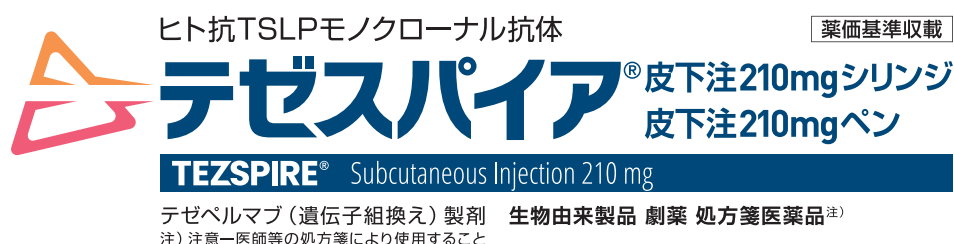


テゼスパイア®皮下注210mgシリンジ・ペン 臨床成績と投与に際しての注意事項



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。

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

目次

はじめに	2
テゼスパイアの作用機序	2
効能又は効果	3
用法及び用量	3
投与に際しての注意事項	3
臨床試験で認められた安全性情報	4
臨床成績:NAVIGATOR試験	10
臨床成績:PATHWAY試験	12
臨床成績:NOZOMI試験	14
臨床成績:SOURCE試験	16
臨床成績:DESTINATION試験	18
各臨床試験における選択・除外基準	22

はじめに

テゼスパイア®皮下注210mgシリンジ・ペン[一般名:テゼペルマブ(遺伝子組換え)]はヒト胸腺間質性リンパ球新生因子(TSLP)に対するヒトIgG2モノクローナル抗体です。

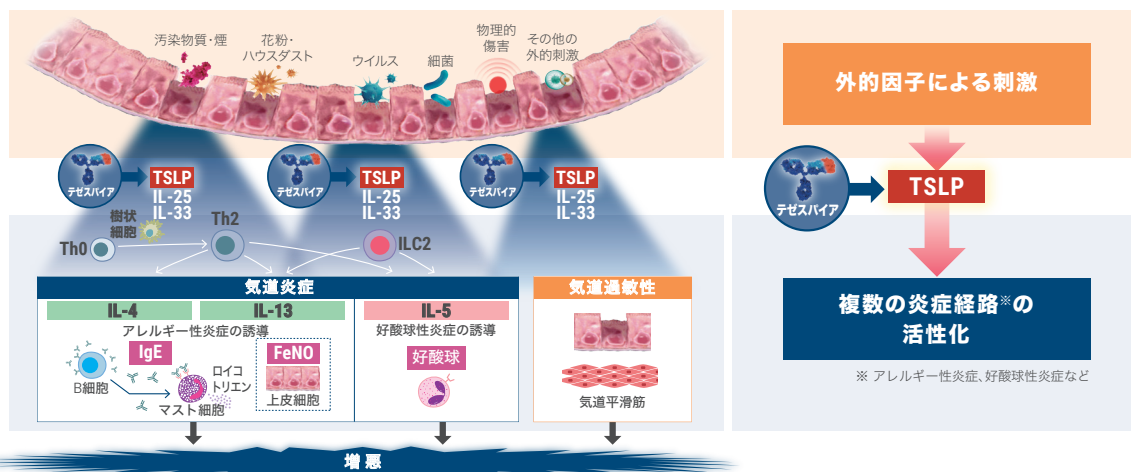
本冊子では、本剤を適正に使用していただくため、投与に際しての注意事項とテゼスパイアの臨床成績について紹介しています。本剤の使用に際しましては、最新の電子添文及び本冊子を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

テゼスパイアの作用機序

胸腺間質性リンパ球新生因子(TSLP)は、呼吸器においては主に気道上皮細胞から産生され、呼吸器感染症、アレルゲン、タバコ、排気ガス、冷気などの外的刺激によってその産生が亢進されます¹⁻⁵⁾。Th2細胞の分化及び2型自然リンパ球(ILC2)の活性化に関与し、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などの複数の炎症経路を活性化します⁶⁾。さらに、気道過敏性の亢進にも関与し⁷⁾、重症喘息患者の増悪に寄与すると考えられます⁸⁻¹⁰⁾。

テゼスパイアは、TSLPに対するモノクローナル抗体であり、TSLPとTSLP受容体の相互作用を阻害します¹¹⁻¹³⁾。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※をブロックし、さら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ます^{12,14)}。

※ アレルギー性炎症、好酸球性炎症など



監修:山梨大学医学部 免疫学講座 教授 中尾 篤人 先生

1) Han M. et al: J Immunol. 199: 1308-1318, 2017 2) Nakamura Y. et al: J Allergy Clin Immunol. 122: 1208-1214, 2008 3) Dong H. et al: Sci Rep. 6: 39559, 2016 4) Bleck B. et al: J Clin Immunol. 28: 147-156, 2008 5) Kim JH. et al: Allergy Asthma Immunol Res. 12: 684-700, 2020 6) Kabata H. et al: Mucosal Immunol. 13: 626-636, 2020 7) Zhou B. et al: Nat Immunol. 6: 1047-1053, 2005 8) Porsbjerg CM. et al: Eur Respir J. 56: 2000260, 2020 9) Malinovschi A. et al: J Allergy Clin Immunol. 138: 1301-1308, 2016 10) Kimura H. et al: Allergol Int. 70: 68-73, 2021 11) Verstraete K. et al: Nat Commun. 8: 14937, 2017 12) Gauvreau GM. et al: N Engl J Med. 370: 2102-2110, 2014 13) Corren J. et al: N Engl J Med. 377: 936-946, 2017 14) Corren J. et al: Allergy. 77: 1786-1796, 2022

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)

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。
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。

テゼスパイア皮下注210mgシリンジ・ペン 製品電子添文:「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」参照

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210mgを4週間隔**で皮下に注射する。

テゼスパイア皮下注210mgシリンジ・ペン 製品電子添文:「6. 用法及び用量」参照

投与に際しての注意事項

- **本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良又は悪化した場合**
医師の診療を受けるように患者に指導してください。
- **本剤投与中の生ワクチンの接種**
安全性が確認されていないので避けてください。
- **本剤の投与開始後におけるステロイド薬の減量・中止について**
本剤の投与開始後にステロイド薬を急に中止しないでください。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ってください。
- **寄生虫感染患者への本剤の投与について**
本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療してください。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してください。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します。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ります。
- **本剤の投与開始後にあらわれるおそれのある副作用**
以下の事象があらわれるおそれがあるため、本剤の投与開始後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切な処置を行ってください。
 - 重篤な過敏症(アナフィラキシーや発疹等)(頻度不明)
 - 心臓障害(頻度不明)
 - その他の副作用

➡ 心臓障害の詳細については4～9ページをご参照ください。

	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

テゼスパイア皮下注210mgシリンジ・ペン 製品電子添文:「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11. 副作用」参照

はじめに

テゼスパイアの
作用機序

効能又は
効果

用法及び
用量

投与に
際しての
注意事項

臨床試験で
認められた
安全性情報

臨床成績…
NAVIGATOR
試験

臨床成績…
PATHWAY
試験

臨床成績…
NOZOMI
試験

臨床成績…
SOURCE
試験

臨床成績…
DESTINATION
試験

各臨床試験
における
選択・除外基準

臨床試験で認められた安全性情報

PATHWAY試験、NAVIGATOR試験、SOURCE試験、DESTINATION試験、NOZOMI試験の5試験併合集団において、テゼスパイア群の重篤な心臓障害(有害事象)の報告数がプラセボ群と比べて多く認められました。このうち、DESTINATION試験において数値的な不均衡がみられました。

➡ 各臨床試験の概要については10～23ページをご参照ください。

● 5試験併合集団※の試験期間中における心臓障害(有害事象)の発現状況

※ PATHWAY試験、NAVIGATOR試験、SOURCE試験、DESTINATION試験、NOZOMI試験

	テゼスパイア群 ^a (n=1,042)		プラセボ群(n=745)	
	例数(%)	100人年あたりの発現例数	例数(%)	100人年あたりの発現例数
重篤な心臓障害	20(1.9)	1.24	4(0.5)	0.39
冠動脈障害	8(0.8)	0.50	0(0.0)	0.00
不整脈	6(0.6)	0.37	1(0.1)	0.10
心不全	6(0.6)	0.37	2(0.3)	0.19
心筋障害	1(0.1)	0.06	0(0.0)	0.00
心臓弁膜障害	1(0.1)	0.06	0(0.0)	0.00
心障害、徴候および症状NEC ^b	0(0.0)	0.00	1(0.1)	0.10

MedDRA version 24.1

重篤な心臓障害の事象名は、MedDRA HLGT(高位グループ語)で記載した。

a DESTINATION試験において先行試験から移行する際にプラセボ群からテゼスパイア群へ切り替えられた患者を含む。

b NEC: not elsewhere classified(他に分類されない)

● DESTINATION試験における心臓障害(有害事象)の発現状況※

※ 先行試験(NAVIGATOR試験、SOURCE試験)で発現した症例を含む。

	テゼスパイア群 ^a (n=840)		プラセボ群(n=607)	
	例数(%)	100人年あたりの発現例数	例数(%)	100人年あたりの発現例数
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 ^b	0(0.0)	0.00	1(0.2)	0.12

MedDRA version 24.1

重篤な心臓障害の事象名は、MedDRA HLGT(高位グループ語)で記載した。

a 先行試験から移行する際にプラセボ群からテゼスパイア群へ切り替えられた患者を含む。

b NEC: not elsewhere classified(他に分類されない)

〈DESTINATION試験の先行試験及び第Ⅱ相試験における重篤な心臓障害(有害事象)の発現状況〉

	試験相	試験名	テゼスパイア群	プラセボ群
DESTINATION試験の 先行試験	第Ⅲ相	NAVIGATOR試験	5/528(0.9)	1/531(0.2)
	第Ⅲ相	SOURCE試験	2/74(2.7)	0/76(0)
	第Ⅱ相	PATHWAY試験 (210mg4週間隔群)	1/137(0.7)	2/138(1.4)

例数(%)

- ▶ 5試験併合集団において、重篤な心臓障害(有害事象)はテゼスパイア群で20例に、プラセボ群で4例に認められました。このうち、DESTINATION試験で認められたものはテゼスパイア群で18例、プラセボ群で2例でした(先行試験であるNAVIGATOR試験、SOURCE試験で発現した症例を含む)。
- ▶ DESTINATION試験において、テゼスパイアの投与開始から重篤な心臓障害(有害事象)が発現するまでの日数は、最短で30日、最長で735日でした。テゼスパイア群で先行試験中に発現した患者は7例(NAVIGATOR試験:5例、SOURCE試験:2例)で、DESTINATION試験中に発現した患者は11例でした。
- ▶ DESTINATION試験においてテゼスパイア群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テゼスパイアとの因果関係ありと判断されたものではありませんでした。独立判定委員会による盲検下事後評価においても、テゼスパイアとの因果関係ありと判断されたものではありませんでした。
- ▶ DESTINATION試験において、テゼスパイア群で心臓障害による死亡が3例報告され、その内訳は心停止(テゼスパイアの投与開始から181日目に発現)、急性左室不全(同437日目に発現)、心筋梗塞(同560日目に発現)でした。なお、本剤との因果関係は治験責任医師により否定されています。

【参考】独立判定委員会とは

入院、救急外来受診、死亡、潜在的なMACE(心血管系有害事象)及び潜在的な悪性腫瘍を盲検下で判定するために設置され、判定及び/又は臨床試験に携わった経験を有する呼吸器専門医、心臓病専門医、神経内科専門医及び腫瘍専門医で構成された委員会です。

はじめに	
作用機序	テゼスパイアの
効果又は	効能又は
用量	用法及び
注意事項	投与に際しての
安全性情報	臨床試験で認められた
	NAVIGATOR試験
	PATHWAY試験
	NOZOMI試験
	SOURCE試験
	DESTINATION試験
	各臨床試験における選択・除外基準

臨床試験で認められた安全性情報

● TSLPの阻害と心臓の病態生理に関する知見と考察

以下のTSLPに関するデータより、TSLPの阻害が心臓の病態生理に影響すると考えられる機序は特定されておりません。

- ▶ ヒトタンパク質発現情報データベース「The Human Protein Atlas」(<https://www.proteinatlas.org/>)によると、ヒト心筋におけるTSLPのRNA発現は極めて少なく、TSLP受容体のRNA発現は検出されませんでした。
- ▶ 公表文献(主にマウスモデルを用いた研究報告)¹⁵⁻¹⁸⁾のレビューの結果、TSLP又はTSLP受容体の阻害が心血管系に有害な影響を及ぼす可能性は特定されませんでした。
- ▶ テゼスパイアの臨床試験であるNAVIGATOR試験及びPATHWAY試験において、本剤の投与は急性期炎症性マーカーであるIL-6又はC反応性蛋白(CRP)に影響を及ぼしませんでした。
- ▶ テゼスパイアの臨床試験であるNAVIGATOR試験において、テゼスパイアの投与により炎症に関連するバイオマーカー(血中好酸球数、FeNO、血清総IgE値、IL-5、IL-13)の低下が認められましたが、これらの影響が心血管系に及ぼす機序は特定されていません。

15) Al-Shami A. et al.: J Exp Med. 202; 829-839, 2005 16) Carpino N. et al.: Mol Cell Biol. 24: 2584-2592, 2004
17) Yu K. et al.: J Am Heart Assoc. 2: e000391, 2013 18) Wu C. et al.: J Mol Cell Cardiol. 76: 33-45, 2014
NAVIGATOR試験及びPATHWAY試験の概要については10~11ページ及び12~13ページをご参照ください。

● DESTINATION試験及び当社で実施した臨床試験(プラセボ群)における重篤な心臓障害(有害事象)の発現状況※

※ DESTINATION試験については先行試験(NAVIGATOR試験、SOURCE試験)で発現した症例を含む。

- ▶ 重篤な心臓障害(有害事象)の発現例数及び100人年あたりの発現例数[95%CI]は、下表の通り、DESTINATION試験におけるテゼスパイア群と当社で実施した生物学的製剤の5試験併合データにおけるプラセボ群で大きな差は認められませんでした。
- ▶ 一方、DESTINATION試験のプラセボ群における発現例数及び100人年あたりの発現例数[95%CI]は、当社で実施した生物学的製剤の5試験併合データにおけるプラセボ群と比較して低いことが確認されました。

	テゼスパイア DESTINATION試験		当社で実施した 生物学的製剤の5試験 ^{a)} の併合データ
	テゼスパイア群 ^{b)} (n=840)	プラセボ群 (n=607)	プラセボ群 (n=2,055)
発現例数	18	2	17
総曝露期間(人年)	1379.6	868.3	1810.41
100人年あたりの発現例数 [95%CI]	1.30 [0.77, 2.06]	0.23 [0.03, 0.83]	0.94 [0.55, 1.50]

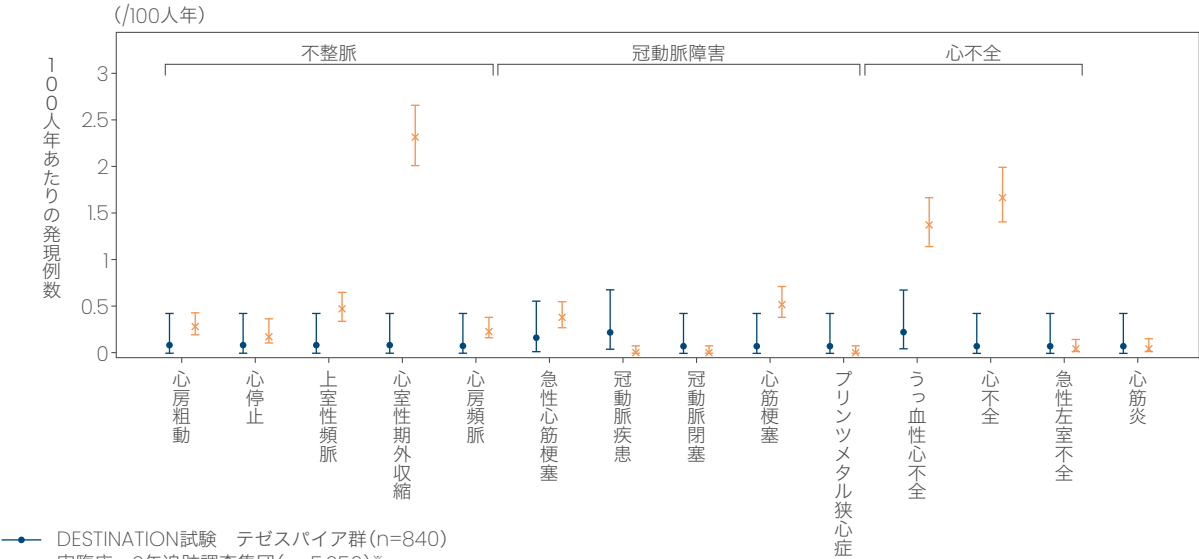
a) PATHWAY試験(テゼスパイア)、SIROCCO試験(ファセンラ)、CALIMA試験(ファセンラ)、STRATOS 1試験(tralokinumab*)、STRATOS 2試験(tralokinumab*)

b) 先行試験から移行する際にプラセボ群からテゼスパイア群へ切り替えられた患者を含む。

* 国内未承認の薬剤(2022年9月現在)

● 実臨床での重篤な心臓障害(有害事象)の発現状況との比較

- ▶ 米国の医療保険請求データベースの電子医療記録を用いて2年間追跡調査した重症喘息患者集団における重篤な心臓障害(有害事象)の100人年あたりの発現例数は、以下の通りでした。



バーは95%CIを示す。

※ OPTUM(米国の医療保険請求データベース)の電子医療記録を用いて、重症喘息の基準を満たした時点から2年間追跡調査された患者集団

<DESTINATION試験のテゼスパイア群における重篤な心臓障害(有害事象)の発現症例一覧※>

※ 先行試験 (NAVIGATOR試験、SOURCE試験) で発現した症例を含む。

年齢性別	事象名	既往歴・合併症	BMI [kg/m ²] (測定時期)	喫煙歴	発現時期 [初回投与からの日数] (発現時の臨床試験名)	治療薬 の 処置	転帰 (発現後 日数)	治験 責任医師 による 因果関係 評価	気管支拡張薬投与前FEV ₁ [L]		
									ベース ライン (0週)	先行試験 終了時 (52週/ 48週)	延長試験 終了時 (104週)
60代 男性	冠動脈疾患	動脈硬化症、白内障、高血圧、黄斑円孔、黄斑浮腫、鼻茸、副鼻腔炎	不明	なし	323日目 (NAVIGATOR試験)	なし	未回復	なし	1.75	2.56	2.46
60代 男性	冠動脈疾患	良性前立腺肥大症、慢性副鼻腔炎、冠動脈狭窄症、高コレステロール血症、高血圧、過体重、肩回旋筋腱板症候群	31 (発現の 3年前)	あり (5 pack years)	735日目 (DESTINATION試験)	なし	回復 (8日後)	なし	2.11	2.35	2.49 (88週)
70代 男性	冠動脈疾患	動物アレルギー、良性前立腺肥大症、拡張機能障害、薬物過敏症(抗生物質)、胃食道逆流性疾患、高脂血症、高血圧、甲状腺機能低下症、腰部脊柱狭窄症、季節性アレルギー	不明	あり (9 pack years)	723日目 (DESTINATION試験)	なし	未回復	なし	2.59	2.23 (プラセボ)	2.13
50代 女性	うっ血性心不全	貧血、不安、アスピリン過敏、背部痛、うっ血性心不全、便秘、矯正レンズ使用者、うつ病、皮膚嚢腫、憩室、脂質異常症、無歯、心電図ST-T変化、口蓋垂肥大、本態性高血圧、疲労、限局性結節性過形成、胃食道逆流性疾患、血尿、痔核、頭痛、脂肪肝、上腕骨骨折、大腸ポリプス、左室障害、脂肪腫、小頸症、鼻中隔弯曲症、悪心、非アルコール性脂肪性肝疾患、肥満、口腔カンジダ症、骨粗鬆症、その他の心血管疾患、外耳炎、卵巣嚢胞、過体重、口蓋瘻、肺炎、閉経、そう痒性皮膚疹、直腸出血、季節性鼻炎、心筋灌流スキャン正常、季節性アレルギー、睡眠時無呼吸症候群、頻脈、2型糖尿病、尿路感染、子宮位置異常、水痘	不明	なし	178日目 (NAVIGATOR試験)	なし	回復 (2日後)	なし	0.7	1.19 (24週)	データ なし
60代 女性	うっ血性心不全	高血圧、閉経	不明	なし	30日目 (NAVIGATOR試験)	なし	回復 (6日後)	なし	2.05	1.93	1.98 (64週)
70代 男性	うっ血性心不全	冠動脈硬化、良性前立腺肥大症、頸動脈狭窄、白内障、慢性副鼻腔炎、緑内障、高脂血症、高血圧、不眠症、リンパ浮腫、鼻茸、骨減少症、パーキンソン病、肺炎、鼻炎、変形性脊椎症、甲状腺腫瘍、2型糖尿病、静脈瘤	不明	なし	538日目 (DESTINATION試験)	なし	軽快	なし	1.36	1.6 (プラセボ)	1.73
60代 女性	急性心筋梗塞	不安障害、背部痛、白内障、先天性血小板障害、胃食道逆流性疾患、高血圧、過敏性腸症候群、閉経、肥満、骨粗鬆症、直腸瘤、アレルギー性鼻炎、変形性脊椎症	34 (発現の 22年前)	なし	638日目 (DESTINATION試験)	なし	回復 (7日後)	なし	1.6	1.66	1.36 (88週)
60代 男性	急性心筋梗塞	動物アレルギー、狭心症、鎖骨骨折、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、横隔膜ヘルニア、食物アレルギー、胃食道逆流性疾患、ダニアレルギー、心筋梗塞、肋骨骨折、季節性アレルギー	不明	あり (7 pack years)	534日目 (DESTINATION試験)	なし	回復 (5日後)	なし	1.44	1.66	1.99
30代 女性	上室性頻脈 上室性頻脈	胃炎、高血圧、甲状腺機能低下症、椎間板突出、肥満、2型糖尿病	35 (発現の 2年前)	なし	94日目 199日目 (SOURCE試験)	なし なし	軽快 回復 (2日後)	なし なし	2.29	2.62	2.48
40代 男性	心筋炎	神経刺激装置転位、椎間板突出	不明	なし	510日目 (DESTINATION試験)	なし	未回復	なし	1.26	0.82 (プラセボ)	1.04
50代 男性	急性左室不全	慢性副鼻腔炎、高血圧、鼻茸、肥満、2型糖尿病	35 (発現の 2年前)	なし	437日目 (DESTINATION試験)	なし	死亡 (0日後)	なし	1.1	1.05 (プラセボ)	データ なし
50代 男性	心室性期外収縮 冠動脈閉塞	デュピュイトラン拘縮、胃食道逆流性疾患、肉離れ、肥満、動悸、通年性鼻炎、心室性期外収縮	不明	なし	93日目 141日目 (NAVIGATOR試験)	なし なし	回復 (54日後) 回復 (1日後)	なし なし	2.82	2.33	2.52
50代 男性	心不全 心停止	狭心症、アスピリン過敏、非ステロイド系抗炎症薬過敏、心房細動、冠動脈疾患、血尿、高尿酸血症、低カリウム血症、多重アレルギー、肥満、骨粗鬆症、肺動脈性肺高血圧、その他の心血管疾患、季節性アレルギー性鼻炎、睡眠時無呼吸症候群、四肢静脈血栓症	不明	あり (8 pack years)	100日目 181日目 (SOURCE試験)	なし なし	回復 (6日後) 死亡 (1日後)	なし なし	1.17	1.1 (24週)	データ なし
50代 女性	心筋梗塞	非ステロイド系抗炎症薬過敏、アスピリン過敏、慢性副鼻腔炎、高血圧、甲状腺機能低下症、肥満、閉経、アレルギー性鼻炎	30 (発現の 10年前)	なし	560日目 (DESTINATION試験)	なし	死亡 (0日後)	なし	1.29	1.61	2.12 (76週)
60代 男性	心房粗動	心房細動、胃食道逆流性疾患、高血圧、喉頭炎、肥満、非弁膜症性心房細動、脊椎痛、2型糖尿病	35 (時期不明)	あり (9 pack years)	427日目 (DESTINATION試験)	なし	未回復	なし	2.62	2.19	2.27 (76週)
60代 男性	プリンツメタル 狭心症	慢性特発性蕁麻疹、高血圧、アレルギー性鼻炎、2型糖尿病、蕁麻疹	不明	なし	525日目 (DESTINATION試験)	なし	未回復	なし	1.32	1.2	1.51
70代 女性	心房頻脈	胃食道逆流性疾患、頭痛、高脂血症、高血圧、高血圧性心疾患、甲状腺機能低下症、椎間板突出、鉄欠乏性貧血、閉経、肥満、口腔ヘルペス、下肢静止不能症候群、季節性アレルギー、睡眠時無呼吸症候群、ビタミンD欠乏	31 (発現の 16年前)	なし	729日目 (DESTINATION試験)	なし	未回復	なし	1.35	1.76 (プラセボ)	1.57 (88週)
70代 女性	大動脈弁狭窄	慢性心不全、圧迫骨折、下痢、ドライアイ、消化不良、高脂血症、変形性関節症、閉経、そう痒症、季節性アレルギー性鼻炎、変形性脊椎症	不明	なし	400日目 (NAVIGATOR試験・ 追跡期間)	なし	回復 (99日後)	なし	0.77	1.33	データ なし

はじめに	
作用機序	テゼスパイアの
効果	効能又は
用量	用法及び
注意事項	投与に
安全性情報	臨床試験で認められた
NAVIGATOR試験	臨床成績…
PATHTWAY試験	臨床成績…
NOZOMI試験	臨床成績…
SOURCE試験	臨床成績…
DESTINATION試験	臨床成績…
選択・除外基準	各臨床試験における

臨床試験で認められた安全性情報

● 重篤な心臓障害(有害事象)を発現した患者のベースライン特性

- ▶ 5試験併合集団において、重篤な心臓障害(有害事象)はテゼスパイア群で20例に、プラセボ群で4例に認められました。このうち、DESTINATION試験で認められたものはテゼスパイア群で18例、プラセボ群で2例でした(先行試験であるNAVIGATOR試験、SOURCE試験で発現した症例を含む)。
- ▶ DESTINATION試験の先行試験(NAVIGATOR試験、SOURCE試験)において、テゼスパイア群とプラセボ群のベースライン特性はおおむね均衡していました。
- ▶ DESTINATION試験のテゼスパイア群において重篤な心臓障害(有害事象)が発現した18例全ての患者がベースライン時に心血管障害を有していたか、2つ以上の心血管リスク因子を有していました。
- ▶ 88.9%の患者に4つ以上の心血管リスク因子が認められました。

➡ 心血管リスクの詳細については9ページをご参照ください。

〈NAVIGATOR試験からDESTINATION試験に移行した患者集団におけるベースライン特性〉

	テゼスパイア群(n=528)	プラセボ群(n=531)
年齢(歳)、平均値(SD)	49.9(16.3)	49.0(15.9)
年齢(歳)、n(%)		
小児(12歳以上18歳未満)	41(7.8)	41(7.7)
成人(18歳以上65歳未満)	391(74.1)	416(78.3)
成人(65歳以上)	96(18.2)	74(13.9)
性別、n(%)		
男性	193(36.6)	194(36.5)
女性	335(63.4)	337(63.5)
BMI(kg/m ²)、平均値(SD)	28.69(7.09)	28.30(6.89)
BMI(kg/m ²)、n(%)		
18.5未満	11(2.1)	11(2.1)
18.5以上25.0未満	157(29.7)	179(33.7)
25.0以上30.0未満	178(33.7)	161(30.3)
30.0以上	182(34.5)	180(33.9)
喘息の罹病期間(年)、平均値(SD)	22.25(16.49)	22.43(15.75)
12ヵ月以内の増悪回数、n(%)		
1回	0(0.0)	1(0.2)
2回	310(58.7)	324(61.0)
3回以上	218(41.3)	206(38.8)
呼吸機能		
気管支拡張薬投与前のFEV ₁ (L)、平均値(SD)	1.830(0.718)	1.851(0.706)
気管支拡張薬投与前のFEV ₁ (%FEV ₁)、平均値(SD)	62.8(18.0)	62.7(18.0)
気管支拡張薬投与後のFEV ₁ 可逆性(%)、平均値(SD)	15.013(15.639)	15.081(15.218)

〈SOURCE試験からDESTINATION試験に移行した患者集団におけるベースライン特性〉

	テゼスパイア群(n=74)	プラセボ群(n=76)
年齢(歳)、平均値(SD)	53.5(12.1)	53.4(11.9)
年齢(歳)、n(%)		
成人(18歳以上65歳未満)	58(78.4)	62(81.6)
成人(65歳以上)	16(21.6)	14(18.4)
性別、n(%)		
男性	25(33.8)	31(40.8)
女性	49(66.2)	45(59.2)
BMI(kg/m ²)、平均値(SD)	29.29(6.67)	29.44(7.44)
BMI(kg/m ²)、n(%)		
18.5未満	0(0.0)	0(0.0)
18.5以上25.0未満	20(27.0)	23(30.3)
25.0以上30.0未満	23(31.1)	24(31.6)
30.0以上	31(41.9)	29(38.2)
喘息の罹病期間(年)、平均値(SD)	23.46(16.23)	22.48(13.87)
12ヵ月以内の増悪回数、n(%)		
1回	34(45.9)	30(39.5)
2回	27(36.5)	25(32.9)
3回以上	13(17.6)	21(27.6)
呼吸機能		
気管支拡張薬投与前のFEV ₁ (L)、平均値(SD)	1.556(0.504)	1.593(0.637)
気管支拡張薬投与前のFEV ₁ (%FEV ₁)、平均値(SD)	54.3(18.1)	53.3(18.4)
気管支拡張薬投与後のFEV ₁ 可逆性(%)、平均値(SD)	16.495(14.896)	13.918(14.630)

〈DESTINATION試験における心血管リスクに関連するベースライン特性※〉

※ NAVIGATOR試験から移行した患者集団とSOURCE試験から移行した患者集団の両方を含む。

	テゼスパイア群 ^a (n=840)	プラセボ群 (n=607)
何らかの心血管障害	86 (10.2)	65 (10.7)
何らかの心血管リスク因子	460 (54.8)	308 (50.7)
糖尿病	101 (12.0)	64 (10.5)
2型糖尿病	99 (11.8)	60 (9.9)
インスリンを必要とする2型糖尿病	1 (0.1)	1 (0.2)
1型糖尿病	1 (0.1)	3 (0.5)
高コレステロール血症	46 (5.5)	34 (5.6)
高血糖状態NEC ^b	1 (0.1)	2 (0.3)
メタボリックシンドローム	1 (0.1)	2 (0.3)
高脂血症NEC ^b	77 (9.2)	46 (7.6)
高脂血症	74 (8.8)	46 (7.6)
V型高脂血症	3 (0.4)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	3 (0.4)	3 (0.5)
肥満	231 (27.5)	168 (27.7)
体高血圧	302 (36.0)	191 (31.5)
高血圧	294 (35.0)	185 (30.5)
本態性高血圧	8 (1.0)	6 (1.0)
高血圧性心疾患	2 (0.2)	2 (0.3)
拡張機能障害	2 (0.2)	2 (0.3)

例数 (%)

a DESTINATION試験において先行試験から移行する際にプラセボ群からテゼスパイア群へ切り替えられた患者を含む。

b NEC: not elsewhere classified (他に分類されない)

〈DESTINATION試験において重篤な心臓障害 (有害事象) が発現した患者18例※におけるベースラインの心血管リスク因子〉

※ 先行試験 (NAVIGATOR試験、SOURCE試験) で発現した症例を含む。

	テゼスパイア群 (n=18)		テゼスパイア群 (n=18)
何らかの心血管障害又はその他の心血管リスク因子	18 (100.0)	5つ以上の心血管リスク因子	12 (66.7)
1つ以上の心血管リスク因子	18 (100.0)	6つ以上の心血管リスク因子	8 (44.4)
2つ以上の心血管リスク因子	18 (100.0)	7つ以上の心血管リスク因子	5 (27.8)
3つ以上の心血管リスク因子	17 (94.4)	8つ以上の心血管リスク因子	3 (16.7)
4つ以上の心血管リスク因子	16 (88.9)	9つ以上の心血管リスク因子	1 (5.6)

例数 (%)

〈心血管リスクとして定義された背景因子〉

• 血圧 (I～III度)	• 高血圧 (既往)
• 過去喫煙者	• 高コレステロール血症 (既往含む)
• 1型又は2型糖尿病 (既往含む)	• 高トリグリセリド血症 (既往)
• 肥満 (既往含む)	• 高脂血症 (既往)
• 年齢 (50歳以上64歳以下、65歳以上)	• 高血糖状態 (既往)
• 男性	• 総コレステロール値 (>4mmol/L、>6mmol/L、>8mmol/L)
• 心血管疾患 (既往)	

● 対処法

- ▶ 観察を十分に行い、心臓障害が疑われる徴候などの異常が認められた場合は、本剤の使用を中止するなど適切な処置を行ってください。

本剤とこれらの事象との因果関係は確立されておらず、これらの事象のリスクがある患者集団は特定されていません。
本剤投与後は、心臓障害のリスク因子の有無を問わず、全ての投与患者において心臓障害の発現に留意してください。

はじめに

作用機序
テゼスパイアの

効果
効能又は

用量
用法及び

注意事項
投与に

安全性情報
臨床試験で認められた

NAVIGATOR試験
臨床成績…

PATHWAY試験
臨床成績…

NOZOMI試験
臨床成績…

SOURCE試験
臨床成績…

DESTINATION試験
臨床成績…

各臨床試験における
選択・除外基準

臨床成績: NAVIGATOR試験^{19,20)}

重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験

19) 社内資料: D5I80C00007 (NAVIGATOR試験) 治験総括報告書 (承認時評価資料)
20) Menzies-Gow A. et al.: N Engl J Med. 384: 1800-1809, 2021
本試験はアストラゼネカ社及びアムジェン社の支援により実施された。

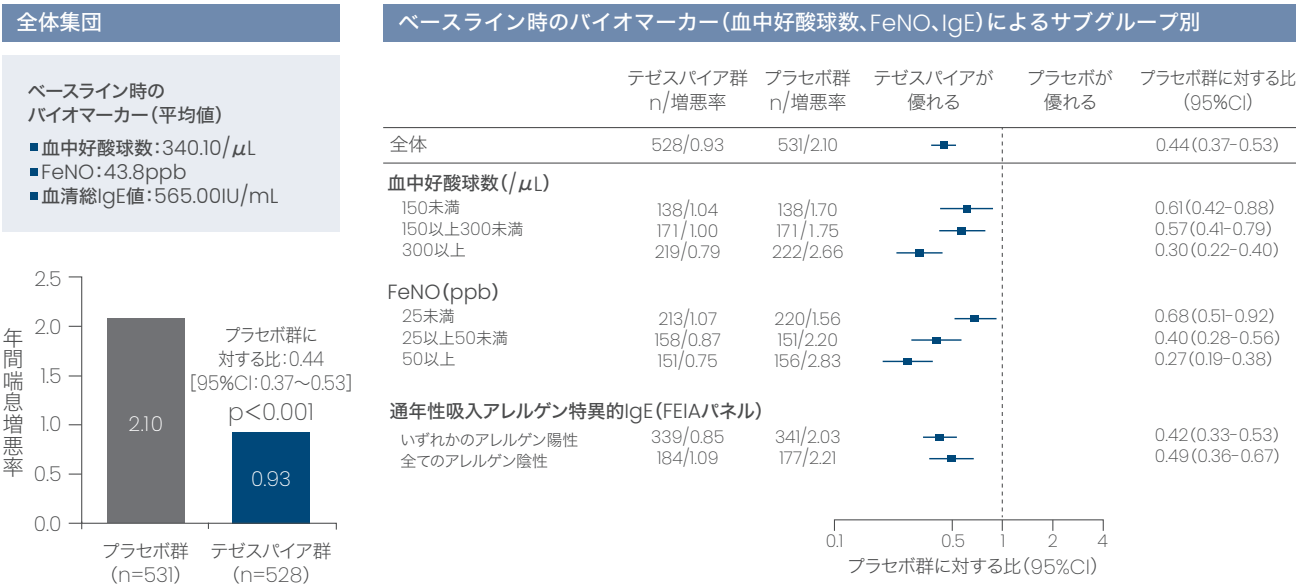
試験概要

目 的	コントロール不良な重症喘息を有する成人及び12歳以上の小児を対象として、喘息増悪に対するテゼスパイアの有効性をプラセボと比較して評価する。
対 象	コントロール不良な重症喘息 (国際的な喘息診療指針GINAに基づく) を有する成人及び12歳以上の小児患者 1,061例
試験デザイン	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 (検証的試験)
方 法	患者を地域及び年齢によって層別化した後、テゼスパイア群 (テゼレルマブとして1回210mgを4週間隔で皮下注射) 及びプラセボ群 (プラセボを4週間隔で皮下注射) に1:1で無作為に割付け、52週間 ^{※1} 投与した。なお、本試験では血中好酸球数300/ μ L未満の患者及び300/ μ L以上の患者を同程度の割合で無作為に割付けすることを目標とした。 ^{※1} テゼスパイア又はプラセボを投与したのは投与0日目から投与48週目までで、投与52週目は投与しなかった。
評価項目	主要評価項目 52週間における年間喘息増悪率 ^{※2} ^{※2} 喘息増悪は喘息が悪化し、以下のいずれかに至った場合と定義した: (1) 少なくとも3日間連続した全身性ステロイド薬の一時的な高用量投与/頓用 (又は安定した経口ステロイド薬用量の一時的な増量)、(2) 全身性ステロイド薬の投与を必要とするER (救急外来) 又は応急手当室の受診 (24時間未満の滞在)、(3) 喘息による入院 (24時間以上の滞在) 主な副次的評価項目 治験薬投与前/気管支拡張薬投与前FEV ₁ 、AQLQ (S) +I2合計スコア、ACQ-6スコア、ASDスコアの週平均値のベースラインからの変化量 その他の副次的評価項目 最初の喘息増悪までの期間、喘息増悪を経験しなかった患者の割合、ER受診・応急手当室受診・入院を伴う年間喘息増悪率、EQ-5D-5Lスコア、朝夜のPEFの週平均値、血中好酸球数、FeNO、血清総IgE値のベースラインからの変化量、抗薬物抗体 (ADA) の発現率 など

52週間における年間喘息増悪率【主要評価項目、サブグループ解析】

52週間の年間喘息増悪率は、テゼスパイア群では0.93であり、プラセボ群の2.10と比較して56%有意に低下 (年間喘息増悪率比: 0.44) し、テゼスパイアのプラセボに対する優越性が検証されました ($p < 0.001$ 、負の二項モデル) (検証的な解析結果)。

52週間における年間喘息増悪率 (FAS)

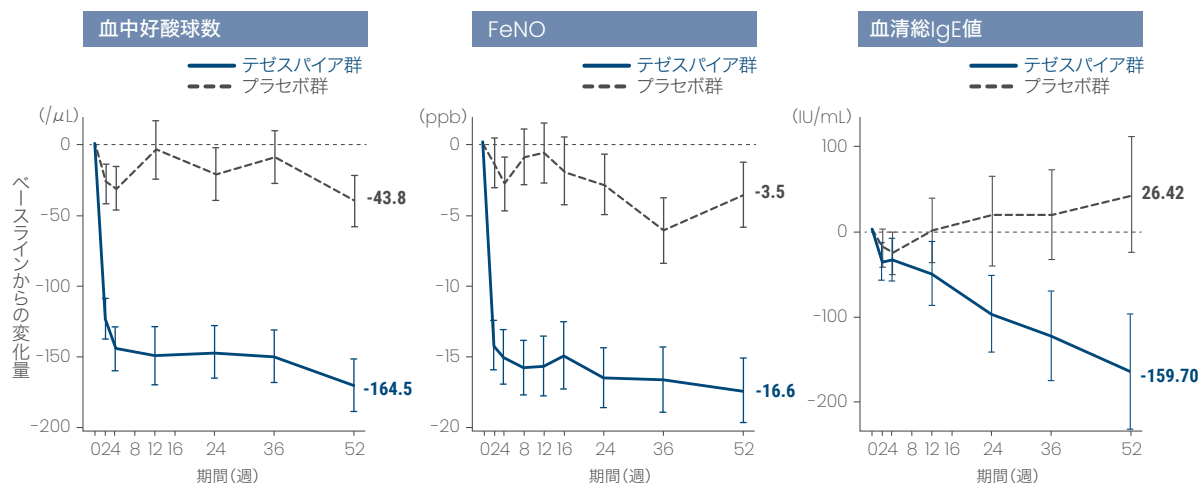


主要評価項目: 負の二項モデル (因子: 治療、地域、年齢、喘息増悪歴、オフセット変数: 増悪リスク期間の対数)
サブグループ解析: 負の二項モデル (因子: 治療、地域、年齢、喘息増悪歴、該当するサブグループの変数、サブグループと治療の交互作用、オフセット変数: 増悪リスク期間の対数)

● 血中好酸球数、FeNO、血清総IgE値のベースラインからの変化量【その他の副次的評価項目】

テゼスパイアは、Type 2炎症の3つのバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、血清総IgE値）の低下効果を示しました。

血中好酸球数/FeNO/血清総IgE値のベースラインからの変化量の推移 (FAS)



反復測定混合モデル (因子: 治療、来院、地域、年齢、治療と来院の相互作用、連続共変量: 対応する評価項目のベースライン値)

平均値 ± 95% CI

● 安全性

	テゼスパイア群 (n=528)	プラセボ群 (n=531)
全ての有害事象	407 (77.1)	429 (80.8)
いずれかの群において3%超で発現した有害事象		
上咽頭炎	113 (21.4)	114 (21.5)
上気道感染	59 (11.2)	87 (16.4)
頭痛	43 (8.1)	45 (8.5)
喘息	27 (5.1)	59 (11.1)
気管支炎	25 (4.7)	33 (6.2)
細菌性気管支炎	24 (4.5)	17 (3.2)
高血圧	23 (4.4)	22 (4.1)
尿路感染	22 (4.2)	22 (4.1)
背部痛	21 (4.0)	15 (2.8)
関節痛	20 (3.8)	13 (2.4)
インフルエンザ様疾患	19 (3.6)	22 (4.1)
副鼻腔炎	19 (3.6)	40 (7.5)
胃腸炎	17 (3.2)	16 (3.0)
咽頭炎	17 (3.2)	15 (2.8)
ウイルス性上気道感染	17 (3.2)	14 (2.6)
アレルギー性鼻炎	16 (3.0)	17 (3.2)
鼻炎	14 (2.7)	17 (3.2)
重篤な有害事象	52 (9.8)	73 (13.7)
投与中止に至った有害事象	11 (2.1)	19 (3.6)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	2 (0.4)°

MedDRA version 23.1

例数 (%) ° 追跡期間中に2例報告されたが、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。

- ▶ テゼスパイア群において重篤な有害事象は52例報告され、内訳は喘息 (14例)、細菌性肺炎、表皮内悪性黒色腫、うっ血性心不全、自然流産、靱帯断裂 (いずれも2例)、肛門膿瘍、異型肺炎、乳房膿瘍、COVID-19、憩室炎、サルモネラ菌性胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、耳带状疱疹、インフルエンザ、骨髄炎、肺炎、上気道感染、基底細胞癌、甲状腺の良性新生物、前立腺癌、扁平上皮癌、片頭痛、脊髄症、一過性脳虚血発作、白内障、大動脈弁狭窄、冠動脈疾患、冠動脈閉塞、心室性期外収縮、チアノーゼ、血栓症、大腸炎、憩室穿孔、胃閉塞、直腸出血、臍ヘルニア、胆石症、接触皮膚炎、骨嚢腫、腰部脊柱管狭窄症、筋炎、変形性関節症、脊柱管狭窄症、尿管結石症、非心臓性胸痛、股関節部骨折、癒痕ヘルニア、靱帯捻挫、橈骨骨折、腱断裂、尺骨骨折 (いずれも1例) でした。
- ▶ テゼスパイア群において投与中止に至った有害事象は11例報告され、内訳は表皮内悪性黒色腫 (2例)、基底細胞癌、前立腺癌、扁平上皮癌、うつ病、片頭痛、貨幣状湿疹、そう痒性皮膚疹、関節痛、筋炎、末梢性浮腫、体重減少 (いずれも1例) でした。
- ▶ テゼスパイア群において死亡は報告されませんでした。

はじめに

テゼスパイアの作用機序

効果又は

用法及び

投与に

臨床試験で

臨床成績…
NAVIGATOR
試験

臨床成績…
PATHWAY
試験

臨床成績…
NOZOMI
試験

臨床成績…
SOURCE
試験

臨床成績…
DESTINATION
試験

各臨床試験
における
選択・除外基準

臨床成績: PATHWAY試験^{21,22)}

重症喘息患者を対象とした第IIb相国際共同試験

21) 社内資料: D5180C00001 (PATHWAY試験) 治験総括報告書 (承認時評価資料)
22) Corren J. et al: N Engl J Med. 377: 936-946, 2017
本試験はアストラゼネカ社及びアムジェン社の支援により実施された。

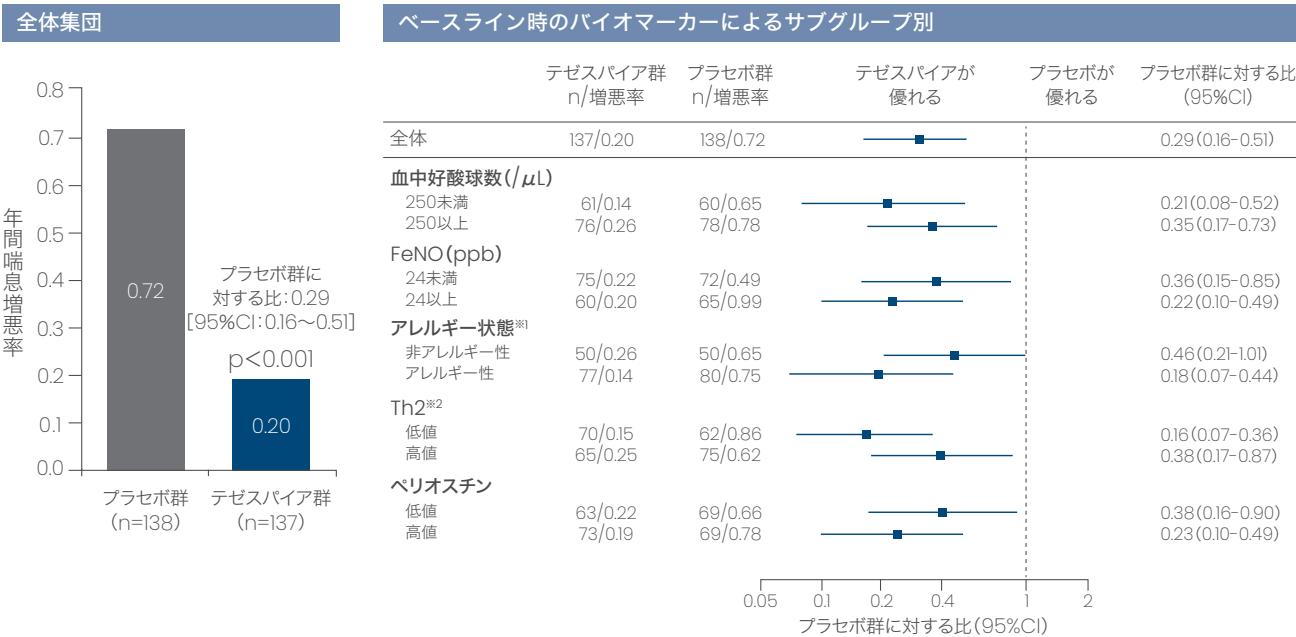
試験概要

目 的	コントロール不良な成人重症喘息患者を対象とした、喘息増悪に対する3用量のテゼスパイアの有効性を評価する。
対 象	コントロール不良な重症喘息 (国際的な喘息診療指針GINAに基づく) を有する成人患者550例
試験デザイン	多施設国際共同、用量設定、二重盲検、無作為化、並行群間、プラセボ対照、第IIb相試験
方 法	患者を実施医療機関 (非日本人又は日本人) で層別化し、血中好酸球数 (250/ μ L以上又は250/ μ L未満) 及びICS用量レベル (中用量又は高用量) によってさらに層別化した。層別化後、患者をテゼスパイアの3用量 [テゼベルマブとして1回280mgを2週間隔で皮下注射 (280mgQ2W群)、1回210mgを4週間隔で皮下注射 (210mgQ4W群)、1回70mgを4週間隔で皮下注射 (70mgQ4W群)] のいずれか又はプラセボ群 (プラセボを2週間隔で皮下注射) に1:1:1:1の比で無作為に割付け、52週間 ^{※1} 投与した。 ^{※1} テゼスパイア又はプラセボを投与したのは投与0日目から投与48週目又は50週目までで、投与52週目は投与しなかった。
評価項目	主要評価項目 52週間における年間喘息増悪率 ^{※2} ^{※2} 喘息増悪は以下のいずれかに至る喘息の悪化と定義した: (1) 3日以上にわたるステロイドの全身投与が必要となるほどの喘息症状によって、ER (救急外来) へ来院した場合、(3) 喘息による入院 主な副次的評価項目 最初の喘息増悪までの期間、喘息増悪を経験しなかった患者の割合、気管支拡張薬投与前FEV ₁ 、AQLQ (S) +12合計スコア、ACQ-6スコアのベースラインからの変化量、安全性及び忍容性、薬物動態、免疫原性 など

52週間における年間喘息増悪率【主要評価項目、サブグループ解析】

52週間における年間喘息増悪率は、テゼスパイア群では0.20であり、プラセボ群の0.72と比較して71%有意に低下 (年間喘息増悪率比: 0.29) しました ($p < 0.001$ 、負の二項回帰モデル)。

52週間における年間喘息増悪率 (ITT)



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、ベースラインのICS用量レベル、反応変数: 52週間の投与期間における患者ごとの喘息増悪回数)

PATHWAY試験は用量探索試験であるため、一部承認外の用法・用量の投与群が含まれていますが、承認時評価資料のためご紹介します。
テゼスパイア280mgQ2W群、70mgQ4W群は本邦未承認の用法・用量のため、210mgQ4W群の結果のみをご紹介します。

● 安全性

	テゼスパイア群(n=137)	プラセボ群(n=138)
全ての有害事象	90 (65.7)	91 (65.9)
いずれかの群において3%以上で発現した有害事象		
喘息	27 (19.7)	50 (36.2)
上咽頭炎	19 (13.9)	16 (11.6)
頭痛	11 (8.0)	6 (4.3)
気管支炎	5 (3.6)	7 (5.1)
高血圧	5 (3.6)	7 (5.1)
気道感染	5 (3.6)	6 (4.3)
インフルエンザ	5 (3.6)	4 (2.9)
上気道感染	4 (2.9)	5 (3.6)
副鼻腔炎	4 (2.9)	5 (3.6)
背部痛	3 (2.2)	5 (3.6)
関節痛	3 (2.2)	5 (3.6)
アレルギー性鼻炎	2 (1.5)	5 (3.6)
ウイルス感染	1 (0.7)	5 (3.6)
下痢	1 (0.7)	5 (3.6)
重篤な有害事象	13 (9.5)	18 (13.0)
重篤な心臓障害(有害事象)	1 (0.7)	2 (1.4)
心房細動	0 (0.0)	1 (0.7)
心不全	1 (0.7)	1 (0.7)
投与中止に至った有害事象	2 (1.5)	1 (0.7)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 19.1
例数(%)

- ▶ テゼスパイア群において重篤な有害事象は13例報告され、2例以上で発現したものは喘息(4例)でした。
- ▶ テゼスパイア群において重篤な心臓障害(有害事象)は1例報告され、内訳は心不全でした。
- ▶ テゼスパイア群において重篤な副作用は1例報告され、内訳はギラン・バレー症候群でした。
- ▶ テゼスパイア群において投与中止に至った有害事象は2例報告され、内訳は肝酵素上昇、ギラン・バレー症候群でした。
- ▶ テゼスパイア群において死亡は報告されませんでした。

はじめに

作用機序
テゼスパイアの

効果
効能又は

用量
用法及び

注意事項
投与に

安全性情報
臨床試験で

臨床成績…
NAVIGATOR
試験

臨床成績…
PATHWAY
試験

臨床成績…
NOZOMI
試験

臨床成績…
SOURCE
試験

臨床成績…
DESTINATION
試験

各臨床試験
における
選択・除外基準

臨床成績:NOZOMI試験^{23,24)}

日本人重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相国内長期投与安全性試験

23) 社内資料: D5180C00019 (NOZOMI試験) 治験総括報告書 (承認時評価資料)
24) Shinkai M. et al: J Asthma. 2022[Epub ahead of print]
本試験はアストラゼネカ社及びアムジェン社の支援により実施された。

試験概要

目的	日本人重症喘息患者におけるテゼスパイアの長期的な安全性を評価する。
対象	コントロール不良な重症喘息を有する成人及び12歳以上の小児の日本人患者65例
試験デザイン	非盲検、単群、第Ⅲ相試験(検証的試験)
方法	2週間のスクリーニング期間、52週間の投与期間、12週間の投与後追跡調査期間で構成された。 投与期間中、患者はテゼスパイア1回210mgを4週間隔で52週間皮下注射された。
評価項目	主要評価項目 安全性及び忍容性[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] 探索的評価項目 52週間における年間喘息増悪率、52週時におけるテゼスパイア投与前/気管支拡張薬投与前FEV ₁ のベースラインからの絶対変化量、52週時におけるACQ-6スコアのベースラインからの変化量、血清中トラフ濃度、免疫原性[抗薬物抗体(ADA)の発現率]

安全性【主要評価項目】

	テゼスパイア群 (n=65)		テゼスパイア群 (n=65)
有害事象	42 (64.6)	重篤な有害事象	4 (6.2)
3%超で発現した有害事象		心房細動	1 (1.5)
上咽頭炎	13 (20.0)	ウイルス性胃腸炎	1 (1.5)
咽頭炎	6 (9.2)	肺膿瘍	1 (1.5)
背部痛	3 (4.6)	扁桃炎	1 (1.5)
挫傷	3 (4.6)	重篤な副作用 (テゼスパイアとの因果関係ありと判断された有害事象)	0 (0.0)
帯状疱疹	3 (4.6)	投与中止に至った有害事象	1 (1.5)
上気道の炎症	3 (4.6)	肺膿瘍	1 (1.5)
気管支炎	2 (3.1)	投与中止に至った副作用 (テゼスパイアとの因果関係ありと判断された有害事象)	0 (0.0)
胃腸炎	2 (3.1)	死亡に至った有害事象	0 (0.0)
注射部位紅斑	2 (3.1)	特に注目すべき有害事象	
不眠症	2 (3.1)	重篤な感染	9 (13.8) ^a
筋痙攣	2 (3.1)	注射部位反応	2 (3.1) ^b
口腔ヘルペス	2 (3.1)		
そう痒症	2 (3.1)		
鼻炎	2 (3.1)		
肋骨骨折	2 (3.1)		
副作用 (テゼスパイアとの因果関係ありと判断された有害事象)	2 (3.1)		
注射部位紅斑	2 (3.1)		

MedDRA version 23.1

例数(%)

a テゼスパイアとの因果関係なし

b テゼスパイアとの因果関係あり

- ▶ 副作用の発現率は3.1% (2/65例)であり、2例とも注射部位紅斑でした。
- ▶ 重篤な心臓障害(有害事象)として心房細動が1例に認められました。
- ▶ 重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は認められませんでした。

はじめに
テゼスバイアの 作用機序
効能又は 効果
用法及び 用量
投与に 際しての 注意事項
臨床試験で 認められた 安全性情報
臨床成績.. NAVIGATOR 試験
臨床成績.. PATHWAY 試験
臨床成績.. NOZOMI 試験
臨床成績.. SOURCE 試験
臨床成績.. DESTINATION 試験
各臨床試験 における 選択・除外基準

臨床成績：SOURCE試験²⁵⁻²⁷⁾

重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相海外国際共同試験(海外データ)

25)社内資料：D5180C00009 (SOURCE試験) 治験総括報告書(承認時評価資料)
26) Wechsler ME. et al: Respir Res. 21: 264, 2020
27) Wechsler ME. et al: Lancet Respir Med. 10: 650-660, 2022
本試験はアストラゼネカ社及びアムジェン社の支援により実施された。

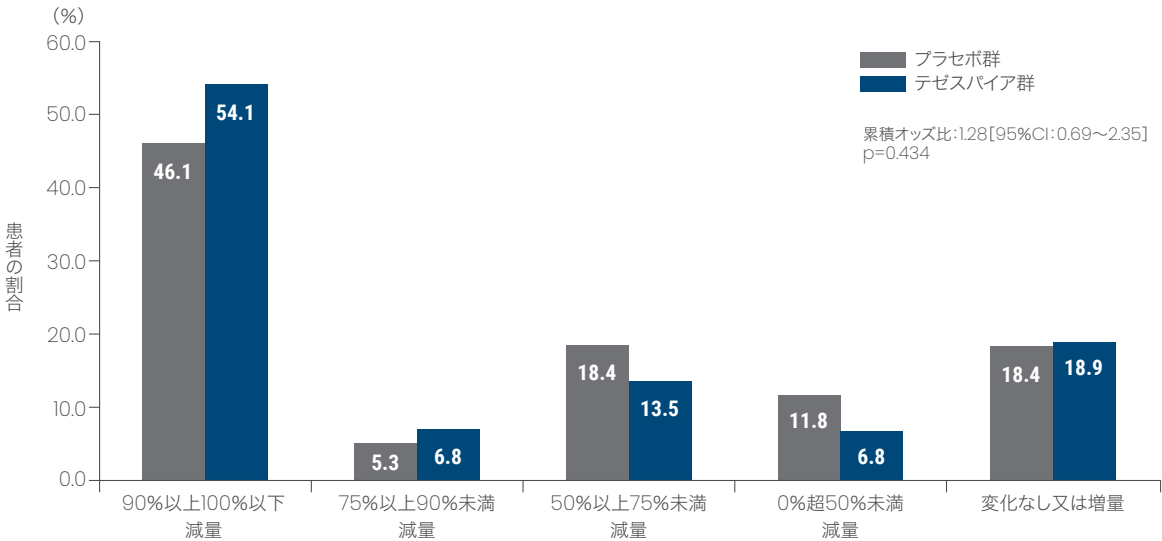
●試験概要

目 的	経口ステロイド薬による維持療法を必要とする喘息患者の経口ステロイド薬の減量におけるテゼスパイアの有効性を評価する。
対 象	経口ステロイド薬依存性重症喘息の成人患者150例
試験デザイン	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(検証的試験)
方 法	患者をテゼスパイア群(テゼベルマブとして1回210mgを4週間隔で皮下注射)及びプラセボ群(プラセボを4週間隔で皮下注射)に1:1で無作為に割付け、48週間※1投与した。割付けの4週間後から経口ステロイド薬を4週毎に減量した。経口ステロイド薬の減量は、基準を全て満たす場合に実施した。 ※1 テゼスパイア又はプラセボを投与したのは投与0日目から投与44週目までで、投与48週目は投与しなかった。
評価項目	主要評価項目 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経口ステロイド薬1日投与量のカテゴリ化※2したベースラインからの減量率 ※2 カテゴリの定義:「カテゴリ1:90%以上100%以下減量」「カテゴリ2:75%以上90%未満減量」「カテゴリ3:50%以上75%未満減量」「カテゴリ4:0%超50%未満減量」「カテゴリ5:変化なし又は増量」 主な副次的評価項目 48週間における年間喘息増悪率※3 など ※3 喘息増悪は喘息が悪化し、以下のいずれかに至った場合と定義した: (1)少なくとも3日間連続した全身性ステロイド薬の一時的な高用量投与/頓用、(2)全身性ステロイド薬の投与を必要とするER(救急外来)又は応急手当室の受診(24時間未満の滞在)、(3)喘息による入院(24時間以上の滞在) その他の副次的評価項目 48週時点で経口ステロイド薬1日投与量をベースラインから100%減量した患者の割合、48週時点で経口ステロイド薬1日投与量をベースラインから50%以上減量した患者の割合、48週時点で経口ステロイド薬1日投与量を5mg以下に減量した患者の割合、気管支拡張薬投与前FEV ₁ 、AQLQ(S)+12合計スコア、ACQ-6スコア、ASDスコアの週平均値のベースラインからの変化量、抗薬物抗体(ADA)の発現率 など

●48週時点における最終経口ステロイド薬1日投与量のカテゴリ化※したベースラインからの減量率【主要評価項目】

テゼスパイア群のプラセボ群に対する累積オッズ比は1.28[95%CI:0.69~2.35]で、両群間に有意な差は認められませんでした(p=0.434、比例オッズモデル)。

48週時点の最終経口ステロイド薬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別の患者の割合

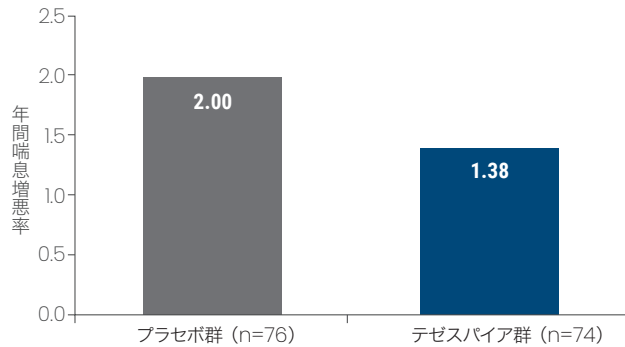


比例オッズモデル(カテゴリカル因子:治療、地域、共変量:ベースラインの経口ステロイド薬1日投与量)

● 48週間における年間喘息増悪率【主な副次的評価項目】

48週間における年間喘息増悪率は、テゼスパイア群で1.38、プラセボ群で2.00でした。

48週間における年間喘息増悪率



負の二項モデル(因子:治療、地域、喘息増悪歴、オフセット変数:増悪リスク期間の対数)

● 安全性

	テゼスパイア群(n=74)	プラセボ群(n=76)
全ての有害事象	53 (71.6)	65 (85.5)
いずれかの群において3%以上で発現した有害事象		
上咽頭炎	12 (16.2)	19 (25.0)
喘息	9 (12.2)	13 (17.1)
上気道感染	9 (12.2)	8 (10.5)
細菌性気管支炎	6 (8.1)	7 (9.2)
気管支炎	4 (5.4)	3 (3.9)
筋肉痛	4 (5.4)	1 (1.3)
口腔カンジダ症	4 (5.4)	4 (5.3)
転倒	3 (4.1)	1 (1.3)
頭痛	3 (4.1)	8 (10.5)
高血圧	2 (2.7)	6 (7.9)
白内障	1 (1.4)	3 (3.9)
副鼻腔炎	1 (1.4)	5 (6.6)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	5 (6.6)
筋痙攣	0 (0.0)	3 (3.9)
鼻茸	0 (0.0)	4 (5.3)
重篤な有害事象	12 (16.2)	16 (21.1)
投与中止に至った有害事象	2 (2.7)	2 (2.6)
死亡に至った有害事象	1 (1.4) ^α	0 (0.0)

MedDRA version 23.1

例数 (%)

α 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。

- ▶ テゼスパイア群において重篤な有害事象は12例報告され、内訳は喘息(4例)、椎間板炎、肺炎、敗血症性ショック、浸潤性乳癌、心停止、心不全、上室性頻脈、膵径ヘルニア、関節痛、急性腎障害、腎結石症、癒痕ヘルニア(いずれも1例)でした。
- ▶ テゼスパイア群において投与中止に至った有害事象は2例報告され、内訳は浸潤性乳癌、急性腎障害でした。
- ▶ テゼスパイア群において死亡に至った有害事象は1例報告され、内訳は心停止でした。

はじめに

テゼスパイアの
作用機序

効果又は
効能

用法及び
用量

投与に
際しての
注意事項

臨床試験で
認められた
安全性情報

臨床成績…
NAVIGATOR
試験

臨床成績…
PATHWAY
試験

臨床成績…
NOZOMI
試験

臨床成績…
SOURCE
試験

臨床成績…
DESTINATION
試験

各臨床試験
における
選択・除外基準

臨床成績: DESTINATION試験²⁸⁾

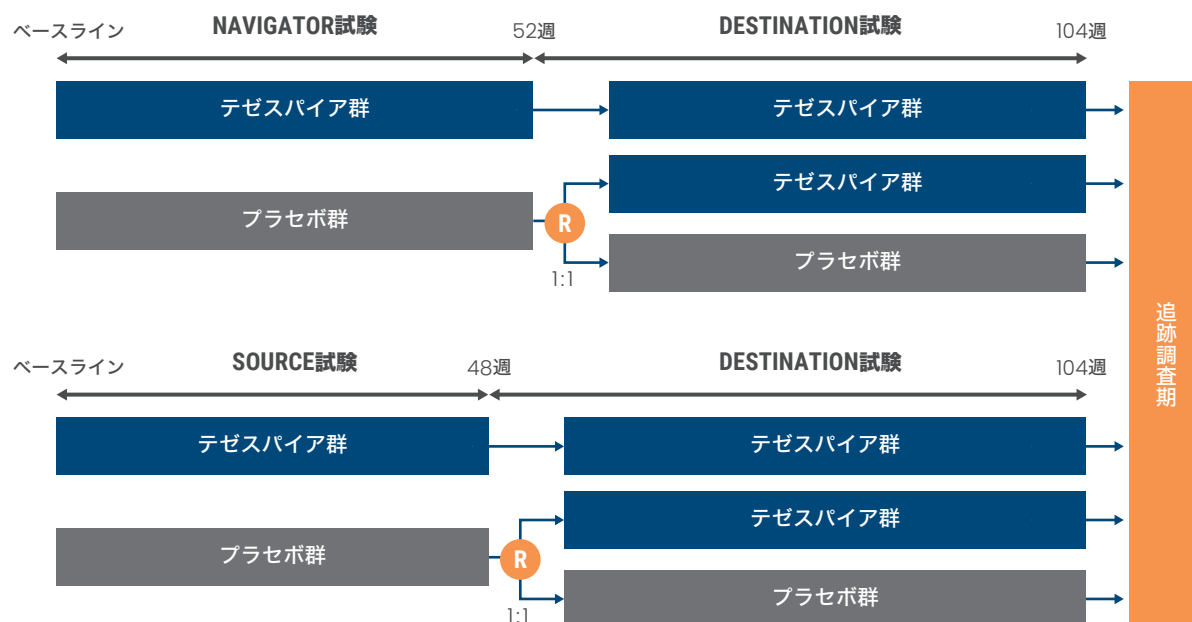
重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相海外長期継続投与試験 (海外データ)

28) 社内資料: D5180C00018 (DESTINATION試験) 治験総括報告書
本試験はアストラゼネカ社及びアムジェン社の支援により実施された。

試験概要

目 的	コントロール不良な重症喘息を有する成人及び12歳以上の小児を対象として、テゼスパイアの長期安全性と忍容性を評価する。
対 象	NAVIGATOR試験を完了した重症喘息患者 (成人及び12歳以上の小児) 1,059例及びSOURCE試験を完了した重症喘息患者 (成人) 150例
試験デザイン	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、長期延長、第Ⅲ相試験
方 法	先行試験である2つの第Ⅲ相試験 (NAVIGATOR試験、SOURCE試験) のいずれかの試験において、テゼスパイア群 (テゼベルマブとして1回210mgを4週間隔で皮下注射) に割付けられた患者は、DESTINATION試験においてテゼスパイアをさらに1年間継続投与された。いずれかの先行試験でプラセボ群 (プラセボを4週間隔で皮下注射) に割付けられた患者は、DESTINATION試験においてテゼスパイア群又はプラセボ群に1:1で無作為に再割付けされ、治験薬を1年間投与された。治験薬投与期間は、先行試験を含めて最長104週であった (試験薬の最終投与は100週目まで)。
評価項目	主要評価項目 104週間にわたる有害事象の発現率 副次的評価項目 104週間における年間喘息増悪率 探索的評価項目 気管支拡張薬投与前FEV₁、ACQ-6、血中好酸球数、FeNO及び血清総IgE値のベースラインからの変化量 等

〈試験デザイン〉



●有害事象【主要評価項目】

- ▶ NAVIGATOR試験から移行した患者集団においても、SOURCE試験から移行した患者集団においても、有害事象の100人年あたりの発現例数は投与群間でおおむね均衡していました。

〈投与期間中に発現した有害事象の概要 (NAVIGATOR試験から移行した患者集団)〉

	テゼスパイア群 (n=528) ^a		プラセボ群 (n=531) ^b	
全患者の総リスク期間 (年)	917.0		699.0	
	例数 (%)	100人年あたりの発現例数	例数 (%)	100人年あたりの発現例数
全ての有害事象	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

MedDRA version 24.1

a NAVIGATOR試験でテゼスパイア群に無作為割付けされていた患者

b NAVIGATOR試験でプラセボ群に無作為割付けされていた患者 (DESTINATION試験でテゼスパイア群に切り替えられた患者のテゼスパイア投与期間中に得られたデータは除く)

〈投与期間中に発現した有害事象の概要 (SOURCE試験から移行した患者集団)〉

	テゼスパイア群 (n=74) ^a		プラセボ群 (n=76) ^b	
全患者の総リスク期間 (年)	129.4		100.0	
	例数 (%)	100人年あたりの発現例数	例数 (%)	100人年あたりの発現例数
全ての有害事象	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

MedDRA version 24.1

a SOURCE試験でテゼスパイア群に無作為割付けされていた患者

b SOURCE試験でプラセボ群に無作為割付けされていた患者 (DESTINATION試験でテゼスパイア群に切り替えられた患者のテゼスパイア投与期間中に得られたデータは除く)

●重篤な有害事象【主要評価項目】

- ▶ NAVIGATOR試験から移行した患者集団においても、SOURCE試験から移行した患者集団においても、重篤な有害事象の100人年あたりの発現例数は投与群間でおおむね均衡していたものの、「心臓障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」については、発現件数の不均衡が投与群間で認められました。「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の発現件数の不均衡は、プラセボ群で重篤な喘息の有害事象が多く発現したことに起因していました。

はじめに

作用機序
テゼスパイアの

効果
効能又は

用量
用法及び

注意事項
投与に

安全性情報
臨床試験で
認められた

NAVIGATOR
試験
臨床成績…

PATHTWAY
試験
臨床成績…

NOZOMI
試験
臨床成績…

SOURCE
試験
臨床成績…

DESTINATION
試験
臨床成績…

各臨床試験
における
選択・除外基準

臨床成績:DESTINATION試験

〈投与期間中に発現した重篤な有害事象 (NAVIGATOR試験から移行した患者集団)〉

全患者の総リスク期間 (年)	テゼスパイア群 (n=528) ^a		プラセボ群 (n=531) ^b	
	例数 (%)	100人年あたりの発現例数	例数 (%)	100人年あたりの発現例数
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

MedDRA version 24.1

a NAVIGATOR試験でテゼスパイア群に無作為割付けされていた患者

b NAVIGATOR試験でプラセボ群に無作為割付けされていた患者 (DESTINATION試験でテゼスパイア群に切り替えられた患者のテゼスパイア投与期間中に得られたデータは除く)

〈投与期間中に発現した重篤な有害事象 (SOURCE試験から移行した患者集団)〉

全患者の総リスク期間 (年)	テゼスパイア群 (n=74) ^a		プラセボ群 (n=76) ^b	
	例数 (%)	100人年あたりの発現例数	例数 (%)	100人年あたりの発現例数
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

MedDRA version 24.1

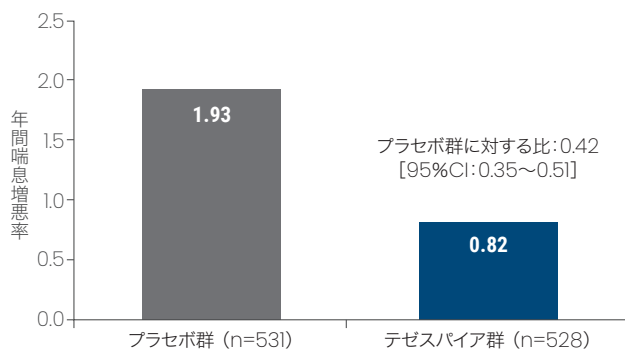
a SOURCE試験でテゼスパイア群に無作為割付けされていた患者

b SOURCE試験でプラセボ群に無作為割付けされていた患者 (DESTINATION試験でテゼスパイア群に切り替えられた患者のテゼスパイア投与期間中に得られたデータは除く)

● 104週間における年間喘息増悪率【副次的評価項目】

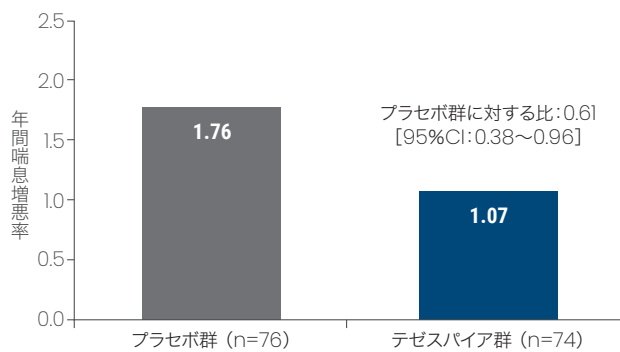
先行試験であるNAVIGATOR試験からDESTINATION試験に移行した患者における104週間の年間喘息増悪率は、テゼスパイア群では0.82であり、プラセボ群の1.93と比較して58%低下(年間喘息増悪率比:0.42)しました。
また、先行試験であるSOURCE試験からDESTINATION試験に移行した患者における104週間の年間喘息増悪率は、テゼスパイア群では1.07であり、プラセボ群の1.76と比較して39%低下(年間喘息増悪率比:0.61)しました。

104週間における年間喘息増悪率
(NAVIGATOR試験より移行した患者、FAS)



負の二項モデル(因子:治療、地域、年齢、喘息増悪歴、オフセット変数:増悪リスク期間の対数)

104週間における年間喘息増悪率
(SOURCE試験より移行した患者、FAS)

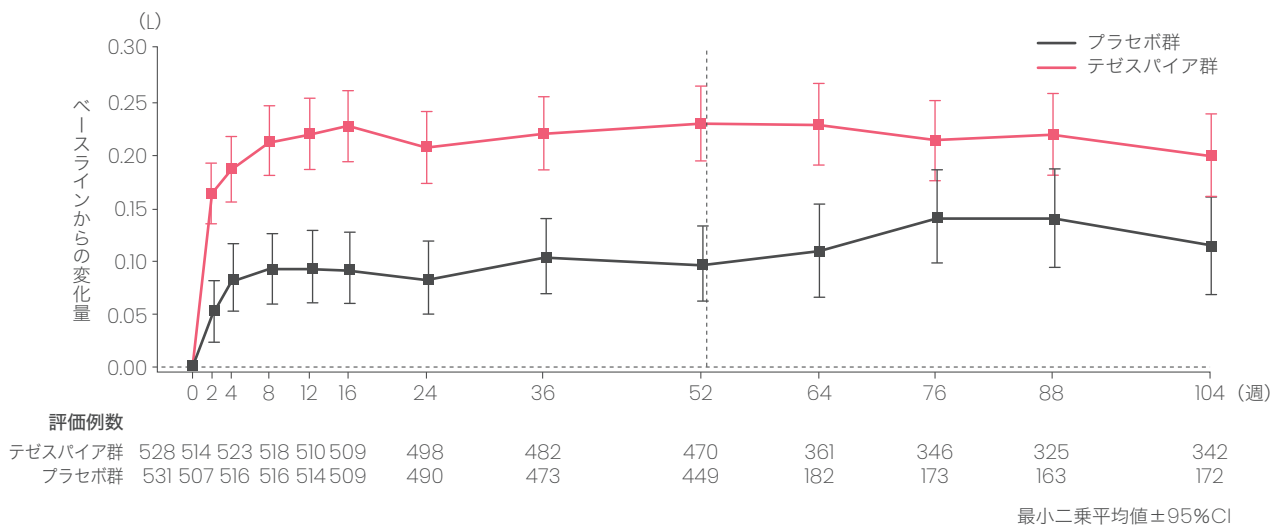


負の二項モデル(因子:治療、地域、喘息増悪歴、オフセット変数:増悪リスク期間の対数)

● 気管支拡張薬投与前FEV₁のベースラインからの変化量【探索的評価項目】

104週時点まで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推移は、以下の通りでした。

気管支拡張薬投与前FEV₁のベースラインからの変化量 (NAVIGATOR試験より移行した患者、FAS)



はじめに

作用機序
テゼスパイアの

効果
効能又は

用量
用法及び

注意事項
投与に

臨床試験で
認められた
安全性情報

臨床成績…
NAVIGATOR
試験

臨床成績…
PATHWAY
試験

臨床成績…
NOZOMI
試験

臨床成績…
SOURCE
試験

臨床成績…
DESTINATION
試験

各臨床試験
における
選択・除外基準

各臨床試験における選択・除外基準

重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験:NAVIGATOR試験^{19,20)}

はじめに	
作用機序	
効果又は	
用法及び	
主な選択基準	●12～80歳 ●同意取得日から1年以上前に喘息と診断 ●同意取得日前12ヵ月以上にわたり中用量又は高用量ICS^{※1}(及び3ヵ月以上フルチカゾンプロピオン酸エステル500μg相当以上の投与の記録がある)を使用^{※2} ●同意取得日前3ヵ月以上にわたり、経口ステロイド薬の使用の有無を問わず、1剤以上の追加的な喘息長期管理薬(LABA^{※3}、LAMA^{※4}、LTRA^{※5}、テオフィリン等)を使用 ●観察期間において、朝の気管支拡張薬投与前FEV₁が予測正常値の80%未満(12～17歳の患者の場合、90%未満) ●同意取得日前12ヵ月以内に2回以上の喘息増悪歴^{※6} ●同意取得日前12ヵ月以内のFEV₁が12%以上かつ200mL以上の可逆性あり、又は観察期間の気管支拡張薬投与後FEV₁が12%以上かつ200mL以上の可逆性あり ●スクリーニング時及び無作為割付け時の喘息コントロール質問票(ACQ-6スコア)が1.5点以上 ●無作為割付け前の7日間において、日中又は夜間の症状スコアが1以上の状態が2日以上、発作治療薬としての短時間作用性β_2刺激薬の使用が2日以上、又は喘息による覚醒が1回以上のいずれか1つ以上を満たす症候性 ※1 吸入ステロイド薬 ※2 試験対象集団の約20%は中用量ICSの投与を受けている患者、約80%は高用量ICSの投与を受けている患者を組み入れることとした。 ※3 長時間作用性β_2刺激薬 ※4 長時間作用性抗コリン薬 ※5 ロイコトリエン受容体拮抗薬 ※6 本試験には過去12ヵ月以内に喘息増悪歴が3回以上の患者を約40%、残りの約60%は増悪歴が2回の患者を組み入れることとした。
注意事項	
主な除外基準	●喘息以外の臨床的に重要な肺疾患(慢性閉塞性肺疾患[COPD]など)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ヵ月以内に寄生虫感染症と診断され、標準治療で治療しなかった、又は治療が奏効しなかった患者 ●喫煙歴が10pack-years以上又は現在も喫煙している患者 ●既往歴に生物学的製剤による治療後のアナフィラキシー又は免疫複合体疾患(Ⅲ型アレルギー反応)がある患者

重症喘息患者を対象とした第Ⅱb相国際共同試験:PATHWAY試験^{21,22)}

臨床成績…NAVIGATOR試験	
臨床成績…PATHWAY試験	
臨床成績…NOZOMI試験	
臨床成績…SOURCE試験	
臨床成績…DESTINATION試験	
各臨床試験における選択・除外基準	
主な選択基準	●18～75歳 ●同意取得日から1年以上前に喘息と診断 ●同意取得日前6ヵ月以上にわたり、中用量ICS(1日総投与量として250～500μgのフルチカゾンDPI^{※1}又は220～440μgのフルチカゾンMDI^{※2}もしくは同等薬剤と定義)又は高用量ICS及びLABAを使用しており、同意取得日の15日以上前からスクリーニング/導入期間を通してICSを一定用量で使用(喘息長期管理薬の追加併用可) ●2回のスクリーニング時における朝の気管支拡張薬投与前FEV₁が予測正常値の40%以上及び80%以下 ●同意取得日前12ヵ月以内に2回以上の喘息増悪歴又は1回以上の喘息増悪による入院 ●スクリーニング期間中の気管支拡張薬投与後FEV₁が12%以上かつ200mL以上の可逆性あり、又は過去12ヵ月以内に気管支拡張薬投与後FEV₁の可逆性が認められた記録あり ●スクリーニング期間中に2回、ACQ-6スコアが1.5点以上 ※1 ドライパウダー定量吸入器 ※2 加圧噴霧式定量吸入器
主な除外基準	●試験薬の評価、被験者の安全性、又は本試験の結果の解釈に影響する可能性のある呼吸器疾患(慢性閉塞性肺疾患[COPD]など)を有する患者 ●同意取得日前の24週間以内に寄生虫感染症と診断され、標準治療で治療しなかった、又は治療が奏効しなかった患者 ●喫煙歴が10pack-years以上又は現在も喫煙している患者 ●既往歴に生物学的製剤による治療後のアナフィラキシー又は免疫複合体疾患(Ⅲ型アレルギー反応)がある患者

日本人重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相国内長期投与試験:NOZOMI試験^{23,24)}

主な選択基準	●12～80歳 ●同意取得日から1年以上前に喘息と診断 ●同意取得日前12ヵ月以上にわたり、中用量又は高用量ICSに加え、喘息長期管理薬を使用 ●同意取得日前3ヵ月以上にわたり、中用量又は高用量ICS[1日合計量としてフルチカゾンプロピオン酸エステルドライパウダー剤500μg相当以上(ICS単剤又はICS/LABAの配合剤に含まれるICS)]及び、標準的な治療に従って1剤以上のその他の喘息長期管理薬(LABA、LTRA、テオフィリン、LAMA、クロモグリク酸ナトリウム等)を使用(経口ステロイド薬併用の有無を問わない) ●同意取得日前12ヵ月以内に1回以上の喘息増悪歴
主な除外基準	●喘息以外の臨床的に重要な肺疾患(慢性閉塞性肺疾患[COPD]など)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ヵ月以内に寄生虫感染症と診断され、標準治療で治療しなかった、又は治療が奏効しなかった患者 ●喫煙歴が10pack-years以上又は現在も喫煙している患者 ●既往歴に生物学的製剤による治療後のアナフィラキシー又は免疫複合体疾患(Ⅲ型アレルギー反応)がある患者

重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相海外国際共同試験:SOURCE試験²⁵⁻²⁷⁾

主な選択基準	●18～80歳 ●同意取得日から1年以上前に喘息と診断 ●同意取得日前12ヵ月以上にわたり、中用量又は高用量ICSを使用 ●同意取得日前3ヵ月以上にわたり、高用量ICS/LABAを使用 ●同意取得日前6ヵ月以上にわたり、喘息治療のために経口ステロイド薬を使用しており、同意取得日前1ヵ月以上にわたり1日投与量7.5～30mg(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経口ステロイド薬を、維持療法として安定した用量で使用 ●同意取得日前12ヵ月以内に1回以上の喘息増悪歴
主な除外基準	●喘息以外の臨床的に重要な肺疾患(慢性閉塞性肺疾患[COPD]など)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ヵ月以内に寄生虫感染症と診断された患者 ●喫煙歴が10pack-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型アレルギー(Ⅲ型アレルギー反応)がある患者

重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相海外長期継続投与試験:DESTINATION試験²⁸⁾

主な選択基準	●先行試験(NAVIGATOR試験又はSOURCE試験)のいずれかの試験で治験薬を継続的に投与され、投与期間終了時に来院した患者
主な除外基準	●喘息以外の臨床的に重要な肺疾患(慢性閉塞性肺疾患[COPD]など)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

19) 社内資料: D5180C00007 (NAVIGATOR試験) 治験総括報告書(承認時評価資料) 20) Menzies-Gow A. et al: N Engl J Med. 384: 1800-1809, 2021
21) 社内資料: D5180C00001 (PATHWAY試験) 治験総括報告書(承認時評価資料) 22) Corren J. et al: N Engl J Med. 377: 936-946, 2017
23) 社内資料: D5180C00019 (NOZOMI試験) 治験総括報告書(承認時評価資料) 24) Shinkai M. et al: J Asthma. 2022[Epub ahead of print]
25) 社内資料: D5180C00009 (SOURCE試験) 治験総括報告書(承認時評価資料) 26) Wechsler ME. et al: Respir Res. 21: 264, 2020
27) Wechsler ME. et al: Lancet Respir Med. 10: 650-660, 2022 28) 社内資料: D5180C00018 (DESTINATION試験) 治験総括報告書

はじめに

作用機序
テゼスバイアの

効果
効能又は

用量
用法及び

注意事項
投与に際しての

安全性情報
臨床試験で認められた

NAVIGATOR試験
臨床成績…

PATHWAY試験
臨床成績…

NOZOMI試験
臨床成績…

SOURCE試験
臨床成績…

DESTINATION試験
臨床成績…

各臨床試験における選択・除外基準

