テプロツムマブの適正使用に関するステートメント（第一報）

はじめに

日本で 2024 年 11 月 20 日にテプロツムマブ（Teprotumumab: TEP、テッペーザ®）が活動性甲状腺眼症を効能・効果として薬価収載された。これをうけ、TEP の臨床使用が開始されるにあたり注意喚起を行うために本ステートメントを作成した。

TEP は、インスリン様成長因子-1(Insulin-like growth factor 1: IGF-1)受容体を阻害する、ヒト型抗 IGF-1 受容体モノクローナル抗体である。中等度から重度の活動性甲状腺眼症患者を対象とした国内第 3 相臨床試験（OPTIC-J)において有効性が示されている。一方で、注意すべき有害事象が報告されており、添付文書[1)]に則った使用が必要となる。安全な臨床使用のため、特に注意喚起がなされている有害事象のうち聴覚関連障害、高血糖について、現時点での国内および海外における臨床試験、先行して承認された海外における臨床研究の報告に基づき、本委員会において検討し事例と対策を示す。

1. TEP の有害事象

海外および国内の第 3 相臨床試験(OPTIC, OPTIC-J）及び海外の第 3 相臨床試験継続投与試験（OPTIC-X）において TEP との因果関係が否定できない有害事象（副作用）のうち、頻度の高いものとして、筋攣縮、脱毛症、聴覚関連障害、下痢、皮膚乾燥、高血糖、味覚不全、爪の変化、月経異常などが報告されている[1)]。国内第 3 相臨床試験（OPTIC-J）で報告された副作用の一覧を示した（表 1）[2)]。

なお有害事象としては現時点で報告はないものの、カニクイザルを用いた試験において胎児毒性・催奇形性が認められている。添付文書に、妊娠・妊娠している可能性がある女性では禁忌であることと、妊娠する可能性がある女性では TEP 投与中および最終投与後 5 カ月間は避妊する必要性が記載されており、注意しなければならない[1)]。

医薬品医療機器総合機構（PMDA）からも安全性に注意を要する事象として、 1）聴覚障害、2）高血糖、3）注入に伴う反応、4）炎症性腸疾患があげられており、本ステートメントでは、頻度が高く特に注意を要すると考えられる聴覚関連障害と高血糖を取り上げた。

2. 特に注意を要する副作用の事例と対策

1）聴覚関連障害

既報において、耳に関する有害事象の内訳は、聴力低下、感音性聴力低下、難聴、耳鳴、耳不快感、自声強聴、耳痛、耳管開放と様々な用語で記載されているが、本ステートメントではこれらを聴覚関連障害とした。TEP の海外における第 2 相臨床試験[3)]、第 3 相臨床試験(OPTIC）[4)]のいずれにおいても、聴覚関連障害が報告された。両試験の併合解析[5)]により、聴覚関連障害はプラセボ群の 84 例中 0 例（0%）に対し、TEP 群では 84 例中 8 例（10%）と増加することが示されている。国内第 3 相臨床試験(OPTIC-J)における聴覚関連障害は 27 例中 6 例(22.2%)であった。聴力低下を伴う聴覚障害は 4 例（14.8%）に認め、うち 2 例は突発性難聴、耳管狭窄と感音性聴力低下の病歴があった。いずれも軽症から中等度であり、現時点では重度例は報告されていない[2)]。OPTIC extension (OPTIC-X), Chronic OPTIC 試験を含む 18 の独立した臨床研究論文[2,6-21)]において TEP を投与した 645 例中 149 例(23.1%)に聴覚関連障害が報告され、転帰が知りえた 81 例のうち補聴器を必要とした症例を含む重度と判断された症例は 12 例

(14.8%)であった[2,6,8-12,15,17,19]。発症の平均期間は TEP 投与 3.7±0.8 回目であった。

TEP 治療に関連した聴力異常としては、感音難聴と伝音難聴の両方が生じる。ことに臨床的に問題となる感音難聴は、蝸牛有毛細胞の損傷が原因の 1 つとして知られており、IGF-1 は蝸牛の発生・分化および後天的な障害に対する保護作用が知られていることから IGF-1 受容体阻害剤である TEP と感音難聴の関連が想定される[22-24]。

主たる症状は一側性耳閉感から両側性高度難聴まで幅広く、純音聴力検査において高音域(特に拡張高周波数)を中心とした難聴が認められる。高音域の難聴は日常生活では無症状で客観的に聴力異常が認められることもある。さらに TEP 治療前後で聴力が悪化した患者は、変化を認めなかった患者と比較して、TEP 治療前に聴力異常を有する頻度が高く、年齢が高いこと、また重度例の特徴として、TEP 投与前から耳鳴や先天難聴など既存の聴覚関連症状や騒音など音響外傷の環境リスクを保有していたことが、現時点では報告されている[10,12,17]。

最後に TEP 治療に関連した聴覚関連障害の転帰は、フォローアップ期間が短い試験も含まれる限界はあるが、現時点で知りえた 81 例のうち 53 例(65.4%)が回復、28 例(34.6%)が未回復であった[2,6,8-12,15,17,19]。TEP 治療に関連した聴覚関連障害への治療法や長期的な転帰が不明な現時点においては、TEP を適正に使用する上で、TEP 投与前には聴覚関連障害のリスクについて患者にインフォームドコンセントを行い、TEP 治療前・治療中・治療後において積極的に純音聴力検査を行う必要があると考える。

2）高血糖

TEP の海外における第 2 相臨床試験[3]、第 3 相臨床試験(OPTIC)[4]のいずれにおいても、高血糖の有害事象が報告された。両試験の併合解析[5]により、高血糖はプラセボ群の 84 例中 1 例（1%）に対し、TEP 群では 84 例中 8 例（10%）と有意に増加することが示されている。海外の 9 の独立した臨床研究論文において TEP を投与した 402 例中 79 例(19.7%)に高血糖が報告された[14,16,18,20,21,25-28]。臨床試験と異なり、血糖値あるいは HbA1c に関する検査頻度や判断基準が明確でないため、正確な実態把握は難しいが、実臨床でもやはり少なくない頻度で経験されている。

国内第 3 相臨床試験(OPTIC-J)[2]においても、プラセボ群で 27 例中 1 例（3.7%）であったのに対し、TEP 群で 27 例中 6 例（22.2%）と高頻度に高血糖が報告された。この TEP 群 6 例の高血糖の内訳は、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 例であったが、3 例が糖尿病の病歴を有していた。海外の臨床研究においても、血糖正常の 22 例では介入を要する高血糖の発現は認めなかったが、糖尿病を有する 10 例では 9 例で投薬変更などの介入を要したという報告[28]がある。糖尿病の診断あるいは耐糖能障害の指摘を受けている患者への TEP 使用においては、特に高血糖の発現に注意が必要である。

現在までに重篤な高血糖が 4 例報告されている（表 2）[28-31]。4 例ともケトーシスを伴い、インスリン投与を開始され、その後の経過は良好であった。治療開始前の HbA1c は 6%台とさほど高くないにも関わらず発現しており、TEP の投与回数が 1～4 回と比較的早期から見られていた。TEP 開始前には HbA1c を含む耐糖能異常のスクリーニングを行うことに加え、投与中には高血糖に伴う自覚症状（口渇、多飲、多尿）や血糖値のモニタリングが必要と考える。

TEP による高血糖が発現した場合の対応であるが、上述のような重篤例ではインスリン使用が基本となるものの、海外の臨床研究の報告を見ると経口血糖降下薬を開始されていることが多い[14,16,20,25,28]。

TEP による高血糖の発現機序として、IGF-1 受容体とインスリン受容体のハイブリッド受容体へ結合し、インスリン受容体シグナルを間接的に阻害する可能性が指摘されており [32]、インスリン抵抗性の増強が主体と考えられている。経口血糖降下薬の選択については、メトホルミンの使用例の報告が複数あるが [14,28,31]、今後のエビデンスの集積を待ちたい。

なお、海外における臨床試験において 1 型糖尿病患者が 2 名含まれていたと記載があるが [32]、患者背景や治療経過についての情報は報告されていない。検索する限り症例報告もなく、1 型糖尿病患者に対する TEP 使用に関して参考にできる情報が現時点では存在しない。少なくとも 1 型糖尿病患者へ使用する際には、血糖推移やインスリン必要量の変化に速やかに対応できる体制を構築しておくことが不可欠であると考える。

おわりに

TEP の効能・効果は活動性甲状腺眼症であるが、既存のグルココルチコイド（ステロイド）治療、放射線治療、手術などとの直接的な比較試験は行われていない。TEP 投与にあたっては、既存の治療とともに各々のリスク・ベネフィットを考慮し、適否を検討することになる。また、軽症の活動性甲状腺眼症を対象とした臨床試験は実施されておらず、より慎重に TEP の適否を検討されたい。小児を対象にした臨床研究は実施されておらず、有効性や安全性は不明である。

TEP は、添付文書やインタビューフォーム、適正使用ガイドなどの安全性情報とその更新（PMDA ホームページ https://www.pmda.go.jp/）に十分な注意を払い、また本ステートメントを踏まえた上で、適正に使用されるべき薬剤である。本委員会としても、安全性に関する情報を継続して収集し、引き続き注意喚起を行う。

2024 年 12 月 4 日

日本甲状腺学会・日本内分泌学会

「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針の作成」委員会

表 1）国内第 3 相臨床試験（OPTIC-J）における副作用一覧

器官別大分類/ 基本語	TEP群 （n = 27） n (%)	プラセボ群 （n=27） n (%)
副作用	14（51.9）	2（7.4）
耳および迷路障害	6（22.2）	0
耳不快感	2（7.4）	0
耳痛	1（3.7）	0
耳管開放	1（3.7）	0
聴力低下	2（7.4）	0
感音性聴力低下	2（7.4）	0
耳鳴	3（11.1）	0
胃腸障害	4（14.8）	0
上腹部痛	1（3.7）	0
下痢	2（7.4）	0
胃腸障害	1（3.7）	0
口内炎	1（3.7）	0
一般・全身障害およ び投与部位の状態	1（3.7）	1（3.7）
倦怠感	1（3.7）	1（3.7）
傷害、中毒および 処置合	1（3.7）	0
注入に伴う反応	1（3.7）	0
臨床検査	2（7.4）	1（3.7）
血中ブドウ糖増加	1（3.7）	1（3.7）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（3.7）	0

器官別大分類/ 基本語	TEP群 （n = 27） n (%)	プラセボ群 （n=27） n (%)
代謝および栄養障害	4（14.8）	0
糖尿病	2（7.4）	0
耐糖能障害	1（3.7）	0
高血糖	1（3.7）	0
筋骨格系および 結合組織障害	2（7.4）	0
筋痙縮	1（3.7）	0
筋骨格硬直	1（3.7）	0
神経系障害	3（11.1）	0
味覚不全	1（3.7）	0
頭痛	1（3.7）	0
味覚障害	1（3.7）	0
生殖系および乳房障害	1（3.7）	0
不規則月経	1（3.7）	0
皮膚および皮下組織障害	6（22.2）	0
脱毛症	4（14.8）	0
皮膚乾燥	1（3.7）	0
湿疹	1（3.7）	0
爪変色	1（3.7）	0
爪の障害	1（3.7）	0

二重遮蔽投与期間に、テプロツムマブ（TEP）との因果関係が否定できない有害事象として報告された事象を記載（文献 2 より引用）

表 2 TEP 使用中に発現した重篤な高血糖の報告

文献	Shah et al.[29]	Amarikwa et al.[28]	Cottom et al.[30]	Carter et al.[31]
年齢・性別	56 歳女性	記載なし	72 歳女性	76 歳男性
BMI	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
投与前 HbA1c	6.1	記載なし	6.8	6.3
TEP 投与回数	1	3	3	4
発現時血糖値	939	920	954	713
発現時 HbA1c	11.1	12.5	15.4	15.2
インスリン分泌能	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
ケトン体の有無	β-HB 1.70mmol/L	β-HB 12.1mmol/L	β-HB 3.78mmol/L	尿ケトン陽性
静脈血液ガス分析				
pH	7.34	7.25	7.34	7.346
アニオンギャップ	19	30	21	18
HCO3	28	17	24	20.2
治療	インスリン	インスリン →メトホルミン	インスリン	インスリン →メトホルミン

β-HB: βヒドロキシ酪酸

文献

1) テッペーザ点滴静注用 500mg 添付文書 2024 年 11 月改訂（第 2 版）
2) テッペーザ点滴静注用 500mg インタビューフォーム 2024 年 10 月作成（第 2 版）
3) N Engl J Med. 2017;376(18):1748-1761.
4) N Engl J Med. 2020;382(4):341-352.
5) Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(6):360-372.
6) Ophthalmology. 2021;129(4):438-449.
7) Internist (Berl). 2020;61(11):1208-1210.
8) Ther Clin Risk Manag. 2021;17:1219-1230.
9) Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2022;38(1):73-78.
10) BMJ : case reports. 2022;15(4):e248335.
11) OTO Open. 2022;6(2):2473974X221097097.
12) Am J Ophthalmol. 2022;240:1-13.
13) Am J Ophthalmol Case Rep. 2022;100;26:101348.
14) Orbit. 2022;41(5): 539-546.
15) J Clin Endocrinol Metab. 2023;109(1):25-35.
16) Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2023; 39(2):150-155.
17) Thyroid. 2024;34(1):134-137.
18) Endocr Pract. 2024;30(11):1038-1043.
19) Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2024;40(3):276-285.
20) Cureus. 2024;16(4):e58585.
21) Endocr Pract 2024;30(10):937-942.
22) Front Neuroanat. 2010;23(4):1-13.
23) Neuropharmacology. 2017;119:26-39.
24) Front Pharmacol. 2014;10(5):208. [Review]
25) Thyroid. 2023 Oct;33(10):1237-1244.
26) Ophthalmology. 2024 Apr;131(4):458-467.
27) Am J Ophthalmol. 2024 Jul:263:152-159.
28) J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(4):858-864.
29) AACE Clin Case Rep. 2022 Jan 29;8(4):148-149.
30) Case Rep Ophthalmol. 2024 Mar 19;15(1):246–249.
31) Endocrine. 2024 Jan;83(1):65-68.
32) Ophthalmology. 2024 Jul;131(7):815-826.