第 2 部　CTD の概要

一般名：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.2　緒言
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
2.2.1 緒言..... 4

表目次

表 1 医薬品製造販売承認申請における効能又は効果、用法及び用量..... 5

略語及び専門用語一覧表

本概要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
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide：呼気中一酸化窒素濃度
GINA	Global Initiative for Asthma：国際的な喘息診療指針
ICS	Inhaled corticosteroid：吸入コルチコステロイド薬
Ig	Immunoglobulin ：免疫グロブリン
IL	Interleukin：インターロイキン
LABA	Long-acting beta agonist：長時間作用性 β_2 刺激薬
LTRA	Leukotriene receptor antagonist：ロイコトリエン受容体拮抗薬
QOL	Quality of life：生活の質
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin：胸腺間質性リンパ球新生因子

2.2.1 緒言

気管支喘息（以下、喘息）は多様性を示す慢性の気道炎症性疾患であり、全世界で約 3 億 5,800 万人が罹患している（GBD Collaborators 2017、GINA 2020）。厚生労働省の受診者患者統計によると、2014 年時において継続して医療を受けている喘息患者は 117 万 7,000 人である（喘息予防・管理ガイドライン 2018）。喘息は気道過敏性、変動性のある症状（喘鳴、息切れ、胸部絞扼感、及び咳嗽等）及び可逆性の呼気時の気流制限を認める疾患であり、増悪、症状及び肺機能の悪化によっても特徴付けられる。

現在の喘息コントロールの治療戦略は気道炎症の軽減を第一の目標とし、強力な抗炎症効果を有する ICS が持続型喘息患者の主要な治療となっている（GINA 2020、NAEPP 2007）。この治療戦略は本邦においても同様である（喘息予防・管理ガイドライン 2018）。GINA ガイドライン（GINA 2020）では重症喘息患者に対して以下を推奨している。

- 成人及び青年期患者では中用量 ICS と LABA の併用による維持療法（若しくは高用量 ICS にチオトロピウム又は LTRA を追加）。維持療法として ICS + ホルモテロールを併用している患者の場合は、必要に応じて低用量 ICS + ホルモテロールを追加（治療ステップ 4）
- 高用量 ICS と LABA の併用による維持療法。更に喘息の表現型の評価とそれに対して利用可能なチオトロピウム、抗 IgE 抗体、抗 IL-5 抗体又は抗 IL-5 受容体 α 抗体、抗 IL-4 受容体 α 抗体による治療、及び／又は追加的治療として低用量 OCS を追加。維持療法として ICS + ホルモテロールを併用している患者の場合は、必要に応じて低用量 ICS + ホルモテロールを追加（治療ステップ 5）

現在利用可能な生物学的製剤はそれぞれ気道上皮における喘息の病態形成の下流の 1 つ又は 2 つの特異的メディエーターのみを標的としていることから、一部の患者は適切に反応しない可能性がある（Soong et al 2020）。また、本邦において、特に血中好酸球数が 150 cells/μL 未満、FeNO 値が 25 ppb 未満、特異的 IgE 抗体が陰性又は血清総 Ig 値が 30 IU/mL 未満の重症喘息患者に対して推奨されている生物学的製剤は存在しない（成人気管支喘息における生物学的製剤の適正使用ステートメント 2020［一般社団法人日本呼吸器学会及び一般社団法人日本アレルギー学会 2020］）。したがって、本邦においても喘息の良好なコントロールが達成されるよう、特異的なバイオマーカーの値にかかわらず、全ての表現型の重症喘息に適した新しい治療法が必要である。

テゼペルマブは抗 TSLP ヒトモノクローナル抗体（IgG2λ）であり、ヒトの TSLP に高親和性を持って結合し、TSLP とヘテロ二量体性の TSLP 受容体との相互作用を阻害する（Corren et al 2017、Gauvreau et al 2014）。TSLP は上皮細胞由来サイトカインの一種で、喘息の炎症カスケードの上流に存在し、喘息における気道炎症の開始及び持続において中心的な役割を果たしている。TSLP は樹状細胞並びに他の自然免疫細胞及び獲得免疫細胞に影響することで気道バリア表面における免疫を調節し、炎症プロセスの下流に影響を及ぼし、気道過敏性を誘導する（Gauvreau et al 2020）。TSLP は気道の構造細胞（線維芽細胞及び気道平滑筋細胞等）に対する間接的な作用も認められている（Gauvreau et al 2020 の総説）。喘息においては、アレルギー性及び非アレルギー性の両方の惹起物質が TSLP の産生を誘導する。テゼペルマブによる TSLP の阻害は炎症に関与する広範なバイオマーカー及びサイトカイン（血中好酸球、IgE、FeNO、IL-5、及び IL-13 等）の濃度を低下させる（Pham et al 2019 及び本申請資料中のデータ）。

テゼペルマブの臨床開発プログラムにおいて、これまでに得られた結果に基づき、ベネフィット・リスクバランスを評価した。

テゼペルマブのベネフィットには、臨床的に意義のある喘息増悪の減少（極めて臨床的に意義の高い評価項目である喘息増悪に関連した入院又は ER 受診の改善を含む）、肺機能の改善、喘息に関連する 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る。

テゼペルマブの忍容性は良好であり、現時点で重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクは特定されなかった。TSLP の抑制は、理論的にある種の感染に対する宿主の防御機能を低下させ、免疫に関連した予期せぬ副作用を生じる可能性がある。しかしながら、テゼペルマブ臨床開発プログラムにおいても重篤な感染又は寄生虫感染に関連する安全性の懸念は検出されていない。テゼペルマブ臨床開発プログラムにおいて、テゼペルマブとの関連性ありと判断された重篤なアレルギー反応又はアナフィラキシー反応の報告はなかった。

結論として、これらのデータ全体がベースラインのバイオマーカーの状態又は喘息の表現型にかかわらず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支持している。

今回の医薬品製造販売承認申請における効能又は効果（案）、用法及び用量（案）、並びに効能又は効果に関連する注意（案）は表 1 に示すとおりである。

表 1　　医薬品製造販売承認申請における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果（案）	気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）
用法及び用量（案）	通常、成人及び 12 歳以上の小児にはテゼペルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を 4 週間隔で皮下に注射する。