目次

2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　薬理学的分類及び目標適応症 6
2.5.1.2　科学的背景 6
2.5.1.2.1　臨床的／病態生理学的側面 6
2.5.1.2.2　現在使用されている活動性／急性甲状腺眼症の治療法 8
2.5.1.2.3　テプロツムマブの開発根拠 10
2.5.1.3　テプロツムマブの臨床開発プログラム 10
2.5.1.3.1　活動性甲状腺眼症を対象としたテプロツムマブの臨床開発プログラム 16
2.5.1.3.2　他の疾患の患者を対象としたテプロツムマブの臨床試験 17
2.5.1.3.3　規制当局との協議 18
2.5.1.3.3.1　希少疾病用医薬品指定 18
2.5.1.3.3.2　医薬品医療機器総合機構との治験相談 18
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.3.1　薬物動態の特性 20
2.5.3.2　薬力学の特性 20
2.5.3.3　曝露－反応解析及び心血管系の安全性 21
2.5.3.4　用量設定の根拠 21
2.5.4　有効性の概括評価 22
2.5.4.1　試験対象集団 22
2.5.4.2　試験デザイン 24
2.5.4.3　統計手法 25
2.5.4.4　全有効性試験の結果の比較検討 26
2.5.4.4.1　個々の試験結果の要約：主要評価項目及び副次評価項目 27
2.5.4.4.2　全試験を通しての結果の比較と解析：主要評価項目（眼球突出奏効率） 28
2.5.4.4.2.1　OPTIC-J 試験 28
2.5.4.4.2.2　TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析 29
2.5.4.4.3　全試験を通しての結果の比較と解析：副次評価項目 30
2.5.4.4.3.1　OPTIC-J 試験 31
2.5.4.4.3.2　TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析 32
2.5.4.5　効果の持続 33
2.5.4.5.1　TED01RV 試験 34
2.5.4.5.2　OPTIC 試験 34
2.5.4.6　観察された効果の大きさの臨床的意義 34
2.5.4.7　部分集団における結果の比較 36
2.5.4.7.1　OPTIC-J 試験 36

2.5.4.7.2　併合解析（TED01RV 試験及び OPTIC 試験）..... 37
2.5.5　安全性の概括評価..... 38
2.5.5.1　薬理学的分類に特徴的な有害作用及び特定の有害事象をモニターするための方法..... 39
2.5.5.2　動物での毒性学的情報及び臨床試験に影響する可能性..... 39
2.5.5.3　試験対象集団及び曝露状況..... 40
2.5.5.3.1　国内第 3 相試験（OPTIC-J 試験）..... 40
2.5.5.3.2　海外第 2 相及び第 3 相試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験）..... 40
2.5.5.4　比較的よくみられる有害事象..... 41
2.5.5.4.1　国内第 3 相試験（OPTIC-J 試験）..... 41
2.5.5.4.2　海外第 2 相及び第 3 相試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験）..... 44
2.5.5.5　死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象..... 46
2.5.5.5.1　国内第 3 相試験（OPTIC-J 試験）..... 46
2.5.5.5.1.1　死亡..... 46
2.5.5.5.1.2　重篤な有害事象..... 46
2.5.5.5.1.3　治験薬の投与中止に至った有害事象..... 47
2.5.5.5.1.4　注目すべき有害事象..... 47
2.5.5.5.2　海外第 2 相及び第 3 相試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験）..... 48
2.5.5.5.2.1　死亡..... 48
2.5.5.5.2.2　重篤な有害事象..... 48
2.5.5.5.2.3　治験薬の投与中止に至った有害事象..... 49
2.5.5.5.2.4　注目すべき有害事象..... 49
2.5.5.6　部分集団解析..... 51
2.5.5.6.1　国内第 3 相試験（OPTIC-J 試験）..... 51
2.5.5.6.2　海外第 2 相及び第 3 相試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験）..... 51
2.5.5.7　臨床検査パラメータ、バイタルサイン、及び心電図の評価..... 52
2.5.5.7.1　国内第 3 相試験（OPTIC-J 試験）..... 52
2.5.5.7.2　海外第 2 相及び第 3 相試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験）..... 52
2.5.5.8　有害事象の予防、軽減、及び管理方法..... 52
2.5.5.9　離脱症状、過量投与、及び薬物乱用..... 53
2.5.5.10　市販後データ..... 53
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論..... 53
2.5.6.1　治療の背景..... 54
2.5.6.1.1　疾患又は症状..... 54
2.5.6.1.2　現行の治療..... 54
2.5.6.2　ベネフィット..... 55
2.5.6.3　リスク..... 55

2.5.6.4 ベネフィット／リスク評価.....57
2.5.7 参考文献.....58

表目次

表 2.5-1 臨床データパッケージ.....11
表 2.5-2 二重遮蔽投与期間：主要評価項目（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団）.....28
表 2.5-3 二重遮蔽投与期間:主要評価項目（試験眼）（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）.....29
表 2.5-4 二重遮蔽投与期間：副次評価項目の結果（OPTIC-J 試験、ITT 集団）.....31
表 2.5-5 二重遮蔽投与期間：副次評価項目 （TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）.....33
表 2.5-6 二重遮蔽投与期間：いずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団）.....43
表 2.5-7 二重遮蔽投与期間：いずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある TEAE（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団）.....44
表 2.5-8 二重遮蔽投与期間：いずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団）.....45
表 2.5-9 二重遮蔽投与期間：テプロツムマブ群で 5.0%以上の被験者に発現し、プラセボ群と比べて発現割合が高かった TEAE（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団）.....46

図目次

図 2.5-1 二重遮蔽投与期間：眼球突出奏効率の推移（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団）.....29
図 2.5-2 二重遮蔽投与期間：眼球突出奏効率の推移（試験眼） （TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）.....30
図 2.5-3 二重遮蔽投与期間：眼球突出のベースラインからの変化量の推移（mm）（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団）.....35
図 2.5-4 二重遮蔽投与期間：眼球突出のベースラインからの変化量の推移（mm）（試験眼）（TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）.....36
図 2.5-5 二重遮蔽投与期間：部分集団別の Week 24 の眼球突出奏効率（試験眼） （OPTIC-J 試験、ITT 集団）.....37
図 2.5-6 二重遮蔽投与期間：部分集団別の Week 24 の眼球突出奏効率（試験眼）（TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）.....38

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ATA	American Thyroid Association	—
AUC_{ss}	area under the concentration-time curve at steady state	定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積
CAS	Clinical Activity Score	—
CL	clearance	クリアランス
$C_{max,ss}$	maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
$C_{min,ss}$	minimum serum concentration at steady state	定常状態における最低血清中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CYP450	cytochrome P450	チトクローム P450
ECG	electrocardiogram	心電図
EQ-5D-5L	EuroQol – 5-dimension descriptive system, 5 level	—
ETA	European Thyroid Association	—
EUGOGO	European Group on Graves' Orbitopathy	—
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GO-QoL	Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire	バセドウ病眼症の生活の質に関する質問票
hERG	human ether-a-go-go-related gene	—
HbA1c	glycated hemoglobin	糖化ヘモグロビン
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG-1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IGF-1R	insulin-like growth factor-1 receptor	インスリン様成長因子-1 受容体
ISE	Integrated Summary of Effectiveness	—
ISS	Integrated Summary of Safety	—
ITT	intent-to-treat	—
IV	intravenous(ly)	静脈内
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PADER	Periodic Adverse Drug Experience Report	—
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	—

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PT	preferred term	基本語
Q3W	every 3 weeks	3 週間ごと
QoL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia method	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
$t_{1/2}$	terminal half-life	消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TED	thyroid eye disease	甲状腺眼症
TSHR	thyroid-stimulating hormone receptor	甲状腺刺激ホルモン受容体
V_c	volume of distribution in the central compartment	中心コンパートメントの分布容積
V_p	volume of distribution in the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類及び目標適応症

テプロツムマブ（HZN-001）は完全ヒト型モノクローナル抗体（mAb）であり、甲状腺眼症（TED）の治療薬として開発されたインスリン様成長因子-1 受容体（IGF-1R）阻害薬である。TED は視力を脅かす疾患であるが、日本で TED の治療薬として承認されている薬剤は存在しない。米国では、2020 年 1 月 21 日に TED の治療薬としてテプロツムマブが承認された（販売名：TEPEZZA、一般名：teprotumumab-trbw）。その後、2023 年 4 月 13 日に適応症が「活動性又は罹病期間によらない TED の治療」に改訂された。また、2023 年 6 月 26 日にブラジルで「活動性 TED（グレーブス眼窩症又はグレーブス眼症）の治療」を適応症として承認された。さらに、2024 年 2 月にサウジアラビアで「TED の治療」で承認された。

本申請の効能及び効果は、「活動性甲状腺眼症」とする。

2.5.1.2　科学的背景

2.5.1.2.1　臨床的／病態生理学的側面

TED は主な基礎疾患がバセドウ病（Graves' disease）であることから、欧米ではグレーブス眼症（Graves' ophthalmopathy）又はグレーブス眼窩症（Graves' orbitopathy）とも呼ばれ、日本ではバセドウ病眼症と呼ばれることも多く、悪性眼球突出症（malignant exophthalmos）とも呼ばれていた。TED は消耗性で疼痛を伴う稀で重篤な自己免疫疾患であり、深刻な併存疾患に伴ってみられ、失明に至る可能性がある。バセドウ病の甲状腺機能亢進症に伴ってみられることが最も多いが、橋本病患者及び甲状腺機能が正常な患者を含む他の自己免疫性甲状腺疾患患者でも稀にみられる（Hiromatsu et al., 2014）。現在、TED の病態生理には、IGF-1R 及び甲状腺刺激ホルモン受容体（TSHR）を介したシグナル伝達による眼窩線維芽細胞の活性化及び増殖が関与していることが知られている。IGF-1R 及び TSHR は TED に関与する自己抗原であり、自己抗体によって活性化されると考えられている。

人口 10 万人年あたりの TED の発症率は、米国で男性 2.9 人、女性 16 人、スウェーデンで男性 0.9 人、女性 3.3 人、デンマークで男性 1.62 人、女性 8.01 人と報告されている（日本甲状腺学会・日本内分泌学会, 2023; Abraham-Nordling et al., 2011; Bartley, 1994; Boulakh et al., 2022）。日本ではこれまで、TED の発症率や有病率に関する報告はなかったが、2022 年及び 2023 年の日本内分泌学会学術総会で、レセプトビッグデータを用いた TED の発症率が報告された。340 万人の DeSC データベースの解析では、TED の発症率は人口 10 万人年あたり 7.14 人（男性 4.08 人、女性 10.1 人）であった（新居田他, 2022）。JMDC の 1300 万人のデータベースとメディカル・データ・ビジョン株式会社の病院データベースを用いた解析では、TED の発症率は人口 10 万人年あたり 7.3 人（男性 3.6 人、女性 13.0 人）で、TED の有病者数は 34913 人、有病率は 0.034%と推定され、平均年齢は 44.6 歳、女性が 76%、基礎疾患はバセドウ病が 70.8%、慢性甲状腺炎が 9.4%であることが明らかとなった（Watanabe et al., 2024）。

TED は男性に比べて女性に多く発症することが知られている。TED の発症因子やそのリスクについては、重要な民族的素因はないこと（Lazarus, 2012; Perros et al., 1993）、診断時の年齢の中央値は 43 歳であること、TED のリスク因子には性別（女性）、年齢（中年）、及び喫煙があり（Sikder and Weinberg, 2010）、特に喫煙者ではリスクが 7～8 倍に増加すること（Perros et al., 2009）、TED 患者の 61%が TED 家族歴を有すること（Bartley et al., 1996）などが報告されている。

TED の自然経過は活動期／急性期及び非活動期／慢性期からなる。初期の活動期／急性期では眼に炎症の徴候がみられ、徴候及び症状が悪化する。その後の非活動期／慢性期では、悪化が止まるが、一部の徴候及び症状は残存することがある。活動期／急性期には、眼窩痛、眼窩周囲の炎症、眼球突出、眼瞼後退、斜視、及び複視がみられることがある。時間の経過とともに TED の重症度が高くなり、眼球突出、複視、瞼裂開大、及び眼球運動障害の悪化がみられ、重度の患者では甲状腺視神経症の悪化がみられる。TED 患者の 6%が視力を脅かされる（Bartley et al., 1996）。

非活動期／慢性期には炎症は認められず、プラトーに達するが、眼窩組織の顕著な構造変化は残存し、ベースラインの状態には回復しない。大部分の患者で、活動期／急性期は 1～3 年続き、その後、炎症は鎮静化して、経験的に永続的な後遺症と考えられる非活動期／慢性期の症状が残存する（Rundle and Wilson, 1945; Bartalena and Baldeschi et al., 2016; Ross et al., 2016）。活動性／急性 TED が進行し、非活動性／慢性 TED に移行するに伴い、病理組織特性として線維化が進行する。

視機能障害、身体的不快感、及び顔貌の変化などの TED の臨床症状によって、重大な精神的な病的状態に至り、生活の質（QoL）が損なわれる可能性がある。視力障害は視機能に重大な影響を及ぼし、労働生産性などの日常活動が制限される。また、顔貌の変化は、表情、コミュニケーション、自己認識、及び社会的関与に負の影響を及ぼす。したがって、TED 患者では不安及び抑うつのリスクが高い（Kahaly et al., 2005）。

アジア人では、炎症の徴候及び症状、眼窩浮腫、眼球突出、及び眼球運動障害などの TED の臨床症状の重症度が比較的低いことが報告されている（Torizuka et al., 1981）。しかし、アジア人は眼窩が浅く、眼窩尖が狭いため、TED で最も深刻な症状の 1 つである視神経圧迫はアジア人でより多く認められる（Kozaki et al., 2010; Chng et al., 2012）。日本人 TED 患者では、約 7.3%の患者で視神経圧迫又は眼球突出による重度の角膜露出のために視力が脅かされる可能性がある。概して、米国、欧州、及びアジア人の間で眼窩の構造に違いがあるものの、診断、疾患分類、及び自然経過に人種間で大きな違いはない（Bartalena and Baldeschi et al., 2016; 日本甲状腺学会·日本内分泌学会, 2020; Ross et al., 2016）。

甲状腺機能障害の病歴を有する患者が、特徴的な眼所見が認められて内分泌科又は眼科を受診した場合は、TED の診断は容易である。しかし、プライマリケアを受けている患者、甲状腺機能が正常な患者、又は片眼のみ症状が認められる患者では、他の眼窩異常の可能性を除外するためにコンピュータ断層撮影を要することが多く、診断が遅れる場合がある（Stan et al., 2012）。

2.5.1.2.2　現在使用されている活動性／急性甲状腺眼症の治療法

日本では、「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）」（日本甲状腺学会･日本内分泌学会, 2023）及び「甲状腺眼症診療の手引き」（日本甲状腺学会･日本内分泌学会, 2020）で、TED の重症度に基づく治療法が定められている。全ての患者で、禁煙を含む生活習慣の変更及び甲状腺機能の管理が推奨されている。中等度から重度の患者では、副腎皮質ステロイドのパルス療法は放射線療法とともに TED に伴う炎症に対して使用される治療法であるが、眼球突出及び複視に対する効果はほとんど認められない。American Thyroid Association（ATA）／European Thyroid Association（ETA）のコンセンサスステートメントでは、テプロツムマブが使用可能であれば中等度から重度の患者に対して推奨される治療であると記載されているものの、その他の推奨されている治療法は日本のガイドラインと同様である（Burch et al., 2022）。

近年の 2 報の文献では、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、トシリズマブ、及びアザチオプリンなどの他の薬物療法が示され、TED に対して期待される治療となる可能性があるが、無作為化、遮蔽化、プラセボ対照試験によってさらに検証が必要である（Kotwal and Stan, 2018; Xu et al., 2018）。これらの文献はテプロツムマブの臨床試験の結果が公表される前に公表されているものの、テプロツムマブが顕著な有効性を示す有望な治療法であると考察されている。最も一般的な TED の非薬物療法は眼窩への放射線照射である。TED の新規治療法が継続的に探索されていることから、有効かつ安全な治療法（特に眼球突出及び複視の治療法）に対する継続的なニーズを医師が見出していることが明らかである。

副腎皮質ステロイド：TED の治療薬として副腎皮質ステロイド［経口投与又は静脈内（IV）投与］が用いられている。副腎皮質ステロイドは炎症の軽減に短期的には有効性を示すが、眼球突出にはほとんど有効性を示さない可能性があることが報告されている（Zang et al., 2011）。しかし、十分なプラセボ対照試験が実施されていないため、副腎皮質ステロイドの有効性は明確に確立されておらず、有効性の程度及びベネフィット・リスクバランスに関して医師間で意見の相違が大きい。副腎皮質ステロイド（IV 投与）の唯一のプラセボ対照試験では、15 例（メチルプレドニゾロン投与 6 例、プラセボ投与 9 例）を対象として評価した結果、ベースライン時に眼球突出が認められた被験者のうち、副腎皮質ステロイド投与被験者では 5 例中 2 例に、プラセボ投与被験者では 7 例中 2 例に改善（2 mm 以上）が認められ、副腎皮質ステロイドのプラセボに対する統計学的有意差は認められなかった（p=0.68）（van Geest et al., 2008）。準最適な有効性及び頻回な再発に関する懸念（Bartalena et al., 2012）に加えて、副腎皮質ステロイドの用量及び投与期間に有意に依存して、多くの器官に影響し得る有害作用が認められている（Marcocci et al., 2012; Miśkiewicz et al., 2014; Moleti et al., 2016; Wichary and Gasińska, 2012）。

日本では、ガイドライン（日本甲状腺学会･日本内分泌学会, 2023; 日本甲状腺学会･日本内分泌学会, 2020）で推奨されているとおり、メチルプレドニゾロン IV 投与によるパルス療法が一般的に使用されている。なお、副腎皮質ステロイドの適応は活動期／急性期の TED であり、非活動期／慢性期の TED には無効である。

眼窩への放射線照射：眼窩への放射線照射は中等症又は重症の TED の二次治療として考えられている（Bartalena and Piantanida, 2016）。しかし、文献で報告されている有効性にはばらつきがあり（Stiebel-Kalish et al., 2009）、線量、患者集団、及び有効性評価項目の違いが影響している可能性がある。眼窩への放射線照射と副腎皮質ステロイド（経口投与）を併用すると、いずれかの単独治療に比べて有効性が高かった（Bartalena et al., 2000; Stiebel-Kalish et al., 2009; Hahn et al., 2014）。眼窩への放射線照射によって複視奏効率が改善したが、Clinical Activity Score（CAS）、眼球突出、及び瞼裂開大は改善しなかった（Mourits et al., 2000; Gorman et al., 2001; Prummel et al., 2004）。

日本のガイドライン（日本甲状腺学会･日本内分泌学会, 2023; 日本甲状腺学会･日本内分泌学会, 2020）でも、放射線照射は活動期／急性期の中等症又は重度の TED に対して推奨されている。放射線照射は、ステロイドパルス療法が適さない場合に特に有用である。また、ステロイドパルス療法と放射線照射の併用は、併用療法のベネフィットに関する上述の報告から、ステロイドパルス療法で有効性が不十分な場合や症状の再発を予防する目的での使用が推奨されている。

眼窩手術：眼窩手術は進行中の炎症過程をより悪化させる可能性があるため、通常、非活動期／慢性期になるまで行われない（Bartalena, 2013; Verity and Rose, 2013）。活動期／急性期の眼窩減圧術又は眼瞼手術は、多くの場合、視力を脅かす甲状腺視神経症及び角膜潰瘍形成に対する緊急処置としてのみ実施される（Baril et al., 2014）。手術は TED 治療の中心であるが、一般的に活動性／急性 TED が鎮静化した後に後遺症を回復させるために実施され、活動期／急性 TED の治療としては実施されない（Baldeschi and Morris, 2017）。

日本でも、視機能の回復と整容性を目的に、眼窩減圧術や眼瞼手術などの手術療法が行われている（日本甲状腺学会･日本内分泌学会, 2023）。

世界的に新規の TED 治療薬に対する明確かつ重要なアンメットメディカルニーズがあり、特に眼球突出の治療薬に対するニーズは大きい（Chang and Liao, 2006; Stan et al., 2006; Strianese et al., 2014; Stan et al., 2015; Salvi et al., 2015）。眼球突出は、後眼窩組織での炎症、細胞増殖、及びヒアルロン酸の沈着に続発する。テプロツムマブは、IGF-1R を介したシグナル伝達を特異的に阻害し、下流の TED の病態生理である炎症や自己免疫反応を阻害することで、有効性及び良好な安全性を示すと考えられる。

テプロツムマブは、2020 年 1 月 21 日に米国で TED の治療薬として承認された（販売名：TEPEZZA、一般名：teprotumumab-trbw）。その後、2023 年 4 月 13 日に適応症が「活動性又は罹病期間によらない TED の治療」に改訂された。また、2023 年 6 月 26 日にブラジルで「活動性 TED（グレーブス眼窩症又はグレーブス眼症）の治療」を適応症として承認された。さらに、2024 年 2 月にサウジアラビアで「TED の治療」で承認された。日本でも、テプロツムマブが臨床現場で使用されるようになり、TED 患者にとって福音となることが期待されると、「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）」で述べられている。

2.5.1.2.3　テプロツムマブの開発根拠

広く用いられている又はバリデーションされた TED 動物モデルは存在しない。したがって、疾患の機序及びテプロツムマブの作用を示す研究の多くが ex vivo で線維芽細胞を用いている。

TED の発症要因は十分に解明されていないが、自己免疫の活性化及び眼窩線維芽細胞の増殖が TED の病態生理で中心的な役割を果たしていることを示す多くの根拠が文献に記載されている（Boschi et al., 2005; Bahn, 2010; Smith, 2010）。線維芽細胞の活性化によって、炎症性サイトカインの放出、眼窩軟部組織（筋組織、間質組織、及び脂肪組織）への免疫細胞の浸潤、細胞外マトリックスの過剰生成、並びに組織の拡大及び構造変化が生じる。分子レベルでは、TED に関与する 2 つの主な自己抗原として TSHR 及び IGF-1R がある（Boschi et al., 2005; Bahn, 2010; Smith, 2010）。両者はシグナル伝達複合体を形成し、物理的及び機能的に共役している（Smith and Hoa, 2004; Tsui et al., 2008; Kumar et al., 2012）。これらの分子の作用から、活動性 TED の病態生理が裏付けられる。テプロツムマブに類似した構造の抗 IGF-1R mAb によって IGF-1R の機能が阻害されると、TED 患者の眼窩線維芽細胞上で自己抗体が特異的に誘導する病態生理学的反応が阻害される（Pritchard et al., 2003; Smith and Hoa, 2004; Hoa et al., 2012）。同様に、テプロツムマブによって線維細胞（TED の重要な病因である眼窩線維芽細胞サブタイプの前駆細胞）の活性化が阻害される（Chen et al., 2014; Chen et al., 2015）。これらのデータから、IGF-1R が活動性 TED の病態生理で主な役割を果たしており、IGF-1R を阻害することで活動性 TED の特徴である眼窩の炎症、細胞外マトリックスの過剰生成、及び組織の増殖を引き起こす免疫学的病因が阻害されることが示される。

2.5.1.3　テプロツムマブの臨床開発プログラム

本申請に含まれるテプロツムマブの臨床データパッケージを表 2.5-1 に示す。

表 2.5-1　臨床データパッケージ

Trial Identifier, Category and Objective	Locations	Trial Design Control Type	Trial and Control Drugs Dosage, Route, Regimen and Duration	# of Subjects by Treatment: Planned/ Enrolled	Diagnosis Main Inclusion Criteria	Trial Status, Type of Report
HZNP-TEP-102 (Reference [overseas]) Safety and PK	US	Phase 1 trial, Open-label, single ascending dose.	Cohort 1: Teprotumumab 750 mg, administered SC Cohort 2: Teprotumumab 1500 mg, administered SC Cohort 3: Teprotumumab 1500 mg, administered IV Cohort 4: Teprotumumab 1500 mg and 31500 U of rHuPH20, coadministered SC	Overall: 36/37 Cohort 1: 6/6 Cohort 2: 10/10 Cohort 3: 10/10 Cohort 4: 10/11	Healthy adult subjects	Completed Full CSR
TED01RV (Reference [overseas]) Efficacy and Safety	US and Europe	Phase 2 trial, 24-Week Treatment Period: randomized, double-masked; placebo-controlled, parallel-group. 48 Week Follow-up Period: no additional treatment for TED during the first 3 months unless medically indicated.	**24-Week Double-masked Treatment Period**			24-Week Treatment Period: Completed 48-Week Follow-up Period: Completed Full CSR
			Teprotumumab or placebo Q3W for a total of 8 infusions. 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions. Administered as IV infusion	Teprotumumab 42/42[a] Placebo 42/45[a]	Active TED	
			48-Week Follow-up Period			
			No trial drug treatment.	Teprotumumab NA/37 Placebo NA/39	Completed or discontinued 24-Week Treatment Period	

表 2.5-1　臨床データパッケージ

Trial Identifier, Category and Objective	Locations	Trial Design Control Type	Trial and Control Drugs Dosage, Route, Regimen and Duration	# of Subjects by Treatment: Planned/ Enrolled	Diagnosis Main Inclusion Criteria	Trial Status, Type of Report
HZNP-TEP-301 (OPTIC) (Reference [overseas]) Efficacy and Safety	US and Europe	Phase 3 trial, 24-Week Treatment Period: randomized, double-masked; placebo-controlled, parallel-group. 48-Week Follow-up Period: no additional treatment for TED. Proptosis non-responders at Week 24 or proptosis responders at Week 24 who relapse during the 48-week Follow-up Period were eligible for enrollment in an open-label extension trial (HZNP-TEP-302).	**24-Week Double-masked Treatment Period**			24-Week Treatment Period: Completed 48-Week Follow-up Period: Completed Full CSR
			Teprotumumab or placebo Q3W for a total of 8 infusions. 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions. Administered as IV infusion	Teprotumumab 38/41 Placebo 38/42	Active TED	
			48-Week Follow-up Period			
			No trial drug treatment.	Teprotumumab NA/36 Placebo NA/4	Proptosis responders at Week 24, as well as non-responders who chose not to enroll in HZNP-TEP-302	

表 2.5-1　臨床データパッケージ

Trial Identifier, Category and Objective	Locations	Trial Design Control Type	Trial and Control Drugs Dosage, Route, Regimen and Duration	# of Subjects by Treatment: Planned/ Enrolled	Diagnosis Main Inclusion Criteria	Trial Status, Type of Report
HZNP-TEP-303 (OPTIC-J) (Evaluation) Efficacy and Safety	Japan	Phase 3 trial, 24-Week Double-masked Treatment Period: randomized, double-masked; placebo-controlled, parallel-group. 24-Week Open-label Treatment Period: open-label, uncontrolled.	**24-Week Double-masked Treatment Period**			24-Week Double-masked Treatment Period: Completed 24-Week Open-label Treatment Period: Ongoing Full CSR
			Teprotumumab or placebo Q3W for a total of 8 infusions. 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions. Administered as IV infusion	Teprotumumab 25/27 Placebo 25/27	Active TED	
			24-Week Open-label Extension Period			
			Teprotumumab Q3W for a total of 8 infusions. 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions. Administered as IV infusion	Teprotumumab NA/26	Completed 24-Week Treatment Period; Proptosis non-responders at Week 24	

表 2.5-1　臨床データパッケージ

Trial Identifier, Category and Objective	Locations	Trial Design Control Type	Trial and Control Drugs Dosage, Route, Regimen and Duration	# of Subjects by Treatment: Planned/ Enrolled	Diagnosis Main Inclusion Criteria	Trial Status, Type of Report
HZNP-TEP-302 (OPTIC-X) (Reference [overseas]) Safety and Efficacy	US and Europe	Phase 3 trial, 24-Week Open-label Treatment Period: open-label, uncontrolled, extension trial. 24-Week Follow-up Period: no additional treatment for TED.	**24-Week Open-label Treatment Period**			24-Week Treatment Period: Completed 24-Week Follow-up Period (only for proptosis non-responders in OPTIC): Completed Full CSR
			Teprotumumab Q3W for a total of 8 infusions. 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions. Administered as IV infusion	Overall: NA/51 By treatment received in OPTIC: Teprotumumab NA/14 Placebo NA/37	Completed 24-Week Treatment Period in lead-in OPTIC; proptosis non-responder (<2 mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye) at Week 24 of OPTIC or proptosis responder at Week 24 who relapsed during the Follow-up Period of OPTIC.	
			24-Week Follow-up Period			
			No trial drug treatment.	Overall: NA/40 By treatment received in OPTIC: Teprotumumab NA/4 Placebo NA/36	Completed or discontinued 24-Week Treatment Period	

表 2.5-1　臨床データパッケージ

Trial Identifier, Category and Objective	Locations	Trial Design Control Type	Trial and Control Drugs Dosage, Route, Regimen and Duration	# of Subjects by Treatment: Planned/ Enrolled	Diagnosis Main Inclusion Criteria	Trial Status, Type of Report
HZNP-TEP-403 (Reference [overseas]) Efficacy, Safety, and PK	US	Phase 4 trial, 24-Week Double-masked Treatment Period: randomized, double-masked; placebo-controlled, parallel-group. 24-Week Open-label Treatment Period: open-label, uncontrolled.	**24-Week Double-masked Treatment Period**			24-Week Double-masked Treatment Period: Completed 24-Week Open-label Treatment Period: Ongoing Full CSR
			Teprotumumab or placebo Q3W for a total of 8 infusions. 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions. Administered as IV infusion	Teprotumumab 38/42 Placebo 19/20	Chronic (inactive) TED	
			24-Week Open-label Treatment Period			
			Teprotumumab Q3W for a total of 8 infusions. 10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions. Administered as IV infusion	Teprotumumab/teprotumumab NA/12 Placebo/teprotumumab NA/12	Completed 24-Week Double-masked Treatment Period; proptosis non-responders at Week 24	

Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period, ［5.3.5.1.1］TED01RV CSR for Treatment Period, ［5.3.5.1.1］TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period, ［5.3.5.1.2］OPTIC CSR for Treatment Period, ［5.3.5.1.2］OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period, ［5.3.5.2.1］OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period, ［5.3.3.1.1］HZNP-TEP-102 CSR and ［5.3.5.4.1］HZNP-TEP-403 CSR for Double-masked Treatment Period

Abbreviations: CSR = clinical study report; IV = intravenous(ly); NA = not applicable; PK = pharmacokinetic(s); Q3W = every 3 weeks; rHuPH20 = recombinant human hyaluronidase PH20; SC = subcutaneous(ly); TED = thyroid eye disease; US = United States.

a) A total of 88 subjects were enrolled in the trial. One subject who enrolled and was randomized but voluntarily withdrew prior to receiving trial drug is not included in either treatment group. Another subject was randomized to placebo but received teprotumumab.

2.5.1.3.1　活動性甲状腺眼症を対象としたテプロツムマブの臨床開発プログラム

臨床開発プログラムは、活動性 TED に対するテプロツムマブのベネフィット・リスクプロファイルを評価することを目的としてデザインされた。

臨床開発プログラムには、活動性 TED 患者を対象にテプロツムマブ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 3 試験［国内第 3 相試験である HZNP-TEP-303 試験（OPTIC-J 試験）、海外第 2 相試験（米国及び欧州）である TED01RV 試験、及び海外第 3 相試験（米国及び欧州）である HZNP-TEP-301 試験（OPTIC 試験）］及び OPTIC 試験のオープンラベル継続試験である HZNP-TEP-302 試験（OPTIC-X 試験）の 4 試験が含まれた。OPTIC-J 試験は 24 週間の二重遮蔽投与期間及び 24 週間のオープンラベル投与期間で構成された。TED01RV 試験及び OPTIC 試験は 24 週間の二重遮蔽投与期間及び治験薬を投与しない 48 週間の追跡調査期間で構成された。TED01RV 試験及び OPTIC 試験の投与期間及び追跡調査期間並びに OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間は完了している。

OPTIC 試験の投与期間終了時（Week 24）の眼球突出ノンレスポンダー（試験眼で眼球突出の減少が 2 mm 未満）を OPTIC-X 試験に適格とした。また、OPTIC 試験の Week 24 のレスポンダーのうち、追跡調査期間中に再発して再投与の基準を満たした被験者も OPTIC-X 試験に適格とした。OPTIC-X 試験では適格被験者にテプロツムマブを 8 回投与した。

日本で OPTIC-J 試験を開始するにあたって[redacted]相談[redacted]を実施し（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]）、[redacted]。[redacted]。二重遮蔽投与期間は 2023 年 5 月に完了し、オープンラベル投与期間は継続中である。データベースロック（2023 年 6 月[redacted]日）時点までに得られたデータを本申請に含めた。

いずれの臨床試験もヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従って、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び該当する規制要件を遵守して実施された。治験実施計画書及びその改訂版、並びに同意説明文書は、各治験実施医療機関の治験審査委員会又は独立倫理委員会によって審査され、承認された。

OPTIC-J 試験では、活動性 TED 患者 54 例が無作為化され、全例が治験薬を投与された（テプロツムマブ群 27 例、プラセボ群 27 例）。本申請では、OPTIC-J 試験で得られた日本人被験者でのデータ及び海外試験（外国人被験者）との有効性プロファイルの比較を示す。

海外試験（TED01RV 試験及び OPTIC 試験）では、合計で活動性 TED 患者 171 例が無作為化され、このうち 170 例が治験薬（テプロツムマブ又はプラセボ）を投与された。合計 121 例がテプロツムマブを 1 回以上投与され、その内訳は TED01RV 試験又は OPTIC 試験の投与期間でのみ投与された被験者が 70 例、OPTIC-X 試験の投与期間でのみ投与された被験者が 37 例、OPTIC 試験及び OPTIC-X 試験の両方の投与期間で投与された被験者が 14 例であった。

TED01RV 試験で認められた活動性 TED に対する有効性が OPTIC 試験でも同様に認められたことから、米国及びブラジルでは、適切な対照を置き、よく管理された試験である TED01RV 試験及び OPTIC 試験の二重遮蔽投与期間から得られた有効性及び安全性のデータ、並びにオープン

ラベル継続試験である OPTIC-X 試験から得られたデータに基づき、テプロツムマブは TED の治療薬として承認された。本申請では、これらのデータのほかに海外試験のデータとして、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の追跡調査期間に収集された効果の持続に関するデータ、並びに 24 週間の投与終了後に再発した被験者に対する再投与の有効性に関する OPTIC-X 試験のデータも示す。

適格性基準は OPTIC-J 試験と海外試験（TED01RV 試験及び OPTIC 試験）で類似していた。両者で異なった主な点は、OPTIC-J 試験では重症度が高い方の眼の CAS が 3 点以上の患者を組み入れたのに対して TED01RV 試験及び OPTIC 試験では 4 点以上の患者を組み入れたこと、OPTIC-J 試験では日本人のみが組み入れられたことであった。OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、及び OPTIC 試験ともに、幅広く評価者を訓練し、やむを得ない場合を除き、各被験者に対して治験期間中は同じ評価者が評価することで、治験実施医療機関及び評価者間で一貫した評価方法によるデータを収集することができた。OPTIC-J 試験及び OPTIC 試験では、眼球突出の測定及びデータ収集で一貫性を確保するため、治験依頼者が治験実施医療機関にヘルテル眼球突出計を提供し、また全ての治験責任医師にトレーニング及び Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach-Questions and Answers の「Clinical Manifestations（臨床症状）」の章（Dickinson, 2010; Dickinson, 2017）の写しを提供した。

米国で、テプロツムマブが承認される前に、活動性 TED 患者を対象とした第 3b 相、多施設共同、オープンラベルの拡大アクセス試験を実施した。[redacted]例が登録された時点で、テプロツムマブが承認され（2020 年 1 月 21 日）、販売が開始されたため、登録を終了した。拡大アクセス試験で、テプロツムマブ投与によって活動性 TED 患者の QoL に臨床的に意味がある改善が認められ、安全性プロファイルは無作為化比較対照試験の結果と同様であった。

2.5.1.3.2　他の疾患の患者を対象としたテプロツムマブの臨床試験

テプロツムマブは海外で他の疾患の治療薬として開発されてきた。テプロツムマブは当初、F. Hoffman-La Roche 社によって様々な固形腫瘍の治療薬として開発されたが、有効性が不十分であったため開発が中止された。その後、River Vision Development 社によって糖尿病性黄斑浮腫の治療薬としてテプロツムマブの治験が開始されたが、被験者の組入れが困難であったため中止された。いずれも安全性上の問題による中止ではなかった。また、健康被験者を対象とした第 1 相試験である HZNP-TEP-102 試験が実施された。さらに、慢性／非活動性 TED 患者を対象とした第 3 相試験である HZNP-TEP-304 試験及び第 4 相試験である HZNP-TEP-403 試験が進行中である。HZNP-TEP-102 試験及び HZNP-TEP-403 試験の治験総括報告書（CSR）を本申請資料に含め、安全性データの要約を［2.7.4.5.9］に示す。

HZNP-TEP-403 試験及び HZNP-TEP-102 試験から得られた薬物動態（PK）データは、活動性 TED 患者を対象とした 4 試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験）と合わせて、テプロツムマブの臨床薬理プロファイルの評価に用いた［2.7.2.2.1］。

2.5.1.3.3　規制当局との協議

2.5.1.3.3.1　希少疾病用医薬品指定

米国では、テプロツムマブは、2013 年 5 月 6 日に活動期のグレーブス眼窩症を適応症として希少疾病用医薬品の指定を受けた。ブラジルでは、2022 年 7 月 7 日に希少疾病用医薬品の指定を受けた。日本では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に TED を適応症として希少疾病用医薬品の指定の申請を行った。米国では、中等症又は重症の活動性 TED を適応症としてファストトラック指定（2015 年 4 月）及びブレークスルーセラピー指定（2016 年 7 月 29 日）も受けた。

2.5.1.3.3.2　医薬品医療機器総合機構との治験相談

[redacted]相談を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]実施した。主な協議内容を以下に示す。

- [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
- [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]

また、[redacted]相談を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。主な協議内容を以下に示す。

- [redacted]
  - [redacted]

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

テプロツムマブは、mAb であり IV 投与されるため、生物薬剤学試験を実施しなかった。製剤処方の開発及び製剤特性、並びに血清中テプロツムマブ濃度の測定、抗テプロツムマブ抗体及び中和抗体の検出に用いた分析法の詳細を［2.7.1］に示し、重要な結果を以下に示す。

テプロツムマブの市販予定製剤は防腐剤を含まない無菌の凍結乾燥粉末であり、使用時に注射用水 10 mL で再溶解させ、投与前に 0.9%塩化ナトリウム溶液でさらに希釈する。テプロツムマブ製剤は 20 mL のバイアルに充てんして提供され、バイアル中には最小 500 mg のテプロツムマブ並びにトレハロース 993 mg、L-ヒスチジン 7.82 mg、L-ヒスチジン塩酸塩一水和物 33.43 mg、及びポリソルベート 20 1.05 mg を含有する。テプロツムマブの推奨用量は、初回投与では 10 mg/kg、その後の投与では 3 週間ごと（Q3W）に 20 mg/kg とし、合計 8 回 IV 投与する。初回及び 2 回目は約 90 分かけて IV 投与し、忍容性が良好な場合、それ以降は 60 分かけて IV 投与する。

活動性 TED を対象としたテプロツムマブの臨床開発プログラムでは 2 種類の製剤を用いた（［2.7.1.1.1.2.1］）。1 つは活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）で使用し、もう 1 つは第 3 相試験（OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、OPTIC-J 試験）で使用した。健康被験者を対象とした第 1 相試験（HZNP-TEP-102 試験）で使用した製剤は、第 3 相試験で使用した製剤と同一であった。いずれの製剤もチャイニーズハムスター卵巣細胞株由来のテプロツムマブ原薬を用いて製造され、両製剤の PK、安全性、及び有効性プロファイルは、二重遮蔽で行った第 2 相試験及び第 3 相試験の臨床データから同様であることが示された。第 3 相試験で用いた製剤は現在米国で市販されており、日本で市販する予定の製剤と同じである。製剤特性を［2.7.1.1.1.1］に要約する。

臨床試験で採取した血清中のテプロツムマブ濃度の測定に用いた、バリデートされた生体試料分析法を［2.7.1.1.2.1］に示す。臨床試験で採取した血清中の抗テプロツムマブ抗体及び中和抗体の検出に用いた、バリデートされた生体試料分析法を［2.7.1.1.2.2］及び［2.7.1.1.2.3］に示す。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

IV 投与後のテプロツムマブの PK は、健康被験者を対象とした第 1 相試験［HZNP-TEP-102 試験（［2.7.2.2.1］）］、並びに活動性 TED 被験者を対象とした第 2 相試験［TED01RV 試験、（［2.7.2.2.2］）］及び第 3 相試験［OPTIC 試験（［2.7.2.2.3］）、OPTIC-X 試験（［2.7.2.2.4］）、OPTIC-J 試験（［2.7.2.2.5］）］から、ノンコンパートメント解析及び母集団 PK 解析を用いて評価した。母集団 PK 解析には、第 4 相試験［HZNP-TEP-403 試験（［2.7.2.2.6］）］の成績も使用した。テプロツムマブの用量設定の裏付けとして、母集団 PK 解析の結果と TED 患者を対象とした臨床試験（活動性 TED 患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験、並びに慢性 TED 患者を対象とした第 4 相試験）で得られたデータを用いて曝露量と臨床効果（有効性及び安全性）との関連を評価した（［2.7.2.3.5］）。

これらの解析結果から裏付けられた主な結論を以下に示す。

- テプロツムマブの PK は日本人集団と外国人集団で同様であった。
- 活動性 TED 患者でのテプロツムマブの PK は臨床用量（10～20 mg/kg）で線形を示した。
- 共変量解析の結果、体重、年齢、性別、民族、人種、健康状態、地域（日本、日本以外）、喫煙状況、腎機能、又は肝機能に基づく用法・用量の調節は不要であることが示された。
- 臨床試験のデータに基づく曝露－反応解析の結果、テプロツムマブの曝露量と重要な有効性評価項目及び安全性評価項目との間に意味のある関連は示されなかった。

2.5.3.1　薬物動態の特性

テプロツムマブの PK 特性を、10 例の健康被験者（1500 mg を単回 IV 投与）及び 176 例の TED 患者（10 mg/kg で初回投与し、その後 20 mg/kg Q3W で 7 回投与）のデータを用いた母集団 PK 解析で特徴付けた。全体的にテプロツムマブの PK 特性は、クリアランス（CL）が小さく［0.266（0.0725）L/day］、分布容積が小さく［中心コンパートメントの分布容積（V_c）が 3.01（0.771）L、末梢コンパートメントの分布容積（V_p）が 3.76（0.603）L］、消失半減期（$t_{1/2}$）が長く（TED 患者での幾何平均値：21.4 日）、他の免疫グロブリン G1（IgG-1）mAb と一貫していた（[2.7.2.3.1.2]、Dirks and Meibohm, 2010、Ryman and Meibohm, 2017）。活動性 TED 患者で、テプロツムマブの高用量（3 mg/kg 以上）では標的介在性 CL は飽和し、臨床用量（10～20 mg/kg）でテプロツムマブの PK は線形となることが示された（Xin et al, 2021）。

母集団 PK 解析の結果、TED 患者でのテプロツムマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼす共変量はなかった。TED 患者のデータを基に特定の共変量がテプロツムマブの曝露量に及ぼす影響を評価した結果、次に示す各カテゴリー間で曝露量の予測値の差は比較的小さい又は無視できる範囲であった。各カテゴリー間で定常状態の曝露量［定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{ss}）、定常状態における最高血清中濃度（$C_{max,ss}$）、及び定常状態における最低血清中濃度（$C_{min,ss}$）］の幾何平均値の差は、男性と女性で 6.23%以下、65 歳以上と 65 歳未満で 0.70%未満、日本と日本以外で 18.0%以下、ヒスパニック系と非ヒスパニック系で 13.6%以下、非喫煙者と喫煙者で 11.8%以下、試験間で±17.3%以内、人種間で±16.9%以内、体重の四分位数カテゴリー間で±12.9%以内、健康状態のグループ間で±17.3%以内、腎機能カテゴリー間で±4.91%以内、肝機能カテゴリー間で 2.88%以下であった。

テプロツムマブと低分子医薬品は共通又は重複する CL 経路を有していないため（Zhou and Mascelli, 2011）、テプロツムマブと活動性 TED 患者が一般的に使用する甲状腺治療薬（レボチロキシン、プロピルチオウラシルなど）との間の薬物間相互作用はないと考えられる。

HZNP-TEP-102 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、及び OPTIC-J 試験で、テプロツムマブの免疫原性を血清検体で評価した（[2.7.1]、[2.7.2]）。テプロツムマブ投与後に臨床的に重要な免疫原性反応は認められなかった（[2.7.2.3.3]）。

2.5.3.2　薬力学の特性

HZNP-TEP-102 試験でテプロツムマブ 1500 mg を単回 IV 投与後、血清中インスリン様成長因子-1（IGF-1）濃度が上昇し、投与後 70 日間維持された（試験終了時のベースラインからの変化率は 198%）。投与 21 日後にベースラインからの変化率は最も高くなり 289%であった。

2.5.3.3　曝露－反応解析及び心血管系の安全性

TED 患者を対象とした試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、OPTIC-J 試験、及び HZNP-TEP-403 試験）で得られたデータを用いて、重要な有効性評価項目として Week 24 の眼球突出奏効率、Week 24 の複視完全奏効率、及び Week 24 の両眼複視奏効率、重要な安全性評価項目として高血糖［テプロツムマブ投与後の糖化ヘモグロビン（HbA1c）が 6.1%以上と定義］、筋痙縮、聴覚障害、及び注入に伴う反応の発現割合を対象に曝露－反応解析を実施した。TED 患者で、重要な有効性評価項目とテプロツムマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{min,ss}$）との間に意味のある相関は認められなかった。同様に、重要な安全性評価項目とテプロツムマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$）との間に意味のある相関は認められなかった。TED 患者を対象とした臨床試験で、テプロツムマブ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。これらの結果は、推奨投与レジメン（初回に 10 mg/kg、その後は 20 mg/kg を Q3W で投与）でのテプロツムマブ投与で、曝露－反応曲線がプラトーに達するテプロツムマブの曝露量が得られ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テプロツムマブの有効性を支持するエビデンスである。

他の mAb と同様に、テプロツムマブは、質量が大きく、標的に対する特異性が高いため、human ether-a-go-go-related gene（hERG）チャネル及び心臓に発現する他のイオンチャネルと直接相互作用する可能性は低い（Rodriguez et al, 2010）。利用可能な非臨床及び臨床試験のデータから、テプロツムマブが QT 間隔及び補正 QT 間隔（QTc）延長の原因とならないことが示されている。血清中テプロツムマブ濃度と QTc との間に関連はないと考えられる。テプロツムマブは QT 間隔延長のリスクが低いと予測されたため、医薬品規制調和国際会議（ICH）E14 に基づく QT 評価試験は不要と考え、実施しなかった。霊長類を用いた 39 週間の反復投与毒性試験での Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の結果や活動性 TED 患者を対象とした臨床試験での 12 誘導心電図（ECG）の結果でテプロツムマブに関連する心血管への影響が認められなかったことからも裏付けられるように、テプロツムマブの IGF-1R 阻害による催不整脈のリスクはないと考えられた（［2.7.2.3.4］）。

2.5.3.4　用量設定の根拠

活動性 TED を有する日本人患者（OPTIC-J 試験）及び非日本人患者（TED01RV 試験及び OPTIC 試験）で、テプロツムマブの推奨投与レジメン（初回投与 10 mg/kg、その後は 20 mg/kg を Q3W で 7 回投与）の高い有効性及び良好な忍容性が認められた（［2.7.3］、［2.7.4］）。母集団 PK 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き、TED 患者の大部分でテプロツムマブのトラフ濃度が 20 μg/mL を上回り、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）と予測された。テプロツムマブのトラフ濃度は日本人患者と非日本人患者で同程度であり、PK 特性も同様であると考えられた。曝露－反応解析の結果、活動性 TED を有する日本人及び非日本人患者に対してテプロツムマブの推奨投与レジメンの有効性が支持された。また、テプロツムマブの曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$）と安全性評価項目との間に意味のある相関は示されなかった（［2.7.2.3.5］）。

TED 患者でのテプロツムマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼす共変量は認められなかった。TED 患者のデータを基に特定の共変量がテプロツムマブの曝露量に及ぼす影響を評価した結果、性別（男性、女性）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、地域（日本、日本以外）、民族（ヒスパニック系、非ヒスパニック系）、喫煙状況（非喫煙者、喫煙者）、試験、人種、体重の四分位数、健康状態、腎機能、及び肝機能の各カテゴリー間で、定常状態の曝露量の幾何平均値の差は比較的小さい又は無視できる範囲であった（[2.7.2.3.1.2]）。

安全性及び有効性データ、並びに曝露－反応解析の結果から、活動性 TED を有する日本人患者に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを得られるテプロツムマブ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 で投与するレジメン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活動性 TED を有する日本人患者に対して推奨される。

2.5.4　有効性の概括評価

テプロツムマブの臨床開発プログラムを通して得られたデータに基づき、活動性 TED に対するテプロツムマブの有効性を示す。国内第 3 相試験である OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間（無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較試験）でテプロツムマブの有効性が示された。テプロツムマブの有効性は、海外試験（第 2 相試験の TED01RV 試験及び第 3 相試験の OPTIC 試験）の二重遮蔽投与期間（無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較試験）でも確認された。テプロツムマブは TED 治療に対する重大なアンメットニーズを満たすことが示された。

2.5.4.1　試験対象集団

無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較試験 3 試験（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験）では、成人の活動性 TED 患者集団でのテプロツムマブの有効性評価を可能とする適格性基準を用いた。OPTIC-J 試験では 20～80 歳、TED01RV 試験では 18～75 歳、OPTIC 試験では 18～80 歳の活動性 TED を伴うバセドウ病と臨床的に診断された患者を組み入れた。OPTIC-J 試験では日本人患者のみを組み入れた。

TED は疾患活動性及び重症度に基づき、適切に管理される。いずれの試験でも疾患活動性の評価には European Group on Graves' Orbitopathy（EUGOGO）に基づく 7 項目 CAS（Mourits et al., 1989）を用い、眼窩部の自発痛、注視時の眼窩部の痛み、眼瞼の腫脹、眼瞼の紅斑、結膜の発赤、結膜の浮腫、涙丘又は結膜半月ひだの炎症を評価した。CAS は治療反応性が最も高いと考えられる活動期／急性期の患者を特定することを目的とした炎症の徴候の評価に広く用いられている。EUGOGO のガイドラインでは、CAS が 3 点以上の場合を活動性 TED と定義している（Bartalena et al., 2008）。OPTIC-J 試験では重症度が高い側の眼（試験眼）の CAS が 3 点以上の患者を組み入れ、TED01RV 試験及び OPTIC 試験では試験眼の CAS が 4 点以上の患者を組み入れた。この差異は、欧米と比べてアジアの TED 患者集団では炎症の徴候及び症状が軽度であることが報告されており（Torizuka et al., 1981）、CAS のスコアが低い可能性が考えられたことに基づく。3 試験ともに、スクリーニングからベースラインまでの間に試験眼の CAS が 2 点以上減

少した患者は無作為化しなかった。また、OPTIC-J 試験及び OPTIC 試験の適格性基準には、通常以下の 1 つ以上を呈する、EUGOGO の分類で中等症又は重症（失明の恐れはないが日常生活に明らかな影響がある）の活動性 TED を有することが含まれた（Bartalena et al., 2008）。

- 2 mm 以上の眼瞼後退
- 中等度又は重度の軟部組織所見
- 人種及び性別の正常値上限を 3 mm 以上上回る眼球突出（OPTIC 試験のみ）
- 非恒常又は恒常的な複視

OPTIC-J 試験では、TED の症状が日本人患者集団で比較的軽度であることを考慮し、適切な患者を組み入れるために、3 mm 以上の眼球突出の増加（TED 診断前との比較）又は 18 mm 以上の眼球突出を有することが適格性基準に含まれた。

3 試験ともに、可能な限り早期に治療を開始するため、活動性 TED の発症後 9 ヵ月未満である患者を組み入れた。また、評価結果に影響する可能性を排除するため、活動性 TED に対する手術歴又は薬物治療歴を有する患者は組入れ不可とした。ただし、副腎皮質ステロイド（OPTIC-J 試験及び OPTIC 試験では IV 又は経口投与、TED01RV 試験では経口投与、累積投与量がメチルプレドニゾロン又はその同等薬で 1 g 未満）による治療歴を有する患者は、スクリーニングの 4 週間以上前（OPTIC-J 試験及び OPTIC 試験）又は 6 週間以上前（TED01RV 試験）に中止していれば組入れ可能とした。

重度の TED は甲状腺機能異常を伴うため（Gillespie et al., 2012）、スクリーニング時に甲状腺機能が正常で基礎疾患がコントロールされている患者、又は軽度の甲状腺機能低下症若しくは甲状腺機能亢進症（遊離サイロキシン及び遊離トリヨードサイロニン濃度の正常値からの逸脱が 50%未満）を有する患者を組み入れた。軽度の甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を速やかに治療し、試験期間を通して正常な甲状腺機能が維持されるようあらゆる処置を施した。
OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、及び OPTIC 試験の選択基準及び除外基準を［2.7.3.8.1］に示す。

国内第 3 相試験である OPTIC-J 試験では 54 例（プラセボ群 27 例、テプロツムマブ群 27 例）が無作為に割り付けられた。人口統計学的特性及びベースライン特性はプラセボ群とテプロツムマブ群で概ね同様であった（[表 2.7.3-12]、[表 2.7.3-13]）。年齢の平均値（範囲）はプラセボ群で 50.0（22～74）歳、テプロツムマブ群で 46.6（20～73）歳であった。TED 患者集団の疫学情報から予測されるように（2.5.1.2.1）、いずれの投与群でも女性の割合が高かった（プラセボ群 74.1%、テプロツムマブ群 66.7%）。OPTIC-J 試験には日本人患者のみが組み入れられたため、全ての被験者がアジア人であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。体重の平均値は両投与群で同程度であった（プラセボ群 60.01 kg、テプロツムマブ群 61.33 kg）。TED の罹病期間の中央値は両投与群で同程度であった（プラセボ群 5.2 ヵ月、テプロツムマブ群 4.2 ヵ月）。喫煙者の割合は、いずれの投与群でも 14.8%であった。

海外第 2 相試験である TED01RV 試験では 88 例（プラセボ群 45 例、テプロツムマブ群 43 例）、海外第 3 相試験である OPTIC 試験では 83 例（プラセボ群 42 例、テプロツムマブ群 41 例）が無作為に割り付けられた。TED01RV 試験、OPTIC 試験、並びに TED01RV 試験及び OPTIC 試験の

併合解析で、人口統計学的特性及びベースライン特性はプラセボ群とテプロツムマブ群で概ね同様であった（[表 2.7.3-14]、[表 2.7.3-15]）。併合解析で、年齢の平均値（範囲）はプラセボ併合群で 51.4（20～77）歳、テプロツムマブ併合群で 51.5（22～79）歳であった。いずれの投与群でも女性の割合が高かった（プラセボ併合群 77.0%、テプロツムマブ併合群 69.0%）。大部分の被験者が白人（プラセボ併合群 87.4%、テプロツムマブ併合群 84.5%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（プラセボ併合群 94.3%、テプロツムマブ併合群 95.2%）であった。体重の平均値は両投与群で同程度であった（プラセボ併合群 78.39 kg、テプロツムマブ併合群 77.96 kg）。バセドウ病の罹病期間の中央値［いずれの投与群でも 0.9 年（約 10.8 ヵ月）］及び活動性 TED の罹病期間の中央値（プラセボ併合群で 6.8 ヵ月、テプロツムマブ併合群で 5.7 ヵ月）は両投与群で同程度であった。喫煙者の割合は、プラセボ併合群で 29.9%、テプロツムマブ併合群で 23.8%であった。

海外試験（TED01RV 試験及び OPTIC 試験）と比べて OPTIC-J 試験の被験者で体重が軽い傾向がみられたことを除き、人口統計学的特性は OPTIC-J 試験と海外試験で同様であった。ベースライン特性にも OPTIC-J 試験と海外試験で大きな違いはみられなかったが、海外試験と比べて OPTIC-J 試験で喫煙者の割合がわずかに低く、TED の罹病期間がわずかに短かった。

2.5.4.2　試験デザイン

国内第 3 相試験である OPTIC-J 試験は、24 週間の二重遮蔽投与期間及び 24 週間のオープンラベル投与期間から構成された。海外第 2 相試験である TED01RV 試験及び海外第 3 相試験である OPTIC 試験は、24 週間の二重遮蔽投与期間及び 48 週間の追跡調査期間（治験薬を投与しない期間）から構成された。テプロツムマブ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主に示す。また、テプロツムマブの有効性を支持するデータとして、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の二重遮蔽投与期間の結果も示す（2.5.4.4）。また、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の追跡調査期間のデータに基づく有効性の持続に関する考察を示す（2.5.4.5）。

OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、及び OPTIC 試験の二重遮蔽投与期間のデザインは無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較であった。二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較はバイアスなく有効性を推定するために最適なデザインであると考えられた。24 週間の二重遮蔽投与期間はテプロツムマブの有効性を検証するために十分な期間であり、48 週間の追跡調査期間（TED01RV 試験及び OPTIC 試験）は有効性の持続を示すために十分な期間であると考えられた。

TED のリスク増加、重症化（特に眼球突出及び複視）、及び免疫抑制療法に対する反応遅延に喫煙が関連するため（Bartalena and Piantanida, 2016; Czarnywojtek et al., 2016; Sadeghi-Tari et al., 2016）、3 試験ともに喫煙状況により層別化して無作為化した。

投与レジメンは 3 試験で同様であった。適格性基準を満たした被験者を喫煙状況により層別化してテプロツムマブ又はプラセボに 1：1 の比で無作為に割り付け、Q3W で 8 回 IV 投与した。テプロツムマブの用量を、初回投与では 10 mg/kg、その後 7 回の投与では 20 mg/kg とした。被

験者、治験責任医師、及びその他の全ての治験実施スタッフに対して治験薬を遮蔽化した。治験薬投与時に注射液を調製する薬剤師又は指名されたスタッフに対しては遮蔽化しなかった。OPTIC-J 試験では、凍結乾燥粉末として提供されたテプロツムマブを注射用水で 47.6 mg/mL 溶液に調製した。その後、投与前に 0.9%塩化ナトリウム溶液でさらに希釈した（1800 mg 未満の用量では総注入量 100 mL、1800 mg 以上の用量では総注入量 250 mL）。海外試験では、凍結乾燥粉末として提供されたテプロツムマブを注射用水で 25 mg/mL 溶液（TED01RV 試験）及び 47.6 mg/mL 溶液（OPTIC 試験）に調製した。その後、OPTIC-J 試験と同様に希釈した。OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、及び OPTIC 試験ともに、注入量を一定とするため、封入するテプロツムマブ溶液の体積の輸液を輸液バッグから除去した後に、テプロツムマブ溶液を輸液バッグに封入した。第 3 相試験（OPTIC-J 試験及び OPTIC 試験）で用いた製剤は、米国での市販製剤であり、日本での市販予定製剤である。

主要評価項目及び副次評価項目［眼球突出、CAS、複視、バセドウ病眼症の生活の質に関する質問票（GO-QoL）］は、明確に定義され確立された評価項目である。眼球突出はヘルテル眼球突出計を用いて評価した。OPTIC-J 試験及び OPTIC 試験で測定の一貫性を確保するため、治験依頼者がヘルテル眼球突出計を提供した。やむを得ない場合を除き、試験期間中は同じヘルテル眼球突出計を用いて同じ評価者が評価した。また、外眼角間距離を一定として測定した。その他の測定項目（CAS、眼球運動を含む Clinical Measures of Severity など）も、やむを得ない場合を除き、試験期間中は同じ評価者が評価した。

健康に関する患者報告アウトカムによって、従来の臨床指標では評価できないベネフィットを定量化することができる。GO-QoL は疾患特異的な質問票であり、視機能（複視、視力低下）に関するサブスケール及び社会心理面（顔貌の変化）に関するサブスケールの 2 つのサブスケールで構成される。GO-QoL スコアは 0（顕著な制約）～100（制約なし）のスケールに変換して示される。いずれのサブスケールも高い信頼性及び表面的妥当性が確認されている。また、他の指標との相関から構成概念妥当性が裏付けられている（［5.3.5.3.3］EVA-23936-01; Terwee et al., 1998）。GO-QoL は活動性 TED の試験で広く用いられている。

OPTIC-J 試験では、探索的評価項目として EuroQol – 5-dimension descriptive system, 5 level（EQ-5D-5L）質問票を用いて健康関連の生活の質（HRQoL）を評価した（Herdman et al., 2011; van Reenen et al., 2015）。EQ-5D-5L 質問票では、健康に関する 5 領域（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）を 5 段階リッカート尺度で評価する。EQ-5D-5L 質問票は日本人集団で妥当性が検証されており、厚生労働省中央社会保険医療協議会（中医協）の医療技術評価で HRQoL の指標として用いられている唯一の指標である。HRQoL の評価結果を［2.7.3.3.2.3.6］に示す。

2.5.4.3　統計手法

OPTIC-J 試験、OPTIC 試験、及び TED01RV 試験のいずれでも、有効性の主要解析に intent-to-treat（ITT）集団を用いた。OPTIC-J 試験及び OPTIC 試験では、治験薬に無作為に割り付けられた全ての被験者を ITT 集団に含めた。TED01RV 試験の治験実施計画書では治験薬に無作為に割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を ITT 集団と定義したが、［2.7.3.3］に

は治験薬に無作為に割り付けられた全ての被験者を ITT 集団に含めた TED01RV 試験並びに TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析の解析結果を示した。

OPTIC-J 試験、OPTIC 試験、及び TED01RV 試験の主要評価項目及び副次評価項目は規制当局及びキーオピニオンリーダーからの助言に基づき選択された。解析対象集団、有効性評価項目、及び統計手法は各試験の統計解析計画書（SAP）に規定され、データベースロック及び開鍵前に最終化された。各試験の解析で、第 1 種の過誤を制御するため、主要評価項目及び副次評価項目を階層的手順で逐次検定し、テプロツムマブ群とプラセボ群を比較した。主要評価項目で統計学的有意差が示された場合にのみ（有意水準 0.05）、副次評価項目を事前に規定した順序で同じ有意水準で逐次検定した（[表 2.7.3-2]）。

事前に解析対象集団及び有効性の解析手法を規定した（[5.3.5.3.1] Integrated Summary of Effectiveness version 1（以下、「ISE」と記す）SAP に基づき、OPTIC 試験及び TED01RV 試験の併合解析を実施した。

OPTIC 試験及び TED01RV 試験の併合解析では OPTIC 試験と同じ有効性評価項目としたが、GO-QoL サブスケールスコア（視機能に関するスコア及び社会心理面に関するスコア）を探索的評価項目ではなく副次評価項目とした。TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析のデータを並べて示し、海外試験間での結果の一貫性を評価した。

OPTIC-J 試験では、ベースライン来院で眼球突出の重症度が高いと判断された側の眼を「試験眼」とし、逆側の眼を「僚眼」とした。OPTIC 試験及び TED01RV 試験では、ベースライン時に重症度が高いと判断された側の眼を「試験眼」とし、逆側の眼を「僚眼」とした。眼球突出及び CAS のそれぞれで判定した試験眼が異なる場合、眼球突出の重症度が高い側の眼を試験眼とした。各評価時点で眼科検査に基づく有効性を両眼で評価したが、主要評価項目及び副次評価項目（GO-QoL 及び両眼複視を除く）の主要解析には試験眼を用いた。

2.5.4.4　全有効性試験の結果の比較検討

テプロツムマブの臨床開発プログラムに含まれた試験のデータから、活動性 TED に対するテプロツムマブの有効性が示された。有効性に関する主な結論を以下に示す。

- OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間の結果から、活動性 TED に対するテプロツムマブの有効性が検証された。テプロツムマブの有効性は、海外試験（TED01RV 試験及び OPTIC 試験）の二重遮蔽投与期間でも一貫して示された。
- テプロツムマブ投与により、活動性 TED の臨床症状（眼球突出、CAS、複視）に臨床的に意味がある改善が認められた。
    - 眼球突出奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（[2.7.3.3.2.1]）。なお、眼球突出レスポンダーを、ベースラインと比べて、眼球突出が試験眼で 2 mm 以上減少し、かつ僚眼で悪化（2 mm 以上の増加）が認められなかった被験者と定義した。なお、テプロツムマブ群で認められた眼球突出の減少の程度は眼窩減圧術実施時と同程度であった（Rootman et al., 2017; Wu et al., 2017）。

  - 全般的奏効率（眼球突出及び CAS の両方の減少）、CAS 奏効率［CAS の 0 点（炎症所見なし）又は 1 点（軽微な炎症所見）への減少］、及び複視奏効率は、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（[2.7.3.3.2.2]）。
  - ベースライン後の最初の評価時点（Week 3 又は Week 6）からテプロツムマブの有効性が認められ、その後も投与期間を通して経時的にさらに改善した（[2.7.3.3.2.1]）。
- 疾患特異的な質問票である GO-QoL にプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きな改善が認められた（[2.7.3.3.2.2.5]）。GO-QoL（総合スコア）のみでなく、GO-QoL サブスケールスコア（視機能に関するスコア及び社会心理面に関するスコア）にも臨床的に意味がある改善が認められた（[2.7.3.3.2.2.6]）。
- テプロツムマブの有効性は喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）、地域、年齢、性別、及び人種による部分集団で、試験眼及び僚眼で一貫して認められた（[2.7.3.3.3]）。

各試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果を 2.5.4.4.1 に、試験間の結果の比較及び解析を 2.5.4.4.2（主要評価項目）及び 2.5.4.4.3（副次評価項目）に示す。

2.5.4.4.1　個々の試験結果の要約：主要評価項目及び副次評価項目

主要評価項目及び副次評価項目は試験ごとにわずかに異なった（[表 2.7.3-2]）。

OPTIC-J 試験では、主要評価項目である Week 24 の眼球突出奏効率に、プラセボ群と比べてテプロツムマブ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（$p<0.0001$）。副次評価項目を事前に規定した順序に基づき階層的手順で逐次検定した結果、最初の 3 つの副次評価項目（Week 24 の全般的奏効率、CAS 奏効率、及び眼球突出のベースラインからの変化量）に、プラセボ群と比べてテプロツムマブ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（いずれも $p<0.05$）（[2.7.3.2.1]）。両眼複視奏効率には投与群間で統計学的有意差は認められなかったが（$p=0.2430$）、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きな改善が認められた。統計学的有意性には言及できないが、以降の検定順序の副次評価項目［両眼複視完全奏効率、GO-QoL（総合スコア）、GO-QoL サブスケールスコア（視機能に関するスコア及び社会心理面に関するスコア）］には、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きな改善が認められた（名目上の $p<0.05$）。

TED01RV 試験では、主要評価項目である全般的奏効率は、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で統計学的に有意に高かった（$p<0.001$）。副次評価項目を事前に規定した順序に基づき階層的手順で逐次検定した結果、GO-QoL（総合スコア）、眼球突出、CAS、及び GO-QoL（視機能に関するスコア）に、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で統計学的に有意な改善が認められた（$p\leq0.001$）。GO-QoL（社会心理面に関するスコア）にもプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きな改善がみられたが、統計学的に有意な差ではなかった（[2.7.3.2.2]）。

OPTIC 試験では、主要評価項目である眼球突出奏効率は、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で統計学的に有意に高かった（$p<0.001$）。副次評価項目を事前に規定した順序に基づき階層的手順で逐次検定した結果、全ての副次評価項目［全般的奏効率、CAS 奏効率、Week 24 の眼球突出のベースラインからの変化量、複視奏効率、Week 24 の GO-QoL（総合スコア）のベースライ

ンからの変化量］で、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で統計学的に有意な改善が認められた（p≤0.001）（［2.7.3.2.3］）。

2.5.4.4.2　全試験を通しての結果の比較と解析：主要評価項目（眼球突出奏効率）

主要評価項目の結果は全試験［OPTIC-J 試験及び海外試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析）］を通して一貫しており、薬物治療による改善がみられなかった症状である眼球突出に対して、テプロツムマブの有効性が認められた。

2.5.4.4.2.1　OPTIC-J 試験

Week 24 の眼球突出奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（p<0.0001、表 2.5-2）。

表 2.5-2　二重遮蔽投与期間：主要評価項目（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

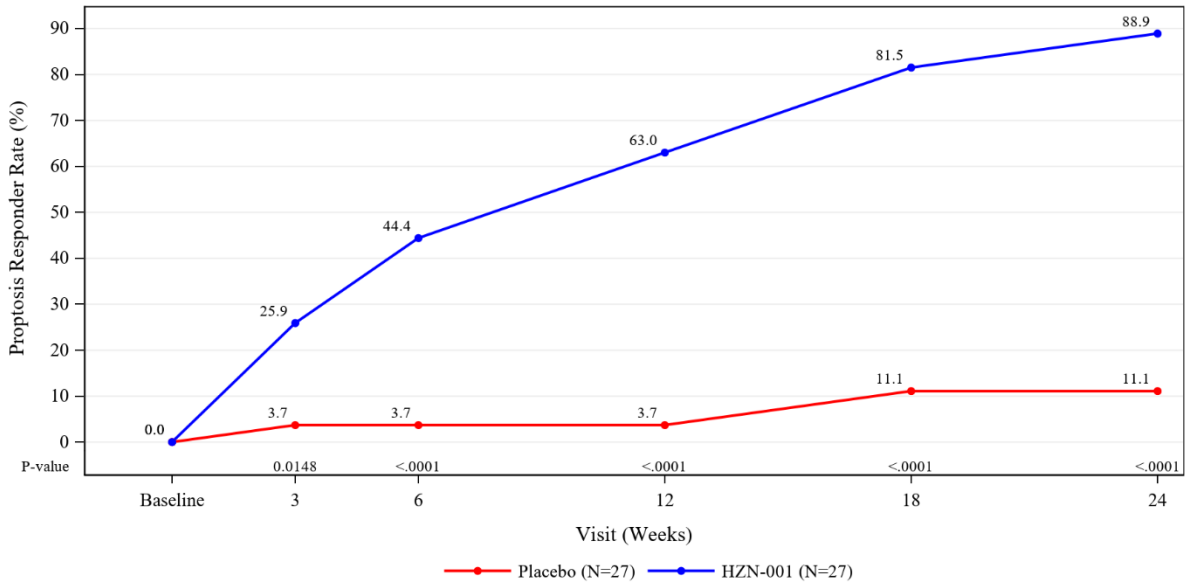
	Placebo (N=27)	Teprotumumab (N=27)
Responder[a], n (%)	3 (11.1)	24 (88.9)
Non-responder, n (%)	24 (88.9)	3 (11.1)
Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b]		
Estimate (SE)		77.78 (8.697)
95% CI		(60.7, 94.8)
p-value		<0.0001

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.1.1
Abbreviations:　CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.
a) The proptosis responder rate is defined as the percentage of subjects with a >=2 mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye, without deterioration (>=2 mm increase) of proptosis in the fellow eye at Week 24.　A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a “Non-Responder”.
b) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

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）（［2.7.3.3.2.1.1］）。

テプロツムマブ群で、ベースライン後の最初の評価時点である Week 3 から眼球突出の改善が認められた（p<0.05）。テプロツムマブ群の眼球突出奏効率は Week 3 に 25.9%であり、Week 24 に 88.9%に増加した（図 2.5-1）。

図 2.5-1　二重遮蔽投与期間：眼球突出奏効率の推移（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Figure 14.2.1.1
Abbreviations:　HZN-001 = teprotumumab; ITT = intent-to-treat.
Note:　The proptosis responder rate is defined as the percentage of subjects with a >=2 mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye, without deterioration [>=2 mm increase] of proptosis in the fellow eye at the specified visit.　A subject with a missing evaluation at the specified visit is considered a “Non-Responder”.
Note:　p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

2.5.4.4.2.2　TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

TED01RV 試験、OPTIC 試験、並びに TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析で、Week 24 の眼球突出奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（p<0.001、表 2.5-3）。

表 2.5-3　二重遮蔽投与期間：主要評価項目（試験眼）
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

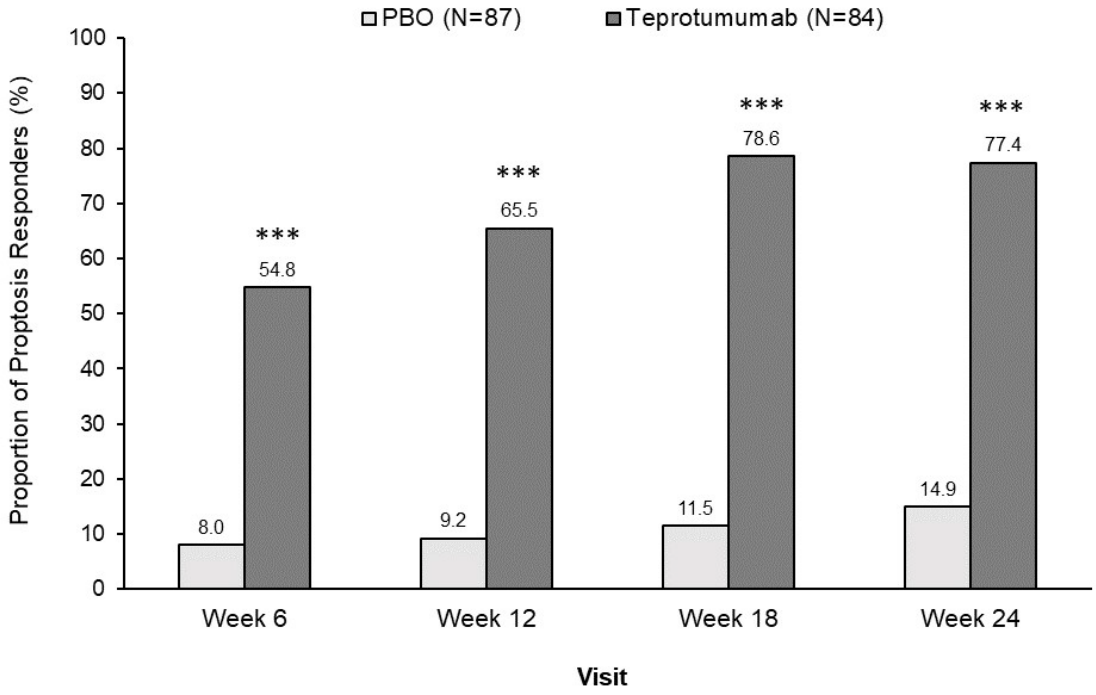
	TED01RV		OPTIC		Combined Analyses	
	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
Proptosis Responder Rate						
Responder[a], n (%)	9 (20.0)	31 (72.1)	4 (9.5)	34 (82.9)	13 (14.9)	65 (77.4)
Difference (95% CI)[b]	52.45 (34.39, 70.51)***		73.45 (58.89, 88.01)***		62.76 (50.91, 74.62)***	

Source:　［5.3.5.3.1］ISE Table 1.5.1
Abbreviations:　CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; Tepro = teprotumumab.
Note:　A subject missing the Week 24 evaluation was considered a non-responder.
a)　Proptosis responder definition:　subjects with a ≥2 mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye, without deterioration [≥2 mm increase] of proptosis in the fellow eye at Week 24.
b)　For the analyses of the individual trials, the stratified difference of teprotumumab – placebo is a weighted average of the difference within each stratum.　Estimates from the 2 strata (tobacco user, tobacco non-user) were combined with CMH weights.　For the combined analysis, estimates from the 4 strata (tobacco user and tobacco non-user for each trial) were combined with CMH weights. Two-sided p-value calculated assuming the test statistic was distributed as a standard normal random variable (***p<0.001 for teprotumumab vs. placebo).

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析で、解析対象集団、解析方法、及び欠測データの取扱いを変更した感度分析でも 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<0.001、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.5.2、Table 1.5.3、Table 1.5.4、Table 1.5.5、Table 1.5.6、Table 1.5.7）。

テプロツムマブ群の大部分の被験者で、ベースライン後の最初の評価時点である Week 6（Day 42 ± 3）から眼球突出の改善が認められた（p<0.001）。眼球突出奏効が得られるまでの期間の中央値は、TED01RV 試験で 45.5 日、OPTIC 試験で 45.0 日、併合解析で 45.0 日であった（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.5.11）。併合解析で、テプロツムマブ併合群の眼球突出奏効率は Week 6 に 54.8%であり、Week 24 に 77.4%に増加した（図 2.5-2）。

図 2.5-2　二重遮蔽投与期間：眼球突出奏効率の推移（試験眼）
（TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.3.1］ISE Table 1.5.8.1
Abbreviations:　ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo.
*** p<0.001 for teprotumumab vs. placebo.

2.5.4.4.3　全試験を通しての結果の比較と解析：副次評価項目

副次評価項目の結果は全試験［OPTIC-J 試験及び海外試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析）］を通して一貫しており、眼球突出、CAS、複視、及び GO-QoL に対してテプロツムマブの有効性が認められた。

2.5.4.4.3.1　OPTIC-J 試験

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テプロツムマブ群で高かった（全般的奏効率、CAS 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、表 2.5-4）。

Week 24 の眼球突出、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テプロツムマブ群で大きかった（p<0.05）。

表 2.5-4　二重遮蔽投与期間：副次評価項目の結果（OPTIC-J 試験、ITT 集団）

Efficacy Endpoint	Placebo (N=27)	Teprotumumab (N=27)	Difference (SE)	95% CI	p-value
Overall responder rate at Week 24[a, b]					
n (%)	1 (3.7)	21 (77.8)	74.07 (8.780)	56.9, 91.3	<0.0001
CAS categorical responder rate at Week 24[a, c]					
n (%)	6 (22.2)	16 (59.3)	37.04 (12.520)	12.5, 61.6	0.0031
Mean change from Baseline in proptosis (mm) at Week 24[d]					
LS mean (SE)	-0.37 (0.303)	-2.36 (0.302)	-1.99 (0.380)	-2.75, -1.22	<0.0001
Binocular diplopia responder rate at Week 24[a, e]					
n/N (%)	9/20 (45.0)	14/22 (63.6)	16.82 (14.407)	-11.4, 45.1	0.2430
Complete binocular diplopia response at Week 24[a, f]					
n/N (%)	4/20 (20.0)	11/22 (50.0)	29.09 (14.374)	0.9, 57.3	0.0430
Mean change from Baseline in GO-QoL overall transformed score at Week 24[d]					
LS mean (SE)	6.39 (3.351)	17.39 (3.355)	11.01 (4.155)	2.65, 19.36	0.0109
Mean change from Baseline in GO-QoL visual functioning subscale transformed score at Week 24[d]					
LS mean (SE)	4.39 (3.968)	16.22 (3.959)	11.83 (4.981)	1.82, 21.83	0.0215
Mean change from Baseline in GO-QoL appearance subscale transformed score at Week 24[d]					
LS mean (SE)	8.69 (3.925)	19.35 (3.931)	10.66 (4.787)	1.04, 20.28	0.0306

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Tables 14.2.2.1, 14.2.3.1, 14.2.4.1, 14.2.5.1, 14.2.6.1, 14.2.7.1 and 14.2.7.2

Abbreviations:　CAS = Clinical Activity Score; CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error.

a) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).
b) The overall responder rate defined as the percentage of patients with >= 2-point reduction in CAS AND >= 2 mm reduction in proptosis measurement from Baseline in the study eye, provided there is no corresponding deterioration (>= 2-point/mm increase in CAS or >= 2 mm increase in proptosis in the fellow eye) at Week 24.　A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a "Non-Responder".
c) CAS categorical responder is defined as a reduction to a CAS of 0 or 1 at Week 24.　A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a "Non-Responder".
d) The LS means, SE, 95% CI, and p-value were estimated from a MMRM analysis with unstructured variance-covariance matrix including change from Baseline value as the dependent variable and the following covariates:　Baseline value, treatment group, tobacco use status, visit, visit-by-treatment and visit-by-Baseline value interactions.　A change from Baseline value of 0 is imputed at the first post-Baseline visit for any subjects without post-Baseline values.
e) The binocular diplopia responder is defined as subjects with Baseline binocular diplopia >0 who have a reduction of >=1 grade at Week 24.　A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a "Non-Responder".
f) The complete binocular diplopia responder is defined as subjects with Baseline binocular diplopia >0 and a score of 0 at Week 24. A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a "Non-Responder".

2.5.4.4.3.2　TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び併合解析で、全般的奏効率、CAS 奏効率、及び複視奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（p≤0.001、表 2.5-5）。

併合解析で、Week 24 までの眼球突出、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、プラセボ併合群と比べてテプロツムマブ併合群で大きかった（p≤0.01、表 2.5-5）。TED01RV 試験及び OPTIC 試験でも併合解析と一貫した結果であったが、TED01RV 試験の GO-QoL（社会心理面に関するスコア）では統計学的有意差が認められなかった。

表 2.5-5 二重遮蔽投与期間：副次評価項目
（TED01RV 試験、OPTIC 試験、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）

	Study TED01RV		Study HZNP-TEP-301		Combined Analyses	
Efficacy Endpoint	Placebo (N=45)	Tepro (N=43)	Placebo (N=42)	Tepro (N=41)	Placebo (N=87)	Tepro (N=84)
Overall Responder Rate at Week 24, n (%)						
Responder[a], n (%)	9 (20.0)	30 (69.8)	3 (7.1)	32 (78.0)	12 (13.8)	62 (73.8)
Difference (95% CI)[b]	50.32 (32.11, 68.52)***		70.82 (55.89, 85.75)***		60.39 (48.37, 72.40)***	
CAS Categorical Responder Rate at Week 24, n (%)						
Responder[a], n (%)	10 (22.2)	28 (65.1)	9 (21.4)	24 (58.5)	19 (21.8)	52 (61.9)
Difference (95% CI)[b]	43.53 (24.71, 62.35)***		36.03 (17.39, 54.67)***		39.85 (26.57, 53.13)***	
Mean Change from Baseline Through Week 24 in Proptosis (mm)						
LS Mean (SE)	-0.15 (0.185)	-2.45 (0.198)	-0.54 (0.192)	-2.82 (0.191)	-0.31 (0.132)	-2.63 (0.137)
Difference (95% CI)[c]	-2.30 (-2.83, -1.78)***		-2.28 (-2.77, -1.80)***		-2.32 (-2.67, -1.97)***	
Diplopia Responder Rate at Week 24, n (%)						
Subjects with diplopia	n = 31	n = 38	n = 28	n = 28	n = 59	n = 66
Responder[a], n (%)	10 (32.3)	27 (71.1)	8 (28.6)	19 (67.9)	18 (30.5)	46 (69.7)
Difference (95% CI)[b]	39.51 (17.78, 61.24)***		39.29 (15.55, 63.02)***		39.41 (23.38, 55.44)***	
Mean Change from Baseline Through Week 24 in GO-QoL Overall Transformed Score						
LS Mean (SE)	6.48 (2.270)	16.83 (2.413)	4.43 (2.102)	13.79 (2.074)	5.92 (1.539)	15.55 (1.593)
Difference (95% CI)[c]	10.35 (3.96, 16.74)**		9.36 (4.08, 14.64)***		9.62 (5.52, 13.73)***	
Mean Change from Baseline Through Week 24 in GO-QoL Visual Functioning Subscale Transformed Score						
LS Mean (SE)	7.05 (2.676)	20.61 (2.888)	4.21 (3.029)	12.39 (2.979)	6.10 (1.992)	16.81 (2.075)
Difference (95% CI)[c]	13.56 (5.95, 21.17)***		8.18 (0.59, 15.76)*		10.70 (5.40, 16.00)***	
Mean Change from Baseline Through Week 24 in GO-QoL Appearance Subscale Transformed Score						
LS Mean (SE)	6.42 (2.694)	12.40 (2.843)	4.22 (2.414)	14.43 (2.396)	5.78 (1.799)	13.51 (1.863)
Difference (95% CI)[c]	5.97 (-1.63, 13.57)		10.21 (4.10, 16.32)***		7.73 (2.90, 12.56)**	

Source: ［5.3.5.3.1］ ISE Tables 1.6.1, 1.7.1, 1.8.1, 1.9.1, 1.10.1 and 1.10.4.1
Abbreviations: CAS = Clinical Activity Score; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model repeated measures; SE = standard error; Tepro = teprotumumab.
*p<0.05, **p<0.01, ***p≤0.001 for teprotumumab vs. placebo.
Note: A subject missing the Week 24 evaluation was considered a non-responder.
a) Responder definitions: overall (subjects with a ≥2 mm reduction in proptosis AND a ≥2 point reduction in CAS from Baseline in the study eye, without deterioration [≥2 mm increase in proptosis or ≥2 point increase in CAS] in the fellow eye at Week 24); CAS (subjects with a reduction to a CAS of 0 or 1 as a categorical response variable at Week 24); diplopia (subjects with baseline diplopia grade >0 in the study eye who have a reduction of ≥1 grade with no corresponding deterioration [≥1 grade worsening] in the fellow eye at Week 24).
b) For the analyses of the individual trials, the stratified difference of teprotumumab – placebo is a weighted average of the difference within each stratum. Estimates from the 2 strata (tobacco user, tobacco non-user) were combined with CMH weights. For the combined analysis, estimates from the 4 strata (tobacco user and tobacco non-user for each trial) were combined with CMH weights. Two-sided p-value calculated assuming the test statistic was distributed as a standard normal random variable.
c) For the analyses of the individual trials, results from an MMRM with an unstructured covariance matrix including the following terms: Baseline score, tobacco use status, treatment group, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-Baseline value interaction. For the combined analysis, an additional term for trial was included. A change from Baseline of 0 was imputed at the first post-Baseline visit for any subject without a post-Baseline value.

2.5.4.5 効果の持続

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。テプロツムマブの有効性、安全性、及

び PK 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テプロツムマブ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。

2.5.4.5.1　TED01RV 試験

24 週間の投与期間の完了後に被験者は 48 週間の追跡調査期間に移行した。追跡調査期間では治験薬を投与せず、被験者は Week 28、Week 36、Week 48、Week 60、及び Week 72 に来院した。

テプロツムマブ群の被験者で、Week 28（治験薬の最終投与から 7 週間後）と Week 24 の全般的奏効率（Week 28 で 73.8%、Week 24 で 69.0%、以下同順）、眼球突出奏効率（73.8%、71.4%）、及び CAS 奏効率（88.1%、88.1%）は同程度であり、疾患活動性の急性再発はほとんど認められないことが示唆された（[表 2.7.3-47]）。

テプロツムマブ投与終了後の有効性の持続を評価するため、Week 24 の眼球突出レスポンダーで追跡調査期間に移行した被験者を対象に、眼球突出奏効率の消失をさらに評価した。Week 24 に眼球突出レスポンダーであったテプロツムマブ群の被験者 30 例のうち、Week 28 及び Week 72 にベースラインから 2 mm 以上の改善が認められた被験者の割合はそれぞれ 93%及び 53%であった（[5.3.5.1.1］TED01RV CSR Ad hoc Table 14.2.2.2.1.4）。また、Week 24 に眼球突出レスポンダーであったテプロツムマブ群 30 例の 60%の被験者で、Week 72 までに再発（試験眼で Week 24 と比べて 2 mm 以上増加）が認められなかった（[5.3.5.1.1］TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period Table 14.2.2.2.2.6）。

2.5.4.5.2　OPTIC 試験

24 週間の投与期間の完了後に、眼球突出レスポンダーは 48 週間の追跡調査期間に移行した。追跡調査期間では治験薬を投与せず、被験者は Week 28、Week 36、Week 48、Week 60、及び Week 72 に来院した。追跡調査期間を完了した被験者は Week 72（治験薬の最終投与から 51 週間後）に最終来院した。

プラセボ群の眼球突出レスポンダーで追跡調査期間に移行した被験者は 4 例のみであったため、意味のある評価は困難であった。

テプロツムマブ群（Week 72 で 21 例）で、Week 72 と Week 24 の眼球突出奏効率（Week 72 で 90.5%、Week 24 で 82.9%、以下同順）、全般的奏効率（85.7%、78.0%）、CAS 奏効率（66.7%、58.5%）、眼球突出のベースラインからの平均変化量（−3.62 mm、−2.82 mm）、複視奏効率［80.0%（12/15 例）、67.9%］、及び GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの平均変化量（21.19、13.79）から有効性の持続が示され、疾患活動性の急性再発はほとんど認められないことが示唆された（[2.7.3.5.2]）。

2.5.4.6　観察された効果の大きさの臨床的意義

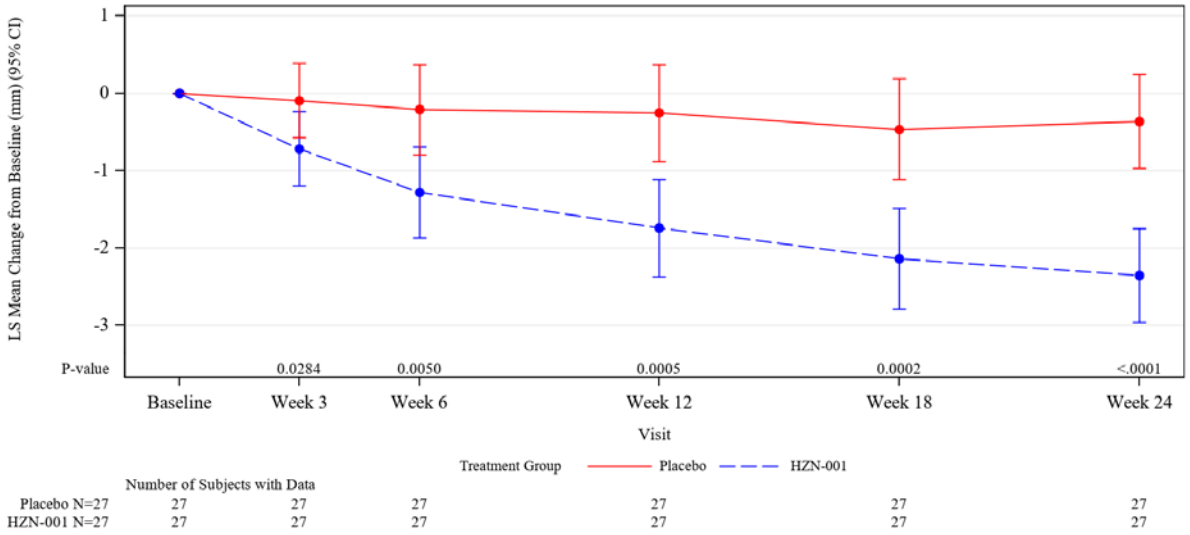
OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間の結果から、TED に対する全般的なテプロツムマブの有効性が示された。また、海外試験（TED01RV 試験及び OPTIC 試験）の二重遮蔽投与期間の結果からも、テプロツムマブの有効性が支持された。深刻な疾患である TED に対して、プラセボ投与と比べてテプロツムマブ投与で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性が示された。テプ

ロツムマブ投与によって TED の複数の症状及び所見（眼球突出、炎症、複視、QoL）に関する評価で改善が認められた。ベースライン後の最初の評価時点（OPTIC-J 試験では Week 3、海外試験では Week 6）から改善が認められ、投与期間を通して経時的に改善した。

主要評価項目及び副次評価項目の結果から、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で改善した被験者の割合が顕著に高いことが示され、OPTIC-J 試験及び海外試験で一貫した群間差が認められた。

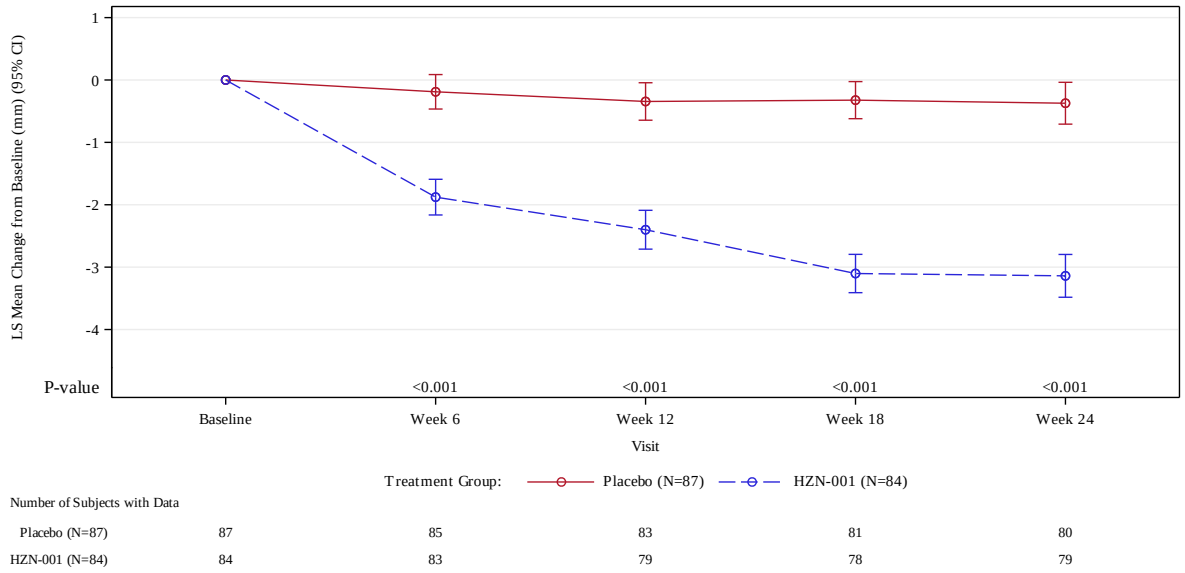
従来の薬物治療では眼球突出は減少しなかったが、テプロツムマブ群で Week 24 に眼球突出の減少が認められた（OPTIC-J 試験で−2.36 mm、TED01RV 試験で−2.95 mm、OPTIC 試験で−3.32 mm、併合解析で−3.14 mm、図 2.5-3、図 2.5-4）。なお、眼球突出の減少の程度は、眼窩減圧術実施時（−3.8 mm、Rootman et al., 2017; Wu et al., 2017）と同程度であった。

図 2.5-3　二重遮蔽投与期間：眼球突出のベースラインからの変化量の推移（mm）（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Figure 14.2.4.1
Abbreviations:　CI = confidence interval; HZN-001 = teprotumumab; ITT = intent-to-treat; LS = Least squares; MMRM = mixed model for repeated measures.
Note:　Baseline is the last observation before the first dose of trial drug.
Note:　The LS means, 95% CI and p-value were estimated from a MMRM analysis with unstructured variance-covariance matrix including change from Baseline value as the dependent variable and the following covariates:　Baseline value, treatment group, tobacco use status, visit, visit-by-treatment and visit-by-Baseline value interactions.　A change from Baseline value of 0 is imputed at the first post-Baseline visit for any subjects without post-Baseline values.

図 2.5-4　二重遮蔽投与期間：眼球突出のベースラインからの変化量の推移（mm）（試験眼）（TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.3.1］ISE Figure 1.5
Abbreviations:　CI = confidence interval; HZN-001 = teprotumumab; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures.
Note:　The least squares mean change from baseline and 95% confidence intervals are displayed by treatment group and visit.　Change from baseline in proptosis as a continuous variable is based on MMRM model with an unstructured covariance matrix including the following terms:　baseline score, tobacco use status (non-user vs. user), treatment group, study, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-baseline interaction.　A change from baseline value of 0 is imputed at the first post-baseline visit for any subjects without post-baseline values.

文献によると、GO-QoL のサブスケールスコアが 6 以上変化した場合に TED 患者の機能面に重要な変化があったとみなされる（Terwee et al., 2001）。OPTIC-J 試験及び海外試験で、Week 24 までの 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テプロツムマブ群で大きく改善した。サブスケールスコアの変化量は 6 を上回り、臨床的に重要な改善とみなされた。

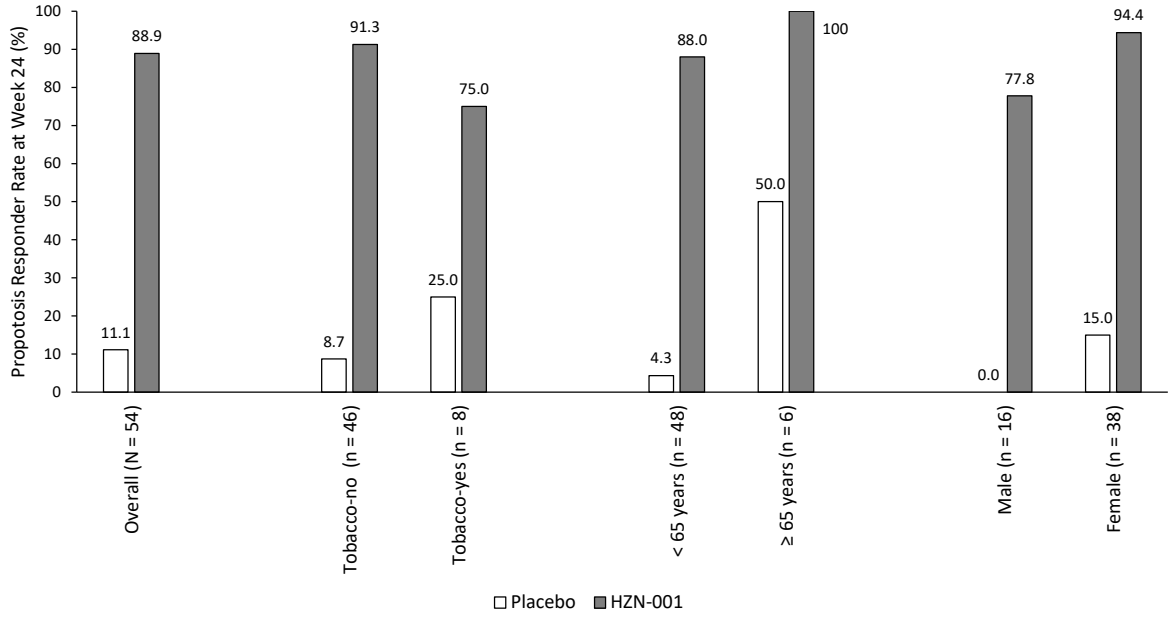
2.5.4.7　部分集団における結果の比較

2.5.4.7.1　OPTIC-J 試験

各来院時の試験眼での眼球突出奏効率（主要評価項目）を、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、及び喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）の部分集団別に評価した。

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（図 2.5-5）。

図 2.5-5　二重遮蔽投与期間：部分集団別の Week 24 の眼球突出奏効率（試験眼）（OPTIC-J 試験、ITT 集団）



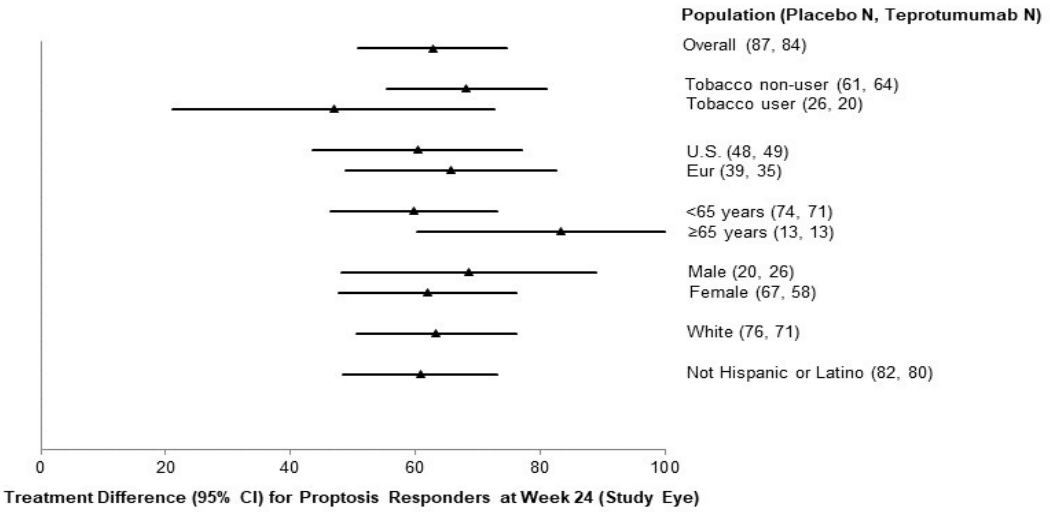
Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Tables 14.2.1.1, 14.2.1.7, 14.2.1.8 and 14.2.1.9
Abbreviations:　HZN-001 = teprotumumab; ITT = intent-to-treat.
Note:　Proptosis responders were defined as participants with a ≥ 2-mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye, without deterioration (≥ 2-mm increase) of proptosis in the fellow eye at Week 24.

2.5.4.7.2　併合解析（TED01RV 試験及び OPTIC 試験）

TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析で、主要評価項目及び副次評価項目について部分集団間でのテプロツムマブの有効性の一貫性を評価した。年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）、民族（ヒスパニック系又はラテン系、非ヒスパニック系又は非ラテン系）、喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）、及び地域（米国、欧州）の部分集団を評価した。

いずれの部分集団でも、主要評価項目である Week 24 の眼球突出奏効率はプラセボ併合群と比べてテプロツムマブ併合群で高かった（図 2.5-6）。

図 2.5-6　二重遮蔽投与期間：部分集団別の Week 24 の眼球突出奏効率（試験眼）（TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析、ITT 集団）



Source:　［5.3.5.3.1］ISE Tables 1.5.8.1, 1.5.10.1, 1.5.10.2, 1.5.10.3, 1.5.10.4, 1.5.10.5, 1.5.10.6
Abbreviations:　CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; Eur = Europe; ISE = Integrated Summary of Effectiveness; ITT = intent-to-treat; SE = standard error; U.S. = United States.
Note:　Race subgroups of black or African-American, Asian and Other and the ethnicity subgroup of Hispanic or Latino are not presented in this figure due to the small numbers of subjects in these subgroups; data for these subgroups are presented in the ISE tables sourced above.
For the combined analysis of subgroups by region, age, gender, race and ethnicity, estimates from the 4 strata (tobacco user and tobacco non-user for each trial) were combined with CMH weights.　Test statistic was calculated by dividing the stratified difference by the SE. Two-sided p-value calculated assuming the test statistic was distributed as a standard normal random variable.
For the combined analysis of subgroups by tobacco use, tobacco use status was not included in the analysis and a chi-square test was performed.

いずれの部分集団でも、Week 24 の全般的奏効率、CAS 奏効率、及び複視奏効率は、プラセボ併合群と比べてテプロツムマブ併合群で高かった（[2.7.3.3.3.2.2]）。

いずれの部分集団でも、Week 24 までの眼球突出、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、プラセボ併合群と比べてテプロツムマブ併合群で大きく改善した（[2.7.3.3.3.2.2]）。

2.5.5　安全性の概括評価

安全性データを総合的に解析し、活動性 TED を有する患者集団でのテプロツムマブの忍容性を評価した（[2.7.4]）。テプロツムマブの安全性を評価するデータとして、活動性 TED を有する日本人患者を対象とした OPTIC-J 試験のデータを主に示す。また、テプロツムマブの安全性を支持するデータとして、活動性 TED 患者を対象とした海外試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）のデータも示す。主に有害事象、臨床検査、免疫原性、バイタルサイン、及び ECG のデータに基づき安全性を評価した。有害事象については、二重遮蔽プラセボ対照試験（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、及び OPTIC 試験）の二重遮蔽投与期間（24 週間）及びオープンラベル継続試験（OPTIC-X 試験）の投与期間に報告された治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、並びに TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験の追跡調査期間（治験

薬を投与しない期間）に報告された追跡調査有害事象を要約した。臨床検査及びバイタルサインについては、OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、及び OPTIC 試験の二重遮蔽投与期間に得られたデータを要約した。ECG については、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の二重遮蔽投与期間に得られたデータを要約した。免疫原性については、二重遮蔽プラセボ対照試験の二重遮蔽投与期間及び追跡調査期間に得られたデータを要約した。

OPTIC-J 試験は現時点で進行中であり、データベースロック（2023 年 6 月 [redacted] 日）時点までに得られた安全性データのみを解析し本項に含めた。

2.5.5.1　薬理学的分類に特徴的な有害作用及び特定の有害事象をモニターするための方法

テプロツムマブは mAb であり、mAb の注入時には悪心、嘔吐、顔面潮紅、温感、呼吸困難、浮動性めまい、高血圧、低血圧、そう痒症などの症状が発現する可能性があることから、テプロツムマブ投与時にも注入に伴う反応が発現する可能性がある（Vogel, 2010）。そのため、テプロツムマブ投与並びに注入に伴う反応のモニタリング及び治療に関する管理手順を治験実施計画書に規定した。注入に伴う反応の徴候及び症状は多様であるため、明確に注入に伴う反応として報告されていない事象も評価した（[2.7.4.1.1.4.3]）。

高血糖は抗 IGF-1R mAb で予想される副作用である（Chen and Sharon, 2013）。適切に管理され症状が安定している糖尿病患者は、活動性 TED を対象としたテプロツムマブの臨床開発プログラムに組入れ可とされた。高血糖のモニタリングには空腹時血糖値を用い、血糖コントロールには HbA1c 値を用いた。高血糖を再発した被験者に対しては、糖尿病発症の有無を評価し、治験責任医師の判断で適切な医学的管理を開始した。

テプロツムマブは完全ヒト型 mAb であるが、抗薬物抗体（ADA）が発現する可能性は否定できないため、臨床開発プログラムを通して全ての被験者で ADA をモニタリングした。

2.5.5.2　動物での毒性学的情報及び臨床試験に影響する可能性

妊娠中又は授乳中の女性でのテプロツムマブの使用は臨床試験で評価されていない。サル胚・胎児発生毒性試験で認められた催奇形作用（[2.6.6]）及び PK プロファイル（[2.7.2]）に基づき、TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験の全ての被験者（男性及び女性）並びに OPTIC-J 試験の女性被験者は、試験期間中及び治験薬の最終投与から一定期間（TED01RV 試験では 3 ヵ月、OPTIC-J 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験では 6 ヵ月）は適切な避妊法を用いることとした。妊娠可能な女性に対しては、スクリーニング時の血清妊娠検査陰性及び治験薬の各投与時の尿妊娠検査陰性を確認した。TED01RV 試験では治験薬の最終投与から少なくとも 4 ヵ月間、OPTIC-J 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験では治験薬の最終投与から少なくとも 6 ヵ月間に妊娠が認められた場合、報告することとした。テプロツムマブの臨床開発プログラムで妊娠は報告されていない。

現行の米国添付文書（2023 年 7 月改訂版）には、テプロツムマブを妊娠中の女性に投与しないこと、投与開始前、投与期間中、及び投与終了後 6 ヵ月間は適切な避妊法を用いることが記載されている。投与期間中に患者が妊娠した場合は、投与を中止し、胎児への潜在的リスクを説明する。国内添付文書でも同様に注意喚起する予定である。

2.5.5.3　試験対象集団及び曝露状況

2.5.5.3.1　国内第 3 相試験（OPTIC-J 試験）

活動性 TED を有する日本人被験者 54 例が無作為化された（プラセボ群 27 例、テプロツムマブ群 27 例）。全例が治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に含まれた（[2.7.4.1.2.1.1]）。

全例が二重遮蔽投与期間を完了した。3 例（プラセボ群 2 例、テプロツムマブ群 1 例）が二重遮蔽投与期間の治験薬投与を完了しなかった。各投与群の 1 例は TEAE（感音性聴力低下）のため、プラセボ群の 1 例は TED に対する高用量ステロイドパルス療法（併用禁止薬）中に高血糖の発現が懸念されたためであった。大部分の被験者が 8 回全ての治験薬投与を受けた（プラセボ群 85.2%、テプロツムマブ群 88.9%）。治験薬への曝露期間の日数（最終投与日−初回投与日+1）の平均値及び中央値は、両投与群で同程度であった（[2.7.4.1.2.2.1]）。

二重遮蔽投与期間の完了後、テプロツムマブ群の大部分の被験者［24 例（88.9%）］が追跡調査期間に移行し、オープンラベル投与期間に移行した被験者は 3 例（11.1%）のみであった（以下、「2 回目治療の被験者」と記す）。一方、プラセボ群の大部分の被験者［23 例（85.2%）］がオープンラベル投与期間に移行した（以下、「初回治療の被験者」と記す）。この結果は Week 24 のノンレスポンダーをオープンラベル投与期間の適格被験者とする試験デザインに対応していた。オープンラベル投与期間は継続中である。

OPTIC-J 試験で評価された被験者集団は、TED の治療としてテプロツムマブを投与される予定の日本人患者集団を代表する集団であった。安全性解析対象集団及び ITT 集団は同一であり、安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、2.5.4.1 に示した ITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性と同一であった。

2.5.5.3.2　海外第 2 相及び第 3 相試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験）

海外試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験）で合計 170 例の活動性 TED を有する被験者が治験薬（テプロツムマブ又はプラセボ）を投与された。このうち 121 例がテプロツムマブを投与され、その内訳は TED01RV 試験又は OPTIC 試験の投与期間でのみ投与された被験者が 70 例、OPTIC-X 試験（OPTIC 試験の継続試験）の投与期間でのみ投与された被験者が 37 例、OPTIC 試験及び OPTIC-X 試験の両方の投与期間で投与された被験者が 14 例であった（[2.7.4.1.2.1.2]）。TED01RV 試験でプラセボ群に無作為に割り付けられた被験者のうち 1 例が、誤ってテプロツムマブを投与された。本被験者は有効性の解析ではプラセボ群に含まれたが、安全性の解析ではテプロツムマブ群に含まれた（[5.3.5.1.1］TED01RV CSR for Treatment Period Listing 16.1.4）。安全性データを、二重遮蔽化集団（プラセボ群 86 例、テプロツムマブ群 84 例）、OPTIC-X 集団（OPTIC-X 試験でテプロツムマブを 1 回以上投与された全ての被験者 51 例）、及び全テプロツムマブ集団（121 例）の 3 つの解析対象集団を用いて要約し、主に二重遮蔽化集団の結果に基づき安全性を評価した（[表 2.7.4-5]）。

二重遮蔽化集団で、プラセボ群及びテプロツムマブ群の 90%を超える被験者が投与期間を完了した（プラセボ群 91.9%、テプロツムマブ群 90.5%、[表 2.7.4-6]）。いずれの投与群でも大部分

の被験者が計画された 8 回全ての治験薬投与を受けた（プラセボ群 93.0%、テプロツムマブ群 89.3%、［表 2.7.4-9］）。治験薬への曝露期間の日数（最終投与日−初回投与日+1）及び投与期間の日数［Week 24 来院日（中止した被験者では中止日）−治験薬初回投与日+1］の平均値及び中央値は、両投与群で同程度であった。

プラセボ群の 89.5%及びテプロツムマブ群の 70.2%の被験者が TED01RV 試験又は OPTIC 試験を完了した（［表 2.7.4-6］）。プラセボ群で半数（43/86 例）、テプロツムマブ群で 88.1%（74/84 例）の被験者で TED01RV 試験又は OPTIC 試験の追跡調査期間（治験薬を投与しない期間）にデータが得られた。これは、OPTIC 試験で Week 24 にレスポンダーとなり追跡調査期間に移行した被験者の割合がテプロツムマブ群で高かったことが反映されている。すなわち、Week 24 のノンレスポンダーを OPTIC-X 試験の適格被験者とする OPTIC 試験のデザインに対応して、テプロツムマブ群では大部分の被験者［36 例（87.8%）］が追跡調査期間に移行したが、プラセボ群では大部分の被験者［36 例（85.7%）］が Week 24 に眼球突出ノンレスポンダーであり、投与期間を完了した後に OPTIC-X 試験に組み入れられた（［5.3.5.1.2］OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Section 10.1）。

OPTIC 試験の Week 24 のノンレスポンダー又は追跡調査期間の再発被験者で OPTIC-X 試験に移行した被験者（OPTIC-X 集団）は、プラセボ群（OPTIC-X 試験の「初回治療の被験者」）で 37 例（Week 24 のノンレスポンダーが 36 例及び追跡調査期間の再発被験者が 1 例、［5.3.5.2.1］OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Section 10.1）、テプロツムマブ群（OPTIC-X 試験の「2 回目治療の被験者」）で 14 例であった。OPTIC-X 集団の大部分の被験者が計画された 8 回全ての治験薬投与を受けた（92.2%、［表 2.7.4-9］）。

臨床試験で評価された被験者集団は、TED の治療としてテプロツムマブを投与される予定の患者集団を代表する集団であった。安全性評価に用いた二重遮蔽化集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、2.5.4.1 に示した ITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性と概ね同様であった。

2.5.5.4　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.4.1　国内第 3 相試験（OPTIC-J 試験）

全ての有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 26.0 を用いてコード化した。二重遮蔽投与期間及びオープンラベル投与期間の各投与期間で、治験薬の初回投与から最終投与 3 週（21 日）後までに報告された有害事象を TEAE と定義した。オープンラベル投与期間に移行した被験者では、二重遮蔽投与期間の治験薬最終投与 3 週後からオープンラベル投与期間の治験薬初回投与日の前日までに発現した有害事象は二重遮蔽投与期間の TEAE として扱った。治験薬の最終投与 3 週後から追跡調査期間の完了までに報告された有害事象を追跡調査有害事象と定義した。

二重遮蔽投与期間では、TEAE の発現割合はプラセボ群（77.8%）と比べてテプロツムマブ群（92.6%）で高かった。いずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.5-6 に示す。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた TEAE の大部分で、プラセボ群と比べてテプロ

ツムマブ群で発現割合が高かった。麦粒腫はプラセボ群のみで認められ、上咽頭炎及び頭痛の発現割合はプラセボ群とテプロツムマブ群で同じであった。テプロツムマブ群で多く認められた TEAE は、脱毛症（プラセボ群 0%、テプロツムマブ群 18.5%、以下同順）、季節性アレルギー（0%、14.8%）、COVID-19（11.1%、14.8%）、耳鳴（0%、11.1%）、下痢（3.7%、11.1%）、及び筋痙縮（0%、11.1%）であった。テプロツムマブ群の 1 例に発現した COVID-19 が重篤（白血球減少症による入院を必要とした）かつ重度と判断され、治験薬の投与中断に至ったが、治験薬と「関連なし」と判断された。その他の TEAE は非重篤と判断された。重症度は、重篤な COVID-19 及び非重篤な γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（いずれも重度）を除いて軽度又は中等度であった（[2.7.4.2.2.1.1]）。各投与群で 1 例に認められた感音性聴力低下が治験薬の投与中止に至った。治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合は、プラセボ群（7.4%）と比べてテプロツムマブ群（51.9%）で高かった（表 2.5-7）。プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で発現割合が 5.0%以上高かった治験薬との因果関係のある TEAE は、脱毛症（プラセボ群 0%、テプロツムマブ群 14.8%、以下同順）、耳鳴（0%、11.1%）、並びに耳不快感、聴力低下、感音性聴力低下、下痢、及び糖尿病（各 0%、7.4%）であった。治験薬との因果関係のある TEAE は全て非重篤かつ軽度又は中等度であった。テプロツムマブ群に認められた 1 件の治験薬との因果関係のある感音性聴力低下が治験薬の投与中止に至った。

二重遮蔽投与期間中に、テプロツムマブ群の妊娠可能な女性被験者 11 例のうち 1 例に月経障害（不規則月経）が報告された。本事象は非重篤かつ軽度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

表 2.5-6　二重遮蔽投与期間：いずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects	
	Placebo (N=27)	Teprotumumab (N=27)
Any TEAEs	21 (77.8)	25 (92.6)
耳および迷路障害	1 (3.7)	8 (29.6)
耳不快感	0	2 (7.4)
聴力低下	0	2 (7.4)
感音性聴力低下	1 (3.7)	2 (7.4)
耳鳴	0	3 (11.1)
眼障害	2 (7.4)	6 (22.2)
ドライアイ	0	2 (7.4)
胃腸障害	2 (7.4)	10 (37.0)
上腹部痛	0	2 (7.4)
下痢	1 (3.7)	3 (11.1)
口内炎	0	2 (7.4)
免疫系障害	0	5 (18.5)
季節性アレルギー	0	4 (14.8)
感染症および寄生虫症	9 (33.3)	6 (22.2)
COVID-19	3 (11.1)	4 (14.8)
麦粒腫	2 (7.4)	0
上咽頭炎	2 (7.4)	2 (7.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.7)	4 (14.8)
節足動物咬傷	0	2 (7.4)
臨床検査	2 (7.4)	3 (11.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (7.4)
代謝および栄養障害	1 (3.7)	5 (18.5)
糖尿病	0	2 (7.4)
高血糖	0	2 (7.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (11.1)	4 (14.8)
筋痙縮	0	3 (11.1)
神経系障害	3 (11.1)	3 (11.1)
頭痛	2 (7.4)	2 (7.4)
皮膚および皮下組織障害	4 (14.8)	8 (29.6)
脱毛症	0	5 (18.5)
接触皮膚炎	0	2 (7.4)
皮膚乾燥	0	2 (7.4)
湿疹	0	2 (7.4)

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.2.1
Abbreviations:　AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note:　TEAEs are defined as AEs occurring on or after first dose of trial drug through 3 weeks after the last dose of trial drug in Double-masked Treatment Period.　For patients who enter into the Open-label Treatment Period, AEs occurring more than 21 days after the last dose of the trial drug in the Double-masked Treatment Period but before the date of the first dose of trial drug in the Open-label Treatment Period will be considered as TEAEs for the Double-masked Treatment Period.

表 2.5-7　二重遮蔽投与期間：いずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある TEAE（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects	
	Placebo (N=27)	Teprotumumab (N=27)
Any treatment-related TEAEs	2 (7.4)	14 (51.9)
耳および迷路障害	0	6 (22.2)
耳不快感	0	2 (7.4)
聴力低下	0	2 (7.4)
感音性聴力低下	0	2 (7.4)
耳鳴	0	3 (11.1)
胃腸障害	0	4 (14.8)
下痢	0	2 (7.4)
代謝および栄養障害	0	4 (14.8)
糖尿病	0	2 (7.4)
皮膚および皮下組織障害	0	6 (22.2)
脱毛症	0	4 (14.8)

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.5.1
Abbreviations:　AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note:　Treatment-related AEs are defined as AEs with reasonable causal relationship (related) to the trial drug.

データベースロック時点までのオープンラベル投与期間では、TEAE の発現割合は初回治療の被験者で 69.6%、2 回目治療の被験者で 66.7%であった（[2.7.4.2.2.1]）。初回治療の被験者の 1 例に重篤な TEAE（尿路結石）が発現した。本事象は重度であり、治験薬の投与中止には至らず、治験薬と「関連なし」と判断された。初回治療の被験者の 1 例に治験薬の投与中止に至った TEAE（聴力低下）が発現した（治験薬と「関連あり」）。

2.5.5.4.2　海外第 2 相及び第 3 相試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験）

海外試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験）で報告された全ての有害事象を MedDRA Version 20.1 を用いてコード化した。治験薬の初回投与から最終投与 3 週（21 日）後までに報告された有害事象を TEAE と定義した。また、治験薬の最終投与 3 週後から追跡調査期間の完了までに報告された有害事象を追跡調査有害事象と定義した。

二重遮蔽化集団で、投与期間の TEAE の発現割合はプラセボ群（69.8%）と比べてテプロツムマブ群（82.1%）で高かった。いずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.5-8 に示す。頭痛と発疹の発現割合は両投与群で同程度であったが、その他の TEAE の発現割合はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった。5.0%以上の被験者に発現した TEAE のうち、下痢の 1 件が重篤と判断され、炎症性腸疾患の病歴を有していたテプロツムマブ群の被験者に発現した。本事象の重症度は重度と判断され、治験薬の投与中止に至った（[2.7.4.2.6.3.2]）。また、テプロツムマブ群の 1 例に認められた頭痛（非重篤）の重症度が重度と判断された。5.0%以上の被験者に発現したその他の TEAE は非重篤と判断され、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった（[2.7.4.2.2.2.1.1]）。治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合は、プラセボ群（33.7%）と比べてテプロツムマブ群（59.5%）で高かった（[表 2.7.4-21]）。プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で発現割合が 5.0%以上高かっ

た治験薬との因果関係のある TEAE は、筋痙縮（プラセボ群 3.5%、テプロツムマブ群 20.2%、以下同順）、脱毛症（3.5%、11.9%）、高血糖（1.2%、7.1%）、及び皮膚乾燥（0%、6.0%）であった（[表 2.7.4-21]）。

表 2.5-8　二重遮蔽投与期間：いずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団）

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects Placebo (N=86)	 Teprotumumab (N=84)
Any TEAE[a]	60 (69.8)	69 (82.1)
胃腸障害	15 (17.4)	35 (41.7)
下痢	7 (8.1)	11 (13.1)
悪心	8 (9.3)	14 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (15.1)	14 (16.7)
疲労	6 (7.0)	8 (9.5)
臨床検査	10 (11.6)	13 (15.5)
体重減少	0	5 (6.0)
代謝および栄養障害	1 (1.2)	14 (16.7)
高血糖	1 (1.2)	6 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	12 (14.0)	30 (35.7)
筋痙縮	6 (7.0)	22 (26.2)
神経系障害	17 (19.8)	24 (28.6)
味覚異常	0	7 (8.3)
頭痛	6 (7.0)	7 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	20 (23.3)	29 (34.5)
脱毛症	7 (8.1)	13 (15.5)
皮膚乾燥	0	8 (9.5)
発疹	5 (5.8)	5 (6.0)

Source:　[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.2.2
Abbreviations:　ISS = Integrated Summary of Safety; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a)　A TEAE was defined as an adverse event occurring or worsening after the first dose on Trial Day 1 through 3 weeks following the last dose of trial drug.

OPTIC-X 試験の投与期間の TEAE プロファイルは、初回治療の被験者（OPTIC 試験でプラセボ群であった被験者）37 例と 2 回目治療の被験者（OPTIC 試験でテプロツムマブ群であった被験者）14 例で同様であった（[表 2.7.4-20]、[表 2.7.4-22]）。2 回目治療の被験者と、初回治療の被験者及び二重遮蔽化集団のテプロツムマブ群の被験者で、TEAE プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった（[表 2.7.4-20]、[表 2.7.4-22]）。

OPTIC 試験でテプロツムマブ群の女性被験者 29 例のうち 4 例に無月経が報告された［[5.3.5.3.2] Integrated Summary of Safety version 2（以下、「ISS」と記す）Table 2.2.2.2］。試験開始時にはこれら 4 例全例で月経周期が認められていた。これらの事象は全て非重篤と判断され、重症度は軽度（3 例）又は中等度（1 例）であり、治験薬の投与中止には至らなかった（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.2.1）。また、OPTIC-X 試験で初回治療の女性被験者 27 例のうち 2 例に無月経が報告された。これらの事象は全て非重篤と判断され、重症度は軽度であり、治験薬の投与中止には至らなかった（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.2.1）。

米国添付文書に記載されたテプロツムマブの安全性プロファイルの根拠となった、二重遮蔽化集団でテプロツムマブ群の 5.0%以上の被験者に発現し、プラセボ群と比べて発現割合が高かった TEAE（投与期間）を表 2.5-9 に示す。発現割合の過小評価を避けるため、類似の基本語（PT）である疲労と無力症、高血糖と血中ブドウ糖増加を統合し、それぞれ疲労、高血糖として示した。

表 2.5-9　二重遮蔽投与期間：テプロツムマブ群で 5.0%以上の被験者に発現し、プラセボ群と比べて発現割合が高かった TEAE（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団）

	Number (%) of Subjects	
Preferred Term	**Placebo (N=86)**	**Teprotumumab (N=84)**
筋痙縮	6 (7.0)	22 (26.2)
悪心	8 (9.3)	14 (16.7)
脱毛症	7 (8.1)	13 (15.5)
下痢	7 (8.1)	11 (13.1)
疲労 [a]	6 (7.0)	10 (11.9)
高血糖 [b]	1 (1.2)	8 (9.5)
皮膚乾燥	0	8 (9.5)
味覚異常	0	7 (8.3)
頭痛	6 (7.0)	7 (8.3)
体重減少	0	5 (6.0)

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.2.2
Abbreviations:　ISS = Integrated Summary of Safety; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a)　Fatigue includes Asthenia
b)　Hyperglycaemia includes Blood glucose increased

2.5.5.5　死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象

2.5.5.5.1　国内第 3 相試験（OPTIC-J 試験）

2.5.5.5.1.1　死亡

データベースロック時点で、二重遮蔽投与期間及びオープンラベル投与期間のいずれでも死亡は認められなかった（[2.7.4.2.3.1]）。

2.5.5.5.1.2　重篤な有害事象

二重遮蔽投与期間では、テプロツムマブ群の 1 例に重篤な COVID-19（白血球減少症による入院を必要とした）が認められた（[2.7.4.2.4.1]）。本事象は重度であり、治験薬の投与中断に至ったが、治験薬と「関連なし」と判断された。投薬によって本事象は消失した。

オープンラベル投与期間では、データベースロック時点で初回治療の被験者の 1 例に重篤な尿路結石（入院を必要とした）が認められた。本事象は重度であり、治験薬の投与中止には至らず、治験薬と「関連なし」と判断された。投薬によって本事象は消失した。

2.5.5.5.1.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

二重遮蔽投与期間では、プラセボ群及びテプロツムマブ群の各 1 例に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた（いずれも感音性聴力低下）（[2.7.4.2.5.1.1]）。テプロツムマブ群の 1 例に認められた感音性聴力低下は非重篤かつ中等度であり、治験薬と「関連あり」と判断された。本被験者は耳管狭窄及び感音性聴力低下（両耳）の病歴を有していた。プラセボ群の 1 例に認められた感音性聴力低下は非重篤かつ中等度であり、治験薬と「関連なし」と判断された。本被験者は老人性難聴の病歴を有していた。いずれの事象もデータベースロック時点で転帰は未消失であった。

オープンラベル投与期間では、初回治療の被験者の 1 例に治験薬の投与中止に至った TEAE（聴力低下）が認められた。本事象は非重篤かつ中等度であり、治験薬と「関連あり」と判断された。データベースロック時点で本事象の転帰は未消失であった。本被験者では二重遮蔽投与期間にも治験薬の投与中止に至った TEAE（感音性聴力低下）が認められた。

2.5.5.5.1.4　注目すべき有害事象

OPTIC-J 試験では、高血糖、注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応、炎症性腸疾患の新規発症及び悪化、並びに聴覚障害を注目すべき有害事象として事前に規定した（[2.7.4.1.1.3.3]）。

2.5.5.5.1.4.1　高血糖

二重遮蔽投与期間に、プラセボ群で 27 例中 1 例（3.7%）、テプロツムマブ群で 27 例中 6 例（22.2%）に高血糖に関連する TEAE が認められた（[2.7.4.2.6.1.1]）。テプロツムマブ群で認められた高血糖に関連する TEAE は全て非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。1 件を除き、治験薬と「関連あり」と判断された。6 件中 1 件の転帰は不明であったが、残りの 5 件の転帰は未消失であった。6 例中 3 例は 2 型糖尿病又は糖尿病の病歴を有しており、このうち 2 例に糖尿病の悪化、1 例に高血糖が認められた。糖尿病の病歴を有し、試験組入れ時に経口血糖降下薬を服用していた 2 例では、高血糖に関連する TEAE に対して追加の血糖降下薬が投与された。

関連する血液生化学的検査パラメータとして、ベースライン後の各来院の空腹時血糖値（平均値）は、プラセボ群（範囲：5.07～5.12 mmol/L）と比べてテプロツムマブ群（範囲：5.67～5.93 mmol/L）で高かった。また、Week 12 及び Week 24 の HbA1c（平均値）はプラセボ群（それぞれ 5.62%、5.55%）と比べてテプロツムマブ群（それぞれ 6.03%、6.16%）で高かった（[2.7.4.3.2.1]）。

2.5.5.5.1.4.2　注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応

二重遮蔽投与期間に、注入に伴う反応がテプロツムマブ群で 27 例中 1 例（3.7%）に 2 件発現した（[2.7.4.2.6.2.1]）。注入に伴う反応の症状として、幻触及び睡眠時麻痺が認められた。注入に伴う反応は 2 件ともに非重篤かつ軽度であり、治験薬と「関連あり」と判断され、治験薬の投与中断や治療を要することなく消失した。本被験者は試験を継続し、その後の治験薬投与では前投薬は行われなかったが、注入に伴う反応は認められなかった。

アナフィラキシー反応は認められなかった。

2.5.5.5.1.4.3　炎症性腸疾患の新規発症及び悪化

二重遮蔽投与期間に炎症性腸疾患の新規発症及び悪化は認められなかった。

2.5.5.5.1.4.4　聴覚障害

二重遮蔽投与期間に、プラセボ群で 27 例中 1 例（3.7%）、テプロツムマブ群で 27 例中 4 例（14.8%）に聴覚障害に関連する TEAE が認められた（[2.7.4.2.6.4.1]）。テプロツムマブ群では、耳鳴が 3 例、聴力低下及び感音性聴力低下が各 2 例、耳管開放が 1 例に認められた。聴覚障害に関連する TEAE は全て非重篤かつ軽度又は中等度であり、治験薬と「関連あり」と判断された。1 件の感音性聴力低下が治験薬の投与中止に至った。転帰は、1 件が消失であり、その他は全て未消失であった。

プラセボ群では、1 例に感音性聴力低下が認められ、治験薬の投与中止に至った。本被験者は、オープンラベル投与期間にも聴力低下によって治験薬投与が中止された。

2.5.5.5.2　海外第 2 相及び第 3 相試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験）

2.5.5.5.2.1　死亡

海外試験で死亡は認められなかった（[2.7.4.2.3.2]）。

2.5.5.5.2.2　重篤な有害事象

二重遮蔽化集団で、投与期間に重篤な TEAE がプラセボ群 1 例（1.2%）及びテプロツムマブ群 7 例（8.3%）に認められた（[表 2.7.4-16]）。また、追跡調査期間に重篤な追跡調査有害事象がプラセボ群 1 例及びテプロツムマブ群 2 例に認められた（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.6.5）。

テプロツムマブ群に認められた重篤な TEAE は下痢、大腸菌性敗血症、炎症性腸疾患、気胸、注入に伴う反応、橋本脳症、及び尿閉（各 1 件）であった。これらのうち 3 件（下痢、大腸菌性敗血症、炎症性腸疾患）は重度、1 件（気胸）は生命を脅かす事象と判断された。注入に伴う反応を除き、いずれの事象も入院を要した。注入に伴う反応は治験薬の初回投与日に発現し、治験実施医療機関で処置を受けて消失した。炎症性腸疾患は治験薬の投与開始以降に悪化した事象であり、新たに発現した事象ではなかった。別の被験者（[5.3.5.1.1] TED01RV CSR for Treatment Period Section 14.3.3）に認められた下痢も炎症性腸疾患の悪化による事象と考えられた。本被験者は痙攣及び血性下痢を伴う大腸炎（後に生検を伴う大腸内視鏡検査で潰瘍性大腸炎と診断）の病歴を有していた。

下痢及び注入に伴う反応は治験薬との因果関係ありと判断され、治験薬の投与中止に至った。橋本脳症は治験薬との因果関係ありと判断され、治験薬の投与中断に至った。橋本脳症が発現した被験者ではその後、追跡調査有害事象として錯乱状態が発現したため、治験薬投与が中止された。大腸菌性敗血症及び炎症性腸疾患は治験薬との因果関係なしと判断され、治験薬の投与中止に至った。尿閉及び気胸は治験薬との因果関係なしと判断され、これらの事象が発現した被験者は試験を継続し、投与期間を完了した。なお、気胸を発現した被験者では胸部 X 線検

査で肺気腫の所見が認められた。TED01RV 試験の追跡調査期間終了時点で転帰が不明であった橋本脳症（[5.3.5.1.1] TED01RV CSR for Treatment Period Section 14.3.3）及び大腸菌性敗血症（[5.3.5.1.1] TED01RV CSR for Treatment Period Section 14.3.3）を除き、いずれの重篤な TEAE も転帰は消失、後遺症を伴う消失、又は軽快であった。

OPTIC 試験のテプロツムマブ群で重篤な追跡調査有害事象が 2 例に認められた（肋間神経痛及び視神経症）。いずれの事象も重症度は重度であり、治験薬との因果関係なしと判断された（[2.7.4.2.4.2]）。

OPTIC-X 集団で、OPTIC-X 試験の投与期間に、2 回目治療の被験者（OPTIC 試験でテプロツムマブ群であった被験者）1 例に重篤な TEAE（脳出血）が発現し、治験薬の投与中止に至った。重篤な追跡調査有害事象は認められなかった（[2.7.4.2.4.2]）。

2.5.5.5.2.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

二重遮蔽化集団で、投与期間に治験薬の投与中止に至った TEAE がプラセボ群 2 例（2.3%）及びテプロツムマブ群 5 例（6.0%）に認められた（[2.7.4.2.5.1.2]）。また、テプロツムマブ群の 1 例で、追跡調査有害事象として重度の錯乱状態が発現したため、治験薬投与が中止された。二重遮蔽化集団で 2 例以上に報告された治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE として、テプロツムマブ群の 1 例に潮紅、血圧上昇、心拍数増加、及び動悸、1 例に大腸菌性敗血症及び脱水、1 例に下痢、1 例に炎症性腸疾患、1 例に注入に伴う反応が認められた。これらのうち 4 件（大腸菌性敗血症、脱水、下痢、炎症性腸疾患）は重度と判断された。下痢及び注入に伴う反応は重篤かつ治験薬との因果関係ありと判断された。その他の事象は治験薬との因果関係なしと判断された。大腸菌性敗血症を除く全ての事象の転帰が消失又は後遺症を伴う消失であった。大腸菌性敗血症が発現した被験者は処置を受けて軽快し退院したが、その後は医療チームと連絡をとることを拒否したため、本事象の転帰は不明（追跡不能）と報告された。

OPTIC-X 集団で、初回治療の被験者（OPTIC 試験でプラセボ群であった被験者）1 例に軽度の筋痙縮が認められ、OPTIC-X 試験に組み入れられた時点で未消失であった。OPTIC-X 試験でテプロツムマブ投与開始後に本事象の重症度は中等度に悪化し、治験薬の投与中止に至った（[2.7.4.2.5.1.2]）。本事象の転帰は未消失であった。2 回目治療の被験者（OPTIC 試験でテプロツムマブ群であった被験者）1 例に重篤な TEAE（脳出血）が認められ、治験薬の投与中止に至った。2 回目治療の被験者のうち別の 1 例は OPTIC-X 試験でテプロツムマブを 7 回投与されたが、軽度の TEAE（紅斑、眼乾燥）のため 8 回目の投与を拒否した。

2.5.5.5.2.4　注目すべき有害事象

海外試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）の併合解析では、高血糖、注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応、下痢及び炎症性腸疾患の悪化、聴覚障害、並びに筋痙縮を注目すべき有害事象として事前に規定した（[2.7.4.1.1.4.3]）。下痢及び筋痙縮は海外試験でのみ解析され、国内試験（OPTIC-J 試験）では注目すべき有害事象として規定されなかった。

2.5.5.5.2.4.1　高血糖

二重遮蔽化集団では、高血糖に関連する TEAE の発現割合はプラセボ群（1.2%）と比べてテプロツムマブ群（9.5%）で高かった（[2.7.4.2.6.1.2]）。OPTIC-X 集団では、高血糖に関連する TEAE の発現割合は 5.9%であった（全て初回治療の被験者）。いずれの事象も非重篤であり、重症度は軽度又は中等度と判断され、必要に応じて血糖降下薬を用いて管理された。治験薬の投与中止に至った事象は認められず、大部分の事象が治験薬の投与期間中又は追跡調査期間以降に消失した。二重遮蔽化集団で、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で平均血糖値が高く、正常から高値（グレード 1 又はグレード 2）に変化した被験者が多かった。糖尿病（組入れ時に血糖降下薬によって適切に管理されていた）又は耐糖能障害の病歴を有した被験者で、テプロツムマブ投与後に高血糖に関連する TEAE がより多く発現した。

2.5.5.5.2.4.2　注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応

治験依頼者によって、テプロツムマブ投与期間中に 3 例に発現した事象が注入に伴う反応と判定された（[2.7.4.2.6.2.2]）。注入に伴う反応の症状には一過性の血圧上昇、熱感、頻脈、頭痛、呼吸困難、及び筋肉痛が含まれた。3 例のうち 2 例では初回又は 2 回目の治験薬投与後 1.5 時間以内に発現し、1 例では 5 回目の治験薬投与時に発現した。これらの事象の重症度は軽度又は中等度と判断され、副腎皮質ステロイド又は抗ヒスタミン薬を投与された。いずれの事象も転帰は消失であった。3 例のうち 2 例では治験薬投与が中止された。1 例では、その後の治験薬投与時にジフェンヒドラミン、デキサメタゾン、ファモチジン、及びアセトアミノフェンを前投薬し、治験薬の注入速度を低下させた結果、注入に伴う反応が再発することなく、その後の全ての治験薬投与を完了した。

2.5.5.5.2.4.3　下痢及び炎症性腸疾患の悪化

TED01RV 試験のテプロツムマブ群で、炎症性腸疾患の病歴を有した 2 例に重篤な TEAE（下痢及び炎症性腸疾患が各 1 例）が認められ、治験薬の投与中止に至った。クローン病の病歴を有したプラセボ群の 1 例にはこのような事象が認められなかったことも踏まえ、OPTIC 試験では炎症性腸疾患の病歴を有する患者を除外した。

二重遮蔽化集団で、テプロツムマブ群 13 例（15.5%）及びプラセボ群 7 例（8.1%）に下痢に関連する TEAE が認められた（[2.7.4.2.6.3.2]）。全テプロツムマブ集団では、121 例のうち 19 例（15.7%）に 24 件の下痢に関連する TEAE が認められた。TED01RV 試験で報告された 1 件の下痢を除き、いずれの事象も非重篤であり、重症度は軽度又は中等度と判断された。TED01RV 試験で認められた重篤な TEAE である下痢及び炎症性腸疾患は、病歴として報告された炎症性腸疾患の悪化と考えられた。

OPTIC 試験及び OPTIC-X 試験で、炎症性腸疾患及び炎症性腸疾患を示唆する下痢の新たな発現は認められなかった。

2.5.5.5.2.4.4　聴覚障害

二重遮蔽化集団で、投与期間にテプロツムマブ群 8 例（9.5%）に聴覚障害に関連する TEAE（自声強聴、難聴、耳管機能障害、耳管開放、聴覚過敏、聴力低下）が認められ、プラセボ群では認められなかった（[2.7.4.2.6.4.2]）。これら 8 例のうち 1 例には追跡調査期間（テプロツムマブの最終投与から 117 日後）にも片耳難聴が認められた。また、これら 8 例とは別のテプロツムマブ群の 1 例に追跡調査期間に聴力低下が認められた。本被験者が OPTIC-X 試験に組み入れられた時点で本事象は未消失であったが、試験期間中に消失した。

OPTIC-X 集団で、投与期間に 6 例（11.8%）（初回治療の被験者 4 例、2 回目治療の被験者 2 例）に聴覚障害に関連する TEAE（自声強聴、聴力低下、耳鳴）が認められ、いずれも非重篤であった。追跡調査期間に、別の初回治療の被験者 1 例に非重篤の感音性難聴が認められた。投与期間に 3 例に発現した事象及び追跡調査期間に 1 例に発現した事象の転帰は未消失であった。

総合すると、海外試験 3 試験で合計 14 例に 18 件の聴覚障害に関連する有害事象が認められた。いずれの事象も非重篤と判断され、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は 8 例で消失、5 例で未消失、1 例で軽快であった。

2.5.5.5.2.4.5　筋痙縮

全テプロツムマブ集団で筋痙縮は最も多く認められた事象であった（[2.7.4.2.6.5.2]）。二重遮蔽化集団で、テプロツムマブ群 22 例（26.2%）及びプラセボ群 6 例（7.0%）に筋痙縮が認められた。OPTIC-X 集団では 22 例（43.1%）に筋痙縮が認められ、このうち 18 例は初回治療の被験者であったが、大部分の被験者は OPTIC 試験のプラセボ投与期間に筋痙縮は認められなかった。いずれの事象も非重篤であり、大部分が軽度と判断された。二重遮蔽化集団で筋痙縮により治験薬の投与中止に至った被験者は認められなかった。OPTIC-X 試験に組み入れられた時点で筋痙縮が未消失であった初回治療の被験者 1 例で、試験期間中に重症度が中等度に悪化し、治験薬の投与中止に至った。

2.5.5.6　部分集団解析

2.5.5.6.1　国内第 3 相試験（OPTIC-J 試験）

内因性要因（年齢及び性別）別に TEAE を解析した結果、65 歳未満及び女性の部分集団で認められた TEAE は、全体集団の結果と概ね同様であった（[2.7.4.5.1]）。65 歳以上及び男性の部分集団については、該当する被験者数が少なかったため評価には限界があった。

2.5.5.6.2　海外第 2 相及び第 3 相試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験）

内因性要因（年齢、性別、人種、民族、[2.7.4.5.1]）及び外因性要因（喫煙状況、[2.7.4.5.2]）別に TEAE を解析した結果、各部分集団と全体集団で臨床的に意味のある差は認められなかった。ただし、一部の部分集団では被験者数が少なかったため評価には限界があった。

2.5.5.7　臨床検査パラメータ、バイタルサイン、及び心電図の評価

2.5.5.7.1　国内第 3 相試験（OPTIC-J 試験）

二重遮蔽投与期間に、テプロツムマブ群で臨床検査値（[2.7.4.3]）及びバイタルサイン（[2.7.4.4.1.1]）に臨床的に意味のある変化は認められなかった。テプロツムマブ群の 1 例（3.7%）、プラセボ群の 3 例（11.1%）で体重がベースラインから 5%以上 10%未満減少し、体重がベースラインから 10%以上減少した被験者は認められなかった。体重減少に関連する TEAE は認められなかった。

テプロツムマブ群の 2 例がベースライン時に ADA 陽性であったが、治験薬の投与開始以降は全ての評価時点で陰性であった（[2.7.4.4.3.1]）。

2.5.5.7.2　海外第 2 相及び第 3 相試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験）

二重遮蔽化集団のテプロツムマブ群で臨床検査値（[2.7.4.3]）、バイタルサイン（[2.7.4.4.1.2]）、及び ECG（[2.7.4.4.2.2]）に臨床的に意味のある変化は認められなかった。ベースラインから 5%以上体重が減少した被験者の割合は、プラセボ群（2.5%）と比べてテプロツムマブ群（18.4%）で高かった（[2.7.4.4.1.2]）。テプロツムマブ群では、Week 24 にベースラインから体重が 5%以上 10%未満減少した被験者が 10 例（13.2%）、10%以上 20%未満減少した被験者が 3 例（3.9%）、20%以上減少した被験者が 1 例（1.3%）であった。治験実施医療機関から追加で得られた情報によると、体重が 20%以上減少した 1 例は意図的に減量していた。胃腸症状又はその他の症状と関連する体重減少は認められなかった。体重減少により治験薬投与を中止した被験者は認められなかった。

テプロツムマブ投与後に臨床的に重要な免疫反応は認められなかった（[2.7.4.4.3.2]）。TED01RV 試験ではテプロツムマブ群の 2 例のみが ADA 陽性であった。このうち 1 例は Week 3 に陽性（抗体価は 1：1 の低値）であったが、それ以降の評価時点では陰性であった。もう 1 例はベースライン及び Week 72 に陽性（抗体価はいずれも 1：1 の低値）であった。OPTIC 試験ではテプロツムマブ群の 2 例が Week 72 に ADA 陽性であった（[5.3.5.1.2] OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period）。しかし、いずれの検体でも抗体価が測定できなかった（抗体価<1）ため、中和抗体は評価されなかった。

2.5.5.8　有害事象の予防、軽減、及び管理方法

OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間に、治験責任医師により注入に伴う反応と判断された事象がテプロツムマブ群の 1 例に 2 件認められた。いずれの事象も軽度であり、治療及び治験薬の投与変更を要することなく消失した（[2.7.4.2.6.2.1]）。海外試験では、治験依頼者により注入に伴う反応と判断された事象がテプロツムマブ群の 3 例に認められた（[2.7.4.2.6.2.2]）。いずれの事象も軽度又は中等度であり、対症療法が施され、合併症を伴わず消失した。前投薬及びテプロツムマブの休薬や注入速度の低下によりリスクが軽減すると考えられた。

OPTIC-J 試験及び海外試験で、高血糖に関連する TEAE の発現割合はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高く、糖尿病又は耐糖能障害の病歴を有する被験者で多く発現する傾向が認めら

れた（[2.7.4.2.6.1]）。高血糖に関連する事象は必要に応じて血糖降下薬を用いて管理する。また、テプロツムマブ投与期間中は血糖値の上昇及び高血糖症状の発現をモニタリングする。糖尿病の病歴を有する患者ではテプロツムマブ投与開始前に適切に血糖値を管理する。

炎症性腸疾患の病歴を有する患者に対しては、炎症性腸疾患の悪化を示唆する徴候及び症状を注意深くモニタリングする。炎症性腸疾患の悪化が疑われる場合、テプロツムマブの投与中止を検討する。

OPTIC-J 試験及び海外試験で、聴覚障害に関連する TEAE の発現割合はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった。テプロツムマブ投与期間中は聴覚毒性を有する薬剤の服用を可能な限り避ける。聴覚障害が認められた患者に対しては、医師の判断で詳細な検査及び評価のために耳鼻咽喉専門医を紹介する。

2.5.5.9　離脱症状、過量投与、及び薬物乱用

活動性 TED 患者を対象とした試験で認められた追跡調査有害事象からは、離脱症状又は反跳現象は示されなかった。

テプロツムマブの臨床開発プログラムで過量投与は認められていない。テプロツムマブの中和剤は存在しないため、過量投与の際は副作用の徴候及び症状をモニタリングし、適切な対症療法を直ちに開始する。

テプロツムマブには乱用の可能性は該当しない。

2.5.5.10　市販後データ

2020 年 1 月 21 日に米国食品医薬品局（FDA）に承認されて以来、Horizon 社はテプロツムマブ（TEPEZZA）の所定の安全性サーベイランスを実施しており、これには市販後データ、臨床データ、並びに科学文献及びその他の関連データソースの評価が含まれている。2023 年 7 月 20 日までに、Periodic Adverse Drug Experience Report（PADER）が 12 報、Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）が 1 報、報告されている。2023 年 7 月 20 日時点で、市販後の TEPEZZA の推定累積曝露期間は 8690 人年であった。市販後データ及び臨床データの評価に基づき、米国添付文書に月経障害、重度の糖尿病の合併症、体重減少、爪の障害、及び重度の聴覚障害に関する記載を追加したが、全般的にはテプロツムマブの良好な安全性プロファイルが確認されている。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

テプロツムマブは、新規の完全ヒト型 mAb であり、TED の治療薬として開発された IGF-1R 阻害薬である。日本では、TED の治療薬として承認されている薬剤は存在しない。米国では、2020 年 1 月 21 日に TED の治療薬としてテプロツムマブが承認された（販売名：TEPEZZA、一般名：teprotumumab-trbw）。その後、2023 年 4 月 13 日に適応症が「活動性又は罹病期間によらない TED の治療」に改訂された。また、2023 年 6 月 26 日にブラジルで「活動性 TED（グレーブス眼窩症又はグレーブス眼症）の治療」を適応症として承認された。さらに、2024 年 2 月にサウジアラビアで「TED の治療」で承認された。

テプロツムマブの活動性 TED に対する有効性及び安全性は、日本人被験者（54 例）を対象とした OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間の結果から主に示され、外国人被験者（合計 171 例）を対象とした TED01RV 試験及び OPTIC 試験の二重遮蔽投与期間の結果によって支持された。TED01RV 試験及び OPTIC 試験の治験薬を投与しない追跡調査期間で得られたデータから、テプロツムマブの有効性の持続が示された。

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

活動性／急性 TED は、眼窩結合組織の炎症、外眼筋の炎症及び線維化、並びに眼窩脂肪の生成を特徴とする（Bahn, 2010）。眼窩炎症及び眼球後方の組織体積の肥大は眼球突出をもたらし、時間の経過に伴い線維化による永続的な構造障害に至る。眼球突出は複視、斜視、角膜潰瘍、及び視神経圧迫をもたらし、視力を脅かす可能性がある。

活動性／急性 TED に伴う顔貌の変化及び視力障害は、患者の QoL 及び精神状態に著しい影響を与える可能性がある。眼球突出によって眼瞼を完全に閉じることが困難になり、角膜潰瘍、疼痛、及び睡眠障害が認められる可能性がある。複視も高頻度に認められ、仕事、運転、及びその他の日常生活活動に支障が生じる。また、192 例の TED 患者を対象に QoL 及び就労不能状態を評価した研究で、複視と就労不能状態との間に関連があることが示された（Ponto et al., 2009）。192 例のうち、一時的又は永続的に就労不能状態となった患者は 28%、早期退職に至った患者は 5%、失職した患者は 3%であった。TED の臨床症状は、糖尿病及びその他の慢性疾患と同様に、健康状態及び QoL を著しく低下させ、社会経済的に著しい影響を与える可能性がある（Wiersinga, 2012; Ponto et al., 2013）。さらに、TED 患者を対象とした研究で、TED 患者の自殺のリスクが対照被験者と比べて有意に高いことが示された（Ferlov-Schwensen et al., 2017）。

2.5.6.1.2　現行の治療

日本のガイドライン（日本甲状腺学会･日本内分泌学会, 2023; 日本甲状腺学会･日本内分泌学会, 2020）及び ATA/ETA のコンセンサスステートメント（Burch et al., 2022）では、中等度から重度の活動性／急性 TED の治療として副腎皮質ステロイドの IV 投与によるパルス療法が推奨されている。副腎皮質ステロイドの IV 投与は経口投与と比べて忍容性が高いが、特に米国では、経口投与が継続される場合がある［開業医私信、ATA アドバイザリーボード（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ワシントン DC）］。副腎皮質ステロイドには副作用及び安全性の懸念が知られている。また、副腎皮質ステロイドは炎症を抑える短期的な有効性を示す可能性はあるものの、眼球突出に対する有効性は極めて低いことが報告されている（Zang et al., 2011）。

活動性／急性期 TED に対する手術は、視力を脅かす甲状腺視神経症及び角膜潰瘍形成に対する緊急処置としてのみ実施される（Baril et al., 2014）。TED が非活動期／慢性期になると活動性／急性 TED の後遺症を回復させるために手術を実施できるが、症状（視神経圧迫、斜視、眼瞼退縮）に十分に対処するためには手術を複数回実施する必要がある。

以上のことから、疾患の進行を抑制する TED の疾患修飾治療には世界的に大きなアンメットニーズが存在する。

2.5.6.2　ベネフィット

TED 治療の主要な目標は、早期診断し、その後の治療によって炎症／自己免疫性反応を効果的に抑制することである。活動性 TED 患者を対象としたテプロツムマブの臨床開発プログラムで、炎症／自己免疫性反応に伴う症状に対する有効性が検証され、テプロツムマブが永続的な構造障害を防ぎ、眼窩減圧術の減少をもたらす可能性が示された。

活動性 TED 患者を代表する患者集団でテプロツムマブ投与のベネフィットが認められた。OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間に、テプロツムマブ投与によって TED の複数の症状及び所見（眼球突出、CAS を指標とした炎症、複視、QoL）に関する評価で臨床的に重要な改善が認められた。TED01RV 試験及び OPTIC 試験の二重遮蔽投与期間の結果も OPTIC-J 試験と同様であった。また、TED01RV 試験及び OPTIC 試験の治験薬を投与しない約 1 年の追跡調査期間で、テプロツムマブの有効性の持続が示された。さらに、いずれの有効性評価項目及び部分集団の評価でも一貫性かつ再現性のある結果が得られた。

TED に対するテプロツムマブ投与のベネフィットを以下に示す。

- 眼球突出、疾患活動性、及び複視に対して臨床的に重要な改善が認められた。
- テプロツムマブ投与による眼球突出の減少は、眼窩減圧術で得られた結果と同程度であった。
- 治療効果は、ベースライン後の最初の有効性評価時点（Week 3 又は Week 6）から認められ、投与期間を通して経時的に改善した。
- 疾患特異的な QoL 指標である 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）に臨床的に意味のある改善が認められた。
- 喫煙者及び非喫煙者、他の各部分集団（地域、年齢、性別、及び人種）、並びに試験眼及び僚眼のいずれでも、一貫した治療ベネフィットが認められた。
- 治療ベネフィットは、治験薬を投与しない約 1 年の期間の経過後も持続していた。
- 現在推奨されている第一選択薬である副腎皮質ステロイド投与では効果が得られていない複数の疾患症状（眼球突出及び複視を含む）に関する評価で改善が認められた。

上記のエビデンス全般から、日本で承認された治療薬が存在しない深刻な疾患である TED の複数の症状及び所見に対して、テプロツムマブが臨床的に意味のある改善をもたらすことが示された。テプロツムマブは、TED 治療にパラダイムシフトをもたらし、TED 治療の第一選択薬となる可能性がある。

2.5.6.3　リスク

OPTIC-J 試験では、テプロツムマブ群の全被験者（27 例）が 24 週間の二重遮蔽投与期間を完了し、検討用量のテプロツムマブで、活動性 TED 患者集団に対する安全性及び良好な忍容性が認められた。全体的な安全性プロファイルは、治験薬を 1 回以上投与されたプラセボ群及びテプロツムマブ群の活動性 TED 患者 54 例の結果から示された。大部分の被験者が、8 回全ての治験薬の投与を受けた（プラセボ群 85.2%、テプロツムマブ群 88.9%）。二重遮蔽投与期間に、テプロツムマブ群 27 例のうち、重篤な TEAE（COVID-19）が 1 例（3.7%）に、治験薬の投与中止に

至った TEAE（感音性聴力低下）が 1 例（3.7%）にそれぞれ認められた。二重遮蔽投与期間に死亡は認められなかった。

海外試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）の併合解析では、90%超の被験者が 24 週間の投与期間を完了し、検討用量のテプロツムマブで、活動性 TED 患者集団に対する安全性及び良好な忍容性が認められた。全体的な安全性プロファイルは、治験薬を 1 回以上投与された活動性 TED 患者 170 例（テプロツムマブ投与例は 121 例）の結果から示された。テプロツムマブを投与された 121 例のうち、97 例（80.2%）が 8 回以上の治験薬投与を受けた。重篤な TEAE が 8 例（6.6%）に、治験薬の投与中止に至った TEAE が 7 例（5.8%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は、炎症性反応の悪化及び注入に伴う反応と概ね関連していた。TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験で死亡は認められなかった。

OPTIC-J 試験の結果から、活動性 TED 患者に対するテプロツムマブ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 試験のテプロツムマブの安全性を支持するものであった。また、患者集団及び治療背景の重要な差異はあるものの、健康被験者及び慢性 TED 患者を対象としたテプロツムマブの試験で得られた安全性データは、活動性 TED 患者を対象とした臨床開発プログラムで認められたもののほかに安全性シグナルを示さず、良好で忍容性の高いテプロツムマブの安全性プロファイルを裏付けるものであった。

活動性 TED 患者に対するテプロツムマブ投与のリスクを以下に示す。

- 注入に伴う反応：OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間に、治験責任医師により注入に伴う反応と判断された事象はプラセボ群及びテプロツムマブ群の各 1 例に認められた。テプロツムマブ群では 1 例に 2 件の注入に伴う反応が認められた。いずれの事象も軽度であり、治験薬の投与中断や治療を要することなく消失した。海外試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）で、テプロツムマブを投与された 3 例に注入に伴う反応が認められ、いずれも軽度又は中等度であった。これらの事象は対症療法により管理され、合併症なく発現日に消失した。前投薬の投与及び治験薬の注入速度の低下によってリスクを軽減できると考えられた。OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間及び海外試験で、アナフィラキシー反応は認められなかった。また、テプロツムマブ投与後に臨床的に重要な免疫反応は認められなかった。
- 高血糖：OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間に、高血糖に関連する TEAE はプラセボ群で 1 例、テプロツムマブ群で 6 例に認められた。いずれの事象も軽度又は中等度であり、1 件を除く全ての事象は治験薬と「関連あり」と判断された。テプロツムマブ群の 6 例のうち 3 例は 2 型糖尿病又は糖尿病の病歴を有していた。全ての高血糖に関連する TEAE は医学的に管理され、治験薬の投与中止に至らなかった。海外試験で、高血糖に関連する TEAE の発現割合は、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった。テプロツムマブ群に認められた全ての事象は非重篤かつ軽度又は中等度であり、必要に応じて血糖降下薬を用いて管理された。治験薬の投与中止に至った事象は認められず、大部分の事象が治験薬の投与中又は投与完了後に消失した。病歴として糖尿病又は耐糖能障害を有する被験者に高血糖に関連する TEAE がより多く認められた。テプロツムマブ投与中は、血糖検査によりモニタリングする必要がある。

- 炎症性腸疾患の悪化：OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間に、炎症性腸疾患の新規発症及び悪化は認められなかった。海外試験では、TED01RV 試験のテプロツムマブ群で、病歴として報告された炎症性腸疾患の悪化（下痢及び炎症性腸疾患）が 2 例に認められたため、OPTIC 試験で炎症性腸疾患の病歴を有する患者を除外した。OPTIC 試験及び OPTIC-X 試験で、炎症性腸疾患の新規発症及び炎症性腸疾患を示唆する下痢は認められなかった。テプロツムマブの投与中は、炎症性腸疾患を有する患者に対して再燃の有無をモニタリングし、炎症性腸疾患の悪化が疑われる場合、テプロツムマブの投与中止を検討する必要がある。
- 聴覚障害：OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間に、聴覚障害に関連する TEAE はプラセボ群で 1 例、テプロツムマブ群で 4 例に認められた。いずれの事象も非重篤かつ軽度又は中等度であった。プラセボ群及びテプロツムマブ群の各 1 例に認められた感音性聴力低下は治験薬の投与中止に至った。海外試験で、聴覚障害に関連する TEAE はテプロツムマブが投与された 14 例に 18 件認められ、プラセボ群には認められなかった。いずれの事象も非重篤かつ軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至らなかった。転帰は 8 例で消失、5 例で未消失、1 例で軽快であった。
- 動物を用いた生殖発生毒性試験及びテプロツムマブの作用機序に基づき、テプロツムマブを妊婦に投与する場合に胎児に有害であると考えられた。テプロツムマブの妊娠中の投与を避け、投与開始前、投与期間中、及び投与終了後 6 ヵ月間は適切な避妊法を用いる必要がある。

テプロツムマブを投与された被験者で、臨床検査値、バイタルサイン、及び ECG に臨床的に意味のある変化はみられなかった。テプロツムマブが投与された被験者に体重減少が認められた。OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間に、ベースラインから 5%以上 10%未満の体重減少が認められた被験者はプラセボ群で 3 例（11.1%）、テプロツムマブ群で 1 例（3.7%）であった。ベースラインから 10%以上の体重減少は認められなかった。体重減少に関連する TEAE は認められなかった。TED01RV 試験及び OPTIC 試験の 24 週間の投与期間に、ベースラインから 5%以上の体重減少が認められた被験者の割合はプラセボ群（2.5%）と比べてテプロツムマブ群（18.4%）で高かった。これらの被験者で体重減少に関連する TEAE は認められなかった。体重減少により治験薬の投与中止に至った被験者は認められなかった。

OPTIC-J 試験では、二重遮蔽投与期間のベースライン後の全ての来院で ADA は認められなかった。海外試験では、テプロツムマブの最終投与 48 週後までに重要な ADA 陽性所見は認められなかった。

テプロツムマブはチトクローム P450（CYP450）により代謝されないため、CYP450 の基質、誘導薬、又は阻害薬との併用による相互作用の可能性は低い。

テプロツムマブ投与に伴うリスクは、概ね一過性かつ管理可能であり、投与中止を必要としない軽度の事象である。

2.5.6.4 ベネフィット／リスク評価

テプロツムマブは、活動性 TED 治療のための新規の薬物療法である。テプロツムマブによる治療は、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 に対するテプロツムマブの良好なベネフィット／リスクが認められた。

2.5.7　参考文献

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.

Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 2010;362(8):726-38.

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.

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.

Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy:　reality and perspectives. Endocr Rev. 2000;21:168-99.

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.

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.

Bartalena L. Graves' orbitopathy: imperfect treatments for a rare disease. Eur Thyroid J. 2013;2(4):259-69.

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.

Bartalena L, Piantanida E. Cigarette smoking: number one enemy for Graves ophthalmopathy. Pol Arch Med Wewn. 2016;126(10):725-6.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Chen HX, Sharon E. IGF-1R as an anti-cancer target - trials and tribulations. Chin J Cancer. 2013;32(5):242-52.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(10):633-59.

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.

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.

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.

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.

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.

Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. Intern Med. 2014;53(5):353-60.

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.

Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63(4):395-402.

Kotwal A, Stan M. Current and Future Treatments for Graves' Disease and Graves' Ophthalmopathy. Horm Metab Res. 2018;50(12):871-86.

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.

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.

Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012;26(3):273-9.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Perros P, Neoh C, Dickinson J. Thyroid eye disease. BMJ. 2009;338:b560.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6(9):576-88.

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.

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.

Sikder S, Weinberg RS. Thyroid eye disease: pathogenesis and treatment. Ophthalmologica. 2010;224(4):199-203.

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.

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.

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.

Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of graves ophthalmopathy. Med Clin North Am. 2012;96(2): 311-28.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Verity DH, Rose GE. Acute thyroid eye disease (TED): principles of medical and surgical management. Eye (Lond). 2013;27(3):308-19.

Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. Clin J Oncol Nurs. 2010;14(2):E10-21.

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.

Wichary H, Gasińska T. Methylprednisolone and hepatotoxicity in Graves' ophthalmopathy. Thyroid. 2012;22(1):64-9.

Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012;26(3):359-70.

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.

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.

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.

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.

Zhou H, Mascelli MA. Mechanisms of monoclonal antibody-drug interactions. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011;51:359-72.

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.

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.

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.