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]

2.5　臨床に関する概括評価
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 5
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 薬理学的分類 7
2.5.1.2 申請効能・効果及び用法・用量 7
2.5.1.3 科学的背景 7
2.5.1.3.1 重症気管支喘息及び疾病による負担 7
2.5.1.3.2 現在の治療法及びアンメット・メディカルニーズ 9
2.5.1.4 作用機序及び開発の妥当性 11
2.5.1.5 臨床開発プログラムの概要 12
2.5.1.5.1 第 I 相臨床開発プログラム 12
2.5.1.5.2 第 II 及び第 III 相臨床開発プログラム 12
2.5.1.5.2.1 在宅投与に関する第 III 相試験：製剤の機能性評価 16
2.5.1.5.3 テゼペルマブの開発プログラムにおける COVID-19 パンデミックの影響 16
2.5.1.6 規制当局のガイダンス及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守状況 17
2.5.1.6.1 規制当局のガイダンス及び助言 17
2.5.1.6.1.1 欧州医薬品庁 17
2.5.1.6.1.2 米国食品医薬品局 18
2.5.1.6.1.3 医薬品医療機器総合機構 20
2.5.1.6.2 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守状況 20
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.5.2.1 原薬及び製剤 20
2.5.2.2 テゼペルマブ 3 剤形の薬物動態を比較した第 I 相試験：PATH-BRIDGE 試験 21
2.5.2.3 生体試料の分析法 21
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 21
2.5.3.1 薬物動態 21
2.5.3.2 薬力学 22
2.5.3.3 曝露－反応関係 24
2.5.3.4 申請用法・用量 25
2.5.3.5 薬物相互作用 25
2.5.3.6 免疫原性試験 26
2.5.4 有効性の概括評価 26
2.5.4.1 喘息を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラムにおける有効性評価試験のデザイン 27
2.5.4.1.1 重症喘息患者を対象とした第 IIb 及び第 III 相試験の試験デザイン：PATHWAY 試験及び NAVIGATOR 試験 28
2.5.4.1.1.1 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の統計的考察 29

2.5.4.1.2 OCS 依存性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験の試験デザイン：SOURCE 試験 30
2.5.4.2 気管支喘息における主要な試験の結果 31
2.5.4.2.1 試験対象集団 31
2.5.4.2.1.1 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の試験対象集団 31
2.5.4.2.1.2 SOURCE 試験の試験対象集団 31
2.5.4.2.1.3 NOZOMI 試験の試験対象集団 32
2.5.4.2.2 重症喘息におけるテゼペルマブの有効性 32
2.5.4.2.2.1 年間喘息増悪率及び喘息増悪に関連するその他の評価項目 32
2.5.4.2.2.2 ベースラインのバイオマーカーの値及びその他のベースライン特性別の年間喘息増悪率 36
2.5.4.2.2.3 主な副次的評価項目 38
2.5.4.2.2.4 NAVIGATOR 試験の青年期患者及び 65 歳以上の成人患者での有効性 44
2.5.4.2.2.5 OCS 依存性重症喘息患者を対象とした試験における有効性（SOURCE 試験） 45
2.5.4.2.2.6 OCS 使用喘息患者における有効性の比較評価（NAVIGATOR 試験及び SOURCE 試験） 47
2.5.4.3 結論：重症喘息におけるテゼペルマブの有効性 47
2.5.5 安全性の概括評価 48
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 48
2.5.5.2 臨床安全性データベース：曝露状況及び人口統計学的特性 49
2.5.5.3 有害事象の評価 50
2.5.5.3.1 有害事象の分類 50
2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象 52
2.5.5.3.3 注目すべき有害事象及び潜在的リスク 53
2.5.5.3.4 副作用 54
2.5.5.3.5 安全性のサブグループ解析 55
2.5.5.3.5.1 青年期患者における安全性（NAVIGATOR 試験） 55
2.5.5.3.6 臨床検査値の評価 55
2.5.5.4 製造販売後安全性報告 56
2.5.5.5 特別な患者集団における安全性 56
2.5.5.6 過量投与 56
2.5.5.7 薬物乱用 57
2.5.5.8 離脱症状及び反跳現象 57
2.5.5.9 結論：重症気管支喘息患者におけるテゼペルマブの安全性プロファイル 57
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 57
2.5.6.1 テゼペルマブによる治療を必要とする背景 57
2.5.6.2 テゼペルマブのベネフィット 58
2.5.6.3 テゼペルマブのリスク 61
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 62
2.5.6.5 ベネフィットとリスクに関する結論 64
2.5.7 参考文献 64

表目次

表 1 医薬品製造販売承認申請における申請効能・効果（案）及び申請用法・用量（案）..... 7
表 2 喘息治療ステップ..... 9
表 3 喘息を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラム：第 II 及び第 III 相試験..... 14
表 4 テゼペルマブ第 IIb 及び第 III 相試験の喘息に関連した選択基準..... 28
表 5 主要評価項目：NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における 52 週間の AAER 比—全体集団及びベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満の患者..... 34
表 6 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における主な副次的評価項目の結果の要約..... 39
表 7 投与 48 週時点の最終的な OCS 1 日投与量のベースラインからの減量率によるカテゴリー別の患者の割合、比例オッズモデル、予定された投与期間（SOURCE 試験の FAS）..... 45
表 8 On-Treatment 期における有害事象の要約（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）..... 51
表 9 On-treatment 期において 3%以上の発現割合であった基本語別の有害事象（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）..... 52

図目次

図 1 NAVIGATOR 試験における血中好酸球数、FeNO、及び血清総 IgE のベースラインからの変化（調整済平均値及び 95%信頼区間）の推移..... 23
図 2 最初の喘息増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線、予定された投与期間（NAVIGATOR 試験の FAS）..... 35
図 3 最初の喘息増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線（PATHWAY 試験の ITT 集団）..... 35
図 4 負の二項モデルに基づく 52 週間の AAER 比－ベースラインのバイオマーカーの値によるサブグループ別フォレストプロット、予定された投与期間（NAVIGATOR 試験の FAS）..... 37
図 5 負の二項モデルに基づく 52 週間の AAER 比－ベースラインのバイオマーカーの値によるサブグループ別フォレストプロット（PATHWAY 試験の ITT 集団）..... 37
図 6 気管支拡張薬投与前 FEV_1（L）のベースラインからの変化量の調整済平均値及び 95% CI、予定された投与期間（NAVIGATOR 試験の FAS）..... 41
図 7 気管支拡張薬投与前 FEV_1（L）のベースラインからの変化量の調整済平均値及び 95% CI（PATHWAY 試験の ITT 集団）..... 42
図 8 重症喘息患者におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 投与のベネフィット・リスクの要約..... 63

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
AAER	Annualised asthma exacerbation rate：年間喘息増悪率
ACQ	Asthma Control Questionnaire：喘息コントロール質問票
ACQ-6	Asthma Control Questionnaire 6：喘息コントロール質問票
ADA	Anti-drug antibodies：抗薬物抗体
AI	Autoinjector：オートインジェクター製剤
APFS	Accessorised prefilled syringe：プレフィルドシリンジ製剤
AQLQ(S)+12	Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older：12歳以上を対象とした喘息 QOL 質問票（標準活動版）
ASD	Asthma Symptom Diary：喘息症状日誌
ASMA	Assessing Symptoms of Moderate to Severe Asthma Diary
ATS	American Thoracic Society：米国胸部疾患学会
AUC	Area under the serum concentration-time curve (or area under the curve)：血清中濃度－時間曲線下面積（又は時間曲線下面積）
AUC_{inf}	Area under the serum concentration-time curve from zero to infinity：投与後 0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under serum concentration-time curve from zero until the time of the last concentration above the limit of quantification：投与後 0 時間から定量限界以上の最終濃度測定可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
BLA	Biologics License Application
BMI	Body mass index：肥満度
BTD	Breakthrough Therapy Designation：画期的治療薬
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (CPMP)：欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会（CPMP）
CI	Confidence interval：信頼区間
C_{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
EC	European Commission：欧州委員会
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
ER	Emergency room：救急処置室
ERS	European Respiratory Society：欧州呼吸器学会
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FEIA	Fluorescent enzyme immunoassay：蛍光酵素免疫測定法
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
GCP	Good clinical practice：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GINA	Global Initiative for Asthma：国際的な喘息診療指針

略語及び専門用語	用語の説明
ICH	International Conference for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
ICS	Inhaled corticosteroid：吸入コルチコステロイド薬
ICU	Intensive care unit：集中治療室
Ig	Immunoglobulin ：免疫グロブリン
IL	Interleukin：インターロイキン
IND	Investigational New Drug
ITT	Intent to treat
LABA	Long-acting beta agonist：長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist：長時間作用性抗コリン薬
LOESS	Locally weighted regression and smoothing scatterplots：局所重み付け平滑化散布図
LSMean	Least-squares mean：最小二乗平均
LTRA	Leukotriene receptor antagonist：ロイコトリエン受容体拮抗薬
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
OCS	Oral corticosteroid：経口コルチコステロイド薬
OR	Odds ratio：オッズ比
PEF	Peak expiratory flow：最大呼気流量
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PRO	Patient-reported outcome：患者の自己評価による医療効果
PSP	Paediatric study plan
Q2W	Every 2 weeks：2 週間ごと
Q4W	Every 4 weeks：4 週間ごと
QOL	Quality of life：生活の質
SAP	Statistical analysis plan：統計解析計画書
SmPC	Summary of Product Characteristics：欧州の製品概要
SMQ	Standardised MedDRA Queries：MedDRA 標準検索式
SRT	Sustained released theophylline：テオフィリン徐放製剤
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin：胸腺間質性リンパ球新生因子
US PI	United States Prescribing Information：米国添付文書
V-S	Vial-and-syringe：シリンジ注射用バイアル製剤
WHO	World Health Organisation：世界保健機関

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

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 TSLP に作用する。テゼペルマブの分子量は 147,000 である。

2.5.1.2 申請効能・効果及び用法・用量

本邦の医薬品製造販売承認申請における効能・効果（案）及び用法・用量（案）を表 1 に示す。

表 1 医薬品製造販売承認申請における申請効能・効果（案）及び申請用法・用量（案）

効能・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・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。

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 重症気管支喘息及び疾病による負担

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。喘息の定義・診断基準は本邦（喘息予防・管理ガイドライン 2018）と海外（GINA 2020）で同様である。

GINA ガイドラインでは、重症喘息について喘息をコントロールするために GINA ステップ 4 又は 5 の治療を必要とする喘息、若しくは最大至適用量の治療を適用してもなおコントロールできない喘息と定義している（GINA 2020）。一方、ERS/ATS ガイドラインでは、喘息をコントロールするために、全身性コルチコステロイドを過去 1 年間の 50%以上で必要とした喘息、又は治療してもなおコントロール不良な喘息を重症喘息と定義している（Chung et al 2014）。

文献によると、喘息患者のうち重症喘息は 4～20%の範囲と推定されており（Quinton et al 2020a、Quinton et al 2020b）、世界中の喘息患者の最大 10%が重症喘息と考えられる（GINA 2020）。米国では約 2,500 万人の喘息患者のうち、18 歳以下が約 550 万人含まれると推定される（CDC 2020）。米国の喘息患者のうち、最大 20%が重症喘息である（Suruki et al 2017、Quinton et al 2020a）。欧州では、喘息の推定有病率は国ごとに異なり、重症喘息の有病率はフランスの 4%から英国の 20%の範囲で報告されている（Quinton et al 2020b）。

GINA ガイドライン（GINA 2020）に基づき、次のいずれか 1 つ又は両方を含む場合はコントロール不良な喘息と定義される：1）不十分な症状コントロール（頻回な症状又は発作治療薬の使用、喘息による活動の制限、喘息による夜間覚醒）、及び 2）OCS を必要とする頻回な増悪（年 2 回以上）又は入院を必要とする重篤な増悪（年 1 回以上）。ERS/ATS ガイドラインでは、次のうち 1 つ以上に当てはまる場合はコントロール不良な喘息と定義している：1）不十分な症状コントロール（ACQ が一貫して 1.5 点以上又は 3 カ月以上にわたって評価した喘息コントロー

ルテストが 20 点未満）、2）頻回な重症増悪（過去に OCS を 3 日以上必要とする喘息増悪が年 2 回以上）、3）重篤な増悪（過去に入院、ICU、又は人工呼吸を要する喘息増悪が年 1 回以上）、4）気流制限（気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 80%未満）（Chung et al 2014）。

本邦における難治性喘息は、「喘息予防・管理ガイドライン 2018」においては、「コントロールに高用量吸入ステロイド薬および長時間作用性 β_2 刺激薬、加えてロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤、長時間作用性抗コリン薬、経口ステロイド薬、IgE や IL-5 を標的とした生物学的製剤の投与を要する喘息、またはこれらの治療でもコントロール不能な喘息を指す」と定義されている。「難治性喘息の診断と治療の手引き 2019」においては、難治性喘息を「コントロールに高用量 ICS および LABA、加えて LTRA、SRT、LAMA、OCS、抗 IgE 抗体、抗 IL-5/IL-5 受容体 α 抗体の投与を要する喘息、またはこれらの治療でもコントロール不能な喘息」と定義しており、両ガイドラインにおける難治性喘息の定義は一致している。なお、難治性喘息は重症喘息と同義とされている（喘息予防・管理ガイドライン 2018、難治性喘息診断と治療の手引き 2019）。

多くの喘息患者が、追加の喘息長期管理薬を使用してもコントロール不十分又はコントロール不良のままである。米国で実施した 1,000 人の喘息患者へのインタビューによる Comprehensive Survey of Healthcare Professionals and Asthma Patients Offering Insight on Current Treatment Gaps and Emerging Device Options（CHOICE）調査において、喘息長期管理薬が処方されている患者（n = 510）のうち、Expert Panel Report 3 の基準（NAEPP 2007）に従ってコントロール良好とみなされた患者は 14.3%のみであり、多くの患者はコントロール不十分（45.3%）又はコントロール不良（40.4%）であった（Colice et al 2012）。本邦においては、ICS/LABA による継続的な喘息治療の記録を有した患者（n = 10,579）のうちの 7.8%（n = 823）が重症喘息に分類され、更にコントロール不良な重症喘息患者が 2.5%（n = 267）存在することが明らかにされている（Nagase et al 2020）。最近の文献のシステマティックレビューにおいて、Chen らは重症喘息の定義の相違、利用可能な試験間のコントロール不良な喘息の定義の相違、地域間の報告方法の多様性のために推定値はかなり変化するが、コントロール不良な喘息の割合は最大で重症喘息患者の 87.4%と推定している（Chen et al 2018）。最近の調査から、米国及び欧州ともに重症喘息患者は最大 50%がコントロール不良な喘息であると推定されている（Quinton et al 2020a、Quinton et al 2020b）。また本邦においても、専門医による治療にもかかわらず重症喘息患者の 57%はコントロール良好ではなかったという報告がある（Tanosaki et al 2021）。

重症でコントロール不良な喘息は一貫して患者の臨床的及び経済的負担を増加させ、喘息に関連した医療資源の大部分は重症喘息の管理のために使用される。また、重症喘息患者はそうでない患者と比較して、経済的負担が 2～4 倍になると推定されている（Price et al 2014、Chastek et al 2016、Israel and Reddel 2017）。コントロール不良な喘息は、コルチコステロイドの全身への曝露を伴う OCS への依存を招き、それにより重篤な短期間又は長期間の有害反応が引き起こされる可能性がある（Manson et al 2009、Price et al 2018）。米国における観察研究の 1 つにおいて、コントロール不良な重症喘息患者はそれ以外の喘息患者と比較して、ER 受診（相対リスク = 2.75）又は喘息による入院（相対リスク = 4.54）の可能性が大幅に高かった（Zeiger et al 2016）。入院又は ER 受診を伴う増悪に関する全般的な有病率のデータは欧州全体で異なるが、英国、イタリア、フランス、及びスペインのデータにおいて中等症又は重症喘息患者の入院又は ER 受診の割合は、軽症喘息患者と比較して 2～5 倍高いことが示されている（Kerkhof et al 2018、Van Ganse et al 2006、Doz et al 2013）。本邦では、コントロール不良な重症喘息患者の入院日数及び OCS 処方量は、軽症から中等症喘息患者のそれぞれ 4.9 倍及び 20.4 倍という報告がある（Nagase et al 2020）。また経済的負担に関しても、軽症から中等症喘息患者一人当たりと比較して 2.4 倍の総医療費（一年当たり）を要すると報告されている（Nagase et al 2020）。

中等症又は重症喘息患者において、前年に増悪歴のある患者は入院又は ER 受診のリスクが 2～4 倍高く（Ivanova et al 2012）、過去 1 年以内の 2 回以上の増悪は喘息死の独立危険因子であることが報告されている（Jalaludin et al 1999）。呼吸器に関連した死亡のリスクは、コントロール良好な重症喘息患者と比較して、コントロール不良な重症喘息患者では約 8 倍高い（Fernandes et al 2014）。結論として、コントロール不良な重症喘息は、医療資源の使用、疾病負担、及び死亡率のリスク増加を伴う大きな医療負担となっている。

2.5.1.3.2 現在の治療法及びアンメット・メディカルニーズ

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）

本邦において上述の治療は、喘息予防・管理ガイドライン 2018 の喘息治療ステップ（表 2）の治療ステップ 3 あるいは治療ステップ 4 に相当する（喘息予防・管理ガイドライン 2018）。

表 2 喘息治療ステップ

		治療ステップ 1	治療ステップ 2	治療ステップ 3	治療ステップ 4
		吸入ステロイド薬 （低用量）	吸入ステロイド薬 （低～中用量）	吸入ステロイド薬 （中～高用量）	吸入ステロイド薬 （高用量）
長期管理薬	基本治療	上記が使用できない場合は以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤 ※症状が稀なら必要なし	上記で不十分な場合に以下のいずれか 1 剤を併用 LABA （配合剤使用可[*5]） LAMA[*6] LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記のいずれか 1 剤、あるいは複数を併用 LABA （配合剤使用可[*5]） LAMA[*6] LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記の複数を併用 LABA（配合剤使用可） LAMA[*6] LTRA テオフィリン徐放製剤 抗 IgE 抗体[*2,7] 抗 IL-5 抗体[*7,8] 抗 IL-5Rα 抗体[*7] 経口ステロイド薬[*3,7] 気管支熱形成術[*7,9]
	追加治療	LTRA 以外の 抗アレルギー薬[*1]	LTRA 以外の 抗アレルギー薬[*1]	LTRA 以外の 抗アレルギー薬[*1]	LTRA 以外の 抗アレルギー薬[*1]

表 2　　喘息治療ステップ

	治療ステップ 1	治療ステップ 2	治療ステップ 3	治療ステップ 4
	吸入ステロイド薬（低用量）	吸入ステロイド薬（低～中用量）	吸入ステロイド薬（中～高用量）	吸入ステロイド薬（高用量）
発作治療*4	吸入 SABA	吸入 SABA*5	吸入 SABA*5	吸入 SABA

Ig：免疫グロブリン、IL：インターロイキン、LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬、LAMA：長時間作用性抗コリン薬、LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬、SABA：短時間作用性 β_2 刺激薬、Th2：2 型ヘルパーT 細胞

*1：抗アレルギー薬は、メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬、トロンボキサン A_2 阻害薬、Th2 サイトカイン阻害薬を指す。

*2：通年性吸入アレルゲンに対して陽性かつ血清総 IgE 値が 30～1,500 IU/mL の場合に適用となる。

*3：経口ステロイド薬は短期間の間欠的投与を原則とする。短期間の間欠投与でもコントロールが得られない場合は、必要最小量を維持量とする。

*4：軽度の発作までの対応を示し、それ以上の発作についてはガイドラインの「急性増悪（発作）への対応（成人）」の項を参照。

*5：ブデソニド／ホルモテロール配合剤で長期管理を行っている場合には、同剤を発作治療にも用いることができる。長期管理と発作治療を合わせて 1 日 8 吸入までとするが、一時的に 1 日合計 12 吸入まで増量可能である。ただし、1 日 8 吸入を超える場合は速やかに医療機関を受診するよう患者に説明する。

*6：チオトロピウム臭化物水和物のソフトミスト製剤。

*7：LABA、LTRA 等を吸入ステロイド薬に加えてもコントロール不良の場合に用いる。

*8：成人及び 12 歳以上の小児に適応がある。

*9：対象は 18 歳以上の重症喘息患者であり、適応患者の選定は日本呼吸器学会専門医あるいは日本アレルギー学会専門医が行い、手技は日本呼吸器内視鏡学会気管支鏡専門医の指導の下で入院治療において行う。

多くの喘息患者では、ICS と LABA の併用投与にもかかわらず、症状が残存している（Rabe et al 2004）。そのため、治療の選択肢には LTRA、LAMA、テオフィリン製剤、及び OCS を含む他の喘息長期管理薬の追加が考慮される。重症喘息は、コルチコステロイドの全身への曝露を伴う OCS への依存を招き、それにより重篤な短期間又は長期間の有害反応が引き起こされる可能性がある（Manson et al 2009、Price et al 2018）。

生物学的製剤は、重症喘息患者及びコントロール不良な喘息患者に追加的な喘息コントロールを提供することが可能であり、現在は IgE、IL-4/IL-13 及び IL-5 を標的とした生物学的製剤が ICS/LABA による治療でコントロール不良な患者への追加的治療として、国際的な治療ガイドライン（GINA 2020）で推奨されている。オマリズマブは、ICS と LABA の併用による治療でコントロール不十分な患者において、吸入アレルゲンに対する反応性が確認され、血清総 IgE 値が上昇している集団に適していると考えられる（XOLAIR US PI、XOLAIR SmPC）。更に、メポリズマブ、reslizumab（本邦未承認）、ベンラリズマブ、及びデュピルマブの 4 つの生物学的製剤は、表現型が好酸球性の重症喘息及び／又は好酸球性喘息に伴う炎症関連バイオマーカーである FeNO 高値の重症喘息に対して承認されている（NUCALA US PI、NUCALA SmPC、CINQAIR US PI、CINQAERO SmPC、FASENRA US PI、FASENRA SmPC、DUPIXENT US PI、DUPIXENT SmPC）。しかしながら、リアルワールドデータを用いた観察研究 CHRONICLE 試験（Ambrose et al 2020）に基づくと、重症喘息患者の 37%は十分な効果が得られていないか又は現在承認されている生物学的製剤の適応外であると推定され、喘息増悪のコントロールが達成されていない（Soong et al 2020）。

2005～2012 年に収集されたデータを用いた、米国における喘息患者の代表的な調査に基づくと、現在利用可能な生物学的製剤全てにおいて、重症喘息患者の 15～20%は使用が推奨されてい

ないと推定された（Akenroye et al 2020）。調査対象となった喘息患者の表現型は、血中好酸球数 300 cells/μL 未満が 55%及び 150 cells/μL 未満が 30%であり、多くの表現型が好酸球性ではなかった。また、血清総 IgE 値 30 IU/mL 未満（オマリズマブ使用の下限カットオフ値）が 29%、及び通年性吸入アレルゲンに感受性（すなわち、この試験におけるアレルギーの状態の定義）を有していなかったのが 61%であった（Akenroye et al 2020）。欧州でのバイオマーカーに関する有病率のデータは限られているが、イタリアにおけるレジストリ試験 2 試験では、重症喘息患者の約 40%は血中好酸球数 300 cells/μL 未満、及び約 20%は 150 cells/μL 未満であった（Heffler et al 2019、Maio et al 2018）。FeNO 値による有病率のデータは少ないが、イタリアでの試験（Heffler et al 2019）において、重症喘息患者の約 41%が FeNO 値が 25 ppb 以下であった。米国における National Health and Nutrition Examination Survey のデータでは、好酸球性喘息患者の約 65%、非好酸球性喘息患者の約 82%が FeNO 値は 25 ppb 以下であった（Tran et al 2014）。本邦においてもデータは限られているが、観察研究 Keio Severe Asthma Research Program では、重症喘息患者の 17%は血中好酸球数が 150 cells/μL 未満かつコントロール良好ではなかった（Tanosaki et al 2021）。北海道難治性喘息コホート研究では、対象となった重症喘息患者の約 15%が、血中好酸球数及び FeNO が低値かつ特異的 IgE が陰性又は血清総 IgE 値が低値であった（Kimura et al 2021）。

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。

結論として、現在承認されている生物学的製剤は、アレルギー性の重症喘息患者、好酸球性喘息患者及び／又は OCS に依存している喘息患者の治療に大きく貢献している。しかしながら、多くの重症喘息患者が、血中好酸球数又はその他のバイオマーカーの値が低いために、現在利用可能な生物学的製剤の使用は推奨されない。更に、生物学的製剤の使用が推奨されていても、適切に治療されていないことが多く、増悪を繰り返す患者がいる。より広範の生理作用を有する生物学的製剤を投与することにより、これらの患者はベネフィットを得られる可能性がある。したがって、治療が困難な表現型の喘息又は現在利用可能な治療に反応しない患者を含めた広範な重症喘息患者集団に対して、有効な治療に対する明確なアンメット・メディカルニーズが残されている。

2.5.1.4 作用機序及び開発の妥当性

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）。

2.5.1.5 臨床開発プログラムの概要

2.5.1.5.1 第 I 相臨床開発プログラム

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には次の完了した第 I 相試験 6 試験が含まれる：健康被験者を対象として安全性及び薬物動態を検討したヒト初回投与単回投与用量漸増試験及び反復投与用量漸増試験（それぞれ 20070620 試験及び 20080390 試験［静脈内投与最高用量 700 mg 及び皮下投与最高用量 420 mg］）、気管支喘息患者を対象とした反復投与試験（20101183 試験）、青年期喘息患者を対象とした単回投与薬物動態試験（D5180C00002 試験）、健康被験者を対象とした V-S、APFS、又は AI を用いてテゼペルマブを投与した場合の薬物動態比較試験（D5180C00012 試験［以下、PATH-BRIDGE 試験］）、及び日本人健康被験者を対象とした単回投与薬物動態試験（D5180C00003 試験）。注：20070620 試験のパート B は中等症アトピー性皮膚炎患者を対象として実施しており、本申請には関連しない。各試験の詳細は臨床薬理試験 2.7.2.2.2 項を参照のこと。本申請資料に含まれる完了した第 I 相試験を要約した一覧表は第 5 部 2 項を参照のこと。

2.5.1.5.2 第 II 及び第 III 相臨床開発プログラム

本申請資料に含まれる第 II 及び第 III 相試験の概要を表 3 に示す。

テゼペルマブの有効性及び安全性を裏付ける主要な第 II 及び第 III 相試験は、喘息増悪試験 2 試験、OCS 依存性重症喘息患者を対象とした試験 1 試験、及び日本人重症喘息患者における長期投与安全性試験 1 試験（D5180C00019 試験［以下、NOZOMI 試験］）の 4 試験で構成されている。これらのうち、NOZOMI 試験を除く 3 試験で、GINA ガイドラインの定義に基づく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、維持療法に追加して投与したテゼペルマブの有効性が確認された。

NOZOMI 試験では、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、テゼペルマブを維持療法に追加して投与した場合の安全性を評価した。

重症喘息患者を対象とした第 IIb 及び第 III 相試験

- D5180C00007（以下、NAVIGATOR 試験）（主要評価試験）：12～80 歳のコントロール不良な喘息の成人及び青年期患者を対象としてテゼペルマブを 210 mg Q4W で 52 週間皮下投与した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験（無作為割付け例数：1,061 例、治験薬投与例数：1,059 例）
- CD-RI-MEDI9929-1146（以下、PATHWAY 試験）（用量設定試験）：18～75 歳のコントロール不良な喘息の成人患者を対象としてテゼペルマブを 52 週間皮下投与した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、第 IIb 相試験（無作為割付け例数：550 例、治験薬投与例数：550 例）

OCS 依存性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験

- D5180C00009（以下、SOURCE 試験）：18～80 歳の OCS に依存している成人喘息患者を対象としてテゼペルマブを 210 mg Q4W で 48 週間皮下投与し OCS の減量を評価した、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験（無作為割付け例数：150 例、治験薬投与例数：150 例）

日本人重症喘息患者における長期投与安全性試験

- NOZOMI 試験：12～80 歳のコントロール不良な成人及び青年期日本人重症喘息患者を対象としてテゼペルマブを 210 mg Q4W で 52 週間皮下投与した、非盲検、第 III 相試験（登録例数：65 例、治験薬投与例数：65 例）

作用機序の検討を目的とした第 II 相 D5180C00013 試験（以下、CASCADE 試験）からのデータは、テゼペルマブの作用機序を裏付けるものであった。CASCADE 試験は、中等症から重症の喘息患者を対象として、気道粘膜下好酸球数によって測定した気道炎症に対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 投与の有効性を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 II 相試験であった。

臨床開発プログラムにおいてテゼペルマブは 3 種の異なった剤形、すなわち V-S、APFS、及び AI について評価した。APFS 及び AI は医療従事者による投与及び自己注射のために評価した。V-S は第 III 相試験で用いた。第 III 相試験で使用した V-S から市販予定製剤である APFS の医療機関及び自宅での投与への剤形の変更は、健康被験者を対象とした第 I 相薬物動態比較試験（PATH-BRIDGE 試験）からの薬物動態データ及び APFS 又は AI を自宅使用で投与した場合の機能性及び性能を評価した第 III 相 D5180C00011 試験（以下、PATH-HOME 試験）からのデータで検証されている。

第 IIb 相試験である PATHWAY 試験では 70 mg Q4W、210 mg Q4W、及び 280 mg Q2W という用法・用量について評価した。全ての第 III 相試験はテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与について評価した。NAVIGATOR 試験は PATHWAY 試験の結果を検証する目的でデザインされた試験である。NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験は、中用量又は高用量 ICS 及び 1 剤以上の喘息長期管理薬（OCS 併用の有無を問わない）を追加使用しているにもかかわらず、コントロール不良な重症喘息患者を対象とした。SOURCE 試験はその他の喘息長期管理薬の併用の有無にかかわらず高用量 ICS/LABA に加えて OCS（7.5 mg 以上 30 mg 以下）による維持療法が必要な喘息患者を対象とした。NOZOMI 試験は中用量又は高用量 ICS 及び 1 剤以上の喘息長期管理薬（OCS 併用の有無を問わない）を追加使用しているにもかかわらずコントロール不良な重症喘息の患者を対象とした。

これらの試験は、ベースラインにおいて広範な血中好酸球数、血清総 IgE 値、FeNO 値を有する患者、並びにアレルギーを有する又は有しない患者（FEIA パネル検査の通年性吸入アレルゲン特異的 IgE によって定義される）を組み入れた。

表 3　　喘息を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラム：第 II 及び第 III 相試験

試験番号 （名称／略称）	試験デザイン 比較の種類 投与期間	用法・用量	試験対象集団	目的及び主要評価項目	無作為割付け（投与） 若しくは非盲検登録 ／完了被験者数 （合計及び投与群ごと）
第 II 相					
D5180C00013 （CASCADE）	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 投与 28 週間[a]及び追跡調査期間 12 週間	テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与又はプラセボ	18～75 歳のコントロール不良な中等症～重症喘息の成人患者	有効性、安全性、PK、免疫原性、薬力学 主要評価項目：気管支鏡生検による気道粘膜下炎症細胞数（cells/mm^2）のベースラインから投与 28 週までの変化（比で表示）	合計：無作為割付け及び投与 116 210 mg Q4W 皮下投与：59/58 プラセボ Q4W 皮下投与：57/56
第 IIb 相					
D5180C00001、CD-RI-MEDI99291146 （PATHWAY）	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 投与 52 週間及び安全性の追跡調査期間 12 週間	用量範囲：テゼペルマブ 70 mg Q4W 皮下投与、210 mg Q4W 皮下投与、280 mg Q2W 皮下投与又はプラセボ	18～75 歳のコントロール不良な重症喘息の成人患者（日本人を含む）	有効性、安全性、PK、免疫原性、薬力学 主要評価項目：プラセボと比較した投与 52 週間の AAER	合計：無作為割付け及び投与 550 280 mg Q2W 皮下投与：137 (137)/ 115 210 mg Q4W 皮下投与：137 (137)/ 122 70 mg Q4W 皮下投与：138 (138)/ 127 プラセボ Q2W：138 (138)/ 130
第 III 相					
D5180C00007 （NAVIGATOR）	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 投与 52 週間及び長期投与継続試験に移行しなかった患者については安全性の追跡調査期間 12 週間	テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与又はプラセボ	12～80 歳のコントロール不良な重症喘息の成人及び青年期患者（日本人を含む）	有効性、安全性、PK、免疫原性、薬力学 主要評価項目：プラセボと比較した投与 52 週間の AAER	合計：無作為割付け 1,061／投与 1,059 210 mg Q4W 皮下投与：529 (528)/ 509 プラセボ Q4W 皮下投与：532 (531)/ 505

表 3　　喘息を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラム：第 II 及び第 III 相試験

試験番号 （名称／略称）	試験デザイン 比較の種類 投与期間	用法・用量	試験対象集団	目的及び主要評価項目	無作為割付け（投与） 若しくは非盲検登録 ／完了被験者数 （合計及び投与群ごと）
D5180C00009 （SOURCE）	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 投与 48 週間及び長期投与継続試験に移行しなかった患者については安全性の追跡調査期間 12 週間	テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与又はプラセボ	18～80 歳の OCS 依存性重症喘息の成人患者	有効性、安全性、PK、免疫原性、薬力学 主要評価項目：投与 48 週時点における喘息コントロールが維持された状態での最終 OCS 1 日投与量がベースラインから減少した患者（カテゴリー別の減量率［%］）のプラセボに対するテゼペルマブの累積オッズ比	合計：無作為割付け及び投与 150 210 mg Q4W 皮下投与：74 (74)/ 68 プラセボ Q4W 皮下投与：76 (76)/ 73
D5180C00019 （NOZOMI）	単群 非盲検 投与 52 週間	テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与	12～80 歳のコントロール不良な重症喘息の成人及び青年期日本人患者	安全性、PK、免疫原性 主要評価項目：有害事象／重篤な有害事象、バイタルサイン、血液生化学検査／血液学的検査／尿検査パラメータ、心電図	合計：非盲検登録及び投与 65/65
D5180C00011 （PATH-HOME）	無作為化 非盲検 投与 24 週間	APFS 又は AI を用いてテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与（医療従事者［実施医療機関］による投与及び患者／介護者［実施医療機関及び自宅］による投与）	12～80 歳の重症喘息の成人及び青年期患者（日本人を含む）	実施医療機関及び自宅で APFS 又は AI を使用して注射した場合のテゼペルマブ 210 mg 皮下投与の成功 主要評価項目：実施医療機関及び自宅で、テゼペルマブの投与に成功した医療従事者並びに患者／介護者の割合 ・APFS を使用した場合 ・AI を使用した場合	合計：無作為割付け及び投与 216 210 mg Q4W 皮下投与 216 (216)/215 APFS：111 (111)/110 AI：105 (105)/105

[a] COVID-19 パンデミックのため、患者に Q4W 投与を最大 6 回追加できることとした。実施医療機関で投与終了時評価の実施が可能となるまで、投与終了時評価（気管支鏡検査を含む）は、投与 28、32、36、40、44、又は 48 週目（必要な場合）のいずれかの治験薬最終投与 4 週間後に実施した。

AAER：年間喘息増悪率、AI：オートインジェクター製剤、APFS：プレフィルドシリンジ製剤、COVID-19：新型コロナウイルス感染症、OCS：経口コルチコステロイド薬、PK：薬物動態、Q2W：2 週間ごと、Q4W：4 週間ごと

2.5.1.5.2.1 在宅投与に関する第 III 相試験：製剤の機能性評価

本試験（PATH-HOME 試験）の詳細は臨床的有効性 2.7.3.2.2.4 項を、試験全体の詳細は第 5 部 3.5.2 項 PATH-HOME 試験の治験総括報告書を参照のこと。

PATH-HOME 試験は、医療従事者、患者又は介護者が APFS 又は AI を用いて実施医療機関及び自宅で投与（すなわち自己注射又は介護者による投与）した場合の機能性及び性能を医療従事者、患者又は介護者の報告に基づいて評価するためにデザインされた非盲検試験であった。12～80 歳の重症喘息の成人及び青年期患者（N＝216）がテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与を 6 回受けた。患者は APFS 又は AI に 1:1 で無作為割付けされた（APFS 群 111 例、AI 群 105 例）。テゼペルマブの投与は、最初の 3 回は実施医療機関で、次の 2 回は自宅で、最後の 1 回は実施医療機関で行った。投与 0 週目は、医療従事者がテゼペルマブを投与した。投与 4 週目は、医療従事者がテゼペルマブを投与することとしたが、医療従事者の監督下で患者自身又は介護者による投与も許容した。投与 8 週目及び投与 20 週目は、実施医療機関において医療従事者の監督下で、患者自身又は介護者がテゼペルマブを投与した。投与 12 週目及び投与 16 週目は、自宅において患者自身又は介護者がテゼペルマブを投与した。

主要評価項目は実施医療機関及び自宅で、APFS 又は AI を使用してテゼペルマブの投与に成功した医療従事者、患者／介護者の割合とした。投与成功とは剤形及び治験薬投与に関する APFS 又は AI についての 5 つの質問全てに「はい」と回答した場合、及び使用／返却された機器が *in vitro* 評価（目視検査 + 機能性試験）を満たしていることと定義した。副次的評価項目は APFS 並びに AI の機能性及び性能とし、機能性については使用／返却された機器に不具合の証拠がなく機能性試験及び目視検査に合格した割合、性能については製品に関する苦情に基づいた評価とした。

医療従事者、患者、又は介護者がテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与に成功した割合は APFS では全投与回数の 91.7%（95% CI：85.05, 95.60）、AI では 92.4%（95% CI：85.68, 96.09）であった。ほとんど全ての患者及び介護者が APFS 又は AI を用いて自宅でのテゼペルマブの投与（投与 12 週目及び投与 16 週目）に成功した。自宅でテゼペルマブの投与に成功した割合は APFS が 95.4%（95% CI：89.71, 98.02）、AI が 97.1%（95% CI：91.93, 99.02）であった。テゼペルマブの投与に成功した割合は APFS 又は AI いずれにおいても青年期患者及び成人患者で同程度であった。APFS 又は AI の機器部分に起因した不成功の割合は低く、機器の機能性検査、物理的検査に合格し、不具合の証拠が認められなかった割合は APFS の機器で 99.1%、AI の機器では 99.2%であった。APFS 又は AI いずれも製品に関する苦情は 1%未満であった。

本試験の結果から、APFS 又は AI により実施医療機関において医療従事者が投与するのと同様に、自宅における介護者及び患者によるテゼペルマブの投与が可能であることが確認された。

2.5.1.5.3 テゼペルマブの開発プログラムにおける COVID-19 パンデミックの影響

COVID-19 パンデミックが 2020 年 3 月 11 日に世界保健機関によって宣言され（WHO 2020）、本申請資料に含まれる複数の試験（NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、NOZOMI 試験、CASCADE 試験、及び PATH-HOME 試験）を実施している間中、パンデミックが継続していたが、いずれの試験もパンデミックの宣言前に全ての患者の組入れ及び／又は無作為割付けを完了していた。

進行中の臨床試験の実施に関する COVID-19 関連の規制当局のガイダンスは、2020 年 3 月に米国 FDA 及び EMA の両者から先んじて発出され、ほぼ同時期に世界中の多くの規制当局からも同様のガイダンスが発出された。急速に感染拡大が進む中、規制当局からは更なるガイダンス及び情報の提供が継続した。治験実施計画書改訂の手順、同意説明文書の変更及び再同意を含む被験

者に変更を通知する手順、モニタリング計画書の変更、COVID-19 に関連した治験実施計画書からの逸脱の管理及び報告、治験薬の配送及び投与に関連した変更、並びに試験のための Visit 及び評価の変更等試験の実施についての提言が勧告された。

個々の試験で実施した対応については、それぞれの治験総括報告書に要約されている。NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、NOZOMI 試験、PATH-HOME 試験、及び CASCADE 試験の COVID-19 パンデミックの影響は最小限であり、試験の有効性データ及び結論に影響はなかったと考えられた。

2.5.1.6 規制当局のガイダンス及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守状況

2.5.1.6.1 規制当局のガイダンス及び助言

テゼペルマブは 2008 年 8 月 8 日に米国で IND の許可を取得し、臨床開発を開始した。IND は 2013 年 5 月 1 日付でアストラゼネカ社に承継され、最初に承認された治験申請は 2013 年 12 月 20 日欧州連合における PATHWAY 試験であった。

当局の助言として、[redacted]及び[redacted]について米国 FDA、EMA CHMP、及び PMDA から助言を受けた。助言は、FDA の[redacted]（20[redacted]年[redacted]月）、EMA CHMP の[redacted]（20[redacted]年[redacted]月）によって、並びに Health Products Regulatory Authority（アイルランド）及び Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products（ポーランド）を含む欧州連合加盟各国の規制当局による[redacted]ミーティング（20[redacted]年[redacted]月）からも受領した。各国・地域の当局との治験に関する主な合意事項の要約を以下に記載する。

2.5.1.6.1.1 欧州医薬品庁

- [redacted]助言（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において、当局は[redacted]は、[redacted]を確認した。[redacted]を含め、[redacted]は適切であるとされた。特に、[redacted]ことに加えて、[redacted]は受け入れ可能とされた。[redacted]は了承された。[redacted]は、受け入れ可能とされた。[redacted]について、提案し[redacted]は受け入れられた。[redacted]について、当局は[redacted]を推奨した。しかしながら、[redacted]ため、アストラゼネカ社は[redacted]。更に、[redacted]においては、[redacted]である。当局は[redacted]を了承した。[redacted]と考えられた。

- [redacted]及び[redacted]についての 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の[redacted]助言の補足において、EMA は[redacted]については受け入れ可能であるとの見解を示したが、[redacted]を推奨した。しかしながら、[redacted]、及び[redacted]から、[redacted]は実施されなかった。[redacted]においては[redacted]べきとの助言を受け、その助言は[redacted]された。また、当局は[redacted]を助言し、その助言も[redacted]された。[redacted]において、[redacted]も了承されたが、その後、[redacted]、[redacted]を決定した。
- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の EMA、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Rapporteur、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の Co-Rapporteur との会議のための [redacted] briefing package を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に提出した。全体として、EMA 及び Rapporteur/Co-Rapporteur は[redacted]、及び[redacted]について同意した。[redacted]、[redacted]、又は[redacted]は、審査における検討事項とされた。
- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に規則（EC）No 726/2004、14（9）条に基づき、テゼペルマブの製造販売承認申請における迅速審査指定を EMA に要請した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に迅速審査に指定されなかったことがアストラゼネカ社に通知された。
- テゼペルマブの小児開発計画は、EMA によって 5～17 歳の小児及び青年期喘息患者への投与計画が承認された。その計画には、5 歳未満の小児での実施を免除すること、及び 5～11 歳の小児での実施を猶予することが明記されている。

2.5.1.6.1.2 米国食品医薬品局

- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開催された FDA の [redacted] ミーティングにおいて、[redacted]及び[redacted]は受け入れ可能とされた。当局は[redacted]し、[redacted]及び[redacted]を推奨した。また、[redacted]は、[redacted]とした。[redacted]された。[redacted]及び[redacted]は、いずれも受け入れ可能とされた。[redacted]、[redacted]、及び[redacted]も受け入れ可能とされた。
- [redacted]は、[redacted] ミーティングパッケージ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付提出）で検討された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に文書による助言、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に補足説明を受領した。FDA は[redacted]及び[redacted]は妥当であると考え、[redacted]は[redacted]に同意した。また、[redacted]に同意し、[redacted]

を要求した。20 年 月に 及び を当局に提出した。

- BTD の指定申請を 2018 年 7 月 10 日及び 2018 年 9 月 3 日に提出し、2018 年 9 月 5 日に表現型が好酸球性を除く重症喘息患者に対して BTD 指定が認可された。20 年 月の 助言において、当局は 、及び を推奨した。更に、当局は について、 に合意した。当局は が、 のため、 を推奨した。 には、 し、 した。当局は を審査し、20 年 月 日付フォローアップコミュニケーションにおいて、 に懸念は示さなかった。最終的に、 、 された（ 参照）。
- FDA に を 20 年 月 日に提出した。当局は に同意した。当局は についていくつか要求し、治験依頼者はこれに応じた。なお、 について、当局は が、 を求めた（20 年 月 日）。
- 20 年 月 日開催予定の会議のための briefing package を 20 年 月 日に提出した。20 年 月 日に受領した当局からの文書による予備的回答において、当局は 、 について同意した。また、当局は において、 に同意したが、 べきと述べた。また、 について同意した。その後、文書による予備的助言が明確であることから、会議は開催されなかった。
- FDA は、 について同意した（20 年 月 日）。20 年 月 日に した。20 年 月 日に受領した FDA からのフィードバックに基づいて、20 年 月 日に を提出した。 については、20 年 月 日に FDA と合意した。合意された には、 、及び されている。合意された を ととともに提出した。 は、 である。

2.5.1.6.1.3 医薬品医療機器総合機構

[redacted]相談（[redacted]）における PMDA の対面助言を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した。PMDA からは[redacted]するよう助言された。[redacted]では[redacted]が、[redacted]とは別に、[redacted]を実施した（[redacted]）。

2.5.1.6.2 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守状況

アストラゼネカ社の手順書、社内の品質管理手法及び監査プログラムによって臨床試験は ICH GCP に従って実施したことを再確認した。

第 IIb 相 PATHWAY 試験において、試験完了後に米国の実施医療機関の 1 つで異常なデータが特定され、GCP 不遵守が強く疑われたため、当該実施医療機関の 34 例に関連する全てのデータは除外され、治験総括報告書を改訂した。GCP 不遵守の疑いは 20[redacted] 年に FDA に報告し、20[redacted] 年に FDA に調査終了後の追加情報を提出した。これらの患者からのデータは本概括評価内には含めていない。これらのデータを除外しても、試験の結論に影響はなかった。PATHWAY 試験の治験総括報告書第 1 版は依頼に応じて提出可能である。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

テゼペルマブの生物薬剤学に関連した臨床試験は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項に要約した。

2.5.2.1 原薬及び製剤

全ての臨床試験において、テゼペルマブを無菌、単回投与用、保存剤を含まない溶液として皮下投与用又は静脈内投与用に供した。臨床試験では 2 種類の製造工程（Clinical Process 1 及び Clinical Process 2）で製造したテゼペルマブ製剤を用いた。第 I 及び第 II 相試験（PATH-BRIDGE 試験及び CASCADE 試験を除く）では、テゼペルマブ（70 mg/mL）、[redacted]（[redacted] mmol/L）、[redacted]（[redacted]% [w/v]）、[redacted]（[redacted]% [w/v]）、pH [redacted] の原薬処方液を I 型ガラスバイアルに充填して提供した。これは Clinical Process 1 で製造した。全ての第 III 相試験（NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、NOZOMI 試験、PATH-HOME 試験）並びに PATH-BRIDGE 試験及び CASCADE 試験では、テゼペルマブ（110 mg/mL）、酢酸（10 mmol/L）、L-プロリン（3.0% [w/v]）、ポリソルベート 80（0.01% [w/v]）、pH 5.2 の原薬処方液を I 型ガラスバイアルに充填して提供した。これは Clinical Process 2 で製造した。Clinical Process 2 は市販用に対応するためスケールアップを行った。第 III 相試験で用いた製剤（Clinical Process 2）と市販予定製剤（Commercial Process）の原薬の処方液成分は同じであった。

Clinical Process 1 及び Clinical Process 2 で製造した製剤、並びに Clinical Process 2 及び Commercial Process で製造した製剤は、品質解析により同等性／同質性が認められた（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.2 項参照）。また母集団薬物動態解析より、Clinical Process 1 及び Clinical Process 2 で製造した製剤間で薬物動態に臨床的に意義のある違いはないと考えられた（臨床薬理試験 2.7.2.3.3 項参照）。

テゼペルマブの市販予定製剤はテゼペルマブ 210 mg（110 mg/mL）を含む無菌溶液 1.91 mL を充填した APFS である。

2.5.2.2 テゼペルマブ 3 剤形の薬物動態を比較した第 I 相試験：PATH-BRIDGE 試験

PATH-BRIDGE 試験は、健康成人被験者（N = 315）を対象に、テゼペルマブを APFS 又は AI で皮下投与後の薬物動態と V-S で皮下投与後の薬物動態を比較した非盲検、無作為化、並行群間比較試験であった。

3 剤形間の対比較（APFS/V-S、AI/V-S、及び AI/APFS）において、C_{max}、AUC_{inf}、及び AUC_{last} の幾何平均値の比の 90% CI は全て 0.8～1.25 の範囲内にあり（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 の表 7 参照）、規制当局によって示されている生物学的同等性の基準（EMA Guidance on BE Studies 2010、FDA Guidance on BA and BE Studies 2014、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン）を満たしていた。血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは体重区分（50 kg 以上 70 kg 未満、70 kg 以上 80 kg 未満、80 kg 以上 90 kg 以下）又は注射部位（腹部、大腿部、又は上腕部）にかかわらず 3 剤形間で同様であった（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 の図 3 及び図 4 参照）。

結論として、PATH-BRIDGE 試験のデータは第 III 相試験で用いた V-S から市販予定製剤である APFS への橋渡しを支持するものであった。

2.5.2.3 生体試料の分析法

ヒト血清中テゼペルマブ濃度の測定には酵素結合免疫吸着法を用いた。免疫原性は段階的手法により評価した：全ての臨床試験で免疫測定法によるスクリーニングアッセイ及び特異性確認アッセイで ADA を評価した。ADA 陽性が確認された試料は半定量的な測定法により ADA 抗体価を測定し、またリガンド結合サンドイッチ免疫測定法により中和抗体活性の測定を実施した。これらの生体試料の分析法は精密（精度）かつ正確（真度）であり、バリデーション結果から承認申請において許容可能なものであった。詳細は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.3 項を参照のこと。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

テゼペルマブの臨床薬理プログラムでは、完了した 11 試験（第 I 相試験が 6 試験、第 II 相試験が 1 試験、第 IIb 相試験が 1 試験、及び第 III 相試験が 3 試験）及び日本人重症喘息患者を対象とした長期投与安全性試験 1 試験（第 III 相試験）で薬物動態及び薬力学を評価した。臨床薬理データに関連する全ての試験の詳細は臨床薬理試験 2.7.2.2.2 項を参照のこと。

2.5.3.1 薬物動態

吸収、分布、代謝及び排泄

テゼペルマブの薬物動態は 2.1～420 mg で皮下投与した場合、及び 210～700 mg で静脈内投与した場合に用量比例的であった。

テゼペルマブを単回皮下投与後、C_{max} に約 3～10 日で到達した。母集団薬物動態解析より絶対バイオアベイラビリティは 76.8%と推定された。テゼペルマブを異なる注射部位（腹部、大腿部、及び上腕部）に皮下投与した場合、皮下投与後のバイオアベイラビリティに臨床的に意義のある違いはなかった。Q4W で反復皮下投与後、血清中テゼペルマブ濃度は 12 週までに定常状態に到達し、累積係数の平均値は 1.86 であった。母集団薬物動態解析より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 70 kg の場合、それぞれ 3.91 L 及び 2.17 L と推定され、クリアランスは 0.172 L／日と推定された。また、テゼペルマブの消失半減期は 25.5 日と推定された。テゼペルマブの薬物動態の詳細は臨床薬理試験 2.7.2.3.2 項及び 2.7.2.3.3 項を参照のこと。

テゼペルマブの薬物動態への内因性及び外因性要因の影響

母集団薬物動態解析並びに関連する有効性、安全性、及び曝露－反応解析の結果から、年齢（検討範囲は 12 歳以上）、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、テゼペルマブ 210 mg Q4W で皮下投与時の薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。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。テゼペルマブの薬物動態への内因性及び外因性要因の影響の詳細は臨床薬理試験 2.7.2.3.4 項を参照のこと。

2.5.3.2 薬力学

作用機序

ヒト生体試料を用いた試験より、テゼペルマブはヒト TSLP に結合し、ヘテロ二量体性 TSLP 受容体との相互作用を阻害することが示された。テゼペルマブは BAF：ヒト TSLP 受容体増殖アッセイ及びヒト樹状細胞で TSLP 誘導活性を阻害した。詳細は臨床薬理試験 2.7.2.1.1 項を参照のこと。

アレルゲン吸入誘発試験

軽症アトピー型喘息患者を対象としたアレルゲン吸入誘発第 I 相試験（20101183 試験）において、テゼペルマブ 700 mg（n = 16）又はプラセボ（n = 15）を Q4W で計 3 回静脈内投与し、規定時点でアレルゲン吸入を実施した。テゼペルマブはアレルゲン吸入後の血液及び唾液中の好酸球数並びに FeNO の増加をプラセボに比べ抑制した。また、投与 42 日目及び 84 日目に実施したアレルゲン吸入誘発において、アレルゲン吸入後の FEV_1 最大減少率及び FEV_1 減少率の AUC の結果から、テゼペルマブ投与によるアレルゲン吸入後の遅発型喘息反応及び即時型喘息反応の抑制が示された。本試験の詳細は臨床薬理試験 2.7.2.2.2.1.3 項及び第 5 部 3.4.2 項 20101183 試験の治験総括報告書を参照のこと。

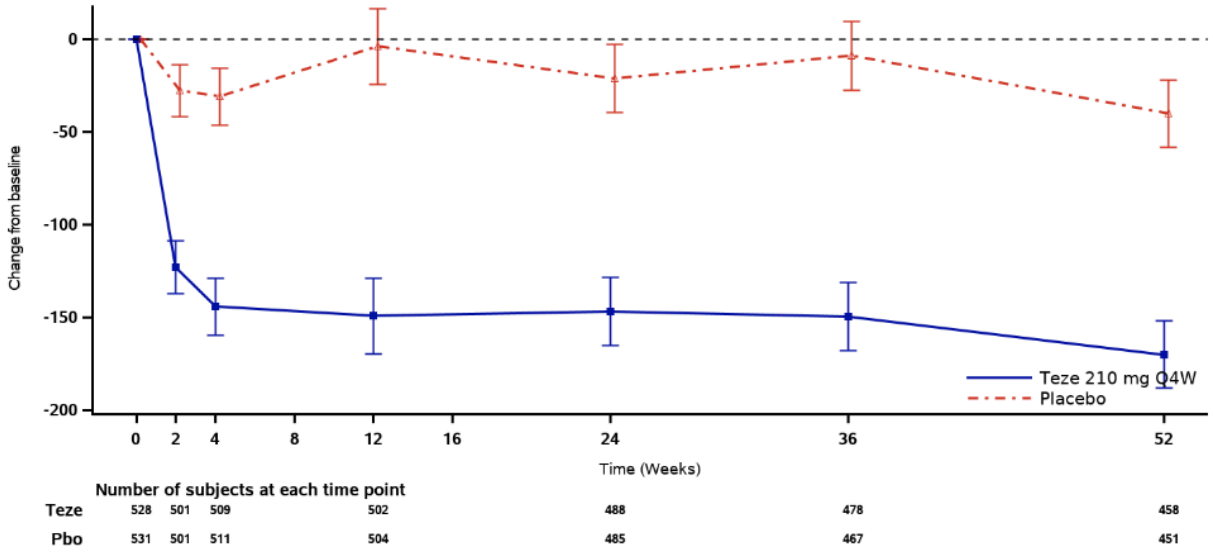
炎症関連バイオマーカー及びサイトカインへの作用

NAVIGATOR 試験からの主な知見を以下に要約し、図 1 に示す。これらの知見は SOURCE 試験、PATHWAY 試験、及び CASCADE 試験からの結果によって支持された。詳細は臨床薬理試験 2.7.2.3.5 項を参照のこと。

- テゼペルマブ投与により、気道炎症に関与するバイオマーカー（血中好酸球数及び FeNO）及びサイトカイン（IL-5 及び IL-13）の値は投与 2 週時点で低下が認められ、低下は 52 週間にわたって維持された（臨床薬理試験 2.7.2.3.5.2.1 項、2.7.2.3.5.2.2 項、2.7.2.3.5.2.4 項及び 2.7.2.3.5.2.5 項参照）。
- テゼペルマブの投与により、IgE 値は投与した 52 週間にわたって漸減した（図 1）。
- 青年期（12 歳以上 18 歳未満）の患者でも NAVIGATOR 試験の全体集団の結果と同様に、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して血中好酸球数、FeNO、及び血清総 IgE 値がベースラインから低下した（臨床薬理試験 2.7.2.3.5.2.8 項参照）。

図 1　　NAVIGATOR 試験における血中好酸球数、FeNO、及び血清総 IgE のベースラインからの変化（調整済平均値及び 95%信頼区間）の推移

血中好酸球数（cells/μL）



FeNO（ppb）

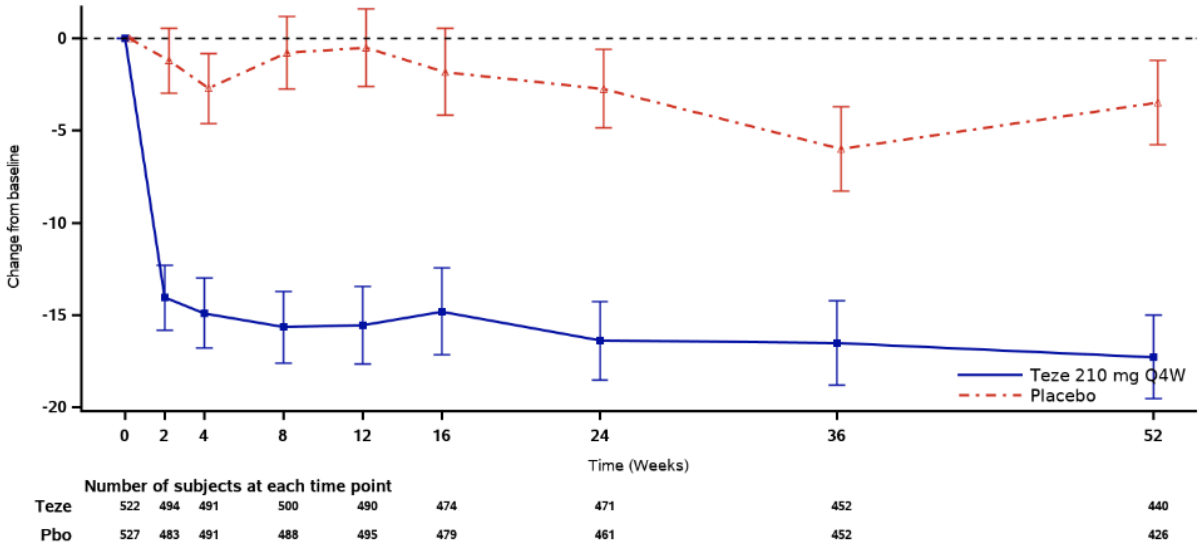
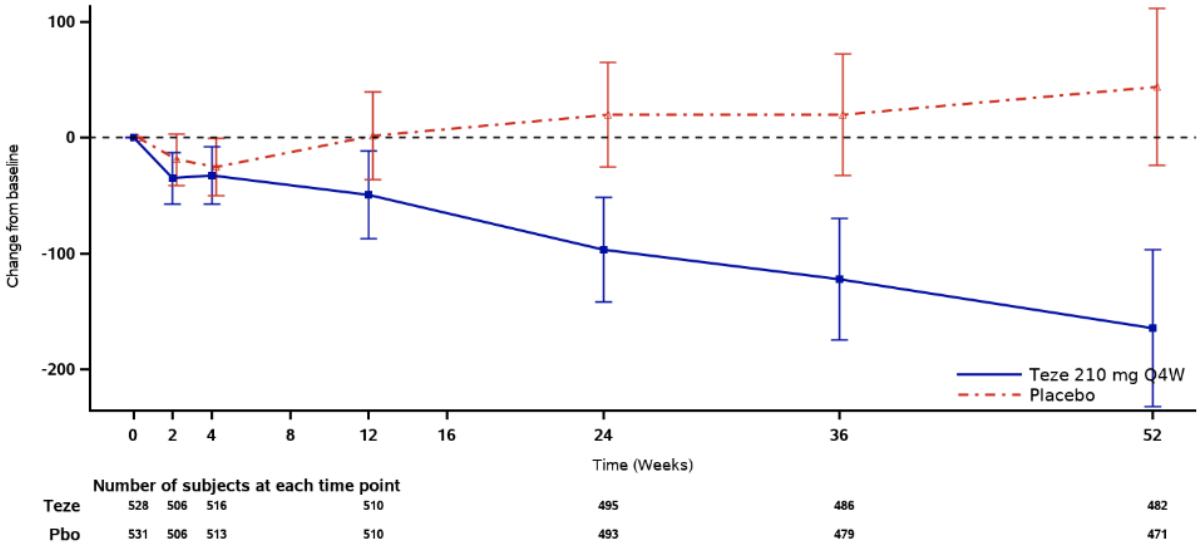


図 1　　NAVIGATOR 試験における血中好酸球数、FeNO、及び血清総 IgE のベースラインからの変化（調整済平均値及び 95%信頼区間）の推移

血清総 IgE（IU/mL）



Error bars represent 95% confidence interval.
FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; IgE, Immunoglobulin E; pbo, Placebo; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab 210 mg Q4W.
Source：第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書図 14.2.9.1

気道炎症への作用（CASCADE 試験）

CASCADE 試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 II 相試験であり、気管支生検標本の気道粘膜下炎症細胞の細胞数のベースラインから投与終了（24～48 週）までの変化量を評価することで、テゼペルマブ 210 mg Q4W 投与の気道炎症への作用を直接評価した。粘膜下好酸球数は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 投与の方がプラセボより、投与終了時のベースラインからの減少が大きく、テゼペルマブによる気道炎症の抑制が認められ、テゼペルマブの作用機序を裏付けた（臨床薬理試験 2.7.2 の図 22 参照）。気道粘膜下好中球数、T 細胞数、又は肥満細胞数への明らかなテゼペルマブの作用は認められなかった。気道粘膜下好酸球におけるテゼペルマブの作用はベースラインの血中好酸球数、FeNO、IL-5、及び IL-13、並びにアレルギーの状態（通年性吸入アレルゲン特異的 IgE により定義）にかかわらず認められた（臨床薬理試験 2.7.2 の図 23 参照）。気道炎症の直接的な評価と一致して、CASCADE 試験において炎症関連バイオマーカー（FeNO、血中好酸球数、及び IgE）及びサイトカイン（IL-5 及び IL-13）の低下もみられ（臨床薬理試験 2.7.2.3.5.2 項参照）、NAVIGATOR 試験及びその他の試験の結果と一貫していた。

2.5.3.3　　曝露－反応関係

NAVIGATOR 試験において、テゼペルマブ 210 mg Q4W 投与時の曝露量又は体重と 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。
NAVIGATOR 試験ではテゼペルマブ 210 mg Q4W の固定用量で有効性及び安全性を評価しており、このことは、テゼペルマブを固定用量で投与することを支持している。

テゼペルマブ臨床開発プログラムにおいて、最高用量である 280 mg Q2W 皮下投与及び 700 mg Q4W 静脈内投与まで安全性の懸念は認められなかったことから、曝露－安全性関係の解析は実施しなかった。

曝露－反応関係の解析の詳細は、臨床薬理試験 2.7.2.3.6.2 項を参照のこと。

2.5.3.4 申請用法・用量

テゼペルマブの申請用法・用量は、「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」である。

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（臨床薬理試験 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（臨床的安全性 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 NAVIGATOR 試験の解析によって確認された（詳細は、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、NAVIGATOR 試験で AAER の低下及び気管支拡張薬投与前 FEV_1 の改善への体重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（臨床薬理試験 2.7.2.3.3 項及び 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（臨床薬理試験 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。

要約すると、臨床的な有効性、安全性、及び薬力学データは母集団薬物動態及び曝露－反応関係の解析結果とともに、成人及び青年期重症喘息患者に対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与固定用量という申請用法・用量を支持している。

2.5.3.5 薬物相互作用

テゼペルマブについて、正式な薬物相互作用試験は実施しなかった。テゼペルマブは典型的なモノクローナル抗体であることから、肝代謝は主な消失経路ではない。重症喘息患者においてテゼペルマブが薬物相互作用を受ける可能性又は及ぼす可能性のいずれも臨床的に意義のある相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。

母集団薬物動態解析において、一般的な喘息治療薬（LTRA、テオフィリン／アミノフィリン、及び OCS）の併用は喘息患者におけるテゼペルマブの薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

TSLP が循環血液中では低濃度であること、喘息患者では全身性の炎症負荷は低いこと、及びテゼペルマブの血清中 IL-6 濃度及び C 反応性タンパク質値に対する作用は限定的であることを考慮すると、テゼペルマブによる TSLP 阻害が炎症性サイトカインの下流を修飾することによって直接的又は間接的にシトクロム P450 活性を変化させ *in vivo* で薬物相互作用を生じることはないと予測される。薬物相互作用評価の詳細は臨床薬理試験 2.7.2.3.7 項を参照のこと。

テゼペルマブの投与を受けている患者は、弱毒生ワクチンの接種を避けるべきである。

2.5.3.6 免疫原性試験

臨床試験間の免疫原性データの詳細、及び免疫原性がテゼペルマブの薬物動態、薬力学、有効性、及び安全性に与える影響の評価を第 5 部 3.5.3 項 Integrated Summary of Immunogenicity に示す。全体として、テゼペルマブに対する ADA はわずかな割合の患者で検出されたのみであり、認識できる臨床的な影響はなかった。テゼペルマブに対する中和抗体はテゼペルマブ群では 1 例で検出されたのみであった。

健康被験者及び喘息患者におけるテゼペルマブ投与の臨床試験結果から、ADA 発生率及び発現率は低かった。NAVIGATOR 試験において、テゼペルマブ群でいずれかの時点で ADA 陽性を示した患者は 4.9%（26/527 例）、テゼペルマブ投与後の ADA 発現は 1.9%（10/522 例）であった。テゼペルマブ群で中和抗体が検出された患者は 1 例のみであった（NAVIGATOR 試験におけるテゼペルマブ群の 0.2%）。NOZOMI 試験において、ベースラインでは 65 例中 3 例（4.6%）が ADA 陽性であったが、治験薬投与下に発現した ADA 陽性に該当する患者は認められなかった。臨床開発プログラムを通して、テゼペルマブ群で ADA 陽性被験者の大部分はベースラインのみ陽性又はベースライン後の一過性陽性のいずれかであった。ADA 陽性被験者において、ADA 抗体価最大値の中央値は低く、検出限界値に近かった。ADA の結果は成人及び青年期被験者で概ね同程度であった。

母集団薬物動態解析において、ADA はテゼペルマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。テゼペルマブの薬力学（血中好酸球数、FeNO、及び IgE）、有効性（AAER 及び FEV_1）、又は安全性に ADA による明らかな影響は認められなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

本申請でデータの解釈をする際は、入手可能な文献に基づき、以下を臨床的に意義のある変化とみなした：AAER の 20～40%の低下（Bonini et al 2020）、FEV_1 の 0.1～0.2 L（100～200 mL）の変化（Tepper et al 2012）、AQLQ(S)+12 の合計スコア及び各領域スコアの 0.5 点以上の変化（Juniper 2005 User Guide）、ACQ-6 及び ASD の合計スコアの 0.5 点以上の変化（Juniper et al 1999、Juniper et al 2005、Globe et al 2019、GINA 2020）、PEF の 18.79 L/min 以上の変化（Santanello et al 1999）。これらの閾値は、プラセボ群との差（AAER の低下並びに FEV_1、PEF、及び PRO のベースラインからの平均変化量）及び投与群内のベースラインからの変化量（FEV_1、PEF、及び PRO）を評価する際に使用した。

本項に示した有効性の結果の要約は以下のとおりである。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において、テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与はプラセボ投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある喘息増悪の減少が認められた。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の全体集団における 52 週間の AAER は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群ではプラセボ群と比較し NAVIGATOR 試験が 56%（AAER 比：0.44［95% CI：

0.37, 0.53］、p < 0.001）、PATHWAY 試験では 71%（AAER 比：0.29［95% CI：0.16, 0.51］、p < 0.001）低下した。ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満のサブグループにおける有効性は、多重性を考慮（第 I 種の過誤率を制御）した検定の結果として NAVIGATOR 試験の主要評価項目を補足するものであった。ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満の患者の AAER 比は、NAVIGATOR 試験が 0.59（95% CI：0.46, 0.75、p < 0.001）、PATHWAY 試験が 0.19（95% CI：0.08, 0.46、名目上の p < 0.001）であり、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して AAER がそれぞれ 41%及び 81%低下した。テゼペルマブ群をプラセボ群と比較した AAER の低下は、ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満及び 150 cells/μL 以上の患者、及びその他の関連するバイオマーカーの値、喘息の表現型にかかわらず認められた。これらには血清総 IgE の高値及び低値、FeNO 値、並びに通年性吸入アレルゲン特異的 IgE によって定義されたアレルギー性及び非アレルギー性の喘息表現型が含まれる。NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のいずれも、52 週間における喘息に関連した入院及び ER 受診、喘息に関連した入院（のみ）で臨床的に意義のある減少が認められ、喘息増悪に関連したその他の副次的評価項目で臨床的に意義のある改善が認められた。

更に、テゼペルマブ群はプラセボ群と比較して、臨床的に意義のある肺機能（気管支拡張薬投与前 FEV_1）、喘息コントロール（ACQ-6）、健康関連 QOL（AQLQ(S)+12）、及び喘息症状（ASD、NAVIGATOR 試験のみの評価項目）のベースラインからの改善が認められた。各評価項目における改善は、テゼペルマブ群をプラセボ群と比較して、NAVIGATOR 試験では統計学的に有意、PATHWAY 試験では名目上有意であった。

NAVIGATOR 試験で無作為割付けされた青年期患者（12～17 歳）82 例において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、喘息増悪及び肺機能の臨床的に意義のある改善が認められたものの、PRO（ACQ-6、AQLQ(S)+12、又は ASD）に差は認められなかった。

SOURCE 試験では、高用量 ICS 及び維持療法としての OCS を使用している患者において、テゼペルマブ群ではプラセボと比較して、OCS の減量率がより高いカテゴリーのオッズは数値上高く、累積 OR は 1.28（95% CI：0.69, 2.35、p = 0.434）であったが、統計学的に有意ではなかった。プラセボ群と比較して統計学的に有意ではなかったが、テゼペルマブ群では臨床的に意義のある AAER の低下が認められた。SOURCE 試験において、主要評価項項目である OCS の減量は達成されなかったが、患者は同時に維持療法としての OCS を減量していたにもかかわらず、肺機能、喘息コントロール、QOL、及び喘息症状の臨床的に意義のある改善が認められた。

これらの結果は重症喘息患者におけるテゼペルマブの有効性の十分なエビデンスと考える。

2.5.4.1 喘息を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラムにおける有効性評価試験のデザイン

本臨床開発プログラム中で実施した臨床試験は、ベースラインの炎症関連バイオマーカーの状態又は OCS への依存の有無を問わず、基礎治療として ICS（LABA 併用／非併用）を使用しているにもかかわらずコントロール不良な重症喘息の患者におけるテゼペルマブの有効性を評価するようデザインした。喘息における他の生物学的製剤の臨床試験と同様に、これらの試験の対象集団には広範な年齢及び国の患者を含め、有効性及び安全性の評価に影響する可能性のある併存疾患（その他の臨床的に重要な呼吸器疾患等）、テゼペルマブの作用機序である免疫調節作用によって影響される可能性のある状態（活動性の蠕虫性寄生虫感染に罹患している等）の患者は除外した。各試験の投与期間は患者の安全性を評価しつつ、認められる有効性が最大化するように選択し、評価項目は臨床的意義及び各国当局の受け入れの可能性に基づいて選択した。全ての患者は基礎治療として標準治療を必須としたが、適切な場合にはプラセボ対照群を含めた。

2.5.4.1.1 重症喘息患者を対象とした第 IIb 及び第 III 相試験の試験デザイン：PATHWAY 試験及び NAVIGATOR 試験

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験ではコントロール不良な重症喘息の患者を対象としてテゼペルマブの用法・用量 210 mg Q4W 皮下投与について評価した。PATHWAY 試験では、テゼペルマブ 70 mg Q4W 及び 280 mg Q2W 投与についても評価した。NAVIGATOR 試験では 12～80 歳の成人及び青年期患者を含めたが、PATHWAY 試験では 18～75 歳の患者を含めた。

両試験ともに投与期間 52 週間、追跡調査期間 12 週間で構成されたが、NAVIGATOR 試験から進行中の長期投与継続試験に移行した患者（n = 826）は追跡調査期間の評価を実施しなかった。COVID-19 パンデミックが NAVIGATOR 試験の後半に始まりその後も継続したが、試験の実施及びデータの解釈に意義のある影響はないと考えられた。

両試験の選択基準は同様であり、主な基準を表 4 に要約する。対象患者は中用量又は高用量 ICS 及び 1 剤以上の長期喘息管理薬（PATHWAY 試験では LABA のみ）の併用により治療している患者とし、中用量及び高用量の定義は GINA ガイドラインに従った。これらの選択基準によってコントロール不良な重症喘息患者を組み入れた。喘息の基礎治療は治験実施計画書に規定した喘息増悪の治療を除いて、試験期間中の変更は許容しなかった。

表 4 テゼペルマブ第 IIb 及び第 III 相試験の喘息に関連した選択基準

試験	喘息増悪歴	ベースライン療法 [a]	肺機能	コントロール不良な喘息の根拠
NAVIGATOR（第 III 相）	• 12 カ月以上の医師の診断による喘息 • FEV_1 可逆性が 12%以上及び 200 mL 以上	• 12 カ月以上の中用量又は高用量 ICS • 3 カ月以上の 1 剤以上の維持療法（LABA／LAMA／LTRA 等）の追加	朝の気管支拡張薬投与前 FEV_1 が予測正常値の 80%未満（青年期患者では予測正常値の 90%未満）	• 12 カ月以内に 2 回以上の喘息増悪歴 • スクリーニング時及び無作為割付け時の ACQ-6 が 1.5 点以上
PATHWAY（第 IIb 相）	• 12 カ月以上の医師の診断による喘息 • FEV_1 可逆性が 12%以上及び 200 mL 以上	• 6 カ月以上の中用量又は高用量 ICS + LABA	朝の気管支拡張薬投与前 FEV_1 が予測正常値の 40%以上 80%未満	• 12 カ月以内に 2 回以上の喘息増悪歴又は 1 回以上の増悪による入院 • スクリーニング期間中に ACQ-6 が 1.5 点以上を 2 回

[a] PATHWAY 試験では、中用量は 1 日総投与量として 250～500 μg のフルチカゾンドライパウダー吸入剤又は 220～440 μg のフルチカゾン定量噴霧式吸入剤若しくは同等薬剤と定義した。NAVIGATOR 試験では、中用量は 1 日総投与量として 500 μg 以上のプロピオン酸フルチカゾンドライパウダー製剤又はこれと同等と定義した。この変更は、NAVIGATOR 試験においてプラセボ群で十分に高い増悪率を確保するために行った。

ACQ-6：喘息コントロール質問票、FEV_1：1 秒量、ICS：吸入コルチコステロイド薬、LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬、LAMA：長時間作用性抗コリン拮抗薬、LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の主要評価項目は 52 週間の AAER とした。両試験において、喘息増悪は喘息が悪化し、以下のいずれかに至った場合と定義した：1）少なくとも 3 日間連続して全身性コルチコステロイドの一時的なボーラス／頓用（又は安定した OCS 用量の一時的な増量）、2）全身性コルチコステロイドの投与を必要とする ER 又は応急手当室の受診（24 時間未満の滞在）、3）喘息による入院（24 時間以上の滞在）。この定義は、ERS/ATS ガイドライン（Chung et al 2014）及び GINA ガイドライン（GINA 2020）と概ね一貫していた。

試験対象集団全体（評価可能な全ての患者）にわたって主要目的の有効性を評価する（すなわち、血中好酸球数高値の患者のみによって導かれた有効性ではないことを保証する）ため、NAVIGATOR 試験の多重検定手順にベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満のサブグループを含めた。NAVIGATOR 試験ではまた主な副次的評価項目である肺機能（気管支拡張薬投与前 FEV_1）、喘息関連 QOL（AQLQ(S)+12）、喘息コントロール（ACQ-6）、及び喘息症状（ASD）のベースラインからの変化量について多重性を調整した。PATHWAY 試験では ASD は用いなかった。PATHWAY 試験では、毎日の喘息日誌（以前は ASMA 日誌と呼ばれていた）を用いた喘息症状を副次的評価項目として評価した。この喘息日誌では単一の包括的概念（全般的喘息症状スコア）として日中の重症度及び症状発現頻度並びに夜間の重症度を測定した。PATHWAY 試験では更に副次的評価項目の解析に気管支拡張薬投与前 FEV_1、AQLQ(S)+12、及び ACQ-6 の解析、並びにベースラインの血中好酸球数別の有効性を含めたが、これらの評価項目について多重性の調整は実施しなかった。統計学的考察についての詳細は 2.5.4.1.1.1 項に記載する。PRO（AQLQ(S)+12、ACQ-6、及び ASD）の測定ツールの情報を含む、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験それぞれの主要評価項目及び副次的評価項目の詳細は臨床的有効性 2.7.3.1.3.2.1 項を参照のこと。

2.5.4.1.1.1 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の統計的考察

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における有効性の解析は、いずれも治験実施計画書の遵守状況及び試験の中止／完了にかかわらず、1 回以上治験薬の投与を受けた全ての無作為割付けされた患者を対象として実施した。この解析対象集団は NAVIGATOR 試験では FAS、PATHWAY 試験では ITT と表記している。各解析対象集団は無作為割付けされた治験薬に基づいて解析した。

両試験の主要転帰指標は 52 週間の AAER のプラセボに対する比とした。負の二項モデルを用いてテゼペルマブ群とプラセボ群を比較し、AAER における治療効果及び 95% CI を推定した。全ての解析において、AAER 比 1 未満が、テゼペルマブの優越性の方向を示す。両試験ともに FEV_1、AQLQ(S)+12、及び ACQ-6（並びに NAVIGATOR 試験では、ASD［週平均値］）のベースラインからの変化量は反復測定モデルを用いてテゼペルマブ群とプラセボ群を比較した。NAVIGATOR 試験のみ主要評価項目及び主な副次的評価項目（FEV_1、AQLQ(S)+12、ACQ-6、及び ASD）におけるプラセボに対するテゼペルマブの優越性については多重検定手順に従い検定し、第 I 種の過誤率を 0.05（両側）の水準に強く制御した。NAVIGATOR 試験の全体集団での解析において、主要評価項目については、統計学的により説得力のあるエビデンスを確保するため、有意水準を 0.01 として検定することとした。

サブグループ解析は、NAVIGATOR 試験では主要評価項目及び多重性検定手順に含まれる副次的評価項目について、PATHWAY 試験では主要評価項目及び副次的評価項目について実施した。カテゴリカルなサブグループ解析に加えて、連続量のバイオマーカー（ベースラインの血中好酸球数、FeNO、及び血清総 IgE）については両試験の主要評価項目についてそれぞれ LOESS プロットを作成した。これによりベースラインのバイオマーカーの値の範囲全体で有効性を評価することが可能となった。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の統計解析方法の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.1.4.1 項を参照のこと。NAVIGATOR 試験と PATHWAY 試験の統計解析には、試験間でいくつかの違いがあった。これらの違いについては、NAVIGATOR 試験での変更理由とともに臨床的有効性 2.7.3 の表 7 に要約した。また、いくつかの違いについて、試験間の比較を可能にするために、必要に応じて PATHWAY 試験のデータから事後解析を実施した。詳細については臨床的有効性 2.7.3.1.4.1.1 項を参照のこと。事後解析によって PATHWAY 試験における有効性の結論が変わることはなかった。

2.5.4.1.2 OCS 依存性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験の試験デザイン：SOURCE 試験

SOURCE 試験は、OCS による維持療法を必要とする 18～80 歳の成人喘息患者を対象とし、OCS 投与量の減少をプラセボと比較することでテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の有効性を評価した。選択基準は、Visit 1 前 12 カ月以上で医師により喘息と診断されており、Visit 1 前 6 カ月以上で喘息の治療のため OCS が投与され、Visit 1 前 1 カ月以上でプレドニゾン又はプレドニゾロンを 1 日投与量 7.5 mg 以上 30 mg 以下の一定用量で投与されている患者とした。これらの基準によって維持療法として毎日 OCS を必要とする重症喘息患者を組み入れた。患者は Visit 1 前 12 カ月以上中用量又は高用量 ICS の投与を受けている必要があり、更に Visit 1 前 3 カ月以上は高用量 ICS を使用していることとした。患者は最長 8 週間の OCS 最適化期において喘息のコントロールを維持したまま OCS の用量を可能な限り低用量まで漸減した。OCS の用量が 5 mg 以下に減量できた場合、その患者はスクリーニング不適格とした（該当した患者は 2 例のみであった）。OCS 最適化期の終了時の OCS の用量をベースライン用量とみなした。その後、患者は 1:1 の比で無作為割付けされ、治験薬の投与を開始した。治験薬投与開始後 4 週間の導入期間は各患者の最適化された OCS 用量を維持することとした。その後の 36 週間を OCS 減量期とし、治験実施計画書に規定した基準に基づき、Visit ごとに OCS の減量を検討した。更に 8 週間の維持期では、投与 40 週時点までに達成された OCS 用量を維持した（又は完全な離脱が可能であった場合は、OCS を投与しなかった）。

SOURCE 試験の主要評価項目は、最終 OCS 1 日投与量のカテゴリー化したベースラインからの減量率とした。主要評価項目を補足するものとして、AAER を多重性調整された主な副次的評価項目とした。また、主要評価項目を補足する SOURCE 試験のその他の副次的評価項目は、NAVIGATOR 試験の主な副次的評価項目でもある気管支拡張薬投与前 FEV_1、AQLQ(S)+12、ACQ-6、及び ASD とした。

SOURCE 試験の統計学的考察

有効性の解析は、1 回以上治験薬の投与を受けた全ての無作為割付けされた患者として定義した FAS を対象として実施した。患者は、無作為割付けされた投与に基づいて解析された。

SOURCE 試験の主要評価項目は、投与 48 週時点における喘息コントロールが維持された状態での最終 OCS 1 日投与量のカテゴリー化したベースラインからの減量率（90%以上 100%以下減量、75%以上 90%未満減量、50%以上 75%未満減量、0%超 50%未満減量、変化なし又は増量）であった。主な副次的評価項目は、48 週間の AAER のプラセボ群に対する比であった。主要評価項目は比例オッズモデル（順序ロジスティック回帰）を用いてテゼペルマブ群とプラセボ群を比較した。このモデルを用いて治療効果及び 95% CI を推定した。主な副次的評価項目とした AAER 比は、治療、地域、及び増悪歴（過去 12 カ月に 2 回以下又は 3 回以上）を共変量とした負の二項モデルを用いて解析した。主要評価項目及び主な副次的評価項目は多重検定手順に従い、それぞれ有意水準 0.05（両側）で逐次的に検定した。

2.5.4.2 気管支喘息における主要な試験の結果

2.5.4.2.1 試験対象集団

2.5.4.2.1.1 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の試験対象集団

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の試験対象集団の詳細は、臨床的有効性 2.7.3.3.1.2 項を参照のこと。

NAVIGATOR 試験において、12～80 歳の患者 1,061 例が無作為割付けされ、そのうち 1,059 例が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた患者はテゼペルマブ群が 528 例、プラセボ群が 531 例であった。PATHWAY 試験には、18～75 歳の患者 550 例が無作為割付けされ、全例が治験薬の投与を受けた。そのうちテゼペルマブ 210 mg Q4W 群が 137 例、プラセボ群が 138 例で、残りの患者はテゼペルマブ 70 mg Q4W 又は 280 mg Q2W の投与を受けた。テゼペルマブ 70 mg Q4W 群及び 280 mg Q2W 群の特性の詳細については第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書を参照のこと。NAVIGATOR 試験では全体の 95.6%、PATHWAY 試験では全体の 89.8%が試験を完了した。両試験ともに、治験実施計画書からの重要な逸脱は試験の実施、データの解釈、及び結論に影響しないと考えられた。COVID-19 パンデミックの試験実施への影響は最小限であり、NAVIGATOR 試験の全般的結論に影響しないと考えられた。

全体として、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験に組み入れられた患者集団は、意図した患者集団である、維持療法としての OCS 併用の有無を問わず、中用量又は高用量 ICS を使用しているにもかかわらず、GINA ガイドラインの定義に従ったコントロール不良な重症喘息患者を代表するものであった。人口統計学的特性は各試験の投与群間でバランスがとれていた。両試験ともに大部分の患者は白人及び女性で、年齢の平均値は NAVIGATOR 試験では 49.5 歳、PATHWAY 試験では 51.6 歳であった。NAVIGATOR 試験では、12～17 歳の青年期患者 82 例（7.7%）が含まれていた。

NAVIGATOR 試験では、無作為割付け前 12 カ月以内に 2 回以上の喘息増悪歴を 1 例を除いた全ての患者（99.9%）が有しており、PATHWAY 試験では 2 回以上の喘息増悪歴を 98.2%の患者が有していた。過去の喘息増悪歴はいずれの試験もテゼペルマブ群とプラセボ群間でバランスがとれていた。重要な肺機能及びベースラインのバイオマーカーの特性は各試験の両投与群間及び試験間で概ね同様であった。ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満の患者は、NAVIGATOR 試験では 58.4%、PATHWAY 試験では 51.3%、ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満の患者はそれぞれ 26.1%及び 24.9%であり、いずれの試験においても血中好酸球数で定義した表現型が好酸球性及び非好酸球性の喘息患者を含んでいた。ベースラインで高用量 ICS を使用していた患者は NAVIGATOR 試験が約 75%、PATHWAY 試験が 48%であり、ICS/LABA を使用していた患者はそれぞれ 99%及び 100%であった。維持療法として OCS を使用していた患者は、各試験において約 9%であった。

両試験は広範な年齢（12～80 歳）の患者を含め、国際共同試験として実施した。NAVIGATOR 試験では成人と同様に青年期患者を組み入れたことを除いて、両試験間の試験対象集団に臨床的に意義のある差異はなかった。これらの 2 試験に含まれた患者集団は、製造販売承認後にテゼペルマブの投与が予想される重症喘息の患者集団を代表するものであった。

2.5.4.2.1.2 SOURCE 試験の試験対象集団

患者の内訳は、テゼペルマブ群及びプラセボ群間で同様であった。人口統計学的特性も投与群間で同様であり、大部分の患者は白人及び女性で、年齢の平均値は 53.4 歳であった。ベースラインの疾患特性は概ね投与群間でバランスがとれていた（第 5 部 3.5.1 項、SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.1.17 参照）。肺機能特性は投与群間でバランスがとれており、FEV_1 の予測正常

値に対する割合の平均値はテゼペルマブ群では 54.3%、プラセボ群では 53.3%であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.1.18 参照）。組入れ時の目標どおり、血中好酸球数が 300 cells/μL 以上の患者は全体の約 35%であった。本試験では、患者はベースラインのその他の炎症関連バイオマーカーの値（すなわち、FeNO 値、アレルギーの状態［通年性吸入アレルゲン特異的 IgE によって定義される］、及び血清総 IgE 値）にかかわらず組み入れられ、そのためベースラインにおける一部のバイオマーカーの値にわずかな投与群間の不均衡がみられた。

ベースラインに使用していた喘息の基礎治療は、投与群間で同様であった。選択基準で規定されているとおり、1 例を除き、全ての患者が高用量 ICS 及び喘息長期管理薬を追加使用しており、更に 1 日投与量 7.5～30 mg のプレドニゾンに相当する OCS を服用していた。

詳細は第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.4 項及び 10.5 項を参照のこと。

以上より、SOURCE 試験の試験対象集団は、維持療法として OCS を使用している成人重症喘息患者を代表するものであった。

2.5.4.2.1.3 NOZOMI 試験の試験対象集団

NOZOMI 試験には、65 例が登録され、全例が治験薬の投与を受けた。4 例（6.2%）が治験薬の投与を中止した。65 例全てが試験を完了した。全ての患者がアジア人（いずれも日本人）で、男性（32 例［49.2%］）及び女性（33 例［50.8%］）の割合は同程度であった。患者の大部分は 18 歳以上 65 歳未満（52 例［80.0%］）であった。12 歳以上 18 歳未満（青年期患者）が 1 例（1.5%）及び 65 歳以上が 12 例（18.5%）含まれた。年齢の中央値は 52.0 歳、BMI の中央値は 22.98 kg/m^2 であった。

選択・除外基準と一致して、全ての患者は中用量（39 例［60.0%］）又は高用量（26 例［40.0%］）ICS に加えて 1 剤以上の喘息長期管理薬を使用していた。追加的な喘息長期管理薬として 64 例（98.5%）が LABA を使用しており、36 例（55.4%）が LABA 単独、24 例（36.9%）が LABA と LTRA 併用であった。1 例（1.5%）がベースラインで維持療法として一定用量の OCS を使用していた。

全ての患者が組入れ前 12 カ月以内に 1 回以上の喘息増悪歴があり、大部分の患者（47 例［72.3%］）は喘息増悪歴が 1 回のみであった。ベースラインにおける喘息の診断からの期間は 11.00 年（範囲：1.0～58.0）で、気管支拡張薬投与前 FEV_1 の平均値は 2.257 L（SD：0.744）（予測正常値の 78.6%［SD：18.4］）、血中好酸球数の平均値は 340 cells/μL（SD：326）であった。

NOZOMI 試験の試験対象集団はコントロール不良な成人及び青年期重症喘息患者であり、意図した患者集団を代表するものであった。

詳細は第 5 部 3.5.2 項 NOZOMI 試験の治験総括報告書の 10.4 項及び 10.5 項を参照のこと。

2.5.4.2.2 重症喘息におけるテゼペルマブの有効性

2.5.4.2.2.1 年間喘息増悪率及び喘息増悪に関連するその他の評価項目

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験はいずれにおいても、主要評価項目である 52 週間の AAER の低下が達成された。

テゼペルマブ 210 mg Q4W 群における 52 週間の AAER は、プラセボ群と比較して NAVIGATOR 試験では 56%、PATHWAY 試験では 71%低下し、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある低下が認められた。AAER 比は NAVIGATOR 試験で 0.44（95% CI：0.37, 0.53、$p < 0.001$）、PATHWAY 試験で 0.29（95% CI：0.16, 0.51、$p < 0.001$）であった（表 5）。

両試験におけるベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満の患者（表 5）、300 cells/μL 以上の患者、及び 150 cells/μL 未満の患者において、臨床的に意義のある AAER の低下が認められた（図 4 及び図 5）。NAVIGATOR 試験におけるベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL

未満のサブグループ解析は多重性を調整した。ベースラインの血中好酸球数及びその他の炎症関連バイオマーカーの値による、サブグループの AAER に関する詳細は 2.5.4.2.2.2 項に示す。

喘息増悪の減少効果は NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の以下の複数の評価項目によって支持された。

- 両試験ともに、52 週間の ER 受診又は入院を伴う AAER は、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、臨床的に意義のある低下が認められた（52 週間の ER 受診又は入院を伴う AAER のプラセボに対する比は、NAVIGATOR 試験が 0.21［95% CI：0.12, 0.37］、PATHWAY 試験が 0.15［95% CI：0.04, 0.58］であり、プラセボと比較して AAER がそれぞれ 79%及び 85%低下した）。
- 両試験ともに、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、最初の喘息増悪までの期間（NAVIGATOR 試験のハザード比：0.59［95% CI：0.50, 0.70］、PATHWAY 試験のハザード比：0.45［95% CI：0.26, 0.75］）（図 2 及び図 3）及び喘息増悪が認められなかった患者の割合（NAVIGATOR 試験の OR：1.93［95% CI：1.51, 2.47］）、PATHWAY 試験の OR：1.49［95% CI：0.87, 2.52］）を含む、増悪に関連したその他の評価項目で改善が認められた。

詳細は、臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.1 項を参照のこと。

表 5　　主要評価項目：NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における 52 週間の AAER 比―全体集団及びベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満の患者

	NAVIGATOR (Full analysis set)					PATHWAY (ITT population)				
Variable		Annual exacerbation rate	Rate Ratio				Annual exacerbation rate	Rate Ratio		
	N	Estimate	Estimate	95% CI	p-value	N	Estimate	Estimate	95% CI	p-value
AAER										
Tezepelumab 210 mg Q4W	528	0.93	0.44	(0.37, 0.53)	< 0.001[a]	137	0.20	0.29	(0.16, 0.51)	< 0.001[a]
Placebo	531	2.10				138	0.72			
AAER in subjects with < 300 eosinophils/μL										
Tezepelumab 210 mg Q4W	309	1.02	0.59	(0.46, 0.75)	< 0.001[a]	69	0.15	0.19	(0.08, 0.46)	< 0.001[b]
Placebo	309	1.73				67	0.80			

[a] Statistically significant under multiple testing procedure.

[b] Nominal p-value.

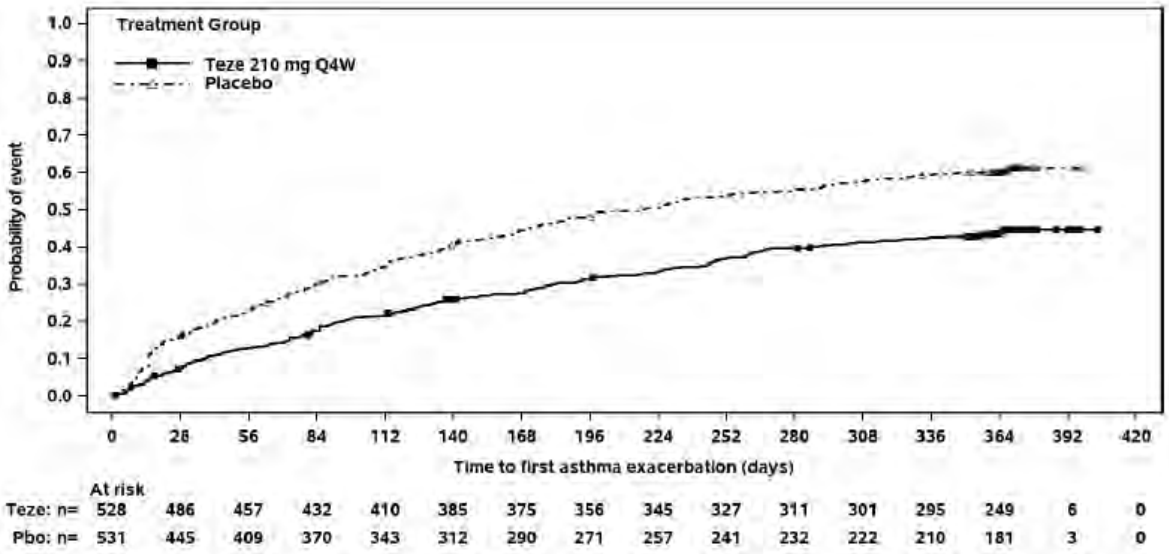
For NAVIGATOR, estimates from negative binomial regression analysis with treatment, region, age group, history of exacerbations, (and subgroup and treatment*subgroup for the < 300 eosinophil/μL) included as covariates. For PATHWAY, estimates were from the negative binomial regression with treatment, baseline local blood eosinophil count (≥ or < 250 cells/μL), and baseline ICS dose level (medium or high) as covariates. A rate ratio < 1 favours tezepelumab.

The Full analysis set in NAVIGATOR and ITT population in PATHWAY were each defined as all randomised subjects who received at least one dose of IP, irrespective of adherence to protocol or continued participation in the study.

AAER, Annualised asthma exacerbation rate; CI, Confidence interval; ICS, Inhaled corticosteroids; IP, Investigational product; ITT, Intent-to-treat; N, Number of subjects in treatment group; Q4W, Every 4 weeks.

Source：第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書表 14.2.2.7、表 14.2.2.12、第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書表 11.4.1-1、付録 2.7.3.6 及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の有効性に関する事後解析表 A.1.2 から改変

図 2　　最初の喘息増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線、予定された投与期間（NAVIGATOR 試験の FAS）



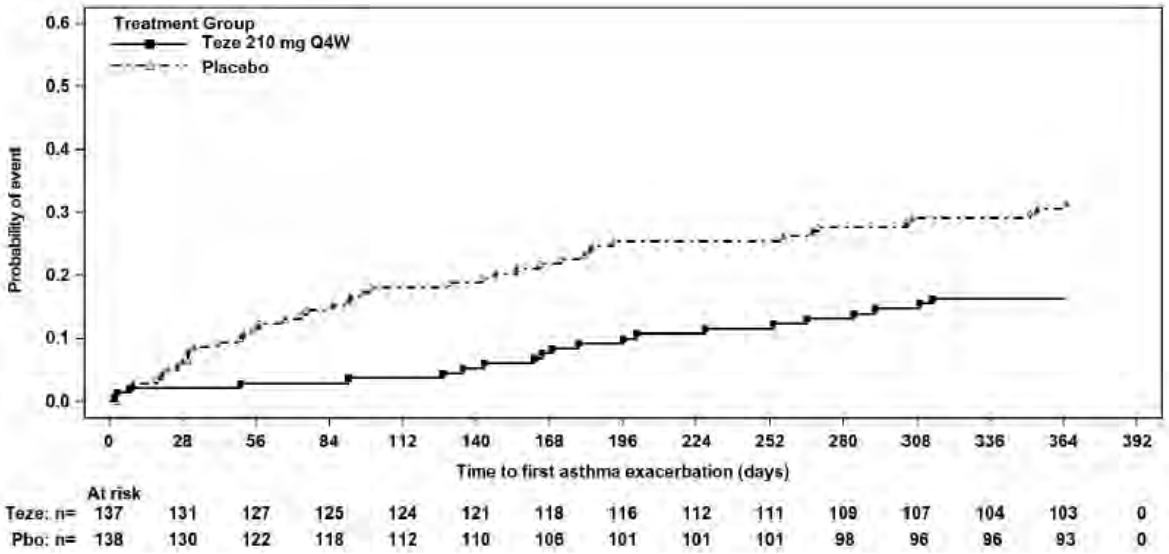
Planned treatment period (on-treatment and off-treatment): starting on the date of randomisation (efficacy) / date of first dose of IP (safety) and ending on the date of the Week 52 visit or earlier study withdrawal date (for subjects not followed up until Week 52).

IP, Investigational product; n, Number of subjects at risk; Pbo, Placebo; Q4W, Every 4 weeks;

Teze, Tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書図 14.2.2.7

図 3　　最初の喘息増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線（PATHWAY 試験の ITT 集団）



CI, Confidence interval; ICS, Inhaled corticosteroid; n, Number of subjects in analysis; Pbo, Placebo; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.

Source：付録 2.7.3.6 及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の有効性に関する事後解析図 A.1.1

PATHWAY 試験において、テゼペルマブ 70 mg Q4W 群、210 mg Q4W 群、及び 280 mg Q2W 群ではプラセボ群と比較して AAER がそれぞれ 62%、71%、及び 66%低下し、統計学的に有意（$p < 0.001$）な低下が認められた（臨床的有効性 2.7.3 の表 17 参照）。PATHWAY 試験において、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群及び 280 mg Q2W 群ではいずれも 70 mg Q4W 群よりも数値上大きな効果が認められたが、用量がより高い 280 mg Q2W 群において更なる高い有効性は認められなかった。

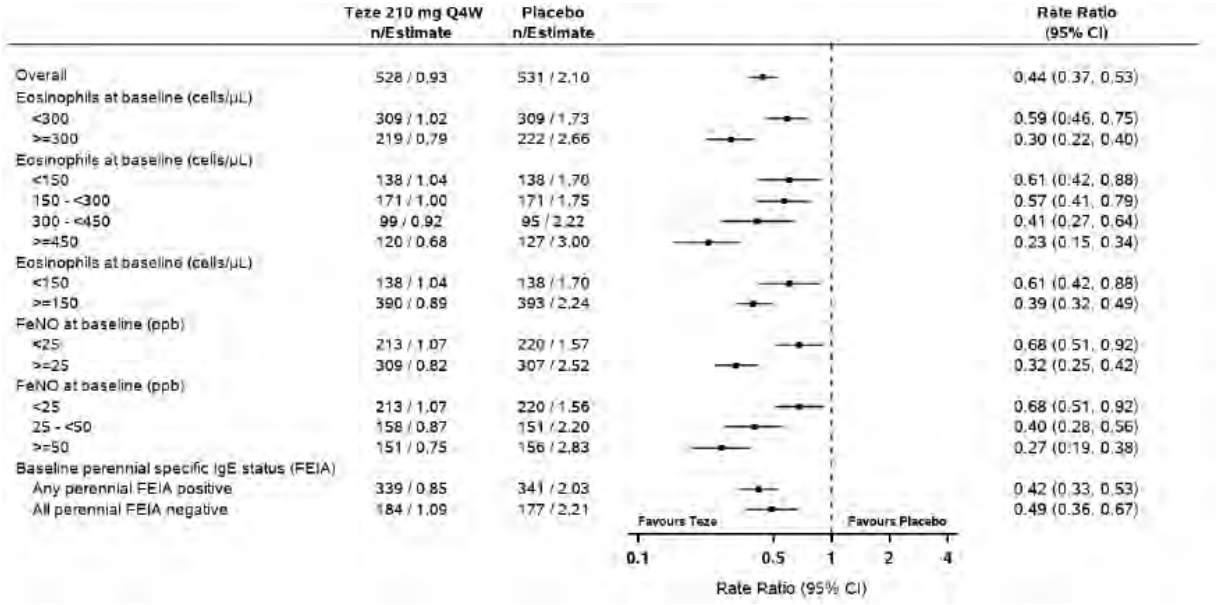
2.5.4.2.2.2 ベースラインのバイオマーカーの値及びその他のベースライン特性別の年間喘息増悪率

事前に規定したサブグループ解析において、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のいずれも、ベースラインの血中好酸球数にかかわらず、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して臨床的に意義のある AAER の低下が認められた（図 4 及び図 5）。

ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満の患者において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、NAVIGATOR 試験で AAER が 41%低下し（AAER 比：0.59［95% CI：0.46, 0.75］、$p < 0.001$）、PATHWAY 試験で 81%低下した（AAER 比：0.19［95% CI：0.08, 0.46］、名目上の $p < 0.001$）（図 4、図 5、及び表 5）。ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 以上の患者において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、NAVIGATOR 試験で AAER が 70%低下し（AAER 比：0.30［95% CI：0.22, 0.40］）、PATHWAY 試験で AAER が 60%低下した（AAER 比：0.40［95% CI：0.19, 0.85］）（図 4 及び図 5）。特に、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、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、NAVIGATOR 試験で AAER が 39%低下し（AAER 比：0.61［95% CI：0.42, 0.88］）、PATHWAY 試験で AAER が 83%低下し（AAER 比：0.17［95% CI：0.05, 0.64］）、臨床的に意義のある AAER の低下が認められた（図 4 及び図 5）。

両試験において、カテゴリー別に評価した場合、ベースラインの FeNO 値及びアレルギーの状態（通年性吸入アレルゲン特異的 IgE によって定義される）にかかわらず、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、臨床的に意義のある AAER の低下が認められた（図 4 及び図 5）。

図 4 負の二項モデルに基づく 52 週間の AAER 比－ベースラインのバイオマーカーの値によるサブグループ別フォレストプロット、予定された投与期間（NAVIGATOR 試験の FAS）



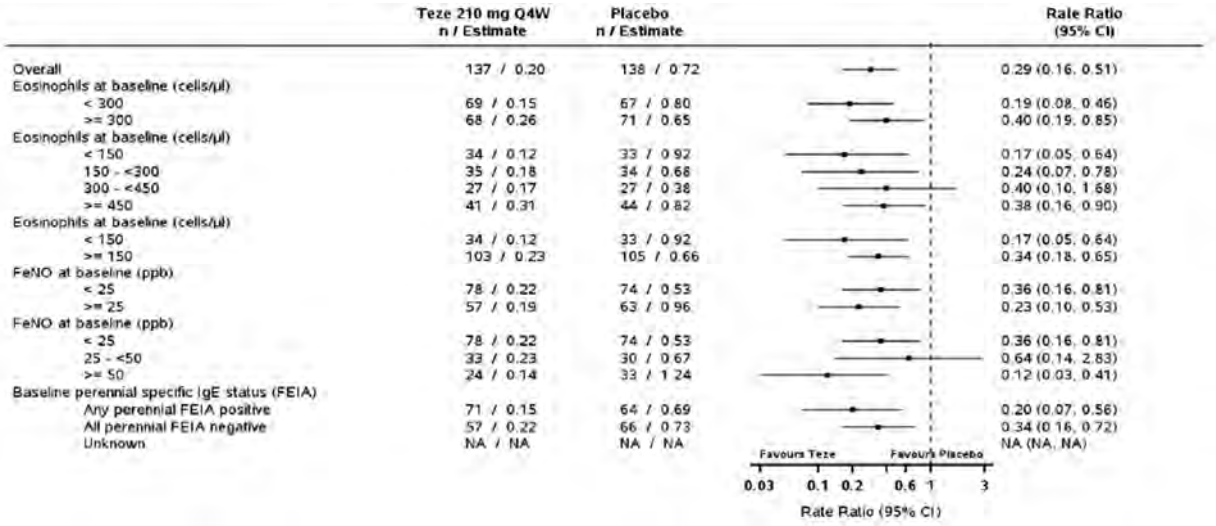
Rate ratio is displayed on the log scale. Dotted line represents no treatment difference.

Planned treatment period (on-treatment and off-treatment): starting on the date of randomisation (efficacy) / date of first dose of IP (safety) and ending on the date of the Week 52 visit or earlier study withdrawal date (for subjects not followed up until Week 52).

CI, Confidence interval; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; IgE, Immunoglobulin E; FEIA, Fluorescent enzyme immunoassay; IP, Investigational product; n, Number of subjects in analysis; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書図 14.2.2.2

図 5 負の二項モデルに基づく 52 週間の AAER 比－ベースラインのバイオマーカーの値によるサブグループ別フォレストプロット（PATHWAY 試験の ITT 集団）



Rate ratio is presented. Dotted line represents no treatment difference. Any subgroups level that has < 10 subjects in one or both treatment groups is presented as NA.
CI, Confidence interval; FEIA, Fluorescent enzyme immunoassay; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; IgE, Immunoglobulin E, ITT, Intent-to-treat; n, Number of subjects in analysis; NA, Not applicable; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.
Source：付録 2.7.3.6 及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の有効性に関する事後解析図 A.1.7

図 4 及び図 5 に示したカテゴリー別の解析に加えて、連続したバイオマーカーの値（ベースラインの血中好酸球数、FeNO、及び血清総 IgE）別に LOESS プロットを作成した。それぞれのプロットで LOESS 回帰を各投与群に適用し、各投与群の 95% CI を示した。これらの解析で NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のいずれにおいても、ベースラインの血中好酸球数、FeNO 値、及び血清総 IgE 値の連続変数全体で、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較し、AAER が低下した（臨床的有効性 2.7.3 の図 6 及び図 7 参照）。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性別の AAER

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群では、ベースラインの ICS 用量、年齢、性別、人種、喘息増悪歴、OCS、BMI（18.5 kg/m^2 以上）、及び地理的地域（NAVIGATOR 試験の中央／東欧州を除く）にかかわらず、臨床的に意義のある AAER の低下が認められた（臨床的有効性 2.7.3 の図 16 及び図 17 参照）。いくつかのサブグループ（PATHWAY 試験の 65 歳以上、並びに NAVIGATOR 試験の青年期患者、人種の黒人又はアフリカ系アメリカ人、人種の「その他」、及びベースラインの OCS 使用あり）では患者数が少ないため、これらのサブグループの CI には 1 が含まれていた、若しくは点推定値を算出するための患者数が不十分であった。NAVIGATOR 試験では BMI が 18.5 kg/m^2 未満の患者でプラセボ群との差が認められなかったが、このサブグループの患者数は 11 例と非常に少なく、明確な結論を出すことは困難であった。PATHWAY 試験では、本サブグループの点推定値は算出しなかった。

年齢別の解析についての詳細は 2.5.4.2.2.4 項に示す。

ER 受診又は入院を伴う喘息増悪の併合事後解析（NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験）

ER 受診又は入院を伴う喘息増悪の減少、若しくは入院を伴う喘息増悪の減少の評価において、ベースラインのバイオマーカーの値別のサブグループ解析を実施するにはイベント数が少なかった。そのため、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の併合データを用いて、これらの評価項目について事後解析を実施した（臨床的有効性 2.7.3 の図 8 参照）。ER 受診又は入院を伴う喘息増悪は、ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満及び 150 cells/μL 未満の患者で、ベースラインの血中好酸球数がより高いサブグループと同様に臨床的に意義のある低下が認められた。臨床的に意義のある低下は、ベースラインの FeNO 値又はアレルギーの状態（通年性吸入アレルゲン特異性 IgE によって定義される）にかかわらず認められた。

2.5.4.2.2.3 主な副次的評価項目

NAVIGATOR 試験の主な副次的評価項目は、FEV_1、AQLQ(S)+12、ACQ-6、及び ASD のベースラインからの変化量であり、PATHWAY 試験の副次的評価項目は、FEV_1、AQLQ(S)+12、及び ACQ-6 のベースラインからの変化量であった。NAVIGATOR 試験で評価した ASD のベースラインからの変化量を PATHWAY 試験では評価していないが、本概括評価において、これらの評価項目を主な副次的評価項目として、主要な結果を表 6 に示すとともに詳細を以下に記載する。

NAVIGATOR 試験の主な副次的評価項目は各々達成され、PATHWAY 試験と一貫していた。

表 6　NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における主な副次的評価項目の結果の要約

	NAVIGATOR (Full analysis set)					PATHWAY (ITT population)				
Variables	N	LSMean change from BL	LSMean change vs placebo	95% CI	p-value	N	LSMean change from BL	LSMean change vs placebo	95% CI	p-value
Pre-BD FEV_1 (L)										
Tezepelumab 210 mg Q4W	471	0.23	0.13	(0.08, 0.18)	< 0.001[a]	121	0.076	0.132	(0.033, 0.231)	0.009[b]
Placebo	453	0.10				131	-0.056			
AQLQ(S)+12 score change from baseline at Week 48/52[c]										
Tezepelumab 210 mg Q4W	480	1.48	0.33	(0.20, 0.47)	< 0.001[a]	97	1.25	0.33	(0.09, 0.58)	0.008[b]
Placebo	467	1.14				105	0.91			
ACQ-6 score change from baseline at Week 50/52[c]										
Tezepelumab 210 mg Q4W	485	-1.53	-0.33	(-0.46, -0.20)	< 0.001[a]	110	-1.26	-0.36	(-0.58, -0.13)	0.002[b]
Placebo	472	-1.20				112	-0.91			
ASD total score weekly mean change from baseline at Week 52[d]										
Tezepelumab 210 mg Q4W	374	-0.70	-0.11	(-0.19, -0.04)	0.004[a]	NA	NA	NA	NA	NA
Placebo	355	-0.59								

[a] Statistically significant under multiple testing procedure, using a MMRM analysis with treatment, visit, region, age (adolescents or adults) and treatment-by-visit interaction as included factors, and baseline of the corresponding endpoint included as a covariate in the model.

[b] Nominal p-values are from a generalised linear mixed model using a linear contrast test including treatment group, visit, treatment-by-visit interaction, baseline blood eosinophil count (≥ or < 250 cells/μL), baseline ICS dose level (medium or high), age, gender, race, and respective baseline measure as fixed effects.

[c] The changes from baseline in the mean AQLQ(S)+12 and ACQ-6 scores were evaluated over time. For the Week 52 visit in PATHWAY, the ePRO device had to be manually triggered; however, many study sites did not perform this function, which resulted in considerably fewer subjects completing the questionnaire at the Week 52 visit. Therefore, Week 48 and 50 data (respectively) are presented for PATHWAY.

[d] ASD was evaluated in NAVIGATOR only.

These secondary endpoints were analysed under a multiplicity testing procedure in NAVIGATOR.

The Full analysis set in NAVIGATOR and ITT population in PATHWAY were each defined as all randomised subjects who received at least one dose of IP, irrespective of adherence to protocol or continued participation in the study.

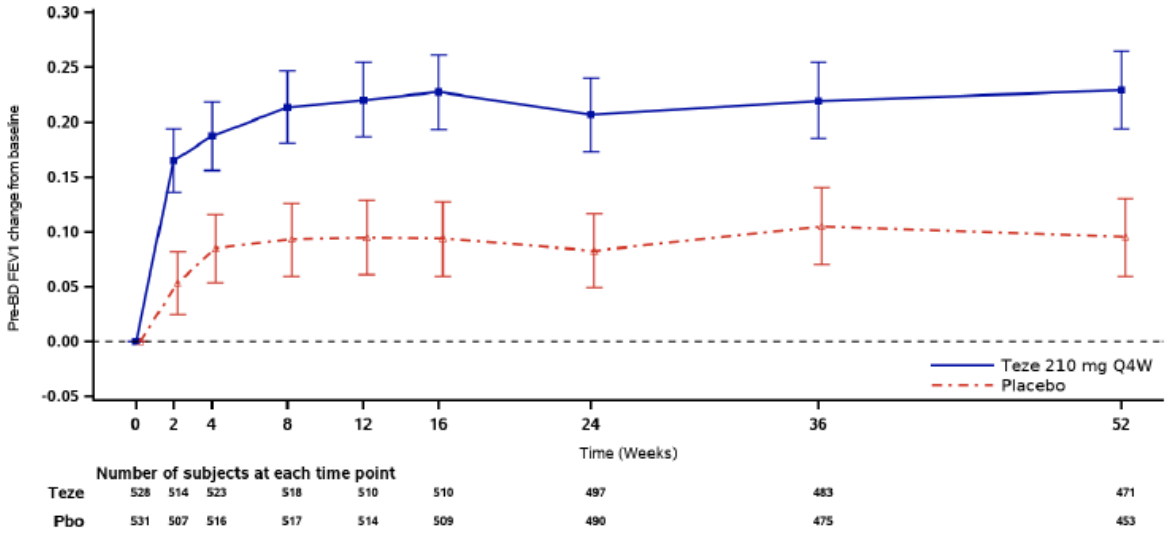
ACQ-6, Asthma Control Questionnaire 6; AQLQ(S)+12, Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older; ASD, Asthma Symptom Diary; BD, Bronchodilator; BL, Baseline; CI, Confidence interval; ePRO, Electronic patient-reported outcome; FEV_1, Forced expiratory volume in one second; ICS, Inhaled corticosteroids; IP, Investigational product; ITT, Intent-to-treat; LSMean, Least-squares mean; MMRM, Mixed model for repeated measures; N, Number of subjects in treatment group; NA, Not applicable; Q4W, Every 4 weeks; vs, Versus.

Source：第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書表 14.2.1.1、表 14.2.5.4、表 14.2.3.5、表 14.2.4.4、表 14.2.7.4 及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書表 11.4.1.2-4、表 11.4.1.2-8、表 11.4.1.2-5 から改変

肺機能：FEV_1

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、投与 52 週時点の気管支拡張薬投与前 FEV_1 の臨床的に意義のある改善が認められた（NAVIGATOR 試験における LSMean の差：0.13 L［95% CI：0.08, 0.18］、$p < 0.001$）、及び PATHWAY 試験における LSMean の差：0.13 L［95% CI：0.03, 0.23］、名目上の $p = 0.009$）（表 6）。NAVIGATOR 試験では、投与 2 週時点（テゼペルマブの全ての試験の中で最も早い評価時点）までに改善がみられ、治験薬投与期間を通して維持された（図 6）。PATHWAY 試験では、投与 4 週時点（PATHWAY 試験の最も早い評価時点）までに改善がみられた（図 7）。

図 6　　気管支拡張薬投与前 FEV_1（L）のベースラインからの変化量の調整済平均値及び 95% CI、予定された投与期間（NAVIGATOR 試験の FAS）

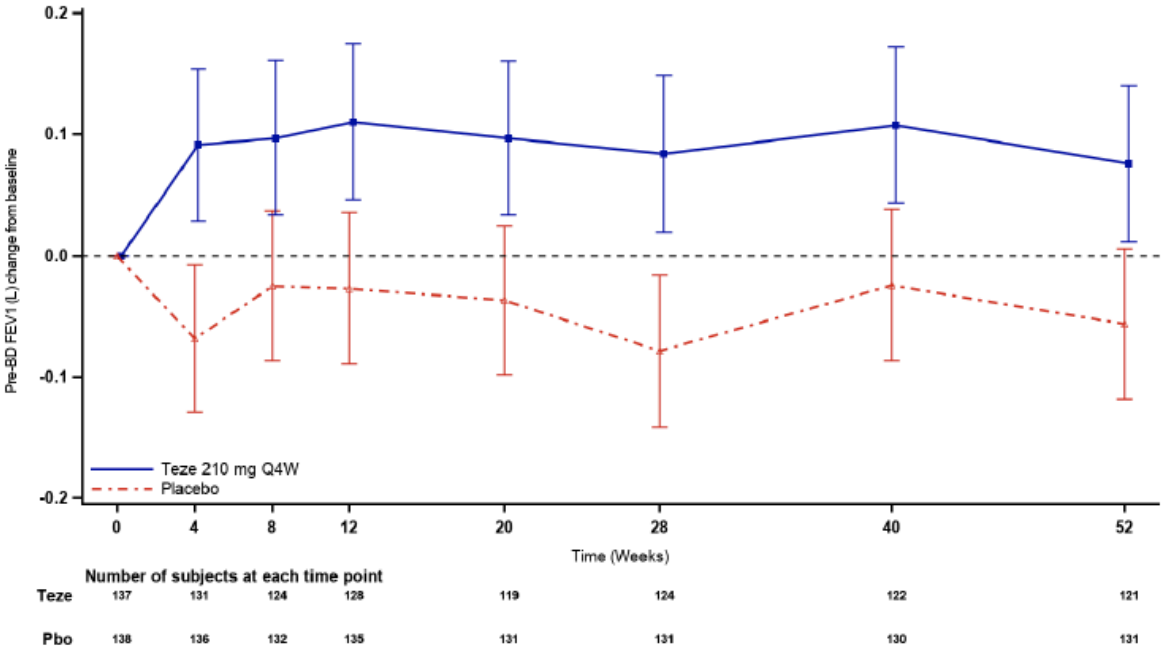


Planned treatment period (on-treatment and off-treatment): starting on the date of randomisation (efficacy) / date of first dose of IP (safety) and ending on the date of the Week 52 visit or earlier study withdrawal date (for subjects not followed up until Week 52).

BD, Bronchodilator; CI, Confidence interval; FEV_1, Forced expiratory volume in one second; IP, Investigational product; Pbo, Placebo; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書図 14.2.3.1

図 7　　気管支拡張薬投与前 FEV_1（L）のベースラインからの変化量の調整済平均値及び 95% CI（PATHWAY 試験の ITT 集団）



BD, Bronchodilator; CI, Confidence interval; FEV_1, Forced expiratory volume in one second; Pbo, Placebo; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.
Source：付録 2.7.3.6 及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の有効性に関する事後解析図 A.1.2

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において、PEF のベースラインからの変化量は、気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量でみられた結果を裏付けるものであった。NAVIGATOR 試験において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、朝と晩の PEF のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある変化が認められた（臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.3 項参照）。

患者の自己評価による医療効果：喘息関連 QOL、喘息コントロール、喘息症状

AQLQ(S)+12

NAVIGATOR 試験において、AQLQ(S)+12 の合計スコアのベースラインからの変化量において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた（ベースラインからの変化量の LSMean：テゼペルマブ群 1.48 及びプラセボ群 1.14、LSMean の差：0.33［95% CI：0.20, 0.47］、$p < 0.001$）。また、PATHWAY 試験においても一貫した結果が認められた（ベースラインからの変化量の LSMean：テゼペルマブ群 1.25 及びプラセボ群 0.91、LSMean の差：0.33［95% CI：0.09, 0.58］、名目上の $p = 0.008$）（表 6）。いずれの試験も、投与 4 週時点（各試験の最も早い評価時点）で AQLQ(S)+12 の改善がみられ、投与 52 週間まで維持された（臨床的有効性 2.7.3 の図 11 及び図 12 参照）。

NAVIGATOR 試験では、投与 52 週間の AQLQ(S)+12 に臨床的に意義のある改善（ベースラインから 0.5 点以上の改善と定義）が認められた割合は、プラセボ群よりもテゼペルマブ群で高かった（テゼペルマブ群 77.5%、プラセボ群 71.7%、OR：1.36［95% CI：1.02, 1.82］）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.4.15 を参照）。PATHWAY 試験においても

同様の結果が認められた（第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 11.4.1.2-9 を参照）。

ACQ-6

NAVIGATOR 試験において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、ACQ-6 のベースラインからの変化量に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた（テゼペルマブ群-1.53 及びプラセボ群-1.20、LSMean の差：-0.33［95% CI：-0.46, -0.20］、$p < 0.001$）。PATHWAY 試験においても一貫した結果がみられた（テゼペルマブ群-1.26 及びプラセボ群-0.91、LSMean の差：-0.36［95% CI：-0.58, -0.13］、名目上の $p = 0.002$）（表 6）。両試験ともに、投与 2 週時点までに ACQ-6 の改善がみられ、投与 52 週間まで維持された（臨床的有効性 2.7.3 の図 13 及び図 14 参照）。

NAVIGATOR 試験において、投与 52 週時点の ACQ-6 に臨床的に意義のある改善（ベースラインから 0.5 点以上の改善と定義）が認められた割合は、テゼペルマブ群がプラセボ群と比較して高かった（テゼペルマブ群 86.2%及びプラセボ群 76.5%、OR：1.99［95% CI：1.43, 2.76］）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.5.15 を参照）。PATHWAY 試験においても同様の結果が認められた（第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 11.4.1.2-6 を参照）。

喘息症状：ASD 及び他の電子的喘息日誌評価

NAVIGATOR 試験では、投与 52 週時点における ASD の合計スコア（週平均値）のベースラインからの変化量において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた（ベースラインからの変化量の LSMean：テゼペルマブ群-0.70 及びプラセボ群-0.59、LSMean の差：-0.11［95% CI：-0.19, -0.04］、$p = 0.004$）（表 6）。ASD は、テゼペルマブの初回投与後 1 週間で改善がみられ、投与 52 週間まで維持された（臨床的有効性 2.7.3 の図 15 参照）。

レスポンダー解析において、投与 52 週時点における ASD に臨床的に意義のある改善（ASD のベースラインから 0.5 点以上の低下）が認められた割合は、テゼペルマブ群がプラセボ群と比較して高かった（テゼペルマブ群 58.0%及びプラセボ群 50.1%、OR：1.68［95% CI：1.12, 2.53］）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.7.15 を参照）。

投与 52 週時点の ASD による症状のある日数の割合は、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して低かった（テゼペルマブ群 30.2%、プラセボ群 35.4%）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.7.16 を参照）。

PATHWAY 試験においても、副次的評価項目として評価した総合的な喘息症状（ASMA 日誌）の改善がみられた（第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 11.4.1.2-10 を参照）。

ベースラインの血中好酸球数別の副次的評価項目

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のいずれも、肺機能についてベースラインの血中好酸球数によるサブグループ解析において、血中好酸球数が 150 cells/μL 以上の患者では投与 52 週時点の気管支拡張薬投与前 FEV_1 に臨床的に意義のある改善が認められたが、150 cells/μL 未満の患者では認められなかった（臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.3 項参照）。

AAER と FEV_1 及びその他の臨床的結果の間の不一致は、生物学的製剤の臨床試験では珍しいことではない。これは、それぞれの喘息の評価項目に関連する病態生理の相違、及び喘息の病態そのものの多様性に関連すると考えられる（Luskin 2005、Ortega et al 2018）。喘息増悪は急性のイベントであり、通常感受性物質の吸入に起因する。これらと気道上皮細胞との相互作用が TSLP 産生の急増を生じ、TSLP が炎症カスケードの上流に存在することから、その結果として複数の炎症経路のアップレギュレーションをもたらす（Lee and Ziegler 2007 及び Gauvreau et al 2020

の総説）。これは、その患者の病態の基礎にある好酸球数、アレルギーの状態、又は FeNO や IgE 等のバイオマーカーの値にかかわらず、全ての喘息患者に当てはまると考えられる。したがって、TSLP の阻害は複数の下流経路を抑制する可能性を有しており、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験で認められたとおり、ベースラインのバイオマーカー値にかかわらず喘息増悪率が低下する。

喘息増悪とは対照的に、FEV_1 の変化は急性のイベントではなく、時間経過に応じた持続的な気道平滑筋への効果を反映するものである。既知の作用機序において、TSLP は気道平滑筋への直接的な作用はないと考えられており、直接的な気管支拡張薬として作用することはない。TSLP は肥満細胞への作用を介して間接的に気道平滑筋に作用する可能性がある。CASCADE 試験において、肥満細胞を介することが知られているマンニトールに対する気道過敏性の低下が、テゼペルマブ群で認められた（2.5.3.2 項）。喘息増悪に関連した一時的な TSLP 放出に加えて、恒常的な TSLP の放出も起こるが、おそらくは進行中であるため、吸入した感受性物質への曝露の程度が低く、恒常的な TSLP の放出の程度はより低いものとなる（Takai 2012）。TSLP によるアップレギュレーションの複数の経路において、IL-13 は直接的に気道平滑筋に作用し、収縮性及び弛緩性に影響することが知られている（Busse et al 2021）。そのため、FEV_1 に対するテゼペルマブの作用機序は経時的な IL-13 の低下を介するものと考えられる。

NAVIGATOR 試験において、ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満の患者はベースラインの IL-13 の値が低く、ベースラインの血中好酸球数がより高い患者と比較して IL-13 の変化が比較的小さく、血中好酸球数と IL-13 間の強い相関関係（Pham et al 2019）と一貫していた。したがって、IL-13 のベースラインの値及びベースラインからの変化が低いほど、血中好酸球数がより高い患者と比較して、これらの患者では FEV_1 における治療効果がより小さいことを説明することができる。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の試験対象集団では血中好酸球数 150 cells/μL 未満の患者において肺機能の改善が認められなかったが、喘息増悪を減少させた。FEV_1 におけるテゼペルマブの効果は IL-13 を介するものと仮定されるが、テゼペルマブは炎症経路の上流を阻害することから下流の他の複数の炎症経路を介して増悪を減少させる可能性がある。現在利用可能な生物学的製剤による治療にもかかわらず喘息増悪を繰り返す患者、特に ER 受診や入院等のより重篤な結果を伴う喘息増悪を繰り返す血中好酸球数が 150 cells/μL 未満の喘息患者には、大きなアンメット・メディカルニーズが残されており、テゼペルマブによる喘息増悪の臨床的に意義のある改善によるベネフィットは大きい。

PRO の結果では、NAVIGATOR 試験において、ベースラインの血中好酸球数によるサブグループのいずれにおいても、AQLQ(S)+12 の合計スコア及び ACQ-6 が数値上ベースラインから改善し、全般的にベースラインの血中好酸球数が増加するとともに、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群における治療効果は増大した。PATHWAY 試験では、ベースラインの血中好酸球数にかかわらず改善が認められたが、治療効果は全てのサブグループ間で同程度であった（臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.3 項参照）。

NAVIGATOR 試験において、テゼペルマブによる ASD の改善はベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 以上の患者で認められたが、300 cells/μL 未満の患者では認められなかった。

2.5.4.2.2.4 NAVIGATOR 試験の青年期患者及び 65 歳以上の成人患者での有効性

NAVIGATOR 試験において、82 例（各投与群 41 例）の青年期患者（12～17 歳）が無作為割付けされた。青年期患者では、臨床的に意義のある AAER の低下が数値上認められた（AAER 比：0.70［95% CI：0.34, 1.46］）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.2.12 を参照）。臨床的に意義のある AAER の低下は 65 歳以上の成人患者でも認められた（AAER

比：0.41［95% CI：0.25, 0.66］）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.2.12 を参照）。

また、青年期患者において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して FEV_1 の臨床的に意義のある改善が認められた（ベースラインからの変化量の LSMean のプラセボとの差：0.17 L［95% CI：-0.01, 0.35］）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.3.11 を参照）。青年期患者では PRO（AQLQ(S)+12、ACQ-6、及び ASD）においては、プラセボ群との差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 11.1.7 項を参照）。

65 歳以上の成人患者における副次的評価項目である FEV_1 及び PRO に対するベネフィットは、全体集団でみられた結果と一貫していた（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 11.1.3 項を参照）。

2.5.4.2.2.5 OCS 依存性重症喘息患者を対象とした試験における有効性（SOURCE 試験）

SOURCE 試験における OCS 減量に関する評価項目

SOURCE 試験における主要評価項目は達成されなかった。テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、OCS 減量率がより高いカテゴリーのオッズは数値上高かったが、統計学的に有意ではなかった（表 7）。OCS 1 日投与量を 90～100%減量した患者の割合は、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して高かった（表 7）。

表 7　投与 48 週時点の最終的な OCS 1 日投与量のベースラインからの減量率によるカテゴリー別の患者の割合、比例オッズモデル、予定された投与期間（SOURCE 試験の FAS）

	Teze 210 mg Q4W (N = 74)	Placebo (N = 76)
Reduction from baseline in final daily OCS dose, n (%)		
≥ 90% to ≤ 100% reduction	40 (54.1)	35 (46.1)
≥ 75% to < 90% reduction	5 (6.8)	4 (5.3)
≥ 50% to < 75% reduction	10 (13.5)	14 (18.4)
> 0% to < 50% reduction	5 (6.8)	9 (11.8)
no change or any increase	14 (18.9)	14 (18.4)
Comparison between treatment groups		
Cumulative Odds ratio (95% CI)	1.28 (0.69, 2.35)	
p-value	0.434	

An odds ratio > 1 favours Tezepelumab.

Planned treatment period (on-treatment and off-treatment): starting on the date of randomisation (efficacy) / date of first dose of IP (safety) and ending on the date of the Week 52 visit or earlier study withdrawal date (for subjects not followed up until Week 52).

CI, Confidence interval; IP, Investigational product; N, Number of subjects in treatment group; n, Number of subjects in analysis; OCS, Oral corticosteroids (prednisone or prednisolone); Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書表 14.2.1.7

OCS の減量関連の副次的評価項目には、投与 48 週時点での OCS 1 日投与量のベースラインからの減量率が 100%であった患者の割合、投与 48 週時点での OCS 1 日投与量が 5 mg 以下であっ

た患者の割合、及び投与 48 週時点での OCS 1 日投与量のベースラインからの減量率が 50%以上であった患者の割合を含めた（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.2.1.20 参照）。OCS 1 日投与量のベースラインからの減量率が 50%以上であった患者の割合は、テゼペルマブ群 55 例（74.3%）で、プラセボ群 53 例（69.7%）と比較して高かったが、全体として、これらの評価項目において投与群間で意義のある差はなかった。

プラセボの投与を受けた患者において OCS 減量に成功した患者の割合は、過去の生物学的製剤の OCS 減量試験、メポリズマブ（SIRIUS 試験：Bel et al 2014）、ベンラリズマブ（ZONDA 試験：Nair et al 2017）、及びデュピルマブ（VENTURE 試験：Rabe et al 2018）に基づいて予測された割合よりもかなり高かった。SOURCE 試験と他の試験との間の主な試験デザインの相違のため、プラセボの投与を受けた患者の結果を試験間で直接比較することは困難である。第一に、SOURCE 試験では OCS 減量期間が 36 週間であり、16～20 週間である他の試験よりもかなり長い。この SOURCE 試験のより長い OCS 減量期間は患者が 0 mg まで減量する可能性を許容するが、他の試験は患者が 0 mg まで減量する可能性を許容するのに十分な長さではない。第二の他の OCS 減量試験 2 試験（ZONDA 試験及び VENTURE 試験）と異なる点は、SOURCE 試験の治験実施計画書では最初の増悪又は 2 回目の増悪後の更なる OCS の減量を許容していることである。両者を考慮すると、試験デザインのこれらの特徴が SOURCE 試験において予期せぬ高いプラセボ効果が認められることとなった重要な要因である可能性が高い。興味深いことに、経時的なベースラインからの OCS 減量率をみると、テゼペルマブは他の公表された試験において減量期間の終了時である投与 16 週時点及び投与 20 週時点までプラセボと比較してより大きな効果を示した（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の図 14.2.1.4 参照）。更に、ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満の患者を含まず、かつ、300 cells/μL 以上の患者が約 85%であったベンラリズマブ（ZONDA 試験：Nair et al 2017）と比較して、SOURCE 試験は異なった試験対象集団で評価を実施した。試験対象集団の差異も SOURCE 試験における全体的な OCS 減量に関する結果に影響した可能性がある。

SOURCE 試験における主要評価項目のサブグループ解析

SOURCE 試験では、カテゴリー化した OCS の減量率は、バイオマーカーによるサブグループ間で一貫した効果は認められなかった（臨床的有効性 2.7.3 の図 18 参照）。ベースラインの血中好酸球数が高値（150 cells/μL 以上）、FeNO が高値（25 ppb 以上）、アレルギー陽性（通年性吸入アレルゲン特異的 IgE によって定義される）、OCS 1 日投与量が少ない（10 mg／日以下）、非高齢者、及び BMI が低値（30 kg/m^2 未満）患者で、OR の点推定値はテゼペルマブ群が好ましい結果であった。逆に、ベースラインの血中好酸球数が低値（150 cells/μL 未満）、OCS 1 日投与量が多い（10 mg／日超）、高齢者（65 歳以上）、及び BMI が高値（30 kg/m^2 以上）の患者では、OR の点推定値はプラセボ群が好ましい結果であった。主要評価項目のこれらの解析は事前に規定したものであったが、患者数が少ないため、これらの結果の解釈には注意が必要である。

SOURCE 試験における喘息増悪に関連した評価項目

SOURCE 試験における主な副次的評価項目である AAER の低下は、全体集団において臨床的に意義のあるものであったが、統計学的に有意ではなかった。患者が維持療法としての OCS を減量していたにもかかわらず、48 週間の AAER がテゼペルマブ 210 mg Q4W 群ではプラセボ群と比較して 31%低下した（AAER 比：0.69［95% CI：0.44, 1.09］）（臨床的有効性 2.7.3 の表 22 参照）。臨床的有効性 2.7.3.3.3.3 項で示したとおり、SOURCE 試験における AAER に対するテゼペルマブの効果は、NAVIGATOR 試験における OCS 依存性喘息患者のサブグループでみられた結果と同様であった。SOURCE 試験において、喘息増悪を経験しなかった患者の割合及び ER 受診又は入院を伴う喘息増悪が認められた患者の割合を含む喘息増悪に関連したその他の評価項目は、維持療法としての OCS を減量していたにもかかわらず、改善が認められた（臨床的有効性 2.7.3.3.2.3.3 項参照）。

SOURCE 試験における副次的評価項目：FEV_1 及び PRO（AQLQ(S)+12、ACQ-6、及び ASD）

SOURCE 試験では、主要評価項目である OCS の減量は達成されなかったものの、患者が維持療法としての OCS を減量していたにもかかわらず、投与 48 週時点の気管支拡張薬投与前 FEV_1 は、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して臨床的に意義のある改善が認められた（ベースラインからの変化量のプラセボ群との LSMean の差：0.26 L［95% CI：0.13, 0.39］）（臨床的有効性 2.7.3 の表 23 参照）。最も早い評価時点である投与 4 週時点（OCS の減量前）までに改善がみられ、投与期間を通して改善が維持された（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 11.1.3.2 項を参照）。テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、朝と晩の PEF のベースラインからの変化量に、臨床的に意義のある改善が認められた（臨床的有効性 2.7.3.3.2.3.4 項参照）。

同様に、SOURCE 試験では、主要評価項目である OCS の減量は達成されなかったものの、患者が維持療法としての OCS を減量していたにもかかわらず、投与 48 週時点の AQLQ(S)+12 の合計スコア、ACQ-6、及び ASD に、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して数値上大きな改善が認められた（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.2.4.2、表 14.2.5.2、及び表 14.2.7.2 参照）。

2.5.4.2.2.6 OCS 使用喘息患者における有効性の比較評価（NAVIGATOR 試験及び SOURCE 試験）

NAVIGATOR 試験においてベースラインで OCS を使用していた患者と SOURCE 試験の試験対象集団における有効性の比較解析は、AAER 比並びに FEV_1、ACQ-6、AQLQ(S)+12、及び ASD のベースラインからの変化量について実施し、臨床的有効性 2.7.3.3.3.3 項に示す。

全体として、これらの解析において、SOURCE 試験の各評価項目に対するテゼペルマブの効果は、NAVIGATOR 試験のベースラインで OCS を使用していた患者サブグループでみられた結果と同様であった。いずれの試験においてもテゼペルマブ群では臨床的に意義のある改善が認められた。これらの結果により、OCS を使用している重症喘息患者におけるテゼペルマブの使用によるベネフィットが裏付けられた。

2.5.4.3 結論：重症喘息におけるテゼペルマブの有効性

重症喘息患者を対象とした第 III 及び第 IIb 相試験（NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験）

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において主要評価項目が達成され、基礎治療にテゼペルマブを追加した場合の、コントロール不良な重症喘息患者の全体集団で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある 52 週間の AAER の低下が認められた。

- 各試験の全体集団において、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群における 52 週間の AAER は、プラセボ群と比較して、NAVIGATOR 試験では 56%（AAER 比：0.44［95% CI：0.37, 0.53］、$p < 0.001$）、PATHWAY 試験では 71%（AAER 比：0.29［95% CI：0.16, 0.51］、$p < 0.001$）低下し、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある AAER の低下が認められた。
  - 両試験において、テゼペルマブ群では、入院を伴う喘息増悪率、ER 受診又は入院を伴う喘息増悪率、最初の喘息増悪までの期間（Kaplan-Meier 曲線の早期の乖離）、及び喘息増悪を経験しなかった患者の割合を含む喘息増悪に関連した評価項目に、臨床的に意義のある改善が認められた。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のいずれにおいても、ベースラインの血中好酸球数、FeNO 値、血清 IgE 値、又はアレルギーの状態にかかわらず、喘息増悪の減少においてテゼペルマブによるベネフィットが認められた。

- NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における、ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満の患者において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、臨床的に意義のある AAER の低下（NAVIGATOR 試験 41%、PATHWAY 試験 81%）が認められた。また、300 cells/μL 以上の患者（それぞれ 70%及び 60%）及び 150 cells/μL 未満の患者（それぞれ 39%及び 83%）においても、同様に AAER の低下が認められた。
- テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、カテゴリー別で検討したベースラインの血中好酸球数、FeNO 値、及びアレルギーの状態（通年性吸入アレルゲン特異的 IgE によって定義される）にかかわらず AAER の低下が認められ、更にベースラインの血中好酸球数、FeNO 値、及び血清総 IgE 値の連続的な範囲全体で AAER の低下が認められた。テゼペルマブ投与により、主な副次的評価項目である肺機能、健康関連 QOL（AQLQ(S)+12）、喘息コントロール（ACQ-6）、及び喘息症状（ASD、ただし NAVIGATOR 試験でのみ評価）のベースラインからの変化量に、臨床的に意義のある改善が認められた。また、これらの改善は、いずれもテゼペルマブ群をプラセボ群と比較して、NAVIGATOR 試験では統計学的に有意（全て多重性の調整を実施）、PATHWAY 試験では名目上有意であった。
- これらの評価項目の改善は、最初の評価時点である 1～4 週間に認められた。

青年期患者及び 65 歳以上の成人患者（NAVIGATOR 試験）

- 青年期患者（12～17 歳）において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、喘息増悪の数値上及び臨床的に意義のある低下及び FEV_1 の臨床的に意義のある改善が認められたが、PRO（AQLQ(S)+12、ACQ-6、及び ASD）ではプラセボ群との差は認められなかった。
- 65 歳以上の成人患者において、AAER の低下並びに FEV_1 及び PRO（AQLQ(S)+12、ACQ-6、及び ASD）のベースラインからの変化量に、全体集団と一貫した結果が認められた。

OCS 依存性重症喘息患者を対象とした試験（SOURCE 試験）

- テゼペルマブ 210 mg Q4W 群ではプラセボ群と比較して、投与 48 週時点における喘息コントロールが維持された状態での維持療法としての OCS 1 日投与量の減量を達成した患者が数値上多かったが、統計学的に有意ではなかった。
- SOURCE 試験では、主要評価項目及び主な副次的評価項目は達成されなかったが、SOURCE 試験からの知見は、OCS を減量していたにもかかわらず、OCS 依存性喘息患者における喘息増悪の減少及び PRO の改善においてテゼペルマブの有効性を裏付けている。

これらの結果は、コントロール不良な重症喘息患者におけるテゼペルマブの有効性を十分に示している。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

本概括評価中の安全性の知見は、主として主要安全性併合データに基づいており、OCS 依存性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験（SOURCE 試験）及び日本人重症喘息患者を対象とした第 III 相長期投与安全性試験（NOZOMI 試験）の個々の安全性の結果は、併合データを補足するものである。これらの試験には、製造販売承認後においてテゼペルマブの投与が予想される重症喘息の患者集団を組み入れた。

各試験における安全性は、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象、標準的な臨床検査、心電図、バイタルサイン、及び診察所見に基づいて評価した。広範な非臨床毒性試験において、テゼペルマブに特異的な安全性の懸念は認められなかったが、テゼペルマブ臨床開発プログラム中の第 II 及び第 III 相試験では、注目すべき有害事象（薬効分類、作用機序、投与経路、及び過去の非臨床試験及び臨床試験に基づき定義した）を注意深くモニターした。臨床開発プログラムにおける注目すべき有害事象の詳細は、臨床的安全性 2.7.4.1.1.5 項を参照のこと。

主要安全性併合データ

主要安全性併合データは、重症喘息患者を対象とした第 III 相 NAVIGATOR 試験及び第 IIb 相 PATHWAY 試験のテゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群のみで構成されている。以下の基準に基づき、安全性を評価する上で適切と判断したこれら 2 試験を併合データとした。

- 同様の選択／除外基準に基づいてコントロール不良な重症喘息の患者を対象として実施した。
- 試験デザインに二重盲検、プラセボ対照を用いることにより、頑健な対照群との直接比較が可能であった。
- 製造販売承認後に予定される用法・用量（固定用量でのテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与）を含んでいた。
- 投与期間が同じ 52 週間であった。
- Visit 時に評価した安全性評価項目が同様であり、有害事象の評価の頻度に互換性があった（NAVIGATOR 試験では投与 2 週目以降 Q4W、PATHWAY 試験では Q2W）。
- 喘息基礎治療薬、ICS/LABA 及び他の喘息長期管理薬の共通性が確保された。

テゼペルマブ臨床開発プログラムにおける安全性データの併合の妥当性に関する詳細は臨床的安全性 2.7.4.1.1.4.2 項を参照のこと。

NOZOMI 試験

本試験は、コントロール不良な重症喘息の成人及び青年期日本人患者を対象にテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の安全性を評価する非盲検単群試験である。スクリーニング前 1 年以内に喘息増悪歴が 1 回以上あり、OCS 投与の有無にかかわらず、中用量又は高用量 ICS に加え 1 剤以上の喘息長期管理薬（LABA、LTRA、LAMA、cromones、及びテオフィリン）の投与歴を有し、スクリーニングから追跡調査期間を含めた試験期間を通じて併用する必要がある患者を対象とした。

本試験は、2 週間のスクリーニング期間、52 週間の投与期間、及び 12 週間の投与後追跡調査期間より構成され、患者はスクリーニングから試験期間を通じて、スクリーニング時に投与されていた ICS 及び 1 剤以上の喘息長期管理薬を、スクリーニング期間開始時の用量で投与されている。

全ての患者の最終来院完了後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（中和抗体に関するデータ以外）及び [redacted] 月 [redacted] 日（中和抗体に関するデータのみ）に固定したデータを用いて最終解析を実施した。

2.5.5.2 臨床安全性データベース：曝露状況及び人口統計学的特性

臨床開発プログラムにおけるテゼペルマブへの曝露の詳細は、臨床的安全性 2.7.4.1.2.2 項を参照のこと。

臨床開発プログラム[1)] には、テゼペルマブ又はプラセボの投与を受けた喘息患者 2,143 例の安全性評価が含まれ、このうち全ての用量でのテゼペルマブへの総曝露量 1,100 人・年に相当する喘息患者は 1,326 例であった。

第 II 及び第 III 相試験における全体的な曝露は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与を受けた患者におけるテゼペルマブへの曝露の特性及び試験対象患者集団の特性を特徴付けるために、第 II 及び第 III 相試験 5 試験（すなわち、NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験、PATH-HOME 試験、及び CASCADE 試験）全ての曝露のデータを併合した、曝露併合データに基づいて決定した。曝露併合データにおいて、1,289 例の喘息患者が様々な用量で最長 1 年間テゼペルマブの皮下投与を受け、総曝露量は約 1,107 人・年であった。1,104 例が 6 カ月（20 週間以上）テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与を受け、このうち 787 例が 1 年（48 週間以上）テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与を受けた。

テゼペルマブ臨床開発プログラムにおいて、安全性の主な解析は、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のテゼペルマブ 210 mg Q4W 群（テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与が申請用法・用量である）及びプラセボ群のみから得られた有害事象データで構成される主要安全性併合データを対象に実施した。

主要安全性併合データには無作為割付けされた 1,336 例を含み、そのうち治験薬の投与を受けた患者は 1,334 例であった（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群が 665 例、プラセボ群は 669 例）。曝露期間の平均値は両投与群で同程度であり、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群は 349.63 日（SD：65.62、範囲 15.0～404.0）、プラセボ群では 348.03 日（SD：71.74、範囲 29.0～397.0）であった（臨床的安全性 2.7.4 の表 6 参照）。

全体として、主要安全性併合データに含まれた試験対象集団は、中用量又は高用量 ICS（維持療法としての OCS 併用の有無を問わない）を使用しているコントロール不良な重症喘息患者からなる意図した患者集団を代表するものであった。主要安全性併合データの全体集団における人口統計学的特性及びベースライン特性は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群間でバランスがとれており、2.5.4.2.1.1 項に記載した NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験個々の試験の人口統計学的特性及びベースライン特性と同様であった（主要安全性併合データにおけるベースライン特性の詳細は臨床的安全性 2.7.4.1.3.1 項参照）。

SOURCE 試験において、テゼペルマブ群の曝露期間の平均値は約 319 日、総曝露量は約 65 人・年であった。SOURCE 試験の対象集団は維持療法として毎日の OCS 使用に依存する重症喘息患者を代表するものであった。SOURCE 試験における患者のベースライン特性の詳細は臨床的安全性 2.7.4.1.3.1.4 項及び 2.7.4.1.3.2.4 項を参照のこと。

NOZOMI 試験では、青年期患者 1 例及び成人患者 64 例が登録された。治験薬への曝露期間の中央値は 370.0 日、テゼペルマブの総曝露量は 64.80 人・年であった。NOZOMI 試験における患者のベースライン特性の詳細は臨床的安全性 2.7.4.1.3.2.5 項を参照のこと。

2.5.5.3 有害事象の評価

2.5.5.3.1 有害事象の分類

主要安全性併合データ

主要安全性併合データにおいて、on-treatment 期に大部分の患者（1,008/1,334 例）に 1 件以上の有害事象が認められた。On-treatment 期の有害事象の発現割合はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群で同程度であった（それぞれ 74.6%及び 76.5%）（表 8）。テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で認められた有害事象の大多数の重症度は軽度又は中等度で、治験責任医師によって治

[1)] ただし、ここでいう臨床開発プログラムに NOZOMI 試験は含まれていない。

験薬との関連性なしと判断された。なお、on-treatment 期及び on-study 期の定義については、臨床的安全性 2.7.4.1.1.7 項（安全性の評価及び収集した評価項目）を参照のこと。

重篤な有害事象の発現割合は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群が 8.6%、プラセボ群が 13.0%であった。両投与群で最も発現割合の高かった重篤な有害事象は喘息で、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群での発現割合は 2.3%、プラセボ群では 6.9%であった。喘息を除き、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象（基本語）はなかった。治験責任医師によって治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群が 0.9%、プラセボ群が 0.7%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群が 2.0%、プラセボ群が 3.0%であった。

主要安全性併合データにおいて、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群では死亡は認められなかった。プラセボ群で 2 例の死亡（基本語：死亡、及び基本語：心不全）が認められたが、いずれも NAVIGATOR 試験の on-study 期に認められたもので、2 例とも治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された（表 8）。表 8 には on-treatment 期の有害事象のみが示されているため、プラセボ群で認められた 2 例の死亡は含まれていない。更に死亡 1 例（基本語：脳血管発作）が主要安全性併合データに含まれない PATHWAY 試験のテゼペルマブ 70 mg Q4W 群で認められた。本事象は治験薬の最終投与 67 日後に発現したが、PATHWAY 試験の有害事象に適用された広範な定義に基づき treatment-emergent adverse event に分類された。この 1 例は治験責任医師によって治験薬との関連性ありと判断されたが、治験依頼者によって治験薬との関連性なしと判断された。更に、後述したように SOURCE 試験で死亡が 1 例認められた。喘息を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラムの 12 試験（NOZOMI 試験を含む）において、他の死亡は認められなかった（詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.3 項参照）。

表 8　On-Treatment 期における有害事象の要約（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

	Number (%) of subjects[a]	
AE category	Teze 210 mg Q4W (N=665)	Placebo (N=669)
Any AE	496 (74.6)	512 (76.5)
Any AE with outcome = death	0 (0)	0 (0)
Any SAE (including events with outcome = death)	57 (8.6)	87 (13.0)
Any AE leading to discontinuation of IP	13 (2.0)	20 (3.0)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.

Includes adverse events with an onset date between the date of first dose of IP and minimum (date of last dose of IP + 33 days, date of death, date of study withdrawal).

AE, Adverse event; IP, Investigational product; N, Number of subjects in treatment group; Q4W, Every 4 weeks; SAE, Serious AE; Teze, Tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.1.1

PATHWAY 試験における用量ごとの有害事象の分類

本申請資料は申請用法・用量であるテゼペルマブ 210 mg Q4W 投与に焦点を当てているが、PATHWAY 試験においてテゼペルマブ 70 mg Q4W、210 mg Q4W、及び 280 mg Q2W 投与の安全性及び忍容性を評価した。テゼペルマブ 3 用量全ての有害事象プロファイルは同様であった。テゼペルマブの各用量群及びプラセボ群の約 65%の患者で 1 件以上の有害事象が認められ（臨床的

安全性 2.7.4 の表 9 参照）、テゼペルマブ群とプラセボ群における有害事象の発現割合に注目すべき差はなかった。有害事象の大多数の重症度は軽度又は中等度で、治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された。

SOURCE 試験における有害事象の分類

On-treatment 期の有害事象の発現割合はテゼペルマブ群 71.6%及びプラセボ群 85.5%であった。On-treatment 期において、テゼペルマブ群で 1 例が死亡（基本語：心停止）し、治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された。On-treatment 期において、テゼペルマブ群で 11 例（14.9%）及びプラセボ群で 16 例（21.1%）に重篤な有害事象が認められた。これらのうち、プラセボ群の 1 例が治験責任医師によって治験薬との関連性ありと判断された（基本語：頭痛）。治験薬の投与の中止に至った有害事象は 4 例に認められ、テゼペルマブ群で 2 例（2.7%）及びプラセボ群で 2 例（2.6%）であった。これらのうち、プラセボ群の 1 例が治験責任医師によって治験薬との関連性ありと判断された（基本語：頭痛、重篤な有害事象として報告された）。詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.2 項を参照のこと。

全体として、SOURCE 試験で OCS 依存性重症喘息患者において認められた安全性プロファイルは主要安全性併合データにおける安全性プロファイルと同様であった。

NOZOMI 試験における有害事象の分類

On-treatment 期において、39 例（60.0%）に 94 件、on-treatment 期後に更に 3 例に 7 件の有害事象が認められた。したがって、on-study 期では、42 例（64.6%）に 101 件の有害事象が認められた。重篤な有害事象は 4 例（6.2%）に認められ、心房細動、ウイルス性胃腸炎、肺膿瘍、及び扁桃炎が各 1 例（1.5%）であった。これらの重篤な有害事象は、全て治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された。死亡に至った有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象は、重篤な有害事象である肺膿瘍を発現した 1 例（1.5%）でのみ認められた。

2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象

主要安全性併合データ

テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で発現割合が高かった上位 4 つの有害事象は、上咽頭炎（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 19.5%及びプラセボ群 19.1%）、上気道感染（それぞれ 9.3%及び 13.3%）、頭痛（それぞれ 7.8%及び 7.5%）、及び喘息（それぞれ 7.4%及び 15.7%）であった（表 9）。

表 9 On-treatment 期において 3%以上の発現割合であった基本語別の有害事象（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

	Number (%) of subjects[a]	
Preferred Term	Teze 210 mg Q4W (N=665)	Placebo (N=669)
Subjects with any AE	496 (74.6)	512 (76.5)
上咽頭炎	130 (19.5)	128 (19.1)
上気道感染	62 (9.3)	89 (13.3)
頭痛	52 (7.8)	50 (7.5)
喘息	49 (7.4)	105 (15.7)
気管支炎	29 (4.4)	36 (5.4)
高血圧	26 (3.9)	27 (4.0)

表 9 On-treatment 期において 3%以上の発現割合であった基本語別の有害事象（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

	Number (%) of subjects[a]	
Preferred Term	Teze 210 mg Q4W (N=665)	Placebo (N=669)
関節痛	25 (3.8)	16 (2.4)
細菌性気管支炎	25 (3.8)	17 (2.5)
尿路感染	24 (3.6)	23 (3.4)
背部痛	23 (3.5)	20 (3.0)
副鼻腔炎	23 (3.5)	42 (6.3)
咽頭炎	20 (3.0)	17 (2.5)
ウイルス性上気道感染	20 (3.0)	14 (2.1)
インフルエンザ様疾患	19 (2.9)	21 (3.1)
アレルギー性鼻炎	18 (2.7)	22 (3.3)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.

Table shows AEs reported at frequency of ≥ 3% in either treatment group. Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in > 1 preferred term are counted once in each of those preferred terms. Includes adverse events with an onset date between the date of first dose of IP and minimum (date of last dose of IP + 33 days, date of death, date of study withdrawal). Asthma events are defined as events with a MedDRA Preferred Term of "Asthma（喘息）". MedDRA version 23.1.

AE, Adverse event; IP, Investigational product; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities;

N, Number of subjects in treatment group; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.3.1

SOURCE 試験

SOURCE 試験で OCS 依存性重症喘息患者において認められた安全性プロファイルは主要安全性併合データにおける安全性プロファイルと同様であった。SOURCE 試験の on-treatment 期にテゼペルマブ群で発現割合が高かった上位 4 つの有害事象は、上咽頭炎（テゼペルマブ群 14.9%及びプラセボ群 25.0%）、上気道感染（それぞれ 12.2%及び 9.2%）、喘息（それぞれ 9.5%及び 17.1%）、及び細菌性気管支炎（それぞれ 8.1%及び 9.2%）であった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.2 項参照）。

NOZOMI 試験

On-treatment 期に比較的よく見られる有害事象は、上咽頭炎 13 例（20.0%）、咽頭炎 4 例（6.2%）、背部痛、帯状疱疹、及び上気道の炎症が各 3 例（4.6%）であった。その他の有害事象は、いずれも全て各 2 例以下であった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.3 項参照）。

2.5.5.3.3 注目すべき有害事象及び潜在的リスク

テゼペルマブは抗ヒト IgG2λ モノクローナル抗体であり、ヒトの TSLP に結合し、ヘテロ二量体性の受容体との相互作用を阻害する。現在までに同じ薬理学的作用機序を有する医薬品は承認されていない。

臨床開発プログラムにおいて注目すべき有害事象と定義した安全性の懸念には以下が含まれた：重度感染、日和見感染、寄生虫感染、アナフィラキシー反応／重篤な過敏反応（免疫複合体疾患を含む）、悪性腫瘍、注射部位反応、ギラン・バレー症候群、及び副腎クリーゼ（SOURCE 試験のみ）。テゼペルマブの作用機序に関連する可能性のある注目すべき有害事象には、重篤な感染、日和見感染、寄生虫感染、及び悪性腫瘍が含まれる。生物学的製剤全般の投与経路に関連する注目すべき有害事象にはアナフィラキシー反応／重篤な過敏反応（免疫複合体疾患を含む）及び注射部位反応が含まれる。ギラン・バレー症候群は PATHWAY 試験における 1 例の経験に基づいて注目すべき有害事象とした。OCS の減量を含む試験デザインの臨床試験において副腎クリーゼのような事象はよく知られた潜在的リスクであることから SOURCE 試験の治験実施計画書に注目すべき有害事象として含めた。

主要安全性併合データにおいて、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群での注目すべき有害事象の発現割合はプラセボ群での注目すべき有害事象の発現割合と概ね同様であった。詳細は、臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.1 項を参照のこと。

On-treatment 期に器官別大分類の感染症および寄生虫症に含まれる重篤な有害事象は 28 例に認められた（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 13 例［2.0%］、プラセボ群 15 例［2.2%］）。悪性腫瘍は 11 例に認められた（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 6 例［0.9%］、プラセボ群 5 例［0.7%］）。注射部位反応は 46 例に認められた（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 25 例［3.8%］及びプラセボ群で 21 例［3.1%］）。SMQ の狭域の過敏症に基づいた過敏反応は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 56 例（8.4%）、プラセボ群 58 例（8.7%）に認められた。このうち、重篤な有害事象として報告されたのは 3 例のみであった（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 1 例［0.2%］、プラセボ群 2 例［0.3%］）。

ギラン・バレー症候群は、PATHWAY 試験で 1 例で報告されたのみで、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群の 1 例（0.2%）に認められた。本事象は治験責任医師によって治験薬との関連性ありと判断されたが、治験依頼者はギラン・バレー症候群の発現を別途報告されたウイルス感染に起因するものと考え、治験薬との関連性なしと判断した。テゼペルマブ臨床開発プログラムにおける他の試験でギラン・バレー症候群は認められなかった。

SOURCE 試験において、注目すべき有害事象とした重篤な感染、悪性腫瘍、過敏反応、及び注射部位反応の結果は、主要安全性併合データにおける結果と概ね一貫していた。他の OCS 減量試験と同様に、本試験では副腎クリーゼも注目すべき有害事象として評価した。副腎機能不全が 3 例（テゼペルマブ群 2 例［2.7%］、プラセボ群 1 例［1.3%］）報告されたが、副腎クリーゼの報告はなかった。

臨床開発プログラムにおいて、テゼペルマブ群では治験責任医師によって治験薬との関連性ありと判断されたアナフィラキシー反応又は重篤なアレルギー反応は認められず、免疫複合体疾患、日和見感染、又は蠕虫感染の報告はなかった。

NOZOMI 試験において、注目すべき有害事象として、重度感染が 9 例（13.8%）、注射部位反応が 2 例（3.1%）に認められた。治験責任医師によって治験薬との関連性ありと判断された重度感染はなかったが、注射部位反応は 2 例（3.1%）とも治験責任医師によって治験薬との関連性ありと判断された。他の注目すべき有害事象（日和見感染、蠕虫感染、アナフィラキシー反応／重篤なアレルギー反応、過敏反応、悪性腫瘍、及びギラン・バレー症候群）は認められなかった。

2.5.5.3.4 副作用

テゼペルマブの重症喘息患者を対象とした第 III 及び第 IIb 相試験（NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験）からのデータ、テゼペルマブの開発プログラムで実施したその他の試験（非臨床試験等）からの関連情報、及び開発プログラム以外からの情報（文献データ等）のアストラゼ

ネカ社の内部専門家会議による評価に基づくと、テゼペルマブとの関連性において合理的な可能性を有する有害事象はほとんどなかった。

アストラゼネカ社が副作用と考える事象（テゼペルマブ群及びプラセボ群における発現割合）は、関節痛（それぞれ 3.8%及び 2.4%）、咽頭炎（基本語：咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、細菌性咽頭炎、及びウイルス性咽頭炎のグループ化事象）（それぞれ 4.1%及び 2.7%）、注射部位反応（それぞれ 3.8%及び 3.1%）、及び発疹（基本語：発疹、そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、及び斑状皮疹のグループ化事象）（それぞれ 1.5%及び 1.2%）であった。これらの副作用の発現割合は、1/100 例以上 1/10 例未満であり、したがって、「比較的よく見られる」に該当する。

詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.5 安全性のサブグループ解析

主要安全性併合データにおけるテゼペルマブの安全性プロファイルは年齢（12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、性別、人種、BMI、ベースラインの OCS 使用、ベースラインの ICS 用量、ベースラインの血中好酸球数、アレルギーの状態、並びに国及び地理的地域別に要約した。有害事象の頻度又はパターンにサブグループ間で臨床的に意義のある相違はなかった。詳細は臨床的安全性 2.7.4.5.1 項及び 2.7.4.5.2 項を参照のこと。また、2.5.5.5 項を参照のこと。

2.5.5.3.5.1 青年期患者における安全性（NAVIGATOR 試験）

12～17 歳の青年期患者 82 例が NAVIGATOR 試験の安全性解析対象集団に含まれた。青年期患者における治験薬への曝露期間はテゼペルマブ群及びプラセボ群で同程度であった（臨床的安全性 2.7.4.1.2.2.2 項参照）。

On-treatment 期における青年期患者での有害事象の発現割合はテゼペルマブ群（73.2%）及びプラセボ群（70.7%）間で同程度であった。青年期患者において、テゼペルマブ群で比較的よく見られる有害事象（5%以上）は上咽頭炎（テゼペルマブ群 19.5%及びプラセボ群 12.2%）、上気道感染（それぞれ 14.6%及び 7.3%）、鼻炎（それぞれ 9.8%及び 2.4%）、咽頭炎（それぞれ 7.3%及び 4.9%）、及びウイルス性上気道感染（それぞれ 7.3%及び 4.9%）であった。本試験の青年期患者において死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は低く、テゼペルマブ群及びプラセボ群間で同程度（テゼペルマブ群 1 例［2.4%］及びプラセボ群 2 例［4.9%］）であり、全て基本語の喘息であった。青年期患者ではいずれの投与群も治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。詳細は第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.4 及び表 14.3.2.10 を参照のこと。

結論として、NAVIGATOR 試験の青年期患者におけるテゼペルマブの有害事象プロファイルは成人のコントロール不良な重症喘息の患者の結果と概ね同様であり、忍容性は良好であった。

2.5.5.3.6 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価は喘息を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラムの個々の試験ごとに評価した。全体として、NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験、及び NOZOMI 試験を含む各試験において、血液学的検査（テゼペルマブの薬力学作用として認識されている血中好酸球及び血清 IgE の低下を除く）及び血液生化学検査で臨床的に意義のある経時的変化は認められず、テゼペルマブ群とプラセボ群との間に顕著な相違は認められなかった。IgA、IgG、及び IgM 等のその他の免疫グロブリンアイソタイプにおいてテゼペルマブは臨床的に意義のある影響は認められなかった。詳細は臨床的安全性 2.7.4.3 項を参照のこと。

2.5.5.4 製造販売後安全性報告

テゼペルマブはいずれの国でも承認又は製造販売されていない。

2.5.5.5 特別な患者集団における安全性

妊婦

テゼペルマブのようなヒト IgG 抗体は胎盤関門を通過して移行する。したがって、テゼペルマブは母体から発育中の胎児に移行する可能性がある。生殖発生毒性試験において、妊娠した雌カニクイザルに妊娠初期から分娩までテゼペルマブ 50～300 mg/kg/week を静脈内投与した。母動物の健康、妊娠転帰、胚－胎児発達、又は生後 6.5 カ月までの出生児の発達に対するテゼペルマブによる影響は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4.1.1.6 項参照）。

臨床試験における妊婦の曝露に関するデータからは薬剤に関連するリスクを検討するための十分な情報が得られていない。テゼペルマブ臨床開発プログラム中に 11 例の妊娠が報告された。妊娠転帰に関する利用可能な情報の要約は、臨床的安全性 2.7.4.5.5 項を参照のこと。妊婦へのテゼペルマブの投与は、母体に対する治療上の有益性が胎児で予測される危険性を上回ると判断されない限り、妊婦又は妊娠している可能性のある女性にはテゼペルマブを投与しないことが推奨される。

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。テゼペルマブの乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。

小児

テゼペルマブは 12 歳未満の小児における臨床試験を実施していない。NAVIGATOR 試験において青年期患者 82 例（テゼペルマブ群 41 例、プラセボ群 41 例）でテゼペルマブ 210 mg Q4W 投与の安全性を評価した。青年期患者での有害事象プロファイルは成人患者集団と概ね同様であった（2.5.5.3.5.1 項参照）。12～17 歳の青年期患者への投与において用量調整の必要はない。

高齢者

主要安全性併合データのテゼペルマブ 210 mg Q4W 群 665 例のうち、65 歳以上は 119 例であった。高齢患者と非高齢患者の有害事象プロファイルに全般的な相違はなかった（臨床的安全性 2.7.4.5.1.3 項参照）。母集団薬物動態解析、安全性及び有効性に基づき、65 歳以上の患者への投与において用量調整の必要はない。

2.5.5.6 過量投与

テゼペルマブは静脈内投与では単回又は反復投与で最高 700 mg（健康被験者、軽症アトピー型喘息患者、及び中等症～重症アトピー性皮膚炎患者）まで、皮下投与では単回投与で最高 420 mg（健康被験者及び軽症～中等症喘息患者）まで、及び反復投与で最高 7 日間ごとに 210 mg（健康被験者）まで投与し、用量に関連した毒性のエビデンスはなかった。重症喘息患者ではテゼペルマブを最高用量 280 mg Q2W で最長 52 週間反復皮下投与した。

臨床試験におけるテゼペルマブの過量投与に関するデータは現時点まで 2 例と限定的である。NAVIGATOR 試験及び SOURCE 試験ではいずれも 2 週間以内に 280 mg を超えた用量の投与を過量投与と定義していたが、NAVIGATOR 試験で 1 例、SOURCE 試験で 1 例が故意ではなくテゼペルマブ 420 mg の過量投与を受けた。これら 2 例の過量投与で、有害事象は認められなかった。

テゼペルマブの過量投与に対する特異的な治療法はない。過量投与が発生した場合には、必要に応じて適切な監視とともに支持療法を行うべきである。

2.5.5.7 薬物乱用

テゼペルマブの乱用又は依存性を示すエビデンスは認められておらず、そのような可能性はないと予想される。

2.5.5.8 離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象を評価する正式な試験は実施しなかった。

2.5.5.9 結論：重症気管支喘息患者におけるテゼペルマブの安全性プロファイル

主要安全性併合データ、SOURCE 試験、及び NOZOMI 試験の安全性の結果より以下が示された。

- コントロール不良な成人及び青年期重症喘息患者におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 投与の忍容性は良好であった。
- 全体的な有害事象の発現割合は主要安全性併合データにおいてテゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群で同程度であり、大多数は重症度が軽度又は中等度で、治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された。
- On-treatment 期における重篤な有害事象の発現割合は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 8.6%、プラセボ群 13.0%で、最も発現割合が高かった重篤な有害事象の基本語は喘息（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 2.3%、プラセボ群 6.9%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群 2.0%、プラセボ群 3.0%であった。
- テゼペルマブの投与を受けた患者で比較的よく見られる有害事象は、上咽頭炎、上気道感染、頭痛、及び喘息であった。
- 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる重篤な有害事象の発現割合は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 2.0%、プラセボ群 2.2%で、大部分は治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された。
- 臨床開発プログラムにおいて、テゼペルマブと関連性のあるアナフィラキシー反応の報告はなかった。
- 注射部位反応は 46 例（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 25 例［3.8%］、プラセボ群 21 例［3.1%］）に認められ、大多数の重症度は軽度であった。
- SOURCE 試験の OCS 依存性喘息患者において、テゼペルマブ 210 mg Q4W 投与の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは主要安全性併合データにおいてみられたものと同様であった。
- 日本人重症喘息患者における長期投与安全性試験である NOZOMI 試験において、テゼペルマブの忍容性は良好で、安全性の結果はテゼペルマブの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 テゼペルマブによる治療を必要とする背景

アストラゼネカ社は、成人及び 12 歳以上の青年期の重症喘息患者に対し、重症喘息の維持療法の追加療法としてテゼペルマブを提供できるように製造販売承認の取得を目指している。現時点で承認されている生物学的製剤を含む標準治療によってもコントロール不良な重症喘息患者は、頻回な喘息増悪を繰り返すことで、合併症や QOL の低下の一因となっている。増悪した場

合は、通常高用量の全身性コルチコステロイドによる治療を必要とする、あるいは ER 受診又は入院が必要となることもある。したがって、最優先の治療目標は、喘息増悪による ER 受診又は入院の減少、肺機能の改善、喘息関連の QOL の改善、及び症状の緩和を含む喘息増悪を減少させることである。

コントロール不良な重症喘息患者のアンメット・メディカルニーズについては詳細に 2.5.1.3.2 に記載した。重症喘息患者のうち、血中好酸球数が低値（300 cells/μL 未満、150 cells/μL 未満等）の患者、FeNO が低値（25 ppb 未満）の患者、及び／又はアレルギーが陰性の患者（血清総 IgE 値、通年性吸入アレルゲン特異的 IgE、又はその他の指標によって定義される）等の多くの患者は、現在利用可能な生物学的製剤の使用に適していない。中用量又は高用量 ICS/LABA に現在利用可能な生物学的製剤を追加した場合でもなお、患者は喘息増悪を繰り返している。したがって、重症喘息患者において、より良い治療に対する明確なアンメット・メディカルニーズがある。

2.5.6.2 テゼペルマブのベネフィット

テゼペルマブ臨床開発プログラムは、表現型が好酸球性か否かにかかわらずコントロール不良な成人及び青年期の重症喘息患者において、重症喘息の維持療法にテゼペルマブを追加した場合の有効性を示した。これらの試験では、広範なベースラインの血中好酸球数、血清総 IgE 値、FeNO 値、並びにアレルギーを有する患者及びアレルギーを有しない患者（通年性吸入アレルゲン特異的 IgE によって定義される）を対象として評価した。

喘息患者集団全体及びバイオマーカーの値別に定義したサブグループにおけるテゼペルマブのベネフィット

重症喘息患者を対象とした PATHWAY 試験及び NAVIGATOR 試験の結果において、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群はプラセボ群と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある有効性を示した。NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のいずれにおいても、主要評価項目である 52 週間の AAER の低下が達成された。すなわち、各試験の全体集団における AAER は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群ではプラセボ群と比較して NAVIGATOR 試験では 56%（AAER 比 0.44［95% CI：0.37, 0.53］、$p < 0.001$）、PATHWAY 試験では 71%（AAER 比 0.29［95% CI：0.16, 0.51］、$p < 0.001$）低下し、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある AAER の低下が認められた。また、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のいずれにおいても、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群ではプラセボ群と比較して ER 受診又は入院を伴う AAER が NAVIGATOR 試験で 79%、PATHWAY 試験で 85%低下したことを含め、喘息増悪に関連した複数の評価項目にわたってテゼペルマブ投与によるベネフィットが認められた。

特に、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のいずれも、テゼペルマブ群はプラセボ群と比較して、ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満の患者（NAVIGATOR 試験 41%、PATHWAY 試験 81%）及び 300 cells/μL 以上の患者（それぞれ 70%及び 60%）で臨床的に意義のある AAER の低下が認められ、ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満の患者（それぞれ 39%及び 83%）及び 150 cells/μL 以上の患者（それぞれ 61%及び 66%）においても AAER の低下が認められた。また、テゼペルマブ群において、アレルギーを有する又は有しない（通年性吸入アレルゲン特異的 IgE によって定義される）患者、及びベースラインの FeNO 値が 25 ppb 未満及び 25 ppb 以上の患者においても有効性が認められた。LOESS 解析による連続した広範囲にわたった評価では、テゼペルマブ群をプラセボ群と比較すると、ベースラインの血中好酸球数、FeNO 値、IgE 値にかかわらず、AAER の低下が示された。

主な副次的評価項目である肺機能（FEV_1）、QOL（AQLQ(S)+12）、喘息コントロール（ACQ-6）、及び喘息症状（NAVIGATOR 試験では ASD、PATHWAY 試験では ASMA 日誌）において、テゼペルマブ群は臨床的に意義のある改善を示し、プラセボ群と比較して NAVIGATOR 試

験では統計学的に有意（各評価項目で多重性の調整を実施）、PATHWAY 試験では名目上有意であった。各評価項目におけるベネフィットは最初の評価時点で認められ、投与期間を通して維持されていた。

テゼペルマブ群の青年期患者における主要評価項目（AAER）及び FEV_1 は、臨床的に意義のあるベネフィットを示した。青年期患者において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して AAER が 30%低下した。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のいずれにおいても、広範な喘息患者集団で AAER の低下に基づく高い治療効果が認められた。これらの信頼性の高い結果は、テゼペルマブによるベネフィットを裏付けるものである。テゼペルマブ投与により、血中好酸球数、FeNO 値、IgE 値及びアレルギーの有無の状態にかかわらず、一貫した臨床的に意義のある ER 受診又は入院を伴う喘息増悪率の低下が認められた。したがって、テゼペルマブは、現在利用可能な生物学的製剤で治療が推奨されない患者におけるアンメット・メディカルニーズを満たす新規の薬剤となりうると考えられる。

日本人集団におけるベネフィット

NAVIGATOR 試験の日本人集団において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して名目上有意かつ臨床的に意義のある AAER の低下が認められた（AAER 比：0.49［95% CI：0.25, 0.99］、p = 0.045）。テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、最初の喘息増悪までの期間、投与 52 週間で喘息増悪を経験しなかった患者の割合、及び ER 受診又は入院を伴う AAER において改善が認められた。テゼペルマブ群では投与 52 週時点の気管支拡張薬投与前 FEV_1、AQLQ(S)+12、及び ACQ-6 においてベースラインから臨床的に意義のある改善が認められ、その変化量はプラセボ群と比較して数値上大きかった。テゼペルマブ群では投与 52 週時点の ASD のベースラインからの変化量において数値上の改善が認められ、プラセボ群と比較して変化量が数値上大きかった（臨床に関する概括評価 2.5 補遺参照）。

テゼペルマブの薬力学的効果

本臨床開発プログラムの強みは、炎症関連バイオマーカー及びサイトカインに対するテゼペルマブの効果が試験間で一貫していることである。NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験、及び CASCADE 試験において、血中好酸球数、FeNO 値、IL-5 の値、IL-13 の値、及び血清総 IgE の低下が認められた。血中好酸球数、FeNO、及び炎症サイトカイン（IL-5 及び IL-13）の低下は、投与 2 週時点に認められ、最長 52 週時点まで持続した。血清総 IgE の低下は、より長い期間にわたって認められた。これらの結果は、TSLP がヘルパーT 細胞、自然リンパ球、及び肥満細胞を含む複数の種類の細胞において IL-5 及び IL-13 の産生を誘導することから、生物学的に妥当である（Soumelis et al 2002、Camelo et al 2017、Allakhverdi et al 2007）。IL-5 は好酸球の分化、成熟、骨髄からの放出、活性化、及び生存において重要な役割を担っている（Rosenberg et al 2013、Lee et al 1997）。これらの作用に加えて、IL-5 は化学誘因物質への好酸球の走化性を促進し、血中から組織への移行を可能にする（Kaatz et al 2004、Lampinen et al 1999）。CASCADE 試験において、粘膜下好酸球の減少が確認されたことで、これらの知見の関連性が示唆された。IL-13 は気道上皮細胞による FeNO 産生を誘導する（Suresh et al 2007、Chibana et al 2008）。IL-13 の低下によって、テゼペルマブは B 細胞の IgE 産生開始を抑制し、循環血液中の IgE の低下を誘導する（Punnonen et al 1993、Punnonen and de Vries 1994）。これら 4 試験間でみられた炎症関連バイオマーカー及びサイトカインに対する効果に基づき、NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、及び SOURCE 試験において認められた臨床成績が、CASCADE 試験で認められた気道組織での抗炎症効果と関連していると結論することは妥当と考えられる。

OCS 依存性重症喘息患者を対象とした試験の結果

OCS の減量に対する効果を評価した SOURCE 試験において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、OCS の減量率がより高いカテゴリーのオッズは数値上高く、累積 OR は 1.28（95% CI：0.69, 2.35、p = 0.434）であったものの、統計学的に有意ではなかった。テゼペルマブ群では 54.1%が OCS の 1 日投与量を 90～100%減量できた一方、プラセボ群では 46.1%であった。2.5.4.2.2.5 項で検討したとおり、SOURCE 試験と他の生物学的製剤で実施された喘息患者を対象とした OCS の減量に対する効果を評価した試験とでは、試験デザインに重大な相違があり、SOURCE 試験の結果に影響した可能性がある。

SOURCE 試験において主要評価項目は達成されなかったが、テゼペルマブ群で主要評価項目に数値上の改善がみられた。AAER は統計学的に有意ではなかったものの、維持療法としての OCS を減量していたにもかかわらず、喘息増悪に関連した副次的評価項目である AAER、肺機能（FEV_1）、及び PRO（AQLQ(S)+12、ACQ-6、及び ASD）全てにおいて同様に数値上の改善がみられた。

免疫原性

臨床開発プログラム全体で、テゼペルマブに対する ADA が陽性であった患者の割合は非常に小さく、テゼペルマブに対する中和抗体は、テゼペルマブ群の 1 例で検出された。テゼペルマブの薬物動態、薬力学、有効性、又は安全性に、ADA が影響を及ぼすエビデンスは認められなかった。

APFS 及び AI を用いたテゼペルマブの投与

大部分の患者、介護者、及び／又は医療従事者は、APFS 及び AI を用いて実施医療機関及び自宅においてテゼペルマブの投与に成功した。PATH-HOME 試験において、テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与に成功した患者、介護者、又は医療従事者の割合は、APFS で 91.7%及び AI で 92.4%であった。APFS 及び AI を用いて投与に成功した患者の割合は、成人患者及び青年期患者（及び／又は介護者）で同程度であった。全体として、PATH-HOME 試験における APFS 及び AI の機能性のデータ、及び PATH-BRIDGE 試験における V-S と APFS 及び AI の生物学的同等性／同質性を併せると、成人患者及び青年期患者が APFS を用いて医療機関又は自宅で投与可能であることを裏付けている。更に、PATH-BRIDGE 試験における薬物動態データは、テゼペルマブの薬物動態が注射部位（上腕、大腿部、又は腹部）にかかわらず、V-S、APFS、及び AI 間で同様であることを示した。NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において、基本的に投与部位は順番に変えることとして、3 つの投与部位全てを V-S の投与に用いた。したがって、APFS 又は AI によるテゼペルマブの投与においても、V-S と同様に、3 つの部位全てを用いて投与が可能である。

ベネフィットの結論

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。これらの信頼性の高い結果は、テゼペルマブによるベネフィットを裏付けるものである。テゼペルマブの他にはない特徴は、好酸球数、FeNO、血清 IgE に基づくバイオマーカーによって定義されるサブグループ及びアレルギーの状態によるサブグループの全てにおいて有効であることである。現在、非アレルギー性又は非好酸球性の重症喘息患者のいずれにも投与が推奨されている生物学的製剤はない。NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の結果は、ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満の患者及び 150 cells/μL 以上の患者を含め、血中好酸球数、FeNO 値、血清総 IgE 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、テゼペルマブが重症喘息患者に対して有効な最初の生物学的製剤であること示している。血中好酸球数が 150 cells/μL 未満の患者を含む広範な患者集団における ER 受診又は入院を伴う喘息増悪の大幅な

減少は、テゼペルマブがメディカルニーズに合致していることを更に際立たせている。これらの結果は、テゼペルマブが喘息増悪の減少におけるアンメット・メディカルニーズを満たし、広範な重症喘息患者全てに対してより良い喘息コントロールを提供することができることを示している。

2.5.6.3 テゼペルマブのリスク

全体として、維持療法として毎日 OCS を使用している重症喘息患者を含め、コントロール不良な重症喘息患者におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 投与の忍容性は良好であった。主要安全性併合データにおいて、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群とプラセボ群の全体的な有害事象の発現割合は、同程度であった。全体的な重篤な有害事象の発現割合は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群がプラセボ群よりも低かったが、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群とプラセボ群でともに低く、同程度であった。最もよく認められた基本語別重篤な有害事象は喘息であり、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群よりもプラセボ群で多く報告された。NAVIGATOR 試験において、テゼペルマブ群の青年期患者でみられた安全性プロファイルは、成人患者における安全性プロファイルと同様であった。SOURCE 試験において、OCS 依存性喘息患者におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 投与の忍容性は良好で、OCS 依存性喘息患者における安全性プロファイルは主要安全性併合データと同様であった。

NAVIGATOR 試験の日本人集団において、テゼペルマブの忍容性は良好であった。有害事象の発現割合はテゼペルマブ群とプラセボ群で同程度であった。日本人集団における安全性の結果はテゼペルマブの既知の安全性プロファイルと一貫していた（臨床に関する概括評価 2.5 補遺参照）。

NOZOMI 試験において、テゼペルマブの忍容性は良好であった。安全性の結果はテゼペルマブの既知の安全性プロファイルと一貫していた（臨床的安全性 2.7.4.2.4 項参照）。

本申請資料に示したデータの評価に基づき、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かった。特定した副作用は管理可能であり、テゼペルマブのベネフィット・リスク評価にマイナスの影響は及ぼさない。主要安全性併合データ及び SOURCE 試験において、重篤な感染の発現割合はテゼペルマブ群とプラセボ群で同程度であった。NOZOMI 試験における重篤な感染の発現割合は、主要安全性併合データ及び SOURCE 試験と同程度であった。更に、臨床開発プログラムにおいてテゼペルマブ群で日和見感染又は蠕虫感染の報告はなかった。TSLP は一部の蠕虫感染において免疫反応に関与する可能性がある。蠕虫感染が既知の患者はテゼペルマブの臨床試験への組入れから除外した。テゼペルマブが蠕虫感染に対する患者の反応に影響を及ぼすか否かは不明である。テゼペルマブの投与開始前の蠕虫感染の既往があり回復している患者については、テゼペルマブの投与は許容される。テゼペルマブ投与中に蠕虫感染した場合で、蠕虫感染に対する治療で効果がみられない場合は、感染から回復するまでテゼペルマブの投与は中止すべきである。

主要安全性併合データにおいて、注射部位の有害事象の発現割合はテゼペルマブ群とプラセボ群で同程度であった。SOURCE 試験では、テゼペルマブ群において注射部位反応の報告はなかった。NOZOMI 試験において、注射部位の有害事象の発現割合は、主要安全性併合データ及び SOURCE 試験と同程度であった。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アナフィラキシー反応は認められなかった。

過敏反応（アナフィラキシー、発疹等）がテゼペルマブの投与後に生じる可能性がある。これらの反応は投与後数時間以内に発現するが、時には遅延性の発現（数日後）であることもある。過敏反応が発現した場合には、臨床的に認められている適切な治療を開始すべきである。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

テゼペルマブの臨床的なベネフィット・リスクバランスの評価では、非臨床データ、臨床データ及び文献データソースを考慮に入れた。

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。OCSの1日投与量の減少について数値上の改善は認められたが、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差を認めなかった。

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。

申請用法・用量である210 mg Q4W皮下投与でのベネフィット及びリスクを、フォレストプロットに要約して図8に示す。このフォレストプロットは、上部（緑で表示）と下部（赤で表示）に分かれている。上部は、テゼペルマブの有効性を裏付けるエビデンスを示す。下部は安全性評価を裏付けるエビデンスを示す。プロットは、有効性及び安全性ともに点推定値は全て中心線の右側の場合にテゼペルマブの方がプラセボより好ましいことを示している。

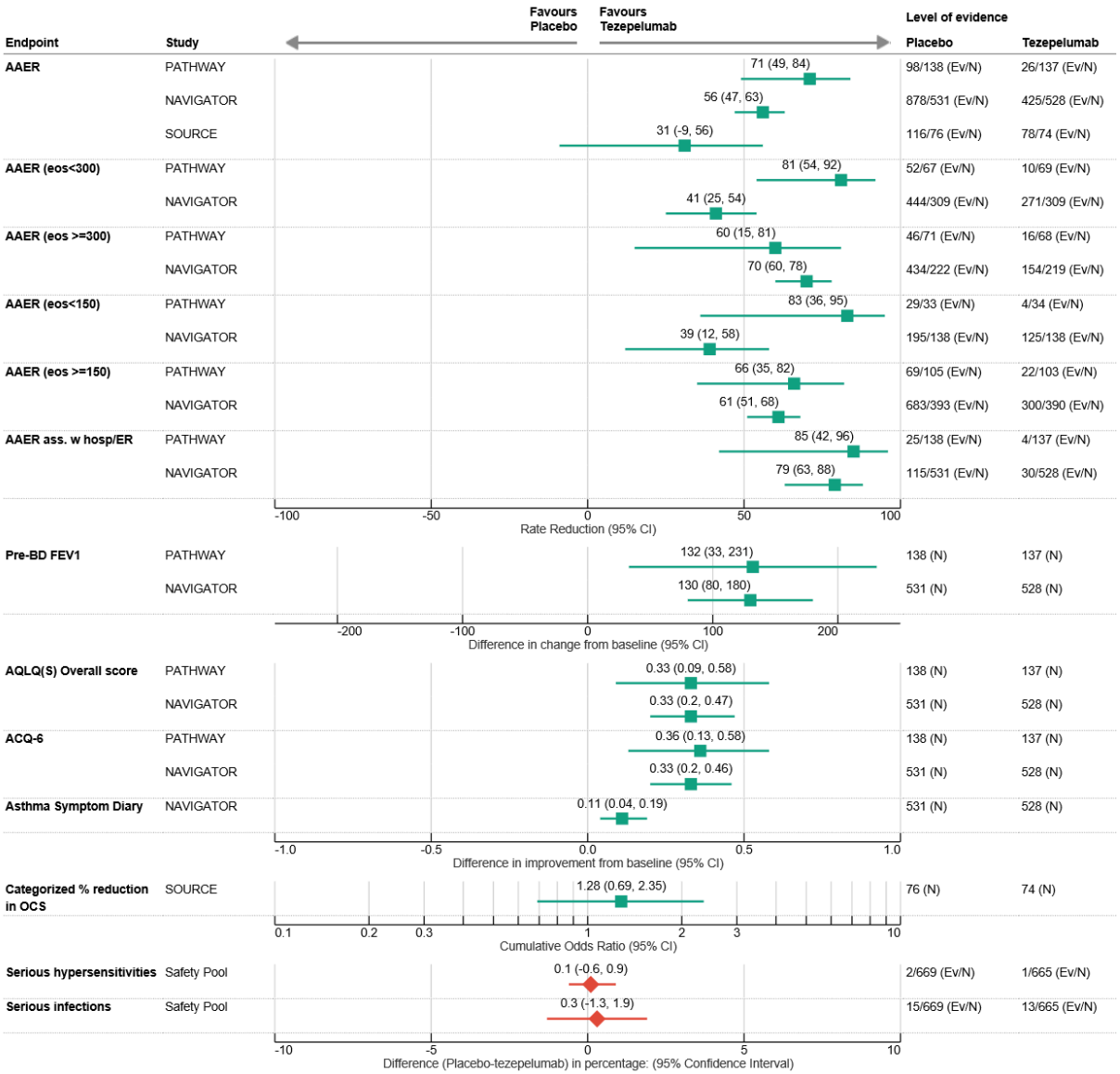
これまでに述べたとおり、NAVIGATOR試験及びPATHWAY試験の両方において、主要評価項目は全体集団及び血中好酸球数で定義した300 cells/μL未満／以上、150 cells/μL未満／以上の広範な全てのサブグループにおけるテゼペルマブのプラセボに対する臨床的に意義のあるベネフィットを示している。その他の全ての有効性評価項目及び安全性評価項目も同様にテゼペルマブの好ましい結果を示している。また、前述したとおり、SOURCE試験においてOCS減量及び主な副次的評価項目のAAERに数値上の改善は認められたが、これらの評価項目のCIは1を含んでいた。

テゼペルマブの臨床開発プログラムにおいて、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が、重篤な感染及び重篤な過敏症は薬効分類及び作用機序を考慮すると、重要なリスクである可能性がある。したがってこれらをフォレストプロットに含めている。主要安全性併合データにおいて、重篤な感染及び重篤な過敏症のいずれも、テゼペルマブによるリスクの増加は認められなかった。

要約すると、テゼペルマブはプラセボと比較して良好な有効性を示した。また、テゼペルマブによるリスクの増加は認められなかった。臨床開発プログラムで特定された副作用は、ベネフィット・リスクバランスの評価に影響を及ぼす重大なリスクではないと考えられた。

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。

図 8　　重症喘息患者におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 投与のベネフィット・リスクの要約



Pre-FEV_1: Change from baseline at Week 52.

AQLQ(S) Overall score: Change from baseline to Week 48 (PATHWAY) or Week 52 (NAVIGATOR).

ACQ-6: Change from baseline to Week 50 (PATHWAY) or Week 52 (NAVIGATOR).

Asthma Symptom Diary: Change from baseline to Week 52 weekly means (assessed only in NAVIGATOR).

AAER, Annualised asthma exacerbation rate; ACQ-6, Asthma Control Questionnaire-6; AQLQ(S), Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older; ass w hosp/ER, Associated with hospitalisation or emergency room; BD, bronchodilator; CI, Confidence interval; eos, Eosinophils; Ev/N, Numbers of events per numbers of subjects evaluated; FEV_1, Forced expiratory volume in one second; OCS, Oral corticosteroid; SC, Subcutaneous.

2.5.6.5 ベネフィットとリスクに関する結論

第 IIb 及び第 III 相試験に基づいた重症喘息患者におけるテゼペルマブのベネフィット・リスク評価でテゼペルマブ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の信頼性の高い強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、連続した血中好酸球数全体にわたって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リスクはなく、安全性の懸念は認められなかった。

テゼペルマブは喘息増悪の減少、喘息症状の減少、及び喘息コントロールの改善により、成人及び青年期重症喘息患者の QOL を改善させる。更に、4 週に一回の APFS 又は AI による皮下投与は在宅での自己注射が可能であるため、患者の QOL に大きく貢献する。

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、中用量又は高用量の ICS に加え 1 剤以上の追加的な喘息長期管理薬（OCS 併用の有無を問わない）を投与しているにもかかわらず喘息増悪の既往がありコントロール不良な重症喘息の成人及び青年期日本人患者へのテゼペルマブの皮下投与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。

2.5.7 参考文献

Akenroye et al 2020

Akenroye A, McCormack M, Keet C. Severe asthma in the US population and eligibility for mAb therapy. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(4):1295-97.e6.

Allakhverdi et al 2007

Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BP, Brewer A, Chartier S, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. J Exp Med. 2007;204(2):253-8.

Ambrose et al 2020

Ambrose CS, Chipps BE, Moore WC, Soong W, Trevor J, Ledford DK, et al. The CHRONICLE study of US adults with subspecialist-treated severe asthma: objectives, design, and initial results. Pragmat Obs Res. 2020;11:77-90.

Bel et al 2014

Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014;371:1189-97.

Bonini et al 2020

Bonini M, Di Paolo M, Bagnasco D, Baiardini I, Braido F, Caminati M, et al. Minimal clinically important difference for asthma endpoints: an expert consensus report. Eur Respir Rev. 2020;29:190137.

Busse et al 2021

Busse WW, Kraft M, Rabe KF, Deniz Y, Rowe P, Ruddy M, et al. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. Eur Respir J. 2021 Feb 4;2003393. doi.org/10.1183/13993003.03393-2020. Online ahead of print.

Camelo et al 2017

Camelo A, Rosignoli G, Ohne Y, Stewart RA, Overed-Sayer C, Sleeman MA, et al. IL-33, IL-25, and TSLP induce a distinct phenotypic and activation profile in human type 2 innate lymphoid cells. Blood Adv. 2017;1(10):577-89.

CDC 2020

Centers for Disease Control and Prevention. Asthma Prevalence and Health Care Resource Utilization Estimates, United States, 2001-2017. Available from: https://www.cdc.gov/asthma/Asthma_Prevalence_in_US.pptx. Accessed 24 March 2021.

Chastek et al 2016

Chastek B, Korrer S, Nagar SP, Albers F, Yancey S, Ortega H, et al. Economic burden of illness among patients with severe asthma in a managed care setting. J Manag Care Spec Pharm. 2016;22:848-61.

Chen et al 2018

Chen S, Golam S, Myers J, Bly C, Smolen H, Xu X. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment. Curr Med Res Opin. 2018;34:2075-88.

Chibana et al 2008

Chibana K, Trudeau JB, Mustovich AT, Hu H, Zhao J, Balzar S, et al. IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells. Clin Exp Allergy. 2008;38:936-46.

Chung et al 2014

Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43:343-73.

CINQAERO SmPC

CINQAERO (reslizumab) Summary of Product Characteristics. Teva Pharmaceuticals Limited, Castleford, UK. Revised December 2019. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf Accessed 15 November 2020.

CINQAIR US PI

CINQAIR (reslizumab). Prescribing information. Teva Respiratory LLC, Frazer, PA, USA. Revised February 2020. Available from: https://www.cinqair.com/globalassets/cinqair/prescribinginformation.pdf Accessed 15 November 2020.

Colice et al 2012

Colice GL, Ostrom NK, Geller DE, Anolik R, Blaiss M, Marcus P, et al. The CHOICE survey: high rates of persistent and uncontrolled asthma in the United States. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;108:157-62.

Corren et al 2017

Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2017;377:936-46.

Doz et al 2013

Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. BMC Pulm Med. 2013;13:15.

DUPIXENT SmPC

DUPIXENT (dupilumab) solution for injection. Summary of Product Characteristics. Sanofi-Aventis Groupe. Revised January 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf. Accessed 21 March 2021.

DUPIXENT US PI

DUPIXENT (dupilumab) injection for subcutaneous use. United States Prescribing Information. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Revised January 2021. Available from: https://www.regeneron.com/sites/default/files/Dupixent_FPI.pdf. Accessed 21 March 2021.

EMA Guidance on BE Studies 2010

European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence, dated, 20 January 2010. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf. Accessed 28 April 2020.

FASENRA SmPC

FASENRA (benralizumab) for injection. Summary of Product Characteristics. AstraZeneca AB. Revised August 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_en.pdf. Accessed 21 March 2021.

FASENRA US PI

FASENRA (benralizumab) injection, for subcutaneous use. United States Prescribing Information. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Revised February 2021. Available from: https://www.azpicentral.com/fasenra/fasenra_pi.pdf. Accessed 21 March 2021.

FDA Guidance on BA and BE Studies 2014

Food and Drug Administration. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs—General Considerations, draft guidance, dated March 2014. Available from: https://www.fda.gov/media/88254/download. Accessed 28 April 2020.

Fernandes et al 2014

Fernandes AGO, Souza-Machado C, Coelho RCP, Franco PA, Esquivel RM, Souza-Machado A, et al. Risk factors for death in patients with severe asthma. J Bras Pneumol. 2014;40:364-72.

Gauvreau et al 2014

Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. New Engl J Med. 2014;370:2102-10.

Gauvreau et al 2020

Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. Expert Opin Thera Targets. 2020;24:777-92.

GBD Collaborators 2017

Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir Med. 2017;5:691-706.

GINA 2020

Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) March 2020. Available from: http://www.ginasthma.org/.

Globe et al 2019

Globe G, Wiklund I, Mattera M, Zhang H, Revicki DA. Evaluating minimal important differences and responder definitions for the asthma symptom diary in patients with moderate to severe asthma. J Patient Rep Outcomes. 2019;3:22.

Heffler et al 2019

Heffler E, Blasi F, Latorre M, Menzella F, Paggiaro P, Pelaia G, et al. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and perspectives. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7:1462-8.

Israel and Reddel 2017

Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. N Engl J Med. 2017;377:965-76.

Ivanova et al 2012

Ivanova JI, Bergman R, Birnbaum HG, Colice GL, Silverman RA, McLaurin K. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2012;129:1229-35.

Jalaludin et al 1999

Jalaludin BB, Smith MA, Chey T, Orr NJ, Smith WT, Leeder SR. Risk factors for asthma deaths: a population-based, case-control study. Aust N Z J Public Health. 1999;23:595-600.

Juniper et al 1999

Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J. 1999;14:902-7.

Juniper et al 2005

Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respiratory Medicine. 2005;99:553-8.

Juniper 2005 User Guide

Juniper EF. Asthma quality of life questionnaires (AQLQ, AQLQ(S), MiniAQLQ and Acute AQLQ). QOL Technologies. 2005;1-34.

Kaatz et al 2004

Kaatz M, Berod L, Czech W, Idzko M, Lagadari M, Bauer A, et al. Interleukin-5, interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor prime actin-polymerization in human eosinophils: a study with hypodense and normodense eosinophils from patients with atopic dermatitis. Int J Mol Med. 2004;14:1055-60.

Kerkhof et al 2018

Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer EV, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. Thorax. 2018;73:116-24.

Kimura et al 2021

Kimura H, Makita H, Taniguchi N, Takei N, Matsumoto M, Kimura H, et al. Determination of the cutoff values of Th2 markers for the prediction of future exacerbation in severe asthma: An analysis from the Hokkaido Severe Asthma Cohort Study. Allergol Int. 2021;70:68-73.

Lampinen et al 1999

Lampinen M, Rak S, Venge P. The role of interleukin-5, interleukin-8 and RANTES in the chemotactic attraction of eosinophils to the allergic lung. Clin Exp Allergy. 1999;29:314-22.

Lee et al 1997

Lee NA, McGarry MP, Larson KA, Horton MA, Kristensen AB, Lee JJ. Expression of IL-5 in thymocytes/T cells leads to the development of a massive eosinophilia, extramedullary eosinophilopoiesis, and unique histopathologies. J Immunol. 1997;158:1332-44.

Lee and Ziegler 2007

Lee HC, Ziegler SF. Inducible expression of the proallergic cytokine thymic stromal lymphopoietin in airway epithelial cells is controlled by NFkappaB. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Jan 16;104(3):914-9.

Luskin 2005

Luskin AT. What the asthma end points we know and love do and do not tell us. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:S539-45.

Maio et al 2018

Maio S, Baldacci S, Bresciani M, Simoni M, Latorre M, Murgia N, et al. RItA: The Italian severe/uncontrolled asthma registry. Allergy. 2018;73(3):683-95.

Manson et al 2009

Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. Respir Med. 2009;103:975-94.

NAEPP 2007

National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Summary Report 2007. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/guidelines-for-diagnosis-management-of-asthma. Accessed 20 February 2020.

Nagase et al 2020

Nagase H, Adachi M, Matsunaga K, Yoshida A, Okoba T, Hayashi N, et al. Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan. Allergol Int. 2020;69(1):53-60.

Nair et al 2017

Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al; ZONDA Trial Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. N Engl J Med. 2017;376(25):2448-58.

NUCALA SmPC

NUCALA (mepolizumab) Summary of Product Characteristics. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Revised March 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf. Accessed 21 March 2021.

NUCALA US PI

NUCALA (mepolizumab). US Prescribing information. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA. Revised September 2020. Available from: https://gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Nucala/pdf/NUCALA-PI-PIL-IFU-COMBINED.PDF Accessed 21 March 2021.

Ortega et al 2018

Ortega H, Yancey SW, Keene ON, Gunsoy NB, Albers FC, Howarth PH. Asthma exacerbations associated with lung function decline in patients with severe eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6:980-6.

Pham et al 2019

Pham TH, Ren P, Parnes JR, Griffiths JM. Tezepelumab reduces multiple key inflammatory biomarkers in patients with severe, uncontrolled asthma in the phase 2b PATHWAY study. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199:A2677.

Price et al 2014

Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. NPJ Prim Care Respir Med. 2014;24:14009.

Price et al 2018

Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. J Asthma Allergy. 2018;11:193-204.

Punnonen et al 1993

Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G, et al. Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:3730-4.

Punnonen and de Vries 1994

Punnonen J, de Vries JE. IL-13 induces proliferation, Ig isotype switching, and Ig synthesis by immature human fetal B cells. J Immunol. 1994;152:1094-102.

Quinton et al 2020a

Quinton A, Chung J, Desai P, Dube J, Ambrose C. Targeted literature review: burden of disease associated with severe, uncontrolled asthma in the USA. Chest (Allergy and Airway). 2020;158(suppl):A25-26.

Quinton et al 2020b

Quinton A, Callan L, Dube J, Singh S, Bourdin A. Targeted literature review: epidemiology of severe and uncontrolled asthma and associated biomarkers in France, Germany, Italy, Spain and the UK. Eur Respir J. 2020;56:2233.

Rabe et al 2004

Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(1):40-7.

Rabe et al 2018

Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. N Engl J Med. 2018;378:2475-85.

Rosenberg et al 2013

Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. Nat Rev Immunol. 2013;13:9-22.

Santanello et al 1999

Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? Eur Respir J. 1999;14:23-7.

Soong et al 2020

Soong W, Ambrose CS, Trevor J, Lugogo N, Desai P, Moore WC, et al. Real-world asthma exacerbation and hospitalization rates by treatment among specialist-treated United States severe asthma patients. Presented at the American College of Allergy, Asthma & Immunology 2020 Annual Scientific Meeting, November 13-15, 2020.

Soumelis et al 2002

Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. Nat Immunol. 2002;3(7):673-80.

Suresh et al 2007

Suresh V, Mih JD, George SC. Measurement of IL-13-induced iNOS-derived gas phase nitric oxide in human bronchial epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2007;37:97-104.

Suruki et al 2017

Suruki RY, Daugherty JB, Boudiaf N, Albers FC. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. BMC Pulm Med. 2017;17:74.

Takai 2012

Takai T. TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. Allergol Int. 2012;61:3-17.

Tanosaki et al 2021

Tanosaki T, Kabata H, Matsusaka M, Miyata J, Masaki K, Mochimaru T, et al. Clinical characteristics of patients with not well-controlled severe asthma in Japan: Analysis of the Keio Severe Asthma Research Program in Japanese population (KEIO-SARP) registry. Allergol Int. 2021;70:61-67.

Tepper et al 2012

Tepper RS, Wise RS, Covar R, Irvin CG, Kercsmar CM, Kraft M, et al. Asthma outcomes: pulmonary physiology. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(3 Suppl):S65-87.

Tran et al 2014

Tran TN, Khatry DB, Ke X, Ward C, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;113:19-24.

Van Ganse et al 2006

Van Ganse E, Antonicelli L, Zhang Q, Laforest L, Yin DD, Nocea G, et al. Asthma-related resource use and cost by GINA classification of severity in three European countries. Respir Med. 2006;100:140-7.

WHO 2020

WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available from: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-

2020#:~:text=WHO%20has%20been%20assessing%20this,to%20use%20lightly%20or%20carelessly. Accessed 07 April 2021.

XOLAIR SmPC

XOLAIR (omalizumab). Summary of Product Characteristics. Novartis Europharm Limited, Dublin, Ireland. Revised August 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_en.pdf. Accessed 21 March 2021.

XOLAIR US PI

XOLAIR (omalizumab). Prescribing information. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA. Revised December 2020. Available from: https://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf. Accessed 21 March 2021.

Zeiger et al 2016

Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Qian L, Chen W, Ngor EW, et al. Utilization and costs of severe uncontrolled asthma in a managed-care setting. J Allergy Clin Immunol. Pract 2016;4:120-9.e3.

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

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. 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〔令和 2 年（2020）5 月 11 日〕. 2020. Available from: https://www.jsaweb.jp/uploads/files/20200621ST.pdf. Accessed 15 April 2021.

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン

厚生省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について. 2020. Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000234565.pdf. Accessed 15 April 2021.

喘息予防・管理ガイドライン 2018

一般社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会. 喘息予防・管理ガイドライン 2018. 東京: 株式会社協和企画; 2018. 250p.

難治性喘息診断と治療の手引き 2019

一般社団法人日本呼吸器学会 難治性喘息診断と治療の手引き 2019 作成委員会. 難治性喘息診断と治療の手引き 2019. 東京: 株式会社メディカルレビュー社; 2018. 122p.

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]

2.5　臨床に関する概括評価　補遺
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 4
本概括評価の位置づけ 4
2.5.1 NAVIGATOR 試験の試験対象日本人集団 5
2.5.1.1 患者の内訳 5
2.5.1.2 解析対象集団 5
2.5.1.3 人口統計学的特性及び他のベースライン特性 5
2.5.1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 5
2.5.1.3.2 肺機能 6
2.5.1.3.3 治験薬の遵守状況 6
2.5.1.4 試験対象患者に関する結論 6
2.5.2 NAVIGATOR 試験の日本人集団における有効性評価 7
2.5.2.1 主要評価項目：年間喘息増悪率 7
2.5.2.2 主要評価項目に関連するその他の副次的評価項目 7
2.5.2.2.1 最初の喘息増悪までの期間 7
2.5.2.2.2 52 週間で喘息増悪を経験しなかった患者の割合 7
2.5.2.2.3 救急処置室受診又は入院を伴う喘息増悪率（年間） 7
2.5.2.3 主な副次的有効性評価項目 7
2.5.2.3.1 肺機能：気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量 7
2.5.2.3.2 健康関連生活の質：AQLQ(S)+12 7
2.5.2.3.3 喘息コントロール：ACQ-6 7
2.5.2.3.4 喘息症状日誌 8
2.5.2.4 その他の患者報告アウトカム 8
2.5.2.5 有効性の結論 8
2.5.3 NAVIGATOR 試験の日本人集団における安全性評価 9
2.5.3.1 治験薬への曝露 9
2.5.3.2 有害事象 9
2.5.3.2.1 有害事象の概要 9
2.5.3.2.2 比較的よく見られる有害事象 9
2.5.3.2.3 有害事象の治験薬との関連性 9
2.5.3.2.4 注目すべき有害事象 10
2.5.3.2.4.1 重度感染 10
2.5.3.2.4.2 日和見感染 10
2.5.3.2.4.3 蠕虫感染 10
2.5.3.2.4.4 アナフィラキシー反応 10
2.5.3.2.4.5 重篤な過敏反応 10
2.5.3.2.4.6 悪性腫瘍 10
2.5.3.2.4.7 注射部位反応 10
2.5.3.2.4.8 ギラン・バレー症候群 11

2.5.3.3 死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及びその他の重要な有害事象 11
2.5.3.3.1 死亡 11
2.5.3.3.2 重篤な有害事象 11
2.5.3.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象 11
2.5.3.3.4 その他の重要な有害事象 11
2.5.3.4 臨床検査値の評価 11
2.5.3.4.1 血液学的検査 11
2.5.3.4.2 血液生化学検査 12
2.5.3.4.3 尿検査 12
2.5.3.5 バイタルサイン、心電図、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目 12
2.5.3.5.1 バイタルサイン 12
2.5.3.5.2 心電図 12
2.5.3.6 安全性の結論 12

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
AAER	Annualised asthma exacerbation rate：年間喘息増悪率
ACQ-6	Asthma Control Questionnaire：喘息コントロール質問票
AQLQ(S)+12	Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older：12歳以上を対象とした喘息 QOL 質問票（標準活動版）
ASD	Asthma Symptom Diary：喘息症状日誌
CGI-C	Clinician Global Impression of Change：変化に関する臨床医の全般的印象度
CI	Confidence interval：信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
ER	Emergency room：救急処置室
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide：呼気中一酸化窒素濃度
FEV_1	Forced expiratory volume in one second：1 秒量
ICS	Inhaled corticosteroid：吸入コルチコステロイド薬
Ig	Immunoglobulin：免疫グロブリン
LABA	Long-acting beta agonist：長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist：長時間作用性抗コリン薬
LTRA	Leukotriene receptor antagonist：ロイコトリエン受容体拮抗薬
OCS	Oral corticosteroid：経口コルチコステロイド薬
PGI-C	Patient Global Impression of Change：変化に関する患者の全般的印象度
SD	Standard deviation：標準偏差
SGRQ	St. George’s Respiratory Questionnaire

本概括評価の位置づけ

本書（臨床に関する概括評価　補遺）は、D5180C00007 試験（以下、NAVIGATOR 試験）での日本人集団における臨床に関する概括評価を記載し、テゼペルマブ（遺伝子組換え）の本邦における医薬品製造販売承認申請を補足するものである。

2.5.1 NAVIGATOR 試験の試験対象日本人集団

2.5.1.1 患者の内訳

日本人集団では 97 例が無作為割付けされ、そのうちテゼペルマブ群が 58 例、プラセボ群が 39 例で、青年期患者はそれぞれ 2 例及び 1 例であった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.1 及び表 14.1.11）。

治験薬の投与を完了した患者はテゼペルマブ群が 57 例（98.3%）、プラセボ群が 35 例（89.7%）で、更に、試験を完了した患者はテゼペルマブ群が 54 例（93.1%）、プラセボ群が 33 例（84.6%）であった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.1）。

テゼペルマブ群で治験薬の投与を中止した患者は 1 例のみで、その理由は追跡不能であった。プラセボ群で治験薬の投与を中止した患者は 4 例で、その理由は同意撤回（2 例［5.1%］）、有害事象及び治験実施計画書で規定した中止基準に該当（各 1 例［2.6%］）であった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.1）。

COVID-19 パンデミックは試験の実施を含めた試験全体の質に影響を及ぼさなかった。テゼペルマブ群、プラセボ群ともに COVID-19 パンデミックによって治験薬の投与を中止した患者はいなかった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.1）。

2.5.1.2 解析対象集団

97 例が無作為割付けされ、97 例（テゼペルマブ群 58 例及びプラセボ群 39 例）が安全性解析対象集団及び FAS に含まれ、テゼペルマブ群の 58 例が薬物動態解析対象集団に含まれた。安全性解析対象集団、FAS、及び薬物動態解析対象集団から除外された患者はいなかった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.10）。

2.5.1.3 人口統計学的特性及び他のベースライン特性

2.5.1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

日本人集団全体で、過半数は女性（59.8%）、年齢の平均値は 51.9 歳であった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.11）。

ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満の患者は 23 例（23.7%）で、テゼペルマブ群は 14 例（24.1%）、プラセボ群は 9 例（23.1%）であった。ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満（150 cells/μL 未満を含む）の患者は 46 例（47.4%）で、テゼペルマブ群は 29 例（50.0%）、プラセボ群は 17 例（43.6%）であった。ベースラインの血中好酸球数が 450 cells/μL 以上の患者は 40 例（41.2%）で、テゼペルマブ群は 22 例（37.9%）、プラセボ群は 18 例（46.2%）であった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.20）。

ベースラインの FeNO 低値（25 ppb 未満）の患者は 25 例（25.8%）で、テゼペルマブ群は 17 例（29.3%）、プラセボ群は 8 例（20.5%）であった。ベースラインの FeNO 高値（25 ppb 以上）の患者は 72 例（74.2%）で、テゼペルマブ群は 41 例（70.7%）、プラセボ群は 31 例（79.5%）であった。ベースラインの FeNO は、低値の患者が高値の患者よりも少なかった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.20）。

ベースラインのアレルゲン特異的 IgE が陽性であった患者は 82 例（84.5%）で、テゼペルマブ群は 48 例（82.8%）、プラセボ群は 34 例（87.2%）であった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.20）。

無作為割付け前 12 カ月以内に 2 回の喘息増悪歴を有する患者は 53 例（54.6%）、3 回以上の喘息増悪歴を有する患者は 44 例（45.4%）であった。無作為割付け前 12 カ月以内に 2 回の喘息増悪歴を有する患者は、テゼペルマブ群は 32 例（55.2%）、プラセボ群は 21 例（53.8%）で、喘息

増悪歴は投与群間でバランスがとれていた（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.27）。

無作為割付け前に使用していた喘息治療薬は全体集団と一貫しており、本邦のガイドラインにおける標準治療とも一貫していた。治験実施計画書の規定に従って、全ての患者が ICS を使用しており、ベースラインで中用量 ICS を使用していた患者は 16 例（16.5%）、高用量 ICS を使用していた患者は 81 例（83.5%）であった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.15）。治験実施計画書の規定に従って、全ての患者は LABA（99.0%）、LAMA（34.0%）、及び LTRA（72.2%）を含む喘息長期管理薬を使用していた（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.15）。維持療法として OCS を使用していた患者はテゼペルマブ群は 11 例（19.0%）、プラセボ群は 5 例（12.8%）であった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.15）。

患者報告アウトカムである AQLQ(S)+12、ACQ-6、及び ASD（週平均）のベースラインのスコアは、投与群間でバランスがとれていた（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.25）。

日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は投与群間でバランスがとれていた。

2.5.1.3.2 肺機能

ベースラインの肺機能特性はテゼペルマブ群及びプラセボ群で同様であった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.22）。

気管支拡張薬投与前 FEV_1 の平均値はテゼペルマブ群が 1.793 L、プラセボ群が 1.844 L で、FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は、それぞれ 64.2%及び 64.3%であった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.22）。

日本人集団の肺機能特性は全体集団と一貫していた。

2.5.1.3.3 治験薬の遵守状況

治験薬の投薬遵守率の平均値はテゼペルマブ群及びプラセボ群で同様に高かった（テゼペルマブ群 99.34%、プラセボ群 98.82%）（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.41）。

更に、計画した 13 回全ての治験薬が、テゼペルマブ群 91.4%、プラセボ群 74.4%で投与された（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.1.43）。

日本人集団における治験薬投与の遵守状況は全体集団と一貫していた。

2.5.1.4 試験対象患者に関する結論

- 日本人集団の人口統計学的特性、患者特性、及びその他の特性は投与群間でバランスがとれていた。
- 無作為割付け前の喘息治療薬は本邦の喘息治療ガイドラインにおける標準治療及び治験実施計画書に従っており、適切であった。
- COVID-19 パンデミックは試験の実施を含めた試験全体の質に影響を及ぼさなかった。

全体として、人口統計学的特性、患者特性、及びその他の特性は全体集団と一貫しており、意図した重症及び／又はコントロール不良な喘息の日本人患者集団を代表するものであった。

2.5.2 NAVIGATOR 試験の日本人集団における有効性評価

2.5.2.1 主要評価項目：年間喘息増悪率

テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して 52 週間の AAER が 51%低下（AAER 比：0.49［95% CI：0.25, 0.99］、p = 0.045）し、名目上有意、かつ、臨床的に意義のある低下が認められた（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.2.2.7）。

日本人集団における AAER の結果は全体集団の結果と一貫していた。

2.5.2.2 主要評価項目に関連するその他の副次的評価項目

2.5.2.2.1 最初の喘息増悪までの期間

最初の喘息増悪までの期間はテゼペルマブ群がプラセボ群と比較して長かった（ハザード比：0.32［95% CI：0.18, 0.59］）（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.2.2.22）。

日本人集団における最初の喘息増悪までの期間は全体集団の結果と一貫していた。

2.5.2.2.2 52 週間で喘息増悪を経験しなかった患者の割合

評価を実施した 52 週間で喘息増悪を経験しなかった患者の割合は、プラセボ群（30.8%）と比較してテゼペルマブ群（60.3%）で高かった（オッズ比：3.72［95% CI：1.52, 9.12］）（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.2.2.25）。

日本人集団における 52 週間で喘息増悪を経験しなかった患者の割合は全体集団の結果と一貫していた。

2.5.2.2.3 救急処置室受診又は入院を伴う喘息増悪率（年間）

テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して 52 週間の ER 受診又は入院を伴う喘息増悪の低下が認められた（1 回以上の ER 受診又は入院を伴う喘息増悪がみられた患者：テゼペルマブ群 1 例［1.7%］、プラセボ群 5 例［12.8%］）（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.2.2.24）。

日本人集団における ER 受診又は入院を伴う AAER は全体集団の結果と一貫していた。

2.5.2.3 主な副次的有効性評価項目

2.5.2.3.1 肺機能：気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量

投与 52 週時点での気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量は、テゼペルマブ群で臨床的に意義のある改善（0.23 L）が認められ、プラセボ群（0.19 L）と比較して変化量が数値上大きかった。日本人集団におけるこの傾向は、全体集団と同様であった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.2.3.5）。

2.5.2.3.2 健康関連生活の質：AQLQ(S)+12

投与 52 週時点での AQLQ(S)+12 のベースラインからの変化量は、テゼペルマブ群で臨床的に意義のある改善（1.02 点）が認められ、プラセボ群（0.99 点）と比較して変化量が数値上大きかった。日本人集団におけるこの傾向は、全体集団と同様であった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.2.4.4）。

2.5.2.3.3 喘息コントロール：ACQ-6

投与 52 週時点での ACQ-6 のベースラインからの変化量は、テゼペルマブ群で臨床的に意義のある改善（-1.12 点）が認められ、プラセボ群（-0.97 点）と比較して変化量が数値上大きかっ

た。日本人集団におけるこの傾向は、全体集団と同様であった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.2.5.4）。

2.5.2.3.4 喘息症状日誌

投与 52 週時点での ASD（週平均）のベースラインからの変化量は、テゼペルマブ群で数値上の改善（-0.49 点）が認められ、プラセボ群（-0.40 点）と比較して変化量が数値上大きかった。日本人集団におけるこの傾向は、全体集団と同様であった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.2.7.4）。

2.5.2.4 その他の患者報告アウトカム

患者及び臨床医の全般的印象度スコアは一貫した結果が認められた。投与 52 週時点の PGI-C は、テゼペルマブ群では「改善した」が 91.1%であったのに対し、プラセボ群では「改善した」が 60.0%であった。投与 52 週時点の CGI-C は、テゼペルマブ群では「改善した」が 70.2%であったのに対し、プラセボ群では「改善した」が 51.4%であった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.2.14.2 及び表 14.2.14.4）。

投与 52 週時点の SGRQ のベースラインからの変化量は、テゼペルマブ群で臨床的に意義のある改善（-18.66 点）が認められ、プラセボ群（-11.25 点）と比較して変化量が数値上大きかった（臨床的有効性 2.7.3 補遺の日本人集団の表 14.2.12.1）。

2.5.2.5 有効性の結論

- テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して 52 週間の AAER が 51%低下（AAER 比：0.49［95% CI：0.25, 0.99］、p = 0.045）し、名目上有意、かつ、臨床的に意義のある低下が認められた。
  - テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して最初の喘息増悪までの期間が長かった（ハザード比：0.32［95% CI：0.18, 0.59］）。
  - 52 週間で喘息増悪を経験しなかった患者の割合はテゼペルマブ群（60.3%）がプラセボ群（30.8%）と比較して高かった（オッズ比：3.72［95% CI：1.52, 9.12］）。
  - テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して 52 週間の ER 受診又は入院を伴う喘息増悪の低下が認められた（1 回以上の ER 受診又は入院を伴う喘息増悪がみられた患者：テゼペルマブ群 1 例［1.7%］、プラセボ群 5 例［12.8%］）。
- テゼペルマブ群では投与 52 週時点の気管支拡張薬投与前 FEV_1、AQLQ(S)+12、及び ACQ-6 においてベースラインから臨床的に意義のある改善が認められ、プラセボ群と比較して変化量が数値上大きかった。
- テゼペルマブ群における投与 52 週時点の ASD（週平均）のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して数値上大きかった。
- テゼペルマブ群では PGI-C、CGI-C、及び SGRQ における改善がプラセボ群と比較して大きかった。
- 日本人集団における主要評価項目（AAER）及び喘息増悪に関連した副次的評価項目の結果は全体集団の結果と一貫していた。日本人集団のテゼペルマブ群における主な副次的評価項目（FEV_1、AQLQ(S)+12、ACQ-6、及び ASD）の結果は全体集団の結果と一貫していた。

2.5.3 NAVIGATOR 試験の日本人集団における安全性評価

安全性評価結果における COVID-19 パンデミックの影響

日本人集団において COVID-19 パンデミックに関連した治験実施計画書からの逸脱はなかった。COVID-19 に関連した有害事象の報告はなかった（NAVIGATOR 試験の治験総括報告書付録 16.2.7.1）。

2.5.3.1 治験薬への曝露

58 例がテゼペルマブの投与を受け、39 例がプラセボの投与を受けた（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.1.1）。

治験薬への曝露期間はテゼペルマブ群では平均値 363.9（SD：43.7）日、範囲 38～376 日、プラセボ群では平均値 352.9（SD：55.8）日、範囲 118～381 日であった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.1.1）。

日本人集団における治験薬への曝露の平均値は全体集団と一貫していた。

2.5.3.2 有害事象

2.5.3.2.1 有害事象の概要

On-treatment 期において、1 件以上の有害事象の発現割合はテゼペルマブ群（50/58 例［86.2%］）及びプラセボ群（34/39 例［87.2%］）で同程度であった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.3）。テゼペルマブ群で認められた有害事象の重症度は全て軽度又は中等度であった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.51）。

On-treatment 期において、死亡に至った有害事象はテゼペルマブ群及びプラセボ群のいずれにおいても認められなかった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.3）。

On-treatment 期において、重篤な有害事象の発現割合はテゼペルマブ群（3.4%）がプラセボ群（17.9%）と比較して低かった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.3）。

On-treatment 期において、治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた患者は 2 例で、いずれもプラセボ群であった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.3）。

日本人集団における全体的な有害事象の発現割合は全体集団の結果と一貫していた。

2.5.3.2.2 比較的よく見られる有害事象

On-treatment 期において、最も発現割合の高かった有害事象（基本語）は上咽頭炎（テゼペルマブ群 22/58 例［37.9%］、プラセボ群 23/39 例［59.0%］）であった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.9）。

On-treatment 期において、テゼペルマブ群及びプラセボ群のいずれかの投与群で 10%以上の発現割合であった有害事象（基本語）は上咽頭炎の他に、インフルエンザ（それぞれ 6/58 例［10.3%］及び 4/39 例［10.3%］）、上気道感染（それぞれ 6/58 例［10.3%］及び 2/39 例［5.1%］）、及び気管支炎（それぞれ 5/58 例［8.6%］及び 4/39 例［10.3%］）であった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.9）。

日本人集団における有害事象の発現傾向は、全体集団と一貫していた。

2.5.3.2.3 有害事象の治験薬との関連性

On-treatment 期において、治験責任医師によって治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現割合は、テゼペルマブ群（9/58 例［15.5%］）がプラセボ群（3/39 例［7.7%］）と比較し

て高かった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.34）。治験責任医師によって治験薬との関連性ありと判断された注射部位反応の発現割合については 2.5.3.2.4.7 項に示す。

日本人集団における治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現傾向は、全体集団と一貫していた。

2.5.3.2.4 注目すべき有害事象

2.5.3.2.4.1 重度感染

重度感染の発現割合はテゼペルマブ群が 11/58 例（19.0%）、プラセボ群が 10/39 例（25.6%）であった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.26）。

最も発現割合の高かった重度感染はインフルエンザであった（テゼペルマブ群 6/58 例［10.3%］、プラセボ群 4/39 例［10.3%］）（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.26）。

治験薬との関連性ありと判断された重度感染はテゼペルマブ群では認められなかった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.42）。プラセボ群で治験薬との関連性ありと判断された重度感染が 1/39 例（2.6%）に認められ、単純ヘルペスが 1 例であった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.42）。

インフルエンザ以外の重度感染の発現割合及び種類はテゼペルマブ群とプラセボ群で同様であった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.26）。

日本人集団における重度感染の発現傾向は、全体集団と一貫していた。

2.5.3.2.4.2 日和見感染

本試験では、有害事象として日和見感染は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.30）。

2.5.3.2.4.3 蠕虫感染

本試験では、有害事象として蠕虫感染は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.25）。

2.5.3.2.4.4 アナフィラキシー反応

本試験では、治験責任医師によってテゼペルマブとの関連性ありと判断されたアナフィラキシー反応は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.23）。

2.5.3.2.4.5 重篤な過敏反応

本試験では、有害事象として重篤な過敏反応は認められなかった（NAVIGATOR 試験の治験総括報告書付録 16.2.7）。

2.5.3.2.4.6 悪性腫瘍

本試験では、有害事象として悪性腫瘍は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.24）。

2.5.3.2.4.7 注射部位反応

注射部位反応の発現割合は低く、on-treatment 期の発現割合はテゼペルマブ群（2/58 例［3.4%］）及びプラセボ群（1/39 例［2.6%］）で同程度であった。On-treatment 期の注射部位反応は全て治験責任医師によって治験薬との関連性ありと判断された（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.27 及び表 14.3.2.44）。

合計 3 例に以下の注射部位反応が認められ、テゼペルマブ群が 2 例、プラセボ群が 1 例であった。

- 注射部位腫脹：テゼペルマブ群 2 例
- 注射部位紅斑：テゼペルマブ群 1 例及びプラセボ群 1 例
- 注射部位熱感：テゼペルマブ群 1 例及びプラセボ群 1 例
- 注射部位疼痛：プラセボ群 1 例

日本人集団における注射部位反応の発現傾向は、全体集団と一貫していた。

2.5.3.2.4.8 ギラン・バレー症候群

本試験では、有害事象としてギラン・バレー症候群は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.2.31）。

2.5.3.3 死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及びその他の重要な有害事象

2.5.3.3.1 死亡

本試験では、死亡は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.3.2）。

2.5.3.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象が発現した患者は、テゼペルマブ群（2/58 例［3.4%］）がプラセボ群（7/39 例［17.9%］）と比較して少なかった。本試験で最も発現割合の高かった重篤な有害事象は喘息であり、4 例全てプラセボ群で認められ（4/39 例［10.3%］）、テゼペルマブ群では重篤な有害事象として喘息は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.4.3）。

テゼペルマブ群では、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.5.4）。

日本人集団における重篤な有害事象の発現傾向は、全体集団と一貫していた。

2.5.3.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象はテゼペルマブ群では認められず、プラセボ群で 2 例（5.1%）に認められた。プラセボ群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は肝機能異常及び尾骨痛が各 1 例（1/39 例［2.6%］）であった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.5.1）。

日本人集団における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現傾向は、全体集団と一貫していた。

2.5.3.3.4 その他の重要な有害事象

本試験では、その他の重要な有害事象に該当する有害事象は認められなかった。

2.5.3.4 臨床検査値の評価

2.5.3.4.1 血液学的検査

テゼペルマブ群及びプラセボ群のいずれにおいても、テゼペルマブの影響として知られている血中好酸球数の低下を除き、全ての血液学的検査値において on-study 期に臨床的に意義のあるベースラインからの変化はなかった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.7.1）。

日本人集団における血液学的検査値の評価結果は、全体集団の結果と一貫していた。

2.5.3.4.2 血液生化学検査

テゼペルマブ群及びプラセボ群のいずれにおいても、全ての血液生化学検査値においてon-study 期に臨床的に意義のあるベースラインからの変化はなかった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.7.1）。

日本人集団における血液生化学検査値の評価結果は、全体集団の結果と一貫していた。

2.5.3.4.3 尿検査

テゼペルマブ群及びプラセボ群のいずれにおいても、全ての尿検査値において on-study 期に臨床的に意義のあるベースラインからの変化はなかった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.7.6）。

日本人集団における尿検査値の評価結果は、全体集団の結果と一貫していた。

2.5.3.5 バイタルサイン、心電図、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.3.5.1 バイタルサイン

On-study 期にテゼペルマブ投与による臨床的に意義のあるバイタルサインの変化はなかった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.8.4）。

日本人集団におけるバイタルサインの評価結果は、全体集団の結果と一貫していた。

2.5.3.5.2 心電図

On-study 期にテゼペルマブ投与による臨床的に意義のある心電図パラメータの変化はなかった（臨床的安全性 2.7.4 補遺の日本人集団の表 14.3.8.7）。

日本人集団における心電図パラメータの評価結果は、全体集団の結果と一貫していた。

2.5.3.6 安全性の結論

- 重症喘息患者におけるテゼペルマブの忍容性は良好で、テゼペルマブ群とプラセボ群との間で安全性に特筆すべき違いはなく、その傾向は日本人集団と全体集団との間で一貫していた。
- 日本人集団における治験薬への曝露期間及び有害事象の発現割合は、全体集団と一貫していた。
- 日本人集団のテゼペルマブ群で発現した有害事象の重症度は全て軽度又は中等度であった。
- 日本人集団における有害事象の発現傾向は、全体集団と一貫していた。
- 日本人集団で報告された、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及びその他の重要な有害事象の結果は、全体集団の結果と一貫していた。
- 日本人集団における注目すべき有害事象の発現傾向は、全体集団と一貫していた。
- On-study 期の臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図パラメータにテゼペルマブ投与による経時的で臨床的に意義のある変化はなかった。
- COVID-19 パンデミックは日本人集団における安全性の結果に影響を及ぼさなかった。
- 日本人集団における新たな安全性上のリスク又は懸念は認められなかった。