

審議結果報告書

令和4年9月1日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] テゼスパイア皮下注210mgシリンジ
[一般名] テゼペルマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和3年5月28日

[審議結果]

令和4年8月29日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書の修正表

[販売名] テゼスパイア皮下注 210 mg シリンジ
[一般名] テゼペルマブ（遺伝子組換え）
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和3年5月28日

令和4年8月9日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前																																																
別紙 22	表 28	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">全体集団</th> <th colspan="2">日本人部分集団</th> </tr> <tr> <th>210 mg Q4W 群</th> <th>プラセボ群</th> <th>210 mg Q4W 群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>528</td> <td>531</td> <td>58</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>年間喘息増悪発現率^{a)} (回/人・年) [95%CI]</td> <td>0.93 [0.80, 1.07]</td> <td>2.10 [1.84, 2.39]</td> <td>1.54 [0.90, 2.64]</td> <td>3.12 [1.82, 5.35]</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との比^{a)} [99%CI]^{b)} p値^{c)}</td> <td>0.44 [0.34, 0.57]</td> <td>/</td> <td>0.49 [0.20, 1.22]</td> <td>/</td> </tr> </tbody> </table>		全体集団		日本人部分集団		210 mg Q4W 群	プラセボ群	210 mg Q4W 群	プラセボ群	例数	528	531	58	39	年間喘息増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.93 [0.80, 1.07]	2.10 [1.84, 2.39]	1.54 [0.90, 2.64]	3.12 [1.82, 5.35]	プラセボ群との比 ^{a)} [99%CI] ^{b)} p値 ^{c)}	0.44 [0.34, 0.57]	/	0.49 [0.20, 1.22]	/	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">全体集団</th> <th colspan="2">日本人部分集団</th> </tr> <tr> <th>210 mg Q4W 群</th> <th>プラセボ群</th> <th>210 mg Q4W 群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>528</td> <td>531</td> <td>58</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>年間喘息増悪発現率^{a)} (回/人・年) [95%CI]</td> <td>0.93 [0.80, 1.07]</td> <td>2.10 [1.84, 2.39]</td> <td>1.54 [0.90, 2.64]</td> <td>3.12 [1.82, 5.35]</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との比^{a)} [95%CI] p値^{b)}</td> <td>0.44 [0.37, 0.53]</td> <td>/</td> <td>0.49 [0.25, 0.99]</td> <td>/</td> </tr> </tbody> </table>		全体集団		日本人部分集団		210 mg Q4W 群	プラセボ群	210 mg Q4W 群	プラセボ群	例数	528	531	58	39	年間喘息増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.93 [0.80, 1.07]	2.10 [1.84, 2.39]	1.54 [0.90, 2.64]	3.12 [1.82, 5.35]	プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI] p値 ^{b)}	0.44 [0.37, 0.53]	/	0.49 [0.25, 0.99]	/
				全体集団		日本人部分集団																																													
			210 mg Q4W 群	プラセボ群	210 mg Q4W 群	プラセボ群																																													
		例数	528	531	58	39																																													
		年間喘息増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.93 [0.80, 1.07]	2.10 [1.84, 2.39]	1.54 [0.90, 2.64]	3.12 [1.82, 5.35]																																													
		プラセボ群との比 ^{a)} [99%CI] ^{b)} p値 ^{c)}	0.44 [0.34, 0.57]	/	0.49 [0.20, 1.22]	/																																													
			全体集団		日本人部分集団																																														
			210 mg Q4W 群	プラセボ群	210 mg Q4W 群	プラセボ群																																													
		例数	528	531	58	39																																													
		年間喘息増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.93 [0.80, 1.07]	2.10 [1.84, 2.39]	1.54 [0.90, 2.64]	3.12 [1.82, 5.35]																																													
プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI] p値 ^{b)}	0.44 [0.37, 0.53]	/	0.49 [0.25, 0.99]	/																																															
<p>a) 投与群、地域、年齢（青少年/成人）、喘息増悪歴（過去12カ月に2回以下/超）を共変量とし、喘息増悪のat-risk期間（総観察期間から喘息増悪発現期間及びその後7日間を除いた期間）の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル</p>		<p>a) 投与群、地域、年齢（青少年/成人）、喘息増悪歴（過去12カ月に2回以下/超）を共変量とし、喘息増悪のat-risk期間（総観察期間から喘息増悪発現期間及びその後7日間を除いた期間）の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル</p>																																																	
<p>b) 全体集団における95%CIは[0.37, 0.53]、日本人部分集団における95%CIは[0.25, 0.99]であった。</p>		<p>b) 有意水準両側1%</p>																																																	
<p>c) 有意水準両側1%</p>																																																			

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和4年8月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] テゼスパイア皮下注 210 mg シリンジ
[一般名] テゼペルマブ（遺伝子組換え）
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和3年5月28日
[剤形・含量] 1シリンジ（1.91 mL）中にテゼペルマブ（遺伝子組換え）210 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本質] 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

Tezepelumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human thymic stromal lymphopoietin (TSLP). Tezepelumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Tezepelumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 2-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (λ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L 鎖

```
SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGNNLGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD
SDRPSWIPER FSGSNSGNTA TLTISRGEAG DEADYVCQVW DSSSDHVVFG
GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW
KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE
GSTVEKTVAP TECS
```

H鎖

```

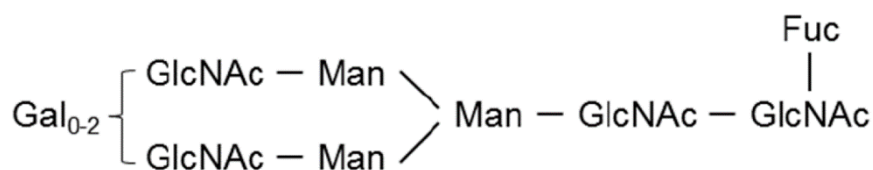
QMQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGF1TFR TYGMHWVRQA PGKGLEWVAV
IWDYGSNKHY ADSVKGRFTI TRDNSKNTLN LQMNSLRAED TAVYYCARAP
QWELVHEAFD IWGQGTMTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTV2SSNFGT
QTYTCNV3VDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVV4VDVSHE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
FRVVS5VLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP APIEKTISK6T KGQPREPQVY
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQ7PEN NYKTT8PPMLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SL9SLSPGK
    
```

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

鎖内ジスルフィド結合：図中の実線

鎖間ジスルフィド結合：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、
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
又は
L鎖 C213-H鎖 C224、H鎖 C136-H鎖 C225、H鎖 C228-H鎖 C228、H鎖 C231-H鎖 C231

主な糖鎖の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₄₀₀H₉₈₄₄N₁₇₃₂O₁₉₉₂S₅₂（タンパク質部分、4本鎖）

（H鎖）C₂₁₉₉H₃₃₈₉N₅₉₅O₆₆₇S₂₁

（L鎖）C₁₀₀₁H₁₅₃₉N₂₇₁O₃₂₉S₅

分子量：144,588.43（タンパク質部分、4本鎖）

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の気管支喘息（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）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下での本剤の安全性等について、さらに検討が必要と考える。

[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）

[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。

[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。

審査報告(1)

令和4年2月4日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] テゼスパイア皮下注 210 mg シリンジ
[一般名] テゼペルマブ（遺伝子組換え）
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和3年5月28日
[剤形・含量] 1シリンジ（1.91 mL）中にテゼペルマブ（遺伝子組換え）210 mg を含有する注射剤

- [申請時の効能・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）
[申請時の用法・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。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	13
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	18
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	38
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	38
10. その他.....	39

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「テゼスパイア皮下注 210 mg シリンジ」の有効成分であるテゼペルマブ（遺伝子組換え）は、米国 Amgen 社により創製された胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）に結合するヒト IgG2λモノクローナル抗体であり、TSLP と TSLP 受容体との相互作用を阻害することにより TSLP によるシグナル伝達に対する阻害作用を有する。

気管支喘息は、気道の慢性炎症を本態とし、変動性を持った気道狭窄による喘鳴、呼吸困難、胸苦しさや咳などの臨床症状で特徴付けられる疾患であり（JGL2021）、本邦における患者数は 111 万 7 千人と推計されている（平成 29 年患者調査の概況〔厚生労働省政策統括官付参事官付保健統計室〕）。国内外のガイドラインにおいて、気管支喘息の治療は ICS による治療が基本とされ、重症度に応じて LABA、LAMA、LTRA 等を併用することが推奨されている。また、これらの治療で効果不十分な患者に対しては、抗 IgE 抗体、抗 IL-5 抗体、抗 IL-5 受容体 α サブユニット抗体、抗 IL-4 受容体 α サブユニット抗体、OCS、気管支熱形成術が使用又は実施されている（JGL2021、GINA2021）。

TSLP は気管支喘息の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り、アレルギー性及び非アレルギー性の刺激により産生誘導され、樹状細胞並びに他の自然免疫細胞及び獲得免疫細胞を介して気道バリア表面における免疫反応を促進し、下流の炎症プロセスを亢進させることで気道過敏性を誘導すると考えられており、気管支喘息における気道炎症の開始及び持続において中心的な役割を果たすとされている（Expert Opin Thera Targets 2020; 24: 777-92）。本薬は TSLP と結合することで TSLP と TSLP 受容体との相互作用を阻害し、炎症に関するバイオマーカー及びサイトカインの濃度を低下させる（Am J Respir Crit Care Med 2019; 199: A2677）ことから、気道炎症の抑制を期待して気管支喘息治療薬として開発が進められた。

本剤の気管支喘息に対する臨床開発は、海外において 20 年 月より開始され、2021 年 12 月に米国で承認され、2022 年 1 月現在、欧州において審査中である。

本邦において、本剤の気管支喘息に対する臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

マウスを で免疫した後、 で追加免疫し、最適な免疫反応性を示したマウスの 細胞を 細胞と融合することによりハイブリドーマ細胞が作製された。当該ハイブリドーマ細胞から得られた 、並びに を用いて、L 鎖発現ベクターと H 鎖発現ベクターが構築された。 を CHO 細胞株に導入し、本薬製造に最適なクローン株が選択された。この株を起源に、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び LIVCA について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は で保管される。MCB の 、WCB は 。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、細胞融解・接種拡大培養、シードバイオリクター、本培養、ハーベスト、
クロマトグラフィー、ウイルス不活化、
クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、
、並びに試験及び保管工程からなる。

重要工程は、
、
及び
工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原料は使用されていない。

MCB、WCB 及び LIVCA について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、マイコプラズマ試験、バイオバーデン、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するマイコプラズマ試験、バイオバーデン及び *in vitro* 外来性ウイルス試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	レオウイルス 3 型	仮性狂犬病 ウイルス	マウス微小ウイルス
ウイルス不活化				
クロマトグラフィー				
ウイルス除去ろ過 ^{a)}				
総ウイルスクリアランス指数	≥11.87	3.01	≥13.53	4.77

a) ウイルス除去ろ過工程について、
。申請者は、
した場合、
及び
に対する
は、
であると説明している。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである (それぞれの製法を製法 I、製法 II 及び申請製法とする)。第 I 相試験及び第 II 相試験では製法 I 及び製法 II の原薬を用いて製造された製剤が使用され、第 III 相試験には申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 I から製法 II :
、処方等の変更
- 製法 II から申請製法 :
、
等の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 項参照)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表2に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、[REDACTED]及び[REDACTED]、酸化、脱アミド化、[REDACTED]化、[REDACTED]化、[REDACTED]体、ジスルフィド結合、[REDACTED]、二次構造、三次構造、[REDACTED]
物理的/化学的性質	電荷バリエーション、サイズバリエーション
糖鎖構造	N結合型糖鎖プロファイル、O結合型糖鎖プロファイル、[REDACTED]
生物学的性質	TSLP受容体-リガンド結合アッセイ、レポーター遺伝子アッセイ

生物学的性質について検討が行われ、主なものは以下のとおりであった。

- 本薬の抗 TSLP 活性は、受容体-リガンド結合アッセイにより、TSLP と TSLP 受容体の結合に対する阻害活性として確認された。
- 本薬の TSLP 結合親和性は、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]を用いるレポーター遺伝子アッセイにより確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1 項における特性解析結果等に基づき、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]及び[REDACTED]が目的物質関連物質とされた。二量体及び高次凝集物を含む HMW、不純物A^{*}、切断体並びに不純物B^{*}が目的物質由来不純物とされた。[REDACTED]及び[REDACTED]は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理されている。不純物B^{*}及び不純物A^{*}は製造工程で管理可能として規格には設定されていない。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA 及び不純物C^{*}が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ELISA 法)、純度試験 (SEC、CE-SDS ([REDACTED])、エンドトキシン、微生物限度、生物活性試験 ([REDACTED]アッセイ) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

なお、[REDACTED]及び[REDACTED]は審査の過程において設定された。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法Ⅱ	3	- \pm ℃	カ月 ^{a)}	エチレン酢酸ビニル製バッグ
加速試験	製法Ⅱ	3	\pm ℃	6カ月	
苛酷試験	製法Ⅱ	3	\pm ℃	3カ月	

a) 2ロットは 月まで実施、b) 月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、におけるの減少傾向及びの増加傾向が認められた。

苛酷試験では、におけるの減少傾向及びの増加傾向、におけるの減少傾向及びの増加傾向、並びににおける及びの減少傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、エチレン酢酸ビニル製バッグを用いて～℃で保存するとき、カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1シリンジ (1.91 mL) 当たりテゼペルマブ (遺伝子組換え) 210 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-プロリン、氷酢酸、ポリソルベート 80、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、予め薬液を封入した針付きシリンジに、投与後の針刺し事故防止装置 (製造販売届出番号 : 07B1X00003000144) が装着されているコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、
、
、
、
、
、
、保管並びに組立て、表示、包装、保管及び試験工程からなる。

重要工程は、
工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更は以下のとおりである (それぞれの製法を、製法 A~C 及び申請製法とする)。

- 製法 A から製法 B :
、
、
等の変更
- 製法 B から製法 C :
、
の変更
- 製法 C から申請製法 :
、
、
の変更

20070620 試験、D5180C00003 試験及び D5180C00001 試験 (7.1.1 項参照) では製法 A の製剤が、D5180C00007 試験 (7.2.1 項参照)、D5180C00009 試験 (7.2.2 項参照) 及び D5180C00019 試験 (7.2.3 項参照) では製法 B の製剤が、D5180C00012 試験では製法 B、製法 C 及び申請製法の製剤が使用された。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 項参照)。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（CEX、SEC 及び CE-SDS [] ）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（ [] アッセイ）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

なお、 [] は審査の過程において設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	36 カ月	ステンレス鋼製針付きガラス製シリンジ及び [] プロモブチルエラストマー製ストッパー
加速試験	3	25±2℃	2 カ月	
	3	30±2℃	2 カ月	
苛酷試験	1	40±2℃	1 カ月	
光安定性	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上、5±3℃		

a) 製法 II で製造された原薬を用いて、製法 C で製造された製剤

長期保存試験及び加速試験では、 [] における [] の増加傾向並びに [] 及び [] の減少傾向、 [] における [] の増加傾向及び [] の減少傾向並びに [] における [] 及び [] の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、 [] における [] の増加傾向及び [] の減少傾向、 [] における [] の増加及び [] の減少並びに [] における [] 及び [] の減少が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてステンレス鋼製針付きガラス製シリンジ及び [] [] プロモブチルエラストマー製ストッパーを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA：バイオバーデン、エンドトキシン、外来性ウイルス又はマイコプラズマ、無菌／容器完全性（製剤）、澄明性、色調、不溶性異物、不溶性微粒子、容量、タンパク質濃度、pH、浸透圧、 []

[]、不純物D*、 []、不純物C*、 []、不純物A*、 []、不純物B*、 []、 []、 []

- 工程の特性解析

製造工程の特性解析試験において、各工程パラメータのリスクアセスメントが実施され、CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす入力変数（重要工程パラメータ）が特定された。

- 管理方法の策定

上記の製造工程の特性解析を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程

*新薬承認情報提供時に置き換え

パラメータの管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理は 2.1.5.2 及び 2.1.5.3 項参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、TSLP に対する結合、TSLP 刺激による細胞増殖に対する作用及び TSLP 刺激によるシグナル伝達に対する作用を検討した *in vitro* 試験成績、並びにアレルギー性気道炎症モデルにおける作用を検討した *in vivo* 試験成績等が提出された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響を検討したカニクイザルを用いた単回投与試験成績が提出された。また、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（5.2 項参照）においても、中枢神経系、心血管系、呼吸系及び腎機能に対する影響が検討された。なお、本薬は、ヒト IgG2 モノクローナル抗体であり IgG1 と比較して FcγR 及び C1q への結合が弱いこと（*Front Immunol* 2014; 5: 520）、細胞表面タンパク質ではなく分泌されるサイトカインである TSLP を標的としていることから、エフェクター機能については検討されていない。

特に記載のない限り、薬理的パラメータは平均値で示し、この項における各試験で使用された TSLP は組換え TSLP を指す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 TSLP に対する結合（CTD 4.2.1.1.2～3）

表面プラズモン共鳴法により、本薬のヒト及びカニクイザル TSLP への結合が検討され、 K_D はそれぞれ 15.8 及び 32.2 pmol/L であった。同様の試験系において、本薬のマウス TSLP（最大 6 μmol/L）への結合は認められなかった。また、ELISA 法を用いた試験において、本薬のラット及びウサギ TSLP への結合は認められなかった。

3.1.2 TSLP 刺激による細胞増殖に対する作用（CTD 4.2.1.1.2）

ヒト又はカニクイザル TSLP 受容体を発現させたマウス pro-B 細胞株を用いて、TSLP 刺激による細胞増殖に対する本薬の作用が検討された。本薬はヒト TSLP 刺激及びサイトカイン（組換えヒト TNFα 及び IL-1α）により誘導された天然ヒト TSLP 刺激によるヒト TSLP 受容体発現細胞の増殖を抑制し、 IC_{50} はそれぞれ 37 及び 33 pmol/L であった。また、本薬はカニクイザル TSLP 刺激によるカニクイザル TSLP 受容体発現細胞の増殖を抑制し、 IC_{50} は 268 pmol/L であった。

3.1.3 TSLP 刺激によるシグナル伝達に対する作用（CTD 4.2.1.1.4）

TSLP 刺激による STAT5 のリン酸化に対する本薬の作用がフローサイトメトリーにより検討された。初代培養ヒト樹状細胞にヒト全血存在下で本薬を添加し、2 時間後にヒト TSLP（15 及び 75 pg/mL）で刺激したとき、本薬は STAT5 のリン酸化を阻害し、 IC_{50} は 154.1 及び 184.2 pmol/L であった。

3.1.4 マウス OVA 誘発アレルギー性気道炎症モデルにおける作用（CTD 4.2.1.1.5～6）

本薬のマウス TSLP への結合は認められなかったことから（3.1.1 項参照）、マウス TSLP に対する本薬の相同ラット抗体（マウス TSLP に対する K_D : 41.1 pmol/L、表面プラズモン共鳴法）が作製され、BALB/c

マウスの OVA 誘発アレルギー性気道炎症モデルにおける作用が検討された。相同ラット抗体又はラット IgG (20 mg/kg) を静脈内投与し、OVA の腹腔内投与により感作を誘導した後に、OVA を吸入曝露させたとき、ラット IgG 投与群と比較して相同ラット抗体投与群では気管支肺胞洗浄液中の好中球数及び好酸球数が減少し、さらにメタコリン追加曝露に対する気道過敏性の亢進に対しても抑制が認められた。

3.2 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3.1、4.2.3.2.1~4)

カニクイザルに本薬 300 mg/kg を単回静脈内投与したとき、神経学的行動、体温、心血管機能及び呼吸数に本薬投与に関連した変化は認められなかった。

また、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (5.2 項参照) において、本薬 30~300 mg/kg (皮下投与) を週 1 回 4 週間、50~300 mg/kg (皮下投与) を週 1 回 13 若しくは 26 週間、50~300 mg/kg (静脈内投与) を週 1 回 4 週間、又は 50 mg/kg (静脈内投与) を週 1 回 26 週間投与したとき、中枢神経系 (一般状態観察及び体温)、心血管系 (心拍数及び心電図)、呼吸系 (呼吸数) 及び腎機能 (尿検査) に本薬投与に関連した変化は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本薬による TSLP の生理活性抑制作用は示されており、TSLP が病態形成に関与すると考えられる気管支喘息に対する本薬の効果は期待し得ると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布及び排泄に関する資料として、カニクイザルを用いた本薬の皮下及び静脈内投与試験成績、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験成績が提出された。血清中本薬濃度は ELISA 法 (定量下限: 10、20 又は 100 ng/mL)、乳汁中本薬濃度は ELISA 法 (定量下限: 100 ng/mL)、血清中 ADA は電気化学発光免疫測定法 (検出感度: 11 ng/mL) により測定された。本薬はモノクローナル抗体であり、ペプチド及びアミノ酸へと分解され再利用又は排泄されることが考えられることから、乳汁中排泄を除き、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2.1~2)

雌雄カニクイザルに本薬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 5 のとおりであり、皮下投与時のバイオアベイラビリティは約 73%であった。本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) は検討用量範囲において用量に比例した増加が認められた。

表5 本薬単回投与時の薬物動態パラメータ（雌雄カニクイザル）

投与経路	用量 (mg/kg)	例数 ^{a)}	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{max} (day)	t _{1/2} (day)	CL 又は CL/F (mL/day/kg)	V _z 又は V _z F (mL/kg)
皮下	0.1	3	1.12±0.06	22.7±7.1	3.0 [3.0, 3.0]	11±3	4.78±1.80	69.7±0.1
	0.3	3	4.61±0.50	82.3±8.6	3.0 [2.0, 3.0]	12±1	3.67±0.39	62.9±4.9
	1	3	10.6±1.4	173±30	3.0 [2.0, 3.0]	9.7±1.3	5.89±0.94	82.1±5.6
	3	2	32.8, 38.7	756, 787	3.0, 3.0	13, 14	3.81, 3.97	71.2, 80.1
		3	36.7±3.4	661±193	3.0 [2.0, 3.0]	11±4	4.87±1.70	74.2±5.1
	5	3	62.0±4.5	1,010±84	3.0 [2.0, 6.0]	9.5±2.4	4.98±0.43	67.7±15.4
50	1	513	8,340	3.0	11	5.99	92.9	
	3	610±91	7,400±952	3.0 [3.0, 3.0]	6.7±3.5	6.83±0.89	63.3±25.7	
静脈内	5	2	164, 226	1,110, 1,660	—	7.2, 15	3.01, 4.49	46.7, 64.8
		3	193±31	1,250±364	—	9.7±4.6	4.21±1.09	53.9±9.6

平均値±標準偏差又は個別値（2例以下の場合）、t_{max}：中央値 [範囲]、—：算出なし

a) ADA 発現例を除く（網掛け部は ADA 発現例を含む成績を示す）

4.1.2 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.3.2.4）

カニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験（5.2 項参照）において、本薬を毎週皮下又は静脈内投与したときのトキシコキネティクスが検討され、薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-168h}）は概ね用量に比例して増加し、性差は認められず、反復投与による蓄積傾向が認められた。ADA の発現は、50 mg/kg 皮下投与群 1/8 例、300 mg/kg 皮下投与群 1/12 例、50 mg/kg 静脈内投与群 3/12 例に認められた。

表6 カニクイザルに本薬を週1回反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与期間	投与経路	用量 (mg/kg)	測定時点	性別	例数 ^{a)}	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-168h} (µg·day/mL)	t _{max} (day)
26 週間	皮下	50	投与 1 回目	雄	3	547±116	3,320±835	4.0 [2.0, 7.0]
				雌	4	543±95	3,320±682	3.0 [2.0, 7.0]
				雌	4	542±52	3,220±372	4.0 [2.0, 4.0]
			投与 26 回目	雄	3	1,520±185	9,250±638	2.0 [0.17, 2.0]
				雌	4	1,430±235	8,820±1,010	2.0 [0.17, 7.0]
				雌	4	1,140±108	6,880±340	1.0 [1.0, 2.0]
		300	投与 1 回目	雄	6	3,180±375	17,900±2,010	4.0 [2.0, 4.0]
				雌	5	3,250±957	17,700±3,900	2.0 [1.0, 2.0]
				雌	6	3,170±878	17,200±3,710	2.0 [1.0, 2.0]
			投与 26 回目	雄	6	6,060±976	35,300±7,020	2.0 [2.0, 2.0]
				雌	5	4,480±950	25,100±5,230	1.0 [1.0, 2.0]
				雌	6	4,450±853	25,100±4,680	1.5 [1.0, 2.0]
	静脈内	50	投与 1 回目	雄	5	1,640±424	5,830±727	0.17 [0.17, 0.17]
				雌	6	1,640±380	5,890±664	0.17 [0.17, 0.17]
				雌	4	1,470±94	5,540±714	0.17 [0.17, 0.17]
			投与 26 回目	雄	6	1,540±148	5,540±566	0.17 [0.17, 0.17]
				雄	5	2,870±447	11,600±2,170	0.01 [0.01, 0.17]
				雌	6	2,910±409	11,500±1,960	0.01 [0.01, 0.17]
	雄	4	2,450±216	8,750±1,800	0.01 [0.01, 0.01]			
	雌	5	2,390±225	8,150±2,060	0.01 [0.01, 0.01]			

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

a) ADA 発現例を除く（網掛け部は ADA 発現例を含む成績を示す）

4.2 分布及び排泄

4.2.1 乳汁移行及び胎盤通過性（CTD 4.2.3.5.3.1）

妊娠期／授乳期のカニクイザルを用いた拡充型の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（5.5 項参照）において、妊娠 20～22 日から分娩まで本薬 50 又は 300 mg/kg を毎週静脈内投与したとき、母動物及び出生児の血清中及び乳汁中本薬濃度は表 7 のとおりであり、本薬の乳汁移行が認められた。また、出生児の血清中本薬濃度は乳汁中本薬濃度より高かったことから、本薬が胎盤を通過して胎児に移

行することが示唆された。ADA の発現は、母動物では 50 mg/kg 群の 4/24 例及び 300 mg/kg 群の 11/17 例に、出生児では 300 mg/kg 群の母動物からの出生児 1/11 例に認められた。

表 7 母動物及び出生児の血清中及び乳汁中本薬濃度

	血清中本薬濃度 (µg/mL)				乳汁中本薬濃度 (µg/mL)	
	50 mg/kg 群		300 mg/kg 群		50 mg/kg 群	300 mg/kg 群
	母動物	出生児	母動物	出生児		
妊娠 20~22 日	1,370±399 ^{a)} (24)		8,640±2,500 ^{a)} (17)			
妊娠 139~141 日	1,880±918 ^{a)} (24)		10,600±2,500 ^{a)} (17)			
分娩/生後 7 日	556±142 (15)	784±275 (13)	1,800±1,050 (12)	905±947 (10)	2.45±3.83 (15)	4.84±1.99 (12)
分娩/生後 28 日	133±36.6 (15)	237±83 (11)	356±243 (12)	553±219 (10)	0.68±1.34 (12)	0.35±0.20 (9)

平均値±標準偏差 (例数)、a) 投与直後の推定値

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。なお、妊娠カニクイザルに本薬を投与したとき、乳汁及び出生児への本薬の移行が認められていることから、本薬の乳汁移行及び胎盤通過性について添付文書において注意喚起する必要があると考える。また、カニクイザルを用いた非臨床試験において、本薬投与により ADA の発現が認められていることから、ヒトに本薬を投与したときの ADA 発現による薬物動態、有効性及び安全性への影響については、臨床試験成績を踏まえて判断したいと考える (6.R.2 項参照)。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及び組織交差反応性試験が実施された。本薬は、カニクイザルの TSLP に対して結合親和性及び中和能を有することから (3.1.1 ~2 参照)、本薬の反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。

5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた静脈内経路における安全性薬理試験 (3.2 項参照) により概略の致死量及び急性毒性が評価された。急性症状は認められず、概略の致死量は 300 mg/kg 超と判断されている。また、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (5.2 項参照) で皮下経路における急性毒性が評価され、最高 300 mg/kg の初回投与時において、死亡及び急性症状は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復皮下又は静脈内投与毒性試験が実施された (表 8)。26 週間反復投与毒性試験の 50 mg/kg 静脈内投与群の雌 1 例が一般状態悪化に伴い切迫屠殺され、主な異常所見として、皮膚の血管周囲炎、血栓、出血、微小血管における多発性の梗塞等が認められた。当該個体のみで、血中に本薬に対する免疫複合体が認められたことを踏まえ、血管の炎症反応及び炎症に関連した異常所見は、血管への免疫複合体の沈着に起因する (Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 7th Ed. Elsevier Saunders; 2005: p.210-4) とされ、ヒトへ適用されるバイオ医薬品の多くは、動物で免疫原性を示すことから、サルにおける免疫複合体形成は、ヒトにおける免疫複合体形成を予測するものではなく、ヒトでの安全性リスク評価に影響を及ぼすものではないと判断されている。

26 週間反復投与毒性試験における皮下投与時の無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg/週と判断され、無毒性量における投与 1 回あたりの本薬の曝露量 (AUC_{0-168h}: 30,200 µg·day/mL、投与 26 回目・雄雌平均) は、PPK

解析（6.2.3 項参照）により推定された日本人喘息患者に本剤 210 mg を 4 週間隔で皮下投与したときの曝露量（AUC_{0-28day} : 1,010 µg·day/mL）の約 30 倍であった。

表 8 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイ ザル	皮下	4 週間 (1 回/週) +回復 12 週	0 ^{a)} 、30、100、300	300 : 血中コレステロール低値 ^{b)} (雌雄)	300	4.2.3.2.1
				[回復期間] なし		
雌雄 カニクイ ザル	静脈内	4 週間 (1 回/週) +回復 12 週	0 ^{a)} 、50、300	なし	300	4.2.3.2.2
				[回復期間] なし		
雌雄 カニクイ ザル	皮下	13 週間 (1 回/週) +回復 22 週	0 ^{a)} 、50、100、300	300 : 血中コレステロール低値 ^{b)} (雌雄)	300	4.2.3.2.3
				300 : 抗 KLH IgG 抗体価低値 (TDAR 評価、雌雄)		
雌雄 カニクイ ザル	皮下	26 週間 (1 回/週) +回復 22 週	0 ^{a)} 、50、300	≥50 : 血中コレステロール低値 ^{b)} (雌雄)	300	4.2.3.2.4
				[回復期間] なし		
雌雄 カニクイ ザル	静脈内	26 週間 (1 回/週) +回復 22 週	0 ^{a)} 、50	【切迫屠殺例】 50 : 切迫屠殺 (雌 1/6 例)、左後肢腫脹、活動性低下、前肢及び後肢皮膚変色、血中赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・血小板数・総タンパク質・アルブミン低値、血中フィブリノーゲン・グロブリン高値、A/G 比低値、皮膚血管・血管周囲炎、血栓、出血、微小血管多発性梗塞、血中免疫複合体形成	50	4.2.3.2.4
				【生存例】 50 : 血中コレステロール低値 ^{b)} (雌雄)		
				[回復期間] なし		

a) 10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%スクロース、0.004%ポリソルベート 20 (pH 5.2)

b) 使用動物の背景値範囲内であり、関連する変化が認められなかったことから毒性とは判断されていない。

c) TDAR 評価は回復期間には実施されていない。

5.3 遺伝毒性試験

本薬はモノクローナル抗体であり、核膜又はミトコンドリア膜を通過せず、DNA や核内の他の染色体物質とも直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性の懸念は低いと判断され、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はげっ歯類の TSLP と交差しない (3.1.1 項参照) ことから、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていない。TSLP 欠損マウスを用いた発がんモデルでは、TSLP が発がんに対して抑制的に働く可能性が示唆されている (Mucosal Immunol 2012; 5: 184-93、Cancer Cell 2012; 22: 494-505、Cancer Cell 2012; 22: 479-93) もの、申請者は、以下の点を踏まえると、本薬による TSLP の中和が悪性腫瘍の発生リスクを増大させる懸念は低いと考える旨を説明している。

- カニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験において、がん原性を示唆する増殖性・前がん病変は認められていない (5.2 項参照)。
- マウスの乳がん細胞移植モデルでは、TSLP の阻害により腫瘍増殖の有意な抑制が認められている (J. Exp. Med. 2011; 208: 479-90)。
- 腫瘍細胞が産生する TSLP は、樹状細胞を介して IL-4、IL-13 等の Th2 サイトカイン産生を促進し、がん関連マクロファージを活性化させ、血管新生や腫瘍の転移を促進する (J Immunol 2014; 193: 4283-8)。

- ヒトの胃がん組織における *TSLP* mRNA の過剰発現は、リンパ節転移と相関することが示されている (Med Oncol 2015; 32: 217)。
- TSLP* で細胞増殖活性を示すマウスリンパ腫細胞を用いた移植モデルでは、*TSLP* に対する中和抗体の投与により腫瘍増殖が抑制される (Cancer Res 2016; 76: 6241-52)。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の生殖発生毒性試験として、カニクイザルを用いた拡充型の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 9)。

本薬はカニクイザルにおいて胎盤通過性が認められる (4.2.1 項参照) が、母動物、胎児及び出生児に対する影響は認められず、無毒性量はいずれも 300 mg/kg/週と判断されている。無毒性量における投与 1 回あたりの本薬の曝露量 (AUC_{0-168h} : 38,000 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) は、PPK 解析 (6.2.3 項参照) により推定された日本人喘息患者に本剤 210 mg を 4 週間隔で皮下投与したときの曝露量 ($AUC_{0-28day}$: 1,010 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) の約 38 倍であった。

雌雄受胎能への影響について、カニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験では雌雄生殖器官、精子検査及び月経周期に影響は認められなかった (5.2 項参照)。

表 9 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌カニクイザル	静脈内	母動物: 妊娠 20 日～分娩 (1 回/週)	0 ^{a)} 、50、300	母動物: なし F ₁ 出生児: なし	母動物: 300 F ₁ 出生児: 300	4.2.3.5.3

a) 10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%スクロース、0.004%ポリソルベート 20 (pH 5.2)

5.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた局所刺激性試験 (表 10) では、本薬の静脈内投与による局所刺激性は認められなかった。また、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (5.2 項参照) では、本薬皮下投与により真皮又は皮下組織に軽微～軽度の血管周囲への炎症性細胞浸潤の発生率の増加が認められたが、重症度は対照群と同程度であり、休薬期間後に回復したことから、局所刺激性の懸念は低いと判断されている。

表 10 局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (NZW)	0 ^{a)} (左耳) 又は 70 mg (右耳) /部位を単回静脈内投与	なし	4.2.3.6.1

a) 10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%スクロース、0.004%ポリソルベート 20 (pH 5.2)

5.7 その他の試験

5.7.1 組織交差反応性試験

カニクイザル及びヒト正常組織の凍結切片を用いた組織交差反応性試験が実施された (表 11)。ヒト組織の細胞質又は細胞質内顆粒に染色像が認められたが、モノクローナル抗体である本薬が細胞質内分子に直接結合し活性を示す可能性は低いことから、安全性上の懸念は低いと判断されている。

表 11 組織交差反応性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
カニクイザル及びヒト正常組織	凍結組織切片にビオチンで標識した本薬(1及び50 µg/mL)を用いて、間接免疫ペルオキシダーゼ染色法で組織結合能を評価	カニクイザル組織： 本薬の結合は認められなかった。 ヒト組織： 前立腺及び子宮の上皮細胞の細胞質又は細胞質内顆粒に弱い染色が認められた。	4.2.3.7.7.1

5.7.2 免疫毒性評価

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験(5.2項参照)において、免疫フェノタイピング、血液学的検査、免疫系組織の病理組織学的検査及びTDAR評価が実施され、13週間反復皮下投与毒性試験のTDAR評価において300 mg/kg群で抗KLH IgG抗体価の低下が認められた。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 免疫抑制への影響について

申請者は、カニクイザルを用いた13週間反復皮下投与毒性試験において認められた抗KLH IgG抗体価の低下について、本薬の薬理作用に関連する可能性はあるものの、臨床試験において感染症の発現が増加する傾向は認められなかったことから、本薬が感染症の発現リスクに影響する可能性は低いと考える旨を説明している。

機構は、本薬の反復投与毒性試験において、易感染性を示唆する所見は認められていないものの、TSLP阻害を介したIgG抗体産生抑制に関連する感染性疾患の発現及び増悪リスクについては、臨床試験の成績を踏まえた十分な検討が必要と考える(7.R.3.1項参照)。

5.R.2 悪性腫瘍への影響について

機構は、TSLP活性の阻害は、発がん・腫瘍増殖・転移に対して促進又は抑制的な作用の報告が示されており、本薬のTSLP阻害によるがんの発生・増殖・転移への影響は、現時点で明確ではないと考える。したがって、本剤の患者への投与にあたっては、現時点までに得られている臨床データも考慮し、悪性腫瘍の発現リスクに係る注意喚起の必要性等について検討する必要があると考える(7.R.3.2項参照)。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床開発では、4種類の製剤(製法A、製法B、製法C、申請製法)が用いられ、変更前後の製剤の品質特性に関する同等性/同質性が確認されている(2.2.3項参照)。

血清中本薬濃度は、ELISA法(定量下限:10 ng/mL)、血清中ADA及び中和抗体は電気化学発光法(検出感度:20~41.1 ng/mL [ADA]、43.2又は2,000 ng/mL [中和抗体])により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、健康成人及び喘息患者を対象とした臨床試験成績、PPK解析及び曝露量-反応解析等が提出された。特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康成人における検討

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。本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) は検討用量範囲で用量に比例して増加し、210 mg 投与時の AUC_{inf} から皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 81%と算出された。ADA の発現は認められなかった。

表 12 本剤単回投与時の薬物動態パラメータ (外国人健康成人)

投与経路	用量	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL 又は CL/F (L/day)	V_{ss} 又は V_z/F (L)
皮下	2.1 mg	6	0.26±0.08	8.70±1.96	8.0 [4.9, 13.8]	19.9±4.8	0.26±0.07	7.14±1.81
	7 mg	6	0.79±0.06	36.7±4.7	9.9 [5.9, 14.0]	23.4±4.3	0.19±0.02	6.43±0.70
	21 mg	6	2.01±0.62	85.0±38.4	5.9 [4.9, 14.0]	22.7±4.8	0.30±0.15	9.09±2.64
	70 mg	6	7.82±2.25	303±68	5.5 [2.9, 9.9]	22.5±1.4	0.24±0.06	7.85±1.81
	210 mg	6	23.6±10.3	978±410	3.9 [2.9, 15.0]	25.7±5.5	0.27±0.15	9.67±6.27
	420 mg	6	58.0±19.3	2140±683	3.4 [2.8, 4.9]	23.3±2.9	0.23±0.12	7.32±2.85
静脈内	210 mg	6	64.4±10.2	1,200±208		24.5±6.3	0.18±0.03	5.83±1.20
	700 mg	6	219±38	3,530±323		20.7±6.4	0.20±0.02	5.88±0.88

平均値±標準偏差、 t_{max} : 中央値 [範囲]

6.2.1.2 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.3 : D5180C00003 試験 [2013 年 8 月～2014 年 1 月])

日本人健康成人に本剤 35、105 又は 280 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。ADA の発現は認められなかった。

表 13 本剤単回投与時の薬物動態パラメータ (日本人健康成人)

投与経路	用量	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (L/day)	V_z/F (L)
皮下	35 mg	6	5.19±0.82	207±33	7.0 [3.0, 10.0]	23.9±2.8	0.17±0.03	5.91±0.87
	105 mg	6	15.7±1.7	718±78	8.5 [5.0, 14.0]	26.3±3.4	0.15±0.02	5.57±0.58
	280 mg	6	34.4±14.9	1,403±530	12.0 [7.0, 14.0]	23.2±3.3	0.28±0.25	8.54±6.14

平均値±標準偏差、 t_{max} : 中央値 [範囲]

6.2.2 喘息患者における検討

6.2.2.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : D5180C00001 試験 [2013 年 12 月～2017 年 3 月])

成人喘息患者に本剤 70 若しくは 210 mg を 4 週間隔、又は本剤 280 mg を 2 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬濃度は表 14 のとおりであり、検討用量範囲において、本薬の薬物動態は線形性を示した。本剤投与後に、70 mg Q4W 群 3.6% (5/138 例)、210 mg Q4W 群 0.7% (1/137 例)、280 mg Q2W 群 2.2% (3/137 例) で ADA の発現が認められたが、中和抗体の発現は認められなかった。

表 14 本剤反復皮下投与時の血清中本薬濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

用法・用量	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 20 週時	投与 28 週時	投与 40 週時	投与 52 週時
70 mg Q4W	3.93±3.02 (129)	6.22±3.78 (129)	6.03±2.90 (126)	6.08±2.89 (127)	6.05±3.30 (127)	6.03±3.02 (128)
210 mg Q4W	10.7±4.6 (126)	16.6±7.8 (121)	18.2±8.7 (113)	19.4±9.2 (117)	18.9±10.3 (117)	18.8±10.4 (118)
280mg Q2W	39.7±15.1 (130)	63.2±60.6 (126)	64.4±22.6 (116)	64.7±24.1 (120)	64.4±26.5 (118)	68.9±71.1 (116)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.2.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : D5180C00007 試験 [2017 年 11 月～2020 年 9 月])

12 歳以上の喘息患者に本剤 210 mg を 4 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬濃度は表 15 のとおりであった。本剤投与後に、210 mg Q4W 群 2.1% (11/528 例) で ADA の発現が認められ、このうち 1 例

に中和抗体の発現が認められた。また、18歳以上の部分集団と比較して12～17歳の部分集団で血清中本薬濃度が高い傾向が認められた点に関して、申請者は、本薬の薬物動態は主に体重により影響を受ける可能性が示唆されており（6.2.3項参照）、18歳以上の部分集団と比較して12～17歳の部分集団では平均体重が軽かった点が影響したと考える旨を説明している。

表 15 本剤反復皮下投与時の血清中本薬濃度 (µg/mL)

用法・用量	集団	体重 (kg)	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 52 週時
210 mg Q4W	全体集団	77.6±20.3 (528)	11.5±4.9 (512)	20.7±8.9 (491)	22.5±10.2 (460)	21.9±10.2 (463)	22.6±10.4 (447)
	12～17 歳	61.4±15.6 (41)	16.0±5.5 (38)	26.0±9.8 (35)	29.5±13.8 (35)	28.3±12.2 (32)	27.9±11.0 (33)
	18～64 歳	79.7±20.6 (391)	11.0±4.8 (383)	19.9±8.7 (367)	21.4±9.5 (343)	20.9±10.0 (350)	21.8±10.3 (331)
	65 歳以上	76.0±17.5 (96)	11.3±4.1 (91)	21.7±8.3 (89)	24.2±10.0 (82)	23.8±8.9 (81)	23.8±9.9 (83)
	日本人部分集団	68.0±17.6 (58)	13.5±4.7 (58)	22.4±7.8 (55)	24.9±10.4 (56)	26.5±11.7 (57)	25.5±10.7 (55)

平均値±標準偏差 (例数)

2型炎症関連バイオマーカー及びサイトカインの推移は表 16 のとおりであり、本剤の投与により、いずれの指標についても投与期間を通じて減少傾向が認められた。

表 16 本剤反復皮下投与時の喘息患者における 2 型炎症関連バイオマーカー及びサイトカイン (D5180C00007 試験)

		ベースライン	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 52 週時
血中 好酸球数 (µL)	210 mg Q4W 群	327±293 (528)	191±146 (509)	188±148 (502)	189±182 (488)	184±130 (478)	164±120 (458)
	プラセボ群	353±488 (531)	314±255 (511)	343±341 (504)	322±262 (485)	335±342 (467)	304±332 (451)
FeNO (ppb)	210 mg Q4W 群	41.4±36.3 (522)	28.0±27.0 (492)	26.6±25.3 (491)	26.1±23.3 (473)	26.1±26.0 (454)	25.4±25.0 (443)
	プラセボ群	46.3±44.7 (527)	43.0±37.2 (493)	45.1±43.6 (498)	43.1±42.3 (462)	38.2±39.1 (454)	41.4±40.6 (428)
血清中 総 IgE 濃度 (IU/mL)	210 mg Q4W 群	516±960 (528)	492±976 (516)	471±996 (510)	422±832 (495)	396±781 (486)	352±703 (482)
	プラセボ群	614±1,159 (531)	599±1,097 (513)	626±1,211 (510)	656±1,356 (493)	665±1,467 (479)	651±1,492 (471)
血清中 IL-5 濃度 (pg/mL)	210 mg Q4W 群	1.62±2.48 (487)	0.72±1.46 (464)	0.71±1.10 (458)	0.71±1.67 (443)	—	0.55±0.79 (411)
	プラセボ群	1.79±3.10 (475)	1.56±2.56 (460)	1.62±2.45 (457)	1.36±2.06 (444)	—	1.32±1.74 (396)
血清中 IL-13 濃度 (pg/mL)	210 mg Q4W 群	0.088±0.184 (445)	0.044±0.101 (443)	0.044±0.108 (432)	0.052±0.215 (421)	—	0.039±0.096 (403)
	プラセボ群	0.094±0.171 (441)	0.090±0.203 (436)	0.085±0.187 (440)	0.067±0.098 (426)	—	0.069±0.099 (411)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.2.3 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : D5180C00019 試験 [2019 年 6 月～2021 年 3 月])

12 歳以上の日本人喘息患者に本剤 210 mg を 4 週間隔で反復皮下投与したとき、投与後 24 週及び 52 週時の血清中本薬濃度は 25.5±8.6 µg/mL (59 例) 及び 27.0±8.1 µg/mL (58 例) であった。本剤投与後に、1/65 例 (1.5%) で ADA の発現が認められたが、中和抗体の発現は認められなかった。

6.2.3 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.1)

健康成人及び喘息患者を対象とした国内外の臨床試験 8 試験¹⁾から得られた血清中本薬濃度データ (1,368 例、12,541 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.4.3) が実施された。本薬の薬物動態

¹⁾ 健康成人を対象とした第 I 相試験 (20070620 試験、20080390 試験、20101183 試験、D5180C00002 試験、D5180C00003 試験及び D5180C00012 試験) 及び喘息患者を対象とした第 II 相試験 (D5180C00001 試験) 及び第 III 相試験 (D5180C00007 試験)

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記述され、共変量探索²⁾の結果、CLに対して体重、ICS用量（使用なし・低用量／中用量・高用量）、人種（アジア人／アジア人以外）及び製剤（製法A／製法B及びC）、 V_c に対して体重、ICS用量（使用なし・低用量／中用量・高用量）及び年齢、Q及び V_p に対して体重を共変量としたモデルが最終モデルとされた。

典型的なケース（49歳、70kg、非アジア人、中用量・高用量ICS、製法B及びC）から各共変量を変動させたときの定常状態における曝露量（ $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 及び AUC_{ss} ）の変化が検討され、最も影響が大きい共変量は体重とされた（表17）。

表17 最終モデルにおける共変量の影響

典型的なケースから変更した条件		$C_{max,ss}$	$C_{min,ss}$	AUC_{ss}
年齢	12歳（最小値 ^{a)} ）	5.2	-7.0	0
	80歳（最大値 ^{a)} ）	-1.6	2.4	0
体重	49kg（5パーセンタイル ^{a)} ）	42	46	43
	114kg（95パーセンタイル ^{a)} ）	-38	-41	-39
人種	非アジア人	0	0	0
	アジア人	-6.5	-11	-8.3
ICS用量	使用なし・低用量	16	23	18
	中用量・高用量	0	0	0
製剤	製法B及びC	0	0	0
	製法A	-7.1	-12	-9.1

典型的なケースからの変動割合（%）、a) D5180C00007試験の被験者の値から選択

6.2.4 曝露量－反応解析（CTD 5.3.4.2.3）

喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D5180C00007試験）の被験者（1,025例）から得られた有効性データ及び血清中本薬トラフ濃度（投与24、36及び52週時の血清中本薬濃度の中央値）を用いて、有効性に係る曝露量－反応関係が実施された。年間喘息増悪発現率のプラセボ群との比（投与52週まで）及び気管支拡張薬投与前FEV₁のベースラインからの変化量のプラセボ群との差（投与52週時）について、血清中本薬トラフ濃度及び体重との間に明確な傾向は認められなかった（表18）。

表18 C_{min} 及び体重の四分位別の有効性評価項目の成績（D5180C00007試験）

		年間喘息増悪発現率の プラセボ群との比 ^{a)}	FEV ₁ のベースラインからの変化量の プラセボ群との差 ^{b)}
C_{min}	15.529 µg/mL 未満	0.41 [0.30, 0.57] (123)	0.05 [-0.03, 0.13] (116)
	15.529 以上 21.365 µg/mL 未満	0.49 [0.36, 0.67] (124)	0.21 [0.13, 0.29] (118)
	21.365 以上 27.788 µg/mL 未満	0.38 [0.27, 0.52] (123)	0.17 [0.09, 0.25] (120)
	27.788 µg/mL 以上	0.53 [0.38, 0.72] (124)	0.10 [0.02, 0.18] (111)
体重	62.8 kg 未満	0.42 [0.29, 0.61] (130)	0.17 [0.07, 0.27] (116)
	62.8 以上 75.0 kg 未満	0.45 [0.31, 0.66] (128)	0.10 [-0.00, 0.20] (112)
	75.0 以上 88.8 kg 未満	0.49 [0.34, 0.72] (134)	0.17 [0.07, 0.27] (119)
	88.8 kg 以上	0.41 [0.28, 0.60] (136)	0.10 [-0.00, 0.20] (124)

a) 比 [95%CI]（例数）、b) 最小二乗平均値の差 [95%CI]（例数）

6.2.5 民族差について

本剤を単回投与した第Ⅰ相試験では、外国人被験者と比較して日本人被験者のCL/Fが低く（表12及び表13）、喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験であるD5180C00007試験では、全体集団と比較して

²⁾ 共変量として、体重、年齢（12～17歳／18～64歳／65歳以上）、性別、人種（アジア人／白人／黒人／その他）、クレアチニンクリアランス、eGFR、AST、ALT、総ビリルビン、喘息の有無、ICS用量（使用なし／低用量／中用量／高用量）、ベースラインの血中好酸球数、ADA（被験者ごとの陽性／陰性、被験者ごとの抗体価の最大値、測定時点ごとの陰性／陽性、測定時点ごとの抗体価の4種類）、併用薬（LTRA、テオフィリン・アミノフィリン、OCSの使用の有無）、喫煙歴（なし／過去にあり／不明）、製剤（製法A／製法B及びC）が検討された。

日本人部分集団で血清中本薬濃度が高い傾向が認められた（表 15）。申請者は、いずれの試験においても外国人被験者と比較して日本人被験者の平均体重は軽く（20070620 試験 Part A [外国人健康成人]：76.3 ± 10.0 kg、D5180C00003 試験 [日本人健康成人]：64.0 ± 9.0 kg、D5180C00007 試験：表 15）、PPK 解析（6.2.3 項参照）の結果から、本薬の薬物動態は人種ではなく主に体重により影響を受ける可能性が示唆されていることを踏まえると、当該傾向は外国人被験者と日本人被験者の体重の違いに起因するものと考える旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態における体重による影響について

申請者は、本薬の薬物動態への体重による影響について、以下のように説明している。

本薬の薬物動態は主に体重により影響を受ける可能性が示唆されているが、曝露量－反応解析では本剤の有効性と C_{min} 及び体重との間に明確な傾向は認められなかった（6.2.4 項参照）。また、D5180C00001 試験において本剤の各用量（70 mg Q4W、210 mg Q4W 及び 280 mg Q2W）群の安全性は同様であり（7.1.1 項参照）、体重 30 kg の喘息患者に本剤 210 mg Q4W 投与したときの推定曝露量は、D5180C00001 試験における 280 mg Q2W 群の推定曝露量を概ね下回る³⁾ことを踏まえると、本剤の安全性に対して体重による明らかな影響はないものとする。

以上より、喘息患者に本剤を投与したときの薬物動態において、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある体重による影響は示されていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、体重による用量調節は不要と考える。

6.R.2 ADA について

申請者は、ADA の発現状況⁴⁾並びに ADA が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

D5180C00007 試験の 210 mg Q4W 群において、ADA 陽性例は 4.9%（26/527 例）であり、このうち TE-ADA 陽性例は 1.9%（10/522 例）であった。中和抗体の発現は 1 例に認められた。

ADA の発現区分別の血清中本薬濃度、気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量及び有害事象の発現状況は表 19、表 20 及び表 21 のとおりであり、ADA の発現による本剤の薬物動態、有効性及び安全性に対する明確な影響は認められなかった。

表 19 ADA 発現区分別の血清中本薬濃度（ $\mu\text{g/mL}$ 、D5180C00007 試験 210 mg Q4W 群）

		投与 4 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 52 週時
ADA 陰性		11.4 ± 4.9 (487)	20.8 ± 9.0 (467)	22.6 ± 10.3 (436)	21.9 ± 10.2 (441)	22.7 ± 10.5 (424)
ADA 陽性	TE-ADA 陽性	12.6 ± 4.3 (10)	21.2 ± 7.0 (9)	25.0 ± 8.3 (9)	28.3 ± 9.1 (8)	26.2 ± 9.9 (9)
	TE-ADA 陰性	11.2 ± 3.2 (15)	17.0 ± 5.3 (15)	19.2 ± 6.6 (15)	18.2 ± 6.7 (14)	19.0 ± 7.5 (14)

平均値 ± 標準偏差（例数）

³⁾ 体重 30 kg の成人（49 歳）及び小児（12 歳）喘息患者並びに D5180C00001 試験の 280 mg Q2W 群の被験者における曝露量の推定値は以下のとおり。AUC_{ss}：2,200、2,200、2,250 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、C_{max,ss}：97.3、102、88.1 $\mu\text{g/mL}$ 、C_{min,ss}：57.5、54.5、68.6 $\mu\text{g/mL}$

⁴⁾ ADA の発現状況は以下のとおり分類された。ADA 陽性：試験期間中に 1 回以上 ADA を検出、TE-ADA 陽性：ベースライン時に ADA 陰性かつベースライン後に 1 回以上 ADA を検出、又はベースライン時に ADA 陽性かつベースライン後にベースラインの 4 倍以上の ADA 抗体価を検出、TE-ADA 陰性：TE-ADA 陽性以外の ADA 陽性

表 20 ADA 発現区分別の気管支拡張薬投与前 FEV₁ のベースラインからの変化量 (L、D5180C00007 試験)

		投与 12 週時	投与 24 週時	投与 52 週時	
プラセボ群		0.10±0.40 (514)	0.08±0.38 (490)	0.09±0.40 (453)	
210 mg Q4W 群	ADA 陰性	0.22±0.41 (484)	0.21±0.41 (472)	0.22±0.41 (447)	
	ADA 陽性	TE-ADA 陽性	0.20±0.40 (10)	0.35±0.32 (10)	0.35±0.33 (10)
		TE-ADA 陰性	0.27±0.39 (16)	0.29±0.55 (15)	0.26±0.57 (14)

平均値±標準偏差 (例数)

表 21 ADA 発現区分別の有害事象 (D5180C00007 試験 210 mg Q4W 群)

	ADA 陰性 (501 例)	ADA 陽性	
		TE-ADA 陽性 (10 例)	TE-ADA 陰性 (16 例)
全有害事象	385 (76.8)	10 (100)	12 (75.0)
重篤な過敏症	1 (0.2)	0	0
注射部位反応	17 (3.4)	1 (10.0)	1 (6.3)

例数 (%)

機構は、現時点までに得られている情報からは、ADA の発現に伴う臨床上の問題は唆されていないと考えるが、臨床試験における限られた情報から ADA 発現の影響について結論付けることは困難であり、添付文書において臨床試験における ADA の発現に係る情報を提供するとともに、製造販売後も ADA の発現による影響について引き続き注視し、得られた情報を速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 22 に示す 4 試験の成績が提出された。

表 22 有効性及び安全性に関する主な評価資料

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 (すべて皮下投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
II	D5180C00001 (01 試験)	国際共同	中用量又は高用量の ICS 及び LABA を使用してもコントロール不良な喘息患者	①138 ②137 ③137 ④138	①本剤 70 mg Q4W ②本剤 210 mg Q4W ③本剤 280 mg Q2W ④プラセボ	有効性・安全性 【投与 52 週時までの 年間喘息増悪発現率】
III	D5180C00007 (07 試験)	国際共同	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	①529 ②532	①本剤 210 mg Q4W ②プラセボ	有効性・安全性 【投与 52 週時までの 年間喘息増悪発現率】
III	D5180C00009 (09 試験)	海外	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	①74 ②76	①本剤 210 mg Q4W ②プラセボ	有効性・安全性 【投与 48 週時における OCS 用量の ベースラインからの減量率】
III	D5180C00019 (19 試験)	国内	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	65	本剤 210 mg Q4W	安全性

7.1 第 II 相試験

7.1.1 コントロール不良な喘息患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1.1 : D5180C00001 試験 [2013 年 12 月~2017 年 3 月]、以下「01 試験」)

中用量又は高用量の ICS 及び LABA を使用してもコントロール不良な喘息患者 (表 23) (目標例数 552 例 [各群 138 例]⁵⁾) を対象に、本剤の喘息増悪発現抑制効果に対する用量反応関係及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ウクライナ、ハンガリー等の 12 の国又は地域で実施された。

⁵⁾ 主要評価項目である投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率のプラセボ群の期待値を 0.7 回/人・年、負の二項分布の分散パラメータを 0.7、各本剤投与群ではプラセボ群と比較して年間喘息発現率が 40%減少することを仮定し、有意水準両側 10%、検出力 80%を確保するために必要な例数として 1 群 124 例であり、10%の脱落を考慮して 1 群 138 例と設定された。

表 23 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

1. スクリーニングの1年（本邦では6カ月）以上前に喘息と診断され、6カ月以上前から中用量又は高用量のICS（FP 250 µg/日以上相当）及びLABAを使用し、かつ15日間以上前からICSを一定用量で使用している
2. 気管支拡張薬投与前のFEV₁が予測値の40～80%
3. ACQ-6スコアが1.5以上
4. 気管支拡張薬投与後のFEV₁に12%以上かつ200 mL以上の可逆性が認められる
5. スクリーニング前1年以内にステロイド薬の全身投与を必要とする喘息増悪が2回以上又は喘息増悪による入院が1回以上
6. 18歳以上75歳以下

<主な除外基準>

1. 声帯機能障害、reactive airways dysfunction syndrome、過換気、パニック発作又は喘息に類似した他の疾患の診断を受けている
2. 職業性喘息の確定診断を受けている
3. 喫煙者若しくは10 pack years以上の喫煙歴がある、又は10 pack years未満の喫煙歴を有する元喫煙者であって禁煙から6カ月以内
4. 治験薬の評価、被験者の安全性又は試験成績の解釈に影響し得る呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、肺線維症、気管支拡張症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症等）を有すると治験責任医師又は治験依頼者により判断された

用法・用量は、本剤 70 mg 若しくは 210 mg を 4 週間隔、本剤 280 mg を 2 週間隔又はプラセボを 52 週間皮下投与することと設定され、無作為化の 4 週前から試験期間を通じて ICS/LABA を一定用量で併用することと規定された。

無作為化⁶⁾された 550 例（70 mg Q4W 群 138 例、210 mg Q4W 群 137 例、280 mg Q2W 群 137 例、プラセボ群 138 例）のうち、全例で治験薬が 1 回以上投与され、当該集団が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は 70 mg Q4W 群 6.5%（9/138 例）、210 mg Q4W 群 11.7%（16/137 例）、280 mg Q2W 群 14.6%（20/137 例）、プラセボ群 6.5%（9/138 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（70 mg Q4W 群 2.2%〔3/138 例〕、210 mg Q4W 群 5.1%〔7/137 例〕、280 mg Q2W 群 5.8%〔8/137 例〕、プラセボ群 3.6%〔5/138 例〕）、有害事象（210 mg Q4W 群 1.5%〔2/137 例〕、280 mg Q2W 群 2.2%〔3/137 例〕、プラセボ群 0.7%〔1/138 例〕）であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 19 例（70 mg Q4W 群 3 例、210 mg Q4W 群 5 例、280 mg Q2W 群 5 例、プラセボ群 6 例）であり、中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率（喘息増悪の定義については 10 項参照）は表 24 のとおりであった。

⁶⁾ 実施医療施設（日本/日本以外）、ベースライン時の血中好酸球数（250/µL 以上/未満）及び ICS 用量（中用量/高用量）が層別因子とされた。また、米国の 1 施設（34 例）が GCP 不遵守のため全ての解析から除外された。

表 24 投与 52 週までの年間喘息増悪発現率 (ITT 集団)

		70 mg Q4W 群	210 mg Q4W 群	280 mg Q2W 群	プラセボ群
全体集団	例数	138	137	137	138
	年間喘息増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.27 [0.19, 0.38]	0.20 [0.13, 0.30]	0.23 [0.16, 0.34]	0.72 [0.59, 0.88]
	プラセボ群との比 ^{b)} [95%CI]	0.38 [0.23, 0.63]	0.29 [0.16, 0.51]	0.34 [0.20, 0.58]	
	p 値 ^{b), c)}	<0.001	<0.001	<0.001	
日本人 部分集団	例数	3	5	5	6
	年間喘息増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.33 [0.01, 1.86]	0.40 [0.05, 1.45]	0.60 [0.12, 1.75]	0.67 [0.18, 1.71]
	プラセボ群との比 ^{b)} [95%CI]	0.25 [0.02, 4.10]	0.50 [0.04, 6.69]	0.84 [0.03, 20.84]	

a) 喘息増悪発現回数を総観察期間で除した数値

b) 投与群、ベースライン時の血中好酸球数 (250/μL 以上/未満)、ベースライン時の ICS 用量 (中用量/高用量) を共変量、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

c) 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。

有害事象は、70 mg Q4W 群 67.4% (93/138 例)、210 mg Q4W 群 65.7% (90/137 例)、280 mg Q2W 群 65.0% (89/137 例)、プラセボ群 65.9% (91/138 例) に認められ、主な事象は表 25 のとおりであった。

死亡は、70 mg Q4W 群 1 例 (脳血管発作) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、70 mg Q4W 群 12.3% (17/138 例)、210 mg Q4W 群 9.5% (13/137 例)、280 mg Q2W 群 13.1% (18/137 例)、プラセボ群 13.0% (18/138 例) に認められ、このうち 70 mg Q4W 群 1 例 (肺炎/脳血管発作) 及び 210 mg Q4W 群 1 例 (ギラン・バレー症候群) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、210 mg Q4W 群 1.5% (2/137 例)、280 mg Q2W 群 2.2% (3/137 例)、プラセボ群 0.7% (1/138 例) に認められた。

副作用は、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)、プラセボ群 8.0% (11/138 例) に認められた。

表 25 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	70 mg Q4W 群 (138 例)	210 mg Q4W 群 (137 例)	280 mg Q2W 群 (137 例)	プラセボ群 (138 例)
喘息	35 (25.4)	27 (19.7)	38 (27.7)	50 (36.2)
鼻咽頭炎	19 (13.8)	19 (13.9)	15 (10.9)	16 (11.6)
気管支炎	8 (5.8)	5 (3.6)	9 (6.6)	7 (5.1)
高血圧	7 (5.1)	5 (3.6)	6 (4.4)	7 (5.1)
気道感染	5 (3.6)	5 (3.6)	6 (4.4)	6 (4.3)
関節痛	2 (1.4)	3 (2.2)	6 (4.4)	5 (3.6)
ウイルス感染	4 (2.9)	1 (0.7)	6 (4.4)	5 (3.6)
頭痛	6 (4.3)	11 (8.0)	5 (3.6)	6 (4.3)
背部痛	5 (3.6)	3 (2.2)	5 (3.6)	5 (3.6)
気管炎	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (3.6)	1 (0.7)
上気道感染	4 (2.9)	4 (2.9)	4 (2.9)	5 (3.6)
鼻炎	11 (8.0)	4 (2.9)	3 (2.2)	2 (1.4)
副鼻腔炎	0	4 (2.9)	3 (2.2)	5 (3.6)
咳嗽	5 (3.6)	3 (2.2)	2 (1.5)	4 (2.9)
下痢	3 (2.2)	1 (0.7)	2 (1.5)	5 (3.6)
インフルエンザ	5 (3.6)	5 (3.6)	1 (0.7)	4 (2.9)
アレルギー性鼻炎	1 (0.7)	2 (1.5)	0	5 (3.6)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、70 mg Q4W 群 100% (3/3 例)、210 mg Q4W 群 80.0% (4/5 例)、280 mg Q2W 群 100% (5/5 例)、プラセボ群 50.0% (3/6 例) に認められ、主な事象は表 26 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、210 mg Q4W 群 20.0% (1/5 例、喘息/変形性関節症) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、210 mg Q4W 群 20.0% (1/5 例)、プラセボ群 16.7% (1/6 例) に認められた。

表 26 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	70 mg Q4W 群 (3 例)	210 mg Q4W 群 (5 例)	280 mg Q2W 群 (5 例)	プラセボ群 (6 例)
鼻咽頭炎	1 (33.3)	4 (80.0)	3 (60.0)	3 (50.0)
喘息	1 (33.3)	2 (40.0)	2 (40.0)	2 (33.3)
関節痛	0	0	2 (40.0)	0
足部白癬	0	0	2 (40.0)	0
インフルエンザ	2 (66.7)	0	0	1 (16.7)

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 コントロール不良な喘息患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1.2 : D5180C00007 試験 [2017 年 11 月～2020 年 9 月]、以下「07 試験」)

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 (表 27) (目標例数 1,060 例 [各群 530 例]⁷⁾) を対象に、本剤の喘息増悪発現抑制効果の検証及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、韓国等の 18 の国又は地域で実施された。

表 27 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- スクリーニングの 1 年以上前に喘息と診断され、1 年以上前から中用量又は高用量の ICS 及び長期管理薬を使用し、かつ 3 カ月以上前から中用量又は高用量の ICS (FP 500 µg/日以上相当、本邦では、15 歳以下は FP 200 µg/日以上相当) 及びその他の 1 剤以上の長期管理薬 (LABA、LTRA、LAMA、テオフィリン、クロモグリク酸等のクロモン等) を使用している記録がある
- 気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 80%未満 (17 歳以下は 90%未満)
- ACQ-6 スコアが 1.5 以上
- 気管支拡張薬投与後の FEV₁ に 12%以上かつ 200 mL 以上の可逆性が認められる
- スクリーニング前 1 年以内にステロイド薬の全身投与を必要とする喘息増悪が 2 回以上
- 12 歳以上 80 歳以下

<主な除外基準>

- 喘息以外の臨床的に重要なあらゆる肺疾患 (活動性肺感染、慢性閉塞性肺疾患、気管支拡張症、肺線維症等) 又は末梢血好酸球数高値と関連する喘息以外の肺若しくは全身疾患 (アレルギー性気管支肺アスペルギルス症/真菌症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群等) を有する
- 喫煙者、10 pack years 以上の喫煙歴がある若しくは電子タバコを含むペーパー製品を使用している又は 10 pack years 未満の喫煙歴を有する元喫煙者若しくは電子タバコを含むペーパー製品使用者であって禁煙から 6 カ月以内

用法・用量は、本剤 210 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 52 週間皮下投与することと設定され、無作為化の 5 週間前から試験期間を通じて ICS 及びその他の長期管理薬を一定用量で併用することと規定された。

⁷⁾ 主要評価項目である投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率のプラセボ群の期待値を 0.9 回/人・年、負の二項分布の分散パラメータを 2.4、各本剤投与群ではプラセボ群と比較して年間喘息発現率が 50%減少することを仮定し、有意水準両側 1%、10%の脱落を考慮した下で 1 群 530 例のとき、検出力は 99%超となる計画とされた。

無作為化⁸⁾された 1,061 例 (210 mg Q4W 群 529 例、プラセボ群 532 例) のうち、治験薬が 1 回以上投与された 1,059 例 (210 mg Q4W 群 528 例、プラセボ群 531 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は 210 mg Q4W 群 6.8% (36/529 例)、プラセボ群 10.7% (57/532 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (210 mg Q4W 群 2.6% [14/529 例]、プラセボ群 4.9% [26/532 例])、有害事象 (210 mg Q4W 群 1.3% [7/529 例]、プラセボ群 2.6% [14/532 例]) であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 97 例 (210 mg Q4W 群 58 例、プラセボ群 39 例) であり、中止例は 210 mg Q4W 群 1.7% (1/58 例、追跡不能)、プラセボ群 10.3% (4/39 例、同意撤回 2 例、有害事象、試験中止基準への該当各 1 例) であった。

有効性の主要評価項目である投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率は表 28 のとおりであり、プラセボ群と 210 mg Q4W 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 210 mg Q4W 群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 28 のとおりであった。

表 28 投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率 (FAS)

	全体集団		日本人部分集団	
	210 mg Q4W 群	プラセボ群	210 mg Q4W 群	プラセボ群
例数	528	531	58	39
年間喘息増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.93 [0.80, 1.07]	2.10 [1.84, 2.39]	1.54 [0.90, 2.64]	3.12 [1.82, 5.35]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.44 [0.37, 0.53]	/	0.49 [0.25, 0.99]	/
p 値 ^{b)}	<0.001	/	—	/

a) 投与群、地域、年齢 (青少年/成人)、喘息増悪歴 (過去 12 カ月に 2 回以下/超) を共変量とし、喘息増悪の at-risk 期間 (総観察期間から喘息増悪発現期間及びその後 7 日間を除いた期間) の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

b) 有意水準両側 1%

有害事象は、210 mg Q4W 群 77.1% (407/528 例)、プラセボ群 80.8% (429/531 例) に認められ、主な事象は表 29 のとおりであった。

死亡は、プラセボ群 2 例 (死亡、心不全) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、210 mg Q4W 群 9.8% (52/528 例)、プラセボ群 13.7% (73/531 例) に認められ、このうち 210 mg Q4W 群 5 例 (喘息、喘息/上気道感染、片頭痛、表皮内悪性黒色腫、筋炎)、プラセボ群 5 例 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加、肺膿瘍、筋壊死、多発性関節炎、痙攣発作) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、210 mg Q4W 群 2.1% (11/528 例)、プラセボ群 3.6% (19/531 例) に認められた。

副作用は、210 mg Q4W 群 8.7% (46/528 例)、プラセボ群 8.1% (43/531 例) に認められた。

⁸⁾ 年齢 (18 歳以上/未満) 及び地域 (西欧・オーストラリア/南米/北米/アジア太平洋/中欧・東欧/その他) が層別因子とされた。

表 29 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	210 mg Q4W 群 (528 例)	プラセボ群 (531 例)	事象名	210 mg Q4W 群 (528 例)	プラセボ群 (531 例)
上咽頭炎	113 (21.4)	114 (21.5)	関節痛	20 (3.8)	13 (2.4)
上気道感染	59 (11.2)	87 (16.4)	副鼻腔炎	19 (3.6)	40 (7.5)
頭痛	43 (8.1)	45 (8.5)	インフルエンザ様疾患	19 (3.6)	22 (4.1)
喘息	27 (5.1)	59 (11.1)	胃腸炎	17 (3.2)	16 (3.0)
気管支炎	25 (4.7)	33 (6.2)	咽頭炎	17 (3.2)	15 (2.8)
細菌性気管支炎	24 (4.5)	17 (3.2)	ウイルス性上気道感染	17 (3.2)	14 (2.6)
高血圧	23 (4.4)	22 (4.1)	アレルギー性鼻炎	16 (3.0)	17 (3.2)
尿路感染	22 (4.2)	22 (4.1)	鼻炎	14 (2.7)	17 (3.2)
背部痛	21 (4.0)	15 (2.8)	例数 (%)		

日本人部分集団における有害事象は、210 mg Q4W 群 86.2% (50/58 例)、プラセボ群 89.7% (35/39 例) に認められ、主な事象は表 30 のとおりであった。

死亡は、プラセボ群 1 例 (心不全) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は 210 mg Q4W 群 5.2% (3/58 例)、プラセボ群 20.5% (8/39 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、プラセボ群 5.1% (2/39 例) に認められた。

副作用は、210 mg Q4W 群 15.5% (9/58 例)、プラセボ群 7.7% (3/39 例) に認められた。

表 30 いずれかの群で 3 例以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	210 mg Q4W 群 (58 例)	プラセボ群 (39 例)	事象名	210 mg Q4W 群 (58 例)	プラセボ群 (39 例)
上咽頭炎	22 (37.9)	23 (59.0)	細菌性気管支炎	3 (5.2)	2 (5.1)
インフルエンザ	7 (12.1)	4 (10.3)	下痢	3 (5.2)	1 (2.6)
上気道感染	6 (10.3)	3 (7.7)	扁桃炎	3 (5.2)	0
気管支炎	5 (8.6)	4 (10.3)	背部痛	2 (3.4)	3 (7.7)
咽頭炎	5 (8.6)	2 (5.1)	頭痛	1 (1.7)	3 (7.7)
発熱	5 (8.6)	1 (2.6)	蕁麻疹	1 (1.7)	3 (7.7)
湿疹	4 (6.9)	2 (5.1)	喘息	0	4 (10.3)
アレルギー性鼻炎	4 (6.9)	1 (2.6)	尿路感染	0	4 (10.3)
例数 (%)					

7.2.2 コントロール不良な喘息患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1.3 : D5180C00009 試験 [2018 年 3 月~2020 年 9 月]、以下「09 試験」)

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 (表 31) (目標例数 152 例 [各群 76 例]⁹⁾ を対象に、本剤の OCS 減量効果の検証及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がポーランド、ドイツ、アルゼンチン等の 7 の国又は地域で実施された。

⁹⁾ 主要評価項目である投与 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について、プラセボ群に対する 210 mg Q4W 群の期待累積オッズ比を 2.75 と仮定し、有意水準両側 5% の下、検出力 90% を確保するために必要な例数は 2 群で 152 例とされた。

表 31 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. スクリーニングの1年以上前に喘息と診断され、1年以上前から中用量又は高用量のICS（FP 250 µg/日超相当）を使用し、かつ3か月以上前から高用量のICS（FP 500 µg/日超相当）及びLABAを使用している 2. スクリーニングの6か月以上前からOCSを使用、かつ1か月以上前からプレドニゾン又はプレドニゾロン 7.5～30 mg/日に相当するOCSを一定用量で使用している 3. 気管支拡張薬投与前のFEV₁が予測値の80%未満 4. 気管支拡張薬投与後のFEV₁に12%以上かつ200 mL以上の可逆性が認められる 5. スクリーニング前1年以内にステロイド薬の全身投与を必要とする喘息増悪が1回以上 6. 18歳以上80歳以下 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 喘息以外の臨床的に重要なあらゆる肺疾患（活動性肺感染、慢性閉塞性肺疾患、気管支拡張症、肺線維症等）又は末梢血好酸球数高値と関連する、喘息以外の肺若しくは全身疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症／真菌症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群等）を有する 2. 喫煙者、10 pack years以上の喫煙歴がある若しくは電子タバコを含むペーパー製品を使用している又は10 pack years未満の喫煙歴を有する元喫煙者若しくは電子タバコを含むペーパー製品使用者であって禁煙から6か月以内

用法・用量は、本剤210 mg又はプラセボを4週間隔で48週間皮下投与することと設定され、試験参加時から試験期間を通じてICS及びLABAを一定用量で併用することと規定された。

本試験は、以下のとおり4期から構成された。

- ① OCS用量の最適化期（Week -8～0）：組入れ基準を満たした被験者において、OCS減量基準¹⁰⁾を指標として、喘息のコントロール状態が評価された。OCSの1日用量が10 mg超の場合は2週間毎に5 mg（1日用量として）、7.5～10 mgの場合は2週間毎に2.5 mg（1日用量として）ずつ漸減することにより限度用量¹¹⁾が決定され、無作為化前2週間以上は当該用量を維持することとされた。なお、7.5 mg未満又は3回連続減量後のOCS用量で喘息がコントロールされている被験者はスクリーニング不適格とされた。
- ② 導入期（Week 0～4）：Week 0で210 mg Q4W群又はプラセボ群に無作為化され、限度用量のOCSの投与が継続された。
- ③ OCS用量の漸減期（Week 4～40）：OCS減量の可否が4週間毎にOCS減量基準¹⁰⁾により評価され、OCSの1日用量が10 mg超の場合は4週間毎に5 mg（1日用量として）、10 mg以下の場合は4週間毎に2.5 mg（1日用量として）ずつ漸減することとされた。
- ④ 維持期（Week 40～48）：Week 40までに漸減可能であったOCS用量（OCS投与不要を含む）が維持された。

無作為化¹²⁾された150例（210 mg Q4W群74例、プラセボ群76例）全例に治験薬が1回以上投与され、FAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。

中止例は、210 mg Q4W群10.8%（8/74例）、プラセボ群6.6%（5/76例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（210 mg Q4W群5.4%〔4/74例〕、プラセボ群2.6%〔2/76例〕）、有害事象（210 mg Q4W群1.4%〔1/74例〕、プラセボ群2.6%〔2/76例〕）であった。

有効性の主要評価項目である投与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は表32のとおりであった。

¹⁰⁾ ①Visit前14日間の朝のPEFの平均がベースラインの80%以上、②評価可能な直近の7日間について、喘息症状により救済治療を要する夜間覚醒の増加がベースラインから2日以内、③Visit前14日間のSABAの使用回数の増加がベースラインから4回/日以内、かつ使用回数が12回/日未満、④前回のVisitからOCS増量や入院を必要とする喘息増悪の発現がない、⑤試験担当医がOCSの減量が可能な程度に喘息がコントロールされていると判断、⑥副腎不全の兆候が認められない（5 mg未満への減量時のみ）の①～⑥を全て満たす場合にOCSが減量された。OCS用量の最適化期における基準では、「ベースライン」は「スクリーニング時」と読み替える。

¹¹⁾ 症状の管理が可能なOCSの下限量

¹²⁾ 地域（西欧・北米／中欧・東欧／その他）が層別因子とされた。

表 32 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 (FAS、LOCF)

OCS 用量のベースラインからの減量率	210 mg Q4W 群		プラセボ群	
	90%以上	54.1 (40/74)	46.1 (35/76)	
	75%以上 90%未満	6.8 (5/74)	5.3 (4/76)	
	50%以上 75%未満	13.5 (10/74)	18.4 (14/76)	
	0%超 50%未満	6.8 (5/74)	11.8 (9/76)	
変化なし又は増量	18.9 (14/74)	18.4 (14/76)		
プラセボ群に対する累積オッズ比 ^{a)} [95%CI]		1.28 [0.69, 2.35]		
p 値 ^{b)}		0.434		

% (例数)

a) 投与群、地域、ベースライン時の OCS 用量を共変量とした比例オッズモデル

b) 有意水準両側 5%

有害事象は、210 mg Q4W 群 71.6% (53/74 例)、プラセボ群 85.5% (65/76 例) に認められ、主な事象は表 33 のとおりであった。

死亡は、210 mg Q4W 群 1 例 (心停止) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、210 mg Q4W 群 16.2% (12/74 例)、プラセボ群 21.1% (16/76 例) に認められ、このうちプラセボ群 1 例 (頭痛) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、210 mg Q4W 群 2.7% (2/74 例)、プラセボ群 2.6% (2/76 例) に認められた。

副作用は、210 mg Q4W 群 4.1% (3/74 例)、プラセボ群 5.3% (4/76 例) に認められた。

表 33 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	210 mg Q4W 群 (74 例)	プラセボ群 (76 例)	事象名	210 mg Q4W 群 (74 例)	プラセボ群 (76 例)
上咽頭炎	12 (16.2)	19 (25.0)	転倒	3 (4.1)	1 (1.3)
喘息	9 (12.2)	13 (17.1)	高血圧	2 (2.7)	6 (7.9)
上気道感染	9 (12.2)	8 (10.5)	副鼻腔炎	1 (1.4)	5 (6.6)
細菌性気管支炎	6 (8.1)	7 (9.2)	白内障	1 (1.4)	3 (3.9)
口腔カンジダ症	4 (5.4)	4 (5.3)	インフルエンザ様疾患	0	5 (6.6)
気管支炎	4 (5.4)	3 (3.9)	鼻茸	0	4 (5.3)
筋肉痛	4 (5.4)	1 (1.3)	筋痙縮	0	3 (3.9)
頭痛	3 (4.1)	8 (10.5)	例数 (%)		

7.2.3 コントロール不良な喘息患者を対象とした国内試験 (CTD 5.3.5.2.2 : D5180C00019 試験 [2019 年 6 月~2021 年 3 月]、以下「19 試験」)

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 (表 34) (目標例数 66 例) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

表 34 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> スクリーニングの 1 年以上前に喘息と診断され、1 年以上前から中用量又は高用量の ICS 及び長期管理薬を使用し、かつ 3 カ月以上前から中用量又は高用量の ICS (FP 500 µg/日以上相当、15 歳以下は FP 200 µg/日以上相当) 及びその他の 1 剤以上の長期管理薬 (LABA、LTRA、テオフィリン、LAMA、クロモグリク酸等) を使用している記録がある ACQ-6 スコアが 1.5 以上 スクリーニング前 1 年以内にステロイド薬の全身投与を必要とする喘息増悪が 1 回以上 12 歳以上 80 歳以下 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 喘息以外の臨床的に重要なあらゆる肺疾患 (活動性肺感染、慢性閉塞性肺疾患、気管支拡張症、肺線維症等) 又は末梢血好酸球数高値と関連する喘息以外の肺若しくは全身疾患 (アレルギー性気管支肺アスペルギルス症/真菌症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増多症候群等) を有する 喫煙者、10 pack years 以上の喫煙歴がある又は 10 pack years 未満の喫煙歴を有する元喫煙者であって禁煙から 6 カ月以内

用法・用量は、本剤 210 mg を 4 週間隔で 52 週間皮下投与することと設定され、試験期間を通じて ICS 及びその他の長期管理薬を一定用量で併用することと規定された。

登録された 65 例全例に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

中止例は 6.2% (4/65 例、同意撤回 2 例、有害事象、COVID-19 パンデミックによる影響〔来院不可〕各 1 例) に認められた。

有害事象は 64.6% (42/65 例) に認められ、主な事象は表 35 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 6.2% (4/65 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は 1.5% (1/65 例) に認められた。

副作用は 3.1% (2/65 例) に認められた。

表 35 3%以上発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	210 mg Q4W 群 (65 例)	事象名	210 mg Q4W 群 (65 例)
上咽頭炎	13 (20.0)	注射部位紅斑	2 (3.1)
咽頭炎	6 (9.2)	不眠症	2 (3.1)
背部痛	3 (4.6)	筋痙縮	2 (3.1)
挫傷	3 (4.6)	口腔ヘルペス	2 (3.1)
帯状疱疹	3 (4.6)	そう痒症	2 (3.1)
上気道の炎症	3 (4.6)	鼻炎	2 (3.1)
気管支炎	2 (3.1)	肋骨骨折	2 (3.1)
胃腸炎	2 (3.1)	例数 (%)	

有効性について、投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率は 0.11 回/人・年であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

気管支喘息について、本邦では欧米の診療ガイドラインと同様の診断基準や治療アルゴリズム等に基づいて診断や治療が行われている (GINA2021、JGL2021)。また、日本人と外国人で本剤の薬物動態に臨床的な影響を及ぼし得る違いは認められていないことから (6.R.1 項参照)、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験等を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人喘息患者の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

● 第Ⅲ相試験における対象患者及び有効性解析対象集団について

国内外のガイドラインに示されている喘息治療ステップ及び薬物療法プラン並びに本剤の標的である TSLP は気道炎症の開始及び持続に中心的な役割を果たすと考えられることを踏まえ、本剤は ICS 及びその他の長期管理薬に追加して使用されるものと考え、主に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コントロール不良の喘息患者を対象として臨床開発を行った。

中用量又は高用量の ICS 及び LABA を使用してもコントロール不良な喘息患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (01 試験、7.1.1 項参照) では、主要評価項目である投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率 [95%CI] (回/人・年) は、ベースライン時の血中好酸球が 300/μL 以上の集団 (70 mg Q4W 群 0.30 [0.18, 0.47] [67 例]、210 mg Q4W 群 0.26 [0.15, 0.42] [68 例]、280 mg Q2W 群 0.21 [0.11, 0.36] [62 例]、プラセボ群 0.65 [0.48, 0.87] [71 例]) と 300/μL 未満の集団 (70 mg Q4W 群 0.25 [0.14, 0.40] [71 例]、

210 mg Q4W 群 0.15 [0.07, 0.28] [69 例]、280 mg Q2W 群 0.26 [0.15, 0.41] [75 例]、プラセボ群 0.80 [0.59, 1.04] [67 例]) で同程度であったことから、第Ⅲ相試験 (07 試験) では、ベースライン時の血中好酸球に関する組入れ基準を設けず、FAS を有効性解析対象集団とすることとした。

● 第Ⅲ相試験における用法・用量について

01 試験の主要評価項目である投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率は、210 mg Q4W 群が最も低く (表 24)、安全性にも用量間で明確な差異は認められなかった (表 25) ことから、第Ⅲ相試験 (07 試験) での用法・用量は本剤 210 mg Q4W と設定した。

機構は、以上の説明を了承し、本剤の検証的試験の対象として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コントロール不良な喘息患者を設定したことは理解でき、日本人患者が参加した国際共同第Ⅲ相試験 (07 試験) の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより本剤の気管支喘息患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と考える。なお、ベースライン時の 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) の値が、本剤の有効性に及ぼす影響については、07 試験を含めた第Ⅲ相試験の成績等を踏まえ、慎重に判断したいと考える (7.R.4 項参照)。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

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コントロール不良な喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験である 07 試験 (7.2.1 項参照) では、主要評価項目である投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率について、プラセボ群と 210 mg Q4W 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 210 mg Q4W 群の優越性が検証され、日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められた (表 28)。

また、07 試験における喘息増悪の構成要素別の年間発現率 (表 36)、喘息増悪の初回発現までの期間 (図 1) 及び気管支拡張薬投与前 FEV₁ のベースラインからの変化量 (図 2) のいずれもプラセボ群と比較して 210 mg Q4W 群において改善する傾向が認められた。

表 36 構成要素別の年間喘息増悪発現率 (07 試験、FAS)

		210 mg Q4W 群 (528 例)	プラセボ群 (531 例)
全ての喘息増悪	年間喘息増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.93 [0.80, 1.07]	2.10 [1.84, 2.39]
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.44 [0.37, 0.53]	
全身副腎皮質ステロイドの使用	年間喘息増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.86 [0.74, 1.00]	1.75 [1.53, 1.99]
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.49 [0.40, 0.60]	
緊急処置室又は緊急外来の受診	年間喘息増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.03 [0.02, 0.05]	0.08 [0.05, 0.12]
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.39 [0.20, 0.77]	
入院	年間喘息増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.03 [0.01, 0.06]	0.19 [0.12, 0.30]
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.15 [0.07, 0.33]	

a) 投与群、地域、年齢 (青少年/成人)、喘息増悪歴 (過去 12 カ月に 2 回以下/超) を共変量とし、喘息増悪の at-risk 期間 (総観察期間から喘息増悪発現期間及びその後 7 日間を除いた期間) の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

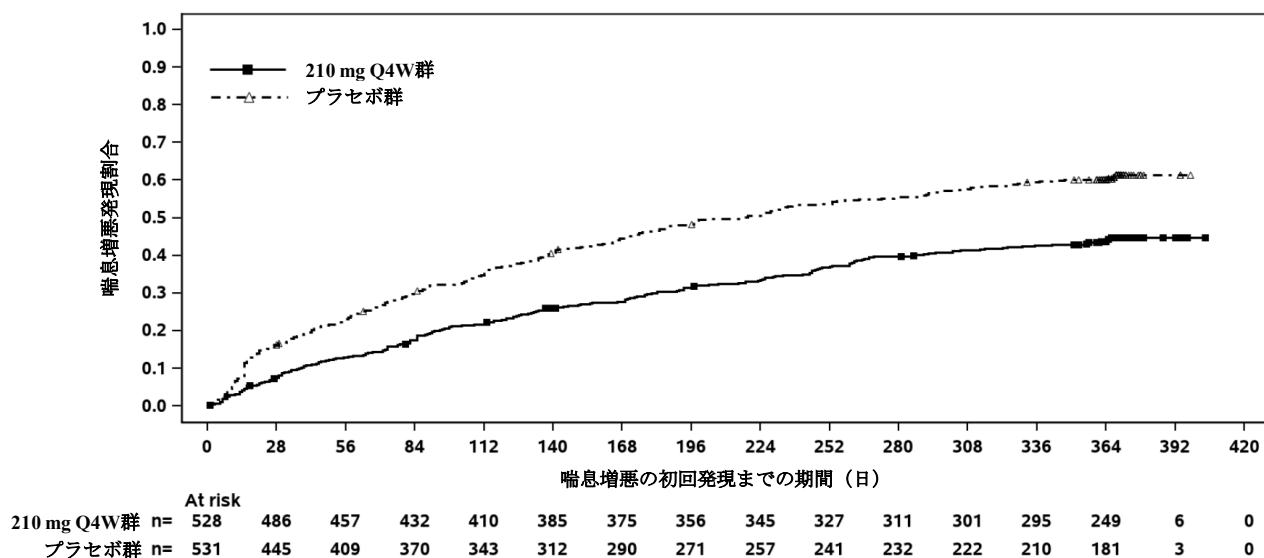


図1 初回の喘息増悪をイベントとした Kaplan-Meier プロット (07 試験、FAS)

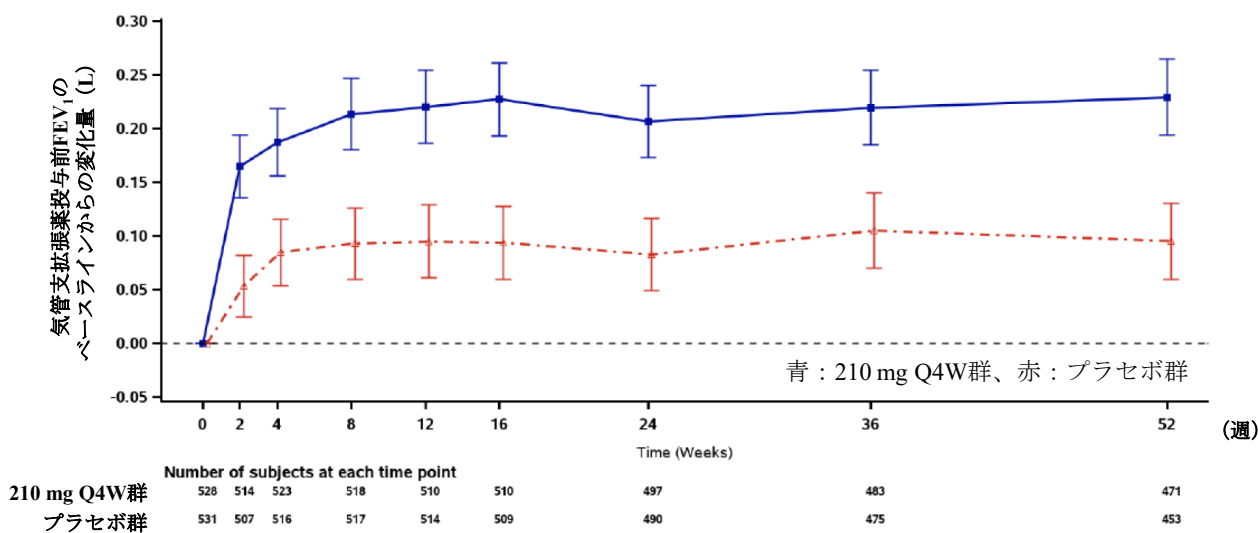


図2 気管支拡張薬投与前 FEV₁ のベースラインからの変化量の最小二乗平均値と 95%CI (07 試験、FAS)

喘息増悪の発現を抑制することは、ICS、LABA 等の既存治療によっても喘息症状をコントロールできない喘息患者にとって最も重要な治療目標であり、上述した成績から本剤の喘息増悪発現抑制効果は示されているが、本剤の臨床的意義を補足するため、OCS による基礎治療を必要とする喘息患者における OCS 減量効果についても検討を行った。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を対象として実施した海外第Ⅲ相試験 (09 試験) では、主要評価項目である投与 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について、プラセボ群と 210 mg Q4W 群の間に統計学的に有意な差が認められなかった (表 32)。しかしながら、公表されている類薬 (ベンラリズマブ : N Engl J Med 2017; 376: 2448-58、デュピルマブ : N Engl J Med 2018; 378: 2475-85) の試験と比較して、09 試験の OCS 漸減期は長く (09 試験 : 36 週間、類薬 : 16~20 週間)、OCS 減量中止基準も緩和した設定 (09 試験 : 増悪/基準抵触を 2 回まで許容、類薬 : 増悪/基準抵触は 0~1 回許容) となっており、プラセボ群の被験者でも一定の OCS 減量効果が期待され得る試験デザインであったことより、群間差が認められにくかったと考えられる。また、副次的評価項目として設定した投与 48 週時までの年間喘息増悪発現率及び

気管支拡張薬投与前 FEV₁ のベースラインからの変化量について、09 試験と 07 試験で同程度の成績（表 37）が得られていたことから、09 試験において本剤の有効性が否定されたものではないと考える。

以上より、本剤の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コントロール不良な喘息患者に対する有効性は示されていると考える。

表 37 OCS 使用患者における有効性評価項目の成績（FAS）

	09 試験		07 試験（OCS 使用被験者のみ）	
	210 mg Q4W 群	プラセボ群	210 mg Q4W 群	プラセボ群
例数	74	76	49	51
年間喘息増悪発現率 ^{a)} （回/人・年） [95%CI]	1.38 [0.98, 1.95]	2.00 [1.46, 2.74]	2.12 [1.40, 3.20]	2.94 [2.00, 4.32]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.69 [0.44, 1.09]		0.72 [0.41, 1.26]	
気管支拡張薬投与前 FEV ₁ の ベースラインからの変化量（L）	0.23±0.43（65）	-0.04±0.36（64）	0.29±0.41（38）	0.03±0.52（35）
プラセボ群との差 [95%CI]	0.26 ^{b)} [0.13, 0.39]		0.27 ^{c)} [0.10, 0.44]	

FEV₁：平均値±標準偏差（例数）、プラセボ群との差：最小二乗平均値

09 試験では投与 48 週時まで/時点、07 試験では投与 52 週時まで/時点の成績を示す。

07 試験では、ベースラインで OCS を使用している被験者は当該用量を継続することとされ、OCS 減量は実施されていない。

- a) 投与群、地域、年齢（青少年/成人、07 試験のみ）、喘息増悪歴（過去 12 カ月に 2 回以下/超）を共変量とし、喘息増悪の at-risk 期間（総観察期間から喘息増悪発現期間及びその後 7 日間を除いた期間）の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル
- b) 投与群、地域、ベースラインの FEV₁、時点、投与群と時点の交互作用を共変量とし、時点間に無構造の共分散構造を仮定した MMRM
- c) 投与群、地域、年齢、ベースラインの FEV₁、時点、OCS 使用の有無、投与群と時点の交互作用、投与群と OCS 使用の有無の交互作用、時点と OCS 使用の有無の交互作用、投与群と時点と OCS 使用の有無の交互作用を共変量とし、時点間に無構造の共分散構造を仮定した MMRM

機構は、申請者の説明を踏まえ、07 試験から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コントロール不良な喘息患者に対する本剤の有効性は示され、09 試験においても OCS による基本治療を必要とする喘息患者に対する本剤の有効性は否定されていないと判断した。また、07 試験では日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められており、日本人喘息患者に対する本剤の有効性は期待し得ると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、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き、以下のように説明している。

プラセボ対照併合集団及び第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団における本剤の安全性の概要は表 38 のとおりであった。

表 38 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

投与群/投与例	全体集団				日本人部分集団			
	プラセボ対照併合集団		第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団		プラセボ対照併合集団		第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団	
	210 mg Q4W 群	プラセボ群	210 mg Q4W 群	本剤投与例	210 mg Q4W 群	プラセボ群	210 mg Q4W 群	本剤投与例
例数	665	669	730	1,005	63	45	128	136
総曝露期間 (人・年)	698.5	704.8	777.7	1,097.6	76.2	52.7	155.4	165.3
安全性の概略								
全有害事象	497 (74.7) 71.2	520 (77.7) 73.8	539 (73.8) 69.3	721 (71.7) 65.7	54 (85.7) 70.9	38 (84.4) 72.1	96 (75.0) 61.8	104 (76.5) 62.9
重篤な有害事象	65 (9.8) 9.3	91 (13.6) 12.9	69 (9.5) 8.9	104 (10.3) 9.5	4 (6.3) 5.3	8 (17.8) 15.2	8 (6.3) 5.1	8 (5.9) 4.8
死亡	0	2 (0.3) 0.3	0	1 (<0.1) 0.1	0	1 (2.2) 1.9	0	0
中止に至った有害事象	13 (2.0) 1.9	20 (3.0) 2.8	14 (1.9) 1.8	17 (1.7) 1.5	0	2 (4.4) 3.8	1 (0.8) 0.6	1 (0.7) 0.6
副作用	60 (9.0) 8.6	54 (8.1) 7.7	62 (8.5) 8.0	88 (8.8) 8.0	10 (15.9) 13.1	4 (8.9) 7.6	12 (9.4) 7.7	12 (8.8) 7.3
注目すべき有害事象								
感染症	372 (55.9) 53.3	393 (58.7) 55.8	401 (54.9) 51.6	515 (51.2) 46.9	46 (73.0) 60.4	34 (75.6) 64.5	75 (58.6) 48.3	83 (61.0) 50.2
重篤な感染症	14 (2.1) 2.0	17 (2.5) 2.4	17 (2.3) 2.2	27 (2.7) 2.5	2 (3.2) 2.6	2 (4.4) 3.8	5 (3.9) 3.2	5 (3.7) 3.0
日和見感染症	0	0	0	0	0	0	0	0
蠕虫感染	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏症	57 (8.6) 8.2	63 (9.4) 8.9	59 (8.1) 7.6	75 (7.5) 6.8	13 (20.6) 17.1	5 (11.1) 9.5	15 (11.7) 9.7	17 (12.5) 10.3
重篤な過敏症	1 (0.2) 0.1	2 (0.3) 0.3	1 (0.1) 0.1	3 (0.3) 0.3	0	0	0	0
アナフィラキシー反応/ 重篤なアレルギー反応	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	25 (3.8) 3.6	21 (3.1) 3.0	27 (3.7) 3.5	40 (4.0) 3.6	2 (3.2) 2.6	1 (2.2) 1.9	4 (3.1) 2.6	4 (2.9) 2.4
悪性腫瘍	7 (1.1) 1.0	5 (0.7) 0.7	7 (1.0) 0.9	8 (0.8) 0.7	0	0	0	0
MACE	1 (0.2) 0.1	5 (0.7) 0.7	1 (0.1) 0.1	4 (0.4) 0.4	0	1 (2.2) 1.9	0	0
結膜炎事象	5 (0.8) 0.7	8 (1.2) 1.1	5 (0.7) 0.6	7 (0.7) 0.6	1 (1.6) 1.3	1 (2.2) 1.9	1 (0.8) 0.6	2 (1.5) 1.2
好酸球増多症	0	0	0	0	0	0	0	0
ギラン・バレー症候群	1 (0.2) 0.1	0	1 (0.1) 0.1	1 (<0.1) 0.1	0	0	0	0
自殺又は自傷行為	0	0	0	0	0	0	0	0

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。

プラセボ対照併合集団において認められた主な有害事象は表 39、第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団において認められた主な有害事象は表 40 のとおりであった。プラセボ対照併合集団と第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団では同様の有害事象が認められ、また、プラセボ群と比較して本剤群で特徴的に発現した有害事象は認められなかった。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団の本剤投与例において、死亡に至った有害事象は 1 例 (01 試験の 70 mg Q4W 群：脳血管発作) に認められ¹³⁾、治験薬との因果関係は否定されなかった。また、同集団では、重篤な有害事象は 10.3% (104/1,005 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、喘息 (2.9% [29/1,005 例])、肺炎 (0.6% [6/1,005 例])、基底細胞癌、変形性関節症、細菌性肺炎、非心臓性胸痛、自然流産、うっ血性心不全、靭帯断裂、靭帯捻挫、表皮内悪性黒色腫、前立腺癌、ウイルス性胃腸炎、胆石症、切迫流産、深部静脈血栓症、接触皮膚炎、インフルエンザ (各 0.2% [2/1,005 例]) であり、このうち喘息 2 例、肺炎、表皮内悪性黒色腫各 1 例については治験薬との因果関係は否定されなかった。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団の日本人部分集団では死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象は

¹³⁾ 臨床試験で本剤が投与された被験者では、当該被験者以外に、09 試験の 1 例に死亡に至った有害事象が認められた (7.2.2 項参照)。

5.9% (8/136 例：喘息、大動脈弁狭窄、耳帯状疱疹、変形性関節症、骨髄炎、心房細動、ウイルス性胃腸炎、肺膿瘍、扁桃炎各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 39 プラセボ対照併合集団において認められた主な有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	全体集団		日本人部分集団		事象名	全体集団		日本人部分集団	
	210 mg Q4W 群 (665 例)	プラセボ群 (669 例)	210 mg Q4W 群 (63 例)	プラセボ群 (45 例)		210 mg Q4W 群 (665 例)	プラセボ群 (669 例)	210 mg Q4W 群 (63 例)	プラセボ群 (45 例)
上咽頭炎	132 (19.8)	130 (19.4)	26 (41.3)	26 (57.8)	咽頭炎	21 (3.2)	17 (2.5)	5 (7.9)	2 (4.4)
上気道感染	63 (9.5)	92 (13.8)	6 (9.5)	3 (6.7)	ウイルス性上気道感染	21 (3.2)	15 (2.2)	1 (1.6)	1 (2.2)
喘息	54 (8.1)	109 (16.3)	2 (3.2)	6 (13.3)	アレルギー性鼻炎	18 (2.7)	22 (3.3)	4 (6.3)	1 (2.2)
頭痛	54 (8.1)	51 (7.6)	1 (1.6)	4 (8.9)	インフルエンザ	13 (2.0)	13 (1.9)	7 (11.1)	5 (11.1)
気管支炎	30 (4.5)	40 (6.0)	5 (7.9)	5 (11.1)	発熱	13 (2.0)	9 (1.3)	5 (7.9)	1 (2.2)
高血圧	28 (4.2)	29 (4.3)	2 (3.2)	1 (2.2)	下痢	12 (1.8)	12 (1.8)	3 (4.8)	1 (2.2)
尿路感染	25 (3.8)	24 (3.6)	0	4 (8.9)	扁桃炎	10 (1.5)	4 (0.6)	3 (4.8)	0
細菌性気管支炎	25 (3.8)	18 (2.7)	3 (4.8)	2 (4.4)	湿疹	6 (0.9)	6 (0.9)	4 (6.3)	2 (4.4)
関節痛	25 (3.8)	18 (2.7)	0	2 (4.4)	例数 (%)				
背部痛	24 (3.6)	20 (3.0)	2 (3.2)	3 (6.7)	210 mg Q4W 群のうち全体集団で 3%以上又は日本人部分集団で 3 例以上認められた事象				
副鼻腔炎	23 (3.5)	45 (6.7)	1 (1.6)	0					

表 40 第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団において認められた主な有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	全体集団		日本人部分集団		事象名	全体集団		日本人部分集団	
	210 mg Q4W 群 (730 例)	本剤投与例 (1,005 例)	210 mg Q4W 群 (128 例)	本剤投与例 (136 例)		210 mg Q4W 群 (730 例)	本剤投与例 (1,005 例)	210 mg Q4W 群 (128 例)	本剤投与例 (136 例)
上咽頭炎	145 (19.9)	179 (17.8)	39 (30.5)	43 (31.6)	細菌性気管支炎	25 (3.4)	26 (2.6)	3 (2.3)	3 (2.2)
喘息	54 (7.4)	127 (12.6)	2 (1.6)	5 (3.7)	副鼻腔炎	23 (3.2)	26 (2.6)	1 (0.8)	1 (0.7)
上気道感染	63 (8.6)	71 (7.1)	6 (4.7)	7 (5.1)	インフルエンザ	14 (1.9)	20 (2.0)	8 (6.3)	10 (7.4)
頭痛	55 (7.5)	66 (6.6)	2 (1.6)	3 (2.2)	挫傷	14 (1.9)	20 (2.0)	5 (3.9)	6 (4.4)
気管支炎	32 (4.4)	49 (4.9)	7 (5.5)	8 (5.9)	アレルギー性鼻炎	18 (2.5)	19 (1.9)	4 (3.1)	4 (2.9)
高血圧	28 (3.8)	41 (4.1)	2 (1.6)	2 (1.5)	下痢	13 (1.8)	18 (1.8)	4 (3.1)	4 (2.9)
背部痛	27 (3.7)	37 (3.7)	5 (3.9)	7 (5.1)	発熱	13 (1.8)	15 (1.5)	5 (3.9)	5 (3.7)
関節痛	26 (3.6)	35 (3.5)	1 (0.8)	3 (2.2)	扁桃炎	11 (1.5)	14 (1.4)	4 (3.1)	4 (2.9)
鼻炎	20 (2.7)	34 (3.4)	2 (1.6)	2 (1.5)	帯状疱疹	11 (1.5)	13 (1.3)	4 (3.1)	6 (4.4)
咽頭炎	27 (3.7)	33 (3.3)	11 (8.6)	11 (8.1)	不眠症	10 (1.4)	11 (1.1)	4 (3.1)	4 (2.9)
尿路感染	25 (3.4)	29 (2.9)	0	0	湿疹	7 (1.0)	7 (0.7)	5 (3.9)	5 (3.7)

例数 (%)、いずれかの投与群/投与例で 3%以上認められた事象

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況、本剤の薬理作用等を踏まえた注目すべき有害事象の発現状況 (表 38) を確認した上で、特に以下に示す事象について重点的に検討を行った。以下の各項では、特段の記載がない限り、表 38 に記載した安全性の成績に基づき記載する。

7.R.3.1 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現状況について、以下のように説明している。

プラセボ対照併合集団及び第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団において、各投与群/投与例での感染症及び重篤な感染症の発現は同程度であり、日和見感染症及び蠕虫感染の発現は認められなかった。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団の本剤投与例で認められた重篤な感染症のうち、肺炎 (6 例)、細菌性肺炎、ウイルス性胃腸炎、インフルエンザ (各 2 例) を除き、大半の事象は 1 例のみに発現が認められた。日本人部分集団では 5 例 (耳帯状疱疹、骨髄炎、ウイルス性胃腸炎、肺膿瘍、扁桃炎各 1 例) に重篤な感染症が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、本剤の臨床試験成績から本剤投与により感染症の発現が増加する傾向は示唆されていないが、TSLP は一部の寄生虫感染に対する免疫応答に関与している可能性があることから、添付文書等において

寄生虫感染について注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点で本剤投与と日和見感染症や寄生虫感染を含む感染症の発現との明確な関連は示唆されていないものの、非臨床試験では本剤投与により抗 KLH IgG 産生抑制作用が認められていること (5.R.1 項参照)、本剤の作用機序を踏まえると感染症に対する防御反応が減弱する可能性があること、臨床試験では本剤投与群で重篤な感染症の発現も認められていることも考慮し、本剤投与時の感染症の発現状況を製造販売後の調査等において引き続き検討する必要がある。

7.R.3.2 悪性腫瘍

申請者は、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

現時点で報告されている文献等の情報からは、TSLP 活性の中和が悪性腫瘍の発生リスクを増大する懸念は低いと考えられ (5.4 項参照)、臨床試験においても、プラセボ対照併合集団及び第 II/III 相試験併合集団の各投与群/投与例で悪性腫瘍の発現は同程度であった。また、日本人部分集団において悪性腫瘍の発現は認められなかった。第 II/III 相試験併合集団の本剤投与例で悪性腫瘍が認められた 8 例のうち、1 例 (表皮内悪性黒色腫) を除き治験薬との因果関係は否定され、因果関係が否定されなかった 1 例は表皮内悪性黒色腫の既往歴を有する被験者であった。

機構は、現時点までに得られているデータからは、本剤投与と悪性腫瘍の発現との明確な関連は示唆されていないものの、臨床試験における検討例数は悪性腫瘍の発現リスクを評価する上で十分とは言えないこと、また本剤の TSLP 阻害による腫瘍増殖への影響は明確ではなく (5.R.2 項参照)、本剤投与により悪性腫瘍の発現リスクが上昇する可能性も否定できないことも考慮し、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況を製造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考える。

7.R.3.3 過敏症

申請者は、本剤投与時のアナフィラキシーを含む過敏症の発現状況について、以下のように説明している。

プラセボ対照併合集団及び第 II/III 相試験併合集団の各投与群/投与例での過敏症及び重篤な過敏症の発現は同程度であった。第 II/III 相試験併合集団の本剤投与例において、重篤な過敏症は 3 例 (接触皮膚炎 2 例、アナフィラキシーショック 1 例) に認められたが、アナフィラキシーショックはピーナッツアレルギーによるものであり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。日本人部分集団では、重篤な過敏症の発現は認められなかった。

以上より、本剤の臨床試験成績から本剤投与により過敏症の発現が増加する傾向は認められていないものの、重篤な過敏症の発現も認められていることから、本剤投与時は十分な観察を行い、当該事象が認められた場合は適切な処置を行う旨を添付文書に記載し、注意喚起を行う予定である。

機構は、臨床試験では本剤投与例において治験薬との因果関係は否定されているものの、重篤な過敏症の発現も認められていることも考慮し、添付文書において注意喚起を行うとともに、製造販売後の調査等において、本剤投与時のアナフィラキシーを含む過敏症の発現状況を引き続き検討する必要があると考える。

7.R.3.4 注射部位反応

申請者は、本剤投与時の注射部位反応の発現状況について、以下のように説明している。

プラセボ対照併合集団及び第Ⅱ/Ⅲ相試験併合集団の各投与群／投与例での注射部位反応の発現は同程度であり、主な事象は注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位疼痛であった。認められた事象はいずれも非重篤かつ一過性で、大部分の重症度は軽度であった。

機構は、注射部位反応に関連する有害事象は重篤ではないものの、大部分は治験薬との因果関係が否定されなかった事象であることから¹⁴⁾、添付文書においてこれらの事象について注意喚起を行うとともに、本剤投与時の注射部位反応の発現状況を製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

以上の7.R.3.1～4項における検討を含め、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び本剤の薬理作用等を踏まえると、喘息患者における本剤の安全性上の重大な懸念は示されておらず、また、日本人部分集団の安全性情報からも、日本人喘息患者で特に留意すべき事象は示唆されていないことから、認められた有害事象は既承認の生物製剤と同様の注意喚起を行うことで管理可能であると判断した。しかしながら、臨床試験において重篤な感染症を含む重篤な有害事象の発現も認められていること、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ことから、製造販売後の調査等により、本剤長期投与時におけるこれらの事象の発現リスクについて検討する必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

7.R.4.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、07試験の成績等に基づき、以下のように説明している。

- 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コントロール不良な喘息患者を対象とした07試験において、喘息増悪の発現抑制効果が示され、また、呼吸機能の改善傾向も認められた(7.2.1及び7.R.2項参照)。
- 07試験におけるICS用量別の部分集団解析において、ベースライン時のICS用量に依らずプラセボ群と比較して210 mg Q4W群で改善する傾向が認められた(表41及び図3)。
- 07試験におけるベースライン時のICS用量の内訳は、中用量24.8%(263/1,059例)、高用量75.1%(795/1,059例)であり、当該集団における有害事象の発現状況は、各ICS用量において210 mg Q4W群とプラセボ群で同様であった(表42)。

¹⁴⁾ プラセボ対照併合集団において認められた事象のうち、210 mg Q4W群の25例中23例、プラセボ群の21例中20例について、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 41 ベースライン時の ICS 用量別の投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率 (07 試験、FAS)

中用量 ICS	投与群	210 mg Q4W 群	プラセボ群
	例数	131	132
	年間喘息増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.85 [0.63, 1.15]	1.33 [1.01, 1.74]
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.64 [0.43, 0.95]	
高用量 ICS	投与群	210 mg Q4W 群	プラセボ群
	例数	397	398
	年間喘息増悪発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%CI]	0.95 [0.80, 1.12]	2.38 [2.06, 2.75]
	プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.40 [0.32, 0.49]	

a) 投与群、地域、年齢 (青少年/成人)、喘息増悪歴 (過去 12 カ月に 2 回以下/超)、ICS 用量 (中用量 ICS/高用量 ICS)、投与群と ICS 用量の交互作用を共変量とし、喘息増悪の at-risk 期間 (総観察期間から喘息増悪発現期間及びその後 7 日間を除いた期間) の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

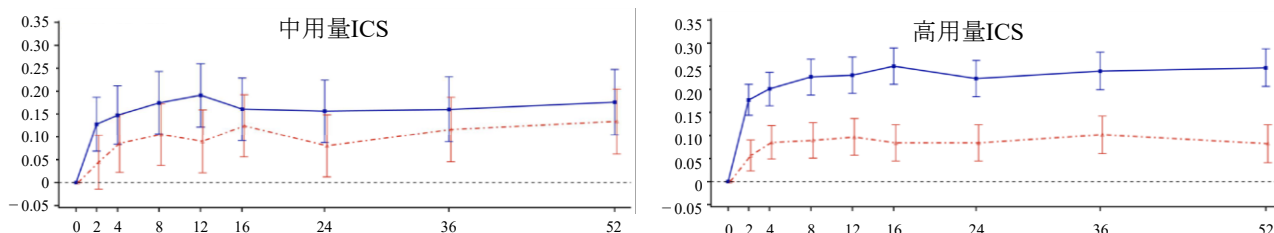


図 3 ベースライン時の ICS 用量別の気管支拡張薬投与前 FEV₁ のベースラインからの変化量の最小二乗平均値と 95%CI (07 試験、FAS)
青：210 mg Q4W 群、赤：プラセボ群、縦軸：気管支拡張薬投与前 FEV₁ のベースラインからの変化量 (L)、横軸：週

表 42 ベースライン時の ICS 用量別の安全性の概略 (プラセボ対照併合集団、安全性解析対象集団)

中用量 ICS	投与群	210 mg Q4W 群	プラセボ群
	例数	201	205
全有害事象	141 (70.1)	144 (70.2)	
重篤な有害事象	14 (7.0)	18 (8.8)	
死亡	0	0	
中止に至った有害事象	5 (2.5)	3 (1.5)	
副作用	12 (6.0)	11 (5.4)	
高用量 ICS	投与群	210 mg Q4W 群	プラセボ群
	例数	464	463
全有害事象	356 (76.7)	375 (81.0)	
重篤な有害事象	51 (11.0)	72 (15.6)	
死亡	0	2 (0.4)	
中止に至った有害事象	8 (1.7)	17 (3.7)	
副作用	48 (10.3)	43 (9.3)	

例数 (%)

以上より、本剤は、中用量又は高用量の ICS に加えて LABA、LAMA、LTRA、テオフィリン徐放製剤等の長期管理薬の併用投与によっても喘息増悪をきたす喘息患者に対して、既存治療に上乗せして使用する薬剤と考える。

7.R.4.2 投与対象について

申請者は、本剤の投与対象について、07 試験における 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) の区分別の有効性に関する部分集団解析結果 (表 43 及び表 44) から、ほぼすべての区分において、210 mg Q4W 群でプラセボ群を上回る成績が認められており、喘息患者に対して本剤は 2 型炎症関連バイオマーカーの値によらず有効性が期待できると説明している。

表 43 バイオマーカーの区分別の投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率 (07 試験、FAS)

バイオマーカー	区分 (ベースライン時)	年間喘息増悪発現率 [回/人・年 (例数)]		プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]
		210 mg Q4W 群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL 未満	1.04 (138)	1.70 (138)	0.61 [0.42, 0.88]
	150 以上 300/μL 未満	1.00 (171)	1.75 (171)	0.57 [0.41, 0.79]
	300 以上 450/μL 未満	0.92 (99)	2.22 (95)	0.41 [0.27, 0.64]
	450/μL 以上	0.68 (120)	3.00 (127)	0.23 [0.15, 0.34]
FeNO	25 ppb 未満	1.07 (213)	1.56 (220)	0.68 [0.51, 0.92]
	25 以上 50 ppb 未満	0.87 (158)	2.20 (151)	0.40 [0.28, 0.56]
	50 ppb 以上	0.75 (151)	2.83 (156)	0.27 [0.19, 0.38]
血清中総 IgE 濃度	53.1 IU/mL 未満	1.21 (129)	2.29 (135)	0.53 [0.37, 0.76]
	53.1 以上 195.6 IU/mL 未満	0.97 (136)	2.15 (129)	0.45 [0.31, 0.65]
	195.6 以上 572.4 IU/mL 未満	0.81 (139)	2.16 (126)	0.37 [0.25, 0.55]
	572.4 IU/mL 以上	0.72 (124)	1.81 (141)	0.40 [0.27, 0.59]

a) 投与群、地域、年齢 (青少年/成人)、喘息増悪歴 (過去 12 カ月に 2 回以下/超)、バイオマーカー (表中の区分)、投与群とバイオマーカー (表中の区分) の交互作用を共変量とし、喘息増悪の at-risk 期間 (総観察期間から喘息増悪発現期間及びその後 7 日間を除いた期間) の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

表 44 バイオマーカーの区分別の投与 12 週時の気管支拡張薬投与前 FEV₁ のベースラインからの変化量 (07 試験、FAS、OC)

バイオマーカー	区分 (ベースライン時)	ベースラインからの変化量 (L)		プラセボ群との差 ^{a)} [95%CI]
		210 mg Q4W 群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL 未満	0.08±0.33 (132)	0.09±0.38 (132)	0.00 [-0.09, 0.09]
	150 以上 300/μL 未満	0.15±0.34 (164)	0.04±0.37 (165)	0.11 [0.03, 0.19]
	300 以上 450/μL 未満	0.30±0.42 (95)	0.08±0.40 (90)	0.23 [0.12, 0.34]
	450/μL 以上	0.42±0.48 (119)	0.19±0.44 (127)	0.22 [0.12, 0.31]
FeNO	25 ppb 未満	0.15±0.34 (205)	0.08±0.37 (211)	0.07 [-0.01, 0.14]
	25 以上 50 ppb 未満	0.24±0.36 (153)	0.07±0.38 (147)	0.16 [0.07, 0.25]
	50 ppb 以上	0.32±0.52 (146)	0.15±0.45 (153)	0.18 [0.09, 0.27]
血清中総 IgE 濃度	53.1 IU/mL 未満	0.15±0.35 (126)	0.07±0.33 (130)	0.08 [-0.02, 0.17]
	53.1 以上 195.6 IU/mL 未満	0.24±0.38 (132)	0.07±0.38 (127)	0.18 [0.08, 0.27]
	195.6 以上 572.4 IU/mL 未満	0.27±0.46 (133)	0.09±0.42 (121)	0.16 [0.06, 0.25]
	572.4 IU/mL 以上	0.23±0.44 (119)	0.16±0.45 (136)	0.09 [-0.01, 0.19]

平均値±標準偏差 (例数)、プラセボ群との差: 最小二乗平均値

a) 投与群、地域、年齢、ベースラインの FEV₁、時点、バイオマーカー (表中の区分)、投与群と時点の交互作用、投与群とバイオマーカーの交互作用、時点とバイオマーカーの交互作用、投与群と時点とバイオマーカーの交互作用を共変量とし、時点間に無構造の共分散構造を仮定した MMRM

機構は以下のように考える。

以上、7.R.4.1~2 項の申請者の説明に加えて、得られた臨床試験成績を踏まえると、本剤は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となり得る。なお、ベースライン時の 2 型炎症関連バイオマーカー (血中好酸球数、FeNO 等) の値による本剤の有効性への影響は示唆されておらず、当該指標に基づく患者選択の必要性はないと考えるが、本剤投与開始時には、臨床試験の対象となった患者背景等を踏まえて、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であり、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで、本剤投与を行うことが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された臨床試験成績並びに 7.R.2 項、7.R.3 項及び 7.R.4 項を踏まえ、効能・効果は、申請のとおり、「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)」と設定し、中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬を併用しても喘息増悪をきたす患者に

本剤を追加投与する旨を注意喚起することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の年齢区分別の有効性及び安全性に関する以下の成績を踏まえ、12歳以上の小児喘息患者にも成人同様、210 mg の4週間隔投与の用法・用量を設定することは可能と考える旨を説明している。

- 07試験における年齢区分別部分集団解析結果から、いずれの部分集団においても有効性が示唆されている（表45）。
- 07試験における年齢区分別の安全性の概略は表46のとおりであり、18歳未満の被験者において新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 本薬の体内動態に年齢による明らかな影響は認められなかった（6.2.3項参照）。

表45 年齢区分別の有効性評価項目の成績（07試験、FAS）

	12歳以上18歳未満		18歳以上		全体集団	
	210 mg Q4W 群	プラセボ群	210 mg Q4W 群	プラセボ群	210 mg Q4W 群	プラセボ群
例数	41	41	487	490	528	531
年間喘息増悪発現率 ^{a)} （回/人・年） [95%CI]	0.68 [0.39, 1.18]	0.97 [0.59, 1.60]	0.94 [0.81, 1.10]	2.21 [1.93, 2.52]	0.93 [0.80, 1.07]	2.10 [1.84, 2.39]
プラセボ群との比 ^{a)} [95%CI]	0.70 [0.34, 1.46]	/	0.43 [0.35, 0.52]	/	0.44 [0.37, 0.53]	/
気管支拡張薬投与前 FEV ₁ の ベースラインからの変化量（L）	0.32±0.41 (34)	0.20±0.55 (35)	0.22±0.41 (437)	0.09±0.38 (418)	0.22±0.41 (471)	0.09±0.40 (453)
プラセボ群との差 ^{b)} [95%CI]	0.17 [-0.01, 0.35]	/	0.13 [0.08, 0.18]	/	0.13 [0.08, 0.18]	/

FEV₁：平均値±標準偏差（例数）、プラセボ群との差：最小二乗平均値
投与52週時まで/時点の成績を示す。

- a) 投与群、地域、年齢（12歳以上18歳未満、18歳以上）、喘息増悪歴（過去12カ月に2回以下/超）、投与群と年齢の交互作用を共変量とし、喘息増悪の at-risk 期間（総観察期間から喘息増悪発現期間及びその後7日間を除いた期間）の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル
- b) 投与群、地域、年齢（12歳以上18歳未満、18歳以上）、ベースラインの FEV₁、時点、投与群と時点の交互作用、投与群と年齢の交互作用、時点と年齢の交互作用、投与群と時点と年齢の交互作用を共変量とし、時点間に無構造の共分散構造を仮定した MMRM

表46 年齢区分別の安全性の概略（07試験、安全性解析対象集団）

	12歳以上18歳未満		18歳以上	
	210 mg Q4W 群	プラセボ群	210 mg Q4W 群	プラセボ群
例数	41	41	487	490
全有害事象	30 (73.2)	29 (70.7)	377 (77.4)	400 (81.6)
重篤な有害事象	1 (2.4)	2 (4.9)	51 (10.5)	71 (14.5)
死亡	0	0	0	2 (0.4)
投与中止に至った有害事象	0	0	11 (2.3)	19 (3.9)
副作用	3 (7.3)	2 (4.9)	43 (8.8)	41 (8.4)

例数 (%)

機構は、以上の説明に加えて、提出された資料、7.R.2 項及び 7.R.3 項を踏まえ、本剤の用法・用量を、申請のとおり「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210 mg を4週間隔で皮下に注射する。」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.7 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、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¹⁵⁾を対象としたD5180C00011試験（以下、「11試験」）の日本人自己投与例の成績から、以下のように説明している。

11試験では、本剤210mg（PFS又はAI）が、0週時には医療機関において医療従事者により、4、8及び20週時には医療機関において医療従事者による監督下で被験者／介護者により（4週時は医療従事者による投与も可能）、12及び16週時には被験者の自宅において被験者／介護者により投与された。

日本人部分集団におけるACQ-6の合計スコアは表47のとおりであり、自己投与による本剤の有効性への明らかな影響は認められなかった。

表47 本剤自己投与時のACQ-6スコア（11試験、FAS、日本人部分集団）

評価時点	投与方法 ^{a)}		PFS群（9例）		AI群（8例）	
	実施場所	投与者	ACQ-6 合計スコア	ベースライン からの変化量	ACQ-6 合計スコア	ベースライン からの変化量
ベースライン	—	—	1.93±0.44		2.08±0.50	
投与4週時	医療機関	医療従事者	1.70±0.55	-0.22±0.39	1.98±0.48	-0.10±0.57
投与8週時		被験者／介護者 (医療従事者による監督)	1.93±1.28	0.00±1.00	1.58±0.66	-0.50±0.95
投与12週時			1.24±0.53	-0.69±0.48	1.44±0.64	-0.65±0.68
投与16週時	自宅	被験者／介護者	1.26±0.53	-0.67±0.33	1.54±0.49	-0.54±0.67
投与20週時			1.24±0.61	-0.69±0.71	1.81±0.52	-0.27±0.75
投与24週時	医療機関	被験者／介護者 (医療従事者による監督)	1.07±0.62	-0.85±0.60	1.48±0.65	-0.60±0.56

平均値±標準偏差、2回目の投与（投与8週時のカラムに対応）は医療従事者による投与も可能とされた。

a) ACQ-6合計スコアの評価を行う4週前の投与方法を示す

安全性について、本剤投与期間中の有害事象はPFS群66.7%（6/9例）、AI群37.5%（3/8例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、また、注射部位反応に関連する事象の発現も認められなかった。

以上より、日本人喘息患者に本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について特段の問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験から自己投与時の安全性及び有効性について現時点で特段の問題は示唆されていないものの、自己投与について、医師がその必要性を慎重に検討し、患者自身で確実に投与できるための教育訓練を実施するとともに、本剤投与によるリスクと対処法を患者が理解したことを確認した上で、実施することが適切である。また、感染症等の本剤の副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となった場合には、直ちに自己投与を中止するとともに、医師の管理下で慎重に観察する等の適切な処置を行うよう注意喚起する必要がある。なお、日本人喘息患者における自己投与時の安全性及び有効性に関する情報は限られていることから、製造販売後も情報収集に努め、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要がある。

¹⁵⁾ 主な選択基準：①スクリーニングの1年以上前に喘息と診断され、6カ月以上前から中用量又は高用量のICS（FP500µg/日以上相当、本邦では、15歳以下はFP200µg/日以上相当）を使用している記録があり、かつ3カ月以上前からその他の1剤以上の長期管理薬（LABA、LTRA、LAMA、テオフィリン、クロモグリク酸等）を使用している記録がある、②気管支拡張薬投与前のFEV₁が予測値の50%超、③ACQ-6スコアが1.5以上又はスクリーニング前1年以内にステロイド薬の全身投与を必要とする喘息増悪が1回以上若しくは喘息増悪による24時間以上の入院が1回以上、④気管支拡張薬投与後のFEV₁に12%以上かつ200mL以上の可逆性が認められる、⑤12歳以上80歳以下

7.R.8 製造販売後の安全対策について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤の長期使用時も含めた安全性及び有効性を確認することを目的とした特定使用成績調査を実施することを予定している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、現時点で得られている臨床試験成績からは本剤の安全性は許容可能と考える。しかしながら、臨床試験において重篤な事象（重篤な感染症等）も認められていること、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明らかではないことから、本剤の長期投与時の安全性プロファイルを検討する製造販売後の調査等を実施し、未知の有害事象の発現も含め本剤の安全性プロファイルを早期に把握するとともに、本剤投与時の安全性及び有効性について、引き続き慎重に検討する必要がある。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論することとしたい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の気管支喘息に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、気管支喘息の治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また、製造販売後の調査等において、日本人喘息患者における使用実態下での安全性等について、さらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
喘息増悪	喘息が悪化し、以下のいずれかに至った場合 ①3日間以上連続した全身副腎皮質ステロイドの投与（又はOCS用量の一時的な増量） ②全身副腎皮質ステロイドの投与を必要とする緊急処置室又は緊急外来の受診（24時間未満の滞在） ③喘息による入院（24時間以上の滞在）
FEV ₁	努力肺活量測定のための最初の1秒間の努力呼気量（1秒量）
ACQ-6	喘息症状5項目（夜間覚醒、覚醒時の症状、活動制限、息切れ、喘鳴）及び発作治療薬の使用1項目から構成され、それぞれ0（完全にコントロールされている）～6（重度のコントロール不良）で評価する喘息質問票。平均値が0.75以下でコントロール良好、1.5以上でコントロール不良と判定する。

7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
感染症	感染症および寄生虫症（SOC）に含まれるすべての有害事象
重篤な感染症	感染症および寄生虫症（SOC）に含まれる重篤な有害事象
日和見感染症	申請者により日和見感染症と定義された事象
蠕虫感染	治験責任医師により蠕虫感染と判断された事象
過敏症	過敏症（SMQ・狭義）に含まれるすべての有害事象
重篤な過敏症	過敏症（SMQ・狭義）に含まれる重篤な有害事象
アナフィラキシー反応／重篤なアレルギー反応	アナフィラキシー反応（SMQ）、無呼吸（PT）、低酸素症（PT）、酸素飽和度低下（PT）、最大呼気流量減少（PT）、筋緊張低下（PT）、失禁（PT）、失神（PT）、腹痛（PT）、上腹部痛（PT）、下腹部痛（PT）、腹部不快感（PT）、嘔吐（PT）、下痢（PT）、内臓痛（PT）及び消化器痛（PT）を用いて申請者により定義された事象
注射部位反応	治験責任医師により注射部位反応と判断された事象
悪性腫瘍	非血液学的悪性腫瘍（SMQ・狭義）、悪性度不明の血液学的腫瘍（SMQ・狭義）、悪性度不明の非血液学的腫瘍（SMQ・狭義）、血液学的悪性腫瘍（SMQ・狭義）
MACE	心筋梗塞（SMQ・狭義）、虚血性中枢神経系血管障害（SMQ・狭義）及び出血性中枢神経系血管障害（SMQ・狭義）
結膜炎事象	結膜炎（基本語）
好酸球増多症	好酸球増加症（基本語）
ギラン・バレー症候群	ギラン・バレー症候群（SMQ）
自殺又は自傷行為	自殺／自傷（SMQ・狭義）

以上

審査報告 (2)

令和4年8月8日

申請品目

[販売名] テゼスパイア皮下注 210 mg シリンジ
[一般名] テゼペルマブ (遺伝子組換え)
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和3年5月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 本剤長期投与時の安全性に係る追加情報について

審査報告(1)作成後に、申請者より、07試験〔審査報告(1) 7.2.1項参照〕及び09試験〔審査報告(1) 7.2.2項参照〕に組み入れられた外国人被験者を対象とした海外継続投与試験(D5180C00018試験、20■年■月データカットオフ、以下、「18試験」、試験デザインは図4参照)において、プラセボ投与例と比較して本剤投与例で死亡及び重篤な心臓障害¹⁶⁾が多く認められた(死亡:本剤投与例 11/840例・プラセボ投与例 5/607例、重篤な心臓障害:本剤投与例 18/840例・プラセボ投与例 2/607例)旨、報告された。

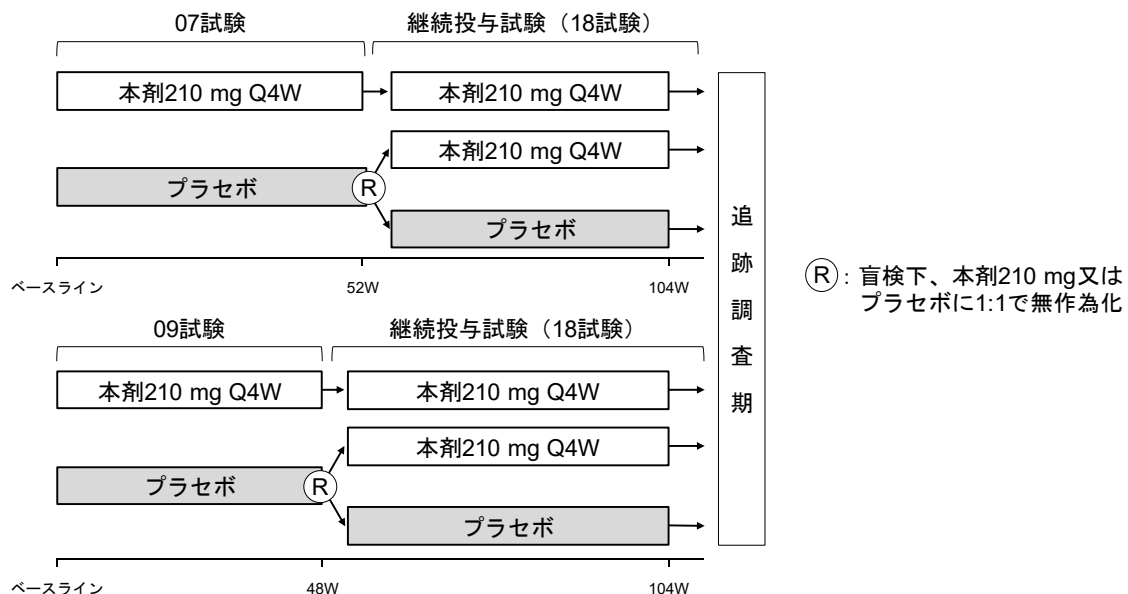


図4 試験デザイン (海外継続投与試験 [D5180C00018 試験])

¹⁶⁾ 心臓障害 (SOC) のうち重篤な事象

申請者は、本剤投与による死亡及び重篤な心臓障害について以下のように説明している。

18 試験並びにその先行試験である 07 試験及び 09 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、07 試験、09 試験及び 18 試験に、07 試験と同様の患者集団であって、投与期間が 52 週間の 01 試験〔審査報告 (1) 7.1.1 項参照〕及び 19 試験〔審査報告 (1) 7.2.3 項参照〕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表 48 のとおりであった。

重篤な有害事象の発現について、全事象及び大部分の SOC 別の事象では投与例間に明らかな違いは認められなかったが、心臓障害の事象は 210 mg Q4W 投与例で多く認められた。死亡は、投与例間の発現頻度に明らかな差異は認められず、データベースを用いたコホート研究 (Respir Med 2020; 165: 105919) による重症喘息患者における死亡率 (0.73~2.53/100 人・年) と同程度であった。また、後述する心臓障害に関する事象も含め、死因に一定の傾向は認められなかった。

表 48 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)

	210 mg Q4W 投与例 (プラセボからの切替えを除く)	210 mg Q4W 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表 49 のとおりであり、プラセボ投与例と比較して 210 mg Q4W 投与例で多く認められたが、210 mg Q4W 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¹⁷⁾。

¹⁷⁾ 07 試験、09 試験及び 18 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、210 mg Q4W 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。

表 49 重篤な心臓障害の発現状況 (5 試験併合集団、安全性解析対象集団)

	210 mg Q4W 投与例 (プラセボからの切替えを除く)	210 mg Q4W 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

機構は、以下のように考える。

重篤な心臓障害について、本剤投与例とプラセボ投与例において発現率に一定の差異が認められていること、認められた事象の重篤性を考慮すると、添付文書において重大な副作用として注意喚起するとともに、医薬品リスク管理計画において、重要な潜在的リスクとして設定し、特定使用成績調査等において情報を収集するとともに、資材等により医療関係者への情報提供を行うことが適切と考える。また、死亡について、現時点で得られている情報から、本剤投与との明確な関連は認められていないが、製造販売後に実施する特定使用成績調査等において、本剤投与による死亡に関する情報を収集することが必要である。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性についても、専門協議で議論することとした。

1.2 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 安全性、製造販売後の安全対策及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）及び 1.1 項に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 07 試験における重症感染症やがんの発現頻度について、本剤とプラセボが同程度であったとの報告（N Engl J Med 2021; 384: 1800-9）もあるが、気管支喘息治療における生物製剤の使用は長期間となることが想定されることを踏まえると、TSLP シグナルの長期的な抑制による感染症、悪性腫瘍等の発現リスクを製造販売後に注意深く検討することが適切である。
- 臨床試験において、重篤な心臓障害を発現した被験者の大部分は、心血管障害又は心血管リスク因子を有していたことを踏まえると、心血管リスク因子を複数有する患者等へ投与する際に十分な配慮が可能となるよう、適切に情報提供することが必要である。

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の安全対策について」の項及び 1.1 項における検討並びに専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 50 に示す安全性検討事項を設定すること、表 51 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 50 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 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		

表 51 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（長期） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資料の作成、提供

申請者は、表 52 のとおり、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気管支喘息患者を対象に、観察期間 3 年間、目標例数 350 例とする特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性について検討する旨を説明した。

表 52 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	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気管支喘息患者
観察期間	3 年間（安全性：3 年間、有効性：1 年間）
予定症例数	350 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項：重篤な過敏症、感染症、悪性腫瘍、心臓障害 患者背景（年齢、性別、重症度、罹病期間、体重、喫煙習慣、合併症・既往歴、前治療歴等） 本剤の投与状況 併用薬剤、併用療法 臨床検査（白血球数、白血球分画、血清総 IgE 値、特異的 IgE、FeNO 等） 有害事象 有効性評価（呼吸機能検査等）

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・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）

[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210mgを4週間隔で皮下に注射する。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACQ	Asthma control questionnaire	喘息の管理に関するアンケート
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
A/G	Albumin / globulin	アルブミン/グロブリン
AI	Autoinjector	オートインジェクター
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration versus time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-X day}	—	投与 0 時間後から X 日後までの AUC
AUC _{0-168h}	—	投与 0 時間後から 168 時間後までの AUC
AUC _{inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC up to the last time point with a measurable concentration after dosing	投与開始時から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{ss}	AUC at steady state	定常状態における AUC
C1q	Complement Component 1, q sub component	—
CDR	Complementarity determining region	相補性決定領域
CE-SDS	Capillary gel electrophoresis with sodium dodecyl sulfate	キャピラリーSDS ゲル電気泳動
CEX	Cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent total clearance corrected for bioavailability	見かけ上の全身クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中薬物濃度
C _{max, ss}	C _{max} at steady state	定常状態における C _{max}
C _{min}	Minimum serum concentration	最低血清中薬物濃度
C _{min, ss}	C _{min} at steady state	定常状態における C _{min}
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク質
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FcγR	Fc γ Receptor	Fcγ 受容体
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide	呼気中一酸化窒素濃度
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FP	Fluticasone propionate	フルチカゾンプロピオン酸エステル
GINA	Global initiative for asthma	国際喘息ガイドライン
HMW	High molecular weight	高分子量体
IC ₅₀	Concentration resulting in 50% of the maximum inhibition	50%阻害濃度

略語	英語	日本語
ICH Q5A (R1) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成12年2月22日付け医薬審第329号）
ICH Q5B ガイドライン	—	組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成10年1月6日付け医薬審第3号）
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成12年7月14日付け医薬審第873号）
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intent-to-treat	—
JGL	—	喘息予防・管理ガイドライン
KLH	Keyhole Limpet Hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LABA	Long-acting β_2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LIVCA	Limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限
LTRA	Leukotrien receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による補完法
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MMRM	Mixed effect model repeated measures	反復測定混合効果モデル
OCS	Oral corticosteroid	経口ステロイド薬
OVA	Ovalbumin	卵白アルブミン
PEF	Peak expiratory flow	最大呼気速度
PFS	Pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q	Inter-compartmental clearance between the central and peripheral compartments or distribution clearance	コンパートメント間クリアランス
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QxW	Once every x weeks	x 週間隔投与
SABA	Short-acting β_2 agonist	短時間作用性 β_2 刺激薬
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
TDAR	T cell dependent antibody response	T 細胞依存性抗体産生反応
TE-ADA	Treatment-emergent ADA	治験薬投与後に発現した ADA
t_{max}	Time to first occurrence of C_{max}	最高血中濃度到達時間
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin	胸腺間質性リンパ球新生因子
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
V_c	Volume of distribution of central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V_p	Volume of distribution of the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積

略語	英語	日本語
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z	Apparent volume of distribution of terminal phase	消失相における見かけの分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution during terminal phase	見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
X pack years	—	([1日当たりのたばこの本数] / 20 × [喫煙年数] ≥ X)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
デュピルマブ	—	デュピルマブ (遺伝子組換え)
ベンラリズマブ	—	ベンラリズマブ (遺伝子組換え)
本剤	—	テゼスパイア皮下注 210 mg シリンジ
本薬	—	テゼベルマブ (遺伝子組換え)