

市販直後調査
販売開始後6カ月間

2022年9月作成 (第1版)

日本標準商品分類番号
87229

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 (2019 年更新版) に準拠して作成

ヒト抗TSLPモノクローナル抗体

薬価基準未収載

テゼスパイア[®]皮下注210mg
シリンジ

TEZSPIRE[®] Subcutaneous Injection 210 mg

テゼペルマブ (遺伝子組換え) 製剤 生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^{注)}
注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤 (プレフィルドシリンジ)
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品: 注意一医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1シリンジ (1.91 mL) 中 テゼペルマブ (遺伝子組換え) 210 mgを含有
一般名	和名: テゼペルマブ (遺伝子組換え) (JAN) 洋名: Tezepelumab (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2022年9月26日 薬価基準収載年月日: 薬価基準未収載 販売開始年月日: :
製造販売 (輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: アストラゼネカ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター Tel 0120-189-115 医療関係者向けホームページ (MediChannel) https://med.astrazeneca.co.jp/

本 IF は 2022 年 9 月 作成 (第 1 版) の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置付けだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	
1. 開発の経緯.....	1	(2) 包装	
2. 製品の治療学的特性.....	2	(3) 予備容量	
3. 製品の製剤学的特性.....	2	(4) 容器の材質	
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3	11. 別途提供される資材類.....	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3	12. その他.....	9
(1) 承認条件			
(2) 流通・使用上の制限事項			
6. RMP の概要.....	3	V. 治療に関する項目	10
II. 名称に関する項目	4	1. 効能又は効果.....	10
1. 販売名.....	4	2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
(1) 和名		3. 用法及び用量.....	10
(2) 洋名		(1) 用法及び用量の解説	
(3) 名称の由来		(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	
2. 一般名.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意.....	11
(1) 和名(命名法)		5. 臨床成績.....	12
(2) 洋名(命名法)		(1) 臨床データパッケージ	
(3) ステム		(2) 臨床薬理試験	
3. 構造式又は示性式.....	4	(3) 用量反応探索試験	
4. 分子式及び分子量.....	5	(4) 検証的試験	
5. 化学名(命名法)又は本質.....	5	(5) 患者・病態別試験	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5	(6) 治療的使用	
III. 有効成分に関する項目	6	(7) その他	
1. 物理化学的性質.....	6	VI. 薬効薬理に関する項目	46
(1) 外観・性状		1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	46
(2) 溶解性		2. 薬理作用.....	46
(3) 吸湿性		(1) 作用部位・作用機序	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点		(2) 薬効を裏付ける試験成績	
(5) 酸塩基解離定数		(3) 作用発現時間・持続時間	
(6) 分配係数		VII. 薬物動態に関する項目	51
(7) その他の主な示性値		1. 血中濃度の推移.....	51
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	(1) 治療上有効な血中濃度	
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 中毒域	
1. 剤形.....	7	(4) 食事・併用薬の影響	
(1) 剤形の区別		2. 薬物速度論的パラメータ.....	52
(2) 製剤の外観及び性状		(1) 解析方法	
(3) 識別コード		(2) 吸収速度定数	
(4) 製剤の物性		(3) 消失速度定数	
(5) その他		(4) クリアランス	
2. 製剤の組成.....	7	(5) 分布容積	
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤		(6) その他	
(2) 電解質等の濃度		3. 母集団(ポピュレーション)解析.....	53
(3) 熱量		(1) 解析方法	
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8	(2) パラメータ変動要因	
4. 力価.....	8	4. 吸収.....	53
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	5. 分布.....	53
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8	(1) 血液-脳関門通過性	
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	(2) 血液-胎盤関門通過性	
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	8	(3) 乳汁への移行性	
9. 溶出性.....	8	(4) 髄液への移行性	
10. 容器・包装.....	9	(5) その他の組織への移行性	
		(6) 血漿蛋白結合率	

6. 代謝.....	54	2. 毒性試験.....	66
(1) 代謝部位及び代謝経路		(1) 単回投与毒性試験	
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の 分子種、寄与率		(2) 反復投与毒性試験	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合		(3) 遺伝毒性試験	
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率		(4) がん原性試験	
7. 排泄.....	54	(5) 生殖発生毒性試験	
8. トランスポーターに関する情報.....	55	(6) 局所刺激性試験	
9. 透析等による除去率.....	55	(7) その他の特殊毒性	
10. 特定の背景を有する患者.....	55	X. 管理的事項に関する項目.....	69
11. その他.....	55	1. 規制区分.....	69
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目.....	56	2. 有効期間.....	69
1. 警告内容とその理由.....	56	3. 包装状態での貯法.....	69
2. 禁忌内容とその理由.....	56	4. 取扱い上の注意.....	69
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	56	5. 患者向け資料.....	69
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	56	6. 同一成分・同効薬.....	69
5. 重要な基本的注意とその理由.....	57	7. 国際誕生年月日.....	69
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	57	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	69
(1) 合併症・既往歴等のある患者		9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容.....	70
(2) 腎機能障害患者		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	70
(3) 肝機能障害患者		11. 再審査期間.....	70
(4) 生殖能を有する者		12. 投薬期間制限に関する情報.....	70
(5) 妊婦		13. 各種コード.....	70
(6) 授乳婦		14. 保険給付上の注意.....	70
(7) 小児等		XI. 文献.....	71
(8) 高齢者		1. 引用文献.....	71
7. 相互作用.....	59	2. その他の参考文献.....	72
(1) 併用禁忌とその理由		XII. 参考資料.....	73
(2) 併用注意とその理由		1. 主な外国での発売状況.....	73
8. 副作用.....	59	2. 海外における臨床支援情報.....	74
(1) 重大な副作用と初期症状		(1) 妊婦への投与に関する海外情報	
(2) その他の副作用		(2) 小児等への投与に関する海外情報	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	63	XIII. 備考.....	76
10. 過量投与.....	63	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての 参考情報.....	76
11. 適用上の注意.....	63	(1) 粉碎	
12. その他の注意.....	64	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	
(1) 臨床使用に基づく情報		2. その他の関連資料.....	76
(2) 非臨床試験に基づく情報			
IX. 非臨床試験に関する項目.....	65		
1. 薬理試験.....	65		
(1) 薬効薬理試験			
(2) 安全性薬理試験			
(3) その他の薬理試験			

略語表

略語	用語の説明	略語	用語の説明
ACQ	喘息コントロール質問票	LABA	長時間作用性 β_2 刺激薬
AD	アトピー性皮膚炎	LAMA	長時間作用性抗コリン薬
ADA	抗薬物抗体	LTRA	ロイコトリエン受容体拮抗薬
AHR	気道過敏性	ms	ミリ秒
AI	オートインジェクター製剤	OCS	経口ステロイド薬
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	OVA	卵白アルブミン
APFS	プレフィルドシリンジ製剤	PBMC	末梢血単核細胞
AQLQ(S)+12	12歳以上を対象とした喘息 QOL 質問票 (標準活動版)	PPK	母集団薬物動態
ASD	喘息症状日誌	PRO	患者の自己評価による医療効果
ASMA	Assessing Symptoms of Moderate to Severe Asthma Diary	Q7D	7日間ごと
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	Q14D	14日間ごと
AUC	血清中濃度-時間曲線下面積	Q28D	28日間ごと
BALF	気管支肺胞洗浄液	Q2W	2週間ごと
BMI	肥満度	Q4W	4週間ごと
CCDS	企業中核データシート	QOL	生活の質
CI	信頼区間	QTcF	Fridericiaの補正式による補正QT間隔
CL	全身クリアランス	RMP	医薬品リスク管理計画
CLcr	クレアチニンクリアランス	SC	皮下(投与)
C _{max}	最高血清中濃度	SD	標準偏差
COPD	慢性閉塞性肺疾患	t _{max}	最高血清中濃度到達時間
COVID-19	新型コロナウイルス感染症	TSLP	胸腺間質性リンパ球新生因子
CYP	シトクロム P450	TSLPR	胸腺間質性リンパ球新生因子受容体
DCO	データカットオフ	V _c	中央コンパートメントの分布容積
eGFR	推定糸球体ろ過量(値)	V _p	抹消コンパートメントの分布容積
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法	V-S	シリンジ注射用バイアル製剤
ePPND	Enhanced Pre- and Postnatal Developmental		
FAS	最大解析対象集団		
FeNO	呼気中一酸化窒素濃度		
FEV ₁	1秒量		
H&E	ヘマトキシリン・エオジン		
HLGT	高位グループ語		
ICS	吸入ステロイド薬		
IgG	免疫グロブリン G		
IL	インターロイキン		
ITT	Intent-to-treat		
IV	静脈内(投与)		
K _D	解離定数		
KLH	キーホールリンペットヘモシアニン		
K _I	平衡阻害定数		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

現在、重症喘息に対する治療選択肢は、吸入ステロイド薬 (ICS) のほか、長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) や長時間作用性抗コリン薬 (LAMA)、ロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA)、テオフィリン徐放製剤 (SRT)、生物学的製剤と多岐にわたっている¹⁾。しかしこうした治療を受けている重症喘息患者の41%が年に1回以上、増悪を経験していたことが報告される²⁾。

重症喘息の治療選択では、多くの場合バイオマーカーが指標として用いられるが、重症喘息患者の59%で、2つ以上のType2炎症バイオマーカー (血中好酸球数、FeNO、総IgE値) が陽性であったことが報告されている³⁾。更に喘息患者の42.3%で、バイオマーカーに基づくフェノタイプが1年以内に変化していたことが報告されており⁴⁾、重症喘息患者では、複数かつ変動する喘息病態が形成されていることが示唆される。また、喘息の悪化要因を調査した研究では、ハウスダスト、感冒、冷氣、季節、天候など、様々な外的因子によって喘息が悪化していたことが報告された⁵⁾。このように重症喘息患者の増悪残存には、「複雑かつ変動する病態」及び「外的因子による喘息悪化」が背景として存在していることが示唆される。

胸腺間質性リンパ球新生因子 (thymic stromal lymphopoietin: TSLP) は、主に上皮細胞から産生されるサイトカインであり、呼吸器感染症、アレルゲン、タバコ、排気ガス、冷氣などの外的因子の刺激によってその産生が亢進される^{6)~10)}。産生されたTSLPは、獲得免疫細胞への作用 (Th2細胞の分化) 及び自然免疫細胞への作用 (2型自然リンパ球 [ILC2] の活性化) を介して複数の炎症経路^{*1}を活性化するとともに¹¹⁾、気道過敏性を誘導し¹²⁾、重症喘息患者の増悪に関与する¹³⁾。

テゼスパイア[®]皮下注210 mgシリンジ (以下テゼスパイア) は、有効成分としてテゼペルマブ (遺伝子組換え) を有するヒト抗TSLPモノクローナル抗体製剤である。ヒトTSLPに結合し、TSLPとヘテロ二量体性のTSLP受容体との相互作用を阻害する^{14)~16)}。テゼスパイアは外的刺激によって気道上皮から産生されるTSLPの活性を直接阻害することで、特定の炎症経路やサイトカインではなく、複数の炎症経路^{*1}をブロックし、更に気道過敏性を改善することで、重症喘息患者の増悪を抑制することが期待される。

テゼスパイアの臨床開発プログラムでは、コントロール不良な成人及び12歳以上の小児の重症喘息患者において、重症喘息の維持療法にテゼスパイアを追加した場合の有効性及び安全性が検討された。第III相国際共同臨床試験のNAVIGATOR試験及び第IIb相国際共同臨床試験のPATHWAY試験において、テゼスパイアは生物学的製剤として初めて、バイオマーカー (血中好酸球数^{*2}、FeNO^{*3}、特異的IgE^{*4}) によらない喘息増悪抑制効果を示した。またNAVIGATOR試験において、テゼスパイアは、血中好酸球数、FeNO、血清総IgE値の3つのバイオマーカーの低下効果を示した。更に臨床薬理試験では、テゼスパイアによってマンニトール刺激に対する気道過敏性が改善したことが示された。これらの成績に基づき、テゼスパイアは2021年12月に米国で重症喘息治療薬として承認された。本邦でも2021年5月、「気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)」を「効能又は効果」として承認申請を行い、2022年9月に承認を取得した。

*1: アレルギー性炎症、好酸球性炎症など

*2: 血中好酸球数: 300/ μ L未満・300/ μ L以上、150/ μ L未満・150/ μ L以上300/ μ L未満・300/ μ L以上

*3: FeNO: 25 ppb未満・25 ppb以上50 ppb未満・50 ppb以上

*4: IgE: 通年性吸入アレルゲン特異的IgE (FEIAパネル) 陰性・陽性

2. 製品の治療学的特性

1) 炎症の起点であるTSLPを標的とした生物学的製剤である

(「VI-2. 薬理作用」の項参照)

2) 主要評価項目の年間喘息増悪率を有意に抑制し、また、サブグループ解析の結果、バイオマーカー(血中好酸球数、FeNO、特異的IgE)によらない増悪抑制効果を示す

(「V-5 (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

3) Type2炎症の3つのバイオマーカーである血中好酸球数、FeNO、血清総IgE値の低下効果を示す

(「V-5 (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

4) 気道中、気管支肺胞洗浄液中、喀痰中の好酸球数を減少させる

(「V-5 (2) 2) 薬力学的試験、「V-5 (7) その他」の項参照)

5) マンニトールに対する気道過敏性を改善する

(「V-5 (2) 2) 薬力学的試験)

6) 抗薬物抗体 (ADA)

重症喘息患者を対象とした第III相国際共同試験NAVIGATOR試験において、推奨用法・用量にて本剤を52週間投与された患者の4.9% (26/527例) はいずれかの時点でADA陽性を示し、このうち本剤投与後のADA発現は1.9% (10例) であった。ADAの力価は概して低値で、一過性であった。また、0.2% (1例) に中和抗体が認められた。ADAの発現による本剤の薬物動態、薬力学、並びに有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない。

添付文書の「15. その他の注意」を参照すること。

(「V-5 (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

7) 安全性

重大な副作用として重篤な過敏症 (頻度不明)、心臓障害 (頻度不明)、主な副作用として注射部位反応 (紅斑、腫脹、疼痛等: 発現頻度1%以上)、発疹 (1%未満)、関節痛 (1%未満)、咽頭炎 (1%未満) が報告されている。

添付文書の「11. 副作用」を参照すること。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

針刺し防止機能付きプレフィルドシリンジを採用している

(「IV-1 (1) 剤形の区別」、「IV-1 (2) 製剤の外観及び性状」及び「VIII-11. 適用上の注意」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画 (RMP)	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	医療従事者向け資材(「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	有
保険適用上の留意事項通知	無

(2022年9月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。(「I-6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重篤な過敏症	感染症 悪性腫瘍 免疫原性 心臓障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 (長期)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成、配布

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

テゼスパイア®皮下注210 mgシリンジ

(2) 洋名

TEZSPIRE® Subcutaneous Injection 210 mg

(3) 名称の由来

複数の炎症経路の起点となるTSLPを阻害する「Tezepelumab」により、患者さんのもっと良くなりたいという想いを呼び起こさせ (Inspire)、喘息で苦しむひとがいない未来を願う (Aspire)、という意味を込め「TEZSPIRE」とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

テゼペルマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Tezepelumab (Genetical Recombination) (JAN)

tezepelumab (INN)

(3) ステム

ヒトモノクローナル抗体: -umab

3. 構造式又は示性式

448個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ鎖) 2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖 (λ鎖) 2本で構成される糖タンパク質である。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

L鎖

SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGNNLGSK SVHWYQQKPG QAPVLVYDD
SDRPSWIPER FSGSNSGNTA TLTISRGEAG DEADYYCQVW DSSSDHVVF
GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW
KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE
GSTVEKTVAP TECS

H鎖

QMQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFR TYGMHWVRQA PGKGLEWVAV
IWYDGSNKHY ADSVKGRFTI TRDNSKNTLN LQMNLSRAED TAVYYCARAP
QWELVHEAFD IWGQGTMTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSNFGT
QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP APIEKTISKV KGPQPREPVY
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPMLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNYHTQK SLSLSPGK

H鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N298 : 糖鎖結合 ; H鎖 K448 : 部分的プロセッシング

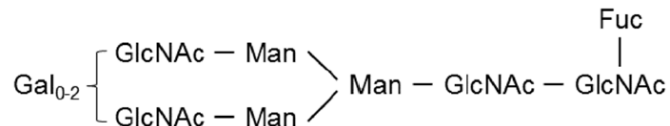
L鎖 C213 – H鎖 C136, H鎖 C224 – H鎖 C224, H鎖 C225 – H鎖 C225, H鎖 C228 – H鎖 C228,
H鎖 C231 – H鎖 C231 : 鎖間ジスルフィド結合,

L鎖 C213 – H鎖 C136, L鎖 C213 – H鎖 C224, H鎖 C136 – H鎖 C224, H鎖 C225 – H鎖 C225,
H鎖 C228 – H鎖 C228, H鎖 C231 – H鎖 C231 : 鎖間ジスルフィド結合,

または

L鎖 C213 – H鎖 C224, H鎖 C136 – H鎖 C225, H鎖 C228 – H鎖 C228, H鎖 C231 – H鎖 C231 :
鎖間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{C}_{6400}\text{H}_{9844}\text{N}_{1732}\text{O}_{1992}\text{S}_{52}$ (タンパク質部分、4本鎖)

分子量: 約147,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質 (JAN) :

テゼペルマブは、ヒト胸腺間質性リンパ球新生因子 (TSLP) に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。テゼペルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。テゼペルマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ 2鎖) 2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖 (λ 鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約147,000) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

研究所コード: AMG157、MEDI9929

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	-30℃	—	—	プラスチックバッグ	36カ月	規格内
加速試験	5℃	—	—	プラスチックバッグ	6カ月	規格内
苛酷試験	25℃	—	—	プラスチックバッグ	3カ月	規格内

試験項目:性状、純度試験、生物活性等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)

定量法(タンパク質濃度):紫外可視吸光度測定法

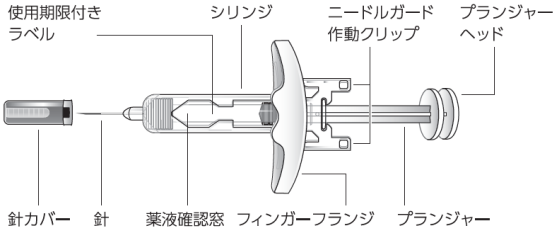
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

針付きガラス製シリンジに薬液を充填・施栓した単回使用の注射剤で、針刺し防止機能付きプレフィルドシリンジ製剤 (コンビネーション製品) である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
色・性状	無色～淡黄色の澄明～乳白光を呈する液である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH:4.9～5.5

浸透圧比:約1 (生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	テゼスパイア皮下注210 mgシリンジ
有効成分	1 シリンジ (1.91 mL) 中 テゼペルマブ (遺伝子組換え) 210 mg
添加剤	1 シリンジ (1.91 mL) 中 L-プロリン 48 mg ポリソルベート80 0.19 mg pH 調節剤

本剤の有効成分テゼペルマブ (遺伝子組換え) 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で産生される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集物、切断体、酸化体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5°C	—	—	プレフィルドシリンジ	36カ月	規格内
加速試験	25°C	—	—		2カ月	規格内
加速試験	30°C	—	—		2カ月	規格内
苛酷試験	40°C	—	—		1カ月	凝集物の増加が認められた(規格外)
光安定性試験	—	—	曝光		総照度: 120万lx h以上 総近紫外放射エネルギー: 200 W h/m ² 以上	分解物の増加が認められた(規格外)

試験項目: 純度試験、生物活性等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1.91 mL[1 キット (注射針 (27G) 付きプレフィルドシリンジ×1)]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

構成部品	材質
シリンジ	ガラス
ストッパー	プロモブチルエラストマー
針	ステンレス鋼
フィンガーフランジ	ポリカーボネート
プランジャー	ポリカーボネート
針カバー (内側)	エラストマー
針カバー (外側)	ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

5.2 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないため、急性の発作に対しては使用しないこと。

<解説>

5.1 第III相NAVIGATOR試験及び第IIb相PATHWAY試験では、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬（ICS）とその他の喘息長期管理薬（長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）、ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）、テオフィリン徐放製剤、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）、経口ステロイド薬（OCS）、抗IgE抗体等）の併用が必要な重症喘息患者を対象として本剤を追加投与したところ、主要評価項目である年間喘息増悪率はプラセボ群と比較して有意に低下した。このことにより、本剤の治療対象を適切に選択するため記載した。

5.2 本剤は、ICS及びその他の喘息長期管理薬（LABA、LTRA、テオフィリン徐放製剤、LAMA、OCS、抗IgE抗体等）による治療を施行しても喘息増悪をきたす重症又は難治の喘息患者に対して、既存治療へ上乗せ投与することで効果が認められた喘息長期管理薬である。既に発現している喘息発作や症状を速やかに軽減させる薬剤ではないので、急性の発作に対しては本剤の投与は行わないこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人及び12歳以上の小児にはテゼペルマブ（遺伝子組換え）として1回210 mgを4週間隔で皮下に注射する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、成人及び12歳以上の小児重症喘息患者に対し210 mg 4週に1回（Q4W）皮下投与であり、以下の根拠に基づき設定した。

- 210 mg Q4W皮下投与は第IIb相PATHWAY試験からの有効性及び安全性の結果に基づいて選択した。PATHWAY試験において、本剤210 mg Q4Wは70 mg Q4Wと比較して数値上の改善を示したが、280 mg 2週に1回（Q2W）は210 mg Q4Wと比較して有効性の更なる向上は認められなかった。本剤の忍容性が確認され、用量に関連した有害事象は認められなかった。承認用法・用量である本剤210 mg Q4W皮下投与の有効性は第III相NAVIGATOR試験の解析によって確認された。また、主要安全性併合データにおいて本剤210 mg Q4W皮下投与での安全性の懸念は認められなかった。（「V-5 (3) 用量反応探索試験」、「V-5 (4) 1) 検証的試験」及び「V-5 (7) その他」の項参照）

- NAVIGATOR試験の青年期患者サブグループにおける有効性の結果で、本剤210 mg Q4W皮下投与の数値上及び臨床的に意義のある効果が認められ、更に、青年期患者サブグループにおける薬力学効果は全体集団と一貫していた。NAVIGATOR試験の青年期患者における本剤210 mg Q4W皮下投与の忍容性が確認された。総合すると、これらの結果は青年期重症喘息患者への本剤210 mg Q4W皮下投与は安全で有効な用量であるとの結論を支持している。(「V-5 (4) 1) 検証的試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

相	試験番号 実施国	目的	試験デザイン 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 (投与例数) 投与期間
I	D5180C00012 (PATH-BRIDGE) ドイツ	薬物動態 免疫原性 安全性 忍容性	無作為化 非盲検 並行群間比較	健康成人	本剤210 mg (315例) 単回SC (V-S、APFS又はAI)
I	D5180C00003 日本	安全性 忍容性 薬物動態 免疫原性	無作為化 単盲検 並行群間比較 用量漸増 プラセボ対照	健康成人	本剤35 mg, 105 mg, 280 mg (各群6例) プラセボ (6例) 単回SC
II	CD-RI- MEDI9929-1146/ D5180C00001 (PATHWAY) 国際共同 (日本 参加)	有効性 安全性 忍容性 薬物動態 免疫原性	多施設共同 用量設定 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	コントロール不良 な成人重症喘息 患者	本剤 (280 mg Q2W : 137例、210 mg Q4W : 137例、70 mg Q4W : 138 例) プラセボQ2W (138例) (日本人集団19例含む) SCで52週間
III	D5180C00007 (NAVIGATOR) 国際共同 (日本 参加)	有効性 薬物動態 免疫原性 安全性 忍容性	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	コントロール不良 な成人及び青年 期重症喘息患者	本剤210 mg (528例) プラセボ (531例) (日本人集団97例含む) Q4W SCで52週間
III	D5180C00019 (NOZOMI) 日本	安全性 忍容性	多施設共同 非盲検 単群	コントロール不良 な成人及び青年 期重症喘息患者	本剤210 mg (65例) Q4W SCで52週間
III	D5180C00011 (PATH-HOME) 国際共同 (日本 参加)	有効性 薬物動態 免疫原性 安全性 忍容性	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間比較	成人及び青年期 重症喘息患者	本剤210 mg (216例) (日本人集団17例含む) Q4W SC (APFS又はAI) で24週 間
III	D5180C00009 (SOURCE) 国際共同 (日本 不参加)	有効性 薬物動態 免疫原性 安全性 忍容性	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	OCS依存性喘息 の成人患者	本剤 210 mg (74例) プラセボ (76例) Q4W SCで48週間

AI: オートインジェクター製剤、APFS: 安全装置付きプレフィルドシリンジ製剤、OCS: 経ロステロイド薬、Q2W: 2週間ごと、Q4W: 4週間ごと、SC: 皮下投与、V-S: シリンジ注射用バイアル製剤

注) 本剤の国内での承認内容

4. 効能又は効果

気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはテゼペルマブ(遺伝子組換え)として1回210 mgを4週間隔で皮下に注射する。

注) AI及びV-Sは国内未承認。

参考資料

相	試験番号 実施国	目的	試験デザイン 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 (投与例数) 投与期間
I	20070620 米国	安全性 忍容性 免疫原性 薬物動態	多施設共同 無作為化 二重盲検 用量漸増 プラセボ対照	Part A 健康成人 Part B 中等症から重症 AD患者	Part A 本剤 (48例) 2.1 mg, 7 mg, 21 mg, 70 mg, 210 mg, 420 mg 単回SC 210 mg, 700 mg 単回IV プラセボ (16例) 単回IV又は単回SC Part B 本剤 700 mg(9例) プラセボ(3例) 単回IV
I	20080390 米国	安全性 忍容性 免疫原性 薬物動態	無作為化 二重盲検 用量漸増 プラセボ対照	健康成人	本剤(37例) 35 mg, 105 mg, 210 mg Q28D、 210 mg Q14D、210 mg Q7D SC 700 mg Q28D IV プラセボ(12例) Q7D, Q14D, Q28D SC Q28D IV Q28D : 57 日 間、Q14D : 71 日 間、Q7D : 78 日 間
I	20101183 カナダ	薬物動態 安全性 忍容性 免疫原性	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	軽症アトピー型喘 息患者	本剤 700 mg (16例) プラセボ (15例) Q28D IVで84日間
I	D5180C00002 ポーランド	薬物動態 安全性 忍容性 免疫原性	多施設共同 非盲検	青年期の軽症か ら中等症喘息患 者	本剤140 mg (21例) 単回SC
II	D5180C00013 (CASCADE) 国際共同(日本不 参加)	有効性 安全性 忍容性	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	コントロール不良 な中等症から重 症の成人喘息患 者	本剤210 mg (48例) プラセボ (51例) Q4W SCで28～52週間

IV: 静脈内投与、SC: 皮下投与、AD: アトピー性皮膚炎、Q4W: 4週間ごと、Q7D: 7日間ごと、Q14D: 14日間ごと、Q28D: 28日間ごと

注) 本剤の国内での承認内容

4. 効能又は効果

気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはテゼペルマブ (遺伝子組換え) として1回210 mgを4週間隔で皮下に注射する。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

日本人健康成人男性を対象としたテゼペルマブ単回投与による第 I 相単盲検プラセボ対照用量漸増試験 (D5180C00003試験)¹⁷⁾

日本人健康成人男性24例を対象に、本剤35、105、280 mg又はプラセボを単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

有害事象は、本剤35 mg及び105 mg群では認められず、280 mg群で2/6例 (33.3%)、プラセボ群で2/6例 (33.3%) に発現した。これらの重症度は軽度又は中等度であった。本剤280 mg群で1例に中等度の爪囲炎が認められた。全ての有害事象は治験薬との関連性なしと判断された。本試験で2例以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎であり、本剤280 mg群で1例 (16.7%) 及びプラセボ群で2例 (33.3%) に発現した。死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、及びその他の重要な有害事象は認められなかった。本剤群において、バイタルサイン、臨床検査値、又は心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

注) 本剤の国内での承認内容

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはテゼペルマブ (遺伝子組換え) として1回210 mgを4週間隔で皮下に注射する。

健康成人を対象としたテゼペルマブ反復投与による第 I 相二重盲検プラセボ対照用量漸増試験 (20080390試験)¹⁸⁾ (外国人データのみ)

健康成人49例を対象に、本剤35、105、210 mg、又はプラセボを28日間ごと (Q28D) に3回皮下投与、210 mg、又はプラセボを14日間ごと (Q14D) に6回皮下投与、210 mg、又はプラセボを7日間ごと (Q7D) に12回皮下投与、若しくは700 mg、又はプラセボをQ28Dで3回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

有害事象は、本剤群で24/37例 (65%) 及びプラセボ群で10/12例 (83%) に発現した。有害事象の重症度は軽度又は中等度が大半であり、重篤な有害事象として、本剤35 mg Q28D皮下投与群の1例にC型肝炎が発現したが、治験薬との関連性なしと判断された。比較的よくみられた有害事象は、頭痛 (本剤群8例 [22%] 及びプラセボ群2例 [17%])、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (本剤群3例 [8%] 及びプラセボ群2例 [17%])、ウイルス感染 (本剤群3例 [8%] 及びプラセボ群2例 [17%])、注射部位疼痛 (本剤群3例 [8%] 及びプラセボ群0例)、並びにそう痒症 (本剤群3例 [8%] 及びプラセボ群0例) であった。本剤皮下投与群では、用量の増加に伴って投与部位の状態に関連する有害事象の増加が示唆された。死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。重症度が重度以上の臨床検査値異常が本剤群の6例 (16%) 及びプラセボ群の3例 (25%) に認められたが、本剤群の臨床検査値異常は概して一過性であり、いずれも臨床上問題となる変動ではなかった。また、バイタルサイン及び心電図において、本剤投与に関連した変動は認められなかった。

注) 本剤の国内での承認内容

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはテゼペルマブ (遺伝子組換え) として1回210 mgを4週間隔で皮下に注射する。

健康成人及び中等症から重症アトピー性皮膚炎 (AD) 患者を対象としたテゼペルマブ単回投与による第 I 相二重盲検プラセボ対照用量漸増試験 (20070620試験)¹⁹⁾ (外国人データのみ)

用量群1～8 (Part A) では健康成人64例を対象に、本剤2.1、7、21、70、210、420 mg、又はプラセボを単回皮下投与、若しくは210、700 mg、又はプラセボを単回静脈内投与し、用量群9 (Part B) では、AD患者14例を対象に、本剤700 mg又はプラセボを単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

Part Aでは、各本剤皮下投与群で有害事象が認められ、発現例数は21 mg皮下投与群の1/6例 (17%) から70 mg皮下投与群の6/6例 (100%) の間であった。高用量の420 mg皮下投与群で3/6例 (50%)、プラセボ皮下投与群で8/12例 (67%) に有害事象が発現した。210 mg静脈内投与群では4/6例 (67%)、700 mg 静脈内投与群では5/6例 (83%)、プラセボ静脈内投与群では3/4例 (75%) に有害事象が発現した。全ての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。事象別では、上気道感染が70 mg皮下投与群3例及びプラセボ皮下投与群4例、頭痛が70 mg皮下投与群3例、及び疲労がプラセボ皮下投与群3例に認められたものの、その他の認められた事象はいずれも2例以下であった。また、本剤皮下投与群4例 (11.1%) (2.1 mg皮下投与群1例[17%]、210 mg皮下投与群2例[33%]、及び420 mg皮下投与群1例[17%]) 及びプラセボ皮下投与群4例 (33%) に治験薬との関連性ありと判断された有害事象が認められた。本剤静脈内投与群では、210 mg静脈内投与群2例 (33%) に治験薬との関連性ありと判断された有害事象が認められた。高用量の700 mg静脈内投与群では治験薬との関連性ありと判断された有害事象は認められなかった。プラセボ静脈内投与群1例 (25%) に治験薬との関連性ありと判断された有害事象が認められた。死亡、重篤な有害事象、及び治験中止に至った有害事象は発現せず、本剤の用量増加に伴う有害事象の発現割合の上昇は認められなかった。

Part BでAD患者に700 mg静脈内投与したときの安全性プロファイルは、Part Aで健康成人に本剤700 mg静脈内投与したときと概して同様であった。死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。プラセボ静脈内投与群の1例に重篤な有害事象が2件 (感染及び処置による疼痛が各1件)認められ、感染は治験薬との関連性あり、処置による疼痛は治験薬との関連性なしと判断された。

Part A及びBのいずれにおいても、身体所見、臨床検査値、及び心電図に顕著な変化は認められなかった。また、バイタルサインにも顕著な変化は認められなかったものの、4例の発熱が認められた。これらいずれの発熱も一過性であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との関連性なしと判断された。

注) 本剤の国内での承認内容

4. 効能又は効果

気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはテゼペルマブ (遺伝子組換え) として1回210 mgを4週間隔で皮下に注射する。

2) 薬力学的試験

軽症アトピー型喘息患者を対象としたテゼペルマブ反復投与による第 I 相二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 (20101183試験)^{14), 20)} (外国人データのみ)

軽症アトピー型喘息患者31例を対象に、本剤700 mg又はプラセボを28日間隔で3回静脈内投与したときのアレルゲン吸入後のアレルギー反応を評価した。

投与42日目及び84日目に実施したアレルゲン吸入誘発において、アレルゲン吸入後のFEV₁最大減少率及びFEV₁減少率のFEV₁AUCの結果から、本剤投与によるアレルゲン吸入後の即時型喘息反応 (アレルゲン吸入後0～2時間) 及び遅発型喘息反応 (アレルゲン吸入後3～7時間) の抑制が示された。遅発型喘息反応におけるFEV₁最大減少率は本剤群でプラセボ群と比較して、投与42日目で34.0% (p=0.09)、投与84日目で45.9% (p=0.02、本剤群11.7%及びプラセボ群21.6%) の抑制が示された。また本剤は、アレルゲン吸入後の血液及び唾液中の好酸球数並びにFeNOの増加をプラセボ群に比べ抑制した。

有害事象は、本剤群の15/16例 (93.8%) 及びプラセボ群の12/15例 (80.0%) に認められた。死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。本剤群全ての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

本剤群の4/16例 (25.0%) 及びプラセボ群の3/15例 (20.0%) に治験薬との関連性ありと判断された有害事象が認められた。本剤群又はプラセボ群で複数の患者に認められた治験薬との関連性ありと判断された有害事象は認められなかった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、いずれも軽度又は中等度であった。本剤群の1例が有害事象 (喘息) により治験薬の投与を中止したが、治験薬との関連性なしと判断された。

本剤が投与された患者において、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に临床上問題となる変動は認められなかった。

注) 本剤の国内での承認内容

4. 効能又は効果

気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはテゼペルマブ (遺伝子組換え) として1回210 mgを4週間隔で皮下に注射する。

コントロール不良な中等症から重症の成人喘息患者を対象としたテゼペルマブの第Ⅱ相二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 (D5180C00013: CASCADE試験)^{21), 22)} (外国人データのみ)

コントロール不良な中等症から重症の成人喘息患者116例を対象に、本剤210 mg又はプラセボをQ4Wで28週間皮下投与したときの有効性を評価した。

気道粘膜下好酸球数は、本剤群で89%減少し (治験薬投与終了時のベースラインに対する幾何最小二乗平均値の比:0.11、90%信頼区間 [CI] :0.06, 0.21)、プラセボ群の25%減少 (治験薬投与終了時のベースラインに対する幾何最小二乗平均値の比:0.75、90%CI:0.41, 1.38) と比較して減少率が高かった。この結果は、ベースラインから治験薬投与終了時までの、本剤のプラセボ群と比較しての気道粘膜下好酸球数低下率は6.7倍高かったことを示し (幾何最小二乗平均値の比:0.15、90% CI:0.06, 0.35)、本剤皮下投与による気道炎症抑制効果が認められた。気道粘膜下好酸球数は、ベースラインの血中好酸球数、FeNO、通年性吸入アレルゲン特異的IgE、血清総IgE 値、IL-5、IL-13、及び性別に関係なく減少した。本剤による、気道粘膜下好中球数、CD3+T細胞、CD4+T細胞、トリプターゼ+肥満細胞、キマーゼ+肥満細胞及び網状基底膜の肥厚又は気道上皮の完全性 (剥離、損傷、正常の上皮の比率として評価) に検出可能な影響はなかった。治験薬投与終了時におけるマンニトールPD₁₅のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) は、本剤群では197.4 mgであり、プラセボ群の58.6 mgとの差は138.8 mgと、名目上有意な改善が認められた (p=0.030)。更に、プラセボ群では認められなかったが、本剤群では炎症誘発性バイオマーカー (血中好酸球、血漿中好酸球由来ニューロトキシン、血清総IgE値、及びFeNO) の低下が認められた。本剤群及びプラセボ群で安全性の結果において臨床上問題となる差は認められず、本剤を中等症から重症の喘息患者に最大48週間投与したときの忍容性が確認された。大多数の有害事象で、重症度は軽度又は中等度であった。

治療期間中の有害事象は、本剤群で50/59例 (84.7%)、プラセボ群で51/57例 (89.5%) に認められた。いずれの投与群においても死亡は認められなかった。本剤群では重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかったが、プラセボ群では重篤な有害事象が6/57例 (10.5%)、治験薬の投与中止に至った有害事象として処置後合併症が1/57例 (1.8%) 認められた。最も多く報告された有害事象は、上咽頭炎 (本剤群22/59例 [37%]、プラセボ群21/57例 [37%]) であった。

血液学的検査値又は血液生化学検査値、尿検査値に臨床上問題となる所見はなく、バイタルサイン及び心電図所見に臨床上問題となる変動は認められなかった。

注) 本剤の国内での承認内容

4. 効能又は効果

気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

(3) 用量反応探索試験

コントロール不良な成人重症喘息患者を対象としたテゼペルマブの第II相二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験(CD-RI-MEDI9929-1146/D5180C00001:PATHWAY試験)^{16), 23)} (外国人データを含む)

目的	<p>主要目的 コントロール不良な成人重症喘息患者において、喘息増悪に対する3用量の本剤の効果を評価する。</p> <p>副次的目的 ・今後の試験で用いる本剤の至適用量及び用法を決定する。 ・本剤の安全性及び忍容性を評価する。等</p>
試験デザイン	<p>多施設国際共同^{*1}、用量設定、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験</p> <p>^{*1} 12カ国 (米国、スロバキア、ブルガリア、日本 等) の108施設</p>
対象	<p>中用量又は高用量ICS及びLABAを使用してもコントロール不良な成人重症喘息患者 550例 (日本人患者19例)</p>
主要選択基準	<p>－同意取得時の年齢が18歳以上75歳以下の患者</p> <p>－同意取得時の肥満度 (BMI) が18～40 kg/m²で、体重が40 kg以上の患者</p> <p>－同意取得日前6カ月以上にわたり、中用量又は高用量ICS及びLABAとともに、同意取得日前の少なくとも15日間にわたりICSを一定用量で使用していた患者</p> <p>－同意取得日前12カ月以内に2回以上の喘息増悪又は1回以上の入院に至る重度の喘息増悪が記録されている患者</p> <p>－スクリーニング/導入期間中の2回の朝の気管支拡張薬使用前FEV₁ (%予測値) が40%以上80%以下である患者</p> <p>－スクリーニング/導入期間中に1.5以上の喘息コントロール質問票 (ACQ) -6スコアが2回認められる患者</p>
主要除外基準	<p>－声帯機能障害、反応性気道機能不全症候群、過呼吸及びパニック発作 等と診断された患者</p> <p>－同意取得日前から24週間以内に寄生虫感染症と診断された患者</p> <p>－喫煙歴が10 pack-years以上又は現在も喫煙している患者</p> <p>－既往歴にアナフィラキシー又は免疫複合体型アレルギー (III型アレルギー反応) がある患者</p>
試験方法	<p>患者を以下の4投与群に1:1:1:1の比率で無作為に割り付けた。</p> <p>－70 mg Q4W群: 本剤70 mgを4週に1回皮下投与</p> <p>－210 mg Q4W群: 本剤210 mgを4週に1回皮下投与</p> <p>－280 mg Q2W群: 本剤280 mgを2週に1回皮下投与</p> <p>－プラセボ群: プラセボを2週に1回皮下投与</p> <p>治療期間52週 (治験薬の最終投与は50週)、追跡調査期間12週</p>
評価項目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目: 52週間の年間喘息増悪率</p> <p>副次的評価項目: 投与52週時点の気管支拡張薬投与前FEV₁及びFVCのベースラインからの変化量 / ACQ-6スコア、AQLQ(S)+12、及びAsthma Daily Diary^{*2}のベースラインからの変化量 / 重度の喘息増悪による年間喘息増悪率 等</p> <p><u>探索的項目</u> 血清中バイオマーカー 等</p> <p><u>薬物動態及び免疫原性</u> 血清中トラフ濃度、ADAの発現率</p> <p><u>安全性</u> 有害事象 / 重篤な有害事象、バイタルサイン 等</p> <p>^{*2}: Asthma Daily DiaryとはePROを用いた日誌であり、毎日の評価には、喘息症状、発作治療薬の吸入、発作治療薬を要する喘息症状による夜間中途覚醒、喘息による活動制限、喘息によるストレス、基本治療薬の遵守状況が含まれる。</p>

結 果

有効性

主要評価項目:

・52週間の年間喘息増悪率は3用量の本剤群全てでプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。更に、本剤280 mg Q2W群、210 mg Q4W群において、70 mg Q4W群と比較して数値上年間喘息増悪率の低下が大きかった。

・血中好酸球数のカットポイント (300 cells/μL以上又は300 cells/μL未満)、Th2高値又は低値*³、FeNO (24 ppb以上又は24 ppb未満)、アレルギー性又は非アレルギー性等のサブグループごとの結果は、ITT集団と概ね一貫しており、3用量の本剤群をプラセボ群と比較して同様の年間喘息増悪率の低下が認められた。3用量の本剤群のいずれにおいても4回以上の喘息増悪を生じた患者はおらず、投与52週時点までの喘息増悪を減少させた。投与52週時点での年換算の喘息による入院率 (重度の喘息増悪等)は、プラセボ群と比較し70 mg Q4W群、210 mg Q4W群、280 mg Q2W群においてそれぞれ74%、86%、74%低下し、210 mg Q4W群で最も低下した。更に、3用量の本剤群のいずれにおいても2回以上重度の喘息増悪を生じた患者はおらず、重度の喘息増悪を減少させた。

*³: Th2低値とは、IgE 100 IU/mL以下かつ好酸球数140 cells/μL未満、Th2高値とは、IgE 100 IU/mL超かつ好酸球数140 cells/μL以上の状態である。

52週間の年間喘息増悪率 (ITT集団)

	プラセボ (N=138)	本剤		
		70 mg Q4W (N=138)	210 mg Q4W (N=137)	280 mg Q2W (N=137)
年間喘息増悪率	0.72	0.27	0.20	0.23
95%CI	(0.59, 0.88)	(0.19, 0.38)	(0.13, 0.30)	(0.16, 0.34)
プラセボ群との比	—	0.38	0.29	0.34
95%CI	—	(0.23, 0.63)	(0.16, 0.51)	(0.20, 0.58)
p 値 ^{a)}	—	<0.001	<0.001	<0.001

a) 試験全体の有意水準は両側 10%、280 mg Q2W 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差が認められた場合に、210 mg Q4W 群とプラセボ群の比較が実施される計画とされ、また、210 mg Q4W 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差が認められた場合に、70 mg Q4W 群とプラセボ群の比較が実施される計画とされた。

負の二項回帰モデル (共変量: 投与群、ベースラインの血中好酸球数、ベースライン時の ICS 用量レベル)

52 週間の年間喘息増悪率 (ITT 集団、全体集団、カットポイント及びサブグループ別)

	N	年間喘息増悪率	Rate ratio		p 値
		推定値	推定値	95% CI	
全体集団					
210 mg Q4W	137	0.20	0.29	(0.16, 0.51)	< 0.001 ^{a)}
プラセボ	138	0.72			
血中好酸球数 300 cells/μL 未満					
210 mg Q4W	69	0.15	0.19	(0.08, 0.46)	< 0.001 ^{b)}
プラセボ	67	0.80			
血中好酸球数 300 cells/μL 以上					
210 mg Q4W	68	0.26	0.40	(0.19, 0.85)	0.017 ^{b)}
プラセボ	71	0.65			

(続き)					
	N	年間喘息増悪率	Rate ratio		p 値
		推定値	推定値	95% CI	
Th2 高値					
210 mg Q4W	65	0.25	0.38	(0.17, 0.87)	0.021 ^{b)}
プラセボ	75	0.62			
Th2 低値					
210 mg Q4W	70	0.15	0.16	(0.07, 0.36)	< 0.001 ^{b)}
プラセボ	62	0.86			
FeNO 24 ppb 未満					
210 mg Q4W	75	0.22	0.36	(0.15, 0.85)	0.020 ^{b)}
プラセボ	72	0.49			
FeNO 24 ppb 以上					
210 mg Q4W	60	0.20	0.22	(0.10, 0.49)	< 0.001 ^{b)}
プラセボ	65	0.99			
アレルギー性					
210 mg Q4W	71	0.15	0.20	(0.07, 0.56)	0.002 ^{b)}
プラセボ	64	0.69			
非アレルギー性					
210 mg Q4W	57	0.22	0.34	(0.16, 0.72)	0.005 ^{b)}
プラセボ	66	0.73			
a) 多重検定で統計学的に有意					
b) 名目上の p 値					
副次的評価項目:					
<p>・気管支拡張薬投与前FEV₁及びFVCを含む肺機能について、投与52週時点で3用量の本剤群全てでプラセボ群と比較してベースラインからの改善が認められた。投与52週時点の気管支拡張薬投与前FEV₁のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は70 mg Q4W群では0.121 L (95% CI: 0.024, 0.219)、210 mg Q4W群では0.132 L (95% CI: 0.033, 0.231)、280 mg Q2W群では0.153 L (95% CI: 0.054, 0.252)であった。投与52週時点の気管支拡張薬投与前FVCのベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は70 mg Q4W群では0.163 L (95% CI: 0.041, 0.285)、210 mg Q4W群では0.124 L (95% CI: 0.000, 0.247)、280 mg Q2W群では0.139 L (95% CI: 0.015, 0.263)であった。</p> <p>ベースラインからの気管支拡張薬投与前FEV₁及びFVCの増加は3用量の本剤群全てでプラセボ群と比較して投与4週 (最初の評価) 時点でみられ、これらの増加は概ね試験期間を通して経時的に維持された。</p> <p>・投与52週時点での患者の自己評価による医療効果 (PRO)、ACQ-6、AQLQ(S)+12及びAsthma Daily Diaryの喘息症状スコアは3用量の本剤群全てでプラセボ群と比較してベースラインから改善が認められた。投与52週時点*でのACQ-6、AQLQ(S)+12及びAsthma Daily Diaryの喘息症状スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は210 mg Q4W群ではそれぞれ-0.36 (95% CI: -0.58, -0.13)、0.33 (95% CI: 0.09, 0.58)及び-0.15 (95% CI: -0.29, 0.00)であった。</p> <p>*52週時点では入力機器を手動で起動する必要があったが、多くの施設では手動起動を行わなかったため、評価可能な症例数が減少した。そのため、参考としてACQ-6の50週時のデータ、AQLQ(S)+12の48週時のデータを記載した。</p>					

探索的評価項目：
 本剤の投与による末梢血好酸球数及びFeNOの持続的な低下が投与4週（最初の評価）時点で認められ、これらの低下は試験期間を通して経時的に維持された。ベースラインからの血清総IgE値の漸進的な減少は3用量の本剤群全てでみられ、これらの減少は経時的に維持された。

本剤 210 mg Q4W 皮下投与時の探索的評価項目の変化量（標準偏差 [SD]）の結果の要約（FAS）

ベースラインから 52 週目までの変化量の 平均値 ^{a)}	本剤 210 mg Q4W (N=137)	プラセボ (N=138)
血中好酸球数(cells/ μ L)	-197.0 (339.6)	-21.4 (223.9)
FeNO (ppb)	-5.11 (35.00)	-1.14 (24.98)
血清総 IgE 値 (IU/mL)	-138.34 (504.08)	33.89 (448.52)
血清中 IL-5 (pg/mL)	-1.49 (7.59)	-0.14 (1.68)
血清中 IL-13 (pg/mL)	-0.03 (0.12)	-0.01 (0.09)

a) ベースラインは無作為割付け前後に記録された欠測していない最終測定値と定義した。

薬物動態

本剤70 mg Q4W、210 mg Q4W、280 mg Q2Wの反復皮下投与後、本剤の血清中トラフ濃度の平均値は経時的に増加し、投与12週時点までに定常状態に達した。本剤の薬物動態は予測されたとおり3用量の範囲で線形を示した。

免疫原性

ベースライン後にADA陽性を示した患者の割合は本剤70 mg Q4W群、210 mg Q4W群、280 mg Q2W群及びプラセボ群でそれぞれ3.7%、0.8%、2.3%及び9.4%であり、中和抗体が陽性を示した患者はいなかった。本剤の薬物動態へのADAの影響はなかった。

安全性

有害事象の発現割合は本剤群66.0% (272/412例) 及びプラセボ群65.9% (91/138例) であった。大多数の有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬との関連性なしと判断された。治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現割合は、70 mg Q4W群10.1% (14/138例)、210 mg Q4W群10.2% (14/137例)、280 mg Q2W群8.8% (12/137例) 及びプラセボ群8.0% (11/138例) であった。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群全体で11.7% (48/412例) 及びプラセボ群13.0% (18/138例) であった。本剤70 mg Q4W群の1例は生命を脅かす重篤な有害事象である肺炎を発現し、治験薬との関連性ありと判断された。当該患者は脳血管発作により試験中に死亡し、治験責任医師により治験薬との関連性ありと判断された。本剤210 mg Q4W群の1例は、重篤な有害事象であるギラン・バレー症候群を発現し、治験責任医師により治験薬との関連性ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤群全体で1.2% (5/412例) 及びプラセボ群0.7% (1/138例) であった。

蠕虫感染、重篤な感染（特に呼吸器感染）、注射部位反応、アナフィラキシー反応／過敏反応、又は悪性腫瘍の注目すべき有害事象に関連する重大な安全性上の懸念は認められなかった。

全体的に、血液学的検査、尿検査、血液生化学検査、バイタルサイン、及び心電図パラメータについて、プラセボ群及び本剤群間で臨床問題となる差は認められなかった。

注) 本剤の国内での承認内容

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはテゼペルマブ（遺伝子組換え）として1回210 mgを4週間隔で皮下に注射する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① コントロール不良な成人及び12歳以上の小児喘息患者を対象としたテゼペルマブの第III相二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験(D5180C00007: NAVIGATOR試験)^{24), 25), 26), 27)} (外国人データを含む)

目的	<p>主要目的: コントロール不良な成人及び12歳以上の小児喘息患者を対象に、喘息増悪に対する本剤の効果を評価する。</p> <p>副次的目的: ・肺機能に対する本剤の効果をプラセボと比較し、評価する。 ・健康状態/HRQoLに対する本剤の効果をプラセボと比較し、評価する。 ・喘息コントロールに対する本剤の効果をプラセボと比較し、評価する。 ・喘息症状に対する本剤の効果をプラセボと比較し、評価する。 ・本剤の安全性及び忍容性を評価する。等</p>
試験デザイン	<p>多施設国際共同*1、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験</p> <p>*1 18カ国 (米国、韓国、南アフリカ、日本 等) の297施設</p>
対象	<p>同意取得日から12か月以上前に喘息と診断され、過去12か月以内に喘息増悪が少なくとも2回以上認められた、12～80歳の中用量又は高用量ICS及び1剤以上の喘息長期管理薬を追加使用しているにもかかわらず、コントロール不良な成人及び12歳以上の小児喘息患者1,061例 (日本人患者97例)</p>
主要選択基準	<p>－同意取得時の年齢が12歳以上80歳以下の患者</p> <p>－同意取得時の体重が40 kg以上の患者</p> <p>－同意取得日前12か月にわたり中用量又は高用量ICS (及び3か月以上フルチカゾンプロピオン酸エステル500 µg相当以上の投与の記録がある) とともに、同意取得日 (スクリーニング) 前の少なくとも3か月間にわたり1剤以上の追加的な喘息長期管理薬を使用していた患者</p> <p>－観察期間のいずれかにおいて朝の気管支拡張薬使用前FEV₁ (%予測値) が80%未満 (12～17歳の患者の場合は90%未満) である患者</p> <p>－同意取得日前12か月以内に喘息増悪が2回以上記録されている患者</p>
主要除外基準	<p>－喘息以外の臨床的に重要な肺疾患 (慢性閉塞性肺疾患 [COPD] 含む) 又は末梢血好酸球数増加による肺又は全身疾患と診断された患者</p> <p>－上気道感染又は下気道感染等、抗菌薬又は抗ウイルス薬の投与を必要とする臨床的に重大な感染の既往歴があり、同意取得日前2週間未満又は観察期間中に投与が終了した者</p> <p>－同意取得日前の6か月以内に寄生虫感染症と診断された患者</p> <p>－喫煙歴が10 pack-years以上又は現在も喫煙している患者</p> <p>－既往歴にアナフィラキシー又は免疫複合体型アレルギー (III型アレルギー反応) がある患者</p>
試験方法	<p>患者を以下の2投与群に1:1の比率で無作為に割り付けた。</p> <p>－本剤群 (528例) : 本剤210 mgを4週に1回皮下投与</p> <p>－プラセボ群 (531例) : プラセボを4週に1回皮下投与</p> <p>治療期間52週 (治験薬の最終投与は48週)</p>
評価項目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目: 52週間の年間喘息増悪率</p> <p>副次的評価項目: 投与52週時点における気管支拡張薬投与前FEV₁のベースラインからの変化量/AQLQ(S)+12合計スコアのベースラインからの変化量/ACQ-6スコアのベースラインからの変化量/毎日のASDスコアの週平均値におけるベースラインからの変化量 等</p> <p><u>薬力学</u> 血清中バイオマーカー 等</p> <p><u>薬物動態及び免疫原性</u> 血清中トラブ濃度、ADAの発現率</p> <p><u>安全性</u> 有害事象/重篤な有害事象 等</p>

結 果	有効性					
	<全体集団>					
	主要評価項目:					
	全体集団の52週間における年間喘息増悪率は、プラセボ群と比較して、本剤群で56%低下 (Rate ratio: 0.44[95%CI:0.37, 0.53 (99%CI:0.34, 0.57)]; $p < 0.001$)し、統計学的に有意な低下が認められた。また、血中好酸球数300 cells/ μ L未満の集団の52週間における年間喘息増悪率は、プラセボ群と比較して、本剤群で41%低下 (Rate ratio:0.59[95%CI:0.46, 0.75]; $p < 0.001$)し、統計学的に有意な低下が認められた。					
	52 週間の年間喘息増悪率 (FAS、全体集団及び血中好酸球数 300 cells/μL 未満の集団)					
		N	年間喘息増悪率	Rate ratio		p 値
			推定値	推定値	95% CI [99%CI]	
	全体集団					
	本剤	528	0.93	0.44	(0.37, 0.53) [99%CI:0.34, 0.57]	< 0.001 ^{a)}
	プラセボ	531	2.10			
	血中好酸球数 300 cells/ μ L 未満					
	本剤	309	1.02	0.59	(0.46, 0.75)	< 0.001 ^{a)}
	プラセボ	309	1.73			
	a) 多重検定で統計学的に有意					
	また、年間喘息増悪率の低下は、ベースラインのFeNOレベル、血中好酸球数、又は血清総IgE値、並びにベースラインのアレルギー性/非アレルギー性 (蛍光酵素免疫測定法による通年性吸入アレルギー特異的IgE陽性の患者/全ての通年性吸入アレルギーに対して陰性の患者で定義) に関わらず、本剤群において認められた。サブグループ解析結果は下表のとおりであった。					
バイオマーカー別の年間喘息増悪率 (FAS)						
	N	年間喘息増悪率	Rate ratio		p 値	
		推定値	推定値	95% CI		
血中好酸球数 300 cells/ μ L 未満						
本剤	309	1.02	0.59	(0.46, 0.75)	< 0.001 ^{a)}	
プラセボ	309	1.73				
血中好酸球数 300 cells/ μ L 以上						
本剤	219	0.79	0.30	(0.22, 0.40)		
プラセボ	222	2.66				
血中好酸球数 150 cells/ μ L 未満						
本剤	138	1.04	0.61	(0.42, 0.88)		
プラセボ	138	1.70				
血中好酸球数 150 cells/ μ L 以上 300 cells/ μ L 未満						
本剤	171	1.00	0.57	(0.41, 0.79)		
プラセボ	171	1.75				
FeNO 25 ppb 未満						
本剤	213	1.07	0.68	(0.51, 0.92)		
プラセボ	220	1.56				

(続き)					
	N	年間喘息増悪率 推定値	Rate ratio		p 値
			推定値	95% CI	
FeNO 25 ppb 以上 50 pp 未満					
本剤	158	0.87	0.40	(0.28, 0.56)	
プラセボ	151	2.20			
FeNO 50 ppb 以上					
本剤	151	0.75	0.27	(0.19, 0.38)	
プラセボ	156	2.83			
アレルギー性					
本剤	339	0.85	0.42	(0.33, 0.53)	
プラセボ	341	2.03			
非アレルギー性					
本剤	184	1.09	0.49	(0.36, 0.67)	
プラセボ	177	2.21			
a) 多重検定で統計学的に有意					
副次的評価項目： 副次的評価項目の結果を下表に示した。					
<ul style="list-style-type: none"> ・本剤群は52週時点でプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるFEV₁のベースラインからの改善を示した。改善は治験薬投与開始後最初の評価時点である2週時点で認められ、52週時点まで持続した。 ・本剤群はAQLQ(S)+12で評価した生活の質 (QOL)、ACQ-6で評価した喘息コントロール、及びASDで評価した喘息症状においても臨床的に意義のある改善を示した。 					
52 週時点の気管支拡張薬投与前 FEV₁、AQLQ(S)+12、ACQ-6 及び ASD の結果 (FAS)					
	N	最小二乗平均値の ベースラインからの 変化量	プラセボと の差	95% CI	p 値
気管支拡張薬投与前 FEV ₁ (L)					
本剤	471	0.23	0.13	(0.08, 0.18)	< 0.001 ^{a)}
プラセボ	453	0.10			
52 週時点の AQLQ(S)+12 のベースラインからの変化量					
本剤	480	1.48	0.33	(0.20, 0.47)	< 0.001 ^{a)}
プラセボ	467	1.14			
52 週時点の ACQ-6 のベースラインからの変化量					
本剤	485	-1.53	-0.33	(-0.46, -0.20)	< 0.001 ^{a)}
プラセボ	472	-1.20			
52 週時点の ASD スコアの週平均値におけるベースラインからの変化量					
本剤	374	-0.70	-0.11	(-0.19, -0.04)	0.004 ^{a)}
プラセボ	355	-0.59			
a) 反復測定モデルを用いた多重検定で統計学的に有意 (治療、来院、地域、年齢 [青年又は成人]、及び治療と来院との交互作用をモデルの因子として、対応する評価項目のベースライン値も共変量としてモデルに含めた)					

<日本人集団>

- ・97例 (本剤群58例、プラセボ群39例) の日本人が無作為割付けされた。
- ・本剤群ではプラセボ群と比較して52週間における年間喘息増悪率が51%低下 (Rate ratio: 0.49 [95% CI: 0.25, 0.99]、 $p=0.045$)し、臨床的に意義のある低下が認められた。
- ・投与52週時点の気管支拡張薬投与前FEV₁、AQLQ(S)+12、及びACQ-6の結果について下表に示した。いずれも本剤群ではベースラインから臨床的に意義のある改善が認められ、プラセボ群と比較して変化量が数値上大きかった。本剤群における投与52週時点のASD (週平均) のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して数値上大きかった。日本人集団の本剤群における主な副次的評価項目 (FEV₁、AQLQ(S)+12、ACQ-6、及びASD)の結果は全体集団の結果と一貫していた。

日本人の52週時点の気管支拡張薬投与前FEV₁、AQLQ(S)+12、ACQ-6及びASDの結果 (FAS)

	N	最小二乗平均値の ベースラインからの 変化量	プラセボと の差	95% CI	p 値
気管支拡張薬投与前 FEV ₁ (L)					
本剤	55	0.23	0.04	(-0.14, 0.22)	0.664
プラセボ	33	0.19			
52週時点のAQLQ(S)+12のベースラインからの変化量					
本剤	56	1.02	0.03	(-0.46, 0.52)	0.901
プラセボ	35	0.99			
52週時点のACQ-6のベースラインからの変化量					
本剤	56	-1.12	-0.15	(-0.63, 0.32)	0.528
プラセボ	35	-0.97			
52週時点のASDスコアの週平均値におけるベースラインからの変化量					
本剤	41	-0.49	-0.09	(-0.28, 0.11)	0.400
プラセボ	30	-0.40			

<青年期患者集団>

- ・82例 (各投与群41例) の青年期患者 (12~17歳) が無作為割付けされた。
- ・本剤群でプラセボ群と比較して52週間における臨床的に意義のある年間喘息増悪率の低下を示した (Rate ratio: 0.70 [95% CI: 0.34, 1.46])。
- ・本剤群でプラセボ群と比較して52週間における臨床的に意義のあるFEV₁の改善が認められた (ベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差: 0.17 L [95% CI: -0.01, 0.35])。PRO (AQLQ(S)+12、ACQ-6、及びASD) においては、プラセボ群との差は認められなかった (ベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差: それぞれ0.06 [95% CI: -0.42, 0.55]、0.00 [95% CI: -0.45, 0.45]、及び0.02 [95% CI: -0.26, 0.30])。

薬力学

<全体集団>

本剤群はプラセボ群と比較して血中好酸球数、血清総IgE値、FeNO、血清中IL-5濃度、及び血清中IL-13濃度をベースラインから低下させた。これらの低下は経時的に維持され、投与52週目まで継続した。

本剤投与時のバイオマーカー及びサイトカインの結果 (平均値(SD)) (FAS)

		ベースライン	投与4週時	ベースラインから4週目までの変化量	投与52週時	ベースラインから52週目までの変化量 ^{a)}
血中好酸球数 (cells/ μ L)	本剤 (N = 528)	326.7 (293.3)	191.2 (145.8)	-135.4 (238.5)	163.8 (119.9)	-164.5 (263.5)
	プラセボ (N = 531)	353.4 (488.4)	314.4 (254.9)	-41.8 (430.7)	304.3 (331.5)	-43.8 (394.3)
FeNO (ppb)	本剤 (N = 528)	41.4 (36.3)	28.0 (27.0)	-14.4 (28.5)	25.4 (25.0)	-16.6 (29.8)
	プラセボ (N = 531)	46.3 (44.7)	43.0 (37.2)	-3.9 (27.5)	41.4 (40.6)	-3.5 (31.4)
血清総IgE値 (IU/mL)	本剤 (N = 528)	515.68 (959.75)	491.67 (976.20)	-29.42 (243.55)	352.38 (702.50)	-159.70 (511.59)
	プラセボ (N = 531)	614.05 (1159.49)	599.44 (1097.36)	-28.83 (346.15)	651.28 (1492.49)	26.42 (846.71)
血清中IL-5 (pg/mL)	本剤 (N = 528)	1.616 (2.477)	0.724 (1.457)	-0.934 (2.371)	0.550 (0.787)	-1.032 (2.277)
	プラセボ (N = 531)	1.791 (3.098)	1.561 (2.560)	-0.236 (3.112)	1.315 (1.738)	-0.369 (2.597)
血清中IL-13 (pg/mL)	本剤 (N = 528)	0.088 (0.184)	0.044 (0.101)	-0.040 (0.091)	0.039 (0.096)	-0.051 (0.178)
	プラセボ (N = 531)	0.094 (0.171)	0.090 (0.203)	-0.003 (0.172)	0.069 (0.099)	-0.019 (0.150)

a) ベースラインは無作為割付け前後に記録された欠測していない最終測定値と定義した。

<日本人患者集団>

本剤投与時のバイオマーカーの変化量を下表に示した。

本剤投与時のバイオマーカーの変化量 (SD) の結果 (FAS)

ベースラインから 52 週目までの変化量の平均値	本剤 (N=35) ^{a)}	プラセボ (N=57) ^{a)}
血中好酸球数 (cells/ μ L)	-222 (248)	-134 (561)
FeNO (ppb)	-18.2 (42.7)	0.5 (31.3)
血清総 IgE 値 (IU/mL)	-117.85 (361.66)	31.16 (679.31)

a) FeNO の本剤及びプラセボの症例数はそれぞれ 32 例及び 52 例であった。

<青年期患者集団>

本剤群はプラセボ群と比較して各バイオマーカーのベースラインからの減少が認められた。血中好酸球数及びFeNOの減少は52週目まで維持された。

本剤投与時のバイオマーカーの結果 (平均値(SD)) (FAS)

		ベースライン	投与52週時	ベースラインから52週目までの変化量 ^{a)}
血中好酸球数 (cells/ μ L)	本剤 (N = 41)	337.1 (238.0)	159.0 (97.9)	-182.4 (215.6)
	プラセボ (N = 41)	391.2 (231.3)	321.8 (238.9)	-63.2 (192.4)
FeNO (ppb)	本剤 (N = 41)	57.3 (48.9)	37.1 (43.1)	-24.6 (47.7)
	プラセボ (N = 41)	53.4 (52.0)	59.6 (50.6)	-2.4 (52.9)
血清総IgE値 (IU/mL)	本剤 (N = 41)	872.54 (913.56)	530.04 (790.42)	-347.36 (716.09)
	プラセボ (N = 41)	1397.06 (2086.86)	1326.24 (1820.53)	-102.16 (1323.88)

a) ベースラインは無作為割付け前後に記録された欠測していない最終測定値と定義した。

薬物動態

<全体集団>

本剤投与後、投与4、12、24、36及び52週時点における平均血清中トラフ濃度は、それぞれ11.5、20.7、22.5、21.9及び22.6 μ g/mLであり、投与12週時点までに定常状態に達した。

<日本人集団>

該当資料なし

<青年期患者集団>

本剤投与後52週時点における平均血清中トラフ濃度は27.9 μ g/mLであった。

免疫原性

<全体集団>

いずれかの評価時点でADAが陽性を示した患者の割合は本剤群が4.9% (26/527例)、プラセボ群が8.3% (44/530例)であった。治験薬投与下でADAが陽性を示した患者の割合は本剤群1.9% (10/522例)、プラセボ群3.8% (20/523例)であった。ADAの力価は概して低値で、一過性であった。ADA陽性患者のうち、各投与群1例 (0.2%) が中和抗体陽性を示した。

本剤群のみならずプラセボ群においてもADA発生が認められたことから、認められたADAが本剤の投与によるものではないことが示唆された。ADAが薬物動態、薬力学、有効性、及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない。

<日本人集団>

投与後にADA陽性となった患者は、本剤群で3.4% (2/58例)、プラセボ群で2.6% (1/39例)であった。いずれかの測定時点でADA陽性を示した患者は本剤群で計4例おり、このうち2例はベースラインのみ陽性、一過性陽性及び持続性陽性が各1例であった。中和抗体は本剤群の1例で検出され、プラセボ群では検出されなかった。

<青年期患者集団>

いずれの群でも投与後にADA陽性となった患者及び中和抗体が検出された患者はいなかった。

	<p><u>安全性</u></p> <p><全体集団></p> <p>治療期間中の有害事象は本剤群77.1% (407/528例) 及びプラセボ群79.5% (422/531例) に認められた。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は本剤群8.7% (46/528例) 及びプラセボ群8.1% (43/531例) に認められた。発現割合が高かった治験薬との関連性ありと判断された有害事象として頭痛が本剤群1.5% (8/528例) 及びプラセボ群0.9% (5/531例)、注射部位紅斑が本剤群1.5% (8/528例) 及びプラセボ群1.9% (10/531例)に発現した。比較的よく認められた有害事象 (発現割合5%以上) は上咽頭炎が本剤群で21.2% (112/528例)、プラセボ群21.3% (113/531例)、上気道感染が本剤群で11.0% (58/528例)、プラセボ群15.8% (84/531例)、及び頭痛が本剤群で8.1% (43/528例)、プラセボ群8.3% (44/531例)であった。重篤な有害事象は本剤群8.7% (46/528例) 及びプラセボ群13.2% (70/531例) に認められた。死亡に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。本剤群1.3% (7/528例) 及びプラセボ群2.6% (14/531例) に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。なお、治療期間以降の追跡調査期間中に死亡に至った有害事象が2例に認められたが、いずれもプラセボ群での報告であった。</p> <p>本剤群8.7% (46/528例) 及びプラセボ群8.3% (44/531例) に重度感染が認められ、それらのうち本剤群2.3% (12/528例) 及びプラセボ群2.1% (11/531例) は器官別大分類の感染症および寄生虫症に含まれる重篤な有害事象に該当するものであった。悪性腫瘍が本剤群0.8% (4/528例) 及びプラセボ群0.8% (4/531例)並びに注射部位反応が本剤群3.6% (19/528例) 及びプラセボ群2.6% (14/531例) で報告された。治験薬との関連性ありと判断されたアナフィラキシー反応は認められなかった。その他の注目すべき有害事象 (日和見感染、蠕虫感染、及びギラン・バレー症候群) の報告はなかった。</p> <p>新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に関連した有害事象は、4例に認められた (2例は基本語でCOVID-19、2例は基本語でCOVID-19の疑い)。</p> <p><日本人集団></p> <p>治療期間中において、1件以上の有害事象は本剤群86.2% (50/58例) 及びプラセボ群87.2% (34/39例) に認められた。重篤な有害事象は本剤群3.4% (2/58例) 及びプラセボ群17.9% (7/39例) に認められた。死亡に至った有害事象は本剤群及びプラセボ群のいずれにおいても認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた患者は2例で、いずれもプラセボ群であった。</p> <p><青年期患者集団></p> <p>治療期間中における有害事象は、本剤群73.2% (30/41例) 及びプラセボ群70.7% (29/41例) に認められた。本剤群で比較的よく見られる有害事象 (5%以上) は、上咽頭炎 (本剤群19.5%[8/41例]及びプラセボ群12.2%[5/41例])、上気道感染 (それぞれ14.6%[6/41例]及び7.3%[3/41例])、鼻炎 (それぞれ9.8%[4/41例]及び2.4%[1/41例])、咽頭炎 (それぞれ7.3%[3/41例]及び4.9%[2/41例])、及びウイルス性上気道感染 (それぞれ7.3%[3/41例]及び4.9%[2/41例]) であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群2.4% (1/41例) 及びプラセボ群4.9% (2/41例) であり、全て喘息であった。いずれの投与群でも治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。</p>
--	---

② 経口ステロイド (OCS) 依存性成人喘息患者を対象としたOCSの減量におけるテゼペルマブの第III相
二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験(D5180C00009: SOURCE試験)^{28), 29)} (外国人データのみ)

目 的	<p>主要目的:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高用量ICSとLABAに上乗せして、OCSによる維持療法を必要とする喘息患者のOCSの減量における本剤の効果を評価する。 <p>主な副次的目的:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・喘息増悪に対する本剤の効果をプラセボと比較し、評価する。 <p>副次的目的:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・処方された維持療法OCS 1日投与量に対する本剤の効果をプラセボと比較し、評価する。 ・気管支拡張薬投与前の肺機能に対する本剤の効果をプラセボと比較し、評価する。 ・喘息症状及びその他の喘息コントロール指標に対する本剤の効果をプラセボと比較し、評価する。 等
試 験 デ ザ イン	<p>多施設国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験</p> <p>7カ国 (ポーランド、ドイツ、韓国、米国 等) の60施設</p>
対 象	<p>過去12カ月以内に喘息増悪が少なくとも1回以上認められた、18～80歳の中用量又は高用量ICS及び1剤以上の喘息長期管理薬を追加使用している、OCS依存性成人喘息患者150例</p>
主 要 選 択 基 準	<ul style="list-style-type: none"> －同意取得時の年齢が18歳以上80歳以下の患者 －同意取得時の体重が40 kg以上の患者 －同意取得日前12カ月以上の中用量又は高用量ICSによる治療歴があり、同意取得日前3カ月以上の高用量ICS/LABAによる治療歴が記録されている患者 －同意取得日前6カ月以上、喘息治療のためにOCSを使用しており、同意取得日前1カ月以上で1日投与量7.5～30 mg (プレドニゾン又はプレドニゾロン) 又はこれに相当する量のOCSを、維持療法として安定した用量で使用している患者 －同意取得日前12カ月以内に1回以上の喘息増悪歴がある患者
主 要 除 外 基 準	<ul style="list-style-type: none"> －喘息以外の臨床的に重要な肺疾患 (COPD含む) 又は末梢血好酸球数増加による肺又は全身疾患と診断された患者 －同意取得日前6カ月以内に寄生虫感染症と診断された患者 －喫煙歴が10 pack-years以上又は現在も喫煙している患者 －既往歴にアナフィラキシー又は免疫複合体型アレルギー (III型アレルギー反応) がある患者
試 験 方 法	<p>患者を以下の2投与群に1:1の比率で無作為に割り付けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> －本剤群 (74例) :本剤210 mgを4週に1回皮下投与 －プラセボ群 (76例) :プラセボを4週に1回皮下投与 <p>治療期間48週 (治験薬の最終投与は44週)</p> <p>治療期間は以下の3つの期で構成された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・導入期 (0～4週) :OCSの最小至適投与量を継続投与 ・漸減期 (4～40週) :4週間間隔でOCSを減量 ・維持期 (40～48週) :40週におけるOCSの投与量を継続投与
評 価 項 目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目:</p> <p>投与48週時点における喘息コントロールが維持された状態での最終OCS 1日投与量のカテゴリー化 (カテゴリーの定義:「カテゴリー1:90%以上100%以下減量」、「カテゴリー2:75%以上90%未満減量」、「カテゴリー3:50%以上75%未満減量」、「カテゴリー4:0%超50%未満減量」、「カテゴリー5:変化なし又は増量」)したベースラインからの減量率</p> <p>主な副次的評価項目:48週間の年間喘息増悪率等</p> <p>その他の副次的評価項目:投与48週時点でOCS 1日投与量をベースラインから100%減量した患者の割合/投与48週時点における気管支拡張薬投与前FEV₁のベースラインからの変化量/ACQ-6スコアのベースラインからの変化量/AQLQ(S)+12合計スコアのベースラインからの変化量等</p>

	<p>薬力学: 血清中バイオマーカー等</p> <p>薬物動態及び免疫原性: 血清中トラフ濃度、ADAの発現率</p> <p>安全性: 有害事象/重篤な有害事象等</p>																																																						
結 果	<p>有効性</p> <p>主要評価項目:</p> <p>本剤群のプラセボ群に対するOCSの減量率の累積オッズ比は1.28 (95% CI:0.69, 2.35, p=0.434) であり、統計学的に有意差は認められなかった。補足的解析 (最終OCS 1日投与量のベースラインからの減量率の中央値) では、プラセボ群と比較して、本剤群で25%低下した(95% CI: -14.58, 33.33, p=0.425)。</p> <p>投与 48 週時点の最終 OCS 1日投与量のベースラインからの減量率によるカテゴリー別の患者の割合 (比例オッズモデル、予定された治療群別) FAS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 (N=74)</th> <th>プラセボ (N=76)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最終 OCS 1日投与量のベースラインからの減量率、n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>90%以上 100%以下減量</td> <td>40 (54.1)</td> <td>35 (46.1)</td> </tr> <tr> <td>75%以上 90%未満減量</td> <td>5 (6.8)</td> <td>4 (5.3)</td> </tr> <tr> <td>50 %以上 75%未満減量</td> <td>10 (13.5)</td> <td>14 (18.4)</td> </tr> <tr> <td>0%超 50%未満減量</td> <td>5 (6.8)</td> <td>9 (11.8)</td> </tr> <tr> <td>変化なし又は増量</td> <td>14 (18.9)</td> <td>14 (18.4)</td> </tr> <tr> <td>投与群間の比較</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>累積オッズ比(95% CI)</td> <td colspan="2">1.28 (0.69, 2.35)</td> </tr> <tr> <td>p 値^{a)}</td> <td colspan="2">0.434</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 比例オッズモデル (カテゴリーカル因子: 治療、地域、共変量: ベースラインの経口ステロイド薬 1日投与量)</p> <p>また、OCSの減量率の累積オッズ比に対する事前に規定したサブグループ解析 (ベースラインのバイオマーカーの値並びに人口統計学的特性及び疾患特性に基づく主要評価項目のサブグループ解析) の結果は一貫していなかった。ベースラインの血中好酸球数が高値 (150 cells/μL以上) (累積オッズ比:2.58、95% CI: 1.16, 5.75)、FeNOが高値 (25 ppb以上) (累積オッズ比:1.80、95% CI:0.76, 4.24)、アレルギーが陽性 (FEIAパネル検査で血清中中年性吸入アレルギー特異的IgEが陽性によって定義) (累積オッズ比: 2.21、95% CI:0.78, 6.28)、OCS 1日投与量が少ない (10 mg/日以下) (累積オッズ比:1.91、95% CI:0.92, 3.94)、非高齢 (18歳以上65歳未満) (累積オッズ比: 1.60、95% CI:0.81, 3.18)、及びBMIが低値 (30 kg/m²未満) (累積オッズ比:2.14、95% CI:0.95, 4.82) 患者において、オッズ比の点推定値の結果に一貫性は認められなかった。一方、ベースラインの血中好酸球数が低値 (150 cells/μL未満) (累積オッズ比: 0.40、95% CI:0.14, 1.13)、OCS 1日投与量が多い (10 mg/日超) (累積オッズ比:0.56、95% CI:0.17, 1.87)、高齢者 (65歳以上) (累積オッズ比:0.50、95% CI:0.12, 2.08)、及びBMIが高値 (30 kg/m²以上) (累積オッズ比:0.56、95% CI:0.21, 1.47) 患者において、オッズ比の点推定値はプラセボ群で優れた結果であった。</p> <p>ベースライン血中好酸球数別の投与 48 週時点で最終 OCS 1日投与量のベースラインからの減量がみられた患者の割合 (比例オッズモデル) FAS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 (N=74)</th> <th>プラセボ (N=76)</th> <th>累積オッズ比(95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最終 OCS 1日投与量のベースラインからの減量率、n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>300 cells/μL 未満</td> <td>46 (62.2)</td> <td>52 (68.4)</td> <td>0.70 (0.33, 1.47)</td> </tr> <tr> <td>300 cells/μL 以上</td> <td>28 (37.8)</td> <td>24 (31.6)</td> <td>3.49 (1.16, 10.49)</td> </tr> <tr> <td>150 cells/μL 未満</td> <td>27 (36.5)</td> <td>24 (31.6)</td> <td>0.40 (0.14, 1.13)</td> </tr> <tr> <td>150 cells/μL 以上</td> <td>47 (63.5)</td> <td>52 (68.4)</td> <td>2.58 (1.16, 5.75)</td> </tr> </tbody> </table>		本剤 (N=74)	プラセボ (N=76)	最終 OCS 1日投与量のベースラインからの減量率、n (%)			90%以上 100%以下減量	40 (54.1)	35 (46.1)	75%以上 90%未満減量	5 (6.8)	4 (5.3)	50 %以上 75%未満減量	10 (13.5)	14 (18.4)	0%超 50%未満減量	5 (6.8)	9 (11.8)	変化なし又は増量	14 (18.9)	14 (18.4)	投与群間の比較			累積オッズ比(95% CI)	1.28 (0.69, 2.35)		p 値 ^{a)}	0.434			本剤 (N=74)	プラセボ (N=76)	累積オッズ比(95% CI)	最終 OCS 1日投与量のベースラインからの減量率、n (%)				300 cells/μL 未満	46 (62.2)	52 (68.4)	0.70 (0.33, 1.47)	300 cells/μL 以上	28 (37.8)	24 (31.6)	3.49 (1.16, 10.49)	150 cells/μL 未満	27 (36.5)	24 (31.6)	0.40 (0.14, 1.13)	150 cells/μL 以上	47 (63.5)	52 (68.4)	2.58 (1.16, 5.75)
	本剤 (N=74)	プラセボ (N=76)																																																					
最終 OCS 1日投与量のベースラインからの減量率、n (%)																																																							
90%以上 100%以下減量	40 (54.1)	35 (46.1)																																																					
75%以上 90%未満減量	5 (6.8)	4 (5.3)																																																					
50 %以上 75%未満減量	10 (13.5)	14 (18.4)																																																					
0%超 50%未満減量	5 (6.8)	9 (11.8)																																																					
変化なし又は増量	14 (18.9)	14 (18.4)																																																					
投与群間の比較																																																							
累積オッズ比(95% CI)	1.28 (0.69, 2.35)																																																						
p 値 ^{a)}	0.434																																																						
	本剤 (N=74)	プラセボ (N=76)	累積オッズ比(95% CI)																																																				
最終 OCS 1日投与量のベースラインからの減量率、n (%)																																																							
300 cells/μL 未満	46 (62.2)	52 (68.4)	0.70 (0.33, 1.47)																																																				
300 cells/μL 以上	28 (37.8)	24 (31.6)	3.49 (1.16, 10.49)																																																				
150 cells/μL 未満	27 (36.5)	24 (31.6)	0.40 (0.14, 1.13)																																																				
150 cells/μL 以上	47 (63.5)	52 (68.4)	2.58 (1.16, 5.75)																																																				

探索的に下記の検討を実施した。

SOURCE試験の治験実施計画書では、治験担当医師は初回又は2回目の増悪まで、もしくは喘息コントロール基準に抵触するまでOCSの減量を継続することが許容されていた。またSOURCE試験のOCSの漸減期間は36週間であった。

上述のデザインの特徴がSOURCE試験の結果に及ぼした影響について探索するために、SOURCE試験から得られたデータを用いて事後解析を実施した。OCSの漸減期間を48週間から20週間に短縮した場合、及び2回の増悪後(左列)又は初回の増悪後もしくは喘息コントロール基準に抵触した後(右列)に、それ以降の治験担当医師によるOCSの減量を許可しなかった場合、90~100%の減量を認めたプラセボ投与群の割合は減少した。すなわち、より厳格なOCSの漸減期間及び漸減基準を適応することで、もともとのSOURCE試験のデザイン(累積オッズ比:1.28[95% CI:0.69, 2.35])と比較して、数値的により大きなOCSの減量効果がプラセボ群よりも本剤投与群で示された。

事後解析:試験デザインの特徴が主要評価項目に与えた影響の評価

投与48週又は20週時点の最終のOCS用量のベースラインからの減少率のカテゴリ、n(%) (最大の解析対象集団)	2回目の喘息増悪時点でOCS減量を完全に中止した場合		初回の喘息増悪時点又は喘息コントロール基準に抵触した時点でOCS減量を完全に中止した場合	
	テゼペルマブ(N=74)	プラセボ(N=76)	テゼペルマブ(N=74)	プラセボ(N=76)
48週間				
90%以上 100%以下減量	36 (48.6)	27 (35.5)	22 (29.7)	9 (11.8)
75%以上 90%未満減量	8 (10.8)	5 (6.8)	5 (6.8)	7 (9.2)
50%以上 75%未満減量	8 (10.8)	17 (22.4)	18 (24.3)	18 (23.7)
0%超 50%未満減量	5 (6.8)	11 (14.5)	10 (13.5)	12 (15.8)
変化なし又は増量	17 (23.0)	16 (21.1)	19 (25.7)	30 (39.5)
累積オッズ比(95% CI)	1.49 (0.82, 2.70)		2.16 (1.20, 3.89)	
20週間				
90%以上 100%以下減量	35 (47.3)	22 (28.9)	26 (35.1)	16 (21.1)
75%以上 90%未満減量	5 (6.8)	10 (13.2)	2 (2.7)	3 (3.9)
50%以上 75%未満減量	12 (16.2)	15 (19.7)	18 (24.3)	13 (17.1)
0%超 50%未満減量	7 (9.5)	10 (13.2)	10 (13.5)	12 (15.8)
変化なし又は増量	15 (20.3)	19 (25.0)	18 (24.3)	32 (42.1)
累積オッズ比(95% CI)	1.67 (0.93, 3.03)		2.21 (1.22, 4.02)	

副次的評価項目:

- 48週間の年間喘息増悪率が本剤群ではプラセボ群と比較して31%低下したものの、統計学的に有意な差異は認められなかった(Rate ratio:0.69[95% CI:0.44, 1.09]、p=0.111)。ベースラインの血中好酸球数によるサブグループにおける年間喘息増悪率の事後解析で、ベースラインの血中好酸球数が150 cells/μL以上のサブグループ(Rate ratio:0.43[95% CI:0.24, 0.76])及び300 cells/μL以上のサブグループ(Rate ratio:0.29[95% CI:0.14, 0.63])で年間喘息増悪率の臨床的に意義のある低下が認められた。ベースラインの血中好酸球数がより高いサブグループ(300 cells/μL以上)で年間喘息増悪率の低下がより大きかった。ベースラインの血中好酸球数が150 cells/μL未満の患者では、プラセボ群でより大きな年間喘息増悪率の低下が認められた(Rate ratio:1.35[95% CI:0.64, 2.87])。
- 本剤群ではプラセボ群と比較して、投与48週時点の気管支拡張薬投与前FEV₁に名目上の有意差が認められ、臨床的に意義のある改善が認められた(ベースラインからの変化量の最小二乗平均値:本剤群0.21 L、プラセボ群-0.04 L、プラセボ群との差:0.26[95% CI:0.13, 0.39]、p<0.001)。

・ACQ-6及びAQLQ(S)+12の事後解析において、本剤群をプラセボ群と比較して、ベースラインの血中好酸球数が高い患者 (150 cells/ μ L以上) では改善を示し、更に臨床的に意義のある治療効果がより大きかった (ACQ-6スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値: 本剤群-1.03、プラセボ群-0.45、プラセボ群との差: -0.58[95% CI: -1.01, -0.16]、AQLQ(S)+12合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値: 本剤群1.11、プラセボ群0.47、プラセボ群との差: 0.65[95% CI: 0.23, 1.07])。

薬力学

本剤群はプラセボ群と比較して、遅くとも投与4週時点までに血中好酸球数、FeNO、IL-5及びIL-13の値がベースラインから低下し、投与期間の48週間維持した。本剤群の血清総IgE値は、投与期間の48週間にわたって徐々に低下した。

薬物動態

本剤投与後、投与4、12、24、40及び48週時点における平均血清中トラフ濃度は、それぞれ11.2、20.0、21.3、21.8及び20.2 μ g/mLであり、投与12週時点までに定常状態に達した。

免疫原性

測定時点のいずれか (ベースラインを含む) において、ADAが検出された患者は5例 (3.3%) であり、本剤群が3例 (4.1%)、プラセボ群が2例 (2.6%) であった。治験薬投与後にADAが陽性となった患者は、本剤群1例に投与12週時点でのみ認められ、抗体価は検出限界である67.2であった。治験薬投与後にADAが陽性となった患者は、プラセボ群では認められなかった。ADAの存在は本剤の薬物動態又は安全性に明らかな影響を及ぼさなかった。

本試験では、中和抗体が陽性となった患者は認められなかった。

安全性

治療期間中の有害事象の発現割合は本剤群が71.6% (53/74例) 及びプラセボ群が85.5% (65/76例) であった。本剤群及びプラセボ群のいずれかの投与群で10%以上の発現割合であった有害事象は上咽頭炎 (それぞれ14.9% [11/74例]及び25.0% [19/76例]) で、次いで上気道感染 (それぞれ12.2% [9/74例]及び9.2% [7/76例])、喘息 (それぞれ9.5% [7/74例]及び17.1% [13/76例])、及び頭痛 (それぞれ4.1% [3/74例]及び10.5% [8/76例]) であった。

有害事象のために、4例 (各投与群2例) が治験薬の投与を中止した。

治療期間中において、治験責任医師により治験薬との関連性ありと判断された有害事象は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ4.1% (3/74例) 及び5.3% (4/76例) であった。

治療期間中において、本剤群で14.9% (11/74例) 及びプラセボ群で21.1% (16/76例) に重篤な有害事象が認められた。これらのうち、プラセボ群の1例のみが治験責任医師により治験薬との関連性ありと判断された。この1例は重度の頭痛で、機能不全を生じ、治療薬を必要とした。重篤な有害事象は消失したが、患者は治験薬の投与を中止した。

治療期間中に、本剤群で死亡に至った有害事象 (心停止) が1例に認められた。

本剤群及びプラセボ群の注目すべき有害事象の発現割合は、重度感染がそれぞれ5.4% (4/74例) 及び9.2% (7/76例)、悪性腫瘍がそれぞれ1.4% (1/74例) 及び0% (0/76例)、注射部位反応がそれぞれ0% (0/74例) 及び1.3% (1/76例) であった。副腎機能不全が3例 (それぞれ2.7% [2/74例]及び1.3% [1/76例]) に認められたが、副腎クリーゼの報告はなかった。日和見感染、蠕虫感染、及びギラン・バレー症候群の報告はなかった。本剤群では、治験薬との関連性ありと判断されたアナフィラキシー反応は認められなかった。

試験期間中に、有害事象として無症候性COVID-19がプラセボ群で1例に認められた。この事象は重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象ではなかった。

2) 安全性試験

① コントロール不良な重症喘息の成人及び青年期日本人患者を対象としたテゼペルマブの第III相非盲検試験(D5180C00019:NOZOMI試験)^{30), 31)}

目的	<p>主要目的</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	<p>多施設共同、非盲検試験</p> <p>日本の5施設</p>
対象	<p>12カ月以上前に喘息と診断され、過去12カ月以内に喘息増悪が少なくとも1回以上認められた、12～80歳の中用量又は高用量ICS及び1剤以上の喘息長期管理薬を追加使用しているにもかかわらず、コントロール不良な重症喘息の成人及び青年期日本人患者65例</p>
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> －同意取得時の年齢が12歳以上80歳以下の患者 －同意取得時の体重が40 kg以上の患者 －同意取得日前12カ月間にわたり中用量又は高用量ICS (及び3カ月以上フルチカゾンプロピオン酸エステルドライパウダー剤500 µg/日相当以上の投与の記録がある) とともに、同意取得日前の少なくとも3カ月間にわたり1剤以上の追加的な喘息長期管理薬の投与の記録がある患者 －同意取得日前12カ月以内に喘息増悪が1回以上記録されている患者
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> －喘息以外の臨床的に重要な肺疾患 (慢性閉塞性肺疾患 [COPD] 含む) 又は末梢血好酸球数増加による肺又は全身疾患と診断された患者 －同意取得日前の6カ月以内に寄生虫感染症と診断された患者 －喫煙歴が10 pack-years以上又は現在も喫煙している患者 －既往歴にアナフィラキシー又は免疫複合体型アレルギー (III型アレルギー反応) がある患者
試験方法	<p>－本剤群: 本剤210 mgを4週に1回皮下投与</p> <p>治療期間52週</p>
評価項目	<p>主要評価項目:</p> <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象/重篤な有害事象、バイタルサイン、臨床検査値 (血液生化学検査、血液学的検査、尿検査パラメータ)、心電図 等</p> <p>探索的評価項目:</p> <p><u>有効性</u></p> <p>52週間の年間喘息増悪率</p> <p>投与52週時点における気管支拡張薬投与前FEV₁のベースラインからの変化量</p> <p>投与52週時点におけるACQ-6のベースラインからの変化量</p> <p>薬物動態及び免疫原性: 血清中トラフ濃度、ADA発現率</p>
結果	<p>主要評価項目:</p> <p><u>安全性</u></p> <p>・治療期間中において、60.0% (39/65例) に94件、治療期間後に更に3例に7件の有害事象が認められた。したがって、試験期間中では、64.6% (42/65例) に101件の有害事象が認められた。試験期間中に死亡は認められなかった。重篤な有害事象は6.2% (4/65例) に認められ、心房細動、ウイルス性胃腸炎、肺膿瘍、及び扁桃炎が各1.5% (1/65例) であったが、全て治験責任医師によって治験薬との関連なしと判断された。重篤な有害事象の肺膿瘍は、治験薬の投与中止に至った。重篤な有害事象の心房細動は、試験終了時までには消失しなかった。</p> <p>・治療期間中に事象別において、比較的好くみられた有害事象は、上咽頭炎 (20.0%[13/65例])、咽頭炎 (6.2%[4/65例])、背部痛、帯状疱疹、及び上気道の炎症 (各4.6%[3/65例]) であり、その他の有害事象は、いずれも3.1% (2/65例) 以下であった。器官別大分類別の比較的好くみられた有害事象は、感染症および寄生虫症に属する有害事象 (43.1%[28/65例])、筋骨格系および結合組織障害に属する有害事象 (13.8%[9/65例])、及び傷害、中毒および処置合併症に属する有害事象 (9.2%[6/65例]) であった。</p> <p>・重症度別において、治療期間中に軽度であったのは49.2% (32/65例)、中等度であったのは7.7% (5/65例)、及び重度であったのは3.1% (2/65例) であった。重症度が重度の有害事象は、心房細動及び肺膿瘍</p>

が各1.5% (1/65例) であった。治療期間中に治験薬との関連性ありと治験責任医師によって判断された有害事象は、3.1% (2/65例) に認められた。いずれも軽度の注射部位紅斑で、それぞれ発現2日後及び7日後に無処置で消失した。

・注目すべき有害事象は11例に認められた。重度感染は13.8% (9/65例) に認められ、口腔ヘルペス及び帯状疱疹が各2例、陰部単純ヘルペス、インフルエンザ、ウイルス性胃腸炎、肺膿瘍、及び扁桃炎が各1例に認められた。注射部位反応は3.1% (2/65例) に認められ、注射部位紅斑が2例であった。注目すべき有害事象のうち、重篤な有害事象は3例に認められ、全て重度感染であり、肺膿瘍、ウイルス性胃腸炎、及び扁桃炎が各1例に認められた。また、免疫複合体関連事象は認められず、狭域MedDRA標準検索式*1として過敏症に属する重篤な有害事象及びアナフィラキシー反応／重篤なアレルギー反応も認められなかった。試験期間中に、他の注目すべき有害事象 (日和見感染、蠕虫感染、アナフィラキシー反応／重篤なアレルギー反応、過敏反応、悪性腫瘍、及びギラン・バレー症候群) は認められなかった。

・好酸球数の平均値 (SD)は、ベースラインの340 (326) cells/ μ Lから、投与52週時点には162 (121) cells/ μ Lまで、181 (291) cells/ μ L減少した。その他、血液生化学検査値、血液学的検査値、及び尿検査パラメータに注目すべき傾向又は臨床上問題となる変動は認められなかった。また、ALT又はAST及び総ビリルビンが同時に増加 (Hy's Law基準に合致) した患者は認められなかった。

・試験期間中に、臨床上問題となる心電図異常に相当する重篤な有害事象として心房細動が1.5% (1/65例) に認められた。更に、試験期間中にFridericiaの補正式による補正QT間隔 (QTcF) のベースラインから30 msを超える延長が1.5% (1/65例) に認められた。また、試験期間中にQTcFが450 msを超えた患者、ベースラインから60 msを超えて延長した患者、又はベースラインから30 msを超えて延長し450 msを超えた患者は認められなかった。その他、バイタルサイン、体重、BMI、又は心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

*1:ある定義された医学的状態又は関心のある領域に関連するMedDRA用語のグループで、通常は基本語レベルで構成される。

(https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/SMQ_intguide_24_1_Japanese.pdf)

探索的評価項目:

有効性

・予定された投与期間 (投与52週目の来院日又は試験中止日のいずれか早い日まで) における年間喘息増悪率は0.11回/年 (総リスク期間:64.6年) であった。

・気管支拡張薬投与前FEV₁の平均値 (SD) は、ベースライン (2.257[0.744]L) と比較して投与52週時点 (2.329[0.711]L) において数値的に上昇した (変化量0.075[0.226]L)。

・ACQ-6の平均値 (SD) は、ベースライン (1.96点[0.72]) と比較して投与52週時点 (0.98点[0.77]) において数値的に改善した (変化量-0.98点[0.79])。

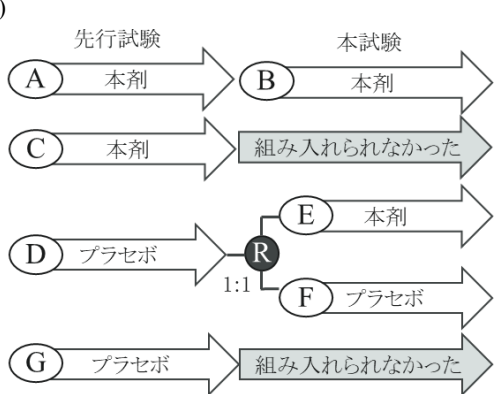
薬物動態

薬物動態解析集団は計65例であり、本剤投与の平均血清中トラフ濃度は、投与24週時点では25.5 (8.61) μ g/mL及び投与52週時点では27.0 (8.11) μ g/mLであり、投与24週時点と投与52週時点で同程度であったことから、投与24週時点 (投与後の初回血清中濃度評価時点) までに定常状態に達したことが示唆された。

免疫原性

ADA測定用の検体は、規定したベースライン、投与24週時点 (投与前)、投与52週時点、投与64週時点、及び治験薬の投与を中止した場合は当該Visitに採取した。65例中3例 (4.6%) がADA陽性を示した。このうち2例 (3.1%) はベースラインのみADA陽性で、1例 (1.5%) はベースライン及び追跡調査期間の投与64週時点でADA陽性であった。本試験において、本剤投与下に発現したADA陽性に該当する患者は認められなかった。いずれの測定時点においても中和抗体陽性を示した患者は認められなかった。

② 重症喘息患者を対象としたテゼペルマブの第III相海外長期継続投与試験 (D5180C00018 : DESTINATION試験)^{32), 33)} (外国人データのみ)

目的	<p>主要目的</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の長期安全性及び忍容性を評価する。 <p>副次目的</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年間喘息増悪率に対する本剤の長期効果を評価する。
試験デザイン	<p>多施設国際共同^{*1}、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、長期延長</p> <p>^{*1} 18カ国 (米国、韓国、南アフリカ等) の182施設</p>
対象	<p>先行するいずれかの二重盲検試験 (NAVIGATOR試験又はSOURCE試験) で本剤又はプラセボ投与が完了した、中用量又は高用量ICS及び1剤以上の喘息長期管理薬を投与している成人及び12歳以上の小児重症喘息患者1,209例</p>
試験方法	<p>先行試験で本剤群に割り付けられた患者は本試験でも本剤210 mgを4週に1回皮下投与を継続した。プラセボ群に割り付けられた患者は、本剤群又はプラセボ群に1:1で無作為に再割り付けした。</p> <p>治療期間: NAVIGATOR試験から移行した患者は52週間、SOURCE試験から移行した患者は56週間 (先行試験を含めて最長104週間)</p> <p>本試験での主な投与群の分類を以下に定義した。 <u>主要解析集団 (安全性解析対象集団に基づく):</u> Rand本剤群: 先行試験で本剤投与 (下図A、B及びC) (NAVIGATOR試験より528例、SOURCE試験より74例、計602例) Randプラセボ群: 先行試験でプラセボ投与 (下図D、F及びG) (NAVIGATOR試験より531例、SOURCE試験より76例、計607例)</p> <p><u>心臓障害に属する重篤な有害事象及び死亡の評価 (安全性解析対象集団に基づく):</u> All本剤群: 先行試験で本剤に無作為に割り付けられていた全ての患者、及び本試験で本剤に無作為に割り付けられた患者 (プラセボから本剤へ切り替えられたを含む投与群) (下図A、B、C及びE) Randプラセボ群: 先行試験でプラセボ投与</p> <p><u>補足的解析集団</u> 本剤+本剤群: 先行試験で本剤に無作為に割り付けられ、本試験で本剤に無作為に再割り付けされた群 (下図A及びB) プラセボ+プラセボ群: 先行試験でプラセボに無作為に割り付けられ、本試験でプラセボに無作為に再割り付けされた群 (下図D及びF)</p>  <pre> graph LR subgraph Phase_II [先行試験] A((A)) -- 本剤 --> B1((B)) C((C)) -- 本剤 --> C1[組み入れられなかった] D((D)) -- プラセボ --> R((R)) E((E)) -- 本剤 --> R F((F)) -- プラセボ --> R G((G)) -- プラセボ --> G1[組み入れられなかった] end subgraph Phase_III [本試験] B1 -- 本剤 --> B2((B)) R -- 1:1 --> E2((E)) R -- 1:1 --> F2((F)) end </pre>
評価項目	<p>主要評価項目: 有害事象及び重篤な有害事象</p> <p>副次評価項目: 年間喘息増悪率</p> <p>探索的評価項目: 気管支拡張薬投与前FEV₁、ACQ-6のベースラインからの変化量 等</p> <p>免疫原性: ADAの発現率</p>

結 果	先行試験の治験デザインが異なるため、先行試験を併合せず各試験ごとに解析し、結果を以下に示した。				
	<u>安全性</u>				
	NAVIGATOR試験から移行した患者において治療期間中に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)				
		Rand 本剤 (N=528)		Rand プラセボ (N=531)	
	全被験者のリスク期間 合計 (年)	917.0		699.0	
	有害事象カテゴリー	症例数 (%) ^{a)}	100人年あたりの 発現例数 ^{b)}	症例数 (%) ^{a)}	100人年あたりの 発現例数 ^{b)}
	全有害事象	455 (86.2)	49.62	438 (82.5)	62.66
	死亡に至った全ての有害事象	7 (1.3)	0.76	1 (0.2)	0.14
	全ての重篤な有害事象 (死亡 に至った事象を含む)	72 (13.6)	7.85	87 (16.4)	12.45
	治験薬の投与中止に至った 全ての有害事象	15 (2.8)	1.64	21 (4.0)	3.00
	治験薬の投与中止に至った 全ての重篤な有害事象	7 (1.3)	0.76	13 (2.4)	1.86
	a) 同一カテゴリーの複数の事象を発現した患者は当該カテゴリーで1回のみ集計し、複数のカテゴリーの事象を発現した患者は各カテゴリーで1回ずつ集計した。				
	b) 有害事象/重篤な有害事象の発現例数を該当する群の全例の合計リスク期間で徐して100で乗じた。				
	SOURCE試験から移行した患者において治療期間中に認められた有害事象(安全性解析対象集団)				
		Rand 本剤 (N=74)		Rand プラセボ (N=76)	
全被験者のリスク期間 合計 (年)	129.4		100.0		
有害事象カテゴリー	症例数 (%) ^{a)}	100人年あたりの 発現例数 ^{b)}	症例数 (%) ^{a)}	100人年あたりの 発現例数 ^{b)}	
全有害事象	61 (82.4)	47.15	70 (92.1)	69.97	
死亡に至った全ての有害事象	2 (2.7)	1.55	0 (0.0)	0.00	
全ての重篤な有害事象 (死亡 に至った事象を含む)	17 (23.0)	13.14	18 (23.7)	17.99	
治験薬の投与中止に至った 全ての有害事象	2 (2.7)	1.55	2 (2.6)	2.00	
治験薬の投与中止に至った 全ての重篤な有害事象	2 (2.7)	1.55	2 (2.6)	2.00	
a) 同一カテゴリーの複数の事象を発現した患者は当該カテゴリーで1回のみ集計し、複数のカテゴリーの事象を発現した患者は各カテゴリーで1回ずつ集計した。					
b) 有害事象/重篤な有害事象の発現例数を該当する群の全例の合計リスク期間で徐して100で乗じた。					
NAVIGATOR試験から移行した患者において治療期間中に発現した主な有害事象 (いずれかの群で発現率3%以上)					
	Rand 本剤 (N=528)		Rand プラセボ (N=531)		
	例数 (%) ^{a)}	100人年あたりの 発現例数 ^{b)}	例数 (%) ^{a)}	100人年あたりの 発現例数 ^{b)}	
上咽頭炎	129 (24.4)	14.07	123 (23.2)	17.60	
上気道感染	71 (13.4)	7.74	88 (16.6)	12.59	
頭痛	56 (10.6)	6.11	53 (10.0)	7.58	
背部痛	35 (6.6)	3.82	25 (4.7)	3.58	
アレルギー性鼻炎	31 (5.9)	3.38	22 (4.1)	3.15	
細菌性気管支炎	30 (5.7)	3.27	18 (3.4)	2.58	
副鼻腔炎	29 (5.5)	3.16	40 (7.5)	5.72	

(続き)

	Rand 本剤 (N=528)		Rand プラセボ (N=531)	
	例数 (%) ^a	100 人年あたりの発現例数 ^b	例数 (%) ^a	100 人年あたりの発現例数 ^b
気管支炎	28 (5.3)	3.05	36 (6.8)	5.15
高血圧	28 (5.3)	3.05	24 (4.5)	3.43
喘息	27 (5.1)	2.94	61 (11.5)	8.73
関節痛	26 (4.9)	2.84	20 (3.8)	2.86
インフルエンザ様疾患	26 (4.9)	2.84	24 (4.5)	3.43
咽頭炎	26 (4.9)	2.84	21 (4.0)	3.00
尿路感染	26 (4.9)	2.84	26 (4.9)	3.72
胃腸炎	24 (4.5)	2.62	17 (3.2)	2.43
ウイルス性上気道感染	23 (4.4)	2.51	17 (3.2)	2.43
四肢痛	18 (3.4)	1.96	11 (2.1)	1.57
鼻炎	17 (3.2)	1.85	20 (3.8)	2.86
急性副鼻腔炎	16 (3.0)	1.74	16 (3.0)	2.29

a) 有害事象の発現例数 (発現割合%) [Rand 本剤群において有害事象 (基本語) 発現例数の多い順]

b) 有害事象の発現例数を当該投与群の全患者の総リスク期間で除し、100を乗じた。

MedDRA Version 24.1

**SOURCE試験から移行した患者において治療期間中に発現した主な有害事象
(いずれかの群で発現率3%以上)**

	Rand 本剤 (N=74)		Rand プラセボ (N=76)	
	例数 (%) ^a	100 人年あたりの発現例数 ^b	例数 (%) ^a	100 人年あたりの発現例数 ^b
上咽頭炎	17 (23.0)	13.14	22 (28.9)	21.99
上気道感染	12 (16.2)	9.27	8 (10.5)	8.00
頭痛	9 (12.2)	6.96	10 (13.2)	10.00
喘息	8 (10.8)	6.18	14 (18.4)	13.99
細菌性気管支炎	8 (10.8)	6.18	7 (9.2)	7.00
気管支炎	6 (8.1)	4.64	3 (3.9)	3.00
高血圧	5 (6.8)	3.86	7 (9.2)	7.00
口腔カンジダ症	5 (6.8)	3.86	6 (7.9)	6.00
細菌性副鼻腔炎	5 (6.8)	3.86	1 (1.3)	1.00
筋肉痛	4 (5.4)	3.09	1 (1.3)	1.00
鼻炎	4 (5.4)	3.09	2 (2.6)	2.00
背部痛	3 (4.1)	2.32	2 (2.6)	2.00
COVID-19	3 (4.1)	2.32	1 (1.3)	1.00
COVID-19 肺炎	3 (4.1)	2.32	0 (0.0)	0.00
慢性副鼻腔炎	3 (4.1)	2.32	4 (5.3)	4.00
挫傷	3 (4.1)	2.32	1 (1.3)	1.00
転倒	3 (4.1)	2.32	3 (3.9)	3.00
そう痒症	3 (4.1)	2.32	0 (0.0)	0.00
関節痛	2 (2.7)	1.55	3 (3.9)	3.00
副鼻腔炎	2 (2.7)	1.55	5 (6.6)	5.00
ウイルス性上気道感染	2 (2.7)	1.55	3 (3.9)	3.00
鼻茸	1 (1.4)	0.77	5 (6.6)	5.00
白内障	0 (0.0)	0.00	3 (3.9)	3.00
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0.00	6 (7.9)	6.00
筋痙攣	0 (0.0)	0.00	3 (3.9)	3.00

a) 有害事象の発現例数 (発現割合%) [Rand 本剤群において有害事象 (基本語) 発現例数の多い順]

b) 有害事象の発現例数を当該投与群の全患者の総リスク期間で除し、100を乗じた。

MedDRA Version 24.1

NAVIGATOR試験から移行した患者において治療期間中に認められた重篤な有害事象

	Rand 本剤 (N=528)		Rand プラセボ (N=531)	
	例数 (%)	100 人年あたりの発現例数 ^{a)}	例数 (%)	100 人年あたりの発現例数 ^{a)}
全ての重篤な有害事象 (死亡に至った事象を含む)	72 (13.6)	7.85	87 (16.4)	12.45
感染症および寄生虫症	20 (3.8)	2.18	16 (3.0)	2.29
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)	8 (1.5)	0.87	6 (1.1)	0.86
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	0.11	0 (0.0)	0.00
免疫系障害	1 (0.2)	0.11	1 (0.2)	0.14
内分泌障害	1 (0.2)	0.11	0 (0.0)	0.00
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0.00	4 (0.8)	0.57
精神障害	2 (0.4)	0.22	0 (0.0)	0.00
神経系障害	5 (0.9)	0.55	5 (0.9)	0.72
眼障害	1 (0.2)	0.11	2 (0.4)	0.29
耳および迷路障害	0 (0.0)	0.00	1 (0.2)	0.14
心臓障害	8 (1.5)	0.87	0 (0.0)	0.00
血管障害	2 (0.4)	0.22	0 (0.0)	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (3.0)	1.74	44 (8.3)	6.29
胃腸障害	7 (1.3)	0.76	5 (0.9)	0.72
肝胆道系障害	2 (0.4)	0.22	2 (0.4)	0.29
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	0.11	1 (0.2)	0.14
筋骨格系および結合組織障害	7 (1.3)	0.76	3 (0.6)	0.43
腎および尿路障害	1 (0.2)	0.11	2 (0.4)	0.29
生殖系および乳房障害	2 (0.4)	0.22	1 (0.2)	0.14
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0.00	1 (0.2)	0.14
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.6)	0.33	2 (0.4)	0.29
臨床検査	0 (0.0)	0.00	1 (0.2)	0.14
傷害、中毒および処置合併症	8 (1.5)	0.87	5 (0.9)	0.72

a) 発現例数を該当する群の全例の合計リスク期間で徐して100で乗じた。

MedDRA Version 24.1

SOURCE試験から移行した患者において治療期間中に認められた重篤な有害事象

	Rand 本剤 (N=74)		Rand プラセボ (N=76)	
	例数 (%)	100 人年あたりの発現例数 ^{a)}	例数 (%)	100 人年あたりの発現例数 ^{a)}
全ての重篤な有害事象 (死亡に至った事象を含む)	17 (23.0)	13.14	18 (23.7)	17.99
感染症および寄生虫症	5 (6.8)	3.86	3 (3.9)	3.00
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)	2 (2.7)	1.55	0 (0.0)	0.00
代謝および栄養障害	1 (1.4)	0.77	0 (0.0)	0.00
神経系障害	0 (0.0)	0.00	2 (2.6)	2.00
心臓障害	4 (5.4)	3.09	0 (0.0)	0.00
血管障害	0 (0.0)	0.00	1 (1.3)	1.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.1)	2.32	10 (13.2)	10.00
胃腸障害	1 (1.4)	0.77	1 (1.3)	1.00
肝胆道系障害	0 (0.0)	0.00	1 (1.3)	1.00
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4)	0.77	3 (3.9)	3.00
腎および尿路障害	1 (1.4)	0.77	0 (0.0)	0.00
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	0.77	3 (3.9)	3.00

a) 発現例数を該当する群の全例の合計リスク期間で徐して100で乗じた。

MedDRA Version 24.1

本試験において、プラセボ群と比較して本剤群で重篤な心臓障害の有害事象の報告数に数値的な不均衡が認められた。発現状況は下表に示した。

本試験の試験期間中における心臓障害 (有害事象) の発現状況

事象名 a)	All 本剤 (N=840)		Rand プラセボ (N=607)	
	例数 (%)	100 人年あたり発現例数	例数 (%)	100 人年あたり発現例数
心臓障害全体	41 (4.9)	2.97	26 (4.3)	2.99
重篤な心臓障害	18 (2.1)	1.30	2 (0.3)	0.23
冠動脈障害	8 (1.0)	0.58	0 (0.0)	0.00
不整脈	5 (0.6)	0.36	0 (0.0)	0.00
心不全	5 (0.6)	0.36	1 (0.2)	0.12
心筋障害	1 (0.1)	0.07	0 (0.0)	0.00
心臓弁膜障害	1 (0.1)	0.07	0 (0.0)	0.00
心障害、徴候および症状 NEC	0 (0.0)	0.00	1 (0.2)	0.12

a) MedDRA HLG (高位グループ語)

NEC:他に分類されない

MedDRA Version 24.1

本剤でみられた重篤な心臓障害 (有害事象) 18例のうち、治験責任医師によって本剤との因果関係ありと判断されたものはなかった。独立判定委員会による盲検下事後評価においても、本剤との因果関係ありと判断されたものはなかった。

有効性

・NAVIGATOR試験から本試験に移行した患者における104週間の年間喘息増悪率は、Rand本剤群では0.82、Randプラセボ群では1.93であり、Randプラセボ群と比較してRand本剤群では58%有意に低下した (Randプラセボ群に対する比0.42 [95%CI:0.35-0.51]、 $p<0.001$)。また、SOURCE試験から本試験に移行した患者における104週間の年間喘息増悪率は、Rand本剤群では1.07、Randプラセボ群では1.76であり、Randプラセボ群と比較してRand本剤群では39%有意に低下した (Randプラセボ群に対する比0.61 [95%CI:0.38-0.96]、 $p=0.035$)。

・NAVIGATOR試験から本試験に移行した患者において、104週時点の気管支拡張薬投与前FEV₁のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) におけるRand本剤群とRandプラセボ群の差は0.08 L [95%CI: 0.02, 0.15]であった。また、SOURCE試験から本試験に移行した患者において、104週時点の気管支拡張薬投与前FEV₁のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) におけるRand本剤群とRandプラセボ群の差は0.19 L [95%CI: 0.03, 0.35]であった。

・NAVIGATOR試験から本試験に移行した患者において、104週時点のACQ-6のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) におけるRand本剤群とRandプラセボ群の差は-0.30 [95%CI: -0.45, -0.15]であった。また、SOURCE試験から本試験に移行した患者において、104週時点のACQ-6のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) におけるRand本剤群とRandプラセボ群の差は-0.69 [95%CI: -1.12, -0.25]であった。

免疫原性

NAVIGATOR試験から移行した患者集団において、いずれかの評価時点でADA陽性を示した患者の割合は本剤+本剤群で4.8% (20/413例)、プラセボ+プラセボ群で12.7% (26/204例)であった (以下同順)。このうち、治験薬投与下でADA陽性を示した患者の割合は1.7% (7/413例)、8.3% (17/204例)であった。投与76週時点でADA陽性を示した患者の割合は0% (0/319例)、6.3% (12/191例)であった。

SOURCE試験から移行した患者集団において、いずれかの評価時点でADA陽性を示した患者の割合は本剤+本剤群で3.3% (2/60例)、プラセボ+プラセボ群で0.0% (0/32例)であった。このうち、治験薬投与下でADA陽性を示した患者の割合は本剤+本剤群0/60例 (0%)であった。投与76週時点でADA陽性を示した患者の割合は本剤+本剤群で1/56例 (1.8%)であった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) コントロール不良なマンニトールに対するAHRを有する成人喘息患者を対象としたテゼペルマブの第Ⅱ相二重盲検プラセボ対照試験 (UPSTREAM)³⁴⁾ (外国人データのみ)

ICSによる維持療法を受けている症候性喘息患者40例を対象に、AHR及び気道炎症に対する本剤の効果を評価することを目的とした。マンニトールに対するAHRを有する成人喘息患者に、本剤700 mg Q4W又はプラセボを12週間静脈内投与した。マンニトールに対するAHRを評価し、ベースライン時と12週間後に気管支鏡検査を実施した。結果、AHRを有する患者の割合が減少し、BAL及び気道組織における好酸球性炎症が減少した。PD₁₅の平均変化量は、プラセボ群の1.0 (log₂ PD₁₅)* (95%CI: 0.3, 1.6) に対し、本剤群では1.9 (log₂ PD₁₅) (95%CI: 1.2, 2.5) であった (p=0.06)。12週時点にPD₁₅が陰性となった患者は、本剤群で9例 (45%)、プラセボ投与群で3例 (15%) であった (p=0.04)。気道組織中の好酸球は、プラセボ群ではベースラインより28% (95%CI: -39, 270) 増加したのに対し、本剤群では74% (95%CI: -53, -86) 減少した (p=0.004)。また、BAL中の好酸球はプラセボ群ではベースラインより7% (95%CI: -49, 72) 減少したのに対し、本剤群では75% (95%CI: -53, -86) 減少した (p=0.01)。有害事象はテゼペルマブ群1例及びプラセボ群2例に発現し、いずれも重篤な有害事象であった。

*: ベースラインからの平均変化量が1 (log₂ PD₁₅) の場合、FEV₁を15%低下させるのに要するマンニトールの累積投与量が2倍であることを示す。

注) 本剤の国内での承認内容

4. 効能又は効果

気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはテゼペルマブ (遺伝子組換え) として1回210 mgを4週間隔で皮下に注射する。

2) 第III相及び第IIb相国際共同試験 (NAVIGATOR試験及びPATHWAY試験)³⁵⁾ (主要安全性併合データ)
 NAVIGATOR試験及びPATHWAY試験ではコントロール不良な重症喘息患者を対象として本剤210 mg Q4W皮下投与を評価した。NAVIGATOR試験及びPATHWAY試験で1回以上治験薬の投与を受けた全ての患者を本剤210 mg Q4W群及びプラセボ群に含め、併合した2試験の安全性の結果を以下に示した。

治療期間中における有害事象の要約 (主要安全性併合データ、安全性解析対象集団)

有害事象の分類	例数 (%) ^a	
	本剤 210 mg Q4W (N=665)	プラセボ (N=669)
有害事象	496 (74.6)	512 (76.5)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象 (死亡を含む)	57 (8.6)	87 (13.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	13 (2.0)	20 (3.0)

^a 同じカテゴリーに複数の事象がある患者はそのカテゴリーにて1回のみカウントした。複数のカテゴリーに事象がある患者は、それらの各カテゴリーで1回カウントした。

治験薬の初回投与日から、最終投与日より33日目、死亡日又は治験中止日のいずれか早い日までの間に発現した有害事象を含む。

治療期間中において3%以上の発現割合であった有害事象
 (主要安全性併合データ、安全性解析対象集団)

基本語	例数 (%) ^a	
	本剤 210 mg Q4W (N=665)	プラセボ (N=669)
有害事象	496 (74.6)	512 (76.5)
上咽頭炎	130 (19.5)	128 (19.1)
上気道感染	62 (9.3)	89 (13.3)
頭痛	52 (7.8)	50 (7.5)
喘息	49 (7.4)	105 (15.7)
気管支炎	29 (4.4)	36 (5.4)
高血圧	26 (3.9)	27 (4.0)
関節痛	25 (3.8)	16 (2.4)
細菌性気管支炎	25 (3.8)	17 (2.5)
尿路感染	24 (3.6)	23 (3.4)
背部痛	23 (3.5)	20 (3.0)
副鼻腔炎	23 (3.5)	42 (6.3)
咽頭炎	20 (3.0)	17 (2.5)
ウイルス性上気道感染	20 (3.0)	14 (2.1)
インフルエンザ様疾患	19 (2.9)	21 (3.1)
アレルギー性鼻炎	18 (2.7)	22 (3.3)

^a 本剤で治療された患者において基本語の発現割合が低下する順に並び変えられた有害事象が発現した被験者の数 (%)

同じカテゴリーに複数の事象がある患者はそのカテゴリーにて1回のみカウントした。複数のカテゴリーに事象がある患者は、それらの各カテゴリーで1回カウントした。治験薬の初回投与日から、最終投与日より33日目、死亡日又は治験中止日のいずれか早い日までの間に発現した有害事象を含む。喘息事象はMedDRAの基本語「喘息」の事象として定義した。

MedDRA version 23.1

注目すべき有害事象は以下の通りであった。

- 28例で治療期間中に感染症および寄生虫症に含まれる重篤な有害事象が認められ、本剤210 mg Q4W群で13例 (2.0%)、プラセボ群で15例 (2.2%) であった。重篤な有害事象の蜂巣炎 (プラセボ群3例 [0.4%]、本剤210 mg Q4W群0例) を除いて、いずれの投与群も発現が3例以上の感染症および寄生虫症に含まれる重篤な有害事象は認められず、重篤な有害事象は1例で認められた。感染症および寄生虫症に含まれる重篤な有害事象のうち、上気道感染 (本剤210 mg Q4W群) 及び肺膿瘍 (プラセボ群) の2件が治験責任医師によって治験薬との関連性ありと判断された (いずれも1例 [0.2%])。
 - 日和見感染、蠕虫感染は認められなかった。
 - 治験責任医師によって本剤との関連性ありと判断されたアナフィラキシー反応又は重篤なアレルギー反応は認められなかった。NAVIGATOR試験において、アナフィラキシー反応の定義である72時間より後に、プラセボ群で1件の食物アレルギー (牛肉) に関連したアナフィラキシー反応が認められた。本患者は牛肉に対するアレルギーが既知であり、治験薬の3回目の投与21日後、牛肉摂取10～15分後に急性症状が発現した。
 - 治療期間中の過敏症 (狭域のSMQ^{*1}) の発現割合は、本剤210 mg Q4W群で56例 (8.4%) 及びプラセボ群で58例 (8.7%) に認められた。各投与群で最も発現割合の高かった過敏反応はアレルギー性鼻炎で、本剤210 mg Q4W群で18例 (2.7%) 及びプラセボ群で22例 (3.3%) であった。その他の過敏反応の大多数は器官別大分類が皮膚および皮下組織障害であり、本剤210 mg Q4W群で32例 (4.8%)、プラセボ群で30例 (4.5%) であった。過敏反応の大多数は治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された。治験責任医師によって治験薬との関連性ありと判断された過敏反応は本剤210 mg Q4W群で4例 (0.6%) (アレルギー性結膜炎、発疹、貨幣状湿疹、斑状丘疹状皮疹)、プラセボ群で6例 (0.9%) (アレルギー性鼻炎、アレルギー性胃腸炎、発疹、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性そう痒症、斑状皮疹、中毒性皮疹) であった。重篤な有害事象の過敏反応が、治療期間中に3例で認められた。本剤210 mg Q4W群で1例 (0.2%)、プラセボ群で2例 (0.3%) に認められ、いずれも治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された。NAVIGATOR試験において、重篤な有害事象の過敏反応が2例に認められ、本剤群で1例 (基本語: 接触皮膚炎)、プラセボ群で1例 (基本語: アナフィラキシー反応) であった。PATHWAY試験における重篤な有害事象の過敏反応は、プラセボ群で認められた (基本語: アトピー性皮膚炎)。
- ^{*1}: ある定義された医学的状態又は関心のある領域に関連するMedDRA用語のグループで、通常は基本語レベルで構成される。
- 治療期間中で11例に悪性腫瘍が認められ、本剤210 mg Q4W群で6例 (0.9%)、プラセボ群で5例 (0.7%) であった。本剤210 mg Q4W群で認められた悪性腫瘍は、基底細胞癌が2例 (0.3%)、表皮内悪性黒色腫が2例 (0.3%)、前立腺癌が2例 (0.3%)、及び扁平上皮癌が1例 (0.2%) であった。表皮内悪性黒色腫の2例のうち、1例は治験責任医師によって治験薬との関連性ありと判断されたが、もう1例は治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された。2例はいずれも表皮内悪性黒色腫の既往歴を有していた。プラセボ群で認められた悪性腫瘍は、基底細胞癌が2例 (0.3%)、子宮内膜癌、前立腺癌第1期、及び口腔内扁平上皮癌が各1例 (0.1%) であった。本剤210 mg Q4W群の表皮内悪性黒色腫の1例 (上述) を除き、全ての悪性腫瘍は治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された。試験期間中において、更に悪性腫瘍が本剤210 mg Q4W群の1例 (0.2%) で認められた。本事象はPATHWAY試験で認められ、基本語が遠隔転移を伴う腺癌であり、治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された。治療期間中及び試験期間中で、その他の悪性腫瘍の発現割合に差はみられなかった。

- 46例に注射部位反応が認められた。注射部位反応の発現割合は本剤210 mg Q4W群で25例 (3.8%) 及びプラセボ群で21例 (3.1%) であった。投与部位全体で最も発現割合の高かった注射部位反応の基本語は注射部位紅斑であり、本剤210 mg Q4W群で1.2%及びプラセボ群で1.8%に認められた。注射部位反応は非重篤かつ一過性であり、大多数の重症度が軽度であった。注射部位反応の大多数が治験責任医師によって治験薬との関連性ありと判断され、本剤210 mg Q4W群で23例 (3.5%) 及びプラセボ群で20例 (3.0%) であった。
- 本剤210 mg Q4W群の1例 (0.2%) でギラン・バレー症候群が認められた。本事象はPATHWAY試験で認められ、治験責任医師によって治験薬との関連性ありと判断されたが、治験依頼者はギラン・バレー症候群の別の病因は先行したウイルス感染であると考えた。

3) 死亡及び重篤な心臓障害に関する5試験安全性併合データ³⁶⁾

DESTINATION試験並びにその先行試験であるNAVIGATOR試験及びSOURCE試験の併合データを用いた死亡、重篤な心臓障害の発現イベントの検討の結果、いずれの事象も治験薬の投与開始直後から発現し、また発現傾向が変化する特定の時点は認められなかったことから、評価対象症例数を増やすため、NAVIGATOR試験、SOURCE試験及びDESTINATION試験に、NAVIGATOR試験と同様の患者集団であり、投与期間が52週間のPATHWAY試験及びNOZOMI試験を加えた5試験を併合した集団 (以下、「5試験併合集団」) における各事象の発現について検討した。

5試験併合集団における、本剤の安全性の概略は下表のとおりであった。

重篤な有害事象の発現について、心臓障害の事象は本剤投与例で多く認められた。死亡は、投与例間の発現頻度に差異は認められなかった。

5試験併合集団における安全性の概略 (安全性解析対象集団)

	本剤投与例 (プラセボからの切替えを除く)	本剤投与例 (プラセボからの切替えを含む)	プラセボ投与例
例数	804	1,042	745
総曝露期間(人・年)	1,357.7	1,614.9	1,034.6
安全性の概略			
全有害事象	649 (80.7) 47.8[44.2, 51.6]	816 (78.3) 50.5[47.1, 54.1]	607 (81.5) 58.7[54.1, 63.5]
重篤な有害事象	117 (14.6) 8.6[7.1, 10.3]	138 (13.2) 8.6[7.2, 10.1]	131 (17.6) 12.7[10.6, 15.0]
心臓障害	15 (1.9) 1.1[0.6, 1.8]	20 (1.9) 1.2[0.8, 1.9]	4 (0.5) 0.4[0.1, 1.0]
死亡	10 (1.2) 0.7[0.4, 1.4]	11 (1.1) 0.7[0.3, 1.2]	5 (0.7) 0.5[0.2, 1.1]
感染症および寄生虫症	4 (0.5) 0.3[0.1, 0.8]	4 (0.4) 0.3[0.1, 0.6]	1 (0.1) 0.1[0.0, 0.5]
心臓障害	2 (0.2) 0.2[0.0, 0.5]	3 (0.3) 0.2[0.0, 0.5]	1 (0.1) 0.1[0.0, 0.5]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.1) 0.1[0.0, 0.4]	1 (0.1) 0.1[0.0, 0.4]	3 (0.4) 0.3[0.1, 0.9]
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1) 0.1[0.0, 0.4]	1 (0.1) 0.1[0.0, 0.4]	0
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 (0.1) 0.1[0.0, 0.4]	1 (0.1) 0.1[0.0, 0.4]	0
神経系障害	1 (0.1) 0.1[0.0, 0.4]	1 (0.1) 0.1[0.0, 0.4]	0
中止に至った有害事象	20 (2.5) 1.5[0.9, 2.3]	20 (1.9) 1.2[0.8, 1.9]	25 (3.4) 2.4[1.6, 3.6]
副作用	71 (8.8) 5.2[4.1, 6.6]	77 (7.4) 4.8[3.8, 6.0]	62 (8.3) 6.0[4.6, 7.7]

上段: 例数(%), 下段: 総曝露期間で調整した100人・年当たりの発現例数[95%CI]内訳はSOC別に示す。

5試験併合集団における重篤な心臓障害の発現状況は下表のとおりであり、プラセボ投与例と比較して本剤投与例で多く認められたが、本剤投与例で認められた事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された*。

*NAVIGATOR試験、SOURCE試験及びDESTINATION試験において発現が認められた重篤な心臓障害23件については、独立判定委員会による盲検下レビューが実施され、本剤投与例で認められた事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

5試験併合集団に重篤な心臓障害の発現状況 (安全性解析対象集団)

	本剤投与例 (プラセボからの切替えを除く)	本剤投与例 (プラセボからの切替えを含む)	プラセボ投与例
例数	804	1,042	745
総曝露期間(人・年)	1,357.7	1,614.9	1,034.6
重篤な心臓障害 (HLGT及びPT別)	15 (1.9) 1.10[0.62, 1.82]	20 (1.9) 1.24[0.76, 1.91]	4 (0.5) 0.39[0.11, 0.99]
冠動脈障害	7 (0.9) 0.52[0.21, 1.06]	8 (0.8) 0.50[0.21, 0.98]	0
冠動脈疾患	2 (0.2)・0.15	3 (0.3)・0.19	0
急性心筋梗塞	2 (0.2)・0.15	2 (0.2)・0.12	0
冠動脈閉塞	1 (0.1)・0.07	1 (0.1)・0.06	0
心筋梗塞	1 (0.1)・0.07	1 (0.1)・0.06	0
プリンツメタル狭心症	1 (0.1)・0.07	1 (0.1)・0.06	0
不整脈	5 (0.6) 0.37[0.12, 0.86]	6 (0.6) 0.37[0.14, 0.81]	1 (0.1) 0.10[0.00, 0.54]
心房細動	1 (0.1)・0.07	1 (0.1)・0.06	1 (0.1)・0.10
上室性頻脈	1 (0.1)・0.07	1 (0.1)・0.06	0
心房粗動	1 (0.1)・0.07	1 (0.1)・0.06	0
心停止	1 (0.1)・0.07	1 (0.1)・0.06	0
心室性期外収縮	1 (0.1)・0.07	1 (0.1)・0.06	0
心房頻脈	0	1 (0.1)・0.06	0
心不全	4 (0.5) 0.29[0.08, 0.75]	6 (0.6) 0.37[0.14, 0.81]	2 (0.3) 0.19[0.02, 0.70]
うっ血性心不全	2 (0.2)・0.15	3 (0.3)・0.19	0
心不全	2 (0.2)・0.15	2 (0.2)・0.12	2 (0.3)・0.19
急性左室不全	0	1 (0.1)・0.06	0
心臓弁膜障害	1 (0.1) 0.07[0.00, 0.41]	1 (0.1) 0.06[0.00, 0.35]	0
大動脈弁狭窄	1 (0.1)・0.07	1 (0.1)・0.06	0
心筋障害	0	1 (0.1) 0.06[0.00, 0.35]	0
心筋炎	0	1 (0.1)・0.06	0
心障害、徴候および症状 NEC	0	0	1 (0.1) 0.10[0.00, 0.54]
動悸	0	0	1 (0.1)・0.10

【網掛け背景部 (全重篤な心臓障害事象及びHLGT別)】上段:例数(%)、下段:総曝露期間で調整した100人・年当たりの発現例数[95%CI]

【白色背景部 (PT別)】例数(%)・総曝露期間で調整した100人・年当たりの発現例数

NEC:他に分類されない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

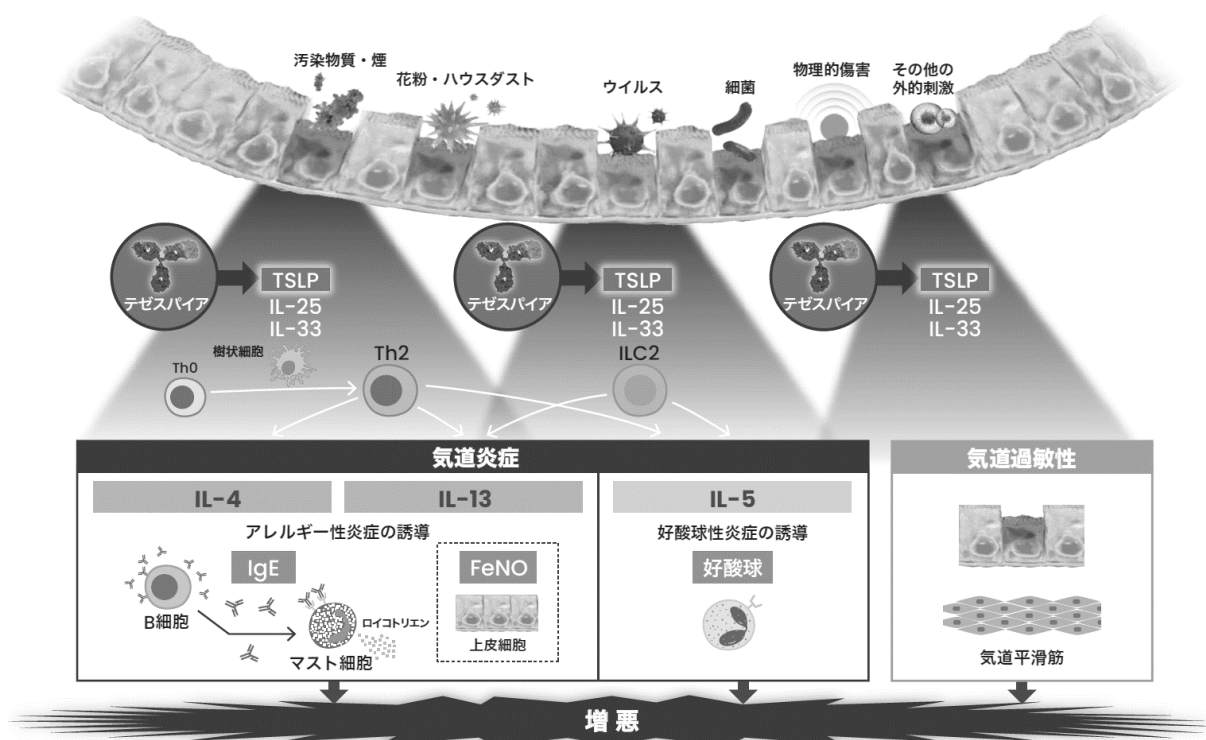
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

胸腺間質性リンパ球新生因子 (TSLP) は、主に上皮細胞から産生されるサイトカインであり、呼吸器感染症、アレルゲン、タバコ、排気ガス、冷氣などの外的因子の刺激によってその産生が亢進される^{6)~10)}。産生されたTSLPは、樹状細胞の成熟を促すことでナイーブT細胞のTh2細胞への分化を誘導するとともに³⁷⁾、2型自然リンパ球 (ILC2) を活性化し、Type 2サイトカインの産生を促進することで、アレルギー性炎症及び好酸球性炎症を惹起する¹¹⁾。またTSLPは、外的刺激に対する反応性である気道過敏性を亢進させることで¹²⁾、TSLPのさらなる産生を促進すると考えられる。このようにTSLPは、複数の炎症経路^{*1)}を活性化し¹¹⁾、気道過敏性を亢進させることで¹²⁾、重症喘息患者の増悪に関与する¹³⁾。

テゼペルマブはTSLPに対するヒト免疫グロブリンG (IgG) 2λのモノクローナル抗体であり、ヒトTSLPに結合し、ヘテロ二量体のTSLP受容体との相互作用を阻害する^{14)~16)}。外的刺激によって気道上皮から産生されるTSLPの活性を直接阻害することで、特定の炎症経路やサイトカインではなく、複数の炎症経路^{*1)}をブロックし、更に気道過敏性を改善することで、重症喘息患者の増悪を抑制すると考えられる³⁸⁾。

*1:アレルギー性炎症、好酸球性炎症など



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) テゼペルマブのTSLPの受容体結合に対する阻害作用 (*in vitro*)³⁹⁾

ヘテロ二量体胸腺間質性リンパ球新生因子受容体 (TSLPR) を発現している細胞表面への¹²⁵I標識組換えヒト TSLP (¹²⁵I-rh TSLP) の結合に対するrhTSLP及び本剤による阻害の平衡阻害定数 (K_i) の平均値は rhTSLPで157 pM、本剤で28.7 pMであった。

2) TSLPに対するテゼペルマブの結合特性 (*in vitro*)^{40), 41)}

Biacore™分析において、本剤はヒト及びカニクイザルのTSLPに高親和性の結合を示し、それぞれの解離定数 (K_D) 値は15.8 pM及び32.2 pMであった。一方、本剤はマウスTSLPには結合を示さなかった。本剤のラット又はウサギのTSLPとの結合をELISAにより評価した結果、ヒト又はカニクイザルTSLPとの結合は検出されるものの、ラットTSLP及びウサギTSLPとの結合は検出されなかった。

3) TSLP機能的活性に対するテゼペルマブの中和作用 (*in vitro*)⁴¹⁾

ヒトヘテロ二量体TSLPRを安定発現するBAF細胞株は、ヒトTSLP依存性の増殖を示す (BAF:HuTSLPR増殖アッセイ)。本剤は組換え型及び天然型のヒトTSLP誘導活性を抑制し、 IC_{50} 値はそれぞれ37 pM及び33 pMであった。複数ドナーから採取した細胞を用いた初代ヒトCD11+DCからTSLP依存性のオステオプロテゲリン産生を示す。本剤は、ヒトTSLP誘導のオステオプロテゲリンの産生を抑制し、 IC_{50} 値は48 pM～442 pMの範囲であった。

BAF:HuTSLPR増殖アッセイで、本剤は組換え型及び天然型のカニクイザルTSLP活性を抑制し、 IC_{50} 値はそれぞれ91 pM及び582 pMであった。組換え型カニクイザルTSLPを用いたアッセイの IC_{50} 値は、BAF:cynoTSLPRアッセイで268 pM、初代培養カニクイザル末梢血単核細胞 (PBMC) アッセイで96 pM及び初代培養ヒトDCアッセイで561 pMであった。初代培養ヒトDC増殖アッセイにおける、組換え型のヒトTSLP及びカニクイザルTSLPに対する本剤の IC_{50} 値を示した。CCL22/MDCアッセイで、初代培養カニクイザルPBMCにおける組換え型カニクイザルTSLPに対する本剤の IC_{50} 値は95 pMであった。

本剤の結合及び阻害活性

種類	Biacore™ (K_D , pM)	¹²⁵ I-TSLP (K_i , pM)	Bioassay DC (IC_{50} , pM)	Bioassay BAF:TSLPR (IC_{50} , pM)	Bioassay Cyno PBMC (IC_{50} , pM)
組換え型ヒト	15.8	29	48-442	(Hu) 37 (Cyno) 91	ND
天然型ヒト	ND	ND	ND	(Hu) 33 (Cyno) 582	ND
組換え型カニクイザル	32.2	ND	561	268	97-411
天然型カニクイザル	ND	ND	ND	(Hu) 33 (Cyno) 82	ND

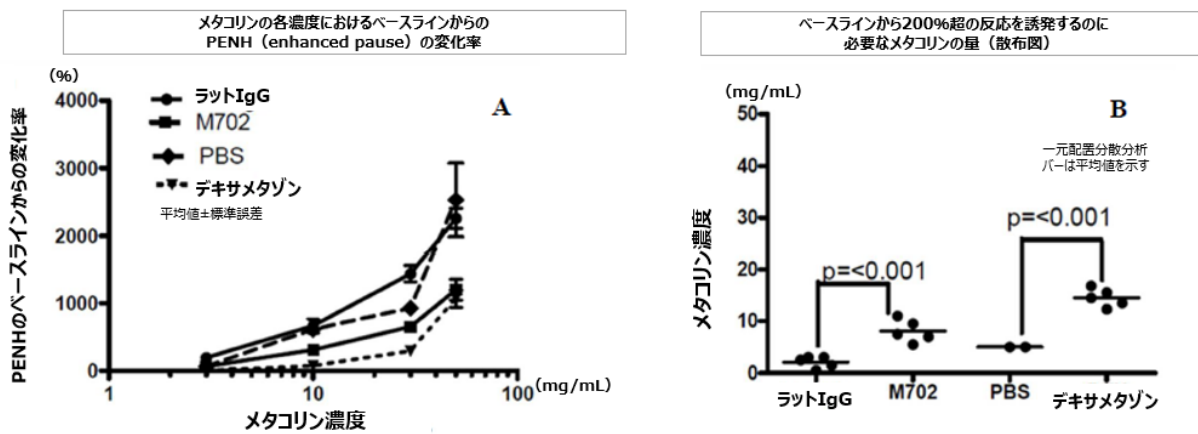
¹²⁵I-TSLP=¹²⁵I labeled TSLP; Cyno = cynomolgus monkey; Hu = human; ND = not determined

4) 全血アッセイにおけるTSLP誘導活性に対するテゼペルマブの抑制作用 (*in vitro*)⁴²⁾

初代培養ヒト樹状細胞をヒト全血に添加し、TSLPによるSTAT5リン酸化をフローサイトメトリーにより測定した。TSLPは濃度依存的にリン酸化STAT5シグナル伝達を誘導することが確認された。樹状細胞添加全血に各種濃度の本剤を添加し、2時間後にTSLPで刺激したところ、IC₅₀値はTSLP添加15 pg/mL条件下では22.65 ng/mL、TSLP添加75 pg/mL条件下では27.08 ng/mLであった。

5) OVA誘発性喘息モデルにおける抗マウスTSLP抗体M702の作用 (*in vivo*)⁴³⁾

BALB/cマウスのOVA誘発アレルギー性気道炎症モデルにおいて、感作誘導中及びOVA曝露期の前にマウスTSLPの阻害活性を有する抗マウスTSLP抗体M702 20 mg/kgを静脈内投与したところ (予防投与モデル)、対照群のラットIgG投与マウスと比較して気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の細胞数及びメタコリン曝露に対するAHRは顕著に抑制された。同じ対照物質群と比較してM702群ではBALF中の細胞数 (好中球及び好酸球) が明らかに減少した。

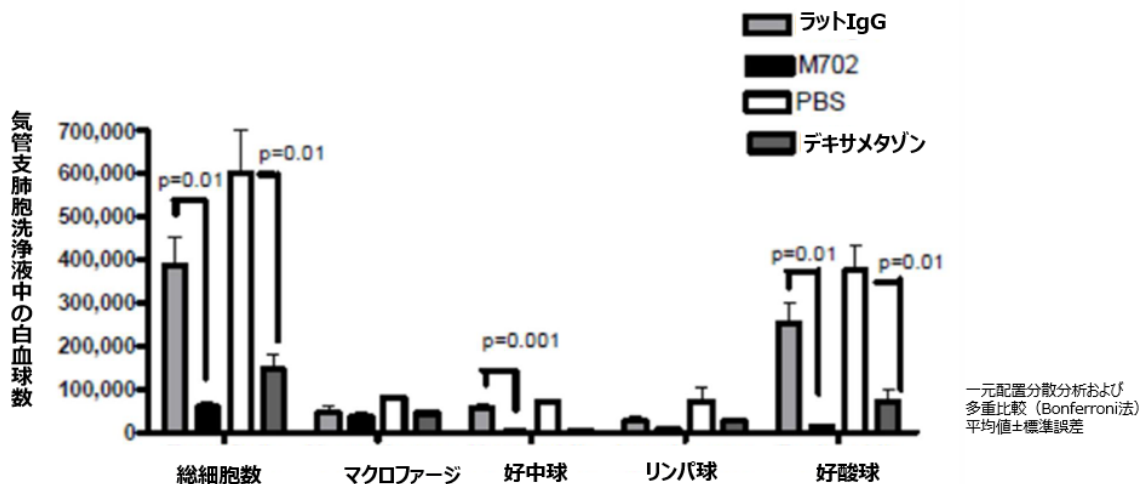


グループ間の比較は一元配置分散分析及びボンフェローニの多重比較検定を使用して実施された。

有意水準 $p \leq 0.05$

n=5マウス/グループ

OVA喘息モデル試験の抗TSLP抗体M702投与BALB/cマウスにおけるメタコリン曝露に対するAHR



有意水準 $p \leq 0.05$

n=5マウス/グループ

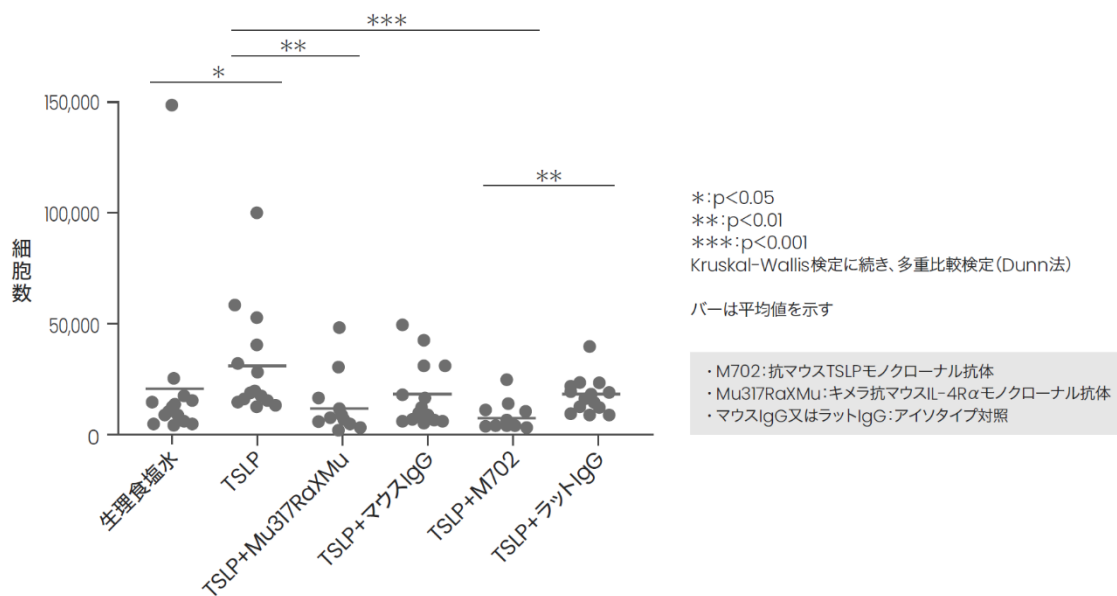
OVA喘息モデル試験の抗TSLP抗体M702投与BALB/cマウスにおけるBALF中の総細胞数及び各細胞成分数

6) TSLP鼻腔内曝露モデルのTSLPによるIL-4R α 経路に及ぼす影響 (*in vivo*)⁴⁴⁾

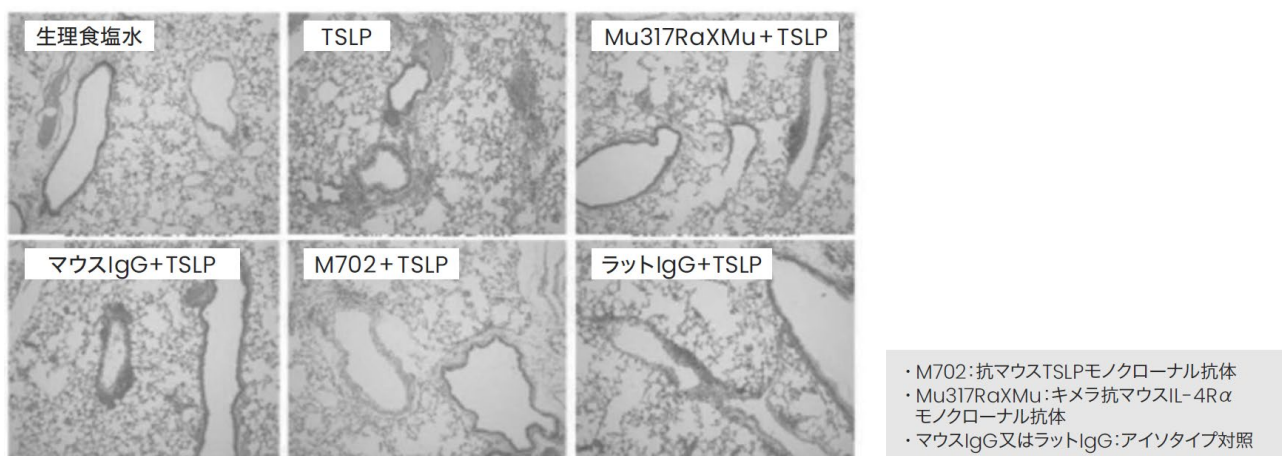
BALB/cマウスに対し、生理食塩液中外因性組換えTSLP用量50 μ L又は1 μ Lを用い、連日の鼻腔内曝露を14日間連続実施した。マウスを群分けし、各群に抗マウスTSLPモノクローナル抗体(M702)、キメラ抗マウスIL-4R α モノクローナル抗体(Mu317RaXMu)又はアイソタイプ対照(マウスIgG又はラットIgG)のいずれかを投与した。被験物質投与群及びアイソタイプ対照群のマウスには、50 mg/kg (5 mg/mL)を単回腹腔内投与した。最終曝露の翌日にマウスを屠殺し、BALF中細胞及びBALF中分析対象物の変化、肺組織病理及び肺コラーゲン含量を評価した。TSLPによる鼻腔内曝露の2週間後のBALFリンパ球誘導に対するIL-4R α モノクローナル抗体又はM702投与の影響を下図に示す。

TSLP曝露マウスから採取したBALF細胞試料の分析により、M702及びMu317RaXMu投与マウスでは対照と比較して顆粒密度の顕著な低下が示された。

TSLP曝露を実施したマウスの肺切片の病理組織学的検査では、一貫して軽度の炎症が認められた。肺切片のH&E染色の写真の例を下図に示す。Mu317RaXMu投与マウスの肺切片では、対照マウスと比較して単核細胞、肺泡マクロファージ及び好酸球量が減少し、好酸球量の減少が最も顕著であった。



TSLP鼻腔内曝露した2週間後のBALB/cマウスにおけるIL-4R α 又はTSLPに対する抗体投与のBALF中リンパ球誘導に及ぼす影響



BALB/cマウスのH&E染色肺切片は、Mu317RaXMu又はM702で週に1回投与され、同時にTSLPを2週間投与された。各グループの代表的な写真1枚を10倍の倍率で示した。

TSLP鼻腔内曝露の2週間後にIL-4R α 又はTSLPに対する抗体を投与したマウスから採取した肺切片のH&E染色

(3) 作用発現時間・持続時間^{23), 24)}

第III相国際共同臨床試験NAVIGATOR試験及び第II相国際共同臨床試験PATHWAY試験において、本剤群ではプラセボ群と比較して、投与52週時点の気管支拡張薬投与前FEV₁の改善が認められた。NAVIGATOR試験では、投与2週時点(最も早い評価時点)までに改善がみられ、PATHWAY試験では、投与4週時点(最も早い評価時点)までに改善がみられた。また、両試験における本剤群では、喘息増悪、肺機能、PRO、及び薬力学的効果に関連する有効性は52週間の投与を通して持続された。(「V-5 (3) 用量反応探索試験」及び「V-5 (4) 検証的試験」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

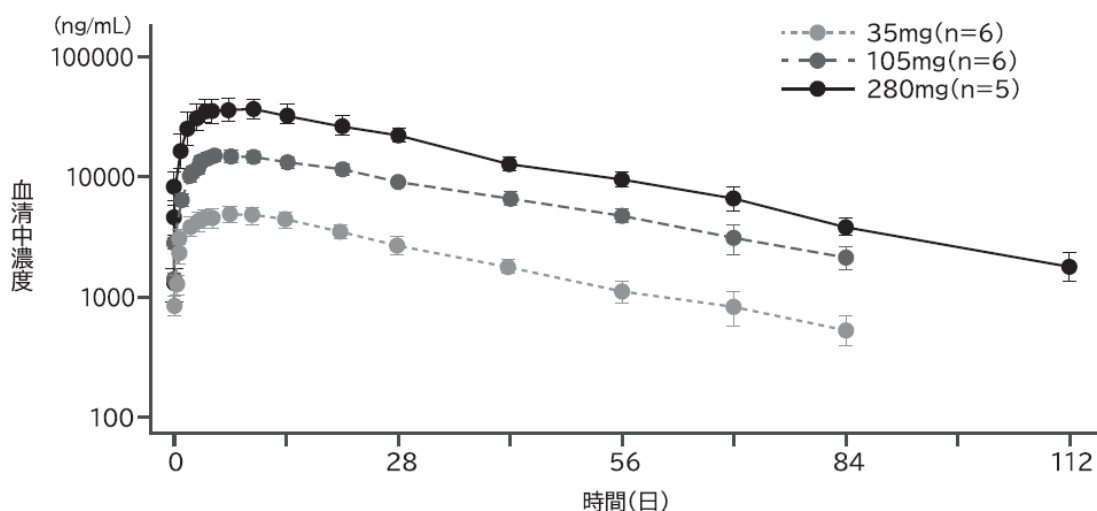
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回皮下投与¹⁷⁾

日本人健康成人に本剤35、105及び280 mgを皮下単回投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。投与量35～280 mgの範囲で、本剤の血清中濃度は用量に概ね比例した増加を示した。



単回皮下投与したときの血清中テゼペルマブ濃度(平均値±標準偏差)の推移

単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	35 mg (6例)	105 mg (6例)	280 mg (5例)
t_{\max} (day) ^{a)}	7.000 (3.000, 10.04)	8.515 (5.000, 14.03)	10.04 (7.000, 14.03)
C_{\max} ($\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$)	5.193 ± 0.8191	15.67 ± 1.722	39.74 ± 7.809
AUC_{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$)	188 ± 26.6	633.7 ± 59.5	1544 ± 145.7
AUC_{∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$)	207.2 ± 32.94	718 ± 78.04	1612 ± 157.7
$t_{1/2}$ (day)	23.88 ± 2.831	26.32 ± 3.372	24.04 ± 2.792

算術平均 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値、最大値)

注) 本剤の国内での承認内容

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはテゼペルマブ (遺伝子組換え) として1回210 mgを4週間隔で皮下に注射する。

2) 反復皮下投与²⁴⁾

第III相国際共同臨床試験 (NAVIGATOR試験) において、中用量又は高用量の吸入ステロイド及びその他の長期管理薬で治療してもコントロール不良な成人及び12歳以上の小児喘息患者(日本人を含む) に本剤210 mgを4週間に1回反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度は下記のとおりである。本剤投与後の平均血清中トラフ濃度は投与回数と共に増加し、投与12週時まで定常状態に達した。

反復投与したときの投与後52週目までの血清中トラフ濃度

評価時点	血清中トラフ濃度 (µg/mL)
投与4週時	11.5 ± 4.9 (512例)
投与12週時	20.7 ± 8.9 (491例)
投与24週時	22.5 ± 10.2 (460例)
投与36週時	21.9 ± 10.2 (463例)
投与52週時	22.6 ± 10.4 (447例)

算術平均 ± 標準偏差 (例数)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

併用薬の影響⁴⁵⁾

本剤の正式な薬物相互作用試験は実施していない。典型的なIgGモノクローナル抗体である本剤は肝代謝されない。したがって、シトクロムP450を誘導又は阻害する低分子の薬剤は本剤の薬物動態に影響しないと予想される。

母集団薬物動態 (PPK) 解析により、一般的な喘息治療の併用薬 (テオフィリン/アミノフィリン、モンテルカスト及びOCSを含む) は、本剤の薬物動態に影響を与えないことが示された。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法⁴⁵⁾

以下の薬物速度論的パラメータの推定には、PPK解析を用いた。

(「VII. 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」の項参照)

(2) 吸収速度定数⁴⁵⁾

皮下投与後の吸収速度定数は、0.316 day⁻¹であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス⁴⁵⁾

CLは0.172 L/dayと推定された。

(5) 分布容積⁴⁵⁾

V_c及びV_pは、体重70 kgの場合、それぞれ3.91 L及び2.17 Lと推定された。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法⁴⁵⁾

検討した用量範囲 (2.1～420 mg皮下投与及び210～700 mg 静脈内投与) について、血清中テゼペルマブ濃度は1次吸収及び1次消失を伴う線形2-コンパートメントモデルにより適切に表現できた。

(2) パラメータ変動要因⁴⁵⁾

最終モデルにおいて本剤の薬物動態に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量は、体重、ICS用量レベル (非使用又は低用量、中用量又は高用量)、人種 (アジア人、アジア人以外)、製剤 (Clinical Process 1、Clinical Process 2) 及び年齢であった。なお、Clinical Process 2は全ての第III相試験と第I相PATH-BRIDGE試験及び第II相CASCADE試験で用い、それ以外の試験ではClinical Process 1を用いた。体重が10%減少すると、CLが10.1%減少し、Vcが9.65%減少した。ICSを非使用又は低用量で使用している被験者では、中用量又は高用量の被験者と比較してCLが15.5%減少し、Vcが9.7%減少した。アジア人では、アジア人以外と比較してCLが9.06%増加した。Clinical Process 1を使用した被験者では、Clinical Process 2を使用した被験者と比較してCLが10.0%増加した。年齢が10%低下するとVcが2.03%減少した。

4. 吸収

(1) 最高血清中濃度到達時間⁴⁶⁾

本剤を健康成人又は成人及び青年期 (12歳以上18歳未満) の喘息患者に単回皮下投与したとき、 C_{max} には約3～10日で到達した。

(2) バイオアベイラビリティ

外国人健康被験者に本剤210 mgを皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティは81%であった¹⁹⁾。本剤を異なる注射部位 (腹部、大腿部、及び上腕部) に皮下投与した場合、皮下投与後のバイオアベイラビリティに臨床的に意義のある違いは認められなかった⁴⁶⁾。

5. 分布

組織分布に関する試験は実施しなかった。本剤はIgGのため、細胞外液への分布が大部分を占めると考えられる。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

動物実験 (カニクイザル) で本剤が胎盤を通過することが示唆されている。

<参考>⁴⁷⁾

妊娠カニクイザル (14～23例/群) に、本剤を0 (溶媒対照)、50又は300 mg/kgの用量で週1回静脈内投与した結果、母動物、胎児又は出生児に対する本剤投与による有害な影響は認められなかった。本剤投与

に起因する流産はみられなかった。また、出生後6.5カ月間にわたり評価した全ての出生児について、一般状態、体重、出生児測定項目、神経行動学的評価、血液学的パラメータ、末梢血リンパ球の免疫表現型、抗キーホールリンペットヘモシアニン (KLH) 液性免疫反応、外表／内臓／骨格検査において、本剤投与による変化は認められなかった。

(3) 乳汁への移行性

本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験(カニクイザル)で乳汁中への移行が報告されている。

<参考>⁴⁷⁾

妊娠カニクイザルを用いた母動物、胚・胎児及び出生児毒性試験において、妊娠期間中に週1回50及び300 mg/kg 静脈内投与後の乳汁中本剤濃度はいずれの用量でも血清中本剤濃度の1%未満であった。出産後(出生後)の観察期間において、母動物及び出生児における本剤の消失速度は同程度であった。母動物の乳汁中本剤濃度が非常に低いことから、本剤の出生児への移行の大部分は子宮内で生じたと考えられるが、乳汁を介して移行した可能性もある。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

代謝に関する試験は実施しなかった。本剤はモノクローナル抗体であり、体内に広く分布するタンパク質分解酵素による分解により消失すると推定される。

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄に関する試験は実施しなかった。本剤はモノクローナル抗体のため、内因性のIgGと同じ細網内皮系への取り込みにより消失すると考えられる。本剤の分子量は糸球体ろ過の閾値より大きいため腎排泄はないと考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害の影響⁴⁵⁾

本剤はその大きな分子量が原因で腎排泄されないため、腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした臨床試験は実施しなかった。PPK解析において、腎機能の指標 (CLcr及びeGFR) はCLに対して統計的に有意な影響を及ぼさなかった。また、共変量調整済みCLについて分散分析を行ったところ、CLcrの分類による有意差は認められなかった (p=0.12、CLcrの分類: 正常 [CLcr \geq 90 mL/min、n=1008]、軽度腎機能障害 [CLcr=60~89 mL/min、n=320]、中等度腎機能障害 [CLcr=30~59 mL/min、n=38])。臨床試験に重度の腎機能障害患者 (CLcr=15~29 mL/min) はいなかった。

(2) 肝機能障害の影響⁴⁵⁾

モノクローナル抗体は肝代謝を受けず、よって肝機能の変化は本剤のCLに影響を及ぼさないと考えられるため、肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした臨床試験は実施しなかった。PPK解析において、肝機能の指標 (AST、ALT及び総ビリルビンのベースライン値) はCLに対して統計的に有意な影響を及ぼさず、共変量調整済みCLとの有意な相関も認められなかった (それぞれ p=0.544、0.0975及び0.325)。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

<解説>

本剤の使用は既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の気管支喘息患者に限られる。その使用の適否を適正に判断するためには、喘息患者の診療経験が豊富であることなど、気管支喘息の治療に精通している医師であることが必要である。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

一般的注意事項として記載している。

本剤の有効成分及び添加剤に過敏症の既往歴のある患者では重篤な過敏症が発現するおそれがある。本剤には以下の成分が含まれているので、本剤の投与に際しては、問診等を行い、これらの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。

有効成分: テゼペルマブ (遺伝子組換え)

添加剤: L-プロリン、ポリソルベート80、pH調節剤

(「IV-2. 製剤の組成」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるように患者に指導すること。

8.2 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。

<解説>

8.1 本剤は気管支喘息の長期管理薬であり、喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではない。本剤による治療中に喘息症状のコントロール不良や悪化の場合には、速やかに医師に相談するよう患者を指導することが必要である。

8.2 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者

本剤の投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

9.1.2 寄生虫に感染している患者

本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。また、患者が本剤投与中に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤の投与を一時中止すること。本剤は胸腺間質性リンパ球新生因子 (TSLP) に結合し、TSLP受容体との相互作用を阻害する。TSLPは、一部の寄生虫 (蠕虫) 感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。

<解説>

9.1.1 長期投与されているステロイド薬の減量が必要な場合には、減量による症状の悪化が生じることのないよう、医師の管理下で徐々に減量する必要がある。

9.1.2 臨床試験で蠕虫感染症の発現は認められていないが、好酸球は一部の寄生虫 (蠕虫) 感染に対する免疫応答に関与している可能性があるため、既に寄生虫 (蠕虫) に感染している患者には、本剤の投与を開始する前に寄生虫 (蠕虫) 感染を治療する必要がある。また、患者が本剤投与中に寄生虫 (蠕虫) に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与を一時中止して寄生虫 (蠕虫) 感染症の治療を優先する必要がある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験 (カニクイザル) で本剤が胎盤を通過することが示唆されている。

<解説>

動物実験 (カニクイザル) で本剤が胎盤を通過することが示唆されているが、本剤の臨床試験において妊婦における使用経験はなく、胎児への影響は明らかではない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。(「VII-5. 分布」の項参照)

(6) 授乳婦

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。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験 (カニクイザル) で乳汁中への移行が報告されている。

<解説>

動物実験 (カニクイザル) で乳汁中への移行が報告されている。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であり、乳児への影響は明らかではない。授乳婦に投与する場合には、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。(「VII-5. 分布」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児等に対する有効性及び安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般的に生理機能が低下している。

<解説>

PATHWAY試験、NAVIGATOR試験において、本剤 (210 mg Q4W) を投与された665例の患者のうち、119例は65歳以上であった。これら65歳以上の患者の有害事象の頻度及びパターンにおいて、18歳以上65歳未満の患者と比較して、臨床的に意義のある差異はなかった。

高齢者での用量調節は必要ではないことが確認されているが、高齢者では一般的に生理機能が低下していることから、慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

本剤の投与開始数時間以内又は遅発性（数日後）にアナフィラキシーや発疹等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.1.2 心臓障害（頻度不明）

長期の海外臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群で、冠動脈障害、不整脈、心不全の発現頻度が高かったとの報告がある。

<解説>

11.1.1 本剤の投与後にアナフィラキシーや発疹等の重篤な過敏症があらわれることがあり、数日後に現れた遅発性の症状を含め過敏反応があらわれた場合は、症状に応じた臨床的に必要な適切な治療を開始する必要があることから設定した。なお、重篤な過敏症は、副作用の頻度算出の対象の臨床試験（NAVIGATOR試験、PATHWAY試験及びNOZOMI試験）で報告されていないため「頻度不明」とした。

11.1.2 長期の海外臨床試験（DESTINATION試験）において、プラセボ群と比較して本剤群で重篤な心臓障害の有害事象の発現頻度が高かったとの報告があり、いずれも治験責任医師により因果関係は否定されているものの、事象の重篤性を考慮して設定した。なお、副作用の頻度算出の対象の臨床試験（NAVIGATOR試験、PATHWAY試験及びNOZOMI試験）で報告されていないため「頻度不明」とした。

本試験の試験期間中における心臓障害 (有害事象) の発現状況

事象名 ^{c)}	本剤群 ^{a)} (N=840)		プラセボ群 ^{b)} (N=607)	
	例数 (%)	100人年あたり 発現例数	例数 (%)	100人年あたり 発現例数
心臓障害全体	41 (4.9)	2.97	26 (4.3)	2.99
重篤な心臓障害	18 (2.1)	1.30	2 (0.3)	0.23
冠動脈障害	8 (1.0)	0.58	0 (0.0)	0.00
不整脈	5 (0.6)	0.36	0 (0.0)	0.00
心不全	5 (0.6)	0.36	1 (0.2)	0.12
心筋障害	1 (0.1)	0.07	0 (0.0)	0.00
心臓弁膜障害	1 (0.1)	0.07	0 (0.0)	0.00
心障害、徴候および症状 NEC	0 (0.0)	0.00	1 (0.2)	0.12

a) 先行試験で本剤群に無作為割付けされていた全ての患者、及び本試験で本剤群に無作為割付けされた患者 (プラセボ群から本剤群へ切り替えられた患者を含む)。

b) 先行試験で当初からプラセボ群に無作為割付けされていた全ての患者 (ただし、本試験で本剤群に切り替えられた患者の本剤投与中のデータは除く)。

c) MedDRA HLGT (高位グループ語)

NEC: 他に分類されない

MedDRA Version 24.1

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1%以上	1%未満
皮膚		発疹
注射部位	注射部位反応 (紅斑、腫脹、疼痛等)	
筋骨格系		関節痛
感染症		咽頭炎

<解説>

本剤投与後に発現する可能性のある事象を、CCDS (企業中核データシート) に基づき設定した。

各事象の発現頻度は、NAVIGATOR試験、PATHWAY試験及びNOZOMI試験における副作用 (治験責任医師等が本剤との因果関係が否定できないと判定した事象) を合算して算出した。

◆副作用頻度一覧表

第III相国際共同臨床試験 (NAVIGATOR試験)、第II相国際共同臨床試験 (PATHWAY試験) 及び第III相国内臨床試験 (NOZOMI試験) において認められた副作用一覧を示す。

第III相国際共同臨床試験 (NAVIGATOR試験) における副作用の発現頻度一覧

器官別大分類 ／基本語	例数 (%)
	本剤群 (528 例)
副作用発現例数	46 (8.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	
注射部位紅斑	8 (1.5)
疲労	5 (0.9)
注射部位疼痛	5 (0.9)
注射部位腫脹	4 (0.8)
倦怠感	1 (0.2)
無力症	3 (0.6)
注射部位知覚低下	2 (0.4)
注射部位血腫	1 (0.2)
注射部位そう痒感	1 (0.2)
注射部位蕁麻疹	1 (0.2)
注射部位熱感	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	
带状疱疹	2 (0.4)
上気道感染	2 (0.4)
気管支炎	1 (0.2)
細菌性気管支炎	1 (0.2)
尿路感染	1 (0.2)
咽頭炎	1 (0.2)
上咽頭炎	1 (0.2)
肺炎球菌性気管支炎	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.2)
注射部位蜂巣炎	1 (0.2)
神経系障害	
頭痛	8 (1.5)
片頭痛	2 (0.4)
感覚鈍麻	2 (0.4)
浮動性めまい	1 (0.2)
錯感覚	1 (0.2)

MedDRA/J ver. 23.1

器官別大分類 ／基本語	例数 (%)
	本剤群 (528 例)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	4 (0.8)
四肢痛	2 (0.4)
筋肉痛	1 (0.2)
筋炎	1 (0.2)
胃腸障害	
下痢	1 (0.2)
嘔吐	1 (0.2)
悪心	2 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	
脱毛症	1 (0.2)
皮膚疼痛	1 (0.2)
貨幣状湿疹	1 (0.2)
紅斑	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
喘息	2 (0.4)
咳嗽	1 (0.2)
耳および迷路障害	
回転性めまい	1 (0.2)
片耳難聴	1 (0.2)
眼障害	
アレルギー性結膜炎	1 (0.2)
ドライアイ	1 (0.2)
精神障害	
うつ病	1 (0.2)
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)	
表皮内悪性黒色腫	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	
内出血発生の増加傾向	1 (0.2)

(承認時)

第II相国際共同臨床試験 (PATHWAY試験) における副作用の発現頻度一覧

器官別大分類 ／基本語	例数 (%)
	本剤 210 mg Q4W 群 (137 例)
副作用発現例数	14 (10.2)
神経系障害	
嗅覚錯誤	2 (1.5)
ギラン・バレー症候群	1 (0.7)
頭痛	1 (0.7)
片頭痛	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	
注射部位浮腫	1 (0.7)
注射部位反応	1 (0.7)
注射部位腫脹	1 (0.7)
末梢腫脹	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	1 (0.7)
ウイルス性気道感染	1 (0.7)
上気道感染	1 (0.7)

MedDRA/J ver. 19.1

器官別大分類 ／基本語	例数 (%)
	本剤 210 mg Q4W 群 (137 例)
先天性皮膚および皮下組織障害NEC	
紅斑	1 (0.7)
発疹	1 (0.7)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	
乳房圧痛	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	
単関節炎	1 (0.7)

(承認時)

第III相国内臨床試験 (NOZOMI試験) における副作用の発現頻度一覧

器官別大分類 ／基本語	例数 (%)
	本剤群 (65 例)
副作用発現例数	2 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	
注射部位紅斑	2 (3.1)

MedDRA/J ver. 23.1

(承認時)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

臨床試験において、患者への皮下投与により用量と関連した毒性が認められなかった最大投与量は280 mgである。本剤を過量投与された場合には、適切に観察し、対症療法を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与 60 分前に冷蔵庫から取り出し、本剤を外箱に入れたままの状態室温 (25°C 以下) に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

<解説>

皮下投与の一般的注意について記載した。

冷たい薬液を投与すると痛みを感じやすいため、室温に戻してから投与すること。

本剤は無色～淡黄色の澄明～乳白光を呈する液である。投与前に液中に不溶性異物や変色がないかを確認すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は上腕部、大腿部又は腹部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へそ回りを外して注射すること。また、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に傷、紅斑、硬化がある部位には使用しないこと。

14.2.3 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

<解説>

本剤は上腕部、大腿部、あるいは腹部に投与すること。腹部に投与する場合は、へそ回り5 cmを外して投与すること。また、同一箇所への繰り返しの投与は行わないこと。

皮膚の敏感な部位や傷、紅斑、硬化がある部位は避けること。

本剤は、1回の使い切りを意図して開発されたプレフィルドシリンジであるため、残液は再使用しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

重症喘息患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験 (NAVIGATOR 試験) において、推奨用法・用量にて本剤を 52 週間投与された患者の 4.9% (26/527 例) はいずれかの時点で抗薬物抗体 (ADA) 陽性を示し、このうち本剤投与後の ADA 発現は 1.9% (10 例) であった。ADA の力価は概して低値で、一過性であった。また、0.2% (1 例) に中和抗体が認められた²⁴⁾。ADA の発現による本剤の薬物動態、薬力学、並びに有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない。

<解説>

本剤はTSLPに対するヒトIgG2λのモノクローナル抗体であることから、ADAが産生される可能性があり、本剤の効果に影響を及ぼしうる情報として重要である。(「V-5. (4) 1) ①参照)

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験^{48), 49)}

カニクイザルを用いた単回投与GLP適用安全性薬理試験及び反復投与試験において、心血管系(心拍数、血圧及び心電図)、呼吸器系(呼吸数)及び中枢神経系(神経行動学的作用、一般状態の観察及び体温) エンドポイントに対する本剤の作用を評価した結果、いずれの評価項目においても本剤投与に関連した有害な所見は認められなかった。

動物種	投与期間 (投与頻度)	投与経路 投与量 (mg/kg)	動物数	試験項目	試験結果
カニクイザル	単回	静脈内 300	雄4	心血管系(心拍数、血圧、心電図) 呼吸器系(呼吸数) 中枢神経系(神経行動学的作用、一般状態の観察、体温)	影響なし
	1カ月 (1回/1週)	皮下 0、30、100、300	雌雄 各5/群	心血管系(心拍数、血圧、心電図) 呼吸器系(呼吸数) 中枢神経系(神経行動学的作用、一般状態の観察、体温)	影響なし
	1カ月 (1回/1週)	静脈内 0、50、300	雌雄 各3～5/ 群	心血管系(心拍数、血圧、心電図) 呼吸器系(呼吸数) 中枢神経系(神経行動学的作用、一般状態の観察、体温)	影響なし
	3カ月 (1回/1週)	皮下 0、50、100、300	雌雄 各4/群	心血管系(心拍数、血圧、心電図) 呼吸器系(呼吸数) 中枢神経系(神経行動学的作用、一般状態の観察、体温)	影響なし
	6カ月 (1回/1週)	静脈内 0、50	雌雄 各2～4/ 群	心血管系(心拍数、血圧、心電図) 呼吸器系(呼吸数) 中枢神経系(神経行動学的作用、一般状態の観察、体温)	影響なし
皮下 0、50、300			雌雄 各4/群	中枢神経系(神経行動学的作用、一般状態の観察、体温)	

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁰⁾

動物種	性別、動物数	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
カニクイザル	雄4	静脈内	0、300	300を超える

GLP適用安全性薬理試験において評価した

(2) 反復投与毒性試験⁴⁹⁾

動物種	投与期間 (投与頻度)	投与経路	投与量 (mg/kg) 及び動物数	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
カニクイザル	1か月間 (1回/週)	皮下	0: 雌5/雄5 30: 雌5/雄5 100: 雌5/雄5 300: 雌5/雄5	300	なし
	1か月間 (1回/週)	静脈内	0: 雌5/雄5 50: 雌3/雄3 300: 雌5/雄5	300	なし
	3か月間 (1回/週)	皮下	0: 雌6/雄6 50: 雌6/雄6 100: 雌6/雄6 300: 雌6/雄6	300	なし
	6か月間 (1回/週)	静脈内	0: 雌2/雄2 50: 雌6/雄6	50	なし
皮下		0: 雌6/雄6 50: 雌4/雄4 300: 雌6/雄6	300		

6か月間反復投与試験の無毒性量における曝露量は、本剤を4週間に1回210 mgを皮下投与する最大推奨臨床用量に対して、皮下及び静脈内投与において、AUCを指標にするとそれぞれおよそ120倍及び150倍、C_{max}を指標にするとそれぞれ114倍及び229倍であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

<参考>

本剤は高分子タンパクであり、核膜又はミトコンドリア膜を通過してDNA又は核内の他の染色体と直接相互作用することはないと考えられることから、遺伝毒性を評価する試験は実施しなかった⁵¹⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

本剤は長期投与を目的としているため、カニクイザルを用いた反復静脈内又は反復皮下投与毒性試験において、本剤による長期的影響を評価した。最高50 mg/kgの反復静脈内投与及び300 mg/kgの反復皮下投与（週1回、最長6カ月間）を行ったところ、いずれの試験においても増殖性又は前腫瘍病変を示唆する有害な器官重量の変化、末梢血の免疫表現型検査に対する影響あるいは病理組織学的変化はみられなかった。更に、いずれの毒性試験においても、日和見感染症あるいはリンパ器官の重量又は病理組織に対する影響は認められなかった。したがって、長期投与毒性試験で得られたデータからは、本剤特有の悪性腫瘍発生に関するリスクの懸念は示されなかった。また本剤はマウス又はラットのTSLPと交差反応しないため、げっ歯類を用いた2年間のがん原性試験を実施し本剤のがん原性リスクを直接評価することは不可能であった。また、TSLPのがん原性に関する文献を確認した結果、本剤の長期投与が腫瘍に対する免疫監視機構を阻害する可能性は示唆されなかった⁵²⁾。

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁷⁾

1) 6カ月間反復投与毒性試験における雄の受胎能評価 (サル)

性成熟したカニクイザルに週1回静脈内投与（0又は50 mg/kg）あるいは皮下投与し（0、50又は300 mg/kg）、間接的な雄の受胎能評価項目（精子の運動性、密度及び形態評価による精液検査）、器官重量（前立腺、精巣及び精巣上体）、並びに肉眼的及び病理組織学的検査（前立腺、精囊、精巣上体、精巣）を検討した。各剖検時点におけるいずれの精子評価パラメータに対しても、本剤投与による影響は認められなかった。また、器官重量並びに雄の生殖組織の肉眼的及び病理組織学的検査において、本剤投与に関連した変化は認められなかった。

2) 6カ月間反復投与毒性試験における雌の受胎能評価 (サル)

性成熟したカニクイザルに週1回静脈内投与（0又は50 mg/kg）あるいは皮下投与し（0、50又は300 mg/kg）、間接的な雌の受胎能評価項目（性周期、器官重量[卵巣及び子宮]、並びに肉眼的及び病理組織学的検査[卵巣、子宮、子宮頸部、膣及び乳腺]）を検討した。性周期に対する本剤の影響は認められなかった。更に、器官重量あるいは雌の生殖組織の肉眼的及び病理組織学的検査において、本剤投与に関連した変化は認められなかった。

3) テゼペルマブの静脈内投与による6.5カ月間の出生後評価を含む母動物、胚・胎児及び出生児毒性 (ePPND) 試験 (サル)

妊娠カニクイザル（14～23例/群）に、本剤を0（溶媒対照）、50又は300 mg/kgの用量で週1回静脈内投与した。妊娠20～22日目から分娩まで週1回投与し、その後は出産（出生児については出生）後180±2日目まで（出生児6例にKLHチャレンジ1回）又は出生後195±1日目まで（出生児28例にKLHチャレンジ2回）、母動物及び出生児の観察を行った。投与容量は4.3 mL/kgであった。

母動物、胎児又は出生児に対する本剤投与による有害な影響は認められなかった。本剤投与に起因する流産はみられなかった。胎児消失の発生率は、対照では21.4%（3/14例）、50 mg/kgでは34.8%（8/23例）、300 mg/kgでは25.0%（4/16例）であった。本剤投与群における胎児消失は、試験実施施設における過去に用いられたこの試験デザインでの対照の背景値の範囲内（平均25%、最小～最大範囲：6.7%～

38.9%)であった。胎児の超音波計測、妊娠期間又は出生児の体重に影響は認められず、胎児の生存率、成長及び発育に対する本剤投与による影響は認められなかった。出生後6.5カ月間にわたり評価した全ての出生児について、一般状態、体重、出生児測定項目、神経行動学的評価、血液学的パラメータ、末梢血リンパ球の免疫表現型、抗KLH液性免疫反応、外表／内臓／骨格検査において、本剤投与による変化は認められなかった。

本試験における母動物及び出生児に対する無毒性量は、最高用量の300 mg/kgであった。

(6) 局所刺激性試験⁵³⁾

反復投与毒性試験及びウサギを用いた局所刺激性試験において、本剤投与部位の肉眼的及び病理組織学的観察により、局所刺激性を評価した。反復投与毒性試験では、投与部位に本剤投与に関連した有害な変化は認められなかった。3カ月間反復投与毒性試験では、投与期間終了時の病理組織学的検査により、投与動物の被験物質及びKLHの投与部位に、血管周囲の単核球浸潤の軽度の増加が認められた。これらの血管周囲浸潤は発生率／重症度が用量依存的ではなく、休薬期間後の本剤投与部位には認められなかった。6カ月間反復投与毒性試験では、300 mg/kg/回の皮下投与部位の真皮及び／又は皮下組織において、病理組織学的検査により本剤投与に関連した可逆性の軽微～軽度の血管周囲浸潤の発生率増加がみられた。

1) ニュージーランドホワイト種ウサギを用いたテゼペルマブの急速静注による局所刺激性試験

ニュージーランドホワイト種ウサギを用い、本剤の静脈内投与による局所刺激性試験を実施した。本試験では、0 mg/部位 (溶媒対照、左耳静脈) 及び70 mg/部位 (右耳静脈、1 mL/部位) の本剤を、雄ウサギ3例に試験1日目に単回静脈内投与した。

全ての動物が試験4日目に予定された剖検時まで生存した。死亡、一般状態、局所刺激性、体重、体重増加量あるいは肉眼的又は病理組織学的評価に対する本剤投与の影響は認められなかった。70 mg/部位の本剤の単回急速静脈内投与による局所的な忍容性は確認され、局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 組織交差反応性試験 (*in vitro*)⁵⁴⁾

正常なヒト及びカニクイザル組織の凍結切片を用い、組織交差反応性試験を実施し、ビオチニル標識テゼペルマブ (AMG 157-Bio) の交差反応性を1及び50 µg/mLの濃度で評価した。検討したヒト又はカニクイザルの組織パネルにおいて、AMG 157-Bioに特異的な染色は検出されなかった。染色が検出されなかった原因は、TSLPは炎症時又は他の生理的プロセス中に発現するが正常な組織では発現しないためと考えられる。AMG 157-Bioは、陽性対照のTSLPコートビーズを中等度から強度に染色し、陰性対照のヒト血清アルブミンコートビーズを染色せず、組織背景を軽微に染色した。陽性及び陰性対照の結果から、本アッセイ系が適切に機能していることが確認された。

2) 免疫毒性試験 (サル)⁵⁵⁾

毒性試験では、最長6カ月間本剤を反復投与された動物における免疫評価として、免疫表現型検査[総T細胞、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞、ナチュラルキラー細胞及びB細胞集団並びに単球 (ePPND試験のみ)]、血液学的分析、免疫組織の病理学的検査を実施したところ、免疫系に対する本剤投与に関連した有害作用は認められなかった。3カ月間の反復投与試験においては、T細胞依存性抗体反応 (抗KLH抗体) に統計学的に有意な変化が一部で認められたが、その後のePPND試験では、出生児において類似した所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: テゼスパイア皮下注210 mgシリンジ: 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
有効成分: テゼペルマブ (遺伝子組換え) : 劇薬

2. 有効期間

有効期間: 36箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振とうしないこと。

20.2 凍結を避けること。

20.3 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

20.4 本剤を冷蔵庫から取り出した後は 25℃ 以下で保存し、30 日以内に使用すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり
くすりのしおり: 準備中

6. 同一成分・同効薬

同一成分: なし

同効薬: オマリズマブ (遺伝子組換え)、メポリズマブ (遺伝子組換え)、ベンラリズマブ (遺伝子組換え)、デュピルマブ (遺伝子組換え)

7. 国際誕生年月日

2021年12月17日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日: 2022年9月26日

承認番号: 30400AMX00402

薬価基準収載年月日: 薬価基準未収載

販売開始年月日:

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間:2022年9月26日～2030年9月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
テゼスパイア皮下注 210 mgシリンジ				

14. 保険給付上の注意

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 一般社団法人日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会 喘息予防・管理ガイドライン2021
- 2) Wang E, et al. Chest. 2020; 157: 790-804. (PMID:31785254) (ML-9919-JP-0047)
- 3) Denton E, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9: 2680-2688. (PMID:33744476)
(ML-9919-JP-0048)
- 4) Kupczyk M, et al. Allergy. 2014; 69 (9) : 1198-1204. (PMID:25039610) (ML-9919-JP-0049)
- 5) Harada N, et al. J Med Internet Res. 2020; 22: e19006. (PMID:32795993) (ML-9919-JP-0050)
- 6) Han M, et al. J Immunol. 2017; 199 (4) : 1308-1318. (PMID:28701507) (ML-9919-JP-0051)
- 7) Nakamura Y, et al. J Allergy Clin Immunol. 2008; 122 (6) : 1208-1214. (PMID:18926564)
(ML-9919-JP-0052)
- 8) Dong H, et al. Sci Rep. 2016; 6: 39559. (PMID:27996052) (ML-9919-JP-0053)
- 9) Bleck B, et al. J Clin Immunol. 2008; 28 (2) : 147-156. (PMID:18049884) (ML-9919-JP-0054)
- 10) Kim JH, et al. Allergy Asthma Immunol Res. 2020; 12 (4) : 684-700. (PMID:32400133)
(ML-9919-JP-0055)
- 11) Kabata H, et al. Mucosal Immunol. 2020; 13 (4) : 626-636. (PMID:32066836)
(ML-9919-JP-0056)
- 12) Zhou B, et al. Nat Immunol. 2005; 6 (10) : 1047-53. (PMID:16142237) (ML-9919-JP-0057)
- 13) Ko HK, et al. Sci Rep. 2021; 11 (1) : 8425. (PMID:33875671) (ML-9919-JP-0058)
- 14) Gauvreau GM, et al. N Engl J Med. 2014; 370: 2102-2110. (PMID:24846652)
(ML-9919-JP-0036)
- 15) Verstraete K, et al. Nat Commun. 2017; 8: 14937. (PMID:28368013) (ML-9919-JP-0037)
- 16) Corren J, et al. N Engl J Med. 2017; 377: 936-946. (PMID:28877011) (ML-9919-JP-0035)
- 17) 社内資料:D5180C00003治験総括報告書 (2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2)
(ML-9919-JP-0008)
- 18) 社内資料:20080390治験総括報告書 (ML-9919-JP-0011)
- 19) 社内資料:20070620治験総括報告書 (2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.12)
(ML-9919-JP-0012)
- 20) 社内資料:20101183治験総括報告書 (ML-9919-JP-0010)
- 21) 社内資料:D5180C00013治験総括報告書 (ML-9919-JP-0006)
- 22) Diver S, et al. Lancet Respir Med. 2021; 9 (11) : 1299-1312. (PMID:34256031)
(ML-9919-JP-0040)
- 23) 社内資料:CD-RI-MEDI9929-1146治験総括報告書 (ML-9919-JP-0005)
- 24) 社内資料:D5180C00007治験総括報告書 (2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2)
(ML-9919-JP-0001)
- 25) Menzies-Gow A, et al. N Engl J Med. 2021; 384 (19) : 1800-1809. (PMID:33979488)
(ML-9919-JP-0034)
- 26) 社内資料:テゼペルマブの第Ⅲ相国際共同試験 (NAVIGATOR試験) 部分集団解析
(日本人データ) (ML-9919-JP-0014)

- 27) Ishizuka T, et al. Allergol Int. 2022; S1323-8930 (22) 00082-X. (PMID:35977863)
(ML-9919-JP-0061)
- 28) 社内資料:D5180C00009治験総括報告書 (ML-9919-JP-0004)
- 29) Wechsler ME, et al. Lancet Respir Med. 2022; 10 (7) : 650-660. (PMID:35364018)
(ML-9919-JP-0042)
- 30) 社内資料:D5180C00019治験総括報告書 (ML-9919-JP-0002)
- 31) Shinkai M, et al. J Asthma. 2022 Jun 16: 1-9. (PMID:35707873) (ML-9919-JP-0060)
- 32) Menzies-Gow A, et al. Respir Res. 2020; 21 (1) : 279. (PMID:33087119) (ML-9919-JP-0044)
- 33) 社内資料:D5180C00018治験総括報告書 (ML-9919-JP-0070)
- 34) Sverrild A, et al. Eur. Respir. 2021; 13993003.01296-2021. (PMID:34049943)
(ML-9919-JP-0043)
- 35) 社内資料:Tezepelumab Integrated Summary of Safety (臨床的安全性) (ML-9919-JP-0015)
- 36) 社内資料:テゼペルマブの死亡及び心臓障害に関する5試験併合集団の解析結果
(ML-9919-JP-0071)
- 37) Roan F, et al. J Leukoc Biol. 2012; 91 (6) : 877-886. (PMID:22442496) (ML-9919-JP-0038)
- 38) Corren J, et al. Allergy. 2022; 77 (6) : 1786-1796. (PMID:34913186) (ML-9919-JP-0039)
- 39) 社内資料:テゼペルマブの競合的結合及び阻害 (ML-9919-JP-0018)
- 40) 社内資料:テゼペルマブのラットTSLP 又はウサギTSLP との結合 (ML-9919-JP-0021)
- 41) 社内資料:ヒト及びカニクイザルのTSLP 機能的活性に対するテゼペルマブの中和作用
(2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2) (ML-9919-JP-0019)
- 42) 社内資料:全血アッセイにおけるTSLP 誘導活性に対するテゼペルマブの抑制作用
(2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2) (ML-9919-JP-0020)
- 43) 社内資料:OVA 誘発性喘息モデルマウスにおける抗マウスTSLP抗体(M702) の作用
(2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2) (ML-9919-JP-0023)
- 44) 社内資料:TSLP 鼻腔内曝露モデルマウスのTSLP によるIL-4R α 経路に及ぼす影響
(ML-9919-JP-0024)
- 45) 社内資料:母集団薬物動態解析 (2022年9月26日承認、CTD2.7.2.3) (ML-9919-JP-0017)
- 46) 社内資料:テゼペルマブの単回投与試験概要 (ML-9919-JP-0059)
- 47) 社内資料:テゼペルマブの生殖発生毒性試験 (ML-9919-JP-0030)
- 48) 社内資料:テゼペルマブの安全性薬理試験 (ML-9919-JP-0025)
- 49) 社内資料:テゼペルマブの反復投与毒性試験 (ML-9919-JP-0027)
- 50) 社内資料:テゼペルマブの単回投与毒性試験 (ML-9919-JP-0026)
- 51) 社内資料:テゼペルマブの遺伝毒性試験 (ML-9919-JP-0028)
- 52) 社内資料:テゼペルマブのがん原性試験 (ML-9919-JP-0029)
- 53) 社内資料:テゼペルマブの局所刺激性試験 (ML-9919-JP-0031)
- 54) 社内資料:テゼペルマブの組織交差反応性試験 (ML-9919-JP-0032)
- 55) 社内資料:テゼペルマブの免疫毒性試験 (ML-9919-JP-0033)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

テゼペルマブは米国で2021年12月に、欧州で2022年9月に承認されている。その他、スイス、カナダ及びブラジルで承認されている。(2022年9月時点)

外国における承認状況 (2022年9月現在)

国名	米国
会社名	AstraZeneca AB (Marketing Authorisation Holder)
販売名	TEZSPIRE™ (tezepelumab-ekko) injection, for subcutaneous use
承認年月	2021年12月
剤形・規格	単回投与バイアル、210 mg/mL 単回投与プレフィルドシリンジ、210 mg/mL
効能・効果	成人及び12歳以上の小児の重症喘息患者に対する維持療法の追加療法 使用に関する制限事項 ・急性の気管支痙攣及び喘息状態の緩和を目的として使用しないこと。
用法・用量	投与経路は皮下注射のみである。 推奨用量は、4週に1回210 mgを皮下注射する。

米国の添付文書 (2021年12月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

5.2 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないため、急性の発作に対しては使用しないこと。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはテゼペルマブ(遺伝子組換え)として1回210 mgを4週間隔で皮下に注射する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(カニクイザル)で本剤が胎盤を通過することが示唆されている。

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。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験(カニクイザル)で乳汁中への移行が報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年12月)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>There are no available data on TEZSPIRE use in pregnant women to evaluate for any drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Placental transfer of monoclonal antibodies such as tezepelumab-ekko is greater during the third trimester of pregnancy; therefore, potential effects on a fetus are likely to be greater during the third trimester of pregnancy. In an enhanced pre- and post-natal development (ePPND) study conducted in cynomolgus monkeys, placental transport of tezepelumab-ekko was observed but there was no evidence of fetal harm following intravenous administration of tezepelumab-ekko throughout pregnancy at doses that produced maternal exposures up to 168 times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 210 mg administered subcutaneously.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriages for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk: In women with poorly or moderately controlled asthma, evidence demonstrates that there is an increased risk of preeclampsia in the mother and prematurity, low birth weight, and small for gestational age in the neonate. The level of asthma control should be closely monitored in pregnant women and treatment adjusted as necessary to maintain optimal control.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of tezepelumab-ekko in human milk, its effects on the breastfed infant, or its effects on milk production. However, tezepelumab-ekko is a human monoclonal antibody immunoglobulin G2λ (IgG2λ), and immunoglobulin G (IgG) is present in human milk in small amounts.</p>

	Tezepelumab-ekko was present in the milk of cynomolgus monkeys postpartum following dosing during pregnancy. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TEZSPIRE and any potential adverse effects on the breastfed infant from TEZSPIRE or from the underlying maternal condition.
--	--

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年12月)	<p>Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of TEZSPIRE for the add-on maintenance treatment of severe asthma have been established in pediatric patients aged 12 years and older. Use of TEZSPIRE for this indication is supported by evidence from a total of 82 pediatric patients aged 12 to 17 years enrolled in NAVIGATOR and received treatment with TEZSPIRE 210 mg subcutaneously every 4 weeks (n=41) or placebo (n=41).</p> <p>Compared with placebo, improvements in annualized asthma exacerbation (rate ratio 0.70; 95% CI 0.34, 1.46) and FEV₁ (LS mean change versus placebo 0.17 L; 95% CI -0.01, 0.35) were observed in pediatric patients treated with TEZSPIRE. The safety profile and pharmacodynamic responses in pediatric patients were generally similar to the overall study population.</p> <p>The safety and effectiveness in patients younger than 12 years of age have not been established.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資材：準備中

