目次

略語・略号一覧 2
2.4　非臨床試験の概括評価 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 3
2.4.2　薬理試験 5
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 5
2.4.2.2　副次的薬理試験 7
2.4.2.3　安全性薬理試験 7
2.4.2.4　薬理試験の総括 7
2.4.3　薬物動態試験 8
2.4.3.1　分析方法 8
2.4.3.2　単回投与した時の薬物動態 8
2.4.3.3　反復投与した時の薬物動態 8
2.4.3.4　薬物動態の総括 8
2.4.4　毒性試験 9
2.4.4.1　反復投与毒性試験 9
2.4.4.2　生殖発生毒性試験 10
2.4.4.3　局所刺激性試験 11
2.4.4.4　その他の毒性試験 11
2.4.4.5　非臨床安全性のまとめ 12
2.4.4.5.1　毒性試験で発現した所見と薬物動態の関係 12
2.4.4.5.2　標的器官への影響 13
2.4.4.5.2.1　胸腺 13
2.4.4.5.2.2　骨 13
2.4.4.5.2.3　生殖発生毒性 13
2.4.5　総括及び結論 15
2.4.5.1　添付文書に記載する非臨床所見 15
2.4.5.2　総括 15
2.4.6　参考文献 17

表目次

表 2.4-1　テプロツムマブの毒性試験の概略 9
表 2.4-2　毒性試験で主要所見が発現したテプロツムマブの曝露量と臨床曝露量の比 12

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
3T3-IGF-1R	mouse NIH3T3 fibroblasts overexpressing human IGF-1R	ヒト IGF-1R を過剰発現する NIH3T3 マウス線維芽細胞
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DXA	dual energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX 線吸収測定法
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IGF	insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
IGF-1R	insulin-like growth factor-1 receptor	インスリン様成長因子 1 受容体
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	interleukin	インターロイキン
IR	insulin receptor	インスリン受容体
Kd	dissociation constant	解離定数
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PI3K	phosphoinositide 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
pQCT	peripheral quantitative computed tomography	末梢骨定量的コンピュータ断層撮影法
TED	thyroid eye disease	甲状腺眼症
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TSH(R)	thyroid stimulating hormone (receptor)	甲状腺刺激ホルモン（受容体）

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

本概括評価では、甲状腺眼症（TED）を適応とするテプロツムマブ（遺伝子組換え）（HZN-001とも表記されている）の効力を裏付ける薬理試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態（PK）試験及び毒性試験の非臨床試験評価の概要を示す。本概括評価では、非臨床試験での主な評価及び主要な知見を記載した。TED 治療を適応とするテプロツムマブの総合的な安全性評価を 2.4.5 項「総括及び結論」に記載した。複数の分野が関与する評価・知見については、必要に応じて本文中で考察し、最後に要約を記載した。

テプロツムマブは、完全ヒト型抗インスリン様成長因子 1 受容体（IGF-1R）モノクローナル抗体（mAb）である。IGF-1R は、インスリン受容体（IR）と全アミノ酸配列で約 50～60%の相同性を有するチロシンキナーゼ共役型細胞表面受容体型である（Schumacher et al. 1991）。IGF-1R は、リガンドであるインスリン様成長因子（IGF）-1 及び IGF-2 によって活性化され、細胞増殖、分化、炎症などの重要な細胞活動を調節する（Khandwala et al. 2000、Li et al. 2018、Ullrich et al. 1986）。TED 発症の誘因因子は十分には解明されていないが、自己抗体による眼窩線維芽細胞の活性化が TED の病態生理で重要な因子であることを示す数多くのエビデンスが示されている（Bahn 2010、Boschi et al. 2005、Kazim, Goldberg and Smith 2002、Naik et al. 2010、Smith 2018、Stan and Bahn 2010、Wakelkamp et al. 2003、Wang and Smith 2014）。

IGF-1R の拮抗により、リン酸化及び増殖促進性キナーゼ経路［ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ（PI3K）及び分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）］を介した関連する下流シグナル伝達が抑制される（Girnita et al. 2014）。更に、リガンド（IGF-1、IGF-2、インスリン又は抗 IGF-1R）が IGF-1R に結合すると、細胞表面 IGF-1R の細胞内への取り込み及び分解又は再利用を介して細胞表面の IGF-1R 発現量が減少する。リガンドが結合すると、IGF-1R は速やかに自己リン酸化され、ユビキチン化される（Girnita, Girnita and Larsson 2003、Vecchione et al. 2003、Monami, Emiliozzi and Morrione 2008）。テプロツムマブは、眼窩線維芽細胞の IGF-1R のシグナル伝達を阻害し、細胞表面 IGF-1R の発現量の減少を誘導することにより、TED の根本原因である病態生理を特異的かつ効果的に解決する可能性があり、それによって疾患活動性の重症度を低減し、減圧手術及び再建手術の必要性を非常に少なくする可能性がある。

テプロツムマブの推奨用法・用量は、初回投与は 10 mg/kg の静脈内投与、その後は 3 週間ごとに 20 mg/kg の静脈内投与である。推奨治療単位は 8 回投与である。テプロツムマブの定常状態の最高濃度（C_{max}）の平均値は活動性 TED の患者で 643 µg/mL であり、定常状態の投与後 504 時間の濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）の平均値は 131,000 µg•h/mL である（[2.7.2.3.5]項）。本項では、in vivo 試験の曝露量比を動物での血清中濃度と上記のヒトでの曝露量の比較に基づいて示す。

ラット及びサルにテプロツムマブを静脈内投与した時の全身クリアランスは小さく、終末相の消失半減期は長かった。これは mAb の PK 特性と一致している。また、いずれの動物種についても検討した用量で明確な性差は認められなかった。

テプロツムマブはマウスやラットの IGF-1R に反応しないため、交差反応性を示す動物種としてカニクイザルを特定した（[2.6.2.2.4]項）。カニクイザルを用いて最長 39 週間の反復投与毒性試験を実施した。また、幼若サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験及びサルにおける胚・胎児発生に関する試験を各 1 試験実施した。さらに、硝子体内投与による眼刺激性試験、抗体依存性細胞傷害（ADCC）試験、組織交差反応性試験、溶血性及び血液適合性試験、並びに溶血性及び血漿凝集試験を実施した。安全性薬理評価は、反復投与毒性試験において評価した。なお、ICH S6(R1)ガイドラインに従い、テプロツムマブのがん原性試験は実施しなかった。

本概括評価に記載したテプロツムマブの重要な毒性試験及びトキシコキネティクス（TK）試験はすべて、ICH ガイドライン、GLP 基準及び各国の保健当局が公布する適用可能な基準に準拠して実施した。

本申請資料の非臨床試験結果により、TED の治療に使用するテプロツムマブの良好なリスク・ベネフィットプロファイルが支持される。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験の細胞を用いた試験で、テプロツムマブがヒト IGF-1R の α サブユニット細胞外ドメインに高い親和性及び特異性で結合する阻害剤であることを示した。チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株及びマウス骨髄細胞株由来のテプロツムマブは、それぞれ、2.2 及び 2.4 nmol/L の同程度の解離定数（Kd）値を示した（[2.6.2.2.2.2]項、試験番号[1027532]、試験番号[1019483]）。リガンド競合アッセイでテプロツムマブは、IGF-1R を発現している HT29 ヒト腫瘍細胞に対する IGF-1 及び IGF-2 両リガンドの結合を置換した。50%阻害濃度（IC_{50}）値は、IGF-1 及び IGF-2 に対して、それぞれ、0.44 及び 0.28 nmol/L であった（[2.6.2.2.2.3]項、試験番号[1019287]）。

マウス、ラット及びカニクイザルの IGF-1R の免疫沈降アッセイで、テプロツムマブがカニクイザルとのみ交差反応することが示された（[2.6.2.2.4]項、試験番号[1019991]、試験番号[1019598]）。CHO 細胞株由来のテプロツムマブの Kd 値は、カニクイザル及びヒトの IGF-1R に対して、それぞれ、2.5 及び 2.2 nmol/L と同程度であった（[2.6.2.2.4]項、試験番号[1027532]）。

In vitro の作用機序試験で、1 µg/mL のテプロツムマブ処理で細胞表面 IGF-1R の 50%が約 1 時間で細胞内に取り込まれた。より高濃度の 10 µg/mL のテプロツムマブでは、細胞表面 IGF-1R のより迅速な発現量の減少の誘導が示された（[2.6.2.2.2.4]項、試験番号[1019219]）。

テプロツムマブは、ヒト IGF-1R を過剰発現する NIH3T3 マウス線維芽細胞（3T3-IGF-1R）で IGF-1R の自己リン酸化及び細胞増殖を、それぞれ、1 nmol/L 及び 6.9 nmol/L の IC_{50} 値で抑制した（[2.6.2.2.2.4]項、試験番号[1027507]、[2.6.2.2.2.5]項、試験番号[1019078]）。テプロツムマブは、同細胞株の糸状仮足を形成した細胞膜、膜パッチ及びタンパク質の生合成経路（すなわち、小胞体、ゴルジ装置）の IGF-1R に特異的に結合した（[2.6.2.2.2.1]項、試験番号[1019200]）。

ヒト IGF-1R の β 鎖受容体の内部ドメインに由来する合成ペプチドに対して作製された IGF-1R エピトープに結合する抗体が、ヒト及びカニクイザルの組織の細胞膜及び細胞質に免疫染色性を示した（[2.6.2.2.1]項、試験番号[1033803]）。膜結合性 IGF-1R の発現（大部分は軽度～中等度の染色強度）が、多くの上皮組織（前立腺、胃、食道、小腸、結腸、胎盤、膵臓、甲状腺、乳腺、子宮内膜、子宮頸部、膀胱、腎臓、扁桃腺、胸腺及び皮膚）で認められた。内皮細胞の細胞質は、IGF-1R 発現に対して弱～中等度陽性に染色された。

テプロツムマブは、肺癌細胞異種移植モデルを用いた in vivo 試験で IGF-1R の発現量の減少を誘導した（[2.6.2.2.3]項、試験番号[1014449]）。6 mg/kg の単回投与により発現量の減少の最下点（90%）が投与後約 2 週間で認められ、持続的な発現量の減少が投与後 4 週間でも認められた。

TED に対して確立された動物モデルはない。したがって、TED 疾患の発症機序又は治療の可能性を記述している研究の多くは、眼窩線維芽細胞を用いた ex vivo 試験に集中している。TED の病因として IGF-1R の寄与を裏付ける主な試験結果を以下に概説する。

- 血液中の循環リンパ球及び体液因子が眼窩軟組織に浸潤し、眼窩脂肪組織の膨張、筋線維症、外眼筋内へのグリコサミノグリカンの沈着など TED に関連する特徴的な病的変化を引き起こす眼窩線維芽細胞を誘導する（Imai et al. 1992、Song et al. 2012）。
- IGF-1R は眼窩線維芽細胞に発現し、線維芽細胞に対する IGF の結合を、TED 患者から分離した免疫グロブリン G（IgG）が置換する（Weightman et al. 1993）。
- IGF-1 及びバセドウ病患者から分離した IgG を用いて、TED 患者から分離した眼窩線維芽細胞で特に認められる炎症性サイトカイン産生、T 細胞遊走、ヒアルロン酸産生などの TED の主な病態生理学的特徴が再現された。（Kumar et al. 2012、Pritchard et al. 2003、Pritchard et al. 2002、Smith and Hoa 2004）。
- 循環血液中の眼窩線維芽細胞の前駆細胞である線維化関連細胞は、TED に特徴的な眼窩炎症、脂肪生成、リモデリング及び線維症に関連する。線維化関連細胞は、IGF-1R 及び高発現の甲状腺刺激ホルモン受容体（TSHR）の両方を有している（Douglas et al. 2010）。一連の試験で、線維化関連細胞は、IGF-1 又は TSH のいずれかに応答して、インターロイキン（IL）-6、IL-8 及び腫瘍壊死因子（TNF）α を産生することが示されている。すべての試験でテプロツムマブは、TED の発症を仲介する重要因子である眼窩線維芽細胞の前駆細胞である線維化関連細胞のこれらの応答を阻害した（Chen et al. 2014、Chen et al. 2015）。
- 受容体拮抗抗体を用いて IGF-1R の機能を抑制すると、TED 患者から分離した IgG 及び眼窩線維芽細胞によって特異的に誘導される病態生理学的応答が阻害された（Pritchard et al. 2003、Smith and Hoa 2004、Hoa et al. 2012）。IGF-1 及び TED 患者から分離した IgG は、TED 患者から分離した眼窩線維芽細胞のヒアルロン酸産生を増加させたが、対照被験者から分離した眼窩線維芽細胞及び皮膚線維芽細胞では増加させなかった（Smith and Hoa 2004）。更に、TED 患者から分離した IgG のこの作用は IGF-1R 拮抗抗体（1H7）によって阻害された。
- TED 患者から分離した T 細胞及び B 細胞の両方で IGF-1R 発現量の増加が認められ、IGF-1R に反応する TED 患者から分離した IgG が、免疫応答に基づく作用機序を介して炎症反応を促進する可能性が示唆された（Douglas et al. 2007、Douglas et al. 2008）。
- TED 患者から分離した眼窩脂肪検体を用いたマイクロアレイゲノミクス研究で、活動性疾患では IGF/IGF-1R シグナル伝達経路に関連する遺伝子の発現が著しく増加していることが示された（Ezra et al. 2012）。
- ヒト眼窩線維芽細胞及び甲状腺細胞を用いた試験で、IGF-1R が TSHR と高分子シグナル伝達複合体を形成して物理的及び機能的に共役していることが示された。更に、拮抗抗体で IGF-1R を阻害すると、TSHR を介したシグナル伝達が減少する効果も示された（Tsui et al. 2008）。TED 患者から分離した線維芽細胞を用いた複数の ex vivo 試験で、TSHR と IGF-1R の複合体に対する自己抗体によって引き起こされた活動性 TED の病的な

自己免疫応答が IGF-1R 阻害剤により阻害されることが示された（Smith and Janssen 2017）。

2.4.2.2 副次的薬理試験

IGF-1R と IR は、全アミノ酸配列で 60%の相同性及びチロシンキナーゼドメインでは 84%の相同性を共有している（Wu, Zhu and Robertson 2012）。細胞の免疫染色と共焦点レーザー顕微鏡（[2.6.2.3.1]項、試験番号[1019183]）及び 3T3-IR 細胞を使用した放射性リガンド結合競合アッセイ（[2.6.2.3.2]項、試験番号[1019286]）で、テプロツムマブは、ヒト IR と比較してヒト IGF-1R に選択的に結合することが確認され、ヒト及びマウス IR とは交差反応しないことが確認された。更に、テプロツムマブは細胞表面の IR 発現量の減少を誘導しなかった。

2.4.2.3 安全性薬理試験

テプロツムマブは特定の受容体を標的とするバイオテクノロジー応用医薬品であり、進行性の難病治療薬として開発している。安全性薬理試験評価パラメータ（心血管及び呼吸系パラメータ）は、テプロツムマブの主要な反復投与毒性試験の一環としてカニクイザルで評価した。最大 75 mg/kg の投与量を週 1 回、最長 39 週間静脈内投与の反復投与毒性試験（試験番号[AGD00061]）で、一般状態の変化の観察、理学的検査（心拍数、呼吸数、体温などのバイタルサインの測定を含む）及び種々の間隔での心電図検査を実施し、中枢神経系、呼吸系及び心血管系に対してテプロツムマブの影響を示唆する変化は認められなかった。

2.4.2.4 薬理試験の総括

テプロツムマブは、ヒト IGF-1R の α サブユニット細胞外ドメインに高い親和性及び選択性で結合する阻害剤である（Kd 値 2.2 nmol/L）。IR は IGF-1R と約 60%のアミノ酸配列の相同性を有するが、テプロツムマブとは交差反応しない。作用機序試験では、テプロツムマブが抗体誘導性の細胞内への取り込みを介して IGF-1R の直接的な不活化を引き起こすことが示唆された。テプロツムマブは、IGF-1R の自己リン酸化及び 3T3-IGF-1R 細胞の増殖を抑制した。反復投与試験での安全性薬理評価結果は、テプロツムマブがカニクイザルの中枢神経系、心血管系及び呼吸系に臨床上重要な影響を及ぼさないことを示唆した。

文献データは、IGF-1R が TED で眼窩線維芽細胞の病的な自己免疫系活性化を調節する重要な因子であることを示唆している。したがって、IGF-1R を抑制すると、TED の特徴である眼窩炎症、細胞外マトリックスの過剰産生及び組織での細胞増殖を誘導する根本原因である免疫学的病因が修正される可能性がある。

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　分析方法

テプロツムマブの GLP 下で実施した毒性試験を裏付ける TK 解析のためのすべての生体試料中薬物濃度測定法は、バリデートされた分析方法を使用した。カニクイザルの 13 週間反復投与毒性試験（試験番号[AGD00022]）を除き、テプロツムマブの GLP 下で実施した毒性試験で抗薬物抗体（ADA）の測定法は、すべてバリデートされた分析方法を使用した。その他のすべての生体試料中薬物濃度測定法は、データの完全性を保証するために適切な試験計画書及び文書に準拠して実施した（[2.6.4.2]項）。

2.4.3.2　単回投与した時の薬物動態

ラット及びカニクイザルにテプロツムマブを単回静脈内投与した時の PK プロファイルを検討した。ラット及びカニクイザルでのテプロツムマブの全身クリアランスは小さかった（[2.6.5.3]項、試験番号[08864]、[6131-471]及び[AGD00037]）。また、定常状態の分布容積は動物種間で同程度であった。テプロツムマブの終末相の消失半減期は、ラットでは用量間で類似していた（128～172 時間）が、カニクイザルでは 3 mg/kg 投与時の 81 時間から、150 mg/kg 投与時には 242 時間まで用量の増加に伴い延長した。また、カニクイザルでの血清中テプロツムマブ濃度は 2 相性を示して消失し、低濃度（約 1 μg/mL 以下）では急激に低下したことから、標的を介した薬物消失の寄与が示唆された。

2.4.3.3　反復投与した時の薬物動態

カニクイザルの毒性試験において、静脈内投与した時の血清を用いてテプロツムマブの TK プロファイルを検討した。血清中テプロツムマブの曝露量の平均値は、雌雄いずれも 15 mg/kg 以上で用量にほぼ比例して増加した（[2.6.7]、試験番号[6131-477]、[AGD00022]、[AGD00061]及び[AGD00071]）。また、テプロツムマブを週 2 回又は週 1 回静脈内投与した時に軽度から中程度の薬物の蓄積が認められた。

テプロツムマブは完全ヒト型 mAb であることから、非臨床試験では想定の範囲内である ADA の産生が反復投与毒性試験の数匹の動物で確認された。ADA 産生は一般的にテプロツムマブの全身クリアランスを増加させた。

2.4.3.4　薬物動態の総括

テプロツムマブを静脈内投与した時の PK に関する非臨床試験を実施した。本項に記載した非臨床 PK 試験の結果は、毒性試験及び臨床試験の結果を比較し、解釈するための適切な根拠となるものである。

ラット及びサルにテプロツムマブを静脈内投与した時の全身クリアランスは小さく、終末相の消失半減期は長かった。これは mAb の PK の特徴と一致している。いずれの動物種においても検討した試験の用量で明確な性差は認められなかった。また、抗体の代謝は、一般的に、より小さなペプチド及びアミノ酸へ分解されることが知られている（Ryman and Meibohm 2017）。その結果として、テプロツムマブは典型的な薬物相互作用に関与しないと予想される。

2.4.4 毒性試験

テプロツムマブの包括的な非臨床毒性試験を実施した。これらの試験により、静脈内投与によるテプロツムマブの反復投与毒性及び生殖発生毒性の特性を明らかにした。実施した試験については毒性試験の概要文[2.6.6]に詳細に記載し、表 2.4-1 に一覧を示す。本項に記載した非臨床毒性試験の成績に基づき、テプロツムマブの毒性を適切に評価することができる。

表 2.4-1 テプロツムマブの毒性試験の概略

Study Type and Duration	Study Number CTD Document Number	Doses (mg/kg)[a]	Tabulated Summary
Repeat-Dose Toxicity			
Non-Pivotal Study			
13-day	2136-005 4.2.3.2-1	Twice weekly: 15	[2.6.7.6]
Pivotal Studies			
7-week	6131-477 4.2.3.2-2	Day 1: 0, 15, 50, 150 Followed by twice weekly: 0, 7.5, 25, 75	[2.6.7.7.1]
13-week	AGD00022 4.2.3.2-3	Once weekly: 0, 3, 15, 75	[2.6.7.7.2]
39-week	AGD00061 4.2.3.2-4	Once weekly: 0, 3, 15, 75	[2.6.7.7.3]
Reproductive and Developmental Toxicity			
Embryo-fetal development	AGD00065 4.2.3.5.2-1	Once weekly: 0, 75	[2.6.7.13.1]
13-week juvenile	AGD00071 4.2.3.5.4-1	Once weekly: 0, 3, 15, 75	[2.6.7.15.1]
Local Tolerance			
In vivo ocular	8250539 4.2.3.6-1	0, 1.25, 2.5 mg/eye	[2.6.7.16]
Other Toxicity Studies			
Antibody-dependent cellular cytotoxicity	1019288 4.2.3.7.7-1	0.64, 3.2, 16, 80, 400, 2000, 10,000 ng/mL	[2.6.7.17]
Tissue cross reactivity	IM1202 4.2.3.7.7-2	2 and 10 µg/mL	[2.6.7.17]
Tissue cross reactivity	IM1163 4.2.3.7.7-3	2 and 10 µg/mL	[2.6.7.17]
Hemolytic potential and blood compatibility	6131-491 4.2.3.7.7-4	12.5 and 25 mg/mL	[2.6.7.17]
Whole blood hemolysis and plasma flocculation	600237 4.2.3.7.7-5	6.25 and 12.5 mg/mL	[2.6.7.17]

a) Doses are in mg/kg, unless otherwise indicated.

2.4.4.1 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 13 日間投与用量設定試験（概要表[2.6.7.6]、試験番号[2136-005]）、GLP 適用の 7 週間投与毒性試験（概要表[2.6.7.7.1]、試験番号[6131-477]）、13 週間投与毒性試験（概要表[2.6.7.7.2]、試験番号[AGD00022]）、及び 39 週間投与毒性試験（概要表[2.6.7.7.3]、試験番号[AGD00061]）により、テプロツムマブの反復投与毒性を検討した。テプロツムマブはカニクイ

ザルに 1 日目の負荷用量が最高 150 mg/kg、その後最高 75 mg/kg までの週 2 回 7 週間投与、又は最高 75 mg/kg の週 1 回 39 週間までの静脈内投与で忍容性が良好であった。

カニクイザルを用いた GLP 適用の 7 週間、13 週間及び 39 週間投与毒性試験において、投薬に関連した唯一の病理組織学的変化は胸腺のリンパ球減少であった。投与期間終了時の剖検では、すべての本薬投与群で統計学的に有意な胸腺重量の減少が認められ、これは病理組織学的検査で軽微～重度／顕著な胸腺リンパ球減少と相関がみられた。テプロツムマブを投与したすべての動物で胸腺リンパ球の減少が認められたが、7 週間及び 13 週間投与試験で認められた所見の重症度に関して用量相関はみられなかった。これらの胸腺の病理組織学的変化は、13 週間投与試験で 12 週間、39 週間投与試験で 24 週間の休薬期間により回復が認められた。末梢血のリンパ球数に変化はみられなかった。末梢血リンパ球のイムノフェノタイピング検査では、T リンパ球、B リンパ球及びナチュラルキラー細胞に統計学的に有意な用量依存性の変化は認められなかった。

臨床病理学的変化としては、反復投与毒性試験でアルカリホスファターゼ（ALP）が投与前値と比較してわずかに減少したのみであった。この血清 ALP の変化は 13 週間投与毒性試験（概要表[2.6.7.7.2]、試験番号[AGD00022]）で認められた骨 ALP の減少と相関しており、回復期間中に一部又は完全に回復した。骨組織で IGF-1R の発現が証明されており、成長因子による骨のリモデリングに IGF が関与するとのエビデンスがある（Cohen et al. 2017）。したがって、テプロツムマブを投与した動物で認められた（総）ALP と骨 ALP の減少は薬理作用の可能性が高いと考えられた。しかし、変化の大きさが小さく、相関する組織学的影響がみられないことから、有害所見ではないと判断した。13 週間及び 39 週間投与試験では、これ以外に被験物質に関連するが有害所見ほど重度ではないと考えられる変化として、投与期間中に投与群で対照群と比較して軽度の体重減少（10%未満）又は体重増加抑制、赤血球量（赤血球数、血色素量及びヘマトクリット）の軽度減少、並びに好中球の減少が認められた。これらの循環血中の赤血球量や好中球数の変化と相関する骨髄の病理組織学的所見は認められなかった。血清生化学的検査及び血液学的検査で認められた変化はすべて可逆的であり、動物の全身状態に影響を及ぼさなかった。

2.4.4.2　生殖発生毒性試験

胚・胎児発生に関する試験では、13 匹の妊娠カニクイザル（対照群 6 匹、テプロツムマブ投与群 7 匹）に、溶媒又はテプロツムマブを 75 mg/kg/週の用量で妊娠 20 日～妊娠 142 日の帝王切開まで週 1 回（最大 18 回投与）急速静脈内投与した（概要表[2.6.7.13.1]、試験番号[AGD00065]）。妊娠 32 日の超音波検査前に 3 例の流産が起こり、1 例は対照群、2 例はテプロツムマブ 75 mg/kg 群であった。妊娠 142 日の帝王切開時には、各群 5 例の胎児が評価可能であった。テプロツムマブ 75 mg/kg 群の高い胎児死亡率（7 例中 2 例、28.6%）は本薬投与に起因するとは確定できないが、帝王切開時に本薬と関連した胎児への影響が認められたことから、テプロツムマブ投与の影響を完全に除外することはできなかった。

75 mg/kg 群の胎児は妊娠日齢の割にかなり小さく、頭蓋骨の変形、小顎症及び複数の骨／歯の骨化異常など、頭部に多数の外表及び骨格異常が認められた。観察された影響は、胎児の成長／発達の調節に関与することが知られている（Fowden and Forhead 2009、Hellström et al. 2016、

Epaud et al. 2012）、IGF シグナル伝達経路の阻害剤であるテプロツムマブの薬理作用と一致した。

テプロツムマブの受胎能試験は実施していないが、一連のカニクイザルを用いた GLP 適用毒性試験（性成熟に達した動物を用いた 13 週間投与試験を含む）4 試験では、いずれの生殖器官にも病理組織学的変化は認められなかった。

科学文献のレビューでは、24 週間にわたる IGF-1R の阻害が雌雄いずれかの受胎能に長期的な影響を及ぼすことを示唆する生殖毒性試験は報告されていない。逆に、動物試験で得られた多くのエビデンスから、IGF/IGF-1R 系は繁殖を成功させるために、動物の全身的な栄養状態を評価し適合させるよう機能する、複雑で統合された内分泌系の一部であることを示している。これは、IGF/IGF-1R 系が哺乳類の受胎能を調節する生理的役割を有するようにデザインされている可能性を示唆している。このようなシステムがヒトにも存在するならば、IGF-1R を 24 週間阻害することにより生殖能が低下する期間に類似した状態となり、治療コース終了後の休薬により完全に回復すると考えられる。Request for Waiver of Fertility and Peri-Postnatal Studies for HZN-001 (Teprotumumab)に、テプロツムマブが生殖能に及ぼす影響の総合的な評価を示した。

幼若動物を用いた毒性の評価を 13 週間投与毒性試験の一部として 15 mg/kg/週の単一用量で、並びに幼若動物のみを用いて実施した 13 週間投与毒性試験として 3、15 及び 75 mg/kg/週の用量で実施した（概要表[2.6.7.15.1]、試験番号[AGD00071]）。幼若動物のみを用いた反復投与試験では、有害所見として全用量群で体重増加量の減少、全用量群の雄で骨量（骨塩量及び骨密度）の減少、全用量群の雄並びに 75 mg/kg 群の雌で骨幅の狭小及び皮質の菲薄化が認められたが、これらの変化は 13 週間の回復期間後に回復が認められた。非有害所見として ALP の低下、赤血球量の減少及び胸腺のリンパ球減少など、成熟動物で観察された所見と類似の変化がみられた。

2.4.4.3　局所刺激性試験

サルに 150 mg/kg までの用量で週 2 回 7 週間又は週 1 回 39 週間静脈内投与したとき、注射部位反応は認められなかった。

カニクイザルを用いた非 GLP の探索的試験で硝子体内投与の眼刺激性を検討した結果、忍容性が不良であった。テプロツムマブを 1.25 又は 2.5 mg/eye の用量で硝子体内投与したところ、眼の炎症が発現した。硝子体内投与の追加試験は実施しておらず、無毒性量は決定できなかった。

2.4.4.4　その他の毒性試験

In vitro 試験により、テプロツムマブの抗体依存性細胞傷害（ADCC）作用、ヒト及びカニクイザルの組織との交差反応性並びに血液適合性について検討した。テプロツムマブは IGF-1R を発現した DU145 細胞において、10 μg/mL までの濃度で顕著な ADCC を誘発しなかった（概要表[2.6.7.17]、試験番号[1019288]）。ヒト及びカニクイザルの組織を用いた交差反応性試験では、上皮細胞、内皮細胞、平滑筋、軸索、神経節細胞、赤血球、単核細胞、神経網、網膜、眼水晶体線維、間質細胞、心筋細胞、甲状腺コロイド、内分泌細胞、神経フィラメント、細網内皮細

胞、間質細胞（ライディッヒ細胞）、精子形成細胞及び精子細胞で類似した染色が認められた（概要表[2.6.7.17]、試験番号[IM1163]及び[IM1202]）。抗体の染色パターンは IGF-1R 発現を報告する文献と一致しており（Anversa et al. 1995、Hodak et al. 1996、Kaiser et al. 1993、Naz and Padman 1999）、カニクイザルが毒性試験に使用する適切な動物種であることが確認された。テプロツムマブは 25 mg/mL までの濃度で、ヒト及びカニクイザルの血液と適合性を示した（概要表[2.6.7.17]、試験番号[6131-491]及び[600237]）。

2.4.4.5 非臨床安全性のまとめ

2.4.4.5.1 毒性試験で発現した所見と薬物動態の関係

毒性試験で主要な所見が発現したテプロツムマブの血清中曝露量と臨床曝露量の比を表 2.4-2 に示す。初回 10 mg/kg の静脈内投与後 3 週間に 1 回 20 mg/kg を静脈内投与した活動性 TED 患者における曝露量（平均 AUC_{tau} が 131,000 µg•h/mL、[2.7.2.3.5]項）と、毒性試験で主要所見が発現した曝露量（AUC）に基づいて曝露量比を算出した。

表 2.4-2 毒性試験で主要所見が発現したテプロツムマブの曝露量と臨床曝露量の比

Key Response(s)	Dose (mg/kg)	Dose Frequency	C_{max} [a] (µg/mL)	AUC [a] (µg•h/mL)	Exposure Margin [b]
Chronic Repeat-Dose Toxicity Study					
39-week toxicity study in cynomolgus monkeys (4/sex/dose [main study]; 2/sex/dose [recovery])					
Thymic lymphocyte depletion	3	QW	127	16,500	0.37
Thymic lymphocyte depletion	15	QW	629	78,500	1.7
Thymic lymphocyte depletion	75 (NOAEL)	QW	3210	356,500	8.1
Developmental and Reproductive Toxicity Study					
Embryo-fetal development study in cynomolgus monkeys (6 pregnant females control; 7 pregnant females teprotumumab)					
↓ fetal size/weight, ↑ external and skeletal abnormalities	75	QW	3510	385,000	8.8
Juvenile Toxicity Study					
13-week toxicity study in juvenile cynomolgus monkeys (3/sex/dose [main study]; 2/sex/dose [recovery])					
↓ body weight gain, ↓ bone mass and narrower bones with thinner cortices(♂); thymic lymphocyte depletion	3	QW	65.3	7125	0.16
↓ body weight gain, ↓ bone mass and narrower bones with thinner cortices(♂); thymic lymphocyte depletion	15	QW	447	59,800	1.3
↓ body weight gain, ↓ bone mass (♂), narrower bones with thinner cortices; thymic lymphocyte depletion	75	QW	2590	262,000	6.0

NOAEL = no observed adverse effect level; QW = once weekly

a) In repeat-dose studies, AUC and C_{max} values indicate mean serum concentrations. Reported values were obtained near termination.

b) Based on teprotumumab clinical AUC_{tau} at 10 mg/kg first dose followed by 20 mg/kg (131,000 µg•h/mL), clinical dosing interval is once every 3 weeks (Q3W), margins normalized to account for differences in dosing frequency and are rounded down for a conservative estimate.

2.4.4.5.2 標的器官への影響

2.4.4.5.2.1 胸腺

テプロツムマブの反復投与により、すべての投与量で胸腺のリンパ球減少（胸腺退縮、胸腺の低細胞性）が認められた。概して所見の重症度に関して用量相関はみられず、成獣及び若齢動物のいずれも影響が認められた。胸腺サイズの減少に伴うリンパ球サブセットの数的変化、循環血中の白血球数の減少、あるいは末梢リンパ組織（リンパ節及び脾臓）の変化はみられなかった。胸腺に顕著な変化が認められたにもかかわらず、日和見感染はみられなかった。胸腺所見の一部又は完全な回復性を示す病理組織学的エビデンスとして、外観は正常であり限局性のリンパ球過形成（再増殖）が認められた。胸腺の萎縮／リンパ球減少は加齢に伴う正常な結末であり、胸腺を除去してもヒトの免疫機能に悪影響を及ぼすことは示されていない（Sempowski et al. 2001）。反復投与毒性試験で認められた胸腺の変化は、動物の全身状態に悪影響を及ぼさず、日和見感染の発生を増加しなかった。75 mg/kg の用量で週 1 回 39 週間投与後に観察されたこれらの変化は可逆的であり、有害所見とは判断しなかった。

2.4.4.5.2.2 骨

幼若動物を用いた 13 週間投与毒性試験では、二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）と末梢骨定量的コンピュータ断層撮影法（pQCT）を用いて骨密度測定を行った。テプロツムマブの投与により、雌雄ともに 3 mg/kg/週の低用量で骨量の低下が認められた。pQCT で骨量の低下が確認され、主に海綿骨の骨密度低下と関連がみられた。投与群で骨スライス面の総面積（骨幹端及び骨幹）並びに骨膜周囲長（骨幹）がわずかに低値であり、IGF-1 の影響に関する文献報告（Venken et al. 2007）と一致して、骨膜周囲の拡大が減弱した可能性が示唆された。骨長には明らかな影響はみられなかった。13 週間の回復期間終了後、15 及び 75 mg/kg 群で骨塩量並びに大腿骨の全体、中央部及び近位部の面積がわずかに低値であった以外には、対照群と投与群との間に意味のある差はみられなかった。骨芽細胞で IGF-1R が発現しており、培養ヒト骨芽細胞でシグナル伝達経路に障害が起こると、細胞増殖の減少や骨形成の低下がみられた（Perrini et al. 2008）。骨内膜骨への明らかな影響はみられず、骨芽細胞への直接作用が報告されていることから、海綿骨の骨量が低いのは骨の形成速度の低下による可能性が高いことが示唆される。雌よりも雄の方が大きな反応であったことから、性差が示唆された。この性差には、IGF とアンドロゲンが関係する可能性が考えられる（Klover et al. 2009、Kim and Lee 2009）。

2.4.4.5.2.3 生殖発生毒性

カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験において、テプロツムマブは胚・胎児発生毒性を示した（概要表[2.6.7.13.1]、試験番号[AGD00065]）。妊娠 32 日の超音波検査前に 3 例の流産が起こり、1 例は対照群、2 例はテプロツムマブ 75 mg/kg 群であった。テプロツムマブ 75 mg/kg 群の高い胎児死亡率（7 例中 2 例、28.6%）は本薬に起因するとは確定できないが、帝王切開時に本薬と関連した胎児への影響が認められたことから、テプロツムマブ投与に関連する影響を完全に除外することはできない。75 mg/kg 群の胎児は、低体重（対照群の約 50%）、器官重量及び胎児測定値の低値に反映されるように、対照群と比べて妊娠日齢の割にかなり小さ

かった。テプロツムマブに関連する奇形として、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、頭蓋骨の菲薄化などが認められた。多くの胎児組織では、着床前から妊娠終期まで IGF の転写物やペプチドが検出される。IGF-1 及び IGF-1R 遺伝子の欠損は、重度の子宮内発育遅延や骨格形成障害と関連する。テプロツムマブを投与したカニクイザルで認められた所見は、IGF の阻害が胎児の成長及び骨格発達に及ぼす既知の作用と一致する（Agrogiannis et al. 2014）。以上の理由により、妊娠中及び最終投与後少なくとも 6 ヵ月間はテプロツムマブの使用を推奨しない。カニクイザルに胚・胎児発生に関する所見が認められた投与量での全身曝露量（AUC）は、臨床用量（20 mg/kg、3 週 1 回投与）における曝露量の約 8.8 倍である。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 添付文書に記載する非臨床所見

テプロツムマブの添付文書には、非臨床試験で認められた安全性に関連するすべての所見を記載する予定である。非臨床試験の所見に基づき、テプロツムマブで考慮すべき重要な安全性ポイントは、催奇形性の可能性及び幼若カニクイザルで認められた可逆的な体重増加抑制と骨密度低下である。これらの懸念に関して、添付文書では以下の事項を注意喚起する。

1) テプロツムマブの妊婦の使用に関する臨床データは得られていないが、動物試験では奇形発現のエビデンスが示されている。カニクイザルで発現したテプロツムマブに関連する奇形として、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、及び複数の骨／歯の骨化異常が認められた。テプロツムマブは催奇形性作用を引き起こす可能性があるため、妊娠中の使用は禁忌であり、妊娠の可能性がある女性は、テプロツムマブによる治療中及び最終投与後 6 ヵ月間（97%超のクリアランス）は適切な避妊法を用いるべきである。

2) 幼若カニクイザルを用いた 13 週間反復投与試験では、すべての用量群で体重増加量の減少、骨量の減少、並びに骨幅の狭小及び皮質の菲薄化が認められた。13 週間の回復期間後に、これらの変化は一部又は完全な回復が認められた。

2.4.5.2 総括

本申請資料の in vitro 及び in vivo の非臨床試験結果に基づいて、テプロツムマブを TED の治療に推奨する薬理学的根拠を示した。カニクイザルを用いて、テプロツムマブの毒性プロファイルの特徴を十分に明らかにした。テプロツムマブの臨床試験データは、TED への適用を支持する許容可能な忍容性と安全性プロファイルを示している。以下のように、非臨床試験から全体的にテプロツムマブの有効性及び安全性が適切に裏付けられると考える。

1) 臨床試験及び非臨床試験のいずれにおいてもテプロツムマブを静脈内投与した。mAb の特性により、テプロツムマブの代謝は他の抗体医薬品と類似していると考えられる。mAb は通常は薬物トランスポーターと相互作用せず、シトクロム P450 によって代謝されないため、典型的な薬物相互作用は予想されない。

2) 非臨床試験で認められたテプロツムマブに関連する毒性は、主に IGF-1R 阻害の薬理作用から予想される過剰な薬理反応と考えられる。サルにテプロツムマブを反復投与したとき、主要な毒性として胸腺、骨及び胚・胎児発生に影響が認められた。

   胸腺でリンパ球減少（胸腺退縮、胸腺の低細胞性）とそれに関連した胸腺サイズ／重量の減少を特徴とする変化が認められた。これらの変化に伴うリンパ球サブセットの数的変化、循環血中の白血球の減少、あるいは末梢リンパ組織の変化はみられなかった。日和見感染の増加はみられず、動物の全身状態にも変化はなかった。胸腺の変化は 8 週間の回復期間後に一部回復し、24 週間後には完全に回復したと考えられた。

動物の全身状態に影響が認められなかったこと、24 週間の回復期間後に変化がみられなかったことから、これらの変化は有害所見とは判断しなかった。

幼若カニクイザルにテプロツムマブを投与した結果、主に骨密度の低下を特徴とする骨量の低下が認められた。長骨の全長に明らかな影響はなかった。13 週間の回復期間終了後には、骨塩量がやや低いことを除いて、骨所見は完全に回復した。これは、骨塩量の低い骨が新たに形成された結果と考えられる。骨芽細胞で IGF-1R が発現しており、培養ヒト骨芽細胞でシグナル伝達経路に障害が起こると、細胞増殖の減少や骨形成の低下がみられた。

カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験において、テプロツムマブ投与群の胎児は妊娠日齢の割に小さく、頭蓋骨の変形、小顎症及び複数の骨／歯の骨化異常など、頭部に多数の外表及び骨格異常が認められた。観察された影響は、胎児の成長／発達の調節に関与することが知られている IGF シグナル伝達経路の阻害剤であるテプロツムマブの薬理作用と一致した。

以上、カニクイザルを用いた一連の in vitro 及び in vivo 試験により、テプロツムマブの非臨床安全性プロファイルを十分に明らかにした。これらの非臨床試験結果により、TED の治療に使用するテプロツムマブの良好なリスク・ベネフィットプロファイルが支持される。医療従事者及び患者が必要とする非臨床試験結果の情報は、すべて添付文書案に記載している。

2.4.6 参考文献

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.

Anversa, P., K. Reiss, J. Kajstura, W. Cheng, P. Li, E. H. Sonnenblick, and G. Olivetti. 1995. "Myocardial infarction and the myocyte IGF1 autocrine system." Eur Heart J 16 Suppl N:37-45.

Bahn, R. S. 2010. "Graves' ophthalmopathy." N Engl J Med 362 (8):726-38. doi: 10.1056/NEJMra0905750.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Fowden, A. L., and A. J. Forhead. 2009. "Endocrine regulation of feto-placental growth." Horm Res 72 (5):257-65. doi: 10.1159/000245927.

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.

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.

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.

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.

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.

Horizon Pharma, USA. IND 112952. Request for Waiver of Fertility and Peri-Postnatal Studies for HZN-001 (Teprotumumab).

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Ryman, J. T., and B. Meibohm. 2017. "Pharmacokinetics of monoclonal antibodies." CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 6 (9):576-88. doi: 10.1002/psp4.12224.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.