃度依存的に抑制し、 IC_{50} 値 (平均値) は 6.93 nmol/L であった。

1) マウス線維芽細胞株である 3T3 細胞にヒト IGF-1R を安定発現させた細胞

3.1.1.5 IGF-1R に対する動物種交差反応性 (CTD4.2.1.1-3、10、11 : 参考資料)

ラット及びマウスそれぞれの脳及び心臓の組織溶解物を用い、全タンパク質試料及び本薬処置により得られた免疫沈降物について、それぞれ抗 IGF-1R 抗体²⁾を用いたウエスタンブロッティングにより、ラット及びマウスの脳及び心臓のいずれにおいても全タンパク質試料では IGF-1R が検出された一方で、免疫沈降物では IGF-1R は検出されなかった。一方、カニクイザルの脳組織溶解物を用い、本薬処置により得られた免疫沈降物について、抗 IGF-1R 抗体²⁾を用いたウエスタンブロッティングにより IGF-1R が検出された。

本薬を固定したセンサーチップ上に、カニクイザル IGF-1R を添加した後、表面プラズモン共鳴法を用いて本薬のカニクイザル IGF-1R への親和性を評価した結果、カニクイザル IGF-1R に対する K_d 値は 2.5 nmol/L であり、ヒト IGF-1R への親和性と同程度であった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 マウスを用いた IGF-1R の発現に及ぼす影響の検討 (CTD4.2.1.1-9 : 参考資料)

H322M 細胞を右脇腹へ皮下移植した雌性 BALB/c ABom ノードマウス (約 11~12 週齢、各群 3 例/時点) に本薬 (6 mg/kg) 又は溶媒³⁾を単回腹腔内投与し、投与 72 時間後並びに投与 1、2、3 及び 4 週間後の H322M 細胞における IGF-1R 発現レベルをウエスタンブロッティングにより評価した。その結果、本薬群では全ての評価時点で溶媒群と比較して IGF-1R の発現レベルは低値を示した。本薬群の IGF-1R 発現レベルは、投与 2 週間後に溶媒群と比較して最も低値 (約 10%) を示し、投与 4 週間後では溶媒群の約 30% であった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 IR 受容体との交差反応 (CTD4.2.1.2-1~2 : 参考資料)

3T3-IGF-1R 細胞⁴⁾を、本薬及び抗 IR 抗体⁴⁾を用いて免疫蛍光染色した結果、本薬及び抗 IR 抗体⁴⁾処置での蛍光はいずれも細胞膜表面及び細胞質に認められたが、両者による蛍光部位に明らかな重複は認められなかった。ヒト IR を発現させた 3T3 細胞を、本薬及び抗 IR 抗体⁴⁾を用いて免疫蛍光染色した結果、抗 IR 抗体⁴⁾処置で蛍光が観察された一方で、本薬処置では蛍光は観察されなかった。

ヒト IR を発現させた 3T3 細胞を用いて、¹²⁵I 標識したインスリンの IR への結合に対する本薬の競合的阻害作用を検討した結果、本薬 (1 μ mol/L) はインスリンの IR への結合を阻害しなかった。また、ヒト IR を発現させた 3T3 細胞に溶媒⁵⁾、本薬 (500 nmol/L) 又は抗ヒト IR 抗体 (500 nmol/L) を処置した後、IR の発現レベルをウエスタンブロッティングにより評価した結果、抗ヒト IR 抗体による処置では溶媒による処置と比較し IR の発現量が低値であったのに対し、本薬による処置では溶媒による処置と同程度であった。

3.3 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系、呼吸系に及ぼす影響は、いずれも反復投与毒性試験 (「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照) において評価され、表 5 のとおりの結果であった。

2) マウス、ラット、サル及びヒトの IGF-1R との交差反応性を示す汎特異的抗 IGF-1R 抗体

3) 10 mmol/L ヒスチジン、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.01% Tween20 (pH 6.0)

4) ヒト及びマウスの IR に結合する抗体

5) 2 mmol/L L-グルタミン、10% FCS を含む DMEM

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬の投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系 心血管系	カニクイザル (雌雄各 5 例/群)	一般状態の観察・ 心拍数・心電図	0、7.5、25、75 mg/kg ^{a)} 2 回/週、7 週間	静脈内	影響なし	4.2.3.2-2
	カニクイザル ^{b)} (雌雄各 5 例/群)	一般状態の観察・ 心拍数・心電図	0 ^{c)} 、3、15、75 mg/kg 1 回/週、13 週間	静脈内	影響なし	4.2.3.2-3
	幼若カニクイザル ^{d)} (雌雄各 5 例/群)		0 ^{c)} 、15 mg/kg 1 回/週、13 週間			
	カニクイザル (雌 5 例/群、雄 6 例/群)	一般状態の観察・ 心拍数・心電図	0 ^{c)} 、3、15、75 mg/kg 1 回/週、39 週間	静脈内	影響なし	4.2.3.2-4
呼吸系	カニクイザル (雌雄各 5 例/群)	呼吸数	0、7.5、25、75 mg/kg ^{a)} 2 回/週、7 週間	静脈内	影響なし	4.2.3.2-2
	カニクイザル (雌 5 例/群、雄 6 例/群)	呼吸数	0 ^{c)} 、3、15、75 mg/kg 1 回/週、39 週間	静脈内	影響なし	4.2.3.2-4

a) 投与 1 回目は、各群でそれぞれ 0、15、50、150 mg/kg で投与し、2 回目以降は 0、7.5、25、75 mg/kg で投与した。

b) 成熟動物 (4.6~6.3 歳齢)

c) 20 mmol/L L-ヒスチジン/L-ヒスチジン塩酸塩 (pH 5.5)、250 mmol/L トレハロース、0.01%ポリソルベート 20

d) 幼若動物 (1.9~2.3 歳齢)

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、以下のように説明している。TED の発症要因の一つとして、自己抗体による眼窩線維芽細胞の活性化及び増殖が考えられている (N Engl J Med 2010; 362: 726-38, Pharmacol Rev 2010; 62: 199-236)。当該自己抗体の主な抗原としては IGF-1R 及び TSHR が考えられており、これらの受容体は複合体を形成し共役的に機能している (J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1681-7, J Immunol 2008; 181: 4397-405)。このうち IGF-1R は、IGF-1 及び IGF-2 によって活性化され、炎症、細胞増殖、分化等に関与する (Endocr Rev 200; 21: 215-44)。TED においては、IGF-1R 等に対する自己免疫反応によって眼窩線維芽細胞が活性化し、炎症性サイトカインの放出、免疫細胞の眼窩軟部組織への浸潤、細胞外マトリックスの過剰産生、組織の膨張及びリモデリングが誘発され、これらにより眼球突出等の症状を呈すると考えられる (N Engl J Med 2010; 362: 726-38, J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: S1-12)。本薬は、ヒト型抗 IGF-1R モノクローナル抗体であり、眼窩線維芽細胞等において、TED の発症要因となる自己抗体の IGF-1R への結合を阻害し、細胞内シグナル伝達を抑制することにより、TED に対する有効性を示すものとする。

実施した効力を裏付ける試験において得られた以下の結果から、本薬は、IGF-1R の細胞内への取込みを促進し、細胞内シグナル伝達を阻害することが示されたことから、本薬による TED 治療における作用機序は示されたものとする。

- *in vitro* 試験では、本薬は IGF-1R に結合し (「3.1.1.1 IGF-1R に対する結合能」の項を参照)、細胞表面に局在する IGF-1R の細胞内への取込みを誘導したこと (3.1.1.2 「IGF-1R の細胞表面量に及ぼす影響」の項を参照)
- *in vivo* 試験において、本薬の投与によりマウスに移植した H322M 細胞の IGF-1R 発現レベルが低下したこと (3.1.2.1 「マウスを用いた IGF-1R の発現に及ぼす影響の検討」の項を参照)
- *in vitro* 試験において、本薬は IGF-1R の自己リン酸化を阻害し (3.1.1.3 「IGF-1R の自己リン酸化に及ぼす影響」の項を参照)、細胞増殖を抑制したこと (3.1.1.4 「細胞増殖に及ぼす影響」の項を参照)

副次的薬理試験において、ヒトに臨床推奨用量を投与した際の定常状態における C_{max} (630 $\mu\text{g/mL}$)⁶⁾ より低濃度 [1 $\mu\text{mol/L}$ (148 $\mu\text{g/mL}$)] での検討であったものの、本薬はインスリンの IR への結合を阻害しなかったこと (3.2.1 「IR 受容体との交差反応」の項を参照) から、本薬は IR と交差反応する可能性は低いと考え、本薬と IR が交差反応することによる高血糖の発現のリスクは懸念されないと考えた。また、安全性薬理試験に関して、本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響をカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で評価した結果、本薬の影響を示唆する結果は認められなかった。

機構は、以下のように考える。実施した *in vitro* 試験結果から、本薬は、IGF-1R に結合し、IGF-1R の自己リン酸化及び細胞増殖を抑制することが示されたことから、本薬は IGF-1R に結合することでその下流の細胞内シグナル伝達を阻害するとして申請者の説明は妥当と考える。TED では、IGF-1R に自己抗体が結合することで眼窩線維芽細胞が活性化し、炎症、細胞外マトリックスの過剰産生、組織のリモデリング等が生じ、眼球突出等の症状が発症・進行すると考えられていることを考慮すると、本薬が TED に対する有効性を示す可能性は、非臨床薬理試験の結果から示されているものと考ええる。また、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の結果から、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する安全性上の懸念は示されていないものと判断できる。一方、副次的薬理試験では、本薬はインスリンの IR への結合を阻害しなかった結果が得られているものの、ヒトに臨床推奨用量を投与した際の定常状態と比較して十分高い濃度での検討はなされていないことから、本薬による高血糖の発現リスクについては、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえて検討する必要があると考える。ヒトにおける本薬の有効性及び安全性については、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬をラット及びサルに単回静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、サルを用いた反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復静脈内投与したときの薬物動態が検討された。ラット及びサルの血清中本薬濃度の測定には ELISA 法 (定量下限: 25 ng/mL) が用いられた。本薬は、ヒト型 IgG モノクローナル抗体であり、静脈内投与後は血液や間質液に分布し、ペプチド及びアミノ酸へ分解されることが知られていることから (CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2017; 6: 576-88)、分布、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。以下に、主な試験の成績を示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-1~2: 参考資料)

雄性ラットに本薬を単回静脈内ボラス投与又は雌雄サルに本薬を単回静脈内持続投与⁷⁾したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

⁶⁾ 母集団薬物動態解析 (「6.2.3 母集団薬物動態解析」の項を参照) から推定された、活動性 TED 患者に本剤を臨床推奨用量で投与した際の定常状態 (20 mg/kg) における C_{max} の推定値。

⁷⁾ 本薬を 10 分間かけて静脈内に持続投与した。

表 6 本薬を単回静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
ラット	3	雄	3 例/時点	67.9	4250	146	0.75	128
	15		3 例/時点	489	26200	128	0.61	93
	50		3 例/時点	1980	97800	172	0.56	82
サル	3	雄	3	67.6±4.83	4270±506	81 ^{a)}	0.701±0.079	75 ^{a)}
		雌	3	70.3±6.81	4240±359		0.697±0.051	
	15	雄	3	351±40.4	29800±2490	143 ^{a)}	0.506±0.045	88 ^{a)}
		雌	3	415±30.2	34000±3930		0.444±0.050	
	50	雄	3	1290±322	116000±41600	200 ^{a)}	0.454±0.149	98 ^{a)}
		雌	3	1320±25.2	117000±11400		0.428±0.044	
	150	雄	3	4480±381	429000±72500	242 ^{a)}	0.346±0.061	99 ^{a)}
		雌	3	4960±445	469000±112000		0.327±0.081	

平均値（各測定時点の平均値から算出）又は平均値±標準偏差

C_{max}：最高血清中濃度、

AUC：ラットでは投与後 0.33 時間から定量可能な最終測定時点までの血清中濃度－時間曲線下面積、サルでは投与後 0.33 時間から定量可能な最終測定時点までの血清中濃度－時間曲線下面積

t_{1/2}：消失半減期、CL：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積

a) 雌雄計 6 例の平均値

4.1.2 反復投与（CTD4.2.3.2-4、4.2.3.5.4-1）

雌雄サルに本薬を週 1 回反復静脈内ボラス投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7 本薬を反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	例数	測定時点	C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-168h} (µg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
サル	3	6	1 日目	56.9±6.97	59.8±5.12	5440±536	5900±379
		5	85 日目	87.2±48.9	85.7±34.8	9790±5550	10600±5460
		4	267 日目	117±30.1	137±18.3	14300±2830	18700±2630
	15	6	1 日目	310±26.7	300±57.6	31300±2520	31000±4250
		6	85 日目	698±150	785±86.1	82800±23400	101000±10600
		6	267 日目	611±69.8	647±92.7	72500±11400	84500±12300
	75	6	1 日目	1990±263	1960±429	189000±21800	196000±24400
		6	85 日目	3690±447	3490±265	449000±49700	367000±53900
		6	267 日目	3520±663	2900±416	399000±47800	314000±45500
幼若サル	3	5	1 日目	42.0±7.66	48.9±5.80	3530±536	3920±454
		4	85 日目	62.3±8.96 ^{a)}	68.3±17.7	6440±1100 ^{a)}	7810±2500
	15	5	1 日目	249±18.5	244±39.5	23000±3150	23000±2410
		5	85 日目	448±34.4	446±40.6	64000±6940	55600±5590
	75	5	1 日目	1500±124	1620±264	128000±8280	147000±25700
		5	85 日目	2470±363	2710±370	250000±45100	274000±40300

平均値±標準偏差

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{0-168h}：投与後 0～168 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積

a) 3 例

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績及び申請者の説明から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物試験、その他の毒性試験（抗体依存性細胞傷害試験、交差反応性試験）が実施された。以下に、主な試験の成績を示す。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されず、サルを用いた7週間反復静脈内投与毒性試験の初回投与後の結果より本薬の急性毒性が評価され、概略の致死量は150 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

サルを用いた反復静脈内投与毒性試験（7、13、39週間）の結果は、表8のとおりであった。サルを用いた39週間反復静脈内投与毒性試験の無毒性量（75 mg/kg/週）における本薬のAUC_{0-168h}（356500 µg・h/mL）は、臨床用量で投与したときのヒトの推定AUC_{0-3weeks}（131421 µg・h/mL）と比較して約8.1倍⁸⁾であった。

表8 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	7週間 (2回/週) + 休薬8週	初回投与 0、15、50、150 2回目以降の投与 0、7.5、25、75	≥7.5：胸腺の重量低値、 胸腺リンパ球減少 回復性：あり	<7.5	4.2.3.2-2
雌雄 カニクイザル	静脈内	13週間 (1回/週) + 休薬12週	0 ^{a)} 、3、15、75	毒性変化なし ^{b)}	75	4.2.3.2-3
雌雄 幼若カニクイザル			0 ^{a)} 、15			
雌雄 カニクイザル	静脈内	39週間 (1回/週) + 休薬24週	0 ^{a)} 、3、15、75	毒性変化なし ^{b)、c)}	75	4.2.3.2-4

a) 20 mmol/L L-ヒスチジン/L-ヒスチジン塩酸塩 (pH 5.5)、250 mmol/L トレハロース及び0.01%ポリソルベート 20

b) 全ての本薬投与群で胸腺の重量減少、胸腺リンパ球減少が認められたが、用量依存的な重症化、血中及び抹消リンパ系組織中の免疫細胞への影響、感染症の増加は伴わず、回復傾向が認められたため、毒性学的意義のある変化とは判断されなかった。

c) 15及び75 mg/kg 群でBリンパ球、Tリンパ球、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞及びナチュラルキラー細胞の軽度減少が認められたが、用量反応性は認められなかったため、毒性学的意義のある変化とは判断されなかった。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は遺伝子組換え技術で作製される抗体製剤であり、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は遺伝子組換え技術で作製される抗体製剤であり、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施され、胎児の頭部の異常（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）が認められた（表9）。無毒性量は75 mg/kg/週未満であり、75 mg/kg/週投与時のAUC_{0-168h}（385000 µg・h/mL）は、臨床用量を投与したときのヒトの推定AUC_{0-3weeks}（131421 µg・h/mL）と比較して約8.8倍⁸⁾であったことから、安全域は8.8倍未満と考える。申請者は、上記の胎児で認められた所見は、本薬のIGFシグナルの阻害作用に起因した所見であること、及び十分な安全域が担保されていないことを踏まえると、ヒトでの影響が否定できないことから、添付文書において妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては使用

⁸⁾ 血中曝露量比は、サルに本薬75 mg/kgを1週間に1回投与したときの定常状態におけるAUC_{0-168h}を3倍した3週間値を、母集団薬物動態解析（「6.2.3 母集団薬物動態解析」の項を参照）から推定された、活動性TED患者に本剤を臨床用量で投与したときの定常状態（20 mg/kg）におけるAUC_{0-3weeks}で除することで算出した。

しない旨、及び妊娠する可能性のある女性には避妊の必要性及び適切な避妊法について注意喚起することが適切と説明している。

表 9 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
胚・胎児発生に関する試験	雌 カニクイザル	静脈内	妊娠 20～ 142±1 日 (1 回/週)	0 ^{a)} 、75	母動物： 75：体重増加抑制、流産 胎児： 75：胎児死亡、胎児重量の低値、頭部の異常（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）	母動物の一般毒性：75 胚・胎児発生： <75	4.2.3.5.2-1

a) L-ヒスチジン/塩酸ヒスチジン 20 mmol/L、トレハロース 250 mmol/L 及び 0.01% ポリソルベート 20

5.6 幼若動物試験

幼若カニクイザルを用いた毒性試験が実施され、体重増加抑制、骨量低値及び骨皮質の菲薄化を伴う骨幅狭小が認められた（表 10）。

表 10 幼若動物試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
幼若雌雄 カニクイザル	静脈内	13 週間 (1 回/週)	0 ^{a)} 、3、15、75	≥3：体重増加抑制、骨量低値、骨皮質の菲薄化を伴う骨幅狭小	<3	4.2.3.5.4-1

a) L-ヒスチジン/塩酸ヒスチジン 20 mmol/L、トレハロース 250 mmol/L 及び 0.01% ポリソルベート 20

5.7 その他の試験

5.7.1 抗体依存性細胞傷害試験

ヒト全血から分離した免疫エフェクター細胞を用いた抗体依存性細胞傷害試験が実施されたが、本薬は抗体依存性細胞傷害を誘発しなかった（表 11）。

表 11 抗体依存性細胞傷害試験

試験の種類	主な所見	添付資料 CTD
本薬 0.64、3.2、16、80、400、2000、10000 ng/mL をヒト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ションし、IGF-1R 発現ヒト腫瘍細胞 DU145 の溶解誘発能を評価した。	本薬は抗体依存性細胞傷害を誘発しなかった。	4.2.3.7.7-1

5.7.2 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザルの組織を用いた組織交差反応性試験の結果、本薬の組織交差反応性はヒト及びカニクイザルで類似していた（表 12）。

表 12 組織交差反応性試験

試験の種類	主な所見	添付資料 CTD
本薬 2 及び 10 µg/ml をヒト及びカニクイザルの組織を用いて <i>in vitro</i> 組織反応性を評価した。	正常なカニクイザルの組織における反応性は、ヒトの組織における反応性と類似していた。反応が認められた組織は、IGF-1R の発現が報告されている（Eur Heart J 1995; 16 Suppl N :37-45、J Invest Dermatol 1996; 106: 564-70 等）。	4.2.3.7.7-2 4.2.3.7.7-3

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、本薬の毒性は適切に評価されており、申請者による投与制限の方針も毒性学的観点から妥当と考える。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

製剤の開発過程で複数の製法変更が実施され、市販予定製剤における原薬及び製剤の製法と、第Ⅲ相試験における原薬及び製剤の製法も異なるものの、本剤の開発過程で実施された原薬及び製剤のいずれの製造方法の変更前後でも ICH Q5E ガイドラインに従った同等性/同質性が確認された（「2.1.4 製造工程の開発の経緯」及び「2.2.3 製造工程の開発の経緯」の項を参照）

ヒト生体試料中の本薬の定量には、ELISA 法又は ECL 法が用いられ、ヒト血清中本薬濃度の定量下限はそれぞれ 7.63 又は 10.0 ng/mL であった。血清中の抗本薬抗体は ECL 法で測定された。中和抗体の検出にはセルベースアッセイ法が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、活動性 TED 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（HZNP-TEP-303 試験）の成績が提出された。参考資料として、海外第Ⅰ相試験（HZNP-TEP-102 試験）、海外第Ⅱ相試験（TED01RV 試験）、海外第Ⅲ相試験（HZNP-TEP-301 試験、HZNP-TEP-302 試験）及び海外第Ⅳ相試験（HZNP-TEP-403 試験）の成績、母集団薬物動態解析の結果等が提出された。以下に、主な試験の成績を示す。

なお、以降においては、例えば HZNP-TEP-303 試験を 303 試験と記載するように、試験名のうち「HZNP-TEP-」を省略して記載する。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（CTD5.3.3.1-1：102 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>参考資料）

外国人健康成人（目標被験者数 36 例）を対象に、本薬を単回点滴静脈内又は皮下投与、及び本薬とヒトヒアルロニダーゼ PH20（遺伝子組換え）⁹⁾を単回併用皮下投与したときの薬物動態、安全性及び薬力学的作用を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 750 又は 1500 mg を単回皮下投与、本薬 1500 mg を単回点滴静脈内投与、もしくは本薬 1500 mg 及びヒトヒアルロニダーゼ PH20（遺伝子組換え）31500 U を単回併用皮下投与とされた。

組み入れられた 37 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団とされた。

本薬を単回点滴静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。

⁹⁾ ヒトヒアルロニダーゼ PH20（遺伝子組換え）はヒアルロン酸の脱重合反応の促進作用を有することから、細胞外マトリックスのゲル様相の粘性を一過性に減少させ、透水性を増加させることで、併用された薬物の分散及び吸収を促進させると考えられる。したがって、ヒトヒアルロニダーゼ PH20（遺伝子組換え）を用いることで、高用量の皮下投与時の吸収、投与時間の短縮、投与頻度の減少等の有効成分の薬物動態の改善をもたらすことを期待して併用投与された。

表 13 本薬を単回点滴静脈内又は皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

投与経路	用量	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL 又は CL/F (mL/day)	V _z 又は V _z /F (mL)
点滴静脈内投与	1500 mg	10	598 (20.7)	6200 (24.2)	0.08 [0.08, 1.06]	17.9 (18.8)	244 (25.8)	6300 (23.3)
皮下投与	750 mg	6	63.7 (38.3)	1500 (27.1)	4.54 [3.04, 7.04]	14.2 (21.8)	486 (28.2)	9980 (32.0)
	1500 mg	10	130 (42.1)	3250 (31.0)	5.04 [3.04, 7.04]	19.6 (24.0)	434 (34.3)	12300 (27.8)
	1500 mg ^{a)}	11	114 (38.2)	2650 (27.7)	4.01 [2.01, 7.01]	17.0 (27.1) ^{b)}	513 (23.2) ^{b)}	12600 (40.7) ^{b)}

幾何平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{last}: 投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、

t_{max}: 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期、

CL: 全身クリアランス (静脈内投与)、CL/F: 見かけの全身クリアランス (皮下投与)、

V_z: 終末相における分布容積 (静脈内投与)、V_z/F: 見かけの終末相における分布容積 (皮下投与)

a) 本薬とヒトヒアルロニダーゼ PH20 (遺伝子組換え) 31500 U を併用した群、b) 9 例

本薬を単回点滴静脈内又は皮下投与したときのベースラインからの血清中 IGF-1 濃度の変化量は、表 14 のとおりであった。

表 14 本薬を単回点滴静脈内又は皮下投与したときのベースラインからの血清中 IGF-1 の変化量

投与経路	用量	例数	ベースライン	投与 1 日後	投与 7 日後	投与 21 日後	投与 56 日後	投与 70 日後 /試験終了時
点滴静脈内投与	1500 mg	10	164±40.4	114±65.1	382±151	455±139	346±168	319±149
皮下投与	750 mg	6	129±28.9	64.9±42.1	370±78.6 ^{b)}	243±64.2	238±65.8	176±64.6
	1500 mg	10	161±72.4	47.6±21.6	300±165	261±144 ^{d)}	246±176 ^{d)}	262±156
	1500 mg ^{a)}	11	162±50.7	41.8±34.4	435±86.2 ^{c)}	403±90.3 ^{c)}	296±92.7 ^{d)}	330±136

単位: ng/mL、平均値±標準偏差

a) 本薬とヒトヒアルロニダーゼ PH20 (遺伝子組換え) 31500 U を併用した群

b) 5 例、c) 10 例、d) 9 例、e) 8 例

抗本薬抗体が本薬投与開始後に陽性であった被験者は認められなかった。

安全性について、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 海外第 II 試験 (CTD5.3.5.1-1 : TED01RV 試験<2016 年 11 月~2017 年 2 月>参考資料)、国内第 III 試験 (CTD5.3.5.1-3:303 試験<2016 年 11 月~2017 年 11 月>)、海外第 III 試験 (CTD5.3.5.1-2 : 301 試験<2017 年 10 月~2020 年 11 月>参考資料、CTD5.3.5.2-1 : 302 試験<2018 年 4 月~2021 年 2 月>参考資料)

日本人又は外国人の活動性 TED 患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験 (TED01RV 試験、301 試験、303 試験) 及び非盲検非対照試験 (302 試験) が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1 第 II 相試験」及び「7.2 第 III 相試験」の項を参照)。

本薬の薬物動態について、本剤を初回は 10 mg/kg を、2 回目以降は 20 mg/kg を、3 週間間隔で 7 回、計 8 回反復点滴静脈内投与したときの各評価時点における血清中本薬トラフ濃度は、表 15 のとおりであった。

表 15 活動性 TED 患者に本剤を反復点滴静脈内投与したときの血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL)

試験名	投与 3 週時 ^{a)}	投与 9 週時 ^{b)}	投与 12 週時 ^{b)}	投与 24 週時 ^{b)}
海外第 II 相試験 (TED01RV 試験)	38.2 (35.1) [40]	121.1 (24.3) [39]	—	—
海外第 III 相試験 (301 試験)	58.1 (138.5) [40]	141.8 (39.6) [38]	—	199.8 (75.2) [40]
海外第 III 相試験 (302 試験)	40.9 (17.7) [8]	143.7 (22.8) [11]	—	150.0 (31.3) [23]
国内第 III 相試験 (303 試験)	36.9 (88.9) [27]	—	121 (21.3) [26]	—

平均値 (変動係数%) [評価例数]、—: 評価せず

a) 10 mg/kg 投与時

b) 20 mg/kg 投与時

抗本薬抗体が治験薬投与後のいずれかの時点で陽性であった被験者の割合は、TED01RV 試験のプラセボ群で 9.1% (4/44 例)、本剤群で 4.7% (2/43 例)、301 試験のプラセボ群で 2.4% (1/42 例)、本剤群で 4.9% (2/41 例) であり、302 試験及び 303 試験ではいずれの被験者でも抗本薬抗体は検出されなかった。

6.2.3 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-1)

活動性 TED 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験 (TED01RV 試験、301 試験、302 試験、303 試験)、慢性 TED 患者を対象とした第 IV 相試験 (403 試験¹⁰⁾) 並びに健康成人を対象とした第 I 相試験 (102 試験) の計 186 例 (性別: 男性 56 例、女性 130 例) から得られた 1168 点の血清中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された (使用したソフトウェア: NONMEM (ver.7.4.3))

母集団薬物動態解析の対象集団における被験者の年齢は 50.0 [18, 80] 歳、体重は 72.7 [43.4, 169] kg であった (いずれも、中央値 [範囲])。

基本モデルとして、中心コンパートメントからの一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルが構築された。各パラメータ (全身クリアランス (CL) 及び中心コンパートメントにおける分布容積 (V_c)) に対する共変量として、年齢、体重、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)、試験実施の地域 (日本、日本以外)、健康状態 (健康成人、活動性 TED、慢性 TED)、喫煙の有無、ビリルビン、ALT、AST、 CL_{CR} がステップワイズ法により検討された。その結果、CL 及び V_c に対する共変量として体重が最終モデルに組み込まれた。体重が 73 kg (母集団の中央値) の被験者に対し、CL は 0.255 L/day、 V_c は 2.91 L、末梢コンパートメントにおける分布容積 (V_p) は 3.67 L、中心と末梢のコンパートメント間のクリアランス (Q) は 0.478 L/day と推定された。また、体重が 55.7 kg (母集団の 10 パーセンタイル値) 又は 101 kg (母集団の 90 パーセンタイル値) の被験者では、CL はそれぞれ 0.210 又は 0.321 L/day、 V_c はそれぞれ 2.46 又は 3.56 L と推定された。

母集団薬物動態モデルに基づき、予定臨床用法・用量で反復静脈内投与したときの定常状態 (本剤 20 mg/kg) における本薬の曝露量 ($C_{max, ss}$ 、 $AUC_{0-3 \text{ weeks}, ss}$ 、 $C_{min, ss}$) の推定値の体重区分別での結果は表 16 のとおりであった。本薬の曝露量は体重が高くなるほど増加する傾向が示唆され、この要因について、本剤の用法・用量が体重換算用量であり、体重が高いほど高用量が投与されることが影響したものと考えられると申請者は説明している。

表 16 本剤を反復静脈内投与したときの定常状態 (本剤 20 mg/kg 投与時) における体重で層別したときの本薬の曝露量の推定値

体重 (kg)	例数	$C_{max, ss}$ (µg/mL)	$AUC_{0-3 \text{ weeks}, ss}$ (µg·h/mL)	$C_{min, ss}$ (µg/mL)
全体	176	660.8 (21.8)	136550 (19.5)	154.7 (24.1)
43.4~61.1	45	610.6 (28.9)	122681 (15.8)	145.8 (19.6)
61.2~72.6	43	633.7 (22.3)	135633 (19.2)	159.3 (24)
72.8~86.4	44	660.8 (15.2)	138676 (19.2)	155.3 (26.6)
88~169	44	746.4 (15.7)	151012 (17.6)	159.1 (24.2)

幾何平均値 (変動係数%)

$C_{max, ss}$: 定常状態における最高血清中濃度、 $AUC_{0-3 \text{ weeks}, ss}$: 定常状態における投与後 3 週間までの血清中濃度-時間曲線下面積、 $C_{min, ss}$: 定常状態における最低血清中濃度

¹⁰⁾ 403 試験は、海外で実施された無作為化二重遮蔽プラセボ対照並行群間比較試験であり、主な試験デザインは以下のとおり。
対象患者: 慢性 TED 患者、目標被験者数: 57 例 (プラセボ群: 19 例、本剤群: 38 例)
用法・用量: 本剤を初回は 10 mg/kg を、2 回目以降は 20 mg/kg を 3 週間間隔で 7 回、計 8 回反復点滴静脈内投与

6.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。提出された資料、並びに 6.R.1 及び 6.R.2 の検討結果を踏まえると、本薬の臨床薬物動態は適切に評価されていると判断する。ただし、活動性 TED 患者へ本剤を投与する際に、日本人 TED 患者で外国人 TED 患者より本薬の曝露量が低いことが示されたことから、当該曝露量の差が本剤投与時の有効性に及ぼす影響については、有効性及び安全性に係る臨床試験成績も踏まえて判断する。

6.R.1 国内外の薬物動態について

申請者は、以下のように説明している。母集団薬物動態解析に基づき、地域別（日本及び日本以外）に活動性 TED 患者における本薬の曝露量を比較したところ、本剤の臨床推奨用法・用量で反復静脈内投与したときの定常状態（本剤 20 mg/kg）における本薬の曝露量（ $C_{max, ss}$ 、 $AUC_{0-3 \text{ weeks, ss}}$ 、 $C_{min, ss}$ ）の推定値は表 17 のとおりであり、本薬の曝露量は日本以外の地域（外国人患者）と比較して日本地域（日本人患者）において低い傾向であった。母集団薬物動態解析では体重が低いほど本薬の曝露量が低下する傾向が示されており（表 16）、この主な要因として、本剤の用法・用量が体重換算用量であること、及び外国人患者と比較して日本人患者では体重が低値であったことが考えられる。なお、母集団薬物動態解析において、人種/民族、地域は有意な共変量として特定されなかった。

表 17 本剤を反復静脈内投与したときの定常状態（本剤 20 mg/kg）における本薬の曝露量の推定値

対象	例数	ベースラインの体重 (kg)	$C_{max, ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-3 \text{ weeks, ss}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$C_{min, ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
日本地域 (日本人 TED 患者)	27	59.0 [43.4, 100]	556.7 (13.9)	116924 (13.7)	136.4 (17.5)
日本以外の地域 (外国人 TED 患者)	118	73.7 [44.5, 169]	648.6 (17.4)	135289 (17.8)	151.9 (23.3)

幾何平均値（変動係数%）、体重は中央値 [範囲]

$C_{max, ss}$: 定常状態における最高血清中濃度、 $AUC_{0-3 \text{ weeks, ss}}$: 定常状態における投与後 3 週間までの血清中濃度-時間曲線下面積、

$C_{min, ss}$: 定常状態における最低血清中濃度

機構は、以下のように考える。外国人 TED 患者と比較して日本人 TED 患者で本薬の曝露量が低い傾向が認められており、その主な要因として体重の違い、及び本剤の用法・用量が体重換算用量であるとする申請者の説明は妥当と考えるが、体重に起因した薬物動態の違いが本剤の有効性に及ぼす影響については、第 III 相試験における有効性の成績も踏まえて、「7.R.1 有効性について」の項で議論する必要がある。

6.R.2 抗体産生による本薬の薬物動態への影響について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験（303 試験）、海外第 II 相試験（TED01RV 試験）及び海外第 III 相試験（301 試験）において本剤が投与された活動性 TED 患者 111 例のうち、4 例（TED01RV 試験で 2 例、301 試験で 2 例）でベースライン以降の来院時に抗本薬抗体が陽性を示した。TED01RV 試験及び 301 試験における、本剤を臨床推奨用量で反復静脈内投与したときの定常状態での本薬の曝露量（ $C_{max, ss}$ 、 $AUC_{0-3 \text{ weeks, ss}}$ 、 $C_{min, ss}$ ）の推定値を抗本薬抗体の有無別で示した結果は表 18 のとおりであり、抗本薬抗体の陽性例と陰性例での本薬の曝露量に大きな違いは認められなかった。

表 18 抗本薬抗体の有無別の定常状態における本薬の曝露量の推定値

試験	薬物動態 パラメータ	C _{max,ss} (µg/mL)	AUC _{0-3 weeks, ss} (µg·h/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)
TED01RV 試験	抗本薬抗体陰性	657 [514, 846] (41 例)	127 [101, 176] (41 例)	147 [96.6, 209] (41 例)
	抗本薬抗体陽性	588, 516 (2 例)	128, 104 (2 例)	148, 109 (2 例)
301 試験	抗本薬抗体陰性	596 [404, 881] (38 例)	132 [92.3, 183] (38 例)	154 [102, 234] (38 例)
	抗本薬抗体陽性	873, 724 (2 例)	208, 173 (2 例)	259, 217 (2 例)

中央値 [範囲] (評価例数)、2 例以下の場合には個別値

C_{max,ss} : 定常状態における最高血清中濃度、AUC_{0-3 weeks, ss} : 定常状態における投与後 3 週間までの濃度-時間曲線下面積、

C_{min,ss} : 定常状態における最低血清中濃度

有効性について、抗本薬抗体陽性 4 例全例が投与 24 週時に眼球突出レスポナー¹¹⁾と判定された。また、安全性について、いずれの症例においても注入に伴う反応は認められなかった。

以上より、抗本薬抗体の産生が薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響は認められなかったものと判断した。

機構は、以下のように考える。本剤投与時に抗本薬抗体が発現した被験者数は限られており、抗本薬抗体の存在が本薬の薬物動態や有効性及び安全性に及ぼす影響を考察することには限界がある。しかしながら、抗本薬抗体の有無別の薬物動態パラメータを比較した結果からは、抗本薬抗体の産生により明らかに本薬の血中濃度が低値を示す傾向は認められておらず、有効性及び安全性についても抗本薬抗体の産生に伴う懸念は示されていないことから、現時点において抗本薬抗体の産生に関する特段の注意喚起は不要と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料及び参考資料として、表 19 に示す試験が提出された。

表 19 有効性及び安全性に関する主な臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	303	III	活動性 TED 患者	54	プラセボ又は本剤 (初回 10 mg/kg、その後 20 mg/kg を 7 回) を 3 週間に 1 回、計 8 回点滴静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態
参考	海外	TED01RV	II		87	プラセボ又は本剤 (初回 10 mg/kg、その後 20 mg/kg を 7 回) を 3 週間に 1 回、計 8 回点滴静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態
	海外	301	III		83	プラセボ又は本剤 (初回 10 mg/kg、その後 20 mg/kg を 7 回) を 3 週間に 1 回、計 8 回点滴静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態
	海外	302	III		51	本剤 (初回 10 mg/kg、その後 20 mg/kg を 7 回) を 3 週間に 1 回、計 8 回点滴静脈内投与	安全性 有効性 薬物動態

以下に、主な試験の成績を示す。

¹¹⁾ 試験眼の眼球突出がベースラインから 2 mm 以上減少し、かつ僚眼の眼球突出に悪化 (2 mm 以上の増加) が認められない被験者

7.1 第 II 相試験

7.1.1 活動性 TED 患者を対象とした海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.1-1: TED01RV 試験) <20 年 月～2017 年 2 月> 参考資料)

外国人活動性 TED 患者 (目標被験者数 84 例¹²⁾ (プラセボ群、本剤群: 各 42 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された (薬物動態については、「6.2.2 患者における検討」の項を参照)。

主な選択基準は、①及び②の基準を満たす 18 歳以上 75 歳以下の活動性 TED (①重症度が高い側の眼の CAS¹³⁾ が 4 点以上、②TED の発現後 9 カ月未満の患者) を伴うバセドウ病患者とされた。過去に TED の治療を目的とした薬物療法又は外科的療法を受けた患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期 (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。

用法・用量は、二重遮蔽投与期間ではプラセボ又は本剤を 3 週間に 1 回、計 8 回点滴静脈内投与とされ、本剤の初回の用量は 10 mg/kg、その後残り 7 回は 20 mg/kg とされた。投与時間は約 90 分間とされ、投与 3 回目以降はそれまでの投与で注入に関連した重大な事象が認められない場合には約 60 分間とされた。

無作為に割り付けられた 88 例のうち、被験者の申し出 (採血困難) により治験薬が投与されなかった 1 例を除く 87 例 (プラセボ群 45 例、本剤群 42 例) に治験薬が投与され、治験薬が投与された全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が主要な有効性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団は 87 例 (プラセボ群 44 例、本剤群 43 例)¹⁴⁾ とされた。二重遮蔽投与期間の中止例は 11 例であり、その内訳はプラセボ群 6 例 (有害事象 1 例、有効性の欠如 2 例、その他 3 例)、本剤群 5 例 (有害事象 5 例) であり、二重遮蔽投与期間を完了した 76 例 (プラセボ群 39 例、本剤群 37 例) のうち、プラセボ群 1 例 (同意撤回) 及び本剤群 1 例 (TED 手術施行のため) を除く 74 例が追跡調査期間を完了した。

有効性について、主要評価項目である二重遮蔽投与期間終了時 (投与 24 週時) の全般的奏効率 (ベースラインと比べて試験眼¹⁵⁾ で眼球突出が 2 mm 以上減少かつ CAS が 2 点以上減少し、僚眼で眼球突出の悪化 (2 mm 以上増加) 又は CAS の悪化 (2 点以上増加) が認められなかった被験者の割合) はプラセボ群 20.0% (9/45 例)、本剤群 69.0% (29/42 例)、オッズ比 [95%信頼区間] は 8.86 [3.293, 23.83] であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に高値であった¹⁶⁾ ($p < 0.001$ 、有意水準両側 5%)。

主な副次評価項目の結果は、表 20 のとおりであった。

¹²⁾ 投与 24 週時の全般的奏効率について、プラセボ群 30%、本剤群 60% と仮定し、有意水準両側 5% のもとでの検出力が 80% となる症例数は、各投与群 42 例であるとされた。

¹³⁾ 7 項目 (①眼球や球後の痛み・圧迫感や違和感、②眼球運動時の痛み、③眼瞼の発赤、④眼瞼の腫脹、⑤結膜の充血、⑥結膜の浮腫、⑦涙丘又は瞼袋の腫脹) からなる眼の炎症の古典的な特色に基づく活動性評価項目であり、各項目を 1 点とした合計点で表される。

¹⁴⁾ プラセボ群に割り付けられた 1 例で、当該 1 例は、初回及び 2 回目投与時に本剤が誤投与されたことから、二重遮蔽投与期間を中止した上で、ITT 集団ではプラセボ群として、安全性解析対象集団では本剤群として取り扱うこととされた。

¹⁵⁾ ベースライン時 (来院 1 日目) に治験責任医師により重症度が高いと判断された側の眼を「試験眼」とし、逆の眼を「僚眼」とした。

¹⁶⁾ 欠測はノンレスポnderとして補完された。オッズ比、95%信頼区間及び p 値は、投与群及び喫煙状況を説明変数としたロジスティック回帰モデルにより算出された。

表20 主な副次評価項目の結果 (TED01RV試験：ITT集団)

評価項目	プラセボ群 (45例)	本剤群 (42例)
眼球突出率 (投与24週時) ^{a)} (%)	20.0 (9/45例)	71.4 (30/42例)
眼球突出 (mm)	ベースライン	23.10±2.934 (45例)
	投与24週時の変化量	-0.38±1.779 (39例)
CAS	ベースライン	5.2±0.74 (45例)
	投与24週時の変化量	-2.6±1.63 (39例)

奏効率は% (奏効例数/評価例数)、ベースライン及び変化量は平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 欠測はノンレスポnderとして補完

安全性について、いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表21のとおりであった。

表21 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (TED01RV試験 (二重遮蔽投与期間及び追跡調査期間)：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (44例)		本剤群 (43例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	72.7 (32)	40.9 (18)	74.4 (32)	55.8 (24)
悪心	9.1 (4)	4.5 (2)	18.6 (8)	11.6 (5)
筋痙縮	4.5 (2)	2.3 (1)	18.6 (8)	11.6 (5)
下痢	4.5 (2)	4.5 (2)	14.0 (6)	9.3 (4)
高血糖	4.5 (2)	2.3 (1)	11.6 (5)	11.6 (5)
脱毛症	4.5 (2)	0 (0)	7.0 (3)	0 (0)
皮膚乾燥	0 (0)	0 (0)	7.0 (3)	4.7 (2)
発疹	9.1 (4)	4.5 (2)	7.0 (3)	7.0 (3)
味覚異常	0 (0)	0 (0)	7.0 (3)	7.0 (3)
頭痛	4.5 (2)	2.3 (1)	7.0 (3)	4.7 (2)
錯感覚	0 (0)	0 (0)	7.0 (3)	2.3 (1)
体重減少	0 (0)	0 (0)	7.0 (3)	7.0 (3)
疲労	13.6 (6)	2.3 (1)	7.0 (3)	2.3 (1)
上気道感染	9.1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	9.1 (4)	6.8 (3)	0 (0)	0 (0)
傾眠	6.8 (3)	6.8 (3)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.14.0

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の2.3% (1/44例：視神経症)、本剤群の11.6% (5/43例：下痢、炎症性腸疾患、大腸菌性敗血症、橋本脳症及び尿閉、各1例)に認められ、このうち本剤群の2例 (橋本脳症及び下痢、各1例)は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の2.3% (1/44例：失神)、本剤群の11.6% (5/43例：錯乱状態、潮紅/血圧上昇/心拍数増加/動悸、下痢、脱水/大腸菌性敗血症、炎症性腸疾患、各1例)に認められ、このうち、本剤群の下痢1例は副作用と判断された。

7.2 第III相試験

7.2.1 活動性TED患者を対象とした国内第III相試験 (CTD5.3.5.1-3：303試験) <20■■年■■月~20■■年■■月 (20■■年■■月データカットオフ) >

日本人活動性TED患者 (目標被験者数50例¹⁷⁾ (プラセボ群、本剤群：各25例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された (薬物動態については、「6.2.2 患者における検討」の項を参照)。

主な選択基準は、①~④の基準を満たす20歳以上80歳以下の活動性TEDを伴うバセドウ病患者とされた (①中等症又は重症¹⁸⁾のTED、②重症度が高い側の眼のCAS¹³⁾が3点以上、③医師の推定に基づ

¹⁷⁾ 投与24週時の眼球突出率について、プラセボ群25%、本剤群65% (群間差40%)と仮定し、有意水準両側5%のもとでの検出力が83%となる症例数は各投与群25例 (全体症例数50例)であるとされた。

¹⁸⁾ 眼瞼陥没が2mm以上、中等度又は重度の軟部組織病変、不同複視又は不変複視のうち1つ以上を伴う

き TED 診断前との比較から 3 mm 以上の眼球突出の増加又は 18 mm 以上の眼球突出を呈する、④活動性 TED 発症後 9 カ月未満の患者)。過去に TED 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された。

本試験は、スクリーニング期 (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。二重遮蔽投与期間の終了時 (投与 24 週時) において、各被験者は眼球突出レスポナー¹⁹⁾又は眼球突出ノンレスポナー¹⁹⁾のいずれかに分類され、眼球突出ノンレスポナーとされた被験者は、オープンラベル投与期間への移行が可能とされた。

用法・用量は、二重遮蔽投与期間ではプラセボ又は本剤を 3 週間に 1 回、計 8 回点滴静脈内投与とされた。本剤の初回の用量は 10 mg/kg、その後残り 7 回は 20 mg/kg とされた。投与時間は約 90 分間とされ、投与 3 回目以降はそれまでの投与で注入に関連した重大な事象が認められない場合には約 60 分間とされた。オープンラベル投与期間における用法・用量は、二重遮蔽投与期間の本剤群と同一とされた。

無作為に割り付けられた 54 例 (プラセボ群 27 例、本剤群 27 例) 全例に治験薬が 1 回以上投与され、ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が主要な有効性解析対象集団とされた。二重遮蔽投与期間の治験中止例は 3 例であり、その内訳はプラセボ群 2 例 (有害事象 1 例、その他 1 例)、本剤群 1 例 (有害事象 1 例) であった。治験薬の投与 24 週時に 27 例 (プラセボ群 24 例、本剤群 3 例) が眼球突出ノンレスポナーであり、そのうち 26 例 (プラセボ群 23 例、本剤群 3 例) がオープンラベル投与期間へ移行した。

有効性について、主要評価項目である二重遮蔽投与期間終了時 (投与 24 週時) の眼球突出奏効率 (試験眼²⁰⁾の眼球突出がベースラインから 2 mm 以上減少し、かつ僚眼の眼球突出に悪化 (2 mm 以上の増加) が認められない被験者の割合) は、表 22 のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

表 22 二重遮蔽投与期間終了時 (投与 24 週時) の眼球突出奏効率 (303 試験 : ITT 集団)

	プラセボ群 (27 例)	本剤群 (27 例)	プラセボ群との 群間差 ^{a)}	p 値 ^{a)b)}
奏効率	11.1 (3 例)	88.9 (24 例)	77.8 [60.7, 94.8]	<0.0001
非奏効率	88.9 (24 例)	11.1 (3 例)	—	—

奏効率及び非奏効率は% (該当例数)、群間差は調整済平均 [95%信頼区間] %、— : 該当せず

a) 喫煙状況で層別化した CMH 検定を用いて算出

b) 有意水準両側 5%

主な副次評価項目の結果は、表 23 のとおりであった。

19) 試験眼の眼球突出の減少が 2 mm 未満

20) ベースライン時 (来院 1 日目) に「試験眼」 (眼球突出の重症度が高い側の眼) を特定し、逆の眼を「僚眼」とした。両眼の重症度が同程度の場合、治験責任医師の判断によりいずれかの眼を「試験眼」として選択することとした。

表23 主な副次評価項目の結果 (投与24週時) (303試験: ITT集団)

評価項目	プラセボ群 (27例)	本剤群 (27例)
全般的奏効率 ^{a)} (%)	3.7 (1/27例)	77.8 (21/27例)
CAS奏効率 ^{b)} (%)	22.2 (6/27例)	59.3 (16/27例)
眼球突出 (mm)	ベースライン	20.39±2.423 (27例)
	投与24週時の変化量	-0.44±0.913 (27例)
両眼複視奏効率 ^{c)} (%)	45.0 (9/20例)	63.6 (14/22例)
両眼複視完全奏効率 ^{d)} (%)	20.0 (4/20例)	50.0 (11/22例)

奏効率は% (奏効例数/評価例数)、ベースライン及び変化量は平均値±標準偏差 (評価例数)

- a) ベースラインと比べて投与24週時に試験眼で眼球突出が2 mm以上減少かつ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2 mm以上の増加又はCASの2点以上の増加) が認められなかった被験者の割合
- b) 試験眼のCASが0点又は1点であった被験者の割合
- c) ベースラインに両眼複視がグレード²¹⁾1以上であった被験者のうち、投与24週時に1グレード以上減少した被験者の割合
- d) ベースラインに両眼複視がグレード²¹⁾1以上であった被験者のうち、投与24週時にグレード0に減少した被験者の割合

安全性について、二重遮蔽投与期間において、いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表24のとおりであった。

表24 いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (303試験 (二重遮蔽投与期間): 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (27例)		本剤群 (27例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	77.8 (21)	7.4 (2)	92.6 (25)	51.9 (14)
脱毛症	0 (0)	0 (0)	18.5 (5)	14.8 (4)
季節性アレルギー	0 (0)	0 (0)	14.8 (4)	0 (0)
COVID-19	11.1 (3)	0 (0)	14.8 (4)	0 (0)
耳鳴	0 (0)	0 (0)	11.1 (3)	11.1 (3)
下痢	3.7 (1)	0 (0)	11.1 (3)	7.4 (2)
筋痙縮	0 (0)	0 (0)	11.1 (3)	3.7 (1)
耳不快感	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)	7.4 (2)
聴力低下	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)	7.4 (2)
感音性聴力低下	3.7 (1)	0 (0)	7.4 (2)	7.4 (2)
ドライアイ	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)	0 (0)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)	3.7 (1)
口内炎	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)	3.7 (1)
上咽頭炎	7.4 (2)	0 (0)	7.4 (2)	0 (0)
節足動物咬傷	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)	0 (0)
γ-GTP 増加	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)	3.7 (1)
糖尿病	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)	7.4 (2)
高血糖	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)	3.7 (1)
頭痛	7.4 (2)	0 (0)	7.4 (2)	3.7 (1)
接触性皮炎	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)	0 (0)
皮膚乾燥	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)	3.7 (1)
湿疹	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)	3.7 (1)
麦粒腫	7.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.26.0

オープンラベル投与期間において、初回治療の被験者²²⁾又は2回目治療の被験者²³⁾で2例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表25のとおりであった。

21) 複視グレードは4段階で評価され、それぞれのグレードの定義は、グレード0: なし、グレード1: 間欠性 (疲労時又は起床時の第1眼位で複視)、グレード2: 不定 (注視時/周辺視で複視)、グレード3: 絶えず続く (第1眼位又は読書時の眼位で持続的な複視) であった。

22) 二重遮蔽投与期間にプラセボ群で眼球突出ノンレスポnderであった24例のうちオープンラベル投与期間へ移行した23例

23) 二重遮蔽投与期間に本剤群で眼球突出ノンレスポnderとなり、オープンラベル投与期間へ移行した3例

表 25 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
(303 試験 (オープンラベル投与期間) : 安全性解析対象集団)

事象名	初回治療の被験者 (23 例)		2 回目治療の被験者 (3 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	69.6 (16)	34.8 (8)	66.7 (2)	0 (0)
耳不快感	13.0 (3)	4.3 (1)	0 (0)	0 (0)
COVID-19	13.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋痙縮	17.4 (4)	8.7 (2)	0 (0)	0 (0)
湿疹	8.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.26.0

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、二重遮蔽投与期間において、プラセボ群では認められず、本剤群の 3.7% (1/27 例 : COVID-19) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。オープンラベル投与期間においては、初回治療の被験者の 4.3% (1/23 例 : 尿路結石) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。2 回目治療の被験者では認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、二重遮蔽投与期間において、プラセボ群の 3.7% (1/27 例 : 感音性聴力低下)、本剤群の 3.7% (1/27 例 : 感音性聴力低下) に認められ、このうち本剤群の 1 例 (感音性聴力低下) は副作用と判断された。オープンラベル投与期間においては、初回治療の被験者の 4.3% (1/23 例 : 聴力低下) に認められ、副作用と判断された。2 回目治療の被験者では認められなかった。

7.2.2 活動性 TED 患者を対象とした海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 301 試験) <2017 年 10 月～2019 年 2 月> 参考資料)

外国人活動性 TED 患者 (目標被験者数 76 例²⁴⁾ (プラセボ群、本剤群 : 各 38 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された (薬物動態については、「6.2.2 患者における検討」の項を参照)。

主な選択基準は、①～③の基準を満たす 18 歳以上 80 歳以下の活動性 TED を伴うバセドウ病患者とされた (①中等症又は重症²⁵⁾の TED、②重症度が高い側の眼の CAS¹³⁾ が 4 点以上、③活動性 TED 発症後 9 カ月未満の患者)。過去に TED 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された。

本試験は、スクリーニング期 (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。二重遮蔽投与期間の終了時 (投与 24 週時) において、各被験者は眼球突出レスポonder¹¹⁾と眼球突出ノンレスポonder¹⁹⁾のいずれかに分類され、眼球突出ノンレスポonderとされた被験者、及び眼球突出レスポonderのうち追跡調査期間中に TED の再発²⁶⁾が認められた被験者はオープンラベル継続試験 (302 試験) への参加が可能とされ、眼球突出レスポonder及び 302 試験への参加を選択しなかった眼球突出ノンレスポonderは追跡調査期間へ移行することとされた。

用法・用量は、二重遮蔽投与期間にプラセボ又は本剤を 3 週間に 1 回、計 8 回点滴静脈内投与とされた。本剤の初回の用量は 10 mg/kg、その後残り 7 回は 20 mg/kg とされた。投与時間は約 90 分間とされ、

24) 投与 24 週時の眼球突出奏効率について、プラセボ群 20%、本剤群 59% (群間差 39%) と仮定したとき、有意水準両側 5% のもとでの検出力が 90% となる症例数は、脱落率を 16% とすると各群 38 例 (全体 76 例) とされた。

25) 眼瞼陥没が 2 mm 以上、中等度又は重度の軟部組織病変、人種及び性別の正常値より 3 mm 以上高い眼球突出、不同複視又は不変複視のうち 1 つ以上を伴う。

26) 再発の基準は、追跡調査期間中に、試験眼で眼球突出が 24 週目から 2 mm 以上増加又は CAS が 4 点以上かつ 24 週目から 2 点以上増加した場合とした。

投与 3 回目以降はそれまでの投与で注入に関連した重大な事象が認められない場合は約 60 分間とされた。

無作為に割り付けられた 83 例（プラセボ群 42 例、本剤群 41 例）全例に治験薬が 1 回以上投与され、ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が主要な有効性解析対象集団とされた。二重遮蔽投与期間の中止例は 4 例であり、その内訳はプラセボ群 2 例（有害事象 1 例、被験者の意思 1 例）、本剤群 2 例（有害事象 1 例、被験者の意思 1 例）であった。二重遮蔽投与期間を完了した 79 例のうち、51 例（プラセボ群 37 例、本剤群 14 例）がオープンラベル継続試験（302 試験）に参加し、40 例（プラセボ群 4 例、本剤群 36 例）が追跡調査期間へ移行した。

有効性について、主要評価項目である二重遮蔽投与期間終了時（投与 24 週時）の眼球突出奏効率（試験眼²⁷⁾の眼球突出がベースラインから 2 mm 以上減少し、かつ僚眼の眼球突出に悪化（2 mm 以上の増加）が認められない被験者の割合）は、表 26 のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が示された。

表 26 二重遮蔽投与期間終了時（投与 24 週時）の眼球突出奏効率（301 試験：ITT 集団）

	プラセボ群 (42 例)	本剤群 (41 例)	プラセボ群との 群間差 ^{a)}	p 値 ^{a) b)}
奏効率	9.5 (4 例)	82.9 (34 例)	73.5 [58.9, 88.0]	<0.001
非奏効率	90.5 (38 例)	17.1 (7 例)	—	—

奏効率及び非奏効率は%（該当例数）、群間差は調整済平均 [95%信頼区間]、—：該当せず
欠測はノンレスポonderとして補充

a) 喫煙状況で層別化した CMH 検定を用いて算出

b) 有意水準両側 5%

主な副次評価項目の結果は、表 27 のとおりであった。

表 27 主な副次評価項目の結果（投与 24 週時）（301 試験：ITT 集団）

主な副次評価項目	プラセボ群 (42 例)	本剤群 (41 例)
全般的奏効率 ^{a) d)} (%)	7.1 (3/42 例)	78.0 (32/41 例)
CAS 奏効率 ^{b) d)} (%)	21.4 (9/42 例)	58.5 (24/41 例)
眼球突出 (mm)	ベースライン	23.20 ± 3.208 (42 例)
	投与 24 週時の変化量	−0.44 ± 1.139 (40 例)
複視奏効率 ^{c) d)} (%)	28.6 (8/28 例)	67.9 (19/28 例)

奏効率は%（奏効例数/評価例数）、ベースライン及び変化量は平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) ベースラインと比べて投与 24 週時に試験眼で眼球突出が試験眼で 2 mm 以上減少かつ 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 2 mm 以上の増加又は CAS の 2 点以上の増加）が認められなかった被験者の割合

b) 試験眼の CAS が 0 点又は 1 点であった被験者の割合

c) ベースラインに試験眼の複視グレード 1 以上であった被験者のうち、投与 24 週時に試験眼の複視グレードが 1 以上減少し、僚眼で複視グレードの 1 以上の悪化が認められなかった被験者の割合

d) 欠測はノンレスポonderとして補充

安全性について、二重遮蔽投与期間において、いずれかの投与群で 5% 以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 28 のとおりであった。

27) ベースライン時（来院 1 日目）で重症度が高いと判断された側の眼を「試験眼」（眼球突出及び CAS のそれぞれで判定した試験眼が異なる場合は、眼球突出の重症度が高い側の眼を試験眼）とし、逆の眼を「僚眼」とした。両眼の重症度が同程度の場合、治験責任医師が「試験眼」を選択することとした。

表 28 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
(301 試験 (二重遮蔽投与期間) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (42 例)		本剤群 (41 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	69.0 (29)	26.2 (11)	90.2 (37)	63.4 (26)
筋痙縮	9.5 (4)	4.8 (2)	34.1 (14)	29.3 (12)
脱毛症	11.9 (5)	7.1 (3)	24.4 (10)	24.4 (10)
悪心	9.5 (4)	7.1 (3)	14.6 (6)	7.3 (3)
下痢	11.9 (5)	9.5 (4)	12.2 (5)	7.3 (3)
疲労	2.4 (1)	0 (0)	12.2 (5)	2.4 (1)
皮膚乾燥	0 (0)	0 (0)	12.2 (5)	7.3 (3)
味覚異常	0 (0)	0 (0)	9.8 (4)	2.4 (1)
頭痛	9.5 (4)	2.4 (1)	9.8 (4)	7.3 (3)
無月経	0 (0)	0 (0)	9.8 (4)	7.3 (3)
口内炎	2.4 (1)	2.4 (1)	7.3 (3)	7.3 (3)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	7.3 (3)	4.9 (2)
睫毛眉毛脱落症	0 (0)	0 (0)	7.3 (3)	7.3 (3)
上腹部痛	7.1 (3)	4.8 (2)	4.9 (2)	0 (0)
咳嗽	7.1 (3)	0 (0)	4.9 (2)	0 (0)
インフルエンザ	7.1 (3)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.20.1

追跡調査期間において、いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
(301 試験 (追跡調査期間) : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (4 例)		本剤群 (36 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	75.0 (3)	0 (0)	72.2 (26)	19.4 (7)
爪破損	0 (0)	0 (0)	16.7 (6)	11.1 (4)
疲労	25.0 (1)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)
尿路感染	0 (0)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)
血中コレステロール 増加	0 (0)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)
頭痛	0 (0)	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.20.1

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、二重遮蔽投与期間において、プラセボ群 2.4% (1/42 例 : 視野欠損)、本剤群の 4.9% (2/41 例 : 注入に伴う反応及び気胸、各 1 例) に認められ、このうち本剤群の 1 例 (注入に伴う反応) は副作用と判断された。追跡調査期間においては、プラセボ群では認められず、本剤群では 5.6% (2/36 例 : 肋間神経痛及び視神経症) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、二重遮蔽投与期間において、プラセボ群の 2.4% (1/42 例 : 視野欠損)、本剤群の 2.4% (1/42 例 : 注入に伴う反応) に認められ、このうち本剤群の 1 例は副作用と判断された。追跡調査期間においては、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.3 活動性 TED 患者を対象とした海外第 III 相継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 302 試験) <2018 年 4 月~2021 年 2 月> 参考資料)

301 試験に参加した外国人活動性 TED 患者のうち、二重遮蔽投与期間の終了時 (24 週目) に眼球突出ノンレスポナー¹⁹⁾であった被験者、又は二重遮蔽投与期間の終了時 (24 週目) に眼球突出レスポナー¹¹⁾であったものの、301 試験の追跡調査期間中に再発²⁸⁾が認められた被験者を対象に、本剤の安全性及

²⁸⁾ 再発の基準は、301 試験の追跡調査期間中に、試験眼で眼球突出が 24 週目から 2 mm 以上増加又は CAS が 4 点以上かつ 24 週目から 2 点以上増加した場合とした。

び有効性を検討するため、非盲検非対照試験²⁹⁾が実施された（薬物動態については、「6.2.2 患者における検討」の項を参照）。

本試験は、本剤の投与期間（24 週間）及び追跡調査期間（24 週間）から構成され、追跡調査期間には 301 試験の 24 週目に眼球突出ノンレスポonder¹⁹⁾であった被験者のみが移行することとされた。

用法・用量は、本剤の投与期間（24 週間）において、本剤を 3 週間に 1 回、計 8 回点滴静脈内投与とされた。本剤の初回の用量は 10 mg/kg、その後残り 7 回は 20 mg/kg とされた。投与時間は約 90 分間とされ、投与 3 回目以降はそれまでの投与で注入に関連した重大な事象が認められない場合には約 60 分間とされた。

本試験に組み入れられた 51 例が ITT 集団とされ、ITT 集団が安全性及び主要な有効性の解析対象集団とされた。なお、ITT 集団 51 例のうち、301 試験でプラセボを投与されていた被験者（以下、「初回治療の被験者」）が 37 例（眼球突出ノンレスポonder：36 例、再発例：1 例）、301 試験で本剤を投与されていた被験者（以下、「2 回目治療の被験者」）が 14 例（眼球突出ノンレスポonder：5 例、再発例：9 例）であった。本剤の投与期間の中止例は 3 例（有害事象 2 例、有効性の欠如 1 例）であり、追跡調査期間に移行した被験者は 40 例（初回治療の被験者 36 例、2 回目治療の被験者 4 例）であった。

有効性について、主な有効性評価項目の結果は、表 30 のとおりであった。

表30 主な有効性評価項目の結果（投与24週時）（302試験：ITT集団）

評価項目	初回治療の被験者（37例）			2回目治療の被験者（14例）			
	全体 (37例)	組入れ理由		全体 (14例)	組入れ理由		
		眼球突出 ノンレスポonder (36例)	再発 (1例)		眼球突出 ノンレスポonder (5例)	再発 (9例)	
眼球突出奏効率 ^{a) d)} (%)	89.2 (33/37例)	88.9 (32/36例)	100 (1/1例)	53.8 (7/13例)	40.0 (2/5例)	62.5 (5/8例)	
CAS奏効率 ^{b) d)} (%)	65.6 (21/32例)	67.7 (21/31例)	0 (0/1例)	36.4 (4/11例)	0 (0/4例)	57.1 (4/7例)	
眼球突出 (mm)	ベースライン	22.97±3.057 (37例)	23.06±3.058 (36例)	20.00 (1例)	21.04±4.158 (14例)	19.80±4.804 (5例)	21.72±3.882 (9例)
	投与24週時の 変化量	-3.47±1.732 (36例)	-3.46±1.755 (35例)	-4.00 (1例)	-1.77±1.126 (11例)	-1.50±0.866 (3例)	-1.88±1.246 (8例)
複視奏効率 ^{c) d)} (%)	60.9 (14/23例)	63.6 (14/22例)	0 (0/1例)	75.0 (3/4例)	0 (0/1例)	100 (3/3例)	

奏効率は%（奏効例数/評価例数）、ベースライン及び変化量は平均値±標準偏差（評価例数）[2例以下の場合は個別値（評価例数）]
変化量：ベースラインから投与24週時までの変化量

- a) 試験眼の眼球突出がベースラインから2 mm以上減少し、かつ僚眼の眼球突出に悪化（2 mm以上の増加）が認められない被験者の割合
b) 試験眼のCASが0点又は1点であった被験者の割合
c) ベースラインに試験眼の複視がグレードが1以上であり、かつ投与24週時の評価が欠測ではない又は補完されている被験者のうち、投与24週時に僚眼で複視グレードの1以上の悪化を認めず、試験眼の複視グレードが1以上減少した被験者の割合
d) 欠測はノンレスポonderとして補完

安全性について、本剤の投与期間において、初回治療の被験者又は2 回目治療の被験者で 2 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 31 のとおりであった。また、追跡調査期間に移行した 40 例において 2 例以上に発現した有害事象は、爪破損 10.0%（4/40 例）、筋痙縮 7.5%（3/40 例）、アフタ性潰瘍及び頭痛 5.0%（各 2/40 例）であり、このうち副作用は、筋痙縮 7.5%（3/40 例）、爪破損 5.0%（2/40 例）、アフタ性潰瘍及び頭痛 2.5%（各 1/40 例）であった。

²⁹⁾ 本試験を通じて、301 試験で投与された治験薬（プラセボ又は本剤）の遮蔽化は維持された。

表 31 初回治療の被験者又は2回目治療の被験者のいずれかで2例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
(302 試験 (本剤投与期間): 安全性解析対象集団)

事象名	初回治療の被験者 (37 例)		2 回目治療の被験者 (14 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	86.5 (32)	70.3 (26)	78.6 (11)	50.0 (7)
筋痙縮	48.6 (18)	45.9 (17)	28.6 (4)	21.4 (3)
下痢	13.5 (5)	10.8 (4)	7.1 (1)	0 (0)
疲労	10.8 (4)	8.1 (3)	0 (0)	0 (0)
味覚異常	10.8 (4)	10.8 (4)	0 (0)	0 (0)
脱毛症	10.8 (4)	8.1 (3)	14.3 (2)	7.1 (1)
皮膚乾燥	10.8 (4)	8.1 (3)	14.3 (2)	14.3 (2)
爪破損	10.8 (4)	8.1 (3)	0 (0)	0 (0)
耳不快感	8.1 (3)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)
上腹部痛	8.1 (3)	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ	8.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	8.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	8.1 (3)	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)
うつ病	8.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻漏	8.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血小板減少症	5.4 (2)	5.4 (2)	0 (0)	0 (0)
聴力低下	5.4 (2)	0 (0)	7.1 (1)	7.1 (1)
耳鳴	5.4 (2)	5.4 (2)	0 (0)	0 (0)
回転性めまい	5.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼乾燥	5.4 (2)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)
副鼻腔炎	5.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注意力障害	5.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
振戦	5.4 (2)	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)
無月経	5.4 (2)	5.4 (2)	0 (0)	0 (0)
発疹	5.4 (2)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)
そう痒性皮膚疹	5.4 (2)	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)
関節痛	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
背部痛	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
鼻乾燥	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	14.3 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.20.1

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤投与期間において、2回目治療の被験者で7.1% (1/14例：脳出血) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。追跡調査期間においては認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、初回治療の被験者の2.7% (1/37例、筋痙縮)、2回目治療の被験者の7.1% (1/14例：脳出血) に認められ、このうち初回治療の被験者で認められた筋痙縮1例は副作用と判断された。追跡調査期間においては、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。本剤の臨床試験における対象患者は、本邦の甲状腺眼症診療の手引き (日本甲状腺学会・日本内分泌学会 甲状腺眼症診療の手引き 2020) 及び EUGOGO ガイドライン (Eur J Endocrinol 2008; 158: 273-85) において、TED の重症度に基づき治療法が提示されていることを考慮して選択した。甲状腺眼症診療の手引き等では、TED の重症度が軽症と分類されるのは、視機能障害、眼症による日常生活への障害がわずかであり、免疫抑制療法や手術療法の治療によるリスクがベネフィットを上回る場合とされ、軽症の患者においては主に経過観察や病態に応じた局所治療が推奨されている。本剤の臨床試験においては、甲状腺眼症診療の手引き等では主に中等症以上の患者に対して免疫抑制療法や手術療法の治療の適用を検討することとされていることを参考とし、中等症から重症の TED 患者を対象とすることとした。また、本薬は、IGF-1R 等に対する自己免疫反応によって引き起こされる眼窩の炎症、細胞外基質の過剰合成及び組織増殖 (J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: S1-12) を抑制

することで有効性を発揮すると期待されることから、活動性の TED 患者を対象とした。次に主要評価項目の設定に関しては、TED の病状の主な症状である眼球突出に着目した。EUGOGO ガイドラインでは、眼球突出の 2 mm 以上の減少を臨床的に意味のある改善の要件とすることが推奨されており、甲状腺眼症診療の手引きにおいても眼球突出の 2 mm 以上の減少が TED に対する治療の有効性を判断する基準の一つとされている。また、眼窩減圧術により、眼球突出は平均値として 2 mm 減少することも報告されている (Ophthalmic Plast Reconstr Surg 2017; 33: 189-95、Saudi J Ophthalmol 2017; 31: 156-61) ことから、海外第 III 相試験 (301 試験) の主要評価項目は、眼球突出に対する奏効率 (ベースラインと比べて、眼球突出が試験眼で 2 mm 以上減少し、かつ僚眼で悪化 (2 mm 以上の増加) が認められなかった被験者の割合) と設定し、国内第 III 相試験 (303 試験) も 301 試験と同一の設定とした。また、副次評価項目として、眼球突出のベースラインからの変化量に加え、眼の炎症に関するスコアである CAS や、TED において生じる症状の一つであり、日常活動を制限する原因となる複視に関する奏効率も設定した。

303 試験において、主要評価項目である投与開始 24 週後における眼球突出奏効率 (達成例数/評価例数) は、プラセボ群 11.1% (3/27 例)、本剤群 88.9% (24/27 例) で、群間差の推定値 [95%信頼区間] は 77.8 [60.7, 94.8] % であり、本剤群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた ($p < 0.0001$ 、CMH 検定、有意水準両側 5%)。眼球突出奏効率は投与後 3 週の時点でプラセボ群 (3.7%) に対して本剤群 (25.9%) で高く、その後も本剤群の奏効率は経時的に上昇した (図 1)。また、副次評価項目とされた CAS 奏効率、両眼複視奏効率、両眼複視完全奏効率及び眼球突出のベースラインからの変化量等においても、プラセボ群と比較して本剤群で改善の程度が大きい傾向が認められた (表 23)。

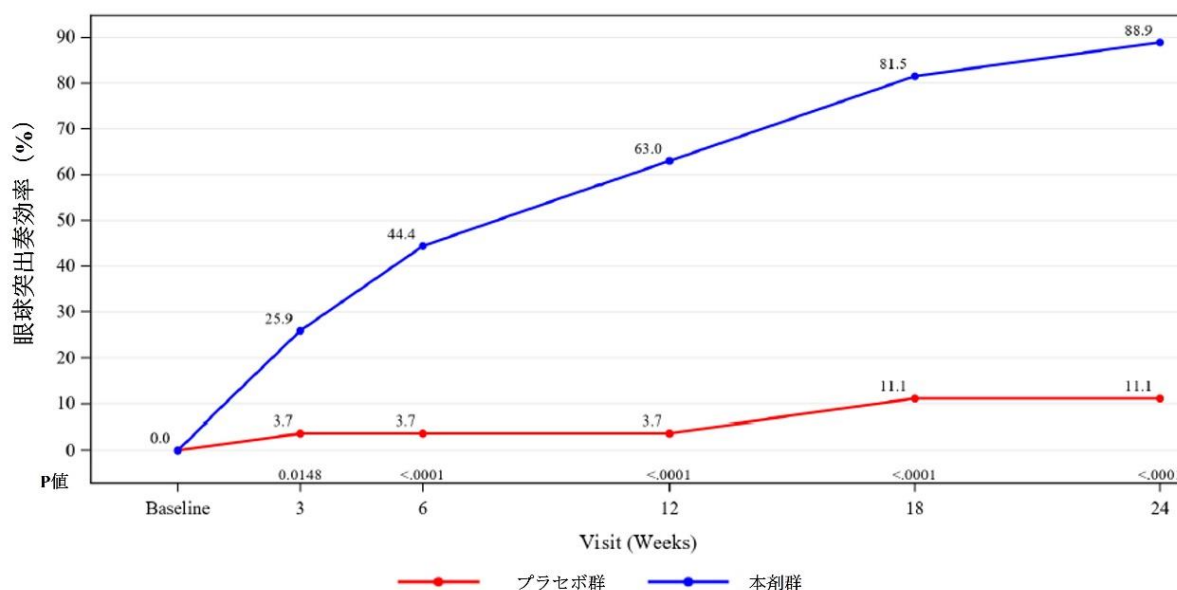


図 1 眼球突出奏効率の推移 (試験眼) (303 試験 : ITT 集団)

TED01RV 試験及び 301 試験における投与 24 週時の眼球突出奏効率は表 32 のとおりであった。また、各臨床試験における副次評価項目の結果は表 33 のとおりであり、複視に関する奏効率については試験間で定義が異なるため比較に限界はあるものの、全般的奏効率、CAS 奏効率、複視奏効率 (両眼複視奏効率、両眼複視完全奏効率、複視奏効率) 及び眼球突出のベースラインからの変化量の結果も含め、303 試験と TED01RV 試験及び 301 試験の結果に大きな違いは認められなかった。

表 32 投与 24 週時における眼球突出奏効率 (TED01RV 試験、301 試験 (二重遮蔽投与期間) : ITT 集団)

試験	プラセボ群	本剤群	プラセボ群との群間差 ^{a)}
TED01RV 試験	20.0 (9/45 例)	71.4 (30/42 例)	51.4 [33.4, 69.4]
301 試験	9.5 (4/42 例)	82.9 (34/41 例)	73.5 [58.9, 88.0]

レスポンド率は% (奏効例数/評価例数)、群間差は平均 [95%信頼区間]

欠測はノンレスポンドラーとして補完

a) TED01RV 試験ではカイ二乗検定を用いて算出し、301 試験では喫煙状況で層別化した CMH 検定を用いて算出

表 33 投与24週時点における主な有効性評価項目の結果 (303試験、TED01RV試験、301試験 (二重遮蔽投与期間) : ITT集団^{a)})

評価項目	303試験		TED01RV試験		301試験		
	プラセボ群 (27例)	本剤群 (27例)	プラセボ群 (45例)	本剤群 (43例)	プラセボ群 (42例)	本剤群 (41例)	
全般的奏効率 ^{b) g)}	3.7 (1/27例)	77.8 (21/27例)	20.0 (9/45例)	69.8 (30/43例)	7.1 (3/42例)	78.0 (32/41例)	
CAS奏効率 ^{c) g)}	22.2 (6/27例)	59.3 (16/27例)	22.2 (10/45例)	65.1 (28/43例)	21.4 (9/42例)	58.5 (24/41例)	
両眼複視奏効率 ^{d) g)}	45.0 (9/20例)	63.6 (14/22例)	—	—	—	—	
両眼複視完全奏効率 ^{e) g)}	20.0 (4/20例)	50.0 (11/22例)	—	—	—	—	
複視奏効率 ^{f) g)}	—	—	32.3 (10/31例)	71.1 (27/38例)	28.6 (8/28例)	67.9 (19/28例)	
眼球突出 (mm)	ベースライン	20.39±2.423 (27例)	21.07±2.456 (27例)	23.10±2.934 (45例)	23.40±3.124 (43例)	23.20±3.208 (42例)	22.62±3.322 (41例)
	投与24週時の 変化量	-0.44±0.913 (27例)	-2.57±1.833 (27例)	-0.33±1.796 (40例)	-3.12±1.528 (39例)	-0.44±1.139 (40例)	-3.24±1.617 (40例)

割合% (奏効例数/評価例数)、ベースライン及び変化量は平均値±標準偏差 (評価例数)、—: 該当なし

a) 本剤群又はプラセボ群に割り付けられた被験者全例がITT集団とされた。

b) ベースラインと比べて試験眼で眼球突出が2 mm以上減少かつ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2 mm以上の増加又はCASの2点以上の増加) が認められなかった被験者の割合

c) 試験眼のCASが0点又は1点であった被験者の割合

d) ベースラインに両眼複視がグレード1以上であった被験者のうち、投与24週時に1グレード以上減少した被験者の割合

e) ベースラインに両眼複視がグレード1以上であった被験者のうち、投与24週時にグレード0に減少した被験者の割合

f) ベースラインに試験眼の複視がグレード1以上であった被験者のうち、投与24週時に試験眼の複視グレードが1以上減少し、僚眼で複視グレードの1以上の悪化が認められなかった被験者の割合

g) TED01RV試験及び301試験では、欠測はノンレスポンドラーとして補完された。303試験では欠測はなかった。

303 試験、TED01RV 試験及び 301 試験における被験者背景で分けた部分集団解析の結果は、表 34 のとおりであり、投与 24 週時における眼球突出奏効率は、年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、性 (男性、女性)、喫煙状況 (喫煙者、非喫煙者) 及びベースライン時の CAS の区分別のいずれの部分集団解析でも、それぞれの背景の有無又はスコアの別で同様の結果であった。また、ベースラインの体重区分別 (第 1 四分位~第 4 四分位) では、眼球突出奏効率は高体重の被験者と比べて低体重の被験者でわずかに高かった試験も認められたものの、高体重の被験者でも眼球突出奏効率は十分に高く、有効性に影響を及ぼす因子は特定されなかった。

表 34 被験者背景別の投与 24 週時点の眼球突出奏効率の比較
(303 試験、TED01RV 試験、301 試験 (二重遮蔽投与期間) : ITT 集団^{a)})

項目	303 試験		TED01RV 試験		301 試験		
	プラセボ群 (27 例)	本剤群 (27 例)	プラセボ群 (45 例)	本剤群 (43 例)	プラセボ群 (42 例)	本剤群 (41 例)	
年齢	65 歳未満	4.3 (1/23 例)	88.0 (22/25 例)	22.2 (8/36 例)	71.8 (28/39 例)	10.5 (4/38 例)	81.3 (26/32 例)
	65 歳以上	50.0 (2/4 例)	100 (2/2 例)	11.1 (1/9 例)	75.0 (3/4 例)	0 (0/4 例)	88.9 (8/9 例)
体重 (kg)	39 超 61.1 以下	15.4 (2/13 例)	100 (14/14 例)	0 (0/3 例)	66.7 (4/6 例)	30.0 (3/10 例)	90.9 (10/11 例)
	61.1 超 70.4 以下	10.0 (1/10 例)	83.3 (5/6 例)	14.3 (2/14 例)	75.0 (6/8 例)	0 (0/9 例)	88.9 (8/9 例)
	70.4 超 82.1 以下	0 (0/4 例)	66.7 (4/6 例)	41.7 (5/12 例)	83.3 (10/12 例)	0 (0/13 例)	77.8 (7/9 例)
	82.1 超 169 以下	—	100 (1/1 例)	12.5 (2/16 例)	64.7 (11/17 例)	10.0 (1/10 例)	75.0 (9/12 例)
性	男性	0 (0/7 例)	77.8 (7/9 例)	11.1 (1/9 例)	64.3 (9/14 例)	0 (0/11 例)	83.3 (10/12 例)
	女性	15.0 (3/20 例)	94.4 (17/18 例)	22.2 (8/36 例)	75.9 (22/29 例)	12.9 (4/31 例)	82.8 (24/29 例)
喫煙状況	有	25.0 (1/4 例)	75.0 (3/4 例)	27.8 (5/18 例)	63.6 (7/11 例)	12.5 (1/8 例)	77.8 (7/9 例)
	無	8.7 (2/23 例)	91.3 (21/23 例)	14.8 (4/27 例)	75.0 (24/32 例)	8.8 (3/34 例)	84.4 (27/32 例)
ベースライン 時の CAS	2~3	37.5 (3/8 例)	75.0 (6/8 例)	—	100 (1/1 例)	—	—
	4	0 (0/12 例)	100 (6/6 例)	16.7 (1/6 例)	81.8 (9/11 例)	0 (0/10 例)	80.0 (8/10 例)
	5	0 (0/7 例)	83.3 (5/6 例)	20.8 (5/24 例)	64.7 (11/17 例)	7.1 (1/14 例)	83.3 (15/18 例)
	6	—	100 (6/6 例)	15.4 (2/13 例)	66.7 (8/12 例)	23.1 (3/13 例)	80.0 (8/10 例)
	7	—	100 (1/1 例)	50.0 (1/2 例)	100 (2/2 例)	0 (0/5 例)	100 (3/3 例)

割合% (奏効例数/評価例数)、—: 該当せず、欠測はノンレスポンドーとして補完

a) 表 33 脚注 a) と同じ

本剤の投与終了後における有効性の持続について、以下のように検討した。TED01RV 試験における眼球突出奏効率は、二重遮蔽投与期間完了時 (投与 24 週時) で 71.4% (30/42 例)、投与 28 週時で 73.8% (31/42 例) であり、二重遮蔽投与期間終了直後に眼球突出奏効率が大きく下がる傾向は認められなかった。また、投与 24 週時において本剤群で眼球突出レスポンドーであった 30 例のうち、53.3% (16/30 例) では追跡調査期間終了時 (投与開始 72 週時) まで眼球突出のベースラインから 2 mm 以上の改善が維持され、60.0% (18/30 例) では追跡調査期間終了時まで投与 24 週時と比較して眼球突出 2 mm 以上の増加は認められなかった。301 試験の本剤群で二重遮蔽投与期間完了時 (投与 24 週時) に眼球突出レスポンドーであった 34 例における追跡調査期間終了時 (投与開始 72 週時) での眼球突出の奏効が持続³⁰⁾した被験者の割合は 55.9% (19/34 例) であった。

以上のとおり、活動性 TED を有する日本人患者を対象とした 303 試験の結果から、活動性 TED に対する本剤の有効性が示され、海外試験 (TED01RV 試験及び 301 試験) においても一貫した結果が得られ、また、本剤投与終了後も一定の有効性が維持することが示されたものと判断した。

機構は、以下のように考える。本剤の作用機序や国内外の TED に対する治療実態を考慮すると、303 試験、TED01RV 試験及び 301 試験において、中等症から重症の活動性 TED 患者を対象としたことは適切と考える。また、有効性評価について、TED においては眼球突出が病状の主な症状であり、甲状腺眼症診療の手引き等においては眼球突出が 2 mm 改善することが臨床的に意味があるとされていることを踏まえると、303 試験及び 301 試験において、2 mm 以上の眼球突出の減少を奏効の基準とした眼球突出奏効率 (ベースラインと比べて、眼球突出が試験眼で 2 mm 以上減少し、かつ僚眼で悪化 (2 mm 以上の増加) が認められなかった被験者の割合) を主要評価項目としたことは適切である。以上の検討等を踏まえると、303 試験等の試験デザインは適切であったと判断する。

³⁰⁾ 追跡調査期間の各来院時に、二重遮蔽投与期間終了時 (投与 24 週時) の奏効が持続しており、かつ他の TED 治療を受けていなかった場合を奏効の持続と定義した。

303 試験の結果、主要評価項目である眼球突出奏効率についてプラセボに対する本剤の優越性が示された。副次評価項目について、眼球突出のベースラインからの変化量の結果は主要評価項目の結果を支持する結果であり、また、TED の活動性を示す CAS や日常活動を制限する原因となり得る複視の改善効果についてもプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。さらに、日本人 TED 患者では外国人 TED 患者と比較して本薬の曝露量が低く、その要因の一つとして体重の影響が考えられた（「6.R1 国内外の薬物動態について」の項を参照）ものの、いずれの臨床試験においても体重が主要評価項目である眼球突出奏効率の結果に影響を及ぼす傾向は認められず、副次評価項目も含めて TED01RV 試験及び 301 試験の有効性の結果は 303 試験の結果と類似していると判断した。

以上に加え、301 試験及び TED01RV 試験においては、本剤による 24 週間の治療終了後も一定の有効性が維持される傾向が示されていることも踏まえ、本剤の有効性は示されているものと判断した。なお、実施された臨床試験においては中等症から重症の活動性 TED 患者が対象とされたことも踏まえ、本剤の製造販売後の投与対象については、「7.R.4 効能・効果について」の項で議論する。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験（303 試験）及び海外併合解析³¹⁾の二重遮蔽投与期間（投与 24 週時まで）における有害事象の発現状況は、表 35 のとおりであった。有害事象の発現状況について、プラセボ群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が高い傾向が示され、主に聴覚障害、高血糖、注入に伴う反応、筋痙縮の発現割合が高い傾向が認められた。発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重症度が重度の有害事象は、303 試験の本剤群で 7.4%（2/27 例：COVID-19 及び γ -GTP 増加、各 1 例）、海外併合解析の二重遮蔽投与期間のプラセボ群で 1.2%（1/86 例：視野欠損）、本剤群で 4.8%（4/84 例：下痢、炎症性腸疾患、悪寒/脱水/頭痛/嘔吐/大腸菌性敗血症及び気胸、各 1 例）に認められ、海外併合解析の本剤群 1 例（下痢）は副作用とされた。重篤な有害事象は、303 試験では、本剤群の 3.7%（1/27 例：COVID-19）、海外併合解析の二重遮蔽投与期間では、プラセボ群の 1.2%（1/86 例：視野欠損）、本剤群の 8.3%（7/84 例：注入に伴う反応、気胸、下痢、炎症性腸疾患、大腸菌性敗血症、橋本脳症及び尿閉、各 1 例）に認められ、海外併合解析の本剤群の 3 例（下痢、注入に伴う反応、橋本脳症、各 1 例）は副作用とされた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、303 試験では、プラセボ群の 3.7%（1 例：感音性聴力低下）及び本剤群の 3.7%（1 例：感音性聴力低下）に認められ、本剤群 1 例（感音性聴力低下）は副作用とされた。海外併合解析の二重遮蔽投与期間ではプラセボ群の 2.3%（2/86 例：失神寸前の状態、視野欠損）、本剤群の 6.0%（5/84 例：動悸/血圧上昇/心拍数増加/潮紅、下痢、脱水/大腸菌性敗血症、炎症性腸疾患及び注入に伴う反応、各 1 例）に認められ、本剤群の 2 例（下痢、注入に伴う反応、各 1 例）は副作用とされた。いずれの試験においても死亡は認められなかった。303 試験と海外併合解析の二重遮蔽投与期間における有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

³¹⁾ 海外第 II 相試験（TED01RV 試験）、海外第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）の併合データ

表35 有害事象の発現状況 (303試験、海外併合解析 (二重遮蔽投与期間) : 安全性解析対象集団)

事象名	303試験		海外併合解析	
	プラセボ群 (27例)	本剤群 (27例)	プラセボ群 (86例)	本剤群 (84例)
すべての有害事象	77.8 (21)	92.6 (25)	69.8 (60)	82.1 (69)
すべての副作用	7.4 (2)	51.9 (14)	33.7 (29)	59.5 (50)
重篤な有害事象	0 (0)	3.7 (1)	1.2 (1)	8.3 (7)
投与中止に至った有害事象	3.7 (1)	3.7 (1)	2.3 (2)	6.0 (5)
重症度	軽度	37.0 (10)	44.4 (12)	48.8 (42)
	中等度	40.7 (11)	40.7 (11)	19.8 (17)
	重度以上	0 (0)	7.4 (2)	1.2 (1)
聴覚障害関連事象 ^{a)}	3.7 (1)	14.8 (4)	0 (0)	9.5 (8)
高血糖関連事象 ^{b)}	3.7 (1)	22.2 (6)	1.2 (1)	9.5 (8)
注入に伴う反応 ^{c)}	3.7 (1)	3.7 (1)	0 (0)	3.6 (3)
炎症性腸疾患関連事象 ^{d)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)
筋痙縮 ^{e)}	0 (0)	11.1 (3)	7.0 (6)	26.2 (22)

発現割合% (発現例数)

a) SMQ「聴覚障害」(SMQ「聴覚および前庭障害」のサブSMQ)及びHLT「難聴」に該当する事象

b) SMQ「高血糖/糖尿病の発症」(狭域)に該当する事象

c) 303試験ではMedDRA (PT)の「注入に伴う反応」に該当する事象、海外併合解析では治験薬投与開始後2時間以内に発現したすべての有害事象及びSMQ「アナフィラキシー反応」に該当する事象から、本剤の作用機序に基づく可能性のある臨床的徴候及び症状(悪心、下痢及び高血糖)を除外した事象

d) HLT「結腸炎(感染性を除く)」に該当する事象

e) MedDRA (PT)の「筋痙縮」に該当する事象

海外併合解析のオープンラベル継続投与期間(海外第III相試験(302試験))における有害事象の発現状況は、表36のとおりであった。二重遮蔽投与期間の本剤投与群とオープンラベル投与期間における有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

表36 海外併合解析の有害事象の発現状況 (302試験 (オープンラベル継続投与期間) : 安全性解析対象集団)

事象名	302試験	
	初回治療の被験者 ^{a)} (37例)	2回目治療の被験者 ^{b)} (14例)
すべての有害事象	86.5 (32)	78.6 (11)
すべての副作用	70.3 (26)	50.0 (7)
重篤な有害事象	0 (0)	7.1 (1)
投与中止に至った有害事象	2.7 (1)	7.1 (1)
重症度	軽度	62.2 (23)
	中等度	24.3 (9)
	重度以上	0 (0)
聴覚障害関連事象 ^{c)}	10.8 (4)	14.3 (2)
高血糖関連事象 ^{d)}	8.1 (3)	0 (0)
注入に伴う反応 ^{e)}	0 (0)	0 (0)
炎症性腸疾患関連事象 ^{f)}	0 (0)	0 (0)
筋痙縮 ^{g)}	48.6 (18)	28.6 (4)

発現割合% (発現例数/評価例数)

a) 301試験でプラセボ群に割り付けられた42例のうち、二重遮蔽投与期間終了時(投与24週時)に眼球突出ノンレスポonderと判定された38例中36例及び眼球突出レスポonderと判定されたがその後再発した被験者1例がオープンラベル投与期間に参加した。

b) 301試験で本剤群に割り付けられた41例のうち、二重遮蔽投与期間終了時(投与24週時)に眼球突出ノンレスポonderと判定された被験者5例に加え、眼球突出レスポonderと判定されたが再発した被験者9例が参加した。

c)~g) 表34脚注a)~e)と同じ

また、303試験及び海外併合解析において発現時期別の有害事象の発現状況を検討した結果、特定の時期に有害事象が多く発現するといった明確な傾向は認められなかった。以上の結果から、活動性TED患者における本剤の忍容性は示されたものと判断した。なお、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえて着目する必要があると判断した個別の事象については、7.R.2.1~7.R.2.5で説明する。

機構は、以下のように考える。303 試験及び海外併合解析 (TED01RV 試験、301 試験及び 302 試験) の結果から、本剤群ではプラセボ群と比較して有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、認められた事象のほとんどは非重篤であり、適切な処置等が行われることで、転帰も軽快又は回復が大半であった。また、投与中止に至った有害事象が発現した症例も 303 試験の本剤群では 3.7% (1/27 例)、海外併合解析では 6.0% (5/84 例) と限られていることも考慮すると、発現した事象に対して適切な処置を行いながら本剤を投与することで忍容可能と考えられた。以上の検討に加え、本剤の作用機序、臨床試験成績等を踏まえて、本剤投与時に注目すべき有害事象として 7.R.2.1～7.R.2.5 で個別に検討した結果、特に聴覚障害のリスクに注意する必要があるものの、認められた有効性を考慮すると、適切な注意喚起をした上であれば活動性 TED 患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.2.1 糖代謝障害

申請者は、以下のように説明している。本剤は、IGF-1R を阻害することで、成長ホルモン分泌のフィードバック阻害の喪失を引き起こし、成長ホルモン濃度上昇に伴う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 (Clinical Cancer Research 2012; 18: 40-50) ことから、高血糖関連事象³²⁾の発現状況を検討した。高血糖関連事象は、国内第 III 相試験 (303 試験) の二重遮蔽投与期間ではプラセボ群で 3.7% (1/27 例: 血中ブドウ糖増加) 及び本剤群で 22.2% (6/27 例: 糖尿病及び高血糖、各 2 例、血中ブドウ糖増加及び耐糖能障害、各 1 例) に認められた。高血糖関連事象を発現した 7 例のうち、本剤群の 3 例では糖尿病又は 2 型糖尿病を合併していたが、プラセボ群 1 例及び本剤群 3 例は糖尿病又は耐糖能異常を合併しておらず、また、ベースライン時における空腹時血糖及び HbA1c は基準値の範囲内であった。高血糖関連事象を発現した本剤群 6 例のうち、本剤投与開始後の HbA1c が基準値を上回った 5 例での投与 24 週後までの HbA1c の最悪値の範囲は 6.3～8.9% であった。本剤群 6 例で認められた高血糖関連事象はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った事象は認められなかったが、6 例中 5 例の転帰は未回復、1 例は不明であった。

海外併合解析³¹⁾の二重遮蔽投与期間では、高血糖関連事象はプラセボ群の 1.2% (1/86 例: 高血糖)、本剤群の 9.5% (8/84 例: 高血糖 6 例、血中ブドウ糖増加 2 例) に認められた。本剤群 (84 例) におけるベースライン時の糖尿病又は耐糖能障害の合併又は非合併の別の高血糖関連事象の発現割合は、合併した被験者では 50.0% (5/10 例)、合併していない被験者では 4.1% (3/74 例) であり、糖尿病又は耐糖能障害を合併した症例数が少ないことから考察には限界があるものの、糖尿病又は耐糖能障害を合併する被験者において高血糖関連事象の発現が多い傾向が認められた。本剤群で認められた高血糖関連事象はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、転帰はいずれも回復 (本剤の最終投与から約 3 週間後、約 6 カ月後、約 1 年後に回復した 3 例 (いずれも高血糖) を含む) した。

海外第 III 相試験 (302 試験) のオープンラベル継続投与期間では 2 回目治療の被験者において高血糖関連事象は認められなかったものの、初回治療の被験者 8.1% (3/37 例: 血中ブドウ糖増加、糖尿病及び 2 型糖尿病、各 1 例) に高血糖関連事象が認められた。高血糖関連事象を発現した 3 例はいずれも糖尿病合併していなかったものの、2 型糖尿病が認められた 1 例は、ベースライン時の HbA1c は 5.8% であり、耐糖能障害を有していたことが示唆された。初回治療の被験者 3 例で認められた高血糖関連事象は

³²⁾ MedDRA SMQ の「高血糖/糖尿病の発症」 (狭域) に該当する事象

いずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った事象は認められなかったが、3例中2例（糖尿病及び2型糖尿病、各1例）の転帰は追跡調査期間終了時点（投与開始後48週時点）においても未回復であった。

海外市販後データ（2023年7月20日データカットオフ）では、本剤の投与後に糖尿病性ケトアシドーシスが30件報告されている。

303試験及び海外併合解析の二重遮蔽投与期間における空腹時血糖値及びHbA1cの推移の結果は表37及び表38のとおりであり、ベースライン後の各来院の空腹時血糖値（投与6週～24週時）及びHbA1c（投与12週時及び24週時）はプラセボ群と比べて本剤群で高い傾向が認められた。

表37 投与24週時までの空腹時血糖の推移（303試験、海外併合試験（二重遮蔽投与期間）：安全性解析対象集団）

測定時点	303試験		海外併合解析	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースライン	5.04±0.560 (27例)	5.15±0.723 (27例)	5.39±1.140 (86例)	5.44±1.184 (84例)
投与6週時	5.07±0.509 (27例)	5.69±1.726 (27例)	5.33±0.989 (84例)	5.77±1.726 (82例)
投与12週時	5.07±0.517 (27例)	5.83±1.366 (27例)	5.44±1.176 (82例)	5.84±1.156 (80例)
投与18週時	5.09±0.518 (27例)	5.93±1.732 (27例)	5.48±1.021 (80例)	5.79±1.340 (78例)
投与24週時	5.12±0.479 (27例)	5.67±1.312 (27例)	5.26±1.024 (78例)	5.86±1.476 (78例)

単位はmmol/L、平均値±標準偏差（評価例数）

表38 投与24週時までのHbA1cの推移（303試験、海外併合試験（二重遮蔽投与期間）：安全性解析対象集団）

測定時点	303試験		海外併合解析	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースライン	5.54±0.404 (27例)	5.57±0.463 (27例)	5.53±0.468 (79例)	5.56±0.479 (77例)
投与12週時	5.62±0.339 (27例)	6.03±0.930 (27例)	5.53±0.394 (71例)	5.77±0.573 (69例)
投与24週時	5.55±0.379 (27例)	6.16±0.904 (27例)	5.56±0.509 (73例)	5.77±0.543 (72例)

単位は%、平均値±標準偏差（評価例数）

以上の結果を踏まえると、本剤投与により高血糖を引き起こす可能性があることから、添付文書において、本剤投与中に高血糖関連事象が発現した患者に対して、定期的に血糖値、HbA1c等をモニタリングする必要がある旨を注意喚起する必要がある。また、糖尿病又は耐糖能障害を有する被験者で高血糖関連事象がより多く発現した傾向が認められたことから、糖尿病を有している患者では、本剤の投与開始時に適切に血糖値をコントロールする必要がある旨も注意喚起する必要がある。

機構は、以下のように考える。303試験及び海外併合解析の結果、プラセボ投与後と比較して本剤投与後に高血糖関連事象が多く認められ、空腹時血糖値及びHbA1cも本剤群でプラセボ群に比較して高く推移する傾向が認められている。303試験では、発現した事象の多くは転帰が未回復であった一方で、海外併合解析においては、本剤の最終投与後も長期間残存する症例も認められたものの、いずれの事象も最終的な転帰は回復であった。303試験で転帰が未回復であった症例が多かった理由として、海外併合解析に比較して本剤による治療終了後の追跡期間が短かったことが影響した可能性が考えられる。303試験及び海外併合解析で認められたいずれの事象も軽度又は中等度であり、投与中止に至った被験者は認められなかったことも考慮すると、本剤投与に伴う高血糖のリスクは、糖尿病又は耐糖能障害合併の有無によらず本剤による治療を妨げるような問題にはならないと考える。添付文書においては、実施した臨床試験では、糖尿病又は耐糖能障害を合併していない被験者においても高血糖関連事象が認められていることも踏まえ、糖尿病又は耐糖能障害を合併しているか否かに関わらず、本剤投与中は定期的に血糖値、HbA1c等をモニタリングする必要がある旨を注意喚起することが適切である。また、糖尿病又は耐糖能障害を有する患者においては、本剤の投与開始後に適切に血糖値をコントロールする必要がある旨を注意喚起することが必要である。

7.R.2.2 注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応

申請者は、以下のように説明している。注入に伴う反応³³⁾は、国内第 III 相試験 (303 試験) における二重遮蔽投与期間では、プラセボ群で 3.7% (1/27 例)、本剤群で 3.7% (1/27 例) に認められ、発現割合に投与群間で大きな違いは認められなかった。本剤群での 1 例は副作用と判断されたが、非重篤かつ軽度な事象であり、特段の対処をすることなく回復した。

海外併合解析の二重遮蔽投与期間において、注入に伴う反応³⁴⁾は本剤群の 3.6% (3/84 例：注入に伴う反応、高血圧、熱感/発疹/高血圧/頻脈、各 1 例) に認められた。注入に伴う反応 (1 例) は重篤かつ副作用とされ、投与中止に至った。いずれの事象についても、抗ヒスタミン薬及び副腎皮質ステロイドの投与により消失した。投与が継続された 1 例では注入に伴う反応が認められた以降の本剤の投与は、プロトコルに規定されたとおり本剤の注入速度を 1 回目及び 2 回目の投与速度に戻し、投与時間を 60 分から 90 分とし、また、以降の本剤の投与時に抗ヒスタミン薬及び副腎皮質ステロイドの前投与が行われた。その結果、高血圧が認められた 1 例では以降の投与では注入に伴う反応は認められなかった。本剤 2 回目投与時に熱感/発疹/高血圧/頻脈が認められた 1 例では、本剤 3 回目投与の前に、抗ヒスタミン薬及び副腎皮質ステロイドの前投与によって潮紅/血圧上昇/心拍数増加/動悸が認められたため、それ以降の本剤の投与は行われなかった。海外第 III 相試験 (302 試験) では、注入に伴う反応³⁴⁾と判定された有害事象は認められなかった。また、実施したいずれの臨床試験においてもアナフィラキシー反応は認められなかった。

海外の市販後データ (2024 年 1 月 20 日データカットオフ) においては、アナフィラキシー反応は報告されていないが、アナフィラキシー様症状を発現した症例が 3 例 (頭痛、傾眠/多幸気分/頻脈/注射部位疼痛/敏感肌/紅斑/疼痛/疲労/咽頭刺激感/舌腫脹/四肢痛、掻痒/発疹、各 1 例) 報告されている。

以上より、本剤投与時に認められる注入に伴う反応に対し、抗ヒスタミン薬又は副腎皮質ステロイドの投与や本剤の注入速度の調節等の適切な対応をすることにより、リスクの軽減が可能と考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験においては、本剤とプラセボの注入に伴う反応の発現割合は大きく異ならず、また、本剤投与後に発現した注入に伴う反応の大部分は非重篤かつ軽度又は中等度であり、アナフィラキシー反応は認められなかった。したがって、注入に伴う反応のリスクは、本剤によるベネフィットを大きく削ぐようなリスクとは位置付けられないと考えるが、臨床試験においてアナフィラキシー反応の発現リスクについて十分に検討できているともいえないことから、添付文書においては、患者の状態を十分に観察し、注入に伴う反応が生じた場合には投与速度を落とす又は投与を中断し、適切な処置を行うよう注意喚起する必要がある。

7.R.2.3 聴覚障害

申請者は、以下のように説明している。聴覚障害関連事象³⁵⁾は、国内第 III 相試験 (303 試験) における二重遮蔽投与期間では、プラセボ群の 3.7% (1/27 例：感音性聴力低下) 及び本剤群の 14.8% (4/27 例：耳鳴/聴力低下 2 例、耳鳴/感音性聴力低下/耳管開放及び感音性聴力低下、各 1 例) に認められた。発現

³³⁾ MedDRA PT 「注入に伴う反応」に該当する事象

³⁴⁾ 治験薬投与開始後 2 時間以内に発現したすべての有害事象及び MedDRA SMQ 「アナフィラキシー反応」に該当する事象。ただし、本剤の作用機序に基づく可能性がある臨床的徴候及び症状 (悪心、下痢及び高血糖) は除く。

³⁵⁾ MedDRA SMQ 「聴覚障害」 (狭域) 及び MedDRA HLT 「難聴」に該当する事象

した事象はすべて非重篤かつ軽度又は中等度であり、プラセボ群の1例（感音性聴力低下）を除いてい
ずれも副作用と判断され、このうちプラセボ群の1例（感音性聴力低下）及び本剤群の1例（感音性聴
力低下）が治験薬の投与中止に至った。転帰は本剤群1例（聴力低下）を除きすべて未回復であった。

海外併合解析の二重遮蔽投与期間において、聴覚障害関連事象はプラセボ群では認められず、本剤群
で9.5%（8/84例：聴力低下及び難聴、各2例、自声強聴、耳管機能障害、耳管開放及び聴覚過敏、各1
例）に認められ、このうち4例（難聴2例、聴力低下1例、自声強聴1例）は副作用とされた。いずれ
の事象も非重篤かつ軽度又は中等度の事象であり、治験薬の投与は継続され、追跡調査期間終了時（投
与開始72週時）でも未回復であった1例（難聴）を除き、転帰は回復であった。海外第III相試験（302
試験）のオープンラベル継続投与期間では、聴覚障害関連事象は11.8%（6/51例：聴力低下3例、耳鳴
2例、自声強聴1例）に認められ、3例（耳鳴2例、聴力低下1例）は副作用とされた。いずれの事象も
非重篤かつ軽度の事象であり、治験薬の投与も継続されたが、3例（聴力低下、自声強聴及び耳鳴、各1
例）は追跡調査期間終了時（投与開始後48週時点）においても未回復であった。

聴覚障害の既往の有無別の聴覚障害の発現割合について、既往を有する被験者数が少なく評価に限界
はあるが、表39のとおりであった。なお、聴覚障害を有している患者では、本剤投与時に聴覚障害が発
現する可能性が高いとの報告（Am J Ophthalmol 2022; 240: 1-13、Thyroid 2024; 34: 134-7）がある。

表 39 聴覚障害の既往の有無別における聴覚障害関連事象の発現状況
（303 試験、TED01RV 試験、301 試験（二重遮蔽投与期間）、302 試験（オープンラベル継続投与期間）：安全性解析対象集団）

項目		303試験	TED01RV試験	301試験	302試験
聴覚障害の既往	あり	100.0 (2/2例)	50.0 (1/2例)	0 (0/1例)	0 (0/1例)
	なし	8.0 (2/25例)	4.9 (2/41例)	12.5 (5/40例)	12.0 (6/50例)

発現割合%（該当者数/被験者例数）

海外市販後データ（2024年1月20日データカットオフ）においては、3113例3797件（重篤な事象
664件、非重篤な事象3133件）の聴覚障害が報告された。重篤な事象664件のうち、主な事象は難聴445
件、永久難聴62件、感音性難聴45件、片耳難聴45件、両耳難聴43件、伝音難聴4件であり、非重篤
な事象としては主に聴力低下1543件、耳鳴1319件、自声強聴47件、聴覚障害32件が報告された。転
帰は未回復が1213件、軽快が191件、消失が183件、後遺症を伴う回復が1件、不明が2209件であ
った。

本剤投与による聴覚障害の発現機序は、以下の報告を踏まえると、IGF-1が蝸牛機能の発達、成熟及
び保護に関与していることに関連することが示唆されている。

- IGF-1は、内有毛細胞、外有毛細胞及び感覚神経節ニューロンが正常に機能するために必須とされ
ており、聴覚認識に必要となる聴覚シグナルの脳経路への伝達に重要な要素である。IGF-1ノック
アウトマウスを用いた結果では、螺旋神経節ニューロンの消失及び蝸牛神経の異常な髄鞘化が認め
られた（Front Pharmacol 2014; 5: 208）。
- IGF-1を欠損するラロン症候群では重度難聴をもたらすことが知られており、また、老人性難聴に
はIGF-1が関与していることが示唆されている（Sci Rep 2017; 7: 4212、Front Aging Neurosci 2017; 9:
411）。
- IGF-1製剤の内耳投与により、突発性感音難聴を有する患者の聴力を改善することが示されている
（Front Pharmacol 2014; 5: 208）。

以上の検討を踏まえると、本剤投与による聴覚障害のリスクに対して、添付文書において、本剤の投
与前後において聴力検査を行い、患者の状態を十分に観察することを注意喚起する必要がある。なお、

本剤投与による聴覚障害の発現機序解明のため、現在進行中の製造販売後臨床試験（402 試験³⁶⁾）の一部の被験者において、聴覚障害の発現割合、リスク因子の特定、聴覚障害が認められた被験者での回復等を評価する計画としている。当該試験成績が得られた段階で、本剤投与による聴覚障害の発現に対し、改めて注意喚起の適切性について判断する。

機構は、以下のように考える。303 試験及び海外併合解析の結果、聴覚障害関連事象の発現状況はプラセボ群と比較して本剤群で高く、また、IGF-1 が聴覚障害に関連することを示唆する申請者の説明を踏まえると、聴覚障害は本剤投与時に一定の割合で生じるおそれのあるリスクと考えられる。臨床試験の本剤群で発現した聴覚障害関連事象のうち、転帰が未回復である事象も一定の割合で認められており、海外市販後データでは、難聴を含む重篤な事象で、かつ転帰が未回復である事象が報告されていることも考慮すると、聴覚障害は本剤投与に際して特に注意すべき事象と考える。また、聴覚障害発現のリスク因子は不明であることも重要である。本邦においては TED に対する治療薬が承認されていないこと、実施した臨床試験において、活動性 TED に対する明確な有効性が示されていること（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、臨床試験で認められた本剤群で発現した聴覚障害に関する有害事象は概ね非重篤かつ軽度であったことを考慮すると、現時点で、本剤の活動性 TED に対するベネフィットは聴覚障害発現のリスクを上回るものと判断するが、聴覚障害が発現するリスクに関しては十分な注意喚起及び情報提供が必要である。添付文書においては、患者ごとに聴覚障害のリスクと本剤投与によるベネフィットを考慮した上で本剤投与の適否を判断すること、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に聴力測定を行い、患者の状態を十分に観察し、投与継続の適否を判断することが必要である旨を注意喚起する必要がある。さらに、難聴を含む、重篤かつ転帰が未回復である事象が報告されていることも添付文書や情報提供資料を用いて情報提供する必要がある。また、聴覚障害に関する評価が可能な体制が整っていない医療施設において本剤を投与する場合には、耳鼻科を専門とする医師の診察を受けた上で本剤投与開始や継続の適否を判断する必要がある旨も情報提供資料等により広く周知する必要がある。製造販売後調査においては、聴覚障害の発現状況や対応、転帰等について情報収集するとともに、今後得られる製造販売後臨床試験（402 試験）等の成績も十分考慮し、継続的に聴覚障害に関する注意喚起の適切性について検討し、リスクベネフィットバランスに関連する必要な注意喚起や最新情報など提供すべき内容がある場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要がある。以上の内容及び添付文書における注意喚起の適切性等については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.4 炎症性腸疾患

申請者は、以下のように説明している。海外第 II 相試験（TED01RV 試験）において、本剤群で重篤な下痢及び炎症性腸疾患が各 1 例認められ、炎症性腸疾患が認められた本剤群 1 例においては、副腎皮質ステロイドの投与により回復したが、副腎皮質ステロイドは注入に伴う反応を軽減するための前投薬

³⁶⁾ 402 試験は、海外で実施中の無作為化二重遮蔽並行群間試験であり、主な試験デザインは以下のとおり。

対象患者：TED 患者、目標被験者数：300 例（コホート 1～3：各 100 例）

用法・用量：

コホート 1：本剤を 4 回点滴静脈内投与し（初回投与は 10 mg/kg、その後 3 回は 3 週間間隔で 20 mg/kg）、その後以下のいずれかを 4 回点滴静脈内投与する。

・投与 12 週時にレスポナーであった被験者に対してはプラセボを 3 週間間隔で投与。

・投与 12 週時にノンレスポナーであった被験者に対しては本剤 20 mg/kg を 3 週間間隔で投与。

コホート 2：本剤を初回は 10 mg/kg を、2 回目以降は 20 mg/kg を 3 週間間隔で 7 回、計 8 回反復点滴静脈内投与

コホート 3：本剤を初回は 10 mg/kg を、2 回目以降は 20 mg/kg を 3 週間間隔で 15 回、計 16 回反復点滴静脈内投与

以外では併用禁止薬と規定されていたことから、それ以降の本剤の投与は中止された。これらの症例ではいずれも本剤投与前から炎症性腸疾患を有していたこと、及び炎症性腸疾患（クローン病）の既往を有するプラセボ群の1例では下痢又は炎症性腸疾患の悪化は認められなかったことを踏まえ、以降に実施した試験（301試験、302試験及び303試験等）においては炎症性腸疾患を有する患者を除外³⁷⁾することとした。その結果、炎症性腸疾患関連事象³⁸⁾は、国内第III相試験（303試験）及び海外第III相試験（301試験）の二重遮蔽投与期間のいずれにおいても認められなかった。活動期の炎症性腸疾患患者においてはIGF-1の血清及び胃腸濃度の低下が認められており、本剤投与によるIGF-1Rの阻害作用は、炎症性腸疾患患者に認められる胃腸の症状や徴候を増悪させる可能性がある（Am J Ophthalmol 2021; 101069）ことも考慮すると、炎症性腸疾患を有する患者に対しては、炎症性腸疾患の再燃の有無について十分に観察し、炎症性腸疾患の悪化が疑われる場合は、本剤の投与中止を検討することも考慮するよう注意喚起する必要がある。なお、海外市販後データ（2024年1月20日データカットオフ）において、35例35件の炎症性腸疾患関連事象が報告され、報告された事象は、大腸炎16件（重篤6件、非重篤10件）、炎症性腸疾患9件（重篤8件、非重篤1件）、潰瘍性大腸炎7件（重篤7件）及びクローン病3件（重篤3件）であった。海外市販後データからは炎症性腸疾患の新規発症であったと明確に判断された症例は確認できていないが、炎症性腸疾患の新規発症については製造販売後においても情報収集することとする。

機構は、以下のように考える。TED01RV試験において、炎症性腸疾患を合併する患者において症状の悪化が認められたことや、炎症性腸疾患患者においてはIGF-1の血清及び胃腸濃度が低下しているとの報告（Am J Ophthalmol 2021; 101069）を踏まえると、製造販売後においても炎症性腸疾患を合併する患者に対する本剤の投与は慎重に検討する必要がある。症例数は限られるものの、臨床試験において本剤投与後に炎症性腸疾患が増悪した症例については、副腎皮質ステロイドの投与により症状の改善が認められ、適切な処置を行うことで管理可能であったことを踏まえると、添付文書において、炎症性腸疾患を合併する患者を禁忌とする必要まではないと考えられるが、これらの患者に対しては投与の適否を慎重に検討すること、本剤を投与する場合には炎症性腸疾患の症状に注意し、増悪が疑われた場合は本剤の中止を検討することを注意喚起することが適切である。なお、303試験及び301試験においては、炎症性腸疾患の新規発症は認められていないものの、海外市販後データにおいては既往の有無は不明であるが炎症性腸疾患が報告されていることを考慮すると、製造販売後において、本剤の炎症性腸疾患の新規発症への影響も含めて情報収集することが適切である。

7.R.2.5 筋痙縮

申請者は、以下のように説明している。筋痙縮³⁹⁾は、国内第III相試験（303試験）における二重遮蔽投与期間では、プラセボ群では認められず、本剤群の11.1%（3/27例）に認められた。本剤群の3例はいずれも非重篤かつ軽度又は中等度の事象であり、治験薬の投与中止には至らなかった。海外併合解析の二重遮蔽投与期間において、筋痙縮は、プラセボ群で7.0%（6/86例）及び本剤群で26.2%（22/84例）に認められた。本剤群の20.2%（17/84例）は副作用とされたが、いずれも非重篤かつ軽度又は中等度の

³⁷⁾ 303試験では、炎症性腸疾患を有する患者のうち、スクリーニング前の少なくとも3カ月間は症状が緩解しており、かつスクリーニング前6カ月以内及び試験期間中に腸の手術歴がない患者の組入れは可能とされた。

³⁸⁾ MedDRA HLT「結腸炎（感染性を除く）」に該当する事象

³⁹⁾ MedDRA PT「筋痙縮」に該当する事象

事象であった。投与中止に至った事象はオープンラベル継続投与期間（302 試験）の 1 例であった。なお、筋痙縮は主に四肢及び胴体に認められ、下肢が最も多く、顎顔面領域には認められなかった。添付文書においては、臨床試験における筋痙縮の発現状況について情報提供することとする。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群において筋痙縮の発現割合は高い傾向が認められたものの、いずれも軽度又は中等度であり、ほとんどの例で投与中止に至らず、認められた事象の多くは、転帰は軽快又は回復であったことから、本剤投与に伴う筋痙縮のリスクは本剤による治療のベネフィットを否定するほどのものではなく、現時点では本剤の臨床使用における大きな問題にはならないと判断した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。TED は、バセドウ病等に伴って認められる眼窩組織の自己免疫炎症性疾患であり、IGF-1R 及び TSHR に対する自己抗体によるシグナルの活性化に起因すると考えられている。眼窩周囲の炎症が強い活動期においては、眼窩線維芽細胞の活性化及び増殖に起因して、眼窩結合組織の炎症、外眼筋の炎症及び線維化、並びに眼窩脂肪の生成を特徴として眼球突出をもたらす（N Engl J Med 2010; 362: 726-38）。その結果、眼窩痛、眼瞼後退、斜視及び複視等が認められ、重症化すると瞼裂開大及び眼球運動障害、甲状腺性視神経症の悪化等が認められる。炎症が消失した非活動期においても眼窩組織の構造変化等の病状は残存し（Clin Sci 1945; 5: 177-94、Eur Thyroid J 2016; 5: 9-26、Thyroid 2016; 26: 1343-421）、時間の経過に伴い外眼筋の線維化による永続的な構造障害に至る。活動期の TED では、眼球突出により顔貌に変化が生じるのみではなく、眼瞼を完全に閉じることができないために生じる角膜潰瘍や炎症により腫大した外眼筋による視神経圧迫等により、視力に影響を及ぼす場合がある（Ophthalmology 1996; 103: 958-62、Optom Vis Sci 2010; 87: 200-4 等）。

TED に対する治療として、甲状腺眼症診療の手引き（日本甲状腺学会・日本内分泌学会 甲状腺眼症診療の手引き 2020）では、TED の重症度に基づく治療法が提示されており、American Thyroid Association 及び European Thyroid Association のコンセンサスステートメント（Thyroid 2022; 32: 1439-70）においても、本剤が投与可能であることを除いてその他の推奨されている治療法は本邦のガイドラインと概ね同様である。上記の甲状腺眼症診療の手引き等では、中等症から重症の TED において、活動期の場合は免疫抑制療法や放射線照射療法の併用が推奨され、いずれかの治療が行えない場合は単独で治療を検討すること、再発例や難治例には眼窩減圧術等の適応も検討することとされている。副腎皮質ステロイドの静脈内投与によるパルス療法は推奨されている治療法の一つではあるが、眼球突出に対してほとんど有効性は示さない可能性があり（J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 320-32）、副腎皮質ステロイドでは消化性潰瘍、耐糖能異常、劇症肝炎、心停止等の重篤な副作用が生じる可能性があることも課題とされている（甲状腺眼症診療の手引き、Eur J Endocrinol 2012; 166: 247-53、Endocrine 2016; 54: 259-68 等）。また、放射線療法については、報告されている有効性の程度にはばらつきが認められている（J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2708-16）。眼窩減圧術又は眼瞼手術等の眼科機能回復手術は、視力を脅かす甲状腺視神経症及び角膜潰瘍形成に対する緊急処置として実施が考慮される場合もあるが（Can J Ophthalmol 2014; 49: 162-6）、一般的には非活動期での実施が考慮される（甲状腺眼症診療の手引き）。以上を踏まえると、TED に対する治療においては、特に活動期に認められる眼球突出に対してアンメットメディカルニーズが存在すると考えられる。

本薬は、TED 患者の眼窩線維芽細胞等で過剰に発現する IGF-1R に結合して以降のシグナル伝達を阻害し、IGF-1R 等に対する自己免疫反応によって引き起こされた眼窩の炎症、細胞外基質の過剰合成及び組織増殖を抑制することで、活動期の TED に伴う炎症、眼球突出、及び複視を軽減させることが期待される。中等症から重症の活動性 TED 患者を対象とした本剤の臨床試験において眼球突出に対して臨床的に意義のある改善が認められ（「7.R.1 有効性について」）、安全性についても許容可能であると考えられる（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。また、303 試験及び 301 試験においては、眼窩への放射線照射療法又は外科的療法を受けた患者は除外され、かつ試験開始前の一定の期間内に副腎皮質ステロイドが投与された被験者は組み入れられなかったことも踏まえると、免疫抑制療法又は放射線照射療法の治療を受けていない TED 患者への投与は可能と考え、活動性 TED に対する治療薬が承認されていない本邦の医療現場において、本剤は、活動性 TED に対する新たな治療の選択肢となると考える。

機構は、以下のように考える。実施した臨床試験成績等を踏まえると、活動性 TED に対する本剤の有効性は示され（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、期待される有効性を考慮すれば、本剤の安全性は臨床的に許容可能である（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。本邦において TED に対する治療薬は承認されていないことも踏まえると、本剤は活動性 TED に対する新たな治療薬として医療現場に提供する意義はある。また、303 試験及び 301 試験の組入れ患者に関する申請者の説明を考慮すると、本剤は既存の治療法による効果不十分例に対して使用を考慮する薬剤ではなく、既存の治療法に並ぶ、治療選択肢の一つになり得ると考えるが、既存の治療法と本剤の有効性及び安全性の位置関係は明らかではないことから、本剤の臨床的位置付けについては実際の医療現場での投与経験も踏まえて今後判断されるものと考えられる。本剤の臨床的位置付けについては、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。303 試験、TED01RV 試験及び 301 試験においては、本薬は、IGF-1R 等に対する自己免疫反応によって引き起こされる眼窩の炎症、細胞外基質の過剰合成及び組織増殖を抑制することで有効性を発揮すると期待されることから、活動性 TED 患者を対象とすることとした。また、甲状腺眼症診療の手引き（日本甲状腺学会・日本内分泌学会 甲状腺眼症診療の手引き 2020）等においては、軽症の TED 患者では主に経過観察や MRI を用いた眼症評価による病態に応じた局所治療が推奨されている一方で、免疫抑制療法や手術療法の治療は主に中等症以上の患者に対して適用を検討することとされていることも考慮し、上記の試験においては活動性 TED 患者のうち、中等症から重症の患者を対象とした。以上を踏まえると、本剤による治療がなされる主たる集団は中等症から重症の活動性 TED 患者と考える。ただし、臨床試験においては軽症の TED へ投与したときの成績は得られていないものの、軽症の TED においても、例えば両側性で急速に病態が進行する症例等、本剤による治療のリスクとベネフィットのバランスを十分に検討した上で、投与が検討される場合があると想定される。したがって、効能・効果としては、中等症から重症に限定せず、申請効能・効果は「活動性甲状腺眼症」と設定することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。中等症から重症の活動性 TED に対する本剤の有効性は示され、適切な注意喚起がなされれば、安全性は許容可能と判断できる（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）。軽症の活動性 TED については、甲状腺眼症診療の手引きにおいても、診察等では軽症と判断された場合には MRI の画像を基に病態に応じた治療を行うことが推奨されており、

MRIにより活動性と判断された場合の一部では、副腎皮質ステロイド等の治療を考慮することとされていることから、申請者が説明するとおり、患者の状態によっては本剤による治療が必要な場合もあると考えられる。また、想定される疾患の発症機序や本薬の作用機序からは、軽症であっても、活動性の場合には本剤の投与により一定の有効性が得られる場合もあると想定されることから、効能・効果としては重症度によらず、活動性 TED とすることが適切と判断した。ただし、本剤の投与にあたり、特に軽症の TED への投与に際しては、聴覚障害のリスクと期待されるベネフィットを考慮した上で本剤を選択することの適否を検討する必要があると考えることから、効能・効果に関連する注意の項において、本剤の臨床試験に組み入れられた患者の背景や、本剤の有効性及び安全性の試験成績、聴覚障害のリスクを踏まえ、投与の適否を検討すべきである旨を注意喚起することが適切と考える。以上より、申請時効能・効果のとおり、活動性甲状腺眼症とすることは適切と判断した。

効能・効果及び効能・効果に関連する注意の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 投与量及び投与期間について

申請者は、以下のように説明している。本剤は IGF-1R に対する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、臨床試験における本剤の用法・用量の設定にあたっては、本剤と標的抗原 (IGF-1R) との結合を介した標的介在性クリアランスの飽和度 (IGF-1R に対する飽和度) が 90% を上回ることを可能とする血中本薬濃度が得られるような用法・用量を検討した。TED に係る開発の前に実施された 60 例のがん患者を対象とした臨床試験における本薬の薬物動態データに基づき、母集団薬物動態解析 (Clin Pharmacokinet 2021; 60: 1029-40) による検討を行った結果、本薬濃度が 20 µg/mL のとき、本薬の標的介在性クリアランスの飽和度 (IGF-1R に対する飽和度) は約 93% となると考えた。

以上に加えて、以下の検討を行った結果、活動性 TED 患者を対象として初めて実施した試験である海外第 II 相試験 (TED01RV 試験) では、初回投与時には 10 mg/kg を、2 回目以降は 20 mg/kg を 3 週間間隔で 7 回 (計 8 回) 点滴静脈内投与するとした。

- ・ 上述の母集団薬物動態解析に基づき、定常状態の血清中本薬のトラフ濃度が目標とする血中濃度 (20 µg/mL) を超える本剤の用法・用量として、20 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静脈内投与が選択された。
- ・ TED01RV 試験開始時には TED 患者に対し本剤を投与した経験はなかったことから、本剤の初回の用量は、上記の 20 mg/kg の半量である 10 mg/kg とした。
- ・ TED では、急性の炎症期である活動期の期間は 18~24 カ月以内とする報告もあり (BMJ 2009; 338: b560、Clin Sci 1945; 5: 177-94)、この期間に治療介入することによって、活動期の徴候及び症状の程度と期間を減少させることで全体的な疾患の転帰の改善に繋がると考えた。したがって、投与期間としては 3 週間毎に 8 回の点滴静脈内投与 (合計投与期間 24 週間) とすることにより、活動性 TED の治療が可能と判断した。

TED01RV 試験の結果から、設定した本剤の用法・用量において本剤の有効性が示され、忍容性も良好と考えたことから (「7.1.1 活動性 TED 患者を対象とした海外第 II 相試験」の項を参照)、続いて実施した海外第 III 相試験 (301 試験及び 302 試験) でも同一の用法・用量を設定した。また、日本人と外国人との間で、IGF-1R 発現レベルに民族差は知られておらず、他の IGF-1R に対するモノクローナル抗体において日本人と外国人で薬物動態等に民族差は報告されていないこと (Cancer Chemother Pharmacol

2012; 70: 407-14) から、国内第 III 相試験 (303 試験) においても TED01RV 試験と同一の用法・用量を設定することとした。なお、実施した臨床試験において実際に得られた結果を用いた母集団薬物動態解析において (「6.2.3 母集団薬物動態解析」の項を参照)、TED 患者における血清中本薬トラフ濃度を患者ごとに推定すると、その最小値は、初回投与後 (本剤 10 mg/kg 投与時) に 20.37 µg/mL、定常状態 (本剤 20 mg/kg 投与時) で 68.71 µg/mL であり、投与期間を通して本薬の血清中トラフ濃度が 20 µg/mL を上回ると考えた。

日本人及び外国人の活動性 TED 患者を対象とした 303 試験及び 301 試験の結果、本剤の推奨用法・用量で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある有効性が認められ、忍容性も良好であったことから、活動性 TED 患者に対する本剤の用法・用量は、臨床試験での規定のとおり、初回投与時には 10 mg/kg を、2 回目以降は 20 mg/kg を 3 週間間隔で 7 回 (計 8 回) 点滴静注と設定することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。303 試験等の臨床試験成績から、本剤の有効性は示され、安全性は許容可能であったことから、当該試験での用法・用量の妥当性は示された。また、TED における活動期の期間は一定の期間に限られることに加え、臨床試験成績から本剤による 24 週間の治療終了後も一定の有効性が維持される傾向が示されていることも考慮すると、本剤の投与期間を適切な一定の期間に限定することは妥当である。以上より、本剤の用法・用量は、臨床試験での設定のとおり、開始用量として初回投与時には 10 mg/kg を、2 回目以降は 20 mg/kg を 3 週間間隔で 7 回 (計 8 回) 点滴静注と設定することが適切である。

7.R.5.2 再投与について

申請者は、以下のように説明している。301 試験の投与 24 週時において眼球突出ノンレスポonder¹⁹⁾であった被験者、及び 301 試験の追跡調査期間中に再発⁴⁰⁾と判定された被験者が組み入れられたオープンラベル継続投与試験である海外第 III 相試験 (302 試験) において、301 試験で本剤投与完了後、2 回目治療の被験者 14 例 (眼球突出ノンレスポonder 5 例、再発 9 例) の投与 24 週時における眼球突出奏効率を評価した。その結果、眼球突出ノンレスポonder の 40% (2/5 例) 及び再発した被験者の 62.5% (5/8 例⁴¹⁾) で、302 試験のベースラインに対する眼球突出レスポonder と判定された。また、上記の 2 回目治療の被験者 14 例における有害事象の発現状況は、303 試験、TED01RV 試験及び 301 試験の二重遮蔽投与期間における結果と同様であった (「7.R.2 安全性について」の項を参照)。以上より、本剤の初回の治療が奏効しなかった患者又は本剤の治療後に再発した患者に対して、本剤の追加投与は治療の選択肢となり得る可能性が示された。

機構は、以下のように考える。これまでに実施された臨床試験において、本剤による初回治療で眼球突出に対して十分な効果が得られなかった被験者、及び本剤による初回治療後に再発した被験者に本剤が再投与された経験は限られることから、このような患者に対する本剤の適否に関する検討には限界はあるものの、現時点で得られている結果に関する申請者の説明によると、再投与により有効性が認められた患者も一定数存在し、かつ安全性上の課題も示唆されていない。したがって、現時点では本剤によ

⁴⁰⁾ 以下の再発の基準を満たす。

① 301 試験の投与 24 週時以降、試験眼で 2 mm 以上の眼球突出の増加又は CAS が 4 点以上かつ 24 週目から 2 点以上増加
② ①に加え、治験責任医師は再発が起こったことを確かめるために被験者の徴候も考慮すべきである (複視の新規発症等)

⁴¹⁾ 301 試験の再発被験者 9 例のうち、1 例は COVID-19 の流行により投与 24 週時の来院が 10 週間遅延したため、投与 24 週時の有効性の解析からは除外された。なお、当該 1 例は投与 24 週時としての来院時の評価では、眼球突出レスポonder と判定された。

る初回治療で十分な効果が得られなかった患者や再発した患者に対して、本剤の再投与を制限するための注意喚起は必要ないと判断するが、製造販売後にも再投与した際の安全性及び有効性に関する情報を可能な限り収集し、リスクベネフィットバランスを評価した上で、必要に応じて適切な注意喚起を行うことが適切と考える。以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。使用実態下における本剤の安全性及び有効性を評価することを目的とした一般使用成績調査（登録期間：4年、観察期間：24週間、目標症例数：300例）を実施する。本剤投与後に発現した聴覚障害に関しては、転帰が未回復の事象が一定数報告されていることから、聴覚障害の転帰を投与終了後にも観察するために、各患者の観察期間は本剤の最終投与日から最長24週間と設定する。安全性については、聴覚障害、高血糖、注入に伴う反応、炎症性腸疾患に関連する事象等について、有効性については眼球突出、CAS等について情報を収集する予定である。

機構は、以下のように考える。臨床試験や海外の市販後データにおいて聴覚障害が一定数報告されており、重篤な事象や未回復な事象も認められていることに加え、臨床試験での日本人患者での検討例数は27例と限られており、様々な安全性に関する検討の必要性があることを踏まえると（「7.R.2.安全性について」の項を参照）、製造販売後調査を実施し、使用実態下における本剤の安全性を評価するとの申請者の方針は適切と考える。製造販売後調査の観察期間について、臨床試験では最終投与後、一定の期間を経た後も未回復であった聴覚障害が認められたことから、聴覚障害が認められた場合には転帰も情報収集することが適切であり、本剤の最終投与日から最長24週間観察することは適切と考える。また、本剤の効果が十分得られなかった場合、又は本剤による治療後に再発した症例に再投与された場合には、その際の安全性及び有効性についても情報収集することが適切と考える。製造販売後調査計画の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-3）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の活動性甲状腺眼症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はIGF-1Rに対する阻害作用を有する薬剤であり、活動性甲状腺眼症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

(修正反映版)

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

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 8 月 9 日

申請品目

[販 売 名]	テッペーザ点滴静注用 500 mg
[一 般 名]	テプロツムマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	アムジェン株式会社
[申請年月日]	令和 6 年 1 月 16 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

専門協議において、中等症から重症の活動性 TED 患者を対象とした国内第 III 相試験 (303 試験) の結果、主要評価項目である眼球突出奏効率、副次評価項目である眼球突出のベースラインからの変化量や、TED の活動性を示す CAS、日常での活動を制限する原因となり得る複視の改善効果を踏まえ、また、303 試験と海外第 II 相試験 (TED01RV 試験) 及び海外第 III 相試験 (301 試験) の結果の類似性、TED01RV 試験及び 301 試験における本剤による 24 週間の治療終了後の有効性も考慮すると、本剤は臨床的に意義がある有効性を有するとして機構の判断は、専門委員により支持された。他に、以下の意見も出された。

- ・ 本剤による 24 週間の治療終了後の有効性がどの程度維持されるかは臨床的に重要であるが、現時点で情報は限られるため、製造販売後においても引き続き情報収集することが適切である。

機構は、以上を踏まえ、本剤による 24 週間の治療終了後、一定期間経過した後の眼球突出奏効率について、現時点までに得られている臨床試験成績を添付文書及び医療従事者向け資料等を用いて情報提供すること、製造販売後調査においても本剤による 24 週間の治療が終了した以降も継続して有効性について情報収集することが適切と判断し、いずれについても申請者は適切に対応した。

1.2 安全性について

専門協議において、303 試験及び海外併合解析 (TED01RV 試験、301 試験及び海外第 III 相試験 (302 試験)) の結果から、本剤投与時に注意すべき有害事象 (糖代謝障害、注入に伴う反応、聴覚障害、炎症性腸疾患、筋痙縮) に関する適切な注意喚起がなされた上であれば、活動性 TED 患者に本剤を投与したときの安全性は管理可能とした機構の判断は、専門委員により支持された。なお、特に注意すべき事象である聴覚障害に関する専門協議での議論は次項のとおりである。

1.2.1 聴覚障害について

機構は、303 試験及び海外併合解析の結果、IGF-1 が聴覚障害に関連することを示唆する申請者の説明、臨床試験の本剤群で発現した聴覚障害関連事象には転帰が未回復の例も一定数含まれていたこと、海外市販後データでも、難聴を含む重篤な事象で、かつ転帰が未回復の例が報告されていること、聴覚障害発現のリスク因子は不明であることを踏まえると、以下に示す、①添付文書や情報提供資材による十分な注意喚起及び情報提供、並びに②製造販売後における情報収集が必要であるものの、現時点では、本邦において TED に対する治療薬が承認されていないことや、臨床試験で認められた本剤の活動性 TED に対する有効性の大きさ、臨床試験で認められた本剤群で発現した聴覚障害に関する有害事象の重症度を考慮すると、本剤の活動性 TED に対するベネフィットは聴覚障害発現のリスクを上回ると判断した。

① 添付文書又は情報提供資材に記載する必要がある事項

- ・ 聴覚障害のリスクと本剤投与によるベネフィットを考慮した上で本剤投与の適否を判断すること。
- ・ 本剤投与開始前及び本剤の投与期間中は定期的に聴力測定を行い、患者の状態を十分に観察し、投与継続の適否を判断すること。
- ・ 難聴を含む、重篤かつ転帰が未回復である事象も報告されていること。
- ・ 聴覚障害が発現するリスクについて患者に十分に説明した上で、聴覚障害の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。
- ・ 聴覚障害を有する患者では、聴覚障害が悪化するおそれがあるため、本剤投与の適否を慎重に判断する必要があること。
- ・ 聴覚障害に関する評価が可能な体制が整っていない医療施設において本剤を投与する場合には、耳鼻科を専門とする医師の診察を受けた上で本剤の投与開始や投与継続の適否を判断する必要があること。

② 製造販売後に実施する必要がある対応

- ・ 聴覚障害の発現状況や発現時の対応、転帰等について製造販売後調査等で情報収集するとともに、今後得られる製造販売後臨床試験（402 試験）等の成績も十分考慮し、聴覚障害に関する注意喚起の適切性について継続して検討した上で、リスクベネフィットバランスに関連する重要な注意喚起や最新情報等、医療現場に周知すべき内容がある場合には、速やかに情報提供する必要があること。

専門協議において、以上の判断は、専門委員により支持された。機構は、以上の「①添付文書又は情報提供資材に記載する必要がある事項」及び「②製造販売後に実施する必要がある対応」について申請者に対応を求め、申請者は適切に対応した。

1.3 臨床的位置付けについて

専門協議において、臨床試験成績等から、活動性 TED に対する本剤の有効性は示され（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、期待される有効性を考慮すれば、本剤の安全性は臨床的に許容可能であり（「7.R.2 安全性について」の項を参照）、本剤を活動性 TED に対する新たな治療薬として医療現場に提供する意義はあるとした機構の判断、既存の治療法と本剤の有効性及び安全性の位置関係は直接検討されておらず明らかではないことから、本剤の臨床的位置付けについては実際の医療現場での投与経験

も踏まえて今後判断されるところとした機構の判断は、専門委員により支持された。他に、以下の意見も出された。

- ・ 実際の医療現場においては、ステロイド・パルス療法や放射線照射療法等の既存治療と本剤の投与が併用される可能性は否定できないが、その際の安全性及び有効性に関する情報は得られていないため、製造販売後において情報収集することが適切である。

機構は、以上を踏まえ、ステロイド・パルス療法や放射線照射療法等と本剤との併用時における安全性及び有効性に関して製造販売後調査において情報収集すること、並びに添付文書において、TED の治療を目的とした眼窩組織への放射線療法又は外科的療法を受けた患者、及びスクリーニングの4週間以内にステロイドの治療を受けた患者は、第III相試験(303試験及び301試験)から除外されたことを情報提供することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

1.4 効能・効果について

専門協議において、中等症から重症の活動性 TED に対する本剤の有効性及び安全性は臨床試験にて示され、軽症の活動性 TED については、患者の状態によっては本剤による治療が適切な場合もあると想定されることから、申請者の提案するとおり、本剤の効能・効果を「活動性甲状腺眼症」とすることは適切であるが、本剤の投与にあたっては、本剤の有効性、聴覚障害のリスクを含む安全性に係る試験成績、及び本剤の臨床試験に組み入れられた患者の背景を踏まえて、投与の適否を検討すべきである旨を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。他に、以下の意見も出された。

- ・ 特に軽症の活動性 TED 患者への投与に際しては、聴覚障害のリスクも含めて本剤投与の適否を検討すべきであることを注意喚起した上で、重症度に関わらず活動性甲状腺眼症を効能・効果とする機構の判断は妥当であるが、重症度に関わらずすべての活動性 TED に対して本剤が第一選択薬であると誤解されないよう、適切な注意喚起や情報提供が必要である。
- ・ 実施された臨床試験に組み入れられた活動性 TED の原因疾患はいずれもバセドウ病のみであることから、製造販売後調査において、バセドウ病以外の原因疾患(橋本病等)を有する患者での安全性及び有効性についても情報収集が可能な計画とすることが適切である。

機構は、以上を踏まえ、添付文書において臨床試験に組み入れられた対象患者集団の情報を情報提供した上で、効能・効果に関連する注意において、以下のように聴覚障害のリスクや臨床試験で対象とされた患者の背景等を考慮した上で適用患者を選択することを注意喚起し、情報提供資料も用いて十分に周知することが適切と判断した。また、製造販売後調査において、TED の原因疾患についても情報収集し、バセドウ病以外の原因疾患を有する患者に対する本剤投与時の安全性及び有効性についても評価できる調査計画とすることが適切と判断した。申請者はいずれについても適切に対応した。

[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。

1.5 用法・用量について

専門協議において、303 試験等の臨床試験で、本剤の臨床的に意義がある有効性は示され、安全性は許容可能であったこと、また、本剤の投与対象は活動性の TED であり、活動期は一定の期間に限られること、本剤による 24 週間の治療終了後も一定の有効性が維持される傾向が示されていることも踏まえ、本剤の用法・用量は、臨床試験での設定のとおり、開始用量として初回は 10 mg/kg を、2 回目以降は 20 mg/kg を 3 週間間隔で 7 回（計 8 回）点滴静注と設定することが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、用法及び用量を以下のとおりとすることが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[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 10 mg/kg を、2 回目以降は 20 mg/kg を 7 回、3 週間間隔で計 8 回点滴静注する。

1.5.1 再投与について

専門協議において、臨床試験では、本剤による初回治療で眼球突出に対して十分な効果が得られなかった被験者、及び本剤による初回治療後（最終投与後 48 週間までの期間）に再発した被験者に本剤が再投与された経験は限られるものの、再投与により有効性が認められた患者も一定数存在し、かつ安全性上の課題も示唆されていないことから、現時点ではそれらの患者への本剤の再投与を制限する必要はないが、製造販売後に再投与した際の安全性及び有効性に関する情報を可能な限り収集し、リスクベネフィットバランスを評価した上で、必要に応じて注意喚起を行うことが適切であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。他に、以下の意見も出された。

- ・ 本剤が再投与されても有効性が得られない場合、際限なく本剤の投与が行われないう、情報提供資材も用いて十分に情報提供する必要がある。
- ・ 特に再発を繰り返す活動性 TED 患者において、短い間隔で本剤の投与が繰り返された場合、IGF-1R シグナルが長期間持続して阻害されることとなり、聴覚障害が発現するリスクが高くなる可能性もある。製造販売後調査において、本剤の治療回数が 2 回目までの安全性等の情報収集は可能と考えられるが、3 回目以上の再投与時の安全性等に関する情報が収集できる方策を検討することが適切である。

以上の議論を踏まえ、機構は、本剤の投与対象が活動性 TED 患者であること、並びに本剤再投与時の有効性及び安全性の情報について、添付文書及び情報提供資材を活用して医療現場に周知する必要があると考える。また、3 回目以上の再投与時の安全性等に関する情報については、通常の安全性監視活動等も活用して収集することが適切と判断した。

機構は、上記について申請者に対応を求め、申請者は適切に対応した。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 40 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 41、42 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・高血糖 ・炎症性腸疾患 ・Infusion reaction ・聴覚障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 ・患者向け資材の作成、提供 ・市販直後調査による情報提供

表 42 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤投与時の安全性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	活動性 TED 患者
観察期間	24 週間（観察期間を最長 48 週間まで延長可能とする）
予定症例数	300 例
主な調査項目	患者背景（バセドウ病、橋本病等の活動性 TED の原因疾患等）、本剤の投与状況、既存治療（ステロイド・パルス療法、放射線照射療法等）との併用状況、有害事象（高血糖、炎症性腸疾患、infusion reaction、聴覚障害の発現状況（聴力検査の方法及びその結果を含む）等）、再投与時の安全性、有効性（有効性の持続、再投与時の有効性等）

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
1	14	1 バイアル中にテプロツムマブ（遺伝子組換え）500 mg を含有する用時溶解注射剤	1 バイアル中にテプロツムマブ（遺伝子組換え）524 mg を含有する用時溶解注射剤
5	13	本薬 550 mg を含有する	本薬 524 mg を含有する
38	脚注 37	炎症性腸疾患を有する患者のうち、	303 試験では、炎症性腸疾患を有する患者のうち、

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量にて承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

活動性甲状腺眼症

[用法・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 10 mg/kg を、2 回目以降は 20 mg/kg を 7 回、3 週間間隔で計 8 回点滴静注する。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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	Area under the drug serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
C1q	Complement 1, q subcomponent	－
CAS	Clinical Activity Score	－
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	Capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリー電気泳動
CEX-HPLC	Cation exchange-high performance liquid chromatography	陽イオン交換高速液体クロマトグラフィー
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	Clearance	全身クリアランス
CL _{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
C _{min}	Minimum serum concentration	最低血清中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	－
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
EOPC	End of production cells	生産後細胞
EUGOGO	European Group on Graves' Orbitopathy	－
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HIC	Hydrophobic interaction chromatography	疎水性相互作用クロマトグラフィー
HI-HPLC	Hydrophobic interaction-high performance liquid chromatography	疎水性相互作用高速液体クロマトグラフィー
HLT	High level term	高位用語
HMW	High molecular weight	高分子量体
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q5A (R1) ガイドライン	－	「『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』について」(平成12年2月22日付け 医薬審第329号)

ICH Q5B ガイドライン	—	「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」(平成 10 年 1 月 6 日付け 医薬審第 3 号)
ICH Q5D ガイドライン	—	「『生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」(平成 12 年 7 月 14 日付け 医薬審第 873 号)
ICH Q5E ガイドライン	—	「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価について」(平成 17 年 4 月 26 日付け 薬食審査発第 0426001 号)
IGF	Insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
IGF-1R	Insulin-like growth factor-1 receptor	インスリン様成長因子-1 受容体
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IR	Insulin receptor	インスリン受容体
ITT	Intent-to-treat	—
K_d	Dissociation constant	解離定数
LMW	Low molecular weight	低分子量体
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MRI	Magnetic resonance image	磁気共鳴画像検査
PT	Preferred terms	基本語
SE-HPLC	Size exclusion - high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
TED	Thyroid eye disease	甲状腺眼症
TSHR	Thyroid-stimulating hormone receptor	甲状腺刺激ホルモン受容体
UF/DF	Ultrafiltration / Diafiltration	限外ろ過/透析ろ過
V	Volume of distribution	分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
WST	Water soluble tetrazolium salts	水溶性テトラゾリウム塩
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	テッペーザ点滴静注用 500 mg
本薬	—	テプロツムマブ(遺伝子組換え)