

## 2022 年度 薬物治療塾 D コース後期 第 4, 5 回目勉強会要旨

開催日時:2023 年 8 月 27 日(日)、9 月 24 日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:テゼスパイア®皮下注 210mg シリンジ(テゼペルマブ(遺伝子組換え))

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム 2023 年 8 月改訂 (第 3 版)、審査報告書 令和 4 年 8 月 9 日(審査報告(1)令和 4 年 2 月 4 日、審査報告(2)令和 4 年 8 月 8 日)、申請資料概要

論文名:Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma N Engl J Med 2021;384:1800-9.

検討理由:

- ・ 既存の標準治療薬との違い、本薬の臨床的位置付けを確認する
- ・ 複数承認されている生物学的製剤との使い分けについて検討する

### PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):テゼペルマブ(遺伝子組換え)

製品名(医薬品名): テゼスパイア®皮下注 210mg シリンジ

参照資料: ①添付文書:2023 年 8 月改訂(第 2 版) ②IF:2023 年 8 月改訂(第 3 版) ③審査報告書:令和 4 年 8 月 9 日(審査報告(1)令和 4 年 2 月 4 日、審査報告(2)令和 4 年 8 月 8 日) ④申請資料概要

#### 【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源											
F	0.81	②p.58 VII. 薬物動態に関する項目 4. 吸収 (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。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。											
Ae(%)	—	排泄に関する試験は実施なし  <参考> ① 16.4 代謝 テゼペルマブ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。 ②p.59 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。 ⇒推定 Ae 0%											
CLtot(mL/min)	0.13	③p.14 6.2.1.1 海外第 I 相試験(CTD 5.3.3.1.1:20070620 試験 Part A [2008 年 9 月~2011 年 1 月])  <表 12(抜粋)> <table border="1"><thead><tr><th>投与経路</th><th>用量</th><th>例数</th><th>CL(L/day)</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="2">静注</td><td>210mg</td><td>6</td><td>0.18±0.03</td></tr><tr><td>700mg</td><td>6</td><td>0.20±0.02</td></tr></tbody></table>	投与経路	用量	例数	CL(L/day)	静注	210mg	6	0.18±0.03	700mg	6	0.20±0.02
投与経路	用量	例数	CL(L/day)										
静注	210mg	6	0.18±0.03										
	700mg	6	0.20±0.02										

		承認用量である 210mg のデータを使用 CL(L/day)0.18 ⇒ $0.18 \times 1000 \div 24 \div 60 = 0.125 (= 0.13\text{mL}/\text{min})$											
Vss(L)	5.83	③p.14 6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 20070620 試験 Part A [2008 年 9 月~2011 年 1 月]) <表 12(抜粋)> <table border="1"> <tr> <th>投与経路</th> <th>用量</th> <th>例数</th> <th>Vss(L)</th> </tr> <tr> <td rowspan="2">静注</td> <td>210mg</td> <td>6</td> <td>5.83±1.20</td> </tr> <tr> <td>700mg</td> <td>6</td> <td>5.88±0.88</td> </tr> </table> 承認用量である 210mg のデータを使用	投与経路	用量	例数	Vss(L)	静注	210mg	6	5.83±1.20	700mg	6	5.88±0.88
投与経路	用量	例数	Vss(L)										
静注	210mg	6	5.83±1.20										
	700mg	6	5.88±0.88										
fuP	-	② p.59 VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布 (6) 血漿蛋白結合率 該当資料なし 抗体製剤のため、タンパク結合する可能性は低いと考えられる。 ⇒ $fuB \doteq 1.0$											
B/P	-	該当資料なし											

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CLtot と CLR の測定値があった場合、F と Ae/F の測定値があった場合は参考値として( )内に算出した数値を記載することとした。

#### 【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	モノクロナール抗体なので、生体の異化による消失と考えられる。 推定 Ae=0%	<30%	腎外消失型
Vd'	$5.83/0.5=11.66\text{L}$ (最大値)	<20L	細胞外分布型
EeR'	細網内皮系は、肝臓以外の組織にも広く存在するため、特定の臓器クリアランスとして考察できない。そのため、全体としても、消失能依存的特徴を示すと考えられる。	-	消失能依存型
ER		-	
fuP	血漿タンパクと結合する可能性は低い。 $fuB \doteq 1.0$	0.2-1.0	Binding Insensitive

\* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

\*\* : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

#### 【各パラメータの決定因子】

$fuB \doteq 1.0$  のため、総濃度・非結合形濃度いずれも決定因子は同じと考えられる。

パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	決定因子
Vd・Vdf	Vp
CLtot・CLtotf	CLinteR
CLsc・CLscf	CLinteR/Fa

AUCiv・AUCivf	D/CLinteR
AUCsc・AUCscf	Fa・D/CLinteR
CBssave(sc)・CBssavef(sc)	(Fa・D/τ)/CLinteR
t1/2	0.693・Vp/CLinteR

【各パラメータの変動因子による変化】

fuB≒1.0としているため、CLinteR の低下のみ検討。

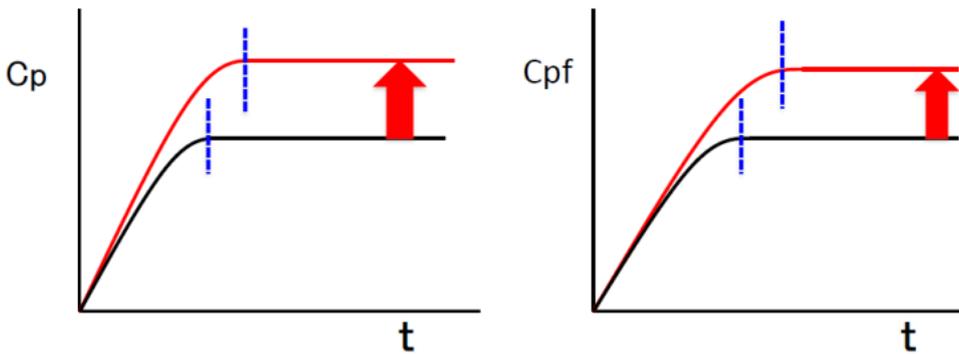
総濃度・非結合形濃度いずれも決定因子は同じと考えられるため、各パラメータ変動因子による変化の動きは同じ。

パラメータ	総濃度・非結合形濃度
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)
	CLinteR ↓
Vd・Vdf	↔
CLtot・CLtotf	↓
CLsc・CLscf	↓
AUCiv・AUCivf	↑
AUCsc・AUCscf	↑
CBssave(sc)・CBssavef(sc)	↑
t1/2	↑

\* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

CLinteR の低下



【蓄積率】

投与間隔 τ = 28 日

kel = CL/Vd or t1/2 の値を使用して算出

③p14 6.2.1.1 海外第 I 相試験(CTD 5.3.3.1.1:20070620 試験 Part A[2008 年 9 月～2011 年 1 月])外国人健康成人に本剤 2.1～700 mg を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。

<表 12(抜粋)>

投与経路	用量	例数	t1/2(day)
静注	210mg	6	24.5±6.3
	700mg	6	20.7±6.4

承認用量である 210mg のデータを使用

表 単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

外国人健康成人、210mg 単回静脈内投与時 t1/2=24.5 日

$$\tau = n \cdot t_{1/2} \text{ より } n \doteq 1.1$$

$$\text{蓄積率} = 1/[1-(1/2)^n] \doteq 1.9$$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

④ p.32(92) 2.7.2.3.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.1.2 20080390 試験(0390 試験):健康被験者を対象としたテゼペルマブの安全性、忍容性及び PK を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、反復投与試験(投与期間 Q28D:57日間 Q14D:71日間 Q7D:78日間)

表 5 反復投与時のテゼペルマブの PK パラメータ (平均 [SD]) -0390 試験及び 1183 試験

Study	Dosing	N <sup>a</sup>	t <sub>1/2,z</sub> (days)	t <sub>max</sub> <sup>c</sup> (First dose) (days)	C <sub>max</sub> (First dose) (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>c</sup> (Last dose) (days)	C <sub>max</sub> (Last dose) (µg/mL)	AUC <sub>tau</sub> (First dose) (day * µg/mL)	AUC <sub>tau</sub> (last dose) (day * µg/mL)	AR_AUC <sub>tau</sub>	AR_C <sub>max</sub>
0390	SC 35 mg Q4W	6/5	NA	6.67 (2.90-6.96)	3.70 (1.16)	6.92 (2.86-7.33)	6.29 (2.02)	78.9 (23.4)	136 (35.9)	1.82 (0.262)	1.79 (0.392)
	SC 105 mg Q4W	5-6 <sup>b</sup> /3	NA	2.98 (2.93-6.96)	10.7 (3.13)	2.99 (2.95-6.96)	16.6 (2.02)	237 (50.5)	333 (28.8)	1.64 (0.0883)	1.66 (0.0901)
	SC 210 mg Q4W	6/5	NA	4.92 (2.86-6.92)	23.6 (9.50)	6.96 (2.89-7.00)	37.4 (17.5)	481 (171)	799 (338)	1.59 (0.242)	1.59 (0.288)
	SC 210 mg Q2W	6/6	NA	2.95 (2.91-7.00)	23.8 (5.40)	2.77 (2.71-6.75)	63.8 (13.5)	263 (49.2)	787 (180)	2.89 (0.892)	2.84 (0.965)
	SC 210 mg QW	7/5	NA	6.83 (2.79-6.88)	18.0 (4.58)	3.1 (2.75-6.83)	117 (45.6)	84.3 (34.9)	732 (224)	8.23 (1.93)	6.74 (1.69)
	IV 700 mg Q4W	6/5	NA	4.00 [hours] (1.13-4.17)	294 (48.2)	3.97 [hours] (1.17-4.03)	370 (74.9)	2980 (395)	4050 (1270)	1.34 (0.314)	1.30 (0.176)
1183	IV 700 mg Q4W	16/14	28.0 (4.2)	2.1 [hours] (1.0-5.2)	262 (73)	2.0 [hours] (1.1-5.0)	325 (81)	2730 (700)	4420 (1250)	1.64 (0.25)	1.31 (0.25)

<sup>a</sup> N for first/last dose

<sup>b</sup> N = 6 for t<sub>max</sub> and C<sub>max</sub>; N = 5 for AUC<sub>tau</sub>

<sup>c</sup> t<sub>max</sub> reported as median (minimum to maximum range)

AR, Accumulation ratio based on AUC<sub>tau</sub> or C<sub>max</sub>; AUC<sub>tau</sub>, Area under the concentration-time curve over the dosing interval; C<sub>max</sub>, Maximum observed concentration; IV, Intravenous; N, Number of subjects summarised; NA, Not applicable; QW, Weekly; Q2W, Every 2 weeks; Q4W, Every 4 weeks; SC, Subcutaneous; SD, Standard deviation; t<sub>1/2,z</sub>, Elimination half-life during terminal phase; t<sub>max</sub>, time to maximum observed serum concentration.

Sources: Table 10-1 in the Study 0390 CSR in Module 5.3.3.1; Table 11-3in the Study 1183 CSR in Module 5.3.4.2.

SC 210 mg Q4W:

$$\text{AUC}_{\tau}(\text{last dose})/\text{AUC}_{\tau}(\text{First dose})=799/481=1.66$$

$$\text{C}_{\text{max}}(\text{last dose})/\text{C}_{\text{max}}(\text{First dose})=37.4/23.6=1.58$$

(AR\_AUC<sub>tau</sub> 及び AR\_C<sub>max</sub> の値とも同様)

➤ 蓄積係数は、おおむね算出値と一致

② p.57 第 III 相国際共同臨床試験 (NAVIGATOR 試験)

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

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)

Ctrough (投与 12 週時) / Ctrough (投与 4 週時) = 20.7 / 11.5 = 1.8

➤ 蓄積率は、およそ 1.8

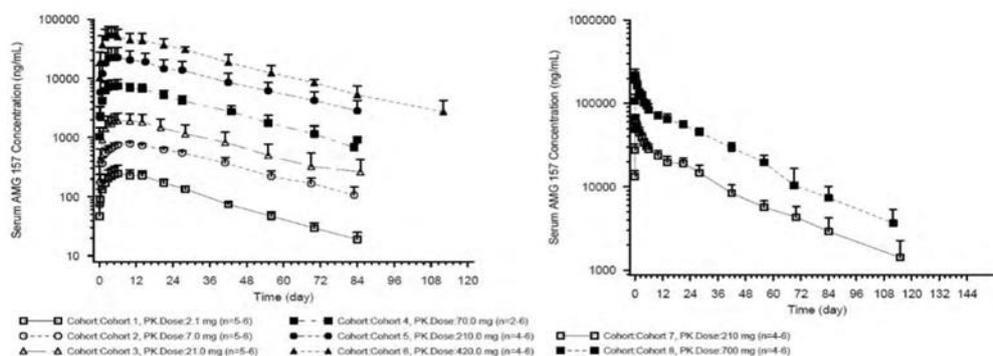
上述の 0390 試験結果と概ね一致

参考 1:

④臨床薬理 p.26(92) 2.7.2.3.2.1 単回投与時の PK

テゼペルマブの単回投与時の PK は、健康成人を対象に 0620 試験 (2.1~420 mg SC、210~700 mg IV)、0003 試験 (35~280 mg SC) 及び PATH-BRIDGE 試験 (210 mg SC) で、青年期の軽症から中等症の喘息患者を対象に 0002 試験 (140 mg SC) で評価されている。SC 又は IV 単回投与時のテゼペルマブの血清中濃度-時間プロファイルは、検討された用量範囲において線形性を示した。(図 1)

図 1 健康被験者におけるテゼペルマブ単回投与時の血清中濃度-時間プロファイル (平均+SD、片対数表示、SC [左]、IV [右]) -0620 試験



➤ テゼペルマブの CL<sub>tot</sub> は線形性を示している。算出の蓄積係数が実測値とほぼ一致することを裏付ける。

参考 2:

②p.56 日本人健康成人に本剤 35、105、及び 280 mg を皮下单回投与したときの薬物動態パラメータ

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 <sub>max</sub> (day) <sup>a)</sup>	7.000 (3.000, 10.04)	8.515 (5.000, 14.03)	10.04 (7.000, 14.03)
C <sub>max</sub> (µg·day/mL)	5.193 ± 0.8191	15.67 ± 1.722	39.74 ± 7.809
AUC <sub>last</sub> (µg·day/mL)	188 ± 26.6	633.7 ± 59.5	1544 ± 145.7
AUC <sub>∞</sub> (µg·day/mL)	207.2 ± 32.94	718 ± 78.04	1612 ± 157.7
t <sub>1/2</sub> (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)

➤ s.c と i.v の t<sub>1/2</sub> が大きく変わらないことから、s.c 投与において、flip-flop 現象 (吸収速度 < 消失速度) は認められていないと考えられる。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 = (4~5) × t<sub>1/2</sub> = (4~5) × 24.5 days ≒ 3~4 ヶ月 (12~16 週)

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

② p.57 第 III 相国際共同臨床試験 (NAVIGATOR 試験)

～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。

➢ 実データと一致

承認用法・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。

PK の観点から、維持量よりも多い負荷用量を設定した方が速やかに定常状態に到達可能と考えられるが、あえて負荷用量を設定しなかった理由は記載されていない。

**【病態の変化に伴う薬物動態の変化】**

＜肝機能低下患者での薬物動態＞

②p.60 (2) 肝機能障害の影響

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。

⇒従って、肝機能低下時の評価はしなかった

＜腎機能低下患者における薬物動態＞

②p.60 (1) 腎機能障害の影響

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。

⇒従って、腎機能低下時の評価はしなかった

**【薬力学に関する検討】**

参考資料⑤ Ly N, Zheng Y, Griffiths JM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of tezepelumab to guide phase3 dose selection for patients with severe asthma.

The Journal of Clinical Pharmacology 2021, 61(7) 901–912 DOI: 10.1002/jcph.1803

＜概要＞

PK-PD モデルでは、4 週間ごとに 210mg を皮下投与することで、AER および FeNO に対するテゼペルマブの最大薬効  $\approx 90\%$  に関連すると予測された。これ以上の増量は、臨床的に意味のある追加的な治療効果をもたらさないと予想された。これらの結果は、重症喘息を有する成人および青年を対象としたテゼペルマブの第 3 相試験の用量として、210mg を 4 週ごとに皮下投与することを支持するものである。

<最終 PK-AER モデルと PK-FeNO モデルから推定されたテゼペルマブ PK パラメータ>

**Table 4.** Estimated Tezepelumab PK Parameters From the Final PK-AER and PK-FeNO Models

Parameters	Estimate (% RSE)	95%CI <sup>a</sup>	Interindividual Variability (% RSE) [CV%]
<b>PK-AER model</b>			
Baseline hazard (log hazard)	-6.73 (1.87)	-6.98 to -6.48	—
E <sub>max</sub> (ratio)	0.292 (16.5 <sup>b</sup> )	0.196-0.435	—
EC <sub>50</sub> (μg/mL)	1.71 (193 <sup>b</sup> )	0.23-12.8	—
Effect of ≥3 prior exacerbations on baseline hazard (log hazard) <sup>c</sup>	1.46 (9.93)	1.18-1.744	—
<b>PK-FeNO model</b>			
Baseline FeNO (ppb)	21.1 (1.1 <sup>b</sup> )	19.7-22.6	0.483 (7.24) [69.5]
E <sub>max</sub> (ratio)	0.722 (9.9 <sup>b</sup> )	0.678-0.769	0.125 (22.6) [35.4]
EC <sub>50</sub> (μg/mL)	2.50 (37.9 <sup>b</sup> )	1.27-4.93	—
Residual variability (CV%)	35.7 (1.30)	34.8-36.6	—
Effect of baseline eosinophil count on:			
Baseline FeNO (log ppb/cell/mL) <sup>d</sup>	0.00076 (13.2)	$5.64 \times 10^{-4}$ to $9.56 \times 10^{-4}$	—
E <sub>max</sub> (1/cell/mL) <sup>e</sup>	-0.00045 (16.9)	$-6.03E \times 10^{-4}$ to $-3.03 \times 10^{-4}$	—
Effect of baseline periostin on baseline FeNO (log ppb/ng/mL) <sup>d</sup>			
Correlation of individual variability estimate between baseline and E <sub>max</sub>	-0.168 (16.0)	$4.90 \times 10^{-3}$ to $1.51 \times 10^{-2}$	—
		-0.221 to -0.115	—

AER, asthma exacerbation rate; CI, confidence interval; CV, coefficient of variation; EC<sub>50</sub>, drug concentration producing half of the maximal drug effect; E<sub>max</sub>, maximal drug effect; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; PK, pharmacokinetic; ppb, parts per billion; RSE, residual error; SE, standard error.

<sup>a</sup>The 95%CI was calculated using the mean ± 1.96 × SE.

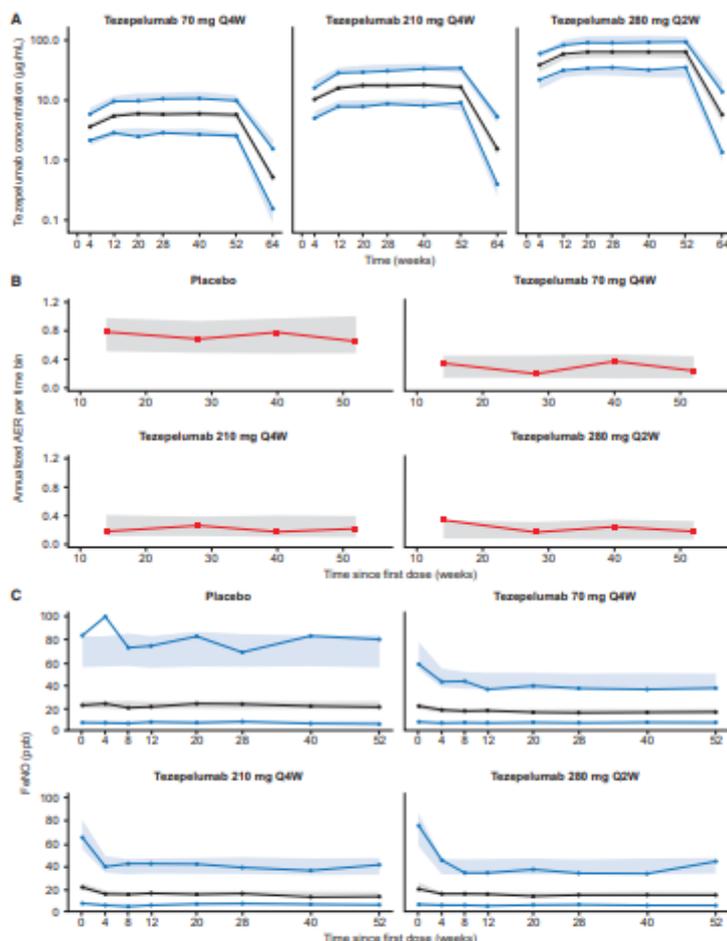
<sup>b</sup>% RSE was based on the log-transformed parameter value.

<sup>c</sup>The covariate effect of ≥3 prior exacerbations on baseline hazard was modeled as:  $LBASE = LBASE_{typ} + \theta_e$ , where LBASE<sub>typ</sub> is the typical baseline hazard value of an individual with <3 prior exacerbations, and  $\theta_e$  is the difference in baseline hazard value for an individual with ≥3 prior exacerbations compared with the typical value.

<sup>d</sup>The covariate effect of a given biomarker on baseline FeNO level was modeled as  $\log(BASE) = \log(BASE_{typ}) + \theta_e \cdot (cov - cov_{ref})$ , where BASE is the baseline FeNO value, BASE<sub>typ</sub> is the typical value of FeNO baseline at the reference covariate, and  $\theta_e$  is the coefficient that represents the covariate effect on the BASE.

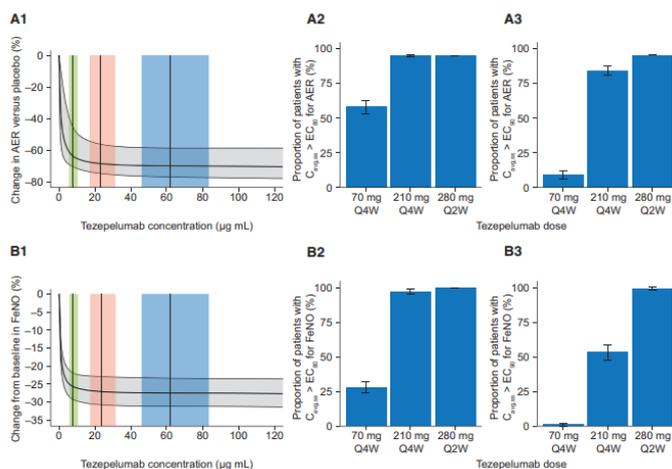
<sup>e</sup>The covariate effect of a given biomarker on the maximum effect was modeled as  $\log(E_{max}) = \log(E_{max,typ}) + \theta_e \cdot (cov - cov_{ref})$ , where E<sub>max</sub> is the maximum effect value, E<sub>max,typ</sub> is the typical value of the maximum effect at the reference covariate, and  $\theta_e$  is the coefficient that represents the covariate effect on the E<sub>max</sub>.

<図1:テゼペルマブの暴露-反応関係と、EC80 及び EC90 を超える定常状態 平均濃度を達成する患者の予測割合>



**Figure 1.** Visual predictive checks of (A) tezepelumab serum concentrations, (B) longitudinal annualized asthma exacerbation rate, and (C) longitudinal FeNO response from the phase 2b PATHWAY study A and C. Black lines show the observed median and the gray-shaded regions represent the 90% confidence intervals of the model-predicted median responses. Blue lines show the observed 10th and 90th percentiles, and the blue-shaded regions represent the corresponding 90% confidence intervals of the model-predicted 10th and 90th percentiles. B. Solid red squares and red lines show the observed annualized AER, and gray-shaded regions represent the 90% confidence intervals of the model-predicted annualized AER. AER, asthma exacerbation rate; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; ppb, parts per billion.

<図 2: テゼペルマブの暴露-反応関係と、EC80 及び EC90 を超える定常状態 平均濃度を達成する患者の予測割合>



**Figure 2.** Exposure-response relationship for tezepelumab and the predicted proportions of patients achieving steady-state average concentrations greater than the  $EC_{80}$  and  $EC_{90}$ . (A1, B1) Tezepelumab concentration-response relationships for AER and FeNO reduction, respectively. The solid black line and gray shading show the simulated mean percentage reductions in AER and FeNO, respectively, across a range of tezepelumab concentrations, and the associated 90% confidence intervals reflect the uncertainties in the PK-PD model parameters. The green, red, and blue boxes show the model-predicted medians and interquartile ranges of simulated  $C_{avg,ss}$  for tezepelumab 70 mg every 4 weeks, 210 mg every 4 weeks, and 280 mg every 2 weeks, respectively, from the PK model (100 trial simulations with 200 individuals per trial). (A2, A3) Proportions of individuals with  $C_{avg,ss} > EC_{80}$  (6.84 µg/mL) and  $> EC_{90}$  (15.4 µg/mL), respectively, for AER. (B2, B3) Proportions of individuals with  $C_{avg,ss} > EC_{80}$  (10 µg/mL) and  $> EC_{90}$  (22.5 µg/mL), respectively, for FeNO. AER, asthma exacerbation rate;  $C_{avg,ss}$ , average concentration at steady state;  $EC_{80}$ , drug concentration producing 80% of the maximal drug effect;  $EC_{90}$ , drug concentration producing 90% of the maximal drug effect; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; PK, pharmacokinetic.

以上の参照資料⑤によると、

- テゼペルマブ濃度と喘息増悪率(AER)、呼気中一酸化窒素分画(FeNO)レベルの関係を表すモデルをそれぞれポアソン対数正規数と直接反応のモデルを用いて解析し、最大効果の半分をもたらすテゼペルマブ濃度(EC50)をNONMEMを用いたPPK解析で推定、表4に以下の通り記載されている。

- ◆ AER  $EC_{50} = 1.71$  (95%CI 0.23-12.8) µg/mL
- ◆ FeNO  $EC_{50} = 2.50$  (95%CI 1.27-4.93) µg/mL

一方、図 1\_A 210 mg Q4W のグラフ中の血中濃度 C と比較すると、両項目とも、投与 4 週目の時点で  $EC_{50} < C$  となっており、初回投与後に既に効果がほぼプラトー(最大値)になっているものと推定される。

図 1\_B: AER のグラフに関しては投与 12 週目からのデータしか載っていないため判断できないが、

図 1\_C: FeNO のグラフについては、投与 4 週目の時点で既に効果が最大となり、52 週まで継続する傾向が見取れる。

- この様に、210 mg Q4W では初回投与後から最大の効果が期待できる血漿中薬物濃度が確保できる。一方、PK の特徴付けから、血漿中薬物濃度は 12 週で定常状態に達する。すなわち、テゼスパイアは血漿中薬物濃度と効果がパラレルに変動しないことから負荷投与は必要なく、承認用量を等間隔で投与することは妥当であると判断した。
- 図 2 より、70 mg Q4W は暴露-反応曲線のプラトーに近いが完全ではなく、他の用量よりも AER 及び FeNO に対する効果が劣っていることが見て取れる。210 mg Q4W では >95% の患者が  $EC_{80}$  に達すると予測され、>80% および 50% の患者がそれぞれ AER 及び FeNO の  $EC_{90}$  に達すると予測された。FeNO の  $EC_{90}$  を達成する割合は、280 mg Q2W でより大きかったが、210 mg Q4W での治療が AER に対する最大薬物効果の >90% をもたらすと予測されたため、280 mg Q2W を選択することで臨床的に意味のある効果の改善をもたらすとは考えられなかった。以上のことから、承認用量を 210 mg Q4W とすることについては妥当であると判断した。
- 安全性に関しては、「すべての 3 用量で忍容性が認められ、治療群間で有害事象の発生率が類似していたことを示した」との記載があり、投与量 210mg が選択されたことに問題はないと考えられた。

#### ④申請資料概要

##### 2.7.6.2.4.1 試験方法(抜粋)

###### 試験デザイン

本試験は、OCS 依存性重症喘息の成人患者を対象に、OCS の減量に対するテゼペルマブ **210 mg Q4W** 皮下投与の有効性を評価するようデザインされた多施設国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 III 相試験であった。

##### 2.7.6.2.1.5 薬力学の結果

テゼペルマブ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。これらの低下は投与 2 週目までに認められ、経時的に維持された。テゼペルマブは血清総 IgE を漸進的に低下させ、投与 52 週目まで低下が継続した。

##### 2.7.6.2.4.5 薬力学の結果

テゼペルマブ群はプラセボ群と比較して、遅くとも投与 4 週目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。テゼペルマブ群の血清総 IgE 値は、投与期間の 48 週間にわたって徐々に低下した。

以上の参照資料④の情報から、

- テゼペルマブ投与群 承認用量(SC210mg Q4W)では血中好酸球数、血清総 IgE 値、FeNO、血清中 IL-5 濃度、及び血清中 IL-13 濃度が低下、投与 2 週目(遅くとも投与 4 週目)までに低下し、経時的に持続した。この結果は、上記の参照資料⑤での考察と矛盾しなかった。

### 文献評価シート

薬物名 (一般名) : テゼペルマブ (遺伝子組換え) 製剤

製品名 (医薬品名) : テゼスパイア®皮下注

論文名 : Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. New England Journal of Medicine, 384(19), 1800-1809. PMID: 33979488

参考資料 STUDY PROTOCOL として発表された論文 : NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. Respir Res 2020; 21: 266.

(以後、STUDY PROTOCOL として記載)

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
<b>Introduction</b> 1. 研究目的の記載があるか。	■Y □N □NA	p1801 Introduction 最後のパラグラフに記載あり。
<b>Introduction の限界点</b> ・既存の生物学的製剤は重度喘息患者、特に非アレルギー性または非好酸球性の喘息には適さないこと (引用あり)から、より適用範囲の広い治療が必要と背景を述べ、TSLP に特異的に結合して効果を示すテゼペルマブが、PATHWAY 試験 (第2相試験) において対プラセボで 71%以上の増悪率の低下を示したこと、炎症性バイオマーカーのベースラインレベルやアレルギーの状態に関係なく増悪を減少したことを述べ、さらに調査するために研究を実施したと述べており、目的は書かれている。 ・ディスカッションまで読み進めても、「非アレルギー性または非抗酸球性の患者への適応可能性」を主張したいという思惑が伝わる。 ・アブストラクトでは、「有効性と安全性にさらなる評価が必要」としてディスカッションまで一貫しており、		

研究の目的と完全に一致している。同じ NAVIGATOR 試験では、STUDY PROTOCOL が 2020 年 10 月に公開されているので、本論文が NAVIGATOR 試験における速報かつ総括的な結果報告と考えることができる。

・そう考えると、Introduction で示される「非アレルギー性または非抗酸球性の患者への適応可能性」を主軸にしたような書き振りは違和感がある。

Method		
<p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。</p> <p>研究施設については Appendix 参照 (日本からの参加施設複数あり)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p1801 Method の TRIAL DESIGN の冒頭 2 行</p>
<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p1801 Method の PATIENTS 全文 一応記載はあるが概要のみで、STUDY PROTOCOL や Protocol を合わせて確認する必要がある。 除外基準が論文中に全く記載されていない。</p> <p>Protocol ( p.36 (120) ) 5.2 Exclusion criteria に除外基準が詳細に書かれている。</p>
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p1801 Method の TRIAL DESIGN 詳細な設定は STUDY PROTOCOL を参照するよう引用している。 併用薬や、生活、効果測定は本文中に記載ないが、Protocol に詳細に記載あり。</p> <p>wash-out 期間は前段の Patient に記載あり。</p> <p>喘息コントロール質問票 - 6 (ACQ-6) スコア、週間平均喘息症状日記 (ASD) スコアについては、どちらも患者の主観バイアスが問題となりそうだが、どちらも過去に信頼性は評価の上、一般化可能とされていることから、客観的な判定方法として問題ないと考ええる。</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p> <p>主要評価項目：全体集団における 52 週までの AAER (年間喘息増悪率)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p1802 の左、END POINT に記載。 詳細は Appendix に記載</p> <p>Fuhlbrigge, Peden, Apter, et al.(2012)によると、喘息増悪のアウトカムとして、1 年間にわたる研究においては、年率を使用することを推奨しており、有効性の評価として妥当と言える。</p> <p>副次評価項目についても、コントロールされていない重症喘息を治療するためのアルゴリズムと題した、Zervas, Samitas, Papaioannou, et al. (2018)より、重症喘息患者の病態を判定し、治療を検討す</p>

		る際の代替マーカーが不可欠であるとして記載されるものが採用されており、妥当性を確認した。
6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	■Y □N □NA	疾患の重症度を判定するための EFV1、一般化を検討する際に必要となる、ベースラインの評価項目である血中好酸球数、FE <sub>NO</sub> レベル、血清 IgE については、一般的に評価指標として用いられるものであり、主観的なバイアスを含むものではないため、重症度を判定するための指標としては問題なし。(Zervas, Samitas, Papaioannou, et al. (2018)も参照)
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	□Y □N ■NA	該当なし
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。  α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。 目標症例数：各群 530 例 ・ Primary endpoint α：1%（両側） 検出力：>99% 事前に設定した差：相対比 0.5 プラセボ群の AAER を 0.9 回/人・年と推定  ・ Key secondary endpoints α：5%（両側） 検出力：≥90% 事前に設定した差：記載なし	■Y □N □NA	p1802 の右の STATISTICAL ANALYSIS に記載
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。	□Y ■N □NA	STUDY PROTOCOL に、重症喘息における生物学的製剤を対象とした他の臨床研究（オマリズマブ、デュピルマブ）で、「AAER の 50%減少」が実証されていることを述べているが、本論文中には記載なし。 第 2 相試験の結果 71%減少より控え目な設定になっている。 また、臨床的に意味があるかについて、Protocol においても、根拠等を述べる記載は見当たらず。
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	□Y □N ■NA	該当なし
11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。	■Y ■N □NA	本文中への記載なし 試験は、ダブルブラインドとされている。  Protocol p.45(120) Ensuring blinding : Tezepelumab と placebo が 見た目では区別ができない  独立審査委員会、データ安全性監視委員会の設置あり
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	■Y □N □NA	p1902 の右の STATISTICAL ANALYSIS に記載 多重性の考慮やその他詳細は

		Appendix、Protocol などに記載
13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	■Y □N □NA	p1808 の右 考察の後に、関係者の報酬等について詳細に記載あり。  データ解析、データマネジメント等 AstraZeneca が関与
<b>Method の限界点</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>本文中には方法の詳細な記載がなく、先に <b>STUDY PROTOCOL</b> が報告されていること、<b>Protocol</b> があることから、そちらを参照としている部分が多く、方法の妥当性について議論するだけの情報が十分に記載されていない。</li> <li>事前に設定した臨床的に意味のある差の設定が曖昧であるが、他に <b>TSLP</b> をターゲットとした薬剤がない状況下においては他の生物学的製剤（オマリズマブ、デュピルマブ）の臨床研究結果を参考にするのは仕方がないところか。</li> <li>メーカー主導の試験。</li> <li>地理的地域によって、入院や <b>ER</b> へのアクセス具合が異なるかもしれない。</li> </ul>		

<b>Results</b>		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。	■Y □N □NA	Table.1 および Supplementary Appendix (p7 Figure S1) にフロー図あり。 p1803 の左 RESULTS の PATIENT に概略の記載あり
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	■Y □N □NA	本文には記載なし  Supplementary Appendix (p7 Figure S1) のフロー図に記載あり。 脱落については許容範囲（組み入れ数設定時に、脱落率 10%を想定している）
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 2017年11月23日から2020年9月8日まで	■Y ■N □NA	p1801 Method の TRIAL DESIGN に研究期間のみ記載あり。
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	■Y □N □NA	p1801 Method の TRIAL DESIGN に終了日の記載あり。
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	■Y □N □NA	Table1 に人口統計学的特徴と臨床的特徴の記載あり。ただし、人口学的特徴の種差については、白人以外の割合を示すのみ。 示される人口学的特徴、臨床的特徴については、両群間に問題となるような大きな差は見られない。
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。	■Y □N □NA	p1803 Patients 4 行目～ Supplementary Appendix (p7 Figure S1) より、有効性、安全性の解析集団は FAS  Protocol p287 の解析計画書 (SAP) 2.1 Definition of analysis sets の 2.1 Definition of analysis sets に、有効性解析は ITT 原則に従い FAS と明記しており、次の 2.1.2 Safety analysis set に、有効性解析の母集団を対象としていることから、FAS

<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。 平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>である。 Figure1（主要エンドポイント）、Table2（副次エンドポイント）に記載あり</p>
<p>21. 解析で得られるP値が記載されているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p1803 Primary End Point 右上から3行目 Secondary End Points Table2に記載</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p1805の左下のSAFETYに記載あるが、概要のみ。 詳細はAppendix Table S6～10</p>

#### Result の限界点

- ・ 主要評価項目である全体集団における 52 週までの AAER（年間喘息憎悪率）はプラセボとの相対比 0.44 (95%CI:0.37-0.53)であり事前に設定した差をほぼ達成している。
- ・ Figure1 のサブグループの結果では好酸球数が多い集団で効果が高い傾向が示されている。
- ・ 本試験は 52 週の試験であることから、より長期での試験結果も考慮する必要あり。
- ・ 経口 GC 使用の患者が、両群共に 1 割未満
- ・ 組み入れの年齢を 12 歳～80 歳と設定しているが、実際には小児・高齢者の参加がほとんどない。

Discussion		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>結果の概要を繰り返すのみで、得られた差に対する臨床的意義については述べていないように思う。 安全性については、有意差を述べるのみで、考察として臨床的な視点での見解が示されていない。</p>
<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>PATHWAY 試験と同様の結果が得られたことで一般化可能であることを示し、また、他の生物学的製剤が、好酸球数 150/μml 未満の患者で効果を示していないことを述べ、得られた結果から、PATHWAY 試験と同様に、広範な患者への適用において効果が得られていることを述べているのは妥当。 一方で、組み入れ基準と実際に組み入れられた患者集団に偏りがあることに注意</p>
<p>25. 試験の限界について記載があるか。  バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>記載なし  ・ 試験の期間が 52Ws と限られる ・ 喫煙者や併存疾患を有する患者 COPD 等) は除外されている(protocol p.36(120)～) ・ 12 歳からの若年層の組み入れがほとんどない。 ・ 高齢者も同じく少ないことが記載されていない</p>
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p1809 に記載。 最後の 2 つの段落に記載される内容では、イントロダクションで曖昧に記載されているものの、NAVIGATOR 試験の目的と合致する結論は導か</p>

		<p>れている。</p> <p>研究結果に対する考察を裏付けるため、病態に関する関連論文を引用しているのは、結果を左右するような他の関連試験結果を引用して結論を導くのと異なるため、許容できる。</p> <p>ただし、「現在利用可能な生物学的製剤は、血中好酸球数が150 細胞/<math>\mu</math>L 未満の患者の増悪を一貫して軽減することは示されていません」とイントロダクションおよびディスカッションで述べている広範な患者において期待する効果については、プラセボ対照比較でのみ導き出せることではなく、標準薬との比較試験が必要と考えるが、作用機序から効果が期待できない患者への適用となると倫理的な問題もあり、まずは詳細なサブ解析が必要ではないか。</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Discussion の限界点

・「テゼペルマブは、血中好酸球数と FE<sub>NO</sub> および IgE のレベルを同時に低下させました。これらの所見は、この薬剤が複数の炎症経路を抑制することを示唆しています。」と記しているが、同一患者での同時低下なのか、統計解析後の全体的な評価なのか読み取れず、本当にそこまで言える結果なのかは疑問。また、この部分を含む、広範な患者への適応可能性については、他薬剤との比較対照試験が求められるところだが、詳細なサブ解析および必要に応じた追加試験が必要ではないかということ、限界点・展望として述べる必要があるか。

- ・12 歳からの若年層の組み入れがほとんどないことに加えて、高齢者の組み入れもほとんどない。
- ・喫煙者や併存疾患を有する患者 COPD 等) は除外されていることに注意。
- ・経口 GC の使用患者の参加が少ない (1 割未満) ことに注意。限界点に述べられていない。

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

## 審査報告書評価シート

薬物名(一般名):テゼペルマブ(遺伝子組換え)

製品名(医薬品名):テゼスパイア®皮下注 210mg

参考資料:

審査報告書:令和4年8月9日(審査報告(1)令和4年2月4日、審査報告(2)令和4年8月8日)、添付文書(2023年8月改訂(第2版))、医薬品リスク管理計画書(令和5年8月25日)

<承認審査の評価>

### ①審査の概要

#### 1. 有効性

7.R.2 有効性について 07 試験及び09試験の審査結果から

申請者(p.27に記載)

・国際共同第Ⅲ相試験(07試験:NAVIGATOR試験)

対象患者:中用量又は高用量のICS 及びその他の1剤以上の長期管理薬を使用してもコントロール不良な喘息患者

<p>主要評価項目:投与52週時までの年間喘息増悪発現率</p> <p>・海外第Ⅲ相試験(09試験:SOURCE試験)臨床的意義を補足目的</p> <p>対象患者:高用量のICS、LABA及びOCSを使用してもコントロール不良な喘息患者</p> <p>主要評価項目:投与48週時における OCS用量のベースラインからの減量区分別の被験者の割合</p>
<p>機構(p.29に記載)</p> <p>専門委員(p.42に記載)</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 第Ⅲ相国際共同臨床試験(NAVIGATOR試験)</p>
<p>意見</p> <p>・機構の判断はおおよそ妥当。09試験において、統計学的に有意差が認められなかったが、公表されている類薬の試験と比較して、群間差が認められにくかったことを述べていることに違和感がある。</p> <p>・機構はOCSによる基本治療を必要とする喘息患者に対する有効性は否定されないと判断されているものの、治療目標として重要な年間喘息増悪発現率についても、07試験,09試験いずれもプラセボ群との統計学的有意差は認められていないことに注意が必要ではないか(表37より 07試験,09試験におけるプラセボとの比は、夫々0.69 [95%CI:0.44, 1.09]、0.72[95%CI:0.41, 1.26] ) また、07試験と09試験夫々の主要評価項目が異なっていること、試験期間が異なることに注意する。</p> <p>・07試験におけるOCS使用被験者は、本薬群・プラセボ群いずれも組み入れ患者の一割に満たない。</p> <p>・09試験では、プレドニゾン7.5mg相当未満のOCSを使用している患者は組み入れられておらず、当該患者における本剤の有効性は不明である。</p> <p>・以上の懸念があることから、OCSを基本治療薬で使用する患者に対する本剤の使用には注意を要する。また一方で、09試験の結果から、審査時の段階ではOCSを使用してもコントロール不良の患者に本剤の併用を推奨するものでもないと考えられる。今後の臨床試験の結果を注視する必要があるのではないかと。</p>

## 2. 安全性

### 7.R.3 安全性について

01試験及び07試験の併合集団(以下、「プラセボ対照併合集団」)並びに 01試験、07試験及び19試験の併合集団(以下、「第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団」)の解析結果等に基づいて(表38)

#### 7.R.3.1 感染症

<p>申請者(p.31に記載)</p>
<p>機構(p.32に記載)</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.2 寄生虫に感染している患者</p> <p>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。TSLPI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。</p>
<p>意見</p> <p>・申請者は寄生虫に感染している患者への注意喚起と共に、投与中に感染した場合の対応についても記載されている。機構においては、販売後の調査等において引き続き検討する必要があるとの見解は妥当と考える。</p>

#### 7.R.3.2 悪性腫瘍

<p>申請者(p.32に記載)</p>
---------------------

機構 (p.32に記載)
添付文書における記載 (該当箇所があれば抽出) 記載なし
意見 ・機構の見解は妥当であると考え

### 7.R.3.3 過敏症

申請者 (p.32に記載)
機構 (p.32に記載)
添付文書における記載 (該当箇所があれば抽出) 11. 副作用 11.1 重大な副作用 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。
意見 ・過敏症について申請者・機構ともに、注意喚起する必要があるとの見解は妥当と考える。 ・添付文書に重篤な過敏症状に対応できる専門医がいる医療施設等での使用とは記載されていない。具体的な処置についての記載がない。

### 7.R.3.4 注射部位反応

申請者 (p.33に記載)
機構 (p.33に記載)
添付文書における記載 (該当箇所があれば抽出) 11.1 重大な副作用 11.2 その他の副作用 注射部位 注射部位反応 (紅斑、腫脹、疼痛等)
意見 ・申請者と機構の捉え方の違いに違和感がある ・機構の見解は妥当

### 審査報告 (2) 1.11.1 本剤長期投与時の安全性に係る追加情報

海外継続投与試験 (D5180C00018試験) において、本剤投与による死亡及び重篤な心臓障害

申請者 (p.41に記載)
機構 (p.42に記載) 専門委員 (p.43に記載)
添付文書における記載 (該当箇所があれば抽出) 11.1 重大な副作用 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。

## 意見(

- ・機構、専門委員の見解は妥当
- ・申請者は、因果関係不明としたが、機構・専門委員の評価を踏まえRMPIに記載している。RMPIに記載し、引き続きの注意を促しているのは妥当。

### 3. その他

#### 7.R.5 効能・効果について

##### 申請者

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)

##### 機構(p.35に記載)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

##### 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)

##### 意見

- ・その他の長期管理薬には、OCSが含まれる。07試験のOCS使用被験者は一割に満たず、09試験ではPSL換算で7.5mg/d未満の患者は組み入れられていない。これらの情報が添付文書に記載されていてもよかったのではないか。
- ・09試験(SOURCE試験)の概要や結果も添付文書に記載されているとよかったかもしれない。

#### 7.R.6 用法・用量について

##### 申請者(p.36に記載)

##### 機構(p.36に記載)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

##### 6. 用法及び用量

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

##### 意見

- ・審査内容を反映した記載がされている。
- ・12歳以上が対象とされているが、小児の臨床試験での組み入れ数が少ない。07試験の組み入れ患者の年齢相は広く設定されているものの(12歳~80歳)、実際の組み入れ患者は12歳からの若年層が極めて少なく、高齢者も少ない。これら患者層への投与の可否は慎重に行われるべきである。(参考:09試験の組み入れ患者の年齢:53.5歳(12.1:SD)ClinicalTrials.gov\_NCT03406078)

### 4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

#### 7.R.4.1 臨床的位置付けについて

##### 申請者(p.33に記載)

##### 機構(p.35に記載)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

##### 5. 効能又は効果に関連する注意

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。

##### 意見

- ・審査内容を反映した記載がされている。
- ・国内の最新のガイドラインが公開されていない。

7.R.4.2 投与対象について

申請者 (p.34 に記載)
機構 (p.35 に記載)
添付文書における記載 (該当箇所があれば抽出) 記載なし
意見 ・投与対象については明確な指標がないため、どのような患者に追加投与すべきか悩ましい。 ・他のバイオ製剤との違い (選択基準) の記載がないので、誤解を招かないような記載があったほうがよい。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目 (重篤な過敏症)
評価 (企業と PMDA でのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討) 妥当

2. 重要な潜在的リスク

項目 (感染症、悪性腫瘍、免疫原性、心臓障害※)
評価 (企業と PMDA でのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討) 妥当

※TSLP の阻害が心臓の病態生理につながるメカニズムは知られていないものの、DESTINATION 試験において重篤な心臓障害に数値的な不均衡が認められたこと、また、心臓関連事象は、入院、持続する症状による障害、致死的な転帰等の重大な結果につながる可能性があることから、重要な潜在的リスクに設定されている。

3. 重要な不足情報

項目 (該当なし)
評価 (企業と PMDA でのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討) 長期安全性 OCS を基本治療薬としている患者への投与 12 歳からの若年層・高齢者への投与における有効性と安全性

③ コスト面の評価 (既存薬との治療費の比較)

1 本あたりの薬価: テゼスパイア® 皮下注 210mg シリンジ 176253.00 円

参考:

ゾレア®皮下注 150 mg	29147.00 円
ゾレア®皮下注 75 mgシリンジ	14812.00 円
ヌーカラ®皮下注 100 mgシリンジ	159891.00 円
小児用ヌーカラ®皮下注 40 mgシリンジ	68964.00 円
ファセンラ®皮下注 30 mgシリンジ	319342.00 円

## <総合評価>

### 【有効性に関する評価】

主な評価資料:07 試験(NAVIGATOR 試験) 09 試験(海外\_09 試験:SOURCE 試験)

評価論文:NAVIGATOR: a phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma

N Engl J Med 2021;384:1800-9. DOI: 10.1056

有効性:年間喘息増悪発現率(AAER) 試験期間:07 試験 52W 09 試験 48W(09 試験の AAER は副次評価項目)

対象患者:

- 中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬を使用しても増悪をきたす喘息患者に対して追加する治療の選択肢の一つ
- 臨床試験の結果では
  - ・喫煙者や併存疾患を有する患者(COPD 等)は除外されている。
  - ・12 歳からの若年層,高齢者(80 歳を超える年齢相は臨床試験に組み入れられていない)への有効性情報が不十分。
  - ・基本治療薬に OCS が含まれる患者の参加が少ない。(1 割未満:07 試験) また、TSLP は気管支喘息における炎症カスケードの上流に位置する上皮細胞由来サイトカインの一種であることからテゼペルマブ開始後には、OCS の減量を試みる必要があるのではないかと考えるものの、07 試験・09 試験の結果からは、速やかな減量は推奨できない。
  - ・2 型炎症関連バイオマーカー(血中好酸球数、FeNO、及び血清中総 IgE 濃度)に基づく患者選択の必要性はないと考えられるが、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断した上で投与対象を選択することが重要か。
  - ・他のバイオ製剤との比較において、選択基準が現時点では曖昧。

### 【安全性に関する評価】

- 推奨されない患者、特別注意が必要な患者  
臨床試験の結果から、
  - ・12 歳からの若年層
  - ・高齢者(80 歳を超える年齢相は臨床試験に組み入れられていない)
- 使用する際の注意事項
  - ・OCS の急な減量は避ける。
  - ・テゼペルマブ継続の可否の定期的な評価
  - ・感染症(寄生虫感染の有無は投与開始前に要確認)、悪性腫瘍、免疫原性、心臓障害  
これらの潜在的リスクに注意
- 「本剤は長期投与が想定される薬剤であり、長期間にわたり TSLP のシグナル伝達を抑制することによる感染症、悪性腫瘍等の発現リスクは現時点では明確ではない(審査報告 p.33 参照)」ことから、製造販売後の安全性情報に留意する必要がある。

### 【用法・用量について】

- ・負荷投与、用量調節は不要