

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資料は医薬品リスク管理計画に
基づき作成された資料です
(その他適正使用情報を含む)

適正使用ガイド

甲状腺眼症治療用IGF-1R阻害剤



薬価基準収載

テツペーザ®

 点滴静注用
500mg

TEPEZZA® テプロツムマブ(遺伝子組換え)凍結乾燥製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

新発売

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

AMGEN

目次

I. はじめに	3
テッペーザ®の適正使用に関するお願い	3
治療の流れ	3
甲状腺眼症について	4
本剤の作用機序	5
II. 投与対象患者に関する確認事項	6
投与対象となる患者 RMP	6
投与対象とならない患者 RMP	8
特定の背景を有する患者に関する注意 RMP	9
III. 投与に関する確認事項	10
用法及び用量	10
用法及び用量に関連する注意	10
投与前の確認事項 RMP	10
投与中の確認事項 RMP	11
IV. 重要な特定されたリスク 高血糖 RMP	12
V. 重要な特定されたリスク 炎症性腸疾患 RMP	14
VI. 重要な特定されたリスク Infusion reaction RMP	15
VII. 重要な特定されたリスク 聴覚障害 RMP	16
VIII. 重要な潜在的リスク 胚・胎児毒性 RMP	19
IX. 薬剤調製時の注意・調製方法	24
<付録>投与前、投与中のチェックリスト	26

本資材は、医薬品リスク管理計画 (RMP) に基づく内容を含む資材であり、追加のリスク最小化活動に基づく内容に該当する箇所にマークを付与しています。

I. はじめに

テッペーザ®の適正使用に関するお願い

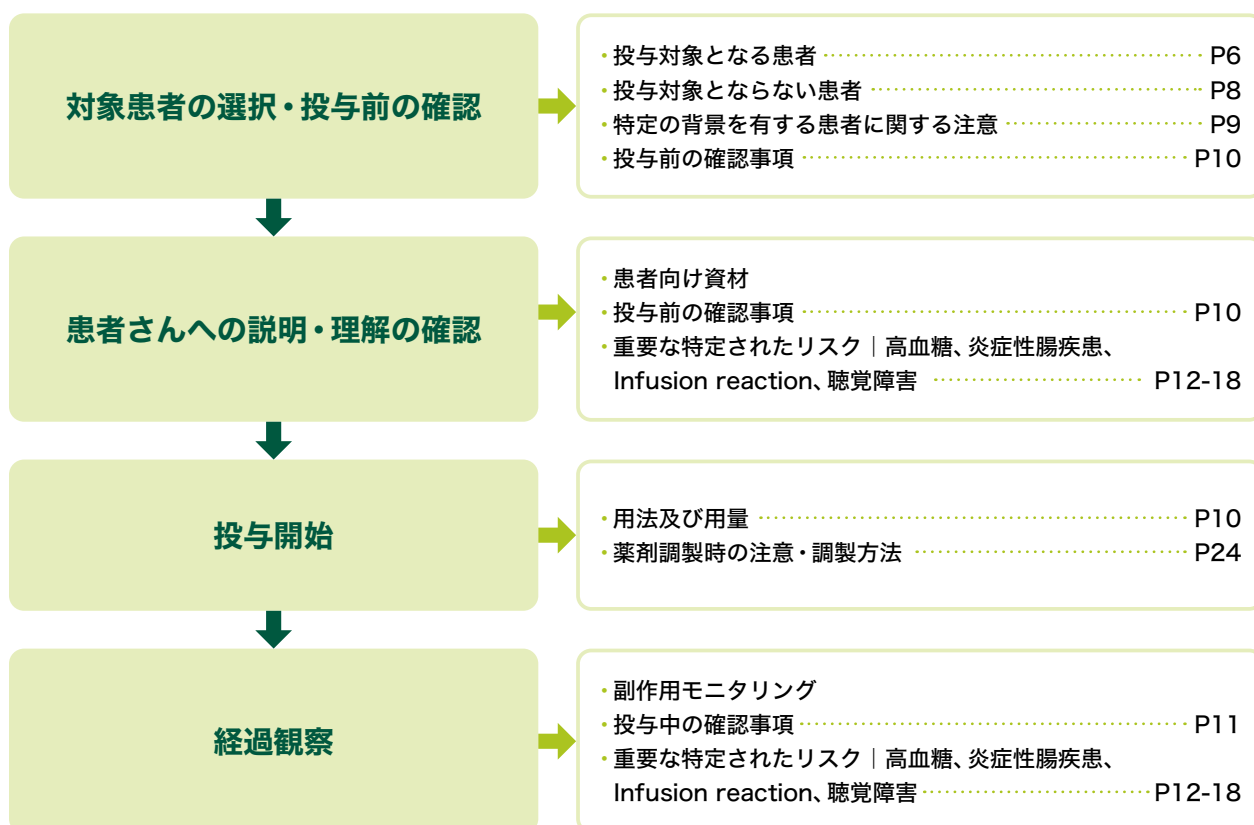
テッペーザ®点滴静注用500mg〔一般名：テプロツムマブ（遺伝子組換え）、以下本剤〕は、甲状腺眼症の治療薬として開発されたインスリン様成長因子-1（IGF-1）受容体阻害薬です。本邦では、2024年9月に「活動性甲状腺眼症」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

本冊子では、本剤を適正に使用していただくため、投与にあたっての注意事項、注意を要する副作用の発現状況とその対策等について解説しています。

本剤の使用に際しては、最新の電子化された添付文書（電子添文）並びに本冊子を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

治療の流れ

本剤の治療の流れを下記に示します。本療法が適切と判断される患者にのみ本剤による治療を実施してください。適応患者の選択にあたっては、本剤の電子添文を参照して十分に注意してください。P.26のチェックリストを適宜ご活用ください。

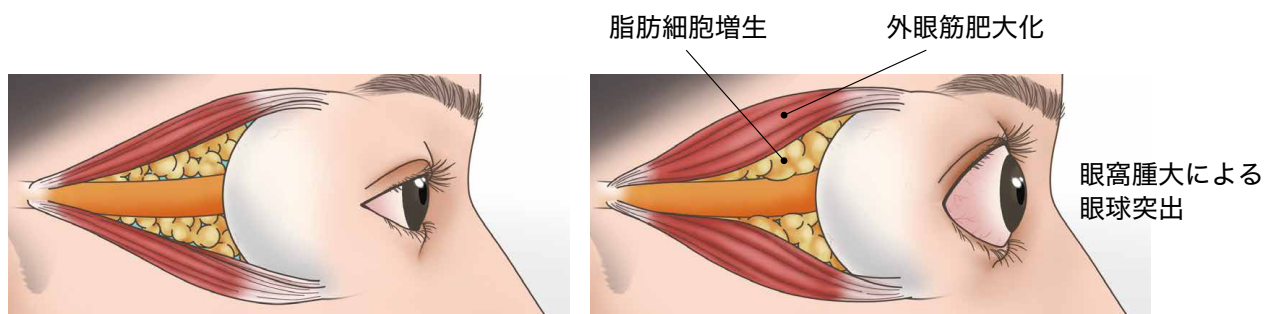
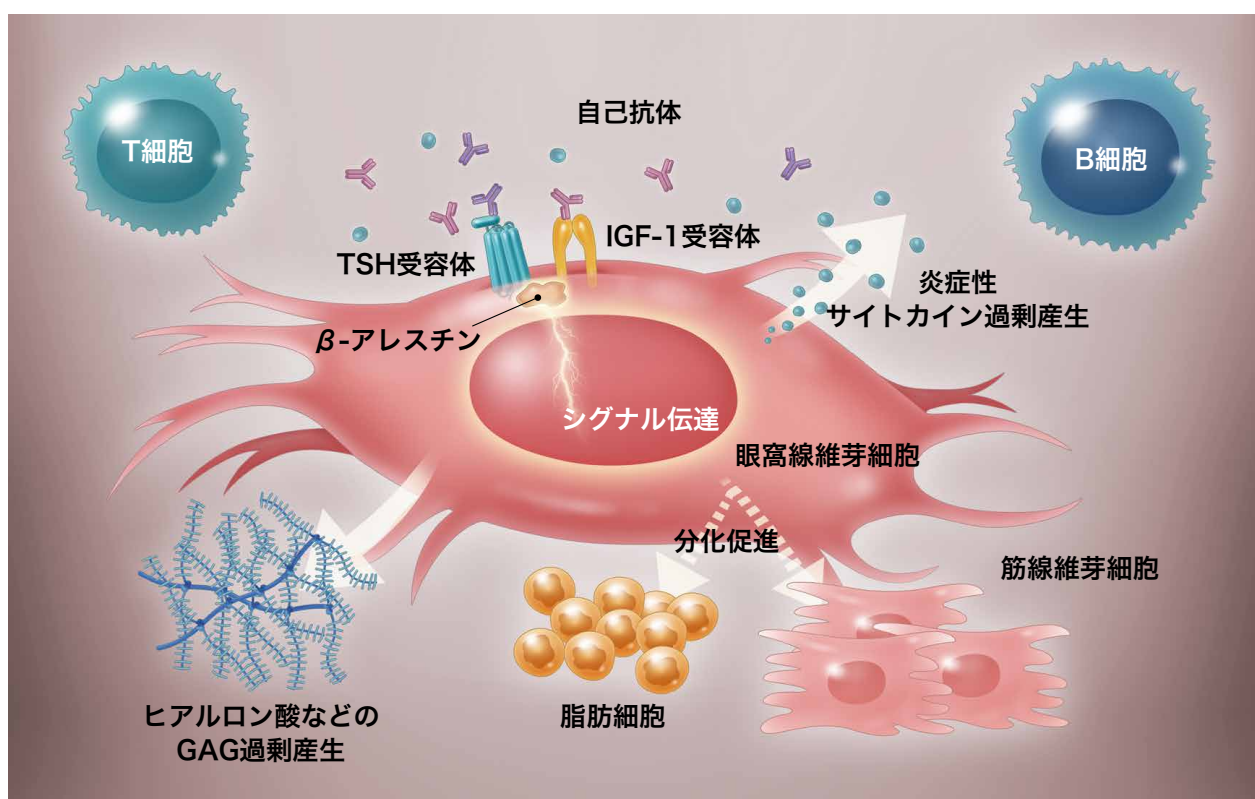


甲状腺眼症について¹⁻⁶⁾

甲状腺眼症は、バセドウ病や橋本病等の甲状腺疾患に伴ってみられる眼窩組織の炎症性の自己免疫性炎症性疾患です。甲状腺眼症では、眼球突出などの多彩な眼の症状、最重症例では視力障害をきたす可能性があります。甲状腺眼症の自然経過は、活動期/急性期及び非活動期/慢性期からなります。初期の活動期/急性期では眼に炎症の徴候がみられ、症状が進行します。その後の非活動期/慢性期では、進行は止まりますが、一部の徴候及び症状は残存することがあります。

甲状腺眼症の病態生理には、IGF-1受容体及び甲状腺刺激ホルモン(TSH)受容体の関与が報告されています。眼窩線維芽細胞において、両受容体は共局在し、過剰に活性化していることが示されています。

眼窩線維芽細胞のIGF-1受容体とTSH受容体が β -アレシチンを通じて複合体を形成し、シグナル伝達がクロストークすることで活性化され、筋線維芽細胞や眼窩脂肪細胞への分化促進、炎症性サイトカイン過剰産生に伴う眼窩組織の炎症・肥大化、ヒアルロン酸などのGAG過剰産生に伴う外眼筋の線維化などが引き起こされます。



健常な眼の組織

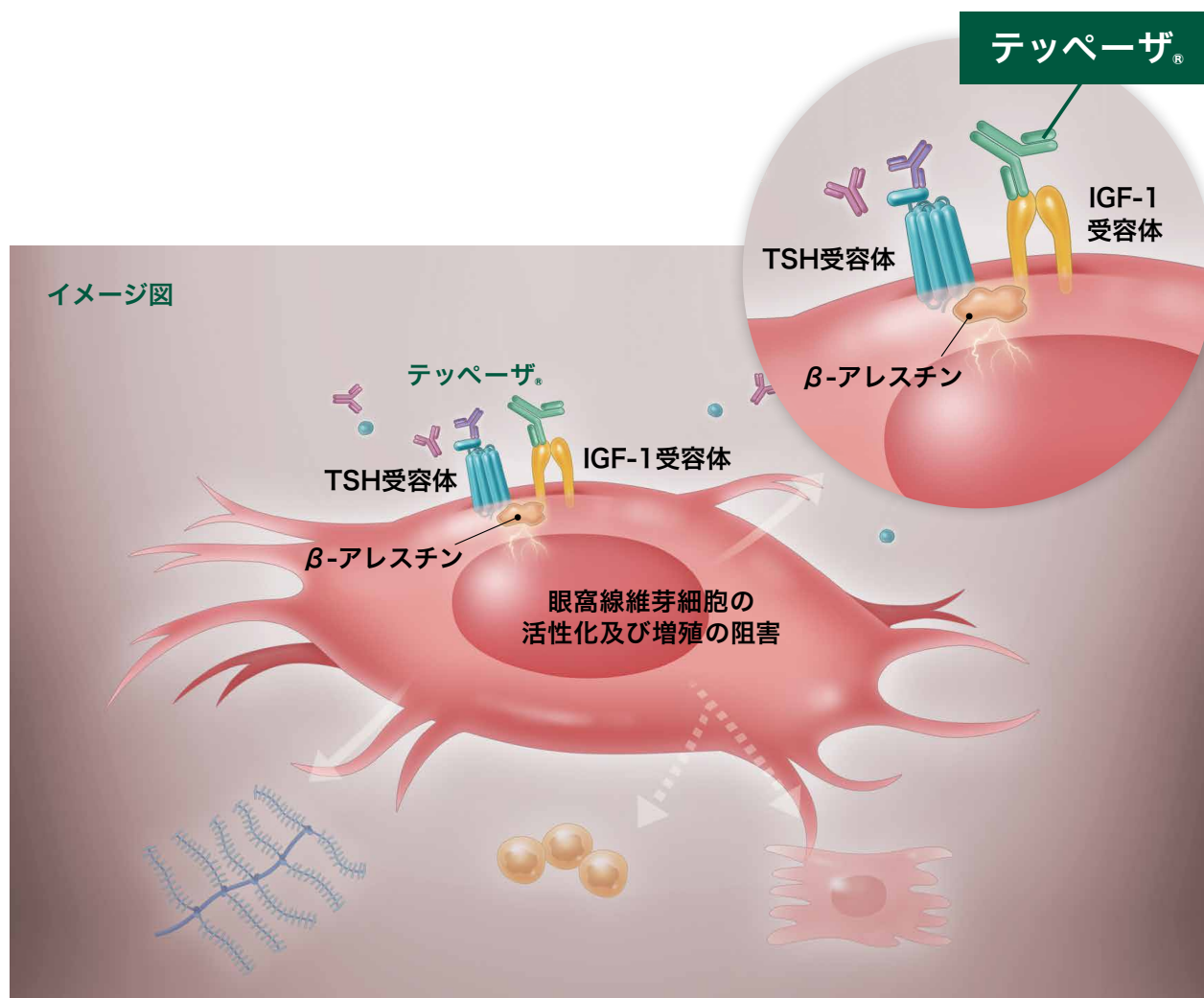
甲状腺眼症の眼の組織

TSH: 甲状腺刺激ホルモン (thyroid-stimulating hormone)、IGF: インスリン様成長因子 (insulin-like growth factor)、
GAG: グリコサミノグリカン (glycosaminoglycan)

- 1) Hiromatsu Y, et al.: Intern Med. 2014; 53(5): 353-360.
- 2) Rundle FF and Wilson CW.: Clin Sci. 1945; 5(3-4): 177-194.
- 3) Bartalena L, et al.: Eur Thyroid J. 2016; 5(1): 9-26.
- 4) Ross DS, et al.: Thyroid. 2016; 26(10): 1343-1421.
- 5) Smith TJ.: Pharmacol Rev. 2010; 62(2): 199-236.
- 6) Jain AP, et al.: Clin Exp Ophthalmol. 2021; 49(2): 203-211.

本剤の作用機序

本剤は、ヒト型抗IGF-1受容体モノクローナル抗体であり、IGF-1受容体の下流の細胞内シグナル伝達を阻害します。



Ⅱ. 投与対象患者に関する確認事項

投与対象となる患者

4. 効能又は効果

活動性甲状腺眼症

本剤の対象患者は甲状腺眼症患者のうち、活動性の患者です。活動性甲状腺眼症の患者のみに使用してください。

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤投与時に、聴覚障害（難聴、聴力低下、耳管機能障害、耳管開放、聴覚過敏、耳鳴、鼓膜障害等）があらわれることがあり、重篤かつ不可逆的な事象も報告されている。「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験で対象とされた患者背景、並びに本剤の有効性及び安全性の試験結果等も十分に理解した上で、適用患者を選択すること。軽症の活動性甲状腺眼症患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

聴覚障害に関しては、P16「Ⅶ. 重要な特定されたりスク 聴覚障害」をご参照ください。

【活動性の評価方法】

甲状腺眼症の活動性は、CAS (Clinical activity score) 又はMRIで評価します。

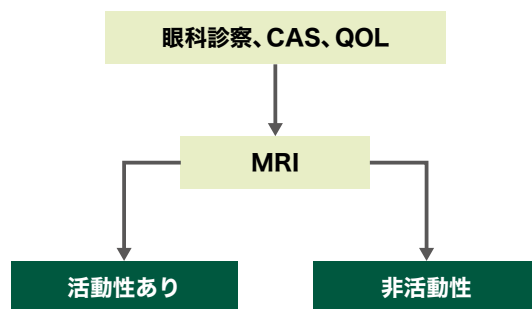
①CAS

炎症の古典的な特色に基づく活動性評価であり、CASは右記の項目を各1点として合計点で表します。CASで前半の7項目中3項目以上又は10項目中4項目以上は活動性眼症を示唆します。

②MRI

下記の場合は、活動性眼症を示唆します。

- ・T2緩和時間の延長がみられる。
- ・脂肪抑制T2強調画像において白く均一に描出される炎症が眼窩内にみられ、信号強度比（標的組織の信号強度/大脳白質の信号強度）が高値を示す。



CASの項目

眼窩部の痛みや違和感
上方視、下方視時の痛み
眼瞼の発赤
眼瞼の腫脹
結膜の充血
結膜の浮腫
涙丘の発赤・腫脹

3ヵ月間に進行する眼球突出(>2mm)
3ヵ月間に進行する眼球運動障害(>8°)
3ヵ月間に進行する視力障害(>1 Snellen line)

【国内第III相臨床試験※での対象患者について】

国内第III相臨床試験(HZNP-TEP-303試験)における甲状腺眼症患者の選択基準は以下の通りでした。

- ・中等症又は重症の活動性甲状腺眼症を伴うバセドウ病と臨床的に診断された。
- ・重症度が高い側の眼(試験眼)のCAS(7点尺度)が3点以上である。
- ・医師の推定に基づき3mm以上の眼球突出の増加(甲状腺眼症診断前との比較)又は18mm以上の眼球突出を呈する。
- ・活動性甲状腺眼症の発症後9ヵ月未満である。

過去に甲状腺眼症の治療を目的とした眼窩への放射線療法又は外科的療法を受けた患者、累積投与量がメチルプレドニゾロン換算1g以上のステロイド薬使用歴がある患者、及び試験開始前から4週間以内に甲状腺眼症以外の治療を目的としたコルチコステロイド薬による治療を受けた患者は除外しました。

※ 臨床試験において本剤24週投与を3回以上繰り返したときの成績は得られていません。

投与対象とならない患者

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

本剤の成分※に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤に含まれる成分で過去に過敏症が認められた患者には投与しないでください。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	本剤の動物試験の結果及びIGF-1受容体を阻害する作用機序から、胎児に有害な作用を与える可能性があることから設定しました。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。

※本剤1バイアル中に下記成分を含む。

有効成分 (1バイアル中) ^{注1)}	テプロツムマブ(遺伝子組換え) ^{注2)}	524mg
添加剤 (1バイアル中) ^{注1)}	L-ヒスチジン	8.19mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	35.02mg
	ポリソルベート 20	1.10mg
	トレハロース水和物	1040mg

注1)調製時の損失を考慮し、1バイアルからテプロツムマブ(遺伝子組換え)500mgが投与できるよう、過量充填されている。

注2)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生される。

特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 聴覚障害のある患者

本剤投与の適否を慎重に判断すること。聴覚障害が悪化するおそれがある。

9.1.2 糖尿病患者、耐糖能異常のある患者

本剤の投与開始前から血糖値を適切にコントロールすること。糖尿病又は耐糖能異常が悪化するおそれがある。

9.1.3 炎症性腸疾患のある患者

本剤投与の適否を慎重に判断すること。投与する場合は炎症性腸疾患の状態を十分に観察し、症状が悪化した場合には必要に応じて本剤の休薬又は投与中止を含む適切な処置を行うこと。炎症性腸疾患の症状が悪化するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。また、必要に応じて本剤投与開始前に妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。カニクイザルに75mg/kg/週（臨床用量である20mg/kgを3週間に1回投与時の約8.8倍の曝露量に相当）を静脈内投与した場合に、児毒性（胎児死亡、胎児重量の低値）及び催奇形性（ドーム状の頭蓋、両眼の近接、大泉門の開大、顔面下部の発育不全、鼻先端の狭小化、頭蓋骨の菲薄化）が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

Ⅲ. 投与に関する確認事項

用法及び用量

6. 用法及び用量

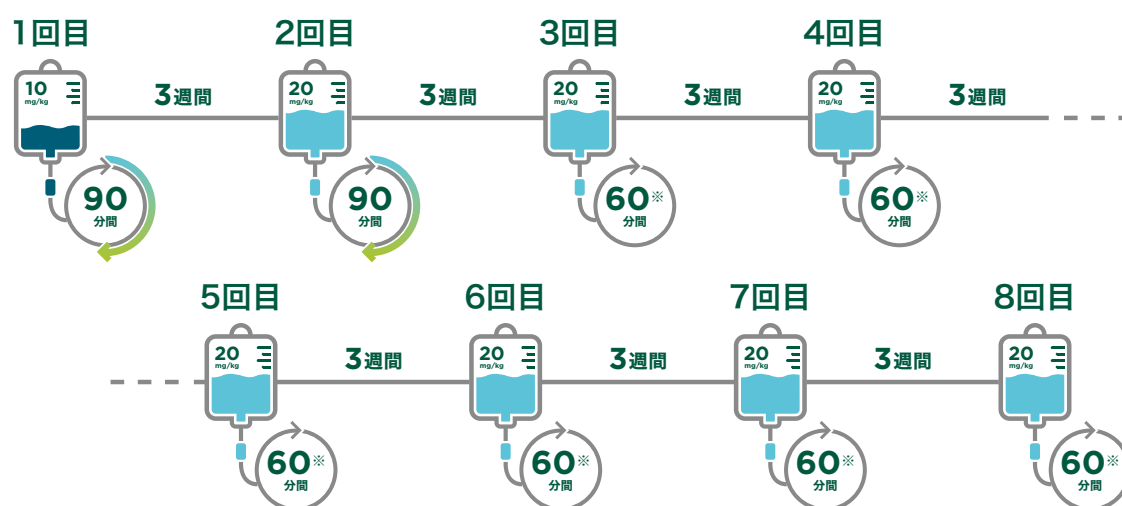
通常、成人にはテプロツムマブ(遺伝子組換え)として初回は10mg/kgを、2回目以降は20mg/kgを7回、3週間間隔で計8回点滴静注する。



用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。投与時間は90分とすること。患者の忍容性が十分に確認された場合、3回目以降の投与時間は60分まで短縮することができる。忍容性が良好でない場合は、その後の投与における投与時間は90分以上とすること。



※：忍容性が良好でない場合は、その後の注入時間は最短90分以上とすること。

投与前の確認事項

- ・聴覚障害が発現する場合があることを患者に説明し、聴覚障害に関連する症状が認められた場合には、医療機関を受診するよう指導してください。
- ・本剤の投与前に聴力検査を行い、また、聴覚障害を評価できる体制が整備されていない医療施設において本剤を投与する場合は、投与前に耳鼻科を専門とする医師の診察を受けた上で、本剤投与開始の適否を慎重に判断してください。

- ・聴覚障害のある患者に対しては、本剤投与の適否を慎重に判断してください。
- ・糖尿病患者、耐糖能異常のある患者に対しては、本剤の治療開始前から血糖値を適切にコントロールしてください。
- ・Infusion reactionが発現する可能性があります。Infusion reactionが認められた患者に対し、次回以降の投与では以下の処置等をご検討ください。
⇒本剤の投与前に抗ヒスタミン薬や解熱薬又は副腎皮質ステロイドを投与してください。
⇒投与速度を遅くしてください。
- ・炎症性腸疾患（IBD）のある患者に対しては、疾患の状態をご確認の上、本剤投与の適否を慎重に判断してください。
- ・妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
- ・必要に応じて本剤投与開始前に妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認してください。

投与中の確認事項

- ・聴覚障害（難聴、聴力低下、耳管機能障害、耳管開放、聴覚過敏、耳鳴、鼓膜障害等）があらわれることがあり、重篤かつ不可逆的な事象も報告されています。海外での市販後に重度の聴覚障害が報告されています。
⇒投与期間中は定期的に聴力検査を行い、患者の状態を十分に観察した上で、投与継続の適切性を慎重に判断してください。また、聴覚障害に関する評価が可能な体制が整っていない医療施設において本剤を投与する場合、投与期間中は定期的に耳鼻科を専門とする医師の診察を受けた上で、本剤投与継続の適否をご判断ください。
- ・高血糖又は血中ブドウ糖増加が発現することがあります。また、高血糖により糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）や高浸透圧性高血糖状態（HHS）等の重篤な急性合併症を引き起こす可能性があります。
⇒患者の状態を観察し、適宜薬物療法により血糖値を管理してください。
⇒高血糖又は糖尿病の既往を有する患者の血糖値が適切にコントロールされるよう患者の状態を観察してください。
- ・患者をモニタリングし即時型過敏反応又はInfusion reactionを注意深く観察してください。アナフィラキシー反応など異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- ・IBDが増悪することがあります。
⇒IBD患者に本剤を投与する際は、疾患の状態をモニタリングしてください。

8. 重要な基本的注意

- 8.1** 本剤投与により聴覚障害（難聴、聴力低下、耳管機能障害、耳管開放、聴覚過敏、耳鳴、鼓膜障害等）があらわれることがあり、重篤かつ不可逆的な事象も報告されている。本剤の投与前及び投与中は定期的に聴力検査を行い、患者の状態を十分に観察した上で、投与継続の適切性を慎重に判断すること。また、本剤投与により聴覚障害が発現する場合があることを患者に説明し、聴覚障害に関連する症状が認められた場合には、医療機関を受診するよう患者に指導すること。
- 8.2** 本剤投与により高血糖又は糖尿病があらわれることがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧性高血糖状態に至った症例が報告されている。本剤投与中は、定期的に血糖値、HbA1c等の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- 8.3** 本剤はタンパク質製剤であり、アナフィラキシー等重度のアレルギー反応が起こる可能性がある。異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

IV. 重要な特定されたリスク | 高血糖

11.1.2 高血糖(1.9%)、糖尿病(3.8%)

【解説】

本剤はIGF-1受容体を阻害することから、IGF-1による成長ホルモン分泌に対する負のフィードバックを阻害し、成長ホルモンの分泌が亢進することでグルコース及びインスリン濃度の増加をもたらす可能性があります。

＜臨床試験における高血糖の発現状況＞

国内第Ⅲ相臨床試験(HZNP-TEP-303試験)において、高血糖に関連する有害事象は、二重遮蔽投与期間で本剤群22.2%(6/27例)、プラセボ群3.7%(1/27例)でした。本剤群で認められた高血糖に関連する有害事象は全て非重篤であり、重症度は軽度又は中等度でした。投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

オープンラベル投与期間では、初回治療の患者の8.7%(2/23例)に高血糖に関連する有害事象が認められました。いずれの事象も非重篤かつ軽度であり、投与中止には至りませんでした。

国内第Ⅲ相臨床試験(HZNP-TEP-303試験)での高血糖に関連する有害事象^{※1}(二重遮蔽投与期間)

症例	関連する病歴 ^{※2}	高血糖関連有害事象	発症時期	治療の有無	転帰
本剤群					
症例 1	糖尿病	糖尿病	Day 22	治療有り ^{※3}	未回復 ^{※4}
症例 2	2型糖尿病	高血糖	Day 85	治療有り ^{※3}	不明
症例 3	2型糖尿病	糖尿病	Day 86	治療無し	未回復 ^{※4}
症例 4	－	血中ブドウ糖増加	Day 127	治療無し	未回復 ^{※4}
症例 5	－	高血糖	Day 43	治療無し	未回復 ^{※4}
症例 6	－	耐糖能障害	Day 85	治療無し	未回復 ^{※4}
プラセボ群					
症例 7	－	血中ブドウ糖増加	Day 43-162	治療無し	回復

MedDRA ver. 26.0

※1 MedDRA SMQ「高血圧/糖尿病の発症」(狭域)に該当する有害事象

※2 MedDRA SMQ「高血圧/糖尿病の発症」(狭域)に該当する病歴

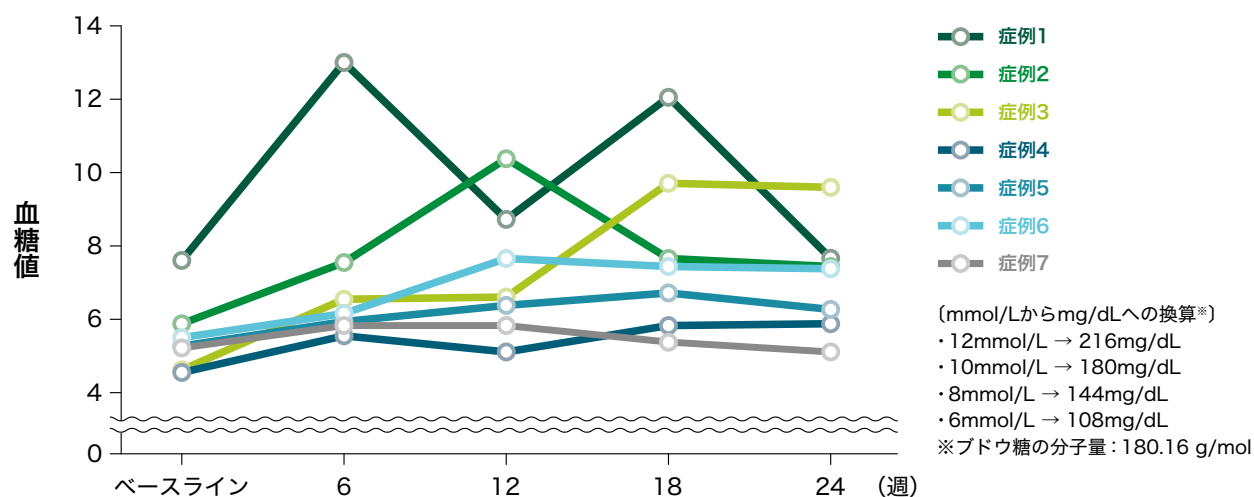
※3 追加の血糖降下薬による治療

※4 投与終了後30日における転帰

各症例の検査値(空腹時血糖値・HbA1c(glycated hemoglobin))の推移を次頁に示します。

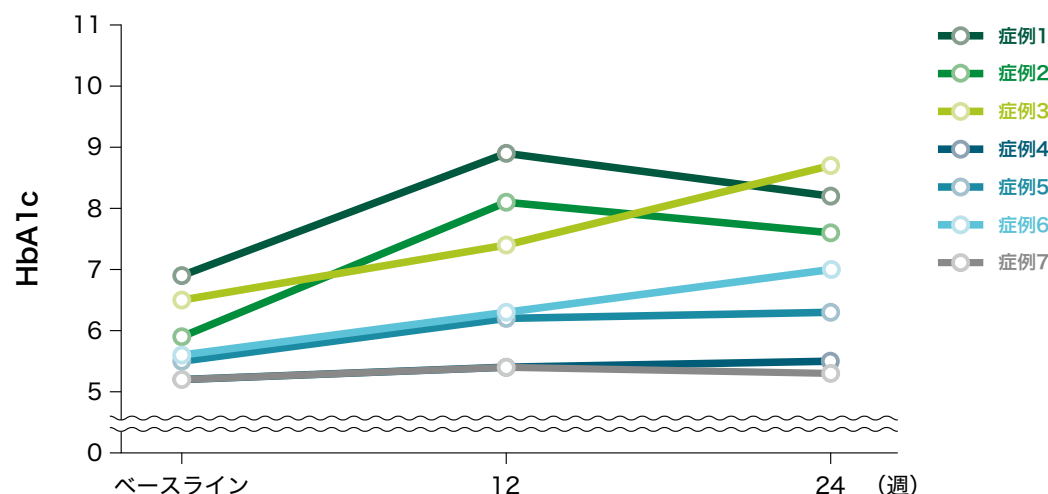
空腹時血糖値の推移

(mmol/L)



HbA1cの推移

(%)



海外第II相試験(TED01RV試験)、海外第III相試験(HZNP-TEP-301試験)、海外第III相継続試験(HZNP-TEP-302試験)の併合解析において、二重遮蔽化集団では、高血糖に関連する有害事象は、本剤群9.5%(8/84例)、プラセボ群1.2%(1/86例)でした。本剤群で認められた高血糖に関連する有害事象は全て非重篤であり、重症度は軽度又は中等度でした。投与中止に至った有害事象は認められませんでした。1例で投与が一時的に中断されました。HZNP-TEP-302試験集団では、初回治療の患者3例に高血糖に関連する有害事象が発現しましたが、いずれも非重篤かつ軽度又は中等度でした。

なお、糖尿病性ケトアシドーシスや高浸透圧性高血糖状態に至った症例が報告されています。

<対処法>

- ・本剤投与前に患者の血糖値をご確認ください。糖尿病患者又は耐糖能異常のある方においては、本剤の投与開始前に、血糖値を適切にコントロールしてください。
- ・定期的に血糖値や尿糖、HbA1cの測定を行ってください。
- ・口渇や多飲等の症状の発現に注意し、必要に応じて、インスリンを含む糖尿病用薬の投与を行う、又は本剤の投与を中止する等、適切な処置を行ってください。

社内資料：器官別又は症候群別有害事象の解析 高血糖(2024年9月24日承認、CTD 2.7.4.2.6.1)
 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 高血糖, 2009.

V. 重要な特定されたリスク |

炎症性腸疾患

【解説】

IBDの病因は不明ですが、活動期のIBD患者においてIGF-1の血清及び胃腸濃度の低下が認められています。本剤によるIGF-1受容体阻害で引き起こされるIGF-1の作用低下は、IBD患者に認められる胃腸の症状や徴候を増悪させる可能性があります。

＜臨床試験におけるIBDの増悪の発現状況＞

国内第Ⅲ相臨床試験（HZNP-TEP-303試験）において、IBDを合併する又は既往歴を有する患者は組み入れられず、二重遮蔽投与期間及びオープンラベル投与期間のいずれでもIBDの新規発症は認められませんでした。

海外第Ⅱ相試験（TED01RV試験）、海外第Ⅲ相試験（HZNP-TEP-301試験）、海外第Ⅲ相継続試験（HZNP-TEP-302試験）の併合解析において、IBDの悪化に関連する有害事象は、本剤群で1.2%（1/84例）に認められ、プラセボ群では認められませんでした。本剤群で認められた事象は重度かつ重篤と判断され、本剤の投与中止に至りました。また、本患者はIBDによる部分的腸切除の手術歴を有していました。HZNP-TEP-302試験集団では、IBDの新規発症及び悪化は認められませんでした。

＜対処法＞

- ・IBDの状態をモニタリングしてください。
- ・IBDを疑う場合は、本剤の投与中止を検討してください。
- ・持続性又は反復性の粘血便・血性下痢等がありIBDが疑われるときには、理学的検査（バイタル、視診、触診、聴診等による腹部を含む全身の適切な身体診察）や血液検査（血算、炎症所見等）を行い、次に大腸内視鏡検査を考慮してください。

Safo MB and Silkiss RZ.: Am J Ophthalmol Case Rep. 2021; 22: 101069.
社内資料：器官別又は症候群別有害事象の解析 下痢及び炎症性腸疾患の悪化(2024年9月24日承認、CTD 2.7.4.2.6.3)
日本消化器病学会：炎症性腸疾患(IBD)診療ガイドライン2020(改訂第2版)

VI. 重要な特定されたリスク | Infusion reaction

11.1.3 Infusion reaction(1.9%)

【解説】

Infusion reactionは、モノクローナル抗体のような外来タンパク質の注入で発現する可能性があります。投与開始から投与後1.5時間にあらわれることがあり、徴候及び症状として、一過性の血圧上昇、熱感、頻脈、呼吸困難、頭痛、筋肉痛などがあります。

<臨床試験における過敏症を含むInfusion reactionの発現状況>

国内第III相臨床試験(HZNP-TEP-303試験)における有害事象において、Infusion reactionは、二重遮蔽投与期間で本剤群、プラセボ群いずれも3.7%(1/27例)でした。本剤群では、1例に2件のInfusion reactionが認められました。2件ともに非重篤かつ軽度であり、投与中止や治療を要することなく1分以内に消失しました。オープンラベル投与期間では、初回治療の患者の1例(4.3%)にInfusion reactionが認められましたが、非重篤かつ中等度であり、投与中止には至りませんでした。いずれの投与期間でもアナフィラキシー反応は認められませんでした。

海外第II相試験(TED01RV試験)、海外第III相試験(HZNP-TEP-301試験)、海外第III相継続試験(HZNP-TEP-302試験)の有害事象における併合解析において、二重遮蔽化集団では、Infusion reaction(本剤投与開始後2時間以内に発現)は、本剤群7.1%(6/84例)、プラセボ群4.7%(4/86例)でした。潜在的なInfusion reaction(本剤投与日に発現したが、発現時刻が不明)は、本剤群3.6%(3/84例)、プラセボ群9.3%(8/86例)でした。アナフィラキシー反応はいずれの群においても認められませんでした。

HZNP-TEP-302試験集団では、Infusion reactionは、7.8%(4/51例)でした。また、潜在的なInfusion reactionは、1件でした。アナフィラキシー反応は認められませんでした。

<対処法>

- ・Infusion reactionが認められた場合等には、次回以降の投与では、投与前に抗ヒスタミン薬や解熱薬又は副腎皮質ステロイドを投与する、投与の速度を遅くする等の処置を検討してください。
- ・症状に対する治療(抗ヒスタミン薬、NSAIDs、副腎皮質ステロイド剤等)もしくは点滴の中断を検討してください。

Scherer K, et al.: J Dtsch Dermatol Ges. 2010; 8(6): 411-426.

Teo HM, et al.: Ther Clin Risk Manag. 2021; 17: 1219-1230.

社内資料：器官別又は症候群別有害事象の解析 注入に伴う反応及びアナフィラキシー反応(2024年9月24日承認、CTD 2.7.4.2.6.2)

VII. 重要な特定されたリスク | 聴覚障害

11.1.1 聴覚障害

耳鳴(4.8%)、聴力低下(3.8%)、感音性聴力低下(1.9%)、自声強聴(1.0%)、難聴(1.0%)、耳管開放(1.0%)等の聴覚障害があらわれることがある。

【解説】

本剤投与で聴覚の副作用発現の根底にある機序は、IGF-1経路にあると考えられます。IGF-1は、内耳の発達、並びに聴力の維持及び保護機構に極めて重要であることが知られています。ヒト及び動物の研究から、遺伝的IGF-1欠損症は重篤な難聴と関連することが示されています。発現機序は解明されていませんが、IGF-1と聴覚の健全性には強い関連性があることから、本剤によるIGF-1受容体阻害は聴覚障害のリスク因子と考えられます。

<臨床試験における聴覚障害の発現状況>

国内第Ⅲ相臨床試験(HZNP-TEP-303試験)において、聴覚障害に関連する有害事象は、二重遮蔽投与期間で本剤群14.8%(4/27例)、プラセボ群3.7%(1/27例)でした。聴覚障害に関連する有害事象を発現した症例の年齢は、本剤群では40代、60代、70代、プラセボ群では70代でした。

国内第Ⅲ相臨床試験(HZNP-TEP-303試験)での聴覚障害に関連する有害事象^{※1}(二重遮蔽投与期間)

症例	関連する病歴 ^{※2}	基本語	報告者の用語	発症時期	CTCAE	治療の有無	転帰
本剤群							
症例 1	突発性難聴[片耳]	感音性聴力低下	両耳の感音性聴力低下	Day 38	Grade 1	治療無し	未回復 ^{※7}
症例 2	—	耳鳴	両耳の耳鳴	Day 79	Grade 2	治療有り ^{※3}	未回復 ^{※7}
		聴力低下	症状を伴わない 両耳の聴力低下	Day 92	Grade 1	治療無し	未回復 ^{※7}
症例 3	—	耳鳴	両耳の耳鳴	Day 3	Grade 1	治療無し	未回復 ^{※7}
		聴力低下	両耳の聴力低下	Day 61	Grade 1		回復
症例 4	耳管狭窄 感音性聴力低下	耳鳴	両耳の耳鳴	Day 29	Grade 1	治療有り ^{※4}	未回復 ^{※7}
		感音性聴力低下	両耳の感音性聴力低下の増悪	Day 52	Grade 2	治療無し	未回復 ^{※7}
		耳管開放	右耳の耳管開放	Day 84	Grade 2	治療有り ^{※4}	未回復 ^{※7}
プラセボ群							
症例 5 ^{※5}	老人性難聴	感音性聴力低下	両耳の感音性聴力低下	Day 121	Grade 2	治療有り ^{※6}	未回復 ^{※7}

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

MedDRA ver. 26.0

※1 MedDRA SMQ「聴覚障害」(狭域)及びHLT「難聴」に該当する有害事象

※2 MedDRA SMQ「聴覚障害」(狭域)及びHLT「難聴」に該当する病歴

※3 アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物及びニコチン酸アミド/パバベリン塩酸塩による治療

※4 メコバラミンによる治療

※5 オープンラベル投与期間に移行したが、オープンラベル投与期間に聴力低下が発現し、本剤の投与が中止された。

※6 デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、メコバラミン及びリマプロストアルファデクス、アモキシシリン水和物による治療

※7 投与終了後30日における転帰

Chern A, et al.: Otolaryngol Head Neck Surg. 2021; 165(6): 757-758.

Yu CY, et al.: Am J Ophthalmol Case Rep. 2021; 24: 101202.

社内資料: 器官別又は症候群別有害事象の解析 聴覚障害(2024年9月24日承認、CTD 2.7.4.2.6.4)

海外第II相試験(TED01RV試験)、海外第III相試験(HZNP-TEP-301試験)、海外第III相継続試験(HZNP-TEP-302試験)の併合解析において、二重遮蔽化集団では、聴覚障害に関連する有害事象は、本剤群9.5%(8/84例)で認められ、プラセボ群では認められませんでした。

HZNP-TEP-302試験集団では、聴覚障害に関連する有害事象は、11.8%(6/51例)であり、いずれも非重篤でした。

なお、海外市販後において、重篤かつ不可逆的な聴覚障害が報告されています。

社内資料：器官別又は症候群別有害事象の解析 聴覚障害(2024年9月24日承認、CTD 2.7.4.2.6.4)

<対処法>

聴覚障害を評価できる体制が整備されていない医療施設において本剤の治療を行う場合、投与前及び投与期間中に定期的に耳鼻科専門の医師による診察を受け、本剤による投与開始や継続の可否を判断してください。

1. 聴覚障害のリスク因子

- ・本剤投与による聴覚障害のリスク因子として、海外において、既往¹⁾、年齢²⁾が報告されています。これらのリスクがない患者さんにおいても、本剤投与後に聴覚障害の発現が報告されています。
- ・難聴のリスク因子として、年齢³⁾、糖尿病⁴⁾、高血圧⁵⁾、喫煙、慢性的な騒音への曝露⁶⁾及び甲状腺機能障害^{7,8)}等が報告されています。

2. 聴力検査の方法と頻度

- ・聴力検査の方法として、標準純音聴力検査を実施することが望ましいです⁹⁾。
- ・投与前及び投与中は定期的に患者の聴力検査を行い、検査値の変化を確認してください。また、患者の状態も十分に観察した上で、治療継続の可否を慎重に判断してください。投与前に耳鼻咽喉科を受診し、患者の状態を確認しておくことが望ましいです。
- ・本剤の半減期は17.9日であることから、電子添文に記載のある投与前及び投与中の定期的な聴力検査に加え、投与終了後にも検査を実施することが望ましいです。米国の医療従事者向け論説文では、「投与開始前、投与12週、24週、投与終了後6ヵ月」での検査を推奨しています。

【海外におけるその他の実施頻度の例】

- ・投与前、投与2回目以降投与前に聴力検査、投与終了後3ヵ月と6ヵ月のフォローアップ¹⁰⁾
- ・投与前、投与12週、24週での聴力検査¹¹⁾
- ・投与前、投与終了後の聴力検査と来院時の問診¹²⁾

3. 聴覚障害が出た場合の対応

- ・患者が聴覚障害の症状を訴えた場合には、耳鼻咽喉科を受診するよう患者を指導ください。また、本剤を投与していることを受診時に医師に伝えるよう患者へ伝えてください。
- ・聴覚障害が発現した場合は、本剤を中止する可能性を含め、適切な処置を行ってください。
- ・本剤投与後に発現した聴覚障害への治療法は確立されておりませんが、ステロイドによる治療法の実施が報告されています¹³⁾。国内第III相臨床試験で発現した聴覚障害に対する治療内容は、P.16<臨床試験における聴覚障害の発現状況>における表「国内第III相臨床試験(HZNP-TEP-303試験)での聴覚障害に関連する有害事象(二重遮蔽投与期間)」の注釈をご参照ください。

1)Sears CM, et al.: Am J Ophthalmol. 2022; 240: 1-13.

2)Huynh PP, et al.: Otol Neurotol. 2024; 45(8): e566-e569.

3)Wasano K, et al.: Lancet Reg Health West Pac. 2021; 9: 100131.

4)Li M, et al.: Neuro Endocrinol Lett. 2024; 45(5): 341-351.

5)Miyata J, et al.: Hypertens Res. 2022; 45(1): 155-161.

6)Fransen E, et al.: J Assoc Res Otolaryngol. 2008; 9(3): 264-276.

7)Mahafzah M, et al.: Jordan Med J. 2018; 52(3): 109-116.

8)Topaloğlu Ö, et al.: ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2022; 84(3): 238-246.

9)一般社団法人日本聴覚医学会編 急性感音難聴診療の手引き2018年版

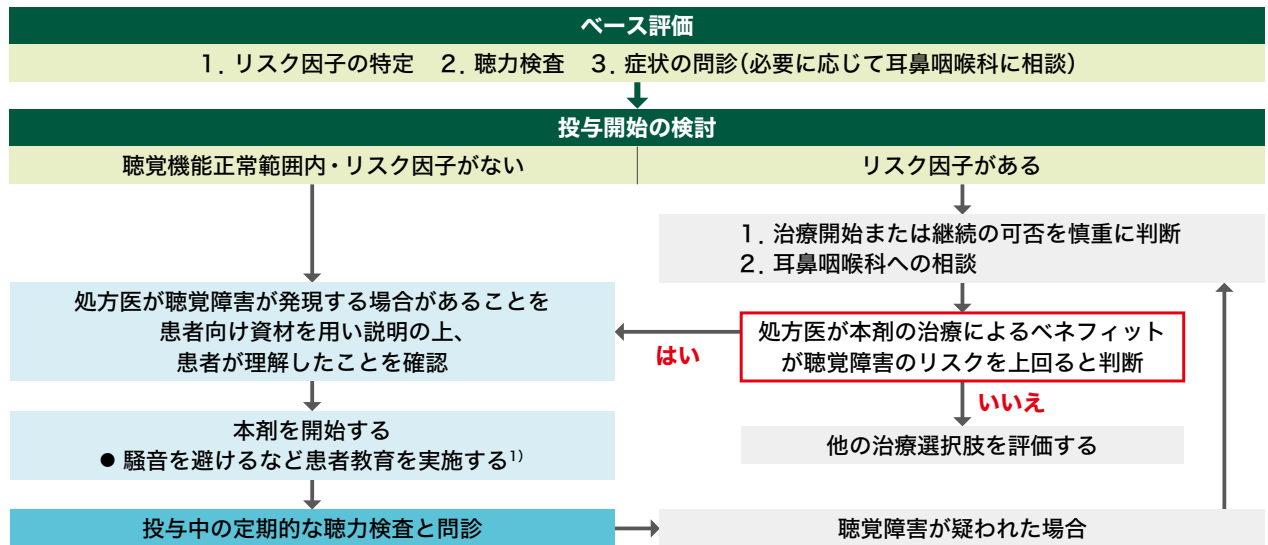
10)Douglas RS, et al.: Thyroid. 2024; 34(1): 134-137.

11)Belinsky I, et al.: Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2022; 38(1): 73-78.

12)Kay-Rivest E, et al.: Otolaryngol Head Neck Surg. 2023; 168(5): 1164-1169.

13)Lu TJ, et al.: Case Rep Ophthalmol. 2023; 14(1): 134-139.

<対処法> (つづき)



1) Fransen E, et al.: J Assoc Res Otolaryngol. 2008; 9(3): 264–276.

【<対処法> 監修】

<テッペーザ®聴覚障害検討委員会> (五十音順)

欠畑 誠治(太田総合病院 中耳内視鏡手術センター)

神前 あい(オリンピア眼科病院)

田上 哲也(NHO京都医療センター 内分泌・代謝内科)

田淵 経司(筑波大学医学医療系・耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

中川 隆之(京都大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

和佐野 浩一郎(東海大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

VIII. 重要な潜在的リスク | 胚・胎児毒性

【解説】

IGF-1は成長の重要なメディエーターであり、IGF-1経路は子宮内及び出生後の成長に重要な役割を果たします。ヒトIGF-1遺伝子の変異によるIGF-1産生の低下は、子宮内発育不全、出生児の発育不全等が生じることが報告されています。

<動物試験における胚・胎児毒性の発現状況>

カニクイザルを用いた胚・胎児発生試験において、13匹の妊娠カニクイザル(対照群6匹、本剤投与群7匹)に、溶媒又は本剤75mg/kg/週(臨床用量である20mg/kgを3週間に1回投与時の約8.8倍の曝露量に相当)を妊娠20日から妊娠終了時まで週1回静脈内投与した場合に、3例の流産が起こり(1例は対照群、2例は本剤75mg/kg 群)、本剤75mg/kg 群は対照群に比べて高い胎児死亡率(7例中 2例、28.6%)でした。また、胎児重量の低値及び催奇形性(ドーム状の頭蓋、両眼の近接、大泉門の開大、顔面下部の発育不全、鼻先端の狭小化、頭蓋骨の菲薄化)が認められました。

<対処法>

- ・妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
- ・必要に応じて本剤投与開始前に妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認してください。

Walenkamp MJE, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(5): 2855-2864.

Puche JE and Castilla-Cortázar I.: J Transl Med. 2012; 10: 224.

社内資料: カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験(2024年9月24日承認、CTD2.6.6.6)

副作用一覧表

海外第Ⅲ相臨床試験 (HZNP-TEP-301) 及び国内第Ⅲ相臨床試験 (HZNP-TEP-303) の二重遮蔽投与期間、海外第Ⅲ相継続投与試験 (HZNP-TEP-302) の24週間のオープンラベル投与期間に報告された副作用

	本剤群 (N=105)	プラセボ群 (N=69)		本剤群 (N=105)	プラセボ群 (N=69)
副作用	66 (62.9)	13 (18.8)	代謝および栄養障害	9 (8.6)	0
血液およびリンパ系障害	2 (1.9)	0	糖尿病	3 (2.9)	0
血小板減少症	2 (1.9)	0	高血糖	2 (1.9)	0
耳および迷路障害	12 (11.4)	0	食欲減退	1 (1.0)	0
耳鳴	5 (4.8)	0	耐糖能障害	1 (1.0)	0
耳不快感	4 (3.8)	0	痛風	1 (1.0)	0
聴力低下	4 (3.8)	0	2型糖尿病	1 (1.0)	0
感音性聴力低下	2 (1.9)	0	筋骨格系および結合組織障害	33 (31.4)	3 (4.3)
自声強聴	1 (1.0)	0	筋痙攣	32 (30.5)	2 (2.9)
難聴	1 (1.0)	0	筋骨格硬直	2 (1.9)	0
耳痛	1 (1.0)	0	関節硬直	1 (1.0)	0
耳管開放	1 (1.0)	0	四肢痛	1 (1.0)	1 (1.4)
眼障害	1 (1.0)	1 (1.4)	背部痛	0	1 (1.4)
眼瞼後退	1 (1.0)	0	筋攣縮	0	1 (1.4)
眼痛	0	1 (1.4)	神経系障害	16 (15.2)	1 (1.4)
胃腸障害	20 (19.0)	7 (10.1)	味覚不全	6 (5.7)	0
下痢	9 (8.6)	4 (5.8)	頭痛	5 (4.8)	1 (1.4)
悪心	4 (3.8)	3 (4.3)	浮動性めまい	3 (2.9)	0
口内炎	4 (3.8)	1 (1.4)	不随意性筋収縮	1 (1.0)	0
腹痛	2 (1.9)	1 (1.4)	味覚障害	1 (1.0)	0
上腹部痛	2 (1.9)	2 (2.9)	振戦	1 (1.0)	0
口内乾燥	2 (1.9)	0	精神障害	1 (1.0)	1 (1.4)
舌痛	2 (1.9)	0	悪夢	1 (1.0)	0
アフタ性潰瘍	1 (1.0)	1 (1.4)	不安	0	1 (1.4)
消化不良	1 (1.0)	0	生殖系および乳房障害	7 (6.7)	0
胃腸障害	1 (1.0)	0	無月経	4 (3.8)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	0	勃起不全	1 (1.0)	0
歯肉退縮	1 (1.0)	0	過少月経	1 (1.0)	0
非感染性歯肉炎	1 (1.0)	0	月経遅延	1 (1.0)	0
直腸出血	1 (1.0)	0	不規則月経	1 (1.0)	0
歯痛	1 (1.0)	0	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.9)	0
過敏性腸症候群	0	1 (1.4)	鼻乾燥	2 (1.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (7.6)	2 (2.9)	鼻出血	1 (1.0)	0
疲労	4 (3.8)	0	皮膚および皮下組織障害	31 (29.5)	4 (5.8)
無力症	1 (1.0)	0	脱毛症	17 (16.2)	3 (4.3)
冷感	1 (1.0)	0	皮膚乾燥	8 (7.6)	0
熱感	1 (1.0)	1 (1.4)	爪破損	4 (3.8)	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.0)	0	睫毛眉毛脱落症	3 (2.9)	0
倦怠感	1 (1.0)	1 (1.4)	爪の障害	3 (2.9)	0
粘膜の炎症	1 (1.0)	0	毛髪成長異常	2 (1.9)	0
免疫系障害	1 (1.0)	0	爪変色	2 (1.9)	0
過敏症	1 (1.0)	0	蝶形皮疹	1 (1.0)	0
感染症および寄生虫症	1 (1.0)	0	湿疹	1 (1.0)	0
歯周炎	1 (1.0)	0	点状出血	1 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (4.8)	0	そう痒症	1 (1.0)	0
注入に伴う反応	2 (1.9)	0	そう痒性皮疹	1 (1.0)	0
筋断裂	1 (1.0)	0	裂毛	1 (1.0)	0
処置による頭痛	1 (1.0)	0	皮膚病変	0	1 (1.4)
処置による悪心	1 (1.0)	0	血管障害	2 (1.9)	0
臨床検査	5 (4.8)	2 (2.9)	本態性高血圧症	1 (1.0)	0
血中ブドウ糖増加	3 (2.9)	1 (1.4)	高血圧	1 (1.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0			
体重減少	1 (1.0)	0			
心電図再分極異常	0	1 (1.4)			

MedDRA ver. 26.0

例数(%)

社内資料：活動性甲状腺眼症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (HZNP-TEP-301 試験) (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.4)
 社内資料：活動性甲状腺眼症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (HZNP-TEP-303試験) (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.5)
 社内資料：活動性甲状腺眼症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (HZNP-TEP-302試験) (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.6)

国内第Ⅲ相臨床試験(HZNP-TEP-303試験)の概要

試験概要

試験デザイン	第Ⅲ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
対象	中等症から重症の活動性甲状腺眼症を伴うバセドウ病患者（甲状腺眼症の治療を目的とした眼窩への放射線療法又は外科的療法を受けた患者、及びスクリーニングの4週間以内に副腎皮質ステロイドの治療を受けた患者を除く）54例が無作為化されました（本剤群27例、プラセボ群27例）。組み入れられた54例全例がITT(intent-to-treat)集団及び安全性解析対象集団に含まれました。
方法	スクリーニング期間（4週間）、二重遮蔽投与期間（24週間）、オープンラベル投与期間（24週間）、及び追跡調査期間（30日間）から構成されました。 患者を喫煙状況（喫煙者、非喫煙者）により層別化し、本剤群又はプラセボ群に1：1の比で無作為に割り付け、本剤を3週間ごとに1回、計8回（初回投与では10mg/kg、その後7回の投与では20mg/kg）静脈内投与しました。眼球突出奏効（試験眼の眼球突出が2mm以上減少）が認められなかった患者は、オープンラベル投与期間に本剤を3週間ごとに1回、計8回静脈内投与しました。
評価項目	・主要評価項目（検証的解析項目） 24週投与終了時点（投与24週時）の眼球突出奏効率〔試験眼の眼球突出がベースラインから2mm以上減少し、かつ僚眼の眼球突出の悪化（2mm以上の増加）が認められない患者の割合〕 ・副次評価項目 投与24週時のCAS奏効率（試験眼のCASが0点又は1点であった患者の割合） 等 ・安全性、薬物動態 等

有効性

主要評価項目である投与24週時の眼球突出奏効率は本剤群で88.9%（24/27例）、プラセボ群で11.1%（3/27例）であり、本剤群で統計学的に有意に高い値が認められました（検証的解析結果）〔群間差77.8%、 $p^* < 0.0001$ 、95%信頼区間：60.7%、94.8%〕。

※：無作為化層別因子（喫煙状況）で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準両側5%

本剤群で投与24週時に眼球突出に対して非奏効と判断された症例に二重遮蔽下と同一の用法・用量で本剤を再度投与したとき、投与48週時（再投与開始から24週時）における眼球突出奏効率は0%（0/3例）でした。

安全性

<二重遮蔽投与期間>

- 副作用は、本剤群27例中14例、プラセボ群27例中2例に認められました。
- 主な副作用は、本剤群では脱毛症（14.8%、4例）、耳鳴（11.1%、3例）、耳不快感、聴力低下、感音性聴力低下、下痢及び糖尿病（各7.4%、2例）等であり、プラセボ群では倦怠感、血中ブドウ糖増加（各3.7%、1例）でした。
- 投与中止に至った副作用は、本剤群で感音性聴力低下が1例に認められました。
- 重篤な副作用、死亡例は認められませんでした。

<オープンラベル投与期間>

- 副作用は、本剤初回治療の患者23例中8例（34.8%）に認められ、本剤2回目治療の患者3例では認められませんでした。
- 2例以上に認められた副作用は、本剤初回治療の患者で筋痙攣（8.7%、2例）でした。
- 投与中止に至った副作用は、本剤初回治療の患者で聴力低下が1例に認められました。
- 本試験において重篤な副作用、死亡例は認められませんでした。

安全性の詳細については、DI、「重要な特定されたリスク」・「副作用一覧表」P12～20を参照してください。

社内資料：活動性甲状腺眼症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（HZNP-TEP-303試験）（2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.5）

海外第Ⅲ相臨床試験(HZNP-TEP-301試験)の概要

試験概要

試験デザイン	第Ⅲ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
対象	中等症から重症の活動性甲状腺眼症患者83例(本剤群41例、プラセボ群42例)
方法	スクリーニング期間(4週間)、投与期間(24週間)、及び追跡調査期間(48週間)から構成されました。本剤群又はプラセボ群に1:1の比で無作為に割り付け、3週間間隔で8回投与しました。眼球突出奏効(試験眼の眼球突出が2mm以上減少)が認められなかった患者は、オープンラベル継続試験(HZNP-TEP-302試験)へ移行しました。
評価項目	• 主要評価項目 24週投与終了時点(投与24週時)の眼球突出奏効率[試験眼の眼球突出がベースラインから2mm以上減少し、かつ僚眼の眼球突出の悪化(2mm以上の増加)が認められない患者の割合] • 副次評価項目 投与24週時のCAS奏効率(試験眼のCASが0点又は1点であった患者の割合) 等 • 安全性、薬物動態 等

有効性

主要評価項目である投与24週時の眼球突出奏効率は本剤群で82.9%(34/41例)、プラセボ群で9.5%(4/42例)であり、本剤群で統計学的に有意に高い値が認められました[群間差73.5%、 $p^{**}<0.001$ 、95%信頼区間:58.9%, 88.0%]。

※: 無作為化層別因子(喫煙状況)で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準両側5%

本剤群で投与24週時に眼球突出奏効例と判断された症例について、本剤投与終了後の48週間の追跡調査期間終了時に眼球突出の奏効が持続した患者の割合は55.9%(19/34例)でした。

安全性

<投与期間>

- ・投与24週までに、本剤群で副作用が63.4%(26/41例)に認められました。
- ・主な副作用は、筋痙攣29.3%(12/41例)、脱毛症24.4%(10/41例)、悪心、下痢、皮膚乾燥、頭痛、無月経、口内炎、睫毛眉毛脱落症各7.3%(3/41例)でした。
- ・重篤な副作用は、本剤群でInfusion reactionが1例に認められ、投与中止に至りました。
- ・本試験において死亡例は認められませんでした。

社内資料: 活動性甲状腺眼症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(HZNP-TEP-301試験)(2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.4)

海外第Ⅲ相継続投与試験(HZNP-TEP-302試験)の概要

試験概要

試験デザイン	海外第Ⅲ相試験[HZNP-TEP-301試験(OPTIC試験)]のオープンラベル継続投与試験、多施設共同
対象	OPTIC試験で24週間の投与期間を完了した患者で、投与24週時に眼球突出非奏効例であった患者、又は投与24週時の眼球突出奏効例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患者51例(本剤群14例、プラセボ群37例)
方法	投与期間(24週間)及び追跡調査期間(24週間)から構成されました。 オープンラベル下で本剤の用量(初回投与では10mg/kg、その後7回の投与では20mg/kg)を3週間間隔で8回投与しました。 OPTIC試験の眼球突出非奏効例に対しては、本試験の投与期間の後に24週間の追跡調査期間を設けました。なお、OPTIC試験の再発患者に対しては、本試験の投与期間の後に追跡調査期間を設けませんでした。追跡調査期間に治験薬は投与されませんでした。
評価項目	・主要評価項目 24週投与終了時点(投与24週時)の眼球突出奏効率[試験眼の眼球突出がベースラインから2mm以上減少し、かつ僚眼の眼球突出の悪化(2mm以上の増加)が認められない患者の割合] ・副次評価項目 投与24週時のCAS奏効率(試験眼のCASが0点又は1点であった患者の割合) 等 ・安全性、薬物動態 等

有効性

初回治療の患者では、投与24週時の眼球突出奏効率は89.2%(33/37例)でした。初回治療後、2回目治療を受けた患者では、OPTIC-Xベースラインに対する投与24週時の眼球突出奏効率は53.8%(7/13例)であり、OPTIC試験で本剤投与開始時のベースラインに対する投与24週時の眼球突出奏効率は76.9%(10/13例)でした。

安全性

<投与期間>

- ・投与24週までに、副作用が初回治療の患者で70.3%(26/37例)、初回治療後、2回目治療を受けた患者で50.0%(7/14例)に認められました。
- ・主な副作用は、初回治療の患者では、筋痙縮45.9%(17/37例)、下痢、味覚異常各10.8%(4/37例)、疲労、脱毛症、皮膚乾燥、爪破損各8.1%(3/37例)であり、初回治療後、2回目治療を受けた患者では、筋痙縮21.4%(3/14例)、皮膚乾燥、鼻乾燥各14.3%(2/14例)でした。
- ・本試験において重篤な副作用、死亡例は認められませんでした。

社内資料：活動性甲状腺眼症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(HZNP-TEP-302試験)(2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.6)

IX. 薬剤調製時の注意・調製方法

本剤必要量の算出

下記に従い患者の体重に基づいて必要な投与量 (mg) を計算し、必要なバイアル数を決定してください。
バイアル1本にテプロツムマブ抗体524mgが含まれています。

(調製時の損失を考慮し、1バイアルからテプロツムマブ (遺伝子組換え) 500mgが投与できるよう、過量充填されています。)

- 患者あたりの投与量 (mg)
= 患者の体重 (kg) × 10mg/kg 又は 20mg/kg (体重あたりの投与量)
- 必要なバイアル数[※]
= 患者あたりの投与量 (mg) / 500mg (1バイアルのテプロツムマブ含有量)

※小数点以下は切り上げてください

(例)

50kgの患者に20mg/kgを投与する場合、

・患者あたりの投与量 = $50\text{kg} \times 20\text{mg/kg} = 1000\text{mg}$

・必要なバイアル数 = $1000\text{mg} \div 500\text{mg} = 2$

となり、2バイアル必要となります。

注意点

- 溶解前のバイアルは2～8℃で保存してください。
- 溶解前のバイアルの内側表面に透明～白色の斑点や縞模様が観察される場合がありますが、製剤の品質には影響ありません。
- 溶解後又は希釈後、直ちに使用できない場合、溶解液又は輸液バッグ内の希釈液は、遮光保存し、2～8℃で保存する場合は、調製開始から投与まで48時間以内、20～25℃で保存する場合は、調製開始から投与まで4時間以内に使用してください。
- 投与前に冷蔵した場合は、希釈液を室温に戻してから使用してください。
- 本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないでください。
- 使用後のバイアル及び溶解後の溶液の未使用分は廃棄してください。
- 輸液バッグ、投与セットの材質は以下を参考にしてください。
 - ・輸液バッグの材質：PVC製、PE製、PP製が推奨されています^{※1}。
 - ・投与セットの材質：PP製、PVC製^{※2}、PU製が推奨されています^{※3}。

※1 海外臨床試験ではPVC製、PE製、PP製、国内臨床試験ではPE製、PP製について適合性が確認されています。

※2 薬剤の影響を受けにくいBR製、PP製、DEHPフリーであるPVC製 (可塑剤としてTOTM (トリメリット酸トリオクチル) を使用) などが推奨されています。

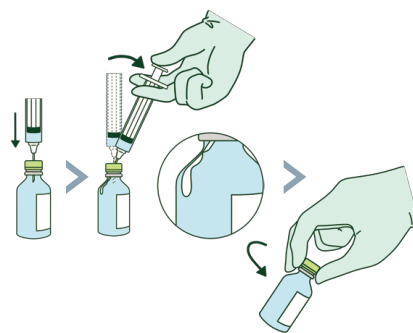
※3 海外臨床試験では、インラインフィルターは不要と規定されていましたが、PES製のインラインフィルターは適合性が確認されています。

PVC：ポリ塩化ビニル、PE：ポリエチレン、PP：ポリプロピレン、PU：ポリウレタン、
BR：ポリブタジエン、DEHP：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、PES：ポリエーテルスルホン

調製方法

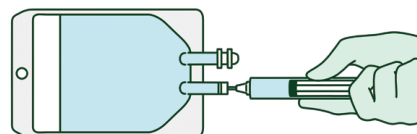
- (1) 目視によりバイアル内を確認します。バイアルの内側表面に透明～白色の斑点や縞模様が観察される場合がありますが、製剤の品質に影響はありません。変色又は異物が認められる場合は使用しないでください。

- (2) バイアル1本につき日局注射用水10mLを注入し、バイアルを回転させて静かに、内容を完全に溶解します。溶解後、バイアル中が無色～わずかに褐色の澄明の液で、粒子状異物や変色がないことを目視により確認し、粒子状物質や変色が認められる場合は使用しないでください。



- ・溶解する際に白色の斑点や縞模様が観察される場合は、斑点や縞模様も完全に溶解してください。
- ・溶解する際に振とうしないでください。
- ・日局注射用水を凍結乾燥粉末に直接かけないようにバイアルの内壁に沿ってゆっくり注入してください。

- (3) 日局生理食塩液の輸液バッグから予め注入する溶解液分の容量（患者の体重 (kg) に基づいて計算した必要量）を滅菌シリンジ及び注射針を用いて抜き取ります。

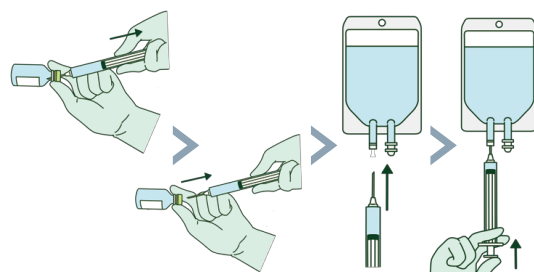


● 輸液バッグ/バイアルから抜き取る総量 (mL)

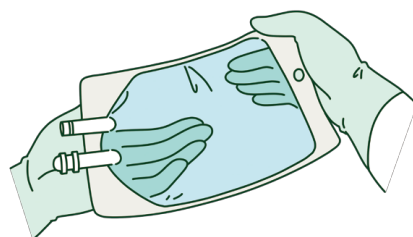
$$= \text{投与量 (mg)} / 47.6 \text{ mg/mL (粉末完全溶解後の最終濃度)}$$
 (例)
 50kgの患者に20mg/kgを投与する場合、 $1000 \text{ mg} \div 47.6 \text{ mg/mL} = 21 \text{ mL}$ となります。

- (4) 患者の体重 (kg) に基づいて計算した必要量を、本剤の溶解後の溶液としてバイアルから滅菌シリンジ及び注射針を用いて抜き取ります。日局生理食塩液入りの輸液バッグに溶解させて合計100mL又は250mL[※]の注射溶液を調製します。

※：投与量が1,800mg未満の場合は100mL、投与量1,800mg以上の場合は250mLになるようにします。



- (5) 輸液バッグを静かに上下に逆転させ、注射溶液を混和します。



振とうしないでください。

<付録> 投与前、投与中のチェックリスト

《投与前の確認事項》

【対象患者の選択】

1	効能又は効果	☐ 活動性甲状腺眼症	☐ その他	▶ 適応外のため、他の治療法を検討してください。
2	本剤の成分に対する過敏症の既往歴	☐ 無	☐ 有	▶
3	妊娠	☐ していない	☐ している	▶ 禁忌 です。 本剤を投与しないでください。
4	妊娠の可能性	☐ 無	☐ 有	▶

<特定の背景を有する患者>

5	聴覚障害	☐ 無	☐ 有	▶ 投与の適否を慎重に判断してください。 聴覚障害が悪化するおそれがあります。
6	糖尿病 耐糖能異常	☐ 無	☐ 有	▶ 本剤の投与開始前から血糖値を適切にコントロール してください。 糖尿病又は耐糖能異常が悪化するおそれがあります。
7	炎症性腸疾患 (IBD)	☐ 無	☐ 有	▶ 投与の適否を慎重に判断してください。 IBDの症状が悪化するおそれがあります。
8	授乳婦	☐ 無	☐ 有	▶ 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳 の継続又は中止を検討してください。 [*]
9	小児	☐ 無	☐ 有	▶ 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
10	高齢者	☐ 無	☐ 有	▶ 状態を観察しながら慎重に投与してください。 一般に生理機能が低下していることが多いです。

【患者への説明】

11	副作用の発現	☐ 実施済み	☐ 未実施	▶ 患者向け資料を用い、聴覚障害などの副作用が発現する 場合があることを患者に説明し、症状が認められた 場合には、医療機関を受診するよう指導してください。
12	<妊娠する可能性のある女性> ☐ 該当しない ☐ 該当→以下ご説明ください 本剤投与中及び最終投与後 5ヵ月間において避妊する 必要性及び適切な避妊法	☐ 実施済み	☐ 未実施	▶ 患者向け資料を用い、本剤投与中および最終投与後 5ヵ月間は妊娠を避ける必要があること、適切な避妊 法についてご説明ください。

【投与前の検査】

13	聴力検査	☐ 実施済み→5へ	☐ 未実施	▶ 本剤の投与前に聴力検査を行い、聴覚障害の評価を 行ってください。
----	------	----------------------------------	------------------------------	---------------------------------------

【投与前の処置】

14	前回までの投与時における Infusion reactionの発現	☐ 無	☐ 有	▶ Infusion reactionが認められた患者に対し、次回以降 の投与では以下の処置等をご検討ください。 ⇒本剤の投与前に抗ヒスタミン薬や解熱薬又は副腎皮 質ステロイドを投与してください。 ⇒投与速度を遅くしてください。
----	--------------------------------------	----------------------------	----------------------------	--

*本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明ですが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られています

《投与中の確認事項》

- ☐ 聴覚障害の新規発症がないか、聴覚障害のある患者は症状の悪化がないかを確認してください。
 - ・投与期間中は定期的に聴力検査を行い、検査値の変化を確認してください。また、患者の状態も十分に観察した上で、投与継続の適切性を慎重に判断してください
 - ・聴覚障害に関する評価が可能な体制が整っていない医療施設において本剤を投与する場合、投与期間中は定期的に耳鼻科を専門とする医師の診察を受けた上で、本剤投与継続の適否を判断してください。
- ☐ 高血糖又は血中ブドウ糖増加の新規発症、症状の悪化がないかを確認してください。
 - ・患者の状態を観察し、適宜薬物療法により血糖値を管理してください。
 - ・高血糖又は糖尿病の既往を有する患者の血糖値が適切にコントロールされるよう患者の状態を観察してください。
- ☐ 患者をモニタリングし、即時型過敏反応又はInfusion reactionを注意深く観察してください。
アナフィラキシー反応など異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- ☐ IBDが増悪することがあります。
 - ・IBD患者に本剤を投与する際は、疾患の状態をモニタリングしてください。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

有効成分 (1バイアル中) ^{注1)}	テプロツムマブ(遺伝子組換え) ^{注2)}	524mg
添加剤 (1バイアル中) ^{注1)}	L-ヒスチジン	8.19mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	35.02mg
	ポリソルベート20	1.10mg
	トレハロース水和物	1040mg

注1)調製時の損失を考慮し、1バイアルからテプロツムマブ(遺伝子組換え)500mgが投与できるよう、過量充填されている。

注2)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生される。

3.2 製剤の性状

性状	白色から淡白色の粉末又は塊(凍結乾燥製剤)で、日局注射用水で溶解する時、無色又はわずかに褐色の澄明な液となる。
pH	約5.5 ^{注3)}
浸透圧比	約1.2 ^{注3)} (日局生理食塩液に対する比)

注3)日局注射用水10mLで溶解時。

4. 効能又は効果

活動性甲状腺眼症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤投与時に、聴覚障害(難聴、聴力低下、耳管機能障害、耳管開放、聴覚過敏、耳鳴、鼓膜障害等)があらわれることがあり、重篤かつ不可逆的な事象も報告されている。[17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、臨床試験で対象とされた患者背景、並びに本剤の有効性及び安全性の試験結果等も十分に理解した上で、適用患者を選択すること。軽症の活動性甲状腺眼症患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[8.1、9.1.1、11.1.1、17.1.1-17.1.3参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはテプロツムマブ(遺伝子組換え)として初回は10mg/kgを、2回目以降は20mg/kgを7回、3週間間隔で計8回点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。投与時間は90分とすること。患者の忍容性が十分に確認された場合、3回目以降の投与時間は60分まで短縮することができる。忍容性が良好でない場合は、その後の投与における投与時間は90分以上とすること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与により聴覚障害(難聴、聴力低下、耳管機能障害、耳管開放、聴覚過敏、耳鳴、鼓膜障害等)があらわれることがあり、重篤かつ不可逆的な事象も報告されている。本剤の投与前及び投与中は定期的に聴力検査を行い、患者の状態十分に観察した上で、投与継続の適切性を慎重に判断すること。また、本剤投与により聴覚障害が発現する場合があることを患者に説明し、聴覚障害に関連する症状が認められた場合には、医療機関を受診するよう患者に指導すること。[5、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 本剤投与により高血糖又は糖尿病があらわれることがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧性高血糖状態に至った症例が報告されている。本剤投与中は、定期的に血糖値、HbA1c等の測定を行うなど、患者の状態十分に観察すること。[9.1.2、11.1.2参照]
- 8.3 本剤はタンパク質製剤であり、アナフィラキシー等重度のアレルギ－反応が起こる可能性がある。異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[11.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 聴覚障害のある患者

本剤投与の適否を慎重に判断すること。聴覚障害が悪化するおそれがある。[5、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 糖尿病患者、耐糖能異常のある患者

本剤の投与開始前から血糖値を適切にコントロールすること。糖尿病又は耐糖能異常が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.1.3 炎症性腸疾患のある患者

本剤投与の適否を慎重に判断すること。投与する場合は炎症性腸疾患の状態を十分に観察し、症状が悪化した場合には必要に応じて本剤の休業又は投与中止を含む適切な処置を行うこと。炎症性腸疾患の症状が悪化するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。また、必要に応じて本剤投与開始前に妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認すること。

日本標準商品分類番号	87139
販 売 名	テツペーザ点滴静注用500mg
承 認 番 号	30600AMX00249000
* 薬 価 収 載	2024年11月
* 販 売 開 始	2024年11月
国 際 誕 生	2020年1月

貯法：2～8℃で保存 有効期間：36箇月

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。カニクイザルに75mg/kg/週(臨床用量である20mg/kgを3週間に1回投与時の約8.8倍の曝露量に相当)を静脈内投与した場合に、児毒性(胎児死亡、胎児重量の低値)及び催奇形性(ドーム状の頭蓋、両眼の近接、大泉門の開大、顔面下部の発育不全、鼻先端の狭小化、頭蓋骨の菲薄化)が認められている。[2.2参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 聴覚障害

耳鳴(4.8%)、聴力低下(3.8%)、感音性聴力低下(1.9%)、自声強聴(1.0%)、難聴(1.0%)、耳管開放(1.0%)等の聴覚障害があらわれることがある。[5、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 高血糖(1.9%)、糖尿病(3.8%) [8.2、9.1.2参照]

11.1.3 Infusion reaction(1.9%) [8.3参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上10%未満	5%未満	頻度不明
神経系障害		味覚不全	頭痛	味覚障害
耳および迷路障害			耳不快感	
胃腸障害		下痢	悪心、口内炎	
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	皮膚乾燥	爪破損	爪の障害、爪変色
筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣			
生殖系および乳房障害			無月経	過少月経、不規則月経、重度月経出血
一般・全身障害および投与部位の状態			疲労	無力症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 患者の体重に基づいて本剤の投与量(mg)を算出し、投与に必要なバイアル数を決定すること。
- 14.1.2 調製前に目視にてバイアル内を確認すること。バイアルの内側表面に透明～白色の斑点や縞模様を観察される場合があるが、製剤の品質に影響はない。変色又は異物が認められる場合は使用しないこと。
- 14.1.3 バイアルに日局注射用水10mLをバイアルの内壁に沿ってゆっくり注入し、静かに、内容物を完全に溶解すること(テプロツムマブ(遺伝子組換え)濃度47.6mg/mL)。溶解する際にバイアルの振とう等は避けること。
- 14.1.4 溶解後に目視にてバイアル内を確認すること。本剤の溶解液は無色～わずかに褐色の澄明の液であり、粒子状物質や変色が認められる場合は使用しないこと。
- 14.1.5 日局生理食塩液で希釈する際は、投与量1800mg未満の場合は100mL、投与量1800mg以上の場合は250mLの日局生理食塩液を使用すること。日局生理食塩液の輸液バッグから予め注入する溶解液分の容量を抜き取ること。
- 14.1.6 必要量の溶解液をバイアルから抜き取り、輸液バッグ内に注入すること。輸液バッグを静かに上下に逆転させて混和し、振とうしないこと。
- 14.1.7 溶解後及び希釈後は速やかに使用すること。溶解後又は希釈後、直ちに使用できない場合、溶解液又は輸液バッグ内の希釈液は、遮光保存し、2～8℃で保存する場合は、調製開始から投与まで48時間以内、20～25℃で保存する場合は、調製開始から投与まで4時間以内とすること。
- 14.1.8 使用後のバイアル及び溶解後の溶液の未使用分は廃棄すること。
- 14.2 薬剤投与時の注意
- 14.2.1 希釈後に冷蔵していた場合は、輸液バッグを室温に戻してから使用すること。
- 14.2.2 本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

活動性甲状腺眼症患者を対象とした国内外の臨床試験3試験において、本剤投与例の3.6%(4/111例)に抗本薬抗体が発現した。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 個装箱開封後は遮光して保存すること。
- 20.2 凍結を避けて保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル

*2024年11月改訂(第2版)
2024年9月作成(第1版)

■「禁忌を含む注意事項等情報」等の詳細は電子化された添付文書(電子添文)をご参照ください。なお、このDIIは作成日現在の電子添文に準じたものです。電子添文の改訂にご留意ください。

製造販売

アムジェン株式会社

東京都港区赤坂九丁目7番1号

【文獻請求先及び問い合わせ先】メディカルインフォメーションセンター 0120-790-549



製造販売 **アムジェン株式会社**
東京都港区赤坂九丁目7番1号
[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター 0120-790-549