テッペーザ点滴静注用 500 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアムジェン株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

アムジェン株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1　開発の経緯 2
1.5.2　申請製剤及び申請効能以外の開発状況 4

図目次

図 1.5-1　開発の経緯図 3

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　開発の経緯

本申請における開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。それ以外の開発の経緯は［2.5.1］項を参照のこと。

図 1.5-1　開発の経緯図

試験項目			2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
品質	原薬	製造・規格及び試験方法																						
		安定性																						
	製剤	製造・規格及び試験方法																						
		安定性																						
非臨床試験	薬理																							
	薬物動態																							
	毒性																							
臨床試験	国内	第III相試験 HZNP-TEP-303 (OPTIC-J)																						

1.5.2　申請製剤及び申請効能以外の開発状況

海外において、慢性（非活動性）甲状腺眼症（TED）患者に本剤を投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験（第 IV 相試験 HZNP-TEP-403）を完了している。国内においては、日本人の慢性（非活動性）TED 患者に本剤を投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験（第 III 相試験 HZNP-TEP-304）を実施中である。

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料.....2
1.6.1　外国における申請・承認状況.....2

表目次

表 1.6-1　外国における申請・承認状況（2024 年 7 月時点）.....2

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における申請・承認状況

2024 年 7 月時点で、本剤は米国、ブラジル及びサウジアラビアにおいて承認されている。外国における申請・承認状況を表 1.6-1 に示す。
外国の最新の添付文書として、2023 年 11 月時点の米国添付文書の原文と和訳、並びに企業中核データシートの原文を添付する。

表 1.6-1　外国における申請・承認状況（2024 年 7 月時点）

国又は地域	販売名	承認年月日	効能又は効果
米国	TEPEZZA	2020 年 1 月 21 日	活動性又は罹病期間によらない甲状腺眼症の治療
ブラジル	TEPEZZA	2023 年 6 月 26 日	活動性甲状腺眼症（グレーブス眼窩症又はグレーブス眼症）の治療
サウジアラビア	TEPEZZA	2024 年 2 月 28 日	甲状腺眼症の治療
[redacted]	TEPEZZA	審査中 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日申請）	甲状腺眼症の治療
英国	TEPEZZA	審査中 （2024 年 3 月[redacted]日申請）	甲状腺眼症の治療
カナダ	TEPEZZA	審査中 （2024 年 3 月[redacted]日申請）	甲状腺眼症の治療
オーストラリア	TEPEZZA	審査中 （2024 年 3 月[redacted]日申請）	甲状腺眼症の治療
欧州連合	TEPEZZA	審査中 （2024 年 4 月[redacted]日申請）	甲状腺眼症の治療
[redacted]	TEPEZZA	審査中 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日申請）	甲状腺眼症の治療
[redacted]	TEPEZZA	審査中 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日申請）	甲状腺眼症の治療

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use TEPEZZA safely and effectively. See full prescribing information for TEPEZZA.

TEPEZZA (teprotumumab-trbw) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2020

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1)	4/2023
Warnings, and Precautions,	
Hyperglycemia (5.3)	12/2022
Hearing Impairment Including Hearing Loss (5.4)	7/2023

----------INDICATIONS AND USAGE----------

TEPEZZA is an insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor indicated for the treatment of Thyroid Eye Disease (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Initiate dosing with 10 mg/kg for first infusion, followed by 20 mg/kg every 3 weeks for 7 additional infusions (2.1)
- Administer TEPEZZA by intravenous infusion over 60 to 90 minutes (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

For Injection: 500 mg lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Infusion Reactions: If an infusion reaction occurs, interrupt or slow the rate of infusion and use appropriate medical management (5.1)
- Exacerbation of Preexisting Inflammatory Bowel Disease (IBD): Monitor patients with preexisting IBD for flare of disease; discontinue TEPEZZA if IBD worsens (5.2)
- Hyperglycemia: Assess patients for elevated blood glucose and symptoms of hyperglycemia prior to infusion and continue to monitor while on treatment with TEPEZZA. Ensure patients with hyperglycemia or pre-existing diabetes are under appropriate glycemic control before and while receiving TEPEZZA (5.3)
- Hearing Impairment Including Hearing Loss: TEPEZZA may cause severe hearing impairment including hearing loss, which in some cases may be permanent. Assess patients' hearing before, during, and after treatment with TEPEZZA and consider the benefit-risk of treatment with patients (5.4)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (incidence greater than 5%) are muscle spasm, nausea, alopecia, diarrhea, fatigue, hyperglycemia, hearing impairment, dry skin, dysgeusia, headache, weight decreased and nail disorder (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Horizon at 1-866-479-6742 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Females of Reproductive Potential: Appropriate forms of contraception should be implemented prior to initiation, during treatment and for 6 months following the last dose of TEPEZZA (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 7/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosing
2.2 Reconstitution and Preparation
2.3 Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Infusion Reactions
5.2 Exacerbation of Preexisting Inflammatory Bowel Disease
5.3 Hyperglycemia
5.4 Hearing Impairment Including Hearing Loss
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
6.3 Postmarketing Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

TEPEZZA is indicated for the treatment of Thyroid Eye Disease regardless of Thyroid Eye Disease activity or duration.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosing

The recommended dose of TEPEZZA is an intravenous infusion of 10 mg/kg for the initial dose followed by an intravenous infusion of 20 mg/kg every three weeks for 7 additional infusions.

2.2 Reconstitution and Preparation

Step 1: Calculate the dose (mg) and determine the number of vials needed for the 10 or 20 mg/kg dosage based on patient weight. Each TEPEZZA vial contains 500 mg of the teprotumumab antibody.

Step 2: Using appropriate aseptic technique, reconstitute each TEPEZZA vial with 10 mL of Sterile Water for Injection, USP. Ensure that the stream of diluent is not directed onto the lyophilized powder, which has a cake-like appearance. Do not shake, but gently swirl the solution by rotating the vial until the lyophilized powder is dissolved. The reconstituted solution has a volume of 10.5 mL. Withdraw 10.5 mL of reconstituted solution to obtain 500 mg. After reconstitution, the final concentration is 47.6 mg/mL.

Step 3: The reconstituted TEPEZZA solution must be further diluted in 0.9% Sodium Chloride Injection, USP prior to infusion. To maintain a constant volume in the infusion bag, a sterile syringe and needle should be used to remove the volume equivalent to the amount of the reconstituted TEPEZZA solution to be placed into the infusion bag. Discard the 0.9% Sodium Chloride, USP volume withdrawn.

Step 4: Withdraw the required volume from the reconstituted TEPEZZA vial(s) based on the patient's weight (in kg) and transfer into an intravenous bag containing 0.9% Sodium Chloride Solution, USP to prepare a diluted solution with a total volume of 100 mL (for less than 1800 mg dose) or 250 mL (for 1800 mg and greater dose). Mix diluted solution by gentle inversion. Do not shake.

The product does not contain any preservative. The combined storage time of reconstituted TEPEZZA solution in the vial and the diluted solution in the infusion bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection, USP is a total of 4 hours at room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F) or up to 48 hours under refrigerated conditions 2°C to 8°C (36°F to 46°F) protected from light. If refrigerated prior to administration, allow the diluted solution to reach room temperature prior to infusion.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Upon reconstitution, TEPEZZA is a colorless

or slightly brown, clear to opalescent solution which is free of foreign particulate matter. Discard the solution if any particulate matter or discoloration are observed.

Do not freeze the reconstituted or diluted solution.

Discard vial(s) and all unused contents.

No incompatibilities between TEPEZZA and polyethylene (PE), polyvinyl chloride (PVC), polyurethane (PUR) or polyolefin (PO) bags and intravenous administration sets have been observed.

2.3 Administration

Administer the diluted solution intravenously over 90 minutes for the first two infusions. If well tolerated, the minimum time for subsequent infusions can be reduced to 60 minutes. If not well tolerated, the minimum time for subsequent infusions should remain at 90 minutes.

Do not administer as an intravenous push or bolus. TEPEZZA should not be infused concomitantly with other agents.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection (intravenous infusion): 500 mg of teprotumumab as a white to off-white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution and dilution.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infusion Reactions

TEPEZZA may cause infusion reactions. Infusion reactions have been reported in approximately 4% of patients treated with TEPEZZA. Signs and symptoms of infusion-related reactions include transient increases in blood pressure, feeling hot, tachycardia, dyspnea, headache and muscular pain. Infusion reactions may occur during any of the infusions or within 1.5 hours after an infusion. Reported infusion reactions are usually mild or moderate in severity and can usually be successfully managed with corticosteroids and antihistamines. In patients who experience an infusion reaction, consideration should be given to pre-medicating with an antihistamine, antipyretic, corticosteroid and/or administering all subsequent infusions at a slower infusion rate.

5.2 Exacerbation of Preexisting Inflammatory Bowel Disease

TEPEZZA may cause an exacerbation of preexisting inflammatory bowel disease (IBD). Monitor patients with IBD for flare of disease. If IBD exacerbation is suspected, consider discontinuation of TEPEZZA.

5.3 Hyperglycemia

Hyperglycemia or increased blood glucose may occur in patients treated with TEPEZZA. In clinical trials, 10% of patients (two thirds of whom had pre-existing diabetes or impaired glucose tolerance) experienced hyperglycemia. Hyperglycemic events should be controlled with medications for glycemic control, if necessary.

Assess patients for elevated blood glucose and symptoms of hyperglycemia prior to infusion and continue to monitor while on treatment with TEPEZZA. Ensure patients with hyperglycemia or pre-existing diabetes are under appropriate glycemic control before and while receiving TEPEZZA.

5.4 Hearing Impairment Including Hearing Loss

TEPEZZA may cause severe hearing impairment including hearing loss, which in some cases may be permanent. Assess patients' hearing before, during, and after treatment with TEPEZZA and consider the benefit-risk of treatment with patients.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Infusion Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Exacerbation of Preexisting Inflammatory Bowel Disease *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hyperglycemia *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Hearing Impairment Including Hearing Loss *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of TEPEZZA was evaluated in two randomized, double-masked, placebo-controlled clinical studies (Study 1 [NCT:01868997] and Study 2 [NCT:03298867]) consisting of 170 patients with Thyroid Eye Disease (84 received TEPEZZA and 86 received placebo). Patients were treated with TEPEZZA (10 mg/kg for first infusion and 20 mg/kg for the remaining 7 infusions) or placebo given as an intravenous infusion every 3 weeks for a total of 8 infusions. The majority of patients completed 8 infusions (89% of TEPEZZA patients and 93% of placebo patients).

The most common adverse reactions (≥5%) that occurred at greater incidence in the TEPEZZA group than in the control group during the treatment period of Studies 1 and 2 are summarized in Table 1. In addition, menstrual disorders (amenorrhea, metrorrhagia, dysmenorrhea) were reported in approximately 23% (5 of 22 patients) of menstruating women treated with TEPEZZA compared to 4% (1 of 25 patients) treated with placebo in the clinical trials.

Table 1. Adverse Reactions Occurring in 5% or More of Patients Treated with TEPEZZA and Greater Incidence than Placebo

Adverse Reactions	TEPEZZA N=84 N (%)	Placebo N=86 N (%)
Muscle spasms	21 (25%)	6 (7%)
Nausea	14 (17%)	8 (9%)
Alopecia	11 (13%)	7 (8%)
Diarrhea	10 (12%)	7 (8%)
Fatigue[a]	10 (12%)	6 (7%)
Hyperglycemia[b]	8 (10%)	1 (1%)
Hearing impairment[c]	8 (10%)	0
Dysgeusia	7 (8%)	0
Headache	7 (8%)	6 (7%)
Dry skin	7 (8%)	0
Weight decreased	5 (6%)	0
Nail disorder[d]	4 (5%)	0

[a] Fatigue includes asthenia
[b] Hyperglycemia includes blood glucose increase
[c] Hearing impairment including hearing loss (deafness, including sensorineural deafness, eustachian tube dysfunction, hyperacusis, hypoacusis, autophony and tinnitus)
[d] Nail disorder (includes nail discoloration, nail disorder and onychoclasis)

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay.

In a placebo-controlled study with TEPEZZA, 1 of 42 patients treated with placebo had detectable levels of antidrug antibodies in serum. In the same study, none of the 41 patients treated with TEPEZZA had detectable levels of antidrug antibodies in serum.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of TEPEZZA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Metabolism and Nutrition Disorders: diabetic ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycemic state (HHS)
Otologic: severe hearing impairment including hearing loss, which in some cases may be permanent

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in animals and its mechanism of action inhibiting insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R), 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. In utero teprotumumab exposure in cynomolgus monkeys dosed once weekly with teprotumumab throughout pregnancy resulted in external and skeletal abnormalities. 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. 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.

Data

Animal Data

In an abridged pilot embryofetal 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, sternebrae, 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.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

Based on its mechanism of action inhibiting IGF-1R, TEPEZZA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception prior to initiation, during treatment with TEPEZZA and for 6 months after the last dose of TEPEZZA.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 171 patients in the two randomized trials, 15% were 65 years of age or older; the number of patients 65 years or older was similar between treatment groups. No overall differences in efficacy or safety were observed between patients 65 years or older and younger patients (less than 65 years of age).

10 OVERDOSAGE

No information is available for patients who have received an overdosage.

11 DESCRIPTION

Teprotumumab-trbw, an insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor (IGF-1R), is a fully human IgG1 monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary (CHO-DG44) cells. It has a molecular weight of approximately 148 kilodaltons.

TEPEZZA (teprotumumab-trbw) for injection is supplied as a sterile, preservative-free, white to off-white, lyophilized powder for intravenous infusion. Each single-dose vial contains 500 mg of teprotumumab-trbw, L-histidine (7.45 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (31.8 mg), polysorbate 20 (1 mg), and trehalose dihydrate (946 mg). After reconstitution with 10 mL of Sterile Water for Injection, USP, the final concentration is 47.6 mg/mL with a pH of 5.5.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Teprotumumab-trbw's mechanism of action in patients with Thyroid Eye Disease has not been fully characterized. Teprotumumab-trbw binds to IGF-1R and blocks its activation and signaling.

12.2 Pharmacodynamics

No formal pharmacodynamic studies have been conducted with teprotumumab-trbw.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of teprotumumab-trbw was described by a two compartment population PK model based on data from 40 patients with Thyroid Eye Disease receiving an initial intravenous infusion of 10 mg/kg, followed by infusions of 20 mg/kg TEPEZZA every 3 weeks in one clinical trial. Following this regimen, the mean (± standard deviation) estimates for steady-state area under the concentration curve (AUC), peak (Cmax), and trough (Ctrough) concentrations of teprotumumab-trbw were 138 (± 34) mg•hr/mL, 632 (± 139) mcg/mL, and 176 (± 56) mcg/mL, respectively.

Distribution
Following the recommended TEPEZZA dosing regimen, the population PK estimated mean (± standard deviation) for central and peripheral volume of distribution of teprotumumab-trbw were 3.26 (±0.87) L and 4.32 (± 0.67) L, respectively. The mean (± standard deviation) estimated inter-compartment clearance was 0.74 (± 0.16) L/day.

Elimination
Following the recommended TEPEZZA dosing regimen, the population PK estimated mean (± standard deviation) for the clearance of teprotumumab-trbw was 0.27 (± 0.08) L/day and for the elimination half-life was 20 (± 5) days.

Metabolism
Metabolism of teprotumumab-trbw has not been fully characterized. However, teprotumumab-trbw is expected to undergo metabolism via proteolysis.

Specific Populations
No clinically significant differences in the pharmacokinetics of teprotumumab-trbw were observed following administration of TEPEZZA based on patient's age (18-80 years), gender, race/ethnicity (103 White, 10 Black, and 3 Asian), weight (46-169 kg), mild to moderate renal impairment (creatinine clearance 30 to 89 mL/min estimated by Cockcroft-Gault Equation), bilirubin levels (2.7-24.3 mcmol/L), aspartate aminotransferase (AST) levels (11-221 U/L), or alanine aminotransferase (ALT) levels (7-174 U/L). The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of teprotumumab-trbw is unknown.

Drug Interactions
No studies evaluating the drug interaction potential of TEPEZZA have been conducted.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis
The carcinogenic potential of TEPEZZA has not been evaluated in long-term animal studies.

Mutagenesis
The genotoxic potential of TEPEZZA has not been evaluated.

Impairment of Fertility
Fertility studies have not been performed with TEPEZZA.

14 CLINICAL STUDIES

TEPEZZA was evaluated in 2 randomized, double-masked, placebo-controlled studies in 171 patients with Thyroid Eye Disease: Study 1 (NCT01868997) and Study 2 (NCT03298867). Patients were randomized to receive TEPEZZA or placebo in a 1:1 ratio. Patients were given intravenous infusions (10 mg/kg for first infusion and 20 mg/kg for the remaining 7 infusions) every 3 weeks for a total of 8 infusions. Patients had a clinical diagnosis of Thyroid Eye Disease with symptoms and were euthyroid or had thyroxine and free triiodothyronine levels less than 50% above or below normal limits. Prior surgical treatment for Thyroid Eye Disease was not permitted. Proptosis ranged from 16 to 33 mm and 125 patients (73%) had diplopia at baseline.

A total of 84 patients were randomized to TEPEZZA and 87 patients were randomized to placebo. The median age was 52 years (range 20 to 79 years), 86% were White, 9% were Black or African-American, 4% were Asian and 1% identified as Other. The majority (73%) were female. At baseline, 27% of patients were smokers.

The proptosis responder rate at week 24 was defined as the percentage of patients with ≥2 mm reduction in proptosis in the study eye from baseline, without deterioration in the non-study eye (≥2 mm increase) in proptosis. Additional evaluations included signs and symptoms of Thyroid Eye Disease including pain, gaze evoked orbital pain, swelling, eyelid erythema, redness, chemosis, inflammation, clinical activity score and assessments of functional vision and patient appearance. Results for proptosis are found in Table 2.

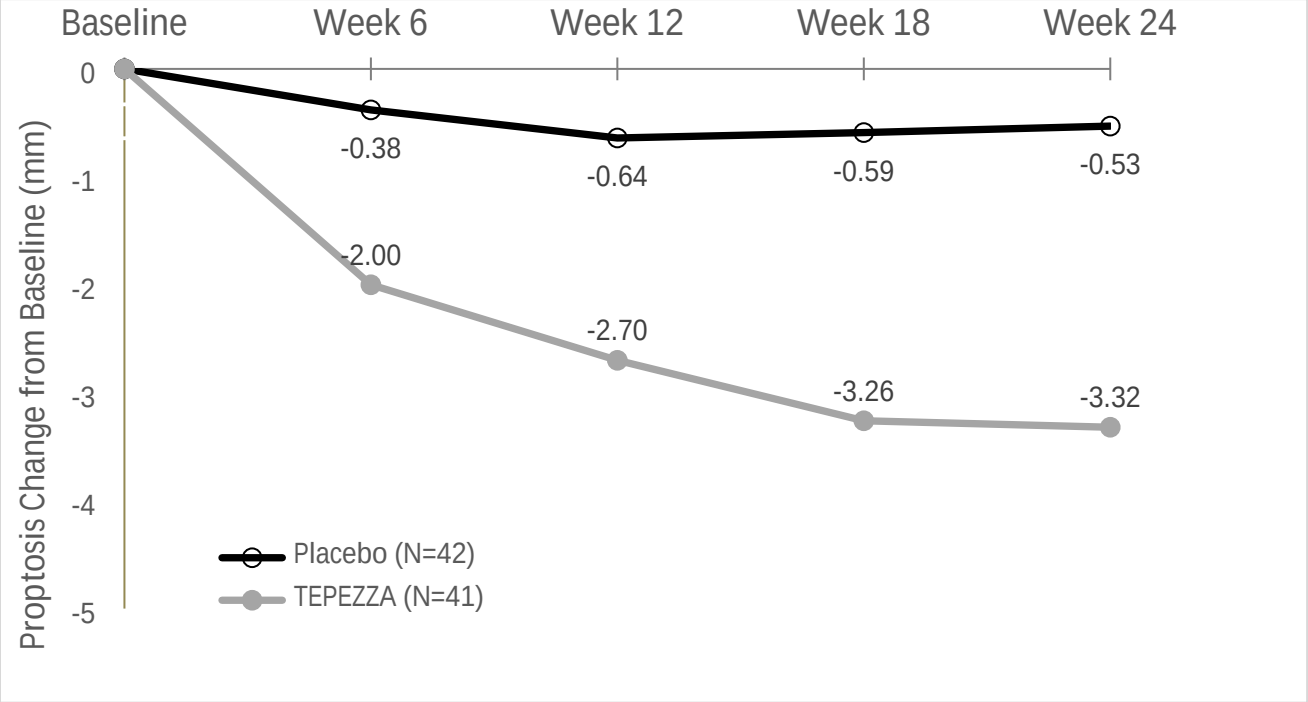
Table 2. Efficacy Results in Patients with Thyroid Eye Disease in Study 1 and 2

	Study 1			Study 2		
	Teprotumumab (N=42)	Placebo (N=45)	Difference (95% CI)	Teprotumumab (N=41)	Placebo (N=42)	Difference (95% CI)
Proptosis responder rate at week 24, % (n) [1]	71% (30)	20% (9)	51% (33, 69)	83% (34)	10% (4)	73% (59, 88)
Proptosis (mm) average change from baseline through week 24, LS Mean (SE) [2]	-2.5 (0.2)	-0.2 (0.2)	-2.3 (-2.8, -1.8)	-2.8 (0.2)	-0.5 (0.2)	-2.3 (-2.8, -1.8)

[1] Difference and its corresponding 95% Confidence Interval (CI) is based on a weighted average of the difference within each randomization stratum (tobacco user, tobacco non-use) using CMH weights.
[2] Results were obtained from an MMRM with an unstructured covariance matrix and including treatment, smoking status, baseline value, visit, treatment by visit, and visit by baseline value interaction as fixed effects. A change from Baseline of 0 was imputed at the first post-Baseline visit for any subject without a post-Baseline value.

In Study 2, improvement of proptosis as measured by mean change from Baseline was observed as early as 6 weeks and continued to improve through week 24 as shown in Figure 1. Similar results were seen in Study 1.

Figure 1. Change from Baseline in Proptosis over 24 Weeks in Study 2



P<0.01 at each timepoint

TEPEZZA also led to improvement in the less severely impacted "fellow" eye**.**

Diplopia (double vision) was evaluated in a subgroup of patients that had diplopia at baseline in Study 1 and 2. Results are shown in Table 3.

Table 3. Diplopia in Patients with Thyroid Eye Disease in Study 1 and 2

Parameter	**TEPEZZA (n=66)**	**Placebo (n=59)**
Diplopia Responder rate[a] at week 24, % (n)	53% (35)	25% (15)

P<0.01

[a] Diplopia was evaluated on a 4-point scale where scores ranged from 0 for no diplopia to 3 for constant diplopia. A diplopia responder was defined as a patient with baseline diplopia >0 and a score of 0 at week 24.

Following discontinuation of treatment in Study 1, 53% of patients (16 of 30 patients) who were proptosis responders at week 24 maintained proptosis response 51 weeks after the last TEPEZZA infusion. 67% of patients (12 of 18) who were diplopia responders at week 24 maintained diplopia response 51 weeks after the last TEPEZZA infusion.

Subgroups
Examination of age and gender subgroups did not identify differences in response to TEPEZZA among these subgroups. Reduction in proptosis was similar between smokers and non-smokers in both studies.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

TEPEZZA (teprotumumab-trbw) for injection is a sterile, preservative-free, white to off-white lyophilized powder available as follows:

Carton containing one 500 mg single-dose vial	NDC 75987-130-15

Refrigerate at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in original carton until time of use to protect from light. Do not freeze.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Embryo-Fetal Toxicity
- Advise females of reproductive potential that TEPEZZA can cause harm to a fetus and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy.
- Educate and counsel females of reproductive potential about the need to use effective contraception prior to initiation, during treatment with TEPEZZA and for 6 months after the last dose of TEPEZZA.

Infusion-related reactions
- Advise patients that TEPEZZA may cause infusion reactions that can occur at any time. Instruct patients to recognize the signs and symptoms of infusion reaction and to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of potential infusion-related reactions.

Exacerbation of Preexisting Inflammatory Bowel Disease
- Advise patients on the risk of inflammatory bowel disease (IBD) and to seek medical advice immediately if they experience diarrhea, with or without blood or rectal bleeding, associated with abdominal pain or cramping/colic, urgency, tenesmus or incontinence.

Hyperglycemia
- Advise patients on the risk of hyperglycemia and, if diabetic, discuss with healthcare provider to adjust glycemic control measures including medications as appropriate. Encourage compliance with glycemic control.

Hearing Impairment Including Hearing Loss
- Advise patients that TEPEZZA may cause severe hearing impairment including hearing loss, which in some cases may be permanent. Instruct patients to contact their healthcare provider if they experience any signs or symptoms of hearing impairment or any changes in hearing.

Manufactured by:
Horizon Therapeutics Ireland DAC
Dublin, Ireland
U.S. License No. 2022

Distributed by:
Horizon Therapeutics USA, Inc.
Deerfield, IL 60015

TEP-US-PI-006

This is a representation of an electronic record that was signed electronically. Following this are manifestations of any and all electronic signatures for this electronic record.

/s/

WILEY A CHAMBERS
07/17/2023 03:50:00 PM

【翻訳】

処方情報概要
下記の概要には、TEPEZZAを安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報は含まれていない。処方情報全文を参照のこと。

TEPEZZA（テプロツムマブ-trbw）注射剤、静注用
米国における初回承認：2020年

---------- 最近の主な改訂点 ----------

効能・効果及び使用法（1）	2023年4月
警告及び使用上の注意、	
高血糖（5.3）	2022年12月
難聴を含む聴覚障害（5.4）	2023年7月

---------- 効能・効果及び使用法 ----------

TEPEZZAは、インスリン様成長因子-1受容体阻害剤であり、甲状腺眼症の治療に適応とされる。（1）

---------- 用法・用量 ----------

- 初回投与として10 mg/kgを点滴静注し、その後20 mg/kgを3週間ごとに7回追加点滴静注する。（2.1）
- TEPEZZAは、60～90分間の点滴静注により投与する。（2.3）

---------- 剤形・力価 ----------

注射剤：単回投与用バイアル中に溶解して使用する凍結乾燥粉末500 mgを含有する。（3）

---------- 禁忌 ----------

なし（4）

---------- 警告及び使用上の注意 ----------

- 注入に伴う反応：注入に伴う反応を発現した場合は、注入を中断するか、又は注入速度を遅くし、適切な医学的管理を行うこと。（5.1）
- 既存の炎症性腸疾患（IBD）の増悪：既存のIBDを有する患者では、疾患の再燃がないか観察し、IBDの増悪がみられる場合は、TEPEZZAを投与中止すること。（5.2）
- 高血糖：点滴静注前に血糖値上昇及び高血糖症状がないか患者を評価し、TEPEZZA投与中は観察を継続すること。高血糖又は糖尿病の既往歴を有する患者では、TEPEZZAの投与前及び投与中は、血糖値が適切にコントロールされていることを確認すること。（5.3）
- 難聴を含む聴覚障害：TEPEZZAは、難聴を含む重度の聴覚障害を引き起こす可能性があり、本事象は永続的に持続する可能性がある。TEPEZZAの投与前、投与中及び投与後は患者の聴覚を評価し、治療のベネフィット・リスクを考慮すること。（5.4）

---------- 副作用 ----------

主な副作用（発現割合が5%以上）は、筋痙縮、悪心、脱毛症、下痢、疲労、高血糖、聴覚障害、皮膚乾燥、味覚不全、頭痛、体重減少及び爪の障害であった。（6.1）

副作用の疑いがある場合は、Horizon（電話：1-866-479-6742）又はFDA（電話：1-800-FDA-1088又は*www.fda.gov/medwatch*）に連絡すること。

---------- 特別な集団への投与 ----------

妊娠可能な女性：TEPEZZAの投与前、投与中及び最終投与後6ヵ月間は適切な避妊法を行うこと。（8.3）

患者カウンセリング情報については17項を参照。

改訂：2023年7月

処方情報全文：目次*

1 効能・効果及び使用法
2 用法・用量
2.1 推奨用法・用量
2.2 溶解及び調製
2.3 投与方法
3 剤形・力価
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 注入に伴う反応
5.2 既存の炎症性腸疾患の増悪
5.3 高血糖
5.4 難聴を含む聴覚障害
6 副作用
6.1 臨床試験成績
6.2 免疫原性
6.3 市販後の使用経験
8 特別な集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.3 生殖能を有する女性及び男性
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
10 過量投与
11 性状
12 薬効薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、受胎能に対する影響
14 臨床試験
16 供給、保存及び取扱い
17 患者カウンセリング情報

*処方情報全文に記載のないセクション及びサブセクションは省略した。

処方情報全文

1　効能・効果及び使用法

TEPEZZAは、活動性又は罹病期間によらない甲状腺眼症の治療に適応とされる。

2　用法・用量

2.1　推奨用法・用量

TEPEZZAの推奨用量として、初回投与として10 mg/kgを点滴静注し、その後20 mg/kgを3週間ごとに7回追加点滴静注する。

2.2　溶解及び調製

ステップ1：10 mg/kg又は20 mg/kg投与に必要な投与量（mg）を患者の体重に基づき算出し、バイアル本数を決定する。TEPEZZAバイアル1本には、テプロツムマブ抗体500 mgが含まれている。

ステップ2：適切な無菌操作法を用いて、TEPEZZAバイアル1本につき無菌の注射用水（米国薬局方）10 mLで溶解する。希釈剤の流れが、ケーキ状の性状を呈する凍結乾燥粉末に直接にかからないようにすること。バイアルは振とうしないこと。凍結乾燥粉末が溶けるまでバイアルを回転させて、溶液を静かに混合する。溶液量は10.5 mLとなり、テプロツムマブ500 mgを含有する。溶解後は最終濃度47.6 mg/mLの溶液となる。

ステップ3：TEPEZZA溶液は、注入前に0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）で希釈する必要がある。点滴バッグ内の液量を一定に維持するために、点滴バッグ内に加えるTEPEZZA溶液と同量の0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）を滅菌シリンジ及び注射針を用いて点滴バッグから抜き取り、廃棄する。

ステップ4：患者の体重（kg）に基づき算出した必要量のTEPEZZA溶液をバイアルから抜き取り、0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）入りの点滴バッグに移して、合計100 mL（投与量1800 mg未満の場合）又は250 mL（投与量1800 mg以上の場合）の希釈溶液を調製する。点滴バッグを静かに上下逆さまにして、希釈溶液を混合する。振とうしないこと。

本剤には保存剤は含まれていない。溶解したTEPEZZA溶液のバイアル中及び0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）入り点滴バッグ中の希釈溶液の合計の保存時間は、20℃～25℃（68°F～77°F）の室温保存条件下で4時間、又は2℃～8℃（36 F～46 F）の遮光冷蔵保存条件下で最長48時間である。投与前に冷蔵した場合、投与前に希釈溶液を室温に戻すこと。

非経口製剤として、投与前に、溶液及び容器において可能な限り、粒子状物質及び変色がないか目視検査すること。溶解後のTEPEZZAは無色～わずかに褐色の澄明～乳白色を呈する液であり、粒子状異物はない。粒子状物質や変色が認められた場合は廃棄すること。

溶解液及び希釈した溶液は凍結させないこと。

バイアル及び未使用分はすべて廃棄すること。

TEPEZZAとポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリウレタン又はポリオレフィン製の点滴バッグ及び静脈内投与セットとの間に不適合性は認められていない。

2.3　投与方法

最初の2回の注入では、希釈溶液を90分かけて静脈内投与する。忍容性が良好であれば、その後の注入時間を最短60分に短縮できる。忍容性が良好でない場合は、その後の注入時間は最短90分間とする。

静脈内にプッシュ又はボーラス投与しないこと。TEPEZZAは同一の静脈ラインで他剤と同時に投与しないこと。

3　剤形・力価

注射剤（点滴静注用）：単回投与用バイアル中に、溶解及び希釈して使用するテプロツムマブの白色～灰白色の凍結乾燥粉末500 mgを含有する。

4　禁忌

なし

5　警告及び使用上の注意

5.1　注入に伴う反応

TEPEZZAは、注入に伴う反応を引き起こす可能性がある。TEPEZZA投与患者の約4%で注入に伴う反応が報告されている。注入関連の反応の徴候及び症状には、一過性の血圧上昇、熱感、頻脈、呼吸困難、頭痛及び筋肉痛がある。注入に伴う反応は、点滴静注中のいつでも発現する可能性があり、また、点滴静注後1.5時間以内に発現する可能性もある。報告されている注入に伴う反応の重症度は、通常、軽度又は中等度であり、通常は副腎皮質ステロイド及び抗ヒスタミン薬によって良好に管理できる。注入に伴う反応を発現した患者では、抗ヒスタミン薬、解熱薬、副腎皮質ステロイドの前投与、及び／又はその後のすべての注入で注入速度を遅くすることを考慮すべきである。

5.2　既存の炎症性腸疾患の増悪

TEPEZZAは、既存の炎症性腸疾患（IBD）の増悪を引き起こす可能性がある。IBD患者では、疾患の再燃がないか観察し、IBDの増悪が疑われる場合は、TEPEZZAの投与中止を考慮すること。

5.3　高血糖

TEPEZZA投与患者では、高血糖又は血中ブドウ糖増加が発現する可能性がある。臨床試験では、患者（2/3が糖尿病又は耐糖能異常の既往歴を有していた）の10%で高血糖が認められた。高血糖事象は、必要に応じて薬物療法により血糖値をコントロールして管理すべきである。

点滴静注前に血糖値上昇及び高血糖症状がないか患者を評価し、TEPEZZA投与中は観察を継続すること。高血糖又は糖尿病の既往歴を有する患者では、TEPEZZAの投与前及び投与中は、血糖値が適切にコントロールされていることを確認すること。

5.4　難聴を含む聴覚障害

TEPEZZAは、難聴を含む重度の聴覚障害を引き起こす可能性があり、本事象は永続的に持続する可能性がある。TEPEZZAの投与前、投与中及び投与後は患者の聴覚を評価し、治療のベネフィット・リスクを考慮すること。

6　副作用

以下の臨床的に重要な副作用は、本添付文書の他の項で詳述している。

- 注入に伴う反応 *［「警告及び使用上の注意（5.1）」を参照］*
- 既存の炎症性腸疾患の増悪 *［「警告及び使用上の注意（5.2）」を参照］*
- 高血糖 *［「警告及び使用上の注意（5.3）」を参照］*
- 難聴を含む聴覚障害 *［「警告及び使用上の注意（5.4）」を参照］*

6.1　臨床試験成績

臨床試験はさまざまな条件下で実施されることから、ある治験薬の臨床試験で観察された副作用の発現割合を別の医薬品の臨床試験での発現割合と直接比較することはできない。また、臨床現場で観察される発現割合を反映していない可能性がある。

TEPEZZAの安全性は、甲状腺眼症患者170例（TEPEZZA投与患者84例、プラセボ投与患者86例）を対象とした2つの無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照試験［試験1（NCT：01868997）及び試験2（NCT：03298867）］で評価した。患者には、TEPEZZA（初回投与は10 mg/kg、残り7回の投与は20 mg/kg）又はプラセボを3週間ごとに計8回点滴静注した。患者の大半（TEPEZZA投与患者の89%、プラセボ投与患者の93%）が8回の点滴静注を完了した。

試験1及び試験2の投与期間中に発現した副作用で、対照群と比べてTEPEZZA群で発現割合が高かった主な副作用（発現割合が5%以上）の要約を表1に示す。また、臨床試験では、月経のある女性で月経障害（無月経、不正子宮出血、月経困難症）が報告された割合はTEPEZZA投与患者で約23%（22例中5例）であったのに対し、プラセボ投与患者では4%（25例中1例）であった。

表1：TEPEZZA投与患者の5%以上に発現し、発現割合がプラセボ投与患者より高かった副作用

副作用	TEPEZZA（84例） 例（%）	プラセボ（86例） 例（%）
筋痙縮	21 (25%)	6 (7%)
悪心	14 (17%)	8 (9%)
脱毛症	11 (13%)	7 (8%)
下痢	10 (12%)	7 (8%)
疲労[a]	10 (12%)	6 (7%)
高血糖[b]	8 (10%)	1 (1%)
聴覚障害[c]	8 (10%)	0
味覚不全	7 (8%)	0
頭痛	7 (8%)	6 (7%)
皮膚乾燥	7 (8%)	0
体重減少	5 (6%)	0
爪の障害[d]	4 (5%)	0

[a]「疲労」には、無力症が含まれる。
[b]「高血糖」には、血中ブドウ糖増加が含まれる。

[c] 難聴を含む「聴覚障害」には、難聴(感音難聴を含む）、耳管機能障害、聴覚過敏、聴力低下、自声強聴、及び耳鳴が含まれる。
[d]「爪の障害」には、爪変色、爪の障害、及び爪破損が含まれる。

6.2 免疫原性

すべての治療用タンパク質製剤と同様に、免疫原性が発現する可能性がある。抗体形成の検出は、測定法の感度及び特異性に大きく依存する。

TEPEZZAのプラセボ対照試験では、プラセボ投与患者42例中1例で血清中に検出可能なレベルの抗薬物抗体が認められた。同試験のTEPEZZA投与患者41例では、血清中に検出可能なレベルの抗薬物抗体は認められなかった。

6.3 市販後の使用経験

TEPEZZAの承認後に、以下の副作用が認められている。これらの副作用は規模不明の集団から自発的に報告されるため、頻度の正確な推定や薬剤との因果関係の判定が常に可能とは限らない。

*代謝および栄養障害：*糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧性高血糖状態（HHS）

*耳の障害：*難聴を含む重度の聴覚障害（永続的に持続する可能性がある）

8. 特別な集団への投与

8.1 妊婦

リスクの要約

動物での所見及びインスリン様成長因子-1受容体（IGF-1R）を阻害する作用機序に基づき、TEPEZZAを妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。妊婦を対象としたTEPEZZAの適切かつ十分な対照試験は実施していない。妊婦におけるTEPEZZAの使用に関するデータは不十分であり、有害な発育（発生）転帰の薬剤関連リスクについて情報を提供することはできない。カニクイザルに妊娠期間を通してテプロツムマブを週1回投与したところ、子宮内曝露による外表異常及び骨格異常が認められた。テプロツムマブへの曝露により、流産の増加に至る可能性がある（データ参照）。したがって、妊娠中はTEPEZZAを投与すべきではなく、TEPEZZAの投与開始前、投与中、及び最終投与後6ヵ月間は、適切な避妊法を行うこと。TEPEZZA投与中に患者が妊娠した場合は、TEPEZZAの投与を中止し、患者に胎児に対する潜在的リスクを説明すること。

適応患者集団での重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠での重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ2%～4%及び15%～20%である。

データ

動物でのデータ

胚・胎児発生毒性試験（簡略パイロット試験）では、妊娠カニクイザル7例に、テプロツムマブの1用量レベル75 mg/kg（AUCに基づく最大ヒト推奨用量の2.8倍）を妊娠20日目から妊娠末期まで週1回静脈内投与した。テプロツムマブ投与群では、流産の発現割合が対照群に比べて高かった。テプロツムマブは、妊娠中の胎児発育の低下、帝王切開時の胎児の大きさと重量の減少、胎盤重量と大きさの減少、及び羊水量の減少を引き起こした。テプロツムマブの曝露を受けた各胎児では、頭蓋骨の変形、両眼の近接、小顎症、鼻先端の狭小化、並びに頭蓋骨、胸骨分節、手根骨、足根骨、及び歯の骨化異常など、複数の外表異常及び骨格異常が観察された。検討したテプロツムマブの投与量75 mg/kgが母動物の無毒性量であった。

IGF-1Rを阻害する作用機序に基づき、出生後のテプロツムマブへの曝露は有害作用を引き起こす可能性が

ある。

8.2　授乳婦

リスクの要約

ヒト乳汁中のTEPEZZAの存在、母乳栄養児に対する影響、又は乳汁産生への影響に関する情報は得られていない。

8.3　生殖能を有する女性及び男性

避妊

女性

TEPEZZAを妊婦に投与した場合、IGF-1Rを阻害する作用機序から、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある*［「特別な集団への投与（8.1）」*を参照］。妊娠可能な女性には、TEPEZZAの投与前、投与中、及び最終投与後6ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。

8.4　小児等への投与

小児におけるTEPEZZAの安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

2つの無作為化試験の患者171例では、65歳以上は15%であり、65歳以上の患者数は投与群間で同程度であった。65歳以上の患者と若年患者（65歳未満）の間で、有効性及び安全性に全般的な差異は認められなかった。

10　過量投与

過量投与を受けた患者について情報は得られていない。

11　性状

IGF-1R阻害剤であるテプロツムマブ-trbwは、チャイニーズハムスター卵巣細胞株CHO-DG44を用いて産生される完全ヒト型免疫グロブリンG1モノクローナル抗体である。分子量は約148キロダルトンである。

TEPEZZA（テプロツムマブ-trbw）注射剤は、無菌、防腐剤無添加、白色～灰白色の点滴静注用凍結乾燥粉末として供給される。単回投与用バイアル1本にテプロツムマブ-trbw 500 mg、L-ヒスチジン（7.45 mg）、L-ヒスチジン塩酸塩一水和物（31.8 mg）、ポリソルベート20（1 mg）、及びトレハロース二水和物（946 mg）を含有する。無菌の注射用水（米国薬局方）10 mLで溶解後の最終濃度は47.6 mg/mL、pHは5.5である。

12　薬効薬理

12.1　作用機序

甲状腺眼症患者でのテプロツムマブ-trbwの作用機序は完全には解明されていない。テプロツムマブ-trbwは

IGF-1Rに結合し、その活性化及びシグナル伝達を阻害する。

12.2 薬力学

テプロツムマブ-trbwを用いた正式な薬力学試験は実施していない。

12.3 薬物動態

テプロツムマブ-trbwの薬物動態は、甲状腺眼症患者40例にTEPEZZAを初回投与として10 mg/kgを点滴静注後、3週間ごとに20 mg/kgを点滴静注した一つの臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態（PK）解析の結果、2-コンパートメントモデルにより記述された。この投与レジメンでは、定常状態でのテプロツムマブ-trbwの濃度－時間曲線下面積（AUC）、最高濃度（C_{max}）、及びトラフ濃度（C_{trough}）の推定平均値（±標準偏差）は、それぞれ138（±34） mg·hr/mL、632（±139） mcg/mL及び176（±56） mcg/mLであった。

分布

母集団PK解析の結果、TEPEZZAの推奨投与レジメンにおけるテプロツムマブ-trbw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3.26（±0.87） L及び4.32（±0.67） Lであった。コンパートメント間クリアランスの推定平均値（±標準偏差）は0.74（±0.16） L/日であった。

消失

母集団PK解析の結果、TEPEZZAの推奨投与レジメンにおけるテプロツムマブ-trbwのクリアランスの推定平均値（±標準偏差）は0.27（±0.08） L/日、消失半減期は20（±5）日であった。

代謝

テプロツムマブ-trbwの代謝経路は完全には解明されていないが、タンパク質分解によって代謝されると予想される。

特別な患者集団

TEPEZZAを投与したとき、患者の年齢（18～80歳）、性別、人種／民族（白人103例、黒人10例、アジア人3例）、体重（46～169 kg）、軽度又は中等度の腎機能障害（Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス推定値が30～89 mL/min）、ビリルビン値（2.7～24.3 mcmol/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値（11～221 U/L）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ値（7～174 U/L）について、テプロツムマブ-trbwのPKに臨床的に重要な差異は認められなかった。肝機能障害がテプロツムマブ-trbwのPKに及ぼす影響は不明である。

薬物相互作用

TEPEZZAの薬物相互作用の可能性を評価する試験は実施していない。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能に対する影響

がん原性

動物を用いたTEPEZZAの長期がん原性試験は実施していない。

変異原性

TEPEZZAを用いた遺伝毒性試験は実施していない。

受胎能に対する影響

TEPEZZAを用いた動物受胎能試験は実施していない。

14　臨床試験

TEPEZZAの評価は、甲状腺眼症患者171例を対象とした2つの無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照試験［試験1（NCT：01868997）及び試験2（NCT：03298867）］によって実施した。患者をTEPEZZA投与又はプラセボ投与に1：1の比で無作為に割り付け、TEPEZZA（初回は10 mg/kg、残り7回は20 mg/kgを点滴静注）又はプラセボを3週間ごとに計8回投与した。患者は、症状を伴う甲状腺眼症の臨床診断が下されており、甲状腺機能が正常であるか、又はサイロキシン及び遊離トリヨードサイロニン濃度の基準値からの逸脱が50%未満であることとされた。甲状腺眼症に対する外科的治療歴を有する患者は除外された。ベースラインでの眼球突出の範囲は16～33 mmであり、125例（73%）に複視が認められた。

合計84例がTEPEZZA投与に、87例がプラセボ投与に無作為に割り付けられた。年齢の中央値は52歳（範囲：20～79歳）であり、白人は86%、黒人又はアフリカ系アメリカ人は9%、アジア人は4%、その他は1%であった。大部分（73%）は女性であった。ベースラインでは、患者の27%が喫煙者であった。

Week 24の眼球突出奏効率は、試験眼で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で悪化（2 mm以上の増加）が認められない患者の割合と定義した。追加項目として、Clinical Activity Score（CAS）（痛み、注視時の眼窩部の痛み、眼瞼の腫脹、眼瞼の発赤、結膜の充血、結膜の浮腫、涙丘の腫脹）、及び視機能と患者の顔貌の評価を含め甲状腺眼症の症候及び症状を評価した。眼球突出の結果を表2に示す。

表2：甲状腺眼症患者での有効性の結果（試験1及び試験2）

	試験1			試験2		
	テプロツムマブ（42例）	プラセボ（45例）	群間差（95% CI）	テプロツムマブ（41例）	プラセボ（42例）	群間差（95% CI）
Week 24の眼球突出奏効率 %（例数）[1]	71% (30)	20% (9)	51% (33, 69)	83% (34)	10% (4)	73% (59, 88)
ベースラインからWeek 24までの眼球突出（mm）の平均変化量 LS平均値（SE）[2]	-2.5 (0.2)	-0.2 (0.2)	-2.3 (-2.8, -1.8)	-2.8 (0.2)	-0.5 (0.2)	-2.3 (-2.8, -1.8)

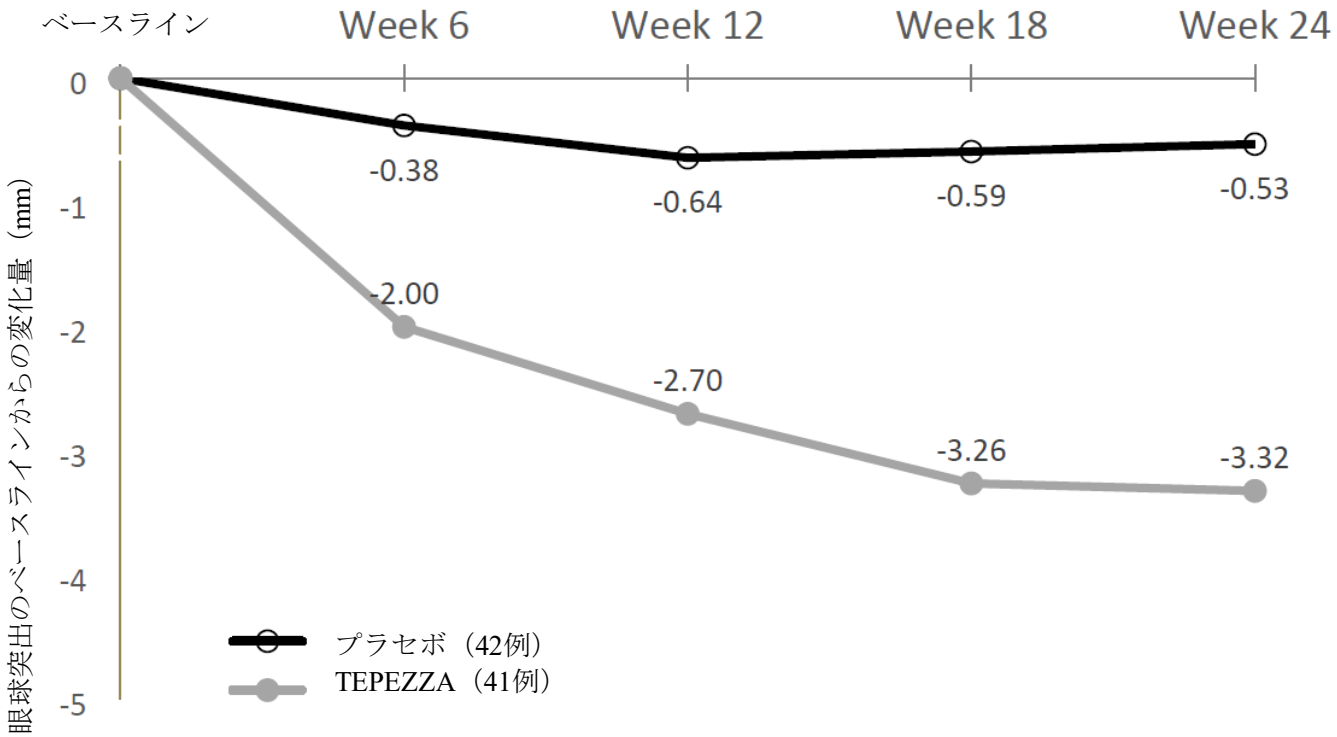
CI：信頼区間、LS：最小二乗、SE：標準誤差

[1] 群間差及び対応する95% CIは、Cochran-Mantel-Haenszel型の重みを用いた各無作為化層別因子（喫煙者、非喫煙者）内の加重平均差に基づく。

[2] 結果は、無構造の共分散行列を用い、投与群、喫煙状況、ベースライン値、来院、来院と投与群の交互作用、及び来院とベースライン値の交互作用を固定効果として含む反復測定混合モデル（mixed model with repeated measures: MMRM）から得た。ベースライン後の値がない患者は、ベースライン後の最初の来院時でのベースライン0からの変化量で補完した。

試験2では、ベースラインからの平均変化量として眼球突出を測定したところ、Week 6という早期に改善が認められ、Week 24まで持続的な改善がみられた（図1）。試験1でも同様の結果が認められた。

図1：眼球突出のベースラインからの平均変化量のWeek 24までの経時推移（試験2）



重症度が低い方の眼（僚眼）でも、TEPEZZAによって改善がみられた。

複視は、試験1及び試験2のベースラインで複視が認められた患者の部分集団で評価し、その結果を表3に示す。

表3：甲状腺眼症患者での複視（試験1及び試験2）

評価項目	TEPEZZA（66例）	プラセボ（59例）
Week 24の複視奏効率[a]、%（例数）	53% (35)	25% (15)

P<0.01

[a] 複視は4段階で評価し、スコアの範囲は0（複視なし）から3（恒常的複視）までとした。複視レスポンダーは、ベースラインの複視のスコアが0超であり、Week 24で0となった患者と定義した。

試験1では、治験薬投与終了後、Week 24時点で眼球突出レスポンダーであった患者の53%（30例中16例）でTEPEZZAの最終点滴静注後51週時にも眼球突出奏効が維持されていた。Week 24時点で複視レスポンダーであった患者の67%（18例中12例）でTEPEZZAの最終点滴静注後51週時も複視奏効が維持されていた。

部分集団

年齢及び性別の部分集団で検討を行ったが、TEPEZZAの効果にこれらの部分集団による差はみられなかった。両試験で、眼球突出の減少は喫煙者と非喫煙者で同程度であった。

16　供給、保存及び取扱い

TEPEZZA（テプロツムマブ-trbw）注射剤は、無菌、防腐剤無添加、白色～灰白色の凍結乾燥粉末であり、以下で提供される。

500 mg単回投与用バイアル1本を入れたカートン	NDC 75987-130-15

使用時までは、遮光のため、供給時の個装箱に入れて2°C～8°C（36°F～46°F）で冷蔵保管する。凍結させないこと。

17　患者カウンセリング情報

胚・胎児毒性

- 妊娠可能な女性には、TEPEZZAが胎児に有害な影響を及ぼす可能性があることを説明し、妊娠が判明した場合、又は疑われる場合は、医療従事者に連絡するよう助言すること。
- 妊娠可能な女性には、TEPEZZAの投与前、投与中及び最終投与後6ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう教育及び指導すること。

注入に伴う反応

- 患者には、TEPEZZA投与により注入に伴う反応がいつでも発現する可能性があることを説明する。患者には、注入に伴う反応の徴候及び症状を認識し、注入に伴う反応の可能性がある徴候又は症状が発現した場合は、直ちに医療従事者に連絡するよう助言すること。

既存の炎症性腸疾患の増悪

- 患者には、IBDのリスクを説明し、出血の有無を問わない下痢、腹痛を伴う直腸出血、腹部痙攣／疝痛、便意切迫感、しぶり、又は便失禁を発現した場合は、直ちに医師の診察を受けるよう助言すること。

高血糖

- 患者には、高血糖のリスクを説明し、糖尿病患者の場合は、医療従事者と相談の上、必要に応じて薬物療法を含め血糖値をコントロールする方法を調整する。血糖値のコントロールを遵守するよう促す。

難聴を含む聴覚障害

- 患者には、TEPEZZAは難聴を含む重度の聴覚障害を引き起こす可能性があり、本事象は永続的に持続する可能性があることを説明する。患者には、聴覚障害の徴候若しくは症状、又は聴覚の変化が発現した場合は、医療従事者に連絡するよう助言すること。

製造元：Horizon Therapeutics Ireland DAC
Dublin, Ireland
U.S. License No. 2022

販売元：Horizon Therapeutics USA, Inc.

Deerfield, IL 60015

TEPEZZA® (teprotumumab) Company Core Data Sheet (CCDS)

[redacted]

Company Core Data Sheet (CCDS)

[redacted]

2ページから18ページまでは非公表のため削除

Page1-18

Confidential
Confidential General and Administrative

目次

1.7　同種同効品一覧表 2

1.7　同種同効品一覧表

国内において、現在のところ本剤と同じ効能・効果及び同じ薬理作用を有する既承認の医薬品はない。

目次

1.8　添付文書（案） 2
1.8.1　添付文書（案） 2
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠 7
1.8.2.1　効能又は効果（案） 7
1.8.2.2　効能又は効果の設定根拠 7
1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠 10
1.8.3.1　用法及び用量（案） 10
1.8.3.2　用法及び用量の設定根拠 10
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠 12

最新の添付文書を参照すること

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

AMGEN

2024年●月作成（第●版）

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

テッペーザ®点滴静注用500mg

TEPEZZA® for Intravenous Infusion 500mg

日本標準商品分類番号
87139

承認番号	XXXXXXXXXXXXXXXX
販売開始	20XX年XX月

2.　禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し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］

3.　組成・性状

3.1　組成

本剤は1バイアル中に下記成分を含む凍結乾燥製剤で、用時溶解して用いる注射剤である。

有効成分（1バイアル中）[注1)]	テプロツムマブ（遺伝子組換え）[注2)]	524mg
添加剤（1バイアル中）[注1)]	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。

3.2　製剤の性状

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。
pH	約5.5[注3)]
浸透圧比	約1.2[注3)]（日局生理食塩液に対する比）

注3）日局注射用水10mLで溶解時。

4.　効能又は効果

活動性甲状腺眼症

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］

6.　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。

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。

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場合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］

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。

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。

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。

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。

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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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］

11.1.2 高血糖（1.9%）、**糖尿病**（3.8%）

［8.2、9.1.2参照］

11.1.3 Infusion reaction（1.9%）

［8.3参照］

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
筋骨格系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

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。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1800mg未満の場合は100mL、投与量1800mg以上の場合は250 mL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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人10例に、本薬として1500mgを単回点滴静脈内投与したとき、血清中本薬の薬物動態パラメータは下表のとおりであった（外国人データ）。

表：本薬1500mgを単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day)	V_z (mL)
598 (20.7)	6200 (24.2)	17.9 (18.8)	244 (25.8)	6300 (23.3)

幾何平均値（変動係数%）

16.1.2 母集団薬物動態解析

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本薬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}（μg/mL）は556.7（13.9）、$AUC_{0\text{-}3weeks,ss}$（μg·day/mL）は4872（13.7）であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相試験（HZNP-TEP-303試験）

中等症から重症の活動性甲状腺眼症を伴うバセドウ病患者（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及びスクリーニングの4週間以内に副腎皮質ステロイドの治療を受けた患者を除く）54例を無作為に割付け、二重遮蔽下で本剤又はプラセボを3週間に1回、計8回点滴静脈内投与した（本剤群：27例、プラセボ群27例）。本剤は10mg/kgで投与を開始し、2回目以降は20mg/kgとした。主要評価項目である眼球突出奏効率（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に悪化（2mm以上の増加）が認められない被験者の割合）は、下表のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

表：二重遮蔽投与期間終了時（投与24週時）の眼球突出奏効率（%）

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

奏効率は%（該当例数）、群間差は調整済み平均［95%信頼区間］%
a)喫煙状況で層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて算出
b)有意水準両側5%

本剤群で投与24週時に眼球突出に対して非奏効と判断された症

例に二重遮蔽下と同一の用法・用量で本剤を再度投与したとき、投与48週時（再投与開始から24週時）における眼球突出奏効率は0%（0/3例）であった。
投与24週までに、本剤群で副作用が51.9%（14/27例）に認められた。
主な副作用は、脱毛症14.8%（4/27例）、耳鳴11.1%（3/27例）、耳不快感、聴力低下、感音性聴力低下、下痢、糖尿病各7.4%（2/27例）であった。［5.参照］

17.1.2 海外第III相試験（二重遮蔽比較試験、HZNP-TEP-301試験）

中等症から重症の活動性甲状腺眼症を伴うバセドウ病患者（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及びスクリーニングの4週間以内に副腎皮質ステロイドの治療を受けた患者を除く）83例を無作為に割付け、二重遮蔽下で本剤又はプラセボを3週間に1回、計8回点滴静脈内投与した（本剤群：41例、プラセボ群42例）。本剤は10mg/kgで投与を開始し、2回目以降は20mg/kgとした。主要評価項目である眼球突出奏効率（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に悪化（2mm以上の増加）が認められない被験者の割合）は、下表のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

表：二重遮蔽投与期間終了時（投与24週時）の眼球突出奏効率（%）

	本剤群（41例）	プラセボ群（42例）
奏効率	82.9（34）	9.5（4）
プラセボ群との群間差[a)]	73.5［58.9, 88.0］	
p値[a) b)]	<0.001	

奏効率は%（該当例数）、群間差は調整済み平均［95%信頼区間］%
a)喫煙状況で層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて算出
b)有意水準両側5%

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被験者の割合は55.9%（19/34例）であった。
投与24週までに、本剤群で副作用が63.4%（26/41例）に認められた。
主な副作用は、筋痙縮29.3%（12/41例）、脱毛症24.4%（10/41例）、悪心、下痢、皮膚乾燥、頭痛、無月経、口内炎、睫毛眉毛脱落症各7.3%（3/41例）であった。［5.参照］

17.1.3 海外第III相試験（継続投与試験、HZNP-TEP-302試験）

海外第III相試験（二重遮蔽比較試験）に参加した被験者のうち、二重遮蔽投与期間の終了時（24週時）に眼球突出に対して非奏効と判断された被験者又は二重遮蔽投与期間の終了時（24週時）に眼球突出に対して奏効と判断されたもの、その後の追跡調査期間中（48週間）に再発が認められた被験者に本剤を3週間に1回、計8回点滴静脈内投与した（51例、海外第III相試験（二重遮蔽比較試験）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」）：37例、本剤を投与されていた被験者（以下、「2回目治療の被験者」）：14例）。本剤は10mg/kgで投与を開始し、2回目以降は20mg/kgとした。眼球突出奏効率は、下表のとおりであった。

表：投与24週時の眼球突出奏効率（%）

	初回治療の被験者（37例）	初回治療後、2回目治療を受けた被験者	
		初回治療終了時眼球突出非奏効者（5例）	初回治療終了時眼球突出奏効者で再燃（9例）[a)]
奏効率	89.2（33/37例）	40.0（2/5例）	62.5（5/8例）[a)]

%（奏効例数/評価例数）
a）1例は有効性評価対象から除外

投与24週までに、副作用が初回治療の被験者で70.3%（26/37例）、2回目治療の被験者で50.0%（7/14例）に認められた。
主な副作用は、初回治療の被験者では、筋痙縮45.9%（17/37例）、下痢、味覚障害各10.8%（4/37例）、疲労、脱毛症、皮膚乾燥、爪破損各8.1%（3/37例）であり、2回目治療の被験者では、筋痙縮21.4%（3/14例）、皮膚乾燥、鼻乾燥各14.3%（2/14例）であった。［5.参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

甲状腺眼症発症の一因として、IGF-1Rに対する自己免疫反応による眼窩線維芽細胞の活性化が考えられている。本薬は、ヒト型抗IGF-1Rモノクローナル抗体であり、IGF-1Rの下流の細胞内シグナル伝達を阻害する。

18.2 薬理作用

18.2.1 IGF-1Rに対する結合能

本薬のヒトIGF-1Rに対するK_d値は2.2nmol/Lであった。

18.2.2 IGF-1Rの自己リン酸化阻害作用

ヒトIGF-1R発現3T3細胞において、本薬は濃度依存的にIGF-1Rの自己リン酸化を阻害した（IC_{50}値1nmol/L）。

18.2.3 細胞増殖抑制作用

ヒトIGF-1R発現3T3細胞において、本薬は濃度依存的に細胞増殖を抑制した（IC_{50}値6.93nmol/L）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：テプロツムマブ（遺伝子組換え）
Teprotumumab (Genetical Recombination) [JAN]
分子式：軽鎖（$C_{1041}H_{1614}N_{282}O_{333}S_5$）
重鎖（$C_{2197}H_{3396}N_{592}O_{667}S_{15}$）
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。

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。

21. 承認条件

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1) 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）（202X年X月X日承認、CTD2.7.6.4）
2) 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）（202X年X月X日承認、CTD2.7.6.6）
3) 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）（202X年X月X日承認、CTD2.7.6.5）
4) 社内資料：カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験（AGD00065試験）（202X年X月X日承認、CTD2.6.6.6）
5) 社内資料：母集団薬物動態解析（Horizon-PopPK-003報告書）（202X年X月X日承認、CTD2.7.2.1.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アムジェン株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1号
0120-790-549

26. 製造販売業者等

アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

活動性甲状腺眼症

1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠

テプロツムマブは、インスリン様成長因子-1 受容体（IGF-1R）阻害薬として作用する完全ヒト型免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体（mAb）である。テプロツムマブは、ヒト IGF-1R の細胞外ドメインに高い親和性と選択性で結合し、内因性リガンドであるインスリン様成長因子-1（IGF-1）及びインスリン様成長因子-2（IGF-2）の両方による活性化を阻害する。テプロツムマブは IGF-1R を特異的に阻害することで、活動性甲状腺眼症（TED）の病因である眼窩線維芽細胞の自己免疫の活性化を阻害する。本剤を投与することによって TED に伴う炎症、眼球突出、及び複視が軽減され、外科的減圧術の必要性の減少及び生活の質（QoL）の向上などの、より長期的に良好な転帰に繋がる可能性がある。

活動性 TED 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価する臨床開発プログラムには、以下の 4 試験が含まれた。

- HZNP-TEP-303 試験（OPTIC-J 試験）（評価資料）：国内第 3 相多施設共同試験。24 週間の二重遮蔽投与期間（無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較試験）及び 24 週間のオープンラベル投与期間（二重遮蔽投与期間を完了した患者のうち、Week 24 の眼球突出ノンレスポンダーを対象としたオープンラベル試験）から構成された。
- TED01RV 試験（参考資料）：海外第 2 相多施設共同試験。24 週間の二重遮蔽投与期間（無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較試験）及び 48 週間の追跡調査期間から構成された。
- HZNP-TEP-301 試験（OPTIC 試験）（参考資料）：海外第 3 相多施設共同試験。24 週間の二重遮蔽投与期間（無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較試験）及び 48 週間の追跡調査期間から構成された。
- HZNP-TEP-302 試験（OPTIC-X 試験）（参考資料）：海外第 3 相多施設共同試験。OPTIC 試験で 24 週間の二重遮蔽投与期間を完了した患者のうち、OPTIC 試験の Week 24 に眼球突出ノンレスポンダーであった患者、及び Week 24 に眼球突出レスポンダーであったが 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とした。24 週間のオープンラベル投与期間及び 24 週間の追跡調査期間から構成された。追跡調査期間は OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーのみを対象とした。

活動性 TED に対する本剤の有効性を評価するデータとして、OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間の結果を根拠とした。TED01RV 試験及び OPTIC 試験の二重遮蔽投与期間の結果を本剤の有効性を支持するデータとし、また、OPTIC-X 試験の結果を補助的データとした。

OPTIC-J 試験では、中等症又は重症の活動性 TED を伴うバセドウ病と臨床的に診断され、重症度が高い側の眼（試験眼）の Clinical Activity Score（CAS、7 点尺度）が 3 点以上であり、医師の推定に基づき 3 mm 以上の眼球突出の増加（TED 診断前との比較）又は 18 mm 以上の眼球突出を呈する、活動性 TED の発症後 9 ヵ月以内の日本人患者 54 例を組み入れた。患者は、喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）により層別化して、本剤を 3 週間ごと（Q3W）に計 8 回点滴静注（初回投与では 10 mg/kg、その後 7 回の投与では 20 mg/kg）又はプラセボを Q3W で計 8 回点滴静注のいずれかに 1：1（本剤群 27 例、プラセボ群 27 例）の比で無作為に割り付けた。
主要評価項目である Week 24 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 2 mm 以上減少し、かつ僚眼の眼球突出の悪化（2 mm 以上の増加）が認められない患者の割合］について、プラセボ群と比べて本剤群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。
Week 24 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、層別して算出した群間差は 77.78%であった（p<0.0001、95%信頼区間：60.7, 94.8）。解析対象集団及び解析方法を変更した全ての分析結果で Week 24 の眼球突出奏効率に一貫した群間差が認められ、結果の頑健性が確認された（p<0.0001）。
副次評価項目である Week 24 の全般的奏効率、CAS 奏効率、両眼複視奏効率、及び両眼複視完全奏効率はプラセボ群と比べて本剤群で高かった（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で p<0.05、両眼複視奏効率で p=0.2430）。Week 24 の眼球突出、バセドウ病眼症の生活の質に関する質問票（GO-QoL）（総合スコア）、GO-QoL（視機能に関するスコア）、及び GO-QoL（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は、プラセボ群と比べて本剤群で大きかった（p<0.05）。
Week 24 の眼球突出奏効率は、喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、及び性別（男性、女性）のいずれの部分集団でも一貫していた。

海外試験である TED01RV 試験、OPTIC 試験、並びに TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析の主要評価項目及び副次評価項目でも OPTIC-J 試験と一貫した結果が認められ、活動性 TED に対する本剤の有効性が支持された。

OPTIC-J 試験では投与終了後に有効性の持続に関する評価は計画されなかった。海外試験（TED01RV 試験及び OPTIC 試験）では、治験薬を投与しない 48 週間の追跡調査期間のデータを用いて、Week 24 に得られた有効性の持続を評価した。本剤の有効性、安全性、及び薬物動態に人種及び民族間で差がないことが示唆されたことから、海外試験で認められた本剤の有効性の持続が日本人活動性 TED 患者でも得られると推測される。

安全性

OPTIC-J 試験の 24 週間の二重遮蔽投与期間では、本剤投与の活動性 TED 患者 27 例のうち 14 例（51.9%）に副作用が報告された。主な副作用は、脱毛症（14.8%、4 例）、耳鳴（11.1%、3 例）、耳不快感、聴力低下、感音性聴力低下、下痢及び糖尿病（各 7.4%、2 例）等であった。有害事象、臨床検査値、免疫原性、及びバイタルサインの評価から、活動性 TED を有する日本人

患者に対する本剤の安全性が示された。海外試験の安全性の結果も同様であり、OPTIC-J 試験の本剤の安全性を支持するものであった。

要約すると、本剤による治療は、日本では現時点で承認された治療薬が存在せず、顔貌の変化及び視力障害を伴う疾患である TED に対して、先例のない新規の著明な有効性を示した。安全性に関して認められた事象は、概ね管理可能な軽度な事象であった。以上のことから、活動性 TED に対する本剤の良好なベネフィット／リスクが認められた。

これらの結果に基づき、「活動性甲状腺眼症」を効能又は効果として設定した。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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 20mg/kg を 7 回、3 週間間隔で計 8 回点滴静注する。

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

本剤の投与レジメンの選択は、活動性 TED を有する日本人患者を対象とした第 3 相試験（OPTIC-J 試験）を含む 6 試験（TED01RV、OPTIC、OPTIC-X、OPTIC-J、HZNP-TEP-102 及び HZNP-TEP-403 試験）のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果によって裏付けられた。

テプロツムマブは IGF-1R 阻害作用を有する完全ヒト型 mAb である。細胞の受容体に作用する mAb の臨床的有効性を評価する際に考慮すべき重要な因子は、投与期間中の薬剤の標的占有率である。過去の研究で、血清中テプロツムマブ濃度が 20 μg/mL に達すると標的介在性クリアランスの飽和度が 90%を上回る（IGF-1R の飽和度が 90%を上回る）ことが報告されている。この濃度は、in vitro 試験でテプロツムマブが IGF-1R とリガンドの結合を 50%阻害する薬理学的活性を示す濃度である 0.15 μg/mL（1 nM に相当）～1 μg/mL を上回った。解析対象としたレジメン（初回に 10 mg/kg、その後は 20 mg/kg を Q3W で 7 回静脈内投与）を投与された 176 例のデータに対する母集団薬物動態解析でのベイズ推定を用いたポストホック推定値に基づくと、テプロツムマブの最小トラフ濃度（予測値）は、初回投与後に 20.37 μg/mL、定常状態で 68.71 μg/mL であり、投与期間を通してトラフ濃度が 20 μg/mL を上回ることが確認された。したがって、TED 患者の大部分で 20 μg/mL を上回るテプロツムマブのトラフ濃度が維持されると予測される投与レジメンとして、初回に 10 mg/kg、その後は 20 mg/kg を Q3W で 7 回投与するレジメンを選択した。本レジメンで投与した OPTIC-J 試験の日本人活動性 TED 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、Week 3（N=27）で 30.6（26.4, 32.4） μg/mL、Week 12（N=26）で 120.5（106, 137） μg/mL、及び Week 24（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て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、Week 3（10 mg/kg の初回投与後）で 39.3（8.44） μg/mL、Week 24（20 mg/kg の Q3W 投与後）で 159（38.3） μg/mL であった。また、母集団薬物動態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。これらの結果から、テプロツムマブのトラフ濃度は日本人の活動性 TED 患者と全ての TED 患者で同様であり、薬物動態特性も同様であると考えられた。IGF-1R の飽和度が 90%を上回るのに必要な血清中テプロツムマブ濃度を得るために、TED 患者を対象とした臨床試験で使用した投与レジメンが適切であることが確認された。

日本人及び海外の活動性 TED 患者を対象とした臨床試験で、本剤の推奨投与レジメン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。曝露－反応解析の結果、テプロツムマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$）と有効性評価項目（Week 24 の眼球突出奏

効、Week 24 の複視完全奏効、及び Week 24 の両眼複視奏効）との間に意味のある関連は示されなかった。この結果は、推奨投与レジメンで本剤を投与したときのテプロツムマブの曝露量で、曝露―反応曲線がプラトーに達することを示唆しており、活動性 TED 患者に本レジメンで投与したときの本剤の有効性を支持している。また、テプロツムマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$）と安全性評価項目（高血糖、筋痙縮、聴覚障害、及び注入に伴う反応）との間に意味のある関連は示されなかった。
TED 患者を対象とした臨床試験の臨床的有効性及び安全性データ、並びに曝露－反応解析の結果から、日本人活動性 TED 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 10 mg/kg、その後は 20 mg/kg を Q3W で 7 回投与を支持する重要なエビデンスが得られた。したがって、この投与レジメンは、日本人活動性 TED 患者に対して推奨される。

以上の結果及び企業中核データシート（CDS）に基づき、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）として初回投与時には 10 mg/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。」と設定した。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
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	患者の安全性を考慮して、本剤の CDS に基づき設定した。
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。	臨床試験の成績を熟知した上で、期待される有効性だけでなく、聴覚障害のリスクも含めて本剤投与の適用患者を選択すべきことへの注意喚起を促すため設定した。
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。	本剤の CDS に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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場合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。	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、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。
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。	8.2 本剤はインスリン様成長因子 1 受容体（IGF-1R）を阻害することから、成長ホルモンー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。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 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。	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ため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。 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。 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。	本剤の CDS に基づき設定した。
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。	本剤の動物試験の結果及び IGF-1R を阻害する作用機序から、胎児に有害な作用を与える可能性があることから、本剤の CDS に基づき設定した。
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。	本剤の動物試験の結果及び IGF-1R を阻害する作用機序から、胎児に有害な作用を与える可能性があることから、本剤の CDS に基づき設定した。
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。	「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡、QA38）及び本剤の CDS に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。</td><td>本剤の臨床試験で小児に関する利用可能な成績は得られていないことから、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡、QA40）及び本剤の CDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>本剤の CDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 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。
11.1.2 高血糖（1.9%）、糖尿病（3.8%）
11.1.3 Infusion reaction（1.9%）</td><td>11.1 本剤の CDS に基づき設定した。
なお、重大な副作用の発現頻度は、国内第 III 相臨床試験（HZNP-TEP-303 試験）の二重遮蔽投与期間（24 週間）、海外第 III 相試験（HZNP-TEP-301 試験）及び海外第 III 相試験（HZNP-TEP-302 試験）の成績に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>5%以上
10%未満</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>神経系障害</td><td></td><td>味覚不全</td><td>頭痛</td><td>味覚障害</td></tr><tr><td>耳および迷路障害</td><td></td><td></td><td>耳不快感</td><td></td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>下痢</td><td>悪心、口内炎</td><td></td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>脱毛症</td><td>皮膚乾燥</td><td>爪破損</td><td>爪の障害、爪変色</td></tr><tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td>筋痙縮</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>生殖系および乳房障害</td><td></td><td></td><td>無月経</td><td>過少月経、不規則月経、重度月経出血</td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td></td><td>疲労</td><td>無力症</td></tr></table></td><td>11.2 その他の副作用は、国内第 III 相臨床試験（HZNP-TEP-303 試験）の二重遮蔽投与期間（24 週間）、海外第 III 相試験（HZNP-TEP-301 試験）及び海外第 III 相試験（HZNP-TEP-302 試験）の成績、並びに CDS に基づき設定した。発現頻度は、上述の 3 試験の併合解析の結果に基づき設定した。3 試験の併合解析の結果、発現頻度が低く、CDS にて注意喚起されている副作用については、頻度不明としている。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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 10 mL 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。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 1800 mg 未満の場合は 100 mL、投与量 1800 mg 以上の場合は 250 mL 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。	本剤の CDS に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	14.2 本剤の CDS に基づき設定した。
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 3.3%（5/151 例）に抗本薬抗体が発現した。	15.1 本剤の CDS に基づき設定した。

目次

1.9　一般的名称に係る文書.....2
1.9.1　JAN.....2
1.9.2　INN.....2

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

令和 5 年 6 月 6 日付薬生薬審発 0606 第 3 号により通知された。
一般的名称（日本名）：テプロツムマブ（遺伝子組換え）
一般的名称（英名）：Teprotumumab (Genetical Recombination)

1.9.2　INN

（r-INN）teprotumumab［List 63, page 77-78, WHO Drug Information, Vol.24, No.1, 2010］

別紙様式 1

1.10　生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	テプロツムマブ（遺伝子組換え）
販売名：	テッペーザ点滴静注用 500mg
申請者：	アムジェン株式会社
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。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名：チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	ICH ガイドライン Q5A 及び Q5D に従って安全性試験を行い、MCB、WCB 及び EOPC に外来性感染性物質が存在しないことを確認した（別添 1）。
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	該当なし
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	ICH ガイドライン Q5A 及び Q5D に従って、製造工程のウイルスクリアランスバリデーションを実施した（別添 3）。
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別添 2 を参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞 （動物種：チャイニーズハムスター、使用部位：卵巣）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	ICH ガイドライン Q5A 及び Q5D に従って安全性試験を行い、MCB、WCB 及び EOPC に外来性感染性物質が存在しないことを確認した（別添 1）。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当なし
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 2 を参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	ICH ガイドライン Q5A 及び Q5D に従って、製造工程のウイルスクリアランスバリデーションを実施した（別添 3）。

別添 1　CHO 細胞のスクリーニング・管理の内容

マスター・セル・バンク（MCB）及びワーキング・セル・バンク（WCB）の純度試験結果を表 1.10-1 に示す。また、製造終了時の細胞（EOPC）についての純度試験結果を表 1.10-2 に示す。

表 1.10-1　MCB 及び WCB の純度試験結果

試験項目	判定基準	試験結果	
		MCB（ロット[redacted]）	WCB（ロット[redacted]）
非ウイルス試験			
無菌試験	[redacted]		
マイコプラズマ否定			
外来性ウイルス試験			
In vitro ウイルス試験 [a]			
拡張 S^+L^- 試験 [b]			
マウス同種指向性レトロウイルス（XC プラーク試験）			
In vivo ウイルス試験 [c]			
透過型電子顕微鏡による分析			
逆転写酵素			
マウス抗体産生（LCMV 接種）（16 ウイルス）			
ハムスター抗体産生（5 ウイルス）			
ウシウイルス [d]			
ブタウイルス [e]			
マウス微小ウイルス（リアルタイム PCR）			
ウシポリオーマウイルス（リアルタイム PCR）			
確認試験			
[redacted]			

DNA：デオキシリボ核酸、PCR：ポリメラーゼ連鎖反応
[a] [redacted] 日間、指標細胞：[redacted]
[b] [redacted] の *In vitro* での検出
[c] [redacted] 及び [redacted] に接種
[d] 欧州医薬品委員会ガイドライン(CPMP)、9CFR 及び欧州薬局方に準拠
[e] [redacted] を用いた *In vitro* 試験
* [redacted]

表 1.10-2　製造終了時の細胞（EOPC）の純度試験結果

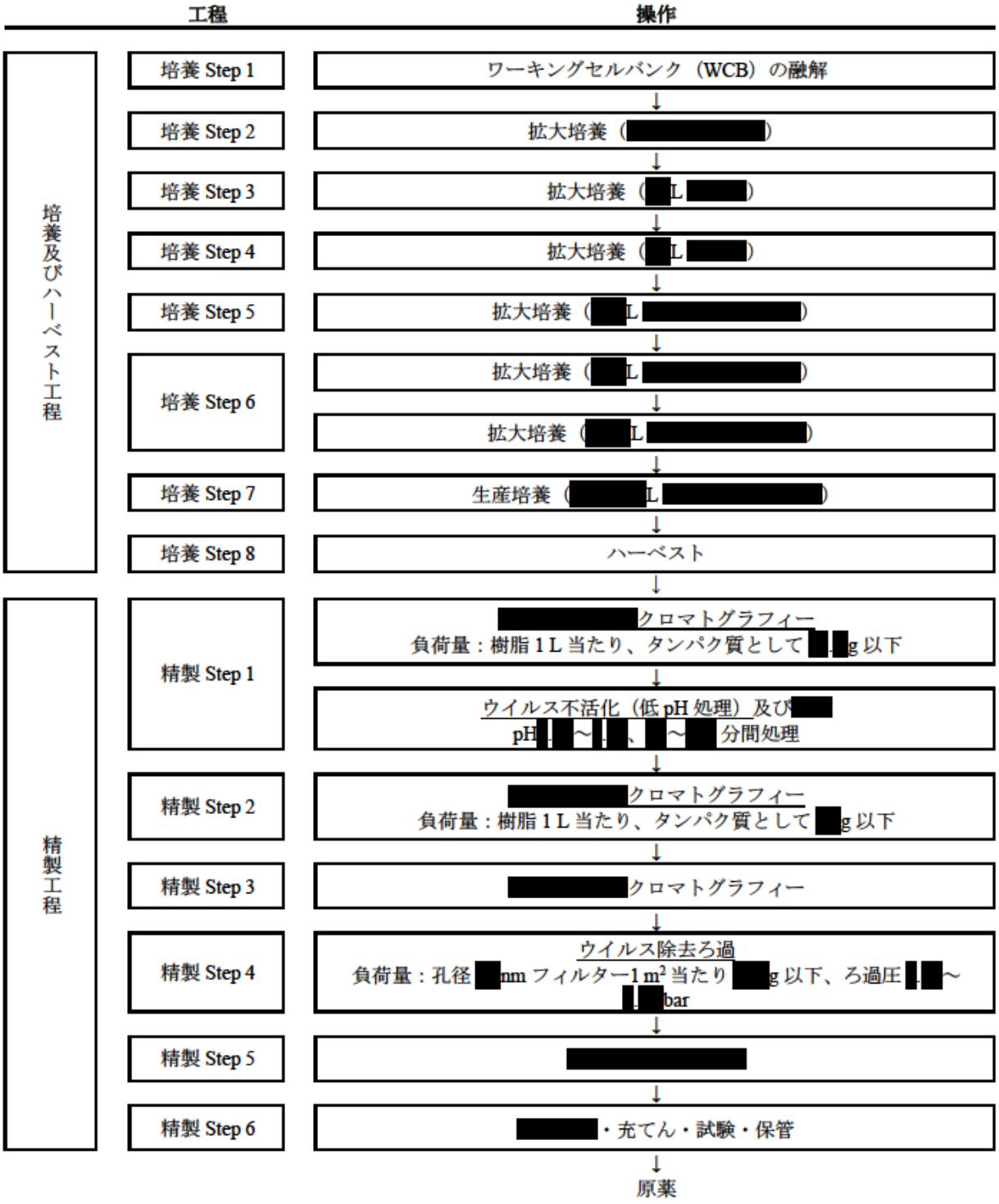
試験項目	判定基準	EOP [redacted]	EOP [redacted]
非ウイルス試験			
無菌試験	[redacted]		
マイコプラズマ否定			
外来性ウイルス試験			
拡張 S^+L^- 試験 [a]			
マウス同種指向性レトロウイルス（XC プラーク試験）			
In vivo ウイルス試験 [b]			
透過型電子顕微鏡による分析			
293 細胞との共培養試験			
ウシポリオーマウイルス（リアルタイム PCR）			
確認試験			
[redacted]			
[redacted]			

DNA：デオキシリボ核酸、PCR：ポリメラーゼ連鎖反応
[a] [redacted] の *In vitro* での検出
[b] [redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]に接種

別添 2　製造工程の概要（フローチャート）

原薬の製造工程の流れ図を図 1.10-1 に示す。ウイルス不活化及び除去処理に下線を付した。

図 1.10-1　原薬の製造工程の流れ図



別添 3　ウイルスクリアランス試験結果の概要

1.　モデルウイルスの選択

本試験では、レトロウイルスである異種指向性マウス白血病ウイルス（XMuLV）、小型の非エンベロープウイルスであるマウス微小ウイルス（MVM）、エンベロープを有するヘルペスウイルスである仮性狂犬病ウイルス（PRV）及び非エンベロープレオウイルスであるレオウイルス 3 型（Reo-3）をモデルウイルスとして用いた。

2.　ウイルスクリアランス試験結果の概要

各工程でのモデルウイルス XMuLV のウイルスクリアランス試験の結果を表 1.10-3 に示す。XMuLV について、総ウイルスクリアランス指数は 19.03 以上と算出された。

表 1.10-3　XMuLV のウイルスクリアランス試験結果（対数減少値）

Process Step	Run 1	Run 2
[redacted] chromatography	[redacted]	[redacted]
Low pH viral inactivation	[redacted]	[redacted]
[redacted] chromatography	[redacted]	[redacted]
Nanofiltration	[redacted]	[redacted]
Cumulative reduction*	≥ 19.03	

* The cumulative reduction factor was calculated using the lower individual result of the separate steps.

本試験に含まれる他の 3 種類のウイルスの結果を表 1.10-4 に示す。この結果は、精製工程全体の適切なウイルスクリアランス能を示している。

表 1.10-4　PRV、MVM 及び Reo-3 のウイルスクリアランス試験結果（対数減少値）

Process Step	PRV		MVM		Reo-3	
	Run 1	Run 2	Run 1	Run 2	Run 1	Run 2
[redacted] chromatography	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Low pH inactivation	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] chromatography	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nanofiltration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

NA：Not Available

1　　第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2.S　原薬

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
3.2.S.1　一般情報				
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2　製造				
3.2.S.2.1	Manufacturers	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing and Process Development	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3　特性				
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4　原薬の管理				
3.2.S.4.1	Specification	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.5　標準品又は標準物質				
3.2.S.5	Reference Standard	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.6　容器及び施栓系				
3.2.S.6	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7　安定性				
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	社内資料	評価資料

1　　第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2.P　製剤

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
3.2.P.1　製剤及び処方				
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2　製剤開発の経緯				
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3　製造				
3.2.P.3.1	Manufacturers-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.1	Manufacturers-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation-Auxiliary Studies-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation-Manufacturing Process-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation-Overview-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4　添加剤の管理				
3.2.P.4.1	Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5　製剤の管理				
3.2.P.5.1	Specification	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料

1　　第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2.P　製剤

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	Batch Analyses-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	Batch Analyses-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.6　標準品又は標準物質				
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7　容器及び施栓系				
3.2.P.7	Container Closure System-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7	Container Closure System-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8　安定性				
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	Stability Data-[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	Stability Data-[redacted]	海外	社内資料	評価資料

1　　第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2.A　その他

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
3.2.A.1	Facilities and Equipment	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.3	Novel Excipients	海外	社内資料	評価資料

3.2.R　各極の要求資料：該当なし

3.3　参考文献：該当なし

2　　第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2.1　薬理試験

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/ 公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.1.1　効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	1033803	Comparison of IGF-1R expression in formalin fixed normal human and normal Cynomolgus monkey tissue (TMAs).	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-2	1019200	Characterization of Human anti IGF-1-Receptor Antibody RO4858696-000 and FITC- RO4858696-000 by Immunocytochemistry and Confocal Laser Scanning Microscopy	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-3	1027532	Affinity of RO4858696 from CHO and SP2/0 cells to the human and cynomolgus monkey IGF-1R.	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-4	1019483	Affinity of RO4858696 to IGF-1R	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-5	1019287	Inhibition of ligand binding to IGF-IR by RO4858696	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-6	1019219	Downmodulation of surface IGF- 1 R by Human anti-IGF-1 -Receptor Antibody RO4858696 in H322M tumor cells *in vitro*	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-7	1027507	Functional assay to assess inhibition of IGF-1R autophosphorylation	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-8	1019078	Inhibition of IGF- 1 Mediated Proliferation by Human anti-IGF- 1 - Receptor Antibody RO4858696 in Human Tumor Cell Lines *in vitro*	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-9	1014449	Acute effect of treatment with rhu anti-IGF-IR antibody <18> (RO4858696-000) on IGF-IR expression of H322M lung tumor xenografts	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-10	1019991	Cross-reactivity of RO4858696 with IGF-IR from mouse and rat	海外	社内資料	参考資料

2　　第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2.1　薬理試験

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/ 公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.1.1-11	1019598	Cynomolgus monkey as IGF-IR cross-reactive species for RO4858696	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.2　副次的薬理試験					
4.2.1.2-1	1019183	Lack of Crossreactivity of Human anti-IGF-1-Receptor Antibody RO4858696-000 to Human Insulin Receptor analyzed by Immunocytochemistry and Confocal Laser Scanning Microscopy	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.2-2	1019286	Cross-reactivity of RO4858696 with human Insulin Receptor	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.3　安全性薬理試験：該当なし					
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験：該当なし					

2　　第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2.2　薬物動態試験

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/ 公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1-1	09009	RO4858696: Method Validation Bioanalytical Report for Analysis of RO4858696 in Monkey Serum by ELISA	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-2	10338	Bioanalytical Method Validation Report for the Quantification of RO4858696 (CHO Material) in Monkey Serum by ELISA	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-3	1028362	Method for determination of Anti-RO4858696 (CHO1 material) in Cynomolgus Monkey Serum by ECLIA (BA Method Bio-57, Ver. 1).	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-4	10405	RO4858696 (IGF-1R):Bioanalytical Method Validation Report for Analysis of Anti-RO4858696 Antibodies (CHO Material) in Monkey Serum by ECLIA	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.2　吸収					
4.2.2.2-1	08864	RO4858696-000-009 (IGF-1R): A Single Intravenous Dose Pharmacokinetic Study in Male Rats (Study No. 08864)	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.2-2	6131-471	RO4858696 (huMab-IGF-1R): Single Dose Pharmacokinetic Study of RO4858696 Following Intravenous Administration to Monkeys	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.2-3	AGD00037	A Single-Dose Intravenous Comparative Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of RO4858696 Administered to Male Cynomolgus Monkeys	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.3　分布：該当なし					
4.2.2.4　代謝：該当なし					
4.2.2.5　排泄：該当なし					
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）：該当なし					
4.2.2.7　その他の薬物動態試験：該当なし					

2　　第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2.3　毒性試験

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/ 公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.3.1　単回投与毒性試験：該当なし					
4.2.3.2　反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	2136-005	RO4858696: 13 - Days Intravenous Pilot Toxicity and Toxicokinetic Study in the Cynomolgus Monkey	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-2	6131-477	Ro 485-8696/F01-01(huMAb-IGF-1R): A 7-Week Intermittent Intravenous Toxicity, Toxicokinetic, and Immunogenicity Study with Ro 485-8696/F01-01 (huMAb-IGF-1R) in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-3	AGD00022	RO4858696: A 13-Week Toxicity and Toxicokinetic Study Administered Once Weekly by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys, with a 12-Week Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-4	AGD00061	A 39-Week Toxicity Study of RO4858696 Administered Once Weekly by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys, with a 24-Week Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3　遺伝毒性試験：該当なし					
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験：該当なし					
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験：該当なし					
4.2.3.4　がん原性試験：該当なし					
4.2.3.4.1　長期がん原性試験：該当なし					
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験：該当なし					
4.2.3.4.3　その他の試験：該当なし					
4.2.3.5　生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験：該当なし					
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験					
4.2.3.5.2-1	AGD00065	Embryo-Fetal Development Study of RO4858696 Administered by Intravenous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.3　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：該当なし					
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験					
4.2.3.5.4-1	AGD00071	RO4858696: A 13-Week Toxicity Study of RO4858696 Administered by Intravenous Injection to Juvenile Cynomolgus Monkeys, with a 13-Week Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.6　局所刺激性試験					

2　　第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2.3　毒性試験

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/ 公表論文	評価資料/ 参考資料
4.2.3.6-1	8250539	Ocular Tolerance Study of Teprotumumab Following Intravitreal Administration in Cynomolgus Monkeys	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7　その他の毒性試験					
4.2.3.7.1　抗原性試験：該当なし					
4.2.3.7.2　免疫毒性試験：該当なし					
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験：該当なし					
4.2.3.7.4　依存性試験：該当なし					
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験：該当なし					
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験：該当なし					
4.2.3.7.7　その他の試験					
4.2.3.7.7-1	1019288	Antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) by RO4858696	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-2	IM1202	RO4858696/F01-01 (huMAb-IGF-1R): Cross-Reactivity Study of RO4858696 with Normal Cynomolgus Monkey Tissues	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-3	IM1163	RO4858696/F01-01 (huMAb-IGF-1R): Cross-Reactivity Study of RO4858696 with Normal Human Tissues	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-4	6131-491	RO4858696/F01-01 (huMAb-IGF-1R): Hemolytic Potential and Blood Compatibility Study	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-5	600237	*In Vitro* Evaluation of the Influence of RO4858696 on Human and Cynomolgus Monkey Whole Blood Hemolysis and Plasma Flocculation	海外	社内資料	評価資料

2　　第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.3　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-1	Agrogiannis, G. D., S. Sifakis, E. S. Patsouris, and A. E. Konstantinidou. 2014. "Insulin-like growth factors in embryonic and fetal growth and skeletal development (Review)." Mol Med Rep 10 (2):579-84. doi: 10.3892/mmr.2014.2258.
4.3-2	Anversa, P., K. Reiss, J. Kajstura, W. Cheng, P. Li, E. H. Sonnenblick, and G. Olivetti. 1995. "Myocardial infarction and the myocyte IGF_1 autocrine system." Eur Heart J 16 Suppl N:37-45.
4.3-3	Bahn, R. S. 2010. "Graves' ophthalmopathy." N Engl J Med 362 (8):726-38. doi: 10.1056/NEJMra0905750.
4.3-4	Baldeschi, L., A. Lupetti, P. Vu, I. M. Wakelkamp, M. F. Prummel, and W. M. Wiersinga. 2007. "Reactivation of Graves' orbitopathy after rehabilitative orbital decompression." Ophthalmology 114 (7):1395-402. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.10.036.
4.3-5	Baserga, R., M. Resnicoff, and M. Dews. 1997. "The IGF-I receptor and cancer." Endocrine 7 (1):99-102. doi: 10.1007/bf02778073.
4.3-6	Bergmann, U., H. Funatomi, M. Yokoyama, H. G. Beger, and M. Korc. 1995. "Insulin-like growth factor I overexpression in human pancreatic cancer: evidence for autocrine and paracrine roles." Cancer Res 55 (10):2007-11.
4.3-7	Boschi, A., Ch Daumerie, M. Spiritus, C. Beguin, M. Senou, D. Yuksel, M. Duplicy, S. Costagliola, M. Ludgate, and M. C. Many. 2005. "Quantification of cells expressing the thyrotropin receptor in extraocular muscles in thyroid associated orbitopathy." Br J Ophthalmol 89 (6):724-9. doi: 10.1136/bjo.2004.050807.
4.3-8	Chen, H., S. J. C. Shan, T. Mester, Y. H. Wei, and R. S. Douglas. 2015. "TSH-mediated TNFalpha production in human fibrocytes is inhibited by teprotumumab, an IGF-1R antagonist." PLoS One 10 (6):e0130322. doi: 10.1371/journal.pone.0130322.
4.3-9	Chen, H., T. Mester, N. Raychaudhuri, C. Y. Kauh, S. Gupta, T. J. Smith, and R. S. Douglas. 2014. "Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes." J Clin Endocrinol Metab 99 (9):E1635-40. doi: 10.1210/jc.2014-1580.
4.3-10	Cohen, A., S. Kousteni, B. Bisikirska, J. G. Shah, J. S. Manavalan, R. R. Recker, J. Lappe, D. W. Dempster, H. Zhou, D. J. McMahon, M. Bucovsky, M. Kamanda-Kosseh, J. Stubby, and E. Shane. 2017. "IGF-1 receptor expression on circulating osteoblast progenitor cells predicts tissue-based bone formation rate and response to teriparatide in premenopausal women with idiopathic osteoporosis." J Bone Miner Res 32 (6):1267-73. doi: 10.1002/jbmr.3109.
4.3-11	Cohen, B. D., D. A. Baker, C. Soderstrom, G. Tkalcevic, A. M. Rossi, P. E. Miller, M. W. Tengowski, F. Wang, A. Gualberto, J. S. Beebe, and J. D. Moyer. 2005. "Combination therapy enhances the inhibition of tumor growth with the fully human anti-type 1 insulin-like growth factor receptor monoclonal antibody CP-751,871." Clin Cancer Res 11 (5):2063-73. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-04-1070.

2　　第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.3　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-12	Douglas, R. S., A. G. Gianoukakis, S. Kamat, and T. J. Smith. 2007. "Aberrant expression of the insulin-like growth factor-1 receptor by T cells from patients with Graves' disease may carry functional consequences for disease pathogenesis." J Immunol 178 (5):3281-7.
4.3-13	Douglas, R. S., N. F. Afifiyan, C. J. Hwang, K. Chong, U. Haider, P. Richards, A. G. Gianoukakis, and T. J. Smith. 2010. "Increased generation of fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy." J Clin Endocrinol Metab 95 (1):430-8. doi: 10.1210/jc.2009-1614.
4.3-14	Douglas, R. S., V. Naik, C. J. Hwang, N. F. Afifiyan, A. G. Gianoukakis, D. Sand, S. Kamat, and T. J. Smith. 2008. "B cells from patients with Graves' disease aberrantly express the IGF-1 receptor: implications for disease pathogenesis." J Immunol 181 (8):5768-74.
4.3-15	Epaud, R., F. Aubey, J. Xu, Z. Chaker, M. Clemessy, A. Dautin, K. Ahamed, M. Bonora, N. Hoyeau, J. F. Flejou, A. Mailleux, A. Clement, A. Henrion-Caude, and M. Holzenberger. 2012. "Knockout of insulin-like growth factor-1 receptor impairs distal lung morphogenesis." PLoS One 7 (11):e48071. doi: 10.1371/journal.pone.0048071.
4.3-16	Ezra, D. G., J. Krell, G. E. Rose, M. Bailly, J. Stebbing, and L. Castellano. 2012. "Transcriptome-level microarray expression profiling implicates IGF-1 and Wnt signalling dysregulation in the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy." J Clin Pathol 65 (7):608-13. doi: 10.1136/jclinpath-2012-200719.
4.3-17	Fowden, A. L., and A. J. Forhead. 2009. "Endocrine regulation of feto-placental growth." Horm Res 72 (5):257-65. doi: 10.1159/000245927.
4.3-18	Girnita, L., A. Girnita, and O. Larsson. 2003. "Mdm2-dependent ubiquitination and degradation of the insulin-like growth factor 1 receptor." Proc Natl Acad Sci U S A 100 (14):8247-52. doi: 10.1073/pnas.1431613100.
4.3-19	Girnita, L., C. Worrall, S. Takahashi, S. Seregard, and A. Girnita. 2014. "Something old, something new and something borrowed: emerging paradigm of insulin-like growth factor type 1 receptor (IGF-1R) signaling regulation." Cell Mol Life Sci 71 (13):2403-27. doi: 10.1007/s00018-013-1514-y.
4.3-20	Girnita, L., S. I. Takahashi, C. Crudden, T. Fukushima, C. Worrall, H. Furuta, H. Yoshihara, F. Hakuno, and A. Girnita. 2016. "Chapter Seven - When phosphorylation encounters ubiquitination: a balanced perspective on IGF-1R signaling." Prog Mol Biol Transl Sci 141:277-311. doi: 10.1016/bs.pmbts.2016.04.001.
4.3-21	Hellström, A., D. Ley, I. Hansen-Pupp, B. Hallberg, L. A. Ramenghi, C. Lofqvist, L. E. Smith, and A. L. Hard. 2016. "Role of insulinlike growth factor 1 in fetal development and in the early postnatal life of premature infants." Am J Perinatol 33 (11):1067-71. doi: 10.1055/s-0036-1586109.
4.3-22	Hoa, N., S. Tsui, N. F. Afifiyan, A. Sinha Hikim, B. Li, R. S. Douglas, and T. J. Smith. 2012. "Nuclear targeting of IGF-1 receptor in orbital fibroblasts from Graves' disease: apparent role of ADAM17." PLoS One 7 (4):e34173. doi: 10.1371/journal.pone.0034173.

2　　第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.3　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-23	Hodak, E., A. B. Gottlieb, M. Anzilotti, and J. G. Krueger. 1996. "The insulin-like growth factor 1 receptor is expressed by epithelial cells with proliferative potential in human epidermis and skin appendages: correlation of increased expression with epidermal hyperplasia." J Invest Dermatol 106 (3):564-70.
4.3-24	Horizon Pharma, USA. IND 112952. Request for Waiver of Fertility and Peri-Postnatal Studies for HZN-001 (Teprotumumab).
4.3-25	Imai, Y., R. Odajima, Y. Inoue, and Y. Shishiba. 1992. "Effect of growth factors on hyaluronan and proteoglycan synthesis by retroocular tissue fibroblasts of Graves' ophthalmopathy in culture." Acta Endocrinol (Copenh) 126 (6):541-52.
4.3-26	Jones, H. E., L. Goddard, J. M. Gee, S. Hiscox, M. Rubini, D. Barrow, J. M. Knowlden, S. Williams, A. E. Wakeling, and R. I. Nicholson. 2004. "Insulin-like growth factor-I receptor signalling and acquired resistance to gefitinib (ZD1839; Iressa) in human breast and prostate cancer cells." Endocr Relat Cancer 11 (4):793-814. doi: 10.1677/erc.1.00799.
4.3-27	Kaiser, U., C. Schardt, D. Brandscheidt, E. Wollmer, and K. Havemann. 1993. "Expression of insulin-like growth factor receptors I and II in normal human lung and in lung cancer." J Cancer Res Clin Oncol 119 (11):665-8.
4.3-28	Kazim, M., R. A. Goldberg, and T. J. Smith. 2002. "Insights into the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy: evolving rationale for therapy." Arch Ophthalmol 120 (3):380-6.
4.3-29	Khandwala, H. M., I. E. McCutcheon, A. Flyvbjerg, and K. E. Friend. 2000. "The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth." Endocr Rev 21 (3):215-44. doi: 10.1210/edrv.21.3.0399.
4.3-30	Kim, H. J., and W. J. Lee. 2009. "Insulin-like growth factor-I induces androgen receptor activation in differentiating C2C12 skeletal muscle cells." Mol Cells 28 (3):189-94. doi: 10.1007/s10059-009-0118-8.
4.3-31	Klover, P., W. Chen, B. M. Zhu, and L. Hennighausen. 2009. "Skeletal muscle growth and fiber composition in mice are regulated through the transcription factors STAT5a/b: linking growth hormone to the androgen receptor." Faseb j 23 (9):3140-8. doi: 10.1096/fj.08-128215.
4.3-32	Kumar, S., S. Iyer, H. Bauer, M. Coenen, and R. S. Bahn. 2012. "A stimulatory thyrotropin receptor antibody enhances hyaluronic acid synthesis in Graves' orbital fibroblasts: inhibition by an IGF-I receptor blocking antibody." J Clin Endocrinol Metab 97 (5):1681-7. doi: 10.1210/jc.2011-2890.
4.3-33	Li, J., R. Dong, J. Yu, S. Yi, J. Da, F. Yu, and Y. Zha. 2018. "Inhibitor of IGF1 receptor alleviates the inflammation process in the diabetic kidney mouse model without activating SOCS2." Drug Des Devel Ther 12:2887-96. doi: 10.2147/dddt.S171638.

2　　第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.3　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-34	Mao, Y., Y. Shang, V. C. Pham, J. A. Ernst, J. R. Lill, S. J. Scales, and J. Zha. 2011. "Polyubiquitination of insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR) activation loop promotes antibody-induced receptor internalization and down-regulation." J Biol Chem 286 (48):41852-61. doi: 10.1074/jbc.M111.288514.
4.3-35	Monami, G., V. Emiliozzi, and A. Morrione. 2008. "Grb10/Nedd4-mediated multiubiquitination of the insulin-like growth factor receptor regulates receptor internalization." J Cell Physiol 216 (2):426-37. doi: 10.1002/jcp.21405.
4.3-36	Naik, V. M., M. N. Naik, R. A. Goldberg, T. J. Smith, and R. S. Douglas. 2010. "Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms." Surv Ophthalmol 55 (3):215-26. doi: 10.1016/j.survophthal.2009.06.009.
4.3-37	Naz, R. K., and P. Padman. 1999. "Identification of insulin-like growth factor (IGF)-1 receptor in human sperm cell." Arch Androl 43 (2):153-9.
4.3-38	O'Neil, C. A., Christian, B., Murphy, C. J., Miller, P., Ver Hoeve, J., Leedle, R., Dubielzig, R. R., Beyer, J. C., Albert, D. M., and Davis, M., "Safety Evaluation of Intravitreal Administration of rhugFab VEGF in Cynomolgus Monkeys for 3 Months," Investigative Ophthalmology and Visual Science, 40:Abstract 732 (2000).
4.3-39	O'Neil, C. A., Miller, P. E., Christian, B., Leedle, R., Dubielzig, R., Beyer, J. C., Nork, T. M., Wabers, H., Neider, M., and Murphy, C. J., "Safety Evaluation of Differing Schedules of Intravitreal Administration of rhuFab VEGF in Cynomolgus Monkeys for Two Months," Investigative Ophthalmology and Visual Science, 41:Abstract 1212 (2001).
4.3-40	O'Neil, C. A., Miller, P. E., Christian, B. J., Beyer, J. C., Bentley, E., Ver Hoeve, J. N., Nork, T. M., Leedle, R. A., Dubielzig, R. R., and Albert, D. M., "26-Week Intravitreal Injection Toxicity Study with rhuFab VEGF in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery," Investigative Ophthalmology and Visual Science, 44:ARVO E-Abstract 3929 (2003).
4.3-41	Perrini, S., A. Natalicchio, L. Laviola, A. Cignarelli, M. Melchiorre, F. De Stefano, C. Caccioppoli, A. Leonardini, S. Martemucci, G. Belsanti, S. Miccoli, A. Ciampolillo, A. Corrado, F. P. Cantatore, R. Giorgino, and F. Giorgino. 2008. "Abnormalities of insulin-like growth factor-I signaling and impaired cell proliferation in osteoblasts from subjects with osteoporosis." Endocrinology 149 (3):1302-13. doi: 10.1210/en.2007-1349.
4.3-42	Pritchard, J., N. Horst, W. Cruikshank, and T. J. Smith. 2002. "Igs from patients with Graves' disease induce the expression of T cell chemoattractants in their fibroblasts." J Immunol 168 (2):942-50.
4.3-43	Pritchard, J., R. Han, N. Horst, W. W. Cruikshank, and T. J. Smith. 2003. "Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway." J Immunol 170 (12):6348-54.
4.3-44	Ryman, J. T., and B. Meibohm. 2017. "Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies." CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 6 (9):576-88. doi: 10.1002/psp4.12224.

2　　第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.3　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-45	Schumacher, R., L. Mosthaf, J. Schlessinger, D. Brandenburg, and A. Ullrich. 1991. "Insulin and insulin-like growth factor-1 binding specificity is determined by distinct regions of their cognate receptors." J Biol Chem 266 (29):19288-95.
4.3-46	Sehat, B., S. Andersson, L. Girnita, and O. Larsson. 2008. "Identification of c-Cbl as a new ligase for insulin-like growth factor-I receptor with distinct roles from Mdm2 in receptor ubiquitination and endocytosis." Cancer Res 68 (14):5669-77. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6364.
4.3-47	Sehat, B., S. Andersson, R. Vasilcanu, L. Girnita, and O. Larsson. 2007. "Role of ubiquitination in IGF-1 receptor signaling and degradation." PLoS One 2 (4):e340. doi: 10.1371/journal.pone.0000340.
4.3-48	Sempowski, G., J. Thomasch, M. Gooding, L. Hale, L. Edwards, E. Ciafaloni, D. Sanders, J. Massey, D. Douek, R. Koup, and B. Haynes. 2001. "Effect of thymectomy on human peripheral blood T cell pools in myasthenia gravis." J Immunol 166 (4):2808-17.
4.3-49	Smith, T. J. 2010. "Potential role for bone marrow-derived fibrocytes in the orbital fibroblast heterogeneity associated with thyroid-associated ophthalmopathy." Clin Exp Immunol 162 (1):24-31. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04219.x.
4.3-50	Smith, T. J. 2018. "New advances in understanding thyroid-associated ophthalmopathy and the potential role for insulin-like growth factor-I receptor." F1000Res 7:134. doi: 10.12688/f1000research.12787.1.
4.3-51	Smith, T. J. 2019. "The insulin-like growth factor-I receptor and its role in thyroid-associated ophthalmopathy." Eye (Lond) 33 (2):200-5. doi: 10.1038/s41433-018-0265-2.
4.3-52	Smith, T. J., and J. A. Janssen. 2017. "Building the case for insulin-like growth factor receptor-I involvement in thyroid-associated ophthalmopathy." Front Endocrinol (Lausanne) 7:167. doi: 10.3389/fendo.2016.00167.
4.3-53	Smith, T. J., and N. Hoa. 2004. "Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor." J Clin Endocrinol Metab 89 (10):5076-80. doi: 10.1210/jc.2004-0716.
4.3-54	Song, D., R. Wang, Y. Zhong, W. Li, H. Li, and F. Dong. 2012. "Locally produced insulin-like growth factor-1 by orbital fibroblasts as implicative pathogenic factor rather than systemically circulated IGF-1 for patients with thyroid-associated ophthalmopathy." Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 250 (3):433-40. doi: 10.1007/s00417-011-1876-5.
4.3-55	Stan, M. N., and R. S. Bahn. 2010. "Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy." Thyroid 20 (7):777-83. doi: 10.1089/thy.2010.1634.

2　　第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.3　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
4.3-56	Tsui, S., V. Naik, N. Hoa, C. J. Hwang, N. F. Afifiyan, A. Sinha Hikim, A. G. Gianoukakis, R. S. Douglas, and T. J. Smith. 2008. "Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease." J Immunol 181 (6):4397-405.
4.3-57	Ullrich, A., A. Gray, A. W. Tam, T. Yang-Feng, M. Tsubokawa, C. Collins, W. Henzel, T. Le Bon, S. Kathuria, E. Chen, et al. 1986. "Insulin-like growth factor I receptor primary structure: comparison with insulin receptor suggests structural determinants that define functional specificity." Embo j 5 (10):2503-12.
4.3-58	van der Laan, B. F., J. L. Freeman, and S. L. Asa. 1995. "Expression of growth factors and growth factor receptors in normal and tumorous human thyroid tissues." Thyroid 5 (1):67-73. doi: 10.1089/thy.1995.5.67.
4.3-59	Vecchione, A., A. Marchese, P. Henry, D. Rotin, and A. Morrione. 2003. "The Grb10/Nedd4 complex regulates ligand-induced ubiquitination and stability of the insulin-like growth factor I receptor." Mol Cell Biol 23 (9):3363-72. doi: 10.1128/mcb.23.9.3363-3372.2003.
4.3-60	Venken, K., S. Movérare-Skrtic, J. J. Kopchick, K. T. Coschigano, C. Ohlsson, S. Boonen, R. Bouillon, and D. Vanderschueren. 2007. "Impact of androgens, growth hormone, and IGF-I on bone and muscle in male mice during puberty." J Bone Miner Res 22 (1):72-82. doi: 10.1080/14041040701390278.
4.3-61	Wakelkamp, I. M., O. Bakker, L. Baldeschi, W. M. Wiersinga, and M. F. Prummel. 2003. "TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients." Clin Endocrinol (Oxf) 58 (3):280-7.
4.3-62	Wang, Y., and T. J. Smith. 2014. "Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy." Invest Ophthalmol Vis Sci 55 (3):1735-48. doi: 10.1167/iovs.14-14002.
4.3-63	Weightman, D. R., P. Perros, I. H. Sherif, and P. Kendall-Taylor. 1993. "Autoantibodies to IGF-1 binding sites in thyroid associated ophthalmopathy." Autoimmunity 16 (4):251-7.
4.3-64	Wu, Y. C., M. Zhu, and D. M. Robertson. 2012. "Novel nuclear localization and potential function of insulin-like growth factor-1 receptor/insulin receptor hybrid in corneal epithelial cells." PLoS One 7 (8):e42483. doi: 10.1371/journal.pone.0042483.

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2　臨床試験一覧表

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/ 公表論文	評価資料/ 参考資料	申請電子データの 有無
5.2	臨床試験一覧表	－	社内資料	－	無

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3　試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/ 公表論文	評価資料/ 参考資料	申請電子データ の有無
5.3.1　生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書：該当なし						
5.3.1.2　比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書：該当なし						
5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書：該当なし						
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1	2165-006	Validation of a Ligand Binding Assay to Detect RV-001 in Human Serum	海外	社内資料	参考資料	無
	2165-006 Addendum 1	Validation of a Ligand Binding Assay to Detect RV-001 in Human Serum Addendum 1	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.2	2165-002	Validation of a Ligand Binding Method to Detect Anti-RV 001 Antibodies in Human Serum	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.3	AR138-C1133-17-0124	QUANTITATIVE DETERMINATION OF TEPROTUMUMAB (HZN-001) IN HUMAN SERUM USING AN ELECTROCHEMIlLUMINESCENT (ECL) ASSAY	海外	社内資料	参考資料	無
	AR138-C1133-17-0124 Addendum 1	QUANTITATIVE DETERMINATION OF TEPROTUMUMAB (HZN-001) IN HUMAN SERUM USING AN ELECTROCHEMIlLUMINESCENT (ECL) ASSAY Addendum 1	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.4	AR138-C1133-17-0128	QUALITATIVE DETERMINATION OF ANTIBODIES TO TEPROTUMUMAB IN HUMAN SERUM USING AN ELECTROCHEMILUMINESCENT (ECL) ASSAY	海外	社内資料	参考資料	無
	AR138-C1133-17-0128 Addendum1	QUALITATIVE DETERMINATION OF ANTIBODIES TO TEPROTUMUMAB IN HUMAN SERUM USING AN ELECTROCHEMILUMINESCENT (ECL) ASSAY ADDENDUM 1 AMENDMENT 1	海外	社内資料	参考資料	無
	AR138-C1133-17-0128 Addendum 2	QUALITATIVE DETERMINATION OF ANTIBODIES TO HZN-001 IN HUMAN SERUM USING AN ACID DISSOCIATION MASTERMIX ELECTROCHEMILUMINESCENT (ECL) ASSAY LONG TERM STABILITY	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.5	BIO.VR.0029-2772.01	Validation of a Ligand Binding Assay for the Quantitative Determination of Teprotumumab in Human Serum by Electrochemiluminescence Detection	海外	社内資料	参考資料	無
	BIO.VR.0029-2772.02	Validation of a Ligand Binding Assay for the Quantitative Determination of Teprotumumab in Human Serum by Electrochemiluminescence Detection	海外	社内資料	参考資料	無
	BIO.VR.0029.2772.03	Validation of a Ligand Binding Assay for the Quantitative Determination of Teprotumumab in Human Serum by Electrochemiluminescence Detection	海外	社内資料	参考資料	無

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3　試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/ 公表論文	評価資料/ 参考資料	申請電子データ の有無
5.3.1.4.6	BIO.VR.0029-2773.02	Validation of a Ligand Binding Assay for Determination of Antibodies Against Teprotumumab in Human Serum by Electrochemiluminescence	海外	社内資料	参考資料	無
	BIO.VR.0029-2773.03	Validation of a Ligand Binding Assay for Determination of Antibodies Against Teprotumumab in Human Serum by Electrochemiluminescence	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.7	AR138-C1133-18-0043	METHOD VALIDATION REPORT OF A CELL BASED ASSAY FOR THE DETECTION OF NEUTRALIZING ANTIBODIES TO TEPROTUMUMAB (HZN-001) IN HUMAN SERUM USING THE DISCOVERX PATHHUNTER® IGF1R BIOASSAY	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4.8	50482	Cell-Based Assay for Detection of Neutralizing Antibodies to Teprotumumab (HZN-001)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書：該当なし						
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書：該当なし						
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書：該当なし						
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書：該当なし						
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1.1	HZNP-TEP-102 CSR	A Phase 1, Open-Label, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TEPEZZA Subcutaneous Administration in Healthy Adult Subjects	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.2　患者における PK 及び初期忍容性試験報告書：該当なし						
5.3.3.3　内因性要因を検討した PK 試験報告書：該当なし						
5.3.3.4　外因性要因を検討した PK 試験報告書：該当なし						
5.3.3.5　ポピュレーション PK 試験報告書						
5.3.3.5.1	Horizon-PopPK-003	Population Pharmacokinetic Analysis of Teprotumumab in Healthy Subjects and Patients with Active or Chronic Thyroid Eye Disease	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1　健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書：該当なし						
5.3.4.2　患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						
5.3.4.2.1	HZN-ER-003	Population Exposure-response Analysis of Teprotumumab in Patients with Active and Chronic Thyroid Eye Disease	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書						

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3　試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/ 公表論文	評価資料/ 参考資料	申請電子データ の有無
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1	TED01RV CSR for Treatment Period	A Multicenter, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of Teprotumumab (HZN-001), an Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) Antagonist Antibody (Fully Human), Administered Every 3 Weeks (q3W) by Intravenous (IV) Infusion in Patients Suffering from Active Thyroid Eye Disease (TED)	海外	社内資料	参考資料	有
	TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period	A Multicenter, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of Teprotumumab (HZN-001), an Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) Antagonist Antibody (Fully Human), Administered Every 3 Weeks (q3W) by Intravenous (IV) Infusion in Patients Suffering from Active Thyroid Eye Disease (TED)	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.5.1.2	HZNP-TEP-301（OPTIC）CSR for Treatment Period	A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects with Active Thyroid Eye Disease	海外	社内資料	参考資料	有
	HZNP-TEP-301（OPTIC）CSR Addendum for Follow-up Period	A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects with Active Thyroid Eye Disease	海外	社内資料	参考資料	有
	HZNP-TEP-301（OPTIC）CSR Addendum for Follow-up Contact Period	A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects with Active Thyroid Eye Disease	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.5.1.3	HZNP-TEP-303（OPTIC-J）CSR for Double-masked Treatment Period	A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Trial Evaluating HZN-001 (teprotumumab) Treatment in Japanese Patients with Active Thyroid Eye Disease	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2　非対照試験報告書						
5.3.5.2.1	HZNP-TEP-302（OPTIC-X）CSR for Treatment Period and Follow-up Period	Multicenter, Safety and Efficacy, Open-label Extension Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects with Thyroid Eye Disease (OPTIC-X)	海外	社内資料	参考資料	有
	HZNP-TEP-302（OPTIC-X）CSR Addendum for Follow-up Contact Period	Multicenter, Safety and Efficacy, Open-label Extension Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects with Thyroid Eye Disease (OPTIC-X)	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Effectiveness version 1	Integrated Summary of Efficacy TED01RV, HZNP-TEP-301	海外	社内資料	参考資料	有

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3　試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/ 公表論文	評価資料/ 参考資料	申請電子データ の有無
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Safety version 2	Integrated Summary of Safety for Teprotumumab	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.5.3.3	EVA-23936-01	Evidence Dossier to Support The Grave's Ophthalmopathy – Quality of Life (GO-QOL) Questionnaire for Patients with Thyroid Eye Disease	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書						
5.3.5.4.1	HZNP-TEP-403 CSR for Double-masked Treatment Period	A Phase 4, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TEPEZZA® in Treating Patients with Chronic (Inactive) Thyroid Eye Disease	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	－	Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) Reporting Interval: 21 Jan 2020 to 20 Apr 2020	海外	社内資料	－	－
5.3.6.2	－	Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) Reporting Interval: 21 April 2020 through 20 July 2020	海外	社内資料	－	－
5.3.6.3	－	Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) Reporting Interval: 21 July 2020 through 20 October 2020	海外	社内資料	－	－
5.3.6.4	－	Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) Reporting Interval: 21 October 2020 through 20 January 2021	海外	社内資料	－	－
5.3.6.5	－	Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) Reporting Interval: 21 Jan 2021 to 20 Apr 2021	海外	社内資料	－	－
5.3.6.6	－	Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) Reporting Interval: 21 Apr 2021 to 20 Jul 2021	海外	社内資料	－	－
5.3.6.7	－	Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) Reporting Interval: 21 Jul 2021 to 20 Oct 2021	海外	社内資料	－	－
5.3.6.8	－	Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) Reporting Interval: 21 Oct 2021 to 20 Jan 2022	海外	社内資料	－	－
5.3.6.9	－	Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) Reporting Period: 21 Jan 2022 to 20 Apr 2022	海外	社内資料	－	－
5.3.6.10	－	Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) Reporting Period: 21 Apr 2022 to 20 Jul 2022	海外	社内資料	－	－

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3　試験報告書及び関連情報

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/ 公表論文	評価資料/ 参考資料	申請電子データ の有無
5.3.6.11	－	Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) Reporting Period: 21 Jul 2022 to 20 Oct 2022	海外	社内資料	－	－
5.3.6.12	－	Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) Reporting Period: 21 Oct 2022 to 20 Jan 2023	海外	社内資料	－	－
5.3.6.13	－	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) Reporting Period: 21 Jan 2023 to 20 Jul 2023	海外	社内資料	－	－
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.2	－	副作用発現症例一覧表	－	社内資料	－	－
5.3.7.3	－	重篤な有害事象発現症例一覧表	－	社内資料	－	－
5.3.7.4	－	臨床検査値異常変動症例一覧表	－	社内資料	－	－

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-1	Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, Lantz O, Berg G, Calissendorff J, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. Eur J Endocrinol. 2011;165(6):899-905.
5.4-2	American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
5.4-3	Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 2010;362(8):726-38.
5.4-4	Baldeschi L, Morris DS. Orbital decompression. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach - Questions and Answers. 3rd ed. Basel, Karger, 2017:211-29.
5.4-5	Baril C, Pouliot D, Molgat Y. Optic neuropathy in thyroid eye disease: results of the balanced decompression technique. Can J Ophthalmol. 2014;49(2):162-6.
5.4-6	Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. Eur Thyroid J. 2016;5(1):9-26.
5.4-7	Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. Eur J Endocrinol. 2008;158(3):273-85.
5.4-8	Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12):4454-63.
5.4-9	Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. J Clin Endocrinol Metab. 1983;56(6):1139-44.
5.4-10	Bartalena L, Piantanida E. Cigarette smoking: number one enemy for Graves ophthalmopathy. Pol Arch Med Wewn. 2016;126(10):725-6.
5.4-11	Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. Endocr Rev. 2000;21:168-99.

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-12	Bartalena L. Graves' orbitopathy: imperfect treatments for a rare disease. Eur Thyroid J. 2013;2(4):259-69.
5.4-13	Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Long-term follow-up of Graves ophthalmopathy in an incidence cohort. Ophthalmology. 1996;103(6):958-62.
5.4-14	Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. Trans Am Ophthalmol Soc. 1994;92:477-588.
5.4-15	Boschi A, Daumerie C, Spiritus M, Beguin C, Senou M, Yuksel D, et al. Quantification of cells expressing the thyrotropin receptor in extraocular muscles in thyroid associated orbitopathy. Br J Ophthalmol. 2005;89(6):724-9.
5.4-16	Boulakh L, Nygaard B, Bek T, Faber J, Heegaard S, Toft PB, et al. Nationwide Incidence of Thyroid Eye Disease and Cumulative Incidence of Strabismus and Surgical Interventions in Denmark. JAMA Ophthalmol. 2022;140(7):667-73.
5.4-17	Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, et al. Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. Thyroid. 2022;32(12):1439-70.
5.4-18	Chang TC, Liao SL. Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: A double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. J Endocrinol Invest. 2006;29(5):413-22.
5.4-19	Chen H, Mester T, Raychaudhuri N, Kauh CY, Gupta S, Smith TJ, et al. Teprotumumab, an IFG-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(9):E1635-40.
5.4-20	Chen H, Shan SJC, Mester T, Wei Y-H, Douglas RS. TSH-Mediated TNFα Production in Human Fibrocytes Is Inhibited by Teprotumumab, and IGF-1R Antagonist. PLoS One. 2015;10(6)e0130322.
5.4-21	Chen HX, Sharon E. IGF-1R as an anti-cancer target - trials and tribulations. Chin J Cancer. 2013;32(5):242-52.
5.4-22	Chng CL, Seah LL, Khoo DHC. Ethnic differences in the clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. Best Pract Res Clin Endocinol Metab. 2012;26(3):249-58.

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-23	Czarnywojtek A, Komar-Rychlicka K, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Sawicka-Gutaj N, Woliński K, Gut P, et al. Efficacy and safety of radioiodine therapy for mild Graves ophthalmopathy depending on cigarette consumption: a 6-month follow-up. Pol Arch Med Wewn. 2016;126(10):746-53.
5.4-24	Dickinson AJ. Clinical manifestations. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach - Questions and Answers. 2nd ed. Basel, Karger, 2010:1-25.
5.4-25	Dickinson AJ. Clinical manifestations. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach - Questions and Answers. 3rd ed. Basel, Karger, 2017:1-25.
5.4-26	Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(10):633-59.
5.4-27	Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. N Engl J Med. 2020;382(4):341-52.
5.4-28	Douglas RS, Kahaly GJ, Ugradar S, Elflein H, Ponto KA, Fowler BT, et al. Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment: OPTIC-X Study. Ophthalmology. 2022;129(4):438-49.
5.4-29	EMA. Guideline on the Evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. December 2015.
5.4-30	EMA. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. February 2005.
5.4-31	EMEA. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. June 2007.
5.4-32	Ezra DG, Krell J, Rose GE, Bailly M, Stebbing J, Castellano L. Transcriptome-level microarray expression profiling implicates IGF-1 and Wnt signalling dysregulation in the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy. J Clin Pathol. 2012 Jul;65(7):608-13.
5.4-33	FDA Guidance for Industry: Assay development and validation for immunogenicity testing of therapeutic protein products. April 2016.

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-34	FDA Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. May 2001.
5.4-35	FDA Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. May 2018.
5.4-36	FDA Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products —Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. February 2019.
5.4-37	FDA. Guidance for industry: Pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. May 2003.
5.4-38	FDA. Guidance for industry: Pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing. September 2020.
5.4-39	FDA. Guidance for industry: Population pharmacokinetics. February 2022.
5.4-40	Ferlov-Schwensen C, Brix TH, Hegedüs L. Death by Suicide in Graves' Disease and Graves' Orbitopathy: A Nationwide Danish Register Study. Thyroid. 2017;27(12):1475-80.
5.4-41	Gillespie EF, Smith TJ, Douglas RS. Thyroid eye disease: towards an evidence base for treatment in the 21st century. Curr Neurol Neurosci Rep. 2012;12(3):318-24.
5.4-42	Gorman CA, Garrity JA, Fatourechi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. Ophthalmology. 2001;108(9);1523-34.
5.4-43	Hahn E, Laperriere N, Millar BA, Oestreicher J, McGowan H, Krema H, et al. Orbital radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: measuring clinical efficacy and impact. Pract Radiat Oncol. 2014;4(4):233-9.
5.4-44	Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res. 2011;20(10):1727-36.

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-45	Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. Intern Med. 2014;53(5):353-60.
5.4-46	Hoa N, Tsui S, Afifiyan NF, Hikim AS, Li B, Douglas RS, et al. Nuclear targeting of IGF-1 receptor in orbital fibroblasts from Graves' disease: apparent role of ADAM17. PLoS One. 2012;7(4):e34173.
5.4-47	Jain AP, Gellada N, Ugradar S, Kumar A, Kahaly G, Douglas R. Teprotumumab reduces extraocular muscle and orbital fat volume in thyroid eye disease. Br J Ophthalmol. 2022;106(2):165-71.
5.4-48	Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, Sile S, Smith TJ. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment Follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(6):360-72.
5.4-49	Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63(4):395-402.
5.4-50	Kendall-Taylor P, Crombie AL, Stephenson AM, Hardwick M, Hall K. Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves' ophthalmopathy. BMJ. 1988;297(6663):1574-8.
5.4-51	Kotwal A, Stan M. Current and Future Treatments for Graves' Disease and Graves' Ophthalmopathy. Horm Metab Res. 2018;50(12):871-86.
5.4-52	Kozaki A, Inoue R, Komoto N, Maeda T, Inoue Y, Inoue T, et al. Proptosis in dysthyroid ophthalmopathy: a case series of 10,931 Japanese cases. Optom Vis Sci. 2010;87(3):200-4.
5.4-53	Kumar S, Iyer S, Bauer H, Coenen M, Bahn RS. A stimulatory thyrotropin receptor antibody enhances hyaluronic acid synthesis in graves' orbital fibroblasts: inhibition by an IGF-I receptor blocking antibody. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(5):1681-7.
5.4-54	Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012;26(3):273-9.
5.4-55	Marcocci C, Watt T, Altea MA, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J, et al. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. Eur J Endocrinol. 2012;166(2):247-53.

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-56	MedDRA: Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries (SMQs) Version 20.1 (September 2017). Available at: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_20_1_english.pdf
5.4-57	Miśkiewicz P, Kryczka A, Ambroziak U, Rutkowska B, Główczyńska R, Opolski G, et al. Is high dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' orbitopathy safe? Endokrynol Pol. 2014;65(5):402-13.
5.4-58	Moleti M, Giuffrida G, Sturniolo G, Squadrito G, Campennì A, Morelli S, et al. Acute liver damage following intravenous glucocorticoid treatment for Graves' ophthalmopathy. Endocrine. 2016;54(1):259-68.
5.4-59	Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. Br J Ophthalmol. 1989;73(8):639-44.
5.4-60	Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, García MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. Lancet. 2000;355(9214):1505-9.
5.4-61	Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. Clin Endocrinol (Oxf). 1993;38(4):367-72.
5.4-62	Perros P, Neoh C, Dickinson J. Thyroid eye disease. BMJ. 2009;338:b560.
5.4-63	Ponto KA, Merkesdal S, Hommel G, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Public health relevance of Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(1):145-52.
5.4-64	Ponto KA, Pitz S, Pfeiffer N, Hommel G, Weber MM, Kahaly GJ. Quality of life and occupational disability in endocrine orbitopathy. Dtsch Arztebl Int. 2009;106(17):283-9.
5.4-65	Pritchard J, Han R, Horst N, Cruikshank WW, Smith TJ. Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway. J Immunol. 2003;170(12):6348-54.
5.4-66	Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(1):15-20.

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-67	Rodriguez I, Erdman A, Padhi D, Garnett CE, Zhao H, Targum SL, et al. Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins-scientific discussion. Am Heart J. 2010;160(4):627-34.
5.4-68	Rootman DB, Golan S, Pavlovich P, Rootman J. Postoperative Changes in Strabismus, Ductions, Exophthalmometry, and Eyelid Retraction After Orbital Decompression for Thyroid Orbitopathy. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2017;33(4):289-93.
5.4-69	Rootman J. Diseases of the Orbit: a Multidisciplinary Approach. 2nd ed. Philadelphia (Pa.): Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
5.4-70	Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26(10):1343-421.
5.4-71	Rundle FF, Wilson CW. Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. Clin Sci. 1945;5(3-4):177-94.
5.4-72	Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6(9):576-88.
5.4-73	Sadeghi-Tari A, Jamshidian-Tehrani M, Nabavi A, Sharif-Kashani S, Elhami E, Hassanpour N, et al. Effect of smoking on retrobulbar blood flow in thyroid eye disease. Eye (Lond). 2016;30(12):1573-8.
5.4-74	Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):422-31.
5.4-75	Sikder S, Weinberg RS. Thyroid eye disease: pathogenesis and treatment. Ophthalmologica. 2010;224(4):199-203.
5.4-76	Smith TJ, Hoa N. Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(10):5076-80.
5.4-77	Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. N Engl J Med. 2017;376(18):1748-61.

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-78	Smith TJ. Insulin-like growth factor-I regulation of immune function: a potential therapeutic target in autoimmune diseases? Pharmacol Rev. 2010;62(2):199-236.
5.4-79	Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of graves ophthalmopathy. Med Clin North Am. 2012;96(2): 311-28.
5.4-80	Stan MN, Garrity JA, Bradley EA, Woog JJ, Bahn MM, Brennan MD, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(12):4817-24.
5.4-81	Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves’ orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):432-41.
5.4-82	Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment modalities for Graves’ ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(8):2708-16.
5.4-83	Strianese D, Iuliano A, Ferrara M, Comune C, Baronissi I, Napolitano P, et al. Methotrexate for the treatment of thyroid eye disease. J Ophthalmol. 2014:2014:128903.
5.4-84	Tarceva® [Package Insert]. South San Francisco, CA: Genentech USA, Inc; 2016.
5.4-85	Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP, Gerding MN, Baldeschi L, Kalmann R, et al. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. Clin Endoclinol (Oxf). 2001;54(3):391-8.
5.4-86	Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, Prummel MF, Wiersinga WM. Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves’ ophthalmopathy: the GO QOL. Br J Ophthalmol. 1998;82(7):773-9.
5.4-87	Torizuka K, Imura H, Konishi J, Inada M, Furukawa Y, Yoshida S, et al. A statistical survey on Japanese patients with malignant exophthalmos. Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi. 1981;57(1):1-16.
5.4-88	Tsui S, Naik V, Hoa N, Hwang CJ, Afifiyan NF, Hikim AS, et al. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves’ disease. J Immunol. 2008;181(6):4397-405.

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-89	Ugradar S, Shi L, Wang Y, Mester T, Yang H, Douglas RS. Teprotumumab for non-inflammatory thyroid eye disease (TED): evidence for increased IGF-1R expression. Eye (Lond). 2021;35(9):2607-12.
5.4-90	Ugradar S, Wang Y, Mester T, Kahaly GJ, Douglas R. Improvement of asymmetric thyroid eye disease with teprotumumab. Br J Ophthalmol. 2022;106(6):755-9.
5.4-91	van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo controlled study. Eur J Endocrinol. 2008;158(2):229-37.
5.4-92	van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide: basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. EuroQol Research Foundation. 2015.
5.4-93	Verity DH, Rose GE. Acute thyroid eye disease (TED): principles of medical and surgical management. Eye (Lond). 2013;27(3):308-19.
5.4-94	Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. Clin J Oncol Nurs. 2010;14(2):E10-21.
5.4-95	Wang Y, Wang M, Wang Q, Geng Z, Sun M. Incidence and risk of infections associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget. 2017;8(17):29406-15.
5.4-96	Watanabe N, Kozaki A, Inoue K, Narimatsu H, Shinohara M, LoPresti MG. Prevalence, Incidence, and Clinical Characteristics of Thyroid Eye Disease in Japan. J Endocr Soc. 2024;8(1):1-8.
5.4-97	Wichary H, Gasińska T. Methylprednisolone and hepatotoxicity in Graves' ophthalmopathy. Thyroid. 2012;22(1):64-9.
5.4-98	Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012;26(3):359-70.
5.4-99	Wu CY, Niziol LM, Musch DC, Kahana A. Thyroid-Related Orbital Decompression Surgery: A Multivariate Analysis of Risk Factors and Outcomes. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2017;33(3):189-95.

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-100	Xin Y, Xu F, Gao Y, Bhatt N, Chamberlain J, Sile S, et al. Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationship of Teprotumumab, an Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor-Blocking Antibody, in Thyroid Eye Disease. Clin Pharmacokinet. 2021;60(8):1029-40.
5.4-101	Xu N, Cui Y, Xie T, Zheng M. Comparative Efficacy of Medical Treatments for Thyroid Eye Disease: A Network Meta-Analysis. J Ophthalmol. 2018:7184163.
5.4-102	Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):320-32.
5.4-103	Zhou H, Mascelli MA. Mechanisms of monoclonal antibody-drug interactions. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011;51:359-72.
5.4-104	新居田泰大, 西岡祐一, 津川峻輔, 玉城由子, 小泉実幸, 紙谷史夏, 他. レセプトビッグデータを用いた甲状腺眼症の疫学解析. 日本内分泌学会雑誌. 2022:98(1):317.
5.4-105	日本甲状腺学会･日本内分泌学会. バセドウ病悪性眼球突出症（甲状腺眼症）の診断基準と治療指針2023（第3次案）. 2023.
5.4-106	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. メディカルレビュー社, 2020.
5.4-107	Pollak M. The Insulin Receptor/Insulin-Like Growth Factor Receptor Family as a Therapeutic Target in Oncology. Clinical Cancer Research. 2012;18(1):40-50.
5.4-108	Safo MB, Silkiss RZ. A case of ulcerative colitis associated with teprotumumab treatment for thyroid eye disease. Am J Ophthalmol Case Rep. 2021;22:101069.
5.4-109	Scherer K, Spoerl D, Bircher AJ. Adverse drug reactions to biologics. J Dtsch Dermatol Ges. 2010;8(6):411-26.
5.4-110	Teo HM, Smith TJ, Joseph SS. Efficacy and Safety of Teprotumumab in Thyroid Eye Disease. Ther Clin Risk Manag. 2021;17:1219-30.

3　　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.4　参考文献

資料番号	表題/著者/掲載誌
5.4-111	Chern A, Dagi Glass LR, Gudis DA. Thyroid Eye Disease, Teprotumumab, and Hearing Loss: An Evolving Role for Otolaryngologists. Otolaryngol Head Neck Surg. 2021;165(6):757-8.
5.4-112	Yu CY, Correa T, Simmons BA, Hansen MR, Shriver EM. Audiology findings in patients with teprotumumab associated otologic symptoms. Am J Ophthalmol Case Rep. 2021;24:101202.
5.4-113	Ding AS, Mahoney NR, Campbell AA, Creighton FX. Sensorineural Hearing Loss After Teprotumumab Therapy for Thyroid Eye Disease: A Case Report. Otol Neurotol. 2022;43(2):e148-52.
5.4-114	Belinsky I, Creighton FX Jr, Mahoney N, Petris CK, Callahan AB, Campbell AA, et al. Teprotumumab and Hearing Loss: Case Series and Proposal for Audiologic Monitoring. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2022;38(1):73-8.
5.4-115	Highland J, Gordon S, Reddy D, Patel N. Ototoxicity and Teprotumumab. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2021;34894211042740.
5.4-116	Ashraf DC, Jankovic I, Najwa El-Nachef, Winn BJ, Kim MO, Kersten RC. New-Onset of Inflammatory Bowel Disease in a Patient Treated With Teprotumumab for Thyroid Associated Ophthalmopathy. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2021;37(5):e160-64.