

teprotumumab (genetical recombination) (JAN)
テプロツムマブ（遺伝子組換え）
甲状腺眼症治療用IGF-1R阻害剤

139

【基本電子添文】 テッペーザ点滴静注用2024年9月作成

【製品】 規制等：[生物][劇][処方] 《テッペーザ点滴静注用500mg 2024.09.24承認》
テッペーザ Tepezza 点滴静注用500mg（アムジェン）

【組成】〔注射用〕：1バイアル中524mg※。（注射用水10mLで溶解時）pH：約5.5 浸透圧比：約1.2
本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生される。※：調製時の損失を考慮し、1バイアルから500mgが投与できよう、過量充填されている

【効能・効果】 活動性甲状腺眼症
効能関連注意：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）が現れることがあり、重篤かつ不可逆的な事象も報告されている。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。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（重要な基本的注意①、特定背景関連注意①③、重大な副作用③、臨床成績①～③参照）

【用法・用量】 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
用法関連注意：注射用水で溶解し、生理食塩液で希釈した後投与する。投与時間は90分とする。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

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意③参照）

【重要な基本的注意】 ①本剤により聴覚障害（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）が現れることがあり、重篤かつ不可逆的な事象も報告されている。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。また、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（効能関連注意、特定背景関連注意①③、重大な副作用③参照） ②本剤により高血糖又は糖尿病が現れることがあり、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。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（特定背景関連注意①⑥、重大な副作用⑥参照） ③本剤は

蛋白質製剤であり、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中止し、適切な処置を行う（重大な副作用③参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ④聴覚障害のある患者：投与の適否を慎重に判断する。聴覚障害が悪化するおそれがある（効能関連注意、重要な基本的注意①、重大な副作用③参照） ⑤糖尿病患者、耐糖能異常のある患者：投与開始前から血糖値を適切にコントロールする。糖尿病又は耐糖能異常が悪化するおそれがある（重要な基本的注意②、重大な副作用⑥参照） ⑥炎症性腸疾患のある患者：投与の適否を慎重に判断する。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中止を含む適切な処置を行う。炎症性腸疾患の症状が悪化するおそれがある ⑦生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、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する。また、必要に応じて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 ⑧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。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）を静注した場合に、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（禁忌②参照） ⑨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。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 ⑩小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑪高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下していることが多い

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ④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%）等の聴覚障害が現れることがある（効能関連注意、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①③参照） ⑤高血糖（1.9%）、糖尿病（3.8%）：（重要な基本的注意②、特定背景関連注意①⑥参照） ⑥Infusion reaction（1.9%）：（重要な基本的注意③参照）

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
耳及び迷路障害			耳不快感	
胃腸障害		下痢	悪心、口内炎	
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症	皮膚乾燥	爪破損	爪の障害、爪変色
筋骨格系及び結合組織障害	筋痙攣			
生殖系及び乳房障害			無月経	過少月経、不規則月経、重度月経出血

一般・全身障害及び投与部位の状態			疲労	無力症
------------------	--	--	----	-----

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ④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 ⑤調製前に目視にてバイアル内を確認する。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 ⑥バイアルに注射用水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（本剤濃度47.6mg/mL）。溶解する際にバイアルの振とう等は避ける ⑦溶解後に目視にてバイアル内を確認する。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 ⑧生理食塩液で希釈する際は、投与量1,800mg未満の場合は100mL、投与量1,800mg以上の場合は250mLの生理食塩液を使用する。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 ⑨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。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 ⑩溶解後及び希釈後は速やかに使用する。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 ⑪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 ⑫薬剤投与時の注意 ⑬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 ⑭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 【その他の注意】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 【取扱い上の注意】①個装箱開封後は遮光して保存する ②凍結を避けて保存する 【保存等】2～8℃で保存。有効期間：36ヵ月 【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

【薬物動態】血中濃度 ①単回投与：健康成人10例に、1,500mgを単回点滴静注時、血清中の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（変動係数%）〕は、 C_{max} 598 (20.7) $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{last} 6,200 (24.2) $\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ 、 $t_{1/2}$ 17.9 (18.8) 日、 CL 244 (25.8) mL/day 、 V_Z 6,300 (23.3) mL ②母集団薬物動態解析：健康成人、活動性甲状腺眼症患者等186例から得られた血清中濃度に基づく母集団薬物動態解析を実施。日本人活動性甲状腺眼症患者（27例）に初回投与として10mg/kgを点滴静注後、3週間ごとに20mg/kgを7回反復点滴静注時、定常状態における薬物動態パラメータの推定値〔幾何平均値（変動係数%）〕は、 C_{max} 556.7 (13.9) $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-3weeks}$ 4,872 (13.7) $\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅲ相試験（HZNP-TEP-303試験）：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例を無作為に割付け、二重遮蔽下で本剤又はプラセボを3週間に1回、計8回点滴静注（本剤群：27例、プラセボ群：27例）。本剤は10mg/kgで投与を開始し、2回目以降は20mg/kgとした ②主要評価項目で

ある二重遮蔽投与期間終了時（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に悪化（2mm以上の増加）が認められない被験者の割合〕は、本剤群88.9%（24/27例）、プラセボ群11.1%（3/27例）、プラセボ群との群間差※〔調整済み平均〔95%信頼区間〕〕77.8〔60.7, 94.8〕%， p 値※＜0.0001（有意水準両側5%）で、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。※：喫煙状況で層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて算出 ③本剤群で投与24週時に眼球突出に対して非奏功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時、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） ④投与24週までに、本剤群で副作用が51.9%（14/27例）に認められた。主な副作用は、脱毛症14.8%（4/27例）、耳鳴11.1%（3/27例）、耳不快感、聴力低下、感音性聴力低下、下痢、糖尿病各7.4%（2/27例）（効能関連注意参照） ⑤海外第Ⅲ相試験（二重遮蔽比較試験、HZNP-TEP-301試験）：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）83例を無作為に割付け、二重遮蔽下で本剤又はプラセボを3週間に1回、計8回点滴静注（本剤群：41例、プラセボ群：42例）。本剤は10mg/kgで投与を開始し、2回目以降は20mg/kgとした ⑥主要評価項目である二重遮蔽投与期間終了時（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に悪化（2mm以上の増加）が認められない被験者の割合〕は、本剤群82.9%（34/41例）、プラセボ群9.5%（4/42例）、プラセボ群との群間差※〔調整済み平均〔95%信頼区間〕〕73.5〔58.9, 88.0〕%， p 値※＜0.001（有意水準両側5%）で、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。※：喫煙状況で層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて算出 ⑦本剤群で投与24週時に眼球突出に対して奏功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功が持続した被験者の割合は55.9%（19/34例） ⑧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）（効能関連注意参照） ⑨海外第Ⅲ相試験（継続投与試験、HZNP-TEP-302試験）：海外第Ⅲ相試験（二重遮蔽比較試験）に参加した被験者のうち、二重遮蔽投与期間の終了時（24週時）に眼球突出に対して非奏功と判断された被験者又は二重遮蔽投与期間の終了時（24週時）に眼球突出に対して奏功と判断されたものの、その後の追跡調査期間中（48週間）に再発が認められた被験者51例に本剤を3週間に1回、計8回点滴静注〔海外第Ⅲ相試験（二重遮蔽比較試験）でプラセボを投与されていた被験者（初回治療の被験者）：37例、本剤を投与されていた被験者（2回目治療の被験者）：14例〕。本剤は10mg/kgで投与を開始し、2回目以降は20mg/kgとした ⑩投与24週時の眼球突出奏効率は、初回治療の被験者で89.2%（33/37例）、初回治療後、2回目治療を受けた被験者のうち、初回治療終了時眼球突出非奏効者で40.0%（2/5例）、初回治療終了時眼球突出奏効者で再燃（9例）で62.5%〔5/8例（1例は有効性評価対象から除外）〕 ⑪投与24週までに、副作用が初回治療の被験者で

70.3% (26/37例), 2回目治療の被験者で50.0% (7/14例) に認められた。主な副作用は、初回治療の被験者では、筋痙縮45.9% (17/37例), 下痢, 味覚障害各10.8% (4/37例), 疲労, 脱毛症, 皮膚乾燥, 爪破損各8.1% (3/37例), 2回目治療の被験者では、筋痙縮21.4% (3/14例), 皮膚乾燥, 鼻乾燥各14.3% (2/14例) (効能関連注意参照) 【薬効薬理】 ①作用機序：甲状腺眼症発症の一因として、IGF-1Rに対する自己免疫反応による眼窩線維芽細胞の活性化が考えられている。本薬は、ヒト型抗IGF-1Rモノクローナル抗体であり、IGF-1Rの下流の細胞内シグナル伝達を阻害 ②薬理作用 ③IGF-1Rに対する結合能：本薬のヒトIGF-1Rに対する K_d 値は2.2nmol/L ④IGF-1Rの自己リン酸化阻害作用：ヒトIGF-1R発現3T3細胞におい

て、本薬は濃度依存的にIGF-1Rの自己リン酸化を阻害 (IC_{50} 値 1nmol/L) ⑤細胞増殖抑制作用：ヒトIGF-1R発現3T3細胞において、本薬は濃度依存的に細胞増殖を抑制した (IC_{50} 値 6.93nmol/L)

【性状】 テプロツムマブ (遺伝子組換え) は、遺伝子組換え抗インスリン様成長因子1受容体モノクローナル抗体であり、ヒトIgG1に由来する。CHO細胞により産生される。448個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ 鎖) 2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖 (κ 鎖) 2本で構成される糖蛋白質である (分子量：約148,000)

【備考】 再審査期間中 (2024年9月24日から10年)