テゼスパイア皮下注 210 mg シリンジ
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯
テゼペルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ..... 1
目次..... 2
1.5.1 起原又は発見の経緯..... 3
1.5.2 申請効能について..... 3
1.5.3 開発の経緯..... 3
1.5.3.1 原薬及び製剤..... 3
1.5.3.2 非臨床試験..... 3
1.5.3.3 臨床試験..... 3
1.5.4 テゼペルマブの臨床的有用性..... 3
1.5.5 申請効能以外の開発状況..... 3

表目次

該当なし

図目次

図 1 本剤の開発の経緯図..... 4

1.5.1 起原又は発見の経緯

テゼペルマブは、組換えDNA技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されたヒトIgG2λモノクローナル抗体であり、直接ヒト胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）に作用する。本剤の薬理学的作用機序及び開発根拠については第2部 2.5.1項に示した。

1.5.2 申請効能について

本剤の製造販売承認申請では、効能又は効果として「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）」を予定しており、設定根拠等の詳細は1.8.1項に示した。また、その科学的背景は、第2部 2.5.1.3項に示した。

1.5.3 開発の経緯

本剤の開発の経緯図は本文書の末尾に示した（図 1）。

1.5.3.1 原薬及び製剤

本剤の原薬に関する規格及び試験方法の設定については、第2部 2.3.S.4項に示した。また原薬の安定性試験成績については第2部 2.3.S.7項に示した。

本剤の製剤に関する規格及び試験方法の設定については、第2部 2.3.P.5項に示した。また製剤の安定性試験成績については第2部 2.3.P.8項に示した。

1.5.3.2 非臨床試験

本剤の製造販売承認申請に関連する非臨床試験の概略は、第2部 2.4.1項に示した。

1.5.3.3 臨床試験

本剤の製造販売承認申請に関連する臨床試験の概略は、第2部 2.5.1.5項に示した。

1.5.4 テゼペルマブの臨床的有用性

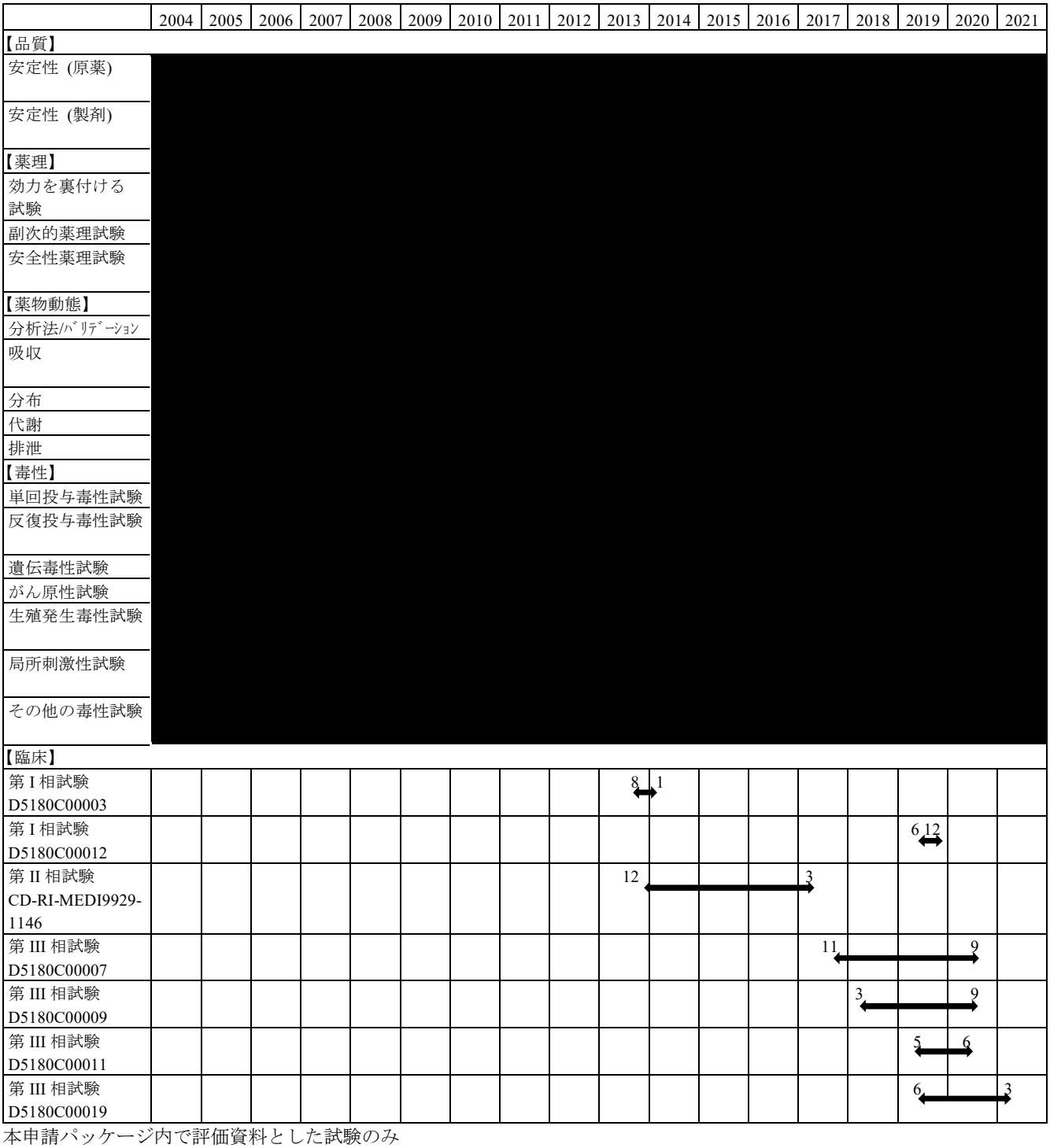
今回の本剤の製造販売承認申請に関連するテゼペルマブの臨床的有用性は、第2部 2.5.6.4項に示した。

1.5.5 申請効能以外の開発状況

テゼペルマブの臨床開発プログラムにおいて、本邦で現在進行中の臨床試験は、[redacted]である。

なお、現在、[redacted]である。[redacted]は、[redacted]。また、[redacted]と考える。海外では、[redacted]であり、[redacted]を対象とした[redacted]を計画している。[redacted]を予定しており、[redacted]を予定している。

図 1　　本剤の開発の経緯図



本申請パッケージ内で評価資料とした試験のみ

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.6　外国における使用状況等に関する資料
テゼペルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
1.6.1　外国における使用状況 3
1.6.2　主要国の添付文書の概要 4

表目次

表 1　主要国の承認状況 3
表 2　米国添付文書の概要 5

1.6.1　外国における使用状況

2022 年 1 月 31 日現在、米国において承認されている（表 1）。

表 1　主要国の承認状況

国名又は地域	販売名	承認年月日
米国	**TEZSPIRE™ (tezepelumab-ekko) injection, for subcutaneous use**	2021 年 12 月 17 日

1.6.2　主要国の添付文書の概要

- 米国添付文書の概要（表 2）
- 企業中核データシート

表 2　　米国添付文書の概要

	米国
販売名	**TEZSPIRE™ (tezepelumab-ekko) injection, for subcutaneous use**
効能・効果	**1 効能・効果** TEZSPIRE は、成人及び 12 歳以上の小児の重症喘息患者に対する追加維持治療を適応とする。 使用法の制限： TEZSPIRE は急性気管支痙攣又は喘息発作重積の緩和は適応としない。
用法・用量	**2 用法・用量** **2.1 推奨用量** TEZSPIRE の推奨される用法・用量は、210 mg を 4 週間毎に 1 回皮下投与である。 投与抜けについて 予定どおりに投与をしなかった場合は、可能な限り速やかに投与すること。その後は、通常の投与日に投与を継続（再開）する。既に次の投与予定日になっている場合は、予定どおりに投与する。 **2.2 調製及び投与方法** TEZSPIRE は医療従事者が投与する。 各バイアル及びプレフィルドシリンジは単回投与用の TEZSPIRE を含有する。 • 投与前に TEZSPIRE を冷蔵庫から取り出して室温に戻す。概ね 60 分間で室温に戻る。熱に曝さないこと、また撹拌しないこと。箱の開封防止シールが剥がれている場合は使用しないこと。一度室温に戻した TEZSPIRE は冷蔵庫に戻さないこと。冷蔵庫から取り出した TEZSPIRE は 30 日以内に使用するか、又は廃棄しなければならない*［「包装形態、貯法及び取扱い上の注意」（16 項）参照］*。 • 投与に先立ち、異物が混入していないか、変色していないか目視検査する。TEZSPIRE は澄明～やや不透明な無色～淡黄色の溶液である。薬液が濁っている、変色している、又は大きな粒子若しくは微粒子状異物が認められる場合は使用しないこと。バイアル又はプレフィルドシリンジを落としたか破損した場合や有効期限を過ぎている場合も使用しないこと。

表 2　　米国添付文書の概要

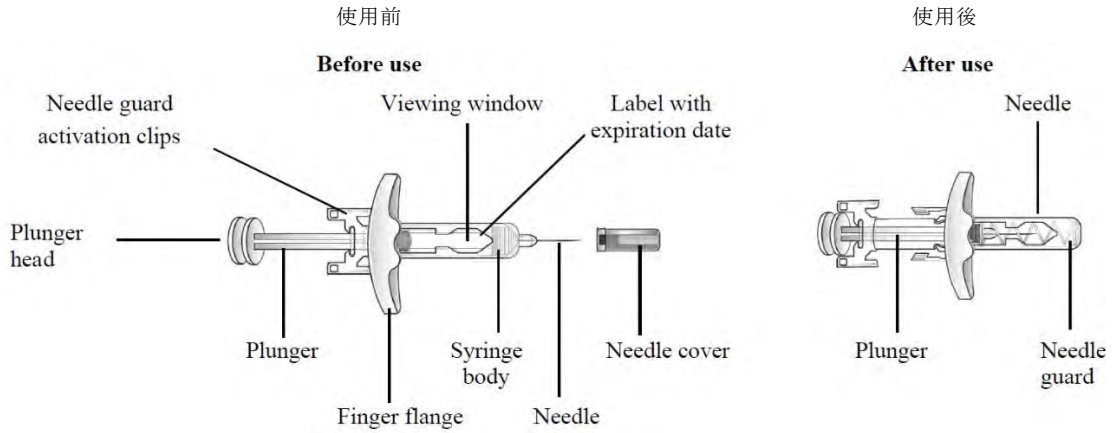
	米国
	• TEZSPIRE 210 mg（以下に記載するようなバイアル 1 本又はプレフィルドシリンジ 1 本の内容）を、上腕部、大腿部又は腹部（臍の周囲 2 インチ［5 cm］を除く）に皮下注射する。皮膚に圧痛、傷、紅斑、硬化のある場所には注射しないこと。投与回毎に注射部位をローテーションさせることが推奨される。 単回使用プレフィルドシリンジによる投与方法 投与手順で使用するプレフィルドシリンジの各構成要素を図 1 で確認しておくこと。 手順の 2 で注射する準備ができるまで、針カバーは取り外さない。針ガードの安全性機能が早期に作動するのを防ぐため、針ガード作動クリップには触れないこと。 **図 1 TEZSPIRE プレフィルドシリンジの構成要素**  Finger flange：フィンガーフランジ、Label with expiration date：有効期限ラベル、Needle：針、Needle cover：針カバー、Needle guard：針ガード、Needle guard activation clips：針ガード作動クリップ、Plunger：プランジャー、Plunger head:プランジャーヘッド、Syringe body：シリンジ本体、Viewing window：薬液確認窓 **1** シリンジ本体をしっかりとつかみ、トレイからプレフィルドシリンジを取り出す。プレフィルドシリンジのプランジャー部分をつかまないこと。

表 2　　米国添付文書の概要

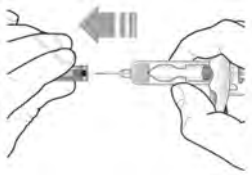
	米国
	プレフィルドシリンジ内に少量の気泡がみられる場合があるが、問題はない。投与前に気泡を除こうとしないこと。 **2**  投与の準備ができるまで針カバーは取り外さないこと。シリンジ本体を片手で持ち、もう一方の手で針カバーをまっすぐ取り外す。針カバーを取り外す際、プランジャー又はプランジャーヘッドには触れないこと。針の先端に薬液の滴がみられることがあるが、問題はない。 **3**  皮膚を軽くつまみ、推奨注射部位（上腕部、大腿部又は腹部）の皮膚に対し約 45 度の角度で針を刺して皮下投与する。 **4**  プランジャーヘッドが針ガード作動クリップの間に完全に納まるまでプランジャーを押して、薬液全てを注射する。針ガードを作動させるには、プランジャーヘッドを最後まで押し切る必要がある。

表 2　　米国添付文書の概要

	米国
	5  注射し終えたならば、プランジャーヘッドを押し続けたままで皮膚から針を抜く。プランジャーヘッドを押している力を抜くと、針ガードが針を覆う。プレフィルドシリンジにキャップをはめなおさないこと。 **6** 使用済みのシリンジは鋭利器具容器に廃棄する。
剤形及び含量	**3 剤形及び含量** 注射剤：澄明～やや不透明な無色～淡黄色の溶液であり、以下の剤形が製造されている。 • 210 mg/1.91 mL（110 mg/mL）の注射液を含有する単回使用ガラスバイアル • 210 mg/1.91 mL（110 mg/mL）の注射液を含有する単回使用プレフィルドシリンジ
禁忌	**4 禁忌** Tezepelumab-ekko 又は添加物に対し過敏症の既往がある者には使用しないこと *［「警告及び使用上の注意」（5.1 項）参照］*。
警告及び使用上の注意	**5 警告及び使用上の注意** **5.1 過敏症反応** 本剤の投与後に過敏症反応（発疹、アレルギー性結膜炎等）が発現する可能性がある *［「禁忌」（4 項）及び「副作用」（6 項）参照］*。過敏症反応は投与後数時間以内に発現しうるが、遅くなって（数日後に）発現することもある。過敏症反応が認められた場合は、個々の患者にとってのベネフィットとリスクを勘案して、本剤投与の継続又は中止を決定すること。 **5.2 急性喘息症状又は病状の悪化** 本剤は、急性喘息症状又は急性増悪の治療に使用すべきではない。急性気管支痙攣又は喘息発作重積の治療には本剤を使用しないこと。本剤による治療を開始しても喘息のコントロール不良状態が続いている又は喘息が悪化した場合は受診するよう患者に指導すること。

表 2　　米国添付文書の概要

	米国
	5.3 ステロイド剤の突然の減量に伴うリスク 本剤による治療開始時に、全身性ステロイド剤又は吸入ステロイド剤の投与を突然中止してはならない。ステロイド剤の減量が適切な場合は、医師の直接監視下で徐々に減量すること。ステロイド剤の減量に伴い全身性の離脱症状及び／又はそれまでステロイド療法により抑えられていた病態が露呈することがありうる。 **5.4 寄生虫（蠕虫）感染症** 一部の蠕虫感染症に対する免疫応答に胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）が関与している可能性がある。蠕虫感染症が確認されている患者は臨床試験の対象から除外した。本剤が蠕虫感染症に対する患者の免疫応答に影響を及ぼすかどうかは不明である。 既に蠕虫感染症がある患者では、本剤による治療を開始する前に感染症を治療すること。本剤投与中に蠕虫に感染し、抗蠕虫療法に反応しない患者では、感染症が消失するまで本剤の投与を中止すること。 **5.5 弱毒生ワクチン** 本剤と弱毒生ワクチンの併用について検討されていない。本剤を投与されている患者では、弱毒生ワクチンを接種しないこと。
副作用	**6 副作用** 臨床的に重要な下記の副作用について、ラベルに記載しておく。 • 過敏症 *［「警告及び使用上の注意」（5.1 項）参照］* **6.1 臨床試験成績** 臨床試験は多様な条件下で実施しているため、ある薬剤の臨床試験での副作用発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また試験での発現率は臨床場面での発現率を反映していないこともありうる。 本剤の安全性は、PATHWAY 試験及び NAVIGATOR 試験の併合安全性解析対象集団での結果に基づいている。同集団は、本剤 210 mg の 4 週間毎 1 回皮下投与を 1 回以上受けた成人及び 12 歳以上の小児の重症喘息患者 665 例で構成されている。この 2 件のプラセボ対照臨床試験の試験期間は 52 週間であった。更に、経口ステロイド剤の連日投与を必要とする重症喘息の成人患者 150 例を組み入れた試験でも、同様の安全性プロファイルが認められた *［「臨床試験」（14 項）参照］*。 併合安全性解析対象集団（PATHWAY 試験及び NAVIGATOR 試験）の TEZSPIRE 群で発現率が 3%以上であり、かつプラセボ群よりも発現率が高かった副作用を表 1 に示す。

表 2　　米国添付文書の概要

<table>
<tr><th></th><th>米国</th></tr>
<tr><td></td><td>
表 1 重症喘息患者の併合安全性解析対象集団（PATHWAY 試験及び NAVIGATOR 試験）における TEZSPIRE 群で発現率が 3%以上であり、かつプラセボ群よりも発現率が高かった副作用
<table>
<tr><th>副作用</th><th>TEZSPIRE
N=665
%</th><th>プラセボ
N=669
%</th></tr>
<tr><td>咽頭炎*</td><td>4</td><td>3</td></tr>
<tr><td>関節痛</td><td>4</td><td>3</td></tr>
<tr><td>背部痛</td><td>4</td><td>3</td></tr>
</table>
* 咽頭炎（咽頭炎、細菌性咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎及びウイルス性咽頭炎を含む）

特定の副作用
注射部位反応
併合安全性解析対象集団における注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位疼痛等）の発現率は、TEZSPIRE 群で 3.3%、プラセボ群で 2.7%であった。

6.2　免疫原性
あらゆる治療用タンパク質と同様、免疫原性の可能性がある。抗体形成の検出は、検査法の感度及び特異度に大きく依存している。更に、検査における抗体（中和抗体を含む）陽性率には、検査方法、検体の取扱い、検体採取の時期、併用薬及び基礎疾患等の複数の要因が影響を及ぼしうる。そのため、以下に示す抗体発現率を他の試験における抗体発現率又は他の tezepelumab 製剤での発現率と比較することは、誤った判断を招く可能性がある。
NAVIGATOR 試験及び追加の 1 試験では、48～52 週間の試験期間中に推奨用法・用量で TEZSPIRE の投与を受けた患者 601 例中 29 例（5%）において、いずれかの時点で抗薬物抗体（ADA）が検出された。この 29 例のうち 11 例（TEZSPIRE 群の 2%）は治験薬投与開始後に発現した抗体であり、1 例（TEZSPIRE 群の 1%未満）は中和抗体であった。ADA 抗体価は概ね低く、多くの場合は一時的に認められたにすぎなかった。薬物動態、薬力学、有効性又は安全性に ADA が影響を及ぼすとの確証は得られなかった。
</td></tr>
<tr><td>薬物相互作用</td><td>7 薬物相互作用
正式な薬物相互作用試験は実施していない。</td></tr>
</table>

表 2　　米国添付文書の概要

	米国
特定の患者集団における使用	**8 特定の患者集団における使用** **8.1 妊婦** リスク概要 本剤投与に伴う主要な先天異常、流産、その他の母体又は胎児の転帰に対する有害作用のリスクを評価するための、妊婦における本剤使用データはない。Tezepelumab-ekko のようなモノクローナル抗体の胎盤通過は妊娠後期に多くなることから、胎児への影響は妊娠後期に大きくなる可能性がある。カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生（ePPND）試験では、tezepelumab-ekko の胎盤輸送が認められたものの、ヒトでの最大推奨臨床用量（MRHD）である 210 mg を皮下投与したときの 168 倍までの曝露量をもたらす用量で母動物に妊娠期間を通じて tezepelumab-ekko を静脈内投与しても、胎児に有害作用は認められなかった *［「データ」参照］*。 適応となる集団における主要な先天異常及び流産の推定背景リスク率は不明である。あらゆる妊娠例に、先天異常、胎児消失、その他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠例での主要な先天異常及び流産の推定背景リスク率はそれぞれ 2～4%及び 15～20%である。 臨床的禁忌 *疾患関連の母体及び／又は胚・胎児のリスク：* コントロール不良又は中等度にコントロールされている喘息の女性では、子癇前症、早産、低出生体重児及び妊娠期間に比して小さい新生児というリスクが上昇することが確認されている。妊婦では喘息のコントロール状況を綿密に監視し、最適な状態を維持できるよう、必要に応じて投与を調節すること。 *データ* *動物データ* ePPND 試験では、妊娠しているカニクイザルに tezepelumab-ekko を MRHD での曝露量の 168 倍までの曝露量になる用量で（AUC に基づき、最大 300 mg/kg/週）、妊娠 20 日～22 日（妊娠判明日により異なる）、器官形成期開始時点、その後は妊娠終了時まで 7 日毎に静脈内投与した。母動物の健康状態、妊娠の転帰、胚・胎児の発生、又は新生児の 6.5 ヵ月齢までの発育及び発達に、tezepelumab-ekko に関連する有害作用は認められなかった。Tezepelumab-ekko はカニクイザルの胎盤を通過し、乳児の血清中 tezepelumab-ekko 濃度は母動物での同濃度の 0.5～6.7 倍であった。 **8.2 授乳婦** リスク概要

表 2　　米国添付文書の概要

	米国
	Tezepelumab-ekko のヒト母乳中への移行、母乳哺育児への影響、又は母乳分泌への影響に関する情報はない。ただし、tezepelumab-ekko はヒトモノクローナル抗体免疫グロブリン G2λ（IgG2λ）であり、免疫グロブリン G（IgG）はヒト母乳中に少量存在する。妊娠中に投与したカニクイザルの出産後の母乳中に tezepelumab-ekko が認められた*［「データ」参照］*。母乳哺育児の発育・発達及び健康に及ぼすベネフィットを、母親に対する本剤の必要性及び本剤又は母親の基礎疾患が母乳哺育児に及ぼしうる有害作用と併せて考慮すること。 *データ* *動物データ* カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生試験で、tezepelumab-ekko を最高 300 mg/kg/週（MRHD での AUC に基づく曝露量の 168 倍になる用量）で静脈内投与後、tezepelumab-ekko の母乳中濃度は母動物の血清中濃度の最大 0.5%であった。動物の母乳中 tezepelumab-ekko 濃度から、必ずしもヒト母乳中の薬物濃度を予測できるわけではない。 **8.4　小児への使用** 12 歳以上の小児患者における重症喘息の追加維持治療としての本剤の安全性及び有効性は確立されている*［「副作用」（6.1 項）及び「臨床試験」（14 項）参照］*。この適応に対する本剤の使用は、NAVIGATOR 試験に組み入れられて TEZSPIRE 210 mg の 4 週間毎皮下投与（41 例）又はプラセボ投与（41 例）を受けた 12～17 歳の小児患者 82 例から得られたデータが裏付けとなっている。TEZSPIRE 群ではプラセボ群と比較して年間喘息増悪率の改善（率比 0.70、95% CI：0.34～1.46）及び FEV_1 の改善（最小二乗平均値のプラセボ群との差 0.17 L、95% CI：−0.01～0.35）が認められた。小児患者での安全性プロファイル及び薬力学的反応は、試験の全体集団での結果と概ね類似していた。 12 歳未満の患者における安全性及び有効性は確立されていない。 **8.5　高齢者への使用** 臨床試験（PATHWAY 試験及び NAVIGATOR 試験）で TEZSPIRE を投与された重症喘息患者 665 例のうち、119 例（18%）が 65 歳以上であった。本剤の安全性又は有効性に、65 歳以上の患者とそれより若い患者との間で全般的に差は認められていない*［「副作用」（6.1 項）及び「臨床試験」（14 項）参照］*。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TEZSPIRE safely and effectively. See full prescribing information for TEZSPIRE.

TEZSPIRE™ (tezepelumab-ekko) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2021

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

TEZSPIRE is a thymic stromal lymphopoietin (TSLP) blocker, human monoclonal antibody (IgG2λ), indicated for the add-on maintenance treatment of adult and pediatric patients aged 12 years and older with severe asthma. (1)

Limitations of Use:

- Not for relief of acute bronchospasm or status asthmaticus. (1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

- Administer by subcutaneous injection. (2)
- Recommended dosage is 210 mg administered once every 4 weeks. (2)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

Injection:

- 210 mg/1.91 mL (110 mg/mL) solution in a single-dose glass vial. (3)
- 210 mg/1.91 mL (110 mg/mL) solution in a single-dose pre-filled syringe. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

Known hypersensitivity to tezepelumab-ekko or excipients. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Hypersensitivity Reactions: Hypersensitivity reactions (e.g., rash, allergic conjunctivitis) can occur after administration of TEZSPIRE. Initiate appropriate treatment as clinically indicated in the event of a hypersensitivity reaction. (5.1)
- Risk Associated with Abrupt Reduction in Corticosteroid Dosage: Do not discontinue systemic or inhaled corticosteroids abruptly upon initiation of therapy with TEZSPIRE. Decrease corticosteroids gradually, if appropriate. (5.3)
- Parasitic (Helminth) Infection: Treat patients with pre-existing helminth infections before therapy with TEZSPIRE. If patients become infected while receiving TEZSPIRE and do not respond to anti-helminth treatment, discontinue TEZSPIRE until the parasitic infection resolves. (5.4)
- Vaccination: Avoid use of live attenuated vaccines. (5.5)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

Most common adverse reactions (incidence ≥ 3%) are pharyngitis, arthralgia, and back pain. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 12/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Preparation and Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity Reactions
5.2 Acute Asthma Symptoms or Deteriorating Disease
5.3 Risk Associated with Abrupt Reduction of Corticosteroid Dosage
5.4 Parasitic (Helminth) Infection
5.5 Live Attenuated Vaccines
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

TEZSPIRE is indicated for the add-on maintenance treatment of adult and pediatric patients aged 12 years and older with severe asthma.

Limitations of Use:

TEZSPIRE is not indicated for the relief of acute bronchospasm or status asthmaticus.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of TEZSPIRE is 210 mg administered subcutaneously once every 4 weeks.

Missed Dose Information

If a dose is missed, administer the dose as soon as possible. Thereafter, the patient can continue (resume) dosing on the usual day of administration. If the next dose is already due, then administer as planned.

2.2 Preparation and Administration Instructions

TEZSPIRE is intended for administration by a healthcare provider.

Each vial and pre-filled syringe contains a single dose of TEZSPIRE.

- Prior to administration, remove TEZSPIRE from the refrigerator and allow it to reach room temperature. This generally takes 60 minutes. Do not expose to heat and do not shake. Do not use if the security seal on the carton has been broken. Do not put back in the refrigerator once TEZSPIRE has reached room temperature. After removal from the refrigerator, TEZSPIRE must be used within 30 days or discarded *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*.

- Visually inspect TEZSPIRE for particulate matter and discoloration prior to administration. TEZSPIRE is a clear to opalescent, colorless to light yellow solution. Do not use TEZSPIRE if liquid is cloudy, discolored, or if it contains large particles or foreign particulate matter. Do not use if the vial or pre-filled syringe has been dropped or damaged or if the expiration date has passed.

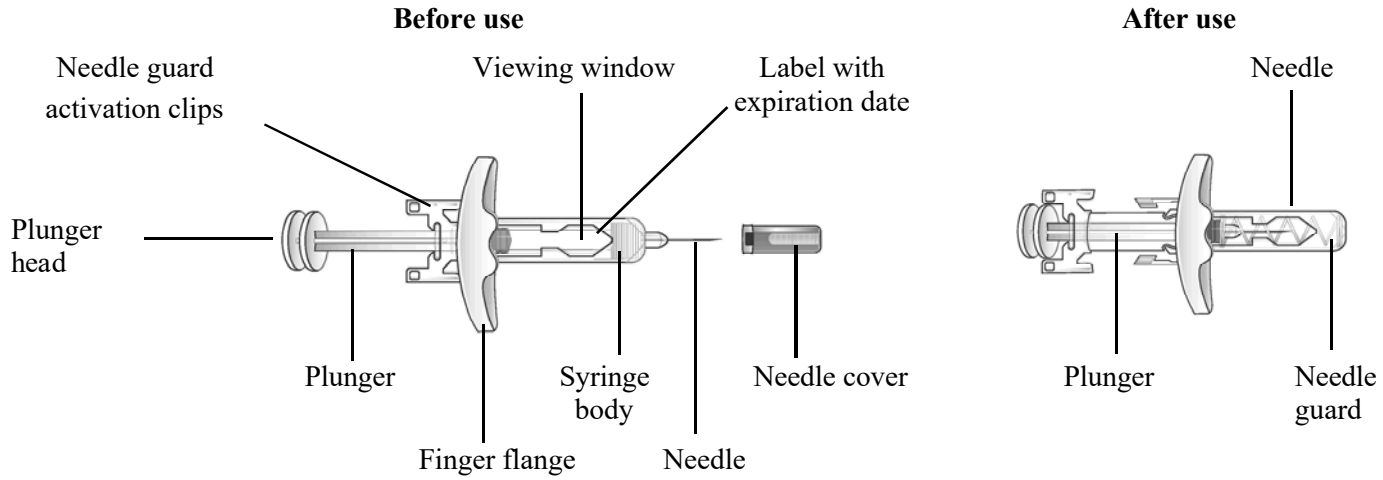
- Inject TEZSPIRE 210 mg (contents of one vial or one pre-filled syringe as described below) subcutaneously into the upper arm, thigh, or abdomen, except for the 2 inches (5 cm) around the navel. TEZSPIRE should not be injected into areas where the skin is tender, bruised, erythematous, or hardened. It is recommended to rotate the injection site with each injection.

Administration Instructions for Single-Dose Pre-filled Syringe

Refer to Figure 1 to identify the pre-filled syringe components for use in the administration steps.

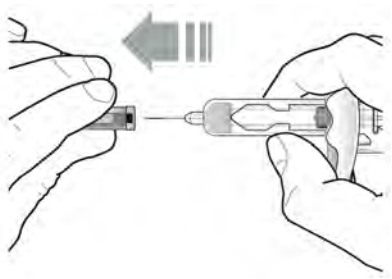
Do not remove the needle cover until Step 2 of these instructions when you are ready to inject TEZSPIRE. Do not touch the needle guard activation clips to prevent premature activation of the needle safety guard.

Figure 1 TEZSPIRE Pre-filled Syringe Components



1. Grasp the syringe body to remove the pre-filled syringe from its tray. Do not grab the pre-filled syringe by the plunger.

   The pre-filled syringe may contain small air bubbles; this is normal. Do not expel the air bubbles prior to administration.

2. 

   Do not remove the needle cover until ready to inject. Hold the syringe body and remove the needle cover by pulling straight off. Do not hold the plunger or plunger head while removing the needle cover. You may see a drop of liquid at the end of the needle. This is normal.

3. 

   Gently pinch the skin and administer subcutaneously at approximately 45º angle into the recommended injection site (i.e., upper arm, thigh, or abdomen).

4. 

   Inject all of the medication by pushing in the plunger all the way until the plunger head is completely between the needle guard activation clips. This is necessary to activate the needle guard.

5. 

After injection, maintain pressure on the plunger head and remove the needle from the skin. Release pressure on the plunger head to allow the needle guard to cover the needle. Do not re-cap the pre-filled syringe.

6. Discard the used syringe into a sharps container.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: a clear to opalescent, colorless to light yellow solution available as:

- 210 mg/1.91 mL (110 mg/mL) solution in a single-dose glass vial.
- 210 mg/1.91 mL (110 mg/mL) solution in a single-dose pre-filled syringe.

4 CONTRAINDICATIONS

TEZSPIRE is contraindicated in patients who have known hypersensitivity to tezepelumab-ekko or any of its excipients *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions (e.g., rash and allergic conjunctivitis) can occur following administration of TEZSPIRE *[see Contraindications (4) and Adverse Reactions (6)]*. These reactions can occur within hours of administration, but in some instances have a delayed onset (i.e., days). In the event of a hypersensitivity reaction, consider the benefits and risks for the individual patient to determine whether to continue or discontinue treatment with TEZSPIRE.

5.2 Acute Asthma Symptoms or Deteriorating Disease

TEZSPIRE should not be used to treat acute asthma symptoms or acute exacerbations. Do not use TEZSPIRE to treat acute bronchospasm or status asthmaticus. Patients should seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment with TEZSPIRE.

5.3 Risk Associated with Abrupt Reduction of Corticosteroid Dosage

Do not discontinue systemic or inhaled corticosteroids abruptly upon initiation of therapy with TEZSPIRE. Reductions in corticosteroid dose, if appropriate, should be gradual and performed under the direct supervision of a physician. Reduction in corticosteroid dose may be associated with systemic withdrawal symptoms and/or unmask conditions previously suppressed by systemic corticosteroid therapy.

5.4 Parasitic (Helminth) Infection

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) may be involved in the immunological response to some helminth infections. Patients with known helminth infections were excluded from participation in clinical trials. It is unknown if TEZSPIRE will influence a patient's response against helminth infections.

Treat patients with pre-existing helminth infections before initiating therapy with TEZSPIRE. If patients become infected while receiving treatment with TEZSPIRE and do not respond to anti-helminth treatment, discontinue treatment with TEZSPIRE until infection resolves.

5.5 Live Attenuated Vaccines

The concomitant use of TEZSPIRE and live attenuated vaccines has not been evaluated. The use of live attenuated vaccines should be avoided in patients receiving TEZSPIRE.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Hypersensitivity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of TEZSPIRE was based on the pooled safety population from PATHWAY and NAVIGATOR, which consists of 665 adult and pediatric patients 12 years of age and older with severe asthma who received at least one dose of TEZSPIRE 210 mg subcutaneously once every 4 weeks. The two placebo-controlled clinical trials were of 52 weeks duration. In addition, a similar safety profile was seen in a trial that enrolled 150 adult patients with severe asthma who required treatment with daily oral corticosteroids *[see Clinical Studies (14)]*.

Adverse reactions that occurred at an incidence greater than or equal to 3% and more common than in the placebo group from the pooled safety population (PATHWAY and NAVIGATOR) are shown in Table 1.

Table 1 Adverse Reactions with TEZSPIRE with Incidence Greater than or Equal to 3% and More Common than Placebo in Patients with Severe Asthma in the Pooled Safety Population (PATHWAY and NAVIGATOR)

Adverse Reaction	TEZSPIRE N=665 %	Placebo N=669 %
Pharyngitis*	4	3
Arthralgia	4	3
Back pain	4	3

* Pharyngitis (including Pharyngitis, Pharyngitis bacterial, Pharyngitis streptococcal and Viral pharyngitis)

Specific Adverse Reaction

Injection Site Reactions

In the pooled safety population, injection site reactions (e.g., injection site erythema, injection site swelling, injection site pain) occurred at a rate of 3.3% in patients treated with TEZSPIRE compared with 2.7% in patients treated with placebo.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including

neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other tezepelumab products may be misleading.

In NAVIGATOR and an additional trial, anti-drug antibodies (ADA) were detected at any time in 29 (5%) out of 601 patients who received TEZSPIRE at the recommended dosing regimen during the 48 to 52-week study period. Of these 29 patients, 11 patients (2% of patients treated with TEZSPIRE) developed treatment-emergent antibodies and 1 patient (<1% of patients treated with TEZSPIRE) developed neutralizing antibodies. ADA titers were generally low and often transient. No evidence of ADA impact on pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, or safety was observed.

7 DRUG INTERACTIONS

No formal drug interaction studies have been performed with TEZSPIRE.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on TEZSPIRE use in pregnant women to evaluate for any drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Placental transfer of monoclonal antibodies such as tezepelumab-ekko is greater during the third trimester of pregnancy; therefore, potential effects on a fetus are likely to be greater during the third trimester of pregnancy. In an enhanced pre- and post-natal development (ePPND) study conducted in cynomolgus monkeys, placental transport of tezepelumab-ekko was observed but there was no evidence of fetal harm following intravenous administration of tezepelumab-ekko throughout pregnancy at doses that produced maternal exposures up to 168 times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 210 mg administered subcutaneously *[see Data]*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriages for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk:

In women with poorly or moderately controlled asthma, evidence demonstrates that there is an increased risk of preeclampsia in the mother and prematurity, low birth weight, and small for gestational age in the neonate. The level of asthma control should be closely monitored in pregnant women and treatment adjusted as necessary to maintain optimal control.

Data

Animal Data

In the ePPND study, pregnant cynomolgus monkeys received tezepelumab-ekko from GD20 to GD22 (dependent on pregnancy determination), at the beginning of organogenesis, and once every 7 days until the end of gestation at doses that produced exposures up to 168 times that achieved with the MRHD (on an AUC basis with maternal intravenous doses up to 300 mg/kg/week). There were no tezepelumab-ekko related adverse effects on maternal health, pregnancy outcome,

embryo-fetal development, or neonatal growth and development up to 6.5 months of age. Tezepelumab-ekko crossed the placenta in cynomolgus monkeys and tezepelumab-ekko serum concentrations were 0.5- to 6.7-fold higher in infants relative to maternal animals.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of tezepelumab-ekko in human milk, its effects on the breastfed infant, or its effects on milk production. However, tezepelumab-ekko is a human monoclonal antibody immunoglobulin G2λ (IgG2λ), and immunoglobulin G (IgG) is present in human milk in small amounts. Tezepelumab-ekko was present in the milk of cynomolgus monkeys postpartum following dosing during pregnancy *[see Data]*. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TEZSPIRE and any potential adverse effects on the breastfed infant from TEZSPIRE or from the underlying maternal condition.

Data

Animal Data

In a prenatal and postnatal development study in cynomolgus monkeys, tezepelumab-ekko concentrations in milk were up to 0.5% of the maternal serum concentrations after intravenous administration of tezepelumab-ekko up to 300 mg/kg/week (168 times the exposures based on AUC achieved at MRHD). The concentration of tezepelumab-ekko in animal milk does not necessarily predict the concentration of drug in human milk.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of TEZSPIRE for the add-on maintenance treatment of severe asthma have been established in pediatric patients aged 12 years and older *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)]*. Use of TEZSPIRE for this indication is supported by evidence from a total of 82 pediatric patients aged 12 to 17 years enrolled in NAVIGATOR and received treatment with TEZSPIRE 210 mg subcutaneously every 4 weeks (n=41) or placebo (n=41). Compared with placebo, improvements in annualized asthma exacerbation (rate ratio 0.70; 95% CI 0.34, 1.46) and FEV_1 (LS mean change versus placebo 0.17 L; 95% CI -0.01, 0.35) were observed in pediatric patients treated with TEZSPIRE. The safety profile and pharmacodynamic responses in pediatric patients were generally similar to the overall study population.

The safety and effectiveness in patients younger than 12 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 665 patients with asthma treated with TEZSPIRE in clinical trials (PATHWAY and NAVIGATOR) for severe asthma, 119 patients (18%) were 65 years or older. No overall differences in safety or effectiveness of TEZSPIRE have been observed between patients 65 years of age and older and younger patients *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)]*.

11 DESCRIPTION

Tezepelumab-ekko, a thymic stromal lymphopoietin (TSLP) blocker, is a human monoclonal antibody immunoglobulin G2λ (IgG2λ) produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology. Tezepelumab-ekko has a molecular weight of approximately 147 kDa.

TEZSPIRE (tezepelumab-ekko) injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to light yellow solution for subcutaneous injection supplied in a single-dose vial or single-dose pre-filled syringe.

Each single-dose vial or pre-filled syringe delivers 1.91 mL containing 210 mg tezepelumab-ekko, glacial acetic acid (2.8 mg), L-proline (48 mg), polysorbate 80 (0.19 mg), sodium hydroxide, and water for injection. The pH is 5.2.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tezepelumab-ekko is a thymic stromal lymphopoietin (TSLP) blocker, human monoclonal antibody IgG2λ that binds to human TSLP with a dissociation constant of 15.8 pM and blocks its interaction with the heterodimeric TSLP receptor. TSLP is a cytokine mainly derived from epithelial cells and occupies an upstream position in the asthma inflammatory cascade.

Airway inflammation is an important component in the pathogenesis of asthma. Multiple cell types (e.g., mast cells, eosinophils, neutrophils, macrophages, lymphocytes, ILC2 cells) and mediators (e.g., histamine, eicosanoids, leukotrienes, cytokines) are involved in airway inflammation. Blocking TSLP with tezepelumab-ekko reduces biomarkers and cytokines associated with inflammation including blood eosinophils, airway submucosal eosinophils, IgE, FeNO, IL-5, and IL-13; however, the mechanism of tezepelumab-ekko action in asthma has not been definitively established.

12.2 Pharmacodynamics

In NAVIGATOR, administration of TEZSPIRE 210 mg subcutaneously every 4 weeks (n=528) reduced blood eosinophils counts, FeNO, IL-5 concentration and IL-13 concentration from baseline compared with placebo (n=531) with an onset of effect 2 weeks after initiation of treatment and sustained reduction on treatment to 52 weeks. TEZSPIRE caused a slow but progressive reduction in serum total IgE concentration throughout 52 weeks of treatment. Similar effects were seen in PATHWAY.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of tezepelumab-ekko were dose-proportional following administration of a single subcutaneous dose over a dose range from 2.1 mg to 420 mg (0.01 to 2 times the recommended dose). With an every 4 weeks dosing regimen, tezepelumab-ekko achieves steady-state after 12 weeks and the accumulation ratio for C_{trough} is 1.86-fold.

Absorption

Following subcutaneous administration, the maximum serum concentration was reached in approximately 3 to 10 days. Based on population pharmacokinetic analysis, the estimated absolute bioavailability was approximately 77%. There was no clinically relevant difference in bioavailability when administered to different injection sites (abdomen, thigh, or upper arm).

Distribution

Based on population pharmacokinetic analysis, central and peripheral volume of distribution of tezepelumab-ekko were 3.9 L and 2.2 L, respectively, for a 70 kg individual.

Elimination

As a human monoclonal antibody, tezepelumab-ekko is eliminated by intracellular catabolism and there is no evidence of target-mediated clearance within the studied dose range. Based on population pharmacokinetic analysis, the estimated clearance for tezepelumab-ekko was 0.17 L/d for a 70 kg individual. The elimination half-life was approximately 26 days.

Metabolism

Tezepelumab-ekko is a human monoclonal antibody (IgG2λ) that is degraded by proteolytic enzymes widely distributed in the body and not metabolized by hepatic enzymes.

Specific Populations

Age, Sex, Race

Based on population pharmacokinetic analysis, age (12 to 80 years), sex and race (White, Black, Asian, Other) had no clinically meaningful effects on the pharmacokinetics of tezepelumab-ekko.

Body Weight

Based on population pharmacokinetic analysis, higher body weight was associated with lower exposure. However, the effect of body weight on exposure had no meaningful impact on efficacy or safety and does not require dose adjustment.

Patients with Renal impairment

No formal clinical studies have been conducted to investigate the effect of renal impairment on tezepelumab-ekko. The population pharmacokinetic analysis included 320 (23%) subjects with mild renal impairment and 38 (3%) subjects with moderate renal impairment. Tezepelumab-ekko clearance was similar in patients with mild renal impairment (estimated creatinine clearance 60 to 89 mL/min), moderate renal impairment (estimated creatinine clearance 30 to 59 mL/min) and those with normal renal function (estimated creatinine clearance ≥ 90 mL/min). Tezepelumab-ekko has not been studied in patients with severe renal impairment (estimated creatinine clearance < 30 mL/min).

Patients with Hepatic impairment

No formal clinical studies have been conducted to investigate the effect of hepatic impairment on tezepelumab-ekko. Since tezepelumab-ekko is degraded by proteolytic enzymes widely distributed in the body and not metabolized by hepatic-specific enzymes, change in hepatic function is not expected to influence tezepelumab-ekko clearance.

Drug Interaction Studies

No formal drug interaction studies have been conducted with tezepelumab-ekko. Based on the population pharmacokinetic analysis, commonly co-administered asthma medications (leukotriene receptor antagonist, theophylline/aminophylline, oral and inhaled corticosteroid) had no clinically meaningful effect on tezepelumab-ekko clearance.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Animal studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential of tezepelumab-ekko. The malignancy risk in humans from an antibody that blocks TSLP ligand, such as tezepelumab-ekko, is currently unknown.

Male and female fertility was unaffected based upon no observed adverse histopathological findings in the reproductive organs and no changes in menstrual cycle or semen analysis in sexually mature cynomolgus monkeys that received tezepelumab-ekko for 26 weeks at subcutaneous doses up to 300 mg/kg/week (approximately 134 times the MRHD on an AUC basis).

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of TEZSPIRE was evaluated in two randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled clinical trials (PATHWAY [NCT02054130] and NAVIGATOR [NCT03347279]) of 52 weeks duration. The two trials enrolled a total of 1609 patients 12 years of age and older with severe asthma.

PATHWAY was a 52-week dose-ranging exacerbation trial that enrolled 550 adult patients with severe asthma who received treatment with tezepelumab-ekko 70 mg subcutaneously every 4 weeks, TEZSPIRE 210 mg subcutaneously

every 4 weeks, tezepelumab-ekko 280 mg subcutaneously every 2 weeks, or placebo subcutaneously. Patients were required to have a history of 2 or more asthma exacerbations requiring oral or injectable corticosteroid treatment or 1 asthma exacerbation resulting in hospitalization in the past 12 months.

NAVIGATOR was a 52-week exacerbation trial that enrolled 1061 patients (adult and pediatric patients 12 years of age and older) with severe asthma who received treatment with TEZSPIRE 210 mg subcutaneously every 4 weeks or placebo subcutaneously every 4 weeks. Patients were required to have a history of 2 or more asthma exacerbations requiring oral or injectable corticosteroid treatment or resulting in hospitalization in the past 12 months.

In both PATHWAY and NAVIGATOR, patients were required to have an Asthma Control Questionnaire 6 (ACQ-6) score of 1.5 or more at screening and reduced lung function at baseline [pre-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) below 80% predicted in adults, and below 90% predicted in adolescents]. Patients were required to have been on regular treatment with medium or high-dose inhaled corticosteroids (ICS) and at least one additional asthma controller, with or without oral corticosteroids (OCS). Patients continued background asthma therapy throughout the duration of the trials. In both trials, patients were enrolled without requiring a minimum baseline level of blood eosinophils or FeNO.

The demographics and baseline characteristics of PATHWAY and NAVIGATOR are provided in Table 2 below.

Table 2 Demographics and Baseline Characteristics of Patients in PATHWAY and NAVIGATOR

	PATHWAY N=550	**NAVIGATOR N=1059**
Mean age (year) (SD)	52 (12)	50 (16)
Female (%)	66	64
White (%)	92	62
Black or African American (%)	3	6
Asian (%)	3	28
Hispanic or Latino (%)	1	15
Never smoked (%)	81	80
High-dose ICS use (%)	49	75
OCS use (%)	9	9
Mean number of exacerbations in previous year (SD)	2.4 (1.2)	2.8 (1.4)
Mean duration of asthma (years) (SD)	17 (12)	22 (16)
Mean baseline % predicted FEV_1 (SD)	60 (13)	63 (18)
Mean post-bronchodilator FEV_1 reversibility (%) (SD)	23 (20)	15 (15)
Mean baseline blood EOS count (cells/µL) (SD)	371 (353)	340 (403)
Positive serum specific IgE to any perennial allergen (%)*	46	64
Mean FeNO (ppb) (SD)	35 (39)	44 (41)

*in the FEIA panel

EOS, Eosinophils; FEIA, Fluorescent enzyme immunoassay; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; FEV_1, Forced expiratory volume in one second; ICS, Inhaled corticosteroid, IgE, Immunoglobulin E; OCS, Oral corticosteroid; ppb, Parts per billion; SD, Standard deviation.

The results summarized below are for the recommended TEZSPIRE 210 mg subcutaneously every 4 weeks dosing regimen.

Exacerbations

The primary endpoint for PATHWAY and NAVIGATOR was the rate of clinically significant asthma exacerbations measured over 52 weeks. Clinically significant asthma exacerbations were defined as worsening of asthma requiring the use of or increase in oral or injectable corticosteroids for at least 3 days, or a single depo-injection of corticosteroids, and/or emergency department visits requiring use of oral or injectable corticosteroids and/or hospitalization.

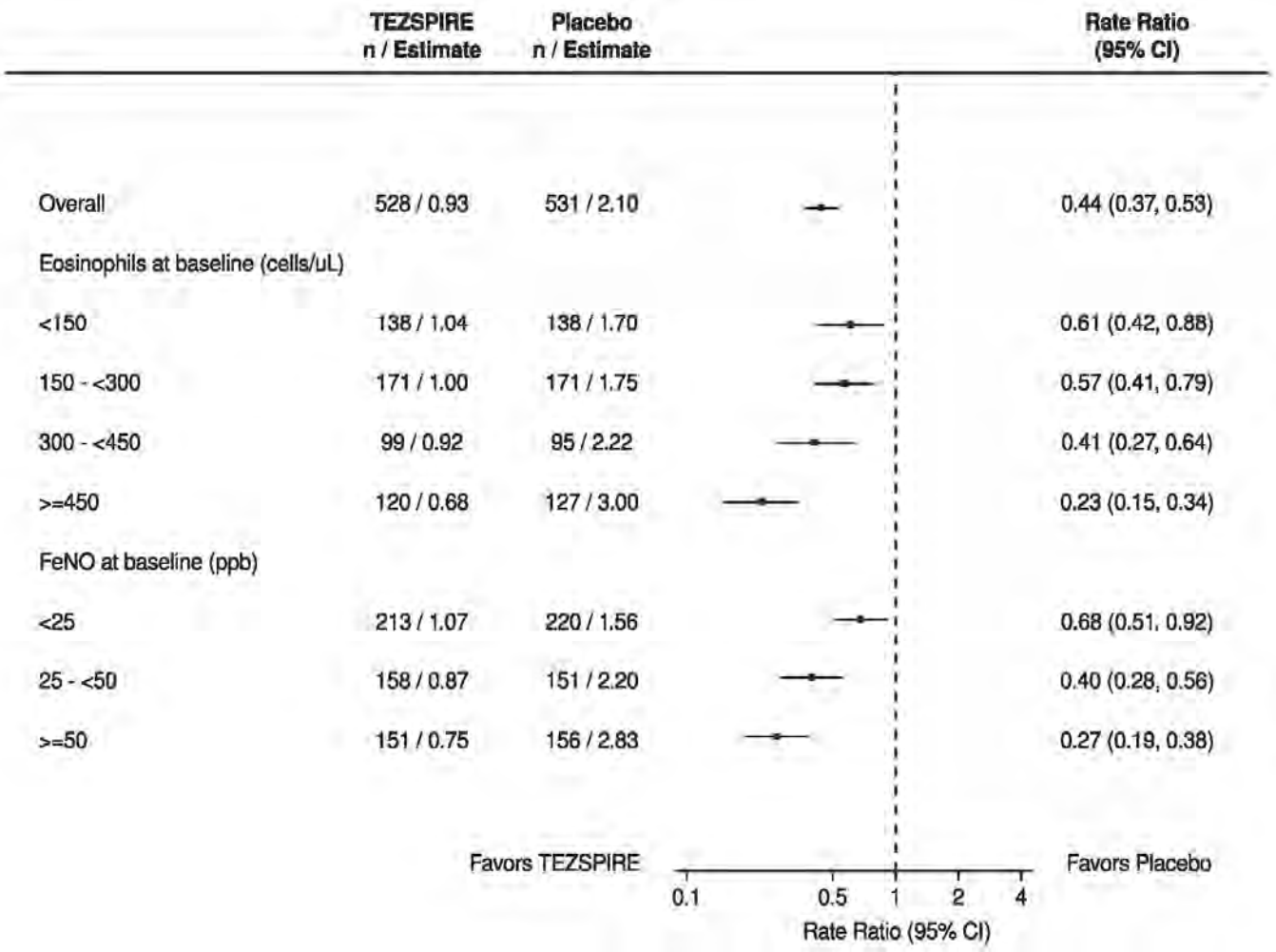
In both PATHWAY and NAVIGATOR, patients receiving TEZSPIRE had significant reductions in the annualized rate of asthma exacerbations compared to placebo. There were also fewer exacerbations requiring emergency room visits and/or hospitalization in patients treated with TEZSPIRE compared with placebo (Table 3).

Table 3 Rate of Clinically Significant Exacerbations Over 52 Weeks in PATHWAY and NAVIGATOR

Trial	Treatment	Exacerbations per year	
		Rate	**Rate Ratio (95% CI)**
Annualized Asthma Exacerbation Rate			
PATHWAY	TEZSPIRE (N=137)	0.20	0.29 (0.16, 0.51)
	Placebo (N=138)	0.72	
NAVIGATOR	TEZSPIRE (N=528)	0.93	0.44 (0.37, 0.53)
	Placebo (N=531)	2.10	
Exacerbations requiring emergency room visit/hospitalization			
PATHWAY	TEZSPIRE (N=137)	0.03	0.15 (0.04, 0.58)
	Placebo (N=138)	0.18	
NAVIGATOR	TEZSPIRE (N=528)	0.06	0.21 (0.12, 0.37)
	Placebo (N=531)	0.28	
Exacerbations requiring hospitalization			
PATHWAY	TEZSPIRE (N=137)	0.02	0.14 (0.03, 0.71)
	Placebo (N=138)	0.14	
NAVIGATOR	TEZSPIRE (N=528)	0.03	0.15 (0.07, 0.22)
	Placebo (N=531)	0.19	

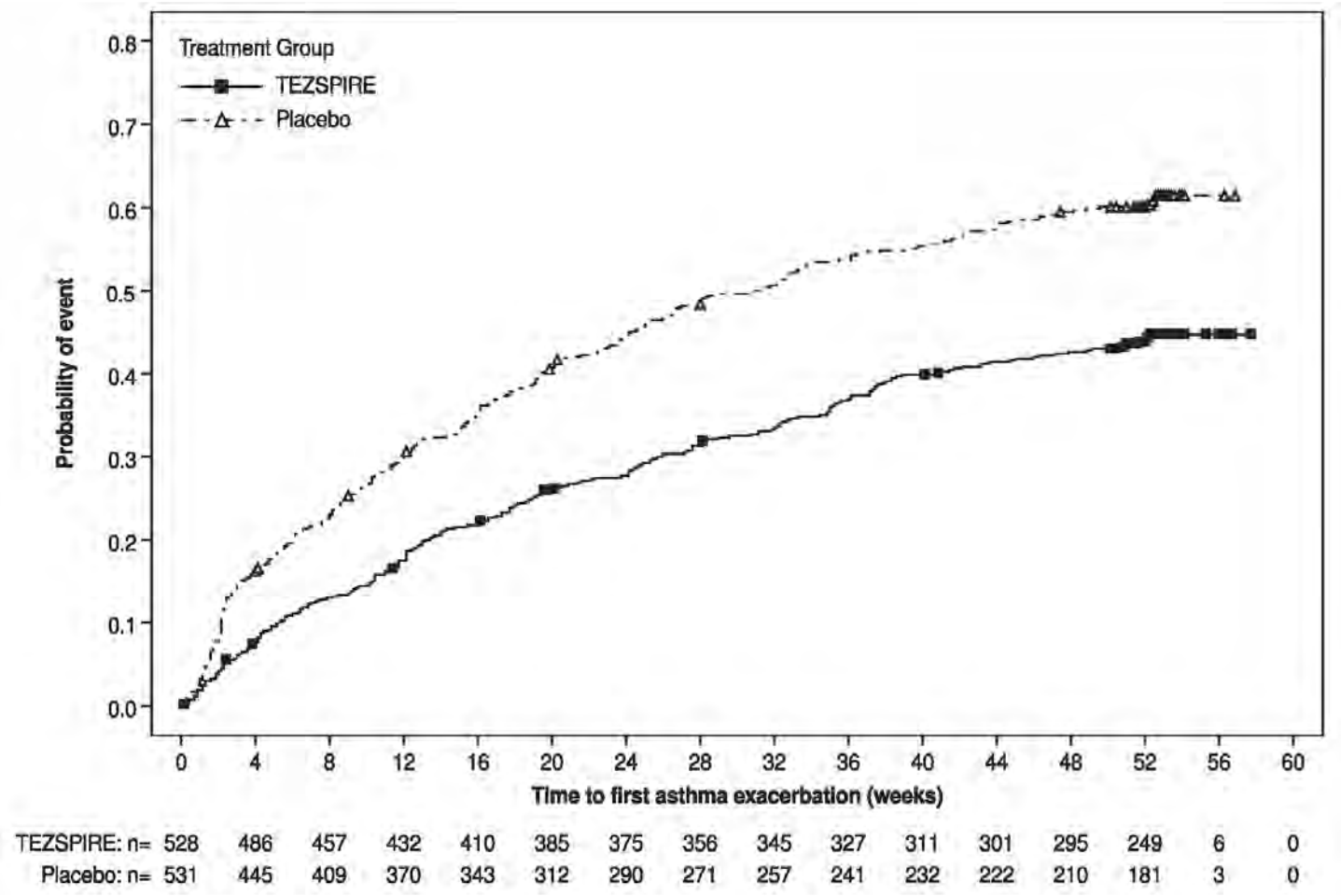
In NAVIGATOR, patients receiving TEZSPIRE experienced fewer exacerbations than those receiving placebo regardless of baseline levels of blood eosinophils or FeNO (Figure 2). Similar results were seen in PATHWAY.

Figure 2 **Annualized Asthma Exacerbation Rate Ratio Over 52 Weeks Across Different Baseline Biomarkers in NAVIGATOR**



The time to first exacerbation was longer for the patients receiving TEZSPIRE compared with placebo in NAVIGATOR (Figure 3). Similar findings were seen in PATHWAY.

Figure 3 Kaplan-Meier Cumulative Incidence Curves for Time to First Exacerbation in NAVIGATOR



Lung Function

Change from baseline in FEV_1 was assessed as a secondary endpoint in PATHWAY and NAVIGATOR. Compared with placebo, TEZSPIRE provided clinically meaningful improvements in the mean change from baseline in FEV_1 in both trials (Table 4).

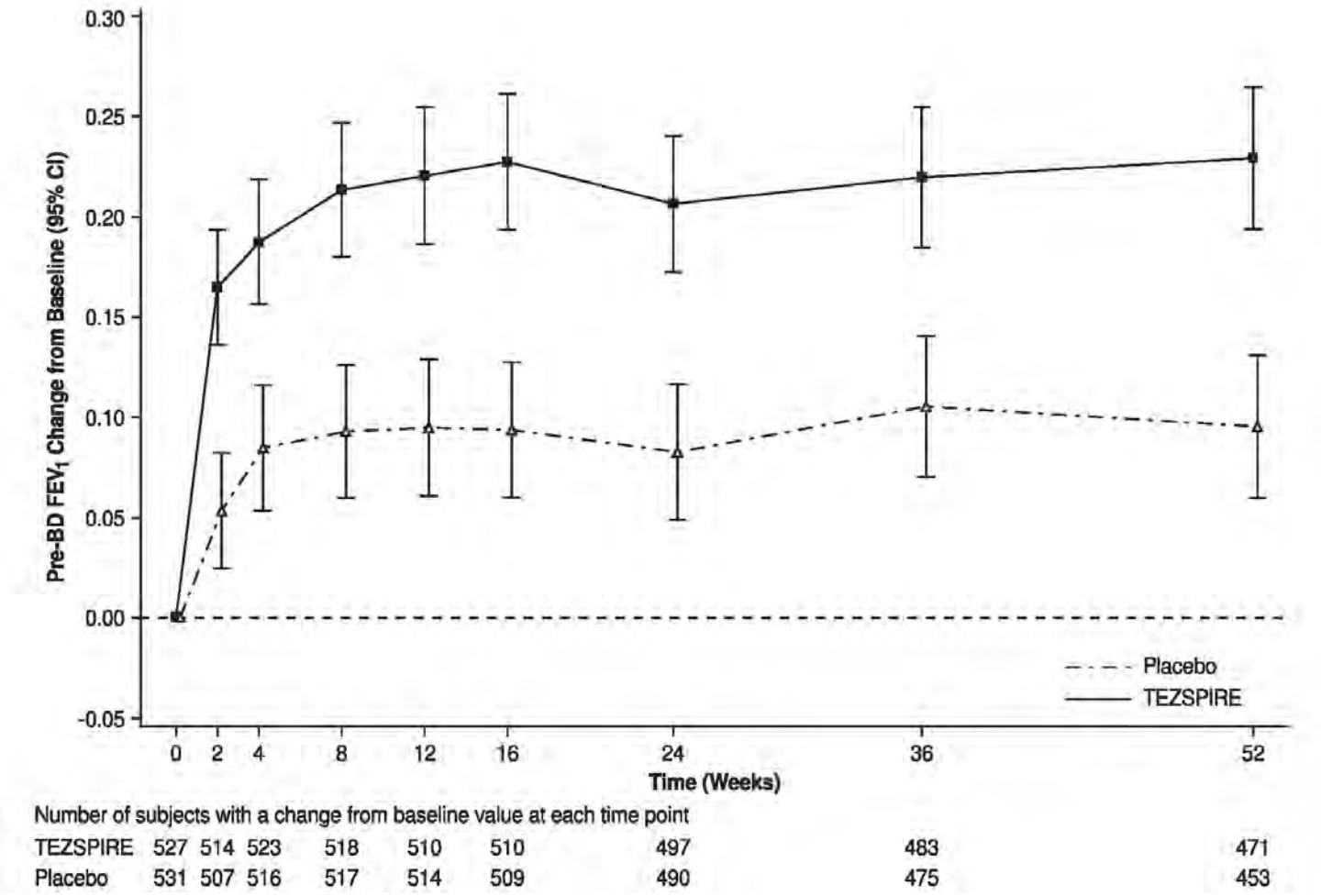
Table 4 Mean Change from Baseline in Pre-Bronchodilator FEV_1 at End of Trial in PATHWAY and NAVIGATOR*

Trial	Treatment	LS Mean Change from Baseline (L)	Difference from Placebo (95% CI)
PATHWAY	TEZSPIRE (N=133)†	0.08	0.13 (0.03, 0.23)
	Placebo (N=138)†	-0.06	
NAVIGATOR	TEZSPIRE (N=527)†	0.23	0.13 (0.08, 0.18)
	Placebo (N=531)†	0.10	

*Week 52 in PATHWAY, Week 52 in NAVIGATOR
†Number of patients contributing to the full analysis (FA) with at least 1 change from baseline value

In NAVIGATOR, improvement in FEV_1 was seen as early as 2 weeks after initiation of treatment and was sustained through week 52 (Figure 4).

Figure 4 Mean Change (95% CI) from Baseline in Pre-Bronchodilator FEV_1 (L) in NAVIGATOR



Patient Reported Outcomes

Changes from baseline in Asthma Control Questionnaire 6 (ACQ-6) and Standardized Asthma Quality of Life Questionnaire for ages 12 and older [AQLQ(S)+12] were also assessed as secondary endpoints in PATHWAY and NAVIGATOR. In both trials, more patients treated with TEZSPIRE compared to placebo had a clinically meaningful improvement in ACQ-6 and AQLQ(S)+12. Clinically meaningful improvement (responder rate) for both measures was defined as improvement in score of 0.5 or more at end of trial. In NAVIGATOR, the ACQ-6 responder rate for TEZSPIRE was 86% compared with 77% for placebo (OR=1.99; 95% CI 1.43, 2.76) and the AQLQ(S)+12 responder rate for TEZSPIRE was 78% compared with 72% for placebo (OR=1.36; 95% CI 1.02, 1.82). Similar findings were seen in PATHWAY.

Additional Trial

In a randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled clinical trial, the effect of TEZSPIRE (210 mg subcutaneously every 4 weeks) on reducing the use of maintenance OCS was evaluated. The trial enrolled 150 adult patients with severe asthma who required treatment with daily OCS (7.5 mg to 30 mg per day) in addition to regular use of high-dose ICS and a long-acting beta-agonist with or without additional controller(s). The primary endpoint was categorized percent reduction from baseline of the final OCS dose at Week 48 (≥90% reduction, ≥75% to <90% reduction, ≥50% to <75% reduction, >0% to <50 reduction, and no change or no decrease in OCS), while maintaining asthma

control. TEZSPIRE did not demonstrate a statistically significant reduction in maintenance OCS dose compared with placebo (cumulative OR=1.28; 95% CI 0.69, 2.35).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

TEZSPIRE (tezepelumab-ekko) injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to light yellow solution supplied as a single-dose vial or single-dose pre-filled syringe with a fixed 27-gauge ½ inch needle with a needle cover. The needle cap and vial stopper are not made with natural rubber latex.

TEZSPIRE is available as:

- Single-Dose Vial: Carton contains one 210 mg/1.91 mL (110 mg/mL) in glass vial (NDC 55513-100-01)
- Single-Dose Pre-filled Syringe: Carton contains one 210 mg/1.91 mL (110 mg/mL) pre-filled syringe (NDC 55513-112-01)

Storage and Handling

Store refrigerated between 36°F to 46°F (2°C to 8°C). If necessary, TEZSPIRE may be kept at room temperature between 68°F to 77˚F (20°C to 25°C) for a maximum of 30 days. Do not put back in the refrigerator once TEZSPIRE has reached room temperature. After removal from the refrigerator, TEZSPIRE must be used within 30 days or discarded.

Store TEZSPIRE in original carton to protect from light until time of use.

Do not freeze. Do not shake. Do not expose to heat.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Hypersensitivity Reactions

Inform patients that hypersensitivity reactions (e.g., rash and allergic conjunctivitis) can occur following administration of TEZSPIRE *[see Contraindications (4) and Adverse Reactions (6)]*. These reactions can occur within hours of administration, but in some instances have a delayed onset (i.e., days). Instruct patients to contact their healthcare provider if they experience symptoms of an allergic reaction *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Not for Acute Symptoms or Deteriorating Disease

Inform patients that TEZSPIRE does not treat acute asthma symptoms or acute exacerbations. Inform patients to seek medical advice if their asthma remains uncontrolled or worsens after initiation of treatment with TEZSPIRE *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Risk Associated with Abrupt Reduction of Corticosteroid Dosage

Inform patients to not discontinue systemic or inhaled corticosteroids except under the direct supervision of a healthcare provider. Inform patients that reduction in corticosteroid dose may be associated with systemic withdrawal symptoms

and/or unmask conditions previously suppressed by systemic corticosteroid therapy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Administration of Vaccines

Instruct patients to inform the healthcare provider that they are taking TEZSPIRE prior to a potential vaccination *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Manufactured by: AstraZeneca AB, Sodertalje, Sweden SE-15185

US License No. 2059

At: Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799

Marketed by: Amgen Inc. and AstraZeneca AB

©AstraZeneca and Amgen 2021

TEZSPIRE is a trademark of Amgen Inc.

PATIENT INFORMATION
TEZSPIRE™ (TEZ-SPY-ER)
(tezepelumab-ekko)
injection, for subcutaneous use

What is TEZSPIRE?

TEZSPIRE is a prescription medicine used with other asthma medicines for the maintenance treatment of severe asthma in people 12 years of age and older whose asthma is not controlled with their current asthma medicine.

TEZSPIRE helps prevent severe asthma attacks (exacerbations) and can improve your breathing.

TEZSPIRE is not used to treat sudden breathing problems. Tell your healthcare provider if your asthma does not get better or if it gets worse after you start treatment with TEZSPIRE.

It is not known if TEZSPIRE is safe and effective in children under 12 years of age.

Do not receive TEZSPIRE if you:

- are allergic to tezepelumab or any of the ingredients in TEZSPIRE. See the end of this Patient Information leaflet for a complete list of ingredients in TEZSPIRE.

Before you receive TEZSPIRE, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have ever had a severe allergic reaction (hypersensitivity).
- have a parasitic (helminth) infection.
- have recently received or are scheduled to receive any live attenuated vaccinations. People who receive TEZSPIRE should not receive live attenuated vaccines.
- are pregnant, think you may be pregnant, or plan to become pregnant. It is not known if TEZSPIRE may harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TEZSPIRE passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you receive TEZSPIRE.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Do not change or stop your corticosteroid medicines or other asthma medicines unless your healthcare provider tells you to.

How will I receive TEZSPIRE?

- Your healthcare provider will give you TEZSPIRE in a healthcare setting.
- TEZSPIRE is injected under your skin (subcutaneously) 1 time every 4 weeks.
- If you miss an appointment, ask your healthcare provider when to schedule your next treatment.

What are the possible side effects of TEZSPIRE?

TEZSPIRE may cause serious side effects, including:

- **severe allergic reactions.** Call your healthcare provider or get emergency medical care if you get any of the following symptoms of allergic reaction:
  - rash
  - hives
  - breathing problems
  - red, itchy, swollen, or inflamed eyes

The most common side effects of TEZSPIRE include:

- sore throat (pharyngitis)
- joint pain (arthralgia)
- back pain

These are not all of the possible side effects of TEZSPIRE.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of TEZSPIRE

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about TEZSPIRE that is written for health professionals.

What are the ingredients in TEZSPIRE?

Active ingredient: tezepelumab-ekko

Inactive ingredients: glacial acetic acid, L-proline, polysorbate 80, sodium hydroxide, and water for injection

Manufactured by:
AstraZeneca AB, Sodertalje, Sweden SE-15185
US License No. 2059
At: Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799
Marketed by: Amgen Inc. and AstraZeneca AB
©AstraZeneca and Amgen 2021
TEZSPIRE is a trademark of Amgen Inc.
For more information, go to https://www.TEZSPIRE.com or call 1-800-236-9933.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 12/2021

CDS	
Drug Substance	Tezepelumab
Doc-ID	[redacted]
Version	[redacted]
Date	[redacted] 20[redacted]
Supersedes	[redacted]

Core Data Sheet
Tezepelumab, Solution for Injection, 110 mg/mL

[redacted]

P2～P20は新薬承認情報提供時に非公表のため削除とした

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.7　同種同効品一覧表
テゼペルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
1.7.1　同種同効品一覧表 3

表目次

表 1　同種同効品一覧 4

1.7.1　同種同効品一覧表

本剤及び本剤の同種同効品としてデュピクセント皮下注、ファセンラ皮下注、ヌーカラ皮下注及びゾレア皮下注の情報を表 1 に示す。

表 1　　同種同効品一覧

販売名	テゼスパイア皮下注 210mg シリンジ	デュピクセント皮下注 300mg シリンジ [1)] デュピクセント皮下注 300mg ペン [2)]	ファセンラ皮下注 30mg シリンジ	ヌーカラ皮下注用 100mg[1)] ヌーカラ皮下注 100mg シリンジ [2)] ヌーカラ皮下注 100mg ペン [2)]	ゾレア皮下注用 75mg ゾレア皮下注用 150mg ゾレア皮下注 75mg シリンジ ゾレア皮下注 150mg シリンジ
一般名	テゼペルマブ（遺伝子組換え）	デュピルマブ（遺伝子組換え）	ベンラリズマブ（遺伝子組換え）	メポリズマブ（遺伝子組換え）	オマリズマブ（遺伝子組換え）
会社名	アストラゼネカ株式会社	サノフィ株式会社	アストラゼネカ株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
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）	○既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎 ○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） ○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）	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難治の患者に限る）	○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難治の患者に限る） ○既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	○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難治の患者に限る） ○季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る） ○特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）
添付文書改訂日	2021 年 5 月（承認申請時）	1) 2022 年 1 月（第 4 版） 2) 2022 年 1 月（第 3 版）	2021 年 1 月（第 1 版）	1) 2020 年 3 月（第 1 版） 2) 2021 年 4 月（第 2 版）	2021 年 8 月（第 3 版）

**2022年１月改訂（第４版）
*2020年11月改訂（第３版）

貯　　法：凍結を避け、２～８℃にて保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号
87449

承認番号	23000AMX00015
販売開始	2018年４月

D0396610

ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体 デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意ー医師等の処方箋により使用すること

デュピクセント® 皮下注300mgシリンジ

最適使用推進ガイドライン対象品目

DUPIXENT® S.C. Injection

DUPIXENT®

SANOFI REGENERON

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

3. 組成・性状

3.1 組成

成　　分		１シリンジ（２mL）中の分量
有効成分	デュピルマブ（遺伝子組換え）[注]	300mg
添加剤	L-ヒスチジン	5.4mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.0mg
	L-アルギニン塩酸塩	10.5mg
	酢酸ナトリウム水和物	2.6mg
	氷酢酸	0.3mg
	精製白糖	100mg
	ポリソルベート80	4 mg

注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液（注射剤）
pH	5.6～6.2
浸透圧比	約1.0（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

○既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
○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）
○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。［17.1.1、17.1.2 参照］

5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈気管支喘息〉

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

5.5 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する２型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の２型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、IgE等）の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.3 参照］

5.6 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ので、急性の発作に対しては使用しないこと。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

5.7 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。

6. 用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mgを皮下投与し、その後は１回300mgを２週間隔で皮下投与する。

〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mgを皮下投与し、その後は１回300mgを２週間隔で皮下投与する。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として１回300mgを２週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、１回300mgを４週間隔で皮下投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週までには得られる。16週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

8.2 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておくこと。［11.1.1 参照］

8.3 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

8.4 本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。

8.5 本剤はIL-4及びIL-13の阻害作用により２型免疫応答を抑制する。２型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関

与している可能性がある。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。[9.1.1 参照]

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

8.7 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による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る可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないよう患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うとともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.8 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

〈気管支喘息〉

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 寄生虫感染患者

本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。[8.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

〈アトピー性皮膚炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈気管支喘息〉

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般的に生理機能（免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 重篤な過敏症

アナフィラキシー（0.1%未満）が報告されている。血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅、血管性浮腫等があらわれる可能性がある。[8.2 参照]

11.2 その他の副作用

		5％以上	5％未満	頻度不明
**	感染症および寄生虫症		結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	
**	眼　障　害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥	眼そう痒症、角膜炎、潰瘍性角膜炎
	血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
	注 射 部 位	注射部位紅斑	注射部位反応、注射部位そう痒感、注射部位浮腫	
	神経系障害		頭痛	
**	皮膚および皮下組織障害			発疹
＊	そ　の　他		発熱	血清病、血清病様反応、関節痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に45分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。

＊14.1.3 投与直前まで本剤のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り5cmを外して投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.2 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

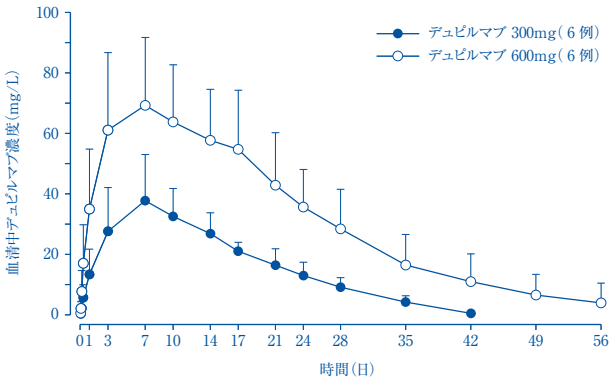
デュピルマブ300mg隔週投与の52週間投与後のアトピー性皮膚炎患者、気管支喘息患者又は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の約5％が抗薬物抗体（ADA）陽性反応を示し、約2％が持続するADA陽性反応を示し、約2％が中和抗体陽性であった。プラセボ群では約4％がADA陽性反応を示し、約2％が持続するADA陽性反応を示し、約1％が中和抗体陽性であった。高抗体価（10,000超）のADAの発現例（発現頻度0.6%未満）では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときのデュピルマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。



本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

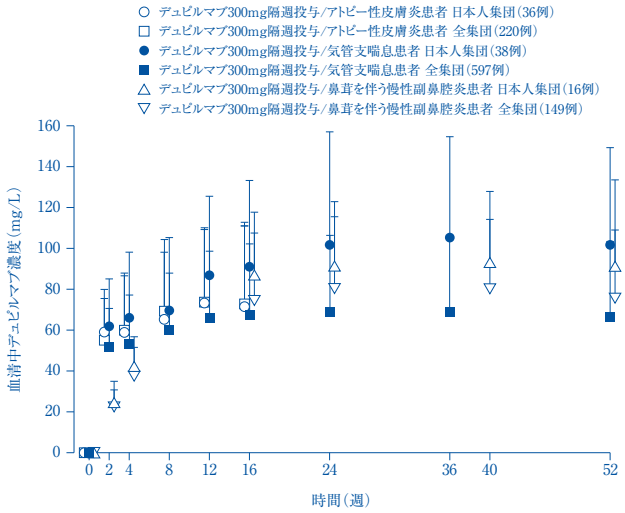
本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	C_{max}（mg/L）	t_{max}[注1)]（day）	AUC_{last}（mg・day/L）	$t_{1/2z}$[注2)]（day）
300（6例）	38.3±15.3	7.01（6.99–10.00）	700±234	5.13±1.42
600（6例）	70.1±24.1	7.00（3.00–7.02）	1780±699	8.77±5.18

（平均値±標準偏差）
注1）中央値（最小値–最大値）
注2）血清中薬物濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの最終消失相の回帰直線の傾きから算出

16.1.2 反復投与

アトピー性皮膚炎患者を対象とし本剤（初回600mg、以降300mg隔週投与）を16週間反復皮下投与したとき、並びに気管支喘息患者では本剤（初回600mg、以降300mg隔週投与）を、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では本剤（300mg隔週投与）を52週間反復皮下投与したときの日本人部分集団と全患者集団でデュピルマブの曝露量は以下に示すとおりであった[2, 5, 6]。



16週間又は52週間反復皮下投与したときの血清中濃度推移

16.1.3 母集団薬物動態解析

本剤は主に血管内のコンパートメントに分布し、母集団薬物動態解析により推定される分布容積は約4.6Lであった。
母集団薬物動態解析により、定常状態時の最終投与から本剤の血清中濃度が定量下限未満に低下する時間の中央値は、300mg隔週投与で10～12週間と推定された。

16.2 吸収

母集団薬物動態解析により推定される皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは、アトピー性皮膚炎、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の間で類似しており、61～64%であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相併用療法試験

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、18歳以上の中等症から重症[注1)]のアトピー性皮膚炎（AD）患者740例（日本人患者117例を含む）を対象に、ステロイド外用剤に上乗せして本剤300mgを2週に1回（Q2W）又は毎週1回（QW）、若しくはプラセボを52週間投与した。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った[注2)]。ベースラインの医師による全般評価（IGA）スコアは3.5±0.5、Eczema Area and Severity Index（EASI）スコアは32.5±12.9であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≦1達成率[注3)]及びEASI-75達成率[注4)]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善効果を示した[3)]。

注1）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上
注2）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した
注3）IGAスコアが0（消失）又は1（ほぼ消失）かつベースラインから2点以上減少（改善）を達成した患者の割合
注4）EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相併用療法試験の成績

全体集団		Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注5), 注6)]
16週	IGA≦1達成率	38.7（41/106）	12.4（39/315）	26.3［16.3, 36.3］<0.0001
	EASI-75達成率	68.9（73/106）	23.2（73/315）	45.7［35.7, 55.7］<0.0001
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	58.8（60/102）	19.7（59/299）	39.1［28.5, 49.7］
52週	IGA≦1達成率	34.9（37/106）	12.4（39/264）	22.5［12.8, 32.3］
	EASI-75達成率	62.3（66/106）	21.9（69/315）	40.4［30.1, 50.7］
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	48.0（49/102）	13.4（40/299）	34.7［24.2, 45.1］
日本人部分集団		**Q2W群**	**プラセボ群**	**プラセボ群との差［95%信頼区間］**
16週	IGA≦1達成率	18.8（3/16）	3.7（2/54）	15.0［−13.2, 41.7］
	EASI-75達成率	62.5（10/16）	22.2（12/54）	40.3［12.5, 65.0］
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	40.0（6/15）	18.9（10/53）	21.1［−7.82, 48.5］
52週	IGA≦1達成率	31.3（5/16）	11.1（6/54）	20.1［−7.78, 46.5］
	EASI-75達成率	50.0（8/16）	24.1（13/54）	25.9［−2.15, 52.3］
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	33.3（5/15）	17.0（9/53）	16.4［−12.5, 44.0］

承認用法・用量である300mg Q2Wのみ提示
%（例数）
中止例又は救済治療例はNon-responderとした
注5）地域及びベースライン時の重症度（IGAスコア3又は4）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ表中に表示）
注6）プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整
注7）そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合（スコアの最大は10）

本剤Q2W投与群での副作用は33.6%（37/110例）に、プラセボ

群の副作用は28.6%（90/315例）に認められ、主な副作用は本剤Q2W群で注射部位反応10.9%、アレルギー性結膜炎4.5%、眼瞼炎3.6%、アトピー性皮膚炎3.6%、頭痛3.6%であった。［5.1 参照］

17.1.2 国際共同第Ⅲ相単独療法試験

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、又は安全性上の理由等[注8]からステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の中等症から重症[注9]のAD患者671例（日本人患者106例を含む）を対象に、本剤300mgをQ2W又はQW、若しくはプラセボを16週間投与した[注10]。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った。ベースラインのIGAスコアは3.5±0.5、EASIスコアは33.6±14.0であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≦1達成率[注11]及びEASI-75達成率[注12]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善効果を示した[4]。

注8）ステロイド外用薬治療により副作用（治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響など）を認めた患者

注9）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上

注10）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した

注11）IGAスコアが0（消失）又は1（ほぼ消失）かつベースラインから2点以上減少（改善）を達成した患者の割合

注12）EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相単独療法試験の成績

全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注13),注14)]
IGA≦1達成率	37.9（85/224）	10.3（23/224）	27.7［20.2, 35.2］<0.0001
EASI-75達成率	51.3（115/224）	14.7（33/224）	36.6［28.6, 44.6］<0.0001
そう痒NRS≧4点改善達成率[注15)]	40.8（87/213）	12.3（26/212）	28.6［20.7, 36.5］
日本人部分集団	**Q2W群**	**プラセボ群**	**プラセボ群との差［95%信頼区間］**
IGA≦1達成率	19.4（7/36）	2.9（1/35）	16.6［−6.36, 38.8］
EASI-75達成率	25.0（9/36）	0.0（0/35）	25.0［2.16, 46.5］
そう痒NRS≧4点改善達成率[注15)]	25.0（8/32）	0.0（0/34）	25.0［1.35, 47.6］

承認用法・用量である300mg Q2Wのみ提示
%（例数）
中止例又は救済治療例はNon-responderとした

注13）地域及びベースライン時の重症度（IGAスコア3又は4）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ）

注14）プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

注15）そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合（スコアの最大は10）

本剤Q2W投与群での副作用は28.8%（66/229例）に、プラセボ群に18.0%（40/222例）に認められ、主な副作用は本剤Q2W群に注射部位反応7.4%、アトピー性皮膚炎3.5%、頭痛3.1%であった。［5.1 参照］

〈気管支喘息〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で治療しても喘息増悪をきたす12歳以上の気管支喘息患者1902例[注16]（日本人患者114例を含む）を対象に、既存治療の併用下で、本剤200mg[注17]又は300mg[注17]、もしくはそれぞれと対応するプラセボを52週間Q2W投与した。主要有効性評価項目とした喘息増悪（全身ステロイド薬による3日間以上の治療、又は全身ステロイド薬による治療が必要な喘息による入院若しくは救急外来の受診）の発生率[注18]及び12週時点のFEV_1の変化量[注19]で、本剤300mg群はプラセボ群と比べて統計的に有意な効果を示した[5]。

注16）ベースライン時の血中好酸球数が1,500/μL超の患者は除外した

注17）投与開始時には初回用量としてそれぞれ400mg又は600mgを投与

注18）52週間の治験薬投与期間中における重度喘息増悪の年換算発生率

注19）投与開始後12週時点における気管支拡張薬投与前のFEV_1のベースラインからの変化量

投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率（ITT集団）

全体集団	300mg群（633例）	プラセボ群（321例）
総観察期間（人・年）	612.5	313.2
喘息増悪発生件数(回)	343	342
年間増悪発生率（回/人・年）	0.560	1.092
年間増悪発生率[注20)]（回/人・年）［95%信頼区間］	0.524［0.450, 0.611］	0.970［0.810, 1.160］
プラセボ群との比[注20)]［95%信頼区間］p値[注20)]	0.540［0.430, 0.680］<0.0001	
日本人部分集団	**300mg群（41例）**	**プラセボ群（17例）**
総観察期間（人・年）	40.2	17.0
喘息増悪発生件数(回)	17	21
年間増悪発生率（回/人・年）	0.423	1.238
年間増悪発生率[注20)]（回/人・年）［95%信頼区間］	0.309［0.139, 0.687］	1.232［0.502, 3.025］
プラセボ群との比[注20)]［95%信頼区間］	0.251［0.072, 0.874］	

注20）投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、1年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、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

投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV_1（L）の変化量（ITT集団）

全体集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.78±0.60（633）	1.75±0.57（321）
投与12週後	2.09±0.70（610）	1.93±0.68（313）
ベースラインからの変化量	0.31±0.43（610）	0.18±0.39（313）
プラセボ群との差[注21)]［95%信頼区間］p値[注21)]	0.13［0.08, 0.18］<0.0001	
日本人部分集団	**300mg群**	**プラセボ群**
ベースライン	1.75±0.64（41）	1.76±0.43（17）
投与12週後	2.02±0.63（41）	1.88±0.55（17）
ベースラインからの変化量	0.28±0.43（41）	0.12±0.32（17）
プラセボ群との差[注21)]［95%信頼区間］	0.17［−0.04, 0.37］	

平均値±標準偏差（例数）

注21）投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

バイオマーカーの区分別の投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率（ITT集団）

マーカー	区分（ベースライン時）	重度喘息増悪の年間発生率		プラセボ群との比[注22] ［95%信頼区間］
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL未満	0.805（181）	0.779（83）	1.149 ［0.747, 1.767］
	150/μL以上 300/μL未満	0.475（175）	0.845（95）	0.557 ［0.350, 0.888］
	300/μL以上 500/μL未満	0.496（136）	1.393（68）	0.366 ［0.225, 0.596］
	500/μL以上	0.413（141）	1.486（74）	0.287 ［0.184, 0.449］
FeNO	25ppb未満	0.639（317）	0.863（144）	0.792 ［0.572, 1.098］
	25ppb以上 50ppb未満	0.489（186）	1.183（97）	0.442 ［0.282, 0.693］
	50ppb以上	0.485（124）	1.444（75）	0.305 ［0.188, 0.494］
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.681（149）	0.792（83）	0.817 ［0.511, 1.307］
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.535（156）	1.344（74）	0.420 ［0.275, 0.641］
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.616（164）	1.008（84）	0.685 ［0.424, 1.106］
	449IU/mL以上	0.402（157）	1.291（77）	0.375 ［0.232, 0.606］

回/人・年（例数）

注22）投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、１年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、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

バイオマーカーの区分別の投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV_1（L）の変化量（ITT集団）

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		プラセボ群との差[注23] ［95%信頼区間］
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL未満	0.19±0.37（176）	0.11±0.41（83）	0.09 ［−0.01, 0.18］
	150/μL以上 300/μL未満	0.22±0.45（168）	0.22±0.36（90）	−0.00 ［−0.10, 0.10］
	300/μL以上 500/μL未満	0.36±0.39（131）	0.17±0.39（66）	0.18 ［0.07, 0.30］
	500/μL以上	0.50±0.45（135）	0.22±0.41（73）	0.30 ［0.19, 0.42］
FeNO	25ppb未満	0.20±0.37（309）	0.17±0.36（141）	0.03 ［−0.04, 0.10］
	25ppb以上 50ppb未満	0.32±0.40（182）	0.18±0.37（94）	0.12 ［0.03, 0.21］
	50ppb以上	0.59±0.51（113）	0.20±0.48（73）	0.39 ［0.26, 0.52］
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.21±0.36（143）	0.19±0.39（78）	0.05 ［−0.04, 0.14］
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.28±0.38（151）	0.23±0.40（73）	0.05 ［−0.05, 0.15］
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.34±0.47（156）	0.08±0.31（83）	0.26 ［0.15, 0.36］
	449IU/mL以上	0.39±0.49（154）	0.24±0.46（76）	0.13 ［0.01, 0.25］

平均値±標準偏差（例数）

注23）投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時のFEV_1値、ベースラインと評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

本剤300mg投与群での副作用は22.6%（143/632例）に、プラセボ群では14.0%（45/321例）に認められ、主な副作用は本剤300mgに注射部位紅斑14.9%、注射部位浮腫5.9%、注射部位そう痒症4.7%であった。［5. 5 参照］

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

17. 1. 4 国際共同第Ⅲ相試験

手術や全身ステロイド薬（推奨されない場合を除く）によっても効果不十分[注24]な、18歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者448例（日本人患者49例を含む）を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬に追加して本剤300mgを52週間２週に１回（Q2W）（Q2W群）又は最初の24週間はQ2Wその後52週まで４週に１回（Q4W）投与（Q2W-Q4W群）、若しくはプラセボを52週間投与した。３つの主要有効性評価項目である投与後24週時点の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、Lund-Mackay（LMK）スコアのベースラインからの変化量において、本剤併合群（Q2W群及びQ2W-Q4W群）はプラセボ群に比べ統計的に有意な改善を示した（全てp<0.0001）[6]。

ベースラインからの変化量の調整平均及び群間差（ITT集団）

評価項目			本剤併合群[注29]（295例）	プラセボ群（153例）
投与後24週時点	鼻茸スコア[注25]	投与前[注26]	6.18	5.96
		変化量[注27]	−1.71	0.10
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28]	−1.80 ［−2.10, −1.51］	
	鼻閉重症度[注25]	投与前[注26]	2.46	2.38
		変化量[注27]	−1.25	−0.38
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28]	−0.87 ［−1.03, −0.71］	
	LMKスコア[注25]	投与前[注26]	18.12	17.65
		変化量[注27]	−5.21	−0.09
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28]	−5.13 ［−5.80, −4.46］	
	UPSIT[注25]	投与前[注26]	13.53	13.78
		変化量[注27]	9.71	−0.81
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28]	10.52 ［8.98, 12.07］	

評価項目			本剤Q2W群（150例）	本剤Q2W-Q4W群（145例）	プラセボ群（153例）
投与後52週時点	鼻茸スコア[注25]	投与前[注26]	6.07	6.29	5.96
		変化量[注27]	−2.24	−2.06	0.15
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28]	−2.40 ［−2.77, −2.02］	−2.21 ［−2.59, −1.83］	
	鼻閉重症度[注25]	投与前[注26]	2.48	2.44	2.38
		変化量[注27]	−1.35	−1.48	−0.37
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28]	−0.98 ［−1.17, −0.79］	−1.10 ［−1.29, −0.91］	
	LMKスコア[注25]	投与前[注26]	18.42	17.81	17.65
		変化量[注27]	−6.83	−5.60	0.11
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28]	−6.94 ［−7.87, −6.01］	−5.71 ［−6.64, −4.77］	
	UPSIT[注25]	投与前[注26]	13.46	13.60	13.78
		変化量[注27]	9.53	9.99	−0.77
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28]	10.30 ［8.50, 12.10］	10.76 ［8.95, 12.57］	

注24）両側鼻茸スコアが５以上（各鼻孔スコアは２以上）、鼻閉重症度スコアが２以上で週平均が１を超える、嗅覚障害や鼻漏（前鼻漏／後鼻漏）といったその他の症状を有する患者

注25）鼻茸スコア（０－８点）; 鼻閉重症度（０－３点）; LMK（sinus opacification on the Lund-MacKay total CT）スコア（０-24点）; UPSIT（University of Pennsylvania smell identification test）（０-40点）
鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、LMKスコアはスコアの減少が、UPSITはスコアの増加が改善を意味する。

注26）平均値

注27）調整平均

注28）WOCF法及び多重代入法を合わせた混成手法により、投与群、喘息の状態、手術歴及び地域を要因とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析で解析した。
注29）Q2W群とQ2W-Q4W群の併合

本剤Q2W投与群での副作用は24.2%（36/149例）、Q2W-Q4W群では27.7%（41/148例）、プラセボ群では22.0%（33/150例）に認められ、本剤Q2W投与群及びQ2W-Q4W群の主な副作用は注射部位紅斑7.4%及び6.8%、及び注射部位反応3.4%及び5.4%であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4及びインターロイキン-13受容体の複合体が共有しているIL-4受容体αサブユニットに特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体である。IL-4及びIL-13はアトピー性皮膚炎、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態において重要な役割を担うType 2サイトカインである[7)]。

18.2 IL-4及びIL-13シグナル伝達に対する作用

デュピルマブは高親和性にヒトIL-4Rαに結合し、IL-4及びIL-13を介したシグナル伝達を*in vitro*及び*in vivo*で抑制した[7)]。

18.3 2型炎症モデルにおける炎症抑制作用

内因性マウスIL-4及びIL-4Rαの外部領域の両方を、相当するヒト配列で置換した遺伝子改変マウスを用いたチリダニアレルゲン誘発性Type 2炎症モデルにおいて、デュピルマブは、血清中IgE濃度、アレルゲン特異的IgG1濃度等を低下させるとともに、肺好酸球浸潤、杯細胞化生並びに肺機能障害を抑制した[7)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：デュピルマブ（遺伝子組換え）
Dupilumab（Genetical Recombination）
本　　質：デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4受容体のαサブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖233番目のアミノ酸残基がProに置換されている。デュピルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュピルマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約152,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。
20.2 本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の有効性及び安全性を確認するための臨床試験を製造販売後に実施すること。

22. 包装

2 mL×1本

23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅰ相単回投与試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
2）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独療法試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
3）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相併用療法試験（2018年1月19日承認、審査報告書p.33-34）
4）Simpson, E.L., et al.：N. Engl. J. Med. 2016；375(24), 2335-2348
5）社内資料：気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2019年3月26日承認、審査報告書p.15）
6）Bachert, C., et al.：Lancet 2019；394(10209), 1638-1650
7）社内資料：非臨床薬効薬理試験（2018年1月19日承認、CTD2.6.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

26.2 提携先

リジェネロン社

**2022年１月改訂（第３版）
*2020年11月改訂（第２版）

貯　　法：凍結を避け、２～８℃にて保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号
87449

承認番号	30200AMX00926
販売開始	2020年11月

D0408803

ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体 デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

デュピクセント® 皮下注300mgペン

最適使用推進ガイドライン対象品目

DUPIXENT®

DUPIXENT® S.C. Injection

SANOFI REGENERON

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

3. 組成・性状

3.1 組成

成　　分		１製剤（２mL）中の分量
有効成分	デュピルマブ(遺伝子組換え)[注1)]	300mg
添加剤	L-ヒスチジン	5.4mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.0mg
	L-アルギニン塩酸塩	10.5mg
	酢酸ナトリウム水和物	2.6mg
	氷酢酸	0.3mg
	精製白糖	100mg
	ポリソルベート80	4 mg

注1）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液（注射剤）
pH	5.6～6.2
浸透圧比	約1.0（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

○既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
○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）
○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。［17.1.1、17.1.2 参照］

5.2 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈気管支喘息〉

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

5.5 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する２型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の２型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、IgE等）の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.3 参照］

5.6 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ので、急性の発作に対しては使用しないこと。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

5.7 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。

6. 用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mgを皮下投与し、その後は１回300mgを２週間隔で皮下投与する。

〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600mgを皮下投与し、その後は１回300mgを２週間隔で皮下投与する。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として１回300mgを２週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には、１回300mgを４週間隔で皮下投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週までには得られる。16週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

8.2 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切に対処できるようにしておくこと。［11.1.1 参照］

8.3 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

8.4 本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。

8.5 本剤はIL-4及びIL-13の阻害作用により２型免疫応答を抑制する。２型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関

与している可能性がある。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。[9.1.1 参照]

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

8.7 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による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る可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないよう患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うとともに、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.8 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

〈気管支喘息〉

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 寄生虫感染患者

本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。[8.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。また、本剤のサル相同抗体を妊娠カニクイザルへ投与した場合、胎盤を通過して胎児に移行することが確認されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行は不明であるが、本剤はヒトIgG4モノクローナル抗体であり、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

〈アトピー性皮膚炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈気管支喘息〉

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般的に生理機能（免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 重篤な過敏症

アナフィラキシー（0.1%未満）が報告されている。血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅、血管性浮腫等があらわれる可能性がある。[8.2 参照]

11.2 その他の副作用

		5％以上	5％未満	頻度不明
**	感染症および寄生虫症		結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	
**	眼障害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥	眼そう痒症、角膜炎、潰瘍性角膜炎
	血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
	注射部位	注射部位紅斑	注射部位反応、注射部位そう痒感、注射部位浮腫	
	神経系障害		頭痛	
**	皮膚および皮下組織障害			発疹
＊	その他		発熱	血清病、血清病様反応、関節痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に45分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。

14.1.3 投与直前まで本剤のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り5cmを外して投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.2 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

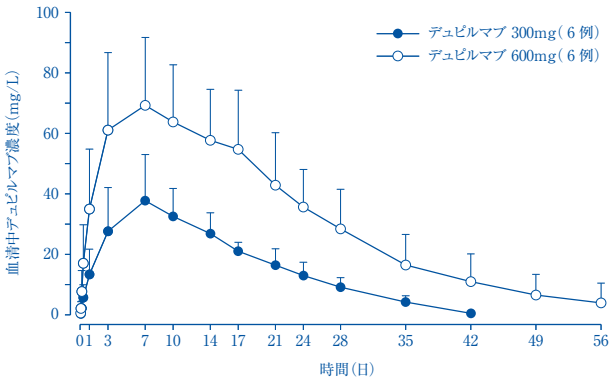
デュピルマブ300mg隔週投与の52週間投与後のアトピー性皮膚炎患者、気管支喘息患者又は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の約5％が抗薬物抗体（ADA）陽性反応を示し、約2％が持続するADA陽性反応を示し、約2％が中和抗体陽性であった。プラセボ群では約4％がADA陽性反応を示し、約2％が持続するADA陽性反応を示し、約1％が中和抗体陽性であった。高抗体価（10,000超）のADAの発現例（発現頻度0.6%未満）では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときのデュピルマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。



本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

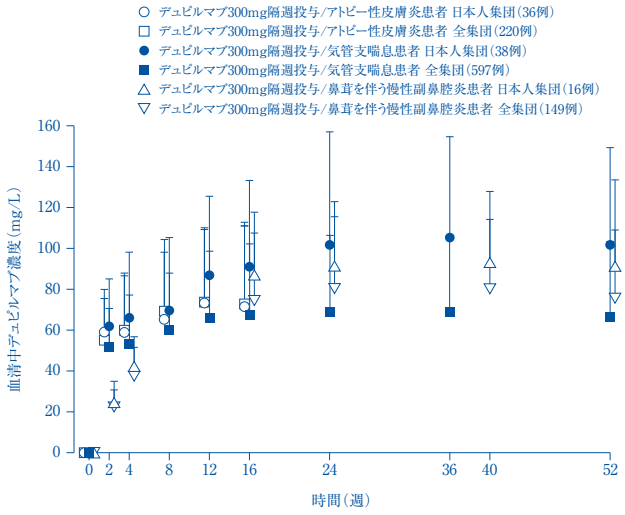
本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (mg/L)	t_{max} 注1) (day)	AUC_{last} (mg・day/L)	$t_{1/2z}$ 注2) (day)
300 (6例)	38.3±15.3	7.01 (6.99–10.00)	700±234	5.13±1.42
600 (6例)	70.1±24.1	7.00 (3.00–7.02)	1780±699	8.77±5.18

(平均値±標準偏差)
注1) 中央値(最小値–最大値)
注2) 血清中薬物濃度の経時的推移を片対数プロットしたときの最終消失相の回帰直線の傾きから算出

16.1.2 反復投与

アトピー性皮膚炎患者を対象とし本剤(初回600mg、以降300mg隔週投与)を16週間反復皮下投与したとき、並びに気管支喘息患者では本剤(初回600mg、以降300mg隔週投与)を、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では本剤(300mg隔週投与)を52週間反復皮下投与したときの日本人部分集団と全患者集団でデュピルマブの曝露量は以下に示すとおりであった[2, 5, 6]。



16週間又は52週間反復皮下投与したときの血清中濃度推移

16.1.3 母集団薬物動態解析

本剤は主に血管内のコンパートメントに分布し、母集団薬物動態解析により推定される分布容積は約4.6Lであった。
母集団薬物動態解析により、定常状態時の最終投与から本剤の血清中濃度が定量下限未満に低下する時間の中央値は、300mg隔週投与で10～12週間と推定された。

16.2 吸収

母集団薬物動態解析により推定される皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティは、アトピー性皮膚炎、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の間で類似しており、61～64%であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相併用療法試験

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、18歳以上の中等症から重症[注1)]のアトピー性皮膚炎(AD)患者740例(日本人患者117例を含む)を対象に、ステロイド外用剤に上乗せして本剤300mgを2週に1回(Q2W)又は毎週1回(QW)、若しくはプラセボを52週間投与した。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った[注2)]。ベースラインの医師による全般評価(IGA)スコアは3.5±0.5、Eczema Area and Severity Index(EASI)スコアは32.5±12.9であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≦1達成率[注3)]及びEASI-75達成率[注4)]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な(P<0.0001)改善効果を示した[3)]。

注1) IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上
注2) 投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した
注3) IGAスコアが0(消失)又は1(ほぼ消失)かつベースラインから2点以上減少(改善)を達成した患者の割合
注4) EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相併用療法試験の成績

全体集団		Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] p値[注5), 注6)]
16週	IGA≦1達成率	38.7 (41/106)	12.4 (39/315)	26.3 [16.3, 36.3] <0.0001
	EASI-75達成率	68.9 (73/106)	23.2 (73/315)	45.7 [35.7, 55.7] <0.0001
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	58.8 (60/102)	19.7 (59/299)	39.1 [28.5, 49.7]
52週	IGA≦1達成率	34.9 (37/106)	12.4 (39/264)	22.5 [12.8, 32.3]
	EASI-75達成率	62.3 (66/106)	21.9 (69/315)	40.4 [30.1, 50.7]
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	48.0 (49/102)	13.4 (40/299)	34.7 [24.2, 45.1]
日本人部分集団		**Q2W群**	**プラセボ群**	**プラセボ群との差 [95%信頼区間]**
16週	IGA≦1達成率	18.8 (3/16)	3.7 (2/54)	15.0 [−13.2, 41.7]
	EASI-75達成率	62.5 (10/16)	22.2 (12/54)	40.3 [12.5, 65.0]
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	40.0 (6/15)	18.9 (10/53)	21.1 [−7.82, 48.5]
52週	IGA≦1達成率	31.3 (5/16)	11.1 (6/54)	20.1 [−7.78, 46.5]
	EASI-75達成率	50.0 (8/16)	24.1 (13/54)	25.9 [−2.15, 52.3]
	そう痒NRS≧4点改善達成率[注7)]	33.3 (5/15)	17.0 (9/53)	16.4 [−12.5, 44.0]

承認用法・用量である300mg Q2Wのみ提示
%(例数)
中止例又は救済治療例はNon-responderとした
注5) 地域及びベースライン時の重症度(IGAスコア3又は4)を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定(主要有効性評価項目についてのみ表中に表示)
注6) プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整
注7) そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合(スコアの最大は10)

本剤Q2W投与群での副作用は33.6%（37/110例）に、プラセボ群の副作用は28.6%（90/315例）に認められ、主な副作用は本剤Q2W群で注射部位反応10.9%、アレルギー性結膜炎4.5%、眼瞼炎3.6%、アトピー性皮膚炎3.6%、頭痛3.6%であった。［5.1 参照］

17.1.2 国際共同第Ⅲ相単独療法試験

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、又は安全性上の理由等[注8)]からステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の中等症から重症[注9)]のAD患者671例（日本人患者106例を含む）を対象に、本剤300mgをQ2W又はQW、若しくはプラセボを16週間投与した[注10)]。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った。ベースラインのIGAスコアは3.5±0.5、EASIスコアは33.6±14.0であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≦1達成率[注11)]及びEASI-75達成率[注12)]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善効果を示した[4)]。

注8）ステロイド外用薬治療により副作用（治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響など）を認めた患者

注9）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上

注10）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した

注11）IGAスコアが0（消失）又は1（ほぼ消失）かつベースラインから2点以上減少（改善）を達成した患者の割合

注12）EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相単独療法試験の成績

全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注13),注14)]
IGA≦1達成率	37.9（85/224）	10.3（23/224）	27.7［20.2, 35.2］<0.0001
EASI-75達成率	51.3（115/224）	14.7（33/224）	36.6［28.6, 44.6］<0.0001
そう痒NRS≧4点改善達成率[注15)]	40.8（87/213）	12.3（26/212）	28.6［20.7, 36.5］
日本人部分集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］
IGA≦1達成率	19.4（7/36）	2.9（1/35）	16.6［-6.36, 38.8］
EASI-75達成率	25.0（9/36）	0.0（0/35）	25.0［2.16, 46.5］
そう痒NRS≧4点改善達成率[注15)]	25.0（8/32）	0.0（0/34）	25.0［1.35, 47.6］

承認用法・用量である300mg Q2Wのみ提示
%（例数）
中止例又は救済治療例はNon-responderとした

注13）地域及びベースライン時の重症度（IGAスコア3又は4）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ）

注14）プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

注15）そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合（スコアの最大は10）

本剤Q2W投与群での副作用は28.8%（66/229例）に、プラセボ群に18.0%（40/222例）に認められ、主な副作用は本剤Q2W群に注射部位反応7.4%、アトピー性皮膚炎3.5%、頭痛3.1%であった。［5.1 参照］

〈気管支喘息〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で治療しても喘息増悪をきたす12歳以上の気管支喘息患者1902例[注16)]（日本人患者114例を含む）を対象に、既存治療の併用下で、本剤200mg[注17)]又は300mg[注17)]、もしくはそれぞれと対応するプラセボを52週間Q2W投与した。主要有効性評価項目とした喘息増悪（全身ステロイド薬による3日間以上の治療、又は全身ステロイド薬による治療が必要な喘息による入院若しくは救急外来の受診）の発生率[注18)]及び12週時点のFEV_1の変化量[注19)]で、本剤300mg群はプラセボ群と比べて統計的に有意な効果を示した[5)]。

注16）ベースライン時の血中好酸球数が1,500/μL超の患者は除外した

注17）投与開始時には初回用量としてそれぞれ400mg又は600mgを投与

注18）52週間の治験薬投与期間中における重度喘息増悪の年換算発生率

注19）投与開始後12週時点における気管支拡張薬投与前のFEV_1のベースラインからの変化量

投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率（ITT集団）

全体集団	300mg群（633例）	プラセボ群（321例）
総観察期間（人・年）	612.5	313.2
喘息増悪発生件数(回)	343	342
年間増悪発生率（回/人・年）	0.560	1.092
年間増悪発生率[注20)]（回/人・年）［95%信頼区間］	0.524［0.450, 0.611］	0.970［0.810, 1.160］
プラセボ群との比[注20)]［95%信頼区間］p値[注20)]	0.540［0.430, 0.680］<0.0001	
日本人部分集団	300mg群（41例）	プラセボ群（17例）
総観察期間（人・年）	40.2	17.0
喘息増悪発生件数(回)	17	21
年間増悪発生率（回/人・年）	0.423	1.238
年間増悪発生率[注20)]（回/人・年）［95%信頼区間］	0.309［0.139, 0.687］	1.232［0.502, 3.025］
プラセボ群との比[注20)]［95%信頼区間］	0.251［0.072, 0.874］	

注20）投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、1年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、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

投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV_1（L）の変化量（ITT集団）

全体集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.78±0.60（633）	1.75±0.57（321）
投与12週後	2.09±0.70（610）	1.93±0.68（313）
ベースラインからの変化量	0.31±0.43（610）	0.18±0.39（313）
プラセボ群との差[注21)]［95%信頼区間］p値[注21)]	0.13［0.08, 0.18］<0.0001	
日本人部分集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.75±0.64（41）	1.76±0.43（17）
投与12週後	2.02±0.63（41）	1.88±0.55（17）
ベースラインからの変化量	0.28±0.43（41）	0.12±0.32（17）
プラセボ群との差[注21)]［95%信頼区間］	0.17［-0.04, 0.37］	

平均値±標準偏差（例数）

注21）投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸

球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

バイオマーカーの区分別の投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率（ITT集団）

マーカー	区分（ベースライン時）	重度喘息増悪の年間発生率		プラセボ群との比[注22)]［95%信頼区間］
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL未満	0.805（181）	0.779（83）	1.149［0.747, 1.767］
	150/μL以上 300/μL未満	0.475（175）	0.845（95）	0.557［0.350, 0.888］
	300/μL以上 500/μL未満	0.496（136）	1.393（68）	0.366［0.225, 0.596］
	500/μL以上	0.413（141）	1.486（74）	0.287［0.184, 0.449］
FeNO	25ppb未満	0.639（317）	0.863（144）	0.792［0.572, 1.098］
	25ppb以上 50ppb未満	0.489（186）	1.183（97）	0.442［0.282, 0.693］
	50ppb以上	0.485（124）	1.444（75）	0.305［0.188, 0.494］
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.681（149）	0.792（83）	0.817［0.511, 1.307］
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.535（156）	1.344（74）	0.420［0.275, 0.641］
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.616（164）	1.008（84）	0.685［0.424, 1.106］
	449IU/mL以上	0.402（157）	1.291（77）	0.375［0.232, 0.606］

回/人・年（例数）

注22）投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、１年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、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

バイオマーカーの区分別の投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV_1（L）の変化量（ITT集団）

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		プラセボ群との差[注23)]［95%信頼区間］
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL未満	0.19±0.37（176）	0.11±0.41（83）	0.09［−0.01, 0.18］
	150/μL以上 300/μL未満	0.22±0.45（168）	0.22±0.36（90）	−0.00［−0.10, 0.10］
	300/μL以上 500/μL未満	0.36±0.39（131）	0.17±0.39（66）	0.18［0.07, 0.30］
	500/μL以上	0.50±0.45（135）	0.22±0.41（73）	0.30［0.19, 0.42］
FeNO	25ppb未満	0.20±0.37（309）	0.17±0.36（141）	0.03［−0.04, 0.10］
	25ppb以上 50ppb未満	0.32±0.40（182）	0.18±0.37（94）	0.12［0.03, 0.21］
	50ppb以上	0.59±0.51（113）	0.20±0.48（73）	0.39［0.26, 0.52］
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.21±0.36（143）	0.19±0.39（78）	0.05［−0.04, 0.14］
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.28±0.38（151）	0.23±0.40（73）	0.05［−0.05, 0.15］
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.34±0.47（156）	0.08±0.31（83）	0.26［0.15, 0.36］
	449IU/mL以上	0.39±0.49（154）	0.24±0.46（76）	0.13［0.01, 0.25］

平均値±標準偏差（例数）

注23）投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時のFEV_1値、ベースラインと評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

本剤300mg投与群での副作用は22.6%（143/632例）に、プラセボ群では14.0%（45/321例）に認められ、主な副作用は本剤300mgに注射部位紅斑14.9%、注射部位浮腫5.9%、注射部位そう痒症4.7%であった。［5.5 参照］

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

手術や全身ステロイド薬（推奨されない場合を除く）によっても効果不十分[注24)]な、18歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者448例（日本人患者49例を含む）を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬に追加して本剤300mgを52週間２週に１回（Q2W）（Q2W群）又は最初の24週間はQ2Wその後52週まで４週に１回（Q4W）投与（Q2W-Q4W群）、若しくはプラセボを52週間投与した。３つの主要有効性評価項目である投与後24週時点の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、Lund-Mackay（LMK）スコアのベースラインからの変化量において、本剤併合群（Q2W群及びQ2W-Q4W群）はプラセボ群に比べ統計的に有意な改善を示した（全てp<0.0001）[6)]。

ベースラインからの変化量の調整平均及び群間差（ITT集団）

評価項目			本剤併合群[注29)]（295例）	プラセボ群（153例）
投与後24週時点	鼻茸スコア[注25)]	投与前[注26)]	6.18	5.96
		変化量[注27)]	−1.71	0.10
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28)]	−1.80［−2.10, −1.51］	
	鼻閉重症度[注25)]	投与前[注26)]	2.46	2.38
		変化量[注27)]	−1.25	−0.38
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28)]	−0.87［−1.03, −0.71］	
	LMKスコア[注25)]	投与前[注26)]	18.12	17.65
		変化量[注27)]	−5.21	−0.09
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28)]	−5.13［−5.80, −4.46］	
	UPSIT[注25)]	投与前[注26)]	13.53	13.78
		変化量[注27)]	9.71	−0.81
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28)]	10.52［8.98, 12.07］	

評価項目			本剤Q2W群（150例）	本剤Q2W-Q4W群（145例）	プラセボ群（153例）
投与後52週時点	鼻茸スコア[注25)]	投与前[注26)]	6.07	6.29	5.96
		変化量[注27)]	−2.24	−2.06	0.15
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28)]	−2.40［−2.77, −2.02］	−2.21［−2.59, −1.83］	
	鼻閉重症度[注25)]	投与前[注26)]	2.48	2.44	2.38
		変化量[注27)]	−1.35	−1.48	−0.37
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28)]	−0.98［−1.17, −0.79］	−1.10［−1.29, −0.91］	
	LMKスコア[注25)]	投与前[注26)]	18.42	17.81	17.65
		変化量[注27)]	−6.83	−5.60	0.11
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28)]	−6.94［−7.87, −6.01］	−5.71［−6.64, −4.77］	
	UPSIT[注25)]	投与前[注26)]	13.46	13.60	13.78
		変化量[注27)]	9.53	9.99	−0.77
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注28)]	10.30［8.50, 12.10］	10.76［8.95, 12.57］	

注24）両側鼻茸スコアが５以上（各鼻孔スコアは２以上）、鼻閉重症度スコアが２以上で週平均が１を超える、嗅覚障害や鼻漏（前鼻漏／後鼻漏）といったその他の症状を有する患者

注25）鼻茸スコア（０−８点）; 鼻閉重症度（０−３点）; LMK（sinus opacification on the Lund-MacKay total CT）スコア（０−24点）; UPSIT（University of Pennsylvania smell identification test）（０−40点）

鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、LMKスコアはスコアの減少が、UPSITはスコアの増加が改善を意味する。
注26）平均値
注27）調整平均
注28）WOCF法及び多重代入法を合わせた混成手法により、投与群、喘息の状態、手術歴及び地域を要因とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析で解析した。
注29）Q2W群とQ2W-Q4W群の併合

本剤Q2W投与群での副作用は24.2%（36/149例）、Q2W-Q4W群では27.7%（41/148例）、プラセボ群では22.0%（33/150例）に認められ、本剤Q2W投与群及びQ2W-Q4W群の主な副作用は注射部位紅斑7.4%及び6.8%、及び注射部位反応3.4%及び5.4%であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4及びインターロイキン-13受容体の複合体が共有しているIL-4受容体αサブユニットに特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体である。IL-4及びIL-13はアトピー性皮膚炎、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態において重要な役割を担うType 2サイトカインである[7)]。

18.2 IL-4及びIL-13シグナル伝達に対する作用

デュピルマブは高親和性にヒトIL-4Rαに結合し、IL-4及びIL-13を介したシグナル伝達を*in vitro*及び*in vivo*で抑制した[7)]。

18.3 2型炎症モデルにおける炎症抑制作用

内因性マウスIL-4及びIL-4Rαの外部領域の両方を、相当するヒト配列で置換した遺伝子改変マウスを用いたチリダニアレルゲン誘発性Type 2炎症モデルにおいて、デュピルマブは、血清中IgE濃度、アレルゲン特異的IgG1濃度等を低下させるとともに、肺好酸球浸潤、杯細胞化生並びに肺機能障害を抑制した[7)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：デュピルマブ（遺伝子組換え）
Dupilumab（Genetical Recombination）
本　　質：デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4受容体のαサブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖233番目のアミノ酸残基がProに置換されている。デュピルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュピルマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約152,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。
20.2 本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の有効性及び安全性を確認するための臨床試験を製造販売後に実施すること。

22. 包装

2 mL×1本

23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅰ相単回投与試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
2）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独療法試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
3）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相併用療法試験（2018年1月19日承認、審査報告書p.33-34）
4）Simpson, E.L., et al.：N. Engl. J. Med. 2016；375(24), 2335-2348
5）社内資料：気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2019年3月26日承認、審査報告書p.15）
6）Bachert, C., et al.：Lancet 2019；394(10209), 1638-1650
7）社内資料：非臨床薬効薬理試験（2018年1月19日承認、CTD2.6.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

26.2 提携先

リジェネロン社

最新の添付文書を参照すること

*2021年1月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87229

ヒト化抗IL-5受容体αモノクローナル抗体製剤
ベンラリズマブ（遺伝子組換え）製剤

ファセンラ®皮下注30mgシリンジ

Fasenra® Subcutaneous Injection 30 mg Syringe

貯　　法：2～8℃に保存
有効期間：36箇月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23000AMX00016
販売開始	2018年4月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ファセンラ皮下注30mgシリンジ
有効成分	1mL中 ベンラリズマブ（遺伝子組換え）30mg
添加剤	L-ヒスチジン　1.4mg、 L-ヒスチジン塩酸塩水和物　2.3mg、 トレハロース水和物　95mg、 ポリソルベート20　0.06mg

本剤の有効成分ベンラリズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ベンラリズマブ（遺伝子組換え）のセルバンクの作製に使用する培地成分の製造において、ブタ由来成分（トリプシン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	ファセンラ皮下注30mgシリンジ
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）
色・性状	無色から黄色の澄明又は乳白光を呈する液。 半透明から白色の微粒子を認めることがある
pH	5.5～6.5
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはベンラリズマブ（遺伝子組換え）として1回30mgを、初回、4週後、8週後に皮下に注射し、以降、8週間隔で皮下に注射する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、気管支喘息の治療に精通している医師のもとで行うこと。

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

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

8.4 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）受容体αサブユニットと結合することにより、好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。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、本剤投与の一時中止を考慮すること。[9.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 寄生虫に感染している患者

本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。[8.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。本剤はモノクローナル抗体であり、動物実験（カニクイザル）において本剤は胎盤を通過することが報告されており、妊娠中のカニクイザルにおける曝露量が臨床投与量における曝露量の99.0倍であったときに、出生児で末梢血好酸球の減少が認められたが、出生後180日までに回復した。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等は臨床試験では除外されている。

9.8 高齢者

一般的に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、喉頭浮腫、アナフィラキシー反応等）等の重篤な過敏症があらわれることがある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められることがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上10%未満	0.1%以上1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛		
感染症			咽頭炎（咽頭炎、細菌性咽頭炎、ウイルス性咽頭炎、及びレンサ球菌性咽頭炎）
全身障害	発熱		
投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、そう痒感、丘疹等）		
過敏症		過敏症反応（蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、及び発疹）	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

*14.1.1 投与30分前に冷蔵庫から取り出し、本剤を外箱に入れたままの状態で室温に戻しておくことが望ましい。室温に戻した後14日間は室温保存が可能である。14日以内に使用しなかった場合は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚に圧痛、挫傷、紅斑、硬化がある部位には使用しないこと。

14.2.2 投与部位は、上腕部、大腿部又は腹部とすること。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

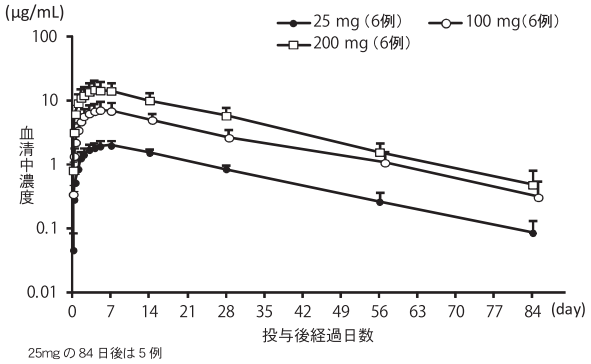
重症喘息患者を対象とした第III相国際共同臨床試験(SIROCCO試験及びCALIMA試験)において、本剤の承認用法・用量で投与を受けた患者の14.9%(122/820例)に抗ベンラリズマブ抗体が認められ、12.0%(98/820例)に中和抗体が認められた。抗ベンラリズマブ抗体陽性となった一部の患者では、血清中ベンラリズマブ濃度の低下及び本剤投与後に減少した血中好酸球数の増加が認められた。なお、抗ベンラリズマブ抗体の発現による本剤の有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない[1]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与[2]

日本人健康成人に本剤25、100及び200mg[注]を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。



25mgの84日後は5例

図1 血清中濃度推移(平均値+標準偏差)

表1 単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量	25mg(6例)	100mg(6例)	200mg(6例)
t_{max}(day)	7.00(4.00, 7.00)	5.00(4.00, 7.00)	4.00(4.00, 7.00)
C_{max}(μg/mL)	1.99±0.34	7.17±2.41	15.0±5.4
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg・day/mL)	59.10±9.80	203.46±68.78	408.47±131.47
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg・day/mL)	61.33±10.12	211.92±76.02	420.13±136.69
$t_{1/2}$(day)	15.6±3.0	17.4±3.0	15.6±2.6
CL/F(mL/day)	417.68±73.55	528.99±205.52	523.79±180.38
Vz/F(mL)	9,228.1 ±1,299.5	12,930.5 ±4,709.3	11,779.6 ±4,695.4

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

注)本剤の承認用量は1回30mgである。

16.1.2 反復投与[3),4)]

第III相国際共同試験(CALIMA試験)において、本剤の承認用法・用量で投与を受けた喘息患者(日本人患者を含む)の投与開始後16週及び48週の血清中トラフ濃度(平均値±標準偏差、以下同様)は、それぞれ412±330ng/mL(377例)及び326±267ng/mL(337例)であった。これらの患者のうち、日本人集団における投与開始後16週及び48週の血清中トラフ濃度は、それぞれ452±324ng/mL(26例)及び392±326ng/mL(26例)であった。

16.2 吸収[5)]

母集団薬物動態解析の結果、上腕部への皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは58.9%と推定された。

16.4 代謝[5)]

ベンラリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、肝臓以外にも広く生体に存在するタンパク質分解機構により消失すると推定される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第III相国際共同試験(CALIMA試験)[3),4),6)]

中用量又は高用量の吸入ステロイド(ICS)及び長時間作用性β_2刺激薬(LABA)で治療してもコントロール不良の成人又は小児(12歳以上、海外のみ)喘息患者1,306例(日本人患者83例を含む)を対象としたランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較国際共同試験を実施した。中用量又は高用量ICS/LABAの併用下で、本剤30mg又はプラセボを、4週に1回(Q4W)、又は最初の3回は4週に1回、以降8週に1回(Q8W)、56週間皮下投与した。有効性の主要解析対象集団である高用量ICS/LABAを使用しているベースラインの血中好酸球数が300/μL以上の被験者において、主要評価項目である年間喘息増悪率(モデル調整済み)は、本剤Q8W群、プラセボ群でそれぞれ0.66、0.93であり、プラセボ群と比較して本剤Q8W群で有意に低下した(表2)。

表2 年間喘息増悪率(高用量ICSを使用しているベースラインの血中好酸球数300/μL以上の集団)

	CALIMA試験		参考:SIROCCO試験[注)7)]	
	本剤30mg Q8W群 (239例)	プラセボ群 (248例)	本剤30mg Q8W群 (267例)	プラセボ群 (267例)
喘息増悪発現件数(回)	163	270	156	365
総観察期間(人・年)	245.4	261.2	236.1	238.2
年間喘息増悪率 (回/人・年)	0.66	1.03	0.66	1.53
年間喘息増悪率[a)] (回/人・年) [95%信頼区間]	0.66 [0.54, 0.82]	0.93 [0.77, 1.12]	0.65 [0.53, 0.80]	1.33 [1.12, 1.58]
プラセボ群との比[a)] [95%信頼区間] p値[a),b)]	0.72 [0.54, 0.95] p=0.019	−	0.49 [0.37, 0.64] p<0.001	−

注)CALIMA試験と同様の対象患者及びデザイン(ただし高用量ICS/LABA併用患者を対象、投与期間は48週間)で実施された海外臨床試験

a)投与群、地域、治験参加前1年間の喘息増悪回数、継続的な経口ステロイド薬の使用の有無を共変量として含む負の二項回帰モデル

b)有意水準は両側4%、検定の多重性はHochbergの方法により調整

有効性の主要解析対象集団のうち、日本人集団における年間喘息増悪率の解析結果を表3に示した。

表3　日本人集団における年間喘息増悪率（高用量ICSを使用しているベースラインの血中好酸球数300/μL以上の集団）

	CALIMA試験	
	本剤30mg Q8W群（15例）	プラセボ群（16例）
喘息増悪発現件数（回）	6	48
総観察期間（人・年）	14.6	16.7
年間喘息増悪率（回/人・年）	0.41	2.87
年間喘息増悪率[a)]（回/人・年）［95%信頼区間］	0.42［0.15, 1.18］	2.45［1.23, 4.89］
プラセボ群との比[a)]［95%信頼区間］	0.17［0.05, 0.60］	_

a)投与群、治験参加前1年間の喘息増悪回数、継続的な経口ステロイド薬の使用の有無を共変量として含む負の二項回帰モデル

また、ベースラインの血中好酸球数別の年間喘息増悪率の部分集団別解析結果は表4のとおりであった。［5.2参照］

表4　ベースラインの血中好酸球数別の年間喘息増悪率のプラセボ群との比（高用量ICSを使用している集団）

		CALIMA試験	参考：SIROCCO試験[8)]
		本剤30mg Q8W群	本剤30mg Q8W群
150/μL未満	症例数（本剤/プラセボ）	50/43	55/79
	プラセボ群との比[a)]［95%信頼区間］	0.65［0.36, 1.17］	0.70［0.42, 1.18］
150/μL以上、300/μL未満	症例数（本剤/プラセボ）	73/77	74/60
	プラセボ群との比[a)]［95%信頼区間］	0.57［0.35, 0.93］	0.99［0.60, 1.62］
300/μL以上、450/μL未満	症例数（本剤/プラセボ）	85/99	116/106
	プラセボ群との比[a)]［95%信頼区間］	0.89［0.57, 1.39］	0.57［0.38, 0.86］
450/μL以上	症例数（本剤/プラセボ）	151/148	147/158
	プラセボ群との比[a)]［95%信頼区間］	0.61［0.43, 0.86］	0.42［0.29, 0.59］

a)投与群、地域、治験参加前1年間の喘息増悪回数、継続的な経口ステロイド薬の使用の有無、ベースラインの血中好酸球数カテゴリ、投与群とベースラインの血中好酸球数カテゴリの交互作用を共変量として含む負の二項回帰モデル

本剤30mg Q8W群における副作用発現頻度は12.6%（54/428例）であり、主な副作用は、頭痛1.4%（6/428例）、次いで発熱1.2%（5/428例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ヒトインターロイキン-5受容体αサブユニット（IL-5Rα）に特異的かつ高親和性で結合（解離定数：16pM）[9)]する、フコース欠損型ヒト化免疫グロブリンGサブクラス1、κ型アイソタイプ（IgG1κ）モノクローナル抗体である。

18.2 アポトーシス誘導作用

本剤は、Fcドメインのフコース欠損により、ナチュラルキラー細胞等のエフェクター細胞上のFcγRIIIaに高い親和性（解離定数：45.5nM）[10)]を示すために抗体依存性細胞傷害活性が増強され、IL-5Rαを発現する好酸球及び好塩基球のアポトーシスを誘導する[10),11)]。

18.3 血中好酸球の除去作用[6),7)]

第III相国際共同試験（SIROCCO試験及びCALIMA試験）で、承認用法・用量で本剤を皮下投与したとき、血中好酸球の低下が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

Benralizumab (Genetical Recombination)

本質

ベンラリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5受容体αサブユニット抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。ベンラリズマブは、糖タンパク質6-α-Lフコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベンラリズマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は激しく振とうしないこと。

20.2 本剤は凍結を避け、凍結した場合は使用しないこと。

20.3 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

21. 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。

22. 包装

1mL［1キット（注射針（29G）付きプレフィルドシリンジ×1）］

23. 主要文献

1）社内資料：Integrated Summary of Immunogenicity
2）社内資料：4563-002試験（2018年1月19日承認、CTD 2.7.6.2）
3）社内資料：D3250C00018（CALIMA試験）（2018年1月19日承認、CTD 2.7.6.8）
4）社内資料：D3250C00018（CALIMA試験）部分集団解析（日本人データ）（2018年1月19日承認、CTD 2.7.3.3）
5）社内資料：Benralizumab Population Pharmacokinetic Analysis.（2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.3）
6）FitzGerald JM, et al. Lancet. 2016;388:2128-41.
7）Bleecker ER, et al. Lancet. 2016;388:2115-27.
8）社内資料：D3250C00017（SIROCCO試験）治験総括報告書
9）社内資料：組換えヒトIL-5Rαに対するベンラリズマブの結合親和性（2018年1月19日承認、CTD 2.6.2.3）
10）Kolbeck R, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1344-53.
11）社内資料：ヒト好酸球に対するベンラリズマブのADCCを介したアポトーシス誘導（2018年1月19日承認、CTD 2.6.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2018

AstraZeneca

最新の添付文書を参照すること

＊2020年3月改訂（第1版、用法及び用量変更）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：48ヵ月

規制区分：
生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品[注)]
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体
メポリズマブ(遺伝子組換え)製剤

ヌーカラ皮下注用100mg

Nucala for s.c. injection

日本標準商品分類番号
87229

承認番号	22800AMX00404
販売開始	2016年6月

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

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ヌーカラ皮下注用100mg
有効成分	1バイアル中 メポリズマブ（遺伝子組換え）　144mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.2mLに溶解した溶液1mL中に含まれる量は100mgである。[注)]
添加剤	精製白糖　230.4mg リン酸水素二ナトリウム七水和物　10.29mg ポリソルベート80　0.96mg その他添加物としてpH調節剤を含有する。

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
メポリズマブ（遺伝子組換え）のセルバンクの培養に使用する培地成分の製造において、ブタ由来成分（カルボキシペプチダーゼB）及びウシの膵臓由来成分（トリプシン）を使用している。
注）注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから100mgを注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。

3.2 製剤の性状

販売名	ヌーカラ皮下注用100mg
剤形・性状	白色の均一な塊の凍結乾燥注射剤で、溶解後は、無色～微黄色又は微褐色の澄明又は乳白光を呈する液
pH	6.5～7.5（溶解後）
浸透圧	575～900mOsm/kg（溶解後）

4．効能又は効果

○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
○既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

5．効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

5.1 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

＊5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]

5.3 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ので、急性の発作に対しては使用しないこと。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

5.4 過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。

6．用法及び用量

＊〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回100mgを4週間ごとに皮下に注射する。
通常、6歳以上12歳未満の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回40mgを4週間ごとに皮下に注射する。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週間ごとに皮下に注射する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

本剤とシクロホスファミドを併用投与した場合の安全性は確認されていない。[17.1.3参照]

8．重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）と結合し、IL-5の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。[9.1.1参照]

8.3 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

8.4 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化が現れることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 蠕虫類に感染している患者

本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。[8.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルではメポリズマブが胎盤を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。サルではメポリズマブが乳汁中へわずかに移行することが報告されている。

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

＊9.7.1 6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

アナフィラキシー（頻度不明）

＊11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
過敏症		過敏症反応（蕁麻疹、血管浮腫、発疹、気管支痙攣、低血圧）	

		5%以上	1%以上5%未満	1%未満
	感染症			下気道感染症、咽頭炎、尿路感染
	精神神経系	頭痛		
	呼吸器			鼻閉
*	胃腸障害		上腹部痛	
	皮膚			湿疹
*	筋骨格系			背部痛
	全身障害			発熱
	投与部位	注射部位反応(疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感)		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の溶解には日局注射用水を使用すること。

*__14.1.2__ 21ゲージ注射針を装着した2～3mLシリンジを用いて、1バイアルあたり注射用水を1.2mL採取し、バイアル内の粉末に注入し、溶解する。溶解後の本剤濃度は100mg/mLである。溶液1mLがメポリズマブ（遺伝子組換え）の投与量100mgに相当する。溶液0.4mLがメポリズマブ（遺伝子組換え）の投与量40mgに相当する。

14.1.3 注射用水は粉末の中心に向けて垂直に注ぐこと。溶解中はバイアルを室温に置き、粉末が溶解するまでに15秒おきに10秒間バイアルを円を描くように静かに回転させる。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。通常は、注射用水を加え5分以内に溶解するが、追加時間を要する場合もある。

14.1.4 溶解装置を用いて本剤を溶解する場合は、450rpm、10分以内の撹拌、あるいは1000rpm、5分以内の撹拌で溶解すること。

14.1.5 溶解後、ただちに使用しない場合には、30℃以下で保存し、8時間以内に使用すること。8時間以内に使用しない場合は廃棄すること。また、凍結させないこと。

*__14.1.6__ 21～27ゲージの注射針を装着したシリンジを用いて、投与直前に溶解した薬液を1つのバイアルから成人及び12歳以上の小児の場合は1mL、6歳以上12歳未満の小児の場合は0.4mL採取すること。泡立ちや沈殿が生じるおそれがあるため、操作中に薬液を振らないこと。使用後の残液は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

〈効能共通〉

14.2.1 溶解後の注射液を他の医薬品と混合しないこと。

14.2.2 使用前に目視検査を行い、粒子状物質がなく透明であることを確認する。

14.2.3 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

14.2.4 100mgずつ3ヵ所に分けて投与し、各注射部位は5cm以上離すこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1)皮下投与

健康成人にメポリズマブ250mg[注]を単回皮下投与した時の血漿中濃度推移を以下に示す（図1）（外国人データ）。

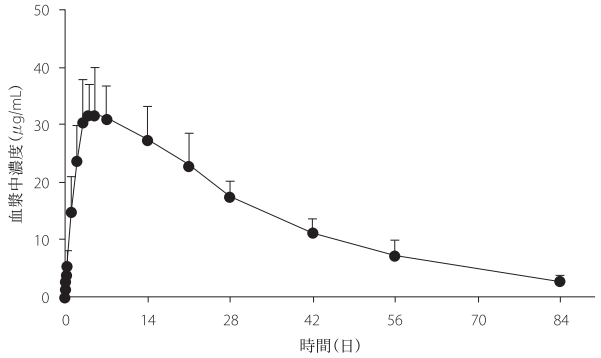


図1 健康成人にメポリズマブ250mgを上腕部に単回皮下投与した時の血漿中メポリズマブ濃度推移（平均値＋SD、12例）

表1 健康成人にメポリズマブ250mgを単回皮下又は静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	皮下投与（上腕部）（12例）	静脈内投与（前腕静脈）（12例）
AUC $_{(0\text{-inf})}$（μg・day/mL）	1238（228）	1557（250）
Cmax（μg/mL）	34.9（7.3）	109（17）
tmax[注1)]（日）	5.0（3.0-14.0）	0.08（0.02-0.2）
$t_{1/2}$（日）	20.4（2.6）	18.5（2.3）

平均値（SD）

注1）中央値（範囲）

(2)静脈内投与

健康成人35例を対象にメポリズマブ10、75、250及び、750mg[注]を単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータを以下に示す（表2）[1)]。

表2 健康成人にメポリズマブを単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	10mg（6例）	75mg（6例）	250mg（7例）	750mg（7例）
AUC $_{(0\text{-inf})}$（μg・day/mL）	54.63（12.27）	493.36（41.07）	1698.66（172.17）	4495.64（413.79）
Cmax（μg/mL）	2.87（0.27）	26.46（1.81）	79.26（11.60）	253.65（28.28）
tmax[注1)]（日）	0.042（1[注2)]）（0.02-0.04）	0.104（2.5[注2)]）（0.04-0.17）	0.042（1[注2)]）（0.02-0.08）	0.021（0.5[注2)]）（0.02-0.33）
$t_{1/2}$（日）	27.43（10.36）	19.80（2.42）	36.14（11.30）	22.65（2.32）
Vss（L）	6.52（0.77）	4.40（0.69）	5.65（1.35）	4.98（0.54）
CL（mL/hr）	7.87（1.68）	6.37（0.55）	6.19（0.63）	7.01（0.74）

平均値（SD）

注1）中央値（範囲）

注2）単位：時間

16.1.2 重症喘息患者

(1)成人及び12歳以上の小児

重症喘息患者にメポリズマブ100mgを4週間ごとに皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表3に示す。

表3 重症喘息患者にメポリズマブ100mgを皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

薬物動態パラメータ	日本人（16例）	外国人（175例）
Cmax ss（ng/mL）	20048.5（5513.72）	17162.3（5014.53）
AUC ss（μg・day/mL）	405.9（145.78）	359.1（121.66）

平均値（SD）

＊(2)6歳以上12歳未満の小児

6～11歳の小児重症喘息患者にメポリズマブ40mg又は100mg[注]を4週間ごとに皮下投与した時の薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表4に示す。

表4 6～11歳の小児重症喘息患者にメポリズマブ40mg又は100mgを皮下投与した時の薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

用法・用量[注1)]	薬物動態パラメータ	日本人	外国人
40mg	Cmax[注2)]（μg/mL）	16.50（2.39）（6例）	18.20（2.25）（17例）
	AUC ss（μg・day/mL）	411.92（72.94）（6例）	478.03（80.99）（20例）
100mg	Cmax[注2)]（μg/mL）	30.50（1例）	27.06（4.08）（9例）
	AUC ss（μg・day/mL）	748.87（1例）	675.78（140.53）（9例）

平均値（SD）

注1）体重が40kg未満の患者に対してはメポリズマブ40mgを、40kg以上の患者に対してはメポリズマブ100mgを4週間ごとに投与した。なお、本剤の承認用量は6歳以上12歳未満の小児気管支喘息では40mgである。

注2）メポリズマブ40mg又は100mgを4週間ごとに3回皮下投与した後のCmax

16.1.3 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメポリズマブ300mgを4週間ごとに皮下投与した時の定常状態における血漿中メポリズマブ濃度を表5に示す。

表5　好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメポリズマブ300mgを皮下投与した時の定常状態における血漿中メポリズマブ濃度（μg/mL）

	投与28週目（トラフ値）	投与29週目
全体集団	32.2（9.98） （66例）	45.5（8.81） （45例）
日本人集団	31.1（6.75） 26.4，28.2，38.9 （3例）	52.0（6.25） 48.0，48.7，59.2 （3例）

上段：平均値（SD）、中段：各症例の血漿中メポリズマブ濃度（日本人集団のみ）、下段：（例数）

16.2 吸収

健康成人にメポリズマブ250mg[注)]を上腕部に単回皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは75%（90%信頼区間：65.6，86.4）であった。上腕部、大腿部又は腹部に単回皮下投与した時、投与部位間の絶対的バイオアベイラビリティの差は小さかった（外国人データ）。

16.4 代謝

メポリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、体内に広く分布する蛋白質分解酵素で分解されると推定される。

注）本剤の承認用量は気管支喘息では成人及び12歳以上の小児で100mg、6歳以上12歳未満の小児で40mg、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では300mgである。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（成人及び12歳以上の小児）

12歳以上の重症喘息患者（高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しているが喘息増悪をきたす患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/μL以上の患者、又は過去12ヵ月間に300/μL以上が認められた患者）576例（日本人患者50例を含む）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、既存治療に上乗せして本剤100mgを4週間ごとに皮下投与した時の32週間の投与期間における喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化）の頻度を評価した[2)]。その結果、喘息増悪の頻度は本剤100mg群において0.83回/年、プラセボ群において1.74回/年であり、本剤100mg群はプラセボ群に比し有意に増悪頻度が少なかった（表1）。また、組入れ時及び投与開始時における血中好酸球数別の部分集団解析結果は表2及び表3の通りであった。[5.2参照]

本試験の治験薬投与期間における副作用発現頻度は、本剤100mg群で20%（39/194例）であった。主な副作用は、注射部位反応7%（14/194例）、頭痛4%（8/194例）及び疲労2%（4/194例）であった。

表1　喘息増悪の頻度

	本剤100mg群	プラセボ群
症例数	194	191
喘息増悪発現例数（割合）、件数	64（0.33）、116	105（0.55）、216
喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.83	1.74
プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]、p値[注1)]	0.47［0.35，0.64］、p<0.001	

注1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV$_1$の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2）本剤100mg群/プラセボ群

表2　組入れ時（投与開始1～6週間前）における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

		本剤100mg群（194例）	プラセボ群（191例）
150/μL未満	症例数	35	21
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	1.20	1.31
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.91 ［0.44，1.90］	
150/μL以上、300/μL未満	症例数	49	59
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.62	1.28
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.48 ［0.27，0.86］	
300/μL以上、500/μL未満	症例数	45	48
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.78	1.63
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.48 ［0.26，0.89］	
500/μL以上	症例数	61	60
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.47	2.26
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.21 ［0.12，0.36］	

注1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV$_1$の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2）本剤100mg群/プラセボ群

表3　投与開始時における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

		本剤100mg群（194例）	プラセボ群（191例）
150/μL未満	症例数	39	32
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	1.15	1.92
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.60 ［0.32，1.13］	
150/μL以上、300/μL未満	症例数	53	51
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.67	1.02
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.66 ［0.34，1.29］	
300/μL以上、500/μL未満	症例数	34	40
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.80	1.66
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.48 ［0.23，1.00］	
500/μL以上	症例数	66	66
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.54	2.11
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.25 ［0.15，0.43］	

注1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV$_1$の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2）本剤100mg群/プラセボ群

＊17.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（6歳以上12歳未満の小児）

6～11歳の小児重症喘息患者（高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しているが喘息増悪をきたす患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/μL以上の患者、又は過去12ヵ月間に300/μL以上が認められた患者）36例（日本人患者7例を含む）を対象に実施した非対照非盲検試験において、既存治療に上乗せして本剤[注1),注2)]を4週間ごとに12週間皮下投与した。8週間の休薬後、30例（日本人患者7例を含む）を対象に本剤[注1),注3)]を52週間皮下投与した。52週間の投与期間における喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化）の頻度（回/年［95%信頼区間］）は、試験開始前12ヵ月間の発現回数（平均値）[注4)]3.5回/年に対して1.09回/年［0.63，1.89］であった。[5.2参照]

52週間の投与期間における副作用発現頻度は、本剤群全体で27%（8/30例）であった。主な副作用は、頭痛13%（4/30例）、上腹部痛10%（3/30例）及び発熱7%（2/30例）であった[注1)]。

注1）本剤の承認用量は6歳以上12歳未満の小児では40mgである。

注2）初回投与時に体重が40kg未満の患者（26例）に対しては本剤40mgを、40kg以上の患者（10例）に対しては本剤100mgを投与した。

注3）8週間の休薬後に体重が40kg未満の患者（16例）に対しては本剤40mgを、40kg以上の患者（10例）に対しては本剤100mgを投与した。ただし、来院ごとに体重を測定し、体重が40kgを超えた患者（4例）には、以降の投与量を100mgとした。

注4）全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息増悪の回数と定義した。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

18歳以上の再燃又は難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者136名（日本人患者6例を含む）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、経口ステロイド薬（プレドニゾロン換算で7.5～50mg/日）[注1)]に追加[注2)]して本剤300mgを4週間ごとに52週間皮下投与した[3)]。その結果、プラセボ群に比べ本剤300mg群で累積寛解維持期間が有意に長く（表4）、また投与36週時及び48週時の両時点において寛解状態にあった症例の割合は有意に高かった（表5）。投与期間最後の4週間における経口ステロイド薬の平均1日用量は、本剤300mg群でプラセボ群よりも有意に低く、0mgとなった症例は本剤300mg群18%（12/68例）、プラセボ群3%（2/68例）であった。[7.参照]

本試験の治験薬投与期間及び後観察期間（8週間）における副作用発現頻度は、本剤300mg群で51%（35/68例）であった。主な副作用は、注射部位反応10%（7/68例）、頭痛7%（5/68例）、無力症及び気道感染各6%（各4/68例）であった。

注1）経口ステロイド薬は、医師の判断で投与開始4週以降に適宜減量することと設定した。

注2）免疫抑制剤（シクロホスファミドを除く）は、併用可能とされた。

表4　累積寛解維持期間

	本剤300mg群 （68例）	プラセボ群 （68例）
累積寛解維持期間 注1) 別の症例数（割合）		
0週	32（47%）	55（81%）
0週超～12週未満	8（12%）	8（12%）
12週～24週未満	9（13%）	3（4%）
24週～36週未満	10（15%）	0
36週以上	9（13%）	2（3%）
プラセボ群に対するオッズ比 注2) [95%信頼区間] 注3) p値 注3)	5.91 [2.68，13.03] p<0.001	

注1）52週間の投与期間のうちバーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）が0、かつ経口ステロイド薬の平均1日用量が4mg以下の寛解状態にあった週数の累積期間
注2）本剤300mg群/プラセボ群
注3）ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量とした順序カテゴリカルデータに対する比例オッズ回帰モデル

表5　投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

	本剤300mg群 （68例）	プラセボ群 （68例）
寛解状態であった症例数（割合） 注1)	22 （32%）	2 （3%）
プラセボ群に対するオッズ比 注2) [95%信頼区間] 注3) p値 注3)	16.74 [3.61，77.56] p<0.001	

注1）BVASが0、かつ経口ステロイド薬の1日用量が4mg以下の場合を寛解と定義し、投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合
注2）本剤300mg群/プラセボ群
注3）ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル

18．薬効薬理

18.1 作用機序

メポリズマブはヒトインターロイキン-5（IL-5）に対して特異的に結合し、好酸球の細胞表面に発現しているIL-5受容体α鎖へのIL-5結合を阻害することにより、IL-5の好酸球増殖作用を抑制する。

18.2 好酸球に対する作用

メポリズマブの投与により、カニクイザルのアスカリス抗原誘発喘息モデルにおいて血中及び気管支肺胞洗浄液中の好酸球数が減少した[4]。また、本剤の投与により、重症喘息患者において血中好酸球数及び誘発喀痰中好酸球比率が減少した[2),5),6)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メポリズマブ（遺伝子組換え）
Mepolizumab（Genetical Recombination）
本　　質：メポリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。メポリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。メポリズマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び220個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。
分　子　式：$C_{6476}H_{10084}N_{1732}O_{2028}S_{46}$（糖鎖部分を含まない）
分　子　量：約149,000

20．取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。また、外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

21.2 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

1バイアル

23．主要文献

1）Tsukamoto N，et al.：Clin Pharmacology in Drug Development. 2016；5（2）：102-108
2）Ortega H，et al.：N Engl J Med. 2014；371（13）：1198-207
3）Wechsler ME，et al.：N Engl J Med. 2017；376（20）：1921-1931
4）Hart TK，et al.：J Allergy Clin Immunol. 2001；108：250-7
5）Bel E，et al.：N Engl J Med. 2014；371（13）：1189-97
6）Pavord ID，et al.：Lancet. 2012；380：651-9

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-561-047（24時間受付）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ･スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１
http://jp.gsk.com

最新の添付文書を参照すること

＊2021年4月改訂（第2版）
2020年3月作成（第1版）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
87229

ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体
メポリズマブ（遺伝子組換え）製剤

ヌーカラ皮下注100mgシリンジ
ヌーカラ皮下注100mgペン

NUCALA solution for s.c. injection

規制区分：
生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	シリンジ	ペン
承認番号	30200AMX00450	30200AMX00451
販売開始	2020年5月	

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

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ヌーカラ皮下注100mg シリンジ	ヌーカラ皮下注100mg ペン
有効成分	1シリンジ又は1ペン（1mL）中 メポリズマブ（遺伝子組換え） 100mg	
添加剤	精製白糖 120.0mg リン酸水素二ナトリウム七水和物 4.16mg クエン酸水和物 0.95mg ポリソルベート80 0.20mg エデト酸ナトリウム水和物 0.019mg	

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。メポリズマブ（遺伝子組換え）のセルバンクの培養に使用する培地成分の製造において、ブタ由来成分（カルボキシペプチダーゼB）及びウシの膵臓由来成分（トリプシン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	ヌーカラ皮下注100mg シリンジ	ヌーカラ皮下注100mg ペン
剤形・性状	無色～微黄色又は微褐色の液	
pH	6.0～6.6	
浸透圧	415～615mOsm/kg	

4．効能又は効果

○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
○既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

5．効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

5.1 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。

5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

5.3 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ので、急性の発作に対しては使用しないこと。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

5.4 過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。

6．用法及び用量

〈気管支喘息〉
通常、成人及び12歳以上の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回100mgを4週間ごとに皮下に注射する。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉
通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週間ごとに皮下に注射する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉
本剤とシクロホスファミドを併用投与した場合の安全性は確認されていない。[17.1.2参照]

8．重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）と結合し、IL-5の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。[9.1.1参照]

8.3 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。

8.4 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化が現れることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

＊8.5 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。適用後、本剤による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る可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止し医療施設に連絡するよう患者に指導し、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 蠕虫類に感染している患者
本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。[8.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルではメポリズマブが胎盤を通過することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。サルではメポリズマブが乳汁中へわずかに移行することが報告されている。

9.7 小児等

〈気管支喘息〉
9.7.1 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉
9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		過敏症反応（蕁麻疹、血管浮腫、発疹、気管支痙攣、低血圧）		
感染症			下気道感染症、咽頭炎、尿路感染	
精神神経系	頭痛			
呼吸器			鼻閉	
胃腸障害			上腹部痛	
皮膚			湿疹	
筋骨格系				背部痛
全身障害			発熱	
投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感）			

注）凍結乾燥注射剤における発現頻度。

14. 適用上の注意

＊14.1 薬剤交付時の注意

患者には本剤に添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 投与前に室温で最低30分放置する。

14.2.2 開封後、8時間以内に投与する。8時間以内に投与しなかった場合は廃棄すること。

14.3 薬剤投与時の注意

〈効能共通〉

14.3.1 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。

14.3.2 本剤は1回使用の製剤であり、1回に全量を使用し再使用しないこと。使用後は針が格納されるため、分解しないこと。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

14.3.3 100mgずつ3ヵ所に分けて投与し、各注射部位は5cm以上離すこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1)液剤（皮下投与）

健康成人に液剤であるヌーカラ皮下注100mgシリンジ及びヌーカラ皮下注100mgペンをそれぞれ単回皮下投与した時の血漿中メポリズマブ濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す（外国人データ）。

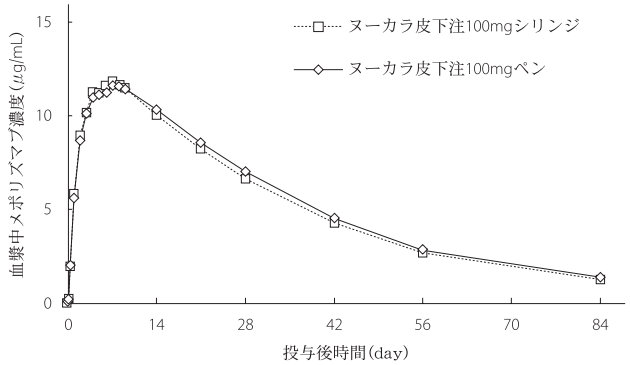


図1 健康成人にメポリズマブ100mgを単回皮下投与した時の血漿中メポリズマブ濃度推移（平均値）

表1 健康成人にメポリズマブ100mgを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ヌーカラ皮下注100mgシリンジ（80例）	ヌーカラ皮下注100mgペン（79例）
$AUC_{0\text{-}t}$（μg・day/mL）	432.45（117.841）	446.76（101.053）
Cmax（μg/mL）	12.55（3.427）	12.40（3.094）
tmax[注1)]（日）	7.06（1.9-14.0）	7.05（2.9-21.0）
$t_{1/2}$（日）	22.40（4.843）	22.90（4.896）

平均値（SD）

注1）中央値（範囲）

(2)凍結乾燥注射剤（皮下投与）

健康成人にメポリズマブ250mg[注]を単回皮下投与した時の血漿中濃度推移を以下に示す（図2）（外国人データ）。

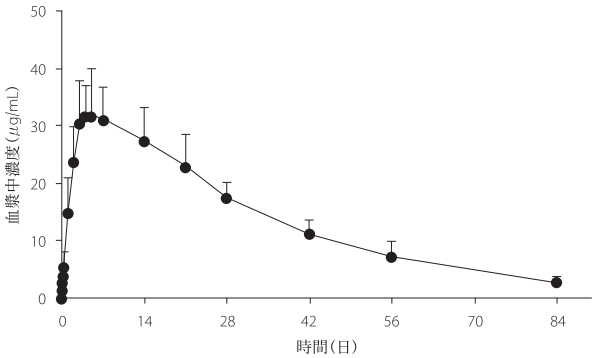


図2 健康成人にメポリズマブ250mgを上腕部に単回皮下投与した時の血漿中メポリズマブ濃度推移（平均値＋SD、12例）

表2 健康成人にメポリズマブ250mgを単回皮下又は静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	皮下投与（上腕部）（12例）	静脈内投与（前腕静脈）（12例）
$AUC_{(0\text{-}inf)}$（μg・day/mL）	1238（228）	1557（250）
Cmax（μg/mL）	34.9（7.3）	109（17）
tmax[注1)]（日）	5.0（3.0-14.0）	0.08（0.02-0.2）
$t_{1/2}$（日）	20.4（2.6）	18.5（2.3）

平均値（SD）

注1）中央値（範囲）

(3)凍結乾燥注射剤（静脈内投与）

健康成人35例を対象にメポリズマブ10、75、250及び、750mg[注]を単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータを以下に示す（表3）[1)]。

表3 健康成人にメポリズマブを単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	10mg（6例）	75mg（6例）	250mg（7例）	750mg（7例）
$AUC_{(0\text{-}inf)}$（μg・day/mL）	54.63（12.27）	493.36（41.07）	1698.66（172.17）	4495.64（413.79）
Cmax（μg/mL）	2.87（0.27）	26.46（1.81）	79.26（11.60）	253.65（28.28）
tmax[注1)]（日）	0.042（1[注2)]）（0.02-0.04）	0.104（2.5[注2)]）（0.04-0.17）	0.042（1[注2)]）（0.02-0.08）	0.021（0.5[注2)]）（0.02-0.33）
$t_{1/2}$（日）	27.43（10.36）	19.80（2.42）	36.14（11.30）	22.65（2.32）
Vss（L）	6.52（0.77）	4.40（0.69）	5.65（1.35）	4.98（0.54）
CL（mL/hr）	7.87（1.68）	6.37（0.55）	6.19（0.63）	7.01（0.74）

平均値（SD）

注1）中央値（範囲）

注2）単位：時間

16.1.2 重症喘息患者

重症喘息患者にメポリズマブ100mgを4週間ごとに皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表4に示す。

表4 重症喘息患者にメポリズマブ100mgを皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

薬物動態パラメータ	日本人（16例）	外国人（175例）
Cmax ss（ng/mL）	20048.5（5513.72）	17162.3（5014.53）
AUC ss（μg・day/mL）	405.9（145.78）	359.1（121.66）

平均値（SD）

16.1.3 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメポリズマブ300mgを4週間ごとに皮下投与した時の定常状態における血漿中メポリズマブ濃度を表5に示す。

表5　好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメポリズマブ300mgを皮下投与した時の定常状態における血漿中メポリズマブ濃度（μg/mL）

	投与28週目（トラフ値）	投与29週目
全体集団	32.2（9.98）（66例）	45.5（8.81）（45例）
日本人集団	31.1（6.75） 26.4，28.2，38.9（3例）	52.0（6.25） 48.0，48.7，59.2（3例）

上段：平均値（SD）、中段：各症例の血漿中メポリズマブ濃度（日本人集団のみ）、下段：（例数）

16.1.4 相対的バイオアベイラビリティ

健康成人に液剤であるヌーカラ皮下注100mgシリンジ、ヌーカラ皮下注100mgペン及び凍結乾燥注射剤であるヌーカラ皮下注用100mgをそれぞれ単回皮下投与した。その結果、ヌーカラ皮下注100mgシリンジ及びヌーカラ皮下注100mgペンの最高血漿中濃度（Cmax）及び最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）のヌーカラ皮下注用100mgに対する比（90%信頼区間）は表6の通りであり、90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準である0.8～1.25の範囲内であった（外国人データ）。

表6　健康成人にヌーカラ皮下注100mgシリンジ、ヌーカラ皮下注100mgペン及びヌーカラ皮下注用100mgを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータの比

	Cmax	$AUC_{0\text{-}t}$
ヌーカラ皮下注100mgシリンジ	1.06（0.99，1.12）	1.04（0.97，1.12）
ヌーカラ皮下注100mgペン	1.04（0.98，1.11）	1.08（1.01，1.15）

幾何平均値の比（90%信頼区間）

16.2 吸収

健康成人にメポリズマブ250mg[注]を上腕部に単回皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは75%（90%信頼区間：65.6，86.4）であった。上腕部、大腿部又は腹部に単回皮下投与した時、投与部位間の絶対的バイオアベイラビリティの差は小さかった（外国人データ）。

16.4 代謝

メポリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、体内に広く分布する蛋白質分解酵素で分解されると推定される。

注）本剤の承認用量は気管支喘息では100mg、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では300mgである。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

12歳以上の重症喘息患者（高用量の吸入ステロイド薬及びその他の長期管理薬を併用しているが喘息増悪をきたす患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/μL以上の患者、又は過去12ヵ月間に300/μL以上が認められた患者）576例（日本人患者50例を含む）を対象にメポリズマブ凍結乾燥注射剤を用いて実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、既存治療に上乗せしてメポリズマブ100mgを4週間ごとに皮下投与した時の32週間の投与期間における喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療、入院、又は救急外来受診を必要とする喘息症状の悪化）の頻度を評価した[2)]。その結果、喘息増悪の頻度はメポリズマブ100mg群において0.83回/年、プラセボ群において1.74回/年であり、メポリズマブ100mg群はプラセボ群に比し有意に増悪頻度が少なかった（表1）。また、組入れ時及び投与開始時における血中好酸球数別の部分集団解析結果は表2及び表3の通りであった。[5.2参照]

本試験の治験薬投与期間における副作用発現頻度は、メポリズマブ100mg群で20%（39/194例）であった。主な副作用は、注射部位反応7%（14/194例）、頭痛4%（8/194例）及び疲労2%（4/194例）であった。

表1　喘息増悪の頻度

	メポリズマブ100mg群	プラセボ群
症例数	194	191
喘息増悪発現例数（割合）、件数	64（0.33）、116	105（0.55）、216
喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.83	1.74
プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］、p値[注1)]	0.47［0.35，0.64］、p<0.001	

注1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV_1の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2）メポリズマブ100mg群/プラセボ群

表2　組入れ時（投与開始1～6週間前）における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

		メポリズマブ100mg群（194例）	プラセボ群（191例）
150/μL未満	症例数	35	21
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	1.20	1.31
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.91［0.44，1.90］	
150/μL以上、300/μL未満	症例数	49	59
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.62	1.28
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.48［0.27，0.86］	
300/μL以上、500/μL未満	症例数	45	48
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.78	1.63
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.48［0.26，0.89］	
500/μL以上	症例数	61	60
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.47	2.26
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.21［0.12，0.36］	

注1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV_1の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2）メポリズマブ100mg群/プラセボ群

表3　投与開始時における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

		メポリズマブ100mg群（194例）	プラセボ群（191例）
150/μL未満	症例数	39	32
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	1.15	1.92
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.60［0.32，1.13］	
150/μL以上、300/μL未満	症例数	53	51
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.67	1.02
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.66［0.34，1.29］	
300/μL以上、500/μL未満	症例数	34	40
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.80	1.66
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.48［0.23，1.00］	
500/μL以上	症例数	66	66
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.54	2.11
	プラセボ群に対する比[注2)]［95%信頼区間[注1)]］	0.25［0.15，0.43］	

注1）投与期間の対数をオフセット変数、投与群、地理的地域、ベースライン時のFEV_1の予測値に対する割合、経口ステロイド薬の併用の有無及び治験開始前1年間における喘息増悪の頻度を共変量とし、負の2項確率分布を仮定した一般化線形モデル

注2）メポリズマブ100mg群/プラセボ群

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

18歳以上の再燃又は難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者136名（日本人患者6例を含む）を対象にメポリズマブ凍結乾燥注射剤を用いて実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、経口ステロイド薬（プレドニゾロン換算で7.5～50mg/日）[注1)]に追加[注2)]してメポリズマブ300mgを4週間ごとに52週間皮下投与した[3)]。その結果、プラセボ群に比べメポリズマブ300mg群で累積寛解維持期間が有意に長く（表4）、また投与36週時及び48週時の両時点において寛解状態にあった症例の割合は有意に高かった（表5）。投与期間最後の4週間における経口ステロイド薬の平均1日用量は、メポリズマブ300mg群でプラセボ群よりも有意に低く、0mgとなった症例はメポリズマブ300mg群18%（12/68例）、プラセボ群3%（2/68例）であった。[7.参照]

本試験の治験薬投与期間及び後観察期間（8週間）における副作用発現頻度は、メポリズマブ300mg群で51%（35/68例）であった。主な副作用は、注射部位反応10%（7/68例）、頭痛7%（5/68例）、無力症及び気道感染各6%（各4/68例）であった。

注1）経口ステロイド薬は、医師の判断で投与開始4週以降に適宜減量することと設定した。

注2）免疫抑制剤（シクロホスファミドを除く）は、併用可能とされた。

表4　累積寛解維持期間

	メポリズマブ 300mg群 (68例)	プラセボ群 (68例)
累積寛解維持期間 注1) 別の症例数（割合）		
0週	32（47%）	55（81%）
0週超～12週未満	8（12%）	8（12%）
12週～24週未満	9（13%）	3（4%）
24週～36週未満	10（15%）	0
36週以上	9（13%）	2（3%）
プラセボ群に対するオッズ比 注2) [95%信頼区間] 注3) p値 注3)	5.91 [2.68，13.03] p<0.001	

注1）52週間の投与期間のうちバーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）が0、かつ経口ステロイド薬の平均1日用量が4mg以下の寛解状態にあった週数の累積期間
注2）メポリズマブ300mg群/プラセボ群
注3）ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量とした順序カテゴリカルデータに対する比例オッズ回帰モデル

表5　投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

	メポリズマブ 300mg群 (68例)	プラセボ群 (68例)
寛解状態であった症例数（割合） 注1)	22（32%）	2（3%）
プラセボ群に対するオッズ比 注2) [95%信頼区間] 注3) p値 注3)	16.74 [3.61，77.56] p<0.001	

注1）BVASが0、かつ経口ステロイド薬の1日用量が4mg以下の場合を寛解と定義し、投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合
注2）メポリズマブ300mg群/プラセボ群
注3）ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル

18．薬効薬理

18.1 作用機序

メポリズマブはヒトインターロイキン-5（IL-5）に対して特異的に結合し、好酸球の細胞表面に発現しているIL-5受容体α鎖へのIL-5結合を阻害することにより、IL-5の好酸球増殖作用を抑制する。

18.2 好酸球に対する作用

メポリズマブの投与により、カニクイザルのアスカリス抗原誘発喘息モデルにおいて血中及び気管支肺胞洗浄液中の好酸球数が減少した[4]。また、メポリズマブの投与により、重症喘息患者において血中好酸球数及び誘発喀痰中好酸球比率が減少した[2),5),6)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メポリズマブ（遺伝子組換え）
Mepolizumab（Genetical Recombination）
本　　質：メポリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-5抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。メポリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。メポリズマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び220個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。
分　子　式：$C_{6476}H_{10084}N_{1732}O_{2028}S_{46}$（糖鎖部分を含まない）
分　子　量：約149,000

20．取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。冷蔵庫から取り出した場合は、室温（30℃以下）で外箱に入れたまま保存し、7日以内に使用すること。また、外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

21.2 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

〈ヌーカラ皮下注100mgシリンジ〉
1シリンジ
〈ヌーカラ皮下注100mgペン〉
1ペン

23．主要文献

1）Tsukamoto N，et al.：Clin Pharmacology in Drug Development. 2016；5（2）：102-108
2）Ortega H，et al.：N Engl J Med. 2014；371（13）：1198-207
3）Wechsler ME，et al.：N Engl J Med. 2017；376（20）：1921-1931
4）Hart TK，et al.：J Allergy Clin Immunol. 2001；108：250-7
5）Bel E，et al.：N Engl J Med. 2014；371（13）：1189-97
6）Pavord ID，et al.：Lancet. 2012；380：651-9

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-561-047（24時間受付）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂 1－8－1
http://jp.gsk.com

最新の添付文書を参照すること

＊＊2021年8月改訂（第3版）
＊2021年7月改訂

貯法：2～8℃に保存

有効期間：4年

日本標準商品分類番号
87229、87449

気管支喘息治療剤
季節性アレルギー性鼻炎治療剤
慢性蕁麻疹治療剤
（ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤）
オマリズマブ（遺伝子組換え）注射用凍結乾燥製剤

ゾレア®皮下注用75mg
ゾレア®皮下注用150mg
Xolair® for s.c. injection

	75mg	150mg
承認番号	22400AMX 01381000	22300AMX 01262000
販売開始	2012年11月	2009年3月

＊（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

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

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	ゾレア皮下注用75mg	ゾレア皮下注用150mg
有効成分	オマリズマブ（遺伝子組換え）129.6mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水0.9mLに溶解した溶液0.6mL中に含まれる量は75mgである。※	オマリズマブ（遺伝子組換え）202.5mg ただし、本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mL中に含まれる量は150mgである。※
添加剤	精製白糖 93.1mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.8mg L-ヒスチジン 1.2mg ポリソルベート20 0.3mg	精製白糖 145.5mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 2.8mg L-ヒスチジン 1.8mg ポリソルベート20 0.5mg

本剤の有効成分であるオマリズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるヒト化マウスモノクローナル抗体である。オマリズマブ（遺伝子組換え）の製造工程において、ブタペプトン（胃）を使用している。

※本剤溶解後の溶液は粘性があるため、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから75mg又は150mgをそれぞれ注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	ゾレア皮下注用75mg	ゾレア皮下注用150mg
性状	白色の塊で、溶解後は、無色～微黄色で、澄明又はわずかに混濁した液	
pH	5.8～6.5（溶解後）	
浸透圧	273～455mmol/kg（溶解後）	

4．効能又は効果
○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
＊○季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る）注）
○特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）
注）最適使用推進ガイドライン対象

5．効能又は効果に関連する注意
〈気管支喘息〉
5.1 高用量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定せず、通年性吸入抗原に対して陽性を示し、体重及び初回投与前血清中総IgE濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす場合に本剤を追加して投与すること。
症状が安定しないとは、下記の症状のいずれかが改善しないことを示す。

成人の場合
・喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下（$FEV_{1.0}$が予測正常値に対し80%未満）
・毎日喘息症状が観察される
・週1回以上夜間症状が観察される

小児の場合
・毎日喘息症状が観察される
・週1回以上夜間症状が観察される
・週1回以上日常生活が障害される

〈季節性アレルギー性鼻炎〉
5.2 最新のガイドライン等を参考に、以下のいずれにも該当する患者に、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬に追加して投与すること。[17.1.5参照]
・原因となる花粉抗原に対して血清特異的IgE抗体検査等で陽性を示す
・過去の治療において、花粉抗原の除去と回避を行ったうえで、鼻噴霧用ステロイド薬とケミカルメディエーター受容体拮抗薬を併用しても、重症又は最重症のアレルギー性鼻炎症状が認められた
・体重及び初回投与前血清中総IgE濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす

〈特発性の慢性蕁麻疹〉
5.3 食物、物理的刺激等の蕁麻疹の症状を誘発する原因が特定されず、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬の増量等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に本剤を追加して投与すること。

6．用法及び用量
〈気管支喘息〉
通常、オマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～600mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

〈季節性アレルギー性鼻炎〉
通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～600mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

®登録商標

投与量換算表（1回投与量）
4週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度（IU/mL）	体重（kg）									
	≥20～25	>25～30	>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150
≥30～100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
>100～200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg
>200～300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>300～400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg		
>400～500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg				
>500～600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg					
>600～700	300 mg		450 mg	600 mg						
>700～800	4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること									
>800～900										
>900～1,000										
>1,000～1,100										
>1,100～1,200										
>1,200～1,300										
>1,300～1,500										

2週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度（IU/mL）	体重（kg）									
	≥20～25	>25～30	>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150
≥30～100	2週間毎投与の表に該当しない場合には4週間毎投与の表に従い投与すること									
>100～200										
>200～300										375 mg
>300～400									450 mg	525 mg
>400～500							375 mg	375 mg	525 mg	600 mg
>500～600						375 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>600～700		225 mg			375 mg	450 mg	450 mg	525 mg		
>700～800	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	450 mg	525 mg	600 mg		
>800～900	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg			
>900～1,000	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg				
>1,000～1,100	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	600 mg	投与不可				
>1,100～1,200	300 mg	300 mg	450 mg	525 mg	600 mg					
>1,200～1,300	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg						
>1,300～1,500	300 mg	375 mg	525 mg	600 mg						

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である0.008mg/kg/［IU/mL］以上（2週間間隔皮下投与時）又は0.016mg/kg/［IU/mL］以上（4週間間隔皮下投与時）となるよう投与量が設定されている。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週間毎に皮下に注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈気管支喘息、季節性アレルギー性鼻炎〉

7.1 投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。

7.2 本剤投与中に大幅に体重が変化した場合には、本剤の臨床推奨用量が投与されない可能性があるので、投与量換算表に基づいて投与量並びに投与間隔を再設定すること。特に小児では、成長に伴う体重の増加に注意すること。

7.3 本剤投与によりIgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇するので本剤投与中に測定した血清中総IgE濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。また、本剤投与中止後1年間は血清中総IgE濃度の上昇が持続する場合があるので、1年未満に投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中総IgE濃度に基づいて用量を設定すること。ただし、本剤の投与中断期間が1年以上の場合は、血清中総IgE濃度を再測定してもよい。［12.参照］

7.4 本剤投与中に喘息又は季節性アレルギー性鼻炎の症状の改善が認められた場合においても、投与量換算表により設定された投与量を変更しないこと。

〈気管支喘息〉

7.5 用法及び用量どおり、16週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

7.6 本剤投与が必要な季節性アレルギー性鼻炎に係る原因花粉抗原の飛散時期にのみ投与すること。なお、日本人を対象とした臨床試験において、本剤の12週以降の使用経験は無いため、12週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。また、症状発現初期に投与を開始することが望ましい。［15.1.5、17.1.5、18.2参照］

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

7.7 日本人を対象とした臨床試験において、本剤の12週以降の使用経験は無いため、12週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。特に、用法及び用量どおり、12週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。［15.1.6、17.1.6参照］

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与は、各適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

8.2 本剤投与後にショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。［11.1.1、15.1.1参照］

8.3 本剤投与中に、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss症候群）があらわれることがあり、これらの多くは経口ステロイド剤の減量・中止時に発現している。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化（肺の浸潤等）、心臓合併症（心筋炎等）、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。

8.4 本剤の投与中止により、通常、遊離IgE濃度及び症状が治療前の状態に戻る。

8.5 本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること。

8.6 本剤はIgEと複合体を形成し、遊離IgEを減少させる。IgEは寄生虫感染に対する宿主防御機能に関与する因子の1つと考えられていることから、寄生虫感染のリスクが高い地域に旅行する場合には注意すること。

8.7 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤投与中止・終了後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

〈気管支喘息〉

8.8 本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分説明しておく必要がある。

8.9 本剤を投与中、大発作をみた場合は気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。

8.10 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド薬の減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 6歳以上の小児を対象とした臨床試験において、頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。

〈季節性アレルギー性鼻炎、特発性の慢性蕁麻疹〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等があらわれることがある。本剤投与後2時間以内に発現することが多いが、2時間以上経過してから発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。[8.2、15.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	—	—	鼻咽頭炎	上気道感染、咽頭炎、副鼻腔炎、寄生虫感染、尿路感染
血液	—	—	血小板数減少	出血
神経系障害	—	頭痛	傾眠、めまい	錯感覚、失神
血管障害	—	—	潮紅	起立性低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	—	—	咳嗽、アレルギー性気管支痙攣、喉頭浮腫
胃腸障害	—	—	消化不良、悪心	下痢、上腹部痛
過敏症	—	蕁麻疹	そう痒症、発疹	血管浮腫、血清病[注]
皮膚	—	—	—	光線過敏、脱毛
筋骨格系	—	—	四肢痛、筋骨格痛	関節痛、筋痛、関節腫脹
全身障害	—	—	熱感、疲労、腕の腫脹、発熱、けん怠感	体重増加、インフルエンザ様疾患
注射部位	紅斑、腫脹	そう痒感、疼痛、出血、熱感、硬結	発疹、腫瘤、浮腫、蕁麻疹、しびれ感、不快感	—

注）Ⅲ型過敏反応であり、関節炎及び関節痛、発疹（蕁麻疹又はその他の発疹）、発熱及びリンパ節腫脹を特徴とする。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は血中IgEと複合体を形成するため、IgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇する。従って、本剤投与中のIgE測定値を、気管支喘息及び季節性アレルギー性鼻炎の用法・用量の再設定には用いないこと。また、高IgE血症を示す疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等）の診断やアレルギー性の喘息の治療効果の診断の根拠として用いないこと。[7.3参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製前の準備

投与量が150mgを超える場合は投与液量一覧表を参考に、複数のバイアルを使用する。この場合、必要数の注射筒及び注射針（18ゲージ、25ゲージ）を用意すること。

14.1.2 調製方法

本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。

(1) 溶解時には以下の点に留意すること。

・18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて、1バイアルあたり日局注射用水を75mgバイアルの場合0.9mL、150mgバイアルの場合1.4mLを採取し、バイアル内の粉末にかかるように注入し、バイアルを立てた状態で約1分間渦を描くように回転させる。この間バイアルは振ったりせず静かに回し、泡が立たないようにすること。

・次いで約5分毎に5～10秒間バイアルを回し、完全に粉末を溶解させる。

・溶解には約15～20分程度を要するが、20分以上かかる場合もある。その場合、溶液中にゲル状の粒子が見えなくなるまで約5分毎に5～10秒間バイアルを回す操作を繰り返す。40分以内に溶解しない場合には使用しないこと。また、溶解時に泡立ちが見られることがある。

(2) 溶解後は出来るだけ速やかに使用すること。直ちに使用しない場合は、2～8℃で保存し、8時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

14.2.2 下記投与液量一覧表を参考に、必要バイアル数を溶解し、投与に必要な総投与液量を18ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて採取する。

75mgバイアル：本剤1バイアルを日局注射用水0.9mLに溶解した溶液0.6mLがオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量75mgに相当する。

150mgバイアル：本剤1バイアルを日局注射用水1.4mLに溶解した溶液1.2mLがオマリズマブ（遺伝子組換え）の投与量150mgに相当する。

14.2.3 採取後25ゲージの注射針に交換し、皮下注射する。溶液は粘性があるため、注射するのに5～10秒を要する場合がある。

14.2.4 1回につき1.2mL（150mg）を超えて投与する場合には、1箇所あたり1.2mLを超えないように部位を分けて投与すること。

投与液量一覧表

オマリズマブ（遺伝子組換え）投与量	必要バイアル数の例（組み合わせはこの限りではない）		総投与液量
	75mgバイアル	150mgバイアル	
75mg	1本	—	0.6mL
150mg	—	1本	1.2mL
225mg	1本	1本	1.8mL
300mg	—	2本	2.4mL
375mg	1本	2本	3.0mL
450mg	—	3本	3.6mL
525mg	1本	3本	4.2mL
600mg	—	4本	4.8mL

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

＊＊**15.1.1** 国内臨床試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、気管支喘息患者を対象とした海外臨床試験において報告されており、発現頻度は成人で0.1%（7例/5,367例）、小児で0.2%（1例/624例）であった。また、海外市販後の自発報告において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の発現頻度は、少なくとも0.2%と推定され、そのうち発現時間別では約30%が本剤投与2時間以降に発現しており、市販後データ及び海外文献報告において、投与回数別では約70%が本剤投与3回目以内に発現していた[1,2]。[8.2、11.1.1参照]

15.1.2 悪性腫瘍の発現頻度は、国内及び海外の無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群4,254例で4.14例/1,000人・年（14例/3,382人・年）、対照群3,178例で4.45例/1,000人・年（11例/2,474人・年）であった（発現頻度比：0.93［95%信頼区間：0.39、2.27］）。また、5年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で16.01件/1,000人・年（295件/18,426人・年）、対照群2,829例で19.07件/1,000人・年（190件/9,963人・年）であった（発現頻度比：0.84［95%信頼区間：0.62、1.13］）。なお、本剤を悪性腫瘍のリスクが高い患者（例：高齢者、喫煙者）に使用した場合の影響は不明である。本剤のがん原性試験は、一般的にがん原性試験に使用されるマウス及びラットのIgEと結合しないことから、実施されていない。

15.1.3 動脈血栓塞栓イベントの発現頻度は、国内及び海外の投与期間8週間以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群3,342例で2.69例/1,000人・年（5例/1,856人・年）、対照群2,895例で2.38例/1,000人・年（4例/1,680人・年）であった（発現頻度比：1.13［95%信頼区間：0.24、5.71］）。内訳は、本剤群で心筋梗塞が2例、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作がそれぞれ1例、対照群で心血管死が3例、不安定狭心症が1例であった。また、5年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で7.52件/1,000人・年（115件/15,286人・年）、対照群2,829例で5.12件/1,000人・年（51件/9,963人・年）であり、ベースラインの心血管危険因子で調整した多変量解析では、ハザード比1.32［95%信頼区間：0.91、1.91］であった。

15.1.4 気管支喘息患者を対象とした本剤の臨床試験は、国内成人臨床試験で48週間、国内小児臨床試験で24週間、海外成人臨床試験で5年間、海外小児臨床試験で3年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.5 スギ花粉症患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び12歳以上の小児を対象として12週間の期間で実施されており、この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。［7.6、17.1.5参照］

15.1.6 特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び12歳以上の小児を含む臨床試験で12週間、海外の成人及び12歳以上の小児の臨床試験で最長24週間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。［7.7、17.1.6参照］

15.1.7 本剤投与により、抗オマリズマブ抗体が発現することがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

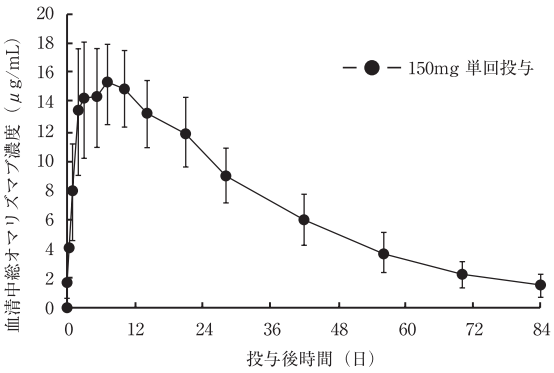
15.2.1 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カニクイザルでは15mg/kg/週以上（幼若動物）及び30mg/kg/週以上（成熟動物）の群で、チンパンジーでは250mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与試験の成績

日本人健康成人男子19名（血清中総IgE濃度：32～96IU/mL、体重：50.5～69.8kg）に、本剤150mgを単回皮下投与した。その時の血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった[3]。



血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移（平均値±標準偏差）

血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメータ（n=19）

投与量（mg）	T_{max}（日）	C_{max}（μg/mL）	$T_{1/2}$（日）	AUC_{0-inf}（日・μg/mL）	V_z/F（L）	CL/F（mL/日）
150	7［2～14］	16.7 ±2.7	21.0 ±3.5	642 ±134	7.25 ±1.33	242 ±45.4

T_{max}は中央値［範囲］、その他は平均値±標準偏差

16.1.2 母集団解析の成績

母集団解析の結果から、日本人及び外国人に投与量換算表に従って本剤（日本人：75～375mg、外国人：75～600mg）を皮下投与した際の薬物動態及び遊離IgE濃度の抑制効果は同様であることが示された[4]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人）

中等症から重症のアレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、喘息治療薬1剤以上を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を既存治療に上乗せ投与した。朝のピークフローのベースライン値は本剤群（151例）323L/min、プラセボ群（164例）328L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で15.45L/min、プラセボ群で2.25L/min、群間差［95%信頼区間］は13.19L/min［5.93、20.46］と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多かった（p<0.001、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA）。

高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬を2剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、% $FEV_{1.0}$が予測値の80%未満のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、朝のピークフローのベースライン値は本剤群（70例）308L/min、プラセボ群（91例）301L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で13.92L/min、プラセボ群で3.15L/min、群間差［95%信頼区間］は10.77L/min［1.49、20.04］と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多く（p=0.023、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA）、試験全体での結果とほぼ同様であった[5]。

副作用発現頻度は本剤群で48.3%（73/151例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑22.5%（34/151例）、注射部位そう痒感11.3%（17/151例）であった。

17.1.2 外国第Ⅲ相試験（成人）

重症持続型アレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、長時間作用型β_2刺激薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を上乗せ投与した結果、治験薬投与期間（28週間）あたりの喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（209例）0.68回、プラセボ群（210例）0.91回、群間比［95%信頼区間］は0.738［0.552、0.998］と、プラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（p=0.042、投

与群、投与間隔、実施国、喘息治療薬及びベースライン値を共変量としたポアソン回帰分析）[6]。

副作用発現頻度は本剤群で11.8%（29/245例）であった。主な副作用は、悪心、注射部位紅斑、頭痛及びそう痒症各1.2%（3/245例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（小児）

最重症持続型の小児（6～15歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬（>200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）に加え、喘息治療薬2剤以上を併用してもコントロール不十分な患者）を対象とした非対照非盲検試験において、本剤を38例に24週間上乗せ投与した。治験薬投与期間（24週間）終了時の血清中遊離IgE濃度（ng/mL）の幾何平均［95%信頼区間］は15.551［13.844、17.469］と、目標濃度の25ng/mL以下に抑制された。また、喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上必要とする、又は全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、ベースライン（試験開始前1年間と試験中の観察期間を合わせた期間）の2.99回／患者・年に対して治験薬投与期間（24週間）では0.92回／患者・年であった。

副作用発現頻度は26.3%（10/38例）であった。主な副作用は、頭痛10.5%（4/38例）、注射部位疼痛7.9%（3/38例）、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び蕁麻疹が各5.3%（2/38例）であった[7]（小児承認時までの集計）。

17.1.4 外国第Ⅲ相試験（小児）

中等症～重症持続型の小児（6～11歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬（≥200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）単剤又は他の喘息治療薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を52週間上乗せ投与した。吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上、又は全身性ステロイド薬による治療を3日間以上必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（384例）0.45回、プラセボ群（192例）0.64回、群間比［95%信頼区間］は0.693［0.553、0.903］（p=0.007）、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（384例）0.78回、プラセボ群（192例）1.36回、群間比［95%信頼区間］は0.573［0.453、0.725］（p<0.001）と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（投与群、投与間隔、実施国、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）。

吸入ステロイド薬（>200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）及び喘息治療薬を2剤以上併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、週1回以上の日常生活障害がある、のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）0.73回、プラセボ群（48例）1.15回、群間比［95%信頼区間］は0.638［0.421、0.966］（p=0.034）、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）1.29回、プラセボ群（48例）2.38回、群間比［95%信頼区間］は0.541［0.366、0.799］（p=0.002）と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低く（投与群、投与間隔、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）、試験全体での結果とほぼ同様であった[8,9]。

副作用発現頻度は、本剤群で6.9%（29/421例）であった。主な副作用は、頭痛1.7%（7/421例）、紅斑1.4%（6/421例）であった。

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

既存治療で鼻症状が効果不十分な12歳以上のスギ花粉症患者（前スギ花粉シーズンに鼻噴霧用ステロイドに加え、経口アレルギー性鼻炎治療薬※1剤以上を投与してもくしゃみ、鼻汁及び鼻閉のすべての症状が発現し、そのうち1つ以上の鼻症状スコア※※が3点以上の重症又は最重症の患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、161例に本剤をフェキソフェナジン塩酸塩に上乗せ投与した。本剤投与期間は12週間であり、フェキソフェナジン塩酸塩は12週間を通して投与し、このうち4週間では鼻噴霧用フルチカゾンプロピオン酸エステルも投与した。

症状ピーク期※※※のNasal Symptom Score※※※※（平均値±標準偏差）は、本剤群が3.65±1.56、プラセボ群が4.70±2.18であり、プラセボ群に比べて本剤群で低かった。投与群間差（本剤群－プラセボ群、最小二乗平均値［95%CI］）は－1.03［－1.44、－0.62］であり、投与群間に有意な差が認められた（p<0.001）。［5.2、7.6、15.1.5参照］

※第2世代ヒスタミンH_1受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬及びプロスタグランジンD_2・トロンボキサンA_2受容体拮抗薬
※※くしゃみ（0～4点）、鼻汁（0～4点）、及び鼻閉（0～4点）
※※※鼻噴霧用ステロイド併用期間の70%以上を含む、又は症状ピーク期の70%以上が鼻噴霧用ステロイド併用期間を含む、のいずれかを満たす1日のNasal symptom scoreの平均値の累積値が最大となる3週間以上の最短期間（2018年2月23日～3月24日）。
※※※※鼻症状スコアの合計（0～12点）

副作用発現頻度は本剤群で1.2%（2/161例）であった。主な副作用は、AST増加2例（1.2%）であった[10]。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な12歳以上の特発性の慢性蕁麻疹患者（ヒスタミンH_1受容体拮抗薬で効果不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、218例（日本人105例）に本剤をヒスタミンH_1受容体拮抗薬に上乗せ投与した。

プラセボ又は本剤150mg[注]又は300mgを4週間隔で3回皮下投与した。12週後の週間そう痒スコア※のベースラインからの変化量、週間膨疹スコア※※のベースラインからの変化量及びUAS7※※※が0（以下、UAS7=0）となった患者の割合を次表に示す。［7.7、15.1.6参照］

（注）本剤の承認された用法及び用量は1回300mgである。）
※1週間のそう痒スコア（1日0~3）を累計したスコア。
※※1週間の膨疹スコア（1日0~3）を累計したスコア。
※※※7-day Urticaria Activity Score：1週間のそう痒スコア及び膨疹スコアを累計したスコア。

	300mg群	150mg群	プラセボ群	群間差［95%信頼区間］、p値	
				300mg群	150mg群
全体集団					
週間そう痒スコア	-10.22（73例）	-8.80（70例）	-6.51（74例）	-3.70［-5.31、-2.10］p<0.001[a]	-2.29［-3.92、-0.65］p=0.006[a]
週間膨疹スコア	-12.17（73例）	-10.04（70例）	-7.41（74例）	-4.76［-6.84、-2.67］[b]	-2.63［-4.75、-0.50］[b]
UAS7=0達成割合	35.6%（26/73例）	18.6%（13/70例）	4.1%（3/74例）		
日本人部分集団					
週間そう痒スコア	-9.54（35例）	-7.29（34例）	-5.17（36例）	-4.37［-6.77、-1.97］[c]	-2.12［-4.54、0.30］[c]
週間膨疹スコア	-12.06（35例）	-8.36（34例）	-5.77（36例）	-6.29［-9.41、-3.17］[c]	-2.59［-5.74、0.55］[c]
UAS7=0達成割合	31.4%（11/35例）	11.8%（4/34例）	2.8%（1/36例）		

a）国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデルを用いて検定。
b）国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデル。
c）投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデル。

副作用発現頻度は、300mg群で9.6%（7/73例）、150mg群で8.5%（6/71例）であった。主な副作用は、頭痛300mg群2.7%（2/73例）、150mg群1.4%（1/71例）、鼻咽頭炎300mg群1.4%（1/73例）、150mg群1.4%（1/71例）であった[11]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体であり、IgEと高親和性受容体（FcεRI）の結合を阻害することで、好塩基球、肥満細胞等の炎症細胞の活性化を抑制する。

18.2 IgEに対する阻害作用

本剤はヒトIgEとFcεRIの結合を競合的に阻害し、血清中遊離IgE濃度を減少させた。なお、本剤はすでにFcεRIと結合したIgEには結合しない[5,12,13]。[7.6参照]

18.3 ヒスタミン遊離に対する効果

ブタクサ特異的IgEでの感作時に本剤を添加することにより、ブタクサ抗原刺激によるヒト好塩基球からのヒスタミン遊離が抑制された[13]。

18.4 気道収縮に対する効果

気管支喘息患者において、抗原吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応が抑制された[14,15]。

18.5 気道過敏性に対する効果

気管支喘息患者において、メサコリンに対する気道過敏性が改善した[16]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

オマリズマブ（遺伝子組換え）

Omalizumab（Genetical Recombination）

分子量

約149,000

本質

ヒト化マウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体に由来する軽鎖（$C_{1048}H_{1609}N_{278}O_{350}S_6$；分子量：23,895.03）と重鎖（$C_{2204}H_{3389}N_{588}O_{673}S_{15}$；分子量：49,372.00）をコードするDNAの導入によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖蛋白質

21．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。

22．包装

〈ゾレア皮下注用75mg〉

［1バイアル］

〈ゾレア皮下注用150mg〉

［1バイアル］

23．主要文献

＊＊1）Limb，SL．et al.: J Allergy Clin．Immunol．2007;120（6）:1378-1381 ［20090675］

＊＊2）Lieberman，PL．et al.: J Allergy Clin Immunol．2017;140（6）:1734-1736.e4. ［20210080］

3）社内資料：薬物動態試験 ［20090677］

4）社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析（2013年8月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20133898］

5）Ohta，K．et al.: Respirology 2009;14（8）:1156-1165 ［20100362］

6）Humbert，M．et al.: Allergy 2005;60（3）:309-316［20083599］

7）社内資料：喘息患者を対象とした国内小児臨床試験（B1301試験）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.2.1） ［20133996］

8）Lanier，B．et al.: J Allergy Clin．Immunol．2009;124（6）:1210-1216 ［20132382］

9）社内資料：喘息患者を対象とした海外小児臨床試験（IA05試験）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20133997］

10）社内資料：スギ花粉症患者を対象とした国内臨床試験（F1301試験）（2019年12月11日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20190555］

11）社内資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同試験（E2306試験）（2017年3月24日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20170085］

12）社内資料：薬理試験（阻害様式）（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.4.3） ［20090915］

13）社内資料：薬理試験（ヒスタミン遊離に対する効果及びFcεRI結合IgEへの影響） ［20090916］

14）Fahy，J．V．et al.: Am．J．Respir．Crit．Care Med．1997;155（6）:1828-1834 ［20083589］

15）Zielen，S．et al.: Int Arch Allergy Immunol 2013;160（1）:102-110 ［20132833］

16）Boulet，L．P．et al.: Am．J．Respir．Crit．Care Med．1997;155（6）:1835-1840 ［20083590］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門１－２３－１

（17）

最新の添付文書を参照すること

＊＊2021年8月改訂（第3版）
＊2021年7月改訂

貯法：2～8℃に保存［20.参照］

有効期間：18ヵ月

日本標準商品分類番号
87229、87449

気管支喘息治療剤
季節性アレルギー性鼻炎治療剤
慢性蕁麻疹治療剤
（ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤）
オマリズマブ（遺伝子組換え）注射剤

ゾレア®皮下注75mgシリンジ
ゾレア®皮下注150mgシリンジ
Xolair® for s.c. injection syringe

＊（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

	75mg	150mg
承認番号	23100AMX00313000	23100AMX00312000
販売開始	2019年6月	2019年6月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

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

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ゾレア皮下注75mgシリンジ	ゾレア皮下注150mgシリンジ
有効成分	オマリズマブ（遺伝子組換え）75.0mg	オマリズマブ（遺伝子組換え）150.0mg
添加剤	（1シリンジ0.5mL中） L-アルギニン塩酸塩21.05mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物1.17mg L-ヒスチジン0.68mg ポリソルベート20 0.20mg	（1シリンジ1.0mL中） L-アルギニン塩酸塩42.10mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物2.34mg L-ヒスチジン1.37mg ポリソルベート20 0.40mg

本剤の有効成分であるオマリズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるヒト化マウスモノクローナル抗体である。オマリズマブ（遺伝子組換え）の製造工程において、ブタペプトン（胃）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	ゾレア皮下注75mgシリンジ	ゾレア皮下注150mgシリンジ
性状	無色～微褐黄色で、澄明又はわずかに混濁した液	
pH	5.8～6.2	
浸透圧	390～470mmol/kg	

4．効能又は効果

○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
＊○季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は最重症患者に限る）注）
○特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）
注）最適使用推進ガイドライン対象

5．効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

5.1 高用量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定せず、通年性吸入抗原に対して陽性を示し、体重及び初回投与前血清中総IgE濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす場合に本剤を追加して投与すること。
症状が安定しないとは、下記の症状のいずれかが改善しないことを示す。

成人の場合
・喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下（$FEV_{1.0}$が予測正常値に対し80%未満）
・毎日喘息症状が観察される
・週1回以上夜間症状が観察される

小児の場合
・毎日喘息症状が観察される
・週1回以上夜間症状が観察される
・週1回以上日常生活が障害される

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

5.2 最新のガイドライン等を参考に、以下のいずれにも該当する患者に、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬に追加して投与すること。［17.1.5参照］
・原因となる花粉抗原に対して血清特異的IgE抗体検査等で陽性を示す
・過去の治療において、花粉抗原の除去と回避を行ったうえで、鼻噴霧用ステロイド薬とケミカルメディエーター受容体拮抗薬を併用しても、重症又は最重症のアレルギー性鼻炎症状が認められた
・体重及び初回投与前血清中総IgE濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

5.3 食物、物理的刺激等の蕁麻疹の症状を誘発する原因が特定されず、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬の増量等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に本剤を追加して投与すること。

6．用法及び用量

〈気管支喘息〉

通常、オマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～600mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回75～600mgを2又は4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前血清中総IgE濃度及び体重に基づき、下記の投与量換算表により設定する。

投与量換算表（1回投与量）
4週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度（IU/mL）	体重（kg）									
	≥20～25	>25～30	>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150
≥30～100	75mg	75mg	75mg	150mg	150mg	150mg	150mg	150mg	300mg	300mg
>100～200	150mg	150mg	150mg	300mg	300mg	300mg	300mg	300mg	450mg	600mg
>200～300	150mg	150mg	225mg	300mg	300mg	450mg	450mg	450mg	600mg	
>300～400	225mg	225mg	300mg	450mg	450mg	450mg	600mg	600mg		
>400～500	225mg	300mg	450mg	450mg	600mg	600mg				
>500～600	300mg	300mg	450mg	600mg	600mg					
>600～700	300mg		450mg	600mg						
>700～800	4週間毎投与の表に該当しない場合には2週間毎投与の表に従い投与すること									
>800～900										
>900～1,000										
>1,000～1,100										
>1,100～1,200										
>1,200～1,300										
>1,300～1,500										

®登録商標

2週間毎投与

投与前の血清中総IgE濃度（IU/mL）	体重（kg）									
	≥20～25	>25～30	>30～40	>40～50	>50～60	>60～70	>70～80	>80～90	>90～125	>125～150
≥30～100	2週間毎投与の表に該当しない場合には4週間毎投与の表に従い投与すること									
>100～200										
>200～300										375 mg
>300～400									450 mg	525 mg
>400～500							375 mg	375 mg	525 mg	600 mg
>500～600						375 mg	450 mg	450 mg	600 mg	
>600～700		225 mg			375 mg	450 mg	450 mg	525 mg		
>700～800	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	450 mg	525 mg	600 mg		
>800～900	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg			
>900～1,000	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg				
>1,000～1,100	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	600 mg	投与不可				
>1,100～1,200	300 mg	300 mg	450 mg	525 mg	600 mg					
>1,200～1,300	300 mg	375 mg	450 mg	525 mg						
>1,300～1,500	300 mg	375 mg	525 mg	600 mg						

投与量換算表では、本剤の臨床推奨用量である0.008mg/kg/［IU/mL］以上（2週間間隔皮下投与時）又は0.016mg/kg/［IU/mL］以上（4週間間隔皮下投与時）となるよう投与量が設定されている。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはオマリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週間毎に皮下に注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈気管支喘息、季節性アレルギー性鼻炎〉

7.1 投与量換算表に該当しない患者への投与は行わないこと。

7.2 本剤投与中に大幅に体重が変化した場合には、本剤の臨床推奨用量が投与されない可能性があるので、投与量換算表に基づいて投与量並びに投与間隔を再設定すること。特に小児では、成長に伴う体重の増加に注意すること。

7.3 本剤投与によりIgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇するので本剤投与中に測定した血清中総IgE濃度による用法・用量の再設定は行わないこと。また、本剤投与中止後1年間は血清中総IgE濃度の上昇が持続する場合があるので、1年未満に投与を再開する場合は、最初の用量設定時に得られた血清中総IgE濃度に基づいて用量を設定すること。ただし、本剤の投与中断期間が1年以上の場合は、血清中総IgE濃度を再測定してもよい。［12.参照］

7.4 本剤投与中に喘息又は季節性アレルギー性鼻炎の症状の改善が認められた場合においても、投与量換算表により設定された投与量を変更しないこと。

〈気管支喘息〉

7.5 用法及び用量どおり、16週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

7.6 本剤投与が必要な季節性アレルギー性鼻炎に係る原因花粉抗原の飛散時期にのみ投与すること。なお、日本人を対象とした臨床試験において、本剤の12週以降の使用経験は無いため、12週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。また、症状発現初期に投与を開始することが望ましい。［15.1.5、17.1.5、18.2参照］

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

7.7 日本人を対象とした臨床試験において、本剤の12週以降の使用経験は無いため、12週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。特に、用法及び用量どおり、12週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。［15.1.6、17.1.6参照］

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与は、各適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

8.2 本剤投与後にショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。［11.1.1、15.1.1参照］

8.3 本剤投与中に、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss症候群）があらわれることがあり、これらの多くは経口ステロイド剤の減量・中止時に発現している。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化（肺の浸潤等）、心臓合併症（心筋炎等）、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。

8.4 本剤の投与中止により、通常、遊離IgE濃度及び症状が治療前の状態に戻る。

8.5 本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること。

8.6 本剤はIgEと複合体を形成し、遊離IgEを減少させる。IgEは寄生虫感染に対する宿主防御機能に関与する因子の1つと考えられていることから、寄生虫感染のリスクが高い地域に旅行する場合には注意すること。

8.7 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤投与中止・終了後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。

＊＊〈気管支喘息、特発性の慢性蕁麻疹〉

＊＊8.8 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、本剤による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る可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

〈気管支喘息〉

8.9 本剤は気管支拡張薬、ステロイド薬、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、患者に十分説明しておく必要がある。

8.10 本剤を投与中、大発作をみた場合は気管支拡張薬あるいはステロイド薬を投与する必要がある。

8.11 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド薬の減量をはかる場合には十分な管理下で徐々に行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者

アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス由来）を含む。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（サル）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 6歳以上の小児を対象とした臨床試験において、頭痛、発熱、上腹部痛が多く認められている。

〈季節性アレルギー性鼻炎、特発性の慢性蕁麻疹〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫等があらわれることがある。本剤投与後2時間以内に発現することが多いが、2時間以上経過してから発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。［8.2、15.1.1参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	—	—	鼻咽頭炎	上気道感染、咽頭炎、副鼻腔炎、寄生虫感染、尿路感染
血液	—	—	血小板数減少	出血
神経系障害	—	頭痛	傾眠、めまい	錯感覚、失神
血管障害	—	—	潮紅	起立性低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	—	—	咳嗽、アレルギー性気管支痙攣、喉頭浮腫
胃腸障害	—	—	消化不良、悪心	下痢、上腹部痛
過敏症	—	蕁麻疹	そう痒症、発疹	血管浮腫、血清病注)
皮膚	—	—	—	光線過敏、脱毛
筋骨格系	—	—	四肢痛、筋骨格痛	関節痛、筋痛、関節腫脹
全身障害	—	—	熱感、疲労、腕の腫脹、発熱、けん怠感	体重増加、インフルエンザ様疾患
注射部位	紅斑、腫脹	そう痒感、疼痛、出血、熱感、硬結	発疹、腫瘤、浮腫、蕁麻疹、しびれ感、不快感	—

注）Ⅲ型過敏反応であり、関節炎及び関節痛、発疹（蕁麻疹又はその他の発疹）、発熱及びリンパ節腫脹を特徴とする。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は血中IgEと複合体を形成するため、IgEの消失半減期が延長し、血清中総IgE濃度が上昇する。従って、本剤投与中のIgE測定値を、気管支喘息及び季節性アレルギー性鼻炎の用法・用量の再設定には用いないこと。また、高IgE血症を示す疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症等）の診断やアレルギー性の喘息の治療効果の診断の根拠として用いないこと。［7.3参照］

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与量が150mgを超える場合は投与液量一覧表を参考に、複数のシリンジを使用する。

14.1.2 投与する約20分前に冷蔵庫から取り出し、外箱に入れたまま室温に戻すこと。

14.1.3 針ガードで針が覆われてしまうのを防ぐため、使用前に針ガード作動クリップに触れないこと。

投与液量一覧表

オマリズマブ（遺伝子組換え）投与量	必要シリンジ数の例（組み合わせはこの限りではない）		総投与液量
	75mgシリンジ	150mgシリンジ	
75mg	1本	—	0.5mL
150mg	—	1本	1.0mL
225mg	1本	1本	1.5mL
300mg	—	2本	2.0mL
375mg	1本	2本	2.5mL
450mg	—	3本	3.0mL
525mg	1本	3本	3.5mL
600mg	—	4本	4.0mL

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

14.2.2 投与直前に開封すること。

14.2.3 1回につき1.0mL（150mg）を超えて投与する場合には、1箇所あたり1.0mLを超えないように部位を分けて投与すること。

14.2.4 1回使用の製剤であるため、使用後は再使用せず廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

＊＊**15.1.1** 国内臨床試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、気管支喘息患者を対象とした海外臨床試験において報告されており、発現頻度は成人で0.1%（7例/5,367例）、小児で0.2%（1例/624例）であった。また、海外市販後の自発報告において、アナフィラキシー及びアナフィラキシーの可能性のある過敏症反応の発現頻度は、少なくとも0.2%と推定され、そのうち発現時間別では約30%が本剤投与2時間以降に発現しており、市販後データ及び海外文献報告において、投与回数別では約70%が本剤投与3回目以内に発現していた[1,2]。［8.2、11.1.1参照］

15.1.2 悪性腫瘍の発現頻度は、国内及び海外の無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群4,254例で4.14例/1,000人・年（14例/3,382人・年）、対照群3,178例で4.45例/1,000人・年（11例/2,474人・年）であった（発現頻度比：0.93［95%信頼区間：0.39、2.27］）。また、5年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で16.01件/1,000人・年（295件/18,426人・年）、対照群2,829例で19.07件/1,000人・年（190件/9,963人・年）であった（発現頻度比：0.84［95%信頼区間：0.62、1.13］）。なお、本剤を悪性腫瘍のリスクが高い患者（例：高齢者、喫煙者）に使用した場合の影響は不明である。本剤のがん原性試験は、一般的にがん原性試験に使用されるマウス及びラットのIgEと結合しないことから、実施されていない。

15.1.3 動脈血栓塞栓イベントの発現頻度は、国内及び海外の投与期間8週間以上無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験において、本剤群3,342例で2.69例/1,000人・年（5例/1,856人・年）、対照群2,895例で2.38例/1,000人・年（4例/1,680人・年）であった（発現頻度比：1.13［95%信頼区間：0.24、5.71］）。内訳は、本剤群で心筋梗塞が2例、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作がそれぞれ1例、対照群で心血管死が3例、不安定狭心症が1例であった。また、5年間の追跡調査を行った気管支喘息患者を対象とした海外の市販後観察研究においては、本剤群5,007例で7.52件/1,000人・年（115件/15,286人・年）、対照群2,829例で5.12件/1,000人・年（51件/9,963人・年）であり、ベースラインの心血管危険因子で調整した多変量解析では、ハザード比1.32［95%信頼区間：0.91、1.91］であった。

15.1.4 気管支喘息患者を対象とした本剤の臨床試験は、国内成人臨床試験で48週間、国内小児臨床試験で24週間、海外成人臨床試験で5年間、海外小児臨床試験で3年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.5 スギ花粉症患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び12歳以上の小児を対象として12週間の期間で実施されており、この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。［7.6、17.1.5参照］

15.1.6 特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした本剤の臨床試験は、日本人の成人及び12歳以上の小児を含む臨床試験で12週間、海外の成人及び12歳以上の小児の臨床試験で最長24週間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。［7.7、17.1.6参照］

15.1.7 本剤投与により、抗オマリズマブ抗体が発現することがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

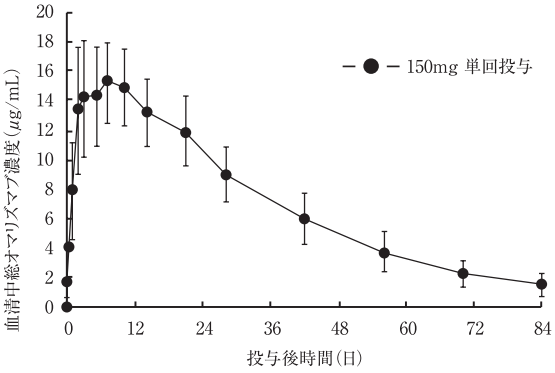
15.2.1 動物を用いた反復皮下投与毒性試験において、カニクイザルでは15mg/kg/週以上（幼若動物）及び30mg/kg/週以上（成熟動物）の群で、チンパンジーでは250mg/kg/週の群で血小板数の減少が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与試験の成績

日本人健康成人男子19名（血清中総IgE濃度：32～96IU/mL、体重：50.5～69.8kg）に、オマリズマブ（遺伝子組換え）150mgを単回皮下投与した。その時の血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった[3]。



血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）濃度推移（平均値±標準偏差）

血清中オマリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメータ（n=19）

投与量（mg）	T_{max}（日）	C_{max}（μg/mL）	$T_{1/2}$（日）	$AUC_{0\text{-}inf}$（日・μg/mL）	V_z/F（L）	CL/F（mL/日）
150	7［2～14］	16.7±2.7	21.0±3.5	642±134	7.25±1.33	242±45.4

T_{max}は中央値［範囲］、その他は平均値±標準偏差

16.1.2 母集団解析の成績

母集団解析の結果から、日本人及び外国人に投与量換算表に従ってオマリズマブ（遺伝子組換え）（日本人：75～375mg、外国人：75～600mg）を皮下投与した際の薬物動態及び遊離IgE濃度の抑制効果は同様であることが示された[4]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人）

中等症から重症のアレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、喘息治療薬1剤以上を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を既存治療に上乗せ投与した。朝のピークフローのベースライン値は本剤群（151例）323L/min、プラセボ群（164例）328L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で15.45L/min、プラセボ群で2.25L/min、群間差［95%信頼区間］は13.19L/min［5.93、20.46］と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多かった（p<0.001、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA）。

高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬を2剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、% $FEV_{1.0}$が予測値の80%未満のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、朝のピークフローのベースライン値は本剤群（70例）308L/min、プラセボ群（91例）301L/minであり、最終評価時の平均改善量は本剤群で13.92L/min、プラセボ群で3.15L/min、群間差［95%信頼区間］は10.77L/min［1.49、20.04］と、プラセボ群に比して本剤群で有意に多く（p=0.023、投与群、投与間隔及びベースライン値を共変量としたANCOVA）、試験全体での結果とほぼ同様であった[5]。

副作用発現頻度は本剤群で48.3%（73/151例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑22.5%（34/151例）、注射部位そう痒感11.3%（17/151例）であった。

17.1.2 外国第Ⅲ相試験（成人）

重症持続型アレルギー性喘息患者（高用量吸入ステロイド薬に加え、長時間作用型β_2刺激薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を上乗せ投与した結果、治験薬投与期間（28週間）あたりの喘息増悪（全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（209例）0.68回、プラセボ群（210例）0.91回、群間比［95%信頼区間］は0.738［0.552、0.998］と、プラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（p=0.042、投与群、投与間隔、実施国、喘息治療薬及びベースライン値を共変量としたポアソン回帰分析）[6]。

副作用発現頻度は本剤群で11.8%（29/245例）であった。主な副作用は、悪心、注射部位紅斑、頭痛及びそう痒症各1.2%（3/245例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（小児）

最重症持続型の小児（6～15歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬（>200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）に加え、喘息治療薬2剤以上を併用してもコントロール不十分な患者）を対象とした非対照非盲検試験において、本剤を38例に24週間上乗せ投与した。治験薬投与期間（24週間）終了時の血清中遊離IgE濃度（ng/mL）の幾何平均［95%信頼区間］は15.551［13.844、17.469］と、目標濃度の25ng/mL以下に抑制された。また、喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上必要とする、又は全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、ベースライン（試験開始前1年間と試験中の観察期間を合わせた期間）の2.99回／患者・年に対して治験薬投与期間（24週間）では0.92回／患者・年であった。

副作用発現頻度は26.3%（10/38例）であった。主な副作用は、頭痛10.5%（4/38例）、注射部位疼痛7.9%（3/38例）、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び蕁麻疹が各5.3%（2/38例）であった[7]（小児承認時までの集計）。

17.1.4 外国第Ⅲ相試験（小児）

中等症～重症持続型の小児（6～11歳）アレルギー性喘息患者（吸入ステロイド薬（≥200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）単剤又は他の喘息治療薬を併用してもコントロール不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤を52週間上乗せ投与した。吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪（吸入ステロイド薬の維持用量からの倍増を3日間以上、又は全身性ステロイド薬による治療を3日間以上必要とする喘息症状の悪化）の頻度は、本剤群（384例）0.45回、プラセボ群（192例）0.64回、群間比［95%信頼区間］は0.693［0.553、0.903］（p=0.007）、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（384例）0.78

回、プラセボ群（192例）1.36回、群間比［95%信頼区間］は0.573［0.453、0.725］（p<0.001）と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低かった（投与群、投与間隔、実施国、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）。

吸入ステロイド薬（>200μg/day フルチカゾンプロピオン酸エステル又は相当量）及び喘息治療薬を2剤以上併用しているにもかかわらず、喘息症状がある（毎日の喘息症状がある、週1回以上の夜間症状がある、週1回以上の日常生活障害がある、のいずれかを満たす）という条件に合致する部分集団（効能・効果に合致する部分集団）においては、吸入ステロイド薬固定期間（24週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）0.73回、プラセボ群（48例）1.15回、群間比［95%信頼区間］は0.638［0.421、0.966］（p=0.034）、治験薬投与期間（52週間）あたりの喘息増悪の頻度は、本剤群（111例）1.29回、プラセボ群（48例）2.38回、群間比［95%信頼区間］は0.541［0.366、0.799］（p=0.002）と、いずれもプラセボ群に比して本剤群で有意に低く（投与群、投与間隔、喘息増悪歴を共変量としたポアソン回帰分析）、試験全体での結果とほぼ同様であった[8,9]。

副作用発現頻度は、本剤群で6.9%（29/421例）であった。主な副作用は、頭痛1.7%（7/421例）、紅斑1.4%（6/421例）であった。

〈季節性アレルギー性鼻炎〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

既存治療で鼻症状が効果不十分な12歳以上のスギ花粉症患者（前スギ花粉シーズンに鼻噴霧用ステロイドに加え、経口アレルギー性鼻炎治療薬※1剤以上を投与してもくしゃみ、鼻汁及び鼻閉のすべての症状が発現し、そのうち1つ以上の鼻症状スコア※※が3点以上の重症又は最重症の患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、161例に本剤をフェキソフェナジン塩酸塩に上乗せ投与した。本剤投与期間は12週間であり、フェキソフェナジン塩酸塩は12週間を通して投与し、このうち4週間では鼻噴霧用フルチカゾンプロピオン酸エステルも投与した。症状ピーク期※※※のNasal Symptom Score※※※※（平均値±標準偏差）は、本剤群が3.65±1.56、プラセボ群が4.70±2.18であり、プラセボ群に比べて本剤群で低かった。投与群間差（本剤群－ プラセボ群、最小二乗平均値［95%CI］）は－1.03［－1.44、－0.62］であり、投与群間に有意な差が認められた（p < 0.001）。［5.2、7.6、15.1.5参照］

※第2世代ヒスタミンH_1受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬及びプロスタグランジンD_2・トロンボキサンA_2受容体拮抗薬
※※くしゃみ（0～4点）、鼻汁（0～4点）、及び鼻閉（0～4点）
※※※鼻噴霧用ステロイド併用期間の70%以上を含む、又は症状ピーク期の70%以上が鼻噴霧用ステロイド併用期間を含む、のいずれかを満たす1日のNasal symptom scoreの平均値の累積値が最大となる3週間以上の最短期間（2018年2月23日～3月24日）。
※※※※鼻症状スコアの合計（0～12点）

副作用発現頻度は本剤群で1.2%（2/161例）であった。主な副作用は、AST増加2例（1.2%）であった[10]。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な12歳以上の特発性の慢性蕁麻疹患者（ヒスタミンH_1受容体拮抗薬で効果不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、218例（日本人105例）に本剤をヒスタミンH_1受容体拮抗薬に上乗せ投与した。

プラセボ又は本剤150mg[注)]又は300mgを4週間隔で3回皮下投与した。12週後の週間そう痒スコア※のベースラインからの変化量、週間膨疹スコア※※のベースラインからの変化量及びUAS7※※※が0（以下、UAS7=0）となった患者の割合を次表に示す。［7.7、15.1.6参照］

（注）本剤の承認された用法及び用量は1回300mgである。）
※1週間のそう痒スコア（1日0～3）を累計したスコア。
※※1週間の膨疹スコア（1日0～3）を累計したスコア。
※※※7-day Urticaria Activity Score：1週間のそう痒スコア及び膨疹スコアを累計したスコア。

	300mg群	150mg群	プラセボ群	群間差［95%信頼区間］、p値	
				300mg群	150mg群
全体集団					
週間そう痒スコア	−10.22（73例）	−8.80（70例）	−6.51（74例）	−3.70［−5.31、−2.10］p<0.001[a)]	−2.29［−3.92、−0.65］p=0.006[a)]
週間膨疹スコア	−12.17（73例）	−10.04（70例）	−7.41（74例）	−4.76［−6.84、−2.67][b)]	−2.63［−4.75、−0.50][b)]
UAS7=0達成割合	35.6%（26/73例）	18.6%（13/70例）	4.1%（3/74例）		
日本人部分集団					
週間そう痒スコア	−9.54（35例）	−7.29（34例）	−5.17（36例）	−4.37［−6.77、−1.97][c)]	−2.12［−4.54、0.30][c)]
週間膨疹スコア	−12.06（35例）	−8.36（34例）	−5.77（36例）	−6.29［−9.41、−3.17][c)]	−2.59［−5.74、0.55][c)]
UAS7=0達成割合	31.4%（11/35例）	11.8%（4/34例）	2.8%（1/36例）		

a）国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデルを用いて検定。
b）国、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデル。
c）投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースライン値を共変量とする反復測定混合モデル。

副作用発現頻度は、300 mg群で9.6%（7/73例）、150mg群で8.5%（6/71例）であった。主な副作用は、頭痛300mg群2.7%（2/73例）、150mg群1.4%（1/71例）、鼻咽頭炎300mg群1.4%（1/73例）、150mg群1.4%（1/71例）であった[11]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体であり、IgEと高親和性受容体（FcεRI）の結合を阻害することで、好塩基球、肥満細胞等の炎症細胞の活性化を抑制する。

18.2 IgEに対する阻害作用

本剤はヒトIgEとFcεRIの結合を競合的に阻害し、血清中遊離IgE濃度を減少させた。なお、本剤はすでにFcεRIと結合したIgEには結合しない[5,12,13]。［7.6参照］

18.3 ヒスタミン遊離に対する効果

ブタクサ特異的IgEでの感作時に本剤を添加することにより、ブタクサ抗原刺激によるヒト好塩基球からのヒスタミン遊離が抑制された[13]。

18.4 気道収縮に対する効果

気管支喘息患者において、抗原吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応が抑制された[14,15]。

18.5 気道過敏性に対する効果

気管支喘息患者において、メサコリンに対する気道過敏性が改善した[16]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

オマリズマブ（遺伝子組換え）

Omalizumab（Genetical Recombination）

分子量

約149,000

本質

ヒト化マウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体に由来する軽鎖（$C_{1048}H_{1609}N_{278}O_{350}S_6$；分子量：23,895.03）と重鎖（$C_{2204}H_{3389}N_{588}O_{673}S_{15}$；分子量：49,372.00）をコードするDNAの導入によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖蛋白質

20．取扱い上の注意

外箱に入れたまま（遮光）の状態で、凍結を避けて冷蔵庫（2-8℃）で保管すること。

21．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。

22．包装

〈ゾレア皮下注75mgシリンジ〉

［1シリンジ］

〈ゾレア皮下注150mgシリンジ〉

［1シリンジ］

23．主要文献

＊＊1）Limb，SL．et al.: J Allergy Clin．Immunol．2007;120（6）:1378-1381 ［20090675］

＊＊2）Lieberman，PL．et al.: J Allergy Clin Immunol．2017;140（6）:1734-1736.e4. ［20210080］

3）社内資料：薬物動態試験 ［20090677］

4）社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析（2013年8月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20133898］

5）Ohta，K．et al.: Respirology 2009;14（8）:1156-1165 ［20100362］

6）Humbert，M．et al.: Allergy 2005;60（3）:309-316 ［20083599］

7）社内資料：喘息患者を対象とした国内小児臨床試験（B1301試験）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.2.1） ［20133996］

8）Lanier，B．et al.: J Allergy Clin．Immunol．2009;124（6）:1210-1216 ［20132382］

9）社内資料：喘息患者を対象とした海外小児臨床試験（IA05試験）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20133997］

10）社内資料：スギ花粉症患者を対象とした国内臨床試験（F1301試験）（2019年12月11日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20190555］

11）社内資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同試験（E2306試験）（2017年3月24日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20170085］

12）社内資料：薬理試験（阻害様式）（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.4.3） ［20090915］

13）社内資料：薬理試験（ヒスタミン遊離に対する効果及びFcεRI結合IgEへの影響） ［20090916］

14）Fahy，J．V．et al.: Am．J．Respir．Crit．Care Med．1997;155（6）:1828-1834 ［20083589］

15）Zielen，S．et al.: Int Arch Allergy Immunol 2013;160（1）:102-110 ［20132833］

16）Boulet，L．P．et al.: Am．J．Respir．Crit．Care Med．1997;155（6）:1835-1840 ［20083590］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門１－２３－１

（06）

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.8　添付文書（案）
テゼペルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1　効能又は効果（案） 4
1.8.1.2　効能又は効果に関連する注意（案） 5
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠 5
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 6
1.8.4　添付文書（案） 11

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AAER	Annualised asthma exacerbation rate：年間喘息増悪率
ADA	Anti-drug antibodies：抗薬物抗体
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
ER	Emergency room：救急処置室
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide：呼気中一酸化窒素濃度
FEV_1	Forced exhalation volume in one second：1 秒量
Ig	Immunoglobulin　：免疫グロブリン
QOL	Quality of life：生活の質

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

効能又は効果（案）は以下のとおり設定した。

【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）

［設定根拠］

本製造販売承認申請では、テゼペルマブの気管支喘息に対する臨床開発プログラムとして、第 I 相試験の 6 試験、第 II 相及び第 III 相試験の 6 試験が含まれている。このうち、国際共同第 III 相 NAVIGATOR 試験、海外第 IIb 相 PATHWAY 試験、及び国内第 III 相 NOZOMI 試験では、既存治療によってもコントロール不良な重症喘息の成人及び青年期患者において、テゼペルマブのベネフィット・リスク評価で本剤の有益性が示された。

テゼペルマブのベネフィットには、喘息増悪の減少、肺機能の改善、喘息に関連した QOL の改善、喘息コントロール指標の改善、及び喘息症状の改善が含まれた。NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験に組み入れられた広範な喘息患者集団全体で、テゼペルマブによる大きな治療効果が AAER の低下として認められた。このことは、重症喘息患者の治療におけるテゼペルマブのベネフィットにおける信頼性の高いエビデンスを示している。テゼペルマブは、ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満の患者においても有効であり、幅広い血中好酸球数が認められる患者群全体に一貫して有効であった。更に、FeNO、血清 IgE 等のその他のバイオマーカーのベースラインの値、アレルギーの有無（通年性吸入アレルゲン特異的 IgE によって定義）にかかわらず有効であった。ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満の患者において ER 受診又は入院を伴う喘息増悪の大幅な減少が認められ、テゼペルマブが臨床的に重要なメディカルニーズを満たすことが示された。

テゼペルマブの重要な特定されたリスク又は重要な潜在的なリスクはなく、安全性の懸念は認められなかった。

また、NAVIGATOR 試験の日本人集団における結果は全体集団と一貫しており、NAVIGATOR 試験の有効性及び安全性データ並びに NOZOMI 試験の安全性データは、成人及び青年期のコントロール不良な日本人重症喘息患者におけるテゼペルマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付けるものであった。

全体として、本製造販売承認申請のデータは新たな作用機序をもつテゼペルマブが、早期に発現しかつ持続する有効性及び許容可能な安全性プロファイルをもたらすことを示している。テゼペルマブは好酸球性及び非好酸球性の表現型の患者（本臨床開発プログラムでは血中好酸球数が 300 cells/μL 未満又は 150 cells/μL 未満として定義）、アレルギー性及び非アレルギー性の患者、ベースラインの FeNO 値又は血清 IgE 値にかかわらず有効であり、コントロール不良な重症喘息の治療における現在利用可能な治療法では満たされていないメディカルニーズに応えるプロファイルをもっている（2.5.6.5 項参照）。

以上のことから、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の維持療法の併用が必要な日本人気管支喘息患者における新たな治療選択肢として、テゼペルマブのベネフィット - リスク・プロファイルは良好であるとのエビデンスが示されたことから、本剤の効能又は効果（案）とし

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

1.8.1.2 効能又は効果に関連する注意（案）

効能又は効果に関連する注意（案）を以下のとおり設定した。

＜効能又は効果に関連する注意＞

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

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

［設定根拠］

第 III 相 NAVIGATOR 試験及び第 IIb 相 PATHWAY 試験では、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の維持療法の併用が必要な重症喘息患者を組み入れており、気管支喘息の適応を有する既承認の生物学的製剤の添付文書を参考に、5.1 項の注意喚起を設定した。

また、薬剤的特徴を踏まえ、気管支喘息の適応を有する既承認の生物学的製剤の添付文書を参考に、5.2 項の注意喚起を設定した。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

用法及び用量（案）は以下のとおり設定した。

【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。

［設定根拠］

テゼペルマブの用法及び用量案は、成人及び青年期重症喘息患者に対し 210 mg Q4W 皮下投与であり、以下の根拠に基づき設定した。

- 210 mg Q4W 皮下投与は第 IIb 相 PATHWAY 試験からの有効性及び安全性の結果に基づいて選択した。PATHWAY 試験において、テゼペルマブ 210 mg Q4W は 70 mg Q4W と比較して数値上の改善を示したが、280 mg Q2W は 210 mg Q4W と比較して有効性の更なる向上は認められなかった（2.7.2.3.6.1 項参照）。テゼペルマブの忍容性は 3 用量全てで良好で、用量に関連した有害事象のエビデンスはなく、テゼペルマブ群及びプラセボ群間の安全性プロファイルは同様であった（2.7.4.2.1.1.1 項及び 2.7.4.2.1.2.1 項参照）。申請用法・用量であるテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の有効性は第 III 相 NAVIGATOR 試験の解析によって確認された（2.5.4.2.2.1 項及び 2.5.4.2.2.3 項参照）。また、主要安全性併合データにおいてテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与での安全性の懸念はなかった（2.5.5.3 項参照）。

- NAVIGATOR 試験における曝露－反応関係の解析結果でテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与時の曝露量と有効性評価項目である AAER の低下及び気管支拡張薬投与前 FEV_1 の改善との間に明確な関係は認められなかった（2.5.3.3 項参照）。更に、同試験では体重による AAER の低下及び気管支拡張薬投与前 FEV_1 の改善への影響は認められなかった（2.5.3.3 項参照）。
- これらの結果は、母集団薬物動態解析結果とともに、年齢、性別、人種、地域、体重、BMI、腎機能、肝機能、疾患の重症度、バイオマーカーのベースライン値、喘息治療薬の併用、及び喫煙習慣は、用法・用量 210 mg Q4W で皮下投与した場合のテゼペルマブの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないという結論を支持している。したがって、これらの内因性及び外因性要因に応じた用量調節の必要はないと考える（2.7.2.3.3 及び 2.7.2.3.4 項参照）。
- NAVIGATOR 試験の青年期患者サブグループにおける有効性の結果で、テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の数値上及び臨床的に意義のある効果が認められ（2.5.4.2.2.4 項参照）、更に、青年期患者サブグループにおける薬力学効果は全体集団と一貫していた（2.5.3.2 項参照）。NAVIGATOR 試験の青年期患者におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の忍容性は良好であった（2.5.5.3.5.1 項参照）。母集団薬物動態解析に基づくと、テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与を受けた青年期患者における曝露量は同用量の投与を受けた成人患者での曝露量よりも高かったが、PATHWAY 試験において忍容性が良好であった 280 mg Q2W 皮下投与を受けた成人患者の曝露量よりも低かった（2.7.2.3.4.1 項参照）。総合すると、これらの結果は青年期重症喘息患者へのテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与は安全で有効な用量であるとの結論を支持している。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	本剤の使用は既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の気管支喘息患者に限られる。その使用の適否を適正に判断するためには、喘息患者の診療経験が豊富であることなど、気管支喘息の治療に精通している医師であることが必要であることから設定した。
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	一般的注意事項として記載している。 本剤の有効成分及び添加剤に過敏症の既往歴のある患者では重篤な過敏症が発現するおそれがある。本剤には以下の成分が含まれているので、本剤の投与に際しては、問診等を行い、これらの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。

	有効成分：テゼペルマブ（遺伝子組換え） 添加剤：L-プロリン、ポリソルベート80
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるように患者に指導すること。 8.2 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。 8.3 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。自己投与の適用後、本剤による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る可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。	8.1 本剤は気管支喘息の長期管理薬であり、本剤による治療中に喘息症状のコントロール不良や悪化の場合には、速やかに医師に相談するよう患者を指導することが必要であることから設定した。 8.2 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないことから設定した。 8.3 本剤は患者による自己投与を可能とすることから、患者自身が適切な投与方法及び本剤投与後の副作用に対する対処法等を理解し、本剤の自己投与が安全に実施できるよう患者を指導する必要があるため、国内で既承認の自己投与製剤の記載を踏まえ設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者** 本剤の投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。 **9.1.2 寄生虫に感染している患者** 本剤は胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）に結合し、TSLP 受容体との相互作用を阻害する。TSLP は、一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。本剤の投与開始前に寄	9.1.1 長期投与されているステロイド薬の減量が必要な場合には、減量による症状の悪化が生じることのないよう、医師の管理下で徐々に減量する必要があることから、ステロイド療法の一般的注意事項として設定した。 9.1.2 臨床試験で蠕虫感染症の発現は認められていないが、好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性が

生虫感染を治療すること。また、患者が本剤投与中に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤の投与を一時中止すること。 **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（カニクイザル）で本剤が胎盤を通過することが示唆されている。 **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（カニクイザル）で乳汁中への移行が報告されている。 **9.7 小児等** 12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 **9.8 高齢者** 一般的に生理機能が低下している。	あるため、既に寄生虫（蠕虫）に感染している患者には、本剤の投与を開始する前に寄生虫（蠕虫）感染を治療する必要がある。また、患者が本剤投与中に寄生虫（蠕虫）に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与を一時中止して寄生虫（蠕虫）感染症の治療を優先する必要があることから設定した。 9.5 ヒト IgG 抗体は胎盤を通過することが知られており、動物実験（カニクイザル）で本剤が胎盤を通過することが示唆されている。本剤の臨床試験において妊婦における使用経験はなく、胎児への影響は明らかではないことから設定した。 9.6 IgG 抗体は乳汁中に存在することが知られており、動物実験（カニクイザル）で乳汁中への移行が報告されている。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であり、乳児への影響は明らかではないことから設定した。 9.7 12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児等に対する有効性及び安全性は確立していないことから設定した。 9.8 臨床試験において、高齢者での用量調節は必要ではないことが確認されているが、高齢者では一般的に生理機能が低下していることから設定した。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 その他の副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

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

11.1.2 心臓障害（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
皮膚		発疹
注射部位	注射部位反応（紅斑、腫脹、疼痛等）	
筋骨格系		関節痛
感染症		咽頭炎

本剤投与後に発現する可能性のある事象を、CCDS に基づき設定した。

各事象の発現頻度は、NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験及び NOZOMI 試験における副作用を合算して算出した。

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

14.1 CCDS に基づき設定した。

14.2 CCDS 及び皮下投与の一般的注意に基づき設定した。

14.2.3 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。	
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 重症喘息患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験（NAVIGATOR 試験）において、推奨用法・用量にて本剤を 52 週間投与された患者の 4.9%（26/527 例）はいずれかの時点で抗薬物抗体（ADA）陽性を示し、このうち本剤投与後の ADA 発現は 1.9%（10 例）であった。ADA の力価は概して低値で、一過性であった。また、0.2%（1 例）に中和抗体が認められた [1)]。ADA の発現による本剤の薬物動態、薬力学、並びに有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない。	本剤は胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）に対するヒト IgG2λ のモノクローナル抗体であることから、抗薬物抗体（ADA）が産生される可能性があり、本剤の効果に影響を及ぼしうる情報として重要であることから設定した。

1.8.4　　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87229

ヒト抗TSLPモノクローナル抗体
テゼペルマブ(遺伝子組換え)製剤

テゼスパイア®皮下注210mgシリンジ
TEZSPIRE® Subcutaneous Injection 210 mg

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

生物由来製品、
劇薬、処方箋医薬品注)

最適使用推進ガイドライン対象品目

承認番号	
販売開始	

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤の有効成分テゼペルマブ(遺伝子組換え)は、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。

3.2 製剤の性状

販売名	テゼスパイア皮下注210mgシリンジ
剤形	注射剤(プレフィルドシリンジ)
性状	無色～淡黄色の澄明～乳白光を呈する液である。
pH	4.9～5.5
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

6. 用法及び用量

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

8. 重要な基本的注意

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

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

8.3 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。自己投与の適用後、本剤による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る可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者

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

9.1.2 寄生虫に感染している患者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験(カニクイザル)で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般的に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症(頻度不明)

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

11.1.2 心臓障害(頻度不明)

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

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
皮膚		発疹
注射部位	注射部位反応(紅斑、腫脹、疼痛等)	
筋骨格系		関節痛
感染症		咽頭炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

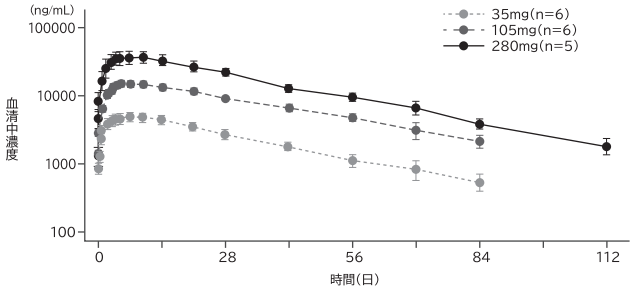
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与[2]

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

注)本剤の承認用量は1回210mgである。



投与量(例数)	35mg (6例)	105mg (6例)	280mg (5例)
t_{max} (day)[注)]	7.000 (3.000, 10.04)	8.515 (5.000, 14.03)	10.04 (7.000, 14.03)
C_{max} (μg·day/mL)	5.193±0.8191	15.67±1.722	39.74±7.809
AUC_{last} (μg·day/mL)	188±26.6	633.7±59.5	1544±145.7
AUC_{∞} (μg·day/mL)	207.2±32.94	718±78.04	1612±157.7
$t_{½}$ (day)	23.88±2.831	26.32±3.372	24.04±2.792

算術平均±標準偏差

注)中央値(最小値、最大値)

16.1.2 反復投与[1]

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

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

算術平均±標準偏差(例数)

16.2 吸収

外国人健康被験者にテゼペルマブ210mgを皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティは81%であった。[3]

16.3 分布

母集団薬物動態解析において、テゼペルマブの中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積は、体重70kgの患者においてそれぞれ3.91L及び2.17Lと推定された[4]。

16.4 代謝

テゼペルマブはモノクローナル抗体であり、体内に広く分布するタンパク質分解酵素による分解により消失すると推定される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第III相国際共同臨床試験(NAVIGATOR試験)[5]

本試験は、中用量又は高用量の吸入ステロイド(ICS)及びその他の長期管理薬で治療してもコントロール不良な成人及び12歳以上の小児喘息患者1,061例(日本人患者97例を含む)を対象としたランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験を実施した。中用量又は高用量ICS及びその他の長期管理薬の併用下で、本剤210mg又はプラセボを4週に1回(Q4W)、52週間皮下投与した。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以下のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤210mg Q4W群で有意に低下した。

投与52週時までの年間喘息増悪率(NAVIGATOR試験、FAS)

投与群	年間喘息増悪率 (95%信頼区間)	プラセボ群との比 (95%信頼区間、p値)
本剤210mg Q4W群(528例)	0.93 (0.80-1.07)	0.44 (0.37-0.53、p<0.001)
プラセボ群(531例)	2.10 (1.84-2.39)	−

FAS：最大の解析対象集団、Q4W：4週間に1回の投与

テゼペルマブ210mg Q4W群での副作用は8.7%(46/528例)に認められた。主な副作用は、頭痛1.5%(8/528例)及び注射部位紅斑1.5%(8/528例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

テゼペルマブは胸腺間質性リンパ球新生因子(TSLP)に対するヒトIgG2λのモノクローナル抗体であり、ヒトTSLPに結合し、ヘテロ二量体のTSLP受容体との相互作用を阻害する[6),7),8)]。TSLPは喘息における炎症誘導経路の上流に位置する上皮細胞由来サイトカインであり、喘息に伴う気道炎症の発症及び持続において重要な役割を果たしている。喘息では、アレルギー性及び非アレルギー性曝露のいずれによってもTSLP産生が誘導される[9)]。テゼペルマブでTSLPを阻害することにより、血中好酸球、IgE、FeNO、IL-5、IL-13等の炎症に関連する広範囲のバイオマーカー及びサイトカインが減少し、気道過敏性が軽減する[7),10)]。

18.2 効能・効果を裏付ける薬理作用

18.2.1 TSLP機能的活性に対する中和作用[11)]

TSLP受容体を安定発現する細胞株を用いた*in vitro*細胞増殖アッセイで、テゼペルマブは、組み換え型及び天然型ヒトTSLPに誘発される細胞増殖を抑制し、IC_{50}値はそれぞれ37pM及び33pMであった。

表面プラズモン共鳴法による評価で、テゼペルマブはヒト及びカニクイザルのTSLPに結合親和性を示し、それぞれのKD値は15.8pM及び32.2pMであった。

18.2.2 全血アッセイにおけるTSLP誘導活性に対する抑制作用[12)]

テゼペルマブはヒト全血の存在下でTSLPに結合し、TSLPタンパク質添加に誘発されるシグナル伝達を阻止するとともに、TSLPのヘテロ二量体受容体を介したシグナル伝達を阻害した。

18.2.3 *In vivo* 試験[13)]

BALB/cマウスの卵白アルブミン(OVA)誘発アレルギー性気道炎症モデルにおいて、感作誘導中及びOVA曝露期の前に、抗マウスTSLP代替抗体(M702)の投与により、対照ラットIgG投与マウスと比較して気管支肺胞洗浄液中の細胞数及びメタコリン曝露に対する気道過敏性が抑制された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

テゼペルマブ(遺伝子組換え)

Tezepelumab (Genetical Recombination)

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(γ2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。

20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振とうしないこと。

20.2 凍結を避けること。

20.3 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

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

22. 包装

1.91mL[1キット(注射針(27G)付きプレフィルドシリンジ×1)]

23. 主要文献

1)社内資料:NAVIGATOR試験(2022年MM月DD日承認、CTD2.7.2.2)

2)社内資料:D5180C00003試験(2022年MM月DD日承認、CTD2.7.6.2)

3)社内資料:20070620試験(2022年MM月DD日承認、CTD2.7.6.2.12)

4)社内資料:母集団薬物動態解析(2022年MM月DD日承認、CTD2.7.2.3)

5)Menzies-Gow A, et al. N Engl J Med. 2021;384:1800-9.

6)Corren J, et al. N Engl J Med. 2017;377:936-46.

7)Gauvreau GM, et al. N Engl J Med. 2014;370:2102-10.

8)Verstraete K, et al. Nat Commun. 2017;8:14937.

9)Roan F, et al. J Leukoc Biol. 2012;91(6):877-86.

10)Corren J, et al. Allergy. 2021;00:1-11.

11)社内資料:ヒト及びカニクイザルのTSLP機能的活性に対するテゼペルマブの中和作用(2022年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2)

12)社内資料:全血アッセイにおけるTSLP誘導活性に対するテゼペルマブの抑制作用(2022年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2.)

13)社内資料:OVA誘発性喘息モデルマウスにおける抗マウスTSLP抗体(M702)の作用(2022年MM月DD日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2022

AstraZeneca

PI380_01

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.9　一般的名称に係る文書
テゼペルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.9.1　JAN

本薬の一般的名称（JAN）について、令和 2 年 3 月 10 日付　薬生薬審発 0310 第 1 号により以下の通り通知された。

一般的名称：

［日本名］テゼペルマブ（遺伝子組換え）

［英　名］Tezepelumab (Genetical Recombination)

本質：

［日本名］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（γ2 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．

［英　名］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 (γ2-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

1.9.2　INN

本薬の国際一般名（INN）については、Recommended INN: List 75. WHO Drug Information Vol. 30, No. 1, 2016 に収載されている。

国際一般名：tezepelumab

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
テゼペルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>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（γ2 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。</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>アミノ酸配列は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>テゼスパイア皮下注 210mg シリンジ
（1 バイアル中テゼペルマブ（遺伝子組換え）210mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　性</td><td>単回投与（急性）毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>概略の致死量 (mg/kg)</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>雄</td><td>静脈内 [a]</td><td>0, 300</td><td>300 を超える</td></tr>
</table>
[a] GLP 適用安全性薬理試験

反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間 (投与頻度)</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>無毒性量 (mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td rowspan="5">カニクイザル</td><td>1 カ月間 [a] (1 回/週)</td><td>雌雄</td><td>皮下</td><td>0, 30, 100, 300</td><td>300</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>1 カ月間 [a] (1 回/週)</td><td>雌雄</td><td>静脈内</td><td>0, 50, 300</td><td>300</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>3 カ月間 [a] (1 回/週)</td><td>雌雄</td><td>皮下</td><td>0, 50, 100, 300</td><td>300</td><td>なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">6 カ月間 [a] (1 回/週)</td><td rowspan="2">雌雄</td><td>静脈内</td><td>0, 50</td><td>50</td><td rowspan="2">なし</td></tr>
<tr><td>皮下</td><td>0, 50, 300</td><td>300</td></tr>
</table>
[a]: GLP 適用</td></tr>
</table>

表 1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

副　作　用	有害事象発現率（臨床検査異常を含む） 国際共同第 III 相試験（D5180C00007）本剤群 528 例（うち日本人患者 58 例）中 407 例（77.1%） 有害事象の種類　　例数 上咽頭炎　　112 例 上気道感染　　58 例 頭痛　　43 例 喘息　　25 例 気管支炎　　24 例 細菌性気管支炎　　24 例　　等
会　　社	アストラゼネカ株式会社　　製剤：輸入

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

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

H 鎖

```
QMQLVESGGG   VVQPGRSLRL   SCAASGFTFR   TYGMHWVRQA   PGKGLEWVAV
IWYDGSNKHY   ADSVKGRFTI   TRDNSKNTLN   LQMNSLRAED   TAVYYCARAP
QWELVHEAFD   IWGQGTMVTV   SSASTKGPSV   FPLAPCSRST   SESTAALGCL
VKDYFPEPVT   VSWNSGALTS   GVHTFPAVLQ   SSGLYSLSSV   VTVPSSNFGT
QTYTCNVDHK   PSNTKVDKTV   ERKCCVECPP   CPAPPVAGPS   VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV   TCVVVDVSHE   DPEVQFNWYV   DGVEVHNAKT   KPREEQFNST
FRVVSVLTVV   HQDWLNGKEY   KCKVSNKGLP   APIEKTISKT   KGQPREPQVY
TLPPSREEMT   KNQVSLTCLV   KGFYPSDIAV   EWESNGQPEN   NYKTTPPMLD
SDGSFFLYSK   LTVDKSRWQQ   GNVFSCSVMH   EALHNHYTQK   SLSLSPGK
```

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

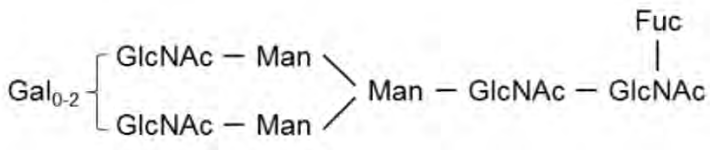
L鎖C213－H鎖C136，H鎖C224－H鎖C224，H鎖C225－H鎖C225，H鎖C228－H鎖C228，H鎖C231－H鎖C231：鎖間ジスルフィド結合，

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

または

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

主な糖鎖の推定構造：



Fuc=フコース；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

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	テゼペルマブ（遺伝子組換え）
販売名：	テゼスパイア皮下注 210 mg シリンジ
申請者：	アストラゼネカ株式会社
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。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、□製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 1 参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）]	チャイニーズハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、 □ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	テゼペルマブ（遺伝子組換え）の製造に使用する MCB 及び WCB は CHO [redacted] 細胞株より樹立し、動物由来成分不含培地に順化させたものである。 ICH Q5A ガイドラインに準じ、MCB 及び WCB の外来性感染性物質に関する試験を実施し、細菌、真菌、マイコプラズマ及びウイルスに汚染されていないことを確認した。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	該当しない
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別紙 2 参照

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）動物種及び使用部位も記載する。

注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙 1：原薬の製造工程の概要

原薬の製造工程の概要を以下に示す。ウイルスの不活化及び除去処理には下線を付す。

細胞融解、接種拡大培養
↓
シードバイオリアクター培養
↓
本培養
↓
ハーベスト
↓
[redacted]クロマトグラフィー
↓
[redacted] ウイルス不活化（[redacted] 処理によるウイルスの不活化）

[操作条件]

- [redacted] 処理の [redacted]：[redacted]～[redacted]
- [redacted] 処理時間：[redacted]～[redacted]分間
- [redacted] 処理温度：[redacted]～[redacted]℃

↓
[redacted]クロマトグラフィー

[操作条件]

- カラム高：[redacted] cm
- タンパク質負荷量：[redacted] g/L resin
- 負荷時の線流速：[redacted] cm/hr
- 目的物質の保持時間：[redacted]℃ にて [redacted] 日間以内

[工程内管理試験（処置基準）]

- [redacted]クロマトグラフィー（液体クロマトグラフィー）：[redacted]%を超える
- [redacted]クロマトグラフィー（液体クロマトグラフィー）：[redacted]%を超える
- [redacted]クロマトグラフィー（液体クロマトグラフィー）：[redacted]%未満
- [redacted]クロマトグラフィー（液体クロマトグラフィー）：[redacted]%を超える

↓

[redacted]クロマトグラフィー

↓

ウイルス除去ろ過（ウイルス除去膜によるろ過）

[操作条件]

・膜差圧：[redacted] psig 以下

・負荷総量：[redacted] g/m^2 以下（[redacted] サイクル）

・ろ過流束：[redacted] L/m^2/hour 以下

[工程内管理試験]

・使用後のフィルター完全性試験：適合

↓

[redacted]・[redacted]

↓

[redacted]

↓

[redacted]

↓

試験及び保管

別紙 2：ウイルスクリアランス試験

[redacted] ウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー及びウイルス除去ろ過におけるウイルス不活化及び除去結果の要約を表 1 に示す。

表 1　　低 pH ウイルス不活化、陽イオン交換クロマトグラフィー及びウイルス除去ろ過におけるウイルス不活化及び除去結果の要約

Process Step	XMuLV	Reo-3	PRV	MMV
[redacted] viral inactivation	[redacted]			
[redacted] chromatography				
Viral filtration[a]				
Total process LRV	≥ 16.64	7.78	≥ 18.30	4.77

NT = not tested

a　ウイルス除去ろ過工程について、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] が、[redacted] 場合の [redacted] は、それぞれ [redacted]、[redacted] 及び [redacted] となる。

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出有 無
第3部(モジュール3) 品質に関する文書							
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	名称	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.2	構造	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.3	一般特性	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	製造業者	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.3	原材料の管理	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3.2	不純物	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	試験方法(分析方法)	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出有 無
3.2.S.4.4	ロット分析	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5	標準品又は標準物質	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6	容器及び施栓系	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3	安定性データ	Amgen	20[redacted]/[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	製剤及び処方	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1	製剤成分	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.2	製剤	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出有 無
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	製造者	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.2	製造処方	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)	該当なし					
3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	該当なし					
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	該当なし					
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	該当なし					
3.2.P.4.6	新規添加剤	該当なし					
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	試験方法(分析方法)	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.4	ロット分析	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.5	不純物の特性	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出有 無
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6	標準品又は標準物質	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	容器及び施栓系	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	安定性データ	Amgen	20[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備							
3.2.A.1	製造施設及び設備	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価							
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	Amgen	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.A.3 添加剤							
3.2.A.3	添加剤	該当なし					
3.2.R 各極の要求資料							
3.2.R	各極の要求資料	該当なし					
3.3 参考文献							
モジュール3で引用した文献を添付した							

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出有 無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書							
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	R20070415: Inhibition of ^{125}1-HumanTSLP Binding to Cell Surface Expressed Human TSLP Receptor Complex by Unlabeled Human TSLP, Mouse Anti-Human TSLP Receptor M505, or AMG157	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.2	R20070150: In Vitro Characterization of the Anti-Human TSLP Monoclonal Antibody AMG157: Recombinant and Native Binding Affinities, IC_{50} Values and Species Cross Reactivity	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.3	154365: AMG 157 Does Not Bind Rat and Rabbit TSLP	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.4	R20070151: Activity of AMG157 in Whole Blood Assays	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.5	R20080116: In Vitro Characterization of the Anti-Mouse TSLP Surrogate Antibody M702	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.6	R20070146: Treatment with Anti-Mouse TSLP Antibody M702 Inhibits Inflammation Parameters in a Mouse OVA Asthma Model	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.7	R20070148: Intranasal TSLP Instillation Induces Pulmonary Inflammation and is Inhibited by Anti-TSLP mAb M702 and Anti-IL-4Rα mAb, Mu317RaXMu (BALCellularity, Histology)	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.8	R20070147: Effect of M702 in the FITC-Induced Contact Hypersensitivity Response	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.9	R20070149: Effects of Intradermally Injected Murine TSLP Protein into Wild Type, STAT6 Knockout, and IL-4Rα Knockout Mice	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出有 無
4.2.1.2 副次的薬理試験							
該当なし							
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3.1	109453: Single-Dose Cardiovascular, Respiratory Rate, and Neurobehavioral Evaluation of AMG 157 Administered by Intravenous Injection to Telemetry-Instrumented Conscious Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	109569: Method Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for AMG 157 in Cynomolgus Monkey Serum	[redacted]	20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.2	HDU2: Method Validation of an ELISA for the Quantification of AMG 157 in Maternal and Infant Cynomolgus Monkey Serum and Cynomolgus Monkey Milk	[redacted]	20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.3	MET-001928: ECL Immunoassay for the Detection of Antibodies against AMG 157 in Cynomolgus Monkey Serum	[redacted]	20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.4	MET-002047: A Quantitative Bioassay to Measure Biologically Active AMG 157 in Cynomolgus Monkey Serum	[redacted]	20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.5	MET-002198: Receptor Binding Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to AMG 157 in Cynomolgus Monkey Serum	[redacted]	20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出有 無
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2.1	108662: A Pharmacokinetic Study of AMG 157 in Male Cynomolgus Monkeys Following Single-Dose Intravenous or Subcutaneous Administration	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.2.2	4.2.2.2 A Single-Dose Pharmacokinetic Study of AMG 157 in Naive Female Cynomolgus Monkeys Following Subcutaneous Dose Administration	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.3 分布							
該当なし							
4.2.2.4 代謝							
該当なし							
4.2.2.5 排泄							
該当なし							
4.2.2.6 薬物動態的薬物相互作用(非臨床)							
該当なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
該当なし							

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出有 無
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	108823: 1-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys with a 4-Month Treatment-Free Phase	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.2	111874: 1-Month Intravenous Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys with a 4-Month Treatment-Free Phase	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.3	108448: 3-Month Subcutaneous Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys with a 5-Month Treatment-Free Phase	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.4	108824: 6-Month Subcutaneous and Intravenous Injection Toxicity Study of AMG 157 in Cynomolgus Monkeys with a 5-Month Treatment-Free Phase	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験							
該当なし							
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験							
該当なし							
4.2.3.4 がん原生試験							
4.2.3.4.1 長期がん原生試験							
該当なし							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原生試験							
該当なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当なし							

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出有 無
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.3 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							
4.2.3.5.3.1	108825: Maternal, Embryo-Fetal, and Neonatal Toxicity Study of AMG 157 Administered by Intravenous Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys with 6.5-Month Postnatal Evaluation	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6.1	109454: Local Tolerance Test in New Zealand White Rabbits After Bolus Intravenous Administration of AMG 157	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7.1	108668: Cross-Reactivity Study of Biotinylated AMG 157 with Normal Human and Cynomolgus Monkey Tissues	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.3 参考文献							
モジュール2.4及びモジュール2.6で引用した文献を添付した							

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出有 無
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書							
該当なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
5.3.1.2.1	D5180C00012 (PATH-BRIDGE)試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2019.06 - 2019.12	海外	社内資料	評価	有
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	Analytical method validation report 110196 for PK method MET-001847	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	Analytical method validation report 112687 for PK method ICD 378	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	Analytical method validation report MVR-000329 for ADA method MET-002349	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	Analytical method validation report RHGJ2 for ADA method ICDIM 271	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	Analytical method validation report RLNO2 for ADA method ICDIM 271	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	Analytical method validation report MVR0000330 for nAb method MET-002360	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	Analytical method validation report RNZW2 for nAb method ICDIM 272	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
該当なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当なし							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
該当なし							

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出有 無
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1.1	20070620試験　治験総括報告書	Amgen	2008.09 - 2011.01	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.1.2	20080390試験　治験総括報告書	Amgen	2009.09 - 2011.01	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.1.3	D5180C00003試験　治験総括報告書	AstraZeneca	2013.08 - 2014.01	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	D5180C00002試験　治験総括報告書	AstraZeneca	2015.09 - 2016.05	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	Tezepelumab Population Pharmacokinetic Analysis	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2.1	D5180C00013 (CASCADE)試験　治験総括報告書	AstraZeneca	2018.11 - 2020.11	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.2.2	20101183試験　治験総括報告書	Amgen	2011.[redacted] - 2013.04	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.2.3	NAVIGATOR Study - Clinical Exposure-Response Analysis Report	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出有 無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	CD RIMEDI9929-1146/D5180C00001 (PATHWAY)試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2013.12 - 2017.03	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1.2	D5180C00007 (NAVIGATOR)試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2017.11 - 2020.09	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1.3	D5180C00009 (SOURCE)試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2018.03 - 2020.09	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	D5180C00011 (PATH- HOME)試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2019.05 - 2020.06	国内/海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2.2	D5180C00019 (NOZOMI)試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2019.06 - 2021.03	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	ISS SAP	—	—	—	社内資料	—	無
5.3.5.3.2	ISS Table, Figure	—	—	—	社内資料	—	無
5.3.5.3.3	Integrated Summary of Immunogenicity Report Asthma	—	—	—	社内資料	—	無
5.3.5.3.4	EOP2 Population PK and PK/PD analysis report	—	—	—	社内資料	—	有
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	NAVIGATOR section 14.1-jp table	—	—	—	社内資料	—	無
5.3.5.4.2	NAVIGATOR section 14.2-jp table	—	—	—	社内資料	—	無
5.3.5.4.3	NAVIGATOR section 14.3-jp table	—	—	—	社内資料	—	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
該当なし							
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録							
5.3.7.1	症例一覧表	—	—	—	社内資料	—	—
5.3.7.2	有害事象一覧表	—	—	—	社内資料	—	—
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	—	—	—	社内資料	—	—
5.3.7.4	臨床検査異常値一覧表	—	—	—	社内資料	—	—
5.4 参考文献							
モジュール2.5及びモジュール2.7で引用した文献を添付した							