#### 2.7.3.3.2.3.6　OPTIC-J 試験でのみ評価された探索的評価項目

OPTIC-J 試験では、探索的評価項目として EQ-5D-5L 及び EQ-5D VAS のベースラインからの変化量、下直筋、内直筋、上直筋、及び外直筋の筋量及び炎症、並びに眼窩脂肪量のベースラインからの変化量、眼窩脂肪の炎症のベースラインからのグレード変化を評価した。

##### 2.7.3.3.2.3.6.1　EQ-5D-5L 及び EQ-5D VAS のベースラインからの変化量

ベースラインの EQ-5D-5L の平均値はプラセボ群で 0.871、テプロツムマブ群で 0.787 であった（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.12.2）。Week 24 の EQ-5D-5L のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で 0.05、テプロツムマブ群で 0.10 であった（p=0.1022、［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.12.1）。

ベースラインの EQ-5D VAS の平均値はプラセボ群で 75.6、テプロツムマブ群で 74.0 であった（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.12.2）。Week 24 の EQ-5D VAS のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で−0.44、テプロツムマブ群で 5.24 であった（p=0.1924、［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.12.1）。

##### 2.7.3.3.2.3.6.2　下直筋、内直筋、上直筋、及び外直筋の筋量、並びに眼窩脂肪量のベースラインからの変化量

評価被験者数は少なかったものの（プラセボ群 8 例、テプロツムマブ群 6 例）、試験眼及び僚眼ともに、Week 24 の下直筋、内直筋、上直筋、及び外直筋の筋量、並びに眼窩脂肪量のベースラインからの平均減少量は、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.13.1）。

##### 2.7.3.3.2.3.6.3　下直筋、内直筋、上直筋、及び外直筋の炎症のベースラインからの変化量、並びに眼窩脂肪の炎症のベースラインからのグレード変化

評価被験者数は少なかったものの（プラセボ群 8 例、テプロツムマブ群 6 例）、試験眼及び僚眼ともに、Week 24 の下直筋、内直筋、上直筋、及び外直筋の炎症のベースラインからの平均減少量は、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.14.1）。

眼窩脂肪の炎症のベースラインからのグレード変化（来院別）については、［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.14.3 に示す。

### 2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

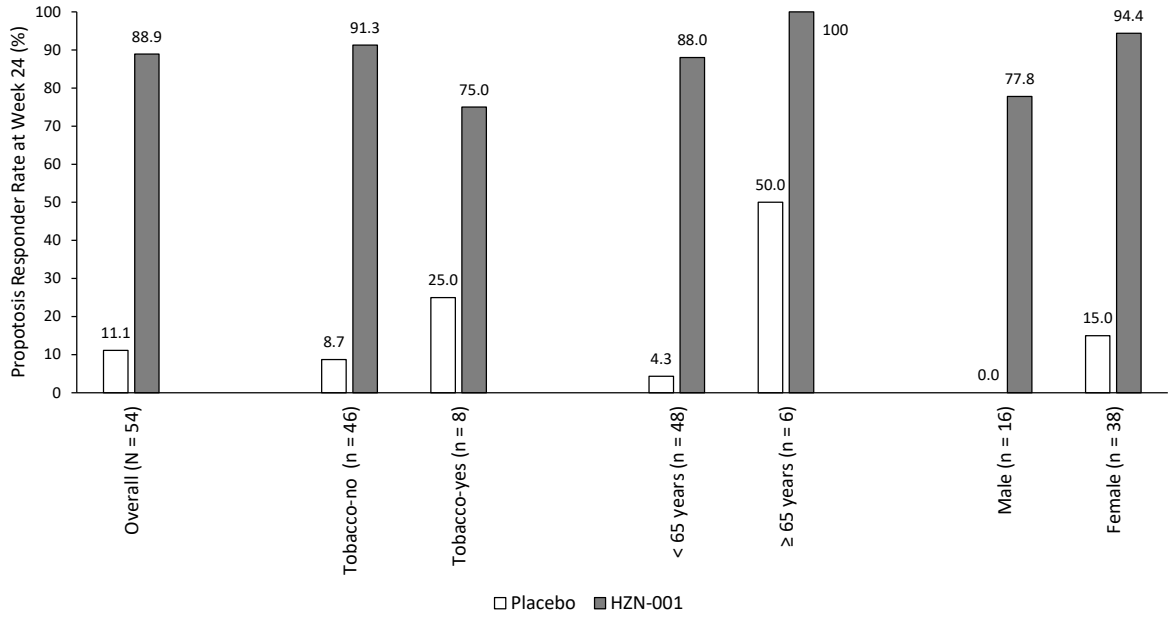
#### 2.7.3.3.3.1　OPTIC-J 試験

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。

##### 2.7.3.3.3.1.1　主要評価項目：眼球突出奏効率

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 2.7.3-18）。

**図 2.7.3-18　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 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.

#### 2.7.3.3.3.2　TED01RV 試験及び OPTIC 試験の併合解析

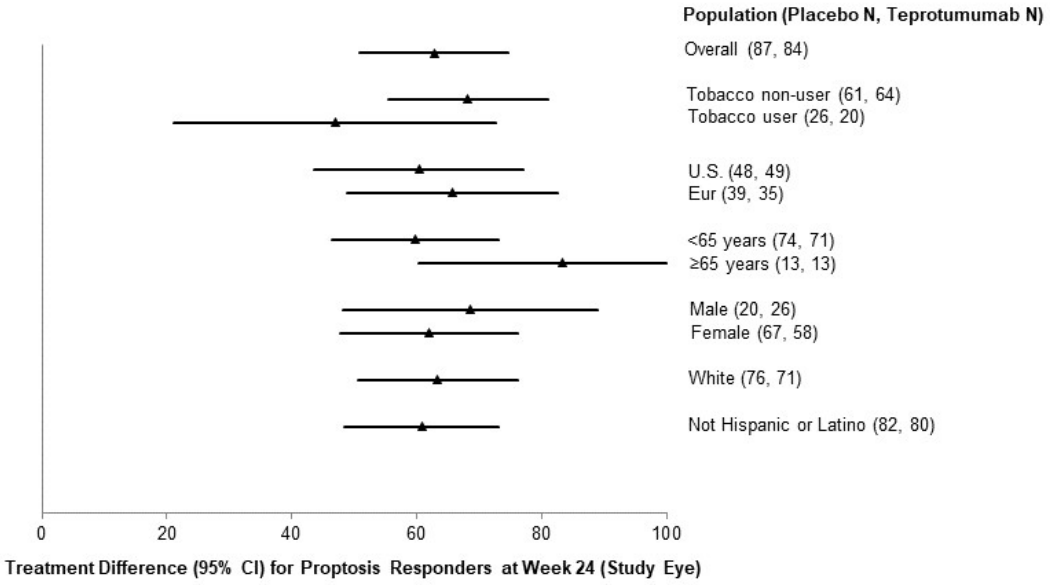
併合解析で、主要評価項目及び副次評価項目について部分集団間でのテプロツムマブの有効性の一貫性を評価した。年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）、民族（ヒスパニック系又はラテン系、非ヒスパニック系又は非ラテン系）、喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）、及び地域（米国、欧州）の部分集団を評価した。

アジア人及びその他の人種、ヒスパニック系又はラテン系の部分集団では 5 例未満の投与群が含まれ、意味のある群間比較が困難であったため、本項に結果を示していない。これらの部分集団の結果については［5.3.5.3.1］ISE を参照のこと。

#### 2.7.3.3.3.2.1　主要評価項目：眼球突出奏効率

各部分集団の Week 24 の眼球突出奏効率の群間差及び 95%CI を図 2.7.3-19 に示す。いずれの部分集団でも、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 2.7.3-19　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; US = 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.
Note:　For the combined analysis of subgroups by region, age, gender, race and ethnicity, estimates from the 4 strata (TED01RV tobacco user, TED01RV tobacco non-user, HZNP-TEP-301 tobacco user, HZNP TEP-301 tobacco non-user) 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.
Note:　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、僚眼の結果は試験眼の結果と同様であった（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.5.9.1、Table 1.5.10.1、Table 1.5.10.2、Table 1.5.10.3、Table 1.5.10.4、Table 1.5.10.5、Table 1.5.10.6）。

#### 2.7.3.3.3.2.2　副次評価項目

##### 2.7.3.3.3.2.2.1　全般的奏効率

いずれの部分集団でも、Week 24 の全般的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。僚眼の結果は試験眼の結果と同様であった。

各部分集団の全般的奏効率を、来院別、試験眼及び僚眼別、試験別、並びに投与群別に、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.6.5.1（喫煙状況）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.6.5.2（地域）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.6.5.3（年齢）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.6.5.4（性別）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.6.5.5（人種）、及び［5.3.5.3.1］ISE Table 1.6.5.6（民族）に示す。

##### 2.7.3.3.3.2.2.2　CAS 奏効率

いずれの部分集団でも、Week 24 の CAS 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。僚眼の結果は、黒人又はアフリカ系アメリカ人を除き、試験眼の結果と同様であった。黒人又はアフリカ系アメリカ人では、CAS 奏効率はプラセボ併合群で 33.3%、テプロツムマブ併合群で 33.3%であり、層別して算出した群間差が−10.00%であった（［5.3.5.3.1］ISE Table 1.7.5.5）。僚眼の解析対象となった黒人又はアフリカ系アメリカ人のうち喫煙者が 1 例のみであり、被験者数に不均衡がみられたため、両投与群の奏効率は同一であったが、群間差が−10%（テプロツムマブ併合群に対してプラセボ群の有効性が 10%高い）と推定された。

各部分集団の CAS 奏効率を、来院別、試験眼及び僚眼別、試験別、並びに投与群別に、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.7.5.1（喫煙状況）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.7.5.2（地域）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.7.5.3（年齢）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.7.5.4（性別）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.7.5.5（人種）、及び［5.3.5.3.1］ISE Table 1.7.5.6（民族）に示す。

##### 2.7.3.3.3.2.2.3　眼球突出のベースラインからの変化量

いずれの部分集団でも、Week 24 までの眼球突出のベースラインからの平均減少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。僚眼の結果は試験眼の結果と同様であった。各部分集団の眼球突出のベースラインからの変化量（記述統計量）を、来院別、試験眼及び僚眼別、試験別、並びに投与群別に、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.8.4.1（喫煙状況）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.8.4.2（地域）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.8.4.3（年齢）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.8.4.4（性別）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.8.4.5（人種）、及び［5.3.5.3.1］ISE Table 1.8.4.6（民族）に示す。

##### 2.7.3.3.3.2.2.4　複視奏効率

いずれの部分集団でも、Week 24 の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。僚眼の結果は試験眼の結果と同様であった。各部分集団の複視奏効率を、来院別、試験眼及び僚眼別、試験別、並びに投与群別に、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.9.5.1（喫煙状況）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.9.5.2（地域）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.9.5.3（年齢）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.9.5.4（性別）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.9.5.5（人種）、及び［5.3.5.3.1］ISE Table 1.9.5.6（民族）に示す。

#### 2.7.3.3.3.2.2.5　GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量

いずれの部分集団でも、Week 24 までの GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの平均増加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。各部分集団の GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量（記述統計量）を、来院別、試験別、及び投与群別に、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.3.1（喫煙状況）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.3.2（地域）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.3.3（年齢）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.3.4（性別）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.3.5（人種）、及び［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.3.6（民族）に示す。

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

いずれの部分集団でも、Week 24 までの GO-QoL サブスケールスコア（視機能に関するスコア及び社会心理面に関するスコア）のベースラインからの平均増加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。

各部分集団の GO-QoL（視機能に関するスコア）のベースラインからの変化量（記述統計量）を、来院別、試験別、及び投与群別に、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.5.1（喫煙状況）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.5.2（地域）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.5.3（年齢）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.5.4（性別）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.5.5（人種）、及び［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.5.6（民族）に示す。また、各部分集団の GO-QoL（社会心理面に関するスコア）のベースラインからの変化量（記述統計量）を、来院別、試験別、及び投与群別に、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.6.1（喫煙状況）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.6.2（地域）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.6.3（年齢）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.6.4（性別）、［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.6.5（人種）、及び［5.3.5.3.1］ISE Table 1.10.6.6（民族）に示す。

### 2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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（［2.7.4］）。HZNP-TEP-102 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、OPTIC-J 試験、及び HZNP-TEP-403 試験の併合データを用いた母集団薬物動態（PK）解析で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血清中トラフ濃度が 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。テプロツムマブの血清中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。TED01RV 試験、OPTIC 試験、OPTIC-X 試験、OPTIC-J 試験、及び HZNP-TEP-403 試験の併合データを用いた曝露－反応解析の結果からも、TED を有する日本人及び非日本人患者に対する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［定常状態における血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{ss}$）及び定常状態における最高血清中濃度（$C_{max, ss}$）］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 患者のデータに基づき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シミュレーションにより評価した結果、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（幾何平均値）の差は比較的小さいか無視できる範囲であった（[2.7.2.3.1.2]）。

結論として、安全性及び有効性のデータ、並びに曝露－反応解析の結果から総合的に、テプロツムマブを推奨投与レジメン（初回投与 10 mg/kg、その後は 20 mg/kg を Q3W で 7 回投与）で投与したときに活動性 TED を有する日本人患者で良好なベネフィット・リスクプロファイルが得られることが示された。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。

#### 2.7.3.5　効果の持続、薬耐性

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。

##### 2.7.3.5.1　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。追跡調査期間の解析結果を本項に示す。解析には TED01RV 試験の治験実施計画書で定義された ITT 集団（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）を用いた。

###### 2.7.3.5.1.1　疾患活動性の急性再発

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）の全般的奏効率、眼球突出奏効率、及び CAS 奏効率は Week 24 と同程度であったことから、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）。

**表 2.7.3-47 追跡調査期間：Week 24 及び Week 28 の 全般的奏効率、眼球突出奏効率、及び CAS 奏効率（試験眼） ［TED01RV 試験（テプロツムマブ群）、ITT 集団］**

| Parameter | Week 24 (N=42) | Week 28 (N=42) |
|---|---|---|
| Overall Responders, n (%) | | |
| Responder[a] | 29 (69.0) | 31 (73.8) |
| Non-Responder/Missing | 13 (31.0) | 11 (26.2) |
| Proptosis Responders, n (%) | | |
| Responder[b] | 30 (71.4) | 31 (73.8) |
| Other | 12 (28.6) | 11 (26.2) |
| CAS Responders, n (%) | | |
| Responder[c] | 37 (88.1) | 37 (88.1) |
| Other | 5 (11.9) | 5 (11.9) |

Source: ［5.3.5.1.1］TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period Tables 14.2.2.2.3.1, 14.2.7.3 and 14.2.8.3
Abbreviations: CAS = Clinical Activity Score; ITT = intent-to-treat; TED = thyroid eye disease.
Note: Subjects who received TED treatment in the off-treatment Follow-up Period were treated as non-responders from the time of TED treatment forward. Subjects who discontinued treatment for any reason were treated as non-responders and therefore includes all subjects randomized in the ITT population.
a) Overall responder was defined as a subject with a reduction in proptosis of ≥2 mm AND a reduction in CAS of ≥2 points in the study eye and no deterioration (increase in proptosis of ≥2 mm or increase in CAS of ≥2 points) in the fellow eye.
b) Proptosis responder was defined as a subject with a reduction in proptosis of ≥2 mm from Baseline.
c) CAS categorical responder was defined as a subject with a reduction in CAS of ≥2 points from Baseline.

#### 2.7.3.5.1.2 効果の持続に関する全般的評価

有効性の長期持続性を評価するため、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、眼球突出奏効の消失を評価した。

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 24 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 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の被験者の 60%で、Week 72 までに再発（Week 24 と比べて眼球突出が 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）。

### 2.7.3.5.2 OPTIC 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。追跡調査期間の解析結果を本項に示す。解析には OPTIC 試験の治験実施計画書で定義された ITT 集団（治験薬に無作為に割り付けられた全ての被験者）を用いた。

Week 24（投与期間終了時）に、テプロツムマブ投与による眼球突出、CAS、複視、及び GO-QoL の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。いずれの評価項目でも、Week 6（ベースライン後の最初の評価時点）からテプロツムマブの有効性が確認され、投与期間を通じて経時的に改善した。追跡調査期間に眼球突出レスポンダーを対象として得られた

データに基づき効果の持続性を評価した。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。

プラセボ群では眼球突出レスポンダーとなり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。

奏効率に関する主要評価項目及び副次評価項目で投与期間終了時にテプロツムマブの有効性が認められた大部分の被験者で、追跡調査期間終了時にもテプロツムマブの有効性が持続していた（表 2.7.3-48）。

**表 2.7.3-48 追跡調査期間：Week 72 の主要評価項目及び副次評価項目の評価結果（試験眼）［OPTIC 試験、ITT 集団（評価結果が得られた被験者）］**

| Efficacy Endpoints at Week 72 (ITT Population; Observed Cases) [a] | Placebo | Teprotumumab |
|---|---|---|
| Primary: Proptosis responder rate, n/N (%) | 3/3 (100.0) | 19/21 (90.5) |
| Secondary: | | |
| Overall responder rate, n/N (%) | 2/3 (66.7) | 18/21 (85.7) |
| CAS categorical responder rate, n/N (%) | 2/3 (66.7) | 14/21 (66.7) |
| Average change from Baseline in proptosis (mm) through Week 72, mean (SD) | (N=3)<br>-2.67 (0.577) | (N=21)<br>-3.62 (1.387) |
| Diplopia responder rate, n/N (%) | 1/3 (33.3) | 12/15 (80.0) |
| Average change from Baseline in GO-QoL overall score through Week 72, mean (SD) | (N=3)<br>43.68 (35.666) | (N=21)<br>21.19 (20.650) |

Source: ［5.3.5.1.2］OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Tables 14.2.1.5.1, 14.2.2.2.1, 14.2.3.2.1, 14.2.4.2.1, 14.2.5.2.1 and 14.2.6.2.1

Abbreviations: CAS = clinical activity score; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation.

Note: Although 20 teprotumumab subjects completed the 48-week Follow-up Period of the trial, 1 additional subject had evaluable data that fell within the Week 72 Visit window and was included in analysis.

a) The denominator for each endpoint is the number of subjects with non-missing evaluations at the Week 72 Visit, except for diplopia, which only includes subjects with diplopia at Baseline and non-missing evaluations at the Week 72 Visit.

Week 24 のレスポンダーを対象に、さらに効果の持続性を評価した（表 2.7.3-49）。各来院時に Week 24 の奏効が持続しており、かつ他の TED 治療を受けていなかった場合を奏効の持続と定義した。

**表 2.7.3-49 Week 72 の奏効持続率（OPTIC 試験）**

| Maintenance of Response at Week 72 (Week 24 Responders) [a] | Placebo | Teprotumumab |
|---|---|---|
| Sustained proptosis responder rate, n/N (%) | 2/4 (50.0) | 19/34 (55.9) |
| Sustained overall responder rate, n/N (%) | 2/3 (66.7) | 18/32 (56.3) |
| Sustained CAS categorical responder rate, n/N (%) | 2/9 (22.2) | 12/24 (50.0) |
| Sustained diplopia responder rate, n/N (%) | 1/8 (12.5) | 11/19 (57.9) |
| Sustained diplopia Grade 0 responder rate, n/N (%) | 1/7 (14.3) | 8/16 (50.0) |

Source: ［5.3.5.1.2］OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Tables 14.2.1.7, 14.2.2.3, 14.2.3.4, 14.2.5.3.1 and 14.2.5.3.2

Abbreviations: CAS = clinical activity score.

Note: For sustained responder rates, a subject missing the Week 72 evaluation was considered a non-responder.

a) The denominator for each sustained responder rate is based on the number of subjects who were responders for that specific endpoint at Week 24.

以上より、奏効率に関する主要評価項目及び副次評価項目で投与期間終了時にテプロツムマブの有効性が認められた大部分の被験者で、追跡調査期間終了時にもテプロツムマブの有効性が持続していた。

#### 2.7.3.6　有効性の結論

活動性 TED を有する日本人患者を対象とした 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）の結果から、活動性 TED の疾患修飾薬としてテプロツムマブの臨床的有効性が検証された。海外試験（TED01RV 試験及び OPTIC 試験）の投与期間の結果からも一貫したテプロツムマブの臨床的有効性が示された。日本では既承認薬が存在しない深刻な疾患である 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、投与期間を通じて経時的に改善した。各部分集団（年齢、性別、人種、及び地域）、喫煙者及び非喫煙者、並びに試験眼及び僚眼のいずれでもテプロツムマブの有効性が認められた。

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、主要評価項目及び副次評価項目について、投与期間終了時に奏効が認められた大部分の被験者で追跡調査期間終了時にも奏効が認められたことから、テプロツムマブの有効性の持続性が確認された。

### 2.7.3.7　参考文献

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

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, 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, 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, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. J Clin Endocrinol Metab. 1983;56(6):1139-44.

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.

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.

Dickinson AJ. Clinical manifestations. In: Wiersinga WM, Kahaly JG, 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.

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.

Kendall-Taylor P, Crombie AL, Stephenson AM, Hardwick M, Hall K. Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves' ophthalmopathy. BMJ. 1988;297(6663):1574-8.

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.

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.

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.

Rootman J. Diseases of the Orbit: a Multidisciplinary Approach. 2nd ed. Philadelphia (Pa.): Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

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.

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

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.

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.

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.

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 Endocrinol (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 Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. EuroQol Research Foundation. 2015.

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

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.

## 2.7.3.8　付録

### 2.7.3.8.1　無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照試験の選択基準及び除外基準

**表 2.7.3-50　選択基準（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験）**

| HZNP-TEP-303 (OPTIC-J) | TED01RV | Trial HZNP-TEP-301 (OPTIC) |
|---|---|---|
| Written informed consent. | | Written informed consent. |
| Male or female Japanese patients between the ages of 20 and 80 years, inclusive, at Screening. | Aged 18-75 years (inclusive). | Male or female subject between the ages of 18 and 80 years, inclusive, at Screening. |
| Clinical diagnosis of Graves' disease associated with Active TED with a CAS ≥3 (on the 7-item scale) for the most severely affected eye at Screening and Baseline. | Clinical diagnosis of Graves' disease associated with Active TED with a Clinical Activity Score (CAS) ≥4 (on the 7-point version of the scale) for the most severely affected eye (Study Eye). | Clinical diagnosis of Graves' disease associated with Active TED with a CAS ≥4 (on the 7-item scale) for the most severely affected eye at Screening and Baseline. |
| Moderate-to-severe Active TED (not sight-threatening but had an appreciable impact on daily life), usually associated with one or more of the following: lid retraction ≥2 mm, moderate or severe soft tissue involvement and/or inconstant or constant diplopia. | | Moderate-to-severe Active TED (not sight-threatening but had an appreciable impact on daily life), usually associated with 1 or more of the following:　lid retraction ≥2 mm, moderate or severe soft tissue involvement, exophthalmos ≥3 mm above normal for race and gender, and/or inconstant or constant diplopia. |
| Proptosis ≥3-mm increase from the patient's baseline (prior to diagnosis of TED), as estimated by treating physician and/or proptosis ≥18 mm. | | |
| Onset of Active TED symptoms (as determined by patient records) within 9 months prior to Baseline. | Fewer than 9 months from onset of TED as determined by patient records. | Onset of Active TED symptoms (as determined by subject records) within 9 months prior to Baseline. |
| Patients were euthyroid with the baseline disease under control or have mild hypo- or hyperthyroidism (defined as free thyroxine [FT4] and free triiodothyronine [FT3] levels <50% above or below the normal limits) at Screening. Every effort was made to correct the mild hypo- or hyperthyroidism promptly and to maintain the euthyroid state for the full duration of the clinical trial. | Subjects were euthyroid or with mild hypo- or hyperthyroidism defined as free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine (FT3) levels <50% above or below the normal limits.　Every effort was made to correct the mild hypo- or hyperthyroidism promptly. | Subjects must have been euthyroid with the Baseline disease under control or have mild hypo- or hyperthyroidism (defined as free thyroxine [FT4] and free triiodothyronine [FT3] levels <50% above or below the normal limits) at Screening. Every effort was made to correct the mild hypo- or hyperthyroidism promptly and to maintain the euthyroid state for the full duration of the clinical trial. |
| Did not require immediate surgical ophthalmological intervention. | Did not require immediate surgical ophthalmological intervention. | Did not require immediate surgical ophthalmological intervention and was not planning corrective surgery/irradiation during the course of the trial. |

**表 2.7.3-50　選択基準（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験）**

| HZNP-TEP-303 (OPTIC-J) | TED01RV | Trial HZNP-TEP-301 (OPTIC) |
|---|---|---|
| | Alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) ≤3 × the upper limit of normal (ULN) for the reference laboratory; serum creatinine <1.5 × ULN according to age. | Alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase ≤3 times the upper limit of normal (ULN) or serum creatinine <1.5 times the ULN according to age at Screening. |
| Diabetic patients had HbA1c <8.0% at Screening. | Subjects with diabetes were well controlled, demonstrated by no change in diabetes medication (oral or insulin) >10% for the previous 60 days. | Diabetic subjects must have had well-controlled stable disease (defined as HbA1c <9.0% with no new diabetic medication [oral or insulin] or more than a 10% change in the dose of a currently prescribed diabetic medication within 60 days prior to Screening). |
| Patients with a history of inflammatory bowel disease (ulcerative colitis or Crohn's disease) were in clinical remission for at least 3 months, with no history of bowel surgery within 6 months prior to screening and no planned surgery during the trial. Concomitant stable therapies for inflammatory bowel disease without modifications in the 3 months prior to Screening were allowed. | | |
| Women of childbearing potential (including those with an onset of menopause <2 years prior to Screening, non-therapy-induced amenorrhea for <12 months prior to Screening, or not surgically sterile [absence of ovaries and/or uterus]) must have had a negative serum pregnancy test at Screening and negative urine pregnancy tests at all protocol-specified timepoints); patients who were sexually active with a non-vasectomized male partner must have agreed to use 2 reliable forms of contraception during the trial, one of which was recommended to be hormonal, such as an oral contraceptive. Hormonal contraception must have started at least one full cycle prior to Baseline and continue for 180 days after the last dose of trial drug. Highly effective contraceptive methods (failure rate less than 1% per year), when used consistently and correctly, included implants, injectables, combination oral contraceptives, some intrauterine devices, tubal ligation, sexual abstinence and vasectomized partner. | Women of childbearing potential, including those with an onset of menopause within the previous 2 years (women without at least 12 months of nontherapy-induced amenorrhea or not surgically sterile [absence of ovaries and/or uterus]), required a negative pregnancy test at screening and all treatment visits up to follow-up Visit 2 (Week 36) post-randomization. They were also willing and able to use 2 different methods of contraceptive, one of which had to be oral. | Women of childbearing potential (including those with an onset of menopause <2 years prior to Screening, non-therapy-induced amenorrhea for <12 months prior to Screening, or not surgically sterile [absence of ovaries and/or uterus]) must have had a negative serum pregnancy test at Screening and negative urine pregnancy tests at all protocol-specified timepoints (i.e., prior to each dose and through Week 48 of the Follow-up Period); subjects who were sexually active with a non-vasectomized male partner must have agreed to use 2 reliable forms of contraception during the trial, one of which was recommended to be hormonal, such as an oral contraceptive. Hormonal contraception must have started at least 1 full cycle prior to Baseline and continued for 180 days after the last dose of trial drug. Highly effective contraceptive methods (with a failure rate less than 1% per year), when used consistently and correctly, included implants, injectables, combined oral contraceptives, some intrauterine devices, sexual abstinence or vasectomized partner. |

**表 2.7.3-50　選択基準（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験）**

| HZNP-TEP-303 (OPTIC-J) | TED01RV | Trial HZNP-TEP-301 (OPTIC) |
|---|---|---|
| | Male subjects had to be surgically sterile or agreed to use a barrier contraceptive method. Contraception had to be continued for 3 months after the last dose of trial drug. | Male subjects must have been surgically sterile or, if sexually active with a female partner of childbearing potential, must have agreed to use a barrier contraceptive method from Screening through 180 days after the last dose of trial drug. |
| Patient was willing and able to comply with the prescribed treatment protocol and evaluations for the duration of the study. | | Subject was willing and able to comply with the prescribed treatment protocol and evaluations for the duration of the trial. |
| | No previous medical or surgical therapy for TED, excluding local supportive measures and oral steroids if the maximum cumulative dose was <1000 mg methylprednisolone or equivalent.　There were at least 6 weeks between last administration of steroids and trial randomization. | |

**表 2.7.3-51　除外基準（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験）**

| HZNP-TEP-303 (OPTIC-J) | TED01RV | Trial HZNP-TEP-301 (OPTIC) |
|---|---|---|
| Decreased best corrected visual acuity due to optic neuropathy as defined by a decrease in vision of 2 lines on the Snellen chart (or equivalent), new visual field defect, or color defect secondary to optic nerve involvement within the last 6 months. | Decreased best corrected visual acuity due to optic neuropathy as defined by a decrease in vision within the last 6 months of 2 lines of Snellen chart, new visual field defect or color defect secondary to optic nerve involvement. | Decreased best corrected visual acuity due to optic neuropathy as defined by a decrease in vision of 2 lines on the Snellen chart, new visual field defect, or color defect secondary to optic nerve involvement within the last 6 months. |
| Corneal decompensation unresponsive to medical management. | Corneal decompensation unresponsive to medical management. | Corneal decompensation unresponsive to medical management. |
| Decrease in CAS of ≥2 points in the study eye between Screening and Baseline. | Improvement in CAS of ≥2 points between screening and Baseline. | Decrease in CAS of ≥2 points in the study eye between Screening and Baseline. |
| Decrease in proptosis of ≥2 mm in the study eye between Screening and Baseline. | | Decrease in proptosis of ≥2 mm in the study eye between Screening and Baseline. |
| Previous orbital irradiation or surgery for TED. | Previous orbital irradiation. | Previous orbital irradiation or surgery for TED. |
| Any steroid use (intravenous [IV], injection, or oral) with a cumulative dose equivalent to ≥1 g of methylprednisolone for the treatment of TED. Previous steroid use (IV, injection or oral) with a cumulative dose of <1 g methylprednisolone or equivalent for the treatment of TED and previous use of steroid eye drops was allowed if discontinued at least 4 weeks prior to Screening. | Treatment with oral or IV steroids within the previous 3 months, except oral steroids for the treatment of TED with a cumulative dose of <1000 mg methylprednisolone or equivalent, provided there was a 6-week washout prior to trial randomization.　Administration of any other immunosuppressive agent for any indication in the previous 3 months.　Topical steroids for dermatological conditions were not excluded. | Any steroid use (IV or oral) with a cumulative dose equivalent to ≥1 g of methylprednisolone for the treatment of TED.　Previous steroid use (IV or oral) with a cumulative dose of <1 g methylprednisolone or equivalent for the treatment of TED and previous use of steroid eye drops was allowed if discontinued at least 4 weeks prior to Screening. |
| Corticosteroid use for conditions other than TED within 4 weeks prior to Screening (topical steroids for dermatological conditions and inhaled steroids were allowed). | | Corticosteroid use for conditions other than TED within 4 weeks prior to Screening (topical steroids for dermatological conditions and inhaled steroids were allowed). |
| Selenium must have been discontinued 3 weeks prior to Screening and must not have been restarted during the trial; however, taking a multivitamin that includes selenium (less than 100 mcg daily) was allowed. | | Selenium and biotin must have been discontinued 3 weeks prior to Screening and must not have been restarted during the clinical trial; however, taking a multivitamin that included selenium and/or biotin was allowed. |
| Any previous treatment with rituximab (Rituxan®) within the last 12 months or tocilizumab (Actemra®) within the last 6 months prior to Screening.　Use of any other non-steroid immunosuppressive agent within 3 months prior to Screening. | Any previous treatment with rituximab (Rituxan® or MabThera®). | Any previous treatment with rituximab (Rituxan® or MabThera®) or tocilizumab (Actemra® or Roactemra®).<br>Use of any other non-steroid immunosuppressive agent within 3 months prior to Screening. |
| Use of an investigational agent for any condition within 60 days prior to Screening or anticipated use during the course of the trial. | Any treatment with any investigational agent for any condition in the past 60 days or treatment with an investigational agent for any condition during the trial. | Use of an investigational agent for any condition within 60 days prior to Screening or anticipated use during the course of the trial. |

**表 2.7.3-51　除外基準（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験）**

| HZNP-TEP-303 (OPTIC-J) | TED01RV | Trial HZNP-TEP-301 (OPTIC) |
|---|---|---|
| Identified pre-existing ophthalmic disease that, in the judgment of the Investigator, would preclude study participation or complicate interpretation of study results. | Identified pre-existing ophthalmic disease that, in the judgment of the investigator, would preclude trial participation or complicate interpretation of trial results. | Identified pre-existing ophthalmic disease that, in the judgment of the Investigator, would have precluded trial participation or complicated interpretation of trial results. |
| | Bleeding diathesis. | Bleeding diathesis that, in the judgment of the Investigator, would have precluded inclusion in the clinical trial. |
| Malignant condition in the past 12 months (except successfully treated basal/squamous cell carcinoma of the skin). | Malignant condition in the past 12 months (with the exception of successfully treated basal cell carcinoma of the skin). | Malignant condition in the past 12 months (except successfully treated basal/squamous cell carcinoma of the skin). |
| Alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) ≥3 times the upper limit of normal (ULN) or estimated glomerular filtration rate ≤30 mL/min/1.73 $m^2$ at Screening. | | |
| Pregnant or lactating women. | Pregnant or lactating women. | Pregnant or lactating women. |
| Current drug or alcohol abuse, or history of either within the previous 2 years, in the opinion of the Investigator or as reported by the patient. | Current drug or alcohol abuse, or history of either within the previous 2 years, in the opinion of the investigator or as reported by the subject. | Current drug or alcohol abuse, or history of either within the previous 2 years, in the opinion of the Investigator or as reported by the subject. |
| | | Biopsy-proven or clinically suspected inflammatory bowel disease (e.g., diarrhea with or without blood or rectal bleeding associated with abdominal pain or cramping/colic, urgency, tenesmus, or incontinence for more than 4 weeks without a confirmed alternative diagnosis OR endoscopic or radiologic evidence of enteritis/colitis without a confirmed alternative diagnosis). |
| Known hypersensitivity to any of the components of teprotumumab or prior hypersensitivity reactions to mAbs. | Known hypersensitivity to any of the components of teprotumumab or prior hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies. | Known hypersensitivity to any of the components of teprotumumab or prior hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies. |
| Any other condition that, in the opinion of the Investigator, would preclude inclusion in the study. | Any other condition that in the opinion of the investigator would preclude inclusion in the trial. | Any other condition that, in the opinion of the Investigator, would have precluded inclusion in the trial. |
| Previous enrollment in this study or participation. | Subjects who had already been randomized and received treatment under this protocol.　Under no circumstances were subjects who were enrolled in this trial permitted to be re-randomized and enrolled for a second course of treatment. | Previous enrollment in this trial or participation in a prior teprotumumab clinical trial. |
| HIV, hepatitis C or hepatitis B infections. | | Human immunodeficiency virus, hepatitis C or hepatitis B infections. |

**表 2.7.3-51　除外基準（OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、OPTIC 試験）**

| HZNP-TEP-303 (OPTIC-J) | TED01RV | Trial HZNP-TEP-301 (OPTIC) |
|---|---|---|
| | Poorly controlled diabetes. | |
| | Platelet count <100 × $10^9$/L at screening or Baseline.<br>Subjects with platelet count <35 × $10^9$/L following dosing were to be withdrawn. | |
| | Hemoglobin concentration >2 g/dL below the lower limit of the local laboratory reference range. | |

# 目次

2.7.4　臨床的安全性 8
2.7.4.1　医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概略 9
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法 15
2.7.4.1.1.3　OPTIC-J 試験の統計手法 15
2.7.4.1.1.4　併合解析の統計手法 17
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 20
2.7.4.1.2.1　被験者の内訳 20
2.7.4.1.2.2　曝露状況 25
2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 28
2.7.4.1.3.1　OPTIC-J 試験 28
2.7.4.1.3.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験） 30
2.7.4.2　有害事象 33
2.7.4.2.1　有害事象の解析 33
2.7.4.2.1.1　OPTIC-J 試験 33
2.7.4.2.1.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験） 34
2.7.4.2.2　比較的よくみられる有害事象 37
2.7.4.2.2.1　OPTIC-J 試験 37
2.7.4.2.2.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験） 41
2.7.4.2.3　死亡 47
2.7.4.2.3.1　OPTIC-J 試験 47
2.7.4.2.3.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験） 48
2.7.4.2.4　その他の重篤な有害事象 48
2.7.4.2.4.1　OPTIC-J 試験 48
2.7.4.2.4.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験） 50
2.7.4.2.5　その他の重要な有害事象 53
2.7.4.2.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 53
2.7.4.2.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 57
2.7.4.2.6.1　高血糖 57
2.7.4.2.6.2　注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応 61
2.7.4.2.6.3　下痢及び炎症性腸疾患の悪化 66
2.7.4.2.6.4　聴覚障害 67
2.7.4.2.6.5　筋痙縮 77
2.7.4.2.7　個別有害事象の文章による説明 79
2.7.4.3　臨床検査値 79
2.7.4.3.1　血液学的検査 79

2.7.4.3.1.1 OPTIC-J 試験 79
2.7.4.3.1.2 併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験） 81
2.7.4.3.2 血液生化学的検査 82
2.7.4.3.2.1 OPTIC-J 試験 82
2.7.4.3.2.2 併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験） 84
2.7.4.3.3 甲状腺機能検査 85
2.7.4.3.3.1 OPTIC-J 試験 85
2.7.4.3.3.2 併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験） 86
2.7.4.3.4 尿検査 86
2.7.4.3.4.1 OPTIC-J 試験 86
2.7.4.3.4.2 併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験） 86
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目 86
2.7.4.4.1 バイタルサイン 86
2.7.4.4.1.1 OPTIC-J 試験 86
2.7.4.4.1.2 併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験） 87
2.7.4.4.2 心電図検査 88
2.7.4.4.2.1 OPTIC-J 試験 88
2.7.4.4.2.2 併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験） 88
2.7.4.4.3 免疫原性 89
2.7.4.4.3.1 OPTIC-J 試験 89
2.7.4.4.3.2 併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験） 89
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 89
2.7.4.5.1 内因性要因 90
2.7.4.5.1.1 年齢 90
2.7.4.5.1.2 性別 92
2.7.4.5.1.3 人種 95
2.7.4.5.1.4 民族 96
2.7.4.5.2 外因性要因 97
2.7.4.5.2.1 喫煙状況 97
2.7.4.5.3 薬物相互作用 98
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 98
2.7.4.5.5 過量投与 98
2.7.4.5.6 薬物乱用 98
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 98
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 99
2.7.4.5.9 テプロツムマブのその他の安全性情報 99
2.7.4.5.9.1 健康被験者を対象とした臨床試験 99
2.7.4.5.9.2 慢性 TED 患者を対象とした臨床試験 100

2.7.4.5.9.3　がん患者を対象とした臨床試験 ..... 101
2.7.4.5.9.4　糖尿病性黄斑浮腫患者を対象とした臨床試験 ..... 117
2.7.4.6　市販後データ ..... 118
2.7.4.7　安全性の結論 ..... 118
2.7.4.8　参考文献 ..... 121

## 表目次

表 2.7.4-1　活動性 TED 患者を対象にテプロツムマブの安全性を評価した試験 ..... 10
表 2.7.4-2　解析した安全性データ （TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験、解析対象集団別） ..... 17
表 2.7.4-3　二重遮蔽投与期間：被験者の内訳（OPTIC-J 試験、全被験者） ..... 21
表 2.7.4-4　オープンラベル投与期間 : 被験者の内訳 （OPTIC-J 試験、オープンラベル投与期間に組み入れられた全被験者） ..... 22
表 2.7.4-5　投与群別の被験者数（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験、 二重遮蔽化集団、OPTIC-X 集団、及び全テプロツムマブ集団） ..... 23
表 2.7.4-6　被験者の内訳（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団） ..... 24
表 2.7.4-7　被験者の内訳（OPTIC-X 試験、OPTIC-X 集団） ..... 25
表 2.7.4-8　二重遮蔽投与期間：曝露状況（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団） ..... 26
表 2.7.4-9　曝露状況（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験、 二重遮蔽化集団、OPTIC-X 集団、及び全テプロツムマブ集団） ..... 27
表 2.7.4-10　二重遮蔽投与期間：人口統計学的特性（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団） ..... 29
表 2.7.4-11　二重遮蔽投与期間：ベースライン特性（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団） ..... 29
表 2.7.4-12　人口統計学的特性（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験、 二重遮蔽化集団及び OPTIC-X 集団） ..... 31
表 2.7.4-13　ベースライン特性（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験、 二重遮蔽化集団及び OPTIC-X 集団） ..... 32
表 2.7.4-14　二重遮蔽投与期間：TEAE の概要（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団） ..... 33
表 2.7.4-15　オープンラベル投与期間：TEAE の概要（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団） ..... 34
表 2.7.4-16　投与期間：TEAE の概要（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験、二重遮蔽化集団及び OPTIC-X 集団） ..... 36
表 2.7.4-17　追跡調査期間：追跡調査有害事象の概要 （TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験、二重遮蔽化集団及び OPTIC-X 集団） ..... 37
表 2.7.4-18　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） ..... 39

表 2.7.4-19 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） ..... 40
表 2.7.4-20 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） ..... 42
表 2.7.4-21 二重遮蔽投与期間：いずれかの投与群で 2.0%以上の被験者に発現した 治験薬との因果関係のある TEAE（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団） 44
表 2.7.4-22 投与期間：初回治療又は 2 回目治療の被験者のいずれかで 2 例以上に発現した TEAE（OPTIC-X 試験、OPTIC-X 集団） ..... 45
表 2.7.4-23 重篤な有害事象（OPTIC-J 試験） ..... 49
表 2.7.4-24 重篤な有害事象（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験） ..... 51
表 2.7.4-25 治験薬の投与中止に至った有害事象（OPTIC-J 試験） ..... 54
表 2.7.4-26 治験薬の投与中止に至った有害事象（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験） ..... 56
表 2.7.4-27 二重遮蔽投与期間：高血糖に関連する TEAE が認められた、又は糖尿病、耐糖能障害、若しくは血中ブドウ糖増加の病歴を有する 被験者の血清中の血糖値及び HbA1c 値（OPTIC-J 試験） ..... 58
表 2.7.4-28 注入に伴う反応（OPTIC-J 試験） ..... 63
表 2.7.4-29 注入に伴う反応（治験依頼者判定）（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験） ..... 65
表 2.7.4-30 聴覚障害に関連する有害事象（OPTIC-J 試験） ..... 69
表 2.7.4-31 聴覚障害に関連する有害事象（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験） ..... 74
表 2.7.4-32 二重遮蔽投与期間：血小板数のシフトテーブル（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団） ..... 80
表 2.7.4-33 二重遮蔽投与期間：血小板数減少のシフトテーブル（ベースライン後の CTCAE 最大グレード別）（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団） ..... 82
表 2.7.4-34 二重遮蔽投与期間：ベースライン後の肝機能検査値異常 （TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団） ..... 85
表 2.7.4-35 二重遮蔽投与期間：CTCAE グレード別の体重減少 （OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団） ..... 87
表 2.7.4-36 二重遮蔽投与期間：CTCAE グレード別の体重増加又は体重減少 （TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団） ..... 88
表 2.7.4-37 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 年齢別の TEAE（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団） ..... 91
表 2.7.4-38 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 年齢別の TEAE（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団） ..... 92
表 2.7.4-39 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性別の TEAE（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団） ..... 93

表 2.7.4-40　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 性別の TEAE（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団） ..... 94
表 2.7.4-41　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 人種別の TEAE（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団） ..... 96
表 2.7.4-42　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 喫煙状況別の TEAE（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団） ..... 97
表 2.7.4-43　テプロツムマブのがん臨床試験の概要 ..... 103
表 2.7.4-44　曝露状況（NO21160B 試験、安全性解析対象集団） ..... 104
表 2.7.4-45　有害事象に起因する死亡一覧（NO21160B 試験） ..... 105
表 2.7.4-46　テプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群で 10%以上の被験者に発現した TEAE （PT 別）（NO21157 試験、安全性解析対象集団） ..... 111
表 2.7.4-47　曝露状況（NO21200 試験、安全性解析対象集団） ..... 113
表 2.7.4-48　投与レジメン（NO22068 試験） ..... 115

**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 |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| CHO | chinese hamster ovary | チャイニーズハムスター卵巣 |
| COVID-19 | coronavirus disease 2019 | ― |
| CSR | clinical study report | 治験総括報告書 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events | 有害事象共通用語規準 |
| CYP450 | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| DME | diabetic macular edema | 糖尿病性黄斑浮腫 |
| ECG | electrocardiogram | 心電図 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| HbA1c | glycated hemoglobin | 糖化ヘモグロビン |
| HLT | high-level term | 高位語 |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議 |
| IGF-1R | insulin-like growth factor-1 receptor | インスリン様成長因子-1 受容体 |
| ISS | Integrated Summary of Safety | ― |
| 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 |
| NEC | not elsewhere classified | ― |
| NSCLC | non-small cell lung cancer | 非小細胞肺癌 |
| PADER | Periodic Adverse Drug Experience Report | ― |
| PBRER | Periodic Benefit-Risk Evaluation Report | ― |
| PT | preferred term | 基本語 |
| QW | every week | 1 週間ごと |
| Q3W | every 3 weeks | 3 週間ごと |
| SC | subcutaneous(ly) | 皮下 |
| SMQ | standardised MedDRA query | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| SP2/0 | a murine myeloid cell line | マウス骨髄細胞株 |
| 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 |

| 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） |
|---|---|---|
| ULN | upper limit of normal | 基準範囲上限 |

## 2.7.4　臨床的安全性

### 2.7.4.1　医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本概要では、インスリン様成長因子-1 受容体（IGF-1R）を標的とする完全ヒト型モノクローナル抗体（mAb）であるテプロツムマブ（HZN-001）の安全性を要約する。

活動性甲状腺眼症（TED）患者に対するテプロツムマブの有効性及び安全性を評価する臨床開発プログラムには、以下の 4 試験が含まれた。

- HZNP-TEP-303 試験（OPTIC-J 試験）（評価資料）：国内第 3 相多施設共同試験。24 週間の二重遮蔽投与期間（無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較試験）及び 24 週間のオープンラベル投与期間から構成された。二重遮蔽投与期間終了時（Week 24）に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）であった被験者はオープンラベル投与期間へ移行できることとした。眼球突出レスポンダー及びオープンラベル投与期間への参加を選択しなかった眼球突出ノンレスポンダーは 30 日間の追跡調査期間へ移行した。追跡調査期間には治験薬を投与しなかった。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実施中である。データベースロック（2023 年 6 月 [redacted] 日）時点までに得られた安全性データを本概要に含めた。
- TED01RV 試験（参考資料）：海外第 2 相多施設共同試験。24 週間の二重遮蔽投与期間（無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較試験）及び 48 週間の追跡調査期間から構成された。追跡調査期間には治験薬を投与しなかった。TED01RV 試験は完了している。
- HZNP-TEP-301 試験（OPTIC 試験）（参考資料）：海外第 3 相多施設共同試験。24 週間の二重遮蔽投与期間（無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較試験）及び 48 週間の追跡調査期間から構成された。追跡調査期間には治験薬を投与しなかった。二重遮蔽投与期間終了時（Week 24）に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）であった被験者、及び Week 24 に眼球突出レスポンダーであったが追跡調査期間に再発して再投与の基準を満たした被験者は OPTIC-X 試験に移行できることとした。眼球突出レスポンダー及び OPTIC-X 試験への参加を選択しなかった眼球突出ノンレスポンダーは追跡調査期間へ移行した。Week 72 来院を完了した被験者を対象に、6 ヵ月後及び 12 ヵ月後に治験実施スタッフが電話又はメールで連絡し、TED 治療の有無を確認した。OPTIC 試験は完了している。
- HZNP-TEP-302 試験（OPTIC-X 試験）（参考資料）：海外第 3 相多施設共同オープンラベル継続試験。OPTIC 試験で二重遮蔽投与期間を完了した被験者のうち、OPTIC 試験の Week 24 に眼球突出ノンレスポンダーであった被験者、及び Week 24 に眼球突出レスポンダーであったが OPTIC 試験の追跡調査期間中に再発して再投与の基準を満たした被験者を対象とした。OPTIC-X 試験は、24 週間のオープンラベル投与期間及び 24 週間の追跡調査期間から構成された。OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーのみが追跡調査期間に移行することとし、追跡調査期間には治験薬を投与しなかった。Week 24 来院（OPTIC 試験の再発被験者）又は Month 12 来院（OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダー）を完了した被験者を対象に、6 ヵ

月後及び 12 ヵ月後に治験実施スタッフが電話又はメールで連絡し、TED 治療の有無を確認した。OPTIC-X 試験は完了している。

上記 4 試験の要約を［2.7.3.1.3］に示す。

OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、及び OPTIC 試験の二重遮蔽投与期間で用いたテプロツムマブの用法・用量は同一であった。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、3 週間ごと（Q3W）に合計 8 回静脈内（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。

安全性データを総合的に解析し、テプロツムマブの忍容性を評価した。本概要では、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 試験の二重遮蔽投与期間の安全性評価結果を主に示す。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）の安全性評価結果も示す。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）及び臨床検査値［免疫原性、バイタルサイン、及び心電図（ECG）（OPTIC-J 試験では ECG を評価しなかった）のデータを含む］により安全性を評価した。有害事象として、OPTIC-J 試験、TED01RV 試験、及び OPTIC 試験の二重遮蔽投与期間に認められた TEAE、OPTIC-X 試験のオープンラベル投与期間に認められた TEAE、並びに各試験の追跡調査期間（治験薬を投与しなかった期間）に認められた追跡調査有害事象を要約した。臨床検査値、バイタルサイン、及び ECG については二重遮蔽投与期間のデータのみを要約した。免疫原性については二重遮蔽投与期間及び追跡調査期間のデータを要約した。

また、安全性の参考データとして、HZNP-TEP-102 試験［健康被験者にテプロツムマブを皮下（SC）投与又は IV 投与した海外第 1 相、オープンラベル、単回投与漸増試験］の安全性評価結果を 2.7.4.5.9.1 に、HZNP-TEP-403 試験（慢性 TED 患者を対象とした海外第 4 相、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、多施設共同試験）の安全性評価結果を 2.7.4.5.9.2 に示す。テプロツムマブは過去に様々な種類の固形がん及びリンパ腫（727 例）並びに糖尿病性黄斑浮腫（DME）（5 例）を対象に開発されていたが、それぞれ有効性の欠如及び被験者の組入れ困難を理由に開発が中止された。これらの疾患を対象とした海外試験の安全性評価結果も、参考データとして 2.7.4.5.9.3（がん）及び 2.7.4.5.9.4（DME）に示す。

#### 2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概略

活動性 TED に対するテプロツムマブの安全性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示す。

**表 2.7.4-1　活動性 TED 患者を対象にテプロツムマブの安全性を評価した試験**

| Trial Identifier, Category and Objective | Number of Trial Centers Locations | Trial Status | Trial Design Control Type | Trial and Control Drugs Dosage, Route, Regimen and Duration | # of Subjects by Treatment: Planned/ Enrolled | Gender Race Mean Age (range) | Diagnosis Main Inclusion Criteria | Safety Parameters Assessed |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZNP-TEP-303 (OPTIC-J) (Evaluation)<br><br>Efficacy and Safety | 16<br>Japan | 24-Week Double-masked Treatment Period: Completed<br><br>24-Week Open-label Treatment Period: Ongoing | 24-Week Double-masked Treatment Period: randomized, double-masked; placebo-controlled, parallel-group.<br><br>24-Week Open-label Treatment Period: open-label. | **24-Week Double-masked Treatment Period** | | | | |
| | | | | Teprotumumab or placebo Q3W for a total of 8 infusions.<br><br>10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions.<br><br>Administered as IV infusion | Teprotumumab 25/27<br><br>Placebo 25/27 | M: 16<br>F: 38<br><br>A: 54<br><br>48.3 years (20 – 74) | Japanese, 20-80 years of age; clinical diagnosis of Active TED with CAS ≥3 for most severe eye; proptosis ≥3-mm increase from the subject's baseline and/or proptosis ≥18 mm; <9 months from onset of TED; euthyroid or mild hypo- or hyperthyroidism (FT4 and FT3 levels <50% above or below the normal limits). | Concomitant medications, adverse events, safety laboratory tests (hematology, chemistry and thyroid panel), pregnancy testing, vital signs, ophthalmic examination and anti-drug antibodies. |
| | | | | **24-Week Open-label Treatment Period** | | | | |
| | | | | Teprotumumab Q3W for a total of 8 infusions.<br><br>10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions.<br><br>Administered as IV infusion | Teprotumumab NA/26 | NA | Completed 24-Week Treatment Period; Proptosis non-responders at Week 24 | Concomitant medications, adverse events, safety laboratory tests (hematology, chemistry and thyroid panel), pregnancy testing, vital signs, ophthalmic examination and anti-drug antibodies. |

**表 2.7.4-1　活動性 TED 患者を対象にテプロツムマブの安全性を評価した試験**

| Trial Identifier, Category and Objective | Number of Trial Centers Locations | Trial Status | Trial Design Control Type | Trial and Control Drugs Dosage, Route, Regimen and Duration | # of Subjects by Treatment: Planned/ Enrolled | Gender Race Mean Age (range) | Diagnosis Main Inclusion Criteria | Safety Parameters Assessed |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TED01RV (Reference [overseas])<br><br>Efficacy and Safety | 15<br>US and Europe | 24-Week Treatment Period: Completed<br><br>48-Week Follow-up Period: Completed | 24-Week Treatment Period: randomized, double-masked; placebo-controlled, parallel-group.<br><br>48-Week Follow-up Period: no additional treatment for TED during the first 3 months unless medically indicated. | **24-Week Double-masked Treatment Period** | | | | |
| | | | | Teprotumumab or placebo Q3W for a total of 8 infusions.<br><br>10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions.<br><br>Administered as IV infusion | Teprotumumab 42/42[a]<br><br>Placebo 42/45[a] | M: 23<br>F: 64<br><br>W: 75<br>B: 8<br>A: 3<br>NH/PI: 1<br><br>52.9 years (20 – 77) | 18-75 years of age; clinical diagnosis of Active TED with CAS ≥4 for most severe eye; <9 months from onset of TED; and euthyroid or mild hypo- or hyperthyroidism (FT4 and FT3 levels <50% above or below the normal limits). | Concomitant medications, adverse events, safety laboratory tests (hematology, chemistry, thyroid panel and urinalysis), pregnancy testing, vital signs, ECGs, ophthalmic and physical examinations and anti-drug antibodies. |
| | | | | **48-Week Follow-up Period** | | | | |
| | | | | No trial drug treatment. | Teprotumumab NA/37<br><br>Placebo NA/39 | NA | Completed or discontinued 24-Week Treatment Period | Concomitant medications, adverse events, safety laboratory tests (hematology, chemistry, thyroid panel and urinalysis), pregnancy testing, vital signs, ECGs, ophthalmic and physical examinations and anti-drug antibodies. |

**表 2.7.4-1　活動性 TED 患者を対象にテプロツムマブの安全性を評価した試験**

| Trial Identifier, Category and Objective | Number of Trial Centers Locations | Trial Status | Trial Design Control Type | Trial and Control Drugs Dosage, Route, Regimen and Duration | # of Subjects by Treatment: Planned/ Enrolled | Gender Race Mean Age (range) | Diagnosis Main Inclusion Criteria | Safety Parameters Assessed |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZNP-TEP-301 (OPTIC) (Reference [overseas])<br><br>Efficacy and Safety | 13<br>US and Europe | 24-Week Treatment Period: Completed<br><br>48-Week Follow-up Period: Completed | 24-Week Treatment Period: randomized, double-masked; placebo-controlled, parallel-group.<br><br>48-Week Follow-up Period: no additional treatment for TED.<br><br>Proptosis non-responders at Week 24 or proptosis responders at Week 24 who relapse during the Follow-up Period were eligible for enrollment in an open-label extension trial (HZNP-TEP-302). | **24-Week Double-masked Treatment Period** | | | | |
| | | | | Teprotumumab or placebo Q3W for a total of 8 infusions.<br><br>10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions.<br><br>Administered as IV infusion | Teprotumumab 38/41<br><br>Placebo 38/42 | M: 23<br>F: 60<br><br>W: 72<br>B: 6<br>A: 3<br>O: 2<br><br>50.2 years (20 – 79) | 18-80 years of age; clinical diagnosis of Active TED with CAS ≥4 for most severe eye; <9 months from onset of TED; euthyroid or mild hypo- or hyperthyroidism (FT4 and FT3 levels <50% above or below the normal limits). | Concomitant medications, adverse events, safety laboratory tests (hematology, chemistry, thyroid panel and urinalysis), pregnancy testing, vital signs, ECGs, ophthalmic and physical examinations and anti-drug antibodies. |
| | | | | **48-Week Follow-up Period** | | | | |
| | | | | No trial drug treatment. | Teprotumumab NA/36<br><br>Placebo NA/4 | NA | Proptosis responders at Week 24, as well as non-responders who chose not to enroll in HZNP-TEP-302. | Concomitant medications, adverse events, safety laboratory tests (hematology, chemistry, thyroid panel and urinalysis), pregnancy testing, vital signs, ECGs, ophthalmic and physical examinations and anti-drug antibodies. |

**表 2.7.4-1　活動性 TED 患者を対象にテプロツムマブの安全性を評価した試験**

| Trial Identifier, Category and Objective | Number of Trial Centers Locations | Trial Status | Trial Design Control Type | Trial and Control Drugs Dosage, Route, Regimen and Duration | # of Subjects by Treatment: Planned/ Enrolled | Gender Race Mean Age (range) | Diagnosis Main Inclusion Criteria | Safety Parameters Assessed |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZNP-TEP-302 (OPTIC-X) (Reference [overseas])<br><br>Safety and Efficacy | 13<br>US and Europe | 24-Week Treatment Period: Completed<br><br>24-Week Follow-up Period (only for proptosis non-responders in OPTIC): Completed | 24-Week Treatment Period: open-label<br><br>24-Week Follow-up Period: no additional treatment for TED. | **24-Week Treatment Period** | | | | |
| | | | | Teprotumumab Q3W for a total of 8 infusions.<br><br>10 mg/kg for first infusion;<br>20 mg/kg for subsequent infusions.<br><br>Administered as IV infusion | Overall:<br>NA/51<br>By treatment received in OPTIC:<br>Teprotumumab<br>NA/14<br><br>Placebo<br>NA/37 | M: 13<br>F: 38<br><br>W: 44<br>B: 2<br>A: 3<br>O: 2<br><br>50.6 years<br>(21 – 80) | Completed 24-Week Treatment Period in OPTIC; proptosis non-responder[b] at Week 24 of OPTIC or proptosis responder at Week 24 who relapsed during the Follow-up Period of OPTIC; euthyroid or mild hypo- or hyperthyroidism (FT4 and FT3 levels <50% above or below the normal limits) at most recent clinic visit. | Concomitant medications, adverse events, safety laboratory tests (hematology, chemistry, thyroid panel and urinalysis), pregnancy testing, vital signs, ECGs, ophthalmic and physical examinations and anti-drug antibodies. |
| | | | | **24-Week Follow-up Period (proptosis non-responders in OPTIC only entered Follow-Up Period)** | | | | |
| | | | | No trial drug treatment. | Overall:<br>NA/40<br>By treatment received in OPTIC:<br>Teprotumumab<br>NA/4<br><br>Placebo<br>NA/36 | NA | Completed or discontinued 24-Week Treatment Period | Concomitant medications, adverse events, safety laboratory tests (hematology, chemistry, thyroid panel and urinalysis), pregnancy testing, vital signs, ECGs, ophthalmic and physical examinations and anti-drug antibodies. |

## 表 2.7.4-1　活動性 TED 患者を対象にテプロツムマブの安全性を評価した試験

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 and［5.3.5.2.1］OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period

Abbreviations:　A = Asian; B = Black or African American; CAS = Clinical Activity Score; ECG = electrocardiogram; F = female; FT3 = free triiodothyronine; FT4 = free thyroxine; IV = intravenous; M = male; NA = not applicable; NH/PI = Native Hawaiian or other Pacific Islander; O = other (subjects with more than 1 race indicated appear in the “other” category); Q3W = every 3 weeks; TED = thyroid eye disease; US = United States; W = White.

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.

b) <2 mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye.

#### 2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

OPTIC-J 試験では有害事象、臨床検査、バイタルサイン、眼科検査、抗薬物抗体（ADA）、及び前治療薬／併用薬を評価した。TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験では、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、ECG、眼科検査、身体的所見、ADA、及び前治療薬／併用薬を評価した。臨床検査については、測定の一貫性を確保するため、全ての検体を中央検査機関で分析した。

各有害事象の重症度及び治験薬との因果関係は治験責任医師が評価した。重篤な有害事象の定義はガイドラインの定義に従った（詳細については各試験の治験実施計画書を参照）。治験薬投与開始前から発現しており、試験期間中に悪化した事象も有害事象として報告した。

全ての被験者で眼科学的パラメータを厳格にモニタリングした。試験中に眼科検査で報告された新たな所見は、TED に関連しており治験薬との因果関係のない異常と治験責任医師が判断した場合には有害事象として報告されなかった。病態が進行していた被験者では、治験責任医師が直ちに外科的療法を要すると判断した場合、試験を中止することとした。

#### 2.7.4.1.1.3　OPTIC-J 試験の統計手法

OPTIC-J 試験のデータは海外試験のデータと併合せず、個別に示す。統計手法の詳細を統計解析計画書［[5.3.5.1.3］OPTIC-J Clinical Study Report (CSR) for Double-masked Treatment Period］に示す。

##### 2.7.4.1.1.3.1　解析対象集団

安全性解析対象集団を用いて安全性を評価した。安全性解析対象集団は、治験薬（テプロツムマブ又はプラセボ）を 1 回以上投与された全ての被験者と定義した。

##### 2.7.4.1.1.3.2　有害事象

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。各投与期間の治験薬最終投与 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。日付が欠測又は不完全であった場合の補完方法を統計解析計画書（[5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period）Section 3.3 に示す。

以下の各 TEAE について、発現被験者数及びその割合を投与群別に要約した。

- 全 TEAE
- 治験薬との因果関係のある TEAE
- 重症度が重度以上の TEAE
- 重篤な TEAE
- 治験薬との因果関係のある重篤な TEAE

- 治験薬の投与中止に至った TEAE
- 注目すべき TEAE
- 死亡に至った TEAE

また、以下の部分集団別に TEAE を解析した。

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）

部分集団解析は各部分集団でプラセボ群とテプロツムマブ群の安全性を比較するために実施し、部分集団間での比較は目的としなかった。

同一被験者に同一の器官別大分類（SOC）又は基本語（PT）に該当する TEAE が複数回発現した場合、各 SOC 及び PT で最大重症度の TEAE のみを集計した。

OPTIC-J 試験では、治験薬との因果関係を「関連あり（related）」又は「関連なし（not related）」に分類した。

#### 2.7.4.1.1.3.3　注目すべき有害事象

以下の注目すべき TEAE を解析した。

- 注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応
- 高血糖：MedDRA 標準検索式（SMQ）「高血糖／糖尿病の発症」（狭域）に該当する TEAE。
- 聴覚障害：SMQ「聴覚障害」（SMQ「聴覚および前庭障害」のサブ SMQ）及び高位語（HLT）の「難聴」に該当する TEAE。
- 炎症性腸疾患の新規発症及び悪化：HLT「結腸炎（感染性を除く）」に該当する TEAE。

#### 2.7.4.1.1.3.4　臨床検査値

臨床検査として、血液学的検査及び血液生化学的検査［空腹時血糖値、甲状腺機能検査、及び糖化ヘモグロビン（HbA1c）を含む］の実測値及びベースラインからの変化量について、来院及び投与群別に記述統計量を算出した。また、シフトテーブル（低値、正常値、高値）を示し、ベースラインとベースライン後の各来院のデータを比較した。

#### 2.7.4.1.1.3.5　バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、呼吸数、及び体温）及び体重の実測値及びベースラインからの変化量について、来院及び投与群別に記述統計量を算出した。また、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード別に体重減少の要約表及び高血圧のシフトテーブルを示した。

#### 2.7.4.1.1.3.6　免疫原性

ADA 陽性であった被験者の割合を来院別に要約した。ADA 分析法に関する詳細を［2.7.1］に示す。

#### 2.7.4.1.1.4　併合解析の統計手法

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験の解析対象集団の併合方法及び安全性データの統計解析手法を事前に統計解析計画書［[5.3.5.3.2］Integrated Summary of Safety version 2（以下、「ISS」と記す）］に規定した。併合、データの取り扱い、及びその他の解析の方法を以下に要約し、詳細を統計解析計画書（[5.3.5.3.2］ISS）に示す。

TED01RV 試験及び OPTIC 試験で眼科検査を実施した。両試験でデータの収集方法が異なり、TED01RV 試験では両眼で、OPTIC 試験では片眼ずつ検査したため、両試験のデータを併合することができなかった。したがって、眼科検査の結果については各試験の CSR を参照のこと。

##### 2.7.4.1.1.4.1　解析対象集団

以下の解析対象集団を用いて安全性を評価した。

- 二重遮蔽化集団：TED01RV 試験又は OPTIC 試験で治験薬（テプロツムマブ又はプラセボ）を 1 回以上投与された全ての被験者。
- 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。OPTIC-X 集団のデータを、全体及び OPTIC 試験での投与群別に要約した。
- 全テプロツムマブ集団：TED01RV 試験、OPTIC 試験、又は 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。OPTIC 試験及び OPTIC-X 試験のいずれでもテプロツムマブを投与された被験者は、同一被験者として集計した。OPTIC 試験でプラセボを投与され、OPTIC-X 試験でテプロツムマブを投与された被験者は、OPTIC-X 試験のデータのみを含めた。

解析した安全性データを解析対象集団別に表 2.7.4-2 に示す。

**表 2.7.4-2　解析した安全性データ**
**（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験、解析対象集団別）**

| | Analysis Population | | |
|---|---|---|---|
| **Safety Data** | **Double-masked** | **OPTIC-X[a]** | **All Teprotumumab** |
| Enumeration of subjects | X | X | X |
| Exposure to trial drug | X | X | X |
| Disposition | X | X | X |
| Demographics and Baseline Characteristics | X | X | X |
| Prior and concomitant medication | X | | |
| Adverse events | X | X | X |
| Laboratory results | X | | |
| Vital signs | X | | |
| Electrocardiogram | X | | |
| Immunogenicity (anti-drug antibody) | X | | |

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Statistical Analysis Plan
Abbreviations:　ISS = Integrated Summary of Safety.
a)　Data for prior and concomitant medications, laboratory results, vital signs, electrocardiograms and immunogenicity (anti-drug antibodies) are presented in the OPTIC-X CSR.

#### 2.7.4.1.1.4.2　有害事象

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。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。日付が欠測又は不完全であった場合の補完ルールを統計解析計画書（[5.3.5.3.2］ISS）Section 6.3.2 に示す。

二重遮蔽化集団（投与群別）、OPTIC-X 集団（全体及び OPTIC 試験での投与群別）、及び全テプロツムマブ集団で認められた以下の各 TEAE の発現被験者数及びその割合、並びに発現件数を要約した。また、追跡調査有害事象も同様に要約した。

- 全 TEAE
- 重篤な TEAE
- 治験薬との因果関係のある TEAE
- 重症度が重度以上の TEAE
- 治験薬の投与中断に至った TEAE
- 治験薬の投与中止に至った TEAE
- 治験薬との因果関係のある治験薬の投与中止に至った TEAE
- 治験中止に至った TEAE
- 治験薬との因果関係のある治験中止に至った TEAE
- 死亡に至った TEAE

また、以下の部分集団別に TEAE を解析した。

- 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）

部分集団解析は各部分集団でプラセボ群とテプロツムマブ群の安全性を比較するために実施し、部分集団間での比較は目的としなかった。

同一被験者に同一の SOC 又は PT に該当する TEAE が複数回発現した場合、各 SOC 及び PT で最大重症度の TEAE のみを集計した。

TED01RV 試験では、治験薬との因果関係を「おそらく関連あり（probable）」、「関連があるかもしれない（possible）」、「おそらく関連なし（remote）」、又は「関連なし（unrelated）」に分類した。OPTIC 試験及び OPTIC-X 試験では、治験薬との因果関係を「関連あり（related）」又は「関連なし（not related）」に分類した。併合解析では、TED01RV 試験で「関連なし（unrelated）」及び「おそらく関連なし（remote）」に分類された TEAE を「関連なし」、「関連があるかもしれない（possible）」及び「おそらく関連あり（probable）」に分類された TEAE を「関連あり」に含めて解析した。

追跡調査有害事象について TEAE と同様に解析したが、重症度別の治験薬との因果関係のある追跡調査有害事象及び治験薬の投与中止に至った追跡調査有害事象の解析、並びに部分集団解析は実施しなかった。追跡調査有害事象の解析では、追跡調査期間に移行した被験者数を分母として要約した。

#### 2.7.4.1.1.4.3　注目すべき有害事象

以下の注目すべき TEAE を解析した。

- 注入に伴う反応：治験薬投与開始後 2 時間以内に発現した TEAE。
- アナフィラキシー反応：治験薬投与開始後 2 時間以内に発現し、SMQ（MedDRA 2017）記載の以下のいずれかの基準に該当する TEAE。
    - 狭域用語又はカテゴリーA に属する用語
    - カテゴリーB に属する用語、かつカテゴリーC に属する用語
    - カテゴリーD に属する用語、かつカテゴリーB 又はカテゴリーC に属する用語
- 潜在的な注入に伴う反応（発現時刻が不明のアナフィラキシー反応を除く）：治験薬投与日に発現したが発現時刻が不明であり、以下のいずれかに該当する TEAE。
    - SMQ「血管浮腫」（広域）
    - SMQ「過敏症」（広域）
    - SMQ「高血圧」（狭域）
    - HLT：「発疹および皮疹 not elsewhere classified（NEC）」、「紅斑」、及び「そう痒症 NEC」
    - PT：発熱、潮紅、熱感、胸痛、胸部不快感、筋肉痛、肋間筋肉痛、背部痛、及び浮動性めまい
    - TED01RV 試験で注入に伴う事象と判断された事象
- 潜在的なアナフィラキシー反応：治験薬投与日に発現したが発現時刻が不明であり、SMQ（MedDRA 2017）記載の以下のいずれかの基準に該当する TEAE。
    - 狭域用語又はカテゴリーA に属する用語
    - カテゴリーB に属する用語、かつカテゴリーC に属する用語
    - カテゴリーD に属する用語、かつカテゴリーB 又はカテゴリーC に属する用語
- 筋痙縮：筋痙縮（PT）に該当する TEAE。
- 聴覚障害：SMQ「聴覚障害」（SMQ「聴覚および前庭障害」のサブ SMQ）及び HLT「難聴」に該当する TEAE。なお、統計解析計画書（[5.3.5.3.2] ISS）及び帳票では注目すべき TEAE の名称が難聴であるが、SMQ「聴覚障害」が耳障害に関連する事象のより幅広い検索式であり、難聴に関連する PT も含むことから、本概要では注目すべき TEAE の名称をより適切な聴覚障害とした。
- 高血糖：SMQ「高血糖／糖尿病の発症」（狭域）に該当する TEAE。全体及び糖尿病の病歴の有無別に要約した。
- 下痢又は炎症性腸疾患の悪化：それぞれ以下の定義で要約した。
    - 下痢：SMQ「非感染性下痢」（広域）に該当する TEAE

- 炎症性腸疾患：HLT「結腸炎（感染性を除く）」に該当する TEAE

注入に伴う反応又は潜在的な注入に伴う反応は、事前に規定した医学的定義に基づき、OPTIC 試験及び OPTIC-X 試験のデータベースロック前に各事象を治験依頼者が評価して特定した。

また、注目すべき追跡調査有害事象として高血糖、筋痙縮、下痢、炎症性腸疾患の悪化、及び聴覚障害を要約した。

二重遮蔽化集団（投与群別）、OPTIC-X 集団（全体及び OPTIC 試験での投与群別）、及び全テプロツムマブ集団で認められた注目すべき TEAE 及び注目すべき追跡調査有害事象を SOC 及び PT 別に要約した。

#### 2.7.4.1.1.4.4　臨床検査値

二重遮蔽化集団を対象に、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、甲状腺機能検査、及び尿検査）の実測値及びベースラインからの変化量について、来院及び投与群別に記述統計量を算出した。また、シフトテーブル［低値、正常値、高値（尿検査では正常、異常）］を示し、ベースラインとベースライン後の各来院のデータを比較した。

#### 2.7.4.1.1.4.5　バイタルサイン

二重遮蔽化集団を対象に、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、及び体温）及び体重の実測値及びベースラインからの変化量について、来院及び投与群別に記述統計量を算出した。また、来院及び投与群別の体重増加及び体重減少の要約表を示した。

#### 2.7.4.1.1.4.6　心電図

二重遮蔽化集団を対象に、ECG データを来院及び投与群別にシフトテーブル（正常、臨床的に重要でない異常、臨床的に重要な異常）を用いて要約した。ベースライン及びベースライン後の来院で欠測でなかった被験者を対象に、ベースラインとベースライン後の各来院のデータを比較した。TED01RV 試験では、規定の来院で ECG を治験薬投与前後に 3 回ずつ測定した。OPTIC 試験では、各来院で ECG を治験薬投与前に 1 回のみ測定した。治験薬投与前の ECG データを用いてシフトテーブルを作成した。1 回の来院で複数の ECG データが得られた場合は最悪値を用いた。

#### 2.7.4.1.1.4.7　免疫原性

二重遮蔽化集団を対象に、投与群別に ADA 評価結果を要約した。ADA 陽性であった被験者の割合を全体及び来院別に要約した。ADA 分析法に関する詳細を［2.7.1］に示す。

### 2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

#### 2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

##### 2.7.4.1.2.1.1　OPTIC-J 試験

二重遮蔽投与期間の被験者の内訳を表 2.7.4-3 に示す。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。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。

**表 2.7.4-3　二重遮蔽投与期間：被験者の内訳（OPTIC-J 試験、全被験者）**

| | Placebo n (%) | Teprotumumab n (%) | Overall n (%) |
|---|---|---|---|
| Subjects Randomized | 27 | 27 | 54 |
| Population | | | |
| Safety | 27 (100.0) | 27 (100.0) | 54 (100.0) |
| Subjects Who Completed Double-masked Treatment Period | 27 (100.0) | 27 (100.0) | 54 (100.0) |
| Subjects Who Discontinued Early from Double-masked Treatment Period | 0 | 0 | 0 |
| Subjects Who Completed Trial Drug During Double-masked Treatment Period[a] | 25 (92.6) | 26 (96.3) | 51 (94.4) |
| Subjects Who Did not Complete Trial Drug During Double-masked Treatment Period | 2 (7.4) | 1 (3.7) | 3 (5.6) |
| Reason for Not Completing Trial Drug During Double-masked Treatment Period | | | |
| Adverse Event | 1 (3.7) | 1 (3.7) | 2 (3.7) |
| Other, use of prohibited medication | 1 (3.7) | 0 | 1 (1.9) |
| Trial Status | | | |
| Completed Trial | 4 (14.8) | 24 (88.9) | 28 (51.9) |
| Ongoing/Entered into Open-label Treatment Period | 23 (85.2) | 3 (11.1) | 26 (48.1) |
| Discontinued Early from Trial | 0 | 0 | 0 |

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.1.1.1
Note:　The denominator for percentages is based on the number of subjects randomized into each treatment group.
a)　Trial drug completers are those who did not miss more than 1 dose of trial drug or last dose of trial drug during the Double-masked Treatment Period.

オープンラベル投与期間の被験者の内訳を表 2.7.4-4 に示す。二重遮蔽投与期間にプラセボ群であった被験者（以下、「初回治療の被験者」と記す）の 23 例（85.2%）及びテプロツムマブ群であった被験者（以下、「2 回目治療の被験者」と記す）の 3 例（11.1%）がオープンラベル投与期間に移行した。この結果は Week 24 の眼球突出ノンレスポンダーのみがオープンラベル投与期間に移行する試験デザインに対応していた。

**表 2.7.4-4　オープンラベル投与期間：被験者の内訳**
**（OPTIC-J 試験、オープンラベル投与期間に組み入れられた全被験者）**

| | First-course Placebo/ Teprotumumab n (%) | Second-course Teprotumumab/ Teprotumumab n (%) | Overall n (%) |
|---|---|---|---|
| Number and Percentage of Subjects Entered into Open-label Treatment Period | 23 (85.2) | 3 (11.1) | 26 (48.1) |
| Subjects Who Completed Open-label Treatment Period | 8 (34.8) | 2 (66.7) | 10 (38.5) |
| Subjects Who Are in Open-label Treatment Period | 14 (60.9) | 1 (33.3) | 15 (57.7) |
| Subjects Who Discontinued Early from Open-label Treatment Period | 1 (4.3) | 0 | 1 (3.8) |
| Reason for Early Discontinuation from Open-label Treatment Period | | | |
| Adverse Event | 1 (4.3) | 0 | 1 (3.8) |
| Trial Status | | | |
| Completed Trial | 8 (34.8) | 1 (33.3) | 9 (34.6) |
| Ongoing | 15 (65.2) | 2 (66.7) | 17 (65.4) |
| Discontinued Early from Trial | 0 | 0 | 0 |

Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.1.1.2
Abbreviations: ITT = intent-to-treat.
Note: Except for the percentage of subjects entered into Open-label Treatment Period, the denominator for other percentages is based on the number of subjects entered into Open-label Treatment Period. The percentage of subjects entered into Open-label Treatment Period is based on the ITT population in the Double-masked Treatment period.

### 2.7.4.1.2.1.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

二重遮蔽化集団、OPTIC-X 集団、及び全テプロツムマブ集団の被験者数を投与群別に表 2.7.4-5 に示す。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）では 170 例が治験薬を投与された。このうち 121 例がテプロツムマブを投与され、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 試験の投与期間の両方で投与された被験者が 14 例であった。

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（テプロツムマブ群 51 例）、及び全テプロツムマブ集団（テプロツムマブ群 121 例）の 3 つの解析対象集団を用いて安全性データを示す。全テプロツムマブ集団ではテプロツムマブが初めて投与された試験別に被験者を集計した。TED01RV 試験の被験者は、OPTIC 試験及び OPTIC-X 試験に参加することはできなかった。全テプロツムマブ集団の結果には二重遮蔽投与期間及びオープンラベル投与期間の両方のデータが含まれるため、考察には限界があるが、データの完全性の観点から全テプロツムマブ集団の結果も参考データとして示す。

**表 2.7.4-5　投与群別の被験者数（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験、二重遮蔽化集団、OPTIC-X 集団、及び全テプロツムマブ集団）**

| Analysis Population<br>Trial | Treatment Group | | |
|---|---|---|---|
| **Double-masked Population** | **Placebo** | | **Teprotumumab** |
| Overall | 86 | | 84 |
| TED01RV, Phase 2 | 44 | | 43 |
| OPTIC, Phase 3 | 42 | | 41 |
| **OPTIC-X Population** | **OPTIC Placebo** | **OPTIC Teprotumumab** | **Overall Teprotumumab** |
| OPTIC-X, Phase 3 | 37 | 14 | 51 |
| **All Teprotumumab Population** | | **Teprotumumab** | |
| Overall | | 121 | |
| TED01RV, Phase 2 | | 43 | |
| OPTIC, Phase 3 | | 41 | |
| OPTIC-X, Phase 3 | | 37[a] | |

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Table 2.1.1
Abbreviations:　ISS = Integrated Summary of Safety.
a)　Includes only subjects who enrolled in OPTIC-X after receiving placebo in OPTIC.　The 14 subjects who enrolled in OPTIC-X after receiving teprotumumab in OPTIC are not included in OPTIC-X to avoid duplicate counting of subjects exposed to teprotumumab.

二重遮蔽化集団の被験者の内訳を表 2.7.4-6 に示す。投与期間を完了した被験者の割合はいずれの投与群でも 90%を上回った（プラセボ群 91.9%、テプロツムマブ群 90.5%）。有害事象のために投与期間中に治験薬投与が中止された被験者は、プラセボ群で 2 例（2.3%）、テプロツムマブ群で 6 例（7.1%）であった。このうちテプロツムマブ群の 2 例に認められた事象［下痢及び注入に伴う反応（PT）］は治験薬と「関連あり」と判断された。

TED01RV 試験又は OPTIC 試験を完了した被験者の割合はプラセボ群で 89.5%、テプロツムマブ群で 70.2%であった。追跡調査期間のデータが得られた被験者の割合はプラセボ群で 50.0%（43/86 例）、テプロツムマブ群で 88.1%（74/84 例）であった。この差は、OPTIC 試験で Week 24 に眼球突出レスポンダーであり、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に起因する。OPTIC 試験では、テプロツムマブ群の大部分の被験者［36 例（87.8%）］が追跡調査期間に移行した。一方、プラセボ群の大部分の被験者［36 例（85.7%）］が Week 24 に眼球突出ノンレスポンダーであり OPTIC-X 試験に組み入れられた。この結果は Week 24 の眼球突出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いた（［5.3.5.1.2］OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Section 10.1）。

**表 2.7.4-6　被験者の内訳（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団）**

| Disposition, n (%) | Placebo (N=86) | Teprotumumab (N=84) |
|---|---|---|
| Completed Double-masked Treatment Period | 79 (91.9) | 76 (90.5) |
| Discontinued early from Double-masked Treatment Period | 7 (8.1) | 8 (9.5) |
| Reason for early discontinuation from Double-masked Treatment Period | | |
| Adverse event | 2 (2.3) | 6 (7.1) |
| Lack of efficacy | 2 (2.3) | 0 |
| Withdrawal by subject | 1 (1.2) | 1 (1.2) |
| Other[a] | 2 (2.3) | 1 (1.2) |
| Completed the trial | 77 (89.5) | 59 (70.2) |
| Discontinued early from the trial | 9 (10.5) | 25 (29.8) |
| Reason for early discontinuation from the trial | | |
| Adverse event | 3 (3.5) | 6 (7.1) |
| Lack of efficacy | 2 (2.3) | 0 |
| Physician decision | 0 | 2 (2.4) |
| Protocol deviation | 0 | 1 (1.2) |
| Withdrawal by subject | 1 (1.2) | 2 (2.4) |
| Disease relapse | 0 | 10 (11.9) |
| Other[b] | 3 (3.5) | 4 (4.8) |
| Data collected in the Follow-up Period[c] | 43 (50.0) | 74 (88.1) |

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Table 2.1.2.2 and Listing 2.1.1

Abbreviations:　ISS = Integrated Summary of Safety; TED = thyroid eye disease.

a) Scheduled for back surgery (placebo), optic disc edema left eye (placebo) and dispensed incorrect treatment assignment at Week 3 in error and Sponsor decided to discontinue the subject (teprotumumab).

b) Optic disc edema left eye (placebo), relapse (placebo), subject decision (placebo), TED surgery (teprotumumab), dispensed incorrect treatment assignment at Week 3 in error, Sponsor decided to discontinue the subject (teprotumumab), non-responder (teprotumumab) and subject (teprotumumab) would not agree to comply with the schedule for remaining trial visits.

c) Subjects eligible to enter the Follow-up Period:　all subjects in TED01RV, proptosis responders at Week 24 in OPTIC, as well as non-responders in OPTIC who chose not to enroll in the open-label extension trial.

OPTIC 試験から OPTIC-X 試験に 51 例が移行し（OPTIC 試験の Week 24 の眼球突出ノンレスポンダー又は追跡調査期間の再発被験者）、プラセボ群から移行した被験者が 37 例（OPTIC-X 試験での「初回治療の被験者」）、テプロツムマブ群から移行した被験者が 14 例（OPTIC-X 試験での「2 回目治療の被験者」）であった。OPTIC-X 集団の被験者の内訳を表 2.7.4-7 に示す。

**表 2.7.4-7　被験者の内訳（OPTIC-X 試験、OPTIC-X 集団）**

| Disposition, n (%) | Overall Teprotumumab (N=51) |
|---|---|
| Completed Open-label Treatment Period | 48 (94.1) |
| Discontinued early from Open-label Treatment Period | 3 (5.9) |
| Reason for early discontinuation from Open-label Treatment Period | |
| Adverse event | 2 (3.9) |
| Lack of efficacy | 1 (2.0) |
| Completed the open-label trial | 50 (98.0) |
| Discontinued early from the open-label trial | 1 (2.0) |
| Reason for early discontinuation from the open-label trial | |
| Other[a] | 1 (2.0) |
| Data collected in the Follow-up Period[b] | 40 (78.4) |

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Table 2.1.2.3 and Listing 2.1.1
Abbreviations:　ISS = Integrated Summary of Safety.
a)　Subject could not complete trial participation due to a hospitalization.
b)　Follow-up data were to be collected for proptosis non-responders at Week 24 in OPTIC only.

### 2.7.4.1.2.2　曝露状況

#### 2.7.4.1.2.2.1　OPTIC-J 試験

安全性解析対象集団の二重遮蔽投与期間中の治験薬への曝露状況を表 2.7.4-8 に示す。両投与群ともに大部分の被験者が 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。

二重遮蔽投与期間中に、7 例（プラセボ群 4 例、テプロツムマブ群 3 例）で、計画された 8 回の治験薬投与のうち 1 回以上が未投与であった。テプロツムマブ群では 3 例中 2 例がそれぞれ TEAE（COVID-19）のため 1 回、治験薬を投与されなかった。残る 1 例は TEAE（感音性聴力低下）のため 2 回、治験薬を投与されず、本 TEAE のため治験薬投与を完了しなかった。プラセボ群では 4 例中 2 例がそれぞれ TEAE（COVID-19）及び COVID-19 感染の疑いのため 1 回、治験薬を投与されなかった。別の 1 例は TEAE（感音性聴力低下）のため 2 回、治験薬を投与されず、本 TEAE のため治験薬投与を完了しなかった。残る 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 3 回、治験薬を投与されず、本逸脱により治験薬投与を完了しなかった。

二重遮蔽投与期間中に計画された 8 回全ての治験薬投与を受けた被験者のうち 2 例（各投与群 1 例）で、8 回のうち 1 回の治験薬投与で全量が投与されなかった。テプロツムマブ群の 1 例では溢出のため全量が投与されず、TEAE（注入部位湿疹）が発現した。プラセボ群の 1 例では TEAE（注入に伴う反応）のため全量が投与されなかった。

二重遮蔽投与期間中に、4 例（プラセボ群 1 例、テプロツムマブ群 3 例）で治験薬投与が一時的に中断された。中断理由は、溢出及び TEAE（注入部位湿疹）（治験薬の全量が投与されなかったテプロツムマブ群の 1 例）、注入速度のエラーに伴う安全確認（テプロツムマブ群の 1 例）、

TEAE（化学物質アレルギー）（テプロツムマブ群の 1 例）、並びに点滴不良／血管アクセスの確保（プラセボ群の 1 例）であった。

**表 2.7.4-8　二重遮蔽投与期間：曝露状況（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団）**

| Parameter<br>Statistic | Placebo<br>(N=27) | Teprotumumab<br>(N=27) |
|---|---|---|
| Duration of Exposure(days) | | |
| n | 27 | 27 |
| Mean (SD) | 144.1 (14.42) | 147.2 (4.17) |
| Median | 148.0 | 148.0 |
| Min, max | 85, 150 | 127, 150 |
| Total Number of Infusions Received n (%) | | |
| 1 | 0 | 0 |
| 2 | 0 | 0 |
| 3 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 |
| 5 | 1 (3.7%) | 0 |
| 6 | 1 (3.7%) | 1 (3.7%) |
| 7 | 2 (7.4%) | 2 (7.4%) |
| 8 | 23 (85.2%) | 24 (88.9%) |
| n | 27 | 27 |
| Mean (SD) | 7.7 (0.71) | 7.9 (0.46) |
| Median | 8.0 | 8.0 |
| Min, max | 5, 8 | 6, 8 |

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.1.9.1
Abbreviations:　max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.
Note:　Duration of exposure (days) is calculated as (the last dosing date -the first dosing date + 1).
Note:　Percentages are calculated using the number of subjects exposed to treatment (n) in each treatment group as the denominator.

### 2.7.4.1.2.2.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

二重遮蔽化集団、OPTIC-X 集団、及び全テプロツムマブ集団の治験薬への曝露状況を表 2.7.4-9 に示す。二重遮蔽化集団の大部分の被験者が 8 回全ての治験薬投与を受けた（プラセボ群 93.0%、テプロツムマブ群 89.3%）。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、二重遮蔽化集団の両投与群で同程度であった。

二重遮蔽化集団で治験薬投与が中断された被験者は 4 例（プラセボ群 2 例、テプロツムマブ群 2 例）であった（［5.3.5.3.2］ISS Table 2.7.2）。プラセボ群の 2 例では投与が一時的に中断されたが、その後再開されて完了した。テプロツムマブ群の 1 例では TEAE（筋痙縮）のため投与が 4 分間中断された（［5.3.5.3.2］ISS Listing 2.1.4、Listing 2.2.1）。テプロツムマブ群の別の 1 例では注入に伴う反応（PT）のため投与が中断され、その後投与中止に至った（［5.3.5.3.2］ISS Listing 2.1.4、Listing 2.2.4）。なお、TED01RV 試験のプラセボ群の 1 例では投与が一時的に中断され、その後再開されて完了したが（［5.3.5.3.2］ISS Listing 2.1.4）、TED01RV 試験では投与中断のデータ収集方法が他試験と異なっていたため、本被験者は治験薬投与が中断された被験者に含まれなかった（［5.3.5.3.2］ISS Table 2.7.2）。

OPTIC-X 集団では大部分の被験者（92.2%）が 8 回全てのテプロツムマブ投与を受けた。3 例が投与期間を中止した。このうち 1 例は 3 回、2 例は 6 回のテプロツムマブ投与を受けた。2 回目治療の被験者（OPTIC 試験のテプロツムマブ群）1 例は OPTIC-X 試験でテプロツムマブを 7 回投与されたが、紅斑及び眼乾燥のために 8 回目の投与を拒否した（[5.3.5.2.1] OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Section 12.1）。これは治験実施計画書からの重大な逸脱と判断され、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現とはみなされなかった。また、別の 1 例でポンプのルート内への空気混入によって投与が 3 分間中断されたため、6 回目の投与で全量が投与されなかった。

**表 2.7.4-9　曝露状況（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験、二重遮蔽化集団、OPTIC-X 集団、及び全テプロツムマブ集団）**

| | Double-masked Population | | OPTIC-X Population | All Teprotumumab Population |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=86) | Teprotumumab (N=84) | Overall Teprotumumab (N=51) | Teprotumumab (N=121) |
| Doses administered (n) | 86 | 84 | 51 | 121 |
| Mean (SD) | 7.7 (1.27) | 7.6 (1.46) | 7.8 (0.80) | 8.5 (2.83) |
| Median | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| Min, max | 1, 8 | 1, 8 | 3, 8 | 1, 16 |
| Doses administered[a] (n, %) | | | | |
| 1 dose | 1 (1.2) | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.8) |
| 2 doses | 1 (1.2) | 3 (3.6) | 0 | 3 (2.5) |
| 3 doses | 2 (2.3) | 1 (1.2) | 1 (2.0) | 1 (0.8) |
| 4 doses | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 doses | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 |
| 6 doses | 0 | 2 (2.4) | 2 (3.9) | 3 (2.5) |
| 7 doses | 1 (1.2) | 2 (2.4) | 1 (2.0) | 2 (1.7) |
| 8 doses | 80 (93.0) | 75 (89.3) | 47 (92.2) | 97 (80.2) |
| 9 doses | | | | 0 |
| 10 doses | | | | 0 |
| 11 doses | | | | 1 (0.8) |
| 14 doses | | | | 1 (0.8) |
| 15 doses | | | | 1 (0.8) |
| 16 doses | | | | 11 (9.1) |
| Days on trial drug[b] (n) | 86 | 84 | 51 | 121 |
| Mean (SD) | 142.6 (27.24) | 140.6 (29.77) | 144.9 (17.57) | 158.7 (54.02) |
| Median | 148.0 | 148.0 | 148.0 | 148.0 |
| Min, max | 1, 176 | 1, 162 | 41, 162 | 1, 316 |
| Days on trial (Treatment Period)[c] (n) | 86 | 84 | 51 | 121 |
| Mean (SD) | 165.4 (30.70) | 168.1 (28.33) | 169.3 (14.47) | 188.1 (61.84) |
| Median | 169.0 | 169.0 | 169.0 | 169.0 |
| Min, max | 1, 242 | 1, 253 | 127, 238 | 1, 410 |
| Days on trial (Follow-up Period)[d] (n) | 43 | 74 | 40 | 113 |
| Mean (SD) | 323.3 (59.03) | 302.8 (80.94) | 169.6 (12.24) | 258.3 (89.05) |
| Median | 337.0 | 337.0 | 169.0 | 330.0 |
| Min, max | 32, 350 | 1, 405 | 155, 217 | 1, 405 |

**表 2.7.4-9　曝露状況（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験、二重遮蔽化集団、OPTIC-X 集団、及び全テプロツムマブ集団）**

| | Double-masked Population | | OPTIC-X Population | All Teprotumumab Population |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=86) | Teprotumumab (N=84) | Overall Teprotumumab (N=51) | Placebo (N=86) |
| Number of days on trial (Overall)[e] (n) | 86 | 84 | 51 | 121 |
| Mean (SD) | 327.7 (174.19) | 431.3 (136.72) | 301.5 (68.32) | 426.5 (124.74) |
| Median | 239.0 | 505.0 | 335.0 | 503.0 |
| Min, max | 47, 519 | 1, 575 | 148, 385 | 1, 739 |
| Total duration of teprotumumab[f] (n) | | | | 121 |
| Mean (SD) | | | | 158.7 (54.02) |
| Median | | | | 148.0 |
| Min, max | | | | 1, 316 |

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Tables 2.7.1, 2.7.2 and 2.7.3
Abbreviations:　ISS = Integrated Summary of Safety; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.
a) The number of trial drug doses administered includes any incomplete doses.
b) Number of days on drug = last dose date – first dose date + 1, calculated separately for each trial and summed.
c) Number of days on trial (Treatment Period):　For subjects who discontinued during the Treatment Period = Treatment Period discontinuation date – first dose date + 1.　For subjects who completed the Treatment Period = Week 24 visit date – first dose date + 1.
d) Number of days on trial (Follow-up Period):　Subjects who did not enter the Follow-up Period did not contribute to this analysis. For subjects who participated in the Follow-up Period = trial completion/trial discontinuation date – Week 24 visit date (or Treatment Period discontinuation date) + 1.
e) Number of days on trial (overall) = completion/discontinuation date – first dose date + 1.
f) Total duration of treatment = date of last teprotumumab dose across all trials – date of first teprotumumab dose across all trials + 1. Includes days on follow-up, if applicable.

### 2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

#### 2.7.4.1.3.1　OPTIC-J 試験

二重遮蔽投与期間の人口統計学的特性を表 2.7.4-10 に示す。ベースラインの人口統計学的特性は両投与群で概ね同様であった。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。いずれの投与群でも、女性の割合（プラセボ群 74.1%、テプロツムマブ群 66.7%、以下同順）が高く、日本で近年報告された疫学データでみられた性差と一貫していた（[2.5.1.2.1]）。全ての被験者が日本人であり、アジア人かつ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（60.01 kg、61.33 kg）。

**表 2.7.4-10　二重遮蔽投与期間：人口統計学的特性（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団）**

| Parameter<br>Statistic | Placebo<br>(N=27) | Teprotumumab<br>(N=27) | Overall<br>(N=54) |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | | |
| Mean (SD) | 50.0 (13.35) | 46.6 (14.18) | 48.3 (13.75) |
| Median | 51.0 | 46.0 | 49.0 |
| Min, max | 22, 74 | 20, 73 | 20, 74 |
| Age Category, n (%) | | | |
| <65 years | 23 (85.2) | 25 (92.6) | 48 (88.9) |
| ≥65 years | 4 (14.8) | 2 (7.4) | 6 (11.1) |
| Gender, n (%) | | | |
| Female | 20 (74.1) | 18 (66.7) | 38 (70.4) |
| Male | 7 (25.9) | 9 (33.3) | 16 (29.6) |
| Race, n (%) | | | |
| Asian | 27 (100.0) | 27 (100.0) | 54 (100.0) |
| Ethnicity, n (%) | | | |
| Not Hispanic or Latino | 27 (100.0) | 27 (100.0) | 54 (100.0) |
| Weight (kg) | | | |
| Mean (SD) | 60.01 (11.420) | 61.33 (12.521) | 60.67 (11.888) |
| Median | 61.40 | 59.00 | 60.60 |
| Min, max | 38.9, 81.8 | 43.4, 100.0 | 38.9, 100.0 |

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.1.4.1
Abbreviations:　max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.

二重遮蔽投与期間のベースライン特性を表 2.7.4-11 に示す。プラセボ群では 55.6%の被験者で右眼、テプロツムマブ群では 51.9%の被験者で左眼が試験眼［ベースライン時（Day 1）に眼球突出の重症度が高いと判断された側の眼］とされた。TED の罹病期間の中央値は、プラセボ群で 5.2 ヵ月、テプロツムマブ群で 4.2 ヵ月であり、両投与群で同程度であった。喫煙者の割合は両投与群で同一（14.8%）であった。

**表 2.7.4-11　二重遮蔽投与期間：ベースライン特性（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団）**

| Parameter<br>Statistic | Placebo<br>(N=27) | Teprotumumab<br>(N=27) | Overall<br>(N=54) |
|---|---|---|---|
| Study Eye, n (%) | | | |
| Right Eye | 15 (55.6) | 13 (48.1) | 28 (51.9) |
| Left Eye | 12 (44.4) | 14 (51.9) | 26 (48.1) |
| Tobacco use status, n (%)[a] | | | |
| Yes | 4 (14.8) | 4 (14.8) | 8 (14.8) |
| No | 23 (85.2) | 23 (85.2) | 46 (85.2) |
| Time Since Diagnosis of Thyroid Eye Disease (months)[b] | | | |
| Mean (SD) | 5.185 (2.1586) | 4.267 (2.4216) | 4.726 (2.3189) |
| Median | 5.224 | 4.238 | 4.715 |
| Min, max | 1.74, 8.90 | 0.53, 8.67 | 0.53, 8.90 |

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.1.4.1
Abbreviations:　max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.
a)　Actual tobacco use status reflects the status as reported on the substance use case report form. Tobacco use statuses of never and former are considered to be a non-user (tobacco use status as stratification factor = No) and tobacco use status of current is considered to be a user (tobacco use status as stratification factor = Yes).
b)　Times since diagnosis (in months) of thyroid eye disease is calculated as:　(first dose date – diagnosis date + 1) / 30.4375.

二重遮蔽投与期間の前治療薬を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.1.7 に、併用薬を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.1.8.1 に示す。治験薬の初回投与から最終投与 21 日後までに投与された薬剤（治験薬初回投与前から投与を継続した薬剤を含む）を二重遮蔽投与期間の併用薬と定義した。前治療薬及び併用薬に投与群間で臨床的に意味がある違いは認められなかった。二重遮蔽投与期間中に多く使用された併用薬は、TED の治療薬としてのチアマゾール（プラセボ群 85.2%、テプロツムマブ群 81.5%）であった。その他に両投与群の合計 10 例以上で使用された併用薬には、その他眼科用薬、アニリン系薬剤、フルオロキノロン系薬剤、甲状腺ホルモン、COVID-19 ワクチン、及びプロピオン酸誘導体が含まれた。

#### 2.7.4.1.3.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

二重遮蔽化集団及び OPTIC-X 集団の人口統計学的特性を表 2.7.4-12 に示す。二重遮蔽化集団では、ベースラインの人口統計学的特性は両投与群で概ね同様であった。年齢の平均値（範囲）はプラセボ群で 51.4（20～77）歳、テプロツムマブ群で 51.4（22～79）歳であった。いずれの投与群でも、女性の割合（プラセボ群 77.9%、テプロツムマブ群 67.9%、以下同順）が高く、TED 患者の疫学データにみられる性差と一貫していた（[2.5.1.2.1]）。大部分の被験者が白人（87.2%、85.7%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（94.2%、95.2%）であった。ベースラインの体重の平均値は両投与群で同程度であった。

OPTIC-X 集団では、糖尿病、試験眼、及び喫煙状況については OPTIC 試験のベースラインのデータを使用したが、経時的に変化する項目（年齢、バセドウ病の罹病期間など）については OPTIC-X 試験の初回投与日のデータを使用した。OPTIC-X 集団の人口統計学的特性は二重遮蔽化集団と同様であった。

**表 2.7.4-12　人口統計学的特性（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験、二重遮蔽化集団及び OPTIC-X 集団）**

| Characteristic / Statistic | Double-masked Population | | OPTIC-X Population |
|---|---|---|---|
| | Placebo (N=86) | Teprotumumab (N=84) | Overall Teprotumumab (N=51) |
| Age (years) | | | |
| Mean (SD) | 51.4 (13.16) | 51.4 (11.61) | 50.6 (13.32) |
| Median | 53.0 | 50.5 | 52.0 |
| Min, max | 20, 77 | 22, 79 | 21, 80 |
| Age category, n (%) | | | |
| <65 years | 73 (84.9) | 71 (84.5) | 43 (84.3) |
| ≥65 years | 13 (15.1) | 13 (15.5) | 8 (15.7) |
| Gender, n (%) | | | |
| Male | 19 (22.1) | 27 (32.1) | 13 (25.5) |
| Female | 67 (77.9) | 57 (67.9) | 38 (74.5) |
| Race, n (%)[a] | | | |
| AI/AN | 0 | 0 | 0 |
| Asian | 3 (3.5) | 3 (3.6) | 3 (5.9) |
| Black/AA | 6 (7.0) | 8 (9.5) | 2 (3.9) |
| NH/PI | 0 | 1 (1.2) | 0 |
| White | 75 (87.2) | 72 (85.7) | 44 (86.3) |
| Other | 2 (2.3) | 0 | 2 (3.9) |
| Ethnicity, n (%) | | | |
| Hispanic/Latino | 5 (5.8) | 4 (4.8) | 1 (2.0) |
| Not Hispanic/Latino | 81 (94.2) | 80 (95.2) | 50 (98.0) |
| Weight (kg) | | | |
| Mean (SD) | 77.34 (17.656) | 78.85 (20.754) | 77.21 (19.341) |
| Median | 73.30 | 74.40 | 73.10 |
| Min, max | 45.0, 122.9 | 47.6, 168.7 | 44.5, 127.5 |

Source: ［5.3.5.3.2］ISS Tables 2.1.3.2 and 2.1.3.3
Abbreviations: AA = African American; AI/AN = American Indian or Alaska Native; ISS = Integrated Summary of Safety; max = maximum; min = minimum; NH/PI = Native Hawaiian or Other Pacific Islander; SD = standard deviation.
a) Subjects with more than 1 race appear in the other category

二重遮蔽化集団及び OPTIC-X 集団のベースライン特性を表 2.7.4-13 に示す。二重遮蔽化集団で、プラセボ群では 53.5%の被験者で左眼、テプロツムマブ群では 58.3%の被験者で右眼が試験眼［ベースライン時（Day 1）に重症度が高いと判断された側の眼］とされた。バセドウ病の罹病期間の中央値はプラセボ群で 0.9 年、テプロツムマブ群で 1.0 年、活動性 TED の罹病期間の中央値はプラセボ群で 6.8 ヵ月、テプロツムマブ群で 5.7 ヵ月であり、両投与群で同程度であった。喫煙者の割合は、テプロツムマブ群（23.8%）と比べてプラセボ群（31.4%）でわずかに高かった。糖尿病の病歴を有する被験者の割合は両投与群で同程度であった（プラセボ群 10.5%、テプロツムマブ群 11.9%）。

バセドウ病及び活動性 TED の罹病期間を除き、OPTIC-X 集団のベースライン特性は二重遮蔽化集団のベースライン特性と一貫していた。バセドウ病及び TED の罹病期間は OPTIC-X 試験の初回治療の被験者（OPTIC 試験のプラセボ群）と比べて 2 回目治療の被験者（OPTIC 試験のテプロツムマブ群）で長く、バセドウ病の罹病期間の中央値は初回治療の被験者で 1.370 年、2 回目治療の被験者で 1.685 年、TED の罹病期間の中央値は初回治療の被験者で 12.930 ヵ月、2 回目治

療の被験者で 16.465 ヵ月であった。この差は、2 回目治療の被験者のうち 9 例が OPTIC 試験の追跡調査期間に再発した被験者であり、罹病期間が OPTIC 試験の追跡調査期間（範囲：144～330 日間）だけ長かったことに起因する。なお、治験実施計画書に従って、初回治療の被験者は OPTIC 試験の追跡調査期間に移行せず、OPTIC 試験の最終来院後 14 日以内に OPTIC-X 試験に移行した（［5.3.5.2.1］OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Section 11.2.2）。

**表 2.7.4-13　ベースライン特性（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験、二重遮蔽化集団及び OPTIC-X 集団）**

| Characteristic<br>Statistic | Double-masked Population<br>Placebo<br>(N=86) | Double-masked Population<br>Teprotumumab<br>(N=84) | OPTIC-X Population<br>Overall Teprotumumab<br>(N=51) |
|---|---|---|---|
| Study eye, n (%) | | | |
| Right | 40 (46.5) | 49 (58.3) | 25 (49.0) |
| Left | 46 (53.5) | 35 (41.7) | 26 (51.0) |
| Tobacco use status, n (%) | | | |
| Non-user | 59 (68.6) | 64 (76.2) | 40 (78.4) |
| User | 27 (31.4) | 20 (23.8) | 11 (21.6) |
| Time since diagnosis of Graves' disease (years) | | | |
| Mean (SD) | 2.859 (4.5718) | 3.149 (5.1752) | 3.258 (4.7312) |
| Median | 0.910 | 0.965 | 1.450 |
| Min, max | 0.09, 24.99 | 0.21, 28.24 | 0.58, 28.78 |
| Time since diagnosis of TED (months) | | | |
| Mean (SD) | 6.266 (2.4207) | 5.853 (2.1626) | 13.432 (3.6071) |
| Median | 6.780 | 5.675 | 13.420 |
| Min, max | 1.05, 11.02 | 0.92, 10.13 | 7.01, 22.50 |
| History of diabetes, n (%) | | | |
| Yes | 9 (10.5) | 10 (11.9) | 3 (5.9) |
| No | 77 (89.5) | 74 (88.1) | 48 (94.1) |

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Tables 2.1.3.2 and 2.1.3.3
Abbreviations:　ISS = Integrated Summary of Safety; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation; TED = thyroid eye disease.

全テプロツムマブ集団では、OPTIC-X 試験の被験者に対して OPTIC 試験のデータを用いて要約した。全テプロツムマブ集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.1.3.1 に示す。

二重遮蔽化集団の前治療薬及び併用薬を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.1.4.1、Table 2.1.4.2 に示す。治験薬の初回投与から最終投与 21 日後までに投与された薬剤（治験薬初回投与前から投与を継続した薬剤を含む）を投与期間の併用薬と定義した。多く使用された併用薬は、バセドウ病の治療薬としての硫黄含有イミダゾール誘導体（プラセボ群 53.5%、テプロツムマブ群 44.0%）及び甲状腺機能低下症の治療薬としての甲状腺ホルモン（プラセボ群 43.0%、テプロツムマブ群 54.8%）であった。その他に多く使用された併用薬には、ビタミン D 及びそのアナログ、その他眼科用薬（一般的な人工涙液）、ベータ遮断薬（高血圧又はバセドウ病の症状への治療）、アニリン系薬剤、並びにマルチビタミン（プレーン）が含まれた。

### 2.7.4.2 有害事象

#### 2.7.4.2.1 有害事象の解析

##### 2.7.4.2.1.1 OPTIC-J 試験

二重遮蔽投与期間及びオープンラベル投与期間の TEAE を要約した。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。

**二重遮蔽投与期間**

二重遮蔽投与期間に認められた TEAE の概要を表 2.7.4-14 に示す。

TEAE の発現割合はプラセボ群で 77.8%、テプロツムマブ群で 92.6%であった。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。重症度が重度以上の TEAE はプラセボ群では認められず、テプロツムマブ群で 2 例（7.4%）に認められた。テプロツムマブ群の 2 例に認められた重度の TEAE（COVID-19 及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）はいずれも治験薬と「関連なし」と判断された。

死亡は認められなかった。重篤な TEAE はプラセボ群では認められず、テプロツムマブ群で 1 例（3.7%）に認められた。本事象は COVID-19（白血球減少症に関連）であり、治験薬と「関連なし」と判断された。治験薬の投与中止に至った TEAE がプラセボ群の 1 例及びテプロツムマブ群の 1 例に認められた（いずれも感音性聴力低下）。プラセボ群の 1 例に認められた感音性聴力低下は治験薬と「関連なし」、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治験薬と「関連あり」と判断された。

**表 2.7.4-14 二重遮蔽投与期間：TEAE の概要（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団）**

| | Placebo (N=27) | Teprotumumab (N=27) |
|---|---|---|
| **Category** | **n (%)** | **n (%)** |
| TEAEs | 21 (77.8) | 25 (92.6) |
| Treatment-Related TEAEs | 2 (7.4) | 14 (51.9) |
| CTCAE Criteria Grade 3 or Higher TEAEs | 0 | 2 (7.4) |
| Serious TEAEs | 0 | 1 (3.7) |
| Treatment-Related Serious TEAEs | 0 | 0 |
| TEAEs Leading to Trial Drug Discontinuation | 1 (3.7) | 1 (3.7) |
| TEAEs Leading to Death | 0 | 0 |

Source: ［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.1.1
Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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.
Note: Treatment-related AEs are defined as AEs with reasonable causal relationship (related) to the trial drug.

**オープンラベル投与期間**

データベースロック時点までにオープンラベル投与期間で認められた TEAE の概要を表 2.7.4-15 に示す。

二重遮蔽投与期間にプラセボ群であった被験者（初回治療の被験者）の 23 例及びテプロツムマブ群であった被験者（2 回目治療の被験者）の 3 例がオープンラベル投与期間に移行した。

初回治療の被験者では、TEAE の発現割合は 69.6%、治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合は 34.8%であった。重度以上の TEAE は 1 例に認められ（重度の尿路結石）、本事象は治験薬と「関連なし」と判断された。重篤な TEAE は重度の尿路結石の 1 件のみであった。死亡は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 1 例に認められ（聴力低下）、治験薬と「関連あり」と判断された。

2 回目治療の被験者では、TEAE が 2 例（66.7%）に認められ、治験薬との因果関係のある TEAE、重度以上の TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び死亡は認められなかった。

**表 2.7.4-15　オープンラベル投与期間：TEAE の概要（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団）**

| Category | First-course Placebo/ Teprotumumab (N=23) n (%) | Second-course Teprotumumab/ Teprotumumab (N=3) n (%) |
|---|---|---|
| TEAEs | 16 (69.6) | 2 (66.7) |
| Treatment-Related TEAEs | 8 (34.8) | 0 |
| CTCAE Criteria Grade 3 or Higher TEAEs | 1 (4.3) | 0 |
| Serious TEAEs | 1 (4.3) | 0 |
| Treatment-Related Serious TEAEs | 0 | 0 |
| TEAEs Leading to Trial Drug Discontinuation | 1 (4.3) | 0 |
| TEAEs Leading to Death | 0 | 0 |

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.1.2
Abbreviations:　AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 Open-label treatment period.
Note:　Treatment-related AEs are defined as AEs with reasonable causal relationship (related) to the trial drug.

### 2.7.4.2.1.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

治験薬の初回投与から最終投与 3 週後までに報告された TEAE 及び治験薬の最終投与 3 週後から追跡調査期間の完了までに報告された追跡調査有害事象を要約した。

#### 2.7.4.2.1.2.1　投与期間

二重遮蔽化集団及び OPTIC-X 集団で認められた TEAE の概要を表 2.7.4-16 に示す。

(1)　二重遮蔽化集団
二重遮蔽化集団では、TEAE の発現割合はプラセボ群で 69.8%、テプロツムマブ群で 82.1%であった。治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合は、プラセボ群（33.7%）と比べてテプロツ

ムマブ群（59.5%）で高かった。重症度が重度以上の TEAE がプラセボ群で 1 例（1.2%）、テプロツムマブ群で 4 例（4.8%）に認められた。その他の被験者に認められた TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。テプロツムマブ群で認められた 1 件の重度の下痢が治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。本事象は炎症性腸疾患の病歴を有する被験者に認められたため、炎症性腸疾患の悪化と判断された（2.7.4.2.6.3）。

死亡は認められなかった。重篤な TEAE がプラセボ群で 1 例（1.2%）、テプロツムマブ群で 7 例（8.3%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE はプラセボ群で 2 例（2.3%）、テプロツムマブ群で 5 例（6.0%）に認められた。テプロツムマブ群の 2 例に認められた重篤な治験薬の投与中止に至った TEAE［下痢及び注入に伴う反応（PT）が各 1 例］が治験薬と「関連あり」と判断された。テプロツムマブ群の別の 1 例に、重篤な治験薬の投与中断に至った TEAE として橋本脳症が報告され、治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。本被験者は、追跡調査有害事象として錯乱状態が認められ、治験薬投与が中止された。その他の被験者に、治験薬との因果関係のある重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係のある治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

テプロツムマブ群の 4 例に治験薬の投与中断に至った TEAE が認められた（［5.3.5.3.2］ISS Listing 2.2.1）。1 例では Day 7 に高血糖が発現し、2 回目の投与が Day 43 まで延期された。本被験者では、Day 143 に発現した重篤な下痢のために治験薬投与が中止された。別の 1 例では、Day 53 に体重減少、Day 61 に炎症性腸疾患が発現した。その後、Week 12 の投与を受けず、Day 106 に Week 15 の投与を受けたが、Day 149 に炎症性腸疾患が重篤となり、治験薬投与及び試験が中止された。残りの 2 例では、治験薬の投与中断に至った TEAE が発現した後、投与が再開されなかった。橋本脳症により治験薬の投与が中断された被験者では、その後錯乱状態のために試験が中止された。悪寒により治験薬の投与が中断された被験者では、その後大腸菌性敗血症及び脱水のために試験が中止された。

(2)　OPTIC-X 集団

OPTIC-X 集団では、TEAE の発現割合は 84.3%（43/51 例）、治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合は 64.7%（33/51 例）であった（表 2.7.4-16）。重症度が重度以上の TEAE は生命を脅かす脳出血のみであった。本事象は重篤であり、治験薬と「関連なし」と判断された。その他の TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。OPTIC-X 集団及び二重遮蔽化集団の TEAE の発現割合を表 2.7.4-16 に示す。

テプロツムマブ群の 2 例に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。1 例は 2 回目治療の被験者であり、重篤な脳出血のために治験薬投与が中止された。もう 1 例は初回治療の被験者であり、非重篤な筋痙縮のために治験薬投与が中止された。本事象は OPTIC 試験で発現した筋痙縮の増悪であり、転帰は未消失、治験薬と「関連あり」と判断された。さらに別の 1 例がテプロツムマブを 7 回投与されたが、軽度の紅斑及び眼乾燥のために 8 回目の投与を拒否した（［5.3.5.2.1］OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Listing 16.2.2.1、Listing 16.2.7.1）。これは治験実施計画書からの重大な逸脱と判断され、治験薬の投与中止に至っ

た TEAE の発現とはみなされなかった。TEAE の発現状況は OPTIC-X 試験の初回治療の被験者、2 回目治療の被験者、及び OPTIC 試験のテプロツムマブ群の被験者で同様であった。

**表 2.7.4-16　投与期間：TEAE の概要（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験、二重遮蔽化集団及び OPTIC-X 集団）**

| | Double-masked Population | | OPTIC-X Population |
|---|---|---|---|
| TEAE[a] Category, n (%) | Placebo (N=86) | Teprotumumab (N=84) | Overall Teprotumumab (N=51) |
| Any | 60 (69.8) | 69 (82.1) | 43 (84.3) |
| Any treatment-related | 29 (33.7) | 50 (59.5) | 33 (64.7) |
| Any serious | 1 (1.2) | 7 (8.3) | 1 (2.0) |
| Any with an intensity of severe or higher | 1 (1.2) | 4 (4.8) | 1 (2.0) |
| Any leading to interruption of trial drug | 0 | 4 (4.8) | 0 |
| Any leading to permanent withdrawal of trial drug | 2 (2.3) | 5 (6.0) | 2 (3.9) |
| Any treatment-related leading to permanent withdrawal of trial drug | 0 | 2 (2.4) | 1 (2.0) |
| Any leading to trial discontinuation | 2 (2.3) | 5 (6.0) | 0 |
| Any treatment-related leading to trial discontinuation | 0 | 2 (2.4) | 0 |
| Any leading to death | 0 | 0 | 0 |

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Tables 2.2.1.2 and 2.2.1.3
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 Day 1 through 3 weeks following the last dose of trial drug.

(3)　全テプロツムマブ集団

全テプロツムマブ集団で認められた TEAE の概要を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.1.1 に示す。

### 2.7.4.2.1.2.2　追跡調査期間

二重遮蔽化集団及び OPTIC-X 集団で認められた追跡調査有害事象の概要を表 2.7.4-17 に示す。

(1)　二重遮蔽化集団

TED01RV 試験では、24 週間の投与期間を完了した全ての被験者が追跡調査期間に移行した。一方、OPTIC 試験では、Week 24（24 週間の投与を完了後）の眼球突出レスポンダーのみが追跡調査期間に移行した。OPTIC 試験ではプラセボ群の過半数の被験者が眼球突出ノンレスポンダーであり、テプロツムマブ群の大部分の被験者が眼球突出レスポンダーであったため、追跡調査期間に移行した被験者はテプロツムマブ群（74/84 例）と比べてプラセボ群（43/86 例）で少なかった。

追跡調査有害事象の発現割合はプラセボ群で 20.9%、テプロツムマブ群で 39.2%であった（［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.1.5）。治験薬との因果関係のある追跡調査有害事象はプラセボ群では認められなかった。テプロツムマブ群では 9/74 例（12.2%）に認められ、臨床検査値異常（血中アルカリホスファターゼ異常及び血中乳酸脱水素酵素異常）、高血糖、糖尿病、筋痙縮、及び爪の異常（爪変色、爪の障害、及び爪破損）が報告された。

テプロツムマブ群の 3 例に重度以上の追跡調査有害事象が発現し、重篤な視神経症及び肋間神経痛、並びに非重篤な甲状腺機能低下症が各 1 例に報告された。いずれの事象も治験薬と「関

連なし」と判断された。重篤な視神経症及び肋間神経痛が発現した 2 例の詳細を 2.7.4.2.4.2 に示す。プラセボ群では 1 例に重篤な追跡調査有害事象（視神経症）が認められた。

追跡調査期間に死亡は認められなかった。

(2)　OPTIC-X 集団

OPTIC-X 集団では、追跡調査有害事象の発現割合は 45.0%（18/40 例）、治験薬との因果関係のある追跡調査有害事象の発現割合は 17.5%（7/40 例）であった。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追跡調査有害事象は筋痙縮（7.5%）及び爪破損（5.0%）であった。

死亡、重篤な追跡調査有害事象、及び重度以上の追跡調査有害事象は認められなかった。

**表 2.7.4-17　追跡調査期間：追跡調査有害事象の概要**
**（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験、二重遮蔽化集団及び OPTIC-X 集団）**

| | Double-masked Population | | OPTIC-X Population |
|---|---|---|---|
| AE[a] Category, n (%) | Placebo (N=43) | Teprotumumab (N=74) | Overall Teprotumumab (N=40) |
| Any | 9 (20.9) | 29 (39.2) | 18 (45.0) |
| Any treatment-related | 0 | 9 (12.2) | 7 (17.5) |
| Any serious | 1 (2.3) | 2 (2.7) | 0 |
| Any with an intensity of severe or higher | 0 | 3 (4.1) | 0 |
| Any leading to trial discontinuation | 0 | 0 | 0 |
| Any leading to death | 0 | 0 | 0 |

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Tables 2.2.1.5 and 2.2.1.6
Abbreviations:　AE = adverse event; ISS = Integrated Summary of Safety.
a) An AE during the Follow-up Period was defined as any event occurring or worsening at least 3 weeks following the last dose of trial drug.

(3)　全テプロツムマブ集団

全テプロツムマブ集団で認められた追跡調査有害事象の概要を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.1.4 に示す。

### 2.7.4.2.2　比較的よくみられる有害事象

#### 2.7.4.2.2.1　OPTIC-J 試験

##### 2.7.4.2.2.1.1　有害事象

**二重遮蔽投与期間**

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。テプロツムマブ群で 15.0%以上の被験者に発現した TEAE（SOC 別）は「胃腸障害」（プラセボ群 7.4%、テプロツムマブ群 37.0%、以下同順）、「耳および迷路障害」（3.7%、29.6%）、「皮膚および皮下組織障害」（14.8%、29.6%）、「感染症および寄生虫症」（33.3%、22.2%）、「眼障害」（7.4%、22.2%）、「免疫系障害」（0%、18.5%）、及び「代謝および栄養障害」（3.7%、18.5%）であった。「感染症および寄生虫症」の発現割合はテプロツムマブ群と比べてプラセボ群で高かったが、その他の SOC 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。

いずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-18 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 は重篤かつ重度であり、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。その他の TEAE は非重篤と判断され、1 件（重度の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）を除き、重症度は軽度又は中等度であった。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。

注目すべき TEAE の詳細については 2.7.4.2.6 に示す。

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の 9.1%（11 例中 1 例）に月経障害（不規則月経）が認められた。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 2.7.4-18　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<br>Preferred Term | Number (%) of Subjects | |
|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=27) | Teprotumumab<br>(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.

### オープンラベル投与期間

初回治療の被験者では、TEAE の発現割合は 69.6%であった（［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.2.2）。初回治療の被験者で 15.0%以上の被験者に発現した TEAE（SOC 別）は、「筋骨格系および結合組織障害」（21.7%）、並びに「耳および迷路障

害」、「感染症および寄生虫症」、及び「皮膚および皮下組織障害」（いずれも 17.4%）であった。初回治療の被験者で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE は、筋痙縮、耳不快感、COVID-19、及び湿疹であった。

2 回目治療の被験者では 2 例（66.7%）に TEAE が認められ、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する上咽頭炎が 1 例、SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する爪破損が 1 例に認められた。

オープンラベル投与期間に認められた TEAE のうち、初回治療の被験者の 1 例に発現した尿路結石が重篤かつ重度であり、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。その他の TEAE は全て非重篤であり、重症度は軽度又は中等度と判断された。1 件（聴力低下）を除き、治験薬の投与中止には至らなかった。

#### 2.7.4.2.2.1.2　治験薬との因果関係のある有害事象

**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 を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-19 に示す。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。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 は全て非重篤であり、重症度は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。

**表 2.7.4-19　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<br>Preferred Term | Number (%) of Subjects | |
|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=27) | Teprotumumab<br>(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.

オープンラベル投与期間

初回治療の被験者では治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合は 34.8%であり、2 回目治療の被験者では認められなかった。初回治療の被験者で 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 は筋痙縮（8.7%）のみであった（[5.3.5.1.3] OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.5.2）。治験薬との因果関係のある 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。1 件の聴力低下が治験薬の投与中止に至った。

#### 2.7.4.2.2.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

##### 2.7.4.2.2.2.1　二重遮蔽化集団

###### 2.7.4.2.2.2.1.1　有害事象

二重遮蔽化集団では、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。テプロツムマブ群で 15.0%以上の被験者に発現した TEAE（SOC 別）は「胃腸障害」（プラセボ群 17.4%、テプロツムマブ群 41.7%、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（22.1%、35.7%）、「筋骨格系および結合組織障害」（14.0%、35.7%）、「皮膚および皮下組織障害」（23.3%、34.5%）、「神経系障害」（19.8%、28.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（15.1%、16.7%）、「代謝および栄養障害」（1.2%、16.7%）、及び「臨床検査」（11.6%、15.5%）であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合は両投与群で同程度であったが、その他の SOC 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（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.2.2）。

いずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-20 に示す。頭痛及び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。テプロツムマブ群の 1 例に発現した下痢が重篤かつ重度と判断され、治験薬の投与中止に至った。また、テプロツムマブ群の別の 1 例に発現した頭痛が重度と判断された。いずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE のうち、その他の TEAE は非重篤かつ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。

筋痙縮の発現割合はプラセボ群（7.0%）と比べてテプロツムマブ群（26.2%）で高かった。筋痙縮、下痢、及び高血糖に関連する TEAE（注目すべき TEAE）の詳細を 2.7.4.2.6 に示す。

OPTIC 試験で、テプロツムマブ群の女性被験者 29 例のうち 4 例に無月経が認められた（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.2.2）。いずれの被験者も試験開始時には月経周期を有していた。いずれの事象も非重篤と判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。重症度は 3 例で軽度、1 例で中等度であった（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.2.1）。

**表 2.7.4-20　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<br>Preferred Term | Number (%) of Subjects<br>Placebo<br>(N=86) | <br>Teprotumumab<br>(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 Day 1 through 3 weeks following the last dose of trial drug.

SOC 別で「感染症および寄生虫症」及び「耳および迷路障害」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が、これらの SOC に該当する PT 別で 5.0%以上の被験者に発現した事象はなかった。爪の障害に関連する TEAE もプラセボ群と比べてテプロツムマブ群に多く認められたが、該当する PT 別で 5.0%以上の被験者に発現した事象はなかった。SOC「感染症および寄生虫症」及び「耳および迷路障害」、並びに爪の障害に関連する PT について、以下に示す。

二重遮蔽化集団では、SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合はプラセボ群（22.1%）と比べてテプロツムマブ群（35.7%）で高かった。全体として、認められた感染症に関連する TEAE は尿路感染又は上気道感染に関連すると考えられた。テプロツムマブ群で 2 例以上に認められた SOC「感染症および寄生虫症」に該当する PT は、気管支炎（プラセボ群 2.3%、テプロツムマブ群 4.8%、以下同順）、膀胱炎（1.2%、4.8%）、尿路感染（1.2%、4.8%）、上咽頭炎（1.2%、3.6%）、インフルエンザ（4.7%、2.4%）、限局性感染（0%、2.4%）、及び副鼻腔炎（0%、2.4%）であった。上気道感染はテプロツムマブ群では認められず、プラセボ群での発現割合は 4.7%であった。SOC「感染症および寄生虫症」に該当する TEAE のうち、日和見感染と判断された事象はなかった。治験薬との因果関係のある感染症に関連する TEAE は、プラセボ群で認められたインフルエンザ及びテプロツムマブ群で認められた歯周炎の 2 件のみであった。テプロツム

マブ群の 1 例に認められた重篤な大腸菌性敗血症が、重症度が重度、治験薬と「関連なし」と判断され、治験薬の投与中止に至った。SOC「感染症および寄生虫症」に該当するその他の TEAE は非重篤であり、他に重度の事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

SOC「耳および迷路障害」の発現割合はプラセボ群（2.3%）と比べてテプロツムマブ群（13.1%）で高かった。聴覚障害に関連する TEAE（注目すべき TEAE）の詳細を 2.7.4.2.6.4 に示す。

爪の障害に関連する TEAE はプラセボ群では認められなかった。テプロツムマブ群では 5 例に認められ（[5.3.5.3.2］ISS Listing 2.2.1）、爪破損（医師記載名：脆弱爪、爪破損、及び手指と足の爪の乾燥）が 2 例、嵌入爪が 1 例、爪変色（医師記載名：爪の白色化）が 1 例、爪の障害が 1 例であった。いずれの事象も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。

二重遮蔽化集団で認められた TEAE の大部分が軽度又は中等度であった（[5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.4.2）。重度以上の TEAE はプラセボ群で 1 例（視野欠損）、テプロツムマブ群で 4 例（1 例に下痢、1 例に悪寒、脱水、頭痛、嘔吐、及び大腸菌性敗血症、1 例に炎症性腸疾患、1 例に気胸）に認められた。各被験者に認められた重度以上の TEAE には重篤な TEAE が含まれ、詳細を 2.7.4.2.4 に示す。

#### 2.7.4.2.2.2.1.2　治験薬との因果関係のある有害事象

二重遮蔽化集団で、いずれかの投与群で 2.0%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-21 に示す。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。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。

治験薬との因果関係のある TEAE のうち、重篤かつ治験薬の投与中止に至った TEAE がテプロツムマブ群で 2 例に認められた［重度の下痢及び中等度の注入に伴う反応（PT）が各 1 例］。下痢（病歴として報告された炎症性腸疾患の悪化）及び注入に伴う反応の詳細をそれぞれ 2.7.4.2.6.3 及び 2.7.4.2.6.2 に示す。テプロツムマブ群の別の 1 例に認められた重篤な TEAE（橋本脳症）は治験薬と「関連があるかもしれない」と判断され、治験薬の投与中断に至った。本被験者では、追跡調査有害事象として錯乱状態が認められ、治験薬投与が中止された。プラセボ群及びテプロツムマブ群で、その他に治験薬との因果関係のある重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係のある治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。重度の下痢の 1 件を除き、治験薬との因果関係のある TEAE の重症度は軽度又は中等度であった（[5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.7.2）。

**表 2.7.4-21　二重遮蔽投与期間：いずれかの投与群で 2.0%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係のある TEAE（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Number (%) of Subjects<br>Placebo<br>(N=86) | <br>Teprotumumab<br>(N=84) |
|---|---|---|
| Any treatment-related TEAE[a] | 29 (33.7) | 50 (59.5) |
| 耳および迷路障害 | 1 (1.2) | 7 (8.3) |
| 難聴 | 0 | 2 (2.4) |
| 耳不快感 | 0 | 4 (4.8) |
| 胃腸障害 | 11 (12.8) | 18 (21.4) |
| 腹痛 | 2 (2.3) | 2 (2.4) |
| 上腹部痛 | 2 (2.3) | 0 |
| 下痢 | 6 (7.0) | 7 (8.3) |
| 悪心 | 5 (5.8) | 8 (9.5) |
| 非感染性歯肉炎 | 0 | 2 (2.4) |
| 口内炎 | 1 (1.2) | 3 (3.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (7.0) | 6 (7.1) |
| 疲労 | 1 (1.2) | 2 (2.4) |
| 熱感 | 2 (2.3) | 2 (2.4) |
| 臨床検査 | 3 (3.5) | 7 (8.3) |
| 体重減少 | 0 | 4 (4.8) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.2) | 9 (10.7) |
| 食欲減退 | 0 | 3 (3.6) |
| 高血糖 | 1 (1.2) | 6 (7.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (4.7) | 18 (21.4) |
| 筋痙縮 | 3 (3.5) | 17 (20.2) |
| 神経系障害 | 7 (8.1) | 14 (16.7) |
| 浮動性めまい | 3 (3.5) | 2 (2.4) |
| 味覚異常 | 0 | 4 (4.8) |
| 頭痛 | 2 (2.3) | 5 (6.0) |
| 傾眠 | 3 (3.5) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (1.2) | 3 (3.6) |
| 無月経[b] | 0 | 3 (3.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (1.2) | 2 (2.4) |
| 鼻出血 | 0 | 2 (2.4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 9 (10.5) | 21 (25.0) |
| 脱毛症 | 3 (3.5) | 10 (11.9) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 5 (6.0) |
| 毛髪成長異常 | 0 | 2 (2.4) |
| 睫毛眉毛脱落症 | 0 | 3 (3.6) |
| 発疹 | 2 (2.3) | 3 (3.6) |
| 血管障害 | 1 (1.2) | 2 (2.4) |
| 高血圧 | 0 | 2 (2.4) |

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.5.2

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 Day 1 through 3 weeks following the last dose of trial drug.

b)　Percentage is based on the entire Double-masked Population (i.e., including males).

#### 2.7.4.2.2.2.1.3　追跡調査有害事象

追跡調査有害事象の発現割合は、プラセボ群で 20.9%（9/43 例）、テプロツムマブ群で 39.2%（29/74 例）であった（[5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.2.5）。SOC 別では、「眼障害」の発現割合はテプロツムマブ群（2.7%）と比べてプラセボ群（9.3%）で高かったが、「皮膚および皮下組織障害」の発現割合はプラセボ群（2.3%）と比べてテプロツムマブ群（13.5%）で高かった。テプロツムマブ群で 2 例以上に発現した追跡調査有害事象は爪破損（9.5%）、並びに疲労、尿路感染、血中コレステロール増加、及び頭痛（各 2.7%）であり、プラセボ群で 2 例以上に発現した追跡調査有害事象は疲労（4.7%）のみであった。

重度の追跡調査有害事象がテプロツムマブ群の 3 例（4.1%）に認められた（甲状腺機能低下症、視神経症、及び肋間神経痛が各 1 例）（[5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.4.5）。

治験薬との因果関係のある追跡調査有害事象がテプロツムマブ群の 9 例（12.2%）に認められ、爪破損が 4 例（そのうち 1 例では爪変色も発現）、爪の障害が 1 例、糖尿病が 1 例、高血糖が 1 例、筋痙縮が 1 例、血中アルカリホスファターゼ異常及び血中乳酸脱水素酵素異常が 1 例であった（[5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.5.5）。

### 2.7.4.2.2.2.2　OPTIC-X 集団

#### 2.7.4.2.2.2.2.1　有害事象

OPTIC-X 集団では、TEAE の発現割合は 84.3%であった（表 2.7.4-22）。初回治療の被験者又は 2 回目治療の被験者のいずれかで 2 例以上に発現した TEAE を、全体及び OPTIC 試験での投与群別に示す（表 2.7.4-22）。

20.0%以上の被験者に発現した TEAE（SOC 別）は「筋骨格系および結合組織障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「耳および迷路障害」、「感染症および寄生虫症」、及び「胃腸障害」であった。OPTIC-X 試験の初回治療の被験者及び 2 回目治療の被験者、並びに OPTIC 試験のテプロツムマブ群の TEAE（SOC 及び PT 別）の発現状況に、臨床的に意味がある差は認められなかった。

初回治療の被験者 2 例に無月経が発現した。OPTIC-X 集団で認められた無月経はいずれも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（[5.3.5.3.2］ISS Listing 2.2.1）。

**表 2.7.4-22　投与期間：初回治療又は 2 回目治療の被験者のいずれかで 2 例以上に発現した TEAE（OPTIC-X 試験、OPTIC-X 集団）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|
| | First-course (OPTIC Placebo) (N=37) | Second-course (OPTIC Teprotumumab) (N=14) | Overall Teprotumumab (N=51) |
| Subjects with ≥1 TEAE[a] | 32 (86.5) | 11 (78.6) | 43 (84.3) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (5.4) | 1 (7.1) | 3 (5.9) |
| 血小板減少症 | 2 (5.4) | 0 | 2 (3.9) |

**表 2.7.4-22　投与期間：初回治療又は 2 回目治療の被験者のいずれかで 2 例以上に発現した TEAE（OPTIC-X 試験、OPTIC-X 集団）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Number (%) of Subjects<br>First-course (OPTIC Placebo) (N=37) | Second-course (OPTIC Teprotumumab) (N=14) | Overall Teprotumumab (N=51) |
|---|---|---|---|
| 耳および迷路障害 | 9 (24.3) | 3 (21.4) | 12 (23.5) |
| 耳不快感 | 3 (8.1) | 1 (7.1) | 4 (7.8) |
| 聴力低下 | 2 (5.4) | 1 (7.1) | 3 (5.9) |
| 耳鳴 | 2 (5.4) | 0 | 2 (3.9) |
| 回転性めまい | 2 (5.4) | 0 | 2 (3.9) |
| 眼障害 | 4 (10.8) | 2 (14.3) | 6 (11.8) |
| 眼乾燥 | 2 (5.4) | 1 (7.1) | 3 (5.9) |
| 胃腸障害 | 8 (21.6) | 3 (21.4) | 11 (21.6) |
| 上腹部痛 | 3 (8.1) | 0 | 3 (5.9) |
| 下痢 | 5 (13.5) | 1 (7.1) | 6 (11.8) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (16.2) | 1 (7.1) | 7 (13.7) |
| 疲労 | 4 (10.8) | 0 | 4 (7.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 9 (24.3) | 2 (14.3) | 11 (21.6) |
| インフルエンザ | 3 (8.1) | 0 | 3 (5.9) |
| 副鼻腔炎 | 2 (5.4) | 0 | 2 (3.9) |
| 尿路感染 | 3 (8.1) | 0 | 3 (5.9) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 19 (51.4) | 7 (50.0) | 26 (51.0) |
| 関節痛 | 0 | 2 (14.3) | 2 (3.9) |
| 背部痛 | 0 | 2 (14.3) | 2 (3.9) |
| 筋痙縮 | 18 (48.6) | 4 (28.6) | 22 (43.1) |
| 四肢痛 | 3 (8.1) | 0 | 3 (5.9) |
| 神経系障害 | 8 (21.6) | 2 (14.3) | 10 (19.6) |
| 注意力障害 | 2 (5.4) | 0 | 2 (3.9) |
| 味覚異常 | 4 (10.8) | 0 | 4 (7.8) |
| 振戦 | 2 (5.4) | 0 | 2 (3.9) |
| 精神障害 | 3 (8.1) | 1 (7.1) | 4 (7.8) |
| うつ病 | 3 (8.1) | 0 | 3 (5.9) |
| 生殖系および乳房障害 | 5 (13.5) | 1 (7.1) | 6 (11.8) |
| 無月経[b] | 2 (5.4) | 0 | 2 (3.9) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 6 (16.2) | 4 (28.6) | 10 (19.6) |
| 鼻乾燥 | 0 | 2 (14.3) | 2 (3.9) |
| 鼻漏 | 3 (8.1) | 0 | 3 (5.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 16 (43.2) | 6 (42.9) | 22 (43.1) |
| 脱毛症 | 4 (10.8) | 2 (14.3) | 6 (11.8) |
| 皮膚乾燥 | 4 (10.8) | 2 (14.3) | 6 (11.8) |
| 爪破損 | 4 (10.8) | 0 | 4 (7.8) |
| 発疹 | 2 (5.4) | 1 (7.1) | 3 (5.9) |
| そう痒性皮疹 | 2 (5.4) | 0 | 2 (3.9) |

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.2.3 and［5.3.5.2.1］OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 12-4
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 Day 1 through 3 weeks following the last dose of trial drug.

b)　Percentage is based on the entire OPTIC-X Population (i.e., including males).

重度以上の TEAE は、生命を脅かす脳出血の 1 件のみであった。本事象は重篤と判断され、治験薬の投与中止に至り、治験薬と「関連なし」と判断された（[5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.4.3、Table 2.2.5.3、Table 2.2.6.3、Listing 2.2.4）。その他の TEAE は軽度又は中等度であった。

#### 2.7.4.2.2.2.2.2　治験薬との因果関係のある有害事象

OPTIC-X 集団で認められた治験薬との因果関係のある TEAE を、全体及び OPTIC 試験での投与群別に［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.5.3 に示す。全体で 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 は、筋痙縮（39.2%）、皮膚乾燥（9.8%）、脱毛症、下痢、及び味覚異常（各 7.8%）、並びに疲労及び爪破損（各 5.9%）であった。治験薬との因果関係のある TEAE は全て軽度又は中等度であり、過半数の被験者［29 例（56.9%）］で認められた治験薬との因果関係のある TEAE が軽度であった（[5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.7.3）。

#### 2.7.4.2.2.2.3　追跡調査有害事象

OPTIC-X 集団では、全体での追跡調査有害事象の発現割合は 45.0%（18/40 例）であった（[5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.2.6）。多く認められた追跡調査有害事象（SOC 別）は、「皮膚および皮下組織障害」［8 例（20.0%）］、「筋骨格系および結合組織障害」［6 例（15.0%）］、及び「神経系障害」［4 例（10.0%）］であった。全体で 2 例以上に発現した追跡調査有害事象は爪破損［4 例（10.0%）］、筋痙縮［3 例（7.5%）］、並びにアフタ性潰瘍及び頭痛［各 2 例（5.0%）］であった。治験薬との因果関係のある追跡調査有害事象の発現割合は 17.5%（7 例）であった（[5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.5.6）。2 例以上に発現した治験薬との因果関係のある追跡調査有害事象は、筋痙縮［3 例（7.5%）］及び爪破損［2 例（5.0%）］であった。

### 2.7.4.2.2.3　全テプロツムマブ集団

#### 2.7.4.2.2.3.1　有害事象

全テプロツムマブ集団に発現した TEAE を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.2.1 に示し、重症度別に［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.4.1 に示す。

#### 2.7.4.2.2.3.2　治験薬との因果関係のある有害事象

全テプロツムマブ集団に発現した治験薬との因果関係のある TEAE を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.5.1 に示し、重症度別に［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.7.1 に示す。

#### 2.7.4.2.2.3.3　追跡調査有害事象

全テプロツムマブ集団に発現した追跡調査有害事象を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.2.4 に、治験薬との因果関係のある追跡調査有害事象を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.5.4 に示す。また、全テプロツムマブ集団に発現した追跡調査有害事象を重症度別に［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.4.4 に示す。

### 2.7.4.2.3　死亡

#### 2.7.4.2.3.1　OPTIC-J 試験

データベースロック時点で死亡は認められなかった（[5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Listing 16.2.7.6）。

#### 2.7.4.2.3.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験で死亡は認められなかった（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.2.3）。

### 2.7.4.2.4　その他の重篤な有害事象

#### 2.7.4.2.4.1　OPTIC-J 試験

データベースロックまでに認められた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-23 に示す。

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。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。プラセボ群では重篤な TEAE は認められなかった。

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 回目治療の被験者では重篤な TEAE は認められなかった。

二重遮蔽投与期間後の追跡調査期間では、プラセボ群の 1 例に重篤な前立腺癌が認められた。本事象は重度であり、治験薬と「関連なし」と判断された。データベースロック時点での転帰は未消失であった。

## 表 2.7.4-23 重篤な有害事象（OPTIC-J 試験）

| Subject ID/ Age/Gender | System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term | Start Date Time (Trial Day/Teprotumumab Trial Day)/ End Date Time (Trial Day/Teprotumumab Trial Day) | TEAE for DM/ TEAE for OL/ CTCAE Grade | Date When AE Became Serious/ Is Subject Pregnant? | Seriousness Criteria | Relationship to Trial Drug | Action(s) Taken with Trial Drug/ Other Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Placebo Group in Double-masked Treatment Period** | | | | | | | | |
| [redacted]/ 5[redacted]/M | 腎および尿路障害/ 尿路結石/ 尿路結石 | 20[redacted] (284/123)/ 20[redacted] (287/126) | N/Y/3 | 20[redacted] /NA | Requires Inpatient or Prolonged Hospitalization | Unrelated | DOSE NOT CHANGED/CON COMITANT MEDICATION | RECOVERED/ RESOLVED |
| [redacted]/ 5[redacted]/M | 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 前立腺癌/ 前立腺癌# | 20[redacted] (181/-)/ Ongoing | N/N/3 | 20[redacted] /NA | Other Medically Important Event | Unrelated | NOT APPLICABLE/N ONE | NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED |
| **Teprotumumab Group in Double-masked Treatment Period** | | | | | | | | |
| [redacted]/ 2[redacted]/F | 感染症および寄生虫症/ ＣＯＶＩＤ－１９/ ＣＯＶＩＤ－１９ | 20[redacted] (40/40)/ 20[redacted] 11:00 (50/50) | Y/N/3 | 20[redacted] /No | Requires Inpatient or Prolonged Hospitalization | Unelated | DRUG INTERRUPTED/ CONCOMITANT MEDICATION | RECOVERED/ RESOLVED |

Source: [5.3.5.1.3] OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Listing 16.2.7.3

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DM = double-masked; F = female; ID = identification; M = male; N = no; NA = not applicable; OL = open-label; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = yes.

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 during each 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. In the Open-label treatment period, all subjects received teprotumumab.

Note: Follow-up AEs are marked with #.

Note: Trial Day is calculated relative to the day of the first dose of trial drug (Teprotumumab or Placebo).

Note: Teprotumumab Trial Day is calculated relative to the day of the first dose of Teprotumumab whether it occurs in the Double-masked treatment period or Open-label treatment period.

#### 2.7.4.2.4.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

二重遮蔽化集団で、重篤な TEAE がプラセボ群で 1 例（1.2%）、テプロツムマブ群で 7 例（8.3%）に認められた。2 例以上に発現した重篤な TEAE はなかった（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.6.2）。また、重篤な追跡調査有害事象がプラセボ群の 1 例及びテプロツムマブ群の 2 例に認められた（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.6.5）。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-24 に示す。

二重遮蔽化集団でテプロツムマブ群に認められた重篤な TEAE のうち、3 件（下痢、大腸菌性敗血症、及び炎症性腸疾患）は重度、1 件（気胸）は生命を脅かす事象と判断された。テプロツムマブ群で認められた重篤な TEAE は、1 件の注入に伴う反応（PT）を除き、入院を必要とした。注入に伴う反応（PT）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、消失した。下痢は治験薬と「関連があるかもしれない」、注入に伴う反応（PT）は治験薬と「関連あり」と判断され、いずれも治験薬の投与中止に至った。橋本脳症は治験薬と「関連があるかもしれない」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「関連なし」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「関連なし」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。気胸が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。転帰が不明であった橋本脳症及び大腸菌性敗血症を除き、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-X 集団では、2 回目治療の被験者 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（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.6.3、Listing 2.2.4）。重篤な追跡調査有害事象は認められなかった（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.6.6）。

全テプロツムマブ集団で発現した重篤な TEAE を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.6.1 に、重篤な追跡調査有害事象を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.6.4 に示す。

## 表 2.7.4-24　重篤な有害事象（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

| Trial/ Subject Number | Age/ Gender/ Race | Preferred Term | Day of Onset[a] | Relationship to Trial Drug | CTCAE Grade | Serious Criteria | Action Taken with Trial Drug | Other Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Serious Treatment-Emergent Adverse Events During Treatment Period** | | | | | | | | | |
| **Placebo** | | | | | | | | | |
| OPTIC/ [redacted] | 5[redacted]/F/W | 視野欠損 | 64 | Not related | Severe | Important medical event | Drug withdrawn | Concomitant procedure, discontinued trial | Recovering/ Resolving |
| **Teprotumumab** | | | | | | | | | |
| TED01RV/ [redacted] | 6[redacted]/M/W | 橋本脳症 | 124 | Possibly | Moderate | Hosp | Drug interrupted | None | Unknown |
| TED01RV/ [redacted] | 4[redacted]/M/W | 尿閉 | 146 | Unrelated | Moderate | Hosp | Dose not changed | Medication required | Recovered/ Resolved |
| TED01RV/ [redacted] | 7[redacted]/F/W | 下痢[b] | 143 | Possibly | Severe | Hosp | Drug withdrawn | None | Recovered/ Resolved |
| TED01RV/ [redacted] | 5[redacted]/M/B | 大腸菌性敗血症 | 51 | Unrelated | Severe | Hosp | Drug withdrawn | None | Unknown |
| TED01RV/ [redacted] | 4[redacted]/F/A | 炎症性腸疾患 | 149 | Unrelated | Severe | Hosp | Drug withdrawn | Medication required | Recovered/ Resolved with sequelae |
| OPTIC-X/ [redacted] | 5[redacted]/F/W | 脳出血 | 410, 53 | Not related | Life-threatening | Hosp; Life-threatening | Drug withdrawn | Concomitant medication, concomitant procedure | Recovered/ Resolved with sequelae |
| OPTIC/ [redacted] | 3[redacted]/M/W | 注入に伴う反応 | 1 | Related | Moderate | Important medical event | Drug withdrawn | Concomitant medication, discontinued trial | Recovered/ Resolved |
| OPTIC/ [redacted] | 6[redacted]/F/W | 気胸 | 113 | Not related | Life-threatening | Hosp; Life-threatening | Dose not changed | Concomitant medication, concomitant procedure | Recovered/ Resolved |

## 表 2.7.4-24 重篤な有害事象（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

| Trial/ Subject Number | Age/ Gender/ Race | Preferred Term | Day of Onset[a] | Relationship to Trial Drug | CTCAE Grade | Serious Criteria | Action Taken with Trial Drug | Other Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Serious Adverse Events During Follow-up Period** | | | | | | | | | |
| **Placebo** | | | | | | | | | |
| TED01RV/ [redacted] | 7[redacted]F/W | 視神経症 | 176 | Unrelated | Mild | Not specified | Not applicable | Medication required | Recovered/ Resolved |
| **Teprotumumab** | | | | | | | | | |
| OPTIC/ [redacted] | 6[redacted]M/W | 肋間神経痛 | 342 | Not related | Severe | Hosp | Not applicable | Concomitant medication | Recovered/ Resolved |
| OPTIC/ [redacted] | 5[redacted]M/W | 視神経症 | 338 | Not related | Severe | Other medically important event | Not applicable | Concomitant medication, concomitant procedure | Not recovered/ Not resolved |

Source: [5.3.5.3.2] ISS Listings 2.1.2 and 2.2.2

Abbreviations: A = Asian; B = Black or African American; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; F = female; Hosp = required inpatient or prolonged hospitalization; ISS = Integrated Summary of Safety; M = male; W = white.

a) Day is calculated relative to the day of first infusion. For OPTIC-X, trial day is also calculated relative to the first infusion day in that trial.

b) Subject had medical history of colitis with abdominal cramping and bloody diarrhea in the 7 months preceding randomization. After 3 months on trial, subject had a colonoscopy and was diagnosed with ulcerative colitis.

#### 2.7.4.2.5　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を、その他の重要な有害事象として解析した。

##### 2.7.4.2.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

###### 2.7.4.2.5.1.1　OPTIC-J 試験

二重遮蔽投与期間及びオープンラベル投与期間に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-25 に示す。

二重遮蔽投与期間に、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）。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の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 回目治療の被験者では治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

## 表 2.7.4-25　治験薬の投与中止に至った有害事象（OPTIC-J 試験）

| Subject ID/ Age/Gender | System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term | Start Date Time (Trial Day/Teprotumumab Trial Day)/ End Date Time (Trial Day/Teprotumumab Trial Day) | TEAE for DM/ TEAE for OL/ CTCAE Grade | SAE/ Seriousness Criteria | Relationship to Trial Drug | Action(s) Taken with Trial Drug/ Other Action Taken | Outcome | AE is an Anaphylaxis?/ Infusion Reaction/ Intermittent Event? |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Placebo Group in Double-masked Treatment Period** | | | | | | | | |
| [redacted]/ 7[redacted]/M | 耳および迷路障害/ 感音性聴力低下/ 両耳の感音性聴力低下 | 20[redacted] (121/-47)/ Ongoing | Y/N/2 | N/- | Unrelated | DRUG WITHDRAWN/ CONCOMITANT MEDICATION | NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED | N/N/N |
| | 耳および迷路障害/ 聴力低下/ 両耳の聴力低下 | 20[redacted] (242/75)/ Ongoing | N/Y/2 | N/- | Related | DRUG WITHDRAWN/ NONE | NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED | N/N/N |
| **Teprotumumab Group in Double-masked Treatment Period** | | | | | | | | |
| [redacted]/ 7[redacted]/M | 耳および迷路障害/ 感音性聴力低下/ 両耳の感音性聴力低下の増悪 | 20[redacted] (52/52)/ Ongoing | Y/N/2 | N/- | Related | DRUG WITHDRAWN/ NONE | NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED | N/N/N |

Source:　[5.3.5.1.3] OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Listing 16.2.7.4

Abbreviations:　AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DM = double-masked; ID = identification; M = male; N = no; OL = open-label; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = yes.

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 during each 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.　In the Open-label treatment period, all subjects received teprotumumab.

Note:　Trial Day is calculated relative to the day of the first dose of trial drug (Teprotumumab or Placebo).

Note:　Teprotumumab Trial Day is calculated relative to the day of the first dose of Teprotumumab whether it occurs in the Double-masked treatment period or Open-label treatment period.

#### 2.7.4.2.5.1.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

二重遮蔽化集団で、治験薬の投与中止に至った TEAE がプラセボ群で 2 例（2.3%）、テプロツムマブ群で 5 例（6.0%）に認められた（[5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.8.2）。この他に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（[5.3.5.3.2］ISS Listing 2.2.4）。二重遮蔽化集団で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-26 に示す。

テプロツムマブ群で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、4 件（1 例に認められた下痢、1 例に認められた大腸菌性敗血症及び脱水、並びに 1 例に認められた炎症性腸疾患）が重度と判断された。下痢は治験薬と「関連があるかもしれない」、注入に伴う反応（PT）は治験薬と「関連あり」と判断され、その他の治験薬の投与中止に至った TEAE は治験薬と「関連なし」と判断された。下痢は炎症性腸疾患の病歴を有する被験者に認められたため、炎症性腸疾患の悪化と判断された（2.7.4.2.6.3）。転帰が不明であった大腸菌性敗血症を除き、転帰は消失又は後遺症を伴う消失であった。

OPTIC-X 集団で、OPTIC-X 試験への組入れ時に初回治療の被験者 1 例で軽度の筋痙縮が未消失であった。テプロツムマブが投与された後に本事象の重症度は中等度に増悪し、治験薬の投与中止に至った（[5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.8.3）。本事象の転帰は未消失であった。また、2 回目治療の被験者 1 例で重篤な脳出血が発現し、治験薬の投与中止に至った（2.7.4.2.4）。さらに、別の 2 回目治療の被験者 1 例はテプロツムマブを 7 回投与されたが、軽度の紅斑及び眼乾燥のために 8 回目の投与を拒否した（[5.3.5.2.1］OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Section 12.3.1.3）。これは治験実施計画書からの重大な逸脱と判断され、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現とはみなされなかった。

全テプロツムマブ集団の治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.8.1 に示す。

## 表 2.7.4-26 治験薬の投与中止に至った有害事象（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

| Trial/ Subject Number | Age/ Gender/ Race | Preferred Term | Day of Onset[a] | Relationship to Trial Drug | CTCAE Grade | Serious (Yes, No) | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Placebo** | | | | | | | |
| TED01RV/[redacted] | 4[redacted]/M/W | 失神寸前の状態 | 22 | Unrelated | Moderate | No | Recovered/Resolved |
| OPTIC/[redacted] | 5[redacted]/F/W | 視野欠損 | 64 | Not related | Severe | Yes | Recovering/Resolving |
| **Teprotumumab** | | | | | | | |
| TED01RV/[redacted] | 5[redacted]/F/W | 潮紅 | 43 | Unrelated | Mild | No | Recovered/Resolved |
| | | 血圧上昇 | 43 | Unrelated | Mild | No | Recovered/Resolved |
| | | 心拍数増加 | 43 | Unrelated | Mild | No | Recovered/Resolved |
| | | 動悸 | 43 | Unrelated | Mild | No | Recovered/Resolved |
| TED01RV/[redacted] | 7[redacted]/F/W | 下痢[b] | 143 | Possibly | Severe | Yes | Recovered/Resolved |
| TED01RV/[redacted][c] | 6[redacted]/M/W | 錯乱状態 | 129 | Not likely | Severe | No | Recovered/Resolved |
| TED01RV/[redacted] | 5[redacted]/M/B | 大腸菌性敗血症 | 51 | Unrelated | Severe | Yes | Unknown |
| | | 脱水 | 46 | Unrelated | Severe | No | Recovered/Resolved |
| TED01RV/[redacted] | 4[redacted]/F/A | 炎症性腸疾患 | 149 | Unrelated | Severe | Yes | Recovered/Resolved with sequelae |
| OPTIC/[redacted] | 3[redacted]/M/W | 注入に伴う反応 | 1 | Related | Moderate | Yes | Recovered/Resolved |
| OPTIC-X/[redacted] | 5[redacted]/F/W | 脳出血 | 410, 53 | Not related | Life-threatening | Yes | Recovered/Resolved with sequelae |
| OPTIC-X/[redacted] | 6[redacted]/F/W | 筋痙縮 | 251, 84 | Related | Moderate | No | Not recovered/not resolved |

Source: [5.3.5.3.2] ISS Listings 2.1.2 and 2.2.4

Abbreviations: A = Asian; B = Black or African American; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; F = female; ISS = Integrated Summary of Safety; M = male; W = white.

a) Day is calculated relative to the day of first infusion. For OPTIC-X, trial day is also calculated relative to the first infusion day in that trial.

b) Subject had medical history of colitis with abdominal cramping and bloody diarrhea in the 7 months preceding randomization. After 3 months on trial, subject had a colonoscopy and was diagnosed with ulcerative colitis.

c) Subject discontinued due to AE that started more than 21 days after last dose of trial drug.

#### 2.7.4.2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

OPTIC-J 試験では、注目すべき有害事象として、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、並びに聴覚障害を解析した。TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験の併合解析では、注目すべき有害事象として、高血糖、注入に伴う反応（アナフィラキシー反応を含む）、下痢及び炎症性腸疾患の悪化、聴覚障害、並びに筋痙縮を解析した。

##### 2.7.4.2.6.1 高血糖

高血糖に関連する有害事象として、MedDRA SMQ「高血糖／糖尿病の発症」（狭域）に該当する有害事象を解析した。

###### 2.7.4.2.6.1.1 OPTIC-J 試験

二重遮蔽投与期間では、高血糖に関連する TEAE がプラセボ群で 27 例中 1 例（3.7%）に 1 件、テプロツムマブ群で 27 例中 6 例（22.2%）に 6 件認められた（いずれも血中ブドウ糖増加、糖尿病、耐糖能障害、又は高血糖）。

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。

二重遮蔽投与期間に高血糖に関連する TEAE が認められた 7 例に加えて、糖尿病、耐糖能障害、又は血中ブドウ糖増加の病歴を有したが高血糖に関連する TEAE は認められなかった 4 例について、血清中の血糖値及び HbA1c を高血糖に関連する TEAE とともに表 2.7.4-27 に示す。これらの 11 例で、ベースラインの空腹時血糖値（範囲）は 4.55～7.60 mmol/L、HbA1c は 5.2%～6.9%であり、ベースライン後の HbA1c は 2 例を除き基準範囲を上回っていた。血糖値及び HbA1c のベースラインからの変化を 2.7.4.3.2.1 に示す。

オープンラベル投与期間では、初回治療の被験者の 2 例（8.7%）に高血糖に関連する TEAE が認められた（血中ブドウ糖増加及び高血糖が各 1 例）。いずれの事象も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が、治験薬と「関連あり」と判断された。転帰は、血中ブドウ糖増加は不明、高血糖は未消失であった。

**表 2.7.4-27　二重遮蔽投与期間：高血糖に関連する TEAE が認められた、又は糖尿病、耐糖能障害、若しくは血中ブドウ糖増加の病歴を有する被験者の血清中の血糖値及び HbA1c 値（OPTIC-J 試験）**

| | | TEAE Data | | | Glucose and HbA1c Data | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Trial Week | | | |
| Subject | Relevant Medical History | Hyperglycemia TEAE(s) | Duration/Intensity/ Relationship to Trial Drug | Action Taken With Trial Drug/Other Action Taken | Parameter | Day 1 | 6 | 12 | 18 | 24 |
| **Teprotumumab** | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Diabetes mellitus | 糖尿病 | Day 22/ongoing/ moderate/related | Dose not changed/concomitant medication | Glucose (mmol/L) | 7.60 | 13.04 | 8.72 | 12.05 | 7.66 |
| | | | | | HbA1c (%) | 6.9 | | 8.9 | | 8.2 |
| [redacted] | Type 2 diabetes mellitus | 高血糖 | Day 85/ongoing/ moderate/related | Dose not changed/concomitant medication | Glucose (mmol/L) | 5.88 | 7.55 | 10.38 | 7.66 | 7.44 |
| | | | | | HbA1c (%) | 5.9 | | 8.1 | | 7.6 |
| [redacted] | Type 2 diabetes mellitus | 糖尿病 | Day 86/ongoing/ mild/related | Dose not changed/none | Glucose (mmol/L) | 4.66 | 6.55 | 6.61 | 9.77 | 9.60 |
| | | | | | HbA1c (%) | 6.5 | | 7.4 | | 8.7 |
| [redacted] | Glucose tolerance impaired | None | Not applicable | Not applicable | Glucose (mmol/L) | 6.16 | 6.99 | 6.88 | 6.44 | 6.77 |
| | | | | | HbA1c (%) | 6.2 | | 6.7 | | 6.8 |
| [redacted] | None | 血中ブドウ糖増加 | Day 127/ongoing/ mild/related | Dose not changed/none | Glucose (mmol/L) | 4.55 | 5.55 | 5.11 | 5.83 | 5.88 |
| | | | | | HbA1c (%) | 5.2 | | 5.4 | | 5.5 |
| [redacted] | None | 高血糖 | Day 43/ongoing/ mild/unrelated | Dose not changed/none | Glucose (mmol/L) | 5.27 | 5.94 | 6.38 | 6.72 | 6.27 |
| | | | | | HbA1c (%) | 5.5 | | 6.2 | | 6.3 |
| [redacted] | None | 耐糖能障害 | Day 85/ongoing/ moderate/related | Dose not changed/none | Glucose (mmol/L) | 5.50 | 6.16 | 7.66 | 7.44 | 7.38 |
| | | | | | HbA1c (%) | 5.6 | | 6.3 | | 7.0 |

**表 2.7.4-27　二重遮蔽投与期間：高血糖に関連する TEAE が認められた、又は糖尿病、耐糖能障害、若しくは血中ブドウ糖増加の病歴を有する被験者の血清中の血糖値及び HbA1c 値（OPTIC-J 試験）**

| | | TEAE Data | | | Glucose and HbA1c Data | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Trial Week | | | |
| Subject | Relevant Medical History | Hyperglycemia TEAE(s) | Duration/Intensity/ Relationship to Trial Drug | Action Taken With Trial Drug/Other Action Taken | Parameter | Day 1 | 6 | 12 | 18 | 24 |
| **Placebo** | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Blood glucose increased | None | Not applicable | Not applicable | Glucose (mmol/L) | 6.22 | 6.38 | 6.11 | 6.16 | 6.33 |
| | | | | | HbA1c (%) | 6.3 | | 6.1 | | 6.0 |
| [redacted] | None | 血中ブドウ糖増加 | Days 43-162/ mild/related | Dose not changed/none | Glucose (mmol/L) | 5.22 | 5.83 | 5.83 | 5.38 | 5.11 |
| | | | | | HbA1c (%) | 5.2 | | 5.4 | | 5.3 |
| [redacted] | Type 2 diabetes mellitus | None | Not applicable | Not applicable | Glucose (mmol/L) | 5.55 | 5.44 | 5.33 | 5.88 | 5.66 |
| | | | | | HbA1c (%) | 6.5 | | 6.6 | | 6.5 |
| [redacted] | Glucose tolerance impaired | None | Not applicable | Not applicable | Glucose (mmol/L) | 6.38 | 5.94 | 5.66 | 6.38 | 6.11 |
| | | | | | HbA1c (%) | 6.7 | | 6.2 | | 6.2 |

Source:　[5.3.5.1.3] OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 29
Abbreviations:　HbA1c = glycated hemoglobin; TEAE = treatment-emergent adverse event; ULN = upper limit of normal.
Note:　All values were fasting.　Reference range:　glucose 3.3 - 5.5 mmol/L (fasting); HbA1c 4 - 5.6%
Note:　Common Terminology Criteria for Adverse Events:　Grade 1 = fasting glucose value > ULN - 8.9 mmol/L; Grade 2 = fasting glucose value > 8.9 - 13.9 mmol/L; Grade 3 = glucose value > 13.9 - 27.8 mmol/L, hospitalization indicated; Grade 4 = glucose value > 27.8 mmol/L, life-threatening consequences

#### 2.7.4.2.6.1.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

二重遮蔽化集団では、高血糖に関連する TEAE がプラセボ群で 86 例中 1 例（1.2%）に 1 件、テプロツムマブ群で 84 例中 8 例（9.5%）に 9 件認められた（いずれも血中ブドウ糖増加又は高血糖）（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.2）。

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が、1 例で治験薬の投与が一時的に中断された。血糖値を調節するために、4 例が試験期間中にメトホルミン、glipizide、リラグルチド、エキセナチドによる新規治療又は追加治療を受け、別の 1 例がスライディングスケールに従いインスリンを投与された（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.1.3、Listing 2.2.6）。テプロツムマブ群で認められた 9 件の高血糖に関連する TEAE のうち、6 件は投与期間中に消失し、3 件は最終投与以降（それぞれ 3 週間後、6.3 ヵ月後、約 1 年後）に消失した。1 例に高血糖に関連する有害事象が 2 件（投与期間及び追跡調査期間に各 1 件）認められ、追跡調査期間に認められた事象は約 4 週間で消失した。別の 1 例に追跡調査有害事象として糖尿病が認められた（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.5、Listing 2.2.6）。本事象は中等度であり、メトホルミンを投与されたが、OPTIC-X 試験での転帰は未消失であった。

高血糖に関連する TEAE が発現した被験者を、糖尿病の病歴の有無により層別化した（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.2）。テプロツムマブ群（84 例）では 10 例が糖尿病の病歴を有しており、このうち 5 例（50%）に高血糖に関連する TEAE が認められた（[5.3.5.1.1] TED01RV CSR for Treatment Period Listing 16.1.6、[5.3.5.1.2] OPTIC CSR for Treatment Period Listing 16.2.4.2、[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.2.6）。別の 1 例では高血糖に関連する TEAE は認められなかったが、HbA1c の増加が認められた（Day −45 に 7.4%であったが Day 85 に 8.2%に増加し、その後 Day 169 に 7.8%に減少）（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.3.2）。糖尿病の病歴を有していなかったテプロツムマブ群の 74 例のうち 3 例（4.1%）に高血糖に関連する TEAE が発現した。プラセボ群（86 例）では糖尿病の病歴を有していた 9 例に高血糖に関連する TEAE は認められず、糖尿病の病歴を有していなかった 77 例のうち 1 例（1.3%）に高血糖に関連する TEAE が発現した。

OPTIC-X 集団では、初回治療の被験者 3 例に高血糖に関連する TEAE（血中ブドウ糖増加、糖尿病、及び 2 型糖尿病）が発現した。いずれも非重篤かつ軽度又は中等度であった（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.3、Listing 2.2.6）。2 型糖尿病は 1 例で Day 16 に発現し、転帰は未消失であった。糖尿病は 1 例で Day 37 に発現し、転帰は未消失であった。血中ブドウ糖増加は 1 例で Day 44～Day 65 に認められた（[5.3.5.2.1] OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Section 12.3.1.4）。いずれの被験者も糖尿病の病歴を有していなかった。2 型糖尿病が認められた 1 例の HbA1c のベースライン値は 5.8%であり、耐糖能障害を有していたことが示唆された（米国糖尿病協会の基準：HbA1c 5.7%～6.4%）（American Diabetes Association 2019）。2 型糖尿病及び血中ブドウ糖増加は軽度であり、糖尿病は中等度であった。いずれの TEAE も治験薬と「関連あり」と判断された。2 型糖尿病に対してはメトホルミン塩酸塩及びリナグリプチン、糖

尿病に対してはメトホルミン及び経口血糖降下薬（詳細不明）が投与されたが、血中ブドウ糖増加に対する処置は施されなかった。

高血糖に関連する追跡調査有害事象が 2 例に発現した（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.6、[5.3.5.2.1] OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Section 12.3.1.4）。初回治療の被験者 1 例で Day 176～Day 357（テプロツムマブ最終投与の約 1 ヵ月後）に耐糖能障害が認められ、2 回目治療の被験者 1 例で Day 246～Day 330（テプロツムマブ最終投与の約 3 ヵ月後）に高血糖が認められた。いずれの被験者も糖尿病の病歴を有していなかったが、高血糖が認められた 2 回目治療の被験者の HbA1c のベースライン値は 5.8%であり、耐糖能障害を有していたことが示唆された。本被験者は OPTIC 試験の Week 3、Week 6、Week 9、及び Week 18 の血糖値が高値であった。耐糖能障害は中等度であり、治験薬と「関連なし」と判断された。高血糖は軽度であり、治験薬と「関連あり」と判断された。いずれの事象に対しても処置は施されなかった。

二重遮蔽化集団では、血糖値のベースラインからの平均変化量が、プラセボ群では−0.15～0.08 mmol/L であったのに対し、テプロツムマブ群では 0.20～0.51 mmol/L であり、血糖値の上昇が認められた（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.4.2.1）。Week 24 の HbA1c のベースラインからの平均上昇率は、プラセボ群で 0.04%、テプロツムマブ群で 0.22%であった（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.4.2.1）。ベースライン及び試験中の空腹時血糖値データを有した被験者のうち、正常値（グレード 0）から高値（グレード 1 又はグレード 2）に変化した被験者はプラセボ群（8/37 例）と比べてテプロツムマブ群（11/34 例）で多かった（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.4.2.3）。いずれの投与群でもグレード 3 以上への血糖値の上昇は認められなかった。

要約すると、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。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。高血糖に関連する TEAE 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。大部分の高血糖に関連する TEAE は治験薬の投与中又は投与完了後に消失し、二重遮蔽化集団で治験薬の投与中止に至った高血糖に関連する TEAE は認められなかった。高血糖に関連する TEAE はテプロツムマブ群の 3 例で未消失であった（いずれも OPTIC-X 試験）。プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で血糖値の平均値が高く、血糖値が正常値からグレード 1 又はグレード 2 に変化した被験者が多かった。

以上より、テプロツムマブ投与中は、高血糖に関連する有害事象が発現した患者に対して血糖検査によりモニタリングする必要があると考えられた。また、糖尿病の病歴を有している被験者に対しては、テプロツムマブを投与する前に適切に血糖値をコントロールする必要があると考えられた。

#### 2.7.4.2.6.2　注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応

注入に伴う事象（過敏症及びアナフィラキシー反応を含む）は抗体薬で予想される有害事象である（Vogel 2010）ため解析した。

#### 2.7.4.2.6.2.1　OPTIC-J 試験

OPTIC-J 試験では、電子症例報告書に収集された有害事象に基づき、注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応を解析した。

二重遮蔽投与期間では、注入に伴う反応が各投与群で 27 例中 1 例（3.7%）に発現した。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、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。

オープンラベル投与期間では、初回治療の被験者の 1 例（4.3%）に注入に伴う反応が認められた。本事象は非重篤かつ中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は消失であった。

いずれの投与期間でもアナフィラキシー反応は認められなかった。

注入に伴う反応の一覧を表 2.7.4-28 に示す。

## 表 2.7.4-28　注入に伴う反応（OPTIC-J 試験）

| Subject ID/ Age/Gender | System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term | Start Date Time (Trial Day/ Teprotumumab Trial Day)/ End Date Time (Trial Day/ Teprotumumab Trial Day) | TEAE for DM/ TEAE for OL/ CTCAE Grade | SAE/ Seriousness Criteria | Relationship to Trial Drug | Action(s) Taken with Trial Drug/ Other Action Taken | Outcome | AE is an Anaphylaxis?/ Infusion Reaction/ Intermittent Event? |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Placebo Group in Double-masked Treatment Period** | | | | | | | | |
| [redacted]/ 2[redacted]/F | 傷害、中毒および処置合併症/ 注入に伴う反応/ 注入に伴う反応 | 20[redacted]16 (1/-168)/ 20[redacted]17:02 (1/-168) | Y/N/1 | N/- | Unrelated | DOSE NOT CHANGED/NONE | RECOVERED/ RESOLVED | N/Y/N |
| [redacted]/ 4[redacted]/F | 傷害、中毒および処置合併症/ 注入に伴う反応/ 注入に伴う反応 | 20[redacted]22:00 (208/40)/ 20[redacted]20:00 (210/42) | N/Y/2 | N/- | Related | DOSE NOT CHANGED/NONE | RECOVERED/ RESOLVED | N/Y/Y |
| **Teprotumumab Group in Double-masked Treatment Period** | | | | | | | | |
| [redacted]/ 5[redacted]/M | 傷害、中毒および処置合併症/ 注入に伴う反応/ 注入に伴う反応 | 20[redacted]13:07 (22/22)/ 20[redacted]13:07 (22/22) | Y/N/1 | N/- | Related | DOSE NOT CHANGED/NONE | RECOVERED/ RESOLVED | N/Y/N |
| | 傷害、中毒および処置合併症/ 注入に伴う反応/ 注入に伴う反応 | 20[redacted]13:17 (43/43)/ 20[redacted]13:17 (43/43) | Y/N/1 | N/- | Related | DOSE NOT CHANGED/NONE | RECOVERED/ RESOLVED | N/Y/N |

Source:　[5.3.5.1.3] OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Listing 16.2.7.5

Abbreviations:　AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DM = double-masked; F = female; ID = identification; M = male; N = no; OL = open-label; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = yes.

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 during each 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.　In the Open-label treatment period, all subjects received teprotumumab.

Note:　Trial Day is calculated relative to the day of the first dose of trial drug (Teprotumumab or Placebo).

Note:　Teprotumumab Trial Day is calculated relative to the day of the first dose of Teprotumumab whether it occurs in the Double-masked treatment period or Open-label treatment period.

#### 2.7.4.2.6.2.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）では、データベースを自動検索し、治験薬投与開始後 2 時間以内に発現した全ての TEAE 及び SMQ「アナフィラキシー反応」に該当する TEAE（アルゴリズム検索）を特定した。本項では、治験薬との因果関係にかかわらず、自動検索により特定した TEAE を注入に伴う反応と定義した。発現時刻が不明の事象があった場合、治験薬投与日に発現した TEAE を検索対象として解析した。

二重遮蔽化集団では、注入に伴う反応（治験薬投与開始後 2 時間以内に発現）がプラセボ群で 4/86 例（4.7%）、テプロツムマブ群で 6/84 例（7.1%）に発現した。潜在的な注入に伴う反応（治験薬投与日に発現したが、発現時刻が不明）はプラセボ群で 8/86 例（9.3%）、テプロツムマブ群で 3/84 例（3.6%）に発現した。アナフィラキシー反応は認められなかった（［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.9.2）。OPTIC-X 集団では、注入に伴う反応（治験薬投与開始後 2 時間以内に発現）が 4/51 例（7.8%）に認められた。また、潜在的な注入に伴う反応が 1 件報告されたが、アナフィラキシー反応は認められなかった（［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.9.3）。

OPTIC 試験のデータベースロック及び開鍵を行う前に、収集した TEAE を治験依頼者が評価及び判定した。テプロツムマブの作用機序に基づくことが知られている又はテプロツムマブの作用機序に基づく可能性がある臨床的徴候及び症状（悪心、下痢、及び高血糖）を、サイトカインを介した注入に伴う反応に関連する典型的な事象とは区別した。テプロツムマブ群の 3 例で認められた事象が治験依頼者により注入に伴う反応と判定された（表 2.7.4-29、［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.9.7）。

**表 2.7.4-29 注入に伴う反応（治験依頼者判定）**
**（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）**

| Trial | Subject No./ Age (yrs)/ Gender | Reported Term(s) | MedDRA Preferred Term(s) | Serious | Severity | Action Taken |
|---|---|---|---|---|---|---|
| OPTIC | [redacted]/ 3[redacted]/M | Infusion reaction | 注入に伴う反応 | Yes | Grade 2 | Concomitant medication: hydrocortisone sodium succinate 1000 mg IV, omeprazole IV, chlorphenamine maleate IM; trial drug withdrawn and discontinued trial |
| OPTIC | [redacted]/ 3[redacted]/F | Infusion related hypertensive peak secondary to presumed infusion related reaction | 高血圧 | No | Grade 2 | Concomitant medication: diphenhydramine HCl 25 mg PO, paracetamol 1000 mg PO, hydrocortisone sodium succinate 100 mg IV |
| TED01RV | [redacted]/ 5[redacted]/F | Face feeling warm<br>Facial rash<br>Hypertension<br>Tachycardia | 熱感<br>発疹<br>高血圧<br>頻脈 | No<br>No<br>No<br>No | Grade 1<br>Grade 1<br>Grade 2<br>Grade 2 | Concomitant medication: diphenhydramine HCl 25 mg IV and paracetamol 650 mg PO |

Source: [5.3.5.3.2] ISS Listing 2.1.2, 2.1.3 and 2.2.6
Abbreviations: F = female; HCl = hydrochloride; IM = intramuscular; ISS = Integrated Summary of Safety; IV = intravenous; M = male; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg = milligram; No. = number; PO = by mouth; yrs = years.

1 例に発現した注入に伴う反応（PT）は重篤であり、治験薬の投与中止及び治験中止に至った（[5.3.5.1.2] OPTIC CSR for Treatment Period Section 14.3.3）。本事象は治験薬初回投与の 6 分後に発現し、抗ヒスタミン薬及び副腎皮質ステロイドの投与により、2 時間後に消失した。治験責任医師は、本事象は注入に伴う反応であり、アナフィラキシー反応ではないと判断した。

1 例に Day 85（5 回目の治験薬投与後）に発現した高血圧は非重篤であった。本被験者は高血圧の病歴を有していたが（[5.3.5.1.2] OPTIC CSR for Treatment Period Listing 16.2.4.2）、ベースライン時に降圧薬を服用していなかった。Day 85 の治験薬投与前の血圧は 136/97 mmHg であった。治験薬投与完了の約 30 分後から約 1.5 時間血圧が上昇し続け（収縮期血圧が 160～186 mmHg、拡張期血圧が 98～112 mmHg）、注入に伴う反応であることが疑われた。ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg の単回 IV 投与、ジフェンヒドラミン塩酸塩及びアセトアミノフェンの経口投与が行われ、本事象は Day 85 に消失した。本事象が発現した 10 日後から降圧薬の投与が開始された。本被験者は試験を継続し、以降は治験薬投与前に前投薬を投与し、治験薬の注入速度を低下させた（90 分間かけて投与）。以降の治験薬投与では本事象の再発は認められず、本被験者は投与期間を完了した。

残りの 1 例に認められた TEAE は、注入に伴う反応の典型的な症状及び徴候と一致していた。

OPTIC-X 試験では、治験依頼者の判定委員会（メディカルモニター及びファーマコビジランスチームを含む）が潜在的な注入に伴う反応及び潜在的なアナフィラキシー反応を判定した結果、注入に伴う反応と判定された TEAE はなかった（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.9）。投与期間にアナフィラキシー反応（PT）及びアナフィラキシー反応の基準に該当する TEAE は認められなかった。また、治験責任医師により注入に伴う反応（PT）と判断された TEAE も認められなかった（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.3）。

要約すると、テプロツムマブ投与時に注入に伴う反応が認められ、抗ヒスタミン薬又は副腎皮質ステロイドにより管理された。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。

#### 2.7.4.2.6.3　下痢及び炎症性腸疾患の悪化

##### 2.7.4.2.6.3.1　OPTIC-J 試験

OPTIC-J 試験では下痢を注目すべき有害事象として解析しなかった。

OPTIC-J 試験では、炎症性腸疾患の新規発症及び悪化として HLT「結腸炎（感染性を除く）」に該当する TEAE を解析した。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。

##### 2.7.4.2.6.3.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

TED01RV 試験では、テプロツムマブ群で重篤な下痢が 1 例、重篤な炎症性腸疾患が 1 例に認められた。いずれの被験者も炎症性腸疾患の病歴を有していた。病歴として炎症性腸疾患（クローン病）を有していたプラセボ群の 1 例には下痢又は炎症性腸疾患の悪化は認められなかった。TED01RV 試験で重篤な TEAE が認められたため、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。

関連する事象として、SMQ「非感染性下痢」（広域）及び HLT「結腸炎」（感染性を除く）に該当する有害事象を解析した。

二重遮蔽化集団では、下痢に関連する TEAE がプラセボ群で 7/86 例（8.1%）、テプロツムマブ群で 13/84 例（15.5%）に認められた（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.2）。1 件の下痢を除く全ての下痢に関連する TEAE が非重篤かつ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（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.2.6）。重度かつ重篤な下痢が 1 例（TED01RV 試験）に認められ、治験薬の投与中止に至った。本被験者は 7[redacted] 歳の女性で、痙攣を伴う大腸炎の病歴を有しており、本事象は潰瘍性大腸炎の病歴によると判断された（[5.3.5.1.1] TED01RV CSR for Treatment Period Section 14.3.3）。

炎症性腸疾患の悪化に関連する TEAE はプラセボ群では認められず、テプロツムマブ群で 1/84 例（1.2%）（TED01RV 試験）に認められた（炎症性腸疾患）（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.2）。本事象は重度かつ重篤と判断され、治験薬の投与中止に至った。本被験者は 4[redacted] 歳のアジア人女性であり、炎症性腸疾患による部分的腸切除の手術歴を有していた（[5.3.5.1.1] TED01RV CSR for Treatment Period Section 14.3.3）。炎症性腸疾患の悪化に関連する TEAE のデータベース検索結果

では、1 例に認められた重篤な下痢は検出されなかったが、本事象は大腸炎及び潰瘍性大腸炎の病歴に起因したために炎症性腸疾患の悪化に関連する TEAE と判断された。

OPTIC-X 集団では、51 例中 6 例（11.8%）（初回治療の被験者 5 例、2 回目治療の被験者 1 例）に 7 件の下痢に関連する TEAE が認められ、炎症性腸疾患の新規発症及び悪化は認められなかった（[5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.9.3)。いずれの TEAE も軽度であり、転帰は消失であった（[5.3.5.3.2］ISS Listing 2.2.6)。

OPTIC-X 集団では、追跡調査有害事象として 1 件の軽度の下痢が認められ、炎症性腸疾患の悪化に関連する有害事象は認められなかった（[5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.9.6)。下痢はテプロツムマブ最終投与の約 2.5 ヵ月後に発現し、6 日間持続した。治験薬と「関連なし」と判断された（[5.3.5.2.1］OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Section 12.3.1.4)。二重遮蔽化集団では、下痢又は炎症性腸疾患の悪化に関連する追跡調査有害事象は認められなかった（[5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.9.5)。

要約すると、全テプロツムマブ集団で 121 例中 19 例（15.7%）に 24 件の下痢に関連する TEAE が認められた（[5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.9.1)。痙攣を伴う大腸炎の病歴を有していた 1 例に認められた 1 件の重度かつ重篤な下痢を除き、いずれの事象も非重篤かつ軽度又は中等度であった。炎症性腸疾患の悪化に関連する重度かつ重篤な TEAE は、炎症性腸疾患の病歴を有していたテプロツムマブ群の 1 例に認められた（[5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.9.1)。2 件の重篤な TEAE（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判断された。活動性 TED 患者を対象とした海外第 3 相試験（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。なお、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。

#### 2.7.4.2.6.4　聴覚障害

##### 2.7.4.2.6.4.1　OPTIC-J 試験

聴覚障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ「聴覚障害」（狭域）及び HLT「難聴」に該当する有害事象を解析した。

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。

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、並びに耳管開放が 1 例に認められた。全ての事象が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。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、データベースロック時点での転帰は未消失であった。

聴覚障害に関連する TEAE の一覧を表 2.7.4-30 に示す。

## 表 2.7.4-30　聴覚障害に関連する有害事象（OPTIC-J 試験）

| Subject ID/ Age/Gender | System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term | Start Date Time (Trial Day/Teprotumumab Trial Day)/ End Date Time (Trial Day/Teprotumumab Trial Day) | TEAE for DM/ TEAE for OL/ CTCAE Grade | SAE/ Seriousness Criteria | Relationship to Trial Drug | Action(s) Taken with Trial Drug/ Other Action Taken | Outcome | AE is an Anaphylaxis?/ Infusion Reaction/ Intermittent Event? |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Placebo Group in Double-masked Treatment Period** | | | | | | | | |
| [redacted]/ 7[redacted]/M | 耳および迷路障害/ 感音性聴力低下/ 両耳の感音性聴力低下 | 20[redacted] (121/-47)/ Ongoing | Y/N/2 | N/- | Unrelated | DRUG WITHDRAWN/ CONCOMITANT MEDICATION | NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED | N/N/N |
| | 耳および迷路障害/ 聴力低下/ 両耳の聴力低下 | 20[redacted] (242/75)/ Ongoing | N/Y/2 | N/- | Related | DRUG WITHDRAWN/ NONE | NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED | N/N/N |
| **Teprotumumab Group in Double-masked Treatment Period** | | | | | | | | |
| [redacted]/ 4[redacted]/F | 耳および迷路障害/ 感音性聴力低下/ 両耳の感音性聴力低下 | 20[redacted] (38/38)/ Ongoing | Y/N/1 | N/- | Related | DOSE NOT CHANGED/NONE | NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED | N/N/Y |
| [redacted]/ 6[redacted]/M | 耳および迷路障害/ 耳鳴/ 両耳の耳鳴 | 20[redacted] (79/79)/ Ongoing | Y/N/2 | N/- | Related | DOSE NOT CHANGED/CONCOMITANT MEDICATION | NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED | N/N/Y |
| | 耳および迷路障害/ 聴力低下/ 症状を伴わない両耳の聴力低下 | 20[redacted] (92/92)/ Ongoing | Y/N/1 | N/- | Related | DOSE NOT CHANGED/NONE | NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED | N/N/Y |

表 2.7.4-30　聴覚障害に関連する有害事象（OPTIC-J 試験）

| Subject ID/ Age/Gender | System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim Term | Start Date Time (Trial Day/Teprotumumab Trial Day)/ End Date Time (Trial Day/Teprotumumab Trial Day) | TEAE for DM/ TEAE for OL/ CTCAE Grade | SAE/ Seriousness Criteria | Relationship to Trial Drug | Action(s) Taken with Trial Drug/ Other Action Taken | Outcome | AE is an Anaphylaxis?/ Infusion Reaction/ Intermittent Event? |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]/ 4[redacted]/F | 耳および迷路障害/ 耳鳴/ 両耳の耳鳴 | 20[redacted] (3/3)/ Ongoing | Y/N/1 | N/- | Related | DOSE NOT CHANGED/NONE | NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED | N/N/Y |
| | 耳および迷路障害/ 聴力低下/ 両耳の聴力低下 | 20[redacted] (61/61)/ 20[redacted] (61/61) | Y/N/1 | N/- | Related | DOSE NOT CHANGED/NONE | RECOVERED/ RESOLVED | N/N/N |
| [redacted]/ 7[redacted]/M | 耳および迷路障害/ 耳鳴/ 両耳の耳鳴 | 20[redacted] (29/29)/ Ongoing | Y/N/1 | N/- | Related | DOSE NOT CHANGED/CONCOMITANT MEDICATION | NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED | N/N/Y |
| | 耳および迷路障害/ 感音性聴力低下/ 両耳の感音性聴力低下の増悪 | 20[redacted] (52/52)/ Ongoing | Y/N/2 | N/- | Related | DRUG WITHDRAWN/ NONE | NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED | N/N/N |
| | 耳および迷路障害/ 耳管開放/ 右耳の耳管開放 | 20[redacted] (84/84)/ Ongoing | Y/N/2 | N/- | Related | DOSE NOT CHANGED/MULTIPLE: CONCOMITANT MEDICATION; CONCOMITANT PROCEDURE | NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED | N/N/N |

## 表 2.7.4-30　聴覚障害に関連する有害事象（OPTIC-J 試験）

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Listing 16.2.7.5

Abbreviations:　AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DM = double-masked; F = female; ID = identification; M = male; N = no; OL = open-label; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Y = yes.

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 during each 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.　In the Open-label treatment period, all subjects received teprotumumab.

Note:　Trial Day is calculated relative to the day of the first dose of trial drug (Teprotumumab or Placebo).

Note:　Teprotumumab Trial Day is calculated relative to the day of the first dose of Teprotumumab whether it occurs in the Double-masked treatment period or Open-label treatment period.

聴覚障害が発現した被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]（プラセボ群）：本被験者は喫煙歴を有しており、高血圧、脊柱管狭窄症、老人性難聴、バセドウ病、高眼圧症、耐糖能障害、及び角膜びらんの病歴を有していた。20[redacted]年に老人性難聴と診断され、左耳に補聴器を装着した。Day 121（6 回目の治験薬投与の 16 日後）に感音性聴力低下（医師記載名：両耳の感音性聴力低下）が発現した。感音性聴力低下は中等度であり、治験薬と「関連なし」と判断され、転帰は未消失であった。本被験者は感音性聴力低下のため二重遮蔽投与期間に 2 回治験薬を投与されず（Week 18 及び Week 21）、治験薬投与が中止された。感音性聴力低下に対し、Day 122～Day 127 にデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム 3.3 mg（左耳の鼓膜に投与）、Day 122～Day 129 にメコバラミン 500 µg 及びリマプロストアルファデクス 5 µg（それぞれ 1 日 3 回経口投与）、Day 122～Day 130 にアモキシシリン水和物 500 µg（1 日 3 回経口投与）が投与された。本被験者はオープンラベル投与期間に移行したが、オープンラベル投与期間に聴力低下が発現し、治験薬投与が中止された。
- 被験者番号 [redacted]（テプロツムマブ群）：本被験者は非喫煙者であり、甲状腺摘除、バセドウ病、口腔ヘルペス、突発性難聴［片耳（左右は不明）、20[redacted]年[redacted]月初めから 20[redacted]年[redacted]月まで］、及び乱視の病歴を有していた。Day 38（2 回目の治験薬投与の 16 日後）に両耳の感音性聴力低下が発現した。Day 64（Week 9 の治験薬投与日）の聴力検査で、高周波数レンジで軽度の難聴が認められた。500 Hz、1000 Hz、及び 2000 Hz の聴力の平均値は、右耳が 31.7 dB、左耳が 35.0 dB であった。また、左耳の鼓膜が薄くなっていた。症状に変化はなく（追加の聴力検査は実施しなかった）、二重遮蔽投与期間終了時の感音性聴力低下の転帰は未消失であった。感音性聴力低下に対する処置は施されなかった。感音性聴力低下は軽度であり、治験薬と「関連あり」と判断された。
- 被験者番号 [redacted]（テプロツムマブ群）：本被験者は喫煙者であり、脂質異常症、高尿酸血症、高血圧、2 型糖尿病、頭蓋内動脈瘤、良性前立腺肥大症、白内障手術、屈折障害、及びバセドウ病の病歴を有していた。Day 79（4 回目の治験薬投与の 13 日後）に両耳の耳鳴が発現した。耳鳴は中等度であり、転帰は未消失であった。Day 92～Day 160 にアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 1 g 及びニコチン酸アミド／パパベリン塩酸塩 2 錠（それぞれ 1 日 3 回経口投与）が投与され、いずれも Day 161 から 1 日 2 回投与に減量された。Day 92（5 回目の治験薬投与の 6 日後）の聴力検査で、高周波数レンジで軽度の難聴が認められ、TEAE（聴力低下）として報告された（医師記載名：症状を伴わない両耳の聴力低下）。聴力低下は軽度であり、二重遮蔽投与期間終了時の転帰は未消失であった。なお、本被験者では Day 86 に軽度の糖尿病（医師記載名：2 型糖尿病の増悪）も認められ、転帰は未消失であった。耳鳴、聴力低下、及び糖尿病はいずれも治験薬と「関連あり」と判断された。
- 被験者番号 [redacted]（テプロツムマブ群）：本被験者は非喫煙者であり、バセドウ病及び蕁麻疹の病歴を有していた。Day 3（治験薬初回投与の 2 日後）に両耳の耳鳴が発現し、転帰は未消失であった。Day 13 の聴力検査で、低音の聴覚閾値に軽度の上昇がみられ［125 Hz で 30 dB（右耳）及び 20 dB（左耳）、250 Hz で 30 dB（右耳）及び 20 dB（左耳）、500 Hz で 25 dB（右耳）及び 15 dB（左耳）］、軽度の難聴が認められた。Day 61（3 回目の治験薬投与

の 18 日後）に両耳の聴力低下が発現し、同日に消失した。Day 64 に耳不快感（医師記載名：両耳の詰まり感）が発現し、転帰は軽快であった。耳鳴、聴力低下、及び耳不快感に対する処置は施されず、いずれも軽度であり、治験薬と「関連あり」と判断された。なお、Day 71 の聴力検査で変化は認められなかった。

- 被験者番号 [redacted]（テプロツムマブ群）：本被験者は喫煙歴を有しており、脂質異常症、高血圧、耳管狭窄、感音性聴力低下、肝機能異常、緊張性膀胱、良性前立腺肥大症、及びバセドウ病の病歴を有していた。スクリーニング時の聴力検査で中等度の難聴が認められた。Day 29（2 回目の治験薬投与の 7 日後）に両耳の耳鳴が発現した。耳鳴は軽度であり、転帰は未消失であった。また、Day 52（3 回目の治験薬投与の 9 日後）に感音性聴力低下（医師記載名：両耳の感音性聴力低下の増悪）が発現した。感音性聴力低下は中等度であり、転帰は未消失であった。聴力はさらに増悪し、本被験者は感音性聴力低下のため二重遮蔽投与期間に 2 回治験薬を投与されず（Week 15 及び Week 21）、治験薬投与が中止された。Day 84（4 回目の治験薬投与の 18 日後）に右耳の耳管開放が発現した。耳管開放は中等度であり、転帰は未消失であった。耳鳴、感音性聴力低下、及び耳管開放はいずれも治験薬と「関連あり」と判断された。耳鳴及び耳管開放に対し、Day 84 からメコバラミン 0.5 mg（1 日 3 回経口投与）が投与された。

#### 2.7.4.2.6.4.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

SMQ「聴覚障害」（狭域）及び HLT「難聴」に該当する有害事象を解析した。

二重遮蔽化集団では、聴覚障害に関連する TEAE はプラセボ群では認められず、テプロツムマブ群で 8/84 例（9.5%）に認められた（自声強聴、難聴、耳管機能障害、耳管開放、聴覚過敏、及び聴力低下）（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.2）。このうち 1 例では聴覚障害に関連する追跡調査有害事象（テプロツムマブ最終投与 117 日後）も 1 件（片耳難聴）認められた（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.5、Listing 2.2.6）。また、この 8 例以外の 1 例に聴覚障害に関連する追跡調査有害事象（聴力低下）が認められた。本事象は OPTIC-X 試験への組入れ時に持続しており、OPTIC-X 試験の試験期間中に消失した（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.5、Listing 2.2.6）。

OPTIC-X 集団では、投与期間に 6/51 例（11.8%）（初回治療の被験者 4 例、2 回目治療の被験者 2 例）に非重篤な聴覚障害に関連する TEAE（自声強聴、聴力低下、及び耳鳴）が認められた（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.3）。この 6 例以外の 1 例（初回治療の被験者）に、非重篤な聴覚障害に関連する追跡調査有害事象（感音性難聴）が認められた（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.6）。投与期間に 3 例に発現した TEAE 及び追跡調査期間に 1 例に発現した追跡調査有害事象の転帰が未消失であった。

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験（投与期間及び追跡調査期間）では 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かつ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。これらの有害事象の詳細を表 2.7.4-31 に示す。

**表 2.7.4-31　聴覚障害に関連する有害事象（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）**

| Trial | Subject ID/ Age (yrs)/ Gender | MedDRA PT (severity, seriousness) | Time to Onset | Audiology Test Results | Outcome | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TED01RV | [redacted]/ 5[redacted]/Female | 聴覚過敏 (mild, nonserious) | Day 84 (1 day before the 5th infusion) | Day 112 – Right ear with mild hearing loss at 6 kHz, left ear with conductive to mixed hearing loss at 4-8 kHz, excellent word recognition bilaterally, normal tympanograms; Day 203 – stable from prior evaluation. | Recovered on Day 251 (~3.5 months after 8th infusion | Subject reported during Day 112 exam that her voice echoed when she spoke and that she has occasional bilateral tinnitus with brief episodes of dizziness; denied noise exposure. |
| TED01RV | [redacted]/ 4[redacted]/Female | 耳管機能障害 (moderate, nonserious) | Day 47 | Day 274 – Speech recognition scores 100% bilaterally, left ear with moderate mixed hearing loss with possible recruitment, right ear normal, normal typanograms; Day 497 – overall improvement compared to Day 274 evaluation. | Recovered on Day 68 | History of chronic sinusitis. Treated with prednisone 20 mg BID Days 62-66. |
| | | 片耳難聴 (moderate, nonserious) | Day 264 (~4 months after the 8th infusion) | | Not recovered | |
| TED01RV | [redacted]/ 6[redacted]/Male | 難聴 (mild, nonserious) | Approximately at the time of the 8th infusion | Day 222 – Word recognition 96% on right and 92% on left. Subject suffering from tinnitus with handicapping moderate high frequency sensorineural bilateral hearing loss. A hearing aid evaluation was recommended. | Not recovered | History of intermittent tinnitus after exposure to loud noise |
| OPTIC | [redacted]/ 7[redacted]/Female | 難聴 (moderate, nonserious) | Day 134 (1 week after 7th infusion) | Day 166 –peaked tympanograms in the normal pressure range and bilateral symmetrical "pantonal" hearing loss; Day 253 – improvement compared to previous exam. | Recovered on Day 337 | Not applicable |
| OPTIC-X | [redacted]/ 8[redacted]/Female | 聴力低下 (mild, nonserious) | ~2 months after the first dose of teprotumumab in OPTIC-X; during the month of 3rd and 4th infusions | Not done | Not recovered | Event onset was ~3 months after the event of *Deafness* resolved |

**表 2.7.4-31　聴覚障害に関連する有害事象（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）**

| Trial | Subject ID/ Age (yrs)/ Gender | MedDRA PT (severity, seriousness) | Time to Onset | Audiology Test Results | Outcome | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| OPTIC | [redacted]/ 6[redacted]/Male | 聴力低下 (moderate, nonserious) | Day 108 (2 days after 6th infusion) | Day 167 – Tympanometry was peaked and hearing threshold between 35 and 55 dB pantonal on right and 35 to 70 dB pantonal on left. | Recovered on Day 283 | Not applicable |
| OPTIC | [redacted]/ 4[redacted]/Female | 聴力低下 (mild, nonserious) | ~3 months after the 8th infusion | An evaluation performed approximately 1 year after the start of the event ([redacted]20) showed normal results for sound audiometry testing and otoscopic examination of both ears showed no diagnostic findings. | Recovered during OPTIC-X (see below) | Not applicable |
| OPTIC-X | [redacted]/ 4[redacted]/Female | 聴力低下 (mild, nonserious) | ~3 months after the 8th infusion in OPTIC | See above | Recovered 63 days after the 7th (last) infusion in OPTIC-X | Not applicable |
| OPTIC | [redacted]/ 3[redacted]/Female | 聴力低下 (mild, nonserious) | Day 75 (9 days after 4th infusion) | Not done | Recovered on Day 76 | Not applicable |
| OPTIC | [redacted]/ 3[redacted]/Female | 耳管開放 (mild, nonserious) | Day 153 (1 day after the 8th infusion) | Not done | Recovered on Day 304 | Events of *Rhinorrhoea* (from Day 151 through Day 152) and *Periodontitis* (Day 154; not recovered). |
| OPTIC | [redacted]/ 6[redacted]/Female | 自声強聴 (mild, nonserious) | Day 84 (day before 5th infusion) | Not done | Recovered after ~6 months | Events of *Ear discomfort* on Day 29 ([redacted]-20[redacted]) through [redacted]-20[redacted], *Dizziness* on Day 29 through Day 51 and *Oropharyngeal pain* on Day 81 through Day 87. History of allergic rhinitis and concomitant oropharyngeal pain treated with antihistamine. |
| OPTIC-X | [redacted]/ 6[redacted]/Female | 自声強聴 (mild, nonserious) | Day 28 (9 days after the 2nd infusion) | An audiogram was performed on [redacted] 20[redacted] (Day 121), but results have not been provided despite requests to the Investigator | Not recovered | The subject underwent bilateral eyelid surgery in [redacted] 20[redacted] that went well. |

**表 2.7.4-31　聴覚障害に関連する有害事象（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）**

| Trial | Subject ID/ Age (yrs)/ Gender | MedDRA PT (severity, seriousness) | Time to Onset | Audiology Test Results | Outcome | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| OPTIC-X | [redacted]/ 5 /Female | 聴力低下 (mild, nonserious) | Day 127 (day of 7th infusion) | Not done | Recovered ~5 months after the last (8th) infusion | Event of *Sinusitis bacterial* on Day 128; recovered within same time period as *Hypoacusis* |
| OPTIC-X | [redacted]/ 7 /Female | 聴力低下 (mild, nonserious) | Day 66 (2 days after the 4th infusion) | Not done | Recovered ~2 months after the last (8th) infusion | Not applicable |
| OPTIC-X | [redacted]/ 5 /Female | 感音性難聴 (mild, nonserious) | Day 222 (74 days after last [8th] infusion) | Not done | Not recovered | Event of *Ear discomfort* from Days 130 to 225. The subject had a hearing aid placed on Day 256. |
| OPTIC-X | [redacted]/ 5 /Female | 耳鳴 (mild, nonserious) | Unspecified date between the 4th and 6th infusions | Not done | Recovered within 8 months (within 6 months after last [8th] infusion) | Not applicable |
| OPTIC-X | [redacted]/ 6 /Female | 耳鳴 (mild, nonserious) | Day 1 | Day 183 – normal hearing sensitivity with the exception of mild sensorineural hearing loss at 500 Hz bilaterally. Tympanometry demonstrated normal middle ear pressure and normal static compliance bilaterally. | Recovered on Day 20 | Not applicable |
| | | 耳鳴 (mild, nonserious) | Day 84 (4 days after 5th infusion) | | Not recovered | |

Source: ［5.3.5.3.2］ISS Listings 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4 and 2.2.6, ［5.3.5.1.1］TED01RV CSR for Treatment Period Section 14.3.3.2 and Listing 16.1.6, ［5.3.5.1.2］OPTIC CSR for Treatment Period Listing 16.2.4.2, ［5.3.5.2.1］OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period
Abbreviations: BID = twice daily; ID = identification; ISS = Integrated Summary of Safety; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; yrs = years.

14 例のうち 8 例に認められた聴覚障害に関連する有害事象が、投与期間中又は治験薬の最終投与後約 2～6 ヵ月以内に消失した。残りの 6 例に認められた聴覚障害に関連する有害事象の転帰は未消失であり、詳細を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]：慢性副鼻腔炎の病歴を有しており、投与期間中に耳管機能障害が発現し、3 週間後に消失した。その後、追跡調査期間（治験薬最終投与の 4 ヵ月後）に片耳難聴が発現した。Day 497 の聴力検査の結果は Day 274 と比べて改善していた。
- 被験者番号 [redacted]：断続的な耳鳴（大きな音を聴いた後に発現）の病歴を有しており、治験薬の最終投与時付近で難聴が認められた。
- 被験者番号 [redacted]：OPTIC 試験で難聴が発現し、難聴が消失した約 3 ヵ月後、OPTIC-X 試験で聴力低下が認められた。
- 被験者番号 [redacted]：OPTIC 試験でのテプロツムマブの 5 回目投与 1 日前に自声強聴（左耳での断続的な反響）が認められ、自声強聴は約 6 ヵ月後に消失した。消失から約 4 ヵ月後、OPTIC-X 試験の Day 28（2 回目のテプロツムマブ投与 9 日後）に自声強聴が再び発現した。本事象は軽度であり、治験薬と「関連なし」と判断され、転帰は未消失であった。Day 121 に聴力検査が行われたが、治験責任医師に結果が提供されなかった。
- 被験者番号 [redacted]：Day 222（8 回目投与 74 日後）に感音性難聴が認められ、Day 130～Day 225 に耳不快感も認められた。Day 256 に補聴器の使用を開始した。
- 被験者番号 [redacted]：OPTIC 試験でプラセボを投与されており、OPTIC-X 試験で 2 件の耳鳴が認められた。Day 1 に 1 件目の耳鳴が発現し、テプロツムマブ投与期間中に消失したが、Day 84 に 2 件目の耳鳴が発現した（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.2.6）。

要約すると、TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験でテプロツムマブが投与された被験者のうち 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。二重遮蔽化集団では、プラセボ群には聴覚障害に関連する TEAE は認められなかった。認められた聴覚障害に関連する有害事象は全て非重篤であり、大部分が軽度であった。転帰は 8 例で消失、5 例で未消失、1 例で軽快であった。

#### 2.7.4.2.6.5　筋痙縮

##### 2.7.4.2.6.5.1　OPTIC-J 試験

OPTIC-J 試験では筋痙縮は注目すべき有害事象として解析されなかったため、筋痙縮（PT）の解析結果を示す。

二重遮蔽投与期間では、筋痙縮はプラセボ群では認められず、テプロツムマブ群では 3 例（11.1%）に 3 件認められた（表 2.7.4-18）。いずれの事象も非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。2 件が軽度であり、治験薬と「関連なし」と判断され、転帰は消失であった。残りの 1 件は中等度であり、治験薬と「関連あり」と判断され、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 4 例（17.4%）に 5 件の筋痙縮が認められた。いずれの事象も非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。重症度は 4 件が軽

度、1 件が中等度であった。2 件の軽度の筋痙縮が治験薬と「関連あり」と判断された。転帰は 1 件のみ未消失であった。

#### 2.7.4.2.6.5.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

筋痙縮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。

二重遮蔽化集団では、筋痙縮がプラセボ群で 6/86 例（7.0%）、テプロツムマブ群で 22/84 例（26.2%）に認められた（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.2）。OPTIC-X 集団では、筋痙縮が 22/51 例（43.1%）に認められ、このうち 18 例が初回治療の被験者であった（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.3）。

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験で、追跡調査有害事象として筋痙縮が 4/113 例（3.5%）に認められた（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.4）。OPTIC 試験のテプロツムマブ群の 1 例では、投与期間及び追跡調査期間の両方で筋痙縮が認められた（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.2.6）。OPTIC-X 集団では、3 例で投与期間及び追跡調査期間の両方で筋痙縮が認められた（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.2.6）。

全テプロツムマブ集団では、121 例中 41 例（33.9%）に 85 件の筋痙縮が認められた（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.9.1）。

認められた筋痙縮は全て非重篤であり、大部分が軽度であった。中等度の筋痙縮が、二重遮蔽化集団のテプロツムマブ群で 5 例、OPTIC-X 集団で 1 例に認められた。治験薬の投与中止に至った筋痙縮は OPTIC-X 集団の 1 例のみに認められた。本被験者では、OPTIC 試験（プラセボ群）で筋痙縮が発現し、OPTIC-X 試験への組入れ時に未消失であり、OPTIC-X 試験開始後に悪化した（[5.3.5.2.1] OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Section 12.3.1.3）。

筋痙縮は主に四肢及び胴体に認められ、下肢に最も多く認められた。顎顔面領域には認められなかった。

二重遮蔽化集団では、テプロツムマブ群で筋痙縮が認められた 22 例のうち、2 例に認められた各 1 件（重症度はいずれも軽度）の転帰が、投与期間完了時点で未消失であった。14 例では、テプロツムマブ最終投与の 7 日～約 7 ヵ月後に消失した（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.1.4、Listing 2.2.6）。6 例では、OPTIC 試験の投与期間に消失した（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.1.4、Listing 2.2.6）。

1 例（3[redacted] 歳の女性）では、筋痙縮が複数の部位（ふくらはぎ、太もも、肩、足、臀部、及び両手）に認められた。病歴（[5.3.5.1.1] TED01RV CSR for Treatment Period Listing 16.1.6）及び併用薬（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.1.3）からは筋痙縮のリスク増加は示唆されず、試験期間を通して血中カルシウム値、T3 値、及び T4 値は安定しており、基準範囲内であった（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.3.2）。Day 33（3 回目の治験薬投与前）に 1 回目の筋痙縮が発現し、metaxalone が投与された。両手に発現した筋痙縮が最後に消失した（治験薬の最終投与の 6.3 ヵ月後）（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.2.6）。

要約すると、臨床データから、テプロツムマブと筋痙縮の間に因果関係があることが示された。認められた筋痙縮は全て非重篤であり、大部分が軽度であった。二重遮蔽化集団で、治験薬の投与中止に至った筋痙縮は認められなかった。OPTIC-X 試験の組入れ時に筋痙縮が未消失であった初回治療の被験者 1 例では、重症度が中等度に悪化して治験薬投与が中止された。

#### 2.7.4.2.7　個別有害事象の文章による説明

活動性 TED 患者を対象とした国内試験（OPTIC-J 試験）及び海外試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）で死亡は認められなかった。重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者に関する叙述を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Section 14.3.3、［5.3.5.1.1］TED01RV CSR for Treatment Period Section 14.3.3、及び［5.3.5.1.2］OPTIC CSR for Treatment Period Section 14.3.3 に示す。OPTIC 試験で重篤な追跡調査有害事象が発現した被験者に関する叙述を［5.3.5.1.2］OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Section 14.3.3 に示す。

### 2.7.4.3　臨床検査値

#### 2.7.4.3.1　血液学的検査

##### 2.7.4.3.1.1　OPTIC-J 試験

二重遮蔽投与期間の血液学的検査パラメータについて、ベースラインからの平均変化量を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.4.1.1 に示す。いずれの来院でも、平均変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。

血小板数のシフトテーブルを表 2.7.4-32 に示す。両投与群の大部分の被験者で、ベースライン時の血小板数は正常値であり、二重遮蔽投与期間を通して基準範囲内で維持された。

二重遮蔽投与期間に、血液学的検査パラメータの異常に関連する TEAE は認められなかった。

## 表 2.7.4-32　二重遮蔽投与期間：血小板数のシフトテーブル（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団）

| | Placebo (N=27) | | | | | Teprotumumab (N=27) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Category at Baseline Visit | | | | | Category at Baseline Visit | | | | |
| Parameter (Unit)<br>Visit<br>Results | Low<br>n (%) | Normal<br>n (%) | High<br>n (%) | Missing<br>n (%) | Total<br>n (%) | Low<br>n (%) | Normal<br>n (%) | High<br>n (%) | Missing<br>n (%) | Total<br>n (%) |
| Week 6 | | | | | | | | | | |
| Low | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 | 1 (3.7) |
| Normal | 0 | 23 (85.2) | 2 (7.4) | 0 | 25 (92.6) | 0 | 22 (81.5) | 3 (11.1) | 0 | 25 (92.6) |
| High | 0 | 0 | 2 (7.4) | 0 | 2 (7.4) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 1 (3.7) |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 0 | 23 (85.2) | 4 (14.8) | 0 | 27 (100.0) | 0 | 23 (85.2) | 4 (14.8) | 0 | 27 (100.0) |
| Week 12 | | | | | | | | | | |
| Low | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 | 1 (3.7) |
| Normal | 0 | 22 (81.5) | 3 (11.1) | 0 | 25 (92.6) | 0 | 22 (81.5) | 3 (11.1) | 0 | 25 (92.6) |
| High | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 1 (3.7) |
| Missing | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 0 | 23 (85.2) | 4 (14.8) | 0 | 27 (100.0) | 0 | 23 (85.2) | 4 (14.8) | 0 | 27 (100.0) |
| Week 18 | | | | | | | | | | |
| Low | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Normal | 0 | 22 (81.5) | 2 (7.4) | 0 | 24 (88.9) | 0 | 23 (85.2) | 4 (14.8) | 0 | 27 (100.0) |
| High | 0 | 0 | 2 (7.4) | 0 | 2 (7.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Missing | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 0 | 23 (85.2) | 4 (14.8) | 0 | 27 (100.0) | 0 | 23 (85.2) | 4 (14.8) | 0 | 27 (100.0) |
| Week 24 | | | | | | | | | | |
| Low | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 | 1 (3.7) |
| Normal | 0 | 23 (85.2) | 2 (7.4) | 0 | 25 (92.6) | 0 | 21 (77.8) | 3 (11.1) | 0 | 24 (88.9) |
| High | 0 | 0 | 2 (7.4) | 0 | 2 (7.4) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 1 (3.7) |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 | 1 (3.7) |
| Total | 0 | 23 (85.2) | 4 (14.8) | 0 | 27 (100.0) | 0 | 23 (85.2) | 4 (14.8) | 0 | 27 (100.0) |

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.4.1.3

Note:　Baseline is the last observation before the first dose of trial treatment.

Note:　Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population of each treatment group.

#### 2.7.4.3.1.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

##### 2.7.4.3.1.2.1　ベースラインからの平均変化量

二重遮蔽化集団の血液学的検査パラメータについて、ベースラインからの平均変化量を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.4.1.1 に示す。平均変化量からは臨床的に重要な変化は示唆されなかった。テプロツムマブ群では、ヘモグロビン、赤血球数、好中球割合、及び血小板数にベースラインからのわずかな減少が認められ、リンパ球割合にベースラインからのわずかな増加が認められた。プラセボ群と差が認められたが、臨床的に意味がある差ではなく、臨床的イベントとも関連しないと考えられた。

##### 2.7.4.3.1.2.2　ベースラインからの変化

二重遮蔽化集団の血液学的検査パラメータについて、シフトテーブルを［5.3.5.3.2］ISS Table 2.4.1.2 に示す。両投与群の大部分の被験者で、全ての血液学的検査パラメータがベースライン時に正常値であり、投与期間を通して基準範囲内で維持された。赤血球数が正常値から低値に変化した被験者の割合、及びリンパ球割合が正常値から高値へ変化した被験者の割合は、投与期間を通してプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で一貫して高かった。ヘモグロビン及び好中球割合が正常値から変化した被験者の割合にも投与群間で差が認められたが、一貫した差ではなく、程度も小さかった。

赤血球数が正常値から低値へ変化した被験者の割合は、Week 9 までの期間ではプラセボ群で 0%～4.8%、テプロツムマブ群で 3.8%～10.4%であり、Week 12～Week 24 の期間ではプラセボ群で 0%～3.7%、テプロツムマブ群で 12.8%～18.8%であった。Week 24 では、赤血球数が正常値から低値へ変化した被験者の割合がテプロツムマブ群では 17.7%であったのに対して、プラセボ群では認められなかった。テプロツムマブ群で投与期間のいずれかの時点で赤血球数が正常値から低値に変化した被験者は 21 例であり、このうち 14 例ではベースライン値が基準範囲の下限付近であった。5 例では 1 時点のみで低値に変化し、16 例では複数の時点で低値に変化した。最小値は、女性で 3.4～4.0 × $10^{12}$/L（基準範囲下限：TED01RV 試験で 3.8 × $10^{12}$/L、OPTIC 試験で 4.1 × $10^{12}$/L）、男性で 4.2～4.5 × $10^{12}$/L（基準範囲下限：TED01RV 試験で 4.5 × $10^{12}$/L、OPTIC 試験で 4.6 × $10^{12}$/L）であった。

投与期間中にリンパ球割合が正常値から高値に変化した被験者の割合は、プラセボ群で 0%～5.1%、テプロツムマブ群で 7.5%～18.8%であったが、Week 24 では両投与群で同程度であった（プラセボ群 5.1%、テプロツムマブ群 8.9%）。

二重遮蔽化集団の血小板数減少について、ベースライン後の CTCAE 最大グレード別のシフトテーブルを示す（表 2.7.4-33）。投与期間に認められた正常値からの最大変化は、いずれの投与群でもグレード 1 であった。正常値からグレード 1 に変化した被験者の割合はプラセボ群（8.1%）と比べてテプロツムマブ群（19.3%）で高かったが、認められた血小板減少は臨床的に意味があるとは判断されなかった。血小板数減少が認められた被験者に、関連する出血性イベントは認められなかった。

**表 2.7.4-33　二重遮蔽投与期間：血小板数減少のシフトテーブル（ベースライン後の CTCAE 最大グレード別）（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団）**

| | Number (%) of Subjects[a] | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | | | | | | Teprotumumab | | | | | |
| Visit | Baseline | | | | | | | | | | | |
| CTCAE Grade[b] | NL | 1 | 2 | 3 | 4 | Total | NL | 1 | 2 | 3 | 4 | Total |
| Highest Post-Baseline Grade | (N=86) | | | | | | (N=83) | | | | | |
| Normal | 76 (88.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 76 (88.4) | 66 (79.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 66 (79.5) |
| Grade 1 | 7 (8.1) | 3 (3.5) | 0 | 0 | 0 | 10 (11.6) | 16 (19.3) | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 17 (20.5) |
| Grade 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 83 (96.5) | 3 (3.5) | 0 | 0 | 0 | 86 (100) | 82 (98.8) | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 83 (100) |

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Table 2.4.1.3
Abbreviations:　CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS = Integrated Summary of Safety; LLN = lower limit of normal; NL = normal.
a) Percentages are based on the number of subjects with non-missing values at the given visit and Baseline in the Double-masked Population in each treatment group.
b) Grade 1 = platelet count ≥75 × $10^9$/L - <LLN; Grade 2 = platelet count ≥50 - <75 × $10^9$/L; Grade 3 = platelet count ≥25 - <50 × $10^9$/L; Grade 4 = platelet count <25 × $10^9$/L.

### 2.7.4.3.2　血液生化学的検査

#### 2.7.4.3.2.1　OPTIC-J 試験

二重遮蔽投与期間の血液生化学的検査パラメータについて、ベースラインからの平均変化量を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.4.2.1 に示す。いずれの来院でも、平均変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。

空腹時血糖値及び HbA1c について、平均値の推移を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Figure 13 及び Figure 14 に、ベースラインからの変化量を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.4.2.1 及び Table 14.3.4.4.1 に示す。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。

高血糖及び低血糖について、ベースラインからの CTCAE グレードの変化を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.4.4.7 に示す。正常［空腹時血糖値が基準範囲上限（ULN）以下］からグレード 1 の高値（ULN 超かつ 8.9 mmol/L 以下）に変化した被験者は、Week 6 及び Week 12 にプラセボ群で 3 例（11.1%）、テプロツムマブ群で 8 例（29.6%）、Week 18 にプラセボ群で 1 例（3.7%）、テプロツムマブ群で 7 例（25.9%）、Week 24 にプラセボ群で 2 例（7.4%）、テプロツムマブ群で 7 例（25.9%）であった。Week 18 及び Week 24 にテ

プロツムマブ群の 1 例（3.7%）が正常からグレード 2 の高値（8.9 超かつ 13.9 mmol/L 以下）に変化した。

空腹時血糖値及び HbA1c のベースラインからの変化に関連する TEAE（高血糖）を 2.7.4.2.6.1 に示した。

二重遮蔽投与期間に、テプロツムマブ群の 3 例及びプラセボ群の 1 例に血液生化学的検査パラメータに関連する TEAE が認められた。

- 被験者番号 [redacted]（テプロツムマブ群）：Day 85～Day 127 に γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が発現した。本事象は重症度が軽度であり、治験薬と「関連あり」と判断された。本被験者の γ-グルタミルトランスフェラーゼ値（基準範囲：10.0～49.0 U/L）は Day 1 に 39 U/L であり、Week 6 に 59 U/L（グレード 1）、Week 12 に 90 U/L（グレード 1）に増加し、Week 18（Day 127）では 49 U/L であった。本被験者は二重遮蔽投与期間に 8 回全ての治験薬投与を受け、オープンラベル投与期間で投与を継続中である。その他の肝酵素及びビリルビン値は二重遮蔽投与期間を通して基準範囲内であった。本被験者はアルコールを摂取しており、γ-グルタミルトランスフェラーゼはアルコール摂取に対して最も感度が高い肝酵素である。
- 被験者番号 [redacted]（テプロツムマブ群）：Day 163～Day 188 に γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び C-反応性蛋白増加が発現した。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は重度、C-反応性蛋白増加は中等度であった。いずれの事象も治験薬と「関連なし」と判断された。本被験者の γ-グルタミルトランスフェラーゼ値は Day 1 に 79 U/L であり、Week 6 に 109 U/L（グレード 1）、Week 12 に 198 U/L（グレード 2）、Week 18 に 131 U/L（グレード 2）、Week 24 に 356 U/L（グレード 3）に増加した。本被験者は 8 回全ての治験薬投与を受け、試験を完了した。その他の肝酵素及びビリルビン値は、Week 24 にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値及びアルカリホスファターゼ値のわずかな増加が認められたことを除き、二重遮蔽投与期間を通して基準範囲内であった。本被験者はアルコールを摂取しており、γ-グルタミルトランスフェラーゼはアルコール摂取に対して最も感度が高い肝酵素である。
- 被験者番号 [redacted]（テプロツムマブ群）：Day 106～Day 162 に肝機能異常（肝機能異常の悪化）が認められた。本事象は重症度が中等度であり、治験薬と「関連なし」と判断された。本被験者は肝機能異常の病歴を有していたとともにアルコールを摂取していた。ベースラインの ALT 値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ値はグレード 1（それぞれ 95 U/L、55 U/L、79 U/L）であった。Week 12 来院の 21 日後（計画外の Day 106 来院）では、ALT 値はグレード 2（176 U/L）、AST 値及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ値はグレード 1（それぞれ 66 U/L、101 U/L）であった。Week 18 では、ALT 値はグレード 2（136 U/L）、AST 値及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ値はグレード 1（それぞれ 67 U/L、83 U/L）であった。Week 24（Day 162）では、ALT 値はグレード 2（129 U/L）、AST 値及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ値はグレード 1（そ

れぞれ 51 U/L、73 U/L）であった。ベースライン及び二重遮蔽投与期間中のアルカリホスファターゼ値及びビリルビン値は基準範囲内であった。

#### 2.7.4.3.2.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

血糖値及び HbA1c 値の変化量は、注目すべき有害事象（高血糖）の項で考察した（2.7.4.2.6.1）。

##### 2.7.4.3.2.2.1　ベースラインからの平均変化量

二重遮蔽化集団の血液生化学的検査パラメータについて、ベースラインからの平均変化量を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.4.2.1 に示す。平均変化量からは、臨床的に重要な変化は示唆されなかった。アルカリホスファターゼ値の低下はプラセボ群（範囲：−1.8～−11.8 U/L）と比べてテプロツムマブ群（範囲：−11.3～−24.4 U/L）で大きかったが、臨床的に意味がある差とは判断されなかった。

##### 2.7.4.3.2.2.2　ベースラインからの変化

二重遮蔽化集団の血液生化学的検査パラメータについて、シフトテーブルを［5.3.5.3.2］ISS Table 2.4.2.2 に示す。両投与群の大部分の被験者で、全ての血液生化学的検査パラメータがベースライン時に正常値であり、投与期間を通して基準範囲内で維持された。

アルカリホスファターゼが高値から正常値へ変化した被験者の割合は、Week 3～Week 24 の期間でプラセボ群（範囲：1.2%～5.1%）と比べてテプロツムマブ群（範囲：16.0%～20%）で高かった。

##### 2.7.4.3.2.2.3　個々の臨床的に重要な異常

二重遮蔽化集団で、ベースライン後に肝機能検査値の異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4-34 に示す。プラセボ群及びテプロツムマブ群の各 1 例が、投与期間中に AST 値 3 ×ULN 以上かつ ALT 値 5 × ULN 以上を示した。

- 被験者番号 [redacted]（テプロツムマブ群）：ベースライン時の ALT 値及び AST 値は基準範囲内であった（基準範囲：それぞれ 0～33 U/L 及び 14～34 U/L）。Week 18 に ALT 値及び AST 値の増加が認められた（それぞれ 94 U/L 及び 56 U/L）。Week 24 までに ALT 値は 3 × ULN 以上（105 U/L）に増加し、AST 値はわずかに増加した（43 U/L）。2 週間後の再検査では、ALT 値が 5 × ULN 以上（222 U/L）、AST 値が 3 × ULN 以上（128 U/L）であった。本被験者はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の病歴を有していた［投与期間を通して 282～381 U/L（基準範囲：0～37 U/L）］。ビリルビン値は投与期間を通して基準範囲内であった。追跡調査期間中に ALT 値及び AST 値は回復した（Week 36 及び Week 72 の ALT 値はそれぞれ 90 U/L 及び 30 U/L、AST 値はそれぞれ 43 U/L 及び 24 U/L）。本被験者に TEAE 又は追跡調査有害事象は認められなかった。

テプロツムマブ群の別の 1 例が、投与期間中に総ビリルビン値 2 × ULN 以上を示した。

- 被験者番号 [redacted]（テプロツムマブ群）：ベースライン時のビリルビン値は高値であり（24.3 μmol/L；基準範囲：5.1～20.5 μmol/L）、Week 3 に 2 × ULN 以上（46.5 μmol/L）に増加

した。Day 24（Week 3）に血中ビリルビン増加が TEAE として報告され、非重篤かつ軽度、治験薬と「おそらく関連なし」と判断された。Week 6 にビリルビン値のわずかな減少（40.3 μmol/L）が認められた。本被験者は病歴としてヒト免疫不全ウイルスを有しており、複数の抗レトロウイルス薬が投与されていた。試験期間中の ALT 値及び AST 値は基準範囲内であった。TEAE として Day 46 に発現した脱水及び Day 51 に発現した重篤な大腸菌性敗血症により、治験薬投与が中止された。

**表 2.7.4-34　二重遮蔽投与期間：ベースライン後の肝機能検査値異常（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団）**

| Variable<br>Category | n/N (%)<br>Placebo<br>(N=86) | n/N (%)<br>Teprotumumab<br>(N=84) |
|---|---|---|
| **Number of subjects**[a] | | |
| ALT | | |
| ≥3 × ULN | 1/85 (1.2) | 1/83 (1.2) |
| ≥5 × ULN | 1/85 (1.2) | 1/83 (1.2) |
| ≥10 × ULN | 0 | 0 |
| AST | | |
| ≥3 × ULN | 1/85 (1.2) | 1/83 (1.2) |
| ≥5 × ULN | 0 | 0 |
| ≥10 × ULN | 0 | 0 |
| Total bilirubin ≥2 × ULN | 0 | 1/83 (1.2) |
| ALT and/or AST ≥3 × ULN and Total Bilirubin ≥2 × ULN at same visit | 0 | 0 |

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Table 2.4.2.4
Abbreviations:　ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; ISS = Integrated Summary of Safety; ULN = upper limit of normal.
a)　Percentages are based on the number of subjects with non-missing values at any post-Baseline visit in the Double-masked Population in each treatment group for that laboratory parameter.

TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験で Hy’s law の基準に該当した被験者はいなかった。

### 2.7.4.3.3　甲状腺機能検査

#### 2.7.4.3.3.1　OPTIC-J 試験

二重遮蔽投与期間の甲状腺機能検査パラメータについて、ベースラインからの平均変化量を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.4.3.1 に示す。投与群間でベースラインからの平均変化量に臨床的に意味がある差は認められず、投与期間を通して一貫した傾向は認められなかった。医学的評価の結果、甲状腺機能検査値に臨床的に意味がある異常は認められなかった。

#### 2.7.4.3.3.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

##### 2.7.4.3.3.2.1　ベースラインからの平均変化量

二重遮蔽化集団の甲状腺機能検査パラメータについて、ベースラインからの平均変化量を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.4.4.1 に示す。投与群間でベースラインからの平均変化量に臨床的に意味がある差は認められず、投与期間を通して一貫した傾向は認められなかった。

##### 2.7.4.3.3.2.2　ベースラインからの変化

二重遮蔽化集団の甲状腺機能検査パラメータについて、シフトテーブルを［5.3.5.3.2］ISS Table 2.4.4.2 に示す。両投与群の大部分の被験者で、遊離トリヨードサイロニン及び遊離サイロキシンがベースライン時に正常値であり、投与期間を通して基準範囲内で維持された。

#### 2.7.4.3.4　尿検査

##### 2.7.4.3.4.1　OPTIC-J 試験

OPTIC-J 試験では尿検査を実施しなかった。

#### 2.7.4.3.4.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

##### 2.7.4.3.4.2.1　ベースラインからの平均変化量

二重遮蔽化集団の尿検査パラメータについて、ベースラインからの平均変化量を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.4.3.1 に、尿定性検査の結果を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.4.3.2 に示す。平均変化量及び尿定性検査のいずれでも、投与群間で臨床的に意味がある差は認められなかった。

##### 2.7.4.3.4.2.2　ベースラインからの変化

二重遮蔽化集団の尿検査パラメータについて、シフトテーブルを［5.3.5.3.2］ISS Table 2.4.3.3 に示す。両投与群の大部分の被験者で、尿検査パラメータがベースライン時に正常であり、投与期間を通して正常であった。正常から異常に変化した被験者の割合に、投与群間で臨床的に意味がある差は認められなかった。

### 2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

#### 2.7.4.4.1　バイタルサイン

##### 2.7.4.4.1.1　OPTIC-J 試験

二重遮蔽投与期間のバイタルサイン及び体重について、ベースラインからの平均変化量を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.4.6.1 に示す。バイタルサイン（体温、収縮期血圧及び拡張期血圧、心拍数、並びに呼吸数）及び体重のベースラインからの平均変化量に、投与群間で臨床的に意味がある差は認められなかった。

Week 9 及び Week 24 の体重減少を CTCAE グレード別に表 2.7.4-35 に示す。両投与群ともに、Week 9 では全ての被験者、Week 24 では大部分の被験者がグレード 0（ベースラインからの変化率が 5%未満）であった。Week 24 では、プラセボ群の 3 例（11.1%）、テプロツムマブ群の 1 例

（3.7%）にグレード 1（ベースラインからの変化率が 5%以上 10%未満）の体重減少が認められた。グレード 2 以上の体重減少は認められなかった。

二重遮蔽投与期間を通して、体重減少又は体重増加に関連する TEAE は認められなかった。

**表 2.7.4-35　二重遮蔽投与期間：CTCAE グレード別の体重減少（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団）**

| Visit<br>Grade | Placebo (N=27)<br>n (%) | Teprotumumab (N=27)<br>n (%) |
|---|---|---|
| Week 9 | | |
| Grade 0 | 27 (100.0) | 27 (100.0) |
| Grade 1 | 0 | 0 |
| Grade 2 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 |
| Missing | 0 | 0 |
| Week 24 | | |
| Grade 0 | 24 (88.9) | 26 (96.3) |
| Grade 1 | 3 (11.1) | 1 (3.7) |
| Grade 2 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 |
| Missing | 0 | 0 |

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.4.6.3
Abbreviations:　CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.
Note:　Percentages are based on the number of subjects with non-missing values at the given visits and Baseline in the safety population of each treatment group.
Note:　Weight Loss:　Grade 0 = <5% decrease from Baseline; Grade 1 = 5% to < 10% decrease from Baseline; Grade 2 = 10% to <20% decrease from Baseline; Grade 3 = ≥20% decrease from Baseline.

### 2.7.4.4.1.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

二重遮蔽化集団の体温、収縮期血圧及び拡張期血圧、心拍数、並びに呼吸数のベースラインからの平均変化量に、投与群間で臨床的に意味がある差は認められなかった（［5.3.5.3.2］ISS Table 2.5.1）。

プラセボ群では体重のわずかな増加が認められ（Week 12 に 0.99 kg、Week 24 に 1.67 kg）、テプロツムマブ群では体重のわずかな減少が認められた（Week 12 に−0.84 kg、Week 24 に−1.36 kg）（［5.3.5.3.2］ISS Table 2.5.1）。

二重遮蔽化集団の体重増加又は体重減少を CTCAE グレード別に表 2.7.4-36 に示す。両投与群の大部分の被験者で、Week 12 及び Week 24 のいずれでもベースラインからの体重の変化率は 5%未満であった。しかし、グレード 1 又はグレード 2 の体重増加が認められた被験者の割合は、Week 12 及び Week 24 のいずれでもテプロツムマブ群（1.3%及び 11.8%）と比べてプラセボ群（16.3%及び 27.8%）で高かった。

Week 12 にグレード 1 又はグレード 2 の体重減少が認められた被験者の割合は、両投与群で同程度であった。Week 24 にグレード 1、グレード 2、又はグレード 3 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。テプロツム

マブ群では、Week 24 の体重減少はグレード 1 が 10 例、グレード 2 が 3 例、グレード 3 が 1 例であったが、いずれの被験者にも体重減少に関連する TEAE は認められなかった（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.2.1）。テプロツムマブ群のこれらの被験者のベースラインの体重は 59.9～111.0 kg であり、体重減少の範囲は−3.8～−19.0 kg であった（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.4）。データベースロック後に治験実施医療機関から追加で得られた情報によると、グレード 3 の体重減少（19 kg）が認められた 1 例は意図的に減量していた。

**表 2.7.4-36　二重遮蔽投与期間：CTCAE グレード別の体重増加又は体重減少（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団）**

| Visit | Number (%) of Subjects[a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Weight Gain[b] | | Weight Loss[c] | |
| CTCAE Grade | Placebo | Teprotumumab | Placebo | Teprotumumab |
| **Week 12** | **(N=80)** | **(N=79)** | **(N=80)** | **(N=79)** |
| Grade 0 | 67 (83.8) | 78 (98.7) | 75 (93.8) | 73 (92.4) |
| Grade 1 | 11 (13.8) | 1 (1.3) | 4 (5.0) | 4 (5.1) |
| Grade 2 | 2 (2.5) | 0 | 1 (1.3) | 2 (2.5) |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Week 24** | **(N=79)** | **(N=76)** | **(N=79)** | **(N=76)** |
| Grade 0 | 57 (72.2) | 67 (88.2) | 77 (97.5) | 62 (81.6) |
| Grade 1 | 18 (22.8) | 8 (10.5) | 1 (1.3) | 10 (13.2) |
| Grade 2 | 4 (5.1) | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 3 (3.9) |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) |

Source:　[5.3.5.3.2] ISS Table 2.5.2
Abbreviations:　CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS = Integrated Summary of Safety.
a) Percentages are based on the number of subjects with non-missing values at the given visit and Baseline in the Double-masked Population in each treatment group.
b) Weight Gain:　Grade 0 = <5% increase from Baseline; Grade 1 = 5% to <10% increase from Baseline; Grade 2 = 10% to <20% increase from Baseline; Grade 3 = ≥20% increase from Baseline.
c) Weight Loss:　Grade 0 = <5% decrease from Baseline; Grade 1 = 5% to <10% decrease from Baseline; Grade 2 = 10% to <20% decrease from Baseline; Grade 3 = ≥20% decrease from Baseline.

テプロツムマブ群の 5 例（6.0%）に TEAE として軽度又は中等度の体重減少が認められ、そのうち 1 例に認められた事象は、治験薬と「関連なし」と判断された（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.2.2.2、Table 2.2.5.2、Listing 2.2.1）。残りの 4 例に認められた事象は、治験薬と「関連あり」と判断され、そのうち 1 例では Week 12 に軽度の体重減少が認められた。本被験者では炎症性腸疾患のために試験が中止され、中止時来院で体重を測定しなかった。残りの 3 例では Week 12 及び Week 24 に CTCAE グレード基準による体重減少に該当せず、体重のベースラインからの変化率は 5%未満（減少又は増加）であった。プラセボ群の被験者に TEAE としての体重減少は認められなかった。

#### 2.7.4.4.2　心電図検査

##### 2.7.4.4.2.1　OPTIC-J 試験

OPTIC-J 試験では ECG 検査を実施しなかった。

##### 2.7.4.4.2.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

二重遮蔽化集団の ECG についてシフトテーブルを［5.3.5.3.2］ISS Table 2.6 に示す。

テプロツムマブ群の全ての被験者で、ベースライン及び投与期間を通して ECG 所見は正常又は臨床的に重要でない異常であった（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.6、Listing 2.5）。

プラセボ群の 1 例に臨床的に重要な異常（ST 部分及び T 波の異常）が認められた（[5.3.5.3.2] ISS Table 2.6、Listing 2.5）。この異常は TEAE として中等度の心電図異常と報告され、治験薬と「おそらく関連なし」と判断された（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.2.1）。プラセボ群の別の 2 例にも臨床的に重要な異常が認められた（[5.3.5.3.2] ISS Listing 2.5）。1 例（TED01RV 試験）では Week 12 の投与後に下壁誘導 Q 波が認められ、もう 1 例（OPTIC 試験）では早期再分極を伴う ST 上昇が認められた。いずれの異常も TEAE としては報告されなかった。

#### 2.7.4.4.3　免疫原性

##### 2.7.4.4.3.1　OPTIC-J 試験

二重遮蔽投与期間の ADA 評価結果を［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.4.8.5 に示す。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。

##### 2.7.4.4.3.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

二重遮蔽化集団の ADA 評価結果を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.3 に示す。TED01RV 試験及び OPTIC 試験で、治験薬投与開始前（ベースライン）、Week 3、Week 9、Week 24、並びに該当する場合は Week 36 及び Week 72 に ADA を評価した。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。テプロツムマブ群の 4 例（TED01RV 試験 2 例、OPTIC 試験 2 例）に ADA 陽性が認められた。

TED01RV 試験の 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 試験の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。

### 2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

OPTIC-J 試験の二重遮蔽投与期間に認められた TEAE を年齢別及び性別に示す。本項では、二重遮蔽投与期間にいずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE を主に示す（表 2.7.4-18）。

併合解析では、二重遮蔽化集団、OPTIC-X 集団、及び全テプロツムマブ集団で認められた TEAE を内因性要因（年齢、性別、人種、及び民族）及び外因性要因（喫煙状況）による部分集団別に示す。本項では、二重遮蔽化集団のいずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE を主に示す（表 2.7.4-20）。二重遮蔽化集団に認められた内因性要因及び外因性要因別の全ての TEAE を［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.3.1.2、Table 2.2.3.2.2、Table 2.2.3.3.2、Table 2.2.3.4.2、及び Table 2.2.3.5.2 に示す。

#### 2.7.4.5.1　内因性要因

##### 2.7.4.5.1.1　年齢

###### 2.7.4.5.1.1.1　OPTIC-J 試験

二重遮蔽投与期間にいずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE を年齢別（65 歳未満、65 歳以上）に表 2.7.4-37 に示す。65 歳未満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。プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で発現割合が 10.0%以上高かった TEAE は、季節性アレルギー、筋痙縮、及び脱毛症であった。

65 歳以上の被験者数は少なかったため（プラセボ群 4 例、テプロツムマブ群 2 例）、投与群間で意味のある比較をすることができなかった。

**表 2.7.4-37　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年齢別の TEAE（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Number (%) of Subjects | | | |
|---|---|---|---|---|
| | <65 years | | ≥65 years | |
| | Placebo (N=23) | Tepro (N=25) | Placebo (N=4) | Tepro (N=2) |
| Any TEAEs | 17 (73.9) | 23 (92.0) | 4 (100) | 2 (100) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 7 (28.0) | 1 (25.0) | 1 (50.0) |
| 耳不快感 | 0 | 2 (8.0) | 0 | 0 |
| 聴力低下 | 0 | 2 (8.0) | 0 | 0 |
| 感音性聴力低下 | 0 | 1 (4.0) | 1 (25.0) | 1 (50.0) |
| 耳鳴 | 0 | 2 (8.0) | 0 | 1 (50.0) |
| 眼障害 | 2 (8.7) | 6 (24.0) | 0 | 0 |
| ドライアイ | 0 | 2 (8.0) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 2 (8.7) | 9 (36.0) | 0 | 1 (50.0) |
| 上腹部痛 | 0 | 2 (8.0) | 0 | 0 |
| 下痢 | 1 (4.3) | 2 (8.0) | 0 | 1 (50.0) |
| 口内炎 | 0 | 2 (8.0) | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 3 (12.0) | 0 | 2 (100) |
| 季節性アレルギー | 0 | 3 (12.0) | 0 | 1 (50.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 8 (34.8) | 6 (24.0) | 1 (25.0) | 0 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 3 (13.0) | 4 (16.0) | 0 | 0 |
| 麦粒腫 | 2 (8.7) | 0 | 0 | 0 |
| 上咽頭炎 | 2 (8.7) | 2 (8.0) | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (4.3) | 4 (16.0) | 0 | 0 |
| 節足動物咬傷 | 0 | 2 (8.0) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 1 (4.3) | 3 (12.0) | 1 (25.0) | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 2 (8.0) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (4.3) | 4 (16.0) | 0 | 1 (50.0) |
| 糖尿病 | 0 | 2 (8.0) | 0 | 0 |
| 高血糖 | 0 | 1 (4.0) | 0 | 1 (50.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (13.0) | 4 (16.0) | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 0 | 3 (12.0) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 3 (13.0) | 3 (12.0) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 2 (8.7) | 2 (8.0) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (13.0) | 8 (32.0) | 1 (25.0) | 0 |
| 脱毛症 | 0 | 5 (20.0) | 0 | 0 |
| 接触皮膚炎 | 0 | 2 (8.0) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 0 | 2 (8.0) | 0 | 0 |
| 湿疹 | 0 | 2 (8.0) | 0 | 0 |

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.2.7
Abbreviations:　AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Tepro = teprotumumab.
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.

### 2.7.4.5.1.1.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

二重遮蔽化集団のいずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE を年齢別（65 歳未満、65 歳以上）に表 2.7.4-38 に示す。65 歳未満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。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 TEAE は、筋痙縮、悪心、脱毛症、味覚異常、及び皮膚乾燥であった。

65 歳以上の被験者は少なかったため（プラセボ群 13 例、テプロツムマブ群 13 例）、投与群間で意味のある比較をすることができなかった。

**表 2.7.4-38　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年齢別の TEAE（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団）**

| | Number (%) of Subjects | | | |
|---|---|---|---|---|
| | <65 years | | ≥65 years | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=73) | Tepro<br>(N=71) | Placebo<br>(N=13) | Tepro<br>(N=13) |
| Any TEAE[a] | 50 (68.5) | 58 (81.7) | 10 (76.9) | 11 (84.6) |
| 胃腸障害 | 13 (17.8) | 31 (43.7) | 2 (15.4) | 4 (30.8) |
| 下痢 | 7 (9.6) | 9 (12.7) | 0 | 2 (15.4) |
| 悪心 | 7 (9.6) | 13 (18.3) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 12 (16.4) | 12 (16.9) | 1 (7.7) | 2 (15.4) |
| 疲労 | 5 (6.8) | 6 (8.5) | 1 (7.7) | 2 (15.4) |
| 臨床検査 | 9 (12.3) | 10 (14.1) | 1 (7.7) | 3 (23.1) |
| 体重減少 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (7.7) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.4) | 11 (15.5) | 0 | 3 (23.1) |
| 高血糖 | 1 (1.4) | 4 (5.6) | 0 | 2 (15.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 8 (11.0) | 26 (36.6) | 4 (30.8) | 4 (30.8) |
| 筋痙縮 | 4 (5.5) | 21 (29.6) | 2 (15.4) | 1 (7.7) |
| 神経系障害 | 14 (19.2) | 21 (29.6) | 3 (23.1) | 3 (23.1) |
| 味覚異常 | 0 | 7 (9.9) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 5 (6.8) | 7 (9.9) | 1 (7.7) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 19 (26.0) | 24 (33.8) | 1 (7.7) | 5 (38.5) |
| 脱毛症 | 7 (9.6) | 11 (15.5) | 0 | 2 (15.4) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 7 (9.9) | 0 | 1 (7.7) |
| 発疹 | 4 (5.5) | 5 (7.0) | 1 (7.7) | 0 |

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.3.1.2
Abbreviations:　ISS = Integrated Summary of Safety; TEAE = treatment-emergent adverse event; Tepro = teprotumumab.
a)　A TEAE was defined as an adverse event occurring or worsening after the first dose on Day 1 through 3 weeks following the last dose of trial drug.

OPTIC-X 集団及び全テプロツムマブ集団で認められた TEAE を年齢別（65 歳未満、65 歳以上）に［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.3.1.3、Table 2.2.3.1.1 に示す。

#### 2.7.4.5.1.2　性別

##### 2.7.4.5.1.2.1　OPTIC-J 試験

二重遮蔽投与期間にいずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE を性別（男性、女性）に表 2.7.4-39 に示す。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。プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で発現割合が 10.0%以上高かった TEAE は、耳不快感、上腹部痛、口内炎、季節性アレルギー、COVID-19、節足動物咬傷、脱毛症、及び皮膚乾燥であった。

男性の部分集団の被験者数は少なく（プラセボ群 7 例、テプロツムマブ群 9 例）、投与群間で意味のある比較をすることができなかったが、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で発現割合が 20.0%以上高かった TEAE には、耳鳴、ドライアイ、季節性アレルギー、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、糖尿病、高血糖、及び筋痙縮があった。

**表 2.7.4-39　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性別の TEAE（OPTIC-J 試験、安全性解析対象集団）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Number (%) of Subjects | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Male | | Female | |
| | Placebo (N=7) | Tepro (N=9) | Placebo (N=20) | Tepro (N=18) |
| Any TEAEs | 5 (71.4) | 8 (88.9) | 16 (80.0) | 17 (94.4) |
| 耳および迷路障害 | 1 (14.3) | 2 (22.2) | 0 | 6 (33.3) |
| 耳不快感 | 0 | 0 | 0 | 2 (11.1) |
| 聴力低下 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (5.6) |
| 感音性聴力低下 | 1 (14.3) | 1 (11.1) | 0 | 1 (5.6) |
| 耳鳴 | 0 | 2 (22.2) | 0 | 1 (5.6) |
| 眼障害 | 0 | 4 (44.4) | 2 (10.0) | 2 (11.1) |
| ドライアイ | 0 | 2 (22.2) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 0 | 3 (33.3) | 2 (10.0) | 7 (38.9) |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 2 (11.1) |
| 下痢 | 0 | 1 (11.1) | 1 (5.0) | 2 (11.1) |
| 口内炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (11.1) |
| 免疫系障害 | 0 | 3 (33.3) | 0 | 2 (11.1) |
| 季節性アレルギー | 0 | 2 (22.2) | 0 | 2 (11.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (42.9) | 1 (11.1) | 6 (30.0) | 5 (27.8) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 2 (28.6) | 1 (11.1) | 1 (5.0) | 3 (16.7) |
| 麦粒腫 | 1 (14.3) | 0 | 1 (5.0) | 0 |
| 上咽頭炎 | 0 | 1 (11.1) | 2 (10.0) | 1 (5.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 (11.1) | 1 (5.0) | 3 (16.7) |
| 節足動物咬傷 | 0 | 0 | 0 | 2 (11.1) |
| 臨床検査 | 1 (14.3) | 2 (22.2) | 1 (5.0) | 1 (5.6) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 2 (22.2) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 5 (55.6) | 1 (5.0) | 0 |
| 糖尿病 | 0 | 2 (22.2) | 0 | 0 |
| 高血糖 | 0 | 2 (22.2) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (14.3) | 2 (22.2) | 2 (10.0) | 2 (11.1) |
| 筋痙縮 | 0 | 2 (22.2) | 0 | 1 (5.6) |
| 神経系障害 | 0 | 1 (11.1) | 3 (15.0) | 2 (11.1) |
| 頭痛 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 2 (11.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 1 (11.1) | 4 (20.0) | 7 (38.9) |
| 脱毛症 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 4 (22.2) |
| 接触皮膚炎 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (5.6) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 0 | 0 | 2 (11.1) |
| 湿疹 | 0 | 1 (11.1) | 0 | 1 (5.6) |

Source:　［5.3.5.1.3］OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.2.8
Abbreviations:　AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; Tepro = teprotumumab.
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.

### 2.7.4.5.1.2.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

二重遮蔽化集団のいずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE を性別（男性、女性）に表 2.7.4-40 に示す。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。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 TEAE は、筋痙縮、脱毛症、下痢、悪心、皮膚乾燥、体重減少、及び味覚異常であった。

男性の部分集団で認められた TEAE も全体集団の結果と概ね同様であった。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 TEAE は、筋痙縮、悪心、高血糖、発疹、及び味覚異常であった。男性の部分集団のテプロツムマブ群では脱毛症は認められなかった。

**表 2.7.4-40　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性別の TEAE（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団）**

| | Number (%) of Subjects | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Male | | Female | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=19) | Tepro<br>(N=27) | Placebo<br>(N=67) | Tepro<br>(N=57) |
| Any TEAE[a] | 14 (73.7) | 19 (70.4) | 46 (68.7) | 50 (87.7) |
| 胃腸障害 | 3 (15.8) | 8 (29.6) | 12 (17.9) | 27 (47.4) |
| 　下痢 | 1 (5.3) | 1 (3.7) | 6 (9.0) | 10 (17.5) |
| 　悪心 | 0 | 4 (14.8) | 8 (11.9) | 10 (17.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (15.8) | 2 (7.4) | 10 (14.9) | 12 (21.1) |
| 　疲労 | 1 (5.3) | 1 (3.7) | 5 (7.5) | 7 (12.3) |
| 臨床検査 | 5 (26.3) | 3 (11.1) | 5 (7.5) | 10 (17.5) |
| 　体重減少 | 0 | 0 | 0 | 5 (8.8) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 5 (18.5) | 1 (1.5) | 9 (15.8) |
| 　高血糖 | 0 | 3 (11.1) | 1 (1.5) | 3 (5.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (10.5) | 6 (22.2) | 10 (14.9) | 24 (42.1) |
| 　筋痙縮 | 0 | 5 (18.5) | 6 (9.0) | 17 (29.8) |
| 神経系障害 | 6 (31.6) | 8 (29.6) | 11 (16.4) | 16 (28.1) |
| 　味覚異常 | 0 | 2 (7.4) | 0 | 5 (8.8) |
| 　頭痛 | 2 (10.5) | 4 (14.8) | 4 (6.0) | 3 (5.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (15.8) | 6 (22.2) | 17 (25.4) | 23 (40.4) |
| 　脱毛症 | 0 | 0 | 7 (10.4) | 13 (22.8) |
| 　皮膚乾燥 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 7 (12.3) |
| 　発疹 | 1 (5.3) | 3 (11.1) | 4 (6.0) | 2 (3.5) |

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.3.2.2
Abbreviations:　ISS = Integrated Summary of Safety; TEAE = treatment-emergent adverse event; Tepro = teprotumumab.
a)　A TEAE was defined as an adverse event occurring or worsening after the first dose on Day 1 through 3 weeks following the last dose of trial drug.

全体集団では、SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合はプラセボ群（22.1%）と比べてテプロツムマブ群（35.7%）で高かったが、該当する TEAE で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE は認められなかった。SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は、女性の部分集団では投与群間で顕著な差が認められたが（プラセボ群 22.4%、テプロツムマブ群 43.9%、以下同順）、男性の部分集団では同程度であった（21.1%、18.5%）。女性の部分集団で、テプロツムマブ群の 2 例以上に発現した SOC「感染症および寄生虫症」に該当する TEAE は、気管支炎（3.0%、7.0%）、膀胱炎（1.5%、7.0%）、尿路感染（1.5%、7.0%）、上咽頭炎（1.5%、5.3%）、及びインフルエン

ザ（4.5%、3.5%）であった。上気道感染はテプロツムマブ群では認められなかったが、プラセボ群では 6.0%の被験者に認められた。治験薬と「関連あり」と判断された「感染症および寄生虫症」は 2 件のみ（プラセボ群のインフルエンザ、テプロツムマブ群の歯周炎）であった。SOC「感染症および寄生虫症」に該当する TEAE に、重篤な事象、治験薬の投与中止に至った事象、及び重度の事象は認められなかった。

閉経前の女性で、月経障害（無月経、不正子宮出血、又は月経困難症）の発現割合は、プラセボ群で 4.0%（1/25 例）、テプロツムマブ群で 22.7%（5/22 例）であった。

OPTIC-X 集団及び全テプロツムマブ集団で認められた TEAE を性別（男性、女性）に［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.3.2.3、Table 2.2.3.2.1 に示す。

#### 2.7.4.5.1.3　人種

##### 2.7.4.5.1.3.1　OPTIC-J 試験

OPTIC-J 試験には日本人のみが組み入れられたため、人種別の TEAE は解析しなかった。

##### 2.7.4.5.1.3.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

二重遮蔽化集団のいずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE を人種別（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人）に表 2.7.4-41 に示す。

大部分の被験者は白人であった。黒人又はアフリカ系アメリカ人（プラセボ群 6 例、テプロツムマブ群 8 例）の被験者は少なかったため、投与群間で意味のある比較をすることができなかった。また、アジア人（プラセボ群 3 例、テプロツムマブ群 3 例）及びその他（プラセボ群 2 例、テプロツムマブ群 1 例）の被験者も少なく、意味のある比較ができなかったため、本項では示していない。

**表 2.7.4-41　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人種別の TEAE（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Number (%) of Subjects | | | |
|---|---|---|---|---|
| | White | | Black or AA | |
| | Placebo (N=75) | Tepro (N=72) | Placebo (N=6) | Tepro (N=8) |
| Any TEAE[a] | 51 (68.0) | 60 (83.3) | 4 (66.7) | 6 (75.0) |
| 胃腸障害 | 12 (16.0) | 29 (40.3) | 1 (16.7) | 4 (50.0) |
| 下痢 | 5 (6.7) | 10 (13.9) | 1 (16.7) | 1 (12.5) |
| 悪心 | 6 (8.0) | 11 (15.3) | 1 (16.7) | 1 (12.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 12 (16.0) | 11 (15.3) | 0 | 2 (25.0) |
| 疲労 | 5 (6.7) | 8 (11.1) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 8 (10.7) | 10 (13.9) | 1 (16.7) | 1 (12.5) |
| 体重減少 | 0 | 3 (4.2) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 9 (12.5) | 1 (16.7) | 4 (50.0) |
| 高血糖 | 0 | 4 (5.6) | 1 (16.7) | 2 (25.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 9 (12.0) | 28 (38.9) | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 5 (6.7) | 20 (27.8) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 14 (18.7) | 21 (29.2) | 1 (16.7) | 2 (25.0) |
| 味覚異常 | 0 | 6 (8.3) | 0 | 1 (12.5) |
| 頭痛 | 5 (6.7) | 6 (8.3) | 0 | 1 (12.5) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 16 (21.3) | 27 (37.5) | 2 (33.3) | 0 |
| 脱毛症 | 6 (8.0) | 12 (16.7) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 0 | 7 (9.7) | 0 | 0 |
| 発疹 | 3 (4.0) | 4 (5.6) | 1 (16.7) | 0 |

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.3.3.2
Abbreviations:　AA = African-American; ISS = Integrated Summary of Safety; TEAE = treatment-emergent adverse event; Tepro = teprotumumab.
a)　A TEAE was defined as an adverse event occurring or worsening after the first dose on Day 1 through 3 weeks following the last dose of trial drug.

OPTIC-X 集団及び全テプロツムマブ集団で認められた TEAE を人種別（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）に［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.3.3.3、Table 2.2.3.3.1 に示す。

#### 2.7.4.5.1.4　民族

##### 2.7.4.5.1.4.1　OPTIC-J 試験

OPTIC-J 試験には日本人のみが組み入れられたため、民族別の TEAE は解析しなかった。

##### 2.7.4.5.1.4.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

二重遮蔽化集団のヒスパニック系又はラテン系［プラセボ群 5 例（5.8%）、テプロツムマブ群 4 例（4.8%）］の被験者は少なかったため、民族別の TEAE に関する考察はしなかった。

二重遮蔽化集団、OPTIC-X 集団、及び全テプロツムマブ集団で認められた TEAE を民族別（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）に［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.3.4.2、Table 2.2.3.4.3、及び Table 2.2.3.4.1 に示す。

### 2.7.4.5.2　外因性要因

#### 2.7.4.5.2.1　喫煙状況

##### 2.7.4.5.2.1.1　OPTIC-J 試験

OPTIC-J 試験では喫煙状況別の解析を実施しなかった。

##### 2.7.4.5.2.1.2　併合解析（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）

二重遮蔽化集団のいずれかの投与群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE を喫煙状況別（喫煙者、非喫煙者）に表 2.7.4-42 に示す。非喫煙者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。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 TEAE は、筋痙縮、脱毛症、悪心、味覚異常、高血糖、皮膚乾燥、及び体重減少であった。

喫煙者の部分集団で認められた TEAE も、全体集団の結果と概ね同様であった。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 TEAE は、筋痙縮、皮膚乾燥、悪心、下痢、頭痛、味覚異常、及び体重減少であった。高血糖はテプロツムマブ群の被験者に認められなかった。

**表 2.7.4-42　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喫煙状況別の TEAE（TED01RV 試験及び OPTIC 試験、二重遮蔽化集団）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Number (%) of Subjects | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Tobacco User | | Tobacco Non-User | |
| | Placebo (N=27) | Tepro (N=20) | Placebo (N=59) | Tepro (N=64) |
| Any TEAE[a] | 14 (51.9) | 17 (85.0) | 46 (78.0) | 52 (81.3) |
| 胃腸障害 | 3 (11.1) | 7 (35.0) | 12 (20.3) | 28 (43.8) |
| 　下痢 | 1 (3.7) | 2 (10.0) | 6 (10.2) | 9 (14.1) |
| 　悪心 | 1 (3.7) | 3 (15.0) | 7 (11.9) | 11 (17.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (11.1) | 2 (10.0) | 10 (16.9) | 12 (18.8) |
| 　疲労 | 2 (7.4) | 2 (10.0) | 4 (6.8) | 6 (9.4) |
| 臨床検査 | 2 (7.4) | 4 (20.0) | 8 (13.6) | 9 (14.1) |
| 　体重減少 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 4 (6.3) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 14 (21.9) |
| 　高血糖 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 6 (9.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (7.4) | 7 (35.0) | 10 (16.9) | 23 (35.9) |
| 　筋痙縮 | 0 | 4 (20.0) | 6 (10.2) | 18 (28.1) |
| 神経系障害 | 2 (7.4) | 5 (25.0) | 15 (25.4) | 19 (29.7) |
| 　味覚異常 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 6 (9.4) |
| 　頭痛 | 0 | 2 (10.0) | 6 (10.2) | 5 (7.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (22.2) | 6 (30.0) | 14 (23.7) | 23 (35.9) |
| 　脱毛症 | 2 (7.4) | 1 (5.0) | 5 (8.5) | 12 (18.8) |
| 　皮膚乾燥 | 0 | 4 (20.0) | 0 | 4 (6.3) |
| 　発疹 | 3 (11.1) | 1 (5.0) | 2 (3.4) | 4 (6.3) |

Source:　［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.3.5.2

Abbreviations:　ISS = Integrated Summary of Safety; TEAE = treatment-emergent adverse event; Tepro = teprotumumab.

a)　A TEAE was defined as an adverse event occurring or worsening after the first dose on Day 1 through 3 weeks following the last dose of trial drug.

OPTIC-X 集団及び全テプロツムマブ集団で認められた TEAE を喫煙状況別（喫煙者、非喫煙者）に［5.3.5.3.2］ISS Table 2.2.3.5.3、Table 2.2.3.5.1 に示す。

#### 2.7.4.5.3　薬物相互作用

テプロツムマブを用いた in vitro 及び in vivo の薬物相互作用試験は実施されていない。テプロツムマブと低分子医薬品には共通又は重複する消失経路がないことから、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）とテプロツムマブの間で薬物相互作用が生じることはないと予想される（Zhou and Mascelli 2011）。mAb であるテプロツムマブは、内因性免疫グロブリン G と同様に主にタンパク質分解によって異化され、ペプチド断片に分解されるため、薬物代謝酵素による影響を受けない。mAb は、低分子医薬品の肝、腎、又は胆汁からの排泄に直接影響しないと考えられる。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。

#### 2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中の女性でのテプロツムマブの使用は、臨床試験では評価されていない。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］）及び薬物動態プロファイル（［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）に適切な避妊法を用いることとした。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。

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前の尿妊娠検査陰性を確認した。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。

ヒト乳汁中のテプロツムマブの有無、乳幼児への影響、又は乳汁産生への影響に関する情報はない。

#### 2.7.4.5.5　過量投与

テプロツムマブの臨床開発プログラムで過量投与は報告されなかった。テプロツムマブの中和剤は存在しない。テプロツムマブの過量投与により有害事象が発現した場合は、対症療法を開始する必要がある。

#### 2.7.4.5.6　薬物乱用

該当しない。

#### 2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

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。

#### 2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

テプロツムマブの臨床開発プログラムで、自動車運転及び機械操作に及ぼす影響又は精神機能の障害を評価するためのデータを収集していない。テプロツムマブの臨床試験で、集中力又は精神機能を損なう可能性のある安全性上の懸念は示されなかった。

#### 2.7.4.5.9　テプロツムマブのその他の安全性情報

活動性 TED 患者以外に、健康被験者、慢性 TED 患者、がん患者、及び DME 患者を対象としたテプロツムマブの海外試験が実施されている。これらの試験の安全性データを要約する。

##### 2.7.4.5.9.1　健康被験者を対象とした臨床試験

###### 2.7.4.5.9.1.1　HZNP-TEP-102 試験：健康成人被験者にテプロツムマブ（TEPEZZA）を皮下投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する第 1 相、オープンラベル、単回投与漸増試験（[5.3.3.1.1]）

被験者は以下に示す 4 つのコホートのいずれかに組み入れられた。

- コホート 1：テプロツムマブ 750 mg を SC 投与
- コホート 2：テプロツムマブ 1500 mg を SC 投与
- コホート 3：テプロツムマブ 1500 mg を IV 投与
- コホート 4：テプロツムマブ 1500 mg 及び遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（ENHANZE™ 製剤）31500 U を SC 投与

被験者は Day 1 に治験薬を投与された。

37 例が組み入れられ、計画された用量の治験薬を投与された。

死亡

死亡は認められなかった。

重篤な TEAE

重篤な TEAE は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

比較的よくみられる TEAE

全体で 16/37 例（43.2%）に 29 件の TEAE が認められ、内訳はコホート 1 で 1/6 例（16.7%）に 2 件、コホート 2 で 5/10 例（50.0%）に 8 件、コホート 3 で 6/10 例（60.0%）に 11 件、コホート 4 で 4/11 例（36.4%）に 8 件であった。全ての TEAE の重症度が軽度であり、試験終了時までに消失した。3 例以上に発現した TEAE は、月経遅延、頭痛、注射部位疼痛、及び注射部位紅斑であった。

その他の重要な有害事象

注目すべき有害事象として高血糖、聴覚障害、注入に伴う反応、注射部位反応、及びアナフィラキシーを解析した。注目すべき TEAE は全体で 7 例（18.9%）に 11 件認められた。全て SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する事象であり、試験終了時までに消失した。

#### 2.7.4.5.9.2　慢性 TED 患者を対象とした臨床試験

##### 2.7.4.5.9.2.1　HZNP-TEP-403 試験：慢性（非活動性）TED 患者を対象にテプロツムマブ（TEPEZZA）の有効性及び安全性を評価する第 4 相、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、多施設共同試験（[5.3.5.4.1]）

スクリーニング時に TED の罹病期間が 2 年以上 10 年未満であり、病状が安定している慢性 TED と診断され、甲状腺機能が正常であるか軽度の甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を有する 18 歳以上の患者を適格とした。

本試験は 24 週間の二重遮蔽投与期間（無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間群間比較試験）及び 24 週間のオープンラベル投与期間で構成された。適格性基準を満たした被験者を Day 1 にテプロツムマブ又はプラセボに 2：1 の比で無作為に割り付け、二重遮蔽投与期間に治験薬を Q3W で 8 回投与した。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。二重遮蔽投与期間終了時（Week 24）に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）であった被験者はオープンラベル投与期間へ移行できることとした。オープンラベル投与期間ではテプロツムマブを Q3W で 8 回投与し、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。二重遮蔽投与期間は完了しており、オープンラベル投与期間は継続中である。

62 例がプラセボ（20 例）又はテプロツムマブ（42 例）に無作為に割り付けられた。過半数の被験者が白人であった（プラセボ群 60.0%、テプロツムマブ群 52.4%）。テプロツムマブ群の 1 例を除く全ての被験者が治験薬を投与された。いずれの投与群でも大部分の被験者が二重遮蔽投与期間に 8 回全ての治験薬投与を受けた（プラセボ群 85.0%、テプロツムマブ群 82.9%）。

死亡

二重遮蔽投与期間に死亡は認められなかった。

重篤な TEAE

二重遮蔽投与期間に、各投与群で 1 例に重篤な TEAE が認められた。テプロツムマブ群の 1 例に認められた重篤な伝音難聴は二重遮蔽投与期間に発現し、オープンラベル投与期間に治験薬の投与中止に至った。プラセボ群の 1 例に認められた重篤な糖尿病性ケトアシドーシスは初回投与時に誤ってテプロツムマブが投与された後に発現した。

治験薬の投与中止に至った TEAE

二重遮蔽投与期間に、プラセボ群で 1 例（非重篤な注入に伴う反応）、テプロツムマブ群で 1 例（重篤な伝音難聴）に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。

比較的よくみられる TEAE

二重遮蔽投与期間の TEAE の発現割合はプラセボ群で 80.0%、テプロツムマブ群で 80.5%であった。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 TEAE は、筋痙縮、疲労、頭痛、眼痛、皮膚乾燥、聴力低下、眼そう痒症、グリコヘモグロビン増加、及び高血圧であった。いずれの事象も非重篤、重症度が軽度又は中等度と判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。

その他の重要な有害事象

注目すべき有害事象として注入に伴う反応、高血糖、聴覚障害、並びに炎症性腸疾患の新規発症及び悪化を解析した。二重遮蔽投与期間にアナフィラキシー反応は認められなかった。治験依頼者により注入に伴う反応と判断された事象がプラセボ群で 3 例（15.0%）、テプロツムマブ群で 2 例（4.9%）に認められ、いずれの事象も非重篤かつ軽度又は中等度と判断された。プラセボ群で認められた 1 件を除く全ての事象が治験薬と「関連あり」と判断された。高血糖に関連する TEAE がプラセボ群で 2 例（10.0%）、テプロツムマブ群で 6 例（14.6%）に認められた。大部分の高血糖に関連する TEAE は軽度又は中等度であり、治験薬の投与を中断することなく医学的に管理可能であった。聴覚障害に関連する TEAE がプラセボ群で 2 例（10.0%）、テプロツムマブ群で 9 例（22.0%）に認められ、テプロツムマブ群で認められた 1 件（伝音難聴）が重篤と判断された。炎症性腸疾患の新規発症及び悪化は認められなかった。

#### 2.7.4.5.9.3 がん患者を対象とした臨床試験

##### 2.7.4.5.9.3.1 がん患者を対象とした臨床試験の概要

合計 782 例の種々の進行性悪性腫瘍患者を対象としたがん臨床試験 9 試験が実施された。782 例のうち、727 例がテプロツムマブを 1 回以上投与され、55 例がプラセボを投与された。がん臨床開発プログラムでは 2 つの細胞株に由来する 2 種類のテプロツムマブ製剤が使用され、被験者の大部分（632 例）がチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株由来の製剤（TED の臨床開発プログラムで使用された製剤と同じ細胞株）を投与され、95 例がマウス骨髄細胞株（SP2/0）由来の製剤を投与された。9 試験のうち 2 試験で合計 94 例［NO21200 試験（34 例）及び NO21157 試験（60 例）］の小児患者（2～17 歳）が評価された。

テプロツムマブのがん臨床開発プログラムの臨床的安全性の概要を、Roche 社が作成した 9 試験の CSR（シノプティック CSR7 試験を含む）に基づき、記載する。試験デザイン、対象集団、製剤（細胞株）が異なるため、試験別に死亡、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、比較的よくみられる TEAE、及びその他の重要な有害事象を要約する。試験が不均一性を伴う末期がん患者及び細胞傷害性治療歴を有する複雑な患者集団を対象として、単一群で実施されたことを考慮すると、がん患者対象試験から得られた安全性データは TED 患者に一般化

できない。がん臨床開発プログラムから得られた安全性データは、TED 臨床開発プログラムで観察された安全性シグナルを超える有力なエビデンスではなく、良好で忍容性の高い安全性プロファイルの再確認及び裏付けとして位置付けられる。

各試験の投与レジメン、細胞株、及び被験者数などの概要を表 2.7.4-43 に示す。

## 表 2.7.4-43　テプロツムマブのがん臨床試験の概要

| Trial No. | Phase | Number of Subjects | Trial Population | Trial Design | Trial Drug Treatment Regimen | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Teprotumumab (mg/kg) | | | | | | | | | | |
| | | | | | | QW | | | | Q2W | | Q3W | | | | |
| | | | | | | 1 | 3 | 6 | 9 | 5 | 10 | 1 | 3 | 9 | 16 | 27 |
| | | | | | PBO | Number of Subjects per Group | | | | | | | | | | |
| BO19373 | 1 | 36/61* | Advanced solid tumors[a] | Open-label MAD | | 0/6* | 3/6* | 13/0* | 7/23* | | | 0/7* | 0/6* | 0/6* | 13/7* | |
| NO21200 | 1 | 34* | Age 2-17 years; advanced solid tumors | Open-label MAD | | | 3* | | 19* | | | | | | 12* | |
| NP22002 | 1 | 8 | Early breast CA prior to surgery | Open-label, single dose | | | | | | | | | | | 8 | |
| NO22068 | 1b | 104 | Advanced malignancies | Open-label in combo with different standard chemo | | | 10 | | 12 | 15 | 37 | | | 6 | 24 | |
| NO21161 | 1/2 | 6 | PM women with ER+ HER2-Adv breast CA | Open-label in combo with letrozole | | | | | | | | | | | 6 | |
| NO21884 | 1b/2 | 11 | Advanced solid tumors | Open-label in combo with everolimus | | | | | | | | | | | 11 | |
| NO21160B | 2 | 171 | Stage 3b/4 NSCLC | RCT in combo with erlotinib | 55 | | | | 59 | | | | | | 57 | |
| NO21746 | 2 | 34 | Stage 3b/4 NSCLC | Open-label in combo with erlotinib | | | | | 34 | | | | | | | |
| NO21157/ SARCO11 | 2 | 317 | Age ≥2 years; recurrent or refractory sarcomas | Open-label | | | | | 310 | | | | | | | 7 |
| Overall total | | 782 | | Total by cell line | NA | 0/6* | 13/9* | 13/0* | 422/42* | 15 | 37 | 0/7* | 0/6* | 6/6* | 119/19* | 7 |
| | | | | Total by regimen | 55 | 6 | 22 | 13 | 464 | 15 | 37 | 7 | 6 | 12 | 138 | 7 |

Abbreviations: Adv = advanced; CA = cancer; CHO = chinese hamster ovary; combo = combination; ER+ = estrogen receptor positive; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MAD = multiple ascending dose; No. = number; NA = not applicable; NSCLC = non-small cell lung cancer; PBO = placebo; PM = postmenopausal; QW = every week; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks; RCT = randomized controlled trial.

*designates that SP2/0 cell line-derived product was administered, otherwise CHO cell line-derived product was administered

a) Also included non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas

#### 2.7.4.5.9.3.2　がん患者を対象とした個々の臨床試験の概要

##### 2.7.4.5.9.3.2.1　NO21160B 試験：一次治療又は二次治療後に疾患進行が認められた進行性非小細胞肺癌患者を対象に 2 つの投与スケジュールで R1507（テプロツムマブ）又はプラセボをエルロチニブと併用投与したときの無増悪生存期間に対する効果を評価する無作為化、プラセボ対照試験

本試験は、テプロツムマブ群及びプラセボ群の 2 群によるエルロチニブ併用投与試験であり、がん患者を対象とした唯一の無作為化、プラセボ対照試験であった。合計 171 例がエルロチニブとテプロツムマブの併用投与又はエルロチニブとプラセボの併用投与に無作為化され、全ての被験者がエルロチニブを投与された。プラセボ及びテプロツムマブの曝露状況を表 2.7.4-44 に示す。

**表 2.7.4-44　曝露状況（NO21160B 試験、安全性解析対象集団）**

| | | Placebo[a] | | Teprotumumab[a] | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | QW (n=26) | Q3W (n=29) | 9 mg/kg QW (n=59) | 16 mg/kg Q3W (n=57) |
| Number of infusions | Median | 6 | 2 | 6 | 4 |
| | Minimum – Maximum | 2 – 54 | 1 – 19 | 1 – 71 | 1 – 22 |
| Number of subjects with >12 infusions | | 9 (35%) | 3 (10%) | 14 (24%) | 6 (11%) |

Source:　NO21160B CSR Table t_medt7_S
Abbreviations:　QW = every week, Q3W = every 3 weeks.
a)　Both placebo and teprotumumab groups received erlotinib.

テプロツムマブの 2 つのレジメン間で、安全性に関する用量反応性を示唆する一貫したパターンは認められなかった。したがって、テプロツムマブの 2 つのレジメンを統合して安全性を評価した。プラセボも同様に評価した。

死亡

試験期間中に死亡した被験者の割合は、プラセボ群で 76%（42/55 例）、テプロツムマブ群で 66%（77/116 例）であった。最も多い死因は、非小細胞肺癌（NSCLC）及び肺の悪性新生物などの疾患進行［プラセボ群 71%（39/55 例）、テプロツムマブ群 59%（68/116 例）］であった。TEAE により死亡した被験者の割合は、プラセボ群で 4%（2/55 例）、テプロツムマブ群で 7%（8/116 例）であった。テプロツムマブ群で TEAE により死亡した 8 例中 5 例の死因は基礎疾患である肺癌であった（表 2.7.4-45）。

**表 2.7.4-45 有害事象に起因する死亡一覧（NO21160B 試験）**

| Subject No. | Age (yrs)/ Gender | Dose Regimen | Cause of Death (MedDRA PT, unless specified) | Day of Death | Notes |
|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 6[redacted]/M | Placebo QW | 呼吸不全 | 27 | Underlying cause of death not listed, potentially related to underlying disease or symptom of ILD (expected for erlotinib[a]) |
| [redacted] | 7[redacted]/M | Placebo QW | 塞栓症[b] | 200 | Thrombotic events are an expected event for erlotinib[a] |
| [redacted] | 6[redacted]/F | Teprotumumab 9 mg/kg QW | 呼吸不全 | 4 | Underlying cause of death: NSCLC |
| [redacted] | 6[redacted]/M | Teprotumumab 9 mg/kg QW | 敗血症 | 48 | EGFR TKIs associated with risk of infection and sepsis[c] |
| [redacted] | 4[redacted]/F | Teprotumumab 9 mg/kg QW | 大腸穿孔[d]、腹膜炎 | 34 | Onset on Day 22; perforation (including fatal outcome) is an expected event for erlotinib[a] |
| [redacted] | 6[redacted]/F | Teprotumumab 16 mg/kg Q3W | 出血 | 139 | Cause of death is listed as pulmonary haemorrhage, underlying cause of death is disease progression |
| [redacted] | 5[redacted]/M | Teprotumumab 16 mg/kg Q3W | 肺炎 | 33 | Underlying cause of death: lung neoplasm malignant |
| [redacted] | 7[redacted]/M | Teprotumumab 16 mg/kg Q3W | 肺感染 | 72 | Underlying cause of death: NSCLC |
| [redacted] | 5[redacted]/F | Teprotumumab 16 mg/kg Q3W | 呼吸困難 | 12 | Underlying cause of death not listed, potentially related to underlying disease or symptom of ILD (expected for erlotinib[a]) |
| [redacted] | 7[redacted]/M | Teprotumumab 16 mg/kg Q3W | 成長障害 | 73 | Underlying cause of death: lung neoplasm malignant |

Source: NO21160B CSR Listing dd01 and ae01_s
Abbreviations: EGFR = epidermal growth factor receptor; F = female; ILD = interstitial lung disease; M = male; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; No. = number; NSCLC = non-small cell lung cancer; PT = preferred term; QW = every week; Q3W = every 3 weeks; TEAE = treatment-emergent adverse event; TKI = tyrosine kinase inhibitor; yrs = years.
a) [Tarceva® 2016].
b) Not reported as a serious TEAE.
c) [Wang et al., 2017].
d) See TEAEs of special interest (2.7.4.2.6).

重篤な TEAE

重篤な TEAE の発現割合は、プラセボ群で 15%（8/55 例）、テプロツムマブ群で 28%（32/116 例）であった。いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した SOC 別の重篤な TEAE を以下に示す。

- 「感染症および寄生虫症」の発現割合は、プラセボ群で 5%（3/55 例）、テプロツムマブ群で 8%（9/116 例）であった。重篤な TEAE は、いずれの投与群でも主に呼吸器感染又は不特定感染に関連していた。
- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の発現割合は、プラセボ群で 4%（2/55 例）、テプロツムマブ群で 7%（8/116 例）であった。テプロツムマブ群の 2 例に認められた呼吸困難を除き、重

篤な TEAE はいずれも各投与群で 1 例のみに認められた。肺塞栓症がテプロツムマブ 9 mg/kg 1 週間ごと（QW）群の 1 例に認められた。

重篤な TEAE として、テプロツムマブ群では心筋梗塞［3%（3/116 例）］及び狭心症［<1%（1/116 例）］が認められた。心筋梗塞及び狭心症はエルロチニブで予期される事象であるが（Tarceva® 2016）、プラセボ群では認められなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE（最も多い治験薬投与が中止された理由である疾患進行を除く）の発現割合は、プラセボ群で 4%（2/55 例）、テプロツムマブ群で 15%（17/116 例）であった。テプロツムマブ群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、肺炎、発疹、心筋梗塞、及び全身健康状態低下（各 2 例）であった。これらの他に、テプロツムマブ群の 2 例が感染症（胃腸炎 1 例及び医療機器関連感染が各 1 例）により治験薬の投与を中止した。また、テプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群の 1 例が剥脱性発疹により治験薬の投与を中止した。プラセボ群では、治験薬の投与中止に至った TEAE が 2 例（呼吸不全及び嗜眠が各 1 例）に認められた。

比較的よくみられる TEAE

TEAE の発現割合は、プラセボ群で 96%（53/55 例）、テプロツムマブ群で 97%（113/116 例）であった。グレード 3 以上の TEAE の発現割合は、プラセボ群で 40%（22/55 例）、テプロツムマブ群で 50%（58/116 例）であった。いずれかの投与群で 50%以上の被験者に発現した SOC 別の TEAE を以下に示す。

- 「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は、プラセボ群で 71%（39/55 例）、テプロツムマブ群で 82%（95/116 例）であった。最も多く認められた TEAE は発疹［プラセボ群 55%（30/55 例）、テプロツムマブ群 64%（74/116 例）］であった。グレード 3 以上の「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は、プラセボ群で 7%（4/55 例）、テプロツムマブ群で 13%（15/116 例）であった。
- 「胃腸障害」の発現割合は、プラセボ群で 60%（33/55 例）、テプロツムマブ群で 75%（87/116 例）であった。最も多く認められた TEAE は下痢［プラセボ群 42%（23/55 例）、テプロツムマブ群 53%（62/116 例）、以下同順］であり、次いで悪心［18%（10/55 例）、34%（39/116 例）］、口内炎［11%（6/55 例）、21%（24/116 例）］、及び嘔吐［20%（11/55 例）、18%（21/116 例）］であった。グレード 3 以上の「胃腸障害」の発現割合は、プラセボ群で 4%（2/55 例）、テプロツムマブ群で 11%（13/116 例）であった。グレード 3 以上の下痢の発現割合は、プラセボ群で 2%（1/55 例）、テプロツムマブ群で 3%（4/116 例）であった。消化器系の TEAE はエルロチニブで予期される事象であるが（Tarceva® 2016）、「胃腸障害」に該当する TEAE の発現割合及び重症度は、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群でわずかに高かった。
- 「全身障害および投与局所様態」の発現割合は、プラセボ群で 40%（22/55 例）、テプロツムマブ群で 66%（77/116 例）であった。最も多く認められた TEAE は疲労［プラセボ群 20%（11/55 例）、テプロツムマブ群 39%（45/116 例）、以下同順］であり、次いで粘膜の炎症

［7%（4/55 例）、16%（18/116 例）］、無力症［15%（8/55 例）、10%（12/116 例）］であった。グレード 3 以上の「全身障害および投与局所様態」の発現割合は、プラセボ群で 7%（4/55 例）、テプロツムマブ群で 10%（12/116 例）であった。「全身障害および投与局所様態」に該当する TEAE の発現割合がプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かったが、重症度は同程度であった。

- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の発現割合は、プラセボ群で 36%（20/55 例）、テプロツムマブ群で 52%（60/116 例）であり、投与群間の差は、テプロツムマブ群で最も多く認められた「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に該当する TEAE である鼻出血の発現割合に起因すると考えられた。鼻出血の発現割合がプラセボ群［2%（1/55 例）］と比べてテプロツムマブ群［19%（22/116 例）］で高かったが、呼吸困難及び咳嗽の発現割合はテプロツムマブ群と比べてプラセボ群で高い又は同程度であった。グレード 3 以上の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の発現割合は、プラセボ群で 13%（7/55 例）、テプロツムマブ群で 7%（8/116 例）であった。グレード 3 以上の主な事象は呼吸困難［プラセボ群 7%（4/55 例）、テプロツムマブ群 3%（3/116 例）］であった。グレード 3 以上の鼻出血は認められなかった。

テプロツムマブ群の発現割合がプラセボ群の約 3 倍であった SOC 別の TEAE を以下に示す。

- 「臨床検査」の発現割合は、プラセボ群で 9%（5/55 例）、テプロツムマブ群で 31%（36/116 例）であった。この発現割合の差は、主に体重減少の発現割合［プラセボ群 4%（2/55 例）、テプロツムマブ群 21%（24/116 例）］に起因した。
- 「血管障害」の発現割合は、プラセボ群で 5%（3/55 例）、テプロツムマブ群で 14%（16/116 例）であった。この発現割合の差は、主に深部静脈血栓症の発現割合［プラセボ群 0%、テプロツムマブ群 4%（5/116 例）］に起因した。深部静脈血栓症の重症度は 3 例でグレード 3、2 例でグレード 2 であり、1 例で重篤であった。他の腫瘍溶解療法とエルロチニブを併用投与する試験で、深部静脈血栓症の発現割合が高いことが報告されている。膵癌患者を対象とした試験での深部静脈血栓症の発現割合は、エルロチニブ／ゲムシタビン群で 3.9%（10 例）、プラセボ／ゲムシタビン群で 1.2%（3 例）であり、エルロチニブ／ゲムシタビン群で高かった（Tarceva® 2016）。

<u>その他の重要な有害事象</u>

テプロツムマブを 9 mg/kg QW で投与された 4[redacted] 歳の女性に、Day 22 に大腸穿孔（重篤）が発現した（表 2.7.4-45）。大腸穿孔の重症度はグレード 4 であり、腹膜炎を合併し、Day 34 に死亡した。未消失の TEAE は、麻痺性イレウス（Day 1 に発現）、腹痛（Day 4 に発現）、悪心（Day 15 に発現）、及び下痢（大腸穿孔発現と同日の Day 22 に発現）であった。治験責任医師は、腹膜炎が大腸穿孔に関連しており、エルロチニブと「関連があるかもしれない」と判断した。

プラセボを投与された 7[redacted] 歳の女性に、Day 40（最終投与の 4 日後）に大腸炎（重篤、グレード 3）が発現した。下痢、吐き気、悪心、及び腹痛の症状が認められた。コンピュータ断層撮影で S 状結腸炎が認められた。翌日に採取したクロストリジウム・ディフィシルの便培養の結果は陰性であった。シプロフロキサシンが 10 日間投与され、シプロフロキサシンの投与終了時、本被験者は大腸炎から後遺症なしで回復した。

4 例（男性 2 例、女性 2 例、年齢 65～69 歳）に、HLT「難聴」に該当する事象（聴覚障害 2 例、難聴 1 例、聴力低下 1 例）が認められた。4 例全例がテプロツムマブを投与されていた（16 mg/kg QW 投与 3 例、9 mg/kg QW 投与 1 例）。発現日は Day 2～Day 162 であった。これらの事象には交絡が認められ、2 例は難聴の病歴を有しており、3 件は聴力検査で確認されなかった又は検査結果が正常であり、2 件は別の病因があった。聴力低下は、発現日の翌日に消失した。

#### 2.7.4.5.9.3.2.2　NO21746 試験：二次治療又は三次治療のエルロチニブ単剤療法に臨床的ベネフィットが得られた後に疾患進行が認められた病期 IIIB 又は IV の非小細胞肺癌患者を対象に R1507（RO4858696、テプロツムマブ）とエルロチニブを併用投与したときの無増悪生存期間に対する効果を評価するオープンラベル試験

合計 34 例が治験薬を 1 回以上投与された。テプロツムマブの投与回数の中央値は 6 回であり、範囲は 2～69 回であった。投与回数が 12 回以上であった被験者の割合は 32%（11/34 例）であった。投与回数が 12 回以上であった被験者の割合が NO21160B 試験（24%）と比べて本試験（32%）で高かったが、曝露状況は NO21160B 試験のテプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群の曝露状況と同程度であった。

死亡

死亡した被験者の割合は 53%（18/34 例）であった。2 例を除く全被験者で死因は疾患進行に関連していた。1 例は死因不明であった。1 例は心房細動及び冠動脈疾患の病歴を有しており、重度の肺炎で入院中の Day 72 に心筋梗塞により死亡した。他の被験者で心筋梗塞の発現はなかった。

重篤な TEAE

34 例中 12 例（35.3%）に 17 件の重篤な TEAE が認められた。死亡に至った心筋梗塞を含め、重篤な TEAE の発現被験者数は各 PT で 1 例のみであった。その他の注目すべき事象を以下に示す。

- 5[redacted] 歳の女性で、Day 20（グレード 2、1 日以内に消失）、Day 97（グレード 3、2 日以内に消失）、及び Day 154（グレード 3、7 日以内に消失）に痙攣が発現した。本被験者は、3 回目の痙攣発現後に脳病変が疑われる部分の切除術を受けた。
- 6[redacted] 歳の女性で、Day 32 にグレード 3 のてんかんが発現した。本事象は 1 日以内に消失した。コンピュータ断層撮影で異常は認められなかった。
- 5[redacted] 歳の女性で、Day 14 にグレード 2 の深部静脈血栓症が発現し、転帰は未消失であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE

34 例中 5 例（15%）に 8 件の治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。このうち 4 件が重篤であり、1 例が心筋梗塞により死亡した。2 例が下痢（非重篤）により治験薬の投与を中止した。そのうちの 1 例では、投与中止に至った TEAE として食欲減退、悪心、及び疼痛（重篤）も発現した。その他の事象の発現被験者数は各 PT で 1 例であった。1 例が錯乱状態（治験

薬の投与中止後に回復）により入院した。残りの 1 例は、全身健康状態低下により治験薬の投与を中止した。

比較的よくみられる TEAE

全体として、TEAE のプロファイルは NO21160B 試験のテプロツムマブ群の結果と同様であった。TEAE の発現割合は 97%（33/34 例）であった。グレード 3 以上の TEAE の発現割合は 44%（15/34 例）であった。

50%以上の被験者に発現した SOC 別の TEAE を以下に示す。

- 「胃腸障害」の発現割合は 74%（25/34 例）であった。主な TEAE は、下痢［44%（15/34 例)］、嘔吐［21%（7/34 例)］、及び悪心［18%（6/34 例)］であった。全ての TEAE は非重篤であり、重症度はグレード 2 以下であった。
- 「全身障害および投与局所様態」の発現割合は 68%（23/34 例）であった。主な TEAE は無力症［53%（18/34 例)］であった。重篤な TEAE は 34 例中 3 例（9%)、グレード 3 の TEAE は 34 例中 4 例（12%）に認められた。その他の TEAE はいずれもグレード 2 以下であった。
- 「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は 53%（18/34 例）であった。最も多く認められた TEAE は爪毒性、発疹、及び皮膚毒性［各 15%（5/34 例)］であり、次いで皮膚乾燥［12%（4/34 例)］であった。全ての TEAE は非重篤であった。グレード 3 の TEAE は 34 例中 5 例（15%）に認められ、その他の TEAE はグレード 2 以下であった。
- 「筋骨格系および結合組織障害」の発現割合は 50%（17/34 例）であった。最も多く認められた TEAE は筋痙縮［27%（9/34 例)］であった。全ての TEAE は非重篤であり、1 例に認められたグレード 3 の骨痛を除き、いずれの TEAE もグレード 2 以下であった。
- 「代謝および栄養障害」の発現割合は 50%（17/34 例）であった。主な TEAE は食欲減退［41%（14/34 例)］であった。高血糖が 34 例中 2 例（6%）に認められた。1 例に認められた高血糖を除き、いずれも非重篤であった。グレード 3 の食欲減退、高血糖、及び低リン酸血症（各 1 例）を除き、いずれの TEAE もグレード 2 以下であった。

その他の重要な有害事象

1 例に難聴（医師記載名：難聴の悪化）が認められた。本被験者は 8[redacted] 歳の男性であり、Day 31 に難聴が発現した。本事象の重症度はグレード 3 であり、非重篤であった。治験薬投与が 2 週間（Week 9 及び Week 10）中断され、その後再開された。しかし、本事象は未消失のまま、本被験者は疾患進行により Day 200 に死亡した。他の臨床上の詳細は報告されていない。

#### 2.7.4.5.9.3.2.3 NO21157 試験：再発又は難治性のユーイング肉腫、骨肉腫、滑膜肉腫、横紋筋肉腫、及びその他の肉腫を有する患者を対象に R1507（インスリン様成長因子-1 受容体に対する組換えヒトモノクローナル抗体、テプロツムマブ）を投与する第 2 相試験

本試験では、2 歳以上の肉腫患者を組み入れた。最初の 6 コホート（組織学的分類により定義した）では、310 例がテプロツムマブ 9 mg/kg を QW で投与された。その後、拡大コホート 3 にユーイング肉腫患者 7 例が追加され、テプロツムマブ 27 mg/kg を Q3W で投与された。

テプロツムマブの曝露状況の被験者別の一覧表を CSR に示した。約 61%の被験者の投与回数が 6 回以下であり、そのうち 6 例（2%）の投与回数が 1 回であった。26%の被験者の投与回数が 12 回以上であり、そのうち 3 例の投与回数が 94～101 回であった。

死亡

試験期間中に死亡した被験者の割合は 11%（34/317 例）であった。そのうち 2 例はテプロツムマブ 27 mg/kg Q3W 投与群の被験者であった。死因は疾患進行又は基礎疾患である肉腫で予想される臨床症状であった。6 例の主な死因は、呼吸不全（2 例）、急性呼吸不全、敗血症、心肺不全、及び腎不全（各 1 例）であった。

重篤な TEAE

重篤な TEAE の発現割合は、テプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群で 15%（48/310 例）、27 mg/kg Q3W 投与群で 14%（1/7 例）であった。2 例以上に発現した重篤な TEAE は、傾眠、感染、疼痛、肺炎、便秘、医療機器関連感染、肺塞栓症、嘔吐、脱水、胸水であった（テプロツムマブ 27 mg/kg Q3W 投与群の被験者を含む）。

治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、全体で 4%（14/317 例、18 件、いずれもテプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群）であった。トランスアミナーゼ上昇及び血小板減少症が各 2 例に認められた。その他の治験薬の投与中止に至った TEAE の発現被験者数は各 PT で 1 例のみであった。2 例がその他の肝関連事象（ALT 増加及び高ビリルビン血症が各 1 例）により治験薬の投与を中止した。また、1 例が血小板数減少、1 例が顔面腫脹により治験薬の投与を中止した。

比較的よくみられる TEAE

テプロツムマブ 27 mg/kg Q3W 投与群では、7 例中 6 例に 18 件の TEAE が認められた。白血球数減少が 2 例に認められ、その他の TEAE の発現被験者数は各 PT で 1 例のみであった。テプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群の TEAE の発現割合は、96%（299/310 例、2341 件）であった。

50%以上の被験者に発現した SOC 別の TEAE を以下に示す。

- 「全身障害および投与局所様態」の発現割合はテプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群で 62%（192/310 例）であった。最も多く認められた TEAE は疲労［32%（100/310 例）］であった。テプロツムマブ 27 mg/kg Q3W 投与群では、7 例中 1 例に疲労及び疼痛が認められた。
- 「胃腸障害」の発現割合はテプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群で 56%（175/310 例）であった。最も多く認められた TEAE は悪心［23%（71/310 例）］であり、次いで下痢及び嘔吐［各 18%（56/310 例）］、便秘［16%（51/310 例）］であった。テプロツムマブ 27 mg/kg Q3W 投与群では、「胃腸障害」は認められなかった。
- 「筋骨格系および結合組織障害」の発現割合はテプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群で 51%（157/310 例）であった。最も多く認められた TEAE は筋痙縮［14%（43/310 例）］であり、次いで背部痛［12%（37/310 例）］であった。テプロツムマブ 27 mg/kg Q3W 投与群では、1 例に顎痛が認められた。

テプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群で 10%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.4-46 に示す。

**表 2.7.4-46　テプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群で 10%以上の被験者に発現した TEAE（PT 別）（NO21157 試験、安全性解析対象集団）**

| MedDRA PT | Teprotumumab 9 mg/kg QW N=310 n (%) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Overall | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 疲労 | 100 (32) | 62 (20) | 33 (11) | 5 (2) | -- | -- |
| 悪心 | 71 (23) | 55 (18) | 14 (5) | 2 (<1) | -- | -- |
| 下痢 | 56 (18) | 41 (13) | 12 (4) | 3 (<1) | -- | -- |
| 嘔吐 | 56 (18) | 40 (13) | 13 (4) | 3 (<1) | -- | -- |
| 頭痛 | 53 (17) | 39 (13) | 13(4) | 1 (<1) | -- | -- |
| 便秘 | 51 (16) | 30 (10) | 16 (5) | 5 (2) | -- | -- |
| 咳嗽 | 51 (16) | 41 (13) | 8 (3) | 2 (<1) | -- | -- |
| 高血糖 | 49 (16) | 26 (8) | 12 (4) | 9 (3) | 2 (<1) | -- |
| 食欲減退 | 47 (15) | 31 (10) | 14 (5) | 2 (<1) | -- | -- |
| 筋痙縮 | 43 (14) | 35 (11) | 7 (2) | 1 (<1) | -- | -- |
| 発熱 | 41 (13) | 36 (12) | 4 (1) | 1 (<1) | -- | -- |
| 呼吸困難 | 39 (13) | 22 (7) | 12 (4) | 3 (<1) | 2 (<1) | -- |
| 体重減少 | 37 (12) | 23 (7) | 13 (4) | 1 (<1) | -- | -- |
| 背部痛 | 37 (12) | 18 (6) | 11 (4) | 7 (2) | -- | -- |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 31 (10) | 19 (6) | 8 (3) | 4 (1) | -- | -- |
| 貧血 | 31 (10) | 8 (3) | 9 (3) | 12 (4) | 2 (<1) | -- |
| 胸痛 | 30 (10) | 14 (5) | 11 (4) | 5 (2) | -- | -- |

Source:　NO21157 CSR Table ae17_csr
Abbreviations:　MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; QW = every week.

テプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群で 3%以上の被験者に発現したグレード 3 以上の TEAE は、血小板減少症及び貧血［各 5%（14/310 例）］、高血糖［4%（11/310 例）］、疼痛［3%（10/310 例）］、並びに無力症及び低ナトリウム血症［各 3%（8/310 例）］であった。テプロツムマブ 27 mg/kg Q3W 投与群では、グレード 3 以上の TEAE が 5 件（疲労、低カリウム血症、疼痛、顎痛、及び胸水）認められた。

その他の重要な有害事象

317 例中 1 例に深部静脈血栓症（重篤な TEAE、テプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群）が認められた。大規模試験である本試験で、心筋梗塞の TEAE は認められなかった。

1 例に腸管穿孔が認められた。本被験者は腹部及び骨盤の軟部組織の明細胞肉腫を有する 4[redacted] 歳の女性であり、Day 36（5 回目／最終投与 1 週間後）に腸管穿孔が発現した。本事象は重篤であり、重症度はグレード 4 であった。穿孔前に消化管に関する徴候及び症状は認められなかった。本被験者は治験薬投与開始の約 3 年前に右結腸切除術及び腹腔鏡下小腸切除術を受けていた。ネオアジュバント療法は受けていなかった。回結腸切除術、大網部分切除術、及び癒着剥離術を受け、腸管穿孔は 7 日以内に消失した。臨床報告から、基礎疾患である悪性腫瘍による腸病変の病歴に関連することが示唆された。

3 例（男性 1 例、女性 2 例、年齢 24～39 歳）に、HLT「難聴」に該当する事象（感音性聴力低下、聴力低下、及び難聴が各 1 例、いずれも重症度はグレード 1）が発現した。この 3 例は、テプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与を受けていた。発現日は Day 30～Day 637 であった。これらの事象の診断及び原因は確認できず、いずれも未消失であった。小児患者に聴覚障害は認められなかった。

1 例（テプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群）にアナフィラキシー反応（医師記載名：造影剤静脈内投与によるアナフィラキシー反応、グレード 1）が認められた。本事象は Day 5 に発現し 1 日以内に消失し、テプロツムマブと「関連なし」と判断された。がん臨床開発プログラムで報告されたアナフィラキシー反応は、本事象のみであった。

#### 2.7.4.5.9.3.2.4　BO19373 試験：進行固形がん、非ホジキンリンパ腫、又はホジキンリンパ腫を有する患者を対象にインスリン様成長因子-1 受容体遮断薬である R1507（テプロツムマブ）を 1 週間ごと及び 3 週間ごとに静脈内投与する、反復投与用量漸増、第 1 相試験

本試験では、2 つの細胞株（SP2/0 細胞株及び CHO 細胞株）由来のテプロツムマブを用いた。各細胞株由来製剤を計画された全てのレジメンで投与した（表 2.7.4-43）。SP2/0 細胞株由来パート及び CHO 細胞株由来パートに分けて安全性データを CSR に要約した。

各細胞株由来製剤の投与回数の中央値はいずれも 6 回であり、範囲は SP2/0 細胞株由来パートで 1～112 回、CHO 細胞株由来パートで 1～54 回であった。投与回数が 8 回以上であった被験者の割合は、SP2/0 細胞株由来パートで 13%、CHO 細胞株由来パートで 11%であった。

<u>死亡</u>

試験期間中に 8 例［SP2/0 細胞株由来パート 5 例（8.2%）、CHO 細胞株由来パート 3 例（8.3%）］が死亡した。主な死因は、疾患進行又は悪性転移（4 例）、転移に続発した呼吸不全（2 例）、基礎疾患である NSCLC に続発した肺炎（1 例）、及び脳出血（1 例）であった。テプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群の 5[redacted] 歳の男性では、Day 6 に脳出血が発現し、その 2 日後に死亡した。本被験者では本試験の約 4 ヵ月前に大脳の虚血性ラクナ梗塞が発現し、ワルファリン及びアスピリンの投与を受けていた。本被験者の血小板数は 305 × $10^3$/L（基準範囲不明）であり、INR は報告されなかった。

<u>重篤な TEAE</u>

重篤な TEAE の発現割合は、SP2/0 細胞株由来パートで 43%（26/61 例）、CHO 細胞株由来パートで 39%（14/36 例）であった。最も多く認められた SOC 別の重篤な TEAE はいずれのパートでも「感染症および寄生虫症」［SP2/0 細胞株由来パート 8%（5/61 例）、CHO 細胞株由来パート 19%（7/36 例）］であった。3 例に重篤な脳血管事象［脳血管発作（CHO 細胞株由来パート）、脳出血（SP2/0 細胞株由来パート、死亡例）、脳虚血（SP2/0 細胞株由来パート）］が認められた。非致死的事象が認められた 2 例は、一過性脳虚血発作又は深部静脈血栓症の病歴を有しており、いずれの被験者も脳血管事象により治験薬投与が中止された。さらに、深部静脈血栓症の

病歴を有していた 1 例（SP2/0 細胞株由来パート）に肺塞栓症が認められた。心筋梗塞及びその他の血栓塞栓症は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、SP2/0 細胞株由来パートで 10%（6/61 例）、CHO 細胞株由来パートで 8%（3/36 例）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE に特定のパターンは認められなかった。

比較的よくみられる TEAE

TEAE の発現割合は、SP2/0 細胞株由来パートで 97%（59/61 例）、CHO 細胞株由来パートで 94%（34/36 例）であった。いずれのパートも被験者が少なかったため、安全性に関する用量反応性は特定されなかった。

いずれのパートでも最も多く認められた TEAE は疲労［SP2/0 細胞株由来パートで 36%（22/61 例）、CHO 細胞株由来パート 33%（12/36 例）］であった。高血糖は SP2/0 細胞株由来パート［2%（1/61 例）］と比べて CHO 細胞株由来パート［14%（5/36 例）］で多く認められた。また、筋痙縮も SP2/0 細胞株由来パート［8%（5/61 例）］と比べて CHO 細胞株由来パート［14%（5/36 例）］で多く認められた。下痢は CHO 細胞株由来パート［3%（1/36 例）］と比べて SP2/0 細胞株由来パート［11%（7/61 例）］で多く認められた。

その他の重要な有害事象

2 例に HLT「難聴」に該当する事象が認められた。いずれもテプロツムマブ低用量群の被験者であった。他の用量群では聴覚障害は認められなかった。7[redacted]歳の男性［テプロツムマブ 3 mg/kg QW 投与群（SP2/0 細胞株由来製剤）］で Day 53 に難聴が発現した。聴覚検査を実施したが、結果は得られなかった。身体的所見で右耳に耳垢の蓄積が認められた。また、7[redacted]歳の男性［テプロツムマブ 6 mg/kg QW 投与群（CHO 細胞株由来）］で Day 141 に聴覚障害が発現した。いずれの被験者も聴覚障害に関連する病歴はなく、いずれの事象も試験終了時に未消失であった。

#### 2.7.4.5.9.3.2.5 NO21200 試験：進行性固形がんを有する小児及び青年患者を対象にインスリン様成長因子-1 受容体遮断薬である R1507（テプロツムマブ）を静脈内投与する、反復投与用量漸増、第 1 相試験

本試験では、SP2/0 細胞株由来のテプロツムマブを用いた。合計 34 例が組み入れられた。本試験の曝露状況を表 2.7.4-47 に示す。

**表 2.7.4-47 曝露状況（NO21200 試験、安全性解析対象集団）**

| | | Teprotumumab | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 3 mg/kg QW (n=3) | 9 mg/kg QW (n=19) | 16 mg/kg Q3W (n=12) |
| Number of infusions | Median | 4 | 7 | 4 |
| | Minimum - Maximum | 3 – 6 | 1 – 45 | 1 – 15 |
| Number of subjects with >12 infusions | | 0 | 5 (26%) | 1 (8%) |

Source: NO21200 CSR Table t_medt1_S
Abbreviations: QW = every week; Q3W = every 3 weeks.

死亡

試験期間中に死亡した被験者の割合は 9%（3/34 例）であった。2 例の死因が疾患進行であった。いずれもテプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群の被験者であり、1 例は 4 回目投与後の Day 31 に、もう 1 例は 1 回目投与後の Day 12 に死亡した。残りの 1 例はテプロツムマブ 16 mg/kg Q3W 投与群の被験者であり、1 回目投与後の Day 13 に呼吸停止により死亡した。本被験者では Day 1 から胸水が認められていた。

重篤な TEAE

重篤な TEAE が 6 例（18%）［テプロツムマブ 16 mg/kg Q3W 投与群 2 例（17%）、テプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群 4 例（21%）］に 12 件認められた。下痢及び嘔吐が各 2 例に認められ、その他の重篤な TEAE の発現被験者数は各 PT で 1 例のみであった。

治験薬の投与中止に至った TEAE

テプロツムマブの投与中止に至った TEAE は認められなかった。

比較的よくみられる TEAE

TEAE の発現割合は全体で 97%（33/34 例）であった。安全性に関する用量反応性は認められなかった。小児及び青年患者と成人患者集団で、多く認められた TEAE は同様であった。最も多く認められた TEAE は疲労［38%（13/34 例）］であった。多く認められた SOC「胃腸障害」に該当する TEAE は、嘔吐［29%（10/34 例）］、下痢［26%（9/34 例）］、及び悪心［21%（7/34 例）］であった。筋痙縮の発現割合は 15%（5/34 例）であった。鼻出血も多く認められ、発現割合は 21%（7/34 例）［テプロツムマブ 3 mg/kg QW 投与群の 3 例中 2 例、テプロツムマブ 9 mg/kg QW 投与群 5 例（26%）］であった。2 例に心イベント（頻脈及び洞性頻脈各 1 例）が認められた。

#### 2.7.4.5.9.3.2.6　NO22068 試験：進行性悪性腫瘍患者を対象にインスリン様成長因子-1 受容体遮断薬である R1507（テプロツムマブ）を複数の標準的な化学療法と併用投与したときの安全性を評価する第 1b 相試験

本試験は、標準的な化学療法とテプロツムマブを組み合わせた合計 12 のレジメン及びテプロツムマブ単剤療法のレジメンを評価するために計画された。効果不十分によってテプロツムマブのがん臨床開発プログラムが中止される前に、合計 104 例が標準的な化学療法と併用する最初の 6 つのレジメンのいずれかに組み入れられた。

テプロツムマブの投与回数の中央値は 4 回であり、範囲は 1～38 回であった。投与回数が 12 回以上であった被験者は 18 例（17%）であった。投与レジメンを表 2.7.4-48 に示す。

**表 2.7.4-48　投与レジメン（NO22068 試験）**

| | Teprotumumab (N=104) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 3 mg/kg | 5 mg/kg | 9 mg/kg | | 10 mg/kg | 16 mg/kg |
| | QW | Q2W | Q3W | QW | Q2W | Q3W |
| **Standard Chemotherapies** | Number of Subjects per Group | | | | | |
| Gemcitabine + Erlotinib | 10 | | | 12 | | |
| Paclitaxel + Bevacizumab | | 8[a] | | | 12[b] | |
| Carboplatin + Etoposide | | | 3 | | | 12 |
| mFOLPOX6 + Bevacizumab | | 3[a] | | | 13[a] | |
| Capecitabine + Trastuzumab | | | 3 | | | 12 |
| Sorafenib | | 4[a] | | | 12[b] | |

Source:　NO22068 CSR pp.6-8
Abbreviations:　QW = every week; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks.
a)　Loading dose 9 mg/kg.
b)　Loading dose 16 mg/kg.

死亡

死亡した被験者の割合は 13%（14/104 例）であり、6 つのうち 4 つのレジメンで報告された。死因は 2 例を除いて疾患進行であった。1 例は肺炎、1 例は成長障害により死亡した。

重篤な TEAE

重篤な TEAE の発現割合は 32%（33/104 例）であった。治験責任医師により治験薬と「関連あり」と判断された重篤な TEAE は、15 例に 19 件認められた。このうち 5 例に、治験薬と「関連あり」と判断された重篤な TEAE として血小板減少症、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、又は貧血が認められた。

治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 14%（15/104 例）であり、6 つのレジメン全てで認められた。このうち 3 例に、治験薬の投与中止に至った TEAE として血小板減少症又は血小板数減少が認められた。

比較的よくみられる TEAE

全ての被験者（100%）に TEAE が認められた。安全性に関する用量反応性又はレジメン間の違いは認められなかった。最も多く認められた SOC 別の TEAE は「胃腸障害」であり、発現割合の範囲は 75%～100%であった。多く認められた「胃腸障害」に該当する TEAE は、悪心、下痢、及び嘔吐であった。

その他の重要な有害事象

4 例（男性 2 例、女性 2 例、年齢 51～79 歳）に、HLT「難聴」に該当する事象（難聴 2 例、聴力低下 2 例）が認められた。4 件中 3 件で発現日が報告され、Day 57～Day 280 であった。転帰は 2 件が未消失、2 件が不明であった。聴覚検査の結果（実施した場合）は報告されなかった。

### 2.7.4.5.9.3.2.7　NO21884 試験：進行性固形がん患者を対象にインスリン様成長因子-1 受容体遮断薬（R1507、テプロツムマブ）と MTOR 阻害薬（RAD001、エベロリムス）を併用投与したときの安全性、忍容性、及び腫瘍縮小効果を評価する反復投与用量漸増試験

本試験の第 1b 相パートに 11 例を組み入れた後に、効果不十分によってがん臨床開発プログラムが中止された。11 例全例が RAD001 5 mg（4 例）又は 10 mg（7 例）とテプロツムマブ 16 mg/kg Q3W を併用投与された。投与回数の中央値は 4 回であり、範囲は 1～9 回であった。

死亡

データカットオフ日までに死亡は認められなかった。

重篤な TEAE

4 例（36%）に 7 件の重篤な TEAE が認められた。7 件の重篤な TEAE のうち、治験責任医師により治験薬（テプロツムマブ又は RAD001 のいずれか、若しくは両方）と「関連あり」と判断された事象は、高血糖、下痢、及び感染であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE

テプロツムマブの投与中止に至った TEAE は認められなかった。

比較的よくみられる TEAE

全ての被験者（100%）に TEAE が認められた。最も多く認められた SOC 別の TEAE は「胃腸障害」[91%（10/11 例）] であり、該当する PT には下痢（4 例）、腹痛、便秘、胃炎、悪心、及び嘔吐（各 3 例）が含まれた。その他の SOC に該当する PT で 2 例以上に発現した TEAE は、粘膜の炎症（5 例）、高血糖及び高カリウム血症（各 4 例）、疲労、感染、及び頭痛（各 3 例）、並びに口内乾燥、口内炎、そう痒症、尿路感染、咳嗽、味覚異常、末梢性ニューロパチー、及び体重減少（各 2 例）であった。

### 2.7.4.5.9.3.2.8　NP22002 試験：切除可能な乳癌を有する女性患者を対象に R1507（インスリン様成長因子-1 受容体に対するヒトモノクローナル抗体遮断薬、テプロツムマブ）の生物活性を評価する探索的試験

本試験は、第 1 相、単回投与（16 mg/kg）、オープンラベル試験であった。8 例が組み入れられた。

死亡

試験期間中に死亡は認められなかった。

重篤な TEAE

1 例に重篤な TEAE が認められた。本被験者は 4[redacted]歳であり、Day 6 に 2 件の重篤な TEAE（感覚障害及び末梢冷感、未消失）が発現した。

治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

比較的よくみられる TEAE

全ての被験者（100%）に TEAE が認められた。最も多く認められた TEAE は、手術後の徴候及び症状に関する事象であった。SOC「胃腸障害」に該当する TEAE は便秘（3 例）及び消化不良（1 例）のみであった。

その他の重要な有害事象

1 例に聴力低下（医師記載名：時折の聴力低下）が認められた。本被験者は 4[redacted] 歳の女性であり、Day 95 に本事象が発現し、9 日後に自然に消失した。

#### 2.7.4.5.9.3.2.9　NO21161 試験：エストロゲン受容体陽性、ヒト上皮細胞増殖因子受容体陰性の進行性乳癌を有する閉経後の女性患者を対象に R1507（テプロツムマブ）とレトロゾールを併用投与する第 1/2 相試験

本試験はオープンラベル試験であり、6 例が組み入れられ、テプロツムマブ 16 mg/kg を Q3W で投与された。テプロツムマブのがん臨床開発プログラムが中止されたため、第 1 相パートの組入れ完了前に試験を中止した。投与回数の中央値は 6 回であり、範囲は 2～13 回であった。

死亡

試験期間中に死亡は認められなかった。

重篤な TEAE

1 例に重篤な TEAE が認められた。Day 235 に下痢（重篤、グレード 3）が発現し、10 日間継続した。治験薬の投与は継続した。

治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

比較的よくみられる TEAE

6 例全例に TEAE が認められた。3 例以上に発現した TEAE は疲労（4 例）、下痢、骨痛、及び筋痙縮（各 3 例）であった。

### 2.7.4.5.9.4　糖尿病性黄斑浮腫患者を対象とした臨床試験

#### 2.7.4.5.9.4.1　DME01RV 試験：糖尿病性黄斑浮腫患者に RV 001［インスリン様成長因子-1 受容体阻害薬、テプロツムマブ］を静脈内投与したときの安全性及び薬力学を評価する第 1 相オープンラベル試験

本試験は単群（テプロツムマブ 20 mg/kg Q3W 投与）試験であり、短期安全性（3 回投与）を評価した。インスリン又は血糖降下薬を定期的に使用している、米国糖尿病学会又は世界保健機関の糖尿病診断基準を満たす 1 型又は 2 型糖尿病患者を対象とした。10 例を組み入れる予定で

あったが、組入れが困難であったため中止され（安全性上の理由ではない）、5 例のみが組み入れられた。4 例は 55～61 歳のヒスパニック系又はラテン系の白人男性であり、1 例は 7[redacted] 歳の白人女性であった。3 例は試験参加の 12 年以上前に糖尿病と診断され、2 例では試験参加前 5 年以内に糖尿病が発現した。重篤な TEAE は認められなかった。5 例中 2 例では試験が中止され、テプロツムマブは計画した 3 回のうち 2 回のみ投与された。

組み入れられた糖尿病患者 5 例のうち 4 例に高血糖に関する事象（血糖増加が 2 例、血中ブドウ糖増加及び高血糖が各 1 例、いずれも非重篤）が認められた。そのうち、2 例では治験薬投与が中止され、それぞれ 2 回目投与（最終投与）114 日後及び 62 日後に回復した。4 例のベースラインの空腹時血糖は高値であり、初回投与後に上昇し、最終投与 3～10 週後に最高値（ベースラインの 3 倍に上昇）に達した。Week 24 までに試験が中止された被験者 2 例の空腹時血糖はベースライン値に回復し、残りの 2 例ではベースライン値付近に回復した。

#### 2.7.4.6　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から、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。

#### 2.7.4.7　安全性の結論

臨床開発プログラムを通して、活動性 TED の治療薬としてのテプロツムマブの安全性及び忍容性が示された。テプロツムマブの安全性を、活動性 TED を有する日本人患者 54 例を対象とした OPTIC-J 試験の結果に基づき評価した。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 を有する非日本人患者 170 例（テプロツムマブ投与例は 121 例）を対象とした海外試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）の結果も用いた。

有害事象、臨床検査値、免疫原性、及びバイタルサインの評価から、活動性 TED を有する日本人患者に対するテプロツムマブの忍容性が示された。OPTIC-J 試験の安全性評価結果は海外試験の安全性評価結果と一貫しており、テプロツムマブの安全性が支持された。活動性 TED を対象とした臨床開発プログラムから得られた安全性に関する主な結論を以下に示す。

OPTIC-J **試験**

- テプロツムマブの忍容性は良好であった。テプロツムマブ群に割り付けられた 27 例全例が 24 週間の二重遮蔽投与期間を完了した。テプロツムマブ群では二重遮蔽投与期間に死亡は認められず、1 例（3.7%）に重篤な TEAE が認められた。重度以上の TEAE が認められた被験

者は 2 例（7.4%）であった。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）が認められた。

- 二重遮蔽投与期間に、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 は、脱毛症（18.5%）、季節性アレルギー及び COVID-19（各 14.8%）、耳鳴、下痢、及び筋痙縮（各 11.1%）、耳不快感、聴力低下、感音性聴力低下、ドライアイ、上腹部痛、口内炎、節足動物咬傷、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、糖尿病、高血糖、接触皮膚炎、皮膚乾燥、及び湿疹（各 7.4%）であった。この全体集団の TEAE プロファイルは、内因性要因別の部分集団（65 歳未満及び女性）でも概ね同様であった。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く、評価が限定的であった。COVID-19、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び感音性聴力低下（各 1 件）を除き、二重遮蔽投与期間に認められた TEAE は非重篤かつ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。COVID-19（白血球減少症に関連）は重篤かつ重度であり、治験薬と「関連なし」と判断された。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は重度であり、治験薬と「関連なし」と判断された。感音性聴力低下は耳管狭窄及び両耳の感音性聴力低下の病歴を有していた被験者に発現し、重症度は中等度であり、治験薬と「関連あり」と判断され、治験薬の投与中止に至った。
- 二重遮蔽投与期間に認められ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。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。
- 二重遮蔽投与期間に、プラセボ群で 1 例（3.7%）、テプロツムマブ群で 6 例（22.2%）に高血糖に関連する TEAE が認められた（血中ブドウ糖増加、糖尿病、耐糖能障害、又は高血糖）。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が治験薬と「関連あり」と判断された。高血糖に関連する TEAE が認められたテプロツムマブ群の 6 例のうち 3 例が 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 が治験薬の投与を中断することなく医学的に管理可能であった。
- 二重遮蔽投与期間に、プラセボ群で 1 例（3.7%）、テプロツムマブ群で 4 例（14.8%）に聴覚障害に関連する TEAE が認められた（耳管開放、聴力低下、感音性聴力低下、又は耳鳴）。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が治験薬の投与中止に至った。テプロツムマブ群で認められた 1 件を除く全ての聴覚障害に関連する TEAE の転帰がデータベースロック時点で未消失であった。
- 二重遮蔽投与期間にアナフィラキシー反応は認められなかった。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、各投与群で 1 例（3.7%）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、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。
- 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。

- 二重遮蔽投与期間に、臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味がある変化は認められなかった。Week 24 に、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%）にグレード 1 の体重減少（ベースラインからの体重の変化率が 5%以上 10%未満）が認められた。グレード 2 以上の体重減少は認められなかった。
- 二重遮蔽投与期間の治験薬の投与開始以降の全ての評価時点で ADA 陰性であった。

**海外試験（TED01RV 試験、OPTIC 試験、及び OPTIC-X 試験）**

- テプロツムマブの忍容性は良好であった。24 週間の投与期間を完了したテプロツムマブ群の被験者の割合は 90.5%（76/84 例）であった。テプロツムマブが投与された 121 例では、死亡は認められず、重篤な TEAE［8/121 例（6.6%）］、重度以上の TEAE［5/121 例（4.1%）］、又は治験薬の投与中止に至った TEAE［7/121 例（5.8%）］が発現した被験者はいずれも少なかった。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。
- 二重遮蔽化集団の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 は、筋痙縮（26.2%）、悪心（16.7%）、脱毛症（15.5%）、下痢（13.1%）、疲労（9.5%）、皮膚乾燥（9.5%）、味覚異常（8.3%）、頭痛（8.3%）、高血糖（7.1%）、及び体重減少（6.0%）であった。この全体集団の TEAE プロファイルは、内因性要因及び外因性要因（喫煙状況）別の部分集団でも概ね同様であった。下痢及び頭痛（各 1 件）を除き、テプロツムマブ群で 5.0%以上の被験者に発現した TEAE のうち、プラセボ群と比べて発現割合が高かった TEAE は、非重篤かつ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。下痢（病歴として報告された炎症性腸疾患の悪化）は重篤かつ重度と判断され、治験薬投与中止に至った。頭痛は重度であり、重篤な大腸菌性敗血症と同時期に認められた。報告された下痢のうち、炎症性腸疾患の新規発症と判断された TEAE は認められなかった。高血糖に関連する TEAE（血中ブドウ糖増加又は高血糖）は、病歴として糖尿病又は耐糖能障害を有する被験者により多く認められ、必要に応じて、血糖降下薬を用いて管理された。
- 二重遮蔽化集団で、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。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。
- 二重遮蔽化集団で、聴覚障害に関連する TEAE はプラセボ群では認められず、テプロツムマブ群で 8 例（9.5%）に認められた（自声強聴、難聴、耳管機能障害、耳管開放、聴覚過敏、及び聴力低下）。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は至らなかった。大部分の事象の転帰が消失又は軽快であった。
- テプロツムマブ投与によるアナフィラキシー反応は認められなかった。TED01RV 試験及び OPTIC 試験で軽度又は中等度の注入に伴う反応（治験依頼者判定）がテプロツムマブ群の 3 例に認められた。これらの事象は対症療法によって管理され、合併症なく消失した。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。

- 二重遮蔽化集団のテプロツムマブ群で、臨床検査値、バイタルサイン、及び ECG に臨床的に意味がある変化は認められなかった。Week 24 に体重が 5%以上減少していた被験者の割合は、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。
- 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。
- OPTIC-X 試験の安全性プロファイルは、TED01RV 試験及び OPTIC 試験のプロファイルと同様であった。テプロツムマブの安全性及び忍容性は良好であり、ほぼ全ての被験者が 24 週間の投与期間を完了した。大部分の被験者に TEAE が認められ、多くが軽度であった。死亡は認められず、治験薬の投与中止に至った TEAE（筋痙縮及び脳出血）が 2 例に認められた。筋痙縮は初回治療の被験者に発現し、脳出血は 2 回目治療の被験者に発現した。アナフィラキシー反応は認められず、注入に伴う反応（治験依頼者判定）も認められなかった。投与期間に 6 例（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 が認められた。

### 2.7.4.8　参考文献

American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.

MedDRA: Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries (SMQs) Version 20.1 (September 2017). Available at: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_20_1_english.pdf

Tarceva® [Package Insert]. South San Francisco, CA: Genentech USA, Inc; 2016.

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

Wang Y, Wang M, Wang Q, Geng Z, Sun M. Incidence and risk of infections associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget. 2017;8(17):29406-15.

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

## 2.7.5　参考文献

### 2.7.5.1　「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」の参考文献

［2.7.1.5］参照

### 2.7.5.2　「2.7.2 臨床薬理試験」の参考文献

［2.7.2.6］参照

### 2.7.5.3　「2.7.3 臨床的有効性」の参考文献

［2.7.3.7］参照

### 2.7.5.4　「2.7.4 臨床的安全性」の参考文献

［2.7.4.8］参照

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ....10
2.7.6.1　試験一覧....11
2.7.6.2　HZNP-TEP-102 試験：健康成人被験者を対象としたテプロツムマブ皮下投与又は静脈内投与の第 1 相、オープンラベル、単回投与漸増試験（添付資料番号：[5.3.3.1.1]、参考資料）....16
2.7.6.2.1　試験デザイン及び計画の概要....16
2.7.6.2.2　被験者の内訳及び解析対象集団....21
2.7.6.2.3　人口統計学的特性及びベースライン特性....21
2.7.6.2.4　薬物動態の結果....24
2.7.6.2.5　薬力学の結果....29
2.7.6.2.6　安全性の結果....29
2.7.6.2.6.1　曝露状況....29
2.7.6.2.6.2　有害事象....29
2.7.6.2.6.3　臨床検査....37
2.7.6.2.6.4　バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見....37
2.7.6.2.6.5　免疫原性....37
2.7.6.2.7　結論....37
2.7.6.3　TED01RV 試験：活動性甲状腺眼症患者を対象とした第 2 相試験（添付資料番号：[5.3.5.1.1]、参考資料）....38
2.7.6.3.1　試験デザイン及び計画の概要....38
2.7.6.3.2　被験者の内訳及び解析対象集団....43
2.7.6.3.3　人口統計学的特性及びベースライン特性....44
2.7.6.3.4　有効性の結果....46
2.7.6.3.4.1　主要評価項目：Week 24 のレスポンダーの状況....46
2.7.6.3.4.2　副次評価項目....47
2.7.6.3.5　安全性の結果....52
2.7.6.3.5.1　曝露状況....52
2.7.6.3.5.2　有害事象....52
2.7.6.3.5.3　臨床検査....56
2.7.6.3.5.4　バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見....56
2.7.6.3.6　薬物動態の結果....56
2.7.6.3.7　バイオマーカーの結果....56
2.7.6.3.8　結論....57
2.7.6.4　HZNP-TEP-301 試験（OPTIC 試験）：活動性甲状腺眼症患者を対象とした第 3 相、無作為化、プラセボ対照試験（添付資料番号：[5.3.5.1.2]、参考資料）....58
2.7.6.4.1　試験デザイン及び計画の概要....58
2.7.6.4.2　被験者の内訳及び解析対象集団....64

2.7.6.4.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 66
2.7.6.4.4 有効性の結果 68
2.7.6.4.4.1 主要評価項目：Week 24 の眼球突出奏効率 68
2.7.6.4.4.2 副次評価項目 69
2.7.6.4.5 安全性の結果 74
2.7.6.4.5.1 曝露状況 74
2.7.6.4.5.2 有害事象（投与期間） 74
2.7.6.4.5.3 有害事象（追跡調査期間） 77
2.7.6.4.5.4 臨床検査 78
2.7.6.4.5.5 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見 79
2.7.6.4.5.6 免疫原性 79
2.7.6.4.6 薬物動態の結果 79
2.7.6.4.7 バイオマーカーの結果 79
2.7.6.4.8 結論 79
2.7.6.5 HZNP-TEP-303 試験（OPTIC-J 試験）：活動性甲状腺眼症を有する日本人患者を対象とした第 3 相、無作為化、プラセボ対照試験（添付資料番号：[5.3.5.1.3]、評価資料） 81
2.7.6.5.1 試験デザイン及び計画の概要 81
2.7.6.5.2 被験者の内訳及び解析対象集団 88
2.7.6.5.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 90
2.7.6.5.4 有効性の結果 91
2.7.6.5.4.1 主要評価項目：Week 24 の眼球突出奏効率 91
2.7.6.5.4.2 副次評価項目 92
2.7.6.5.5 安全性の結果 96
2.7.6.5.5.1 曝露状況 96
2.7.6.5.5.2 有害事象（二重遮蔽投与期間） 96
2.7.6.5.5.3 有害事象（オープンラベル投与期間） 99
2.7.6.5.5.4 有害事象（追跡調査期間） 100
2.7.6.5.5.5 臨床検査 100
2.7.6.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見 101
2.7.6.5.5.7 免疫原性 101
2.7.6.5.6 薬物動態の結果 101
2.7.6.5.7 結論 101
2.7.6.5.8 付録 102
2.7.6.6 HZNP-TEP-302 試験（OPTIC-X 試験）：甲状腺眼症患者を対象とした第 3 相、 オープンラベル継続試験（添付資料番号：[5.3.5.2.1]、参考資料） 110
2.7.6.6.1 試験デザイン及び計画の概要 110
2.7.6.6.2 被験者の内訳及び解析対象集団 116

2.7.6.6.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 117
2.7.6.6.4 有効性の結果 119
2.7.6.6.4.1 主要評価項目：Week 24 の眼球突出奏効率 119
2.7.6.6.4.2 副次評価項目 121
2.7.6.6.5 安全性の結果 125
2.7.6.6.5.1 曝露状況 125
2.7.6.6.5.2 有害事象（投与期間） 125
2.7.6.6.5.3 有害事象（追跡調査期間） 130
2.7.6.6.5.4 臨床検査 131
2.7.6.6.5.5 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見 131
2.7.6.6.5.6 免疫原性 131
2.7.6.6.6 薬物動態の結果 131
2.7.6.6.7 結論 131
2.7.6.7 HZNP-TEP-403 試験：慢性（非活動性）甲状腺眼症患者を対象とした第 4 相、無作為化、プラセボ対照試験（添付資料番号：[5.3.5.4.1]、参考資料） 132
2.7.6.7.1 試験デザイン及び計画の概要 132
2.7.6.7.2 被験者の内訳及び解析対象集団 137
2.7.6.7.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 137
2.7.6.7.4 有効性の結果 137
2.7.6.7.5 安全性の結果 139
2.7.6.7.6 薬物動態の結果 140
2.7.6.7.7 結論 141

## 表目次

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧 11
表 2.7.6.2-1 人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団） 22
表 2.7.6.2-2 テプロツムマブの血清中 PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（PK 解析対象集団） 25
表 2.7.6.2-3 テプロツムマブ SC 投与時のバイオアベイラビリティの解析結果（PK 解析対象集団） 26
表 2.7.6.2-4 テプロツムマブ SC 投与時のコホート間での曝露量の比較結果（PK 解析対象集団） 28
表 2.7.6.2-5 有害事象の概要（安全性解析対象集団） 30
表 2.7.6.2-6 全 TEAE（安全性解析対象集団） 32
表 2.7.6.2-7 治験薬との因果関係のある TEAE（安全性解析対象集団） 35
表 2.7.6.2-8 EDP との因果関係のある TEAE（安全性解析対象集団） 36
表 2.7.6.3-1 被験者の内訳（全ての被験者） 44

表 2.7.6.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）..... 45
表 2.7.6.3-3　主要評価項目の結果：Week 24 の全般的奏効率（試験眼、ITT 集団）..... 46
表 2.7.6.3-4　Week 28 の全般的奏効率（試験眼、ITT 集団）..... 47
表 2.7.6.3-5　GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量（ITT 集団）..... 48
表 2.7.6.3-6　眼球突出のベースラインからの変化量（mm）（試験眼、ITT 集団）..... 49
表 2.7.6.3-7　Week 28 の眼球突出奏効率（試験眼、ITT 集団）..... 50
表 2.7.6.3-8　Week 24 の眼球突出レスポンダーでの眼球突出再発率（試験眼、ITT 集団）. 51
表 2.7.6.3-9　CAS のベースラインからの変化量（試験眼、ITT 集団）..... 51
表 2.7.6.3-10　TEAE の概要（安全性解析対象集団）..... 53
表 2.7.6.3-11　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE（安全性解析対象集団）..... 54
表 2.7.6.4-1　被験者の内訳（全被験者）..... 66
表 2.7.6.4-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）..... 67
表 2.7.6.4-3　Week 24 の眼球突出奏効率（試験眼、ITT 集団）..... 69
表 2.7.6.4-4　Week 24 の全般的奏効率（試験眼、ITT 集団）..... 70
表 2.7.6.4-5　Week 24 の CAS 奏効率（試験眼、ITT 集団）..... 71
表 2.7.6.4-6　Week 24 までの眼球突出のベースラインからの変化量（mm）（試験眼、ITT 集団）..... 72
表 2.7.6.4-7　Week 24 の複視奏効率 （試験眼、ITT 集団のうちベースライン時に複視が認められた被験者）..... 72
表 2.7.6.4-8　Week 24 までの GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量 （ITT 集団）..... 73
表 2.7.6.4-9　投与期間：TEAE の概要（安全性解析対象集団）..... 74
表 2.7.6.4-10　投与期間 : いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE （安全性解析対象集団）..... 75
表 2.7.6.4-11　投与期間：いずれかの投与群で 2 例以上に発現した 治験薬との因果関係のある TEAE（安全性解析対象集団）..... 76
表 2.7.6.4-12　追跡調査期間：追跡調査有害事象の概要（安全性解析対象集団）..... 78
表 2.7.6.5-1　二重遮蔽投与期間：被験者の内訳（全被験者）..... 89
表 2.7.6.5-2　オープンラベル投与期間 : 被験者の内訳 （オープンラベル投与期間に組み入れられた全被験者）..... 89
表 2.7.6.5-3　人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 集団）..... 90
表 2.7.6.5-4　Week 24 の眼球突出奏効率（試験眼、ITT 集団）..... 91
表 2.7.6.5-5　Week 24 の全般的奏効率（試験眼、ITT 集団）..... 92
表 2.7.6.5-6　Week 24 の CAS 奏効率（試験眼、ITT 集団）..... 92
表 2.7.6.5-7　Week 24 の眼球突出のベースラインからの変化量（mm）（試験眼、ITT 集団）..... 93

表 2.7.6.5-8 Week 24 の両眼複視奏効率 （ITT 集団のうちベースライン時に両眼複視が認められた被験者） ..... 94
表 2.7.6.5-9 Week 24 の両眼複視完全奏効率 （ITT 集団のうちベースライン時に両眼複視が認められた被験者） ..... 94
表 2.7.6.5-10 Week 24 の GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量（ITT 集団） ..... 95
表 2.7.6.5-11 Week 24 の GO-QoL サブスケールスコア（視機能に関するスコア及び 社会心理面に関するスコア）のベースラインからの変化量（ITT 集団） ..... 96
表 2.7.6.5-12 二重遮蔽投与期間：TEAE の概要（安全性解析対象集団） ..... 97
表 2.7.6.5-13 オープンラベル投与期間：TEAE の概要（安全性解析対象集団） ..... 100
表 2.7.6.5-14 二重遮蔽投与期間：TEAE（安全性解析対象集団） ..... 102
表 2.7.6.5-15 オープンラベル投与期間：TEAE（安全性解析対象集団） ..... 105
表 2.7.6.5-16 二重遮蔽投与期間：治験薬との因果関係のある TEAE（安全性解析対象集団） ..... 107
表 2.7.6.5-17 オープンラベル投与期間：治験薬との因果関係のある TEAE （安全性解析対象集団） ..... 108
表 2.7.6.5-18 二重遮蔽投与期間後の追跡調査期間：追跡調査有害事象 （安全性解析対象集団） ..... 109
表 2.7.6.5-19 オープンラベル投与期間後の追跡調査期間：追跡調査有害事象 （安全性解析対象集団） ..... 109
表 2.7.6.6-1 被験者の内訳（全被験者） ..... 117
表 2.7.6.6-2 人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 集団） ..... 118
表 2.7.6.6-3 Week 24 の眼球突出奏効率（試験眼、ITT 集団） ..... 120
表 2.7.6.6-4 組入れ理由別の OPTIC-X ベースラインに対する Week 24 の眼球突出奏効率（試験眼、ITT 集団） ..... 120
表 2.7.6.6-5 Week 24 の CAS 奏効率（試験眼、ITT 集団） ..... 122
表 2.7.6.6-6 Week 24 の眼球突出のベースラインからの変化量（mm）（試験眼、ITT 集団） ..... 123
表 2.7.6.6-7 Week 24 の複視奏効率 （試験眼、ITT 集団のうち OPTIC-X ベースライン時に複視が認められた被験者） ..... 124
表 2.7.6.6-8 Week 24 の GO-QoL（総合スコア）の OPTIC-X ベースラインからの変化量 （ITT 集団） ..... 125
表 2.7.6.6-9 投与期間：TEAE の概要（ITT 集団） ..... 126
表 2.7.6.6-10 投与期間：初回治療の被験者及び 2 回目治療の被験者のいずれかで 2 例以上に 発現した TEAE（ITT 集団） ..... 127
表 2.7.6.6-11 投与期間：2 例以上に発現した治験薬との因果関係のある TEAE（ITT 集団） ..... 128
表 2.7.6.7-1 Week 24 の主要評価項目及びその他の評価項目の結果（ITT 集団） ..... 138

表 2.7.6.7-2　二重遮蔽投与期間：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 TEAE（安全性解析対象集団）..... 140

## 図目次

図 2.7.6.2-1　血清中テプロツムマブ濃度の推移［平均値（±SD)］（PK 解析対象集団） ..... 24

## 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） |
|---|---|---|
| $\lambda_z$ | apparent terminal elimination rate constant | 消失速度定数 |
| $\%AUC_{extrap}$ | percentage of the area extrapolated for calculation of area under the serum concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity | $AUC_{inf}$に対する外挿した面積の割合 |
| ADA | anti-drug antibody | 抗薬物抗体 |
| ANOVA | analysis of variance | 分散分析 |
| AUC | area under the serum concentration-time curve | 血清中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{inf}$ | area under the serum concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity | 0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{last}$ | area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration | 0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積 |
| BCVA | best-corrected visual acuity | 最高矯正視力 |
| BMI | body mass index | 体格指数 |
| CAS | Clinical Activity Score | — |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CL | clearance | 血清クリアランス |
| CL/F | apparent serum clearance | 見かけの血清クリアランス |
| $C_{last}$ | last quantifiable serum concentration | 最終定量可能時点の血清中濃度 |
| $C_{max}$ | maximum serum concentration | 最高血清中濃度 |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel | — |
| COVID-19 | coronavirus disease 2019 | — |
| CRF | case report form | 症例報告書 |
| CSR | clinical study report | 治験総括報告書 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events | 有害事象共通用語規準 |
| DSMB | data safety monitoring board | データ安全性モニタリング委員会 |
| ECG | electrocardiogram | 心電図 |
| EDP | ENHANZE™ Drug Product | ENHANZE™ 製剤 |
| EQ-5D-5L | EuroQol – 5-dimension descriptive system, 5 level | — |
| EQ-5D VAS | EuroQol visual analog scale | — |
| 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 |
| HAHA | human anti-human antibody | — |
| HbA1c | glycated hemoglobin | 糖化ヘモグロビン |

| 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） |
|---|---|---|
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議 |
| IGF-1 | insulin-like growth factor-1 | インスリン様成長因子-1 |
| IGF-1R | insulin-like growth factor-1 receptor | インスリン様成長因子-1 受容体 |
| IL | interleukin | インターロイキン |
| ITT | intent-to-treat | — |
| IV | intravenous(ly) | 静脈内 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MRI | magnetic resonance image | 磁気共鳴画像検査 |
| PD | pharmacodynamic(s) | 薬力学 |
| PK | pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| QoL | quality of life | 生活の質 |
| Q1 | $1^{st}$ quartile | 第 1 四分位数 |
| Q3 | $3^{rd}$ quartile | 第 3 四分位数 |
| Q3W | every 3 weeks | 3 週間ごと |
| RANTES | regulated on activation, normal T cells expressed and secreted | — |
| rHuPH20 | recombinant human hyaluronidase PH20 | 遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20 |
| SC | subcutaneous(ly) | 皮下 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SE | standard error | 標準誤差 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| $t_{1/2}$ | terminal half-life | 消失半減期 |
| TBII | thyroid-binding inhibiting immunoglobulin | TSH 結合阻害性免疫グロブリン |
| 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 |
| $T_{last}$ | time of last quantifiable serum concentration | 最終定量可能時点 |
| $T_{max}$ | time to reach maximum serum concentration | 最高血清中濃度到達時間 |
| TPO | thyroid peroxidase | 甲状腺ペルオキシダーゼ |
| TSAb | thyroid stimulating antibody | 甲状腺刺激抗体 |
| TSH | thyroid-stimulating hormone | 甲状腺刺激ホルモン |
| TSI | thyroid stimulating immunoglobulin | 甲状腺刺激免疫グロブリン |
| VAS | visual analog scale | 視覚的アナログ尺度 |
| $V_{ss}$ | volume of distribution at steady-state | 定常状態分布容積 |

| 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） |
|---|---|---|
| $V_z$ | volume of distribution during the terminal phase | 終末相の分布容積 |
| $V_z/F$ | apparent volume of distribution during the terminal phase | 終末相の見かけの分布容積 |

### 2.7.6　　個々の試験のまとめ

## 2.7.6.1　試験一覧

**表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧**

| 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])<br><br>Safety and PK | US | Phase 1 trial,<br>Open-label, single ascending dose. | Cohort 1: Teprotumumab 750 mg, administered SC<br>Cohort 2: Teprotumumab 1500 mg, administered SC<br>Cohort 3: Teprotumumab 1500 mg, administered IV<br>Cohort 4: Teprotumumab 1500 mg and 31500 U of rHuPH20, coadministered SC | Overall: 36/37<br>Cohort 1: 6/6<br>Cohort 2: 10/10<br>Cohort 3: 10/10<br>Cohort 4: 10/11 | Healthy adult subjects | Completed<br><br>Full CSR |
| TED01RV (Reference [overseas])<br><br>Efficacy and Safety | US and Europe | Phase 2 trial,<br>24-Week Treatment Period: randomized, double-masked; placebo-controlled, parallel-group.<br><br>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<br>48-Week Follow-up Period: Completed<br><br>Full CSR |
| | | | Teprotumumab or placebo Q3W for a total of 8 infusions.<br><br>10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions.<br><br>Administered as IV infusion | Teprotumumab 42/42[a]<br><br>Placebo 42/45[a] | Active TED | |
| | | | **48-Week Follow-up Period** | | | |
| | | | No trial drug treatment. | Teprotumumab NA/37<br><br>Placebo NA/39 | Completed or discontinued 24-Week Treatment Period | |

**表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧**

| 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])<br><br>Efficacy and Safety | US and Europe | Phase 3 trial,<br>24-Week Treatment Period: randomized, double-masked; placebo-controlled, parallel-group.<br><br>48-Week Follow-up Period: no additional treatment for TED.<br><br>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<br>48-Week Follow-up Period: Completed<br><br>Full CSR |
| | | | Teprotumumab or placebo Q3W for a total of 8 infusions.<br><br>10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions.<br><br>Administered as IV infusion | Teprotumumab<br>38/41<br><br>Placebo<br>38/42 | Active TED | |
| | | | **48-Week Follow-up Period** | | | |
| | | | No trial drug treatment. | Teprotumumab<br>NA/36<br><br>Placebo<br>NA/4 | Proptosis responders at Week 24, as well as non-responders who chose not to enroll in HZNP-TEP-302 | |

**表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧**

| 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)<br><br>Efficacy and Safety | Japan | Phase 3 trial,<br>24-Week Double-masked Treatment Period: randomized, double-masked; placebo-controlled, parallel-group.<br><br>24-Week Open-label Treatment Period: open-label, uncontrolled. | **24-Week Double-masked Treatment Period** | | | 24-Week Double-masked Treatment Period: Completed<br>24-Week Open-label Treatment Period: Ongoing<br><br>Full CSR |
| | | | Teprotumumab or placebo Q3W for a total of 8 infusions.<br><br>10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions.<br><br>Administered as IV infusion | Teprotumumab 25/27<br><br>Placebo 25/27 | Active TED | |
| | | | **24-Week Open-label Extension Period** | | | |
| | | | Teprotumumab Q3W for a total of 8 infusions.<br><br>10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions.<br><br>Administered as IV infusion | Teprotumumab NA/26 | Completed 24-Week Treatment Period; Proptosis non-responders at Week 24 | |

**表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧**

| 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])<br><br>Safety and Efficacy | US and Europe | Phase 3 trial,<br>24-Week Open-label Treatment Period: open-label, uncontrolled, extension trial.<br><br>24-Week Follow-up Period: no additional treatment for TED. | **24-Week Open-label Treatment Period** | | | 24-Week Treatment Period: Completed<br>24-Week Follow-up Period (only for proptosis non-responders in OPTIC): Completed<br><br>Full CSR |
| | | | Teprotumumab Q3W for a total of 8 infusions.<br><br>10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions.<br><br>Administered as IV infusion | Overall:<br>NA/51<br><br>By treatment received in OPTIC:<br>Teprotumumab<br>NA/14<br>Placebo<br>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<br><br>By treatment received in OPTIC:<br>Teprotumumab<br>NA/4<br>Placebo<br>NA/36 | Completed or discontinued 24-Week Treatment Period | |

## 表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧

| 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])<br><br>Efficacy, Safety, and PK | US | Phase 4 trial,<br>24-Week Double-masked Treatment Period: randomized, double-masked; placebo-controlled, parallel-group.<br><br>24-Week Open-label Treatment Period: open-label, uncontrolled. | **24-Week Double-masked Treatment Period** | | | 24-Week Double-masked Treatment Period: Completed<br>24-Week Open-label Treatment Period: Ongoing<br><br>Full CSR |
| | | | Teprotumumab or placebo Q3W for a total of 8 infusions.<br><br>10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions.<br><br>Administered as IV infusion | Teprotumumab<br>38/42<br><br>Placebo<br>19/20 | Chronic (inactive) TED | |
| | | | **24-Week Open-label Treatment Period** | | | |
| | | | Teprotumumab Q3W for a total of 8 infusions.<br><br>10 mg/kg for first infusion; 20 mg/kg for subsequent infusions.<br><br>Administered as IV infusion | Teprotumumab/teprotumumab<br>NA/12<br><br>Placebo/teprotumumab<br>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.

### 2.7.6.2　HZNP-TEP-102 試験：健康成人被験者を対象としたテプロツムマブ皮下投与又は静脈内投与の第 1 相、オープンラベル、単回投与漸増試験（添付資料番号：[5.3.3.1.1]、参考資料）

#### 2.7.6.2.1　試験デザイン及び計画の概要

**試験の標題**：

健康成人被験者にテプロツムマブ（TEPEZZA）を皮下（SC）投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態（PK）を評価する第 1 相、オープンラベル、単回投与漸増試験

**治験実施医療機関**：

1 施設（米国）

**公表文献**：

なし

**試験期間**：

最初の被験者の初回投与日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終調査日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

**開発のフェーズ**：

第 1 相

**目的**：

本試験全体の目的は、健康成人被験者にテプロツムマブを単剤又は遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20（rHuPH20）［ENHANZE™製剤（EDP）］との併用で漸増法を用いて単回 SC 投与したときの安全性、忍容性、及び PK を静脈内（IV）投与時と比較することであった。

主要目的

- 健康成人被験者に 2 用量のテプロツムマブを単剤又は EDP との併用で単回 SC 投与したときの PK パラメータを評価する。

副次目的

- 健康成人被験者にテプロツムマブを単剤又は EDP との併用で単回 SC 投与したときの PK を IV 投与時と比較する。
- 健康成人被験者にテプロツムマブを単剤又は EDP との併用で単回 SC 投与したときとテプロツムマブ単剤を単回 IV 投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 健康成人被験者にテプロツムマブを単回 SC 投与又は単回 IV 投与したときのテプロツムマブの免疫原性を抗テプロツムマブ抗体の測定によって評価する。

探索的目的

- 健康成人被験者にテプロツムマブを単回 SC 投与又は単回 IV 投与したときの血清中インスリン様成長因子-1（IGF-1）濃度の変化を評価する。

**試験方法**：

本試験は、スクリーニング期間（Day −28～Day −2）、登録日（Day −1）、投与日（Day 1）、追跡調査期間（Day 11～Day 57）、試験終了時来院（Day 71）から構成された。被験者は Day −1 から Day 8 まで治験実施医療機関に入院した。

被験者は体格指数（BMI）により層別化され、以下に示す 4 つのコホート（3 つの SC 投与コホート及び 1 つの IV 投与コホート）のいずれかに組み入れられた。

- コホート 1：テプロツムマブ 750 mg を SC 投与（6 例）
- コホート 2：テプロツムマブ 1500 mg を SC 投与（10 例）
- コホート 3：テプロツムマブ 1500 mg を IV 投与（10 例）
- コホート 4：テプロツムマブ 1500 mg 及び EDP 31500 U を SC 投与（10 例）

コホート 1 では、2 例のセンチネル被験者にテプロツムマブ 750 mg を SC 投与した。センチネル被験者で少なくとも投与後 48～72 時間以内に臨床的に意味がある安全性又は忍容性に関する懸念が認められなかった場合、さらに 4 例の被験者に同用量のテプロツムマブを投与した。

コホート 1 の全ての被験者に対して 14 日間以上の追跡調査を実施して安全性データをレビューした結果、用量漸増中止基準に該当しなかった場合に、コホート 2 の被験者にテプロツムマブを投与した。コホート 2 では、2 例のセンチネル被験者にテプロツムマブ 1500 mg を SC 投与した。センチネル被験者で少なくとも投与後 48～72 時間以内に臨床的に意味がある安全性又は忍容性に関する懸念が認められなかった場合、さらに 8 例の被験者に同用量のテプロツムマブを投与した。

コホート 3 では、同時に組み入れた 10 例の被験者にテプロツムマブ 1500 mg を IV 投与した。

コホート 4 では、2 例のセンチネル被験者にテプロツムマブ 1500 mg 及び EDP 31500 U を SC 投与した。センチネル被験者で少なくとも投与後 48～72 時間以内に臨床的に意味がある安全性又は忍容性に関する懸念が認められなかった場合、さらに 8 例の被験者に同用量のテプロツムマブ及び EDP を投与した。

**被験者数**：

計画

最大 36 例（コホート 1 に 6 例、コホート 2 に 10 例、コホート 3 に 10 例、コホート 4 に 10 例）

組入れ

37 例（コホート 1 に 6 例、コホート 2 に 10 例、コホート 3 に 10 例、コホート 4 に 11 例）が組み入れられた。コホート 4 で 1 例が同意を撤回して試験を完了しなかったため、被験者を補完した。

解析対象

組み入れられた 37 例全例が intent-to-treat（ITT）集団、安全性解析対象集団、PK 解析対象集団、及び薬力学（PD）解析対象集団に含まれた。

サンプルサイズの設定

コホート 1 では、単回 SC 投与時の用量制限毒性の発現割合を 40%と仮定したとき、用量制限毒性が約 95%の確率で 1 回以上観察される被験者数である 6 例と設定した。

コホート 2、コホート 3、及びコホート 4 では、コホート 2 及びコホート 4 の血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）が同程度であると仮定し、それぞれを両側 90%信頼区間（CI）を用いてコホート 3（参照コホート）の AUC と比較するとき、AUC の比の真の値を 0.9、変動係数を 35%～40%と仮定して両側 90%CI の下限値が 0.6 を上回る確率が 81%～70%となる被験者数である 10 例と設定した。

**診断及び主な組入れ基準**：

- スクリーニング時に 18～55 歳で、BMI が 21～30 kg/m$^2$、体重が 55 kg 以上であり、治験責任医師によって健康と判断された男性及び女性。

**被験薬、投与量、及び投与方法**：

- テプロツムマブ（SC 投与用及び IV 投与用）：20 mL の単回投与用ガラスバイアルで、テプロツムマブ 500 mg を含む凍結乾燥粉末として提供された。
- rHuPH20（SC 投与用）：単回使用ガラスバイアルで、0.5 mL の 1 mg/mL（110000 U/mL）rHuPH20 溶液として Halozyme Therapeutics 社より提供された。

コホート 1 及びコホート 2 では、分岐ラインを用いてテプロツムマブ溶液 31.5 mL を 2 ヵ所の注入部位に 0.525 mL/min で 1 時間かけて SC 投与した。コホート 3 では、テプロツムマブ溶液 100 mL を 1.11 mL/min で IV 投与した。コホート 4 では、テプロツムマブ及び EDP を含む溶液 31.5 mL を 1 ヵ所の注入部位に 3 mL/min で SC 投与した。

**投与期間**：

Day 1 に単回投与した。

**評価基準**：

薬物動態

テプロツムマブを SC 投与及び IV 投与したときの PK パラメータを標準的なノンコンパートメント法で算出した。

- コホート 1、コホート 2、及びコホート 4（SC 投与）：0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{inf}$）、0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{last}$）、$AUC_{inf}$ に対する外挿した面積の割合（$\%AUC_{extrap}$）、最高血清中濃度（$C_{max}$）、最終定量可能時点の血清中濃度（$C_{last}$）、最高血清中濃度到達時間（$T_{max}$）、最終定量可能時点（$T_{last}$）、消失速度定数（$\lambda_z$）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけの血清クリアランス（CL/F）、及び終末相の見かけの分布容積（$V_z/F$）
- コホート 3（IV 投与）：$AUC_{inf}$、$AUC_{last}$、$\%AUC_{extrap}$、$C_{max}$、$C_{last}$、$T_{last}$、$\lambda_z$、$t_{1/2}$、血清クリアランス（CL）、定常状態分布容積（$V_{ss}$）、及び終末相の分布容積（$V_z$）

SC 投与時のバイオアベイラビリティも算出した。

薬力学

探索的評価項目として、テプロツムマブを単回 SC 投与又は単回 IV 投与したときの血清中 IGF-1 濃度の実測値及びベースラインからの変化量を評価した。

安全性

安全性及び忍容性の評価項目を、有害事象（重篤な有害事象及び注目すべき有害事象を含む）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、及び身体的所見とした。

免疫原性をテプロツムマブの抗薬物抗体（ADA）の発現割合及び抗体価により評価した。

**統計手法**：

解析対象集団

以下の解析対象集団を定義した。

- ITT 集団：組み入れられた全ての被験者。
- 安全性解析対象集団：治験薬を投与された全ての被験者。安全性の解析で用いた。
- PK 解析対象集団：テプロツムマブを投与され、1 つ以上の PK パラメータの正確な推定に使用できる血清中濃度データを有する全ての被験者。PK の解析で用いた。
- PD 解析対象集団：テプロツムマブを投与され、投与後の 1 時点以上で血清中 IGF-1 濃度が定量された全ての被験者。PD の解析で用いた。

薬物動態

コホートごとに血清中テプロツムマブ濃度の記述統計量を算出した。血清中テプロツムマブ濃度の平均値を規定の評価時点に対してプロットした。

コホートごとにテプロツムマブの PK パラメータの記述統計量を算出した。PK パラメータの解析には実際の検体採取時間を用いた。

各 SC 投与時のテプロツムマブの血清中曝露量（$AUC_{inf}$、$AUC_{last}$、及び $C_{max}$）を IV 投与時の曝露量と比較し、絶対的バイオアベイラビリティを決定した。投与を固定効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いたコホート間比較によって、参照コホート［コホート 3（IV 投与）］

に対する各試験コホート［コホート 1、コホート 2、及びコホート 4（SC 投与）］のバイオアベイラビリティを評価した。用量補正した $AUC_{inf}$、$AUC_{last}$、及び $C_{max}$ の幾何最小二乗平均値及び 90%CI を、各曝露量の自然対数変換値を用いて ANOVA モデルにより算出した最小二乗平均値を逆対数変換して算出した。用量補正した曝露量の比の 90%CI を、平均値の差の信頼限界を逆対数変換して算出した。多重性の調整は行わなかった。また、テプロツムマブの血清中曝露量（$AUC_{inf}$、$AUC_{last}$、及び $C_{max}$）を、コホート 2（試験コホート）とコホート 1（参照コホート）の間及びコホート 4（試験コホート）とコホート 1（参照コホート）の間で比較した。

薬力学

テプロツムマブを単回 SC 投与又は単回 IV 投与したときの血清中 IGF-1 濃度の実測値及びベースラインからの変化量を一覧表に示し、記述統計量をコホート及び来院ごとに算出した。血清中 IGF-1 濃度のベースラインからの変化率及び変化量を示した。投与後の各濃度から投与前の濃度を減じることにより変化量を算出し、変化量を投与前の濃度で除することにより変化率を算出した。血清中 IGF-1 濃度の実測値、変化率、及び変化量の個別値及び平均値［標準偏差（SD）］の推移を、コホートごとにプロットした。血清中 IGF-1 濃度の平均値を、規定の評価時点に対して均等目盛でプロットした。

安全性

有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化した。同意取得から試験終了（Day 71）又は早期中止までに認められた有害事象のうち、治験薬投与後に新たに発現した事象又は重症度若しくは頻度が悪化した事象を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。TEAE を全体及びコホートごとに要約し、重症度別及び治験薬との因果関係別の要約も示した。コホート 4 では、EDP との因果関係別の要約も示した。治験薬との因果関係を、治験責任医師が「関連なし（not related）」又は「関連あり（related）」に分類した。注目すべき有害事象（高血糖、聴覚障害、注入に伴う反応、注射部位反応、及びアナフィラキシー）及び注入に伴う全身反応を一覧表に示し、最大重症度別に全体及びコホートごとに要約した。重篤な有害事象を一覧表に示し、重篤な TEAE（死亡を含む）を要約した。治験薬の投与中止に至った有害事象を一覧表に示した。

臨床検査値、バイタルサイン、及び 12 誘導 ECG の実測値及びベースラインからの変化量について、コホート及び来院ごとに記述統計量を算出した。臨床検査値についてシフトテーブルを示した。臨床検査、バイタルサイン及び体重、12 誘導 ECG、並びに身体検査の結果を一覧表に示した。

ADA の抗体価をコホート及び来院ごとに要約した。ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者の割合をコホート及び来院ごとに頻度表に示した。ADA の結果を一覧表に示した。

#### 2.7.6.2.2　被験者の内訳及び解析対象集団

37 例が組み入れられ、治験薬を投与された。37 例全例が ITT 集団、安全性解析対象集団、PK 解析対象集団、及び PD 解析対象集団に含まれた。

36 例（97.3%）が試験を完了し、コホート 4 の 1 例（2.7%）が同意を撤回して試験を中止した。

#### 2.7.6.2.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.2-1 に示す。

人種は黒人若しくはアフリカ系アメリカ人［17 例（45.9%）］又は白人［16 例（43.2%）］、民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系［26 例（70.3%）］の割合が高かった。男性が 21 例（56.8%）、女性が 16 例（43.2%）であった。年齢の中央値（範囲）は 38.0（19～55）歳であった。体重の平均値（範囲）は 72.63（55.6～97.6）kg であり、BMI の平均値（範囲）は 25.31（21.0～30.0）$kg/m^2$ であった。

**表 2.7.6.2-1　人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）**

| | Teprotumumab 750 mg SC (N=6) | Teprotumumab 1500 mg SC (N=10) | Teprotumumab 1500 mg IV (N=10) | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC (N=11) | Total (N=37) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age (Years) | | | | | |
| n | 6 | 10 | 10 | 11 | 37 |
| Mean (SD) | 40.0 (7.16) | 36.9 (8.72) | 40.5 (11.31) | 37.8 (12.74) | 38.6 (10.27) |
| Median | 40.0 | 36.5 | 43.5 | 38.0 | 38.0 |
| Min, Max | 32, 52 | 25, 55 | 19, 53 | 19, 54 | 19, 55 |
| Sex, n (%) | | | | | |
| Male | 4 (66.7) | 4 (40.0) | 6 (60.0) | 7 (63.6) | 21 (56.8) |
| Female | 2 (33.3) | 6 (60.0) | 4 (40.0) | 4 (36.4) | 16 (43.2) |
| Race, n (%) | | | | | |
| Black or African American | 2 (33.3) | 7 (70.0) | 3 (30.0) | 5 (45.5) | 17 (45.9) |
| White | 2 (33.3) | 3 (30.0) | 6 (60.0) | 5 (45.5) | 16 (43.2) |
| Asian | 1 (16.7) | 0 | 1 (10.0) | 1 (9.1) | 3 (8.1) |
| Multi-Racial | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.7) |
| Ethnicity, n (%) | | | | | |
| Not Hispanic or Latino | 3 (50.0) | 9 (90.0) | 5 (50.0) | 9 (81.8) | 26 (70.3) |
| Hispanic or Latino | 3 (50.0) | 1 (10.0) | 5 (50.0) | 2 (18.2) | 11 (29.7) |
| Screening Weight (kg) | | | | | |
| n | 6 | 10 | 10 | 11 | 37 |
| Mean (SD) | 68.10 (11.260) | 73.54 (14.309) | 71.88 (11.061) | 74.95 (10.183) | 72.63 (11.560) |
| Median | 62.45 | 69.75 | 71.85 | 71.80 | 71.80 |
| Min, Max | 60.2, 88.5 | 57.8, 97.6 | 55.6, 90.9 | 60.9, 93.0 | 55.6, 97.6 |
| Screening Height (cm) | | | | | |
| n | 6 | 10 | 10 | 11 | 37 |
| Mean (SD) | 166.77 (7.721) | 168.73 (9.682) | 169.29 (8.923) | 170.35 (10.224) | 169.04 (9.060) |
| Median | 167.10 | 168.15 | 166.90 | 171.70 | 168.10 |
| Min, Max | 154.0, 174.7 | 154.2, 183.2 | 157.2, 185.2 | 154.7, 187.3 | 154.0, 187.3 |

## 表 2.7.6.2-1　人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

| | Teprotumumab 750 mg SC (N=6) | Teprotumumab 1500 mg SC (N=10) | Teprotumumab 1500 mg IV (N=10) | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC (N=11) | Total (N=37) |
|---|---|---|---|---|---|
| Screening BMI ($kg/m^2$) | | | | | |
| n | 6 | 10 | 10 | 11 | 37 |
| Mean (SD) | 24.45 (3.148) | 25.58 (2.477) | 24.98 (2.326) | 25.82 (2.737) | 25.31 (2.568) |
| Median | 24.15 | 25.55 | 25.05 | 24.70 | 24.80 |
| Min, Max | 21.0, 29.0 | 22.0, 29.7 | 21.8, 29.1 | 22.1, 30.0 | 21.0, 30.0 |

Source:　5.3.3.1.1 HZNP-TEP-102 CSR Table 10-2

Abbreviations:　BMI = body mass index; EDP = ENHANZE™ Drug Product; IV = intravenously; Max = maximum; Min = minimum; SC = subcutaneously; SD = standard deviation.

Note:　All percentages are based on Safety set within each cohort and overall.

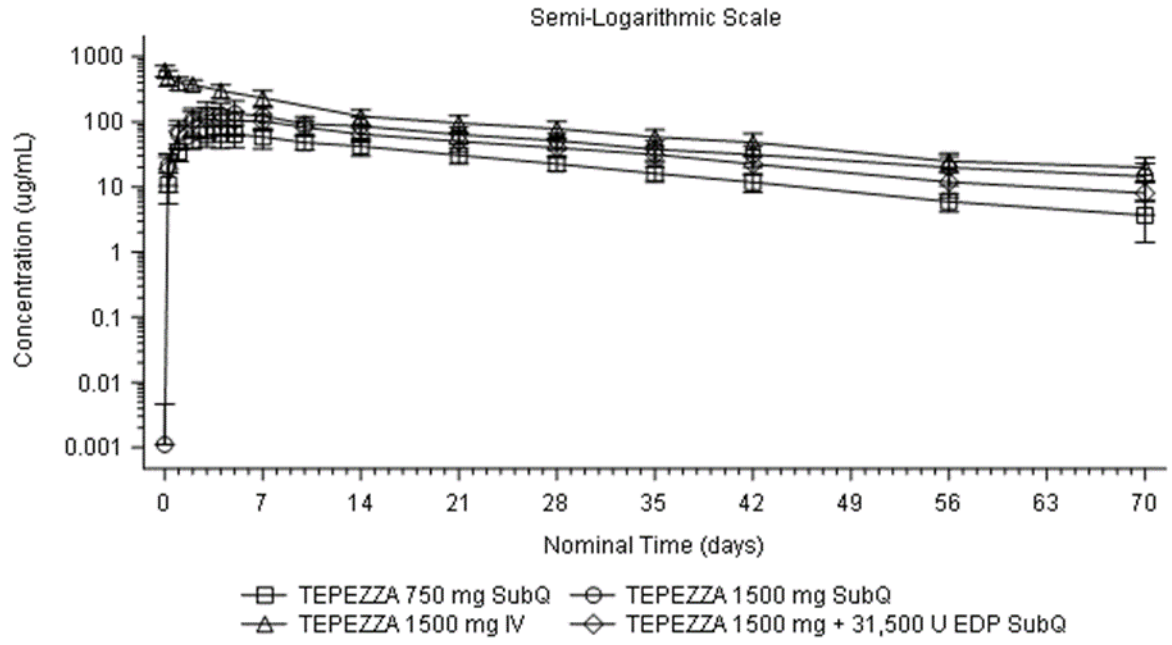
### 2.7.6.2.4　薬物動態の結果

血清中テプロツムマブ濃度の平均値の推移を図 2.7.6.2-1 に示す。コホート 4 の 1 例で、投与 56 日後の濃度が投与 42 日後の濃度の 10 倍以上であり外れ値とみなされたため、血清中テプロツムマブ濃度の要約及び PK パラメータの解析に含まれなかった。

テプロツムマブを単回 SC 投与したとき、テプロツムマブは緩やかに吸収され、投与後約 4～5 日で $C_{max}$ に達し、その後は Day 70 まで緩やかに低下した。

テプロツムマブを単回 IV 投与したとき、血清中テプロツムマブ濃度は投与終了時に最も高く、その後は Day 70 まで二相性の低下を示し、終末相では SC 投与時と並行した推移を示した。

**図 2.7.6.2-1　血清中テプロツムマブ濃度の推移［平均値（±SD）］（PK 解析対象集団）**




Source:　5.3.3.1.1 HZNP-TEP-102 CSR Figure 11-1
Abbreviations:　EDP = ENHANZE™ Drug Product; IV = intravenously; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; SubQ = subcutaneously; TEPEZZA = teprotumumab.

テプロツムマブの血清中 PK パラメータを表 2.7.6.2-2 に示す。テプロツムマブを単回 SC 投与したとき、テプロツムマブの血清中曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）は、750 mg から 1500 mg への用量の増加に伴って概ね用量比例的に増加した。テプロツムマブの曝露量は、テプロツムマブ 1500 mg の単剤投与時と比べて EDP 31500 U との併用投与時にわずかに少なく、$C_{max}$ は 12%、$AUC_{inf}$ は 21%少なかった。$T_{max}$ の中央値はテプロツムマブ 1500 mg を EDP と併用投与したときに約 4 日、テプロツムマブ 750 mg を単剤投与したときに約 4.5 日、テプロツムマブ 1500 mg を単剤投与したときに約 5 日であった。$t_{1/2}$、CL/F、及び $V_z$/F の推定値はコホート間で同程度であった。

テプロツムマブ 1500 mg を単回 IV 投与したときの $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ は、それぞれテプロツムマブ 1500 mg を単回 SC 投与したときの 4.6 倍及び 1.8 倍であった。$t_{1/2}$ は IV 投与時と SC 投与時で同程度であった。

コホート間のテプロツムマブの曝露量のばらつきは、概ね低度から中程度であった。

**表 2.7.6.2-2 テプロツムマブの血清中 PK パラメータ［幾何平均値（CV%）］（PK 解析対象集団）**

| | Teprotumumab 750 mg SC (N=6) | Teprotumumab 1500 mg SC (N=10) | Teprotumumab 1500 mg IV (N=10) | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC (N=11) |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ug/mL) | 63.7 (38.3) | 130 (42.1) | 598 (20.7) | 114 (38.2) |
| $T_{max}$ (day)[a] | 4.54 (3.04, 7.04) | 5.04 (3.04, 7.04) | 0.08 (0.08, 1.06) | 4.01 (2.01, 7.01) |
| $AUC_{inf}$ (ug•day/mL) | 1580 (28.2) | 3670 (34.3) | 6720 (25.8) | 2890 (23.2)[b] |
| $AUC_{last}$ (ug•day/mL) | 1500 (27.1) | 3250 (31.0) | 6200 (24.2) | 2650 (27.7) |
| $t_{1/2}$ (day) | 14.2 (10.1, 17.3) | 19.6 (12.4, 29.8) | 17.9 (12.8, 25.1) | 17.0 (10.8, 22.9)[b] |
| CL/F (mL/day) | 486 (28.2) | 434 (34.3) | NA | 513 (23.2)[b] |
| CL (mL/day) | NA | NA | 244 (25.8) | NA |

Source: 5.3.3.1.1 HZNP-TEP-102 CSR Table 11-1

Abbreviations: $AUC_{inf}$ = area under the serum concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{last}$ = area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CL = clearance; CL/F = apparent serum clearance; $C_{max}$ = maximum serum concentration; CV = coefficient of variation; EDP = ENHANZE™ Drug Product; IV = intravenously; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneously; $t_{1/2}$ = terminal half-life; $T_{max}$ = time to reach maximum serum concentration.

a) For $t_{1/2}$ and $T_{max}$ the median (minimum, maximum) values are presented.

b) n=9.

テプロツムマブを SC 投与したときのバイオアベイラビリティの解析結果を表 2.7.6.2-3 に示す。SC 投与時の用量補正した $AUC_{last}$、$AUC_{inf}$、及び $C_{max}$ はいずれのコホートでも IV 投与時と比べて低く、用量補正した曝露量の比の 90%CI に 1 は含まれなかった。テプロツムマブ 1500 mg を SC 投与したときの $AUC_{inf}$ に基づく絶対的バイオアベイラビリティは、テプロツムマブ単剤投与で 56.1%、テプロツムマブと EDP の併用投与で 47.5%であった。

## 表 2.7.6.2-3　テプロツムマブ SC 投与時のバイオアベイラビリティの解析結果（PK 解析対象集団）

| Parameter (units) | Cohort | n | Dose-Normalized Geometric Means | Comparison (Test/Reference) | Ratio of Geometric LS Means | 90% CI of the Ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $DNAUC_{last}$ (ug•day/mL) | Teprotumumab 750 mg SC | 6 | 1.96 | Teprotumumab 750 mg SC/ Teprotumumab 1500 mg IV | 0.517 | 0.408, 0.655 |
| | Teprotumumab 1500 mg SC | 10 | 2.04 | Teprotumumab 1500 mg SC/ Teprotumumab 1500 mg IV | 0.539 | 0.439, 0.662 |
| | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC | 11 | 1.79 | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC/ Teprotumumab 1500 mg IV | 0.479 | 0.387, 0.578 |
| | Teprotumumab 1500 mg IV | 10 | 3.78 | | | |
| $DNAUC_{inf}$ (ug•day/mL) | Teprotumumab 750 mg SC | 6 | 2.06 | Teprotumumab 750 mg SC/ Teprotumumab 1500 mg IV | 0.502 | 0.394, 0.640 |
| | Teprotumumab 1500 mg SC | 10 | 2.30 | Teprotumumab 1500 mg SC/ Teprotumumab 1500 mg IV | 0.561 | 0.455, 0.692 |
| | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC | 9 | 1.95 | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC/ Teprotumumab 1500 mg IV | 0.475 | 0.383, 0.589 |
| | Teprotumumab 1500 mg IV | 10 | 4.10 | | | |
| $DNC_{max}$ (ug/mL) | Teprotumumab 750 mg SC | 6 | 0.0831 | Teprotumumab 750 mg SC/ Teprotumumab 1500 mg IV | 0.228 | 0.169, 0.308 |
| | Teprotumumab 1500 mg SC | 10 | 0.0814 | Teprotumumab 1500 mg SC/ Teprotumumab 1500 mg IV | 0.223 | 0.172, 0.289 |
| | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC | 11 | 0.0771 | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC/ Teprotumumab 1500 mg IV | 0.211 | 0.164, 0.273 |
| | Teprotumumab 1500 mg IV | 10 | 0.365 | | | |

Source:　5.3.3.1.1 HZNP-TEP-102 CSR Table 11-2

Abbreviations:　AUC = area under the serum concentration-time curve; CI = confidence interval; $C_{max}$ = maximum serum concentration; $DNAUC_{inf}$ = dose-Normalized area under the serum concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $DNAUC_{last}$ = dose-Normalized area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; $DNC_{max}$ = dose-Normalized maximum serum concentration; EDP = ENHANZE™ Drug Product; IV = intravenously; LS = least squares; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneously.

Note:　an analysis of variance (ANOVA) model was fitted to the ln-transformed dose-Normalized AUC (DNAUC) and $C_{max}$ data, with treatment fitted as a fixed effect.

Point estimates and 90% CIs for differences between the least square means on the log scale were exponentiated to express the results as ratios of geometric means and CIs on the original scale.

PK parameters were normalized for actual dose:　766 mg (750 mg SC), 1593 mg (1500 mg SC), 1638 mg (1500 mg IV), 1482 mg (1500 mg SC + 31,500 U EDP SC)

テプロツムマブを SC 投与したときのコホート間での曝露量の比較結果を表 2.7.6.2-4 に示す。用量補正した $AUC_{last}$、$AUC_{inf}$、及び $C_{max}$ は、テプロツムマブ 1500 mg の単剤投与時又は EDP 31500 U との併用投与時とテプロツムマブ 750 mg の単剤投与時で同程度であり、用量補正した曝露量の比の 90%CI に 1 が含まれた。

以上より、テプロツムマブを単回 SC 投与したときの血清中曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）は、テプロツムマブ 750 mg から 1500 mg へのテプロツムマブ用量の増加に伴って、EDP を併用投与した場合でも用量比例的に増加することが示唆された。

## 表 2.7.6.2-4 テプロツムマブ SC 投与時のコホート間での曝露量の比較結果（PK 解析対象集団）

| Pharmacokinetic Parameter (units) | Treatment | n | Dose-Normalized Geometric LS Means | Treatment Comparison | Ratio of Geometric LS Means | 90% CI of the Ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $DNAUC_{last}$ (ug•day/mL) | Teprotumumab 750 mg SC | 6 | 1.96 | | | |
| | Teprotumumab 1500 mg SC | 10 | 2.04 | Teprotumumab 1500 mg SC/ Teprotumumab 750 mg SC | 1.04 | 0.812, 1.34 |
| | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC | 11 | 1.79 | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC/ Teprotumumab 750 mg SC | 0.915 | 0.716, 1.17 |
| $DNAUC_{inf}$ (ug•day/mL) | Teprotumumab 750 mg SC | 6 | 2.06 | | | |
| | Teprotumumab 1500 mg SC | 10 | 2.30 | Teprotumumab 1500 mg SC/ Teprotumumab 750 mg SC | 1.12 | 0.867, 1.44 |
| | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC | 9 | 1.95 | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC/ Teprotumumab 750 mg SC | 0.946 | 0.730, 1.23 |
| $DNC_{max}$ (ug/mL) | Teprotumumab 750 mg SC | 6 | 0.0831 | | | |
| | Teprotumumab 1500 mg SC | 10 | 0.0814 | Teprotumumab 1500 mg SC/ Teprotumumab 750 mg SC | 0.980 | 0.699, 1.37 |
| | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC | 11 | 0.0771 | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC/ Teprotumumab 750 mg SC | 0.928 | 0.665, 1.29 |

Source: 5.3.3.1.1 HZNP-TEP-102 CSR Table 11-3

Abbreviations: AUC = area under the serum concentration-time curve; CI = confidence interval; $C_{max}$ = maximum serum concentration; $DNAUC_{inf}$ = dose-Normalized area under the serum concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $DNAUC_{last}$ = dose-Normalized area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; $DNC_{max}$ = dose-Normalized maximum serum concentration; EDP = ENHANZE™ Drug Product; IV = intravenously; LS = least squares; PK = pharmacokinetic; SC = subcutaneously.

Note: an analysis of variance (ANOVA) model was fitted to the ln-transformed dose-Normalized AUC and $C_{max}$ data, with treatment fitted as a fixed effect.

Point estimates and 90% CIs for differences between the least square means on the log scale were exponentiated to express the results as ratios of geometric means and CIs on the original scale.

PK parameters were normalized for actual dose: 766 mg (750 mg SC), 1593 mg (1500 mg SC), 1638 mg (1500 mg IV), 1482 mg (1500 mg SC + 31,500 U EDP SC)

#### 2.7.6.2.5　薬力学の結果

テプロツムマブを単回 SC 投与又は単回 IV 投与した後に血清中 IGF-1 濃度は上昇し、投与後 70 日間維持された。大部分のコホートでベースラインからの変化率は投与 7 日後に最も高く、テプロツムマブ 750 mg の SC 投与で 306%、テプロツムマブ 1500 mg の SC 投与で 231%、テプロツムマブ 1500 mg の IV 投与で 257%、テプロツムマブ 1500 mg と EDP 31500 U の SC 投与で 303%であった。テプロツムマブ 1500 mg の IV 投与ではベースラインからの変化率は投与 21 日後に最も高く、289%であった。

#### 2.7.6.2.6　安全性の結果

##### 2.7.6.2.6.1　曝露状況

全ての被験者が計画された治験薬投与を受け、投与中断及び用量調節を要しなかった。

##### 2.7.6.2.6.2　有害事象

###### 2.7.6.2.6.2.1　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.2-5 に示す。TEAE は全体で 16/37 例（43.2%）に 29 件認められ、内訳はコホート 1（テプロツムマブ 750 mg の SC 投与）で 1/6 例（16.7%）に 2 件、コホート 2（テプロツムマブ 1500 mg の SC 投与）で 5/10 例（50.0%）に 8 件、コホート 3（テプロツムマブ 1500 mg の IV 投与）で 6/10 例（60.0%）に 11 件、コホート 4（テプロツムマブ 1500 mg と EDP 31500 U の SC 投与）で 4/11 例（36.4%）に 8 件であった。治験責任医師により治験薬と「関連あり」と判断された TEAE は 12/37 例（32.4%）に 19 件、EDP と「関連あり」と判断された TEAE は 4/37 例（10.8%）に 7 件認められた。全ての TEAE の重症度が軽度（有害事象共通用語規準のグレード 1）であり、試験終了時までに消失した。

死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.3.1.1 HZNP-TEP-102 CSR Listing 16.2.7.1）。

注入に伴う全身反応は認められなかった（5.3.3.1.1 HZNP-TEP-102 CSR Table 14.3.1.5）。

**表 2.7.6.2-5 有害事象の概要（安全性解析対象集団）**

| | Teprotumumab 750 mg SC (N=6) n (%) [E] | Teprotumumab 1500 mg SC (N=10) n (%) [E] | Teprotumumab 1500 mg IV (N=10) n (%) [E] | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC (N=11) n (%) [E] | Total (N=37) n (%) [E] |
|---|---|---|---|---|---|
| Any TEAE | 1 (16.7) [2] | 5 (50.0) [8] | 6 (60.0) [11] | 4 (36.4) [8] | 16 (43.2) [29] |
| Any Treatment-Related TEAE | 1 (16.7) [2] | 3 (30.0) [5] | 4 (40.0) [5] | 4 (36.4) [7] | 12 (32.4) [19] |
| Any EDP-Related TEAE | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 4 (36.4) [7] | 4 (10.8) [7] |
| Any Mild TEAE[a] | 1 (16.7) [2] | 5 (50.0) [8] | 6 (60.0) [11] | 4 (36.4) [8] | 16 (43.2) [29] |
| Any Treatment-Related Mild TEAE[a] | 1 (16.7) [2] | 3 (30.0) [5] | 4 (40.0) [5] | 4 (36.4) [7] | 12 (32.4) [19] |
| Any EDP-Related Mild TEAE[a] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 4 (36.4) [7] | 4 (10.8) [7] |
| Any Moderate TEAE[b] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| Any Treatment-Related Moderate TEAE[b] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| Any EDP-Related Moderate TEAE[b] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| Any Severe TEAE[c] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| Any Treatment-Related Severe TEAE[c] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| Any EDP-Related Severe TEAE[c] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| Any Serious Adverse Event (SAE) | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| Any Treatment-Related SAE | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| Any EDP-Related SAE | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| Any TEAE Leading to Trial Discontinuation | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |
| Any Death | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] |

Source: 5.3.3.1.1 HZNP-TEP-102 CSR Table 12-1

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EDP = ENHANZE™ Drug Product; IV = intravenously; SAE = serious adverse event; SC = subcutaneously; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: A TEAE is defined as any event not present before exposure to trial drug or any event already present that worsens in intensity or frequency after exposure. At each level of subject summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more events. A treatment-related AE is defined as an AE that is evaluated by the investigator as definitely, probably, or possibly related to trial drug. If the relationship information was missing, the AE was to be considered related. If the severity information was missing, the AE was to be considered severe. n represents the number of subjects at each level of summarization. Percentages are based on the number of subjects in the Safety set within each cohort and overall.

[E] represents the number of events at each level of summarization.

a) Mild = CTCAE Grade 1

b) Moderate = CTCAE Grade 2

c) Severe = CTCAE Grade 3

#### 2.7.6.2.6.2.2　比較的よくみられる有害事象

全 TEAE を表 2.7.6.2-6 に示す。3 例以上に発現した TEAE は、月経遅延、頭痛、注射部位疼痛、及び注射部位紅斑であった。注射部位そう痒感が 2 例に発現し、その他の TEAE は 1 例のみに発現した。

## 表 2.7.6.2-6　全 TEAE（安全性解析対象集団）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Teprotumumab 750 mg SC<br>(N=6)<br>n (%) [E] | Teprotumumab 1500 mg SC<br>(N=10)<br>n (%) [E] | Teprotumumab 1500 mg IV<br>(N=10)<br>n (%) [E] | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC<br>(N=11)<br>n (%) [E] | Total<br>(N=37)<br>n (%) [E] |
|---|---|---|---|---|---|
| All TEAE | 1 (16.7) [2] | 5 (50.0) [8] | 6 (60.0) [11] | 4 (36.4) [8] | 16 (43.2) [29] |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (16.7) [2] | 3 (30.0) [4] | 1 (10.0) [1] | 3 (27.3) [5] | 8 (21.6) [12] |
| 注射部位紅斑 | 1 (16.7) [1] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 1 (9.1) [1] | 3 (8.1) [3] |
| 注射部位疼痛 | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 2 (18.2) [2] | 3 (8.1) [3] |
| 注射部位そう痒感 | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 2 (18.2) [2] | 2 (5.4) [2] |
| 適用部位裂傷 | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |
| 注入部位疼痛 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |
| 注射部位出血 | 1 (16.7) [1] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |
| 注射部位浮腫 | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |
| 生殖系および乳房障害 | 0 [0] | 2 (20.0) [2] | 2 (20.0) [2] | 1 (9.1) [1] | 5 (13.5) [5] |
| 月経遅延 | 0 [0] | 2 (20.0) [2] | 2 (20.0) [2] | 0 [0] | 4 (10.8) [4] |
| 不正子宮出血 | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 1 (9.1) [1] | 1 (2.7) [1] |
| 神経系障害 | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 2 (20.0) [2] | 1 (9.1) [1] | 4 (10.8) [4] |
| 頭痛 | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 2 (20.0) [2] | 1 (9.1) [1] | 4 (10.8) [4] |
| 胃腸障害 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (10.0) [3] | 1 (9.1) [1] | 2 (5.4) [4] |
| 腹部不快感 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |
| 下痢 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |
| 悪心 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |
| 歯痛 | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 1 (9.1) [1] | 1 (2.7) [1] |
| 臨床検査 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (10.0) [2] | 0 [0] | 1 (2.7) [2] |
| 血中コレステロール増加 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |
| 低比重リポ蛋白増加 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |
| 咳嗽 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |
| 水疱 | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |

## 表 2.7.6.2-6　全 TEAE（安全性解析対象集団）

Source:　5.3.3.1.1 HZNP-TEP-102 CSR Table 12-2
Abbreviations:　EDP = ENHANZE™ Drug Product; IV = intravenously; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SC = subcutaneously; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note:　A TEAE is defined as any event not present before exposure to trial drug or any event already present that worsens in intensity or frequency after exposure. At each level of subject summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more events. n represents the number of subjects at each level of summarization.
Percentages are based on the number of subjects in the Safety set within each cohort and overall.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0.

#### 2.7.6.2.6.2.3　治験薬との因果関係のある有害事象

治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.2-7 に示す。3 例以上に発現した治験薬との因果関係のある TEAE は、月経遅延、注射部位紅斑、及び注射部位疼痛であった。

## 表 2.7.6.2-7 治験薬との因果関係のある TEAE（安全性解析対象集団）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Teprotumumab 750 mg SC<br>(N=6)<br>n (%) [E] | Teprotumumab 1500 mg SC<br>(N=10)<br>n (%) [E] | Teprotumumab 1500 mg IV<br>(N=10)<br>n (%) [E] | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC<br>(N=11)<br>n (%) [E] | Total<br>(N=37)<br>n (%) [E] |
|---|---|---|---|---|---|
| All TEAE | 1 (16.7) [2] | 3 (30.0) [5] | 4 (40.0) [5] | 4 (36.4) [7] | 12 (32.4) [19] |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (16.7) [2] | 2 (20.0) [3] | 1 (10.0) [1] | 3 (27.3) [5] | 7 (18.9) [11] |
| 注射部位紅斑 | 1 (16.7) [1] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 1 (9.1) [1] | 3 (8.1) [3] |
| 注射部位疼痛 | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 2 (18.2) [2] | 3 (8.1) [3] |
| 注射部位そう痒感 | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 2 (18.2) [2] | 2 (5.4) [2] |
| 注入部位疼痛 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |
| 注射部位出血 | 1 (16.7) [1] | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |
| 注射部位浮腫 | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |
| 生殖系および乳房障害 | 0 [0] | 2 (20.0) [2] | 2 (20.0) [2] | 1 (9.1) [1] | 5 (13.5) [5] |
| 月経遅延 | 0 [0] | 2 (20.0) [2] | 2 (20.0) [2] | 0 [0] | 4 (10.8) [4] |
| 不正子宮出血 | 0 [0] | 0 [0] | 0 [0] | 1 (9.1) [1] | 1 (2.7) [1] |
| 神経系障害 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 1 (9.1) [1] | 2 (5.4) [2] |
| 頭痛 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 1 (9.1) [1] | 2 (5.4) [2] |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |
| 咳嗽 | 0 [0] | 0 [0] | 1 (10.0) [1] | 0 [0] | 1 (2.7) [1] |

Source: 5.3.3.1.1 HZNP-TEP-102 CSR Table 12-3

Abbreviations: AE = adverse event; EDP = ENHANZE™ Drug Product; IV = intravenously; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SC = subcutaneously; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: A TEAE is defined as any event not present before exposure to trial drug or any event already present that worsens in intensity or frequency after exposure. At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event. A treatment-related AE is defined as an AE that is evaluated by the investigator as definitely, probably, or possibly related to trial drug. If the relationship information was missing, the AE was to be considered related. n represents the number of subjects at each level of summarization. Percentages are based on the number of subjects in the Safety set within each cohort and overall. [E] represents the number of events at each level of summarization.

Adverse events were coded using MedDRA version 23.0.

EDP との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.2-8 に示す。2 例以上に発現した EDP との因果関係のある TEAE は、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する事象（注射部位疼痛及び注射部位そう痒感）であった。

**表 2.7.6.2-8 EDP との因果関係のある TEAE（安全性解析対象集団）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Teprotumumab 1500 mg + 31,500 U EDP SC<br>(N=11)<br>n (%) [E] |
|---|---|
| All TEAE | 4 (36.4) [7] |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (27.3) [5] |
| 注射部位疼痛 | 2 (18.2) [2] |
| 注射部位そう痒感 | 2 (18.2) [2] |
| 注射部位紅斑 | 1 (9.1) [1] |
| 神経系障害 | 1 (9.1) [1] |
| 頭痛 | 1 (9.1) [1] |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (9.1) [1] |
| 不正子宮出血 | 1 (9.1) [1] |

Source: 5.3.3.1.1 HZNP-TEP-102 CSR Table 12-4
Abbreviations: AE = adverse event; EDP = ENHANZE™ Drug Product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SC = subcutaneously; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: A TEAE is defined as any event not present before exposure to trial drug or any event already present that worsens in intensity or frequency after exposure. At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event. An EDP-related AE is defined as an AE that is evaluated by the investigator as definitely, probably, or possibly related to trial drug. If the relationship information was missing, the AE was to be considered related. n represents the number of subjects at each level of summarization. Percentages are based on the number of subjects in the Safety set within each cohort and overall.
[E] represents the number of events at each level of summarization.
Adverse events were coded using MedDRA version 23.0.

#### 2.7.6.2.6.2.4 死亡

死亡は認められなかった。

#### 2.7.6.2.6.2.5 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

#### 2.7.6.2.6.2.6 その他の重要な有害事象（治験薬の投与中止に至った有害事象）

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 2.7.6.2.6.2.7 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象を高血糖、聴覚障害、注入に伴う反応、注射部位反応、及びアナフィラキシーとした。注目すべき TEAE は全体で 7/37 例（18.9%）に 11 件認められ、内訳はコホート 1 で 1/6 例（16.7%）に 2 件、コホート 2 で 2/10 例（20.0%）に 3 件、コホート 3 で 1/10 例（10.0%）に 1 件、コホート 4 で 3/11 例（27.3%）に 5 件であった。注目すべき TEAE は全て SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する事象であり、治験薬と「関連あり」と判断され、試験終了時までに消失した。

- コホート 1 では、1 例に注射部位出血及び注射部位紅斑が認められた。
- コホート 2 では、1 例に注射部位疼痛、1 例に注射部位浮腫及び注射部位紅斑が認められた。
- コホート 3 では、1 例に注入部位疼痛が認められた。
- コホート 4 では、1 例に注射部位そう痒感及び注射部位紅斑、1 例に注射部位そう痒感及び注射部位疼痛、1 例に注射部位疼痛が認められた。

コホート 4 で認められた注目すべき TEAE は全て、治験責任医師により EDP とも「関連あり」と判断された。

高血糖、聴覚障害、アナフィラキシー、及び注入に伴う全身反応は認められなかった。

#### 2.7.6.2.6.3 臨床検査

臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）値に、治験薬に関連した臨床的に意味がある傾向は認められなかった。

#### 2.7.6.2.6.4 バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見

バイタルサイン、12 誘導 ECG、及び身体的所見に、治験薬に関連した臨床的に意味がある傾向は認められなかった。

#### 2.7.6.2.6.5 免疫原性

テプロツムマブを単回 SC 投与又は単回 IV 投与した後に ADA 陽性被験者は認められなかった。

### 2.7.6.2.7 結論

- テプロツムマブの血清中曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）は、750 mg 及び 1500 mg のテプロツムマブを単回 SC 投与したときに概ね用量比例的に増加した。
- テプロツムマブ 1500 mg を SC 投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、テプロツムマブ単剤投与で 56.1%、テプロツムマブと EDP の併用投与で 47.5%であった。
- テプロツムマブを単回 SC 投与又は単回 IV 投与した後に血清中 IGF-1 濃度は上昇し、投与後 70 日間維持された。
- 健康被験者にテプロツムマブを単剤投与又は EDP と併用投与したとき、テプロツムマブの安全性及び概ね良好な忍容性が示された。

### 2.7.6.3　TED01RV 試験：活動性甲状腺眼症患者を対象とした第 2 相試験（添付資料番号：[5.3.5.1.1]、参考資料）

#### 2.7.6.3.1　試験デザイン及び計画の概要

**試験の標題**：

活動性甲状腺眼症（TED）患者にテプロツムマブ［HZN-001、完全ヒト型抗インスリン様成長因子-1 受容体（IGF-1R）抗体］を 3 週間ごと（Q3W）に静脈内（IV）投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照試験

**治験実施医療機関**：

15 施設（米国、ドイツ、イタリア、及び英国）

**公表文献**：

Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. N Engl J Med. 2017;376(18):1748-61.

**試験期間**：

最初の被験者の同意取得日：2013 年 6 月 [redacted] 日

最後の被験者の最終来院日（投与期間）：2016 年 3 月 23 日

最後の被験者の最終観察日（追跡調査期間）：2017 年 2 月 22 日

**開発のフェーズ**：

第 2 相

**目的**：

主要目的

- 活動性 TED 患者にテプロツムマブを Q3W で 6 ヵ月間投与したときの有効性、安全性、及び忍容性をプラセボ投与時と比較する。

副次目的

- 生活の質（QoL）に対する効果を評価する。
- 眼球突出に対する効果を評価する。
- Clinical Activity Score（CAS）に対する効果を評価する。

探索的目的

- Clinical Measures of Severity に対する効果を評価する。
- 眼球運動に対する効果を評価する。
- レスポンダーでの奏効が得られるまでの期間を評価する。
- 血漿中バイオマーカーに対する効果を経時的に評価する。
- 血漿中バイオマーカーのベースラインからの変化量と有効性の相関を評価する。

- 炎症マーカー及び病態に関連する免疫に対する効果を投与前後で比較する。
- 薬物動態（PK）パラメータを評価する。
- 曝露量及び PK と薬力学の関係を推定する。
- 追跡調査期間に、24 週間の投与期間（テプロツムマブ又はプラセボを投与）を完了し、その後治験薬を投与されていない被験者を評価する。

**試験方法**：

本試験は、4 週間（± 2 週間）のスクリーニング期間、24 週間の投与期間（二重遮蔽）、及び 48 週間の追跡調査期間の 3 つの期間で構成された。

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、投与期間に割り付けた治験薬を Q3W で IV 投与した。テプロツムマブの開始用量は 10 mg/kg とした。

投与期間は 24 週間（8 回の投与）であり、被験者は Week 0（ベースライン来院、1 回目の投与）、Week 1、Week 3（2 回目の投与）、Week 4、Week 6（3 回目の投与）、Week 9（4 回目の投与）、Week 12（5 回目の投与）、Week 15（6 回目の投与）、Week 18（7 回目の投与）、Week 21（8 回目の投与）、及び Week 24（最終評価来院）に来院した。Week 3 にテプロツムマブを 20 mg/kg の Q3W 投与に増量し、Week 3 以降は 20 mg/kg を投与した。

投与期間の来院（Q3W）で、評価スケジュールに従って有効性、忍容性、安全性、バイオマーカー、及び PK を評価した。1 回目及び 2 回目の投与の翌日、それ以降は必要に応じて、治験実施スタッフが被験者に電話し、安全性及び忍容性の情報を収集した。注入に伴う事象が発現した被験者に対しても、投与の翌日に連絡した。

独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）を設け、安全性データを定期的にレビューした。有効性データは DSMB に提示されなかった。

視神経症又は外科的療法を要する状態が認められた被験者は試験を中止することとした。

追跡調査期間では治験薬を投与せず、安全性を評価した。Week 24 から Week 28 に治験薬投与中止後に起こりうる急性反跳作用を評価し、Week 28（治験薬投与中止 4 週間後）にテプロツムマブの効果の短期的な持続性を評価した。Week 72 にテプロツムマブの効果の長期的な持続性及び追加の治療が必要な疾患の増悪を評価した。追跡調査期間では、Week 28、Week 36、Week 48、Week 60、及び Week 72 に被験者は来院した。各来院日に安全性を評価し、Week 28 及び Week 72 には有効性も評価した。

治験総括報告書（CSR）（5.3.5.1.1 TED01RV CSR for Treatment Period）には主に 24 週間の投与期間の結果を示し、CSR 補遺（5.3.5.1.1 TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period）には 48 週間の追跡調査期間の結果を示した。

**被験者数**：

<u>計画</u>

評価可能例数 84 例（各投与群 42 例）

組入れ

88 例

解析対象

組み入れられた 88 例のうち、87 例が intent-to-treat（ITT）集団及び安全性解析対象集団に含まれた。無作為化されたが治験薬を投与されなかった 1 例を全ての解析対象集団から除外した。

サンプルサイズの設定

目標評価可能例数を 84 例（各投与群 42 例）とした。全般的奏効率をプラセボ群 30%、テプロツムマブ群 60%と仮定したとき、各投与群の評価可能例数を 42 例とした場合の検出力は 80%であった。脱落率を 10%と仮定し、最大評価可能例数を 93 例とした。

**診断及び主な組入れ基準**：

- 活動性 TED を伴うバセドウ病と診断された 18～75 歳の患者で、重症度が高い側の眼の CAS（7 点尺度）が 4 点以上であり、TED の発現後 9 ヵ月未満の患者。
- 甲状腺機能が正常な患者、又は軽度の甲状腺機能低下症若しくは甲状腺機能亢進症を有する患者［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］。甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を速やかに改善するためにあらゆる処置を施した。
- 過去に TED の治療を目的とした薬物療法又は外科的療法を受けた患者は除外した。ただし、局所支持療法及び経口副腎皮質ステロイド（最大累積用量がメチルプレドニゾロン又はその同等薬で 1000 mg 未満）による治療歴を有する患者は、副腎皮質ステロイドの最終投与から本試験の無作為化までの期間が 6 週間以上であれば組入れ可能とした。

**被験薬、投与量、及び投与方法**：

テプロツムマブは、20 mL の単回投与用ガラスバイアルで、添加剤を含む凍結乾燥粉末として提供された。注射用水 4.9 mL で約 125 mg/5 mL のテプロツムマブ溶液に調製した後に、0.9%（w/v）塩化ナトリウム溶液でさらに希釈して投与した。

24 週間の投与期間にテプロツムマブを Q3W で 8 回 IV 投与した。開始用量を 10 mg/kg として Week 3 に 20 mg/kg に増量し、Week 3 以降は 20 mg/kg を投与した。

**対照薬、投与量、及び投与方法**：

プラセボとして生理食塩液を用いた。治験実施医療機関の薬局が生理食塩液を提供した。

プラセボを Q3W で投与した。テプロツムマブと同様の増量方法及び投与時間とした。

**投与期間**：

24 週間の投与期間に 8 回投与した。

**評価基準**：

有効性

ベースライン時に治験責任医師により重症度が高いと判断された側の眼を「試験眼」とし、逆側の眼を「僚眼」とした。両眼で有効性を評価したが、主要評価項目の評価には試験眼を用いた。

主要評価項目を、投与期間の終了時点（Week 24）での各被験者の奏効の有無とした。レスポンダーを、試験眼でベースラインと比べて CAS（総合スコア）の 2 点以上の減少かつ眼球突出の 2 mm 以上の減少が認められ、僚眼で悪化（CAS の 2 点以上の増加又は眼球突出の 2 mm 以上の増加）が認められなかった被験者と定義した。

副次評価項目を、バセドウ病眼症の生活の質に関する質問票（GO-QoL）（総合スコア）、眼球突出及び CAS（連続変数）、GO-QoL（視機能に関するスコア）、並びに GO-QoL（社会心理面に関するスコア）とした。

探索的評価項目を、Clinical Measures of Severity スコア、眼球運動スコア、及び主要評価項目のレスポンダーで初回奏効が得られるまでの期間とした。

安全性

安全性評価項目を、有害事象、心電図（ECG）、バイタルサイン、身体的所見及び眼科検査、並びに臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）とした。

薬物動態

テプロツムマブ投与前後に PK 評価用の血液検体を採取した。PK パラメータ及び臨床評価項目と血漿中テプロツムマブ濃度の関係をその他の探索的評価項目に含めた。

バイオマーカー

試験期間中、バイオマーカー解析用の血液検体を全ての被験者から採取した。以下のバイオマーカーをその他の探索的評価項目に含めた。

- 甲状腺刺激免疫グロブリン（TSI）及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）結合阻害性免疫グロブリン（TBII）
- 抗甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO）抗体及び抗サイログロブリン抗体
- IGF-1R 評価のための T 細胞、B 細胞、及び線維細胞フローサイトメトリー
- TSH 受容体値
- 血清インターロイキン（IL）-6、血清 IL-16、及び regulated on activation, normal T cells expressed and secreted（RANTES）

**統計手法**：

解析対象集団

以下の解析対象集団を定義した。

- ITT 集団：治験薬（テプロツムマブ又はプラセボ）に無作為に割り付けられ、投与期間に治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者。有効性の解析で主に ITT 集団を用い、割り付けた治験薬に基づき解析した。
- 安全性解析対象集団：投与期間に治験薬（テプロツムマブ又はプラセボ）を 1 回以上投与された全ての被験者。安全性の全ての解析で安全性解析対象集団を用い、初回に投与された治験薬に基づき解析した。

全般的な統計手法

記述統計量を投与群ごとに示した。特記しない限り、統計学的検定には有意水準 5%の両側検定を用いた。

連続量データは、非欠測値を有する被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、及び最大値を用いて要約した。

カテゴリカルデータは、各カテゴリの頻度及び被験者の割合を用いて要約した。

有効性

全体の第 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。主要評価項目で有意水準 5%で有意差が認められた場合、副次評価項目を同じ有意水準を用いて以下の順序で検定した：1）GO-QoL（総合スコア）、2）眼球突出、3）CAS、4）GO-QoL（視機能に関するスコア）、5）GO-QoL（社会心理面に関するスコア）。有意差が認められなくなった時点で検定を中止した。

主要評価項目の主要解析では ITT 集団を対象として、投与群を効果、喫煙状況を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いた。Week 24 の評価が欠測であった被験者は主要解析でノンレスポンダーとみなした。テプロツムマブ群とプラセボ群のオッズ比、並びにその 95%信頼区間（CI）及び p 値を算出した。

Week 24 と同様に、追跡調査期間の Week 28 にも試験眼での奏効の有無を解析した。ITT 集団を対象としてカイ二乗検定を用いてレスポンダーを解析し、95%CI 及び p 値を示した。

各副次評価項目は、ベースラインからの変化量（個別値）に適合する反復測定混合モデルを用いて解析した。モデルには、ベースライン値、喫煙状況、投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、及び評価時点とベースライン値の交互作用を含めた。

追跡調査期間では、副次評価項目として TED の客観的な指標である眼球突出を解析した。非欠測値を有する被験者数、平均値、SD、中央値、最小値、及び最大値を来院ごとに要約した。また、眼球突出レスポンダー／ノンレスポンダー（眼球突出レスポンダーを眼球突出がベースラインから 2 mm 以上減少した被験者と定義）を来院ごとに要約した。

安全性

有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 14.0 を用いてコード化した。治験薬初回投与後に発現した事象又は悪化した事象を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）と定義した。TEAE が認められた被験者数及び割合を MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語

（PT）別に、全体及び投与群ごとに示した。また、重症度別及び治験薬との因果関係別の TEAE が認められた被験者数及び割合を SOC 及び PT 別に示した。治験薬との因果関係を、「おそらく関連あり（probable）」、「関連があるかもしれない（possible）」、「おそらく関連なし（remote）」、又は「関連なし（unrelated）」に分類した。さらに、注目すべき TEAE として、注入に伴う事象、高血糖、血小板減少症、及び貧血を要約した。

バイタルサイン及び臨床検査の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。臨床的に重要な ECG の結果をシフトテーブルで示した。身体的所見及び眼科検査の結果を一覧表に示した。

薬物動態

母集団のクリアランス及び分布容積を推定するために、利用可能なデータを用いて母集団 PK モデルの構築及び解析を行った。臨床評価項目と血漿中テプロツムマブ濃度の関連について、記述統計量を算出した。

バイオマーカー

バイオマーカーの実測値及びベースラインからの変化量について、投与群及び来院ごとの記述統計量を算出した。被験者ごとの一覧表も示した。

#### 2.7.6.3.2 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験では 88 例が組み入れられた。このうち 87 例（プラセボ群 45 例、テプロツムマブ群 42 例）が治験薬を 1 回以上投与され、ITT 集団に含まれた（表 2.7.6.3-1）。組み入れられた 88 例のうち 1 例は、無作為化されたが、採血が困難であったため治験薬を投与される前に同意を撤回した。安全性解析対象集団には 87 例（プラセボ群 44 例、テプロツムマブ群 43 例）が含まれたが、プラセボに割り付けられた 1 例がテプロツムマブを誤って投与されたため、ITT 集団ではプラセボ群に含まれ、安全性解析対象集団ではテプロツムマブ群に含まれた。そのため、ITT 集団と安全性解析対象集団で各投与群の被験者数が異なった。

治験薬の投与を完了した被験者の割合は、いずれの投与群でも高かった（プラセボ群 86.7%、テプロツムマブ群 88.1%）。治験薬の投与中止に至った理由は有害事象（6.9%、6/87 例）、その他（4.6%、4/87 例）、及び有効性の欠如（2.3%、2/87 例）であった。

Week 24 までの治験薬の投与を完了した被験者のうち、2 例（各投与群 1 例）を除く全例が追跡調査期間の最終来院（Week 72）を完了し、本試験を完了した。テプロツムマブ群の 1 例は選択的 TED 手術を受けるために Week 72 より前に試験を中止したが、視神経症又は視神経圧迫は認められなかった。プラセボ群の 1 例は同意を撤回した。

**表 2.7.6.3-1 被験者の内訳（全ての被験者）**

| | Placebo (N=45) n (%) | Teprotumumab (N=42) n (%) | Total (N=87) n (%) |
|---|---|---|---|
| Enrolled (Informed Consent Signed) | -- | -- | 88 |
| ITT Population[a] | 45 (100) | 42 (100) | 87 (100) |
| Safety Population[a] | 44 (97.8) | 43 (102.4) | 87 (100) |
| Completed Trial Treatment (Week 24) | 39 (86.7) | 37 (88.1) | 76 (87.4) |
| Reason for Early Termination[b] | | | |
| Adverse Event | 1 (2.2) | 5 (11.9) | 6 (6.9) |
| Lack of Efficacy | 2 (4.4) | 0 | 2 (2.3) |
| Other[c] | 3 (6.7) | 1 (2.4) | 4 (4.6) |
| Completed the Trial (Week 72) | 38 (84.4) | 36 (85.7) | 74 (85.1) |
| Reason for Early Termination[b] | | | |
| Adverse Event[d] | 2 (4.4) | 5 (11.9) | 7 (8.0) |
| Lack of Efficacy | 2 (4.4) | 0 | 2 (2.3) |
| Other[e] | 3 (6.7) | 1 (2.4) | 4 (4.6) |

Source: 5.3.5.1.1 TED01RV CSR for Treatment Period Table 4, 5.3.5.1.1 TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period Table 10-1
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; TED = thyroid eye disease.
Note: All subjects who signed informed consent were considered enrolled in the trial. The percentages presented in this table are based on the ITT Population.
One subject, randomized to teprotumumab, terminated early, and never received any trialdrug.
a) One subject randomized to placebo but received teprotumumab was analyzed under placebo for efficacy (ITT Population - analyzed based on drug randomized to) and under teprotumumab for safety (Safety Population - analyzed based on drug received).
b) Categories without data are excluded.
c) Placebo group: back surgery; left eye optic disc edema; and incorrect treatment given. Teprotumumab group: voluntary withdrawal before dosing.
d) All discontinuations due to adverse events occurred during the Treatment Period. One subject discontinued for back pain/surgery, which was listed as Other in the reason for discontinuation from trial treatment; however, it was recorded correctly as an adverse event in the reason for discontinuation from trial.
e) Placebo group: left eye optic disc edema; incorrect treatment given; and subject decision to withdraw. Teprotumumab group: elective TED surgery; no reason specified for the subject who voluntarily withdrew before dosing.

### 2.7.6.3.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

年齢の平均値（SD）は 52.9（11.90）歳であった（表 2.7.6.3-2）。大部分が女性（73.6%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（93.1%）、及び白人（86.2%）であった。体重の平均値（SD）は 80.6（20.51）kg であった。過半数の被験者（54.0%）で右眼が試験眼であった。非喫煙者の割合は 66.7%であった。性別、試験眼、及び喫煙状況を除き、両投与群の人口統計学的特性及びベースライン特性は同様であった。女性の割合はテプロツムマブ群（65.1%）と比べてプラセボ群（81.8%）で高かった。右眼が試験眼であった被験者の割合はプラセボ群（45.5%）と比べてテプロツムマブ群（62.8%）で高く、非喫煙者の割合もプラセボ群（59.1%）と比べてテプロツムマブ群（74.4%）で高かった。TED の既知のリスクである喫煙状況を投与群間で均一にするために、被験者を喫煙状況で層別化して無作為に割り付けたにもかかわらず、喫煙者の割合はテプロツムマブ群（25.6%）と比べてプラセボ群（40.9%）で高かった。その理由は、3 例（プラセボ群 2 例、テプロツムマブ群 1 例）が Week 0 に非喫煙者として割り付けられたが、症例報告書

（CRF）には喫煙者として記録されたためと考えられた。ベースラインの喫煙状況にはCRFのデータを用いた。

**表 2.7.6.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）**

| Variable<br>Statistics | Placebo<br>(N=44) | Teprotumumab<br>(N=43) | Total<br>(N=87) |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | | |
| Mean (SD) | 54.2 (12.98) | 51.6 (10.67) | 52.9 (11.90) |
| Median | 55.4 | 50.5 | 52.8 |
| (Min, Max) | (20.4, 77.0) | (22.3, 72.6) | (20.4, 77.0) |
| Gender, n (%) | | | |
| Male | 8 (18.2) | 15 (34.9) | 23 (26.4) |
| Female | 36 (81.8) | 28 (65.1) | 64 (73.6) |
| Ethnicity, n (%) | | | |
| Hispanic or Latino | 4 (9.1) | 2 (4.7) | 6 (6.9) |
| Not Hispanic or Latino | 40 (90.9) | 41 (95.3) | 81 (93.1) |
| Race, n (%) | | | |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 0 | 0 |
| Asian | 2 (4.5) | 1 (2.3) | 3 (3.4) |
| Black or African–American | 4 (9.1) | 4 (9.3) | 8 (9.2) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 1 (2.3) | 1 (1.1) |
| White | 38 (86.4) | 37 (86.0) | 75 (86.2) |
| Other | 0 | 0 | 0 |
| Weight (kg) | | | |
| Mean (SD) | 78.8 (16.88) | 82.5 (23.73) | 80.6 (20.51) |
| Median | 73.3 | 75.0 | 74.0 |
| (Min, Max) | (53.6, 122.0) | (47.6, 168.7) | (47.6, 168.7) |
| Study Eye, n (%) | | | |
| Left Eye | 24 (54.5) | 16 (37.2) | 40 (46.0) |
| Right Eye | 20 (45.5) | 27 (62.8) | 47 (54.0) |
| Smoking Status, n (%) | | | |
| Non-smoker | 26 (59.1) | 32 (74.4) | 58 (66.7) |
| Smoker | 18 (40.9) | 11 (25.6) | 29 (33.3) |

Source:　5.3.5.1.1 TED01RV CSR for Treatment Period Table 6
Abbreviations:　Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
Note:　Age (years) was calculated as (informed consent date – birth date +1) / 365.25.　Subjects from Germany only had a birth year recorded; their birth date and birth month were imputed as 01JAN for age calculation.　The denominator for the percentages is the number of subjects in each treatment group.

バセドウ病の罹病期間の平均値（SD）は3.09（4.878）年であり、大部分の被験者［80/87例（92.0%）］で活動性であった（5.3.5.1.1 TED01RV CSR for Treatment Period Table 14.1.4）。TEDの罹病期間の平均値（SD）は4.98（2.237）ヵ月であり、全ての被験者［87/87例（100%）］で活動性であった。ベースライン特性は投与群間で同様であった。

#### 2.7.6.3.4　有効性の結果

##### 2.7.6.3.4.1　主要評価項目：Week 24 のレスポンダーの状況

主要評価項目である Week 24 の全般的奏効率はプラセボ群で 20%（9/45 例）、テプロツムマブ群で 69%（29/42 例）であり、テプロツムマブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意味がある改善が認められた（p<0.001、オッズ比 8.86、95%CI：3.293, 23.825）（表 2.7.6.3-3）。

**表 2.7.6.3-3　主要評価項目の結果：Week 24 の全般的奏効率（試験眼、ITT 集団）**

| | Placebo (N=45) | Teprotumumab (N=42) |
|---|---|---|
| Responder, n (%) | 9 (20.0) | 29 (69.0) |
| Non-Responder[a], n (%) | 36 (80.0) | 13 (31.0) |
| Odds Ratio (Teprotumumab vs Placebo)[b] | | 8.86 |
| 95% CI[b] | | (3.293, 23.825) |
| p-value[b] | | <0.001 |

Source:　5.3.5.1.1 TED01RV CSR for Treatment Period Table 8
Abbreviations:　CAS = Clinical Activity Score; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat.
Note:　Responders were defined as subjects with a reduction in CAS of ≥2 points AND a reduction in proptosis of ≥2 mm in the Study Eye and no deterioration (increase in CAS of ≥2 points OR increase in proptosis of ≥2 mm) in the Non-Study Eye.
a)　Subjects who had no assessments at 24 weeks were considered Non-responders.
b)　Odds ratio, 95% CI and p-value are obtained from a logistic regression model with treatment and smoking status as covariates.

追跡調査期間：

追跡調査期間に TED に対する治療を受けた被験者を、治療以降はノンレスポンダーとして扱った。

Week 24 に試験眼で認められた統計学的に有意かつ臨床的に意味がある改善は、Week 28（治験薬最終投与の 7 週間後）でも維持されていた（表 2.7.6.3-4）。Week 28 の全般的奏効率はプラセボ群で 13.3%（6/45 例）、テプロツムマブ群で 73.8%（31/42 例）であり、群間差は 60.5%（95%CI：43.9%, 77.1%）であった（p<0.001）。

**表 2.7.6.3-4 Week 28 の全般的奏効率（試験眼、ITT 集団）**

| | Placebo (N=45) | Teprotumumab (N=42) |
|---|---|---|
| Week 24, n (%) | | |
| Responder[a] | 9 (20.0) | 29 (69.0) |
| Non-Responder / Missing | 36 (80.0) | 13 (31.0) |
| Total | 45 (100) | 42 (100) |
| Chi-square Test[b] | | |
| Difference (%) | | 49.0 |
| 95% CI (%) | | (30.8, 67.3) |
| p-value | | <0.001 |
| Week 28, n (%) | | |
| Responder[a] | 6 (13.3) | 31 (73.8) |
| Non-Responder / Missing | 39 (86.7) | 11 (26.2) |
| Total | 45 (100) | 42 (100) |
| Chi-square Test[b] | | |
| Difference (%) | | 60.5 |
| 95% CI (%) | | (43.9, 77.1) |
| p-value | | <0.001 |

Source: 5.3.5.1.1 TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period Table 11-4

Abbreviations: CAS = Clinical Activity Score; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; TED = thyroid eye disease.

Note: Subjects who received TED treatment in the off-treatment Follow-up Period were treated as non-responders from the time of TED treatment forward. Subjects who discontinued treatment for any reason were treated as non-responders and therefore includes all subjects randomized in the ITT population. The source statistical table includes Week 72 as part of the ITT by visit analyses.

a) A responder was defined as a subject with a reduction in CAS of ≥2 points AND a reduction in proptosis of ≥2 mm in the Study Eye and no deterioration (increase in CAS of ≥2 points or an increase in proptosis of ≥2 mm) in the Non-study Eye.

b) Chi-square test comparing responder vs non-responder. The difference = responder proportion in the teprotumumab group - responder proportion in the placebo group.

### 2.7.6.3.4.2 副次評価項目

階層的手順で検定した結果、GO-QoL（総合スコア）、試験眼の眼球突出、試験眼の CAS、GO-QoL（視機能に関するスコア）では、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かつ臨床的に意味がある改善が認められた。テプロツムマブ群の GO-QoL（社会心理面に関するスコア）はプラセボ群と比べて大きな改善がみられたが、統計学的有意差は認められなかった。

#### 2.7.6.3.4.2.1 生活の質

視機能及び社会心理面に関する各セット 8 項目の質問の合計スコアを算出し、0（最悪の健康状態）から 100（最高の健康状態）のスケールに変換した。

GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値［標準誤差（SE）］の群間差は 10.86（3.207）であり、統計学的有意差が認められた（p=0.001；95%CI：4.483, 17.241）（表 2.7.6.3-5）。また、いずれの来院でも統計学的有意差が認められた［Week 6（p=0.005）、Week 12（p=0.007）、Week 24（p=0.010）］（5.3.5.1.1 TED01RV CSR for Treatment Period Table 11）。

GO-QoL（視機能に関するスコア）のベースラインからの変化量の結果は GO-QoL（総合スコア）と概ね同様であった（5.3.5.1.1 TED01RV CSR for Treatment Period Table 14.2.5.2T）。

GO-QoL（社会心理面に関するスコア）は、いずれの来院でも統計学的有意差は認められなかった（5.3.5.1.1 TED01RV CSR for Treatment Period Table 14.2.5.3T）。

**表 2.7.6.3-5　GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量（ITT 集団）**

| | Placebo (N=45) | Teprotumumab (N=42) |
|---|---|---|
| Comparison (Teprotumumab vs Placebo)[a] | | |
| Treatment | | |
| LS Mean (SE) | 6.42 (2.242) | 17.28 (2.410) |
| Difference in LS Mean (SE) | | 10.86 (3.207) |
| 95% CI for Difference | | 4.483, 17.241 |
| p-value | | 0.001 |
| p values for Other Terms | | |
| Smoking Status | | 0.413 |
| Score at Baseline | | <0.001 |
| Visit | | 0.005 |
| Visit * Treatment | | 0.946 |
| Visit * Score at Baseline | | 0.030 |

Source:　5.3.5.1.1 TED01RV CSR for Treatment Period Table 11
Abbreviations:　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.
Note:　a change from baseline of zero was imputed at the first postbaseline visit for subjects with no postbaseline assessment.
a) Results were obtained from an MMRM with an unstructured covariance matrix using treatment, smoking status, baseline value, visit, treatment by visit and visit by baseline value interaction as fixed effects.

### 2.7.6.3.4.2.2　眼球突出

眼球突出のベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SE）］の群間差は−2.31（0.269）mmであり、統計学的有意差が認められた（p<0.001；95%CI：−2.843 mm, −1.772 mm）（表 2.7.6.3-6）。Week 6 から有効性が認められ、ベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SE）］の群間差は Week 6 で−1.75 mm、Week 18 で−2.84 mm、Week 24 で−2.65 mm であった（5.3.5.1.1 TED01RV CSR for Treatment Period Table 12）。

**表 2.7.6.3-6　眼球突出のベースラインからの変化量（mm）（試験眼、ITT 集団）**

| | Placebo (N=45) | Teprotumumab (N=42) |
|---|---|---|
| Comparison (Teprotumumab vs Placebo)[a] | | |
| Treatment | | |
| LS Mean (SE) | -0.15 (0.188) | -2.46 (0.200) |
| Difference in LS Mean (SE) | | -2.31 (0.269) |
| 95% CI for Difference | | -2.843, -1.772 |
| p-value | | <0.001 |
| p values for Other Terms | | |
| Smoking Status | | 0.150 |
| Score at Baseline | | 0.005 |
| Visit | | 0.246 |
| Visit * Treatment | | 0.003 |
| Visit * Score at Baseline | | 0.103 |

Source:　5.3.5.1.1 TED01RV CSR for Treatment Period Table 12
Abbreviations:　CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error.
Note:　a change from baseline of zero was imputed at the first postbaseline visit for subjects without any postbaseline assessment.
a)　Results were obtained from an MMRM with an unstructured covariance matrix and including treatment, smoking status, baseline value, visit, treatment by visit and visit by baseline value interaction as fixed effects.

**追跡調査期間**：

Week 24 に眼球突出奏効率に認められた統計学的に有意かつ臨床的に意味がある改善は、Week 28 でも維持されていた（表 2.7.6.3-7）。Week 28 の眼球突出奏効率はプラセボ群で 13.3%（6/45 例）、テプロツムマブ群で 73.8%（31/42 例）であり、群間差は 60.5%（95%CI：43.9%, 77.1%）であった（p<0.001）。

**表 2.7.6.3-7　Week 28 の眼球突出奏効率（試験眼、ITT 集団）**

| | Placebo (N=45) | Teprotumumab (N=42) |
|---|---|---|
| Week 24, n (%) | | |
| Responder[a] | 9 (20.0) | 30 (71.4) |
| Other | 36 (80.0) | 12 (28.6) |
| Chi-square Test[b] | | |
| Difference (%) | | 51.4 |
| 95% CI (%) | | (33.4, 69.4) |
| p-value | | <0.001 |
| Week 28, n (%) | | |
| Responder[a] | 6 (13.3) | 31 (73.8) |
| Other | 39 (86.7) | 11 (26.2) |
| Chi-square Test[b] | | |
| Difference (%) | | 60.5 |
| 95% CI (%) | | (43.9, 77.1) |
| p-value | | <0.001 |

Source:　5.3.5.1.1 TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period Table 11-5
Abbreviations:　CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; TED = thyroid eye disease.
Note:　Subjects who received TED treatment in the off-treatment Follow-up Period were treated as non-responders from the time of TED treatment forward.　Subjects who discontinued treatment for any reason were treated as non-responders and therefore includes all subjects randomized in the ITT population.　The source statistical table includes Week 72 as part of the ITT by visit analyses.
a)　A responder was defined as a subject with a reduction in proptosis of ≥2 mm from baseline.
b)　Chi-square test comparing responder vs other (stable, worsening, or missing/drop-out).　The difference = the responder proportion in the teprotumumab group – the responder proportion in the placebo group.

Week 24 に認められたテプロツムマブ群の眼球突出レスポンダーの大部分（60%）で、追跡調査期間（最長 48 週間の治験薬を投与されない期間）もベースラインからの改善が維持され（Week 24 から 2 mm 以上の増加が認められない）、TED に対する追加の薬物療法又は外科的療法を必要としなかった（表 2.7.6.3-8）。Week 72 の 2 週間前に選択的 TED 手術を受けた 1 例では Week 72 のデータは収集されなかった。

Week 24 に認められたテプロツムマブ群の眼球突出レスポンダーの 36.7%（11/30 例）は、追跡調査期間にベースラインからの改善を維持できず、Week 24 から 2 mm 以上増加した。このうち 2 例は副腎皮質ステロイドを投与され、1 例は副腎皮質ステロイド投与及び外科的療法を受けた。

プラセボ群では、追跡調査期間に 5 例が外科的療法を受け、このうち 3 例が副腎皮質ステロイドを投与された（副腎皮質ステロイドとリツキシマブを投与された 1 例を含む）。また、外科的療法を受けなかった被験者のうち 1 例が副腎皮質ステロイドを投与された（5.3.5.1.1 TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period Table 11-3）。

**表 2.7.6.3-8 Week 24 の眼球突出レスポンダーでの眼球突出再発率（試験眼、ITT 集団）**

| | Placebo (N=9) | Teprotumumab (N=30) |
|---|---|---|
| Week 28, n (%) | | |
| Relapse[a] | 1 (11.1) | 0 |
| No Relapse | 8 (88.9) | 29 (96.7) |
| Missing[b] | 0 (0) | 1 (3.3) |
| Week 72, n (%) | | |
| Relapse[a] | 3 (33.3) | 11 (36.7) |
| No Relapse | 6 (66.7) | 18 (60.0) |
| Missing[c] | 0 (0) | 1 (3.3) |

Source: 5.3.5.1.1 TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period Table 11-6
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; TED = thyroid eye disease.
Note: Includes Week 24 proptosis responders. Subjects who received TED treatment in the off-treatment Follow-up Period were treated as relapsed from the time of TED treatment forward.
a) Relapse was defined as an increase in proptosis of ≥2 mm from Week 24 in the Study Eye only.
b) Week 28 proptosis value is missing.
c) One subject had elective TED surgery at Week 70; therefore, the Week 72 proptosis value is missing.

### 2.7.6.3.4.2.3 CAS

CAS のベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SE）］の群間差は−1.59（0.245）であり、統計学的有意差が認められた（p<0.001；95%CI：−2.073, −1.098）（表 2.7.6.3-9）。Week 6 から有効性が認められ、後半の評価時点では、すでに CAS で評価される徴候及び症状が完全に消失していたために減少は限定的であった（5.3.5.1.1 TED01RV CSR for Treatment Period Table 13）。

**表 2.7.6.3-9 CAS のベースラインからの変化量（試験眼、ITT 集団）**

| | Placebo (N=45) | Teprotumumab (N=42) |
|---|---|---|
| Comparison (Teprotumumab vs Placebo)[a] | | |
| Treatment | | |
| LS Mean (SE) | -1.85 (0.172) | -3.43 (0.181) |
| Difference in LS Mean (SE) | | -1.59 (0.245) |
| 95% CI for Difference | | -2.073, -1.098 |
| p-value | | <0.001 |
| p values for Other Terms | | |
| Smoking Status | | 0.990 |
| Score at Baseline | | 0.001 |
| Visit | | 0.908 |
| Visit * Treatment | | 0.910 |
| Visit * Score at Baseline | | 0.274 |

Source: 5.3.5.1.1 TED01RV CSR for Treatment Period Table 13
Abbreviations: CAS = Clinical Activity Score; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error.
Note: a change from baseline of zero was imputed at the first postbaseline visit for subjects without any postbaseline assessment.
a) Results were obtained from an MMRM with an unstructured covariance matrix using treatment, smoking status, baseline value, visit, treatment by visit and visit by baseline value interaction as fixed effects.

#### 2.7.6.3.5 安全性の結果

##### 2.7.6.3.5.1 曝露状況

ほぼ全ての治験薬投与が治験実施計画書の規定どおりに行われた（5.3.5.1.1 TED01RV CSR for Treatment Period Table 14.3.8）。試験期間中に 3 例が誤った治験薬を投与された。

##### 2.7.6.3.5.2 有害事象

###### 2.7.6.3.5.2.1 有害事象の概要

TEAE の概要を表 2.7.6.3-10 に示す。TEAE の発現割合はプラセボ群で 72.7%（32/44 例）、テプロツムマブ群で 74.4%（32/43 例）であった。

重症度別で、死亡に至った TEAE 及び生命を脅かすと判断された TEAE は認められなかった。治験責任医師により重度と判断された TEAE の発現割合は全体で 4.6%であった（4/87 例、いずれもテプロツムマブ群）（5.3.5.1.1 TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period Table 14.3.1.2）。軽度の TEAE の発現割合は 48.3%、中等度の TEAE の発現割合は 20.7%であった。テプロツムマブ群で認められた重度の TEAE（下痢、炎症性腸疾患、嘔吐、悪寒、大腸菌性敗血症、脱水、頭痛、及び錯乱状態）のうち、2 例以上に認められた事象はなかった。

治験薬と「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された TEAE の発現割合は全体で 48.3%であり、プラセボ群（40.9%）と比べてテプロツムマブ群（55.8%）で高かった。

死亡は認められなかった。重篤な TEAE は全体で 6/87 例（6.9%）に認められ、内訳はプラセボ群で 1/44 例（2.3%）、テプロツムマブ群で 5/43 例（11.6%）であった。治験薬の投与中断又は投与中止に至った TEAE は全体で 6/87 例に 15 件認められ、内訳はプラセボ群で 1/44 例（2.3%）、テプロツムマブ群で 5/43 例（11.6%）であった。重篤な TEAE が認められたテプロツムマブ群の 5 例のうち 4 例は TEAE のため試験を中止した。

**表 2.7.6.3-10 TEAE の概要（安全性解析対象集団）**

| | Placebo (N=44) n (%) | Teprotumumab (N=43) n (%) | Total (N=87) n (%) |
|---|---|---|---|
| Number of TEAEs[a] | 131 | 173 | 304 |
| Subjects with ≥1 TEAE | 32 (72.7) | 32 (74.4) | 64 (73.6) |
| Subjects with ≥1 SAE | 1 (2.3) | 5 (11.6) | 6 (6.9) |
| Subjects with ≥1 Severe or Higher TEAE | 0 | 4 (9.3) | 4 (4.6) |
| Subjects with ≥1 Treatment-related TEAE[b] | 18 (40.9) | 24 (55.8) | 42 (48.3) |
| Subjects with TEAEs Leading to Trial Medication Withdrawal | 1 (2.3) | 5 (11.6) | 6 (6.9) |
| Subjects Who Died | 0 | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.1.1 TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period Table 14.3.1

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: The denominator for the percentages is the number of subjects in each treatment group. At each level of summarization, subjects who experienced >1 TEAE were counted only once. All TEAEs were coded using MedDRA, Version 14.0.

a) A TEAE was defined as an AE with onset at the time of or following the start of treatment with trial drug or an AE starting before the start of treatment but increasing in severity following the start of treatment.

b) A treatment-related TEAE was defined as an event with a relationship to trial drug of probable or possible.

TEAE のうち、7 例（プラセボ群 4 例、テプロツムマブ群 3 例）に発現した TEAE（プラセボ群で麦粒腫、副鼻腔炎、甲状腺機能亢進症、眼痛、霧視、眼の異物感、眼乾燥、眼刺激、及び眼充血、テプロツムマブ群で爪破損、片耳難聴、膀胱炎、血中アルカリホスファターゼ異常、及び血中乳酸脱水素酵素異常）が追跡調査期間（治験薬最終投与から 30 日後以降）に報告された。追跡調査期間に認められた TEAE から新たな安全性シグナルは示唆されなかった。

#### 2.7.6.3.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.3-11 に示す。全体で多く認められた TEAE は悪心（13.8%）、筋痙縮（11.5%）、疲労（10.3%）、及び下痢（9.2%）であり、疲労を除き、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。

**表 2.7.6.3-11 いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE（安全性解析対象集団）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=44)<br>n (%) | Teprotumumab<br>(N=43)<br>n (%) | Total<br>(N=87)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Any TEAE[a] | 32 (72.7) | 32 (74.4) | 64 (73.6) |
| 胃腸障害 | 6 (13.6) | 16 (37.2) | 22 (25.3) |
| 悪心 | 4 (9.1) | 8 (18.6) | 12 (13.8) |
| 下痢 | 2 (4.5) | 6 (14.0) | 8 (9.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 9 (20.5) | 14 (32.6) | 23 (26.4) |
| 上気道感染 | 4 (9.1) | 0 | 4 (4.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 9 (20.5) | 11 (25.6) | 20 (23.0) |
| 脱毛症 | 2 (4.5) | 3 (7.0) | 5 (5.7) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 3 (7.0) | 3 (3.4) |
| 発疹 | 4 (9.1) | 3 (7.0) | 7 (8.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 (15.9) | 12 (27.9) | 19 (21.8) |
| 筋痙縮 | 2 (4.5) | 8 (18.6) | 10 (11.5) |
| 神経系障害 | 9 (20.5) | 10 (23.3) | 19 (21.8) |
| 浮動性めまい | 4 (9.1) | 0 | 4 (4.6) |
| 味覚異常 | 0 | 3 (7.0) | 3 (3.4) |
| 頭痛 | 2 (4.5) | 3 (7.0) | 5 (5.7) |
| 錯感覚 | 0 | 3 (7.0) | 3 (3.4) |
| 傾眠 | 3 (6.8) | 0 | 3 (3.4) |
| 臨床検査 | 7 (15.9) | 9 (20.9) | 16 (18.4) |
| 体重減少 | 0 | 3 (7.0) | 3 (3.4) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (4.5) | 10 (23.3) | 12 (13.8) |
| 高血糖 | 2 (4.5) | 5 (11.6) | 7 (8.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 10 (22.7) | 6 (14.0) | 16 (18.4) |
| 疲労 | 6 (13.6) | 3 (7.0) | 9 (10.3) |

Source: 5.3.5.1.1 TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period Table 14.3.1.1
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: The denominator for the percentages is the number of subjects in each treatment group. At each level of summarization, subjects who experienced more than 1 TEAE were counted only once. All TEAEs were coded using MedDRA, Version 14.0.
a) A TEAE was defined as an AE with onset at the time of or following the start of treatment with trial drug or an AE starting before the start of treatment but increasing in severity following the start of treatment.

#### 2.7.6.3.5.2.3 治験薬との因果関係のある有害事象

治験薬と「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された TEAE の発現割合は全体で 48.3%であり、プラセボ群（40.9%）と比べてテプロツムマブ群（55.8%）で高かった（5.3.5.1.1 TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period Table 14.3.1.6）。

SOC 別では、全体で「胃腸障害」及び「神経系障害」（各 14.9%）、並びに「皮膚および皮下組織障害」（12.6%）が多く認められた。「胃腸障害」（プラセボ群 9.1%、テプロツムマブ群 20.9%、以下同順）、「臨床検査」（4.5%、14.0%）、「代謝および栄養障害」（2.3%、16.3%）、及び「筋骨格系および結合組織障害」（2.3%、14.0%）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。一方、「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合はテプロツムマブ群（7.0%）と比べてプラセボ群（11.4%）でわずかに高かった。その他の SOC の発現割合は両投与群で概ね同程度であった。

テプロツムマブ群で 2 例以上に認められた治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された TEAE（PT）は下痢、悪心、体重減少、食欲減退、高血糖、筋痙縮、頭痛、及び発疹であり、2 例以上に認められた治験薬と「おそらく関連あり」と判断された TEAE（PT）は高血糖、味覚異常、及び皮膚乾燥であった（5.3.5.1.1 TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period Table 14.3.1.3）。

#### 2.7.6.3.5.2.4　死亡

試験期間中に死亡は認められなかった。

#### 2.7.6.3.5.2.5　その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE は全体で 6/87 例（6.9%）に認められ、内訳はプラセボ群で 1/44 例（2.3%）、テプロツムマブ群で 5/43 例（11.6%）であった。2 例以上に認められた重篤な TEAE はなかった。

プラセボ群では重篤な TEAE として視神経症が 1 例に認められたが、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

テプロツムマブ群では重篤な TEAE として下痢、炎症性腸疾患、大腸菌性敗血症、橋本脳症、及び尿閉が報告された。テプロツムマブ群で認められた重篤な TEAE は全て入院を伴ったために重篤と判断された。

尿閉及び橋本脳症の重症度は中等度であった。尿閉は治験責任医師により治験薬と「関連なし」と判断され、薬物療法及び入院を必要とし、転帰は消失であった。橋本脳症は治験責任医師により治験薬と「関連があるかもしれない」と判断され、本事象のために治験薬投与は中断され、その後投与中止に至った。本被験者は 2 回入院し、1 回は短期的に発現した精神錯乱のため緊急治療室で処置を受けた。精神錯乱は速やかに消失し、その他の神経学的症状は認められなかった。本被験者の追跡調査データが得られなかったため、橋本脳症の転帰は不明であった。

下痢、大腸菌性敗血症、及び炎症性腸疾患の重症度は重度であった。下痢は治験責任医師により治験薬と「関連があるかもしれない」と判断され、大腸菌性敗血症及び炎症性腸疾患は「関連なし」と判断された。これらの重篤な TEAE が発現した 3 例は入院し、治験薬投与が中止された。

炎症性腸疾患は薬物療法を必要とし、転帰は後遺症を伴う消失であった。下痢の転帰は消失であった。炎症性腸疾患及び下痢が発現した 2 例は、発現した事象と関連する病歴（炎症性腸疾患及び血清下痢を伴う腹部痙攣）を有していた。

大腸菌性敗血症が発現した被験者は緊急治療室に入院し、適切な特異的支持療法を受けた。本被験者は退院し、腎機能は軽快した。しかし、その後は医療チームと連絡をとることを拒否したため、大腸菌性敗血症が完全に消失したかは不明であった。

#### 2.7.6.3.5.2.6　その他の重要な有害事象（治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象）

治験薬の投与中断又は投与中止に至った TEAE は全体で 6/87 例に 15 件認められ、内訳はプラセボ群で 1/44 例（2.3%）、テプロツムマブ群で 5/43 例（11.6%）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中断又は投与中止に至った TEAE はなかった。

プラセボ群では 1 例に治験中止に至った TEAE（失神）が認められた。テプロツムマブ群では 5 例に治験中止に至った TEAE が認められ、内訳は錯乱状態が 1 例、潮紅、血圧上昇、心拍数増加、及び動悸（Week 6 の治験薬投与前に、注入に伴う反応を予防するための前投薬投与後に発現）が 1 例、下痢が 1 例、脱水及び大腸菌性敗血症が 1 例、炎症性腸疾患が 1 例であった。

#### 2.7.6.3.5.2.7　注目すべき有害事象

事前に規定した注目すべき TEAE（注入に伴う事象、高血糖、血小板減少症、及び貧血）のうち、高血糖及び注入に伴う事象のみが報告された。高血糖（血中ブドウ糖増加 1 件を含む）はプラセボ群で 1/44 例（2.3%）、テプロツムマブ群で 6/43 例（14.0%）に認められた。注入に伴う事象はプラセボ群では認められず、テプロツムマブ群で 2/43 例（4.7%）に認められた（5.3.5.1.1 TED01RV CSR Addendum for Follow-up Period Table 14.3.1.7）。

#### 2.7.6.3.5.3　臨床検査

全体として、臨床検査値に安全性上の懸念は認められなかった。

Human anti-human antibody（HAHA）

投与期間に、テプロツムマブ群では 2 例がスクリーニング検査で HAHA 陽性であった（いずれも Week 3）。確認検査では 1 例が陽性（抗体反応の定量値は低値）であり、1 例が陰性であった。いずれの被験者も以降の来院では陰性であった。テプロツムマブ群の別の 1 例で、ベースライン時及び Week 72 にスクリーニング検査及び確認検査で陽性（抗体反応は低値）が認められたが、その他の来院ではスクリーニング検査で陰性であった。プラセボ群では 4 例がスクリーニング検査及び確認検査で陽性であったが、抗体反応は低値であった。

#### 2.7.6.3.5.4　バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関するその他の所見

バイタルサイン、身体的所見、及び眼科検査の結果に安全性上の懸念は認められなかった。

### 2.7.6.3.6　薬物動態の結果

母集団 PK 解析の結果を［2.7.2］に示した。

### 2.7.6.3.7　バイオマーカーの結果

テプロツムマブ投与による血清中抗サイログロブリン抗体及び抗 TPO 抗体の明確な変化は認められなかった。テプロツムマブ投与によるバセドウ病の自己抗体（TSI 及び TBII）の顕著な減少及び炎症性サイトカイン（IL-6、IL-16、及び RANTES）の明確な変化も認められなかった（5.3.5.1.1 TED01RV CSR for Treatment Period Table 23）。

#### 2.7.6.3.8　結論

- 主要評価項目で、テプロツムマブ投与による統計学的に有意かつ臨床的に意味がある改善が認められた。Week 24 の全般的奏効率はプラセボ群で 20%、テプロツムマブ群で 69%であった。
- Week 24 に主要評価項目に認められた、プラセボ投与と比較したときのテプロツムマブ投与による統計学的に有意かつ臨床的に意味がある改善は、追跡調査期間の Week 28 でも維持されていた。
- 副次評価項目である QoL（GO-QoL で評価）でもテプロツムマブ投与による臨床的及び統計学的に意味がある改善が Week 24 に認められた。
- テプロツムマブ投与による眼球突出の改善は Week 6 から認められ、投与期間を通して経時的に改善した。
- Week 24 に眼球突出奏効率に認められた、プラセボ投与と比較したときのテプロツムマブ投与による統計学的に有意かつ臨床的に意味がある改善は、Week 28 でも維持されていた。Week 24 に認められたテプロツムマブ群の眼球突出レスポンダーの大部分（60%）で、追跡調査期間（最長 48 週間の治験薬を投与されない期間）もベースラインからの改善が維持され、TED に対する追加の薬物療法又は外科的療法を必要としなかった。
- テプロツムマブ投与による CAS の改善も Week 6 から認められ、投与期間を通して経時的に改善した。
- 全体として、テプロツムマブの安全性及び忍容性は良好であった。

### 2.7.6.4　HZNP-TEP-301 試験（OPTIC 試験）：活動性甲状腺眼症患者を対象とした第 3 相、無作為化、プラセボ対照試験（添付資料番号：[5.3.5.1.2]、参考資料）

#### 2.7.6.4.1　試験デザイン及び計画の概要

**試験の標題：**

活動性甲状腺眼症（TED）患者を対象にテプロツムマブ（HZN-001）を評価する第 3 相、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

**治験実施医療機関：**

13 施設（米国、ドイツ、及びイタリア）

**公表文献：**

Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. N Engl J Med. 2020;382(4):341-52.

Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, Sile S, Smith TJ. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment Follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(6):360-72.

Ugradar S, Wang Y, Mester T, Kahaly GJ, Douglas R. Improvement of asymmetric thyroid eye disease with teprotumumab. Br J Ophthalmol. 2022;106(6):755-9.

Jain AP, Gellada N, Ugradar S, Kumar A, Kahaly G, Douglas R. Teprotumumab reduces extraocular muscle and orbital fat volume in thyroid eye disease. Br J Ophthalmol. 2022;106(2):165-71.

**試験期間：**

最初の被験者の組入れ日：2017 年 10 月 4 日

最後の被験者の最終来院日（投与期間、Week 24）：2019 年 2 月 13 日

最後の被験者の最終来院日（追跡調査期間、Week 72）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終調査日（追跡調査連絡期間、Week 120）：2020 年 11 月 30 日

**開発のフェーズ：**

第 3 相

**目的：**

本試験全体の目的は、中等症又は重症の活動性 TED 患者にテプロツムマブを 3 週間ごと（Q3W）に 24 週間投与したときの有効性、忍容性、及び安全性をプラセボ投与時と比較することであった。

主要目的

- Week 24 の眼球突出奏効率［ベースラインと比べて、眼球突出が試験眼で 2 mm 以上減少し、かつ僚眼で悪化（2 mm 以上の増加）が認められなかった被験者の割合］をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。

副次目的

- Week 24 の全般的奏効率［ベースラインと比べて、試験眼で眼球突出が 2 mm 以上減少かつ Clinical Activity Score（CAS）が 2 点以上減少し、さらに僚眼で眼球突出又は CAS の悪化（眼球突出の 2 mm 以上の増加又は CAS の 2 点以上の増加）が認められなかった被験者の割合］をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。
- Week 24 の CAS 奏効率［試験眼で CAS が 0 点又は 1 点（炎症所見なし又は軽微な炎症所見）であった被験者の割合］をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。
- Week 24 までの試験眼での眼球突出のベースラインからの平均変化量をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。
- Week 24 の複視奏効率［ベースラインに試験眼で複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、試験眼で 1 グレード以上減少し、かつ僚眼で悪化（1 グレード以上の増加）が認められなかった被験者の割合］をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。
- Week 24 までのバセドウ病眼症の生活の質に関する質問票（GO-QoL）（総合スコア）のベースラインからの平均変化量をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。

探索的目的

- Week 24 までの Clinical Measures of Severity（臨床的重症度の項目別）で奏効を示した被験者数及びその割合をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。
- Week 24 までの CAS のベースラインからの平均変化量をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。
- Week 24 の奏効のレベル別（ハイレスポンダー、レスポンダー、ローレスポンダー、ノンレスポンダー）の全般的奏効率をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。
- テプロツムマブの曝露量の推定及び薬物動態（PK）－薬力学関係の理解のため、テプロツムマブの PK パラメータを評価する。
- Week 24 までの GO-QoL サブスケールスコア（視機能に関するスコア及び社会心理面に関するスコア）のベースラインからの平均変化量をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。
- Week 24 までのテプロツムマブ投与による血中及び血清中バイオマーカーのベースラインからの平均変化量を評価する。
- Week 24 までの Clinical Measures of Severity（眼球運動に関する項目）のベースラインからの平均変化量をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。

**試験方法**：

本試験は、4 週間のスクリーニング期間、24 週間の投与期間、及び 48 週間の追跡調査期間から構成された。

適格性基準を満たした被験者を Day 1 に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、投与期間に 8 回投与した。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。投与期間中、被験者は Day 1（ベースライン）、Week 3、Week 6、Week 9、Week 12、Week 15、Week 18、及び Week 21 に治験薬を投与され、Week 24 に評価のために来院した。

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）はオープンラベル継続試験［HZNP-TEP-302 試験（OPTIC-X 試験）］の適格性基準を満たした。眼球突出レスポンダー及び OPTIC-X 試験への参加を選択しなかったノンレスポンダーは追跡調査期間へ移行した。追跡調査期間には治験薬を投与されず、被験者は Week 28（Month 7）、Week 36（Month 9）、Week 48（Month 12）、Week 60（Month 15）、及び Week 72（Month 18）に来院した。

Week 24 の眼球突出レスポンダーのうち追跡調査期間中に再発の基準を満たした被験者を、OPTIC-X 試験に組入れ可能とした。再発の基準を、Week 24 以降に試験眼で眼球突出が Week 24 から 2 mm 以上増加、又は CAS が 4 点以上かつ Week 24 から 2 点以上増加した場合とした。本基準に加えて、治験責任医師が被験者の症状から再発を確認した（新たな複視の発現など）。

追跡調査期間の最終来院（Week 72）を完了した被験者を対象に、6 ヵ月後及び 12 ヵ月後に最終来院以降の TED 治療の有無を治験実施スタッフが電話又はメールで確認した（追跡調査連絡期間）。

治験総括報告書（CSR）（5.3.5.1.2 OPTIC CSR for Treatment Period）に 24 週間の投与期間の結果を示し、CSR 補遺（5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period）に全ての被験者が最終来院（Week 72）を完了又は中止した時点での 48 週間の追跡調査期間の結果として Week 24 の主要解析のデータベースロック以降に収集されたデータを示した。CSR 補遺（5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Contact Period）には、最終来院（Week 72）を完了した全ての被験者が追跡調査連絡期間を完了又は連絡不能となった時点での、Week 72 のデータカットオフ以降に収集されたデータを示した。

**被験者数**：

計画

各投与群 38 例

組入れ

83 例が無作為化された（プラセボ群 42 例、テプロツムマブ群 41 例）。

解析対象

投与期間では、無作為化された 83 例（プラセボ群 42 例、テプロツムマブ群 41 例）が intent-to-treat（ITT）集団に含まれた。83 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。PK 解析対象集団にはプラセボ群 4 例及びテプロツムマブ群 40 例が含まれた。

追跡調査期間では、投与期間を完了した 79 例（プラセボ群 40 例、テプロツムマブ群 39 例）のうち追跡調査期間に移行した 40 例（プラセボ群 4 例、テプロツムマブ群 36 例）が安全性解析対象集団に含まれた。

サンプルサイズの設定

TED 患者を対象とした第 2 相試験（TED01RV 試験）で、Week 24 の眼球突出奏効率（眼球突出の 2 mm 以上の減少）はテプロツムマブ群（初回に 10 mg/kg、その後 7 回 20 mg/kg を投与）で 71%、プラセボ群で 20%であり、両投与群の差は 51%であった。

本試験では、各投与群の被験者数を、脱落率を 16%と仮定し、両側有意水準 0.05 でテプロツムマブ群とプラセボ群との差 39%の検出力が 90%となる 38 例とした。

**診断及び主な組入れ基準**：

- 中等症又は重症の活動性 TED を伴うバセドウ病と診断された 18～80 歳の患者で、重症度が高い側の眼の CAS（7 点尺度）が 4 点以上であり、活動性 TED の発症後 9 ヵ月未満の患者。
- 甲状腺機能が正常な患者、又は軽度の甲状腺機能低下症若しくは甲状腺機能亢進症を有する患者。甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を速やかに改善するためにあらゆる処置を施した。
- 過去に TED の治療を目的とした眼窩への放射線療法又は外科的療法を受けた患者は除外した。ただし、副腎皮質ステロイド（最大累積用量がメチルプレドニゾロン又はその同等薬で 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 週間以上前に副腎皮質ステロイド投与を中止していれば組入れ可能とした。

**被験薬、投与量、及び投与方法**：

テプロツムマブは、20 mL の単回投与用ガラスバイアルで、テプロツムマブ 500 mg 及び添加剤を含む凍結乾燥粉末として提供された。注射用水 10 mL で約 50 mg/mL のテプロツムマブ溶液に調製した後に、0.9%（w/v）塩化ナトリウム溶液でさらに希釈して投与した。

テプロツムマブを Q3W で 8 回静脈内（IV）投与した。初回投与の用量を 10 mg/kg、2 回目投与以降の用量を 20 mg/kg とした。初回及び 2 回目の投与では 90 分かけて投与し、忍容性が良好な場合、3 回目以降の投与では 60 分かけて投与した。

**対照薬、投与量、及び投与方法**：

プラセボとして生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム溶液）を用いた。治験実施医療機関が輸液バッグとして提供した。

プラセボを Q3W で 8 回 IV 投与した。テプロツムマブと同様の投与方法とした。

**投与期間**：

24 週間の投与期間に 8 回投与した。

**評価基準**：

有効性

ベースライン時（Day 1）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を試験眼とした。両眼の重症度が同程度の場合、治験責任医師が試験眼を選択した。両眼で有効性を評価したが、主要解析には試験眼を使用した。

主要評価項目：

- Week 24 の眼球突出奏効率［ベースラインと比べて、眼球突出が試験眼で 2 mm 以上減少し、かつ僚眼で悪化（2 mm 以上の増加）が認められなかった被験者の割合］

副次評価項目：

- Week 24 の全般的奏効率［ベースラインと比べて、試験眼で眼球突出が 2 mm 以上減少かつ CAS が 2 点以上減少し、僚眼で眼球突出又は CAS の悪化（眼球突出の 2 mm 以上の増加又は CAS の 2 点以上の増加）が認められなかった被験者の割合］
- Week 24 の CAS 奏効率［試験眼の CAS が 0 点又は 1 点（炎症所見なし又は軽微な炎症所見）であった被験者の割合］
- Week 24 までの試験眼での眼球突出のベースラインからの平均変化量
- Week 24 の複視奏効率［ベースラインに試験眼で複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、試験眼で 1 グレード以上減少し、かつ僚眼で悪化（1 グレード以上の増加）が認められなかった被験者の割合］
- Week 24 までの GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの平均変化量

探索的評価項目：

- Week 24 までの Clinical Measures of Severity（臨床的重症度の項目別）で奏効を示した被験者数及びその割合
- Week 24 までの CAS のベースラインからの平均変化量
- Week 24 の奏効のレベル別（ハイレスポンダー、レスポンダー、ローレスポンダー、ノンレスポンダー）の全般的奏効率
- Week 24 までの GO-QoL サブスケールスコア（視機能に関するスコア及び社会心理面に関するスコア）のベースラインからの平均変化量
- Week 24 までの Clinical Measures of Severity（眼球運動に関する項目）のベースラインからの平均変化量
- Week 24 までの眼球突出のベースラインからの平均変化率
- 再発までの期間（追跡調査期間）

安全性

安全性評価項目を、有害事象、併用薬の使用、身体的所見及び眼科検査、バイタルサイン、免疫原性、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、甲状腺機能検査、尿検査）、妊娠検査（該当する場合）、並びに心電図（ECG）とした。

薬物動態

血清中テプロツムマブ濃度を評価した。

バイオマーカー

バイオマーカー（特に甲状腺自己抗体）を、ベースラインに陽性であった被験者を対象に評価した。

**統計方法**：

解析対象集団

以下の解析対象集団を定義した。

- ITT 集団：治験薬に無作為に割り付けられた全ての被験者。全ての有効性評価項目で ITT 集団を用い、割り付けた投与に基づき解析した。
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者。全ての安全性評価項目で安全性解析対象集団を用い、投与された治験薬に基づき解析した。2 種類の治験薬を投与された被験者は、頻回に投与された治験薬に基づき解析した。
- PK 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、1 時点以上で血清中濃度が定量された全ての被験者。投与された治験薬に基づき解析した。

有効性

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（有意水準 0.05）。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示された場合にのみ、次の評価項目を検定した。副次評価項目の検定順序は以下とした：1）全般的奏効率、2）CAS 奏効率、3）眼球突出のベースラインからの変化量、4）複視奏効率、5）GO-QoL のベースラインからの変化量。

眼球突出奏効率の主要解析では、無作為化に用いた層別因子である喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）で層別して眼球突出レスポンダーの割合の群間差を算出し、各層の推定量を Cochran-Mantel-Haenszel の重みを用いて併合して、標準誤差で除すことによって検定統計量を算出した。また、検定統計量が標準正規分布であると仮定して帰無仮説のもとで両側 p 値を算出した。

Week 24 の評価が欠測であった被験者は主要解析でノンレスポンダーとみなした。また、投与期間の Week 21 より前に治験薬投与を中止した被験者は、Week 24 の評価結果が得られた場合を除き、ノンレスポンダーとみなした。

副次評価項目である全般的奏効率、CAS 奏効率、及び複視奏効率の主要解析には主要評価項目と同じ方法を用いた。眼球突出及び GO-QoL（総合スコア）の変化量は、試験眼でのベースラインからの変化量（個別値）に適合する共分散分析モデルの反復測定混合モデルを用いて解析した。モデルには、ベースライン値、喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）、投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、及び評価時点とベースライン値の交互作用を含め、構造化されていない分散共分散行列を用いた。

安全性

安全性の解析では記述統計量のみを算出した。

有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.1 を用いてコード化した。治験薬初回投与（Day 1）から投与期間の終了［最終投与 3 週（21 日）後］までに発現した事象又は悪化した事象を治験薬投与下で発現した有害事象（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（Week 72 又は中止時点）までに報告された事象を追跡調査有害事象と定義した。TEAE 及び追跡調査有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に投与群ごとに示した。各有害事象と治験薬との因果関係を、治験責任医師及び治験依頼者が「関連なし［合理的な因果関係がおそらくない（probably not related）］」又は「関連あり［合理的な因果関係があるかもしれない（possibly related）］」に分類した。注目すべき TEAE として潜在的な注入に伴う反応、アナフィラキシー反応、聴覚障害、高血糖、筋痙縮、及び下痢を解析し、注目すべき追跡調査有害事象として聴覚障害、高血糖、筋痙縮、及び下痢を解析した。

臨床検査値、バイタルサイン、及び ECG パラメータの実測値並びにベースラインからの変化量の記述統計量を投与群ごと及び来院ごとに算出した。ベースライン後の各来院時の臨床検査値（基準範囲に基づく低値、正常値、高値）、ECG 及び眼科検査（正常、臨床的に重要ではない異常、臨床的に重要な異常）、並びに前脛骨粘液水腫（あり、なし）について、ベースラインと比較したシフトテーブルを示した。

テプロツムマブ群で抗薬物抗体（ADA）陽性であった被験者の割合を示した。ADA 陽性が確認された検体を 1 つ以上有した被験者を ADA 陽性例とした。

薬物動態

評価時点ごとに血清中テプロツムマブ濃度の記述統計量を算出した。

バイオマーカー

ITT 集団でベースラインのバイオマーカーが陽性であった被験者を対象に、Week 12 及び Week 24 に甲状腺刺激抗体（TSAb）及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）結合阻害性免疫グロブリン（TBII）のベースラインからの変化量を投与群ごとに示した。

#### 2.7.6.4.2　被験者の内訳及び解析対象集団

107 例がスクリーニング検査を受け、このうち 83 例がプラセボ（42 例）又はテプロツムマブ（41 例）に無作為に割り付けられた（表 2.7.6.4-1）。83 例中 79 例（95.2%）［プラセボ群 95.2%（40/42 例）、テプロツムマブ群 95.1%（39/41 例）］が投与期間を完了し、4 例（プラセボ群 2 例、テプロツムマブ群 2 例）が中止した。中止理由は TEAE［視野欠損（プラセボ群 1 例）及び注入に伴う反応（テプロツムマブ群 1 例）］及び被験者の意思（各投与群 1 例）であった。

無作為化された 83 例（プラセボ群 42 例、テプロツムマブ群 41 例）が ITT 集団に含まれた。83 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。PK 解析対象集団にはプラセボ群 4 例及びテプロツムマブ群 40 例が含まれた。

テプロツムマブ群 41 例のうち 36 例（87.8%）が追跡調査期間に移行し、20 例（48.8%）が 48 週間の追跡調査期間を完了した。10 例（24.4%）は再発のため追跡調査期間を中止し、このうち 9 例は OPTIC-X 試験に組み入れられた。残りの 1 例は急性甲状腺性視神経症が発現し、高用量の副腎皮質ステロイドの IV 投与を要したため、OPTIC-X 試験の適格性基準を満たさなかった。その他の追跡調査期間の中止理由は、被験者の意思（2 例）、その他（2 例）、医師の判断（1 例）、及び治験実施計画書からの逸脱（1 例）であった。

プラセボ群 42 例のうち 37 例（88.1%）が OPTIC-X 試験に組み入れられた（Week 24 に眼球突出ノンレスポンダーであった被験者 36 例及び追跡調査期間中に再発した被験者 1 例）。4 例（9.5%）が追跡調査期間に移行し、3 例（7.1%）が 48 週間の追跡調査期間を完了した。1 例が再発のため追跡調査期間を中止し、OPTIC-X 試験に組み入れられた（表 2.7.6.4-1 では中止理由「その他」に含まれている）。

**表 2.7.6.4-1　被験者の内訳（全被験者）**

| | Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|
| | **Placebo** | **Teprotumumab** | **Overall** |
| Randomized (ITT) | 42 | 41 | 83 |
| Completed Double-masked Treatment Period | 40 (95.2) | 39 (95.1) | 79 (95.2) |
| Reason for early discontinuation from Double-masked Treatment Period | | | |
| Adverse event | 1 (2.4) | 1 (2.4) | 2 (2.4) |
| Withdrawal by subject | 1 (2.4) | 1 (2.4) | 2 (2.4) |
| Subjects who had any data collected in Follow-Up Period[a] | 4 (9.5) | 36 (87.8) | 40 (48.2) |
| Completed the Follow-Up Period (Week 72) | 3 (7.1) | 20 (48.8) | 23 (27.7) |
| Reason for early discontinuation from Follow-Up Period | | | |
| Physician decision | 0 | 1 (2.4)[b] | 1 (1.2) |
| Protocol deviation | 0 | 1 (2.4)[c] | 1 (1.2) |
| Withdrawal by subject | 0 | 2 (4.9)[d] | 2 (2.4) |
| Relapse | 0[e] | 10 (24.4)[f] | 10 (12.0) |
| Other | 1 (2.4)[e] | 2 (4.9)[g] | 3 (3.6) |
| Completed the Follow-Up Contact Period | | | |
| Week 96 | 3 (7.1) | 20 (48.8) | 23 (27.7) |
| Week 120 | 3 (7.1) | 19 (46.3)[h] | 22 (26.5) |

Source:　5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Table 10-1, 5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Contact Period Table 14.1.1.2

Abbreviations:　ITT = intent-to-treat.

a) Includes subjects who did not enroll in OPTIC-X, as well as subjects who participated in the Follow-Up Period but later relapsed and enrolled in OPTIC-X.

b) One subject elected to withdrawal from the Double-masked Treatment Period due to risk of allergy (last dose of trial drug administered on Day 43), returned for Week 24 Visit and entered Follow-Up Period; the subject was discontinued from the Follow-up Period (Day 337) due to physician decision as Sponsor indicated further investigation was not necessary.

c) One subject discontinued due to protocol deviation (Day 198) and entered OPTIC-X; the subject was incorrectly assessed at the site as a Week 24 responder and entered the Follow-Up Period.

d) One subject elected to withdrawal to pursue eye surgery (Day 407) and another subject elected to withdrawal to pursue surgery to correct diplopia (Day 247).

e) One subject discontinued due to meeting relapse criteria (Day 197) and entered OPTIC-X.　Reason for discontinuation was 'patient relapsed'.

f) One subject met relapse criteria (Day 338) but did not enter OPTIC-X.

g) One subject was discontinued as a non-responder (Day 310) and entered OPTIC-X; the subject was incorrectly assessed at the site as a Week 24 responder and entered the Follow-Up Period.　Another subject was discontinued (Day 339) because she would not agree to comply with the schedule for her remaining visits through trial completion.

h) Four attempts (1 telephone, 2 email, 1 certified letter) at contacting one subject at Week 120 were unsuccessful; this subject completed Week 96 but not Week 120.

### 2.7.6.4.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

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が、65 歳以上の被験者の割合はプラセボ群（9.5%）と比べてテプロツムマブ群（22.0%）で高かった（表 2.7.6.4-2）。年齢の平均値はプラセボ群で 48.9 歳、テプロツムマブ群で 51.6 歳であった。いずれの投与群でも女性が多く（プラセボ群 73.8%、テプロツムマブ群 70.7%）、大部分が白人であり（プラセボ群 88.1%、テプロツムマブ群 85.4%）、過半数の被験者が喫煙歴を有していなかった（プラセボ群 59.5%、テプロツムマブ群 56.1%）。

**表 2.7.6.4-2　人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）**

| | Placebo (N=42) | Teprotumumab (N=41) | Overall (N=83) |
|---|---|---|---|
| Age (years) | | | |
| Mean (SD) | 48.9 (12.96) | 51.6 (12.63) | 50.2 (12.79) |
| Median | 51.5 | 53.0 | 52.0 |
| Minimum, maximum | 20, 73 | 31, 79 | 20, 79 |
| Age group, n (%) | | | |
| <65 years | 38 (90.5) | 32 (78.0) | 70 (84.3) |
| ≥65 years | 4 (9.5) | 9 (22.0) | 13 (15.7) |
| Gender, n (%) | | | |
| Male | 11 (26.2) | 12 (29.3) | 23 (27.7) |
| Female | 31 (73.8) | 29 (70.7) | 60 (72.3) |
| Race, n (%) | | | |
| Asian | 1 (2.4) | 2 (4.9) | 3 (3.6) |
| Black or African American | 2 (4.8) | 4 (9.8) | 6 (7.2) |
| White | 37 (88.1) | 35 (85.4) | 72 (86.7) |
| Other[a] | 2 (4.8) | 0 | 2 (2.4) |
| Ethnicity, n (%) | | | |
| Hispanic or Latino | 1 (2.4) | 2 (4.9) | 3 (3.6) |
| Not Hispanic or Latino | 41 (97.6) | 39 (95.1) | 80 (96.4) |
| Height (cm) | | | |
| Mean (SD) | 167.371 (10.2153) | 167.688 (10.2074) | 167.528 (10.1502) |
| Median | 163.000 | 167.000 | 166.000 |
| Minimum, maximum | 152.40, 198.10 | 142.20, 194.30 | 142.20, 198.10 |
| Weight (kg) | | | |
| Mean (SD) | 75.79 (18.510) | 75.03 (16.537) | 75.41 (17.461) |
| Median | 74.50 | 73.90 | 73.90 |
| Minimum, maximum | 45.0, 122.9 | 49.4, 110.0 | 45.0, 122.9 |
| Body mass index ($kg/m^2$) | | | |
| Mean (SD) | 26.89 (5.303) | 26.71 (5.634) | 26.80 (5.436) |
| Median | 26.40 | 25.00 | 26.00 |
| Minimum, maximum | 18.3, 43.9 | 18.5, 39.4 | 18.3, 43.9 |
| Region, n (%) | | | |
| United States | 22 (52.4) | 22 (53.7) | 44 (53.0) |
| Europe (Germany or Italy) | 20 (47.6) | 19 (46.3) | 39 (47.0) |
| Tobacco use history, n (%) | | | |
| Never | 25 (59.5) | 23 (56.1) | 48 (57.8) |
| Current | 8 (19.0) | 9 (22.0) | 17 (20.5) |
| Former | 9 (21.4) | 9 (22.0) | 18 (21.7) |
| Alcohol use history, n (%) | | | |
| Never | 15 (35.7) | 17 (41.5) | 32 (38.6) |
| Current | 24 (57.1) | 21 (51.2) | 45 (54.2) |
| Former | 3 (7.1) | 3 (7.3) | 6 (7.2) |
| HbA1c (%) | | | |
| Mean (SD) | 5.45 (0.387) | 5.52 (0.416) | 5.48 (0.400) |
| Median | 5.50 | 5.40 | 5.50 |
| Minimum, maximum | 4.6, 6.3 | 4.9, 7.6 | 4.6, 7.6 |

Source:　5.3.5.1.2 OPTIC CSR for Treatment Period Table 11-2

Abbreviations:　HbA1c = glycated hemoglobin; SD = standard deviation.

a)　Subjects with more than 1 race indicated appear in the “other” category.

バセドウ病の罹病期間の中央値（プラセボ群で 0.9 年、テプロツムマブ群で 1.0 年）及び TED の罹病期間の中央値（プラセボ群で 6.8 ヵ月、テプロツムマブ群で 6.3 ヵ月）は投与群間で同程度であった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR for Treatment Period Table 11-3）。ベースラインの甲状腺機能検査値（平均値）も投与群間で同程度であった。

#### 2.7.6.4.4　有効性の結果

##### 2.7.6.4.4.1　主要評価項目：Week 24 の眼球突出奏効率

ITT 集団で、Week 24 の眼球突出奏効率はプラセボ群で 9.5%、テプロツムマブ群で 82.9%であり、テプロツムマブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意味がある改善が認められた［群間差 73.45%、p<0.001、95%信頼区間（CI）：58.89%, 88.01%］（表 2.7.6.4-3）。

眼球突出奏効率は全ての来院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に高かった（p<0.001）。テプロツムマブ群の眼球突出奏効率は Week 6 に 56.1%であり、Week 24 に 82.9%に増加した（5.3.5.1.2 OPTIC CSR for Treatment Period Figure 11-1）。

眼球突出奏効率は非喫煙者（プラセボ群 8.8%、テプロツムマブ群 84.4%、p<0.001）及び喫煙者（プラセボ群 12.5%、テプロツムマブ群 77.8%、p=0.007）のいずれもプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR for Treatment Period Table 14.2.1.2.2）。

**表 2.7.6.4-3 Week 24 の眼球突出奏効率（試験眼、ITT 集団）**

| | Placebo (N=42) | Teprotumumab (N=41) |
|---|---|---|
| Responder[a], n (%) | 4 (9.5) | 34 (82.9) |
| Non-responder, n (%) | 38 (90.5) | 7 (17.1) |
| | | |
| Stratified difference (Teprotumumab - Placebo)[b] | | |
| Estimate (SE) | | 73.45 (7.43) |
| 95% confidence interval | | (58.89, 88.01) |
| Test statistic[c] | | 9.889 |
| p-value[d] | | <0.001 |

Source: 5.3.5.1.2 OPTIC CSR for Treatment Period Table 11-7
Abbreviations: CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.
Note: A subject missing the Week 24 evaluation was considered a non-responder.
a) Proptosis responders were defined as 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) Stratified difference 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.
c) Test statistic calculated by dividing the stratified difference by the SE.
d) Two-sided p-value calculated assuming the test statistic was distributed as a standard normal random variable.

**追跡調査期間**：

テプロツムマブ群で、追跡調査期間の眼球突出奏効率は 84.8%～90.9%であった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Table 11-2）。Week 72 では、評価した 21 例のうち 19 例（90.5%）が眼球突出レスポンダーであった。

Week 24 の眼球突出レスポンダーに対して、追跡調査期間の各来院時に奏効が持続しており、かつ他の TED 治療を受けていなかった被験者の割合を眼球突出奏効持続率と定義した。テプロツムマブ群の眼球突出奏効持続率は Week 28 で 91.2%（31/34 例）、Week 72 で 55.9%（19/34 例）であった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Table 11-3）。

### 2.7.6.4.4.2 副次評価項目

全ての副次評価項目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示された（p≤0.001）。

#### 2.7.6.4.4.2.1 全般的奏効率

ITT 集団で、Week 24 の全般的奏効率はプラセボ群で 7.1%、テプロツムマブ群で 78.0%であり、テプロツムマブ群で統計学的に有意に高かった（p<0.001、差の 95%CI：55.89%, 85.75%）（表 2.7.6.4-4）。

**表 2.7.6.4-4 Week 24 の全般的奏効率（試験眼、ITT 集団）**

| | Placebo (N=42) | Teprotumumab (N=41) |
|---|---|---|
| Responder[a], n (%) | 3 (7.1) | 32 (78.0) |
| Non-responder, n (%) | 39 (92.9) | 9 (22.0) |
| | | |
| Stratified difference (Teprotumumab - Placebo)[b] | | |
| Estimate (SE) | | 70.82 (7.62) |
| 95% confidence interval | | (55.89, 85.75) |
| Test statistic[c] | | 9.298 |
| p-value[d] | | <0.001 |

Source: 5.3.5.1.2 OPTIC CSR for Treatment Period Table 11-8

Abbreviations: CAS = Clinical Activity Score; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.

Note: A subject missing the Week 24 evaluation was considered a non-responder.

a) Overall responders were defined as 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.

b) Stratified difference 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.

c) Test statistic calculated by dividing the stratified difference by the SE.

d) Two-sided p-value calculated assuming the test statistic was distributed as a standard normal random variable.

**追跡調査期間**：

テプロツムマブ群で、追跡調査期間の全般的奏効率は 72.7%～90.9%であった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Table 11-4）。Week 72 に評価したテプロツムマブ群 21 例中、全般的レスポンダーは 18 例（85.7%）であった。

Week 24 の全般的レスポンダーに対して、追跡調査期間の各来院時に奏効が持続しており、かつ他の TED 治療を受けていなかった被験者の割合を全般的奏効持続率と定義した。テプロツムマブ群の全般的奏効持続率は Week 28 で 90.6%（29/32 例）、Week 72 で 56.3%（18/32 例）であった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Table 11-5）。

### 2.7.6.4.4.2.2 CAS 奏効率

ITT 集団で、Week 24 の CAS 奏効率はプラセボ群で 21.4%、テプロツムマブ群で 58.5%であり、テプロツムマブ群で統計学的に有意に高かった（p<0.001、差の 95%CI：17.39%, 54.67%）（表 2.7.6.4-5）。

**表 2.7.6.4-5　Week 24 の CAS 奏効率（試験眼、ITT 集団）**

| | Placebo (N=42) | Teprotumumab (N=41) |
|---|---|---|
| Responder[a], n (%) | 9 (21.4) | 24 (58.5) |
| Non-responder, n (%) | 33 (78.6) | 17 (41.5) |
| | | |
| Stratified difference (Teprotumumab - Placebo)[b] | | |
| Estimate (SE) | | 36.03 (9.51) |
| 95% confidence interval | | (17.39, 54.67) |
| Test statistic[c] | | 3.788 |
| p-value[d] | | <0.001 |

Source:　5.3.5.1.2 OPTIC CSR for Treatment Period Table 11-9
Abbreviations:　CAS = Clinical Activity Score; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.
Note:　A subject missing the Week 24 evaluation was considered a non-responder.
a) CAS responders were defined as subjects with a reduction to a CAS of 0 or 1 (no or minimal inflammatory symptoms) as a categorical response variable at Week 24.
b) Stratified difference 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.
c) Test statistic calculated by dividing the stratified difference by the SE.
d) Two-sided p-value calculated assuming the test statistic was distributed as a standard normal random variable.

**追跡調査期間**：

テプロツムマブ群で、追跡調査期間の CAS 奏効率は 56.0%～72.7%であった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Table 11-6）。Week 72 では、評価した 21 例中 14 例（66.7%）が CAS レスポンダーであった。

Week 24 の CAS レスポンダーに対して、追跡調査期間の各来院時に奏効が持続しており、かつ他の TED 治療を受けていなかった被験者の割合を CAS 奏効持続率と定義した。テプロツムマブ群の CAS 奏効持続率は Week 28 で 91.7%（22/24 例）、Week 72 で 50.0%（12/24 例）であった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Table 11-7）。

### 2.7.6.4.4.2.3　眼球突出のベースラインからの変化量

ITT 集団で、Week 24 までの眼球突出のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群で−0.54 mm、テプロツムマブ群で−2.82 mm であり、テプロツムマブ群で統計学的に有意に大きかった（p<0.001、差の 95%CI：−2.77 mm, −1.80 mm）（表 2.7.6.4-6）。