**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）**

| | Placebo (N=42) | Teprotumumab (N=41) |
|---|---|---|
| Overall Comparison[a] (Teprotumumab vs Placebo) | | |
| LS Mean (SE) | -0.54 (0.192) | -2.82 (0.191) |
| Difference (Teprotumumab - Placebo) in LS Mean (SE) | | -2.28 (0.244) |
| 95% confidence interval for difference | | (-2.77, -1.80) |
| p-value | | <0.001 |

Source: 5.3.5.1.2 OPTIC CSR for Treatment Period Table 11-10
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error.
a) Results obtained from an MMRM with an unstructured covariance matrix including the following terms: Baseline value, tobacco use status, treatment group, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-Baseline-value interaction. A change from Baseline of 0 was imputed at the first post-Baseline visit for any subject without a post-Baseline value.

**追跡調査期間**：

Week 72 に、テプロツムマブ群（21 例）で、眼球突出のベースラインからの平均変化量は −3.62 mm であった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Table 11-8）。

### 2.7.6.4.4.2.4 複視奏効率

ITT 集団 83 例のうち、ベースラインに複視が認められた被験者は 56 例（67.5%）であった。これらの被験者での Week 24 の複視奏効率はプラセボ群で 28.6%、テプロツムマブ群で 67.9%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：15.55%, 63.02%）（表 2.7.6.4-7）。

**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）**

| | Placebo (N=42) | Teprotumumab (N=41) |
|---|---|---|
| Subjects with diplopia at Baseline | 28 | 28 |
| Responder[a], n (%) | 8 (28.6) | 19 (67.9) |
| Non-responder, n (%) | 20 (71.4) | 9 (32.1) |
| | | |
| Stratified difference (Teprotumumab - Placebo)[b] | | |
| Estimate (SE) | | 39.29 (12.11) |
| 95% confidence interval | | (15.55, 63.02) |
| Test statistic[c] | | 3.244 |
| p-value[d] | | 0.001 |

Source: 5.3.5.1.2 OPTIC CSR for Treatment Period Table 11-11
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) Diplopia responders were defined as subjects with Baseline diplopia grade >0 in the study eye who had a reduction of ≥1 grade with no corresponding deterioration [≥1 grade worsening] 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、追跡調査期間の複視奏効率は 62.5%～80.0%であった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Table 11-9）。Week 72 では、評価したテプロツムマブ群 15 例中 12 例（80.0%）が複視レスポンダーであった。

Week 24 の複視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複視奏効持続率と定義した。テプロツムマブ群の複視奏効持続率は Week 28 で 73.7%（14/19 例）、Week 72 で 57.9%（11/19 例）であった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Table 11-10）。

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

GO-QoL（総合スコア）は 0～100 のスケールに変換して示され、スコアが大きいほど QoL が良好であることを示す。

ITT 集団で、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（最小二乗平均値）はプラセボ群で 4.43、テプロツムマブ群で 13.79 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：4.08, 14.64）（表 2.7.6.4-8）。

**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）**

| | Placebo (N=42) | Teprotumumab (N=41) |
|---|---|---|
| Overall Comparison[a] (Teprotumumab vs Placebo) | | |
| LS Mean (SE) | 4.43 (2.102) | 13.79 (2.074) |
| Difference (Teprotumumab - Placebo) in LS Mean (SE) | | 9.36 (2.651) |
| 95% confidence interval for difference | | (4.08, 14.64) |
| p-value | | <0.001 |

Source: 5.3.5.1.2 OPTIC CSR for Treatment Period Table 11-12

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed model for repeated measures; SE = standard error.

a) Results obtained from an MMRM with an unstructured covariance matrix including the following terms: Baseline value, tobacco use status, treatment group, visit, visit-by-treatment interaction and visit-by-Baseline-value interaction. A change from Baseline of 0 was imputed at the first post-Baseline visit for any subject without a post-Baseline value.

**追跡調査期間**：

Week 72 に、テプロツムマブ群（21 例）で、GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの平均変化量は 21.19 であった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Table 11-12）。

#### 2.7.6.4.5 安全性の結果

##### 2.7.6.4.5.1 曝露状況

いずれの投与群でも大部分の被験者（プラセボ群 95.2%、テプロツムマブ群 92.7%）が計画された 8 回全ての治験薬投与を受けた。治験薬への曝露期間の日数及び投与期間の日数の平均値及び中央値は、プラセボ群とテプロツムマブ群で同程度であった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR for Treatment Period Table 12-1）。

##### 2.7.6.4.5.2 有害事象（投与期間）

###### 2.7.6.4.5.2.1 有害事象の概要

投与期間に発現した TEAE の概要を表 2.7.6.4-9 に示す。TEAE の発現割合はプラセボ群で 69.0%、テプロツムマブ群で 90.2%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（26.2%）に比べてテプロツムマブ群（63.4%）で高かった。重症度が重度又は生命を脅かすと判断された TEAE はプラセボ群の 1 例に認められた視野欠損（重度）及びテプロツムマブ群の 1 例に認められた気胸（生命を脅かす）のみであり、いずれも治験薬と「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。

投与期間に死亡は認められなかった。重篤な TEAE はプラセボ群の 1 例（視野欠損）及びテプロツムマブ群の 2 例（注入に伴う反応及び気胸）に発現した。プラセボ群の 1 例に認められた重篤な視野欠損及びテプロツムマブ群の 1 例に認められた重篤な注入に伴う反応は治験薬の投与中止及び治験中止に至った。いずれの投与群でも、その他に治験薬の投与中止又は治験中止に至った TEAE は認められなかった。

**表 2.7.6.4-9 投与期間：TEAE の概要（安全性解析対象集団）**

| | Number (%) of Subjects | |
|---|---|---|
| | Placebo (N=42) | Teprotumumab (N=41) |
| Subjects with ≥1 TEAE[a] | 29 (69.0) | 37 (90.2) |
| Subjects with ≥1 treatment-related TEAE | 11 (26.2) | 26 (63.4) |
| Subjects with ≥1 serious TEAE | 1 (2.4) | 2 (4.9) |
| Subjects with ≥1 treatment-related serious TEAE | 0 | 1 (2.4) |
| Subjects with ≥1 TEAE with an intensity of severe or higher | 1 (2.4) | 1 (2.4) |
| Subjects with ≥1 TEAE leading to interruption of trial drug | 0 | 0 |
| Subjects with ≥1 TEAE leading to permanent withdrawal of trial drug | 1 (2.4) | 1 (2.4) |
| Subjects with ≥1 treatment-related TEAE leading to permanent withdrawal of trial drug | 0 | 1 (2.4) |
| Subjects with ≥1 TEAE leading to trial discontinuation | 1 (2.4) | 1 (2.4) |
| Subjects with ≥1 treatment-related TEAE leading to trial discontinuation | 0 | 1 (2.4) |
| Subjects with TEAEs leading to death | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Table 14.3.1.1.1

Abbreviations: 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.

#### 2.7.6.4.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

投与期間にいずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.4-10 に示す。テプロツムマブ群で 10%以上の被験者に認められた TEAE は、筋痙縮（34.1%）、脱毛症（24.4%）、悪心（14.6%）、並びに下痢、疲労、及び皮膚乾燥（各 12.2%）であった。

**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）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Number (%) of Subjects<br>Placebo<br>(N=42) | <br>Teprotumumab<br>(N=41) |
|---|---|---|
| Subjects with ≥1 TEAE[a] | 29 (69.0) | 37 (90.2) |
| 胃腸障害 | 9 (21.4) | 19 (46.3) |
| 上腹部痛 | 3 (7.1) | 2 (4.9) |
| 下痢 | 5 (11.9) | 5 (12.2) |
| 悪心 | 4 (9.5) | 6 (14.6) |
| 口内炎 | 1 (2.4) | 3 (7.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (9.5) | 8 (19.5) |
| 疲労 | 1 (2.4) | 5 (12.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 10 (23.8) | 16 (39.0) |
| インフルエンザ | 3 (7.1) | 1 (2.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (11.9) | 18 (43.9) |
| 筋痙縮 | 4 (9.5) | 14 (34.1) |
| 神経系障害 | 8 (19.0) | 14 (34.1) |
| 浮動性めまい | 0 | 3 (7.3) |
| 味覚異常 | 0 | 4 (9.8) |
| 頭痛 | 4 (9.5) | 4 (9.8) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 5 (12.2) |
| 無月経 | 0 | 4 (9.8) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (9.5) | 6 (14.6) |
| 咳嗽 | 3 (7.1) | 2 (4.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 11 (26.2) | 18 (43.9) |
| 脱毛症 | 5 (11.9) | 10 (24.4) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 5 (12.2) |
| 睫毛眉毛脱落症 | 0 | 3 (7.3) |

Source: 5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Table 14.3.1.2.1.1
Abbreviations: 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.

#### 2.7.6.4.5.2.3 治験薬との因果関係のある有害事象

投与期間に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 を表 2.7.6.4-11 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（26.2%）と比べてテプロツムマブ群（63.4%）で高かった。テプロツムマブ群で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係のある TEAE は、筋痙縮［12 例（29.3%）］、脱毛症［10 例（24.4%）］、下痢、悪心、口内炎、頭痛、無月経、皮膚乾燥、及び睫毛眉毛脱落症［各 3 例（7.3%）］、並びに耳不快感、浮動性めまい、及び毛髪成長異常［各 2 例（4.9%）］であった。

**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）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Number (%) of Subjects<br>Placebo<br>(N=42) | <br>Teprotumumab<br>(N=41) |
|---|---|---|
| Subjects with ≥1 treatment-related TEAE[a] | 11 (26.2) | 26 (63.4) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 4 (9.8) |
| 耳不快感 | 0 | 2 (4.9) |
| 胃腸障害 | 7 (16.7) | 9 (22.0) |
| 上腹部痛 | 2 (4.8) | 0 |
| 下痢 | 4 (9.5) | 3 (7.3) |
| 悪心 | 3 (7.1) | 3 (7.3) |
| 口内炎 | 1 (2.4) | 3 (7.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (7.1) | 12 (29.3) |
| 筋痙縮 | 2 (4.8) | 12 (29.3) |
| 神経系障害 | 1 (2.4) | 7 (17.1) |
| 浮動性めまい | 0 | 2 (4.9) |
| 頭痛 | 1 (2.4) | 3 (7.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 3 (7.3) |
| 無月経 | 0 | 3 (7.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 (9.5) | 15 (36.6) |
| 脱毛症 | 3 (7.1) | 10 (24.4) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 3 (7.3) |
| 毛髪成長異常 | 0 | 2 (4.9) |
| 睫毛眉毛脱落症 | 0 | 3 (7.3) |

Source: 5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Table 14.3.1.4.1
Abbreviations: 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.

#### 2.7.6.4.5.2.4 死亡

死亡は認められなかった。

#### 2.7.6.4.5.2.5 その他の重篤な有害事象

投与期間に、重篤な TEAE がプラセボ群の 1 例（視野欠損）及びテプロツムマブ群 2 例（注入に伴う反応及び気胸）に認められた。

プラセボ群の 1 例に認められた重篤な視野欠損は、治験薬の投与中止及び治験中止に至った。本事象の重症度は重度であり、治験薬と「関連なし」と判断された。

テプロツムマブ群の 1 例に認められた重篤な注入に伴う反応は、治験薬の投与中止及び治験中止に至った。本事象の重症度は中等度であり、治験薬と「関連あり」と判断された。

テプロツムマブ群の 1 例に認められた重篤な気胸は、生命を脅かす TEAE であり、治験薬と「関連なし」と判断された。

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

投与期間に、治験薬の投与中止及び治験中止に至った 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、いずれも重篤な TEAE であった。

#### 2.7.6.4.5.2.7　注目すべき有害事象

**潜在的な注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応**：

潜在的な注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応（治験薬の注入開始から 2 時間以内に発現した TEAE）の発現割合に、投与群間で明確な差は認められなかった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR for Treatment Period Table 12-6）。投与期間にアナフィラキシーは認められなかった。注入に伴う反応はテプロツムマブ群 2 例にのみ認められた。2 例ともに対症療法を施され、後遺症なく同日に回復した。1 例は治験薬投与を中止した。他の 1 例は試験を継続し、前投薬及び治験薬の注入速度の低下（90 分）によって管理され、注入に伴う反応の再発は認められなかった。

**高血糖**：

高血糖に関連する TEAE はテプロツムマブ群の 2 例にのみ認められた（高血糖及び血中ブドウ糖増加）。2 例ともに糖尿病と診断されなかったが、ベースラインの糖化ヘモグロビン（HbA1c）は 5.8%であり、耐糖能異常の病歴が示唆された。いずれの事象も軽度で治験薬と「関連あり」と判断され、医学的に管理可能であり、治験薬の投与中断には至らなかった。

**筋痙縮**：

筋痙縮の発現割合は、プラセボ群［9.5%（4/42 例）］と比べてテプロツムマブ群［34.1%（14/41 例）］で高かった。テプロツムマブ群では 14 例に 28 件の筋痙縮が認められ、重症度は 25 件が軽度で 3 件が中等度であった。

**下痢**：

下痢に関連する TEAE の発現割合は、プラセボ群［11.9%（5/42 例）］とテプロツムマブ群［12.2%（5/41 例）］で同程度であった。プラセボ群の 1 例に認められた中等度の下痢 1 件を除き、全ての事象が軽度と判断された。プラセボ群の 4 例及びテプロツムマブ群の 3 例に認められた事象が治験薬と「関連あり」と判断された。

**聴覚障害**：

聴覚障害に関連する TEAE の発現割合は、テプロツムマブ群で 12.2%（5/41 例）であった。全ての事象が非重篤であり、重症度は軽度（耳鳴、聴力低下、及び耳管開放）又は中等度（聴力低下及び難聴）であった。5 件中 3 件が治験薬と「関連あり」と判断された。プラセボ群では聴覚障害に関連する TEAE は認められなかった。

#### 2.7.6.4.5.3　有害事象（追跡調査期間）

追跡調査期間に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.4-12 に示す。テプロツムマブ群で、追跡調査有害事象の発現割合は 72.2%（26/36 例）であり、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 19.4%（7/36 例）であった。重度の有害事象は 3 例（8.3%）に発現し（重篤な肋間

神経痛、重篤な視神経症、及び非重篤な甲状腺機能低下症)、いずれも治験薬と「関連なし」と判断された。プラセボ群の被験者では、追跡調査期間に移行した 4 例中 3 例（75.0%）に追跡調査有害事象が認められた。いずれの事象も軽度又は中等度であり、治験薬と「関連なし」と判断された。

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［6 例（16.7%)］、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 例（5.6%)］であった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Table 12-7)。

追跡調査期間に死亡は認められなかった。テプロツムマブ群では、2 例に重篤な追跡調査有害事象（肋間神経痛及び視神経症）が認められ、いずれの事象も重度であり、治験薬と「関連なし」と判断された。治験中止に至った追跡調査有害事象は認められなかった。プラセボ群では、重篤な追跡調査有害事象及び治験中止に至った追跡調査有害事象は認められなかった。

**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）**

| | Number (%) of Subjects | |
|---|---|---|
| | **Placebo (N=4)** | **Teprotumumab (N=36)** |
| Subjects with ≥1 AE[a] | 3 (75.0) | 26 (72.2) |
| Subjects with ≥1 treatment-related AE | 0 | 7 (19.4) |
| Subjects with ≥1 serious AE | 0 | 2 (5.6) |
| Subjects with ≥1 treatment-related serious AE | 0 | 0 |
| Subjects with ≥1 AE with an intensity of severe or higher | 0 | 3 (8.3) |
| Subjects with ≥1 AE leading to trial discontinuation | 0 | 0 |
| Subjects with ≥1 treatment-related AE leading to trial discontinuation | 0 | 0 |
| Subjects with AEs leading to death | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Period Table 12-6
Abbreviations: AE = adverse event.
a) An AE during the Follow-Up Period was defined as any AE occurring or worsening after 3 weeks following the last dose of trial drug.

テプロツムマブ群の 1 例に中等度の糖尿病が認められた。本被験者のベースラインの HbA1c は 5.8%であり、耐糖能異常を示唆していた。投与期間及び追跡調査期間の HbA1c は基準範囲を上回っていた。空腹時血糖値は全ての評価時点で基準範囲内であった。本被験者はメトホルミンを投与され、再発のため試験を中止した時点で、メトホルミン投与を継続中であった。

テプロツムマブ群の 1 例に筋痙縮が認められた。重症度は軽度であり、治験薬と「関連あり」と判断され、転帰は消失であった。

テプロツムマブ群の 1 例に聴力低下が認められた。重症度は軽度であり、治験薬と「関連なし」と判断され、OPTIC-X 試験完了後に消失した。

下痢に関連する追跡調査有害事象は認められなかった。

#### 2.7.6.4.5.4 臨床検査

試験期間中に、臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。

#### 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

試験期間中に、臨床的に重要なバイタルサイン、ECG、身体的所見（前脛骨粘液水腫）、及び眼科検査の変化は認められなかった。

#### 2.7.6.4.5.6 免疫原性

投与期間に、テプロツムマブ群で ADA 陽性となった被験者は認められなかった。

追跡調査期間の Week 72 に、テプロツムマブ群の 2 例で ADA 陽性が確認されたが、いずれの被験者でも抗体価は測定できなかった（<1）。

### 2.7.6.4.6 薬物動態の結果

Week 9 にテプロツムマブを投与した後の血清中ピーク濃度の中央値［第 1 四分位数（Q1），第 3 四分位数（Q3）］は 543（459, 665）μg/mL であった。Week 24（定常状態）のトラフ濃度の中央値（Q1, Q3）は 172（124, 207）μg/mL であった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR for Treatment Period Table 14.2.13）。

### 2.7.6.4.7 バイオマーカーの結果

Week 12 及び Week 24 に、いずれの投与群でも TSAb（平均値）はベースラインから減少した。各評価時点で、TSAb のベースラインからの平均減少量及び平均減少率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きかった。Week 24 に、TSAb のベースラインからの平均変化率［標準偏差（SD）］はプラセボ群で−9.81（21.713）、テプロツムマブ群で−16.81（29.037）であった（5.3.5.1.2 OPTIC CSR Addendum for Follow-up Contact Period Table 14.2.14.1）。

Week 12 及び Week 24 に、いずれの投与群でも TBII（平均値）はベースラインから減少した。各評価時点で、TBII 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。Week 24 に、TBII のベースラインからの平均変化量（SD）はプラセボ群で−4.253（4.3897）IU/L、テプロツムマブ群で−8.974（8.9523）IU/L であった。

全ての被験者が Day 1、Week 12、及び Week 24 のいずれでも甲状腺阻害抗体陰性であった。

### 2.7.6.4.8 結論

- 活動性 TED 患者を対象として、有効性主要評価項目（眼球突出奏効率）及び全ての有効性副次評価項目［全般的奏効率、CAS 奏効率、眼球突出のベースラインからの変化量、複視奏効率、GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量］で、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で有意な改善が示された。感度分析でも同様の結果が得られ、頑健性が示された。
- いずれの評価項目でも、ベースライン後の最初の評価時点（Week 6）からテプロツムマブによる改善が認められ、Week 24 にかけてさらに改善した。
- 眼球突出奏効率の群間差には、喫煙状況、地域、年齢、性別、及び人種による部分集団間で一貫性が認められた。

- テプロツムマブの忍容性は良好であり、重篤な有害事象、重度の有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は少なく、許容可能な安全性プロファイルを示した。
- テプロツムマブ群の大部分の被験者で、投与期間の終了時点で主要評価項目及び副次評価項目に認められたテプロツムマブの有効性が追跡調査期間の終了時点でも認められた。追跡調査期間に全体的な安全性プロファイルの変化は認められなかった。

### 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）

#### 2.7.6.5.1　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）を有する日本人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**：

16 施設（日本）

**公表文献**：

なし

**試験期間**：

最初の被験者の同意取得日：2022 年 2 月 [redacted] 日

最後の被験者の最終来院日（二重遮蔽投与期間後の追跡調査期間）：2023 年 5 月 [redacted] 日

データベースロック日：2023 年 6 月 [redacted] 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 を有する日本人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、安全性、及び生活の質（QoL）をプラセボ投与時と比較することであった。

<u>主要目的</u>

- 24 週間投与後の眼球突出奏効率［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。

<u>副次目的</u>

- 24 週間投与後の全般的奏効率［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、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。
- 24 週間投与後の CAS 奏効率（Week 24 に試験眼で CAS が 0 点又は 1 点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。

- 24 週間投与後（Week 24）の試験眼での眼球突出のベースラインからの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。
- 24 週間投与後の両眼複視奏効率（ベースラインに両眼複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、1 グレード以上減少した被験者の割合）をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。
- 24 週間投与後の両眼複視完全奏効率（ベースラインに両眼複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、Week 24 にグレード 0 に減少した被験者の割合）をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。
- 24 週間投与後（Week 24）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。
- 24 週間投与後（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

- 24 週間投与後の 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。
- 24 週間投与後の CAS のベースラインからの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。
- 24 週間投与後（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。
- テプロツムマブの薬物動態（PK）を評価する。
- テプロツムマブの免疫原性を評価する。
- 24 週間投与後の 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。
- 24 週間投与後の EuroQol – 5-dimension descriptive system, 5 level（EQ-5D-5L）のベースラインからの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。
- 24 週間投与後の EuroQol visual analog scale（EQ-5D VAS）のベースラインからの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。
- 血清中バイオマーカーのベースラインからの変化量の推移をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。
- 24 週間投与後の磁気共鳴画像検査（MRI）で評価した下直筋、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をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。
- 24 週間投与後の MRI で評価した下直筋、内直筋、上直筋、及び外直筋の炎症、並びに眼窩脂肪の炎症のベースラインからの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 週間の二重遮蔽投与期間、24 週間のオープンラベル投与期間、及び 30 日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（喫煙者、非喫煙者）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、二重遮蔽投与期間に 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（二重遮蔽投与期間の最終来院）。

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（二重遮蔽投与期間後の追跡調査期間）へ移行した。追跡調査期間には治験薬を投与されなかった。

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。オープンラベル投与期間中、被験者は Week 24、Week 27、Week 30、Week 33、Week 36、Week 39、Week 42 及び Week 45 に治験薬を投与され、Week 48 に評価のために来院した（オープンラベル投与期間の最終来院）。その後、被験者は 30 日間の追跡調査期間（オープンラベル投与期間後の追跡調査期間）へ移行した。追跡調査期間には治験薬を投与されなかった。

本試験は継続中である。主要解析のためのデータベースロック時点で、全ての被験者が二重遮蔽投与期間を完了していた。二重遮蔽投与期間のデータ並びにデータベースロック時点までに収集されたオープンラベル投与期間及び追跡調査期間のデータ（有害事象、併用薬、治験薬投与、及び被験者の内訳）を治験総括報告書（CSR）（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period）に示した。

**被験者数**：

<u>計画</u>

各投与群 25 例

<u>組入れ</u>

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）。

<u>解析対象</u>

組み入れられた 54 例全例が intent-to-treat（ITT）集団及び安全性解析対象集団に含まれた。また、テプロツムマブに割り付けられた 27 例全例が PK 解析対象集団に含まれた。

サンプルサイズの設定

テプロツムマブ群の眼球突出奏効率を 65%（過去のテプロツムマブの試験のテプロツムマブ群で得られた眼球突出奏効率より低値）、プラセボ群の眼球突出奏効率を 25%（過去のテプロツムマブの試験のプラセボ群で得られた眼球突出奏効率より高値）と仮定し、テプロツムマブ群とプラセボ群の眼球突出奏効率の差を 40%と仮定したとき、両側有意水準 0.05 で検出力が 83%となる被験者数は 50 例（各投与群 25 例）であった。

**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 20～80 歳の日本人患者で、重症度が高い側の眼の CAS（7 点尺度）が 3 点以上であり、医師の推定に基づき 3 mm 以上の眼球突出の増加（TED 診断前との比較）又は 18 mm 以上の眼球突出を呈する、活動性 TED の発症後 9 ヵ月未満の患者。
- 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。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 47.6 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。

二重遮蔽投与期間及びオープンラベル投与期間に、それぞれテプロツムマブを Q3W で 8 回静脈内（IV）投与した。いずれの投与期間でも、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 回目の投与では約 90 分かけて投与し、注入に伴う事象がみられなかった場合は、3 回目以降の投与では約 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。

二重遮蔽投与期間に、プラセボを Q3W で 8 回 IV 投与した。

**投与期間**：

24 週間の二重遮蔽投与期間に治験薬（テプロツムマブ又はプラセボ）を 8 回投与した。オープンラベル投与期間に移行した眼球突出ノンレスポンダーには、24 週間のオープンラベル投与期間にテプロツムマブを追加で 8 回投与した。

**評価基準**：

有効性

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を「試験眼」とし、逆側の眼を「僚眼」とした。両眼の重症度が同程度の場合、治験責任医師が試験眼を選択した。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 点であった被験者の割合）
- Week 24 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 の両眼複視奏効率（ベースラインに両眼複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、1 グレード以上減少した被験者の割合）
- Week 24 の両眼複視完全奏効率（ベースラインに両眼複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、グレード 0 に減少した被験者の割合）
- Week 24 の GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの平均変化量
- 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平均変化量

探索的評価項目：

- Week 24 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 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 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 の EQ-5D-5L のベースラインからの平均変化量
- Week 24 の EQ-5D VAS のベースラインからの平均変化量
- Week 24 の MRI で評価した下直筋、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変化量
- Week 24 の MRI で評価した下直筋、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変化量
- Week 24 の MRI で評価した眼窩脂肪の炎症のベースラインからのグレード変化

安全性

安全性評価項目を、有害事象、併用薬の使用、免疫原性、視力検査、バイタルサイン、臨床検査、及び妊娠検査（該当する場合）とした。

薬物動態

探索的評価項目として、テプロツムマブの血清中ピーク濃度及びトラフ濃度を評価した。

バイオマーカー

インスリン様成長因子-1 受容体（IGF-1R）経路又は疾患バイオマーカーを解析することとした。主要解析のためのデータベースロック時点では血清中バイオマーカーのデータが得られていなかったため、解析を実施していない。

**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（テプロツムマブ又はプラセボ）に無作為に割り付けられた全ての被験者。有効性評価項目について、ITT 集団を用いて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（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。安全性評価項目について、安全性解析対象集団を用いて投与された治験薬に基づき解析した。同一被験者に 2 種類の治験薬が投与された場合は、該当被験者を投与された回数が多い治験薬群に含めて解析した。
- PK 解析対象集団：テプロツムマブを 1 回以上投与され、治験薬投与後の 1 時点以上で PK 測定用検体が採取された全ての被験者。PK 評価項目について、PK 解析対象集団を用いて解析した。

有効性

主要評価項目である眼球突出奏効率を、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）で調整し、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した。カテゴリカルデータの副次評価項目（全般的奏効率、CAS 奏効率、両眼複視奏効率、及び両眼複視完全奏効率）も同様に CMH 検定を用いて解析した。いずれの評価項目でも、Week 24 の評価が欠測であった被験者をノンレスポンダーとみなした。

連続データの副次評価項目［眼球突出及び GO-QoL（総合スコア及びサブスケールスコア）］は、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、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。主に Week 24 の群間差を検定した。

第 1 種の過誤を制御するため、主要評価項目で投与群間に統計学的有意差が示された場合にのみ、副次評価項目を逐次検定した（有意水準 0.05）。副次評価項目を階層的手順で逐次検定し、

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（有意水準 0.05）。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）両眼複視奏効率、5）両眼複視完全奏効率、6）GO-QoL（総合スコア）のベースラインからの変化量、7）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。

安全性

安全性の解析では仮説検定を実施せず、データの要約及び一覧表を示した。

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治験薬投与下で発現した有害事象（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。

TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、及び注目すべき TEAE（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）の発現被験者数及び発現割合を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に投与群ごとに示した。TEAE 及び重篤な TEAE を、治験責任医師の評価に基づく重症度別及び治験薬との因果関係の有無別にも要約した。重症度を有害事象共通用語規準（CTCAE）に基づきグレード分類し、重度以上の TEAE を SOC 及び PT 別に示した。治験薬との因果関係を「関連あり［合理的な因果関係がある（related）］」又は「関連なし［合理的な因果関係がない（unrelated）］」に分類した。

臨床検査値及びバイタルサインの各パラメータ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［（血液学的検査、血液生化学的検査、甲状腺機能検査、糖化ヘモグロビン（HbA1c）］、高血圧、及び最高矯正視力（BCVA）について、ベースラインと比較したシフトテーブルをも示した。また、CTCAE グレード 3 以上の空腹時血糖値の発現割合を要約した。

抗薬物抗体（ADA）陽性であった被験者の割合及び抗体価の記述統計量を投与群ごと及び来院ごとに算出した。

薬物動態

テプロツムマブの血清中ピーク濃度及びトラフ（投与前）濃度の記述統計量を来院ごとに算出した。テプロツムマブを投与された被験者の 3 例以上に ADA 陽性が認められた場合は、ADA 発現状況（陽性、陰性）別の記述統計量も算出することとした。

また、ADA 陽性被験者、中和抗体陽性被験者（該当被験者が認められた場合）、及び ADA 陰性被験者のサブセット別に、来院ごとのテプロツムマブの血清中トラフ濃度［平均値及び変動係数（%)］を示した。

#### 2.7.6.5.2　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.6.5-1（二重遮蔽投与期間）及び表 2.7.6.5-2（オープンラベル投与期間）に示す。

64 例がスクリーニングされ、54 例がプラセボ又はテプロツムマブに無作為に割り付けられた（各 27 例)。無作為化された 54 例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。

無作為化された 54 例全例（プラセボ群 27 例、テプロツムマブ群 27 例）が ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。PK 解析対象集団にはテプロツムマブ群の 27 例全例が含まれた。

テプロツムマブ群 27 例のうち、24 例（88.9%）は 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。残りの 3 例（11.1%）は Week 24 に眼球突出ノンレスポンダーであり、オープンラベル投与期間への参加を選択した。プラセボ群 27 例のうち、3 例（11.1%）は 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。残りの 24 例は Week 24 に眼球突出ノンレスポンダーであり、このうち 23 例がオープンラベル投与期間への参加を選択し、1 例はオープンラベル投与期間への参加を選択せず追跡調査期間に移行した。

**表 2.7.6.5-1 二重遮蔽投与期間：被験者の内訳（全被験者）**

| | Placebo n (%) | Teprotumumab n (%) | Overall n (%) |
|---|---|---|---|
| Subjects Randomized | 27 | 27 | 54 |
| Population | | | |
| ITT | 27 (100.0) | 27 (100.0) | 54 (100.0) |
| Safety | 27 (100.0) | 27 (100.0) | 54 (100.0) |
| PK | 0 | 27 (100.0) | 27 (50.0) |
| 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

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; PK = pharmacokinetic.

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.

**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）**

| | Placebo/ Teprotumumab n (%) | Teprotumumab/ Teprotumumab n (%) | Overall n (%) |
|---|---|---|---|
| Number and Percentage of Subjects Entered into Open-label Treatment Period[a] | 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.

a) 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.

### 2.7.6.5.3 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 2.7.6.5-3 に示す。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同様であった。日本人患者のみが組み入れられたため、全被験者がアジア人であった。いずれの投与群でも過半数が女性であった（プラセボ群 74.1%、テプロツムマブ群 66.7%）。体重及び体格指数の平均値は投与群間で同程度であった。過去に喫煙していた又は喫煙したことがない被験者が大部分であり（プラセボ群 85.2%、テプロツムマブ群 85.2%）、これらの被験者は層別時に非喫煙者として扱われた。

**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）**

| 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) |
| Height (cm) | | | |
| Mean (SD) | 160.70 (7.704) | 162.52 (8.467) | 161.61 (8.070) |
| Median | 160.20 | 159.40 | 159.80 |
| Min, Max | 148.0, 176.7 | 146.0, 181.8 | 146.0, 181.8 |
| 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 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | |
| Mean (SD) | 23.14 (3.701) | 23.21 (4.372) | 23.17 (4.012) |
| Median | 22.87 | 22.38 | 22.85 |
| Min, Max | 15.8, 32.0 | 17.2, 35.2 | 15.8, 35.2 |
| Tobacco Use Status - Actual, n (%)[a] | | | |
| Former | 12 (44.4) | 13 (48.1) | 25 (46.3) |
| Current | 4 (14.8) | 4 (14.8) | 8 (14.8) |
| Never | 11 (40.7) | 10 (37.0) | 21 (38.9) |
| Alcohol use, n (%) | | | |
| Former | 4 (14.8) | 4 (14.8) | 8 (14.8) |
| Current | 12 (44.4) | 15 (55.6) | 27 (50.0) |
| Never | 11 (40.7) | 8 (29.6) | 19 (35.2) |

Source: 5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.1.4.1

Abbreviations: BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat; 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).

TED の罹病期間の平均値はプラセボ群で 5.2 ヵ月、テプロツムマブ群で 4.3 ヵ月であった（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.1.4.1）。

#### 2.7.6.5.4 有効性の結果

主要評価項目及び最初の 3 つの副次評価項目で、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認められた。両眼複視奏効率には投与群間で統計的有意差が認められなかったが、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きな改善が認められた。統計学的有意性には言及できないが、以降の検定順序の副次評価項目には、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で大きな改善が認められた（名目上の $p<0.05$）。

##### 2.7.6.5.4.1 主要評価項目：Week 24 の眼球突出奏効率

Week 24 の眼球突出奏効率はプラセボ群で 11.1%、テプロツムマブ群で 88.9%であり、テプロツムマブ群で統計学的に有意な改善が認められた［群間差 77.78%、$p<0.0001$、95%信頼区間（CI）：60.7%, 94.8%］（表 2.7.6.5-4）。

全ての来院で眼球突出奏効率はプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で高かった。テプロツムマブ群の眼球突出奏効率は Week 3 に 25.9%であり、Week 24 に 88.9%に増加した（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.1.5.1）。

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（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Figure 12）。

**表 2.7.6.5-4 Week 24 の眼球突出奏効率（試験眼、ITT 集団）**

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

Source: 5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.1.1

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.

a) The proptosis responder rate is defined as the percentage of subjects with a ≥2-mm reduction from Baseline in proptosis in the study eye, without deterioration (≥2-mm increase) of proptosis in the fellow eye at Week 24. A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a “Non-Responder”.

b) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

### 2.7.6.5.4.2 副次評価項目

#### 2.7.6.5.4.2.1 全般的奏効率

Week 24 の全般的奏効率はプラセボ群で 3.7%、テプロツムマブ群で 77.8%であり、テプロツムマブ群で統計学的に有意に高かった（群間差 74.07%、p<0.0001、95%CI：56.9%, 91.3%）（表 2.7.6.5-5）。

**表 2.7.6.5-5 Week 24 の全般的奏効率（試験眼、ITT 集団）**

| Statistic | Placebo (N=27) | Teprotumumab (N=27) |
|---|---|---|
| Responder, n (%)[a] | 1 (3.7) | 21 (77.8) |
| Non-responder, n (%) | 26 (96.3) | 6 (22.2) |
| Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b] | | |
| Estimate (SE) | | 74.07 (8.780) |
| 95% CI | | (56.9, 91.3) |
| p-value | | <0.0001 |

Source: 5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.2.1
Abbreviations: CAS = Clinical Activity Score; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.
a) The overall responder rate defined as the percentage of patients with ≥2-point reduction in CAS AND ≥2-mm reduction in proptosis measurement from Baseline in the study eye, provided there is no corresponding deterioration (≥2-point/mm increase in CAS or ≥2-mm increase in proptosis in the fellow eye) at Week 24. A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a "Non-Responder".
b) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

#### 2.7.6.5.4.2.2 CAS 奏効率

Week 24 の CAS 奏効率はプラセボ群で 22.2%、テプロツムマブ群で 59.3%であり、テプロツムマブ群で統計学的に有意に高かった（群間差 37.04%、p=0.0031、95%CI：12.5%, 61.6%）（表 2.7.6.5-6）。

**表 2.7.6.5-6 Week 24 の CAS 奏効率（試験眼、ITT 集団）**

| Statistic | Placebo (N=27) | Teprotumumab (N=27) |
|---|---|---|
| Responder, n (%)[a] | 6 (22.2) | 16 (59.3) |
| Non-responder, n (%) | 21 (77.8) | 11 (40.7) |
| Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b] | | |
| Estimate (SE) | | 37.04 (12.520) |
| 95% CI | | (12.5, 61.6) |
| p-value | | 0.0031 |

Source: 5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.3.1
Abbreviations: CAS = Clinical Activity Score; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.
a) CAS categorical responder is defined as a reduction to a CAS of 0 or 1 at Week 24. A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a "Non-Responder".
b) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

#### 2.7.6.5.4.2.3 眼球突出のベースラインからの変化量

Week 24 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−0.37 mm、テプロツムマブ群で−2.36 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（群間差−1.99 mm、p<0.0001、95%CI：−2.75 mm, −1.22 mm）（表 2.7.6.5-7）。

**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）**

| Visit<br>Statistic | Placebo<br>(N=27) | Teprotumumab<br>(N=27) |
|---|---|---|
| Treatment Comparison<br>(Teprotumumab vs Placebo) by Visit | | |
| Week 24 | | |
| n | 27 | 27 |
| LS mean (SE) | -0.37 (0.303) | -2.36 (0.302) |
| LS Mean Difference (SE) | | -1.99 (0.380) |
| 95% CI for Difference | | (-2.75, -1.22) |
| p-value | | <0.0001 |

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

#### 2.7.6.5.4.2.4 両眼複視奏効率

ITT 集団 54 例のうち、ベースライン時に両眼複視が認められた被験者は 42 例（プラセボ群 20 例、テプロツムマブ群 22 例）であった（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.1.5.1）。これらの被験者での Week 24 の両眼複視奏効率はプラセボ群で 45.0%、テプロツムマブ群で 63.6%であり、テプロツムマブ群で高かった（群間差 16.82%、p=0.2430、95%CI：−11.4%, 45.1%）（表 2.7.6.5-8）。

**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）**

| Statistic | Placebo (N=20) | Teprotumumab (N=22) |
|---|---|---|
| Responder, n (%)[a] | 9 (45.0) | 14 (63.6) |
| Non-responder, n (%) | 11 (55.0) | 8 (36.4) |
| Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b] | | |
| Estimate (SE) | | 16.82 (14.407) |
| 95% CI | | (-11.4, 45.1) |
| p-value | | 0.2430 |

Source:　5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.5.1
Abbreviations:　CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.
a) The binocular diplopia responder is defined as subjects with Baseline binocular diplopia >0 who have a reduction of ≥1 grade at Week 24.　A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a “Non-Responder”.
b) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

### 2.7.6.5.4.2.5　両眼複視完全奏効率

ベースライン時に両眼複視が認められた被験者のうち、Week 24 の両眼複視完全奏効率はプラセボ群で 20.0%、テプロツムマブ群で 50.0%であり、テプロツムマブ群で高かった（群間差 29.09%、p=0.0430、95%CI：0.9%, 57.3%）（表 2.7.6.5-9）。

**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）**

| Statistic | Placebo (N=20) | Teprotumumab (N=22) |
|---|---|---|
| Responder, n (%)[a] | 4 (20.0) | 11 (50.0) |
| Non-responder, n (%) | 16 (80.0) | 11 (50.0) |
| Stratified Difference in Response Rates (Teprotumumab vs Placebo)[b] | | |
| Estimate (SE) | | 29.09 (14.374) |
| 95% CI | | (0.9, 57.3) |
| p-value | | 0.0430 |

Source:　5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.6.1
Abbreviations:　CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; SE = standard error.
Note:　Baseline is the last observation before the first dose of trial treatment.
a) The complete binocular diplopia responder is defined as subjects with Baseline binocular diplopia >0 and a score of 0 at Week 24. A subject with a missing assessment at Week 24 is considered a “Non-Responder”.
b) The estimate, SE, 95% CI and p-values are estimated from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted for the randomization stratification factor (tobacco use status).

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

GO-QoL（総合スコア）は 0～100 のスケールに変換して示され、スコアが大きいほど QoL が良好であることを示す。

Week 24 の GO-QoL（総合スコア）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 6.39、テプロツムマブ群で 17.39 であり、テプロツムマブ群で大きかった（群間差 11.01、p=0.0109、95%CI：2.65, 19.36）（表 2.7.6.5-10）。

**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）**

| Visit<br>Statistic | Placebo<br>(N=27) | Teprotumumab<br>(N=27) |
|---|---|---|
| Treatment Comparison<br>(Teprotumumab vs Placebo) by Visit | | |
| Week 24 | | |
| n | 27 | 27 |
| LS mean (SE) | 6.39 (3.351) | 17.39 (3.355) |
| LS Mean Difference (SE) | | 11.01 (4.155) |
| 95% CI for Difference | | (2.65, 19.36) |
| p-value | | 0.0109 |

Source:　5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.7.1
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:　Baseline is the last observation before the first dose of trial treatment.
Note:　The LS means, SE, 95% CI and p-value were estimated from a MMRM analysis with unstructured variance-covariance matrix including change from Baseline scores as the dependent variable and the following covariates:　Baseline score, treatment group, tobacco use status, visit, visit-by-treatment and visit-by-Baseline score interactions.　A change from Baseline value of 0 is imputed at the first post-Baseline visit for any subjects without post-Baseline values.

#### 2.7.6.5.4.2.7　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

文献によると、GO-QoL サブスケールスコアが 6 以上変化した場合に患者の機能面に重要な変化があったとみなされる。

Week 24 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（最小二乗平均値）はプラセボ群で 4.39、テプロツムマブ群で 16.22 であり、テプロツムマブ群で大きかった（群間差 11.83、p=0.0215、95%CI：1.82, 21.83）。Week 24 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（最小二乗平均値）はプラセボ群で 8.69、テプロツムマブ群で 19.35 であり、テプロツムマブ群で大きかった（群間差 10.66、p=0.0306、95%CI：1.04, 20.28）（表 2.7.6.5-11）。

**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）**

| Visit<br>Statistic | Placebo<br>(N=27) | Teprotumumab<br>(N=27) |
|---|---|---|
| Subscale: Visual Functioning | | |
| Treatment Comparison<br>(Teprotumumab vs Placebo) by Visit | | |
| Week 24 | | |
| n | 27 | 27 |
| LS mean (SE) | 4.39 (3.968) | 16.22 (3.959) |
| LS Mean Difference (SE) | | 11.83 (4.981) |
| 95% CI for Difference | | (1.82, 21.83) |
| p-value | | 0.0215 |
| Subscale: Appearance | | |
| Treatment Comparison<br>(Teprotumumab vs Placebo) by Visit | | |
| Week 24 | | |
| n | 27 | 27 |
| LS mean (SE) | 8.69 (3.925) | 19.35 (3.931) |
| LS Mean Difference (SE) | | 10.66 (4.787) |
| 95% CI for Difference | | (1.04, 20.28) |
| p-value | | 0.0306 |

Source: 5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.2.7.2
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: Baseline is the last observation before the first dose of trial treatment.
Note: The LS means, SE, 95% CI and p-value were estimated from a MMRM analysis with unstructured variance-covariance matrix including change from Baseline scores as the dependent variable and the following covariates: Baseline score, treatment group, tobacco use status, visit, visit-by-treatment and visit-by-Baseline score interactions. A change from Baseline value of 0 is imputed at the first post-Baseline visit for any subjects without post-Baseline values.

### 2.7.6.5.5 安全性の結果

#### 2.7.6.5.5.1 曝露状況

二重遮蔽投与期間に、テプロツムマブ群では 27 例のうち 24 例（88.9%）が計画された全 8 回の治験薬投与を受け、2 例（7.4%）が 7 回、1 例（3.7%）が 6 回の治験薬投与を受けた。プラセボ群では 27 例のうち 23 例（85.2%）が計画された全 8 回の治験薬投与を受け、2 例（7.4%）が 7 回、1 例（3.7%）が 6 回、1 例（3.7%）が 5 回の治験薬投与を受けた。治験薬への曝露期間の日数の平均値及び中央値は、プラセボ群とテプロツムマブ群で同程度であった（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.1.9.1）。

#### 2.7.6.5.5.2 有害事象（二重遮蔽投与期間）

##### 2.7.6.5.5.2.1 有害事象の概要

二重遮蔽投与期間に発現した TEAE の概要を表 2.7.6.5-12 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。重症度が生命を脅か

すと判断された TEAE は認められなかった。重症度が重度と判断された TEAE は、テプロツムマブ群で認められた COVID-19 及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 1 例）のみであり、いずれも治験薬と「関連なし」と判断された。重度の COVID-19 は白血球減少症による入院を要したために重篤と判断された（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.2.5、Table 14.3.1.4.1）。その他の TEAE は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。死亡は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE が 2 例（各投与群で 1 例）に認められた（いずれも感音性聴力低下）。

**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）**

| | 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 of Special Interest | 3 (11.1) | 9 (33.3) |
| 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 subjects 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.
Adverse event of special interest = infusion reactions, hyperglycemia, hearing impairment, new onset inflammatory bowel disease and exacerbation of inflammatory bowel disease.
Note: Treatment-related AEs are defined as AEs with reasonable causal relationship (related) to the trial drug.

#### 2.7.6.5.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

二重遮蔽投与期間に発現した TEAE を表 2.7.6.5-14 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。

#### 2.7.6.5.5.2.3 治験薬との因果関係のある有害事象

二重遮蔽投与期間に発現した治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.5-16 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。PT 別でプラセボ群で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係のある TEAE はなかった。テプロツムマブ群で多く認められた治験薬との因果関係のある TEAE は

脱毛症［4 例（14.8%）］及び耳鳴［3 例（11.1%）］であった。認められ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った。

#### 2.7.6.5.5.2.4 死亡

二重遮蔽投与期間に死亡は認められなかった。

#### 2.7.6.5.5.2.5 その他の重篤な有害事象

二重遮蔽投与期間に、テプロツムマブ群の 1 例に重篤な TEAE が認められた。本被験者では Day 37 に中等度の COVID-19 が発現した。本事象は Day 40 に重度に悪化し、白血球減少症によって入院した。本事象は治験薬と「関連なし」と判断された。本被験者の詳細を CSR（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period）Section 14.3.3 に示す。

#### 2.7.6.5.5.2.6 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）

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 例に認められた事象の重症度は中等度であり、治験薬と「関連あり」と判断された。プラセボ群の 1 例に認められた事象の重症度は中等度であり、治験薬と「関連なし」と判断された。

#### 2.7.6.5.5.2.7 注目すべき有害事象

**注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応**：

治験責任医師によって注入に伴う反応と判断された事象が各投与群で 1 例（3.7%）に認められた。全ての事象が非重篤であり、重症度は軽度であった。テプロツムマブ群の 1 例に認められた 2 件は治験薬と「関連あり」と判断され、プラセボ群の 1 例に認められた 1 件は治験薬と「関連なし」と判断された（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.7.1、Listing 16.2.7.5）。

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（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.11.1）。

**高血糖**：

プラセボ群の 1 例（3.7%）及びテプロツムマブ群の 6 例（22.2%）に高血糖に関連する TEAE が認められた（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.7.1）。

テプロツムマブ群では、糖尿病及び高血糖が各 2 例、耐糖能障害及び血中ブドウ糖増加が各 1 例に認められた。いずれの事象も軽度又は中等度であり、1 件を除き治験薬と「関連あり」と判断された。6 例中 3 例が 2 型糖尿病又は糖尿病の病歴を有しており、本試験への組入れ時点で治療を受けていた。3 例中 2 例で糖尿病の悪化が認められ、1 例で高血糖が発現した。6 例のうち残りの 3 例は糖尿病、血中ブドウ糖増加、及び耐糖能障害の病歴を有しておらず、ベースラインの空腹時血糖値及び HbA1c は基準範囲内であった。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（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Listing 16.2.4.3、Listing 16.2.7.5、Listing 16.2.8.4）。

**聴覚障害**：

プラセボ群の 1 例（3.7%）及びテプロツムマブ群の 4 例（14.8%）に聴覚障害に関連する TEAE が認められた（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.7.1）。

テプロツムマブ群では、耳鳴が 3 例、聴力低下及び感音性聴力低下が各 2 例、耳管開放が 1 例に認められた。いずれの事象も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は治験薬の投与中止に至った。（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Listing 16.2.7.5）。

**炎症性腸疾患の新規発症及び悪化**：

二重遮蔽投与期間に、炎症性腸疾患の新規発症及び悪化は認められなかった。

#### 2.7.6.5.5.3 有害事象（オープンラベル投与期間）

データベースロック時点でオープンラベル投与期間に認められた TEAE の概要を表 2.7.6.5-13 に示す。二重遮蔽投与期間にプラセボ群で眼球突出ノンレスポンダーであった 24 例のうちの 23 例（以下、「初回治療の被験者」と記す）、及びテプロツムマブ群で眼球突出ノンレスポンダーであった 3 例全例（以下、「2 回目治療の被験者」と記す）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 16 例（69.6%）及び 2 回目治療の被験者の 2 例（66.7%）に TEAE が認められた。

オープンラベル投与期間に発現した TEAE を表 2.7.6.5-15 に示す。2 例以上の被験者に認められた TEAE は、筋痙縮（4 例）、耳不快感及び COVID-19（各 3 例）、並びに湿疹（2 例）であり、いずれも初回治療の被験者に認められた。

オープンラベル投与期間に発現した治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.5-17 に示す。治験薬との因果関係のある TEAE は初回治療の被験者の 34.8%に認められ、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最も多く認められた治験薬との因果関係のある TEAE は筋痙縮（2 例）であった。認められ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った。

重症度が生命を脅かすと判断された TEAE は認められなかった。重症度が重度と判断された TEAE は、初回治療の被験者 1 例に認められた尿路結石のみであった。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 は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.2.6、Table 14.3.1.4.2）。

オープンラベル投与期間に死亡は認められなかった。初回治療の被験者 1 例に重篤な TEAE（重度の尿路結石）が認められた。本被験者の詳細を CSR（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period）Section 14.3.3 に示す。

初回治療の被験者 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。本事象の重症度は中等度であり、治験薬と「関連あり」と判断された（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Listing 16.2.7.4）。本被験者は二重遮蔽投与期間にも感音性聴力低下によって治験薬の投与を中止していた。

注目すべき TEAE は初回治療の被験者 3 例に認められ、1 例に血中ブドウ糖増加、1 例に高血糖及び聴力低下、1 例に注入に伴う反応が認められた（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.7.2）。

**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）**

| | Placebo/ Teprotumumab (N=23) | Teprotumumab/ Teprotumumab (N=3) |
|---|---|---|
| Category | n (%) | 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 of Special Interest | 3 (13.0) | 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.
Adverse event of special interest = infusion reactions, hyperglycemia, hearing impairment, new onset inflammatory bowel disease and exacerbation of inflammatory bowel disease.
Note: Treatment-related AEs are defined as AEs with reasonable causal relationship (related) to the trial drug.

#### 2.7.6.5.5.4 有害事象（追跡調査期間）

二重遮蔽投与期間後の追跡調査期間に発現した有害事象を表 2.7.6.5-18 に示す。追跡調査有害事象はプラセボ群で 4 例中 1 例、テプロツムマブ群で 24 例中 4 例に認められた。テプロツムマブ群で認められた追跡調査有害事象は、動悸、点状角膜炎、上気道感染、体重増加、及び振戦であった。プラセボ群で認められた追跡調査有害事象は前立腺癌のみであり、本事象は重篤であり、治験薬と「関連なし」と判断された（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Listing 16.2.7.3）。

データベースロック時点でオープンラベル投与期間後の追跡調査期間に認められた有害事象を表 2.7.6.5-19 に示す。初回治療の被験者 9 例及び 2 回目治療の被験者 2 例がオープンラベル投与期間後に追跡調査期間に移行しており、初回治療の被験者 1 例のみに追跡調査有害事象（非重篤な膀胱炎様症状）が認められた。

#### 2.7.6.5.5.5 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。

#### 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

臨床的に重要なバイタルサイン及び BCVA の変化は認められなかった。

#### 2.7.6.5.5.7　免疫原性

テプロツムマブ群の 2 例がベースライン（Day 1 の治験薬投与前）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（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.4.8.5）。

### 2.7.6.5.6　薬物動態の結果

テプロツムマブ投与後の血清中ピーク濃度の中央値［第 1 四分位数（Q1），第 3 四分位数（Q3）］は、Day 1 で 196000（167000, 228000）ng/mL、Week 3 で 447000（409000, 514000）ng/mL、Week 12 で 551000（474000, 642000）ng/mL であった（いずれも 27 例）（5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.4.8.1）。

テプロツムマブ投与前の濃度（トラフ濃度）の中央値（Q1, Q3）は、Day 1 で 5（5, 5）ng/mL（27 例）、Week 3 で 30600（26400, 32400）ng/mL（27 例）、Week 12 で 120500（106000, 137000）ng/mL（26 例）、Week 24 で 155000（142000, 204000）ng/mL（3 例）であった。

### 2.7.6.5.7　結論

- Week 24 の眼球突出奏効率（主要評価項目）はプラセボ群で 11.1%、テプロツムマブ群で 88.9%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。感度分析及び補助的解析でも一貫した結果が得られ、頑健性が示された。
- 主要評価項目で認められた群間差は副次評価項目の結果からも裏付けられ、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で臨床的に意味がある改善が認められ、頑健性が示された。
- テプロツムマブの忍容性は良好であることが示され、二重遮蔽投与期間に認められた重篤な TEAE、重度の TEAE、及び治験薬の投与中止に至った TEAE は少なかった。
- 活動性 TED を有する日本人被験者でテプロツムマブ投与による高い有効性が示された。眼球突出が顕著に減少し、CAS 及び QoL も改善した。また、テプロツムマブ投与による全般的なリスクもほぼ認められなかった。

### 2.7.6.5.8 付録

**表 2.7.6.5-14 二重遮蔽投与期間：TEAE（安全性解析対象集団）**

| | Placebo (N=27) | | Teprotumumab (N=27) | |
|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Subjects n (%) | Events | Subjects n (%) | Events |
| Any TEAEs | 21 (77.8) | 39 | 25 (92.6) | 104 |
| 心臓障害 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 動悸 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 (3.7) | 1 | 8 (29.6) | 13 |
| 耳不快感 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 耳痛 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 耳管開放 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 聴力低下 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 感音性聴力低下 | 1 (3.7) | 1 | 2 (7.4) | 2 |
| 耳異常感覚 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 3 (11.1) | 3 |
| 頭位性回転性めまい | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 眼障害 | 2 (7.4) | 2 | 6 (22.2) | 8 |
| 眼瞼炎 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 白内障 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 角膜障害 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| ドライアイ | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 眼瞼内反 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 上強膜炎 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 眼瞼ミオキミア | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 角膜炎 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 霧視 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 胃腸障害 | 2 (7.4) | 2 | 10 (37.0) | 18 |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 裂肛 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 便秘 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 下痢 | 1 (3.7) | 1 | 3 (11.1) | 3 |
| 胃炎 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 歯肉腫脹 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 痔出血 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 痔核 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 7 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (11.1) | 4 | 4 (14.8) | 5 |
| 悪寒 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 注入部位湿疹 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 注射部位内出血 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 倦怠感 | 1 (3.7) | 2 | 1 (3.7) | 1 |
| 発熱 | 1 (3.7) | 1 | 1 (3.7) | 1 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 肝機能異常 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 脂肪肝 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 5 (18.5) | 5 |
| 化学物質アレルギー | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 季節性アレルギー | 0 | 0 | 4 (14.8) | 4 |

**表 2.7.6.5-14　二重遮蔽投与期間：TEAE（安全性解析対象集団）**

| | Placebo (N=27) | | Teprotumumab (N=27) | |
|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Subjects n (%) | Events | Subjects n (%) | Events |
| 感染症および寄生虫症 | 9 (33.3) | 10 | 6 (22.2) | 12 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 3 (11.1) | 3 | 4 (14.8) | 5 |
| 胃腸炎 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 歯肉炎 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 麦粒腫 | 2 (7.4) | 2 | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 上咽頭炎 | 2 (7.4) | 2 | 2 (7.4) | 3 |
| 外耳炎 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 中耳炎 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 外陰部腟カンジダ症 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (3.7) | 1 | 4 (14.8) | 5 |
| 節足動物咬傷 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 熱中症 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 注入に伴う反応 | 1 (3.7) | 1 | 1 (3.7) | 2 |
| 臨床検査 | 2 (7.4) | 2 | 3 (11.1) | 4 |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (3.7) | 1 | 1 (3.7) | 1 |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 眼圧上昇 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (3.7) | 1 | 5 (18.5) | 5 |
| 糖尿病 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 脂質異常症 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 耐糖能障害 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 高血糖 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (11.1) | 3 | 4 (14.8) | 4 |
| 背部痛 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 3 (11.1) | 3 |
| 筋緊張 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 筋骨格硬直 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 変形性関節症 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 3 (11.1) | 6 | 3 (11.1) | 4 |
| 浮動性めまい | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 味覚不全 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 頭痛 | 2 (7.4) | 3 | 2 (7.4) | 2 |
| 感覚鈍麻 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 頭蓋内動脈瘤 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 味覚障害 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 精神障害 | 1 (3.7) | 1 | 1 (3.7) | 1 |
| 不眠症 | 1 (3.7) | 1 | 1 (3.7) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 良性前立腺肥大症 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 不規則月経 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 咳嗽 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |

**表 2.7.6.5-14　二重遮蔽投与期間：TEAE（安全性解析対象集団）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo (N=27)<br>Subjects n (%) | Events | Teprotumumab (N=27)<br>Subjects n (%) | Events |
|---|---|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 (14.8) | 4 | 8 (29.6) | 14 |
| 脱毛症 | 0 | 0 | 5 (18.5) | 5 |
| 接触皮膚炎 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 皮膚乾燥 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 湿疹 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 粘液様嚢胞 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 爪変色 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 爪の障害 | 1 (3.7) | 1 | 1 (3.7) | 1 |
| そう痒症 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 発疹 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 血管障害 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 1 (3.7) | 1 | 0 | 0 |

Source:　5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.2.1

Abbreviations:　AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note:　Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

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:　Subjects are counted once for each system organ class and once for each preferred term.

**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）**

| | Placebo/ Teprotumumab (N=23) | | Teprotumumab/ Teprotumumab (N=3) | |
|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Subjects n (%) | Events | Subjects n (%) | Events |
| Any TEAEs | 16 (69.6) | 35 | 2 (66.7) | 2 |
| 心臓障害 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 上室性期外収縮 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 4 (17.4) | 4 | 0 | 0 |
| 耳不快感 | 3 (13.0) | 3 | 0 | 0 |
| 聴力低下 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 眼瞼炎 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (8.7) | 2 | 0 | 0 |
| 注入部位溢出 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (17.4) | 5 | 1 (33.3) | 1 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 3 (13.0) | 3 | 0 | 0 |
| 麦粒腫 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 上咽頭炎 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 1 |
| 副鼻腔炎 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 注入に伴う反応 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 2 (8.7) | 2 | 0 | 0 |
| 脂質異常症 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (21.7) | 6 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 4 (17.4) | 5 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| パニック発作 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 (4.3) | 3 | 0 | 0 |
| 尿路結石 | 1 (4.3) | 3 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (8.7) | 2 | 0 | 0 |
| 重度月経出血 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 月経遅延 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 (17.4) | 4 | 1 (33.3) | 1 |
| 湿疹 | 2 (8.7) | 2 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 爪破損 | 0 | 0 | 1 (33.3) | 1 |
| 蕁麻疹 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |

## 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）

Source:　5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.2.2
Abbreviations:　AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note:　Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.
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:　Subjects are counted once for each system organ class and once for each preferred term.

## 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）

| | Placebo (N=27) | | Teprotumumab (N=27) | |
|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Subjects n (%) | Events | Subjects n (%) | Events |
| Any Treatment-related TEAEs | 2 (7.4) | 3 | 14 (51.9) | 44 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 6 (22.2) | 11 |
| 耳不快感 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 耳痛 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 耳管開放 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 聴力低下 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 感音性聴力低下 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 3 (11.1) | 3 |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 4 (14.8) | 10 |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 下痢 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 口内炎 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 6 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (3.7) | 2 | 1 (3.7) | 1 |
| 倦怠感 | 1 (3.7) | 2 | 1 (3.7) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 2 |
| 注入に伴う反応 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 2 |
| 臨床検査 | 1 (3.7) | 1 | 2 (7.4) | 2 |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (3.7) | 1 | 1 (3.7) | 1 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 4 (14.8) | 4 |
| 糖尿病 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 耐糖能障害 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 高血糖 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 2 (7.4) | 2 |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 筋骨格硬直 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 3 (11.1) | 3 |
| 味覚不全 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 頭痛 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 味覚障害 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 不規則月経 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 0 | 6 (22.2) | 8 |
| 脱毛症 | 0 | 0 | 4 (14.8) | 4 |
| 皮膚乾燥 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 湿疹 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 爪変色 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |
| 爪の障害 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 |

Source: 5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.5.1

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

Note: Subjects are counted once for each system organ class and once for each preferred term.

Note: Treatment-related AEs are defined as AEs with reasonable causal relationship (related) to the trial drug.

## 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）

| | Placebo/ Teprotumumab (N=23) | | Teprotumumab/ Teprotumumab (N=3) | |
|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Subjects n (%) | Events | Subjects n (%) | Events |
| Any Treatment-related TEAEs | 8 (34.8) | 11 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 2 (8.7) | 2 | 0 | 0 |
| 耳不快感 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 聴力低下 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (8.7) | 2 | 0 | 0 |
| 注入部位溢出 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 注入に伴う反応 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (8.7) | 2 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 2 (8.7) | 2 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (8.7) | 2 | 0 | 0 |
| 重度月経出血 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |
| 月経遅延 | 1 (4.3) | 1 | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.5.2

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

Note: Subjects are counted once for each system organ class and once for each preferred term.

Note: Treatment-related AEs are defined as AEs with reasonable causal relationship (related) to the trial drug.

**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）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo (N=4)<br>Subjects n (%) | Placebo (N=4)<br>Events | Teprotumumab (N=24)<br>Subjects n (%) | Teprotumumab (N=24)<br>Events |
|---|---|---|---|---|
| Any AEs | 1 (25.0) | 1 | 4 (16.7) | 5 |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 |
| 動悸 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 |
| 眼障害 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 |
| 点状角膜炎 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 |
| 体重増加 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 |
| 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） | 1 (25.0) | 1 | 0 | 0 |
| 前立腺癌 | 1 (25.0) | 1 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 |
| 振戦 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 |

Source: 5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.10.1
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.
Note: Subjects are counted once for each system organ class and once for each preferred term.

**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）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo/Teprotumumab (N=9)<br>Subjects n (%) | Placebo/Teprotumumab (N=9)<br>Events | Teprotumumab/Teprotumumab (N=2)<br>Subjects n (%) | Teprotumumab/Teprotumumab (N=2)<br>Events |
|---|---|---|---|---|
| Any AEs | 1 (11.1) | 1 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 (11.1) | 1 | 0 | 0 |
| 膀胱炎様症状 | 1 (11.1) | 1 | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.1.3 OPTIC-J CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.10.2
Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.
Note: Subjects are counted once for each system organ class and once for each preferred term.

## 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）

### 2.7.6.6.1　試験デザイン及び計画の概要

**試験の標題：**

甲状腺眼症（TED）患者にテプロツムマブ（HZN-001）を投与したときの安全性及び有効性を評価する多施設共同、オープンラベル継続試験（OPTIC-X 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, Ugradar S, Elflein H, Ponto KA, Fowler BT, et al. Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment: OPTIC-X Study. Ophthalmology. 2022;129(4):438-49.

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.

**試験期間：**

最初の被験者の組入れ日：2018 年 4 月 16 日

最後の被験者の最終来院日（Week 24、OPTIC 試験で再発した被験者）：2020 年 6 月 8 日

最後の被験者の最終来院日（Week 48、OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダー）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終調査日（Week 72 又は Week 96）：2021 年 2 月 17 日

**開発のフェーズ：**

第 3 相

**目的：**

本試験全体の目的は、先行試験［HZNP-TEP-301 試験（OPTIC 試験）］に参加した TED 患者のうち、OPTIC 試験の Week 24 に眼球突出ノンレスポンダーであった被験者、又は 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に、テプロツムマブの安全性及び有効性を評価することであった。

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］に対するテプロツムマブの効果を評価する。

副次目的

- Week 24 の Clinical Activity Score（CAS）奏効率（試験眼の CAS が 0 点又は 1 点であった被験者の割合）に対するテプロツムマブの効果を評価する。
- 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に対するテプロツムマブの効果を評価する。
- 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］に対するテプロツムマブの効果を評価する。
- 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に対するテプロツムマブの効果を評価する。

探索的目的

- 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 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］に対するテプロツムマブの効果を評価する。
- Week 24 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に対するテプロツムマブの効果を評価する。
- Week 24 までの CAS のベースラインからの平均変化量に対するテプロツムマブの効果を評価する。
- 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）の全般的奏効率に対するテプロツムマブの効果を評価する。
- 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に対するテプロツムマブの効果を評価する。
- 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に対するテプロツムマブの効果を評価する。
- テプロツムマブの曝露量の推定及び薬物動態（PK）－薬力学（PD）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。

**試験方法**：

本試験は、24 週間の投与期間及び 24 週間の追跡調査期間から構成された。

OPTIC 試験の投与期間終了時（Week 24）の眼球突出ノンレスポンダー（試験眼で眼球突出の減少が 2 mm 未満）を本試験に適格とした。OPTIC 試験の 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して再投与の基準を満たした被験者も本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）。本試験を通して、OPTIC 試験で投与された治験薬（テプロツムマブ又はプラセボ）の遮蔽化が維持された。

24 週間の投与期間に、全ての被験者に対して、オープンラベル下でテプロツムマブを 3 週間ごと（Q3W）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。本試験のベースライン来院（Day 1）は、OPTIC 試験の最終来院（眼球突出ノンレスポンダーでは Week 24、再発被験者では Week 72 までの来院）後 14 日以内に実施された。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 に最終来院した。

OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーに対しては、本試験の投与期間の後に 24 週間の追跡調査期間を設けた。追跡調査期間には被験者は治験薬を投与されず、Week 24 来院（投与期間の最終来院）の 1 ヵ月後、3 ヵ月後、及び 6 ヵ月後に来院した。Month 12 来院を完了した被験者を対象に、6 ヵ月後及び 12 ヵ月後に電話又は電子メールで、直近の連絡以降に受けた TED 治療（治療の種類、結果、及び効果など）を確認した（追跡調査連絡期間）。追跡調査連絡期間には治験薬を投与しなかった。

OPTIC 試験の再発被験者に対しては、本試験の投与期間の後に追跡調査期間を設けなかった。Week 24 来院を完了した被験者を対象に、6 ヵ月後及び 12 ヵ月後に電話又は電子メールで、直近の連絡以降に受けた TED 治療（治療の種類、結果、及び効果など）を確認した（追跡調査連絡期間）。追跡調査連絡期間には治験薬を投与しなかった。

治験総括報告書（CSR）（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period）に投与期間の結果（主要解析結果）及び追跡調査期間の結果を示した。CSR 補遺（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR Addendum for Follow-up Contact Period）に、全ての被験者が追跡調査連絡期間を完了した時点での、CSR 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

OPTIC 試験で 24 週間の投与期間を完了した被験者で、Week 24 に眼球突出ノンレスポンダーであった被験者、又は 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して再投与の基準を満たした被験者の全例。

組入れ

51 例

解析対象

投与期間では、51 例（OPTIC 試験のプラセボ群 37 例、テプロツムマブ群 14 例）が intent-to-treat（ITT）集団に含まれた。

追跡調査期間では、40 例（OPTIC 試験のプラセボ群 36 例、テプロツムマブ群 4 例）からデータを得た（OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーのみ）。

追跡調査連絡期間では、51 例（OPTIC 試験のプラセボ群 37 例、テプロツムマブ群 14 例）からデータを得た。

サンプルサイズの設定

統計学的手法に基づくサンプルサイズの設定は行わなかった。

**診断及び主な組入れ基準**：

- OPTIC 試験の 24 週間の投与期間を完了した被験者で、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、又は 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した被験者。

**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。

**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

OPTIC 試験のベースライン時（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。両眼で有効性を評価したが、主要解析には試験眼を用いた。

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 CAS 奏効率（試験眼の CAS が 0 点又は 1 点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、試験眼が 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 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 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

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）、並びに心電図（ECG）とした。

薬物動態

PK 評価項目を、テプロツムマブの曝露量の推定及び PK－PD 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こととした。

**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（同意取得が得られた）全ての被験者。有効性及び安全性の解析で用いた。
- 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。PK の解析で用いた。

ベースラインの定義

以下の 2 つのベースラインを定義した。

- OPTIC-X ベースライン：本試験での治験薬初回投与前の最後の測定値（計画外来院時の測定値も含む）。本試験で治験薬初回投与前に測定値が得られなかった場合は、OPTIC 試験での最後の測定値を使用した。
- テプロツムマブ投与ベースライン：OPTIC 試験及び本試験を通したテプロツムマブ初回投与前の最後の測定値（計画外来院時の測定値も含む）。

有効性

全ての有効性評価項目について記述統計量を算出し、OPTIC 試験で投与された治験薬別及び全体の結果を示した。

主要評価項目である眼球突出奏効率について、来院ごとに OPTIC 試験で投与された治験薬別に要約した。追跡調査期間では OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーのみを対象とした。なお、評価が欠測であった被験者はノンレスポンダーとみなした。

追跡調査期間では、OPTIC 試験の Week 24 の眼球突出ノンレスポンダーのうち、本試験の Week 24 に各評価項目（眼球突出奏効、全般的奏効、CAS 奏効、複視奏効）で奏効が認められた被験者を対象に、奏効持続率を来院ごとに示した。奏効の持続を、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と定義した。各来院で評価が欠測であった被験者はノンレスポンダーとみなした。

副次評価項目についても同様に要約した。

なお、カテゴリカル解析で、coronavirus disease 2019（COVID-19）流行によって Week 24 の評価に影響を受けた被験者はレスポンダー又はノンレスポンダーに含めなかった。

安全性

安全性評価項目について記述統計量を算出し、OPTIC 試験で投与された治験薬別及び全体の結果を示した。

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。本試験でのテプロツムマブ初回投与（Day 1）から最終投与 3 週（21 日）後までに報告され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、テプロツムマブ最終投与 3 週後から追跡調査期間の完了（Week 48 又は中止時）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及び各ベースライン（OPTIC-X ベースライン及びテプロツムマブ投与ベースライン）からの変化量の記述統計量を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)、血糖値（有害事象共通用語規準のグレード)、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、各ベースラインと比較したシフトテーブルを示した。

テプロツムマブを投与された被験者を対象に抗薬物抗体（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。

#### 2.7.6.6.2　被験者の内訳及び解析対象集団

51 例が組み入れられ、ITT 集団に含まれた（表 2.7.6.6-1）。内訳は、OPTIC 試験でプラセボを投与されていた被験者（以下、「初回治療の被験者」と記す）が 37 例、テプロツムマブを投与されていた被験者（以下、「2 回目治療の被験者」と記す）が 14 例であった。テプロツムマブを 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 25 例（初回治療の被験者 13 例、2 回目治療の被験者 12 例）が PK 解析対象集団に含まれた。

初回治療の被験者 37 例のうち、36 例が OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーであり、1 例が再発被験者であった。2 回目治療の被験者 14 例のうち、5 例が OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーであり、9 例が再発被験者であった。

48 例（94.1%）が投与期間を完了し、3 例が中止した。中止理由は、TEAE［筋痙縮（初回治療の被験者 1 例）及び脳出血（2 回目治療の被験者 1 例）］及び有効性の欠如（2 回目治療の被験者 1 例）であった。これら 3 例のうち 2 例（筋痙縮によって中止した 1 例及び有効性の欠如によって中止した 1 例）は追跡調査期間に移行し、本試験を完了した。残りの 1 例は、重篤な有害事象である脳出血によって入院したため、追跡調査期間に移行しなかった。

**表 2.7.6.6-1　被験者の内訳（全被験者）**

| | Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|
| | First-course (OPTIC Placebo) | Second-course (OPTIC Teprotumumab) | Overall |
| Intent-to-Treat Population | 37 | 14 | 51 |
| Proptosis non-responder in OPTIC | 36 (97.3) | 5 (35.7) | 41 (80.4) |
| Relapsed during the Follow-up Period of OPTIC | 1 (2.7) | 9 (64.3) | 10 (19.6) |
| Completed Treatment Period | 36 (97.3) | 12 (85.7) | 48 (94.1) |
| Discontinued early from Treatment Period | 1 (2.7) | 2 (14.3) | 3 (5.9) |
| Proptosis non-responder in OPTIC and did not continue in Follow-up Period | 0 | 1 (7.1) | 1 (2.0) |
| Proptosis non-responder in OPTIC and continued in Follow-up Period | 1 (2.7) | 1 (7.1) | 2 (3.9) |
| Relapsed during the Follow-up Period of OPTIC | 0 | 0 | 0 |
| Reason for discontinuation from Treatment Period | | | |
| Adverse event | 1 (2.7) | 1 (7.1) [a] | 2 (3.9) |
| Lack of efficacy | 0 | 1 (7.1) | 1 (2.0) |
| Had any data collected in Follow-up Period [b] | 36 (100) | 4 (80.0) | 40 (97.6) |
| Completed the trial | | | |
| Proptosis non-responder in OPTIC and completed Treatment Period and Follow-up Period | 35 (94.6) | 3 (21.4) | 38 (74.5) |
| Proptosis non-responder in OPTIC and discontinued Treatment Period but completed Follow-up Period | 1 (2.7) | 1 (7.1) | 2 (3.9) |
| Relapsed during the Follow-up Period of OPTIC and completed Treatment Period | 1 (2.7) | 9 (64.3) | 10 (19.6) |
| Discontinued early from trial | | | |
| Proptosis non-responder in OPTIC and did not complete Treatment Period and did not continue in Follow-up Period | 0 | 1 (7.1) | 1 (2.0) |
| Follow-up Contact Period | | | |
| Subjects who were proptosis non-responders in the OPTIC | 36 | 5 | 41 |
| Week 72 | 36 (100) | 5 (100) | 41 (100) |
| Week 96 | 36 (100) | 5 (100) | 41 (100) |
| Subjects who relapsed during the OPTIC Follow-up Period | 1 | 9 | 10 |
| Week 48 | 1 (100) | 9 (100) | 10 (100) |
| Week 72 | 1 (100) | 9 (100) | 10 (100) |

Source:　5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 10-1, 5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR Addendum for Follow-up Contact Period Synopsis

Abbreviations:　TEAE = treatment-emergent adverse event.

a) An additional subject who received 7 infusions of teprotumumab refused the final infusion due to treatment-emergent adverse events of erythema and dry eye; this subject was classified as having a major protocol deviation and not as having a TEAE leading to permanent withdrawal of trial drug.

b) Follow-up data were collected for proptosis non-responders in OPTIC only.

### 2.7.6.6.3　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 2.7.6.6-2 に示す。年齢の平均値は 50.6 歳であり、範囲は 21～80 歳であった。男性（25.5%）と比べて女性（74.5%）の割合が高かった。大部分が白人（86.3%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（98.0%）であった。過半数の被験者（52.9%）が喫煙歴を有していなかった。

**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）**

| | OPTIC Data | OPTIC-X Data | | |
|---|---|---|---|---|
| | Teprotumumab (N=41) | First-course (OPTIC Placebo) (N=37) | Second-course (OPTIC Teprotumumab) (N=14) | Overall (N=51) |
| Age (years) | | | | |
| Mean (SD) | 51.6 (12.63) | 48.5 (13.49) | 56.1 (11.52) | 50.6 (13.32) |
| Median | 53.0 | 52.0 | 55.5 | 52.0 |
| Minimum, maximum | 31, 79 | 21, 74 | 37, 80 | 21, 80 |
| Age category, n (%) | | | | |
| <65 years | 32 (78.0) | 33 (89.2) | 10 (71.4) | 43 (84.3) |
| ≥65 years | 9 (22.0) | 4 (10.8) | 4 (28.6) | 8 (15.7) |
| Gender, n (%) | | | | |
| Male | 12 (29.3) | 10 (27.0) | 3 (21.4) | 13 (25.5) |
| Female | 29 (70.7) | 27 (73.0) | 11 (78.6) | 38 (74.5) |
| Race, n (%) | | | | |
| Asian | 2 (4.9) | 1 (2.7) | 2 (14.3) | 3 (5.9) |
| Black or African American | 4 (9.8) | 1 (2.7) | 1 (7.1) | 2 (3.9) |
| White | 35 (85.4) | 33 (89.2) | 11 (78.6) | 44 (86.3) |
| Other [a] | 0 | 2 (5.4) | 0 | 2 (3.9) |
| Ethnicity, n (%) | | | | |
| Hispanic or Latino | 2 (4.9) | 1 (2.7) | 0 | 1 (2.0) |
| Not Hispanic or Latino | 39 (95.1) | 36 (97.3) | 14 (100) | 50 (98.0) |
| Height (cm) | | | | |
| Mean (SD) | 167.688 (10.2074) | 168.021 (10.6830) | 167.536 (9.2523) | 167.888 (10.2213) |
| Median | 167.000 | 165.000 | 166.200 | 165.100 |
| Minimum, maximum | 142.20, 194.30 | 152.40, 198.10 | 152.40, 188.00 | 152.40, 198.10 |
| Weight (kg) | | | | |
| Mean (SD) | 75.03 (16.537) | 79.00 (19.393) | 72.48 (19.078) | 77.21 (19.341) |
| Median | 73.90 | 76.30 | 63.95 | 73.10 |
| Minimum, maximum | 49.4, 110.0 | 44.5, 127.5 | 51.3, 112.1 | 44.5, 127.5 |
| Body mass index ($kg/m^2$) | | | | |
| Mean (SD) | 26.71 (5.634) | 27.85 (5.653) | 25.56 (4.703) | 27.22 (5.462) |
| Median | 25.00 | 27.30 | 24.30 | 26.70 |
| Minimum, maximum | 18.5, 39.4 | 18.1, 45.7 | 19.9, 35.3 | 18.1, 45.7 |
| Region, n (%) | | | | |
| United States | 22 (53.7) | 18 (48.6) | 7 (50.0) | 25 (49.0) |
| Europe (Germany and Italy) | 19 (46.3) | 19 (51.4) | 7 (50.0) | 26 (51.0) |
| Tobacco use history, n (%) | | | | |
| Never | 23 (56.1) | 17 (45.9) | 10 (71.4) | 27 (52.9) |
| Current | 9 (22.0) | 8 (21.6) | 2 (14.3) | 10 (19.6) |
| Former | 9 (22.0) | 7 (18.9) | 2 (14.3) | 9 (17.6) |
| Missing | 0 | 5 (13.5) | 0 | 5 (9.8) |

**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）**

| | OPTIC Data | OPTIC-X Data | | |
|---|---|---|---|---|
| | Teprotumumab (N=41) | First-course (OPTIC Placebo) (N=37) | Second-course (OPTIC Teprotumumab) (N=14) | Overall (N=51) |
| Alcohol use history, n (%) | | | | |
| Never | 17 (41.5) | 13 (35.1) | 5 (35.7) | 18 (35.3) |
| Current | 21 (51.2) | 18 (48.6) | 9 (64.3) | 27 (52.9) |
| Former | 3 (7.3) | 1 (2.7) | 0 | 1 (2.0) |
| Missing | 0 | 5 (13.5) | 0 | 5 (9.8) |
| HbA1c (%) | | | | |
| Mean (SD) | 5.52 (0.416) | 5.45 (0.352) | 5.71 (0.220) | 5.52 (0.340) |
| Median | 5.40 | 5.50 | 5.70 | 5.50 |
| Minimum, maximum | 4.9, 7.6 | 4.6, 6.2 | 5.4, 6.2 | 4.6, 6.2 |

Source: 5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 11-1
Abbreviation: HbA1c = glycated hemoglobin; ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation.
a) Subjects with more than 1 race indicated appear in the “other” category.

バセドウ病及び TED の罹病期間の平均値は、初回治療の被験者で 2.702 年及び 12.263 ヵ月、2 回目治療の被験者で 4.726 年及び 16.521 ヵ月であり、いずれも 2 回目治療の被験者で長かった（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 11-2）。これは、OPTIC 試験の追跡調査期間中に再発して本試験に組み入れられた 2 回目治療の被験者 9 例で OPTIC 試験の追跡調査期間（144～330 日間）の分だけ期間が長かったことに起因した。

### 2.7.6.6.4 有効性の結果

#### 2.7.6.6.4.1 主要評価項目：Week 24 の眼球突出奏効率

主要評価項目の結果を表 2.7.6.6-3 に示す。初回治療の被験者では、OPTIC-X ベースラインに対する Week 24 の眼球突出奏効率は 89.2%であった。なお、対応する OPTIC 試験のテプロツムマブ群の結果は 82.9%であった。2 回目治療の被験者では、OPTIC-X ベースラインに対する Week 24 の眼球突出奏効率は 53.8%であり、テプロツムマブ投与ベースラインに対する Week 24 の眼球突出奏効率は 76.9%であった。

OPTIC-X ベースラインに対する眼球突出奏効率は、初回治療の被験者では、Week 6 に 62.2%であり、Week 18 に 94.6%に増加し、Week 24 に 89.2%であった（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 14.2.1.1.1）。2 回目治療の被験者では、Week 6 に 35.7%、Week 12 に 42.9%、Week 18 に 35.7%で概ね同程度であり、Week 24 に 53.8%に増加した。

**表 2.7.6.6-3 Week 24 の眼球突出奏効率（試験眼、ITT 集団）**

| | OPTIC Data | OPTIC-X Data | |
|---|---|---|---|
| | Teprotumumab (N=41) | First-course (OPTIC Placebo) (N=37) | Second-course (OPTIC Teprotumumab) (N=14) |
| Relative to Trial Baseline | | | |
| Responder[a], n/m (%) | 34/41 (82.9) | 33/37 (89.2) | 7/13 (53.8) |
| Non-responder, n/m (%) | 7/41 (17.1) | 4/37 (10.8) | 6/13 (46.2) |
| Relative to Teprotumumab Baseline | Same as above | Same as above | |
| Responder[a], n/m (%) | | | 10/13 (76.9) |
| Non-responder, n/m (%) | | | 3/13 (23.1) |

Source: 5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 11-6
Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; ITT = intent-to-treat.
m = number of subjects in the ITT Population with data at Week 24.
Note: Per the statistical analysis plan, subjects missing Week 24 values were considered non-responders, aside from those with missing data related to the COVID-19 pandemic. One second-course subject was excluded from all Week 24 summaries due to COVID-19 (visit delayed).
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.

組入れ理由（OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダー又は再発被験者）別の主要評価項目の結果を表 2.7.6.6-4 に示す。2 回目治療の被験者（14 例）で、OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダー（5 例）での Week 24 の眼球突出奏効率は 40.0%（2 例）であった。OPTIC 試験の再発被験者（9 例）のうち Week 24 のデータが解析に含められた 8 例での Week 24 の眼球突出奏効率は 62.5%（5 例）であった。残りの 1 例は COVID-19 流行によって Week 24 の来院が約 10 週間遅延したため Week 24 の解析から除外されたが、遅延した Week 24 の評価結果は眼球突出レスポンダーであった。

**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）**

| Enrollment Type | First-course (OPTIC Placebo) (N=37) | Second-course (OPTIC Teprotumumab) (N=14) |
|---|---|---|
| Proptosis non-responders in OPTIC | N=36 | N=5 |
| Responder[a], n/m (%) | 32/36 (88.9) | 2/5 (40.0) |
| Non-responder, n/m (%) | 4/36 (11.1) | 3/5 (60.0) |
| Subjects who relapsed during the OPTIC Follow-up Period | N=1 | N=9 |
| Responder[a], n/m (%) | 1/1 (100) | 5/8 (62.5) |
| Non-responder, n/m (%) | 0 | 3/8 (37.5) |

Source: 5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 11-7
Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; ITT = intent-to-treat.
m = number of subjects in the ITT Population with data at Week 24.
Note: Per the statistical analysis plan, subjects missing Week 24 values were considered non-responders, aside from those with missing data related to the COVID-19 pandemic. One second-course subject was excluded from all Week 24 summaries due to COVID-19 (visit delayed).
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.

**追跡調査期間**：

初回治療の被験者で、Week 28 の眼球突出奏効率は 91.7%（33/36 例）であった（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 14.2.1.1）。初回治療の被験者で、OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーのうち、本試験の Week 24 で眼球突出レスポンダーであった被験者 32 例での眼球突出奏効持続率は、Week 28 で 100%、Week 36 で 96.9%、Week 48 で 90.6%であった（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 11-8）。

2 回目治療の被験者で、OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーのうち、本試験の Week 24 で眼球突出レスポンダーであった被験者 2 例では Week 28 に奏効が持続しており、このうち 1 例では Week 36 及び Week 48 でも奏効が持続していた。しかし、2 回目治療の被験者数が少なかったため、眼球突出の奏効持続に関する結論は得られなかった。

#### 2.7.6.6.4.2 副次評価項目

##### 2.7.6.6.4.2.1 CAS 奏効率

Week 24 の CAS 奏効率を表 2.7.6.6-5 に示す。初回治療の被験者では、OPTIC-X ベースラインに対する Week 24 の CAS 奏効率は 65.6%であった。なお、対応する OPTIC 試験のテプロツムマブ群の結果は 58.5%であった。2 回目治療の被験者では、OPTIC-X ベースラインに対する Week 24 の CAS 奏効率は 36.4%であり、テプロツムマブ投与ベースラインに対する Week 24 の CAS 奏効率は 38.5%であった。

OPTIC-X ベースラインに対する CAS 奏効率は、初回治療の被験者では、Week 6 に 31.3%であり、Week 24 に 65.6%に増加した（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 14.2.2.1.1）。2 回目治療の被験者では、Week 6、Week 12、及び Week 18 のいずれでも 33.3%であり、Week 24 に 36.4%であった。

2 回目治療の被験者で、OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーのうち、OPTIC-X ベースラインの CAS が 2 点以上であった被験者 4 例の全例が Week 24 に CAS ノンレスポンダーであった。また、再発被験者のうち、OPTIC-X ベースラインの CAS が 2 点以上であった被験者 7 例での Week 24 の CAS 奏効率は 57.1%（4 例）であった（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 11-10）。

**表 2.7.6.6-5 Week 24 の CAS 奏効率（試験眼、ITT 集団）**

| | OPTIC Data | OPTIC-X Data | |
|---|---|---|---|
| | Teprotumumab (N=41) | First-course (OPTIC Placebo) (N=37) | Second-course (OPTIC Teprotumumab) (N=14) |
| Relative to Trial Baseline | | | |
| Responder[a], n/m (%) | 24/41 (58.5) | 21/32 (65.6) | 4/11 (36.4) |
| Non-responder, n/m (%) | 17/41 (41.5) | 11/32 (34.4) | 7/11 (63.6) |
| Relative to Teprotumumab Baseline | Same as above | Same as above | |
| Responder[a], n/m (%) | | | 5/13 (38.5) |
| Non-responder, n/m (%) | | | 8/13 (61.5) |

Source: 5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 11-9
Abbreviations: CAS = Clinical Activity Score; COVID-19 = coronavirus disease 2019; ITT = intent-to-treat.
m = number of subjects with CAS >1 at Baseline with non-missing or imputed evaluations at Week 24.
Note: Per the statistical analysis plan, subjects missing Week 24 values were considered non-responders, aside from those with missing data related to the COVID-19 pandemic. One second-course subject was excluded from all Week 24 summaries due to COVID-19 (visit delayed).
a) Responders were defined as subjects with a reduction to a CAS of 0 or 1 as a categorical response variable at Week 24.

**追跡調査期間**：

初回治療の被験者で、Week 28 の CAS 奏効率は 71.0%（22/31 例）であった（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 14.2.2.1.1）。初回治療の被験者で、OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーのうち、本試験の Week 24 で CAS レスポンダーであった被験者 21 例での CAS 奏効持続率は、Week 28 及び Week 48 で 95.2%、Week 36 で 100%であった（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 11-11）。

### 2.7.6.6.4.2.2 眼球突出の OPTIC-X ベースラインからの変化量

Week 24 の眼球突出のベースラインからの変化量を表 2.7.6.6-6 に示す。OPTIC-X ベースライン及びテプロツムマブ投与ベースラインの眼球突出の平均値は初回治療の被験者と 2 回目治療の被験者で同程度であり、また 2 回目治療の被験者で両ベースライン値は同程度であった。

初回治療の被験者では、Week 24 の眼球突出の OPTIC-X ベースラインからの平均変化量は −3.47 mm であり、OPTIC 試験のテプロツムマブ群の結果（−3.24 mm）と同程度であった。2 回目治療の被験者では、Week 24 のテプロツムマブ投与ベースラインからの平均変化量は−3.05 mm であり、OPTIC-X ベースラインからの平均変化量は−1.77 mm であった。

2 回目治療の被験者で、OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーのうち、OPTIC-X ベースライン及び Week 24 のデータを有した被験者 3 例の眼球突出の OPTIC-X ベースラインからの平均変化量は−1.50 mm であった。また、再発被験者のうち、OPTIC-X ベースライン及び Week 24 のデータを有した被験者 8 例の眼球突出の OPTIC-X ベースラインからの平均変化量は−1.88 mm であった（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 14.2.3.3）。

**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）**

| | OPTIC Data | OPTIC-X Data | |
|---|---|---|---|
| | Teprotumumab (N=41) | First-course (OPTIC Placebo) (N=37) | Second-course (OPTIC Teprotumumab) (N=14) |
| Relative to Trial Baseline | | | |
| n | 40 | 36 | 11 |
| Baseline mean (SD) | 22.64 (3.363) | 22.88 (3.041) | 21.55 (3.453) |
| Mean change (SD) | -3.24 (1.617) | -3.47 (1.732) | -1.77 (1.126) |
| Median change | -3.00 | -3.00 | -2.00 |
| Minimum change, maximum change | -7.0, 0.0 | -7.0, 0.0 | -4.0, 0.0 |
| Relative to Teprotumumab Baseline | Same as above | Same as above | |
| n | | | 11 |
| Baseline mean (SD) | | | 22.82 (3.349) |
| Mean change (SD) | | | -3.05 (0.789) |
| Median change | | | -3.00 |
| Minimum change, maximum change | | | -4.0, -1.5 |

Source:　5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 11-12
Abbreviations:　COVID-19 = coronavirus disease 2019; ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation.
Note:　The Week 24 assessment for 1 second-course subject is not included in this table due to a delayed visit related to the COVID-19 pandemic.

### 2.7.6.6.4.2.3　複視奏効率

OPTIC-X ベースライン時に複視が認められた被験者での Week 24 の複眼奏効率を表 2.7.6.6-7 に示す。初回治療の被験者では、OPTIC-X ベースラインに対する Week 24 の複視奏効率は 60.9%であった。なお、対応する OPTIC 試験のテプロツムマブ群の結果は 67.9%であった。

2 回目治療の被験者 14 例のうち 4 例に、OPTIC-X ベースライン時に複視が認められた。このうち 3 例は OPTIC 試験の再発被験者であり、全例が Week 24 に複視レスポンダーであった。残りの 1 例は OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーであり、Week 6、Week 12、及び Week 18 では複視レスポンダーであったが、Week 24 は欠測であった。

**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）**

| | OPTIC Data | OPTIC-X Data | |
|---|---|---|---|
| | Teprotumumab (N=41) | First-course (OPTIC Placebo) (N=37) | Second-course (OPTIC Teprotumumab) (N=14) |
| Subjects with diplopia at Trial Baseline, n | 28 | 23 | 4 |
| Relative to Trial Baseline | | | |
| Responder[a], n/m (%) | 19/28 (67.9) | 14/23 (60.9) | 3/4 (75.0) |
| Non-responder, n/m (%) | 9/28 (32.1) | 9/23 (39.1) | 1/4 (25.0) |
| Subjects with diplopia at Teprotumumab Baseline, n | Same as above | Same as above | |
| Relative to Teprotumumab Baseline | Same as above | Same as above | |
| Responder[a], n/m (%) | | | 6/7 (85.7) |
| Non-responder, n/m (%) | | | 1/7 (14.3) |

Source: 5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 11-13
Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; ITT = intent-to-treat.
m = number of subjects with diplopia >0 at the particular Baseline with non-missing or imputed evaluation at Week 24.
Note: Per the statistical analysis plan, subjects missing Week 24 values were considered non-responders, aside from those with missing data related to the COVID-19 pandemic. One second-course subject was excluded from all Week 24 summaries due to COVID-19 (visit delayed).
a) Responders were defined as subjects with 1 grade or greater reduction in diplopia in the study eye without worsening by at least 1 grade in the fellow eye.

**追跡調査期間**：

初回治療の被験者で、Week 28 の複視奏効率は、63.6%（14/22 例）であった（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 14.2.4.1.1）。初回治療の被験者で、OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーのうち、本試験の Week 24 で複視レスポンダーであった被験者 14 例での複視奏効持続率は、Week 28 及び Week 36 で 100%、Week 48 で 85.7%であった（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 11-14）。

### 2.7.6.6.4.2.4 GO-QoL（総合スコア）の OPTIC-X ベースラインからの変化量

GO-QoL（総合スコア）は 0～100 のスケールに変換して示され、スコアが大きいほど生活の質が良好であることを示す。

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を表 2.7.6.6-8 に示す。Week 24 の GO-QoL（総合スコア）の OPTIC-X ベースラインからの平均変化量は、初回治療の被験者（13.39）と 2 回目治療の被験者（14.73）で同程度であった。いずれも OPTIC 試験のテプロツムマブ群の結果（18.33）と同程度であった。

2 回目治療の被験者で、OPTIC 試験の眼球突出ノンレスポンダーのうち、OPTIC-X ベースライン及び Week 24 のデータを有した被験者 3 例の GO-QoL（総合スコア）の OPTIC-X ベースラインからの平均変化量は 6.25 であった。また、再発被験者のうち、OPTIC-X ベースライン及び Week 24 のデータを有した被験者 8 例の GO-QoL（総合スコア）の OPTIC-X ベースラインからの平均変化量は 17.92 であった（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 14.2.5.3）。

**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）**

| | OPTIC Data | OPTIC-X Data | |
|---|---|---|---|
| | Teprotumumab (N=41) | First-course (OPTIC Placebo) (N=37) | Second-course (OPTIC Teprotumumab) (N=14) |
| n | 40 | 36 | 11 |
| Baseline mean (SD) | 62.58 (21.971) | 65.94 (17.839) | 68.77 (28.789) |
| Mean change (SD) | 18.33 (20.016) | 13.39 (17.890) | 14.73 (11.777) |
| Median change | 14.06 | 12.50 | 12.50 |
| Minimum change, maximum change | -15.6, 66.9 | -59.4, 46.9 | 3.1, 40.6 |

Source: 5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 11-17
Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation.
Note: The last available value from OPTIC is used as the Trial Baseline value in instances for which a baseline value was not available in OPTIC-X.
Note: The Week 24 assessment for 1 second-course subject is not included in this table due to a delayed visit related to the COVID-19 pandemic.

### 2.7.6.6.5 安全性の結果

#### 2.7.6.6.5.1 曝露状況

大部分の被験者（92.2%）が計画された 8 回全てのテプロツムマブ投与を受けた（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 12-1）。

OPTIC 試験と本試験を通じて、初回治療の被験者の大部分（97.3%）が計画された 8 回全てのテプロツムマブ投与を受け、2 回目治療の被験者の大部分（78.6%）が計画された 16 回全てのテプロツムマブ投与を受けた（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 12-2）。

#### 2.7.6.6.5.2 有害事象（投与期間）

##### 2.7.6.6.5.2.1 有害事象の概要

投与期間の TEAE の概要を表 2.7.6.6-9 に示す。TEAE の発現割合は 84.3%であり、治験薬との因果関係のある TEAE の発現割合は 64.7%であった。重症度が重度又は生命を脅かすと判断された TEAE は脳出血（生命を脅かす）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。

投与期間に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 2 例に認められた（重篤な脳出血が 1 例、非重篤な筋痙縮が 1 例）。

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で、全体の TEAE プロファイルは同様であった。

**表 2.7.6.6-9 投与期間：TEAE の概要（ITT 集団）**

| | Number (%) of Subjects | | | |
|---|---|---|---|---|
| | OPTIC Data | OPTIC-X Data | | |
| | Teprotumumab (N=41) | First-course (OPTIC Placebo) (N=37) | Second-course (OPTIC Teprotumumab) (N=14) | Overall (N=51) |
| Subjects with ≥1 TEAE[a] | 35 (85.4) | 32 (86.5) | 11 (78.6) | 43 (84.3) |
| Subjects with ≥1 treatment-related TEAE | 23 (56.1) | 26 (70.3) | 7 (50.0) | 33 (64.7) |
| Subjects with ≥1 serious TEAE | 2 (4.9) | 0 | 1 (7.1) | 1 (2.0) |
| Subjects with ≥1 treatment-related serious TEAE | 1 (2.4) | 0 | 0 | 0 |
| Subjects with ≥1 TEAE with an intensity of severe or higher | 1 (2.4) | 0 | 1 (7.1) | 1 (2.0) |
| Subjects with ≥1 TEAE leading to interruption of trial drug | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Subjects with ≥1 TEAE leading to permanent withdrawal of trial drug | 1 (2.4) | 1 (2.7) | 1 (7.1) | 2 (3.9) |
| Subjects with ≥1 treatment-related TEAE leading to permanent withdrawal of trial drug | 1 (2.4) | 1 (2.7) | 0 | 1 (2.0) |
| Subjects with ≥1 TEAE leading to trial discontinuation | 1 (2.4) | 0 | 0 | 0 |
| Subjects with TEAEs leading to death | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 12-3

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; 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.

### 2.7.6.6.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

投与期間に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 を表 2.7.6.6-10 に示す。

初回治療の被験者で 10.0%以上の被験者に認められた TEAE は、筋痙縮［48.6%（18/37 例）］、下痢［13.5%（5/37 例）］、並びに疲労、味覚異常、脱毛症、皮膚乾燥、及び爪破損［各 10.8%（4/37 例）］であった。

2 回目治療の被験者で 10.0%以上の被験者に認められた TEAE は、筋痙縮［28.6%（4/14 例）］、並びに関節痛、背部痛、鼻乾燥、脱毛症、及び皮膚乾燥［各 14.3%（2/14 例）］であった。関節痛、背部痛、及び鼻乾燥は 2 回目治療の被験者のみに認められた。

## 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）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Number (%) of Subjects<br>First-course (OPTIC Placebo)<br>(N=37) | Second-course (OPTIC Teprotumumab)<br>(N=14) | Overall<br>(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) |
| 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 | 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: 5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 12-4

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; 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.

#### 2.7.6.6.5.2.3 治験薬との因果関係のある有害事象

投与期間に全体で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係のある TEAE を表 2.7.6.6-11 に示す。

全体で 5.0%以上の被験者に認められ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。重症度は全て軽度又は中等度であり、過半数の被験者［56.9%（29/51 例）］で最大重症度が軽度であった（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 14.3.1.8.1）。

**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）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Number (%) of Subjects<br>First-course (OPTIC Placebo) (N=37) | Second-course (OPTIC Teprotumumab) (N=14) | Overall (N=51) |
|---|---|---|---|
| Subjects with ≥1 treatment-related TEAE[a] | 26 (70.3) | 7 (50.0) | 33 (64.7) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (5.4) | 0 | 2 (3.9) |
| 血小板減少症 | 2 (5.4) | 0 | 2 (3.9) |
| 耳および迷路障害 | 2 (5.4) | 1 (7.1) | 3 (5.9) |
| 耳鳴 | 2 (5.4) | 0 | 2 (3.9) |
| 胃腸障害 | 6 (16.2) | 1 (7.1) | 7 (13.7) |
| 下痢 | 4 (10.8) | 0 | 4 (7.8) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (10.8) | 1 (7.1) | 5 (9.8) |
| 疲労 | 3 (8.1) | 0 | 3 (5.9) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 17 (45.9) | 3 (21.4) | 20 (39.2) |
| 筋痙縮 | 17 (45.9) | 3 (21.4) | 20 (39.2) |
| 神経系障害 | 6 (16.2) | 0 | 6 (11.8) |
| 味覚異常 | 4 (10.8) | 0 | 4 (7.8) |
| 生殖系および乳房障害 | 3 (8.1) | 0 | 3 (5.9) |
| 無月経 | 2 (5.4) | 0 | 2 (3.9) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (2.7) | 2 (14.3) | 3 (5.9) |
| 鼻乾燥 | 0 | 2 (14.3) | 2 (3.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 10 (27.0) | 4 (28.6) | 14 (27.5) |
| 脱毛症 | 3 (8.1) | 1 (7.1) | 4 (7.8) |
| 皮膚乾燥 | 3 (8.1) | 2 (14.3) | 5 (9.8) |
| 爪破損 | 3 (8.1) | 0 | 3 (5.9) |

Source: 5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 12-5
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; 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.

#### 2.7.6.6.5.2.4 死亡

死亡は認められなかった。

#### 2.7.6.6.5.2.5 その他の重篤な有害事象

投与期間に、重篤な TEAE（脳出血）が 1 例（2 回目治療の被験者）に認められた。

本事象の重症度は生命を脅かすと判断され、転帰は後遺症を伴う消失であった。本被験者は、テプロツムマブの投与が中止され、テプロツムマブの投与回数は 3 回であった。本被験者は喫

煙者であることと、直近で 2 種類の非ステロイド性抗炎症薬が投与されていたことから、治験責任医師は本事象を治験薬と「関連なし」と判断した。

#### 2.7.6.6.5.2.6 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 TEAE は、2 回目治療の被験者 1 例及び初回治療の被験者 1 例に認められた（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 14.3.1.6、Listing 16.2.7.4.1）。2 回目治療の被験者 1 例では、重篤な TEAE（生命を脅かす脳出血）が発現し、治験薬投与が中止された。本事象は、治験薬と「関連なし」と判断された。初回治療の被験者 1 例では、OPTIC 試験で発現した軽度の筋痙縮が悪化し、重症度が中等度となったため、治験薬投与が中止された。本事象は、治験薬と「関連あり」と判断された。

#### 2.7.6.6.5.2.7 注目すべき有害事象

**潜在的な注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応**：

投与期間に認められた潜在的な注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応（テプロツムマブの注入開始から 2 時間以内に発現した TEAE）のうち、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を満たす TEAE は認められなかった（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 12-7）。治験責任医師によって注入に伴う反応と判断された TEAE も認められなかった。

**高血糖**：

初回治療の被験者では、高血糖に関連する TEAE が 3 例に認められた（2 型糖尿病、糖尿病、及び血中ブドウ糖増加）（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 12-8）。いずれの被験者も糖尿病と診断されなかったが、2 型糖尿病が認められた 1 例（初回治療の被験者）は OPTIC-X ベースラインの糖化ヘモグロビン（HbA1c）（5.8%）から耐糖能障害を有していた可能性が示唆された。2 型糖尿病及び血中ブドウ糖増加の重症度は軽度であり、糖尿病の重症度は中等度であった。いずれの事象も治験薬と「関連あり」と判断された。2 型糖尿病の治療としてメトホルミン塩酸塩及びリナグリプチン、糖尿病の治療としてメトホルミン及び経口血糖降下薬（詳細不明）が投与され、血中ブドウ糖増加に対する治療は行われなかった。

**筋痙縮**：

筋痙縮は全体で 22/51 例（43.1%）に 32 件認められた（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 12-11）。重篤な事象は認められなかった。1 例が筋痙縮によって治験薬の投与中止に至った。筋痙縮が認められた被験者に、電解質（カルシウムを含む）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの臨床的に重要な異常は認められなかった。重症度は、32 件のうち 1 件が中等度であり、他は全て軽度であった。中等度の筋痙縮は、治験薬投与が中止された被験者に認められた。

**下痢**：

下痢に関連する TEAE の発現割合は全体で 11.8%（6/51 例）であった（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 12-12）。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められず、炎症性腸疾患を示唆する所見もなかった。全ての事象の重症度が軽度であった。2 例（初回治療の被験者 1 例及び 2 回目治療の被験者 1 例）に発現した事象を除き、治験薬と「関連あり」と判断された。

**聴覚障害**：

聴覚障害に関連する TEAE が 6 例（11.8%）に 7 件認められた（聴力低下 3 例、耳鳴 2 例、自声強聴 1 例）（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 12-13）。いずれの事象も非重篤であり、重症度は軽度であった。3 件の事象が治験薬と「関連あり」と判断された。

#### 2.7.6.6.5.3　有害事象（追跡調査期間）

追跡調査期間に移行した 40 例で、追跡調査有害事象の発現割合は 45.0%（18 例）であり、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（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 14.3.1.1.2）。全ての追跡調査有害事象の重症度が軽度又は中等度であった。追跡調査期間に死亡、重篤な有害事象、及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

全体で 2 例以上（5.0%以上）に認められ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（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 14.3.1.2.1.2）。

高血糖に関連する追跡調査有害事象は 2 例に認められた（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 14.3.1.7.3、Listing 16.2.7.5）。内訳は、耐糖能障害が 1 例（初回治療の被験者）、高血糖が 1 例（2 回目治療の被験者）であった。いずれの被験者も糖尿病と診断されなかった。2 回目治療の被験者は OPTIC-X ベースラインの HbA1c から耐糖能障害を有していた可能性が示唆され、OPTIC 試験の Week 3、Week 6、Week 9、及び Week 18 に血糖値が高値であった。耐糖能障害の重症度は中等度であり、高血糖の重症度は軽度であった。耐糖能障害は治験薬と「関連なし」と判断され、高血糖は治験薬と「関連あり」と判断された。いずれの事象に対しても治療は行われなかった。

筋痙縮は 3 例に認められた。いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬と「関連あり」と判断された。

下痢は 1 例に認められた。本事象の重症度は軽度であり、治験薬と「関連なし」と判断された。

聴覚障害に関連する有害事象は 1 例（初回治療の被験者）に認められた（感音性難聴）。本事象の重症度は軽度であり、治験薬と「関連なし」と判断された。

#### 2.7.6.6.5.4　臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。

#### 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

臨床的に重要なバイタルサイン、ECG、身体的所見（前脛骨粘液水腫）、及び眼科検査の変化は認められなかった。

#### 2.7.6.6.5.6　免疫原性

本試験で ADA 陽性となった被験者は認められなかった。

### 2.7.6.6.6　薬物動態の結果

Week 9 にテプロツムマブを投与した後の血清中ピーク濃度の中央値［第 1 四分位数（Q1），第 3 四分位数（Q3）］は 763（693, 869）μg/mL であった。Week 24（定常状態）のトラフ濃度の中央値（Q1, Q3）は 152（117, 184）μg/mL であった（5.3.5.2.1 OPTIC-X CSR for Treatment Period and Follow-up Period Table 14.2.13）。

### 2.7.6.6.7　結論

本試験では、過去に実施した第 2 相試験及び第 3 相試験と比べて TED 罹病期間が長い被験者に対するテプロツムマブの有効性が示された。本試験には、OPTIC 試験（第 3 相試験）でプラセボに無作為に割り付けられ、ノンレスポンダーであった被験者が多く組み入れられた。これらの被験者では、テプロツムマブ初回投与までの TED 罹病期間が 12 ヵ月であり、OPTIC 試験（6 ヵ月）に比べて平均 6 ヵ月長かったにもかかわらず、本試験で OPTIC 試験と同様の有効性が認められ、TED 罹病期間が長い被験者に対するテプロツムマブの有効性が示された。また、被験者数は少ないものの、6 ヵ月間テプロツムマブを投与した後に眼球突出ノンレスポンダーとなった被験者、又は投与終了後（追跡調査期間）に再発した被験者に対して、テプロツムマブ追加投与がベネフィットをもたらす可能性が示された。本試験の被験者（テプロツムマブを追加投与された被験者を含む）で、新たな安全性シグナルは確認されなかった。

### 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）

#### 2.7.6.7.1　試験デザイン及び計画の概要

**試験の標題**：

慢性（非活動性）甲状腺眼症（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

**治験実施医療機関**：

11 施設（米国）

**公表文献**：

なし

**試験期間**：

最初の被験者の同意取得日：2021 年 8 月 [redacted] 日

最後の被験者の最終来院日（二重遮蔽投与期間の Week 24）：2023 年 3 月 17 日

データカットオフ日：2023 年 3 月 [redacted] 日

**開発のフェーズ**：

第 4 相

**目的**：

本試験全体の目的は、慢性 TED 患者にテプロツムマブを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ことであった。

主要目的

- Week 24 の試験眼での眼球突出のベースラインからの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。

その他の目的

- 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。
- Week 24 のバセドウ病眼症の生活の質に関する質問票（GO-QoL）（社会心理面に関するスコア及び視機能に関するスコア）のベースラインからの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 の複視のベースラインからの変化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 の両眼複視奏効率（ベースラインに両眼複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、1 グレード以上減少した被験者の割合）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 の両眼複視完全奏効率（ベースラインに両眼複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、グレード 0 に減少した被験者の割合）をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。

薬物動態及び抗薬物抗体に関する目的

- テプロツムマブの薬物動態（PK）を評価する。
- テプロツムマブの免疫原性を評価する。

安全性及び忍容性に関する目的

- 有害事象、注目すべき有害事象（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）、バイタルサイン、視力、及び臨床検査値［血液学的検査、空腹時血液生化学的検査、甲状腺機能検査、及び糖化ヘモグロビン（HbA1c）］を評価することにより、テプロツムマブ投与時の安全性及び忍容性をプラセボ投与時と比較する。

探索的目的

- Week 24 の眼窩痛のベースラインからの変化量［視覚的アナログ尺度（VAS）で評価］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 の下直筋、上直筋、内直筋、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［磁気共鳴画像検査（MRI）で評価、MRI の結果が得られた被験者のみを対象］をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。
- 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の推移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 週間の二重遮蔽投与期間、24 週間のオープンラベル投与期間、及び 30 日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 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（二重遮蔽投与期間の最終来院）。

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（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。オープンラベル投与期間中、被験者は Week 24、Week 27、Week 30、Week 33、Week 36、Week 39、Week 42、及び Week 45 にテプロツムマブを投与され、Week 48 に評価のために来院した（オープンラベル投与期間の最終来院）。Week 48 来院の 30 日後に電話又はメールにより安全性を評価した。二重遮蔽投与期間終了時（Week 24）の眼球突出

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せず、Week 24 来院の 30 日後に電話又はメールで安全性を評価した。

本試験のオープンラベル投与期間は継続中である。24 週間の二重遮蔽投与期間の結果を治験総括報告書（CSR）（5.3.5.4.1 HZNP-TEP-403 CSR for Double-masked Treatment Period）に示す。オープンラベル投与期間の結果、並びに免疫原性［抗薬物抗体（ADA）］データ及び PK の最終データは本 CSR に含まれていない。

**被験者数**：

計画

プラセボ群 19 例、テプロツムマブ群 38 例

組入れ

62 例が無作為化された（プラセボ群 20 例、テプロツムマブ群 42 例）。

解析対象

無作為化された 62 例全例が intent-to-treat（ITT）集団に含まれた。テプロツムマブ群の 41 例が PK 解析対象集団に含まれた。

サンプルサイズの設定

眼球突出の平均変化量の群間差を 2.0 mm 以上（臨床的に意味がある差）、各投与群の眼球突出の変化量の標準偏差（SD）を活動性 TED 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験で認められた SD を上回る 2.5 mm と仮定したとき、両側有意水準 0.05 として検出力が 81%となる被験者数は 57 例（プラセボ群 19 例、テプロツムマブ群 38 例）であった。

**診断及び主な組入れ基準**：

- 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 と臨床診断された 18 歳以上の男性及び女性患者で、スクリーニング時及びベースライン来院時の Clinical Activity Score が 1 点以下であり、医師の推定に基づき 3 mm 以上の眼球突出の増加（TED 診断前との比較）、又は人種及び性別に基づく正常値を 3 mm 以上上回る眼球突出を呈する患者。
- 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。
- 過去に眼窩への放射線療法、眼窩減圧、又は斜視手術を受けた患者、本試験期間中に TED の治療を目的とした眼窩への放射線療法又は手術が予定されていた患者は除外した。

**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 47.6 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。

二重遮蔽投与期間及びオープンラベル投与期間に、それぞれテプロツムマブを Q3W で 8 回静脈内（IV）投与した。いずれの投与期間でも、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**：

二重遮蔽投与期間に、プラセボとして生理食塩液を Q3W で 8 回 IV 投与した。

**投与期間**：

24 週間の二重遮蔽投与期間に治験薬（テプロツムマブ又はプラセボ）を Q3W で 8 回投与した。オープンラベル投与期間に移行した眼球突出ノンレスポンダーには、24 週間のオープンラベル投与期間にテプロツムマブを追加で Q3W で 8 回投与した。

**評価基準**：

<u>有効性</u>

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を「試験眼」とし、逆側の眼を「僚眼」とした。両眼の重症度が同程度の場合、治験責任医師が試験眼を選択した。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使用した。

主要評価項目：

- Week 24 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

その他の評価項目：

- 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］
- Week 24 の GO-QoL（社会心理面に関するスコア及び視機能に関するスコア）のベースラインからの変化量
- Week 24 の複視のベースラインからの変化（カテゴリー別）
- Week 24 の両眼複視奏効率（ベースラインに両眼複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、1 グレード以上減少した被験者の割合）
- Week 24 の両眼複視完全奏効率（ベースラインに両眼複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、グレード 0 に減少した被験者の割合）

探索的評価項目：

- Week 24 の眼窩痛のベースラインからの変化量（VAS で評価）

- Week 24 の下直筋、上直筋、内直筋、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（MRI で評価、MRI の結果が得られた被験者のみを対象）

安全性

有害事象、併用薬の使用、免疫原性［ADA 及び中和抗体（該当する場合）］、最高矯正視力（BCVA）、バイタルサイン、臨床検査、及び妊娠検査（該当する場合）

薬物動態

血清中テプロツムマブ濃度

バイオマーカー

疾患バイオマーカーのベースラインからの変化の推移

**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。有効性評価項目の解析に用いた。
- 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。安全性評価項目の解析に用いた。
- PK 解析対象集団：テプロツムマブを 1 回以上投与され、治験薬投与後の 1 時点以上で PK 測定用検体が採取された全ての被験者。

有効性

主要評価項目（Week 24 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）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。

主要評価項目でテプロツムマブの統計学的に有意な有効性が示された場合（両側有意水準 0.05）にのみ、その他の評価項目の検定を実施した。

安全性

安全性の解析では、記述統計量を算出した。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 24.0 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に投与群ごとに示した。二重遮蔽投与期間の TEAE を、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初回投与からオープンラベル投与期間の治験薬初回投与までに発現した有害事象、オープンラベル投与期間に移行しなかった被験者では二重遮蔽投与期間の治験薬初回投与から治験薬最終投与 3 週（21 日）後までに発現した有害事象と定義した。TEAE、重篤な TEAE、治験薬との因果関係のある 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（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）、及び死亡に至った TEAE の発現被験者数及び発現割合を示した。また、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 以上の TEAE を要約した。治験責任医師及び治験依頼者の評価に基づき、治験薬と有害事象との因果関係を「関連あり［合理的な因果関係がある（related）］」又は「関連なし［合理的な因果関係がない（unrelated）］」に分類した。

臨床検査及びバイタルサインについて、実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を、投与群別に来院ごとに示した。ベースライン後の各来院時の血液学的検査、血液生化学的検査、甲状腺機能検査、HbA1c、高血圧、及び BCVA について、ベースラインと比較したシフトテーブルも示した。CTCAE グレード 3 以上の空腹時血糖値も要約した。

薬物動態

PK の解析には PK 解析対象集団を用いた。テプロツムマブの血清中ピーク濃度及びトラフ（投与前）濃度の記述統計量を来院ごとに算出した。

#### 2.7.6.7.2　被験者の内訳及び解析対象集団

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。テプロツムマブ群の 1 例は治験薬を投与されなかったため、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団から除外された。プラセボ群及びテプロツムマブ群の被験者の大部分（それぞれ 95.0%及び 92.9%）が二重遮蔽投与期間を完了した。

#### 2.7.6.7.3　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両投与群で概ね同様であった。いずれの投与群でも女性（プラセボ群 90.0%、テプロツムマブ群 76.2%）及び白人（プラセボ群 60.0%、テプロツムマブ群 52.4%）の割合が高く、また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 60.0%、テプロツムマブ群 59.5%）。

バセドウ病の罹病期間の平均値は投与群間で同程度であった（プラセボ群 5.4 年、テプロツムマブ群 5.1 年）。眼球突出の平均値は、試験眼（プラセボ群 24.00 mm、テプロツムマブ群 24.60 mm）及び僚眼（プラセボ群 22.78 mm、テプロツムマブ群 23.48 mm）ともに投与群間で同程度であった。

#### 2.7.6.7.4　有効性の結果

主要評価項目（Week 24 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）及び最初のその他の評価項目（Week 24 の眼球突出奏効率）で、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ p=0.0004、p=0.0134）（表 2.7.6.7-1）。

**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）**

| Endpoint | Teprotumumab (N=42) | Placebo (N=20) | p-value |
|---|---|---|---|
| **Primary:** change from Baseline in proptosis at Week 24 in the study eye, LS mean (SE) | -2.41 (0.228) | -0.92 (0.323) | 0.0004[a] |
| **Other** | | | |
| Proptosis responder rate at Week 24[b], n (%) | 26 (61.9) | 5 (25.0) | 0.0134[c] |
| Change from Baseline in GO-QoL visual functioning subscale score at Week 24, LS mean (SE) | n=39<br>8.73 (1.661) | n=20<br>2.41 (2.329) | 0.0318[a] |
| Change from Baseline in GO-QoL appearance subscale score at Week 24, LS mean (SE) | n=39<br>10.03 (3.592) | n=20<br>7.19 (5.069) | 0.6494[a] |
| Treatment comparison for change from Baseline in diplopia as ordinal response categories[d] | | | |
| Odds ratio (teprotumumab vs. placebo)/95% CI | 2.13/<br>(0.39, 11.60) | | 0.3815[e] |
| Binocular diplopia responder rate at Week 24[f], n (%) | n=14<br>6 (42.9) | n=4<br>2 (50.0) | > 0.9999[c] |
| Complete binocular diplopia responder rate at Week 24[g], n (%) | n=14<br>4 (28.6) | n=4<br>1 (25.0) | > 0.9999[c] |

Source: 5.3.5.4.1 HZNP-TEP-403 CSR for Double-masked Treatment Period Table 13

Abbreviations: CI = confidence interval; GO-QoL = Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; SE = standard error.

Note: For responder rates, a subject missing the Week 24 evaluation was considered a non-responder.

Note: Results shown are those for the study eye, if applicable.

a) P-value is from mixed effect repeated measurement analysis with an unstructured variance-covariance matrix including change from Baseline value as the dependent variable and the following covariates: Baseline value, treatment group, visit, visit by treatment and visit-by-Baseline value interactions. A change from Baseline value of 0 was imputed at the first post-Baseline visit for any subject without post-Baseline values.

b) 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.

c) P-value is from Fisher exact test.

d) Change from Baseline was categorized into 5 categories: significant worsening if change score was 2 or 3; worsening if change score was 1; no change if change score was 0; improvement if change score was -1; significant improvement if change score was -2 or -3. If the Week 24 assessment was not done, the latest assessment score available for that subject was carried forward to define the Week 24 diplopia score.

e) P-value is from a proportional odds model with treatment as the model effect.

f) Binocular diplopia responders were defined as subjects with Baseline binocular diplopia >0 who had a reduction of ≥1 grade at Week 24.

g) Complete binocular diplopia responders were defined as subjects with Baseline binocular diplopia >0 and a score of 0 at Week 24.

主要評価項目（Week 24 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）及び最初のその他の評価項目（Week 24 の眼球突出奏効率）で、Week 12 から投与群間に統計学的有意差が認められ、Week 24 まで維持された。テプロツムマブ群では、Week 18 以降の眼球突出のベースラインからの減少（最小二乗平均値）が、臨床的に意味があると判断される 2 mm 以上であった。主要評価項目で、人種、喫煙状況、年齢、及び性別にかかわらず、テプロツムマブの有効性が認められた。

Week 24 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では投与群間に統計学的有意差が認められた。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では投与群間に統計学的有意差が認められなかったが、テプロツムマブ群では、いずれのサブ

スケールスコアにも臨床的に意味がある改善（ベースラインから 6 以上の改善）が認められた。

ベースライン時に複視が認められた被験者が少なかったため（プラセボ群 4 例、テプロツムマブ群 14 例）、複視に対するテプロツムマブの顕著な有効性は認められなかったが、ITT 集団（ベースライン時の複視の有無を問わない）を用いてベースラインからの複視の悪化及び改善を程度によるカテゴリー別に解析した結果では、テプロツムマブ群で複視の改善傾向が認められた（オッズ比 2.13、p=0.3815）。

#### 2.7.6.7.5　安全性の結果

慢性 TED 患者を対象とした本試験でテプロツムマブの良好な忍容性が確認され、重篤な有害事象、重度の有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象はほとんど認められなかった。

安全性の結果を以下に示す。

- 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。
- 二重遮蔽投与期間に死亡は認められず、重篤な TEAE は 2 例（各投与群 1 例）に認められた。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、治験薬の初回投与時に誤ってテプロツムマブを投与された後に発現した。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE は、テプロツムマブ群の 1 例（重篤な伝音難聴）及びプラセボ群の 1 例（注入に伴う反応）に認められた。
- 重度の TEAE はテプロツムマブを投与された被験者 2 例に認められ（伝音難聴及び糖尿病性ケトアシドーシス）、その他の全ての TEAE は軽度又は中等度であった。
- 二重遮蔽投与期間に認められた、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 を表 2.7.6.7-2 に示す。これらの TEAE はいずれ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。

**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）**

| | Number (%) of Subjects | |
|---|---|---|
| Preferred Term | Teprotumumab (N=41) | Placebo (N=20) |
| 筋痙縮 | 17 (41.5) | 2 (10.0) |
| 疲労 | 9 (22.0) | 2 (10.0) |
| 頭痛 | 7 (17.1) | 2 (10.0) |
| 眼痛 | 5 (12.2) | 1 (5.0) |
| 皮膚乾燥 | 5 (12.2) | 0 |
| 聴力低下 | 4 (9.8) | 0 |
| 眼そう痒症 | 3 (7.3) | 0 |
| グリコヘモグロビン増加 | 3 (7.3) | 0 |
| 高血圧 | 3 (7.3) | 0 |

Source: 5.3.5.4.1 HZNP-TEP-403 CSR for Double-masked Treatment Period Table 14.3.1.2.1
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.

- 注目すべき TEAE（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）の概要を以下に示す。
  - 二重遮蔽投与期間にアナフィラキシーは認められなかった。治験責任医師が注入に関連する反応と判断した非重篤な TEAE がプラセボ群の 3 例（15.0%）及びテプロツムマブ群の 2 例（4.9%）に認められ、全て非重篤かつ軽度又は中等度であった。プラセボ群で認められた 1 件を除き、治験薬と「関連あり」と判断された。
  - 高血糖に関連する TEAE の大部分が軽度又は中等度で、医学的に管理可能であり、治験薬の投与中断には至らなかった。
  - 二重遮蔽投与期間に、聴覚障害に関連する TEAE がプラセボ群で 2 例（10.0%）（耳鳴）、テプロツムマブ群で 9 例（22.0%）（自声強聴、伝音難聴、片耳難聴、耳管機能障害、聴力低下、耳鳴、及び鼓膜障害）に認められた。テプロツムマブ群の 1 例に認められた伝音難聴は重篤であり、オープンラベル投与期間に治験薬の投与中止に至った。
  - 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。
- 臨床検査値、バイタルサイン、及び BCVA に臨床的に重要な変化は認められなかった。
- オープンラベル投与期間の予備的な安全性の結果は、テプロツムマブの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

### 2.7.6.7.6 薬物動態の結果

テプロツムマブ投与後のピーク濃度の中央値［第 1 四分位数（Q1），第 3 四分位数（Q3）］は、Day 1 で 281000（233000, 312000）ng/mL（41 例）、Week 3 で 652000（553000, 816000）ng/mL（41 例）、Week 12 で 712500（629000, 792000）ng/mL（38 例）であった。テプロツムマブ投与前の濃度（トラフ濃度）の中央値（Q1, Q3）は、Day 1 で 5（5, 5）ng/mL（41 例）、Week 3 で 45300（39400, 50000）ng/mL（41 例）、Week 12 で 165000（131000, 217000）ng/mL（39 例）、Week 24 で 163500（135000, 222000）ng/mL（24 例）であった。

#### 2.7.6.7.7　結論

- Week 24 にプラセボ群と比べてテプロツムマブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意味がある眼球突出の減少が認められた。眼球突出のベースラインからの平均変化量はプラセボ群で−0.92 mm、テプロツムマブ群で−2.41 mm であり（p=0.0004）、眼球突出奏効率はプラセボ群で 25.0%、テプロツムマブ群で 61.9%であった（p=0.0134）。感度分析及び補助的分析でも一貫した結果が得られた。
- テプロツムマブの有効性は Week 6 の早期から認められ、Week 24 にかけてさらに改善した。テプロツムマブ群では、Week 18 以降の眼球突出のベースラインからの減少（最小二乗平均値）が、臨床的に意味があると判断される 2 mm 以上であった（Week 18 に−2.14 mm）。
- GO-QoL（社会心理面に関するスコア）の変化量では投与群間に統計学的有意差が認められなかったが、テプロツムマブ群では、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いずれにも臨床的に意味がある改善が認められた。
- ベースライン時に複視が認められた被験者が少なかったため（プラセボ群 20.0%、テプロツムマブ群 33.3%）、複視に関する評価項目では群間差の検定で十分な検出力が得られなかったが、テプロツムマブ群で複視の改善傾向が認められた（オッズ比 2.13、p=0.3815）。
- 慢性 TED 患者を対象とした本試験でテプロツムマブの良好な忍容性が確認され、重篤な有害事象、重度の有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象はほとんど認められなかった。
- 結論として、本試験の結果から慢性 TED 患者に対するテプロツムマブの有効性及び良好な忍容性が認められ、良好なベネフィット・リスクプロファイルが支持された。