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]

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
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
本概要で引用した臨床試験一覧 5
2.7.1.1 背景及び概観 7
2.7.1.1.1 緒言 7
2.7.1.1.2 製造及び製剤開発 7
2.7.1.1.2.1 原薬 7
2.7.1.1.2.2 製剤 8
2.7.1.1.2.3 テゼペルマブ製剤開発のまとめ 9
2.7.1.1.3 分析法 10
2.7.1.1.3.1 血清中テゼペルマブ濃度の分析法 10
2.7.1.1.3.1.1 分析法の概要 10
2.7.1.1.3.1.2 バリデーション 10
2.7.1.1.3.2 ADA 及び nAb の分析法 12
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.1.2.1 臨床試験一覧 18
2.7.1.2.2 試験結果の要約 18
2.7.1.2.2.1 D5180C00012 試験（PATH-BRIDGE 試験） 18
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 24
2.7.1.4 付録 24
2.7.1.4.1 臨床試験で用いた製剤のロット番号及び処方 24
2.7.1.4.2 臨床試験で用いた分析法 25
2.7.1.4.2.1 血清中テゼペルマブ濃度の分析法 25
2.7.1.4.2.2 テゼペルマブに対する ADA 陽性判定に用いた分析法 26
2.7.1.4.2.3 テゼペルマブに対する nAb 陽性判定に用いた分析法 27

表目次

表 1 本概要で引用した臨床試験一覧 5
表 2 原薬の概要 8
表 3 製剤の概要 9
表 4 血清中テゼペルマブ濃度分析法 11
表 5 ADA 分析法のバリデーション結果の要約 14
表 6 nAb 分析法のバリデーション結果の要約 17

表 7　テゼペルマブ 210 mg 単回 SC 投与後の体重及び注射部位で補正した PK パラメータの剤形間の統計比較 — PATH-BRIDGE 試験 20
表 8　臨床試験で用いたテゼペルマブ製剤のロット番号及び処方 24
表 9　各臨床試験で用いた血清中テゼペルマブ濃度分析法 25
表 10　各臨床試験で用いたテゼペルマブに対する ADA 分析法 26
表 11　各臨床試験で用いたテゼペルマブに対する nAb 分析法 27

図目次

図 1　免疫測定に関する結果決定のフロー図 12
図 2　テゼペルマブ 210 mg 単回 SC 投与後の剤形別（V-S、APFS、AI）の血清中テゼペルマブ濃度推移（幾何平均値±幾何標準偏差）— PATH-BRIDGE 試験 ... 19
図 3　テゼペルマブ 210 mg 単回 SC 投与後の剤形別（V-S、APFS、AI）及び体重区分別の血清中テゼペルマブ濃度推移（幾何平均値±幾何標準偏差）— PATH-BRIDGE 試験 22
図 4　テゼペルマブ 210 mg 単回 SC 投与後の剤形別（V-S、APFS、AI）及び注射部位別の血清中テゼペルマブ濃度推移（幾何平均値±幾何標準偏差）— PATH-BRIDGE 試験 23

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
ADA	Antidrug antibody：抗薬物抗体
AI	Autoinjector：オートインジェクター製剤
APFS	Accessorised pre-filled syringe：プレフィルドシリンジ製剤
AUC	Area under serum concentration-time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC to infinity ：投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{last}	AUC up to the last measurable concentration ：投与後 0 時間から最終濃度測定可能時点までの AUC
C_{max}	Observed maximum plasma concentration：最高血清中濃度
CV	Coefficient of variation：変動係数
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide：呼気中一酸化窒素濃度
Ig	Immunoglobulin：免疫グロブリン
IL	Interleukin：インターロイキン
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
nAb	Neutralising antibody(ies)：中和抗体
PFS-SA	Pre-filled syringe subassembly：プレフィルドシリンジ部分組立品
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
QC	Quality control(s)：品質管理
rh	Recombinant human
SC	Subcutaneous(ly)：皮下（投与）
t_{max}	Time to maximum observed serum concentration：最高血清中濃度到達時間
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin：胸腺間質性リンパ球新生因子
TSLPR	Thymic stromal lymphopoietin receptor：胸腺間質性リンパ球新生因子受容体
V-S	Vial-and-syringe：シリンジ注射用バイアル製剤
w/v	Weight/volume

本概要で引用した臨床試験一覧

表 1　　本概要で引用した臨床試験一覧

Study number	Study name/ abbreviation	Study title	Location in Module 5
20070620	Study 0620 (Phase 1 SAD study)	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 157 in Healthy Subjects and Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis [a]	5.3.3.1
20080390	Study 0390 (Phase 1 MAD study)	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 157 in Healthy Subjects	5.3.3.1
20101183	Study 1183 (Phase 1 allergen challenge study)	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Design, Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AMG 157 in Subjects With Mild Atopic Asthma	5.3.4.2
D5180C00002	Study 0002 (Phase 1 single dose study in adolescents)	A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of MEDI9929 in Adolescents with Mild to Moderate Asthma	5.3.3.2
D5180C00003	Japan Study 0003 (Phase 1 SAD in Japan)	A Phase 1, Single Centre, Single-blind, Randomized, Placebo-controlled Parallel-group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of MEDI9929 after Administration of Single Ascending Doses in Healthy Male Japanese Subjects	5.3.3.1
D5180C00012	PATH-BRIDGE (Phase 1 comparative bioavailability study)	An Open-label, Randomized, Parallel-group Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tezepelumab Administered Subcutaneously via an Accessorized Pre-filled Syringe (APFS) or Autoinjector (AI) Compared with Vial-and-Syringe in Healthy Adult Subjects	5.3.1.2
CD-RI-MEDI9929-1146 (D5180C00001)	PATHWAY (Phase 2b confirmatory dose-ranging study)	A Phase 2 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adult Subjects with Inadequately Controlled, Severe Asthma	5.3.5.1
D5180C00007	NAVIGATOR (Phase 3 confirmatory study)	A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe Uncontrolled Asthma	5.3.5.1
D5180C00009	SOURCE (Phase 3 supportive efficacy, OCS-reduction study)	A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticosteroid Dependent Asthma	5.3.5.1

表 1　　本概要で引用した臨床試験一覧

Study number	Study name/ abbreviation	Study title	Location in Module 5
D5180C00013	CASCADE (Phase 2 mechanistic study)	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo Controlled Study to Evaluate the Effect of Tezepelumab on Airway Inflammation in Adults with Inadequately Controlled Asthma on Inhaled Corticosteroids and at Least One Additional Asthma Controller	5.3.4.2
D5180C00011	PATH-HOME (Phase 3 device functionality study)	A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group, Functionality, and Performance Study of an Accessorized Pre-filled Syringe and Autoinjector with Home-administered Subcutaneous Tezepelumab in Adolescent and Adult Subjects with Severe Asthma	5.3.5.2
D5180C00019	NOZOMI (Japan long term safety study)	A 52-Week, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety of Tezepelumab in Japanese Adults and Adolescents with Inadequately Controlled Severe Asthma	5.3.5.1

[a] For Study 0620, only healthy subject data are considered in this document as data for subjects with atopic dermatitis are not considered relevant to this application.

AI, Autoinjector; AMG 157, Tezepelumab; APFS, Accessorised pre-filled syringe; MAD, Multiple ascending dose; MEDI9929, Tezepelumab; OCS, Oral corticosteroids; SAD, Single ascending dose.

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

本概要では、製剤開発、生物薬剤学試験、及び本適応の医薬品製造販売承認申請（以下、本申請）における臨床試験で用いた分析法の概観を示す。分析法は、PK 解析用の血清中テゼペルマブ濃度、テゼペルマブに対する ADA 及び nAb の定量法を示した。また、テゼペルマブの 3 剤形（V-S、APFS 及び AI）のバイオアベイラビリティを比較した第 I 相 PATH-BRIDGE 試験の結果要約も記載した。

テゼペルマブは、TSLP に対するヒト IgG2λ のモノクローナル抗体であり、ヒト TSLP に高親和性で結合し、ヘテロ二量体の TSLP 受容体との相互作用を阻害する（Corren et al 2017、Gauvreau et al 2014）。TSLP は喘息における炎症誘導経路の上流に位置する上皮細胞由来サイトカインであり、喘息に伴う気道炎症の発症及び持続において重要な役割を果たしている。TSLP はバリアとして機能する気道上皮細胞で免疫を制御し、樹状細胞、他の自然免疫細胞及び獲得免疫細胞に作用して、下流の炎症プロセス及び気管支過敏性を誘導する。また、TSLP は気道の構造細胞（線維芽細胞、気道平滑筋細胞等）にも間接的な作用を及ぼすことが明らかになっている（Gauvreau et al 2020）。喘息では、アレルギー性及び非アレルギー性誘因のいずれも TSLP 産生を誘導する。テゼペルマブで TSLP を遮断することにより、炎症に関連する広範囲のバイオマーカー及びサイトカイン（血中好酸球、IgE、FeNO、IL-5 及び IL-13 等）が減少する（Pham et al 2019）。

本概要で引用した臨床試験一覧を表 1 に示す。

2.7.1.1.2 製造及び製剤開発

臨床試験には Clinical Process 1 及び Clinical Process 2 で製造した製剤を用いた。Clinical Process 1 で製造した製剤は早期実施の臨床試験（0620 試験、0003 試験、0390 試験、1183 試験、0002 試験及び PATHWAY 試験）で用い、Clinical Process 2 で製造した製剤は後期実施の臨床試験（NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、CASCADE 試験、PATH-HOME 試験及び NOZOMI 試験、並びに第 I 相 PATH-BRIDGE 試験）で用いた。

また Clinical Process 2 に対し、[redacted]、[redacted]及び[redacted]するために通常行われる変更を実施した（Process 2 スケールアップ）。これらの変更は[redacted]するため実施した。Process 2 スケールアップ（以降 Commercial Process と記載）で製造した製剤は臨床試験に用いなかった。

品質解析による同等性／同質性評価の結果、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 で製造した製剤は同等／同質であった。

製造開発の詳細は、以下の原薬（2.7.1.1.2.1 項）及び製剤（2.7.1.1.2.2 項）の項に記載した。また製造開発のまとめを 2.7.1.1.2.3 項に記載した。

2.7.1.1.2.1 原薬

Clinical Process 1、Clinical Process 2 及び Commercial Process で製造する原薬の概要を表 2 に示す。

テゼペルマブ原薬を当初は Clinical Process 1 で製造した。その後 Clinical Process 2 を開発し、Clinical Process 1 から[redacted]、[redacted]及び[redacted]を変更した。同等性／同質性評価試験の結果、Clinical Process 1 及び Clinical Process 2 で製造した原薬は同等／同質であった。

Clinical Process 2 は引き続き Commercial Process にスケールアップした。Clinical Process 2 から Commercial Process への主な変更点は[redacted]であり、軽微な変更点として[redacted]及び[redacted]を[redacted]のために変更した。品質解析による同等性／同質性試験の結果、Clinical Process 2 と Commercial Process で製造した原薬は同等／同質であった。詳細は第 3 部 3.2.S.2.6 項参照。

表 2　　原薬の概要

	Clinical		Commercial
	Process 1	Process 2	
Scale	[redacted] L	[redacted] L	
Manufacturing Site	[redacted]	[redacted]	
Cell Bank	[redacted]	[redacted]	
Concentration	70 mg/mL	[redacted] mg/mL [a]	
Storage condition	-[redacted] ˚C ± [redacted] ˚C	-[redacted] ˚C ± [redacted] ˚C	
Clinical studies using drug substance	Study 0620, Japan Study 0003, Study 0390, Study 1183, Study 0002, and PATHWAY	PATH-BRIDGE, NAVIGATOR, SOURCE, CASCADE, PATH-HOME and NOZOMI	Not applicable

[a] Diluted to 110 mg/mL with formulation buffer as part of the drug product manufacturing process (as described in 表 3 and Section 3.2.P.3.3 in Module 3).

[redacted], [redacted]; [redacted], [redacted]; w/v, Weight/volume.

2.7.1.1.2.2　製剤

Clinical Process 1、Clinical Process 2 及び Commercial Process で製造する製剤の概要を表 3 に示す。

全ての臨床試験で、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 SC 又は IV 投与用に供した。Clinical Process 1 で製造の製剤は[redacted]した。Clinical Process 2 で製造の製剤として、[redacted]した。

多くの臨床試験は V-S を用いたが、第 I 相 PATH-BRIDGE 試験では 3 剤形投与時のテゼペルマブのバイオアベイラビリティを比較し（2.7.1.2.2.1 項参照）、第 III 相 PATH-HOME 試験では実施医療機関及び自宅で APFS 及び AI を用いたときの機能性及び性能を評価した。

製造工程の変更（Clinical Process 1／Clinical Process 2 間及び Clinical Process 2／Commercial Process 間）及び処方変更は[redacted]よう設計した。処方開発の詳細は第 3 部 3.2.P.2.2 項、製造工程及び関連する工程開発の詳細は第 3 部 3.2.S.2.6 項及び第 3 部 3.2.P.2.3 項参照。

品質解析による同等性／同質性試験の結果、Clinical Process 1 と Clinical Process 2 で製造したバイアル製剤は同等／同質であり、バイアル製剤と PFS-SA も同等／同質であった。また、PFS-SA、APFS 及び AI 間でも同等／同質であった。製剤の同等性／同質性評価の詳細は第 3 部 3.2.P.2.3 項参照。

第 III 相試験開始前に実施した第 I 相及び第 II 相試験（0620 試験、0003 試験、0390 試験、1183 試験及び 0002 試験）並びに後期第 II 相 PATHWAY 試験で用いた原薬の処方液成分は、テゼペルマブ（70 mg/mL）、[redacted]（[redacted] mmol/L）、[redacted]（[redacted]% [w/v]）、[redacted]（[redacted]% [w/v]）、処方液の pH は [redacted] であり、Clinical Process 1 で製造した。全ての第 III 相試験（NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、PATH-HOME 試験及び NOZOMI 試験）、第 I 相 PATH-BRIDGE 試験及び第 II 相 CASCADE 試験で用いた原薬の処方液成分は、テゼペルマブ（[redacted] mg/mL）、酢酸（[redacted] mmol/L）、L-プロリン（[redacted]% [w/v]）、ポリソルベート 80（[redacted]% [w/v]）、処方液の pH は [redacted] であり、Clinical Process 2 で製造した（表 3）。Clinical Process 2 及び Commercial Process で製造した原薬の処方液成分は同じであり、最終製剤の処方液 1.91 mL をバイアル又はシリンジに充填した（原薬に製剤処方液を加えた最終製剤濃度：テゼペルマブ［110 mg/mL］、酢酸［24 mmol/L］、L-プロリン［2.5% [w/v]］、ポリソルベート 80［0.01% [w/v]］、pH は 5.2）。

表 3　　製剤の概要

	Clinical		Commercial
	Process 1	Process 2	
Formulation	[redacted] mM [redacted], [redacted]% (w/v) [redacted], [redacted]% (w/v) [redacted], pH [redacted]	[redacted] mM acetate, [redacted]% (w/v) L-proline, [redacted]% (w/v) Polysorbate 80, pH 5.2	
Concentration	70 mg/mL	[redacted] mg/mL	
Storage condition	[redacted] °C to [redacted] °C	2 °C to 8 °C	
Clinical studies using drug product	Study 0620, Japan Study 0003, Study 0390, Study 1183, Study 0002, and PATHWAY	PATH-BRIDGE, NAVIGATOR, SOURCE, CASCADE, PATH-HOME and NOZOMI	Not applicable

w/v, Weight/volume.

2.7.1.1.2.3 テゼペルマブ製剤開発のまとめ

臨床開発には 2 つの Clinical Process で製造したテゼペルマブ製剤を用いた。

- Clinical Process 1 で製造した製剤は、早期実施の臨床試験（0620 試験、0003 試験、0390 試験、1183 試験、0002 試験及び PATHWAY 試験）で用いた。
- Clinical Process 2 で製造した製剤は、第 III 相試験（NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、PATH-HOME 試験及び NOZOMI 試験）及び後期実施の臨床試験（PATH-BRIDGE 試験及び CASCADE 試験）で用いた。

品質解析による同等性／同質性試験の結果、Clinical Process 1 及び Clinical Process 2 で製造したバイアル製剤は同等／同質であった。また母集団 PK 解析より、Clinical Process 1 及び Clinical Process 2 の製剤間で PK に臨床的意義のある違いはないと考えられた（2.7.1.3 項参照）。

Clinical Process 2 を実生産製造用にスケールアップした。Clinical Process 2 の製剤処方（第 III 相試験に用いた製剤処方）及び Commercial Process の製剤処方は同じであり、品質解析による同等性／同質性試験の結果、Clinical Process 2 製剤及び Commercial Process 製剤は同等／同質であった。

以上、臨床試験に用いた製剤及び市販予定製剤は、品質解析により同等性／同質性が示され、母集団 PK 解析においても PK に臨床的意義のある違いは示されなかった。

2.7.1.1.3 分析法

血清中テゼペルマブ濃度、テゼペルマブに対する ADA 及び nAb の分析法の開発・バリデーションを以下に示す。

血清中テゼペルマブ濃度の分析法を 2.7.1.1.3.1 項に、ADA 及び nAb の分析法を 2.7.1.1.3.2 項に示す。詳細は第 5 部 3.5.3 項の ISI を参照。

2.7.1.1.3.1 血清中テゼペルマブ濃度の分析法

血清中テゼペルマブ濃度の分析法の概要を 2.7.1.1.3.1.1 項に示す。

バリデーション試験及び臨床試験における試料測定は Amgen 社（Seattle、WA、USA）及び[redacted]社（[redacted]、[redacted]、USA）で実施した。分析法は Amgen 社で開発・バリデーションを実施し（第 5 部 3.1.4 項の測定法 MET-001847 [Amgen]のバリデーション報告書 110196 参照）、その後[redacted]社に移管し、バリデーションを実施した（第 5 部 3.1.4 項の測定法 ICD 378 [[redacted]]のバリデーション報告書 112687 参照）。

2.7.1.1.3.1.1 分析法の概要

血清中テゼペルマブ濃度測定には Enzyme-linked immunosorbent assay 法を用いた。検量線試料、QC 試料、マトリックスブランク及び試験試料を SuperBlock® T20 で 50 倍希釈し、抗テゼペルマブ抗体（クローン 1.36.1）でコーティングした 96 ウェルマイクロプレートに添加した。インキュベーション後、非結合体を洗浄・除去、洗浄後に 3, 3`, 5, 5`-テトラメチルベンジジン基質溶液を添加、捕捉したテゼペルマブを西洋ワサビペルオキシダーゼと共役した抗テゼペルマブ抗体（クローン 55）で検出した。リン酸添加により発色反応を停止し、450 nm 及び 650 nm における発色強度（光学密度）を測定した。光学密度シグナルは捕捉したテゼペルマブ量に比例した。QC 試料及び試験試料中のテゼペルマブ濃度は、1/Y の重み付けで非線形回帰モデルの 4 パラメータロジスティック式を用い、標準曲線から各試料の光学密度値を補間して求めた。

2.7.1.1.3.1.2 バリデーション

バリデーション試験及び臨床試験における試料測定は、承認された標準作業手順書、計画及び方法に従い実施した。バリデーション試験は Amgen 社及び[redacted]社で実施した（第 5 部 3.1.4 項の測定法 MET-001847 [Amgen]のバリデーション報告書 110196 及び測定法 ICD 378 [[redacted]]のバリデーション報告書 112687 参照）。

バリデーション試験では、真度、精度、線形性、選択性及び安定性を評価した。真度及び精度の測定内並びに測定間変動は規定濃度の QC 試料測定により評価した。真度は所定濃度からの% bias（測定法 MET-001847）又は% relative error（測定法 ICD 378）で示した。精度は QC 試料の平均濃度に対する%CV で示した。試験結果の要約を表 4 に示す。

表 4　　血清中テゼペルマブ濃度分析法

Report number	Method (test site)	LLOQ ng/mL	Range ng/mL	Inter-assay % bias / %RE range [a]	Inter-assay % CV range	Intra-assay % bias / %RE range [a]	Intra-assay % CV range	Clinical studies
110196	MET-001847 (Amgen)	10	10 to 800	-4 to 3	5 to 11	-18 to 18 [b]	2 to 10 [b]	Study 0620, Study 0390
112687	ICD 378 ([redacted])	10	10 to 800	2 to 7 [c]	3 to 7 [c]	2 to 7 [c]	2 to 7 [c]	Study 1183, Study 0002, Japan Study 0003, PATHWAY, PATH-BRIDGE, PATH-HOME, NAVIGATOR, SOURCE, CASCADE, NOZOMI

[a] % bias was measured for MET-001847 (Amgen method); %RE was measured for ICD 378 ([redacted] method).

[b] Intra-assay accuracy and precision data for Validation Study 110196 were provided by Amgen memo BAMEM01.110196 (see Analytical method validation report 110196 for PK method MET-001847 [Amgen] in Module 5.3.1.4)

[c] Accuracy and precision results were obtained after a single outlier was removed.

% CV, percent coefficient of variation; LLOQ, lower limit of quantification; % RE, percent relative error.

Source: Analytical method validation report 110196 for PK method MET 001847 (Amgen) and Analytical method validation report 112687 for PK method ICD 378 [redacted]) in Module 5.3.1.4.

マトリックス 100%における定量範囲は両バリデーション試験とも 10～800 ng/mL であった。

希釈直線性は Amgen 社及び [redacted] 社バリデーション試験でそれぞれ 1:100000 希釈及び 1:10000 希釈まで評価した。またフック効果は Amgen 社及び [redacted] 社バリデーション試験でそれぞれテゼペルマブ濃度 1000000 ng/mL 及び 2500000 ng/mL まで評価した。両バリデーション試験とも検討した濃度範囲内で希釈直線性は許容可能であり、フック効果は認められなかった。

血清中テゼペルマブの安定性を両バリデーション試験で検討した。Amgen 社バリデーション試験（バリデーション報告書 110196）では、室温で最大 18 時間、-30 °C で最大 17 日間、-70 °C で最大 381 日間、及び凍結／融解 5 サイクル後の安定性が確認された。Amgen 社バリデーション試験では 2～8 °C の安定性は評価しなかった。[redacted]社バリデーション試験（バリデーション報告書 112687）では、2～8 °C 及び室温で 24 時間、-80 ± 10 °C で 897 日間、-20～-30 °C で 322 日間、及び凍結／融解 5 サイクル後の安定性が確認された。臨床試験における試料はバリデーション試験で保存安定性が確認された条件及び期間内に測定した。

マトリックス選択性の評価は、Amgen 社バリデーション試験では健康被験者及び喘息患者から採取した血清試料を用いて検討し、結果は受け入れ可能な基準内にあった（バリデーション報告書 110196）。[redacted] 社バリデーション試験では軽症アトピー型喘息患者及び猫アレルギーの被験者から採取した血清試料を用いて選択性を検討し、結果は受け入れ可能な基準内にあった（第 5 部 3.1.4 項の測定法 ICD 378 [[redacted]]のバリデーション報告書 112687 の Addendum 2 [MDV4]及び Addendum 3 [MDV7]）。

Amgen 社バリデーション試験で rhTSLP の血清中テゼペルマブ濃度測定への影響を検討した（バリデーション報告書 110196）。0.1 nM rhTSLP 存在下でテゼペルマブ 30 ng/mL（低濃度 QC 試料）及び 600 ng/mL（高濃度 QC 試料）の定量に干渉はなかった。高濃度の 1 nM（15 ng/mL）rhTSLP 存在下では、高濃度 QC 試料の定量に干渉はなかったが、低濃度 QC 試料の定量では所

定濃度から負のバイアス（-28%）が認められた。この rhTSLP 濃度は喘息患者における生理学的 TSLP 濃度より有意に高い濃度である（第 5 部 3.5.1 項の PATHWAY 事後解析 Appendix 2.7.2.5 の Table A2.11）。

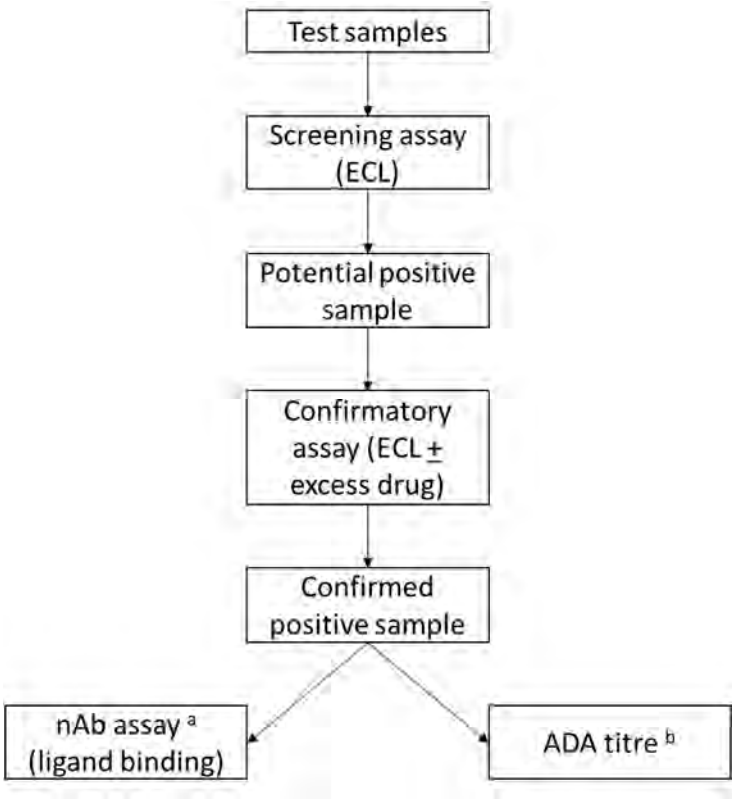
Incurred sample reanalysis について、0620 試験、1183 試験、NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、PATH-HOME 試験、PATH-BRIDGE 試験、CASCADE 試験及び NOZOMI 試験で評価し、許容可能な再現性を示した（結果は表 9 に提示した各試験の分析報告書に記載）。

2.7.1.1.3.2　ADA 及び nAb の分析法

生物学製剤の免疫反応は通常 ADA 評価でモニターされる。

テゼペルマブに対する ADA は段階的手法により評価した（図 1）。

図 1　　免疫測定に関する結果決定のフロー図



[a] nAb assays were conducted in the Phase 3 NAVIGATOR, SOURCE and NOZOMI studies ([redacted] Assay) and in Study 0620, Japan Study 0003, Study 0390, Study 1183, Study 0002, and PATHWAY (Amgen Assay). The Amgen nAb assay followed a 2-tier method, with screening and confirmatory components.

[b] ADA titre assay was conducted in the NAVIGATOR, CASCADE, PATH-BRIDGE, PATH-HOME, SOURCE and NOZOMI studies.

ADA, Anti-drug antibody; ECL, Electrochemiluminescent; nAb, Neutralising antibody.

全ての臨床試験でバリデーション済みのスクリーニングアッセイ（検出）及び特異性確認アッセイ（特異性の確認）によりテゼペルマブの 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抗体価を評価した（NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、PATH-BRIDGE 試

験、PATH-HOME 試験、CASCADE 試験及び NOZOMI 試験）。また、NAVIGATOR 試験及び SOURCE 試験では、ADA 陽性試料をリガンド結合サンドイッチ免疫測定法により *in vitro* におけるテゼペルマブと TSLP の結合阻害能（中和能）を測定した。nAb は第 III 相試験開始前に実施した第 I 相及び第 II 相試験（PATHWAY 試験、0620 試験、0390 試験、1183 試験、0002 試験及び 0003 試験）でも最初の nAb 分析法を用いて評価した（バリデーション報告書 MVR-000330）。

ADA 測定の最初のバリデーション試験及び臨床試験における試料測定は Amgen 社（Seattle、WA、USA 及び Thousand Oaks、CA、USA）で実施した（第 5 部 3.1.4 項の測定法 MET-002349 のバリデーション報告書 MVR-000329）、その後 [redacted] 社（[redacted]、[redacted]、USA）に移管した（第 5 部 3.1.4 項の測定法 ICDIM 271 のバリデーション報告書 RHGJ2［フルバリデーション］及び RLNO2［パーシャルバリデーション］）。Amgen 社測定法は 0620 試験、0390 試験、1183 試験、0002 試験、0003 試験及び PATHWAY 試験に用い、[redacted] 社測定法は NAVIGATOR 試験、CASCADE 試験、PATH-BRIDGE 試験、PATH-HOME 試験、SOURCE 試験及び NOZOMI 試験に用いた。ADA 分析法のバリデーション結果を表 5 に要約する。バリデーション及び分析パフォーマンスを含む ADA 分析法の詳細は第 5 部 3.5.3 項の ISI の 4.2 項を参照。

nAb 測定の最初のバリデーション試験及び第 III 相試験開始前の第 I 相及び第 II 相試験における試料測定は Amgen 社（Seattle、WA、USA 及び Thousand Oaks、CA、USA）で実施した（第 5 部 3.1.4 項の測定法 MET-002360 のバリデーション報告書 MVR-000330）。最初の Amgen 社分析法は感度及び drug tolerance が不十分であったため、[redacted] 社（[redacted]、[redacted]、USA）で新しい分析法の検討・バリデーションを実施した（第 5 部 3.1.4 項の測定法 ICDIM 272 のバリデーション報告書 RNZW2）。Amgen 社測定法は 0620 試験、0390 試験、1183 試験、0002 試験、0003 試験及び PATHWAY 試験に用い、[redacted] 社分析法は NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験及び NOZOMI 試験に用いた。nAb 分析法のバリデーション結果を表 6 に要約する。バリデーション及び分析パフォーマンスを含む nAb 分析法の詳細は第 5 部 3.5.3 項の ISI の 4.3 項を参照。

各臨床試験で用いた分析法を表 10（ADA 測定）及び表 11（nAb 測定）に要約する。

表 5　　ADA 分析法のバリデーション結果の要約

Assay parameter tested	Amgen	[redacted] transfer and full validation	[redacted] partial validation [i]
Method	MET 002349	ICDIM 271	ICDIM 271
Validation Study Report number	MVR-000329	RHGJ2 (Report reissue)	RLNO2 (Addendum_1)
Links to Validation Study Report in Module 5.3.1.4	See Analytical method validation report MVR-000329 for ADA method MET 002349 (Amgen) in Module 5.3.1.4	See Analytical method validation report RHGJ2 for ADA method ICDIM 271 ([redacted]) in Module 5.3.1.4	See Analytical method validation report RLNO2 for ADA method ICDIM 271 ([redacted]) in Module 5.3.1.4
Screening assay cut point signal-to-background ratio [a]	1.21 (healthy) [b]	1.22 (healthy) [j] 1.16 (asthma) [j]	1.18 (healthy) 1.28 (healthy in-study) [c] 1.32 (asthma)
Screening assay false-positive rate (%)	5	5	5
Screening assay sensitivity (ng/mL) [d]	20 [e]	26.2 [e, g]	30.4 (healthy) [e] 41.1 (asthma) [e]
Screening Assay drug tolerance	≥ 40 ng/mL anti-tezepelumab antibody can be detected in the presence of ≤ 50 µg/mL tezepelumab ≥ 500 ng/mL anti-tezepelumab antibody can be detected in the presence of ≤ 300 µg/mL tezepelumab	≥ 100 ng/mL anti-tezepelumab antibody detected and confirmed positive in the presence of ≤ 100 µg/mL drug; ≥ 40.0 ng/mL anti-tezepelumab antibody detected and confirmed positive in the presence of ≤ 25.0 µg/mL drug	≥ 48.6 ng/mL anti-tezepelumab antibody detected in the presence of ≤ 100 µg/mL drug; ≥ 37.5 ng/mL anti-tezepelumab antibody detected in the presence of ≤ 50.0 µg/mL drug; ≥ 11.4 ng/mL anti-tezepelumab antibody detected in the presence of ≤ 20.0 µg/mL drug
Inter-assay precision (% CV)	10.4 – 12.3	9.94 – 23.4 (screening assay) 0.227 – 26.0 (confirmatory assay)	6.6 – 25.4
Intra-assay precision (% CV)	6.6 – 10.7	1.53 – 5.09 (screening assay) 0.074 – 9.22 (confirmatory assay)	NA [h]

表 5　　ADA 分析法のバリデーション結果の要約

Assay parameter tested	Amgen	[redacted] transfer and full validation	[redacted] partial validation [i]
Confirmatory assay cut point (%inhibition) [f]	50 (set up empirically)	23.1 (healthy) [j] 24.1 (asthma) [j]	29.6 (healthy) 24.0 (healthy in-study) [c] 30.0 (asthma)
Confirmatory assay false-positive rate (%)	NA	1	1
Confirmatory assay sensitivity (ng/mL)	NA	< 5.55 [e]	49.1 (healthy) 49.9 (asthma)
Confirmatory assay drug tolerance	NA	NA	≥ 192 ng/mL antibody in the presence of ≤ 100 µg/mL drug; ≥ 56.6 ng/mL antibody in the presence of ≤ 50.0 µg/mL drug; ≥ 5.9 ng/mL antibody in the presence of ≤ 20.0 µg/mL drug
Overall assay sensitivity (ng/mL)	NA	26.2 [e, g]	49.5 (healthy) 49.5 (asthma)
Precision of titre determination	NA [k]	LPC and HPC were within 2 dilution steps of the estimated concentration at the cut point and of each other	Not evaluated
Screening cut point statistical report number [a]	MVR-000329	20[redacted] RG RHGJ2 NHS SCP Report v1.0 20[redacted] RG RHGJ2 Asthma SCP Report v1.0	[redacted]-Teze-JZ-001 [redacted]-Teze-JZ-002 [redacted]-Teze-JZ-001 A [c]
Confirmatory cut point statistical report number [a]	NA	20[redacted] RG RHGJ2 NHS CCP Report v1.0 20[redacted] RG RHGJ2 Asthma CCP Report v1.0	[redacted]-Teze-JZ-001 [redacted]-Teze-JZ-002 [redacted]-Teze-JZ-001 A [c]
Clinical studies	Study 0620, Study 0390, Study 1183 [b], Study 0002 [b], Japan Study 0003, and PATHWAY [b]	NA	PATH-BRIDGE, NAVIGATOR, SOURCE, CASCADE, NOZOMI and PATH-HOME

[a] Cut point was established in each Validation Study by statistical analysis of individual tezepelumab-naïve samples from normal healthy donors or asthma patients as indicated. The statistical reports referred to in this table are provided in the appendices of the respective Validation Study Reports in Module 5.3.1.4 (with the exception of Statistical Report [redacted]-Tezepelumab-JZ-001 A; see footnote c).

[b] The cut point of 1.21 was originally established during validation using samples from healthy donors. Retrospective statistical analysis of 583 baseline samples from subjects with asthma (from the Phase 2b PATHWAY study) showed that this cut point was also suitable for the use in asthma studies (PATHWAY, Study 0390, and Study 1183) (see ADAMEM01.CP1146 in Analytical method validation report MVR-000329 for ADA method MET 002349 [Amgen] in Module 5.3.1.4).

[c] Analysis of baseline samples in the Phase 1 PATH-BRIDGE study indicated that the screening cut point of 1.18 and confirmatory cut point of 29.6% (healthy subjects) calculated during validation was inappropriate for healthy subjects in this study. Therefore, in-study cut points were determined for use in PATH-BRIDGE (see Statistical Report [redacted]-Tezepelumab-JZ-001 A in Appendix C of Analytical Report RNDZ in Module 5.3.1.4).

[d] Different statistical approaches were used to determine sensitivity; the same PC (rabbit polyclonal antibody against tezepelumab) was used across validations.

[e] Amgen assay calculated sensitivity of 20 ng/mL as the mean of interpolated cut point concentrations from a series of PC dilution curves. [redacted] validation calculated sensitivity as the mean and SD of interpolated cut point concentrations from PC dilution curves, ie, mean + t0.95 df where t0.95 df is a value covering 95% probability of t distribution with degree of freedom being one less than number of dilution curves.

[f] Confirmatory cut point was established in each Validation Study by statistical analysis of individual tezepelumab-naïve samples from normal healthy donors or asthma patients, except for Amgen validation, where the confirmatory cut point was empirically set at 50%.

[g] In the reissued validation report, the sensitivity values were recalculated using an updated statistical method where concentrations corresponding to the cut point were interpolated from the standard curves (RHGJ2 Report Reissue). Initially, lowest concentrations with signals greater than or equal to the cut point were approximated from the standard curves to be used in calculations (RHGJ2 Original Report). The recalculated values are reported. Initial values for sensitivity of the screening, confirmatory, and overall assay (RHGJ2) were 17.7, ≤ 6.25, and 17.7 ng/mL, respectively.

[h] Intra-assay precision was evaluated as a part of the original validation conducted under the PPD project code “RHGJ2” and, therefore, was not performed in the partial validation (RLNO2).

[i] Partial validation due to a change in tezepelumab-conjugate reagents.

[j] These cut points were not used in any studies as, upon partial method validation (RLNO2), cut points were re-established.

[k] ADA titre assay not conducted for the Amgen assay.

ADA, Anti-drug antibodies; CCP, Confirmatory cut point; % CV, Percent coefficient of variance; HPC, High positive control; LPC, Low positive control; NA, Not applicable; NHS, Normal human serum; PC, Positive Control; SCP, Screening cut point; SD, Standard deviation.

Sources: Validation Study Reports MVR-000329, ICDIM 271 (RHGJ2), ICDIM 271 Report Reissue (RHGJ2), and ICDIM 271 (RLNO2) Addendum 1. Validation reports MVR-000329, RHGJ2 Method Validation Report Reissue, and RLNO2 Validation Report Addendum_1 in Module 5.3.1.4

表 6　　nAb 分析法のバリデーション結果の要約

Assay parameter tested	Amgen	[redacted]
Method	MET-002360	ICDIM 272
Validation Study Report number	MVR-000330	RNZW2
Links to Validation Study Report in Module 5.3.1.4	See Analytical method validation report MVR-000330 for nAb method MET-002360 (Amgen)	See Analytical method validation report RNZW2 for nAb method ICDIM 272 ([redacted])
Screening assay cut point [a]	1.82 [b] (healthy)	0.87 [c] (asthma)
Screening assay false-positive rate (%)	2	1
Screening assay sensitivity (ng/mL)	2000 [d]	43.2 [e]
Assay detectable range (ng/mL)	2000-16000	43.2-95000
Screening Assay drug tolerance	≥ 2 µg/mL of anti-tezepelumab neutralising antibody in the presence of ≤ 24.4 ng/mL of excess drug	≥ 90.1 ng/mL of anti-tezepelumab neutralising antibody in the presence of ≤ 50 µg/mL of excess drug
Inter-assay precision (% CV)	0.0 – 27.8 [h]	7.4 – 25.3
Intra-assay precision (% CV)	0.0 – 22.2 [h]	4.3 – 7.0
Confirmatory assay cut point (% inhibition) [f]	35 [g]	NA
Screening cut point statistical report number	MVR-000330	[redacted]-Tezepelumab-JZ-004
Clinical studies	Study 0620, Study 0390, Study 1183, Study 0002, Japan Study 0003, and PATHWAY	NAVIGATOR, SOURCE and NOZOMI

[a] Cut points were established in each Validation Study by statistical analysis of individual tezepelumab-naïve samples from healthy subjects or subjects with asthma, as indicated. Cut points were expressed as normalised by negative control.

[b] nAb is in direct proportion to signal, therefore cut point factor > 1

[c] nAb is in inverse proportion to signal, therefore cut point factor is < 1

[d] Sensitivity was determined as the concentration that was consistently detected in 50 individual samples spiked with positive control = 2000 ng/mL.

[e] Sensitivity determined from PC titration curves using the following equation to allow 5% probability/failure rate: Mean interpolated concentration + $t_{0.95,df}$ × standard deviation, where $t_{0.95,df}$ is 2.015 and represents the upper 95% quantile of Student-t distribution with degrees of freedom (df) = 5.

[f] Confirmatory assay was run in Amgen method only.

[g] % inhibition determined as % depletion, as nAb was removed (depleted) using antibody binding beads (protein G/L). Cut point was set empirically at 35%.

[h] Inter-assay and intra-assay precision based on the evaluation of titration curves.

% CV, Percent coefficient of variance; nAb, Neutralising antibody

Sources: Validation reports MVR-000330 and ICDIM 272 (RNZW2) in Module 5.3.1.4

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 臨床試験一覧

本申請に含まれる臨床試験を表 1 に要約した。

第 I 相バイオアベイラビリティ比較試験である PATH-BRIDGE 試験の要約を以下に示す。

個々の試験結果の PK、薬力学及び免疫原性に関する要約は臨床薬理試験 2.7.2.2.2 項参照。

2.7.1.2.2 試験結果の要約

品質解析による同等性／同質性試験の結果、Clinical Process 1、Clinical Process 2 及び Commercial Process で製造した製剤の同等性／同質性が示されたため、バイオアベイラビリティ又は生物学的同等性試験は実施しなかった。

第 I 相 PATH-BRIDGE 試験では、V-S、APFS 及び AI で SC 投与後のテゼペルマブの PK を比較した。PATH-BRIDGE 試験の主な結果を以下に要約する。

2.7.1.2.2.1 D5180C00012 試験（PATH-BRIDGE 試験）

表題：健康成人被験者に APFS 又は AI でテゼペルマブを SC 投与したときの PK を V-S で SC 投与したときと比較して評価した非盲検、無作為化、並行群間比較試験

主要目的：

テゼペルマブ 210 mg を 3 剤形（V-S、APFS、AI）で単回 SC 投与後の曝露量比較

副次的及び探索的目的：

- テゼペルマブ 210 mg を 3 剤形（V-S、APFS、AI）で単回 SC 投与後の他の PK パラメータ評価
- テゼペルマブ 210 mg を 3 剤形（V-S、APFS、AI）で単回 SC 投与後の免疫原性の評価
- テゼペルマブ 210 mg を 3 剤形（V-S、APFS、AI）で異なる注射部位に単回 SC 投与後の PK 評価

試験デザイン：

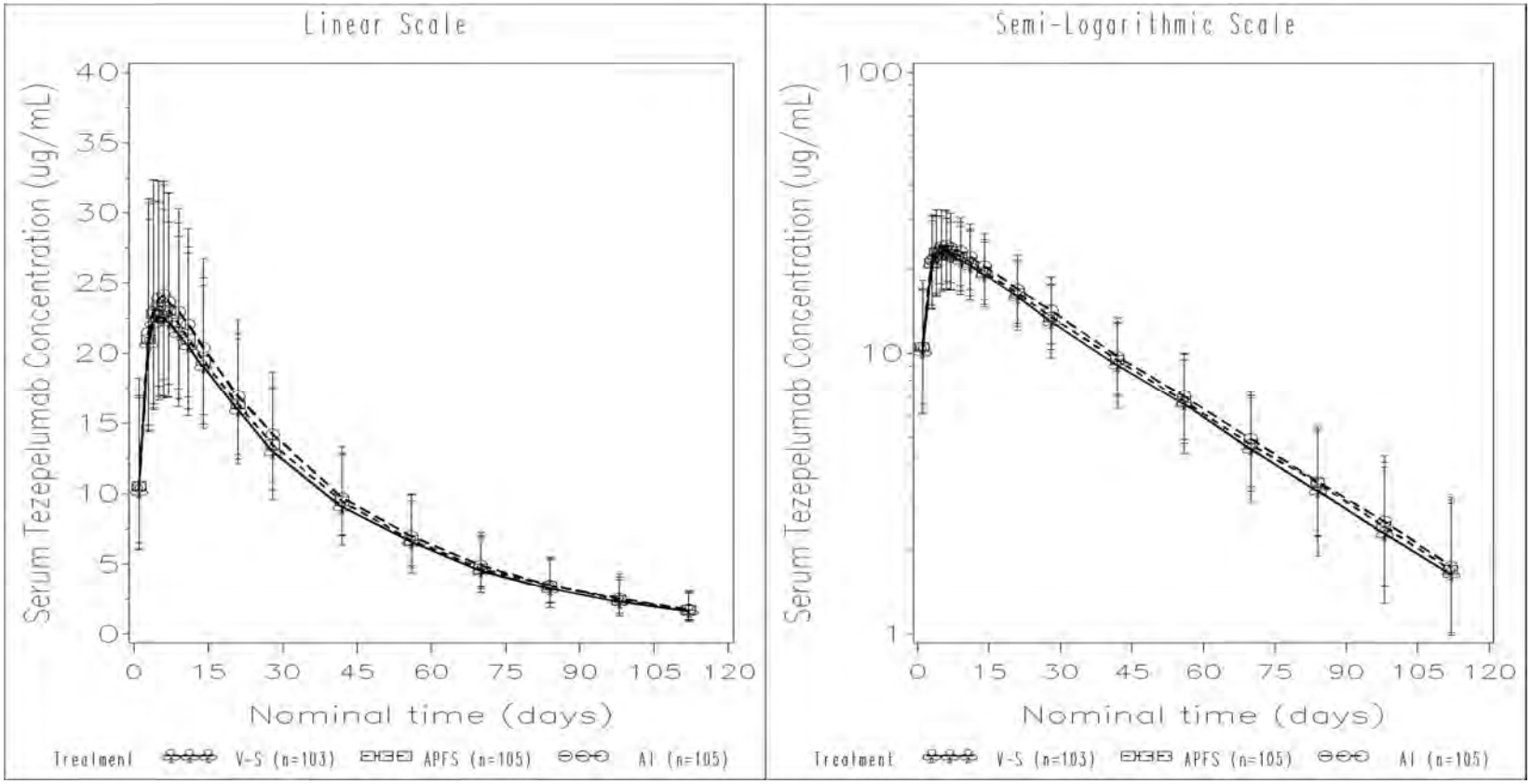
テゼペルマブ 210 mg を 3 剤形（V-S、APFS、AI）で腹部、大腿部、又は上腕部に SC 投与した。3 体重区分（50 ～＜70 kg、70～＜80 kg、80～90 kg）で無作為割付け表を別途作成し、各体重区分で 3 剤形（V-S、APFS、AI）及び 3 注射部位（腹部、大腿部、上腕部）の 9 通りの組み合わせで均等に無作為割付けした。血清中テゼペルマブ濃度評価用の試料は投与時及び投与 16 週後まで採取した（投与後 2、4、5、6、7、8、10、12、15、22、29、43、57、71、85、99 及び 113 日）。免疫原性評価用試料は投与時及び投与後 15、29、71 及び 113 日に採取した。

結果及び結論：

計 315 例が無作為割付けされ、313 例が PK 評価可能であった（V-S 群 103 例、APFS 群 105 例、AI 群 105 例）。

3 剤形（V-S、APFS、AI）で単回 SC 投与後、血清中テゼペルマブ濃度は t_{max}（投与後 5～6 日［中央値］）まで増加、その後対数的に減少し、消失半減期の平均値は約 29 日であった。3 剤形間で血清中テゼペルマブ濃度推移は同様であった（図 2）。

図 2　　テゼペルマブ 210 mg 単回 SC 投与後の剤形別（V-S、APFS、AI）の血清中テゼペルマブ濃度推移（幾何平均値±幾何標準偏差）— PATH-BRIDGE 試験



PK samples with >10% deviation from the nominal time were excluded from the figure.
AI, Autoinjector; APFS, Accessorised pre-filled syringe; SC, Subcutaneous; V-S, Vial-and-syringe.
Source: Figure 11-1 in the PATH-BRIDGE CSR in Module 5.3.1.2.

テゼペルマブ 210 mg を単回 SC 投与後の曝露量は 3 剤形間で同程度であった。3 剤形間の対比較（APFS vs V-S、AI vs V-S、APFS vs AI）では、C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲内にあり、生物学的同等性の基準を満たしていた（表 7）。

表 7　テゼペルマブ 210 mg 単回 SC 投与後の体重及び注射部位で補正した PK パラメータの剤形間の統計比較 ― PATH-BRIDGE 試験

APFS compared with vial-and-syringe								
	APFS			V-S			APFS/V-S	
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI
C_{max} (μg/mL)	105	24.8	(23.6, 26.1)	103	24.0	(22.8, 25.2)	1.04	(0.98, 1.10)
AUC_{inf} (μg.day/mL)	104	1050	(997, 1110)	103	1020	(968, 1080)	1.03	(0.97, 1.10)
AUC_{last} (μg.day/mL)	104	974	(927, 1020)	103	945	(899, 993)	1.03	(0.97, 1.09)
AI compared with vial-and-syringe								
	AI			V-S			AI/V-S	
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI
C_{max} (μg/mL)	105	25.3	(24.1, 26.6)	103	24.0	(22.8, 25.2)	1.06	(1.00, 1.12)
AUC_{inf} (μg.day/mL)	102	1080	(1030, 1140)	103	1020	(968, 1080)	1.06	(1.00, 1.13)
AUC_{last} (μg.day/mL)	102	1010	(956, 1060)	103	945	(899, 993)	1.06	(1.00, 1.13)
AI compared with APFS								
	AI			APFS			AI/APFS	
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI
C_{max} (μg/mL)	105	25.3	(24.1, 26.6)	105	24.8	(23.6, 26.1)	1.02	(0.96, 1.08)
AUC_{inf} (μg.day/mL)	102	1080	(1030, 1140)	104	1050	(997, 1110)	1.03	(0.97, 1.10)
AUC_{last} (μg.day/mL)	102	1010	(956, 1060)	104	974	(927, 1020)	1.03	(0.97, 1.09)

Body weight categories include: 50 to < 70 kg, 70 to < 80 kg, 80 to 90 kg.

Injection Site categories include: Abdomen, Thigh, Upper Arm.

Pharmacokinetic parameters AUC_{inf}, AUC_{last}, and C_{max} for tezepelumab were natural log-transformed prior to analysis and evaluated separately using a linear model with fixed effects terms for Treatment (vial-and-syringe, APFS, or AI presentation), Body Weight, and Injection Site.

GM, GMR, and their CIs are shown on the original scale of measurement.

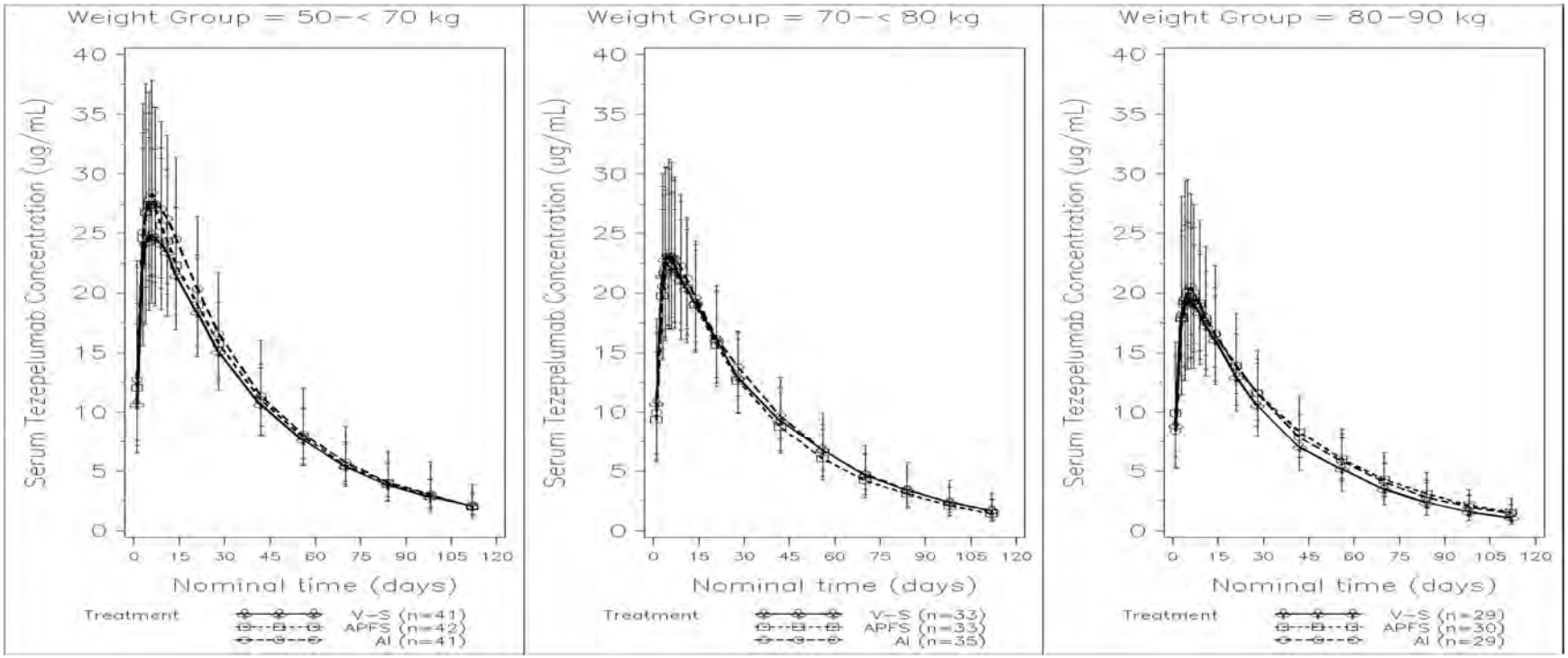
AI, Autoinjector; APFS, Accessorised pre-filled syringe; AUC, Area under the time-concentration curve; AUC_{inf}, AUC extrapolated to infinity; AUC_{last}, AUC from the last measurable time point; CI, Confidence interval; C_{max}, Observed maximum serum concentration; GM, Geometric mean; GMR, Geometric mean ratio; N, Number of subjects exposed to each treatment that were used in the linear model; PK, Pharmacokinetics; SC, Subcutaneous; V-S, Vial-and-syringe.

Source: Tables 11-2, 11-3, and 11-4 in the PATH-BRIDGE CSR in Module 5.3.1.2

テゼペルマブ 210 mg を 3 製剤で単回 SC 投与後の血清中テゼペルマブ濃度推移及び PK パラメータは、体重区分（50 ～＜70 kg、70～＜80 kg、80～90 kg、図 3）及び注射部位（腹部、大腿部、上腕部、図 4）に関わらず同様であった。詳細は臨床薬理試験 2.7.2.3.2.1 項参照。

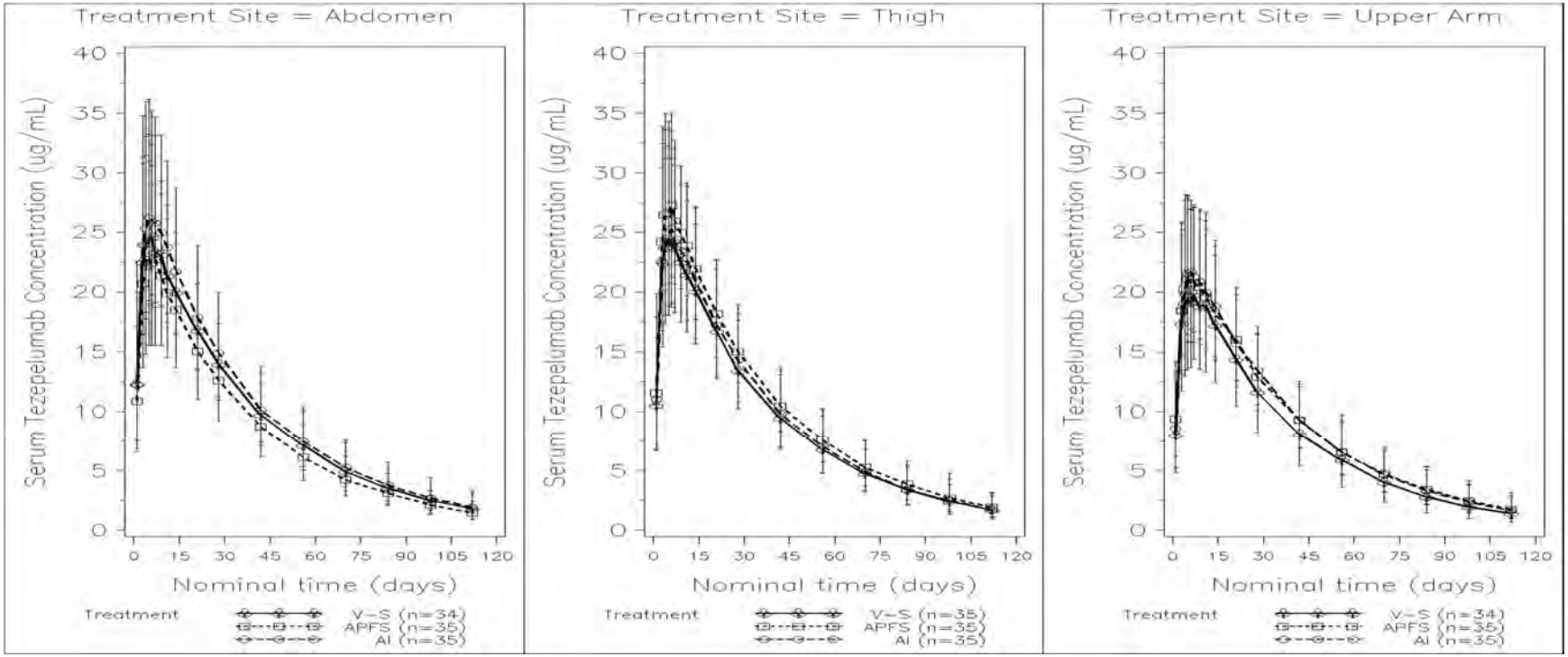
PATH-BRIDGE 試験の PK 及び ADA の結果は臨床薬理試験 2.7.2.2.2.1.6 項にも示した。

図 3　テゼペルマブ 210 mg 単回 SC 投与後の剤形別（V-S、APFS、AI）及び体重区分別の血清中テゼペルマブ濃度推移（幾何平均値±幾何標準偏差）— PATH-BRIDGE 試験



PK samples with >10% deviation from the nominal time were excluded from the figure.
For equivalent figures on semi-logarithmic scale, see Figure 11-5 in the PATH-BRIDGE CSR.
AI, Autoinjector; APFS, Accessorised pre-filled syringe; SC, Subcutaneous; V-S, Vial-and-syringe.
Source: Figure 11-4 in PATH-BRIDGE CSR in Module 5.3.1.2

図 4　　テゼペルマブ 210 mg 単回 SC 投与後の剤形別（V-S、APFS、AI）及び注射部位別の血清中テゼペルマブ濃度推移（幾何平均値±幾何標準偏差）— PATH-BRIDGE 試験



PK samples with >10% deviation from the nominal time were excluded from the figure.
For equivalent figures on semi-logarithmic scale, see Figure 11-3 in the PATH-BRIDGE CSR.
AI, Autoinjector; APFS, Accessorised pre-filled syringe; SC, Subcutaneous; V-S, Vial-and-syringe.
Source: Figure 11-2 in the PATH-BRIDGE CSR in Module 5.3.1.2

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

生物薬剤学試験は 2.7.1.2.2.1 項の PATH-BRIDGE 試験のみのため試験間比較はしていない。

母集団 PK 解析は第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験の併合データを用いて実施し、テゼペルマブ SC 投与後のバイオアベイラビリティ及びテゼペルマブの PK に対する製剤（Clinical Process 1 vs Clinical Process 2）の影響についても評価した。母集団 PK 解析の結果、Clinical Process 2 に比べ Clinical Process 1 で製造した製剤のクリアランスは 10%高かったが、この差は PK の全般的なばらつきに比べて小さく、臨床的意義はないと考えられた（詳細は第 5 部 3.3.5 項の母集団 PK 解析報告書及び臨床薬理試験 2.7.2.3.3.2 項参照）。

2.7.1.4　付録

2.7.1.4.1　臨床試験で用いた製剤のロット番号及び処方

臨床試験で用いたテゼペルマブ製剤のロット番号及び処方を表 8 に示す。

表 8　　臨床試験で用いたテゼペルマブ製剤のロット番号及び処方

Study number	Study name / abbreviation	Tezepelumab lot numbers	Formulation used
20070620	Study 0620 (Phase 1 SAD)	[redacted]	Process 1
20080390	Study 0390 (Phase 1 MAD)	[redacted]	Process 1
20101183	Study 1183 (Phase 1 allergen challenge)	[redacted]	Process 1
D5180C00002	Study 0002 (Phase 1 single dose in adolescents)	[redacted]	Process 1
D5180C00003	Japan Study 0003 (Phase 1 SAD in Japan)	[redacted]	Process 1
D5180C00012	PATH-BRIDGE (Phase 1 comparative bioavailability)	[redacted]	Process 2
CD-RI-MEDI9929-1146 (D5180C00001)	PATHWAY (Phase 2b confirmatory dose-ranging)	[redacted]	Process 1
D5180C00007	NAVIGATOR (Phase 3 confirmatory)	[redacted]	Process 2
D5180C00009	SOURCE (Phase 3 supportive efficacy; steroid use)	[redacted]	Process 2
D5180C00013	CASCADE (Phase 2 mechanistic)	[redacted]	Process 2
D5180C00011	PATH-HOME (Phase 3 device functionality)	[redacted]	Process 2
D5180C00019	NOZOMI (Japan long term safety study)	[redacted]	Process 2

MAD, Multiple ascending dose; SAD, Single ascending dose.

2.7.1.4.2 臨床試験で用いた分析法

2.7.1.4.2.1 血清中テゼペルマブ濃度の分析法

表 9 各臨床試験で用いた血清中テゼペルマブ濃度分析法

Study number	Study name / abbreviation	Method	Method Validation Report [a]	Site	Location of Bioanalytical Report
20070620	Study 0620 (Phase 1 SAD)	MET-001847	110196	Amgen	Module 5.3.1.4
20080390	Study 0390 (Phase 1 MAD)	MET-001847	110196	Amgen	Module 5.3.1.4
20101183	Study 1183 (Phase 1 allergen challenge)	ICD 378	112687	[redacted]	Module 5.3.4.2
D5180C00002	Study 0002 (Phase 1 single dose in adolescents)	ICD 378	112687	[redacted]	Module 5.3.1.4
D5180C00003	Japan Study 0003 (Phase 1 SAD in Japan)	ICD 378	112687	[redacted]	Module 5.3.1.4
D5180C00012	PATH-BRIDGE (Phase 1 comparative bioavailability)	ICD 378	112687	[redacted]	Module 5.3.1.4
CD-RI-MEDI9929-1146 (D5180C00001)	PATHWAY (Phase 2b confirmatory dose-ranging)	ICD 378	112687	[redacted]	Module 5.3.1.4
D5180C00007	NAVIGATOR (Phase 3 confirmatory)	ICD 378	112687	[redacted]	Module 5.3.5.1
D5180C00009	SOURCE (Phase 3 supportive efficacy; steroid use)	ICD 378	112687	[redacted]	Module 5.3.5.1
D5180C00013	CASCADE (Phase 2 mechanistic)	ICD 378	112687	[redacted]	Module 5.3.4.2
D5180C00011	PATH-HOME (Phase 3 device functionality)	ICD 378	112687	[redacted]	Module 5.3.5.2
D5180C00019	NOZOMI (Japan long term safety study)	ICD 378	112687	[redacted]	Module 5.3.5.2

[a] Method validation reports (including associated addenda and memos to file) for these methods are provided in Module 5.3.1.4.

Table refers to tezepelumab concentrations in sera.
MAD, Multiple ascending dose; SAD, Single ascending dose.

2.7.1.4.2.2 テゼペルマブに対する ADA 陽性判定に用いた分析法

表 10 各臨床試験で用いたテゼペルマブに対する ADA 分析法

Study number	Study name / abbreviation	Method	Method Validation Report [b]	Site	Location of Bioanalytical Report
20070620	Study 0620 (Phase 1 SAD)	MET-002349	MVR-000329	Amgen	Module 5.3.3.1
20080390	Study 0390 (Phase 1 MAD)	MET-002349	MVR-000329	Amgen	Module 5.3.3.1
20101183	Study 1183 (Phase 1 allergen challenge)	MET-002349	MVR-000329	Amgen	Module 5.3.4.2
D5180C00002	Study 0002 (Phase 1 single dose in adolescents)	MET-002349	MVR-000329	Amgen	Module 5.3.1.4
D5180C00003	Japan Study 0003 (Phase 1 SAD in Japan)	MET-002349	MVR-000329	Amgen	Module 5.3.1.4
D5180C00012	PATH-BRIDGE (Phase 1 comparative bioavailability)	ICDIM 271	RHGJ2 and RLNO2 [a]	[redacted]	Module 5.3.1.4
CD-RI-MEDI9929-1146 (D5180C00001)	PATHWAY (Phase 2b confirmatory dose-ranging)	MET-002349	MVR-000329	Amgen	Module 5.3.1.4
D5180C00007	NAVIGATOR (Phase 3 confirmatory)	ICDIM 271	RHGJ2 and RLNO2 [a]	[redacted]	Module 5.3.5.1
D5180C00009	SOURCE (Phase 3 supportive efficacy; steroid use)	ICDIM 271	RHGJ2 and RLNO2 [a]	[redacted]	Module 5.3.5.1
D5180C00013	CASCADE (Phase 2 mechanistic)	ICDIM 271	RHGJ2 and RLNO2 [a]	[redacted]	Module 5.3.4.2
D5180C00011	PATH-HOME (Phase 3 functionality and performance)	ICDIM 271	RHGJ2 and RLNO2 [a]	[redacted]	Module 5.3.4.2
D5180C00019	NOZOMI (Japan long term safety study)	ICDIM 271	RHGJ2 and RLNO2 [a]	[redacted]	Module 5.3.4.2

[a] RHGJ2 Method Validation Report Reissue; RLNO2 Validation Report Addendum_1.

[b] Method validation reports (including associated addenda and memos to file) for these methods are provided in Module 5.3.1.4.

ADA titre assay was conducted in the NAVIGATOR, CASCADE, PATH-BRIDGE, PATH-HOME, and SOURCE studies.

Table refers to anti-drug antibodies in sera.

ADA, Anti-drug antibody(ies); MAD, Multiple ascending dose; SAD, Single ascending dose.

2.7.1.4.2.3 テゼペルマブに対する nAb 陽性判定に用いた分析法

表 11 各臨床試験で用いたテゼペルマブに対する nAb 分析法

Study number	Study name / abbreviation	Method	Method Validation Report [a]	Site	Location of Bioanalytical Report
20070620	Study 0620 (Phase 1 SAD)	MET-002360	MVR-000330	Amgen	Module 5.3.3.1
20080390	Study 0390 (Phase 1 MAD)	MET-002360	MVR-000330	Amgen	Module 5.3.3.1
20101183	Study 1183 (Phase 1 allergen challenge)	MET-002360	MVR-000330	Amgen	Module 5.3.4.2
D5180C00002	Study 0002 (Phase 1 single dose in adolescents)	MET-002360	MVR-000330	Amgen	Module 5.3.1.4
D5180C00003	Japan Study 0003 (Phase 1 SAD in Japan)	MET-002360	MVR-000330	Amgen	Module 5.3.1.4
D5180C00012	PATH-BRIDGE (Phase 1 comparative bioavailability)	NE	NE	NE	NE
CD-RI-MEDI9929-1146 (D5180C00001)	PATHWAY (Phase 2b Confirmatory dose-ranging)	MET-002360	MVR-000330	Amgen	Module 5.3.1.4
D5180C00007	NAVIGATOR (Phase 3 confirmatory)	ICDIM 272	RNZW2	[redacted]	Module 5.3.5.1
D5180C00009	SOURCE (Phase 3 supportive efficacy; steroid use)	ICDIM 272	RNZW2	[redacted]	Module 5.3.5.1
D5180C00013	CASCADE (Phase 2 mechanistic)	NE	NE	NE	NE
D5180C00011	PATH-HOME (Phase 3 device functionality)	NE	NE	NE	NE
D5180C00019	NOZOMI (Japan long term safety study)	ICDIM 272	RNZW2	[redacted]	Module 5.3.5.1

[a] Method validation reports (including associated addenda and memos to file) for these methods are provided in Module 5.3.1.4.

Table refers to neutralising antibodies in sera.

MAD, Multiple ascending dose; nAb, Neutralising antibody; NE, Not evaluated (ie, method not used in the particular clinical study); SAD, Single ascending dose.

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]

2.7.2　臨床薬理試験
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 7
2.7.2.1 背景及び概観 11
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概要 11
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要 12
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.2.2.1 臨床試験の概要表 13
2.7.2.2.2 各試験の記述的要約 16
2.7.2.2.2.1 健康被験者及び喘息患者における第 I 相臨床薬理試験 16
2.7.2.2.2.1.1 20070620 試験（0620 試験） 16
2.7.2.2.2.1.2 20080390 試験（0390 試験） 16
2.7.2.2.2.1.3 20101183 試験（1183 試験） 17
2.7.2.2.2.1.4 D5180C00002 試験（0002 試験） 18
2.7.2.2.2.1.5 D5180C00003 試験（0003 試験） 19
2.7.2.2.2.1.6 D5180C00012 試験（PATH-BRIDGE 試験） 19
2.7.2.2.2.2 喘息患者における第 II 相及び第 III 相試験 20
2.7.2.2.2.2.1 CD-RI-MEDI9929-1146 試験（PATHWAY 試験） 20
2.7.2.2.2.2.2 D5180C00007 試験（NAVIGATOR 試験） 21
2.7.2.2.2.2.3 D5180C00009 試験（SOURCE 試験） 22
2.7.2.2.2.2.4 D5180C00019 試験（NOZOMI 試験） 23
2.7.2.2.2.3 喘息患者を対象としたその他の試験 24
2.7.2.2.2.3.1 D5180C00013 試験（CASCADE 試験） 24
2.7.2.2.2.3.2 D5180C00011 試験（PATH-HOME 試験） 25
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.2.3.1 テゼペルマブ PK の概要 25
2.7.2.3.1.1 用量比例性 26
2.7.2.3.1.2 吸収 26
2.7.2.3.1.3 分布 26
2.7.2.3.1.4 代謝 26
2.7.2.3.1.5 消失 26
2.7.2.3.2 試験を通しての PK 結果の比較 26
2.7.2.3.2.1 単回投与時の PK 26
2.7.2.3.2.2 反復投与時の PK 32
2.7.2.3.3 母集団 PK 解析 37
2.7.2.3.3.1 母集団 PK 解析の概要 37
2.7.2.3.3.2 共変量の評価 38
2.7.2.3.4 テゼペルマブの PK に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響 42
2.7.2.3.4.1 年齢 43
2.7.2.3.4.2 性別 44

2.7.2.3.4.3 人種及び地域 45
2.7.2.3.4.4 体重及び BMI 47
2.7.2.3.4.5 腎機能障害 51
2.7.2.3.4.6 肝機能障害 52
2.7.2.3.4.7 疾患の状態 52
2.7.2.3.4.8 併用薬 54
2.7.2.3.4.9 喫煙歴 54
2.7.2.3.5 テゼペルマブの PD 作用 54
2.7.2.3.5.1 提唱されているテゼペルマブの作用機序を支持する論文の概観 54
2.7.2.3.5.1.1 TSLP と炎症性サイトカイン 55
2.7.2.3.5.1.2 IL-5、好酸球及び EDN 55
2.7.2.3.5.1.3 IL-13 及び FeNO 56
2.7.2.3.5.2 テゼペルマブ臨床試験で得られた PD データ 56
2.7.2.3.5.2.1 血中好酸球数 56
2.7.2.3.5.2.2 FeNO 59
2.7.2.3.5.2.3 血清総 IgE 62
2.7.2.3.5.2.4 血清中 IL-5 65
2.7.2.3.5.2.5 血清中 IL-13 68
2.7.2.3.5.2.6 血漿中 EDN（CASCADE 試験） 70
2.7.2.3.5.2.7 気管支粘膜下好酸球数（CASCADE 試験） 70
2.7.2.3.5.2.8 青年期における PD データ 74
2.7.2.3.5.2.9 PD の結論 76
2.7.2.3.6 用量－反応関係及び曝露－反応関係 77
2.7.2.3.6.1 複数用量間の用量－反応関係（PATHWAY 試験）及び第 III 相試験の用量設定 77
2.7.2.3.6.2 申請用法用量における曝露－反応関係（NAVIGATOR 試験） 78
2.7.2.3.6.2.1 曝露－反応解析 79
2.7.2.3.6.2.2 体重が反応に及ぼす影響 81
2.7.2.3.6.3 濃度－QTc 関係 84
2.7.2.3.7 薬物相互作用 86
2.7.2.3.7.1 テゼペルマブが薬物相互作用を受ける可能性 86
2.7.2.3.7.2 テゼペルマブが薬物相互作用を及ぼす可能性 86
2.7.2.4 特別な試験 88
2.7.2.5 付録 90
2.7.2.5.1 各治験実施計画書におけるテゼペルマブ投与経路、用法用量及び PK 評価用試料採血時点の要約 90
2.7.2.5.2 PATHWAY 試験における事後 PD 解析 92

表目次

表 1 本項で引用する臨床試験一覧 9
表 2 テゼペルマブの PK、PD 及び免疫原性を評価した臨床試験一覧 14
表 3 テゼペルマブの単回投与時の PK パラメータ（平均［SD］）－0620 試験、0003 試験、PATH-BRIDGE 試験及び 0002 試験 29

表 4 注射部位及び剤形別の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均（%CV）－PATH-BRIDGE 試験 31
表 5 反復投与時のテゼペルマブの PK パラメータ（平均［SD］）－0390 試験及び 1183 試験 34
表 6 母集団 PK 最終モデルのパラメータ 38
表 7 極端な低体重又は高体重の被験者におけるテゼペルマブの定常状態の予測曝露量（平均値） 51
表 8 テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の血中好酸球数（cells/μL）の平均（SD）– NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験及び CASCADE 試験 58
表 9 テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の FeNO（ppb）の平均（SD）– NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験及び CASCADE 試験 61
表 10 テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の血清総 IgE（IU/mL）の平均（SD）– NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験及び CASCADE 試験 64
表 11 テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の血清中 IL-5（pg/mL）の平均（SD）– NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験及び CASCADE 試験 67
表 12 テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の血清中 IL-13（pg/mL）の平均（SD）– NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験及び CASCADE 試験 .. 69
表 13 青年及び全体集団における PD 評価項目のベースラインから EOT への変化量（平均［SD］、NAVIGATOR 試験） 74
表 14 血清中 CRP 濃度（mg/L）のベースライン及び投与後 52 週目の値 (Safety Analysis Set) – NAVIGATOR 試験 88
表 15 試験毎の投与経路、用法用量及び PK 評価用試料採血時点の概要 90

図目次

図 1 健康被験者におけるテゼペルマブ単回投与時の血清中濃度－時間プロファイル（平均+SD、片対数表示、SC［左］、IV［右］）－0620 試験..... 27
図 2 テゼペルマブ 210 mg 単回 SC 投与時の注射部位及び剤形別の C_{max} 及び AUC_{inf} の箱ひげ図－PATH-BRIDGE 試験..... 32
図 3 健康被験者における血清中テゼペルマブ濃度－時間プロファイル（片対数、平均+SD）－0390 試験 33
図 4 試験間の血清中トラフ濃度の比較（平均±SD）－PATHWAY 試験、NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、PATH-HOME 試験及び CASCADE 試験.. 36
図 5 母集団 PK 最終モデルにおける PK パラメータと共変量の相関..... 40
図 6 統計的に有意な共変量がテゼペルマブの曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）に及ぼす影響..... 41

図 7 テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の予測曝露量（年齢によるサブグループ） 44
図 8 テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の予測曝露量（性別によるサブグループ） 45
図 9 テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の予測曝露量（人種によるサブグループ） 47
図 10 テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の予測曝露量（体重の四分位点によるサブグループ） 49
図 11 母集団 PK 最終モデルにより推定したテゼペルマブの共変量調整済み CL（腎機能によるサブグループ） 52
図 12 テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の予測曝露量（ICS 用量レベルによるサブグループ） 53
図 13 NAVIGATOR 試験の FAS における血中好酸球数（cells/μL）のベースラインからの変化量の推移 57
図 14 PATHWAY 試験の ITT 集団における血中好酸球数（cells/μL）のベースラインからの変化量の推移 59
図 15 NAVIGATOR 試験の FAS における FeNO（ppb）のベースラインからの変化量の推移 60
図 16 PATHWAY 試験の ITT 集団における FeNO（ppb）のベースラインからの変化量の推移 62
図 17 NAVIGATOR 試験の FAS における血清総 IgE（IU/mL）のベースラインからの変化量の推移 63
図 18 PATHWAY 試験の ITT 集団における血清総 IgE（IU/mL）のベースラインからの変化量の推移 65
図 19 NAVIGATOR 試験の FAS における血清中 IL-5（pg/mL）のベースラインからの変化量の推移 66
図 20 NAVIGATOR 試験の FAS における血清中 IL-13（pg/mL）のベースラインからの変化量の推移 68
図 21 CASCADE 試験の Evaluable analysis set における血漿中 EDN のベースラインからの変化量の推移（On-Study 期） 70
図 22 共分散分析によるベースラインに対する EOT の比を用いた気道粘膜下の炎症関連細胞に及ぼすテゼペルマブの影響の群間比較（CASCADE 試験、Evaluable Analysis Set） 71
図 23 共分散分析によるベースラインに対する EOT の比を用いた気道粘膜下好酸球数に及ぼすテゼペルマブの影響の群間比較（CASCADE 試験、Evaluable Analysis Set） 72
図 24 青年における気道炎症バイオマーカーのベースラインからの変化量、調整済み平均及び SE – NAVIGATOR 試験 75

図 25 投与 52 週時点の AAER の比、負の二項回帰、$C_{trough,ss}$ の四分位点ごとのフォレストプロット、割り付けられた投与群（FAS） 79
図 26 投与 52 週時点の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、MMRM、$C_{trough,ss}$ の四分位点ごとのフォレストプロット、割り付けられた投与群（FAS） 80
図 27 投与 52 週時点の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と個々の被験者における $C_{trough,ss}$ の散布図及び LOESS 曲線（テゼペルマブ群のみ） 81
図 28 投与 52 週時点の AAER の比、負の二項回帰、体重の四分位点ごとのフォレストプロット、割り付けられた投与群（FAS） 82
図 29 投与 52 週時点の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、MMRM、体重の四分位点ごとのフォレストプロット、割り付けられた投与群（FAS） 83
図 30 投与 52 週時点の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と個々の被験者における体重の散布図及び LOESS 曲線 84
図 31 QTcF 間隔と血清中テゼペルマブ濃度の関係 – 0620 試験 85
図 32 血清中 IL-6 濃度（pg/mL）の推移、ベースラインからの変化量 (FAS、On-Study 期) – NAVIGATOR 試験 87

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
AD	Atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibodies：抗薬物抗体
AI	Autoinjector：オートインジェクター製剤
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
APFS	Accessorised pre-filled syringe：プレフィルドシリンジ製剤
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC to infinity：投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{last}	AUC up to the last measurable concentration：投与後 0 時間から最終濃度測定可能時点までの AUC
AUC_{ss}	AUC at steady state：定常状態における AUC
AUC_{tau}	AUC over the dosing interval：投与間隔の AUC
BAF	Bioaccumulation factor
BMI	Body mass index
$C_{avg,ss}$	Average steady-state concentration：定常状態における平均血清中濃度
CCL17	Chemokine (C-C motif) ligand 17
CI	Confidence interval：信頼区間
CL	Clearance：全身クリアランス
CLcr	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent clearance：見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state：定常状態における最高血清中濃度
$C_{min,ss}$	Trough concentration at steady state：定常状態における血清中トラフ濃度
COVID-19	Coronavirus infectious disease-2019：新型コロナウイルス感染症
CRP	C reactive protein：C 反応性蛋白
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
ECG	Electrocardiogram：心電図
EDN	Eosinophil-derived neurotoxin：好酸球由来ニューロトキシン
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推定糸球体ろ過量（値）
EOT	End of treatment：投与期間終了時点
F	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set：最大解析対象集団
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide：呼気中一酸化窒素濃度
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second：1 秒量
FEIA	Fluorescent enzyme immunoassay：蛍光酵素免疫測定法
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度

略語及び専門用語	用語の説明
ICH	International Council 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
Ig	Immunoglobulin：免疫グロブリン
IL	Interleukin：インターロイキン
ILC2	Group 2 innate lymphoid cell：2 型自然リンパ球
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
ITT	Intent-to-treat
IV	Intravenous(ly)：静脈内（投与）
k_a	Absorption rate constant：吸収速度定数
K_D	Dissociation constant：解離定数
LABA	Long-acting β2-agonist：長時間作用性 β_2 刺激薬
LOESS	Locally estimated scatterplot smoothing
mAb	Monoclonal antibody(ies) ：モノクローナル抗体
MMRM	Mixed model with repeated measures
nAb	Neutralising antibody(ies) ：中和抗体
OCS	Oral corticosteroid：経口コルチコステロイド
PD	Pharmacodynamic(s)：薬力学
PK	Pharmacokinetic(s) ：薬物動態
QW / Q2W / Q4W	Weekly / Every 2 weeks / Every 4 weeks：1 週間ごとに 1 回投与／/2 週間ごとに 1 回投与／4 週間ごとに 1 回投与
QTc	Corrected QT interval：補正式を用いて心拍数に対して補正した QT 間隔
QTcF	QTc corrected by Fridericia’s formula：Fredericia の補正式を用いて心拍数に対して補正した QT 間隔
RBM	Reticular basement membrane
SC	Subcutaneous(ly) ：皮下（投与）
SD	Standard deviation：標準偏差
SE	Standard error：標準誤差
STAT5	Signal transducer and activator of transcription 5：シグナル伝達性転写因子 5
$t_{1/2,z}$	Elimination half-life during terminal phase：終末相消失半減期
Th2	T helper type 2 cells：ヘルパーT2 細胞
t_{max}	Time to maximum observed serum concentration：最高血清中濃度到達時間
TNF-α	Tumour-necrosis factor alpha：腫瘍壊死因子-α
TP	Therapeutic protein
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin：胸腺間質性リンパ球新生因子
TSLPR	Thymic stromal lymphopoietin receptor：胸腺間質性リンパ球新生因子受容体
V-S	Vial-and-syringe：シリンジ注射用バイアル製剤
V_z/F	Apparent volume of distribution during terminal phase：見かけの分布容積

表 1　　本項で引用する臨床試験一覧

Study number	Study name/ abbreviation	Study title	Location in Module 5
20070620	Study 0620 (Phase 1 SAD study)	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 157 in Healthy Subjects and Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis [a]	5.3.3.1
20080390	Study 0390 (Phase 1 MAD study)	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 157 in Healthy Subjects	5.3.3.1
20101183	Study 1183 (Phase 1 allergen challenge study)	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Design, Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 157 in Subjects With Mild Atopic Asthma	5.3.4.2
D5180C00002	Study 0002 (Phase 1 single dose study in adolescents)	A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of MEDI9929 in Adolescents with Mild to Moderate Asthma	5.3.3.2
D5180C00003	Japan Study 0003 (Phase 1 SAD study in Japan)	A Phase 1, Single Centre, Single-blind, Randomized, Placebo-controlled Parallel-group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of MEDI9929 after Administration of Single Ascending Doses in Healthy Male Japanese Subjects	5.3.3.1
D5180C00012	PATH-BRIDGE (Phase 1 comparative bioavailability study)	An Open-label, Randomized, Parallel-group Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tezepelumab Administered Subcutaneously via an Accessorized Pre-filled Syringe (APFS) or Autoinjector (AI) Compared with Vial-and-Syringe in Healthy Adult Subjects	5.3.1.2
CD-RI-MEDI9929-1146 (D5180C00001)	PATHWAY (Phase 2b confirmatory dose-ranging study)	A Phase 2 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adult Subjects with Inadequately Controlled, Severe Asthma	5.3.5.1
D5180C00007	NAVIGATOR (Phase 3 confirmatory study)	A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe Uncontrolled Asthma	5.3.5.1
D5180C00009	SOURCE (Phase 3 supportive efficacy, OCS-reduction study)	A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticosteroid Dependent Asthma	5.3.5.1
D5180C00013	CASCADE (Phase 2 mechanistic study)	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo Controlled Study to Evaluate the Effect of Tezepelumab on Airway Inflammation in Adults with Inadequately Controlled Asthma on Inhaled Corticosteroids and at Least One Additional Asthma Controller	5.3.4.2
D5180C00011	PATH-HOME (Phase 3 device functionality study)	A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group, Functionality, and Performance Study of an Accessorized Pre-filled Syringe and Autoinjector with Home-administered Subcutaneous Tezepelumab in Adolescent and Adult Subjects with Severe Asthma	5.3.5.2

表 1　　本項で引用する臨床試験一覧

Study number	Study name/ abbreviation	Study title	Location in Module 5
D5180C00019	NOZOMI (Japan long term safety study)	A 52-Week, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety of Tezepelumab in Japanese Adults and Adolescents with Inadequately Controlled Severe Asthma	5.3.5.1

[a] For Study 0620, only healthy subject data are considered in this document as data for subjects with atopic dermatitis are not considered relevant to this application.

AI, Autoinjector; AMG, Amgen; APFS, Accessorised pre-filled syringe; MAD, Multiple ascending dose; MEDI, MedImmune; OCS, Oral corticosteroids; SAD, Single ascending dose.

2.7.2.1 背景及び概観

テゼペルマブ（MEDI9929 又は AMG 157）は重症喘息の治療薬として Amgen 社と共同開発しており、Amgen 社がテゼペルマブを製造する。

試験下の疾患の詳細については、現在の治療オプション及びアンメットメディカルニーズと共に、臨床に関する概括評価 2.5.1 項を参照。

テゼペルマブは、TSLP に対するヒト IgG2λ の mAb であり、ヒト TSLP に高親和性で結合し、ヘテロ二量体の TSLP 受容体との相互作用を阻害する（Corren et al 2017、Gauvreau et al 2014）。TSLP は喘息における炎症誘導経路の上流に位置する上皮細胞由来サイトカインであり、喘息に伴う気道炎症の発症及び持続において重要な役割を果たしている。TSLP はバリアとして機能する気道上皮細胞で免疫を制御し、樹状細胞、他の自然免疫細胞及び獲得免疫細胞に作用して、下流の炎症プロセス及び気管支過敏性を誘導する。また、TSLP は気道の構造細胞（線維芽細胞、気道平滑筋細胞等）にも間接的な作用を及ぼすことが明らかになっている（Gauvreau et al 2020）。喘息では、アレルギー性及び非アレルギー性誘因のいずれも TSLP 産生を誘導する。テゼペルマブで TSLP を遮断することにより、炎症に関連する広範囲のバイオマーカー及びサイトカイン（血中好酸球、FeNO、IgE、IL-5 及び IL-13 等）が減少する（Pham et al 2019）。

本項では以下について要約する：

- テゼペルマブの作用機序をサポートするヒト生体試料を用いた試験（2.7.2.1.1 項）
- テゼペルマブの PK、PD 及び免疫原性を検討した臨床試験（2.7.2.2 項）
- 試験を通しての PK 結果の比較（2.7.2.3.2 項）
- テゼペルマブの母集団 PK 解析（2.7.2.3.3 項）
- PK に対する内因性及び外因性要因の影響評価（2.7.2.3.4 項）
- テゼペルマブの PD 評価（2.7.2.3.5 項）
- テゼペルマブの用量／曝露量－反応の相関（2.7.2.3.6 項）
- 薬物相互作用リスク評価（2.7.2.3.7 項）

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概要

テゼペルマブの生化学的及び機能的特性の検討のため、以下のヒト生体試料を用いた *in vitro* 薬理試験を実施した。

- 試験 R20070150：BIAcore 分析で測定したテゼペルマブのヒト及びカニクイザル TSLP に対する K_D は、それぞれ 15.8 pM 及び 32.2 pM であった。テゼペルマブはマウス TSLP には結合しなかった。
- 試験 R20070150：BAF:ヒト TSLPR 増殖アッセイで、テゼペルマブは組換え及び天然のヒト TSLP 誘導活性を抑制し、IC_{50} 値はそれぞれ 37 pM 及び 33 pM であった。複数のドナーより採取した初代ヒト樹状細胞を用いた試験では、組換えヒト TSLP を IC_{50} 値 48～442 pM の範囲で阻害した。
- 試験 R20070415：ヒト TSLP 受容体複合体を発現させた細胞表面への ^{125}I-ヒト TSLP の結合に対する非標識テゼペルマブの阻害を検討した。ヒト TSLP 受容体を発現させた

BAF 細胞への ^{125}I-ヒト TSLP 結合へのテゼペルマブの Ki は 28.7 pM（95% CI：16.0～51.7 pM）であった。

- 試験 R20070151：全血で *ex vivo* 刺激したヒト樹状細胞において、テゼペルマブは TSLP 誘導の STAT5 リン酸化を阻害した。STAT5 リン酸化は、TSLP 誘導シグナルに対して確立された指標である。

以上、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 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。

個々の非臨床薬理試験報告書に関する概要文は 2.6.2 項、概要表は 2.6.3 項参照。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要

第 I 相臨床薬理試験を健康被験者又は喘息患者を対象に 6 試験実施した。

- 0620 試験：ヒトに投与した最初の試験であり、テゼペルマブを SC 又は IV 投与した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験。パート A で健康被験者、パート B で AD 患者を対象とした。本申請にはパート A の健康被験者の結果のみ提示した（2.7.2.2.2.1.1 項）。
- 0390 試験：健康被験者にテゼペルマブを SC 又は IV 投与した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、反復投与試験（2.7.2.2.2.1.2 項）。
- 1183 試験：軽症アトピー型喘息患者にテゼペルマブ（700 mg Q4W）を反復 IV 投与した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復投与試験（2.7.2.2.2.1.3 項）。
- 0002 試験：青年期の軽症から中等症喘息患者にテゼペルマブ（140 mg）を単回 IV 投与した非盲検試験（2.7.2.2.2.1.4 項）。
- 0003 試験：日本人健康男性被験者にテゼペルマブを SC 投与した単盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増単回投与試験（2.7.2.2.2.1.5 項）。
- PATH-BRIDGE 試験：健康成人被験者にテゼペルマブ（210 mg）を APFS 又は AI で SC 投与後の PK と V-S で単回 SC 投与後の PK を比較した非盲検、無作為化、並行群間試験（2.7.2.2.2.1.6 項）。

喘息患者を対象とした第 II 相試験を 1 試験、第 III 相試験を 3 試験実施した。

- PATHWAY 試験：コントロール不良な成人重症喘息患者にテゼペルマブ（70 mg Q4W、210 mg Q4W 及び 280 mg Q2W）を SC 投与した、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、第 II 相試験（2.7.2.2.2.2.1 項）。
- NAVIGATOR 試験：コントロール不良な重症喘息の成人及び青年期患者にテゼペルマブ（210 mg Q4W）を SC 投与した、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 III 相試験（2.7.2.2.2.2.2 項）。
- SOURCE 試験：OCS 依存性喘息成人患者にテゼペルマブ（210 mg Q4W）を SC 投与した、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験（2.7.2.2.2.2.3 項）。

- NOZOMI 試験：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の安全性を評価する 52 週、非盲検、多施設共同試験（2.7.2.2.2.2.4 項）。

喘息患者を対象としたその他の試験を 2 試験実施した。

- CASCADE 試験：コントロール不良な喘息成人患者にテゼペルマブ（210 mg Q4W）を SC 投与し、気道炎症に対する有効性を評価した、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、第 II 相試験（2.7.2.2.2.3.1 項）。
- PATH-HOME 試験：重症喘息の青年期及び成人患者にテゼペルマブ（210 mg Q4W）を APFS 及び AI を使用して自宅で SC 投与した場合の機能及び性能を評価する、無作為化、非盲検、並行群間、第 III 相試験（2.7.2.2.2.3.2 項）。

また臨床薬理評価のサポートとするため以下の追加解析を実施した。

- 健康被験者及び喘息患者における PK 評価、内因性及び外因性要因の PK への影響を評価するため、母集団 PK 解析を 6 つの第 I 相試験（0620 試験［パート A］、0390 試験、1183 試験、0002 試験、0003 試験及び PATH-BRIDGE 試験）、後期第 II 相 PATHWAY 試験及び第 III 相 NAVIGATOR 試験の結果を併合して実施した（2.7.2.3.3 項）。
- NAVIGATOR 試験の結果より推奨用量用法 210 mg Q4W SC 投与のテゼペルマブ曝露量又は体重と有効性の相関関係を解析した（2.7.2.3.6.2 項）。

臨床試験を通しての免疫原性結果の要約、免疫原性のテゼペルマブの PK、PD、有効性及び安全性への影響の評価を要約した ISI は第 5 部 3.5.3 項に示す。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 臨床試験の概要表

本項で記載した臨床試験の概要表を表 2 に示す。

各試験における PK 評価用試料の採取時点の詳細は表 15 に記載した。

表 2　　テゼペルマブの PK、PD 及び免疫原性を評価した臨床試験一覧

Study number (abbreviation)	Study design	Study population	Objectives	Dosage regimen and route of administration	Subjects evaluable for PK [a]
20070620 (Study 0620) [b]	Phase 1; SAD; RD/DB/PC/DE	Adult healthy subjects	Safety, tolerability, immunogenicity, PK, PD	2.1, 7, 21, 70, 210, 420 mg SC; 210, 700 mg IV single dose	48
20080390 (Study 0390)	Phase 1; MAD; RD/DB/PC/DE	Adult healthy subjects	Safety, tolerability, PK, immunogenicity	35, 105, 210 mg SC Q4W × 3; 210 mg SC Q2W × 6; 210 mg SC QW × 12; 700 mg IV Q4W × 3	37
20101183 (Study 1183)	Phase 1; RD/DB/PC	Adult subjects with mild atopic asthma	Late asthmatic response, safety, tolerability, immunogenicity, PK, PD	700 mg IV Q4W × 3	16
D5180C00002 (Study 0002)	Phase 1; OL	Adolescent subjects with mild to moderate asthma	PK, safety, tolerability, immunogenicity, lung function	140 mg single dose SC	21
D5180C00003 (Japan Study 0003)	Phase 1; SAD; RD/SB/PC/DE	Japanese adult male healthy subjects	Safety, tolerability, PK, immunogenicity	35, 105, 280 mg single dose SC	18
D5180C00012 (PATH-BRIDGE)	Phase 1; RD/OL	Adult healthy subjects	PK comparability, immunogenicity, safety, and tolerability following SC administration with APFS, AI, and vial-and-syringe	210 mg single dose SC	313
CD-RI-MEDI9929-1146/D5180C00001 (PATHWAY)	Phase 2b; RD/DB/PC	Adult subjects with severe, inadequately controlled asthma	Efficacy, safety, PK, immunogenicity, PD	70, 210 mg Q4W; 280 mg Q2W SC for 52 weeks	393
D5180C00007 (NAVIGATOR)	Phase 3; RD/DB/PC	Adult and adolescent subjects with severe uncontrolled asthma	Efficacy, safety, PK, immunogenicity, PD	210 mg Q4W SC for 52 weeks	526
D5180C00009 (SOURCE)	Phase 3; RD/DB/PC	Adult subjects with OCS-dependent asthma	Efficacy, safety, PK, immunogenicity, PD	210 mg Q4W SC for 48 weeks	73

表 2　　テゼペルマブの PK、PD 及び免疫原性を評価した臨床試験一覧

Study number (abbreviation)	Study design	Study population	Objectives	Dosage regimen and route of administration	Subjects evaluable for PK [a]
D5180C00013 (CASCADE)	Phase 2; RD/DB/PC	Adult subjects with inadequately controlled asthma on ICS and at least one additional asthma controller	Efficacy, safety, tolerability, PK, immunogenicity, PD	210 mg Q4W SC for 28 weeks	59
D5180C00011 (PATH-HOME)	Phase 3;RD/OL	Adult and adolescent subjects with severe asthma	Success of administration, functional testing of device (APFS and AI), efficacy, safety, PK, immunogenicity	210 mg Q4W SC for 24 weeks	111
D5180C00019 (NOZOMI)	Phase 3;OL	Japanese adult and adolescent subjects with severe inadequately controlled asthma	Safety, tolerability, PK, immunogenicity	210 mg Q4W SC for 52 weeks	65

[a] Tezepelumab treatment groups.

[b] For Study 0620, only healthy subject data (Study Part A) are considered in this document; data for subjects with atopic dermatitis (Study Part B) are not considered relevant to this application.

AI, Autoinjector; APFS, Accessorised pre-filled syringe; CSR, Clinical Study Report; DB, Double blind; DE, Dose escalation; ICS, Inhaled corticosteroid; IV, Intravenous; MAD, Multiple ascending dose; OCS, Oral corticosteroid; OL, Open label; PC, Placebo controlled; PD, Pharmacodynamic; PK, Pharmacokinetic; QW, Weekly; Q2W, Every 2 weeks; Q4W, Every 4 weeks; RD, Randomised; SAD, Single ascending dose; SB, Single blind; SC, Subcutaneous.

Source:. Subjects evaluable for PK taken from Table 14-1.2 in the Study 0620 CSR in Module 5.3.3.1, Table 14-2.1 in the Study 0390 CSR in Module 5.3.3.1, Table 14.1.2.1 in the Study 1183 CSR in Module 5.3.4.2, Table 14.1.1 in the Study 0002 CSR in Module 5.3.3.2, Table 11.1.3 in the Japan Study 0003 CSR in Module 5.3.3.1, Table 14.1.1 in the PATH-BRIDGE CSR in Module 5.3.1.2, Table 14.2_7 in the PATHWAY CSR in Module 5.3.5.1, Table 14.1.10 in the NAVIGATOR CSR in Module 5.3.5.1, Table 14.1.9 in the SOURCE CSR in Module 5.3.5.1, Table 14.1.9 in the CASCADE CSR in Module 5.3.4.2, and Table 14.1.5 in the PATH-HOME CSR in Module 5.3.5.2. Other study design information collated from various sources in individual study CSRs.

2.7.2.2.2 各試験の記述的要約

個々の試験結果の PK、PD 及び免疫原性に関する要約を以下に示す。有効性及び安全性の詳細はそれぞれ臨床的有効性 2.7.3 及び臨床的安全性 2.7.4 を参照のこと。

2.7.2.2.2.1 健康被験者及び喘息患者における第 I 相臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1.1 20070620 試験（0620 試験）

標題：健康被験者及び中等症から重症 AD 患者を対象に、テゼペルマブの安全性、忍容性、PK、及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験

目的：

主要目的：健康被験者（パート A）及び中等症から重症 AD 患者（パート B）にテゼペルマブ単回 SC 又は IV 投与後の安全性、忍容性及び免疫原性の評価。

AD 患者を対象としたパート B は本申請に関連しないため、以降記載せず。

副次的目的（抜粋）：健康被験者にテゼペルマブ単回 SC 又は IV 投与後の PK 評価。

試験デザイン：

本試験は最初にヒトへ投与した試験であり、健康被験者を対象に実施した。コホート 1 に登録された最初の 2 例をテゼペルマブ群又はプラセボ群に 1:1 に無作為割付けし、引き続きこのコホートの被験者を 5:1 に無作為割付けした。コホート 2～8 では被験者をテゼペルマブ又はプラセボに 6:2 に無作為割付けした。被験者にテゼペルマブを単回 SC 又は IV 投与した（SC 用量：2.1、7、21、70、210 又は 420 mg、IV 用量：210 又は 700 mg）。Day 113 まで PK 評価用試料を採取した（表 15）。

PK 結果：

単回 SC 及び IV 投与後の PK 結果はテゼペルマブ投与の計 48 例から得られた。血清中テゼペルマブ濃度推移は線形性を示し、曝露量は検討用量を通して用量比例的に増加した。単回 SC 投与後の検討用量における t_{max} は 81～237 時間（約 3～10 日）であった。210 mg 単回 SC 及び IV 投与後の AUC_{inf} 平均値の比較から SC 投与後の絶対バイオアベイラビリティは 81%と算出された。検討用量における単回 SC 及び IV 投与後の $t_{1/2,z}$ の平均値は 19.9～25.7 日であった。

免疫原性結果：

テゼペルマブ群で ADA 陽性を示した被験者はなかった（0/48 例）。プラセボ群では 2/15 例（13%）が ADA 陽性を示し、1 例はベースライン及びベースライン後に陽性、1 例はベースライン後のみ陽性であった。この 2 例はいずれの測定時点でも nAb 陰性であった。詳細は第 5 部 3.5.3 項の ISI を参照。

2.7.2.2.2.1.2 20080390 試験（0390 試験）

標題：健康被験者を対象としたテゼペルマブの安全性、忍容性及び PK を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、反復投与試験

目的：

主要目的：健康被験者にテゼペルマブ反復投与後の安全性、忍容性及び免疫原性の評価。

副次的目的（抜粋）：健康被験者にテゼペルマブ反復投与後の PK 評価。

試験デザイン：

本試験は 1 コホート健康被験者 8 例で 5 用量の SC コホート（35 mg、105 mg、210 mg を Q4W で計 3 回投与、210 mg を Q2W で計 6 回投与、210 mg を QW で計 12 回投与）及び 1 用量の IV コホート（700 mg を Q4W で計 3 回投与）から成り、各コホートの被験者をテゼペルマブ群又はプラセボ群に 3:1 に無作為割付けした。Dose Level Review Team で検討用量の安全性及び忍容性を確認して用量漸増した。被験者を Day 169 まで追跡調査し、PK 評価用試料を Day 169 まで採取した（表 15）。

PK 結果：

反復 SC 及び IV 投与後の PK 結果はテゼペルマブ投与の計 37 例から得られた。テゼペルマブ反復投与後の PK は線形であり、700 mg 単回 IV 及び 35～210 mg 単回 SC 投与後の PK からの推定と良く一致した。Q4W 群の AUCtau から算出した累積係数の平均値は 1.36～1.72 であった。C_{max} から算出した累積係数の平均値は、210 mg SC 投与の Q4W 群、Q2W 群及び QW 群でそれぞれ 1.58、2.68 及び 6.50 であった。

免疫原性結果：

テゼペルマブ投与（37 例）のうち 210 mg Q2W 投与の 1 例（1/37 例、3%）がベースラインで ADA 陽性を示したが、この被験者はその後の全測定時点でいずれも ADA 陰性であった。プラセボ群で ADA 陽性の被験者はいなかった（0/12 例）。ベースライン後の測定時点で全被験者 49 例の ADA は陰性であった。また試験中に nAb 陽性を示した被験者はいなかった。詳細は第 5 部 3.5.3 項の ISI を参照。

2.7.2.2.2.1.3　20101183 試験（1183 試験）

標題：軽症アトピー型喘息患者を対象に、テゼペルマブの安全性、忍容性、PK、及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復投与試験

目的：

主要目的：軽症アトピー型喘息患者にテゼペルマブ反復投与時のアレルゲン吸入後の遅発型喘息反応の評価。

副次的目的（抜粋）：

・軽症アトピー型喘息患者にテゼペルマブ反復投与後の PK 評価。

・軽症アトピー型喘息患者にテゼペルマブ反復投与後の安全性、忍容性及び免疫原性の評価。

・軽症アトピー型喘息患者にテゼペルマブ反復投与時のアレルゲン吸入後の即時型喘息反応の評価。

試験デザイン：

本試験では、非喫煙の軽症アトピー型喘息成人患者で喘息治療が短時間作用型 β2 刺激薬（週 2 回未満）のみの患者を組み入れた。テゼペルマブ 700 mg IV 又はプラセボ Q4W 計 3 回投与に患者を 1:1 で無作為割付けした。試験を通して規定時点に患者にメタコリン噴霧及びアレルゲン吸入を実施した。PK 評価用試料を Day 169 まで採取した（表 15）。

PK 結果：

PK 結果はテゼペルマブ投与の計 16 例から得られた。初回及び 3 回投与後の C_{max} はそれぞれ 262 [73] μg/mL（平均値 [SD]）及び 325[81] μg/mL、AUC_{tau} はそれぞれ 2730 [700] day*μg/mL 及び

4420 [1250] day*µg/mL であった。3 回投与後の $t_{1/2,z}$ は 28.0 [4.2]日であり、C_{max} 及び AUC_{tau} から算出した累積係数の平均値はそれぞれ 1.31 及び 1.64 であった。PK 結果は反復投与試験（0390 試験）及び単回投与試験（620 試験）における 700 mg IV 投与群の結果と一致した。

PD 結果：

Day 42 及び 84 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（アレルゲン吸入後 3～7 時間）及び即時型喘息反応（アレルゲン吸入後 0～2 時間）の抑制が示された。またテゼペルマブは、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 の増加をプラセボ群に比べ抑制した。

免疫原性結果：

テゼペルマブ群で ADA 陽性を示した被験者はなかった（0/16 例）。プラセボ群ではベースライン後に 1/15 例（7%）が ADA 陽性を示したが、一過性であり中和活性は認められなかった。詳細は第 5 部 3.5.3 項の ISI を参照。

2.7.2.2.2.1.4 D5180C00002 試験（0002 試験）

標題：青年期の軽症から中等症喘息患者を対象に、テゼペルマブの PK を評価する非盲検第 I 相試験

目的：

主要目的：青年期の軽症から中等症喘息患者にテゼペルマブ 140 mg 単回 SC 投与後の PK 評価。

副次的目的（抜粋）：テゼペルマブの免疫原性評価。

試験デザイン：

本試験では、喘息管理薬の日常使用が必要な青年期（12 歳以上 18 歳未満）の軽症から中等症喘息患者を組み入れた。全ての患者にテゼペルマブ 140 mg を単回 SC 投与し、PK 及び安全性を 12 週間評価した。PK 評価用試料を Day 1（投与前）、2、4、7、11、15、22、29、43、57 及び 85 に採取した。

PK 結果：

PK 結果はテゼペルマブ投与の計 21 例から得られた。テゼペルマブ SC 投与後の吸収は緩やかで t_{max} は投与後 4～6 日であった。C_{max} は 24.0 ± 6.59 µg/mL（平均値 ± SD）、CL/F は 0.159 ± 0.0443 L/day、$t_{1/2,z}$ は 25.3 ± 4.70 日であった。Day 28 以降の血清中テゼペルマブ濃度は 12～14 歳の投与群（コホート 1）の方が 15～17 歳の投与群（コホート 2）に比べてわずかに高かった。この曝露量の違いの要因の一部は体重差によるものと考えられた。全般的に年齢群間の PK パラメータの違いは小さかった。

免疫原性結果：

テゼペルマブ群の 1/21 例（5%）がベースラインで ADA 陽性を示し、ベースライン後も継続して ADA 陽性であった。この被験者で nAb は検出されなかった。ADA 陽性被験者と他の被験者（ADA 陰性）の PK は同様であり、ADA は PK に影響しなかった。詳細は第 5 部 3.5.3 項の ISI を参照。

2.7.2.2.2.1.5 D5180C00003 試験（0003 試験）

標題：日本人健康男性被験者を対象に用量漸増法でテゼペルマブを単回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、及び免疫原性を評価する単施設、単盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、第 I 相試験

目的：

主要目的：日本人健康男性被験者にテゼペルマブを単回 SC 投与時の安全性及び忍容性評価。

副次的目的（抜粋）：日本人健康男性被験者におけるテゼペルマブの PK 及び免疫原性評価。

試験デザイン：

本試験では、20～45 歳の日本人健康男性被験者を組み入れた。十分な安全性モニタリングの元に被験者の安全性を確保しながら用量を漸増するデザインとした。最大 3 コホートで各コホートには最大 8 例参加した。被験者をテゼペルマブ（35、105 及び 280 mg 単回 SC 投与）又はプラセボに 3:1 で無作為割付けした。各被験者は 1 コホートのみに参加した。被験者にテゼペルマブ又はプラセボを Day 1 に単回 SC 投与し、その後試験期間を通して安全性モニタリング及び PK 評価用の採血を実施した。追跡調査を投与後 84 日間（コホート 1 及び 2）又は 112 日間（コホート 3）実施。PK 評価用試料を Day 1（投与前 3 時間以内、投与後 4 時間及び 8 時間）、2、3、4、5、6、8、11、15、22、29、43、57、71、85 及び 113 に採取した。

PK 結果：

PK 結果はテゼペルマブ投与の計 18 例（各コホート 6 例）から得られた。280 mg 投与群の 1 例は曝露量が他被験者の 1/5 程度とテゼペルマブ曝露量の個体間変動の範疇を超える値であったため、PK 結果の要約から除外した。

血清中テゼペルマブ濃度は 35～280 mg の単回 SC 投与で用量比例的に増加した。日本人被験者における PK パラメータは他の IgG 抗体と同様であり、t_{max}（中央値）は 7～10 日、CL/F、V_z/F 及び $t_{1/2,z}$ の平均値は、それぞれ 150～175 mL/day、5.5～6.0 L 及び 24～26 日であった。本試験以前に実施した非日本人被験者の臨床試験結果と比較し、用量で標準化した C_{max} 及び AUC は日本人被験者の方が 30%～60%高かったが、これは日本人被験者の体重が低いためと考えられる。

免疫原性結果：

テゼペルマブ群（0/18 例）及びプラセボ群（0/6 例）のいずれも全ての測定時点で ADA 陽性を示した被験者はなかった。詳細は第 5 部 3.5.3 項の ISI を参照。

2.7.2.2.2.1.6 D5180C00012 試験（PATH-BRIDGE 試験）

標題：健康成人被験者にテゼペルマブを APFS 又は AI で SC 投与したときの PK を V-S で SC 投与したときと比較して評価した非盲検、無作為化、並行群間比較試験

目的：

主要目的：テゼペルマブ 210 mg を 3 剤形（V-S、APFS、AI）で単回 SC 投与後の曝露量比較。

副次的目的（抜粋）：テゼペルマブ 210 mg を 3 剤形（V-S、APFS、AI）で単回 SC 投与後の免疫原性評価。

試験デザイン：

本試験では、健康成人被験者を組み入れた。テゼペルマブ 210 mg を 3 剤形（V-S、APFS、AI）で腹部、大腿部、又は上腕部に SC 投与した。3 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）で 3 剤形（V-S、APFS、AI）及び 3 注射部位（腹部、大腿部、上腕部）の 9 通りの組み合わせで均等に無作為割付けした。PK 評価用試料は Day 1（投与直前）、2、4、5、6、7、8、10、12、15、22、29、43、57、71、85、99 及び 113 に採取した。

PK 結果：

計 315 例が無作為割付けされ、313 例が PK 評価可能であった（V-S 群 103 例、APFS 群 105 例、AI 群 105 例）。3 剤形（V-S、APFS、AI）で単回 SC 投与後、血清中テゼペルマブ濃度は C_{max} に投与後 5～6 日（t_{max} の中央値）で到達し、その後対数的に減少し、$t_{1/2,z}$ の平均値は約 29 日であった。生物学的同等性の基準に従い 3 剤形間で C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} を比較した結果、3 剤形の PK は同等であった。3 剤形の血清中テゼペルマブ濃度推移及び PK パラメータは、体重区分及び注射部位に関わらず同様であった。結果の詳細は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.1 項参照。

免疫原性結果：

投与後の ADA 発現は、V-S 群で 3/103 例（2.9%）、APFS 群で 1/105 例（1.0%）、AI 群で 0/105 例（0%）であった。ADA の PK への明らかな影響は認められず、また ADA 陽性被験者で注射部位反応の報告はなかった。詳細は第 5 部 3.5.3 項の ISI を参照。

2.7.2.2.2.2 喘息患者における第 II 相及び第 III 相試験

2.7.2.2.2.2.1 CD-RI-MEDI9929-1146 試験（PATHWAY 試験）

標題：コントロール不良な成人重症喘息患者を対象としたテゼペルマブの有効性及び安全性を評価する、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、第 II 相試験

目的：

主要目的：コントロール不良な成人重症喘息患者において、喘息増悪に対する 3 用量のテゼペルマブの効果の評価。

副次的目的（抜粋）：

- 以降の試験で用いるテゼペルマブの至適用量及び用法決定。
- テゼペルマブの PK 及び免疫原性評価。
- テゼペルマブのバイオマーカーに対する PD 評価。

試験デザイン：

本試験では中用量又は高用量 ICS 及び 1 種類以上の喘息長期管理薬の投与を受けているコントロール不良な成人重症喘息患者を組み入れた。患者をテゼペルマブ SC 投与 3 用量（70 mg Q4W、210 mg Q4W、280 mg Q2W）又はプラセボ Q2W に 1:1:1:1 で無作為割付けし、5 週間のスクリーニング／導入期間後、52 週間の投与及び 12 週間の追跡調査を実施した。PK 評価用試料を Day 1、Week 4、12、20、28、40、52 及び 64 に採取した（Week 52 及び 64 以外は投与前）。

米国 1 実施施設の 34 例は GCP 不遵守の疑いがあり、全解析（含む PK 解析）から除外した。34 例除外は試験の結論に影響しなかった。

PK 結果：

無作為割付けされた計 550 例（テゼペルマブ 70 mg Q4W 群 138 例、210 mg Q4W 群 137 例、280 mg Q2W 群 137 例、プラセボ群 138 例）を解析対象とした。PK はテゼペルマブ投与の計 393

例（70 mg Q4W 群 133 例、210 mg Q4W 群 128 例、280 mg Q2W 群 132 例）で評価可能であった。

テゼペルマブ 70 mg Q4W、210 mg Q4W、280 mg Q2W の SC 反復投与後、平均血清中トラフ濃度は時間経過に従い増加し、Week 12 までに定常状態に到達した。テゼペルマブの PK は 3 用量を通して線形性を示した。Week 4 と Week 52 の血清中トラフ濃度の比から算出した累積係数の平均値は 1.65～1.8 であった。

PD 結果：

探索的バイオマーカー解析において、テゼペルマブ投与により血中好酸球数及び FeNO の大幅で継続的な低下、血清総 IgE 値の漸進的な減少が認められた。血中好酸球数及び FeNO の低下は Week 4（最初の評価時点）で認められ、52 週間の試験期間を通して低下が維持された。更に事後解析の結果、テゼペルマブ投与により血清中 IL-5 及び IL-13 濃度の低下が Week 4 で認められ、52 週間を通して低下が維持された（第 5 部 3.5.1 項の PATHWAY 事後解析 Appendix 2.7.2.5 の Table A2.1 及び Table A2.2 並びに Figure A2.1 及び Figure A2.3 参照）。PD 結果の詳細は 2.7.2.3.5.2 項参照。

免疫原性結果：

ベースライン後に ADA 陽性を示した患者は、プラセボ群、テゼペルマブ 70 mg Q4W 群、210 mg Q4W 群及び 280 mg Q2W 群でそれぞれ 13/138 例（9.4%）、5/137 例（3.6%）、1/132 例（0.8%）及び 3/133 例（2.3%）であった。ADA 陽性試料で nAb が検出された試料はなかった。ADA 陽性患者におけるテゼペルマブ PK に ADA の影響はないと考えられた。詳細は第 5 部 3.5.3 項の ISI を参照。

2.7.2.2.2.2.2 D5180C00007 試験（NAVIGATOR 試験）

標題：コントロール不良な重症喘息の成人及び青年期患者を対象にテゼペルマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 III 相試験

目的：

主要目的：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けるテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与の喘息増悪への効果のプラセボとの比較評価。

副次的目的（抜粋）：

- テゼペルマブの PK 及び免疫原性評価。
- テゼペルマブのバイオマーカーに対する PD 評価。

試験デザイン：

本試験では、中用量又は高用量 ICS に加え 1 剤以上の追加的な喘息長期管理薬（OCS を併用又は非併用）を投与しているにも関わらず、喘息増悪歴のある重症喘息を有する成人（18 歳以上）及び青年期（12 歳以上 18 歳未満）の患者を組み入れた。患者をテゼペルマブ 210 mg 群又はプラセボ群に無作為割付けした。PK 評価用試料を Day 1、Week 4、12、24、36、52 及び 64 に採取した（Week 52 及び 64 以外は投与前）。

PK 結果：

PK 解析対象は計 526 例であり、テゼペルマブが投与され、初回投与後の少なくとも 1 試料で血清中テゼペルマブ濃度が定量可能であった患者とした。テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与後の平均血清中トラフ濃度は投与回数と共に増加し、Week 12 までに定常状態に達した。Week 4、

12、24、36 及び 52（EOT）における平均血清中トラフ濃度は、それぞれ 11.5、20.7、22.5、21.9 及び 22.6 µg/mL であった。平均血清中トラフ濃度は、青年期患者の方が成人患者より平均体重が軽いために高く、成人患者では 18 歳以上 65 歳未満と 65 歳以上の患者で同程度であった。Week 52 における平均血清中トラフ濃度は、青年期、18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上の患者でそれぞれ 27.9、21.8 及び 23.8 µg/mL であった。

PD 結果：

テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与により、プラセボと比較して、血中好酸球数、FeNO、血清中 IL-5 濃度及び血清中 IL-13 濃度のベースラインからの低下が投与 2 週目までに認められ、この低下は 52 週間維持された。またテゼペルマブ投与により血清総 IgE 値は継続的に低下し、試験期間を通して低下した。PD 結果の詳細は 2.7.2.3.5.2 項参照。

免疫原性結果：

ADA 発現率（投与後に ADA 陽性となった患者の比率）は低かった。全集団において、投与後に ADA 陽性となった患者はテゼペルマブ群で 10/522 例（1.9%）、プラセボ群で 20/523 例（3.8%）であった。いずれかの測定時点で ADA 陽性を示した患者はテゼペルマブ群で計 26 例おり、この内 15 例はベースラインのみ陽性、7 例は一過性陽性、4 例は持続性陽性であった。ADA 持続性陽性の患者はいずれも散発的な ADA 陽性反応であり、継続した ADA 陽性反応を示した患者はいなかった。nAb はテゼペルマブ群及びプラセボ群の各 1 例で検出された。

テゼペルマブ群及びプラセボ群のいずれも、ADA 抗体価最大値の中央値は試験期間を通して低かった（テゼペルマブ群 67.20、プラセボ群 134.40：ADA 測定の検出限界値 67.20）。投与後に ADA 陽性となった患者における ADA 抗体価最大値の中央値は各群で 100.80 であった。

青年期患者ではいずれの群でも投与後に ADA 陽性となった患者及び nAb が検出された患者はいなかった。PK、PD、有効性及び安全性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。

詳細は第 5 部 3.5.3 項の ISI を参照。

なお日本人患者集団では、投与後に ADA 陽性となった患者は、テゼペルマブ群で 2/58 例（3.4%）、プラセボ群で 1/39 例（2.6%）であった。いずれかの測定時点で ADA 陽性を示した患者はテゼペルマブ群で計 4 例おり、この内 2 例はベースラインのみ陽性、一過性陽性及び持続性陽性が各 1 例であった。nAb はテゼペルマブ群の 1 例で検出され、プラセボ群では検出されなかった。

2.7.2.2.2.2.3　D5180C00009 試験（SOURCE 試験）

標題：OCS 依存性喘息成人患者を対象とした OCS の減量におけるテゼペルマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験

目的：

主要目的：高用量 ICS + LABA 併用に上乗せして OCS による維持療法を必要とする喘息患者の OCS 維持量の減量におけるテゼペルマブの効果のプラセボとの比較評価。

副次的目的（抜粋）：

・テゼペルマブの PK 及び免疫原性評価。

・テゼペルマブのバイオマーカーに対する PD 評価。

試験デザイン：

本試験では、他の喘息管理薬／喘息コントロール薬の使用有無に関わらず、高用量 ICS + LABA 併用に上乗せして OCS による維持療法を必要とする成人喘息患者を組み入れた。患者をテゼペルマブ 210 mg 群又はプラセボ群に無作為割付けし、2 週間のスクリーニング／導入期間、続けて最大 8 週間の OCS 最適化期間、48 週間の投与期間（OCS 減量期間を含む）、12 週間の追跡期間で試験を実施した。PK 評価用試料を Day 1、Week 4、12、24、40、48 及び 60 に採取した（Week 48 及び 60 を除き投与前）。

PK 結果：

PK 解析対象は計 73 例であり、テゼペルマブ投与後に少なくとも 1 時点で血清中テゼペルマブ濃度を定量可能であった患者を対象とした。平均血清中トラフ濃度は投与回数と共に増加し、投与 12 週目までに定常状態に達した。Week 4、12、24、40 及び 48 における平均血清中トラフ濃度は、それぞれ 11.2、20.0、21.3、21.8 及び 20.2 µg/mL であった。

PD 結果：

テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与により、プラセボと比較して、血中好酸球数、FeNO、血清中 IL-5 濃度及び血清中 IL-13 濃度のベースラインからの低下が投与 4 週間目までに認められ、この低下は 48 週間維持された。またテゼペルマブ投与により血清総 IgE 値は継続的に低下し、試験期間を通して低下した。本試験の PD 結果詳細は 2.7.2.3.5.2 項参照。

免疫原性結果：

ADA 発現率は低く、テゼペルマブ群で 1/73 例（1.4%）、プラセボ群で 0/76 例（0%）であった。いずれの群でも nAb 陽性の患者はいなかった。PK 及び安全性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。詳細は第 5 部 3.5.3 項の ISI を参照。

2.7.2.2.2.2.4　D5180C00019 試験（NOZOMI 試験）

標題：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の安全性を評価する 52 週、非盲検、多施設共同試験

目的：

主要目的：テゼペルマブの安全性及び忍容性評価。

探索的目的（抜粋）：

・テゼペルマブの PK 及び免疫原性評価。

試験デザイン：

本試験では、コントロール不良な重症喘息の成人及び青年期日本人患者を組み入れ、患者にテゼペルマブ 210 mg を Q4W で 52 週間 SC 投与した。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、及び投与後 12 週間の追跡調査期間で構成され、Day 182 までのデータ（以下、6 カ月 DCO）で中間解析を実施した。PK 評価用試料を Day 1、Week 24、52 及び 64 に採取した（Week 52 及び 64 を除き投与前）。

PK 結果：

PK 解析対象は計 65 例であり、テゼペルマブ投与後に少なくとも 1 時点で血清中テゼペルマブ濃度を定量可能であった患者を対象とした。6 カ月 DCO の時点で、血清中トラフ濃度の算術平均値（SD）は 25.5（8.61）µg/mL（n = 59）であった。

免疫原性結果：

ベースラインでは 65 例中 3 例（4.6%）が ADA 陽性であったが、6 カ月 DCO の時点でテゼペルマブ投与後に ADA 陽性となった患者はいなかった。詳細は第 5 部 3.5.1 項の NOZOMI 試験の治験総括報告書（中間解析）を参照。

2.7.2.2.2.3 喘息患者を対象としたその他の試験

2.7.2.2.2.3.1 D5180C00013 試験（CASCADE 試験）

標題：OSC 及び 1 剤以上の喘息長期管理薬を追加している喘息コントロール不良な喘息の成人患者における気道炎症に対するテゼペルマブの有効性を評価する第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

目的：

主要目的：テゼペルマブの気道抗炎症効果の評価。

副次的目的（抜粋）：テゼペルマブの PK、PD 及び免疫原性評価。

試験デザイン：

本試験では、維持療法の OCS 使用有無に関わらず、中用量又は高用量 ICS に加え、1 剤以上の喘息長期管理薬が追加投与されているコントロール不良の成人喘息患者を組み入れた。患者をテゼペルマブ 210 mg 群又はプラセボ群に 1:1 で無作為割付けし、4 週間のスクリーニング／導入期間後、28 週間の投与期間（COVID-19 パンデミックにより 4～24 週間の延長あり）、12 週間の追跡調査期間で試験を実施した。PK 評価用試料を Day 1、Week 12、28/EOT 及び 40（追跡調査期間の最後）に採取した（Week 28 及び 40 を除き投与前）。

PK 結果：

計 59 例にテゼペルマブが投与され、いずれの患者も PK 評価可能であった。平均血清中トラフ濃度は Week 12（22.5 µg/mL）と EOT（24.5 µg/mL）で同程度であった。

PD 結果：

本試験の主要評価変数は、気管支生検標本の気道粘膜下炎症細胞（好酸球、好中球、T 細胞、及び肥満細胞）の細胞数／mm^2 のベースラインから EOT までの変化（比率）であった。

気道粘膜下好酸球は、テゼペルマブ群で 89%減少し（EOT のベースラインに対する比：0.11、90% CI：0.06～0.21）、プラセボ群の 25%減少（EOT のベースラインに対する比：0.75、90% CI：0.41～ 1.38）と比較して減少率が高く、テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与により気道炎症の抑制が認められた。これは気道粘膜下好酸球がベースラインから EOT までプラセボ比較で 6.7 倍低下したことを示す（幾何最小二乗平均値の比：0.15、90% CI：0.06～0.35）。テゼペルマブによる、気道粘膜下好中球、CD3+T 細胞、CD4+T 細胞、トリプターゼ+肥満細胞、キマーゼ+肥満細胞、網状基底膜の肥厚及び気道上皮の完全性に検出可能な影響はなかった。

気道粘膜下好酸球の減少は、ベースラインの血中好酸球数、FeNO、血清総 IgE 値、アレルギー／非アレルギー状態、IL-5 濃度、IL-13 濃度に関わらず認められた。また、テゼペルマブ投与により、血中好酸球数、FeNO、血清総 IgE 値、IL-5 濃度、IL-13 濃度及び EDN（好酸球活性化マーカー）は減少した。

免疫原性結果：

投与後に ADA 陽性となった患者はテゼペルマブ群で 0/59 例（0%）、プラセボ群では 2/55 例（3.6%）であった。詳細は第 5 部 3.5.3 項の ISI を参照。

2.7.2.2.2.3.2 D5180C00011 試験（PATH-HOME 試験）

標題：重症喘息の青年期及び成人患者を対象とした、APFS 及び AI を使用してテゼペルマブを自宅で SC 投与した場合の機能性及び性能を評価する、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間試験

目的：

主要目的：実施医療機関及び自宅で APFS 又は AI を使用したテゼペルマブ 210 mg SC 投与の成功を評価。

副次的及び探索的目的：

・APFS 及び AI の機能性及び性能評価。

・実施医療機関及び自宅で APFS 又は AI より投与したテゼペルマブの PK 及び免疫原性評価。

試験デザイン：

本試験では重症喘息の青年期及び成人患者を組み入れた。全ての患者にテゼペルマブ 210 mg を Q4W で APFS 又は AI より SC 投与した。2 週間のスクリーニング／導入期間後、24 週間の投与及び 12 週間の追跡調査を実施した。PK 評価用試料を Day 1（投与前）、Week 4（投与前）、20（投与前）、24 及び 36 に採取した。

PK 結果：

テゼペルマブの PK 解析対象は、計 216 例（APFS 群 111 例、AI 群 105 例）であり、テゼペルマブ投与後の血清中テゼペルマブ濃度が 1 時点以上で定量可能であった患者を対象とした。APFS 群及び AI 群の血清中テゼペルマブ濃度の平均値はいずれの時点でも同程度であった。Week 4、20、24（EOT）及び 36（追跡期間）における平均血清中テゼペルマブ濃度は、APFS 群でそれぞれ 12.0、21.9、22.2 及び 2.65 µg/mL、AI 群でそれぞれ 11.8、23.0、22.3 及び 2.92 µg/mL であった。

免疫原性結果：

ADA 発現率（投与後に ADA 陽性の患者比率）は低く、APFS 群で 2/111 例（1.8%）、AI 群で 8/105 例（7.6%）であった。全般的にテゼペルマブに対する ADA 抗体価は APFS 群及び AI 群の両群で低かった。試験を完了し投与後に ADA 陽性となった患者において、ADA 抗体価最大値の中央値は 67.20（ADA 測定の検出限界値）であった。本試験で抗体価最高値（537.60）を示した患者はベースラインのみ ADA 陽性であった。

詳細は第 5 部 3.5.3 項の ISI を参照。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 テゼペルマブ PK の概要

本項では、テゼペルマブの用量比例性、吸収、分布、代謝及び排泄（消失）について要約する。2.7.2.3.2 項及び 2.7.2.3.3 項では、それぞれノンコンパートメント解析及び母集団 PK 解析について更に詳細に記載する。

2.7.2.3.1.1 用量比例性

テゼペルマブの PK は 2.1～420 mg の用量で SC 投与したとき、及び 210～700 mg の用量で IV 投与したときに用量比例性を示した（2.7.2.3.2 項参照）。

2.7.2.3.1.2 吸収

テゼペルマブを単回 SC 投与したとき、C_{max} に約 3～10 日で到達し（2.7.2.3.2 項参照）、絶対バイオアベイラビリティは 76.8%と推定された（2.7.2.3.3 項の母集団 PK 解析参照）。テゼペルマブを異なる注射部位（腹部、大腿、上腕）に SC 投与した場合、SC 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認められなかった（2.7.2.3.2 項参照）。Q4W で反復 SC 投与したとき、血清中テゼペルマブ濃度は 12 週間までに定常状態に到達した（2.7.2.3.2 項参照）。累積係数の平均値は 1.86 と予測された（2.7.2.3.3 項の母集団 PK 解析参照）。

2.7.2.3.1.3 分布

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 の患者においてそれぞれ 3.91 L 及び 2.17 L と推定された（2.7.2.3.3 項の母集団 PK 解析参照）。

2.7.2.3.1.4 代謝

テゼペルマブは、体内に広く分布するタンパク質分解酵素によって分解されるヒト mAb であり、肝酵素によって代謝されない。

2.7.2.3.1.5 消失

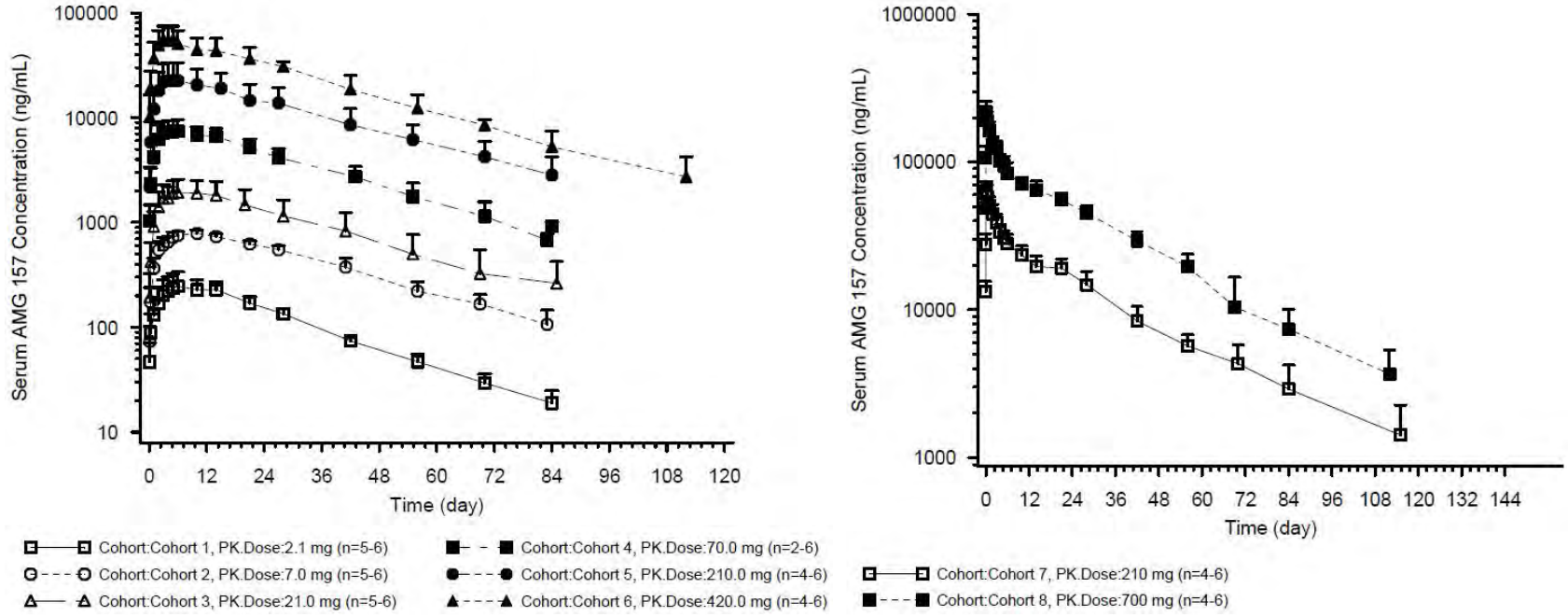
典型的な mAb であるテゼペルマブは細胞内異化作用により除去され、臨床試験で検討された用量範囲では標的を介した消失機構を示す結果は得られていない。テゼペルマブの CL は、体重 70 kg の患者で 0.172 L/day、消失半減期は 25.5 日と推定された。更なる詳細は 2.7.2.3.3 項の母集団 PK 解析を参照のこと。

2.7.2.3.2 試験を通しての PK 結果の比較

2.7.2.3.2.1 単回投与時の PK

テゼペルマブの単回投与時の PK は、健康成人を対象に 0620 試験（2.1～420 mg SC、210～700 mg IV）、0003 試験（35～280 mg SC）及び PATH-BRIDGE 試験（210 mg SC）で、青年期の軽症から中等症の喘息患者を対象に 0002 試験（140 mg SC）で評価されている。SC 又は IV 単回投与時のテゼペルマブの血清中濃度－時間プロファイルは、検討された用量範囲において線形性を示した（図 1）。

図 1　　健康被験者におけるテゼペルマブ単回投与時の血清中濃度－時間プロファイル（平均+SD、片対数表示、SC［左］、IV［右］）－0620 試験



AMG 157, Tezepelumab; PK, Pharmacokinetics; SD, Standard deviation.
Source: see Figures 10-1 and 10-2 in Study 0620 CSR in Module 5.3.3.1

テゼペルマブの SC 又は IV 単回投与時のノンコンパートメント解析による PK パラメータの試験間比較結果を表 3 に示す。

検討した用量範囲で、C_{max} 及び AUC_{inf} の用量比例的な増加が認められた。全試験を通しての $t_{1/2,z}$ の平均値は 20～29 日であり、IV 及び SC で同様であった。用量増加に伴う CL 又は CL/F の用量に依存した変化はなかった。

0002 試験における青年期の軽症から中等症の喘息患者の CL/F の平均値（0.159 L/day）は、0620 試験における健康成人被験者の値（0.194～0.301 L/day：SC）に比べて低かった。0003 試験における日本人健康成人男性の CL/F の平均値（0.148～0.175 L/day）も、0620 試験における健康成人被験者の値に比べて低かった。この違いは、0002 試験における青年期患者の体重（57 kg：中央値）及び 0003 試験における日本人健康成人男性の体重（61 kg：中央値）が、0620 試験における健康成人被験者の体重（76 kg：中央値）よりも低いことが原因と考えられた。PATH-BRIDGE 試験における被験者（73 kg：中央値）の CL/F は、0620 試験における健康成人被験者の値と類似していた。$t_{1/2,z}$ の平均値は 0620 試験では 20～26 日、0003 試験では 24～26 日、及び 0002 試験では 25 日と類似しており、PATH-BRIDGE 試験では若干長くなった（29 日）。

SC 投与後、C_{max} に約 3～10 日（t_{max}：中央値）で到達した。0620 試験において、テゼペルマブ 210 mg を SC 投与時と IV 投与時の AUC_{inf} の平均値の比から、SC 投与時のバイオアベイラビリティは 81%と推定された。

表 3　　テゼペルマブの単回投与時の PK パラメータ（平均［SD］）－0620 試験、0003 試験、PATH-BRIDGE 試験及び 0002 試験

Study	Dosing	N	$t_{1/2,z}$ (days)	t_{max} [a] (days)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{inf} (day *µg/mL)	CL or CL/F [d] (L/day)	V or V/F [e] (L)
0620	SC 2.1 mg	6	19.9 (4.81)	7.96 (4.91-13.84)	0.257 (0.0824)	8.69 (1.97)	0.255 (0.0723)	7.14 (1.81)
	SC 7 mg	6	23.4 (4.30)	9.88 (5.85-13.96)	0.792 (0.0593)	36.6 (4.60)	0.194 (0.0226)	6.43 (0.701)
	SC 21 mg	6	22.7 (4.81)	5.92 (4.89-14.00)	2.01 (0.620)	84.6 (37.9)	0.301 (0.147)	9.09 (2.64)
	SC 70 mg	6	22.5 (1.35)	5.45 (2.89-9.91)	7.82 (2.25)	303 (70.3)	0.243 (0.0607)	7.85 (1.81)
	SC 210 mg	6	25.7 (5.52)	3.90 (2.92-14.97)	23.6 (10.3)	976 (409)	0.265 (0.152)	9.67 (6.27)
	SC 420 mg	6	23.3 (2.89)	3.37 (2.84-4.86)	58.0 (19.3)	2140 (677)	0.228 (0.122)	7.32 (2.85)
	IV 210 mg	6	24.5 (6.28)	1.13 [hours] (1.08-8.00)	64.4 (10.2)	1200 (208)	0.179 (0.0324)	5.83 (1.20)
	IV 700 mg	6	20.7 (6.44)	1.04 [hours] (1.02-1.17)	219 (38.3)	3530 (322)	0.199 (0.0174)	5.88 (0.883)
0002	SC 140 mg single dose (Total)	21	25.3 (4.70)	5.95 (0.990-19.9)	24.0 (6.59)	952 (289)	0.159 (0.0443)	6.07 (1.91)
0003	SC 35 mg	6	23.88 (2.831)	7.000 (3.000-10.04)	5.193 (0.8191)	207.2 (32.94)	0.1723 (0.02652)	5.907 (0.8729)
	SC 105 mg	6	26.32 (3.372)	8.515 (5.000-14.03)	15.67 (1.722)	718.0 (78.04)	0.1478 (0.01727)	5.568 (0.5848)
	SC 280 mg	5	24.04 (2.792)	10.04 (7.000-14.03)	39.74 (7.809)	1612 (157.7)	0.1750 (0.01666)	6.050 (0.7644)
PATH-BRIDGE	SC 210 mg (vial-and-syringe)	103	29.0 (5.74)	5.01 (2.930-55.95)	25.5 (7.41)	1100 (345)	0.213 (0.0805)	8.54 (2.26)

表 3　テゼペルマブの単回投与時の PK パラメータ（平均［SD］）－0620 試験、0003 試験、PATH-BRIDGE 試験及び 0002 試験

Study	Dosing	N	$t_{1/2,z}$ (days)	t_{max} [a] (days)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (day *μg/mL)	CL or CL/F [d] (L/day)	V or V/F [e] (L)
	SC 210 mg (APFS)	104-105 [b]	29.2 (5.46)	5.980 (2.99-21.25)	26.6 (8.24)	1120 (311)	0.205 (0.0706)	8.43 (2.72)
	SC 210 mg (AI)	102-105 [c]	29.0 (5.79)	5.99 (1.00-14.02)	26.9 (7.76)	1170 (391)	0.198 (0.0604)	8.04 (2.24)

[a] t_{max} reported as median (minimum to maximum range)

[b] N = 105 for C_{max} and $t_{max;}$ N = 104 for all other parameters

[c] N = 105 for C_{max} and $t_{max;}$ N = 102 for all other parameters

[d] For IV administration, CL was reported; for SC administration, CL/F was reported

[e] For IV administration, V_{ss} was reported; For SC administration, V_z/F was reported except for Study 0002 where V_{ss}/F was reported.

AI, Autoinjector; APFS, Accessorised pre-filled syringe; AUC_{inf}, Area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; CL, Clearance; CL/F, Apparent clearance; C_{max}, Maximum observed concentration; IV, Intravenous; N, Number of subjects included in analysis; SC, Subcutaneous; SD, Standard deviation; $t_{1/2,z}$, Elimination half-life during terminal phase; t_{max}, Time to maximum observed serum concentration; V, Volume of distribution; V_{ss}, Volume of distribution at steady state; V_{ss}/F, Apparent volume of distribution at steady state; V_z/F, Apparent volume of distribution during terminal phase.

Sources: Table 10-1 and CSR Appendix 12 Tables 3.1 to 3.8 in the Study 0620 CSR in Module 5.3.3.1; Table 6 in the Japan Study 0003 CSR in Module 5.3.3.1; Table 11-1 in the PATH-BRIDGE CSR in Module 5.3.1.2; Table 11.4.1.1-2 in the Study 0002 CSR in Module 5.3.3.2.

PATH-BRIDGE 試験では、健康成人を対象に V-S、APFS 又は AI を用いて、3 つの異なる注射部位（腹部、大腿、上腕）にテゼペルマブを SC 単回投与した。V-S、APFS、AI 間の PK は、生物学的同等性評価基準（C_{max}、AUC_{inf}、AUC_{last} の幾何平均の比の 90% CI は全て 0.8～1.25）で比較した（詳細は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.1 項を参照）。

PATH-BRIDGE 試験におけるテゼペルマブ 210 mg 単回 SC 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} を注射部位及び剤形別（V-S、APFS 又は AI）に示す（表 4 及び図 2）。大腿部への注射では上腕への注射よりも C_{max} は 17%～29%高く、AUC_{inf} は 9%～17%高かった（いずれも幾何平均の比）。腹部への注射では大腿部への注射と比べると、V-S 及び AI の場合は類似していたが、APFS の場合は 16%～18%低かった（表 4）。個体間変動を考慮すれば（図 2）、これらの違いは小さく、臨床推奨用量における曝露－反応関係が示されなかったこと（2.7.2.3.6.2 項参照）から、臨床的な意義はないと考えられる。

表 4　　注射部位及び剤形別の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均（%CV）－PATH-BRIDGE 試験

	C_{max} (μg/mL)			AUC_{inf} (day *μg/mL)		
Injection site	V-S	APFS	AI	V-S	APFS	AI
Abdomen	26.4 (24.2%)	24.5 (37.9%)	28.0 (31.2%)	1130 (27.9%)	989 (33.1%)	1190 (31.2%)
Thigh	25.8 (26.0%)	29.2 (26.2%)	26.8 (27.2%)	1080 (29.8%)	1210 (24.1%)	1120 (34.0%)
Upper arm	21.4 (35.9%)	22.6 (28.3%)	23.0 (26.4%)	926 (39.5%)	1040 (29.8%)	1030 (30.6%)
Ratio between injection sites [a]						
Abdomen/thigh	1.02	0.84	1.04	1.05	0.82	1.06
Abdomen/upper arm	1.23	1.08	1.22	1.22	0.95	1.16
Thigh/upper arm	1.21	1.29	1.17	1.17	1.16	1.09

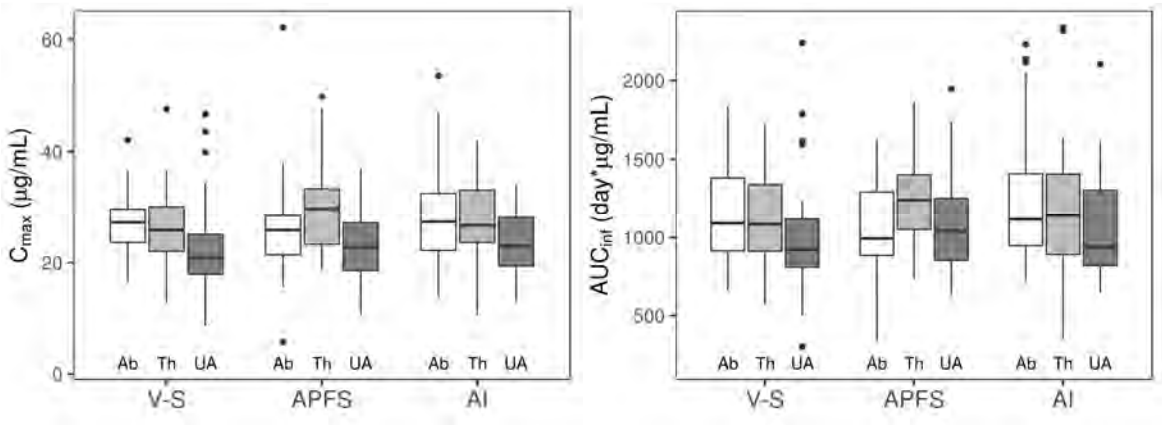
[a] Ratio is geometric mean C_{max} and AUC_{inf} between 2 injection sites, calculated using the reported geometric mean values for the respective injection sites.

Treatment: V-S, vial-and-syringe; APFS, accessorised pre-filled syringe; AI, autoinjector.

AUC_{inf}, area under the serum concentration-time curve (AUC) to infinity; C_{max}, maximum serum concentration; CV, coefficient of variation.

Source: Table 11-3 in the PATH-BRIDGE CSR in Module 5.3.1.2.

図 2　　テゼペルマブ 210 mg 単回 SC 投与時の注射部位及び剤形別の C_{max} 及び AUC_{inf} の箱ひげ図－PATH-BRIDGE 試験

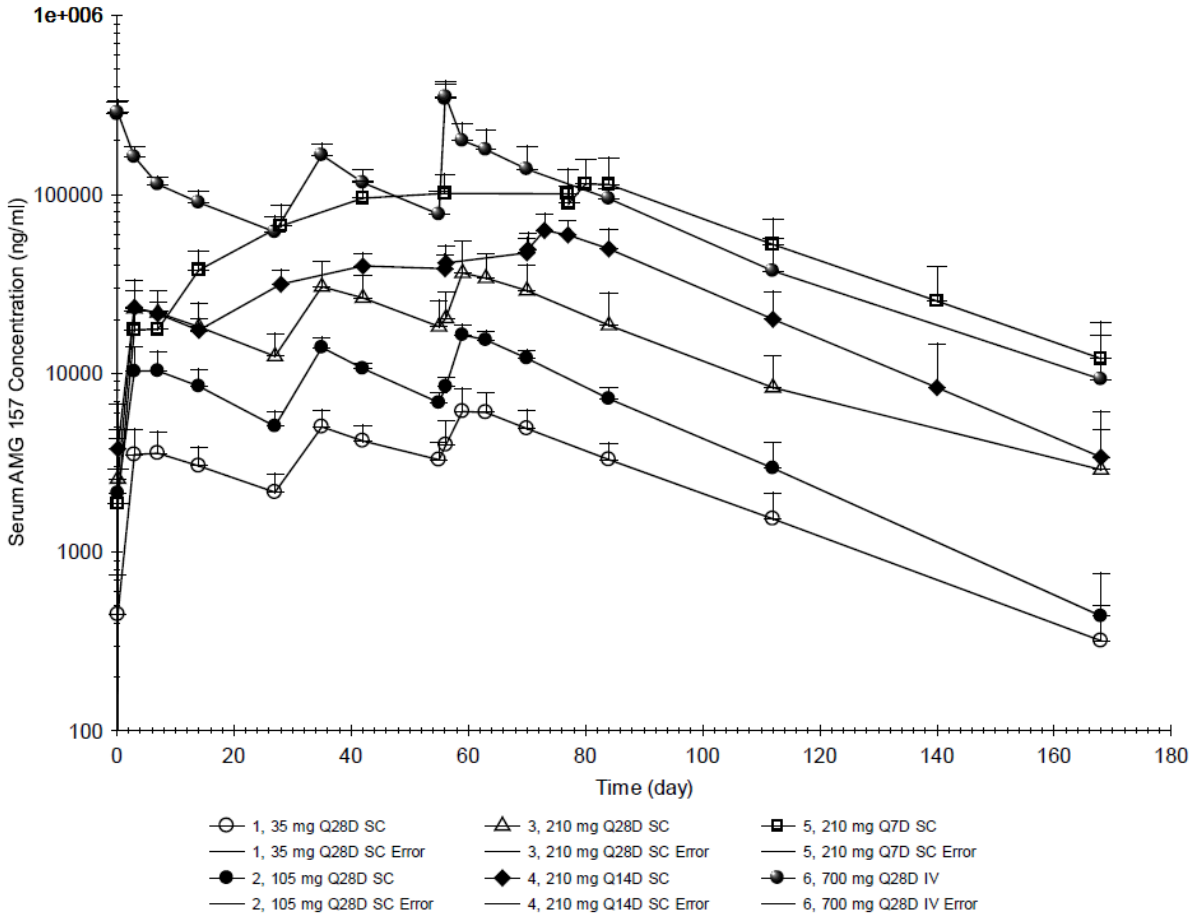


Treatment: V-S, vial-and-syringe; APFS, accessorised pre-filled syringe; AI, autoinjector.
Injection sites: Ab, abdomen; Th, thigh; UA: upper arm.
Boxes represent upper and lower quartiles; medians shown as bars; whiskers represent range of data points within 1.5 times the interquartile range; closed circles represent outliers outside of 1.5 times the interquartile range.
AUC_{inf}, area under the serum concentration-time curve (AUC) to infinity; C_{max}, maximum serum concentration.
Source: these figures were created using the individual (ie, subject-level) PK parameter data from PATH-BRIDGE study (see Appendix 16.2.6.3 in the PATH-BRIDGE CSR in Module 5.3.1.2).

2.7.2.3.2.2　反復投与時の PK

テゼペルマブ反復投与時の PK は、0390 試験において健康被験者を対象に SC（35～210 mg Q4W、210 mg Q2W、210 mg QW）及び IV（700 mg Q4W）投与、並びに 1183 試験においてアトピー性喘息患者を対象に 700 mg Q4W IV 投与で評価した。SC 又は IV 反復投与時の血清中テゼペルマブ濃度－時間プロファイルは、検討した用量範囲で線形性を示した（図 3）。

図 3　　健康被験者における血清中テゼペルマブ濃度－時間プロファイル（片対数、平均+SD）－0390 試験



AMG 157, Tezepelumab; IV, Intravenous; Q7D, Every 7 days; Q14D, Every 14 days; Q28D, Every 28 days; SC, Subcutaneous; SD, Standard deviation.
Source: Figure 10-1 in the Study 0390 CSR in Module 5.3.3.1

テゼペルマブの SC 又は IV 反復投与時のノンコンパートメント解析から得られた PK パラメータの試験間比較を表 5 に示す。

Q4W SC の用量範囲 35～210 mg において、初回投与後と最終投与後の C_{max} と AUC_{tau} は用量に比例した増加を示した。AUC_{tau} と C_{max} の累積係数は、Q4W SC では 1.6～1.8、Q2W SC では 2.8～2.9、QW SC では 6.7～8.2、Q4W IV では 1.3～1.6 であった。700 mg Q4W IV の C_{max} と AUC_{tau} は、0620 試験における健康被験者と 1183 試験における軽症アトピー性喘息患者の間で類似していた（表 5）。

1183 試験における 700 mg Q4W IV 反復投与時の $t_{1/2,z}$ の平均値は 28 日で、SC 又は IV 単回投与時の値（20～29 日）（表 3）の範囲であった。

表 5　　反復投与時のテゼペルマブの PK パラメータ（平均［SD］）－0390 試験及び 1183 試験

Study	Dosing	N [a]	$t_{1/2,z}$ (days)	t_{max} [c] (First dose) (days)	C_{max} (First dose) (μg/mL)	t_{max} [c] (Last dose) (days)	C_{max} (Last dose) (μg/mL)	AUC_{tau} (First dose) (day *μg/mL)	AUC_{tau} (last dose) (day *μg/mL)	AR_AUC_{tau}	AR_C_{max}
0390	SC 35 mg Q4W	6/5	NA	6.67 (2.90-6.96)	3.70 (1.16)	6.92 (2.86-7.33)	6.29 (2.02)	78.9 (23.4)	136 (35.9)	1.82 (0.262)	1.79 (0.392)
	SC 105 mg Q4W	5-6[b]/3	NA	2.98 (2.93-6.96)	10.7 (3.13)	2.99 (2.95-6.96)	16.6 (2.02)	237 (50.5)	333 (28.8)	1.64 (0.0883)	1.66 (0.0901)
	SC 210 mg Q4W	6/5	NA	4.92 (2.86-6.92)	23.6 (9.50)	6.96 (2.89-7.00)	37.4 (17.5)	481 (171)	799 (338)	1.59 (0.242)	1.59 (0.288)
	SC 210 mg Q2W	6/6	NA	2.95 (2.91-7.00)	23.8 (5.40)	2.77 (2.71-6.75)	63.8 (13.5)	263 (49.2)	787 (180)	2.89 (0.892)	2.84 (0.965)
	SC 210 mg QW	7/5	NA	6.83 (2.79-6.88)	18.0 (4.58)	3.1 (2.75-6.83)	117 (45.6)	84.3 (34.9)	732 (224)	8.23 (1.93)	6.74 (1.69)
	IV 700 mg Q4W	6/5	NA	4.00 [hours] (1.13-4.17)	294 (48.2)	3.97 [hours] (1.17-4.03)	370 (74.9)	2980 (395)	4050 (1270)	1.34 (0.314)	1.30 (0.176)
1183	IV 700 mg Q4W	16/14	28.0 (4.2)	2.1 [hours] (1.0-5.2)	262 (73)	2.0 [hours] (1.1-5.0)	325 (81)	2730 (700)	4420 (1250)	1.64 (0.25)	1.31 (0.25)

[a] N for first/last dose

[b] N = 6 for t_{max} and C_{max} ; N = 5 for AUC_{tau}

[c] t_{max} reported as median (minimum to maximum range)

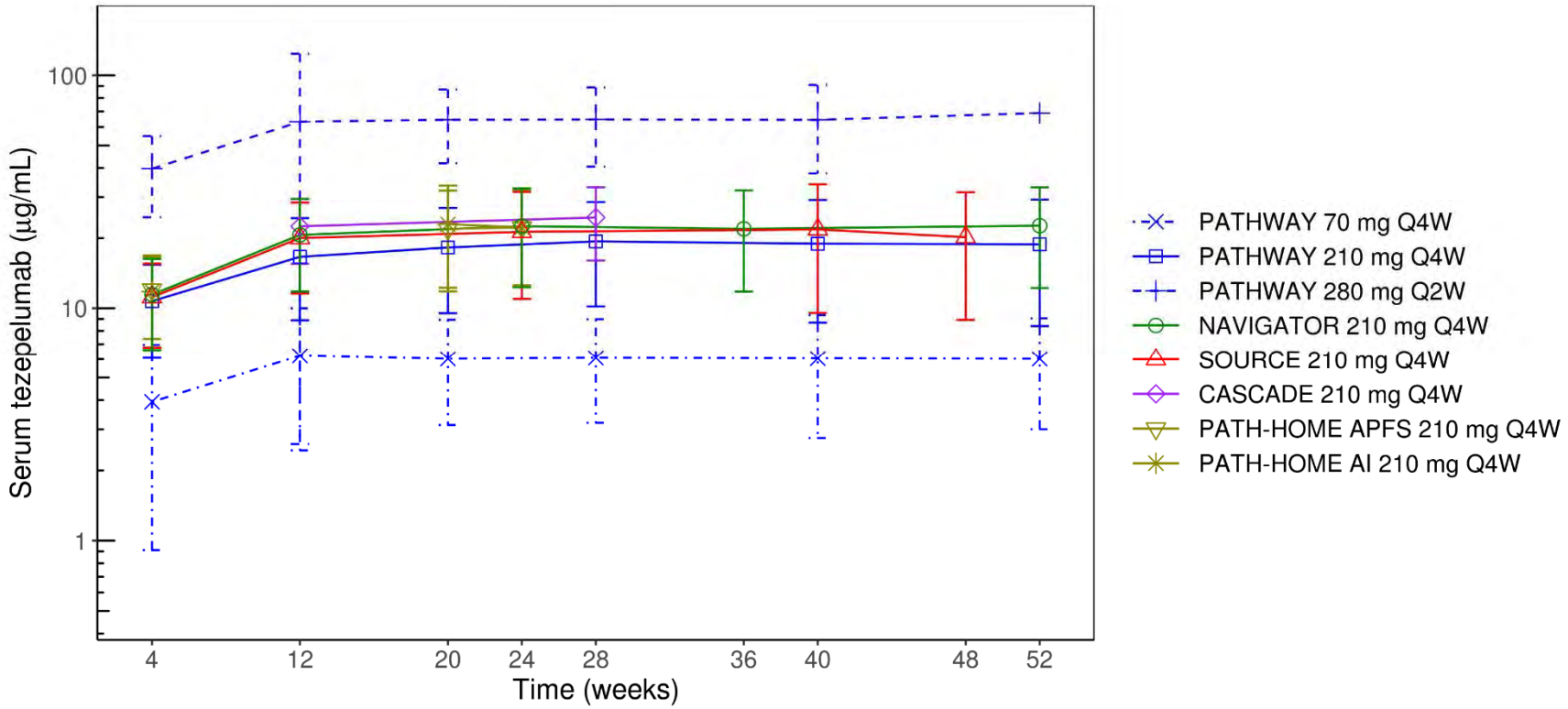
AR, Accumulation ratio based on AUC_{tau} or C_{max}; AUC_{tau}, Area under the concentration-time curve over the dosing interval; C_{max}, Maximum observed concentration; IV, Intravenous; N, Number of subjects summarised; NA, Not applicable; QW, Weekly; Q2W, Every 2 weeks; Q4W, Every 4 weeks; SC, Subcutaneous; SD, Standard deviation; $t_{1/2,z}$, Elimination half-life during terminal phase; t_{max}, time to maximum observed serum concentration.
Sources: Table 10-1 in the Study 0390 CSR in Module 5.3.3.1; Table 11-3in the Study 1183 CSR in Module 5.3.4.2.

図 4 にスパースサンプリングから得られたテゼペルマブの血清中トラフ濃度平均値の時間推移を比較した結果を示す。第 II 相試験及び第 III 相試験（PATHWAY 試験［280 mg Q2W、210 mg Q4W、又は 70 mg Q4W で 52 週間 SC 投与］、NAVIGATOR 試験［210 mg Q4W で 52 週間 SC 投与］、SOURCE 試験［210 mg Q4W で 48 週間 SC 投与］、CASCADE 試験［210 mg Q4W で 28 週間 SC 投与］及び PATH-HOME 試験［210 mg Q4W で 24 週間 SC 投与］）では重症喘息患者を対象に PK のスパースサンプリングを行った。

全試験を通して、テゼペルマブの血清中トラフ濃度の平均値は投与回数と共に増加し、投与開始 12 週間で定常状態に到達した（図 4）。血清中トラフ濃度は、70 mg Q4W から 210 mg Q4W の範囲で用量比例的に増加し、210 mg Q4W から 280 mg Q2W では更に増加した。

210 mg Q4W の SC 反復投与時の血清中トラフ濃度の平均値は、NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、CASCADE 試験、PATH-HOME 試験で類似していた。同用量における PATHWAY 試験の血清中トラフ濃度の平均値は他試験と比べてわずかに低かった（図 4）。しかしながら、この差は PK のばらつきと比べて小さく、臨床的な意義はないと考えられる。

図 4　　試験間の血清中トラフ濃度の比較（平均±SD）－PATHWAY 試験、NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、PATH-HOME 試験及び CASCADE 試験



Error bars represent mean +/- standard deviation (SD).

The error bar of the Week 52 time point in the PATHWAY 280 mg Q2W dose group crossed zero and therefore is not displayed in the plot.

Q2W, Every 2 weeks; Q4W, Every 4 weeks; SD, Standard deviation.

Source: Plot derived from Table 14.2_7 in the PATHWAY CSR in Module 5.3.5.1, Table 14.2.15.1 in the NAVIGATOR CSR in Module 5.3.5.1, Table 14.2.15.1 in the SOURCE CSR in Module 5.3.5.1, Table 14.2.5.1 in the CASCADE CSR in Module 5.3.4.2, and Table 14.4.1.1 in the PATH-HOME CSR in Module 5.3.5.2.

2.7.2.3.3 母集団 PK 解析

2.7.2.3.3.1 母集団 PK 解析の概要

テゼペルマブの臨床 PK 並びにそれに及ぼす人口統計的、ベースライン値、腎機能、肝機能、疾患の活動性又はバイオマーカー、ADA、製剤及び併用薬等の共変量の影響を評価するため、母集団 PK 解析を実施した。母集団 PK 解析には第 I 相試験から第 III 相試験までを併合したデータを用い、健康被験者及び喘息患者の両方を含む。詳細は第 5 部 3.3.5 項の母集団 PK 解析報告書参照。

第 III 相試験の NAVIGATOR 試験、後期第 II 相試験の PATHWAY 試験、加えて第 I 相試験 6 試験（0620 試験、0390 試験、1183 試験、0002 試験、0003 試験、PATH-BRIDGE 試験）を併合し、1368 例の被験者から得られた 12541 点の血清中濃度データを解析に用いた。

検討した用量範囲（2.1～420 mg SC 投与及び 210～700 mg IV 投与）について、血清中テゼペルマブ濃度は 1 次吸収及び 1 次消失を伴う線形 2-コンパートメントモデルにより良好に記述された。最終モデルの妥当性は診断プロット、個々の被験者の血清中濃度推移に対する予測性、prediction-corrected visual predictive check 及び numerical predictive check により評価した。

最終モデルにおいてテゼペルマブの PK に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量は、体重、ICS 用量レベル（非使用又は低用量、中用量又は高用量）、人種（アジア人、アジア人以外）、製剤（Clinical Process 1、Clinical Process 2）及び年齢であった。最終モデルのパラメータの推定値を表 6 に示す。なお、製剤の Clinical Process 2 は Commercial Process と同等／同質である。詳細は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.2 項参照。

消失及び分布のクリアランス（CL 及び Q）並びに中央及び末梢コンパートメントの分布容積（V_c 及び V_p）の最終モデルにおける母集団推定値はそれぞれ 0.172 L/day、0.568 L/day、3.91 L 及び 2.17 L であった。この値を用いて算出した典型的な被験者における消失半減期は 25.5 日であった（典型的な被験者：アジア人以外の喘息患者、中用量又は高用量の ICS を使用、体重 70 kg、年齢 49 歳、Clinical Process 2 の製剤を使用）。SC 投与後の F 及び k_a はそれぞれ 76.8%及び 0.316 day^{-1} であった。CL、V_c、Q 及び V_p の個体間変動はそれぞれ 29.9%、35.8%、47.9%及び 13.1%であった。これら PK パラメータの推定精度は高く、典型的な IgG2 mAb の値とも概ね一致していた。

最終モデルを用いて、NAVIGATOR 試験の集団におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の曝露量をシミュレーションしたところ、AUC_{ss}、$C_{avg,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ はそれぞれ 901 μg*day/mL、32.2 μg/mL、40.9 μg/mL 及び 22.5 μg/mL であった。$C_{min,ss}$ 及び 2 回目投与前の濃度（初回投与後のトラフ濃度）に基づく累積係数の平均値は 1.86 であった。

表 6　　母集団 PK 最終モデルのパラメータ

Parameter	Final population PK Model		
	Estimate (% RSE)	95% CI from bootstrapping	Shrinkage (%)
Clearance (CL) (L/day)	0.172 (3.89%)	(0.159, 0.186)	-
Influence of body weight on CL [a]	1.01 (4.28%)	(0.915, 1.09)	-
Influence of no or low ICS dose level on CL [b]	-0.168 (11.0%)	(-0.203, -0.133)	-
Influence of Asian race on CL [b]	0.0867 (24.1%)	(0.0444, 0.127)	-
Influence of Clinical Process 1 formulation on CL [b]	0.0955 (14.7%)	(0.0671, 0.127)	-
Central volume, V_c (L)	3.91 (5.68%)	(3.47, 4.32)	-
Influence of body weight on V_c [a]	0.963 (11.8%)	(0.677, 1.21)	-
Influence of no or low ICS dose level on V_c [b]	-0.102 (26.9%)	(-0.161, -0.0402)	-
Influence of age on V_c [c]	0.195 (14.7%)	(0.132, 0.261)	-
Inter-compartmental clearance (Q) (L/day)	0.568 (4.95%)	(0.506, 0.647)	-
Influence of body weight on Q [a]	0.588 (48.8%)	(3.42e-6, 1.19)	-
Peripheral volume, V_p (L)	2.17 (3.46%)	(1.98, 2.37)	-
Influence of body weight on V_p [a]	0.609 (20.5%)	(0.346, 0.895)	-
Absorption rate constant, k_a (1/day)	0.316 (3.41%)	(0.292, 0.34)	-
Bioavailability after SC administration, F (%)	76.8 (3.61%)	(71.6, 82.7)	-
IIV for CL (CV%)	29.9 (2.13%)	(28.2, 31.7)	2.67
IIV for V_c (CV%)	35.8 (3.87%)	(32.2, 40.0)	17.2
IIV for Q (CV%)	47.9 (9.66%)	(32.5, 64.6)	62.1
IIV for V_p (CV%)	13.1 (13.1%)	(8.15, 16.3)	67.4
IIV for k_a (CV%)	38.8 (4.77%)	(33.2, 43.4)	49.4
Covariance (CL~V_c)	0.0734 (6.81%)	(0.0608, 0.0879)	-
Additive residual error (μg/mL)	0.0191 (12.5%)	(3.30e-6, 0.0298)	11.3
Proportional residual error (%)	13.9 (0.774%)	(13.3, 14.5)	11.3

[a] Relationships of PK parameters to body weight were modelled as: $\theta = \exp(\theta_T + k_{cov} \times (WT/70\ kg))$.

[b] Relationships of PK parameters to categorical covariates (ICS dose level, Asian race, and formulation) were modelled as: $\theta = \exp(\theta_T + k_{cov} \times (0$ if reference category; 1 if not)).

[c] Relationship of PK parameter to age was modelled as: $\theta = \exp(\theta_T + k_{cov} \times (Age/49\ years))$.

[d] The RSE for F was calculated from the SE of the logit transformed parameter by linear approximation.

CI, Confidence interval; CV, Coefficient of variation; ICS, Inhaled corticosteroids; IIV, Interindividual variability; PK, Pharmacokinetics; RSE, Relative standard error; SC, Subcutaneous; SE, Standard error; WT, Body weight.

Source: Table 7 in the Population PK report in Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.3.2　　共変量の評価

最終モデルにおいて統計的に有意であった共変量（体重、ICS 用量レベル、人種、製剤、年齢）の影響の程度を図 5 に示す。

体重が 10%減少すると、CL が 10.1%減少し、V_c が 9.65%減少した。ICS を非使用又は低用量で使用している被験者では、中用量又は高用量の被験者と比較して CL が 15.5%減少し、V_c が 9.7%減少した。アジア人では、アジア人以外と比較して CL が 9.06%増加した。Clinical Process 1 を使

用した被験者では、Clinical Process 2 を使用した被験者と比較して CL が 10.0%増加した。年齢が 10%低下すると V_c が 2.03%減少した。CL 及び V_c の個体間変動のそれぞれ 34.4%及び 33.1%は体重の影響により説明できた。その一方、他の共変量（ICS 用量レベル、人種、製剤、年齢）では CL 及び V_c の個体間変動において体重で説明されなかった残りの変動のうちそれぞれ 7.94%及び 11.7%しか説明できなかった。

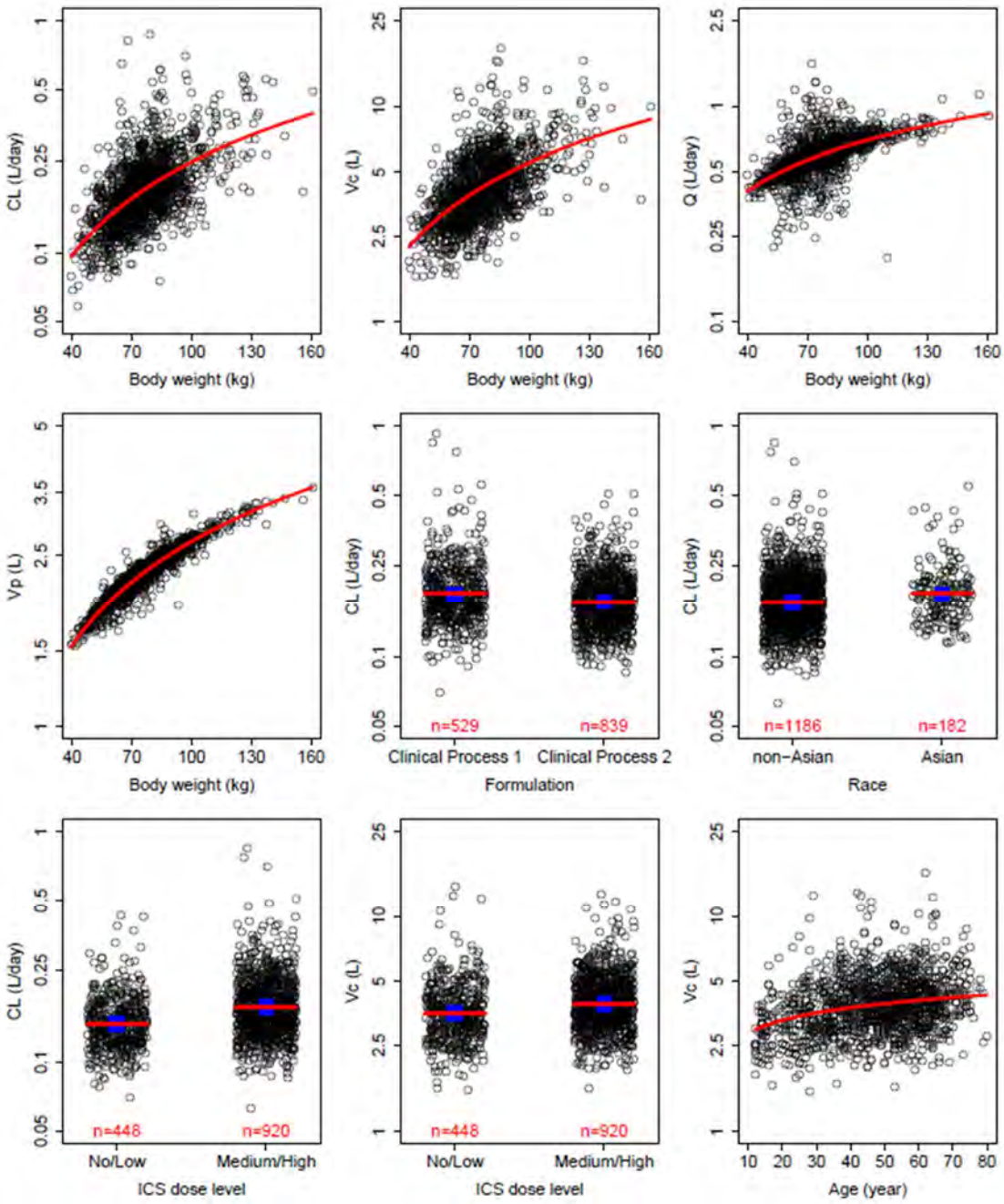
共変量の影響について感度分析を行い、各々の統計的に有意な共変量を独立に変化させた際のテゼペルマブの定常状態における曝露量の変化を検討した。その結果を図 6 に示す。

最も影響が大きい共変量は体重であり、定常状態における曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）は、NAVIGATOR 試験における体重の 5 パーセンタイルの場合 41.8%～46.1%増加し、95 パーセンタイルの場合 38.0%～40.5%減少した。ICS 用量レベルの影響はやや小さく、非使用又は低用量の被験者では中用量又は高用量の被験者と比較して曝露量が 16.2%～22.5%増加した。その他の共変量の影響は小さく、製剤の影響は 7.11%～12.4%、人種の影響は 6.48%～11.3%、年齢（12～80 歳）の影響は 0%～6.97%であった。これらの影響の程度は、NAVIGATOR 試験の集団で認められた曝露量の全体的なばらつき（曝露量の 5～95 パーセンタイルの値が平均値の±50%超）に比べて小さく、臨床的に意義のある影響ではないと考えられた（図 6）。

その他に検討した共変量は統計的に有意ではなかった。共変量候補として検討した因子は、性別、民族（日本人及び日本人以外）、地域、層別した BMI、CLcr、eGFR、腎機能、肝機能マーカー（AST、ALT 及び総ビリルビン）、疾患の状態、バイオマーカー（血中好酸球数、FeNO 及び血清総 IgE 値）のベースライン値、ADA（陽性又は陰性の分類及び抗体価）、一般的な喘息治療薬との併用有無及び喫煙歴であった。

母集団 PK 解析結果に基づいたテゼペルマブの PK に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響についての議論、及びそれら要因についての用量調節の要否の観点における臨床的意義については、2.7.2.3.4 項参照。

図 5　　母集団 PK 最終モデルにおける PK パラメータと共変量の相関

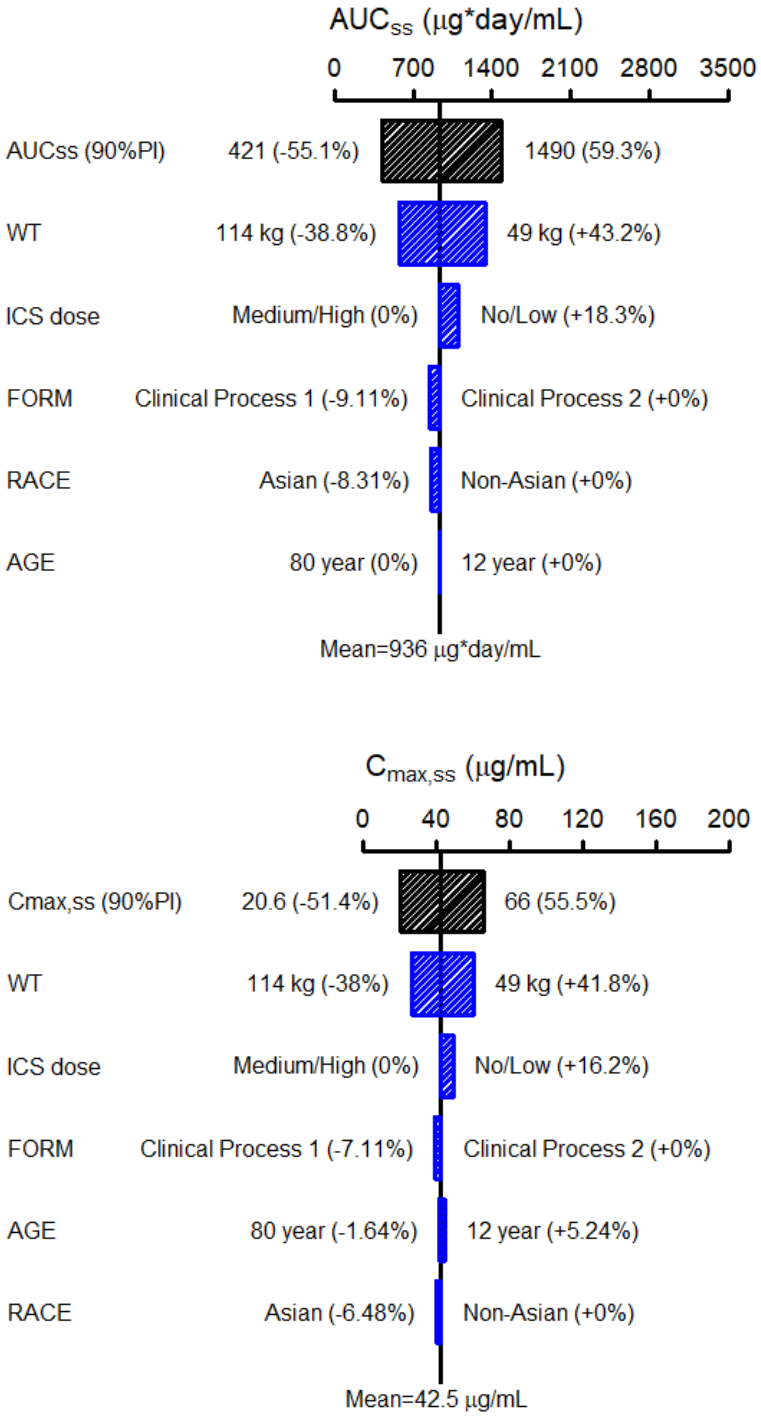


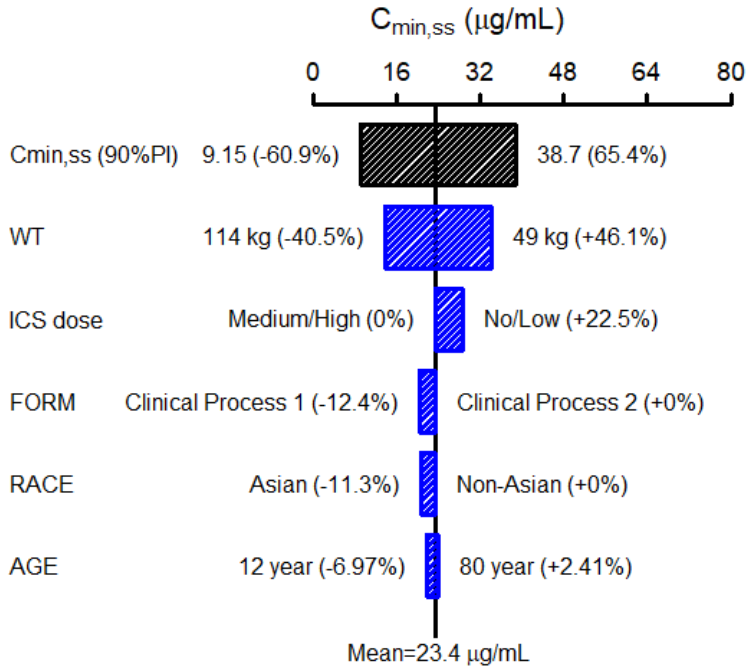
Circles are the empirical Bayes estimates of individual PK parameters after correcting for all other covariates (except for the one plotted in the x-axis). Blue squares represent the geometric mean values within the group for categorical covariates. Red lines represent the typical (population) predicted parameter-covariate relationship based on the model.

CL, Clearance from the central compartment; ICS, Inhaled corticosteroid; n, Number of subjects; PK, Pharmacokinetics; Q, Inter-compartmental clearance between the central and peripheral compartments; Vc, Volume of distribution of the central compartment; Vp, Volume of distribution of the peripheral compartment.

Source: Figure 9 in the Population PK report in Module 5.3.3.5.

図 6　　統計的に有意な共変量がテゼペルマブの曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）に及ぼす影響





The black vertical line refers to the predicted exposure (AUC_{ss}, $C_{max,ss}$, and $C_{min,ss}$) of tezepelumab in a typical subject after 210 mg tezepelumab Q4W SC dosing for 52 weeks, which serve as the reference values. All percentage values shown in each plot are the relative changes in exposure compared with the reference value. The black shaded bar with values at each end shows the 5th to 95th percentile exposure range across the NAVIGATOR population. Each blue shaded bar represents the magnitude of influence of the respective covariate on the exposure. The length of each bar represents the magnitude of change in predicted exposure caused by changing the covariate from its reference to the low or high values or other possible values (indicated on the 2 sides of the bars). The covariates shown in each plot are ordered from the most influential covariate at the top to the least influential covariate at the bottom.

AUC_{ss}, Area under curve at steady state (over 4 weeks); $C_{max,ss}$, Maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$, Trough concentration at steady state; FORM, Formulation; ICS, Inhaled corticosteroid; PI, Prediction interval; Q4W, Every 4 weeks; SC, Subcutaneous; WT, Body weight.

Source: Figure 16 in the Population PK report in Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.4　テゼペルマブの PK に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響

テゼペルマブの PK に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響は、母集団 PK 解析において検討された（2.7.2.3.3 項参照）。詳細は第 5 部 3.3.5 項の母集団 PK 解析報告書の 6.5.2 項参照。

母集団 PK 並びに関連する有効性、安全性及び曝露－反応解析の結果によると、年齢（検討範囲は 12 歳以上）、性別、人種、地域、体重、層別した 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、喘息治療薬との併用及び喫煙歴はテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の PK に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさず、したがってこれら内因性要因及び外因性要因に応じた用量調節も不要であると考えられた。

各々の内因性要因及び外因性要因がテゼペルマブの PK に及ぼす影響とその臨床的な意義を以下に示す。

2.7.2.3.4.1 年齢

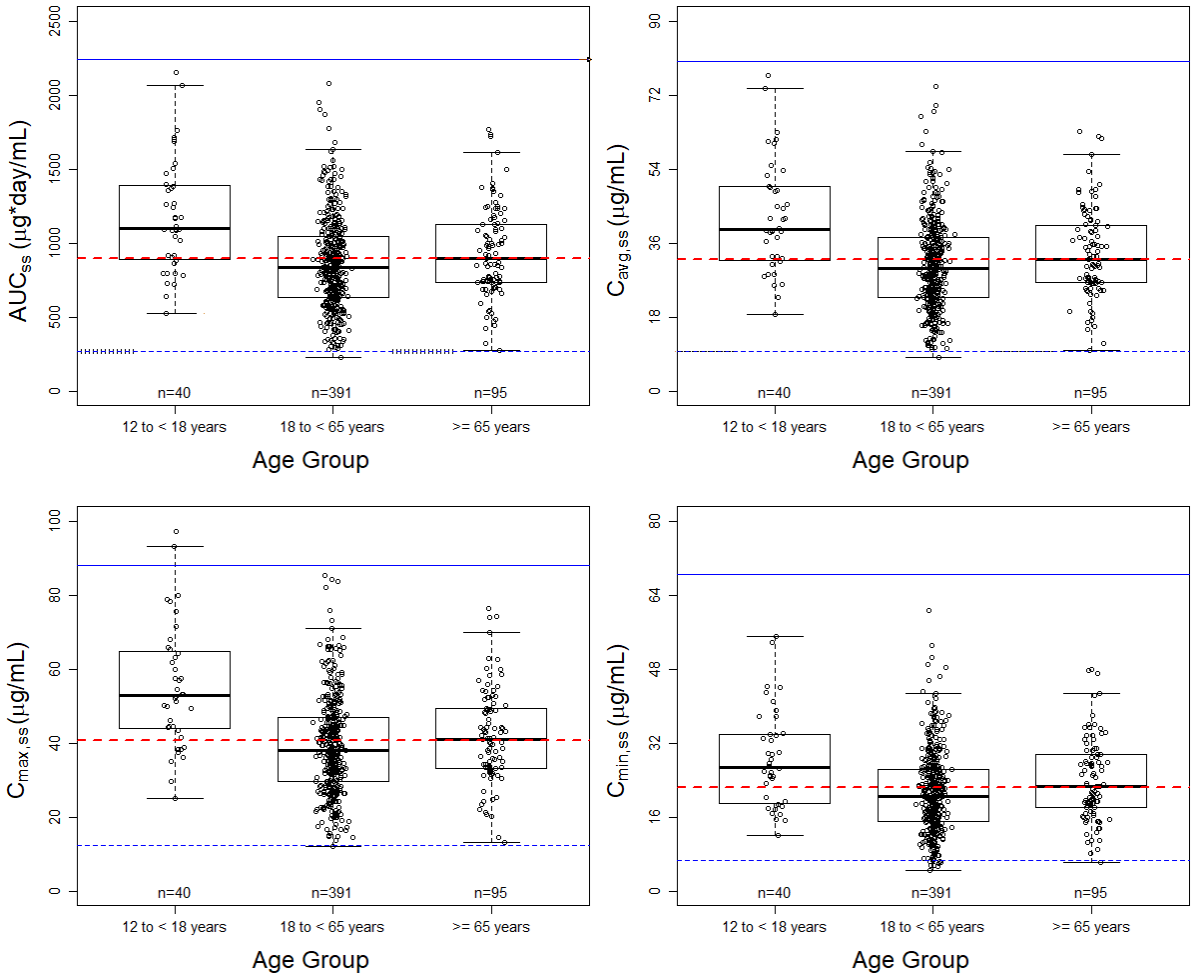
テゼペルマブの臨床試験は、12 歳以上の成人及び青年を対象として実施された。母集団 PK 解析の結果、年齢は V_c に対する統計的に有意な共変量として検出されたが、CL に対する有意な影響は認められなかった（2.7.2.3.3 項参照）。また、テゼペルマブの曝露量に及ぼす年齢単独の影響（体重及び他の共変量と独立に年齢のみを変化させた際の影響）は曝露量の全体的なばらつきと比較して小さく（図 6）、臨床的な意義はないと考えられた。

NAVIGATOR 試験の被験者にテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の予測曝露量（AUC_{ss}、$C_{avg,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）を年齢で層別して図示した（図 7）。年齢の分類は青年（12 歳以上 18 歳未満）、18 歳以上 65 歳未満の成人、及び 65 歳以上の成人とした。青年における曝露量は 18 歳以上 65 歳未満の成人よりも高く、曝露量の平均値は最大で 40.7%高く、このことは青年における低い体重（中央値 60.5 kg）によるものと考えられた。しかしながら、青年被験者の予測曝露量の大部分は投与期間が 52 週間の PATHWAY 試験で良好な忍容性が確認された用法用量（280 mg Q2W SC 投与）における成人の曝露量の平均値よりも十分に低かった（PATHWAY 試験の治験総括報告書 12 項参照、第 5 部 3.5.1 項）。さらに、青年に対する 210 mg Q4W SC 投与の忍容性は良好であることが NAVIGATOR 試験の安全性の結果より示唆されている（臨床的安全性 2.7.4.5.1.3 項参照）。したがって、210 mg Q4W SC 投与時の青年と成人の曝露量の差に臨床的な意義はないと考えられた。

65 歳以上の成人における予測曝露量の平均値は 18 歳以上 65 歳未満の成人よりもわずかに（最大で 12.2%）高かったものの、曝露量の全体的なばらつきと比較して小さく（図 7）、この差に臨床的な意義はないと考えられた。

以上より、検討された 12 歳以上の年齢範囲において、年齢に応じた用量調節は不要である。

図 7　　テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の予測曝露量（年齢によるサブグループ）



Circles are the simulated steady state tezepelumab exposure in individual subjects. The boxes represent the 25th to 75th percentiles (the interquartile range). The solid black horizontal line in the middle of each box represents the median. The whiskers represent the range of data points within 1.5 times the interquartile range. The dashed red horizontal line represents the mean of the overall NAVIGATOR population. The blue solid and dotted horizontal lines represent the mean of the simulated exposure at 280 mg SC Q2W and 70 mg SC Q4W in the PATHWAY study, respectively.

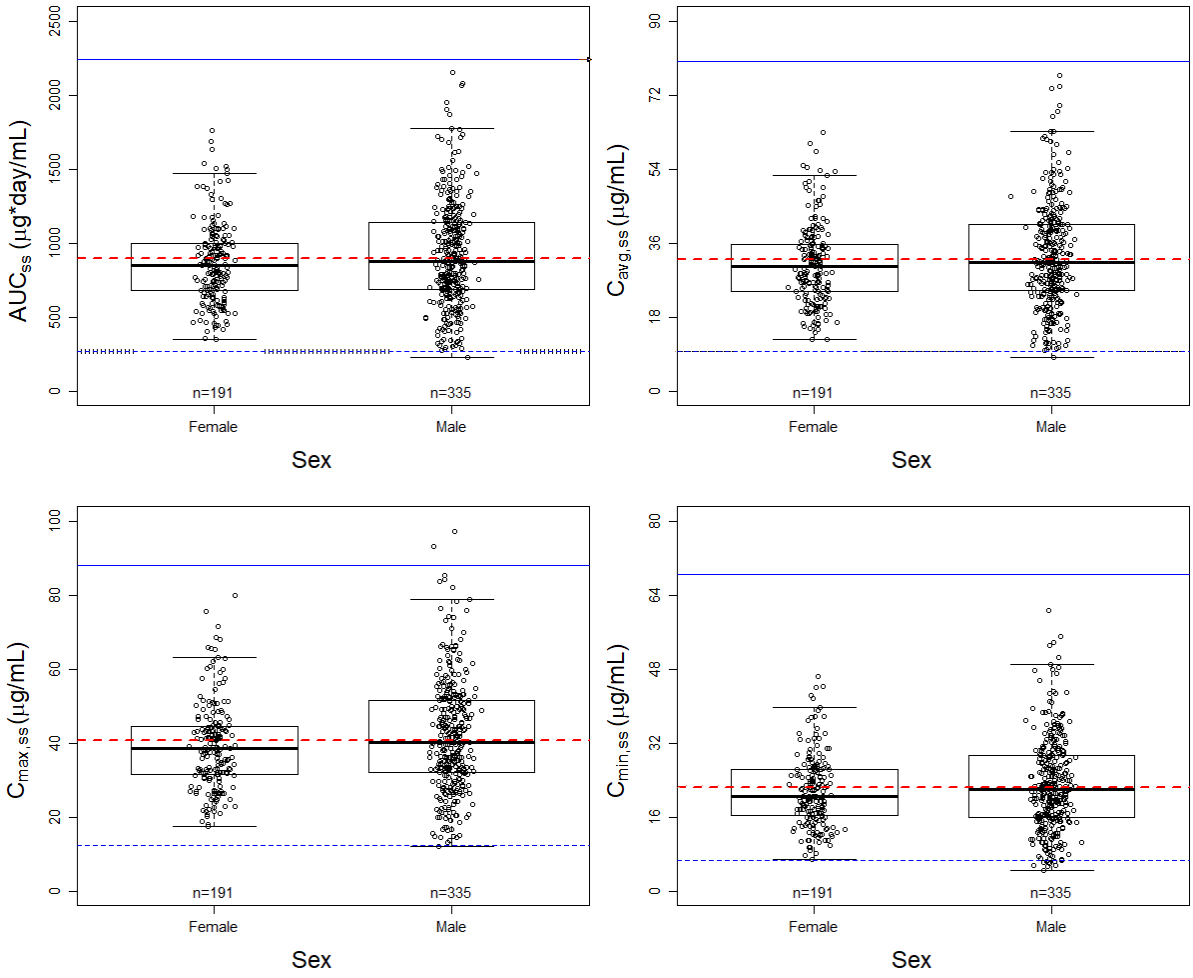
AUC_{ss}, Area under curve at steady state (over 4 weeks); $C_{avg,ss}$, Average concentration at steady state; $C_{max,ss}$, Maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$, Trough concentration at steady state; n, Number of subjects; Q2W, Every 2 weeks; Q4W, Every 4 weeks; SC, Subcutaneous.

Source: Figure 20 in the Population PK report in Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.4.2　性別

性別は母集団 PK 解析において統計的に有意な共変量として検出されなかった（2.7.2.3.3 項参照）。また、NAVIGATOR 試験の被験者にテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の予測曝露量も性別間で同様であった（図 8）。以上より、性別に応じた用量調節は不要である。

図 8　　テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の予測曝露量（性別によるサブグループ）



Circles are the simulated steady state tezepelumab exposure in individual subjects. The boxes represent the 25th to 75th percentiles (the interquartile range). The solid black horizontal line in the middle of each box represents the median. The whiskers represent the range of data points within 1.5 times the interquartile range. The dashed red horizontal line represents the mean of the overall NAVIGATOR population. The blue solid and dotted horizontal lines represent the mean of the simulated exposure at 280 mg SC Q2W and 70 mg SC Q4W in the PATHWAY study, respectively.
AUC_{ss}, Area under curve at steady state (over 4 weeks); $C_{avg,ss}$, Average concentration at steady state; $C_{max,ss}$, Maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$, Trough concentration at steady state; n, Number of subjects; Q2W, Every 2 weeks; Q4W, Every 4 weeks; SC, Subcutaneous.
Source: Figure 22 in the Population PK report in Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.4.3　人種及び地域

人種は母集団 PK 解析において CL に対する統計的に有意な共変量であり、アジア人においてアジア人以外と比較して CL がわずかに高くなることが認められた（2.7.2.3.3 項参照）。一方、テゼペルマブの曝露量に及ぼす人種単独の影響（体重及び他の共変量と独立に人種のみを変化さ

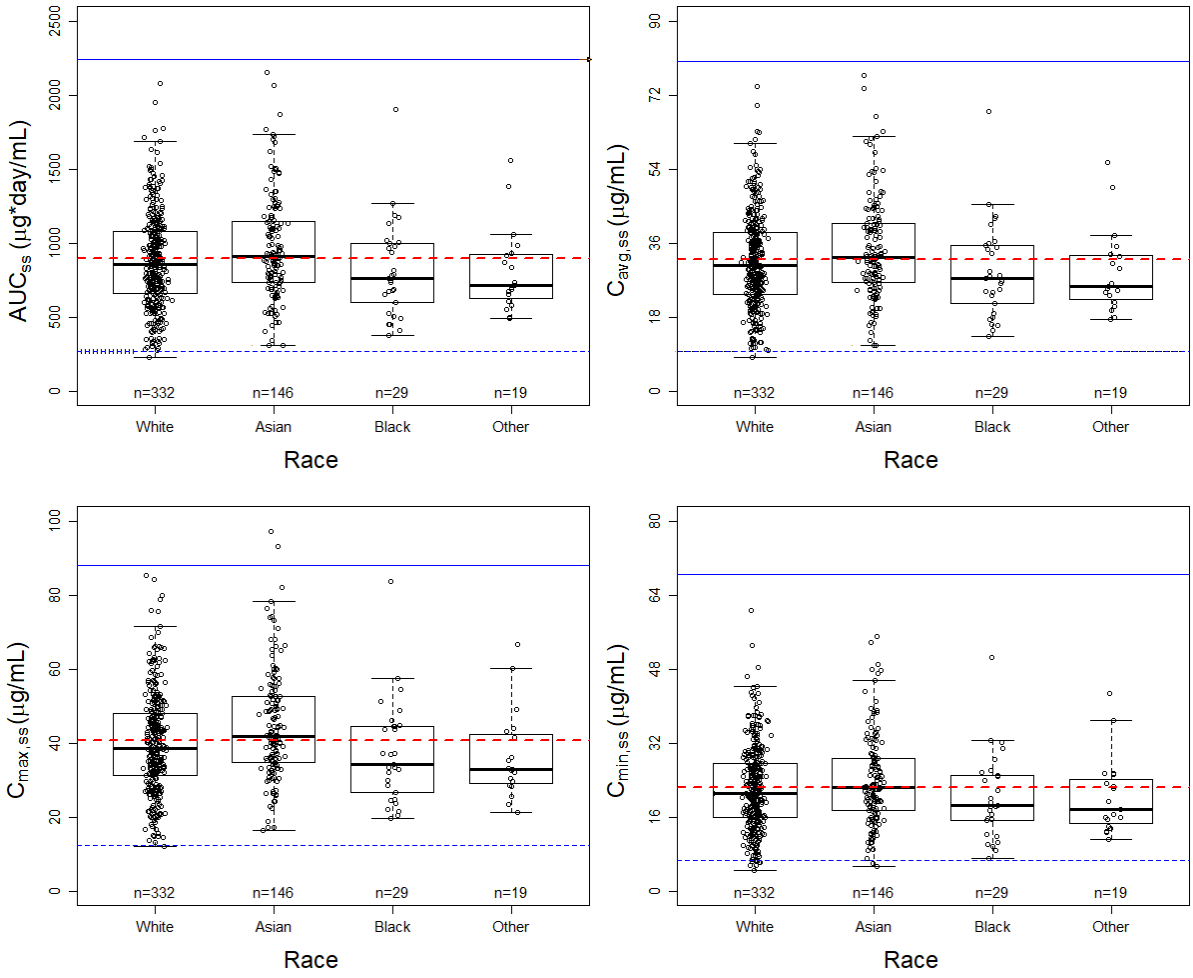
せた際の影響）は曝露量の全体的なばらつきと比較して小さく（図 6 及び 2.7.2.3.3.2 項）、臨床的な意義はないと考えられた。

NAVIGATOR 試験の被験者にテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の予測曝露量（AUC_{ss}、$C_{avg,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）を人種別に図示した（図 9）。その結果、アジア人、黒人及びその他の人種における曝露量は白人と比較してそれぞれ 11.6%高値、8.65%低値及び 8.18%低値を示した。アジア人におけるわずかに高い曝露量は、人種単独の影響では白人と比較して CL がわずかに高値となる一方でアジア人では体重が低い（中央値 64.5 kg）ことが影響したと考えられた。これらの曝露量の差は、曝露量の全体的なばらつきと比較して小さく、臨床的な意義はないと考えられた。

母集団 PK 最終モデルを用いた事後解析を行い、地域の影響を検討した。地域の区分はアジア太平洋、北アメリカ、南アメリカ、中央及び東ヨーロッパ、西ヨーロッパ及びオーストラリア並びにこれら以外の地域とした。共変量調整済みの CL 及び V_c について分散分析を行ったところ、地域による有意差は認められなかった（それぞれ $p = 0.234$ 及び 0.157）。地域ごとの定常状態の予測曝露量（AUC_{ss}、$C_{avg,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）はいずれも NAVIGATOR 試験全体の集団の平均値の±10%以内の範囲にあった（第 5 部 3.3.5 項の母集団 PK 解析報告書の 6.5.2.6 項参照）。

以上より、人種又は地域に応じた用量調節は不要である。

図 9　　テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の予測曝露量（人種によるサブグループ）



Circles are the simulated steady state tezepelumab exposure in individual subjects. The boxes represent the 25th to 75th percentiles (the interquartile range). The solid black horizontal line in the middle of each box represents the median. The whiskers represent the range of data points within 1.5 times the interquartile range. The dashed red horizontal line represents the mean of the overall NAVIGATOR population. The blue solid and dotted horizontal lines represent the mean of the simulated exposure at 280 mg SC Q2W and 70 mg SC Q4W in the PATHWAY study, respectively.
AUC_{ss}, Area under curve at steady state (over 4 weeks); $C_{avg,ss}$, Average concentration at steady state; $C_{max,ss}$, Maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$, Trough concentration at steady state; n, Number of subjects; Q2W, Every 2 weeks; Q4W, Every 4 weeks; SC, Subcutaneous.
Source: Figure 23 in the Population PK report in Module 5.3.3.5.

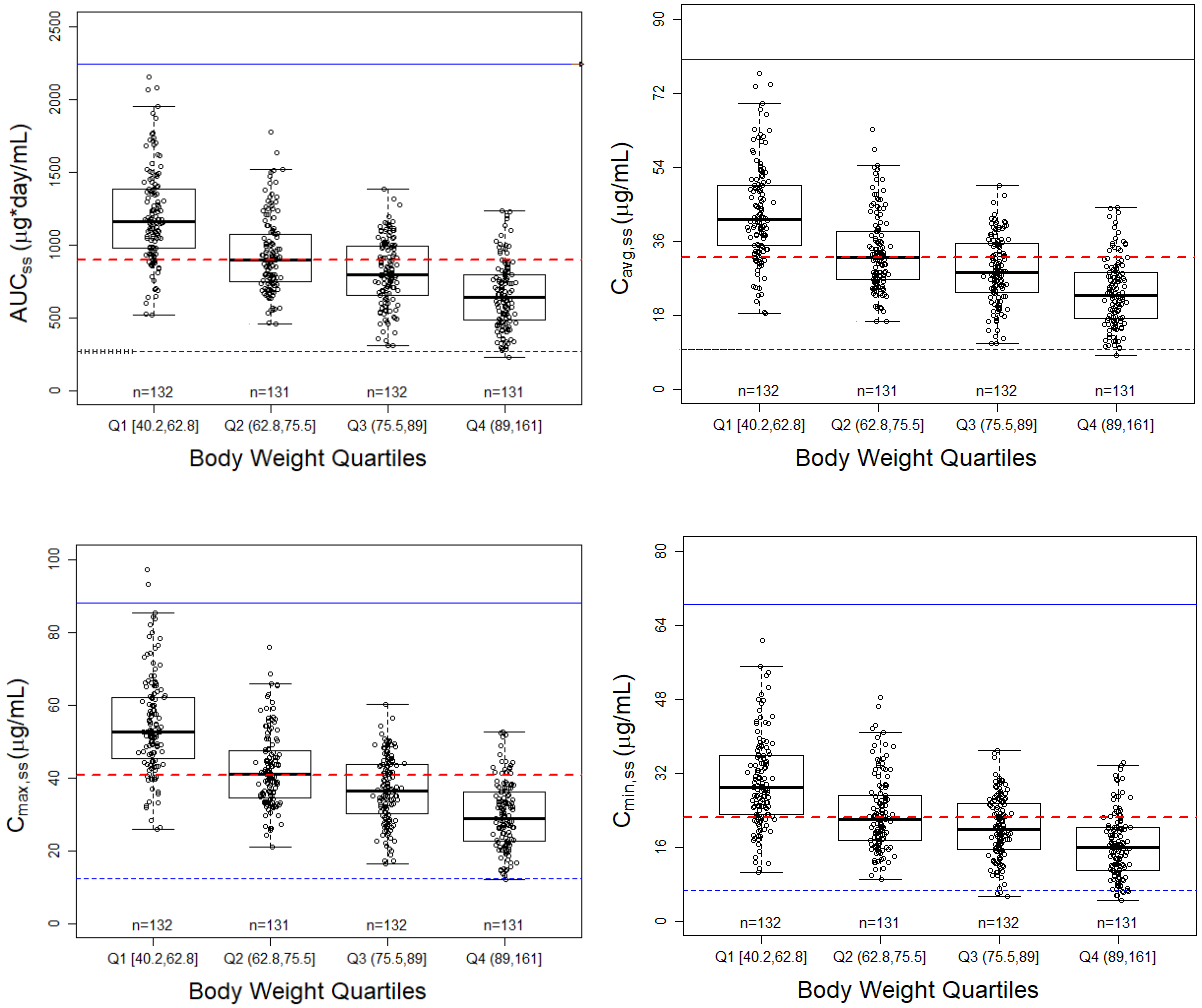
2.7.2.3.4.4　体重及び BMI

体重は母集団 PK 解析において CL 及び V_c に対する統計的に有意な共変量であり、CL 及び V_c の個体間変動のそれぞれ 34.4%及び 33.1%は体重の影響により説明できた（2.7.2.3.3 項参照）。体重の増加に伴う CL、V_c、Q 及び V_p の増加（図 5 及び 2.7.2.3.3 項）により、高体重の被験者において曝露量の低下（図 6 及び 2.7.2.3.3 項）が予測される。

NAVIGATOR 試験の被験者にテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の予測曝露量（AUC_{ss}、$C_{avg,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）を体重の四分位点で層別して図示した（図 10）。NAVIGATOR 試験全体の集団と比較して、体重が最も低いグループでは曝露量が最大 33.8%増加し、体重が最も高いグループでは曝露量が最大 27.9%減少した。これらの変化は NAVIGATOR 試験における曝露量の全体的なばらつき（曝露量の 5 パーセンタイルから 95 パーセンタイルの間で 50%を超える変化が示されている［図 6］）と比較すると小さかった。また、各体重グループの予測曝露量の大部分は投与期間が 52 週間の PATHWAY 試験で良好な忍容性が確認された用法用量（280 mg Q2W SC 投与）における成人の曝露量の平均値よりも十分に低かった（PATHWAY 試験の治験総括報告書 12 項参照、第 5 部 5.3.5.1 項）。したがって、体重による曝露量のばらつきは、テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与した際の安全性に対して影響を及ぼすものではないと考えられた。

BMI についても同様の検討を行い、NAVIGATOR 試験の被験者にテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の予測曝露量を BMI の分類（18.5 kg/m^2 未満、18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満及び 30 kg/m^2 以上）で層別した。体重と BMI の相関から想定される通り BMI の低下に伴う曝露量の増加が認められたものの、いずれの分類においても予測曝露量の大部分は PATHWAY 試験における 280 mg Q2W SC 投与時の成人の曝露量の平均値よりも十分に低かった（第 5 部 3.3.5 項の母集団 PK 解析報告書の 6.5.2.7 項参照）。したがって、BMI による曝露量のばらつきについても、テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与した際の安全性に対して影響を及ぼすものではないと考えられた。

図 10　　テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の予測曝露量（体重の四分位点によるサブグループ）



Circles are the simulated steady state tezepelumab exposure in individual subjects. The boxes represent the 25th to 75th percentiles (the interquartile range). The solid black horizontal line in the middle of each box represents the median. The whiskers represent the range of data points within 1.5 times the interquartile range. The dashed red horizontal line represents the mean of the overall NAVIGATOR population. The blue solid and dotted horizontal lines represent the mean of the simulated exposure at 280 mg SC Q2W and 70 mg SC Q4W in PATHWAY study, respectively.
AUC_{ss}, Area under curve at steady state (over 4 weeks); $C_{avg,ss}$, Average concentration at steady state; $C_{max,ss}$, Maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$, Trough concentration at steady state; Q1/2/3/4, First/second/third/fourth quartile; Q2W, Every 2 weeks; Q4W, Every 4 weeks; SC, Subcutaneous.
Source: Figure 19 in the Population PK report in Module 5.3.3.5.

NAVIGATOR 試験の主要評価項目及び主な副次的評価項目である AAER 及び気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量に及ぼす曝露量及び体重の影響を検討した（2.7.2.3.6 項参照）。詳細は第 5 部 3.4.2 項の曝露－反応解析報告書に記載した。曝露－反応解析の結果、テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の曝露量又は体重と AAER の低下又は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。さらに、AAER の低下について BMI の分

類（18.5 kg/m^2 未満、18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満及び 30 kg/m^2 以上）によるサブグループ解析を実施したところ、18.5 kg/m^2 未満の被験者数は有効性を評価するには少なかったものの、いずれの分類でも AAER の低下は同程度であった（臨床的有効性 2.7.3.3.3.1 項参照）。したがって、体重又は BMI による曝露量のばらつきはテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の有効性に意義のある影響を及ぼすものではないと考えられた。

テゼペルマブの安全性プロファイルを、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の 210 mg Q4W SC 投与群を併合した主要安全性併合データを用いて検討し、BMI によるサブグループについても検討した。テゼペルマブの安全性プロファイルは概して BMI によらず同様であり、有害事象の発現頻度や傾向に臨床的に意義のある変化は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4.5.1.6 項参照）。この結果からも、BMI サブグループ間における曝露量のばらつきはテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の安全性に意義のある影響を及ぼすものではないと考えられた。

極端な低体重又は高体重がテゼペルマブの曝露量に及ぼす影響を評価するため、体重が 30 kg（成人及び青年において可能性のある最低水準）及び 170 kg（母集団 PK 解析の対象被験者における最大値である 161 kg よりも高値）の場合の定常状態の曝露量を予測した。このシミュレーション結果を表 7 に示す。

体重が 30 kg の被験者にテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の曝露量の予測値は、成人及び 12 歳のいずれを想定した場合でも、PATHWAY 試験における 280 mg Q2W SC 投与時の曝露量の平均値よりも低く、1183 試験における 700 mg Q4W IV 投与時の曝露量の平均値よりも十分に低かった。PATHWAY 試験及び 1183 試験のこれら用量は良好な忍容性が確認されている（第 5 部 3.4.2 項の 1183 試験の治験総括報告書 12 項参照）。体重が 170 kg の成人の被験者にテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の曝露量の予測値は、数値的には 210 mg Q4W SC 投与時の値よりは低かったものの、PATHWAY 試験において臨床的に意義のある有効性が確認された用量である 70 mg Q4W SC 投与時の曝露量の平均値よりも高かった（2.7.2.3.6.1 項参照）。以上より、210 mg Q4W SC の用法用量は成人及び青年で想定される体重の範囲において安全かつ有効性が期待できることが示唆された。

総括すると、母集団 PK モデルを用いたシミュレーション、有効性及び安全性の結果、曝露－反応解析の結果、さらに NAVIGATOR 試験において体重と有効性との間には明確な関係が認められなかったことから、検討した年齢範囲（成人及び青年、12 歳以上）においては体重又は BMI に応じた用量調節は不要である。

表 7　極端な低体重又は高体重の被験者におけるテゼペルマブの定常状態の予測曝露量（平均値）

Exposure metric	210 mg SC Q4W			70 mg SC Q4W	280 mg SC Q2W	700 mg IV Q4W
	Adult 30 kg [a]	12-year-old 30 kg [a]	Adult 170 kg [a]	PATHWAY	PATHWAY	1183 [b]
AUC_{ss} (μg*day/mL)	2200	2200	383	270	2250	4420
$C_{avg,ss}$ (μg/mL)	78.4	78.4	13.7	9.63	80.2	158
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	97.3	102	17.8	12.4	88.1	325
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	57.5	54.5	9.10	6.58	68.6	101

[a] Predicted steady state exposures in a typical adult (49-year-old) or 12-year-old non-Asian subject, with the specified body weight, on medium/high dose ICS taking Clinical Process 2 formulation.

[b] Observed mean steady state exposures from Study 1183, where AUC_{ss}, $C_{max,ss}$, and $C_{min,ss}$ were defined as AUC_{tau}, maximum, and trough concentrations following the last dose (dose 3) in the study (see Study 1183 CSR in Module 5.3.4.2).

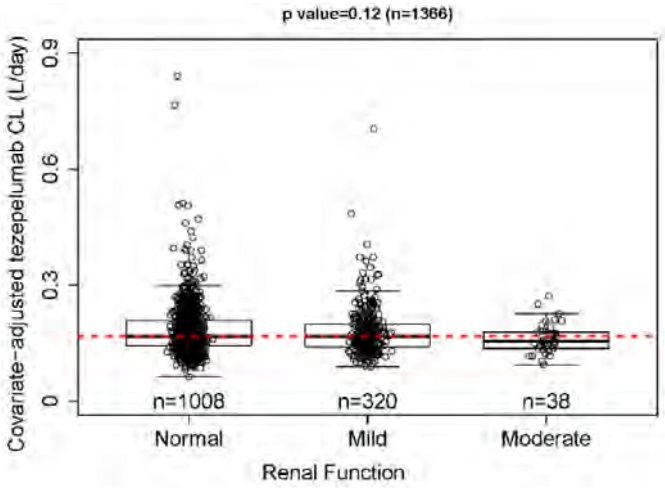
AUC_{ss}, Area under curve at steady state (over 4 weeks); AUC_{tau}, Area under curve over one dosing interval; $C_{avg,ss}$, Average concentration at steady state; $C_{max,ss}$, Maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$, Trough concentration at steady state; CSR, Clinical Study Report; ICS, Inhaled corticosteroid; IV, Intravenous; Q2W, Every 2 weeks; Q4W, Every 4 weeks; SC, Subcutaneous.

Source: Table 12 in the Population PK report in Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.4.5　腎機能障害

典型的な IgG2 mAb と同様に、テゼペルマブはその大きな分子量が原因で腎排泄されない。よって腎機能障害がテゼペルマブの PK に及ぼす影響を評価することを目的とした臨床試験は実施しなかった。母集団 PK 解析において、腎機能の指標（CLcr 及び eGFR）は CL に対して統計的に有意な影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.3 項参照）。また、共変量調整済み CL について分散分析を行ったところ、CLcr の分類による有意差は認められなかった（p = 0.12、CLcr の分類：正常［CLcr ≥ 90 mL/min、n = 1008］、軽度腎機能障害［CLcr = 60～89 mL/min、n = 320］、中等度腎機能障害［CLcr = 30～59 mL/min、n = 38］）（図 11）。重度の腎機能障害患者（CLcr = 15～29 mL/min）はいなかった。以上より、腎機能障害はテゼペルマブの CL に影響を及ぼさないと考えられ、したがって腎機能に応じた用量調節は不要である。

図 11　母集団 PK 最終モデルにより推定したテゼペルマブの共変量調整済み CL（腎機能によるサブグループ）



Circles are the covariate-adjusted tezepelumab CL values in individual subjects. The boxes represent the 25th to 75th percentiles (the interquartile range). The solid black horizontal line in the middle of each box represents the median. The whiskers represent the range of data points within 1.5 times the interquartile range. The dashed red horizontal line represents the mean of the entire population PK analysis population. The p values shown on the plots are from ANOVA testing. Renal function groups are defined as: normal renal function (CRCL ≥ 90 mL/min), mild renal impairment (CRCL = 60-89 mL/min), and moderate renal impairment (CRCL = 30-59 mL/min).

ANOVA, Analysis of covariance; CL, Clearance from the central compartment; CRCL, Creatinine clearance; PK, Pharmacokinetics.

Source: Figure 31 in the Population PK report in Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.4.6　肝機能障害

一般的に mAb は肝代謝を受けず、よって肝機能の変化はテゼペルマブの CL に影響を及ぼさないと考えられるため、肝機能障害がテゼペルマブの PK に及ぼす影響を評価することを目的とした臨床試験は実施しなかった。母集団 PK 解析において、肝機能の指標（AST、ALT 及び総ビリルビンのベースライン値）は CL に対して統計的に有意な影響を及ぼさず（2.7.2.3.3 項参照）、共変量調整済み CL との有意な相関も認められなかった（それぞれ p = 0.544、0.0975 及び 0.325）（第 5 部 3.3.5 項の母集団 PK 解析報告書の 6.5.2.9 項参照）。以上より、肝機能障害はテゼペルマブの CL に影響を及ぼさないと考えられ、したがって肝機能に応じた用量調節は不要である。

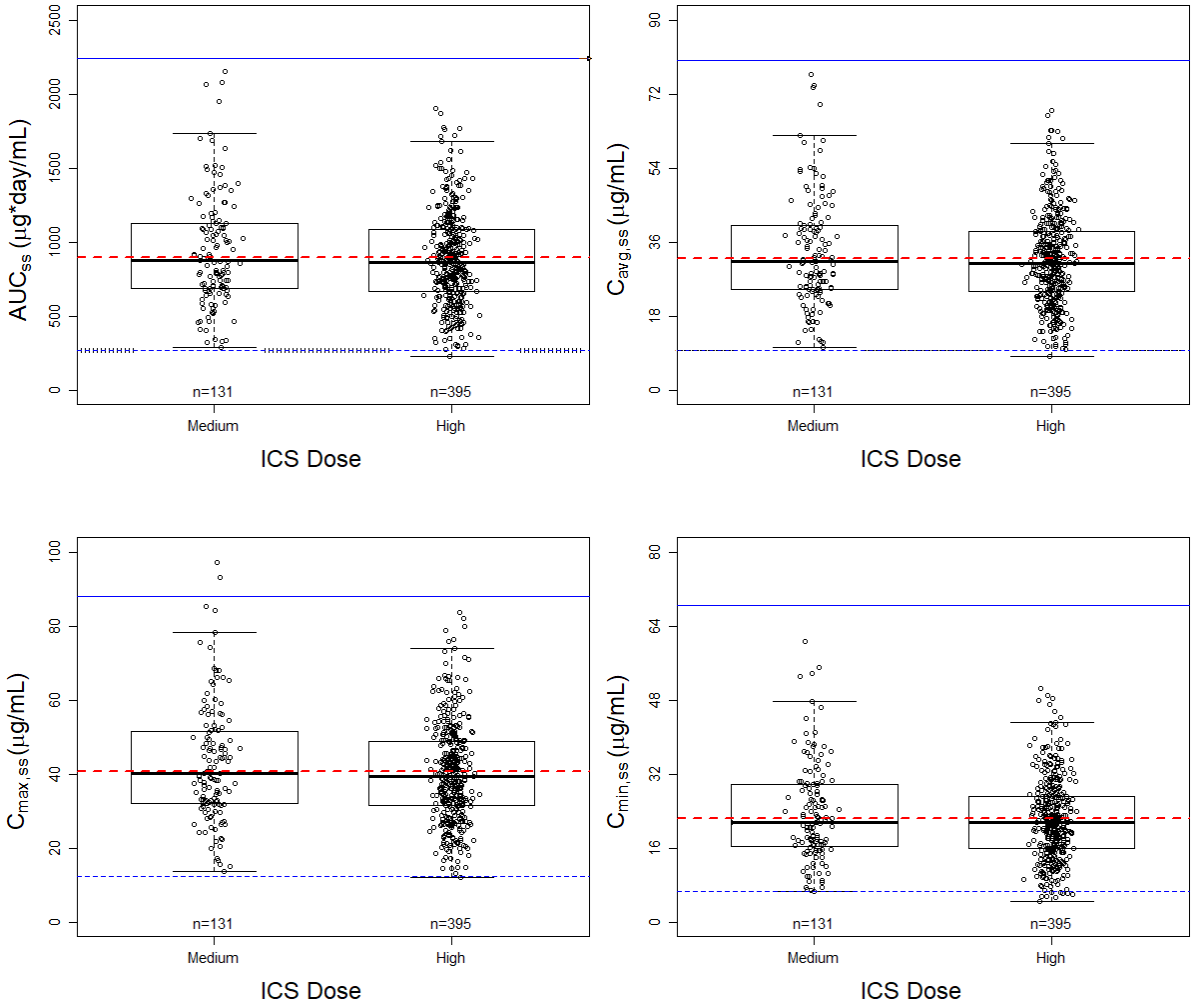
2.7.2.3.4.7　疾患の状態

ICS 用量レベルは母集団 PK 解析において CL 及び V_c に対する統計的に有意な共変量であり、ICS を非使用又は低用量で使用している被験者では、中用量又は高用量の被験者と比較して CL 及び V_c がわずかに減少した（2.7.2.3.3 項）。ICS 用量レベルがテゼペルマブの曝露量に及ぼす影響は、曝露量の全体的なばらつきと比較して小さく（図 6 及び 2.7.2.3.3 項）、臨床的な意義はないと考えられた。NAVIGATOR 試験の被験者（中用量又は高用量の ICS を使用）にテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の予測曝露量は、中用量又は高用量の ICS 用量レベル間で同様であった（図 12）。

バイオマーカー（血中好酸球数、FeNO 及び血清総 IgE 値）のベースライン値の影響についても検討したところ、共変量調整済み CL との相関は認められなかった（それぞれ p = 0.674、0.341 及び 0.931）（第 5 部 3.3.5 項の母集団 PK 解析報告書の 6.5.2.10.3 項参照）。

以上より、ICS 用量レベルを指標とした疾患の重症度又はバイオマーカーのベースライン値に応じた用量調節は不要である。

図 12　　テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の定常状態の予測曝露量（ICS 用量レベルによるサブグループ）



Circles are the simulated steady state tezepelumab exposure in individual subjects. The boxes represent the 25th to 75th percentiles (the interquartile range). The solid black horizontal line in the middle of each box represents the median. The whiskers represent the range of data points within 1.5 times the interquartile range. The dashed red horizontal line represents the mean of the overall NAVIGATOR population. The blue solid and dotted horizontal lines represent the mean of the simulated exposure at 280 mg SC Q2W and 70 mg SC Q4W in the PATHWAY study, respectively.

AUC_{ss}, Area under curve at steady state (over 4 weeks); $C_{avg,ss}$, Average concentration at steady state; $C_{max,ss}$, Maximum concentration at steady state; $C_{min,ss}$, Trough concentration at steady state; ICS, Inhaled corticosteroid; n, Number of subjects; Q2W, Every 2 weeks; Q4W, Every 4 weeks; SC, Subcutaneous.

Source: Figure 33 in the Population PK report in Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.4.8 併用薬

一般的な喘息治療薬については、ロイコトリエン受容体拮抗薬（併用あり：n = 313）、テオフィリン又はアミノフィリン（併用あり：n = 94）及び OCS（併用あり：n = 73）との併用有無による影響を母集団 PK 解析において検討したが、いずれも統計学的に有意な共変量として検出されなかった（2.7.2.3.3 項参照）。共変量調整済み CL について分散分析を行ったところ、いずれの喘息治療薬についても併用有無による有意差は認められなかった（ロイコトリエン受容体拮抗薬：p = 0.133、テオフィリン又はアミノフィリン：p = 0.512、OCS：p = 0.145）（第 5 部 3.3.5 項の母集団 PK 解析報告書の 6.5.2.12 項参照）。以上より、併用薬に応じた用量調節は不要である。

2.7.2.3.4.9 喫煙歴

喫煙歴（喫煙経験のない被験者：n = 943、過去に喫煙経験がある被験者：n = 306、欠測：n = 119、喫煙者は解析対象に存在せず）による影響を母集団 PK 解析において検討したが、統計学的に有意な共変量として検出されなかった（2.7.2.3.3 項参照）。共変量調整済み CL 及び V_c について分散分析を行ったところ、喫煙歴による有意差は認められなかった（CL：p = 0.985、V_c：p = 0.488）（第 5 部 3.3.5 項の母集団 PK 解析報告書の 6.5.2.13 項参照）。以上より、喫煙歴に応じた用量調節は不要である。

2.7.2.3.5 テゼペルマブの PD 作用

テゼペルマブの臨床試験から得られた PD データの概要を示す。また、テゼペルマブが気道炎症に関連するバイオマーカー及びサイトカインに及ぼす影響について記載された文献の概要を 2.7.2.3.5.1 項に示す。

テゼペルマブの臨床試験で得られた PD データについて 2.7.2.3.5.2 項に要約する。要約には NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験及び CASCADE 試験から得られた血中好酸球数、FeNO、血清総 IgE 値、血清中 IL-5 及び血清中 IL-13 のベースライン値からの変化と、CASCADE 試験から得られた血漿中 EDN 及び生検して得られた気管支粘膜下炎症細胞が含まれる。

テゼペルマブの投与を受けた患者において、炎症誘発性細胞、サイトカイン及びバイオマーカーの測定値の低下が認められており、このことは提唱されているテゼペルマブの抗炎症作用機序を支持している。なお、この作用機序は、テゼペルマブがヒト TSLP に結合し、ヘテロ二量体 TSLP 受容体との相互作用を阻害することで、ヒト細胞内の TSLP 誘導活性を阻害することが示されたヒト生体試料を用いた試験（2.7.2.1.1 項参照）によっても支持されている。

2.7.2.3.5.1 提唱されているテゼペルマブの作用機序を支持する論文の概観

TSLP は炎症カスケードの上流にあり、喘息の気道炎症の開始と持続に中心的な役割を果たす。TSLP は喘息の病態生理学的な役割を担う多様なサイトカインに影響を及ぼす（Gauvreau et al 2020）。以下に示す通り、テゼペルマブは TSLP の作用を遮断することにより、炎症性サイトカイン（血清中 IL-5、血清中 IL-13 等）と、これらのサイトカインが媒介するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、血清総 IgE 値等）に影響を及ぼす。

2.7.2.3.5.1.1 TSLP と炎症性サイトカイン

TSLP は、樹状細胞、獲得免疫細胞（Th2 細胞等）及び自然免疫細胞（肥満細胞、ILC2 等）に対する作用を通じて、サイトカイン（IL-4、IL-5 及び IL-13）の産生及び放出を開始する（Gauveau et al 2020）。これらのサイトカインは、血中好酸球数、FeNO、血清総 IgE 値を含む、気道炎症に関連する他のバイオマーカーに対して下流作用を及ぼす（Takatsu and Nakajima 2008、Suresh et al 2007、Chibana et al 2008、Punnonen et al 1997）。TSLP による骨髄樹状細胞への刺激は、主要組織適合遺伝子複合体クラス II 分子と、胸腺及び活性化制御ケモカインとして知られている CC ケモカインの一種である CCL17 を含むサイトカインの放出のみならず Th2 細胞をプライミング又は分極化させる OX40L 等の共刺激分子の増殖をもたらす（Ito et al 2005、Soumelis et al 2002、Watanabe et al 2004、Wang et al 2006）。TSLP による骨髄樹状細胞への刺激によって発現した OX40L との相互作用により、ナイーブ T 細胞はエフェクター細胞である Th2 細胞へ分化される（Soumelis et al 2002、Ito et al 2005、Liu et al 2007）。Th2 細胞分化は、これらの細胞上で TSLPR の増殖を伴い、さらに TSLP を介したサイトカイン放出のメカニズムを作り出す。その後、CCL17 は、Th2 細胞を炎症部位に留まらせる役割を果たし、さらに、リンパ節にある Th2 細胞は、末端分化と局所的に炎症を起こした組織内のエフェクター機能の完全な取得のために TSLP を必要とする（Van Dyken et al 2016）。テゼペルマブは TSLP を阻害することにより、骨髄樹状細胞の成熟を阻害し、Th2 細胞分化、分極、プライミング、ホーミングを逐次的に抑制することにより、Th2 細胞による IL-4、IL-5 及び IL-13 の産生及び放出を減少させる。

ILC2 もまた、IL-4、IL-5 及び IL-13 を産生し（Neill et al 2010、Moro et al 2010）、表面結合ヘテロ二量体 TSLP 受容体を発現させる（Camelo et al 2017）。ILC2 は、TSLP に応答してサイトカインを放出する（Halim et al 2012、Mjosberg et al 2012）。テゼペルマブは、TSLP とヘテロ二量体 TSLP 受容体の相互作用を妨げる。ILC2 において TSLP シグナリングが妨げられることにより、ILC2 からの IL-4、IL-5 及び IL-13 の放出の減少が期待される（Verstraete et al 2017）。IL-4 及び IL-13 による IL-4Rα を介した B 細胞におけるクラススイッチにより IgE が産生されるが、テゼペルマブの作用によりこれらのサイトカインの産生が減少するため、IgE も減少する（Pene et al 1988、Vercelli et al 1989、Zhang et al 1991、Punnonen et al 1993、Punnonen and de Vries 1994）。

2.7.2.3.5.1.2 IL-5、好酸球及び EDN

好酸球は骨髄由来顆粒球であり、その分化は主に IL-5 によって制御されている（Rosenberg et al 2013、Lee et al 1997）。通常の（すなわち、非疾患の）条件下では、好酸球は肺や胃腸管等の粘膜組織に多く存在するが、他の組織でも認められている（Rosenberg et al 2013、Rothenberg and Hogan 2006）。IL-5 は B 細胞に対して生物学的影響を及ぼすとされていたが、現在では好酸球に対して最も影響を及ぼすと考えられている（Adachi and Alam 1998、Takatsu and Nakajima 2008）。IL-5 は、主に T リンパ球、肥満細胞、自然リンパ球及び好酸球によって分泌される造血サイトカインであり、好酸球の分化、成熟、骨髄からの放出、活性化、生存に関与する。これらの作用に加え、IL-5 には化学誘因物質への走化性に対する好酸球を準備する能力があり、好酸球を血中から組織中へ移行させることができる（Kaatz et al 2004、Lampinen et al 1999）。好酸球性炎症は喘息で多く見られ（Garcia et al 2013、Schleich et al 2013）、喘息患者の約 50%は好酸球性炎症を示す（Zhang et al 1991）。好酸球の増加は、喘息患者における重症化、増悪、肺機能低下、死亡率増加と関連性がある（Garcia et al 2013、Hospers et al 2000、Price et al 2016、Talini et al 2015）。したがって、テゼペルマブによる治療がもたらす IL-5 濃度の低下は、喘息患者の好酸球及び好酸球による炎症に影響を及ぼすと期待しうる。

好酸球が活性化されると、EDN 等のタンパク顆粒が放出され、周囲の組織に対して細胞傷害性を示しうる（Bochner 2000）。循環血中の EDN 濃度は、健康被験者に比べ重症喘息患者の方が上

昇した。喘息患者を対象に IL-5 阻害薬を評価した 2 つの臨床試験で、血中好酸球数と EDN 濃度はベースラインでは高い相関を示し、EOT では共に低下していた（Pham et al 2016）。よって、EDN は IL-5 及び好酸球由来の炎症の有用なバイオマーカーとなりうる。

2.7.2.3.5.1.3 IL-13 及び FeNO

喘息患者で IL-13 阻害を評価した複数の試験で IL-13 と FeNO の関連が報告されている（Hodsman et al 2013、Noonan et al 2013、Russell et al 2018）。これらの試験で、抗 IL-13 mAb を投与された患者は、ベースライン及びプラセボ群に比べ FeNO の低下を示した。

誘導型一酸化窒素合成酵素の活性は、健康被験者、アトピー患者及び喘息患者における気管支上皮細胞での FeNO 産生に主に関与する（Lane et al 2004）。しかしながら、喘息患者における FeNO は、健康被験者と比べ高いことが示されている（Ekroos et al 2002）。組み換え IL-13 タンパク質で処理された初代ヒト気道上皮細胞では、増強された誘導型一酸化窒素合成酵素の活性が示されている（Suresh et al 2007、Chibana et al 2008）。FeNO、炎症及び喘息の重症度は、気管支上皮刷子における誘導型一酸化窒素合成酵素の発現に関連している（Yamamoto et al 2012）。したがって、テゼペルマブによる治療がもたらす IL-13 濃度の低下は、喘息患者の FeNO や、上皮由来の気道炎症に影響を及ぼすと期待しうる。

2.7.2.3.5.2 テゼペルマブ臨床試験で得られた PD データ

重症喘息患者を対象としたテゼペルマブの臨床試験（NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験 SOURCE 試験及び CASCADE 試験）において、炎症関連バイオマーカー（血中好酸球数、FeNO 及び IgE）、サイトカイン（IL-5 及び IL-13）並びに血漿中 EDN は、プラセボ群に比べてテゼペルマブ群の方が低下した。さらに CASCADE 試験では、気道炎症抑制作用を気管支粘膜下好酸球の減少率を評価項目として検討したところ、プラセボ群に比べ、テゼペルマブ群における気道炎症の抑制が認められた。

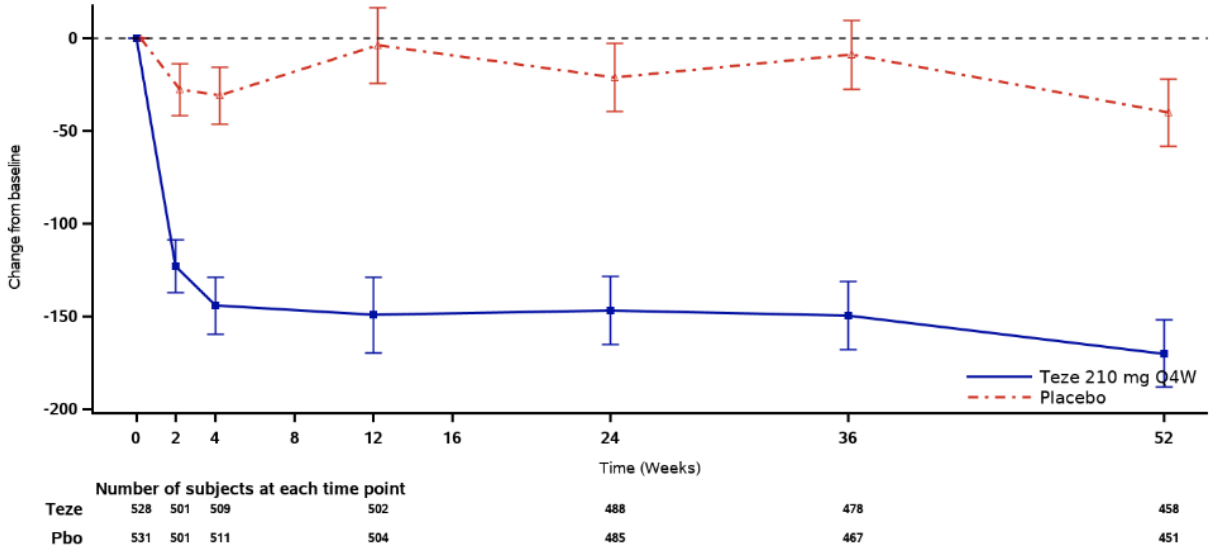
血中好酸球数（2.7.2.3.5.2.1 項）、FeNO（2.7.2.3.5.2.2 項）、血清総 IgE（2.7.2.3.5.2.3 項）、血清中 IL-5（2.7.2.3.5.2.4 項）、血清中 IL-13（2.7.2.3.5.2.5 項）、血漿中 EDN（2.7.2.3.5.2.6 項）及び気管支粘膜下好酸球数（2.7.2.3.5.2.7 項）についてのデータを以下に示す。

2.7.2.3.5.2.1 血中好酸球数

いずれの試験でも、テゼペルマブ群の方がプラセボ群に比べ、ベースラインからの血中好酸球数は減少した。その効果は投与 2～4 週目から認められ（最初の評価時点は投与 2 週目）、52 週目まで維持された（52 週は最長の試験評価期間）。

代表的結果として、NAVIGATOR 試験におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の血中好酸球数の推移図を示す（図 13）。NAVIGATOR 試験では、EOT（投与 52 週目）における血中好酸球数の平均値は、テゼペルマブ群ではベースラインの 326.7 cells/μL から 164.5 cells/μL 減少した一方、プラセボ群ではベースラインの 353.4 cells/μL から 43.8 cells/μL の減少であった。いずれの試験でも同様の結果が得られた（表 8）。他試験の推移図については、SOURCE 試験は治験総括報告書 Figure 14.2.9.1（第 5 部 3.5.1 項）、CASCADE 試験は治験総括報告書 Figure 14.2.4.1（第 5 部 3.4.2 項）、PATHWAY 試験は図 14 をそれぞれ参照。

図 13　　NAVIGATOR 試験の FAS における血中好酸球数（cells/μL）のベースラインからの変化量の推移



Error bars represent 95% confidence interval. Baseline is defined as the last non-missing measurement recoded on or prior to randomisation.

The model with unstructured covariance structure is: change from baseline in biomarker = treatment group + region + baseline biomarker + visit + treatment * visit.

FAS, full analysis set; pbo, placebo; Q4W, every 4 weeks; Teze, tezepelumab 210 mg Q4W.

Source: Figure 14.2.9.1 in the NAVIGATOR CSR in Module 5.3.5.1.

表 8　テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の血中好酸球数（cells/μL）の平均（SD）– NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験及び CASCADE 試験

Measure	Clinical study/treatment group							
	NAVIGATOR		PATHWAY		SOURCE		CASCADE	
	Teze (N = 528)	Placebo (N = 531)	Teze (N = 137)	Placebo (N = 138)	Teze (N = 74)	Placebo (N = 76)	Teze (N = 54)	Placebo (N = 56)
Baseline value	326.7 (293.3)	353.4 (488.4)	365.0 (350.9)	380.4 (328.0)	253.2 (203.1)	231.8 (153.8)	315.7 (316.5)	269.3 (160.8)
Week 4 value	191.2 (145.8)	314.4 (254.9)	212.9 (198.0)	403.1 (325.5)	164.9 (145.8)	283.2 (207.2)	NA [a]	NA [a]
Mean change from baseline to Week 4	-135.4 (238.5)	-41.8 (430.7)	-161.2 (299.5)	14.2 (266.6)	-91.7 (159.4)	49.3 (167.9)	NA [a]	NA [a]
EOT value [b]	163.8 (119.9)	304.3 (331.5)	178.8 (139.0)	369.6 (304.0)	160.5 (94.2)	274.8 (187.0)	163.9 (107.1)	260.4 (183.5)
Mean change from baseline to EOT [b]	-164.5 (263.5)	-43.8 (394.3)	-197.0 (339.6)	-21.4 (223.9)	-105.4 (189.9)	40.6 (176.5)	-151.9 (300.0)	-8.9 (193.9)

[a] The CASCADE study did not collect data at Week 4. The nearest post-baseline time point was Week 12, where there was a mean (SD) change (decrease) of -142.1 (294.1) cells/μL from baseline for tezepelumab, compared with a change (increase) of 22.0 (113.4) cells/μL for placebo.

[b] End of treatment (EOT) varied between studies: NAVIGATOR and PATHWAY (Week 52), SOURCE (Week 48), and CASCADE (Weeks 28 to 48).

Data are presented for teze (tezepelumab 210 mg Q4W) and matching placebo as mean (SD) particle concentration (cells/μL) blood eosinophil counts from the following analysis sets: FAS in NAVIGATOR, As-treated analysis set in PATHWAY; FAS in SOURCE; Evaluable analysis set in CASCADE.

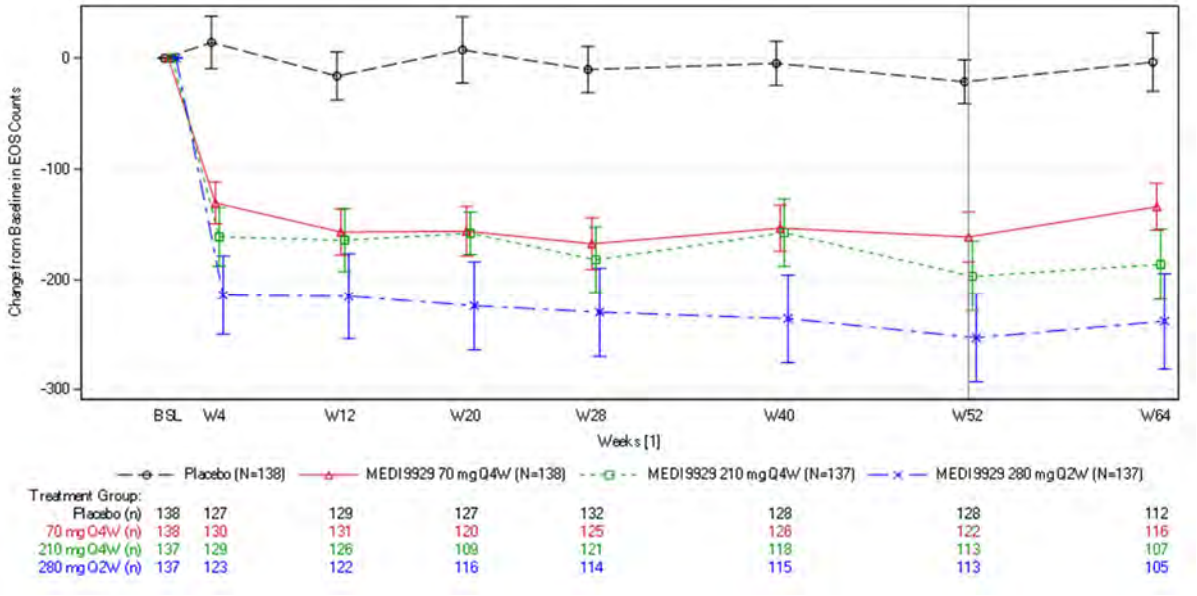
Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.

EOT, End of treatment; NA, Not applicable; Q4W, Every 4 weeks; SC, Subcutaneous; SD, Standard deviation; Teze, tezepelumab 210 mg Q4W.

Sources: Table 14.2.9.1 in the NAVIGATOR CSR in Module 5.3.5.1; Table 14.3.5_1.1 in the PATHWAY CSR in Module 5.3.5.1; Table 14.2.9.1 in the SOURCE CSR in Module 5.3.5.1; Table 14.2.4.1 in the CASCADE CSR in Module 5.3.4.2.

PATHWAY 試験において検討したテゼペルマブの全用量（70 mg Q4W、210 mg Q4W 及び 280 mg Q2W）で血中好酸球数の減少が認められた（図 14）。

図 14　　PATHWAY 試験の ITT 集団における血中好酸球数（cells/μL）のベースラインからの変化量の推移



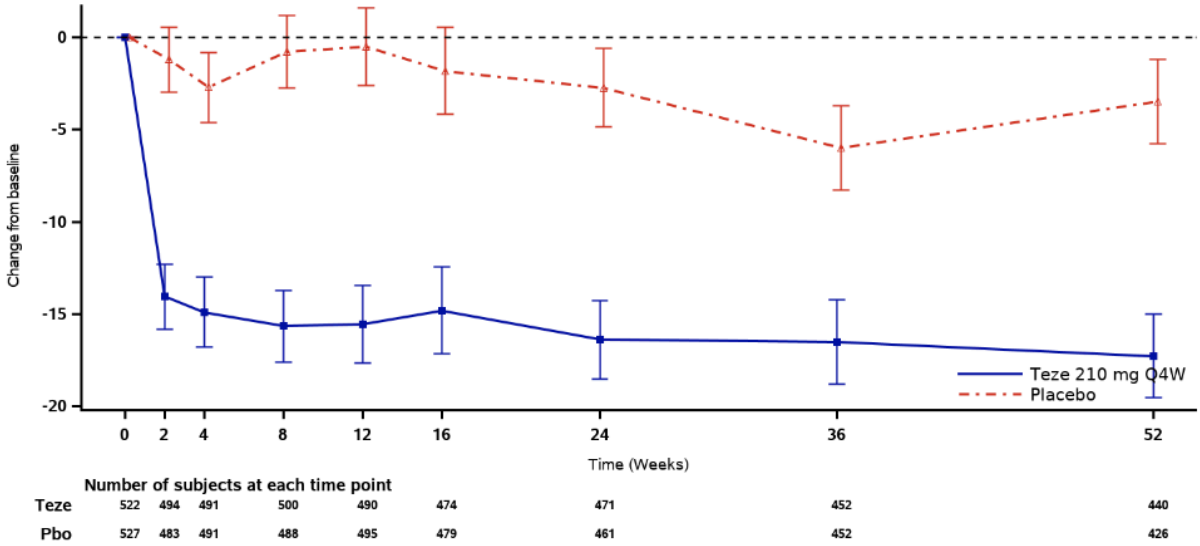
Error bars represent +/- standard error. Data beyond Week 52 (marked by the vertical reference line) occurred after the last scheduled visit for an assessment of the efficacy endpoint.
BSL, Baseline; ITT, intent to treat; MEDI9929, Tezepelumab; n, number in analysis; N, number in treatment group; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; W, week
Source: Figure 11.4.1.3-1 in the PATHWAY CSR in Module 5.3.5.1

2.7.2.3.5.2.2　FeNO

いずれの試験でも、テゼペルマブ群の方がプラセボ群に比べ、ベースラインから FeNO は減少した。その効果は投与 2～4 週目から認められ（最初の評価時点は投与 2 週目）、52 週目まで維持された（52 週は最長の試験評価期間）。

代表的結果として、NAVIGATOR 試験におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の FeNO の推移図を示す（図 15）。NAVIGATOR 試験では、EOT（投与 52 週目）における血中好酸球数の平均値は、テゼペルマブ群ではベースラインの 41.4 ppb から 16.6 ppb 減少した一方、プラセボ群ではベースラインの 46.3 ppb から 3.5 ppb の減少であった。いずれの試験でも同様の結果が得られた（表 9）。他試験の推移図については、SOURCE 試験は治験総括報告書 Figure 14.2.9.1（第 5 部 3.5.1 項）、CASCADE 試験は治験総括報告書 Figure 14.2.4.1（第 5 部 3.4.2 項）、PATHWAY 試験は図 16 をそれぞれ参照。

図 15　NAVIGATOR 試験の FAS における FeNO（ppb）のベースラインからの変化量の推移



Error bars represent 95% CI. Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.

The model with unstructured covariance structure is: change from baseline in biomarker = treatment group + region + age +baseline biomarker + visit + treatment * visit.

CI, Confidence interval; FAS, Full analysis set; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; pbo, Placebo; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab 210 mg Q4W.

Source: Figure 14.2.9.1 in the NAVIGATOR CSR in Module 5.3.5.1.

表 9　テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の FeNO（ppb）の平均（SD）– NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験及び CASCADE 試験

Measure	Clinical study/treatment group							
	NAVIGATOR		PATHWAY		SOURCE		CASCADE	
	Teze (N = 528)	Placebo (N = 531)	Teze (N = 137)	Placebo (N = 138)	Teze (N = 74)	Placebo (N = 76)	Teze (N = 54)	Placebo (N = 56)
Baseline value	41.4 (36.3)	46.3 (44.7)	31.52 (29.80)	37.78 (39.68)	38.7 (40.8)	42.3 (37.4)	33.6 (40.6)	30.6 (19.8)
Week 4 value	28.0 (27.0)	43.0 (37.2)	22.69 (20.74)	40.10 (42.21)	28.1 (30.5)	42.2 (33.2)	NA [a]	NA [a]
Mean change from baseline to Week 4	-14.4 (28.5)	-3.9 (27.5)	-8.91 (21.87)	-0.41 (22.30)	-10.8 (24.2)	-0.6 (21.7)	NA [a]	NA [a]
EOT value [b]	25.4 (25.0)	41.4 (40.6)	25.13 (44.33)	35.34 (38.73)	28.2 (30.7)	37.3 (24.6)	21.0 (21.3)	29.8 (20.5)
Mean change from baseline to EOT [b]	-16.6 (29.8)	-3.5 (31.4)	-5.11 (35.00)	-1.14 (24.98)	-12.3 (26.6)	-1.9 (31.5)	-13.2 (30.8)	-1.1 (16.7)

[a] The CASCADE study did not collect data at Week 4. The nearest post-baseline time point was Week 12, where there was a mean (SD) change (decrease) of 12.9 (30.5) ppb from baseline for tezepelumab, compared with a change (decrease) of 4.2 (11.7) for placebo.

[b] End of treatment (EOT) varied between studies: NAVIGATOR (Week 52), PATHWAY (Week 52), SOURCE (Week 48), and CASCADE (Weeks 28 to 48).

Data are presented for teze (tezepelumab 210 mg Q4W) and matching placebo as mean (SD) parts per billion (ppb) FeNO from the following analysis sets: Full Analysis Set in NAVIGATOR, ITT Analysis Set in PATHWAY; FAS in SOURCE; Evaluable Analysis Set in CASCADE.

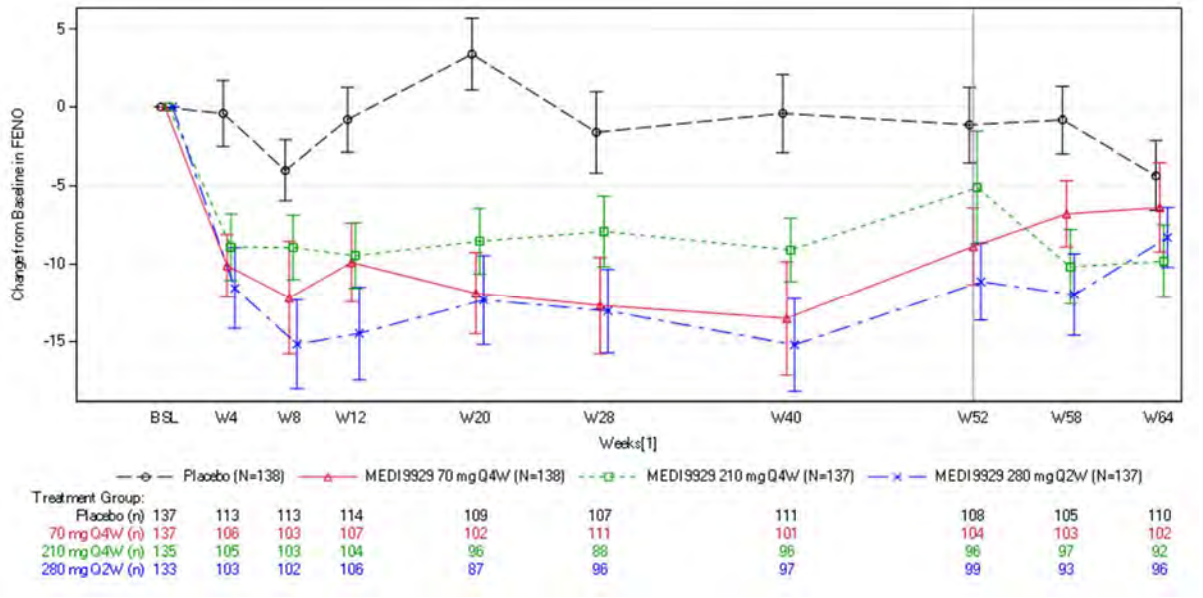
Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.

EOT, End of treatment; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; NA, Not applicable; Q4W, Every 4 weeks; SC, Subcutaneous; SD, Standard deviation; Teze, tezepelumab 210 mg Q4W.

Sources: Table 14.2.9.1 in the NAVIGATOR CSR in Module 5.3.5.1; Table 14.2_6.6 in the PATHWAY CSR in Module 5.3.5.1; Table 14.2.9.1 in the SOURCE CSR in Module 5.3.5.1; Table 14.2.4.1 in the CASCADE CSR in Module 5.3.4.2.

PATHWAY 試験において検討したテゼペルマブの全用量（70 mg Q4W、210 mg Q4W 及び 280 mg Q2W）で FeNO の減少が認められた（図 16）。

図 16　　PATHWAY 試験の ITT 集団における FeNO（ppb）のベースラインからの変化量の推移



Error bars represent +/- 1 SE. Data beyond Week 52 (marked by the vertical reference line) occurred after the last scheduled visit for an assessment of the efficacy endpoint.

BSL, Baseline; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; ITT, Intent to treat; MEDI9929, Tezepelumab; n, number in analysis; N, number in treatment group; Q2W, Every 2 weeks; Q4W, Every 4 weeks; SE, Standard error; W, week.

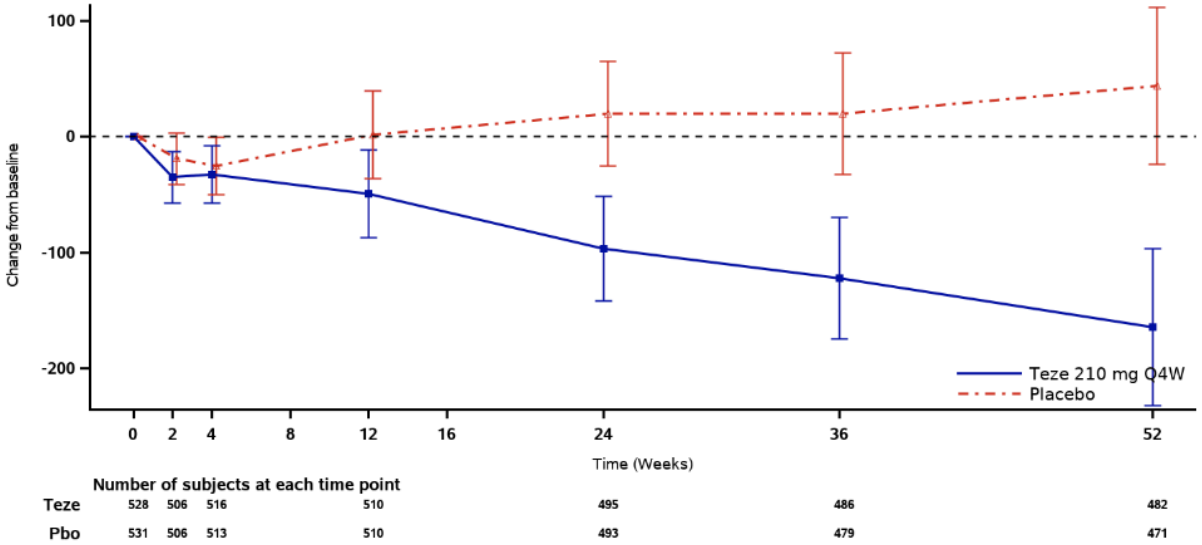
Source: Figure 11.4.1.3-2 in the PATHWAY CSR in Module 5.3.5.1.

2.7.2.3.5.2.3　血清総 IgE

いずれの試験でも、テゼペルマブ群の方がプラセボ群に比べ、ベースラインから血清総 IgE 値は EOT まで徐々に減少した。

代表的結果として、NAVIGATOR 試験におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の血清総 IgE 値の推移図を示す（図 17）。NAVIGATOR 試験では、EOT（投与 52 週目）における血清総 IgE 値の平均値は、テゼペルマブ群ではベースラインの 515.68 IU/mL から 159.70 IU/mL 減少した一方、プラセボ群ではベースラインの 614.05 IU/mL から 26.42 IU/mL の増加であった。いずれの試験でも同様の結果が得られた（表 10）。他試験の推移図については、SOURCE 試験は治験総括報告書 Figure 14.2.9.1（第 5 部 3.5.1 項）、CASCADE 試験は治験総括報告書 Figure 14.2.4.1（第 5 部 3.4.2 項）、PATHWAY 試験は図 18 をそれぞれ参照。

図 17　　NAVIGATOR 試験の FAS における血清総 IgE（IU/mL）のベースラインからの変化量の推移



Error bars represent 95% CI. Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.

The model with unstructured covariance structure is: change from baseline in biomarker = treatment group + age + region + baseline biomarker + visit + treatment * visit.

CI, Confidence interval; IgE, Immunoglobulin E; FAS, Full analysis set; pbo, Placebo; Q4W, Every 4 weeks; Teze, tezepelumab 210 mg Q4W.

Source: Figure 14.2.9.1 in the NAVIGATOR CSR in Module 5.3.5.1.

表 10　テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の血清総 IgE（IU/mL）の平均（SD）– NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験及び CASCADE 試験

Measure	Clinical study/treatment group							
	NAVIGATOR		PATHWAY		SOURCE		CASCADE	
	Teze (N = 528)	Placebo (N = 531)	Teze (N = 137)	Placebo (N = 138)	Teze (N = 74)	Placebo (N = 76)	Teze (N = 54)	Placebo (N = 56)
Baseline value	515.68 (959.75)	614.05 (1159.49)	483.88 (1402.46)	474.52 (1271.56)	298.71 (576.28)	300.89 (521.39)	256.25 (359.03)	276.05 (458.65)
Week 4 value	491.67 (976.20)	599.44 (1097.36)	454.57 (1116.13)	485.02 (1371.42)	263.05 (528.57)	305.98 (538.39)	NA [a]	NA [a]
Mean change from baseline to Week 4	-29.42 (243.55)	-28.83 (346.15)	-39.93 (427.02)	5.76 (228.49)	-36.48 (131.70)	1.28 (179.32)	NA [a]	NA [a]
EOT value [b]	352.38 (702.50)	651.28 (1492.49)	362.76 (1014.80)	523.50 (1412.69)	218.43 (405.15)	323.40 (541.40)	208.46 (328.39)	314.96 (567.78)
Mean change from baseline to EOT [b]	-159.70 (511.59)	26.42 (846.71)	-138.34 (504.08)	33.89 (448.52)	-66.60 (190.48)	22.12 (367.36)	-45.32 (104.44)	27.52 (560.64)

[a] The CASCADE study did not collect data at Week 4. The nearest post-baseline time point was Week 12, where there was a mean (SD) change (increase) of 11.47 (206.12) IU/mL from baseline for tezepelumab, compared with a change (decrease) of 42.53 (156.89) IU/mL for placebo.

[b] End of treatment (EOT) varied between studies: NAVIGATOR (Week 52), PATHWAY (Week 52), SOURCE (Week 48), and CASCADE (Weeks 28 to 48).

Data are presented for teze (tezepelumab 210 mg Q4W) and matching placebo as mean (SD) serum IgE (IU/mL) from the following analysis sets: Full Analysis Set in NAVIGATOR, ITT Analysis Set in PATHWAY; FAS in SOURCE; Evaluable Analysis Set in CASCADE.

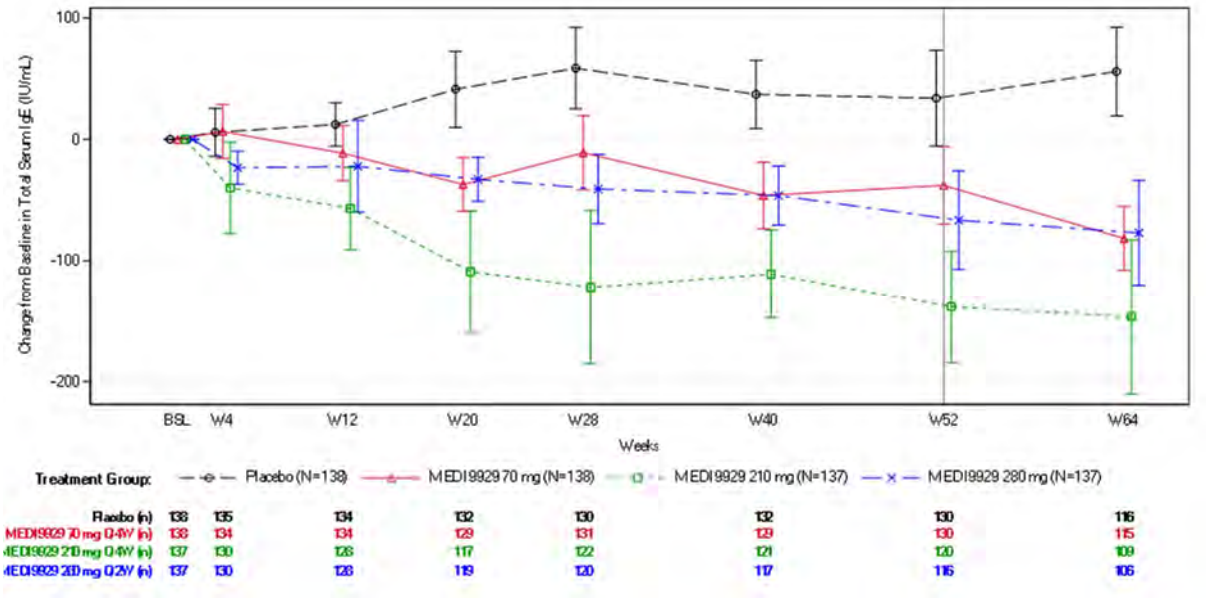
Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.

EOT, End of treatment; IgE, Immunoglobulin E; NA, Not applicable; Q4W, Every 4 weeks; SC, Subcutaneous; SD, Standard deviation; Teze, tezepelumab 210 mg Q4W.

Sources: Table 14.2.9.1 in the NAVIGATOR CSR in Module 5.3.5.1; Table 14.2_6.4 in the PATHWAY CSR in Module 5.3.5.1; Table 14.2.9.1 in the SOURCE CSR in Module 5.3.5.1; Table 14.2.4.1 in the CASCADE CSR in Module 5.3.4.2.

PATHWAY 試験において検討したテゼペルマブの全用量（70 mg Q4W、210 mg Q4W 及び 280 mg Q2W）で血清総 IgE の減少が認められた（図 18）。

図 18　　PATHWAY 試験の ITT 集団における血清総 IgE（IU/mL）のベースラインからの変化量の推移



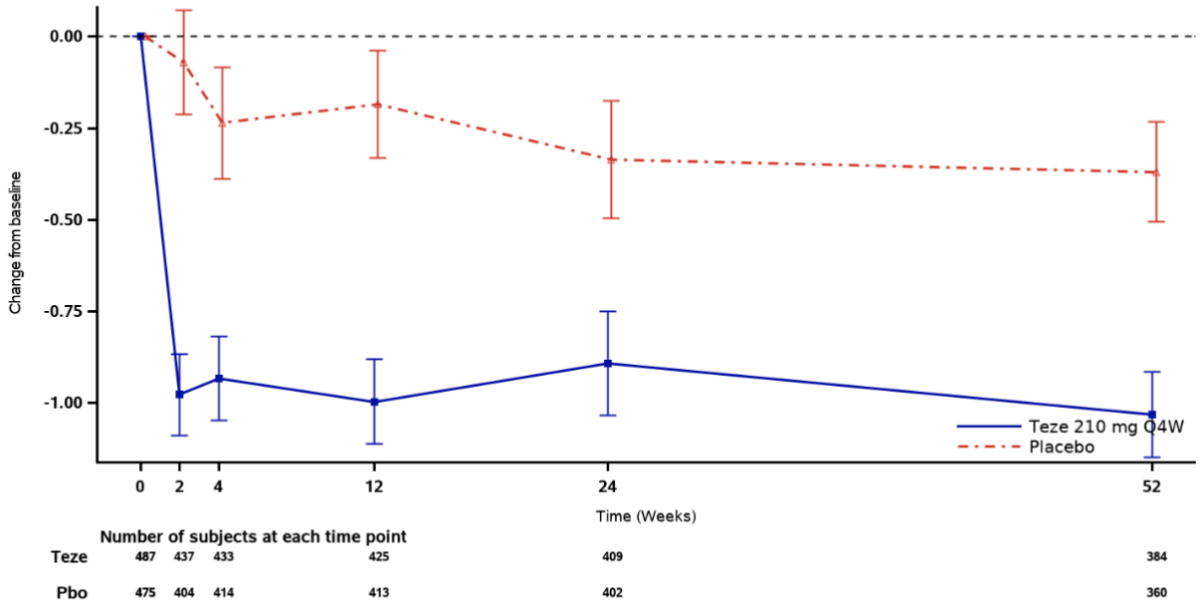
Error bars represent +/- 1 SE. Data beyond Week 52 (marked by the vertical reference line) occurred after the last scheduled visit for an assessment of the efficacy endpoint.
BSL, Baseline; IgE, Immunoglobulin E; ITT, intent to treat; MEDI9929, Tezepelumab; n, number in analysis; N, number in treatment group; Q2W, Every 2 weeks; Q4W, Every 4 weeks; SE, Standard error; W, week.
Source: Figure 11.4.1.3-3 in the PATHWAY CSR in Module 5.3.5.1.

2.7.2.3.5.2.4　血清中 IL-5

いずれの試験でも、テゼペルマブ群の方がプラセボ群に比べ、ベースラインから血清中 IL-5 は減少した。その効果は投与 2～4 週目から認められ（最初の評価時点は投与 2 週目）、52 週目まで維持された（52 週は最長の試験評価期間）。

代表的結果として、NAVIGATOR 試験におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の血清中 IL-5 の推移図を示す（図 19）。NAVIGATOR 試験では、EOT（投与 52 週目）における血清中 IL-5 の平均値は、テゼペルマブ群ではベースラインの 1.616 pg/mL から 1.032 pg/mL 減少した一方、プラセボ群ではベースラインの 1.791 pg/mL から 0.369 pg/mL の減少であった。いずれの試験でも同様の結果が得られた（表 11）。他試験の推移図については、SOURCE 試験は治験総括報告書 Figure 14.2.9.2（第 5 部 3.5.1 項）、CASCADE 試験は治験総括報告書 Figure 14.2.4.1（第 5 部 3.4.2 項）、PATHWAY 試験は事後解析 Appendix 2.7.2.5 の Table A.2.1（第 5 部 3.5.1 項）をそれぞれ参照。なお PATHWAY 試験における投与後時点の IL-5 はテゼペルマブの 210 mg 投与群及びプラセボ群のみで測定された。

図 19　　NAVIGATOR 試験の FAS における血清中 IL-5（pg/mL）のベースラインからの変化量の推移



Mean +/- 1 SE are presented.
Week 36 was not presented due to the low number (< 10 per treatment group) of subjects assessed at this time point.
FAS, Full analysis set; pbo, Placebo; Q4W, Every 4 weeks; SE, Standard error; Teze, Tezepelumab.
Source: Figure 14.2.9.2 in the NAVIGATOR CSR in Module 5.3.5.1.

表 11　テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の血清中 IL-5（pg/mL）の平均（SD）– NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験及び CASCADE 試験

Measure	Clinical study/treatment group							
	NAVIGATOR		PATHWAY		SOURCE		CASCADE	
	Teze (N = 528)	Placebo (N = 531)	Teze (N = 137)	Placebo (N = 138)	Teze (N = 74)	Placebo (N = 76)	Teze (N = 54)	Placebo (N = 56)
Baseline value	1.616 (2.477)	1.791 (3.098)	1.85 (7.27)	1.13 (1.76)	1.706 (2.352)	1.614 (3.214)	0.9675 (1.2222)	1.0378 (2.0839)
Week 4 value	0.724 (1.457)	1.561 (2.560)	0.88 (3.25)	1.29 (1.59)	1.023 (2.848)	1.817 (3.206)	NA [a]	NA [a]
Mean change from baseline to Week 4	-0.934 (2.371)	-0.236 (3.112)	-1.06 (7.07)	0.12 (1.34)	-0.693 (2.916)	0.197 (1.874)	NA [a]	NA [a]
EOT value [b]	0.550 (0.787)	1.315 (1.738)	0.48 (0.69)	1.00 (1.04)	0.794 (1.860)	1.588 (2.417)	0.4710 (0.7449)	0.6671 (0.5198)
Mean change from baseline to EOT [b]	-1.032 (2.277)	-0.369 (2.597)	-1.49 (7.59)	-0.14 (1.68)	-0.918 (1.523)	-0.032 (2.257)	-0.4965 (1.3132)	-0.3862 (1.8977)

[a] The CASCADE study did not collect data at Week 4. The nearest post-baseline time point was Week 12, where there was a mean (SD) change (decrease) of 0.5195 (1.2609) pg/mL from baseline for tezepelumab, compared with a change (increase) of 0.0282 (1.4120) pg/mL for placebo.

[b] End of treatment (EOT) varied between studies: NAVIGATOR (Week 52), PATHWAY (Week 52), SOURCE (Week 48), and CASCADE (Weeks 28 to 48).

Data are presented for teze (tezepelumab 210 mg Q4W) and matching placebo as mean (SD) serum IL-5 (pg/mL) from the following analysis sets: Full Analysis Set in NAVIGATOR, ITT Analysis Set in PATHWAY; FAS in SOURCE; Evaluable Analysis Set in CASCADE.

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.

EOT, End of treatment; IL, Interleukin; NA, Not applicable; Q4W, Every 4 weeks; SC, Subcutaneous; SD, Standard deviation; Teze, tezepelumab 210 mg Q4W.

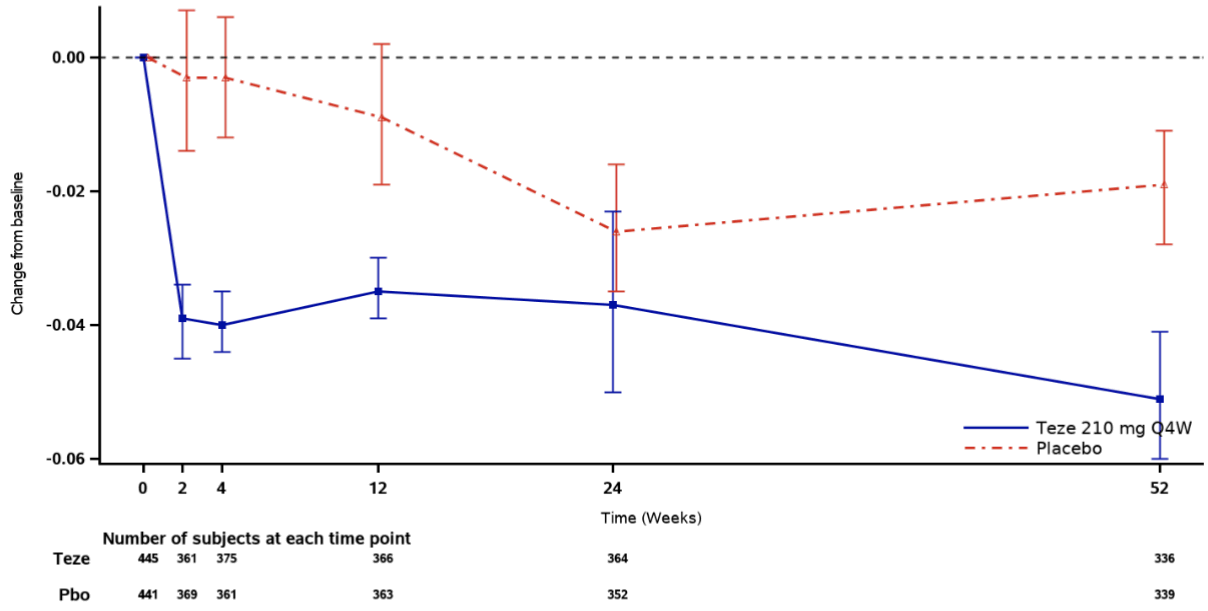
Sources: Table 14.2.9.7 in the NAVIGATOR CSR in Module 5.3.5.1; Table A.2.1 in Appendix 2.7.2.5 PATHWAY Post-hoc Analyses – Pharmacodynamics in Module 5.3.5.1; Table 14.2.9.3 in the SOURCE CSR in Module 5.3.5.1; Table 14.2.4.1 in the CASCADE CSR in Module 5.3.4.2.

2.7.2.3.5.2.5　血清中 IL-13

いずれの試験でも、テゼペルマブ群の方がプラセボ群に比べ、ベースラインから血清中 IL-13 は減少した。その効果は投与 2～4 週目から認められ（最初の評価時点は投与 2 週目）、52 週目まで維持された（52 週は最長の試験評価期間）。

代表的結果として、NAVIGATOR 試験におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の血清中 IL-13 の推移図を示す（図 20）。NAVIGATOR 試験では、EOT（投与 52 週目）における血清中 IL-13 の平均値は、テゼペルマブ群ではベースラインの 0.088 pg/mL から 0.051 pg/mL 減少した一方、プラセボ群ではベースラインの 0.094 pg/mL から 0.019 pg/mL の減少であった。いずれの試験でも同様の結果が得られた（表 12）。他試験の推移図については、SOURCE 試験は治験総括報告書 Figure 14.2.9.2（第 5 部 5.3.5.1 項）、CASCADE 試験は治験総括報告書 Figure 14.2.4.1（第 5 部 3.4.2 項）、PATHWAY 試験は事後解析 Appendix 2.7.2.5 の Table A.2.3（第 5 部 3.5.1 項）をそれぞれ参照。なお PATHWAY 試験における投与後時点の IL-13 はテゼペルマブの 210 mg 投与群及びプラセボ群のみで測定された。

図 20　NAVIGATOR 試験の FAS における血清中 IL-13（pg/mL）のベースラインからの変化量の推移



Mean +/- 1 standard error are presented.
Week 36 is not presented in the figure due to the low number of subjects assessed at this timepoint (<10 per treatment group).
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

Mean +/- 1 SE are presented.
Week 36 is not presented due to the low number (< 10 per treatment group) of subjects assessed at this time point.
FAS, Full analysis set; pbo, Placebo; Q4W, Every 4 weeks; SE, Standard error; Teze, Tezepelumab.
Source: Figure 14.2.9.2 in the NAVIGATOR CSR in Module 5.3.5.1.

表 12　テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の血清中 IL-13（pg/mL）の平均（SD）– NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験及び CASCADE 試験

Measure	Clinical study/treatment group							
	NAVIGATOR		PATHWAY		SOURCE		CASCADE	
	Teze (N = 528)	Placebo (N = 531)	Teze (N = 137)	Placebo (N = 138)	Teze (N = 74)	Placebo (N = 76)	Teze (N = 54)	Placebo (N = 56)
Baseline value	0.088 (0.184)	0.094 (0.171)	0.06 (0.09)	0.06 (0.08)	0.056 (0.054)	0.054 (0.071)	0.0623 (0.0777)	0.0472 (0.0513)
Week 4 value	0.044 (0.101)	0.090 (0.203)	0.03 (0.05)	0.07 (0.08)	0.031 (0.033)	0.058 (0.063)	NA [a]	NA [a]
Mean change from baseline to Week 4	-0.040 (0.091)	-0.003 (0.172)	-0.04 (0.10)	-0.01 (0.07)	-0.028 (0.056)	0.000 (0.057)	NA [a]	NA [a]
EOT value [b]	0.039 (0.096)	0.069 (0.099)	0.04 (0.10)	0.06 (0.10)	0.037 (0.030)	0.062 (0.091)	0.0420 (0.0725)	0.0489 (0.0702)
Mean change from baseline to EOT [b]	-0.051 (0.178)	-0.019 (0.150)	-0.03 (0.12)	-0.01 (0.09)	-0.023 (0.048)	0.007 (0.060)	-0.0207 (0.0828)	0.0011 (0.0652)

[c] The CASCADE study did not collect data at Week 4. The nearest post-baseline time point was Week 12, where there was a mean (SD) change (decrease) of 0.0255 (0.0779) pg/mL from baseline for tezepelumab, compared with a change (increase) of 0.0039 (0.0372) pg/mL for placebo.

[d] End of treatment (EOT) varied between studies: NAVIGATOR (Week 52), PATHWAY (Week 52), SOURCE (Week 48), and CASCADE (Weeks 28 to 48).

Data are presented for teze (tezepelumab 210 mg Q4W) and matching placebo as mean (SD) serum IL-13 (pg/mL) from the following analysis sets: Full Analysis Set in NAVIGATOR, ITT Analysis Set in PATHWAY; FAS in SOURCE; Evaluable Analysis Set in CASCADE.

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.

EOT, End of treatment; IL, Interleukin; NA, Not applicable; Q4W, Every 4 weeks; SC, Subcutaneous; SD, Standard deviation; Teze, tezepelumab 210 mg Q4W.

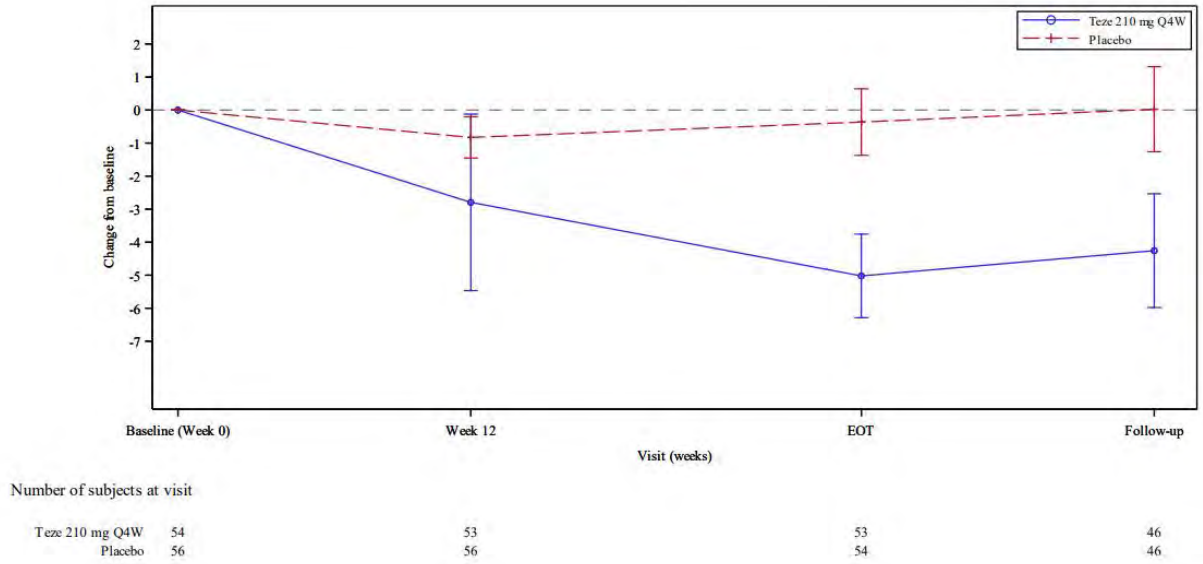
Sources: Table 14.2.9.7 in the NAVIGATOR CSR in Module 5.3.5.1; Table A.2.3 in Appendix 2.7.2.5 PATHWAY Post-hoc Analyses – Pharmacodynamics in Module 5.3.5.1; Table 14.2.9.3 in the SOURCE CSR in Module 5.3.5.1; Table 14.2.4.1 in the CASCADE CSR in Module 5.3.4.2.

2.7.2.3.5.2.6 血漿中 EDN（CASCADE 試験）

CASCADE 試験のテゼペルマブ群では、好酸球の活性化マーカーである EDN の血漿中濃度が EOT までベースラインから減少しており、このことは血中好酸球数や IL-5 における結果に合致していた。なお、計画された EOT は投与 28 週目であったが、COVID-19 パンデミックのために最長 48 週目まで延長した被験者がいたため、EOT は投与 28 週目から 48 週目の範囲にある。EOT における血漿中 EDN の平均値（SD）は、テゼペルマブ投与群ではベースラインの 16.787（10.056）ng/mL から EOT では 1.878（3.850）ng/mL に減少した一方、プラセボ群では試験期間を通して一定であり、ベースラインは 14.980（8.076）ng/mL、EOT では 14.785（9.413）ng/mL であった（図 21）。

これら探索的な所見は、テゼペルマブは喘息患者において IL-5 を介した炎症反応の経路を制御することで、血清中 IL-5 濃度及び血中好酸球数を減少させ、その結果血漿中 EDN 濃度を減少させるという結論を支持している。

図 21　CASCADE 試験の Evaluable analysis set における血漿中 EDN のベースラインからの変化量の推移（On-Study 期）



Mean +/- 1 SE are presented.
EDN, Eosinophil-derived neurotoxin; EOT, End of treatment (Weeks 28 to 48); Q4W, Every 4 weeks; SE, Standard error; Teze, Tezepelumab.
Source: Figure 14.2.4.1 in the CASCADE CSR in Module 5.3.4.2.

2.7.2.3.5.2.7 気管支粘膜下好酸球数（CASCADE 試験）

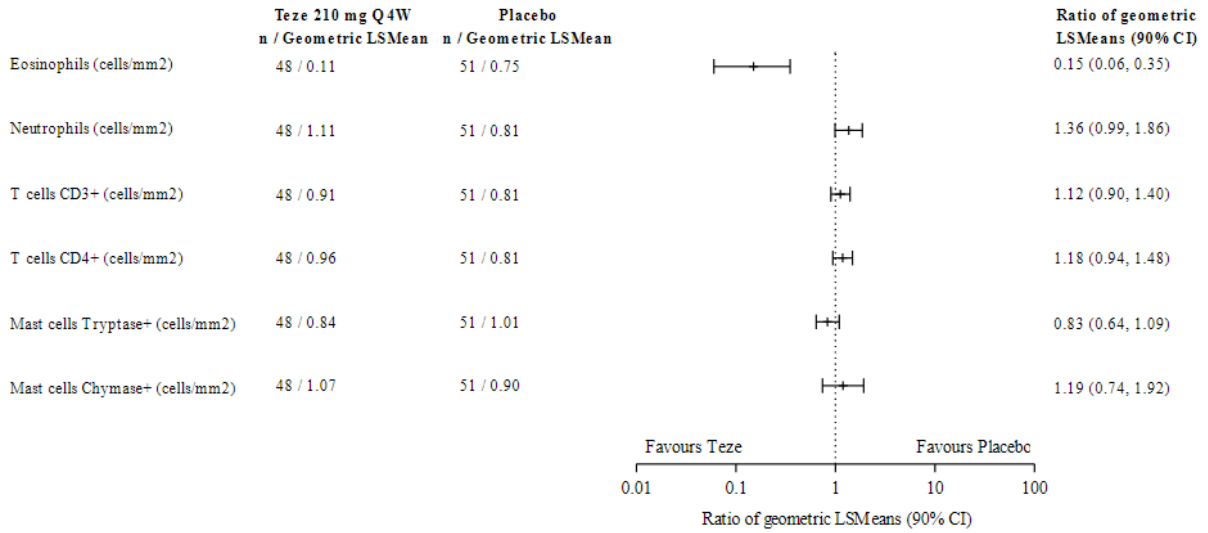
CASCADE 試験において、気道の炎症状態を評価するため、被験者の気管支から検体を得て気管支粘膜下好酸球数を測定し、ベースラインから EOT への減少率を検討した。

テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与によりプラセボと比較して気道炎症が抑制され、テゼペルマブ群における気管支粘膜下好酸球数のベースラインに対する EOT の比は 0.11（90% CI：0.06～

0.21）であり、一方でプラセボ群は 0.75（90% CI：0.41～1.38）であった。また、幾何最小二乗平均のプラセボ群に対するテゼペルマブ群の比は 0.15（90% CI：0.06～0.35）であった（図 22）。

気管支粘膜下好中球数、CD3+ T 細胞数、CD4+ T 細胞数、トリプターゼ+ 肥満細胞数及びキマーゼ+ 肥満細胞数に対し、テゼペルマブは明確な影響を及ぼさなかった（図 22）。好中球についてのベースラインに対する EOT の比はテゼペルマブ群で 1.11、プラセボ群で 0.81 であり、プラセボ群に対するテゼペルマブ群の比は 1.36（90% CI：0.99～1.86）であった（CASCADE 試験の治験総括報告書 11.1.1 項参照、第 5 部 5.3.4.2 項）。

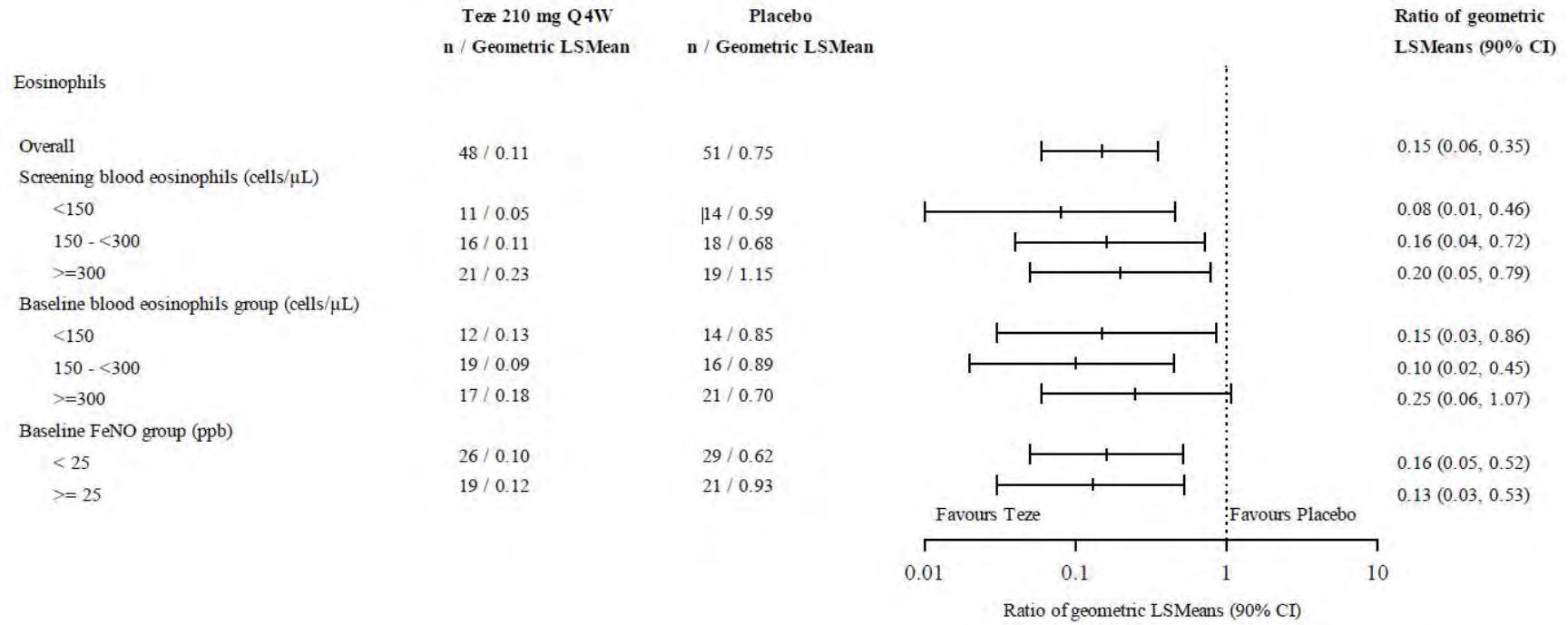
図 22　　共分散分析によるベースラインに対する EOT の比を用いた気道粘膜下の炎症関連細胞に及ぼすテゼペルマブの影響の群間比較（CASCADE 試験、Evaluable Analysis Set）



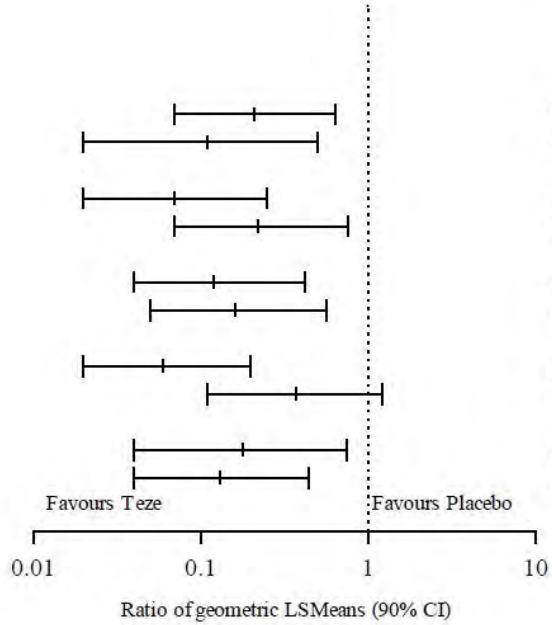
For plot of absolute changes from baseline, see Figure 14.2.2.3 in the CASCADE CSR in Module 5.3.4.2.
Baseline is the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
Model: Log transformed ratio change (EOT/baseline) is analysed using an ANCOVA model and including treatment, log transformed baseline value, and stratification factor (screening blood eosinophils count [< 150, 150 to < 300, ≥ 300 cells/μL]) as covariates.
Ratio of geometric LSMeans is presented on the log scale.
Dotted vertical line represents no treatment difference.
ANCOVA, Analysis of covariance; CI, Confidence interval; CSR, Clinical Study Report; EOT, End of treatment; LSMean, Least squares mean; Teze, Tezepelumab; Q4W, Every 4 weeks.
Source: Figure 14.2.2.1 in the CASCADE CSR in Module 5.3.4.2.

CASCADE 試験で検討した気道炎症に対するテゼペルマブの効果、すなわち気管支粘膜下好酸球数の減少は、ベースラインにおける血中好酸球数、FeNO、アレルギー／非アレルギー状態、血清総 IgE 値、血清中 IL-5 及び血清中 IL-13、並びに性別によらず一貫していた（図 23）。なお、通年性のエアロアレルゲンについてのパネルを用いて FEIA により血清 IgE 値に対する検査を行い、全て陰性であれば非アレルギー状態、それ以外をアレルギー状態と定義している。

図 23　　共分散分析によるベースラインに対する EOT の比を用いた気道粘膜下好酸球数に及ぼすテゼペルマブの影響の群間比較（CASCADE 試験、Evaluable Analysis Set）



	Teze 210 mg Q4W n / Geometric LSMean	Placebo n / Geometric LSMean	Ratio of geometric LSMeans (90% CI)
Eosinophils			
Baseline perennial specific IgE status (FEIA)			
Any perennial FEIA positive	27 / 0.15	35 / 0.70	0.21 (0.07, 0.64)
All perennial FEIA negative	20 / 0.07	14 / 0.68	0.11 (0.02, 0.50)
Baseline total serum IgE group (IU/mL)			
< median (106.1500)	25 / 0.09	20 / 1.35	0.07 (0.02, 0.25)
>= median (106.1500)	22 / 0.13	30 / 0.58	0.22 (0.07, 0.76)
Baseline cytokines IL-5 group (pg/mL)			
< median (0.5425)	26 / 0.13	24 / 1.04	0.12 (0.04, 0.42)
>= median (0.5425)	22 / 0.09	27 / 0.55	0.16 (0.05, 0.56)
Baseline cytokines IL-13 group (pg/mL)			
< median (0.0340)	23 / 0.05	25 / 0.85	0.06 (0.02, 0.20)
>= median (0.0340)	25 / 0.26	26 / 0.70	0.37 (0.11, 1.22)
Gender			
Male	15 / 0.14	26 / 0.77	0.18 (0.04, 0.75)
Female	33 / 0.10	25 / 0.74	0.13 (0.04, 0.44)



Baseline is the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.

Model: Log transformed ratio change (EOT/baseline) is analysed using analysis of covariance (ANCOVA) model and including treatment, log transformed baseline value, stratification factor (screening blood eosinophils strata [not included in analysis by baseline blood eosinophils subgroup]), subgroup (if not already included), and the interaction of treatment*subgroup as covariates.

Ratio of geometric LSMeans is presented on the log scale. Dotted vertical line represents no treatment difference.

ANCOVA, Analysis of covariance; CI, Confidence interval; EOT, End of treatment; FEIA, Fluorescent Enzyme Immunoassay; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; IgE, Immunoglobulin E; IL, Interleukin; LSMean, Least squares mean; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.

Source: Figure 14.2.2.4 in the CASCADE CSR in Module 5.3.4.2.

2.7.2.3.5.2.8 青年期における PD データ

NAVIGATOR 試験では、バイオマーカー（血中好酸球数、FeNO 及び血清総 IgE 値）のベースラインからの変化量について年齢によるサブグループ解析を実施した（第 5 部 3.5.1 項の NAVIGATOR 試験の治験総括報告書 Table 14.2.9.4 参照）。

その結果、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各バイオマーカーのベースラインからの減少が認められた（図 24）。

また、テゼペルマブ投与により血中好酸球数及び FeNO の減少は投与 2～4 週目から認められて 52 週目まで維持され、血清総 IgE 値は観察期間全体にわたって徐々に減少したが、これらの特徴も NAVIGATOR 試験の全体集団の結果と一致していた（血中好酸球数：図 13、FeNO：図 15、血清総 IgE 値：図 17）。青年にはベースライン値が高い被験者も存在したものの、青年と全体集団における血中好酸球数、FeNO 及び血清総 IgE 値の減少の程度は概して同程度であったことから、テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与は青年と成人いずれの重症喘息患者に対しても同程度の PD に対する作用を有することが示唆された（表 13）。

表 13　青年及び全体集団における PD 評価項目のベースラインから EOT への変化量（平均［SD］、NAVIGATOR 試験）

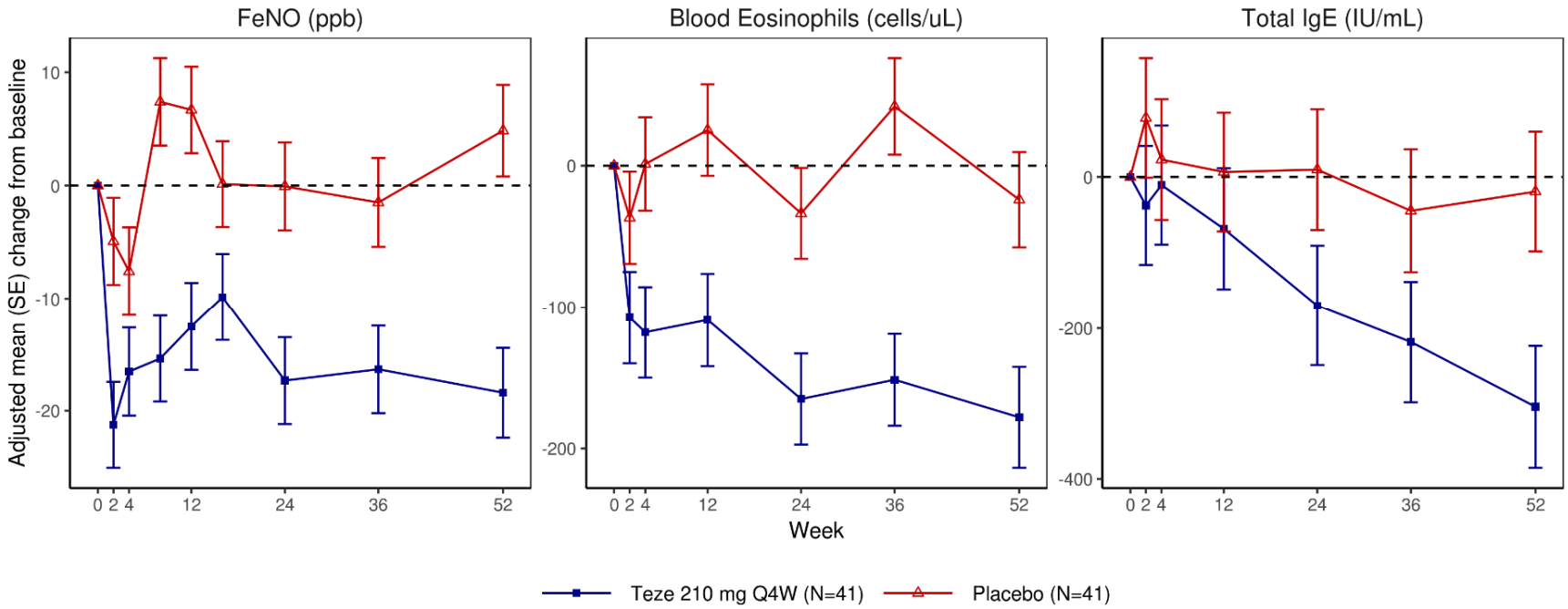
Endpoint	Measure	Adolescents (≥ 12 to < 18 years of age)		Overall population	
		Teze (N = 41)	Placebo (N = 41)	Teze (N = 528)	Placebo (N = 531)
FeNO (ppb)	Baseline value	57.3 (48.9)	53.4 (52.0)	41.4 (36.3)	46.3 (44.7)
	EOT value	37.1 (43.1)	59.6 (50.6)	25.4 (25.0)	41.4 (40.6)
	Change from baseline to EOT	-24.6 (47.7)	-2.4 (52.9)	-16.6 (29.8)	-3.5 (31.4)
Blood EOS (cells/μL)	Baseline value	337.1 (238.0)	391.2 (231.3)	326.7 (293.3)	353.4 (488.4)
	EOT value	159.0 (97.9)	321.8 (238.9)	163.8 (119.9)	304.3 (331.5)
	Change from baseline to EOT	-182.4 (215.6)	-63.2 (192.4)	-164.5 (263.5)	-43.8 (394.3)
Total serum IgE (IU/mL)	Baseline value	872.54 (913.56)	1397.06 (2086.86)	515.68 (959.75)	614.05 (1159.49)
	EOT value	530.04 (790.42)	1326.24 (1820.53)	352.38 (702.50)	651.28 (1492.49)
	Change from baseline to EOT	-347.36 (716.09)	-102.16 (1323.88)	-159.70 (511.59)	26.42 (846.71)

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.

EOS, Eosinophils; EOT, End of treatment (52 weeks for NAVIGATOR); FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; IgE, Immunoglobulin E; N, Number of subjects; PD, Pharmacodynamic; SD, Standard deviation; Teze, Tezepelumab 210 mg Q4W.

Source: Tables 14.2.9.1 and 14.2.9.2 in the NAVIGATOR CSR in Module 5.3.5.1

図 24　　青年における気道炎症バイオマーカーのベースラインからの変化量、調整済み平均及び SE – NAVIGATOR 試験



Error bars represent LS mean +/- SE.
FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; IgE, Immunoglobulin E; N, Number of subjects in group; ppb, Parts per billion; Q4W, Every 4 weeks; SE, Standard error; Teze, Tezepelumab.
Source: Plots derived from Table 14.2.9.4 in the NAVIGATOR CSR in Module 5.3.5.1.

2.7.2.3.5.2.9 PD の結論

NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、CASCADE 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 SC 投与により炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO 及び血清総 IgE）及びサイトカイン（血清中 IL-5 及び血清中 IL-13）は減少した。血中好酸球数、FeNO、血清中 IL-5 及び血清中 IL-13 への効果は投与 2～4 週目から認められて 52 週目まで維持され、血清総 IgE に対しては観察期間全体にわたって徐々に減少させる特徴を示した。なお、投与 2 週目はテゼペルマブの臨床試験で投与開始後最も早い評価時点であり、投与 52 週目は様々な投与期間の試験がある中での最長である。投与期間は、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験では 52 週、SOURCE 試験では 48 週、CASCADE 試験では 28～48 週である。青年と成人いずれの重症喘息患者に対しても、テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与により同程度の PD に対する作用が認められた。

NAVIGATOR 試験の結果を以下に示す。テゼペルマブ群の用法用量は 210 mg Q4W SC 投与である。

- EOT（投与 52 週目）における血中好酸球数の平均値は、テゼペルマブ群でベースラインの 326.7 cells/μL から 164.5 cells/μL 減少した一方、プラセボ群ではベースラインの 353.4 cells/μL から 43.8 cells/μL の減少であった。
- EOT（投与 52 週目）における FeNO の平均値は、テゼペルマブ群でベースラインの 41.4 ppb から 16.6 ppb 減少した一方、プラセボ群ではベースラインの 46.3 ppb から 3.5 ppb の減少であった。
- EOT（投与 52 週目）における血清総 IgE 値の平均値は、テゼペルマブ群でベースラインの 515.68 IU/mL から 159.70 IU/mL 減少した一方、プラセボ群ではベースラインの 614.05 IU/mL から 26.42 IU/mL の増加であった。
- プラセボ群と比べて、テゼペルマブ群では炎症性サイトカインである IL-5 及び IL-13 のベースラインからの減少が認められた。
  - EOT（投与 52 週目）における血清中 IL-5 の平均値は、テゼペルマブ群でベースラインの 1.616 pg/mL から 1.032 pg/mL 減少した一方、プラセボ群ではベースラインの 1.791 pg/mL から 0.369 pg/mL の減少であった。
  - EOT（投与 52 週目）における血清中 IL-13 の平均値は、テゼペルマブ群でベースラインの 0.088 pg/mL から 0.051 pg/mL 減少した一方、プラセボ群ではベースラインの 0.094 pg/mL から 0.019 pg/mL の減少であった。
  - これら所見は血中好酸球数及び FeNO と一致するものであった。好酸球は IL-5 と、FeNO は IL-13 とそれぞれ関連したメカニズムを有することが知られている。
- NAVIGATOR 試験のテゼペルマブ群において、青年（12 歳以上 18 歳未満）における血中好酸球数、FeNO 及び血清総 IgE 値の減少は全体集団と概して同程度であった。

NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、CASCADE 試験及び PATHWAY 試験、いずれの試験においても、血中好酸球数、FeNO、血清総 IgE、血清中 IL-5 及び血清中 IL-13 のベースライン値及びテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時のベースラインから EOT の変化のプロファイルは一貫していた。

CASCADE 試験では、テゼペルマブが好酸球活性化のマーカーである EDN の血漿中濃度を減少させることが示され、これは血中好酸球数の減少と一貫していた。

後期第 II 相の PATHWAY 試験で検討したテゼペルマブの全用量（70 mg Q4W、210 mg Q4W 及び 280 mg Q2W）で、血中好酸球数、FeNO 及び血清総 IgE の減少が認められた。これら 3 用量間には、PD 評価項目における一貫した傾向や用量反応性は認められなかった。

CASCADE 試験では、気道の炎症状態を評価するために、被験者の気管支から検体を得て気管支粘膜下の好酸球数、好中球数、T 細胞数及び肥満細胞数を測定し、ベースラインから EOT（投与後 28～48 週）への減少率を検討した。

- テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与により試験期間全体にわたり気管支粘膜下好酸球数はプラセボ群と比較して減少した。
- テゼペルマブは、気道粘膜下好中球数、CD3+T 細胞数、CD4+T 細胞数、トリプターゼ+肥満細胞数及びキマーゼ+肥満細胞数に影響せず、また網状基底膜の肥厚及び気道上皮の完全性にも影響しなかった。
- この気管支粘膜下好酸球数の減少は、ベースラインにおける血中好酸球数、FeNO、アレルギー／非アレルギー状態、血清総 IgE 値、血清中 IL-5 及び血清中 IL-13、並びに性別によらず一貫していた。なお、通年性のエアロアレルゲンについてのパネルを用いて FEIA により血清 IgE 値に対する検査を行い、全て陰性であれば非アレルギー状態、それ以外をアレルギー状態と定義している。

2.7.2.3.6 用量－反応関係及び曝露－反応関係

2.7.2.3.6.1 複数用量間の用量－反応関係（PATHWAY 試験）及び第 III 相試験の用量設定

テゼペルマブの用量－反応関係は PATHWAY 試験で評価した。PATHWAY 試験では、重症喘息患者にテゼペルマブ 3 用量（70 mg Q4W、210 mg Q4W 及び 280 mg Q2W）のいずれかを投与した。PATHWAY 試験の有効性及び安全性の結果を以下に示す。

- ITT 集団において、投与 52 週目時点での AAER は 3 用量のテゼペルマブ群全てでプラセボ群と比較して低下が認められ、AAER の低下は 70 mg Q4W 群、210 mg Q4W 群及び 280 mg Q2W 群でそれぞれ 62%、71%及び 66%であった（$p < 0.001$）（第 5 部 3.5.1 項の PATHWAY 試験の治験総括報告書 Table 11.4.1-1 及び臨床的有効性 2.7.3 の表 14 参照）。280 mg Q2W 群及び 210 mg Q4W 群においては 70 mg Q4W 群と比較して数値上 AAER の低下が大きかった。
- テゼペルマブ投与により増悪までの期間が延長し、また増悪のリスクは 3 用量のテゼペルマブ群全てでプラセボ群と比較して低下が認められ、ハザード比として 70 mg Q4W 群、210 mg Q4W 群及び 280 mg Q2W 群でそれぞれ 0.62、0.45 及び 0.54 であった（第 5 部 3.5.1 項の PATHWAY 試験の治験総括報告書 Figure 11.4.1.2-1 参照）。280 mg Q2W 群及び 210 mg Q4W 群においては 70 mg Q4W 群と比較して数値上増悪リスクの低下が大きかった。
- 52 週間の観察期間中に 1 回以上喘息が増悪した被験者の割合は 3 用量のテゼペルマブ群全てでプラセボ群（31.2%）と比較して低下が認められ、その割合は 70 mg Q4W 群、210 mg Q4W 群及び 280 mg Q2W 群でそれぞれ 21.7%（$p = 0.076$）、15.3%（$p = 0.002$）及び 18.2%（$p = 0.013$）であった（第 5 部 3.5.1 項の PATHWAY 試験の治験総括報告書 Table 14.2-1.5.1

参照）。280 mg Q2W 群及び 210 mg Q4W 群においては 70 mg Q4W 群と比較して数値上割合の低下が大きかった。

- 気管支拡張薬投与前 FEV_1 は 3 用量のテゼペルマブ群全てでプラセボ群と比較して臨床的に意義のあるベースラインからの増加を示し、52 週時点でのベースラインからの変化量についてのプラセボ群との最小二乗平均の差は 70 mg Q4W 群、210 mg Q4W 群及び 280 mg Q2W 群でそれぞれ 0.121、0.132 及び 0.153 L であった（第 5 部 3.5.1 項の PATHWAY 試験の治験総括報告書 Table 14.2-1.5.1 参照）。
- FEV_1 を除いた簡易版 Asthma Control Questionnaire（ACQ-6）及び Asthma Quality of Life Questionnaire (Standardised)（AQLQ[S]+12）スコアの 52 週時点でのベースラインからの変化量は 3 用量のテゼペルマブ群全てでプラセボ群と比較して改善し、280 mg Q2W 群及び 210 mg Q4W 群においては 70 mg Q4W 群と比較して数値上改善の程度が大きかった（第 5 部 3.5.1 項の PATHWAY 試験の治験総括報告書 Table 14.2-1.5.1 参照）。
- テゼペルマブの忍容性は 3 用量のテゼペルマブ群全てで良好であった。有害事象の発現はテゼペルマブ群とプラセボ群で同程度であった。テゼペルマブの 70 mg Q4W 群、210 mg Q4W 群及び 280 mg Q2W 群並びにプラセボ群について、有害事象の発現率はそれぞれ 67.4%、65.7%、65.0%及び 65.9%、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 12.3%、9.5%、13.1%及び 13.0%であった（第 5 部 3.5.1 項の PATHWAY 試験の治験総括報告書 Table 12.2.1-1 参照）。

総括すると、210 mg Q4W 群における有効性は 70 mg Q4W 群と比較して高いことが示唆され、一方で 280 mg Q2W 群では 210 mg Q4W 群と比較して有効性のさらなる向上は認められず、また安全性プロファイルは 3 用量で同様であると考えられた。したがって、重症喘息患者を対象とした第 III 相試験では、テゼペルマブの用法用量を 210 mg Q4W SC 投与とした。

また、PK/PD モデルを構築し、構築したモデルを用いて有効性の成績を予測したところ、この用量設定を支持する予測結果が得られた（第 5 部 3.5.3 項の NAVIGATOR 試験の用量設定に用いた母集団 PK 解析報告書及び曝露－反応解析報告書参照）。

2.7.2.3.6.2 申請用法用量における曝露－反応関係（NAVIGATOR 試験）

NAVIGATOR 試験から得られた、テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時のテゼペルマブの曝露量及び有効性評価項目（AAER の低下及び気管支拡張薬投与前 FEV_1 の改善）のデータを用いて曝露－反応解析を行った。さらに、体重がテゼペルマブの PK に及ぼす影響を考慮し、体重がこれら有効性評価項目に及ぼす影響についても検討した。詳細は第 5 部 3.4.2 項の曝露－反応解析報告書に記載した。

曝露－反応解析の結果、テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与時の曝露量又は体重と AAER の低下又は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。この結果はテゼペルマブを固定用量で投与することを支持するものである。曝露－反応解析の詳細は 2.7.2.3.6.2.1 項及び 2.7.2.3.6.2.2 項参照。

テゼペルマブの忍容性は良好であり、安全性の懸念は臨床試験で検討した最高用量である 280 mg Q4W SC 投与及び 700 mg Q4W IV まで認められなかった（臨床的有効性 2.7.4.2.1 項参照）。有害事象の発現率は検討した用量間及びプラセボ群との間で同様であり、PATHWAY 試験ではテゼペルマブの 70 mg Q4W SC 群、210 mg Q4W SC 群及び 280 mg Q2W SC 群並びにプラセボ群について 52 週間の観察（2.7.2.3.6.1 項参照）、NAVIGATOR 試験ではテゼペルマブの 210 mg Q4W SC 群及びプラセボ群について 52 週間の観察（第 5 部 3.5.1 項の NAVIGATOR 試験の治験総括報告書 12 項参照）をそれぞれ行っている。これらの結果は検討した用量範囲におけ

るテゼペルマブの曝露量の違いが安全性に影響を及ぼさないことを示唆しており、したがってさらなる曝露－安全性解析は実施しなかった。

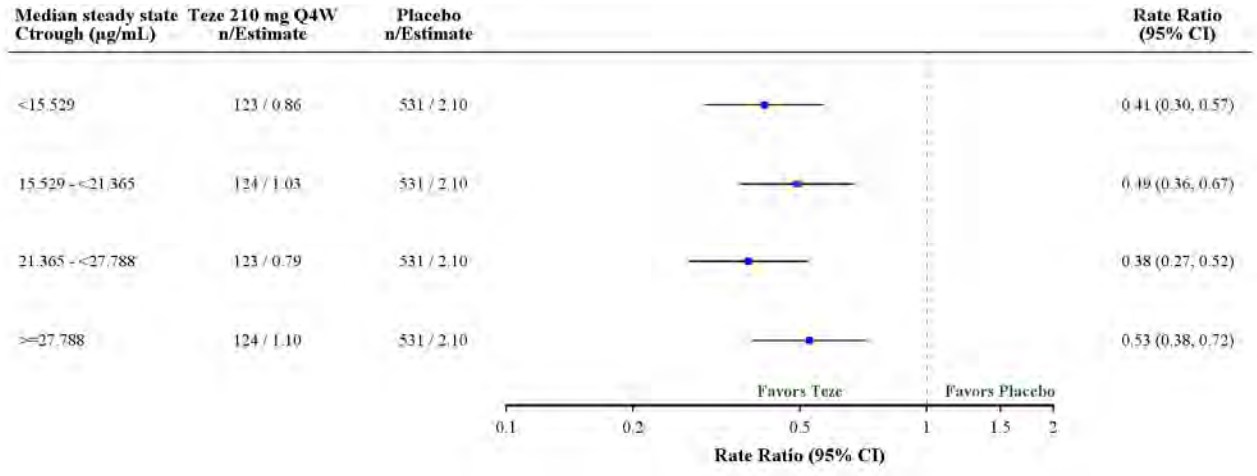
2.7.2.3.6.2.1　曝露－反応解析

曝露－反応解析では、曝露量の指標として $C_{trough,ss}$ を用いた。$C_{trough,ss}$ は血清中テゼペルマブ濃度の 3 つの実測値（24 週投与前、36 週投与前及び 52 週）の中央値とした。テゼペルマブ群の被験者は $C_{trough,ss}$ の四分位点により 4 グループに分割した。曝露－反応解析には、NAVIGATOR 試験の FAS のうち、プラセボ群の全 531 例及びテゼペルマブ群の 528 例中 494 例（$C_{trough,ss}$ が欠測でない被験者）の被験者を含めた。

2.7.2.3.6.2.1.1　AAER に関する曝露－反応解析

投与 52 週時点での AAER について負の二項回帰モデルを構築し、プラセボ群に対する各 $C_{trough,ss}$ グループの AAER の比を算出した（図 25）。投与 52 週時点での AAER の比（95% CI）は $C_{trough,ss}$ の小さい順にそれぞれ 0.41（0.30～0.57）、0.49（0.36～0.67）、0.38（0.27～0.52）及び 0.53（0.38～0.72）であった。全ての $C_{trough,ss}$ グループにおいて AAER の比及びその 95% CI の上限は 1 未満であり、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して有意に AAER が低下した。また、AAER の比は全ての $C_{trough,ss}$ グループで同程度であり、テゼペルマブ群における曝露量は AAER 低下に対して影響を及ぼさないことが示唆された。

図 25　投与 52 週時点の AAER の比、負の二項回帰、$C_{trough,ss}$ の四分位点ごとのフォレストプロット、割り付けられた投与群（FAS）



The marginal ratio is presented. The rate ratio is displayed on the log scale. The dotted line represents no treatment difference.
Model: a negative binomial regression analysis with concentration quartiles (5 groups: Q1, Q2, Q3, Q4, and placebo), region, age group, and history of exacerbations as covariates.
The logarithm of each subject's corresponding time at risk was used as an offset variable in the model.
The median $C_{trough,ss}$ for each subject was calculated as the median of the observed tezepelumab concentrations at Week 24 (pre-dose), Week 36 (pre-dose), and Week 52.
AAER, Annualised asthma exacerbation rate; $C_{trough,ss}$, Steady state trough concentration; CI, Confidence interval; FAS, Full analysis set; n, number of subjects in analysis; Q, quartile; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.
Source: Figure 2 in the Exposure-Response analysis report in Module 5.3.4.2.

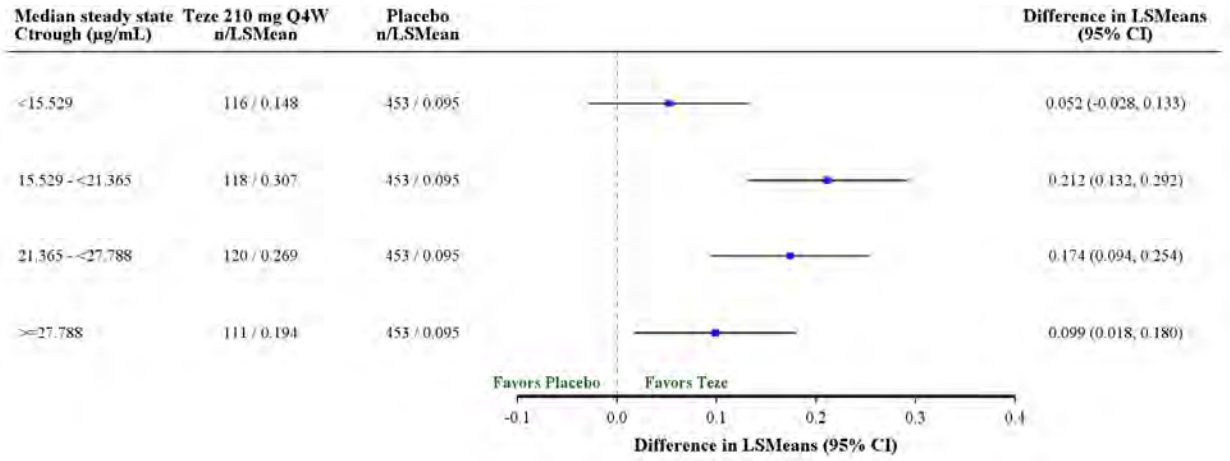
2.7.2.3.6.2.1.2 気管支拡張薬投与前 FEV_1 に関する曝露－反応解析

投与 52 週時点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について、MMRM を用いてテゼペルマブ群とプラセボ群との最小二乗平均の差を検討した（図 26）。投与 52 週時点での最小二乗平均の差（95% CI）は $C_{trough,ss}$ の小さい順にそれぞれ 0.052 L（-0.028～0.133 L）、0.212 L（0.132～0.292 L）、0.174 L（0.094～0.254 L）及び 0.099 L（0.018～0.180 L）であった。テゼペルマブ群の各 $C_{trough,ss}$ グループにおける最小二乗平均の差の推定値はプラセボ群よりも高かった。最小二乗平均の差は、$C_{trough,ss}$ が第一四分位未満のグループで最小となり、$C_{trough,ss}$ が第一四分位～中央値未満のグループで最大となったことから、曝露量と気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量との間には明確な曝露－反応関係は認められなかった。

個々の被験者における $C_{trough,ss}$ と投与 52 週時点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との関連性を検討した（図 27）。LOESS 曲線は曝露量（連続値）と気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量との間に明確な関係を示さなかった。

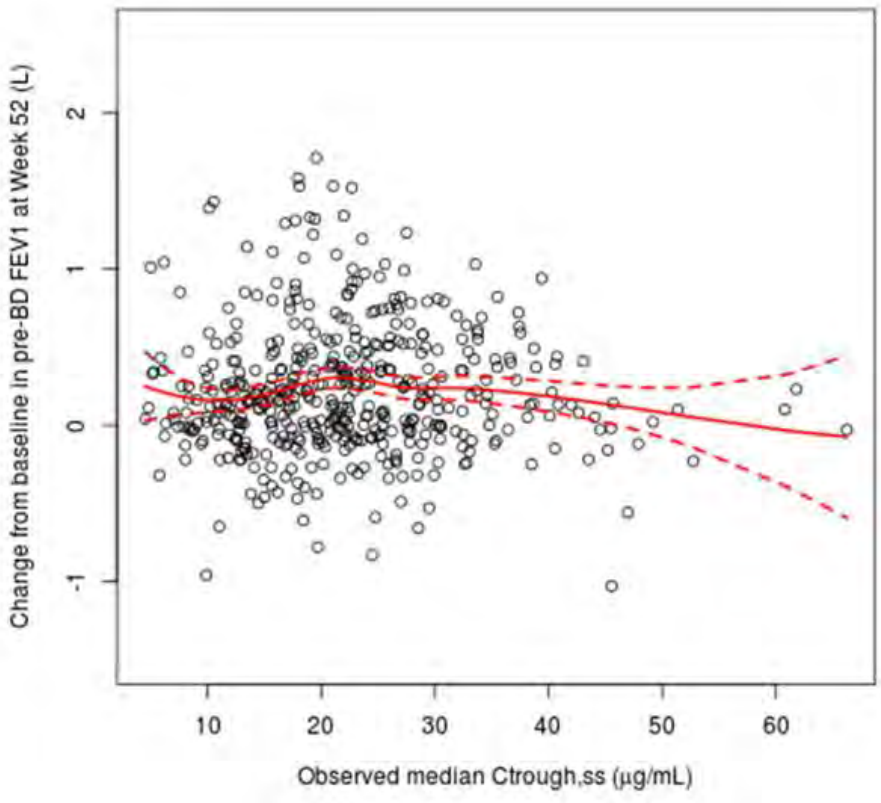
MMRM 及び LOESS 曲線のいずれを用いた検討でも、NAVIGATOR 試験でテゼペルマブを投与された被験者において、曝露量と気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量との間には明確な曝露－反応関係は認められなかった。

図 26　投与 52 週時点の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、MMRM、$C_{trough,ss}$ の四分位点ごとのフォレストプロット、割り付けられた投与群（FAS）



The dotted line represents no treatment difference.
Baseline is the last non-missing measurement recorded prior to randomisation.
The model is: Change from baseline in FEV_1 = concentration quartiles (5 groups: Q1, Q2, Q3, Q4, and placebo) + region + age (adolescents or adults) + baseline FEV_1 + visit + concentration quartiles * visit.
The median $C_{trough,ss}$ for each subject was calculated as the median of the observed tezepelumab concentrations at Week 24 (pre-dose), Week 36 (pre-dose), and Week 52.
$C_{trough,ss}$, Steady state trough concentration; CI, Confidence interval; FAS, Full analysis set; FEV_1, Forced expiratory volume in one second; LSMean, Least squares mean; n, number of subjects in analysis; Q, quartile; Q4W, Every 4 weeks; Teze, tezepelumab.
Source: Figure 4 in the Exposure-Response analysis report in Module 5.3.4.2.

図 27　　投与 52 週時点の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と個々の被験者における $C_{trough,ss}$ の散布図及び LOESS 曲線（テゼペルマブ群のみ）



Circles are individual data. Red solid line is the LOESS smooth curve and the red dashed lines indicate 95% CI from LOESS regression.
BD, Bronchodilator; CI, Confidence interval; $C_{trough,ss}$, Steady state trough concentration; FEV_1, Forced expiratory volume in one second; LOESS, Locally estimated scatterplot smoothing.
Source: Figure 5 in the Exposure-Response analysis report in Module 5.3.4.2.

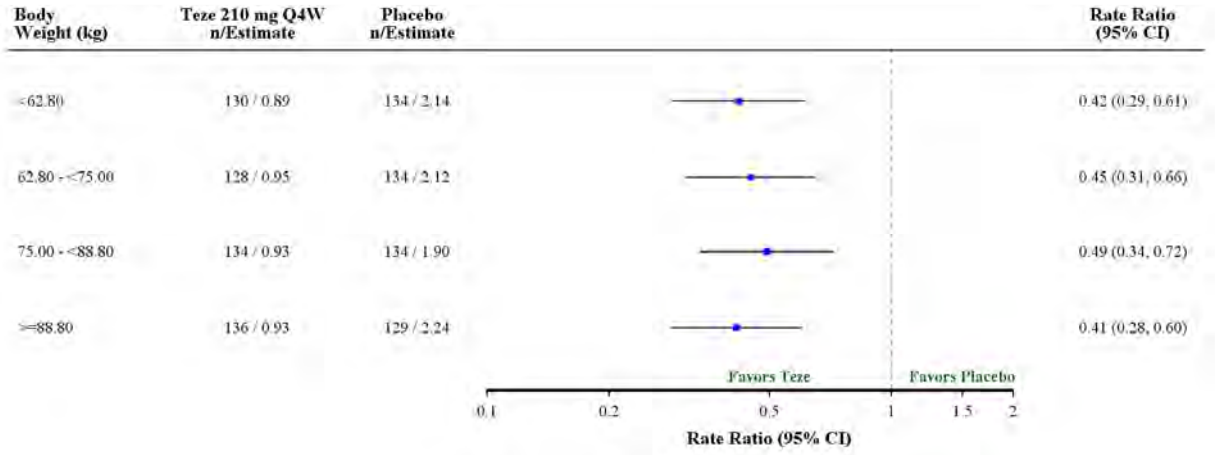
2.7.2.3.6.2.2　体重が反応に及ぼす影響

体重の影響の検討では、NAVIGATOR 試験のプラセボ群全 531 例及びテゼペルマブ群 528 例を対象（FAS）に解析を実施した。

2.7.2.3.6.2.2.1　体重が AAER に及ぼす影響

投与 52 週時点での AAER について負の二項回帰モデルを構築し、プラセボ群に対する体重の四分位点で分割した各グループの AAER の比を算出した（図 28）。投与 52 週時点での AAER の比（95% CI）は体重の小さいグループから順にそれぞれ 0.42（0.29～0.61）、0.45（0.31～0.66）、0.49（0.34～0.72）及び 0.41（0.28～0.60）であった。全てのグループにおいて AAER の比及びその 95% CI の上限は 1 未満であり、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して有意に AAER が低下した。また、AAER の比は全てのグループで同程度であり、体重は AAER 低下に対して影響を及ぼさないことが示唆された。

図 28　　投与 52 週時点の AAER の比、負の二項回帰、体重の四分位点ごとのフォレストプロット、割り付けられた投与群（FAS）



Marginal ratio is presented. Rate ratio is displayed on the log scale. The dotted line represents no treatment difference.
Model: a negative binomial regression analysis with treatment, region, age group, history of exacerbations, body weight quartile, and treatment * body weight quartile as covariates.
The logarithm of each subject's corresponding time at risk was used as an offset variable in the model.
AAER, Annualised asthma exacerbation rate; CI, Confidence interval; FAS, Full analysis set; n, number of subjects in analysis; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.
Source: Figure 6 in the Exposure-Response analysis report in Module 5.3.4.2.

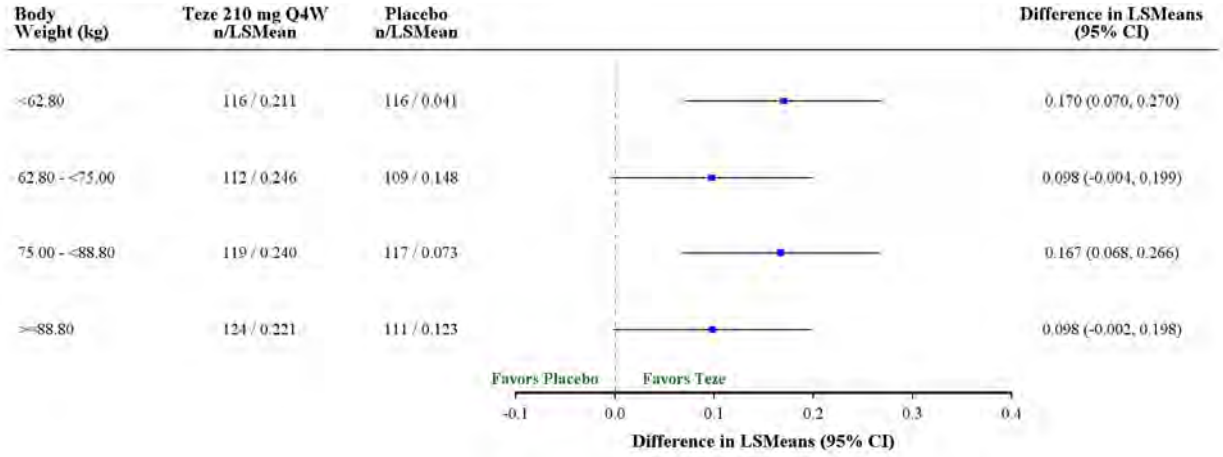
2.7.2.3.6.2.2.2　体重が気管支拡張薬投与前 FEV_1 に及ぼす影響

投与 52 週時点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について、MMRM を用いてテゼペルマブ群とプラセボ群との最小二乗平均の差を検討した（図 29）。投与 52 週時点での最小二乗平均の差（95% CI）は体重の小さい順にそれぞれ 0.170 L（0.070～0.270 L）、0.098 L（-0.004～0.199 L）、0.167 L（0.068～0.266 L）、0.098 L（-0.002～0.198 L）であった。テゼペルマブ群の各グループにおける最小二乗平均の差の推定値はプラセボ群よりも高かった。体重と気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量との間には明確な傾向は認められなかった。

個々の被験者における体重と投与 52 週時点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との関連性を検討した（図 30）。テゼペルマブ群及びプラセボ群のいずれにおいても、LOESS 曲線は体重（連続値）と気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量との間に明確な関係を示さなかった。

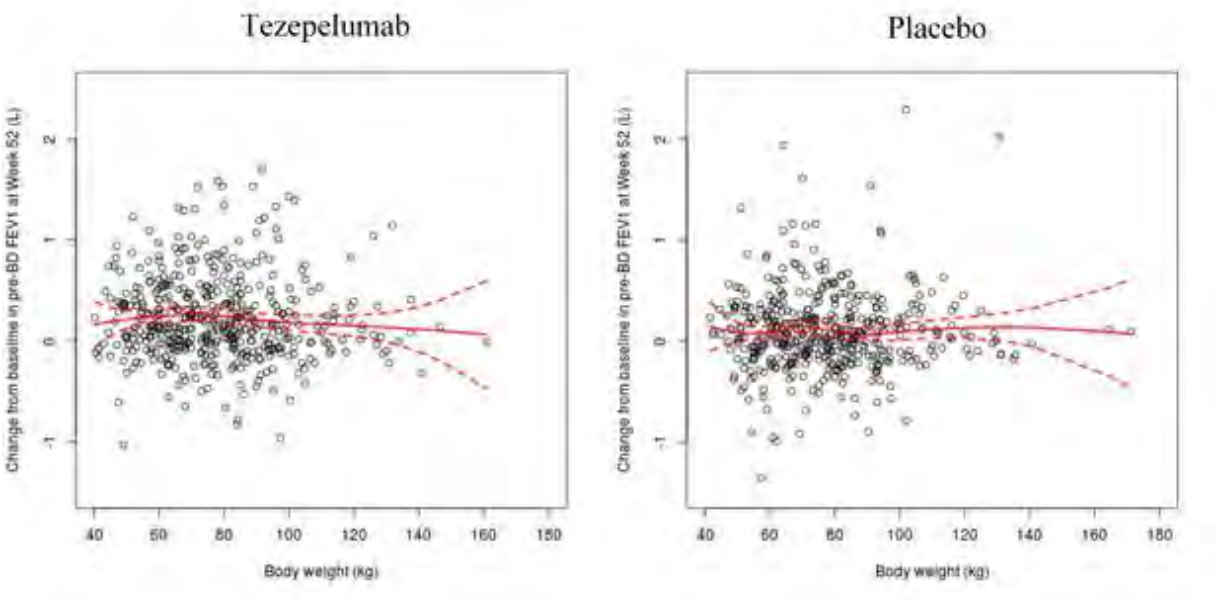
MMRM 及び LOESS 曲線のいずれによる解析でも、NAVIGATOR 試験でテゼペルマブを投与された被験者において、体重が気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量に影響を及ぼさないことが示唆された。

図 29　投与 52 週時点の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、MMRM、体重の四分位点ごとのフォレストプロット、割り付けられた投与群（FAS）



The dotted line represents no treatment difference.
Baseline is the last non-missing measurement recorded prior to randomisation.
The model is: Change from baseline in FEV_1 = treatment group + region + age (adolescents or adults) + baseline FEV_1 + visit + body weight quartile + treatment * visit + treatment * body weight quartile + visit * body weight quartile + treatment * visit * body weight quartile.
CI, Confidence interval; FAS, Full analysis set; FEV_1, Forced expiratory volume in one second; LSMean, Least squares mean; MMRM, Mixed model with repeated measures; n, number of subjects in analysis; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.
Source: Figure 8 in the Exposure-Response analysis report in Module 5.3.4.2.

図 30　　投与 52 週時点の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と個々の被験者における体重の散布図及び LOESS 曲線



Circles are individual data. Red solid line is the LOESS smooth curve and the red dashed lines indicate 95% CI from LOESS regression.
BD, Bronchodilator; CI, Confidence interval; FEV_1, Forced expiratory volume in one second; LOESS, Locally estimated scatterplot smoothing.
Source: Figure 9 in the Exposure-Response analysis report in Module 5.3.4.2.

2.7.2.3.6.3　濃度－QTc 関係

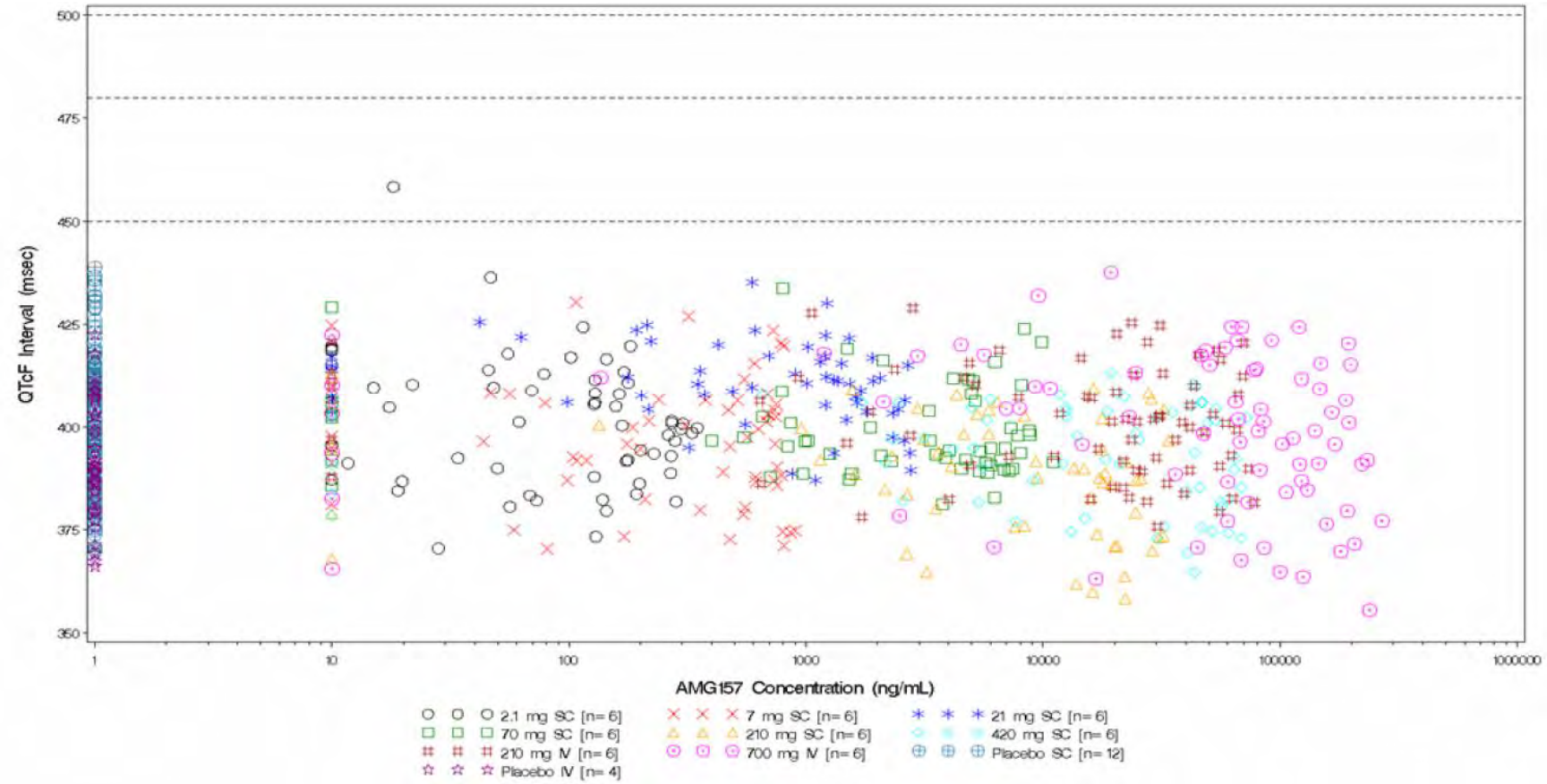
一般的にテゼペルマブ等の mAb はその分子サイズの大きさ及び標的分子に対する高い選択性のためにイオンチャネルに作用する可能性は低く、よって QT/QTc 評価試験は一般的に必要とされない。

テゼペルマブは、非臨床試験において催不整脈作用を示唆する所見がなく、その作用機序から心臓に対して作用する理論的根拠がなく、また臨床試験で得られた心電図及び有害事象のデータからも催不整脈性の懸念がないことから（臨床的安全性 2.7.4.4 項参照）、本邦の ICH E14 Q and A R3 を根拠に、正式な QT/QTc 評価試験（thorough QT 試験）は実施していない。

テゼペルマブの濃度－QTc 関係は第 I 相単回投与漸増試験である 0620 試験から得られた 2.1～420 mg 単回 SC 投与及び 210～700 mg 単回 IV 投与時のデータを用いて検討した。ベースライン及び投与後 Day 85 まで 12 誘導心電図を測定し、各時点で 3 回測定した。投与後の QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者はパート A（健康被験者）の 1 例のみであった（2.1 mg SC 投与群、450～480 msec）。血清中テゼペルマブ濃度と QTcF の関係をプロットして視覚的に評価したところ、健康被験者において血清中テゼペルマブ濃度と QTcF の間には関連が認められなかった。

詳細は第 5 部 3.3.1 項の 0620 試験の治験総括報告書を参照。

図 31　　QTcF 間隔と血清中テゼペルマブ濃度の関係 – 0620 試験



Data shown for Study 0620 Part A (Healthy Subjects), Cohorts 1 to 8.
Tezepelumab concentration for placebo subjects has been imputed to 1.0 ng/mL.
AMG 157, Tezepelumab; IV, Intravenous; QTc, Corrected QT Interval; QTcF, QTc corrected by Fridericia's formula; SC, Subcutaneous.
Source: Figure 11-1 in the Study 0620 CSR in Module 5.3.3.1

2.7.2.3.7 薬物相互作用

テゼペルマブの正式な薬物相互作用試験は実施しなかった。その他の試験の結果をもとに、テゼペルマブが相互作用を受ける可能性及び相互作用を及ぼす可能性を評価した。これら検討に基づき、テゼペルマブは重症喘息患者において臨床的に意義のある薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。詳細を以下に示す。

2.7.2.3.7.1 テゼペルマブが薬物相互作用を受ける可能性

テゼペルマブは一般的な mAb と同様に肝代謝を受けないため、CYP を誘導又は阻害する低分子化合物はテゼペルマブの PK に影響を及ぼさないと考えられる。母集団 PK 解析において、一般的な喘息治療薬のロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン又はアミノフィリン及び OCS はテゼペルマブの PK に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.4.8 項）。

2.7.2.3.7.2 テゼペルマブが薬物相互作用を及ぼす可能性

テゼペルマブは分子量が大きいため、CYP を直接的に誘導又は阻害しないと考えられ、よって CYP で代謝される他の低分子化合物の PK にも影響を及ぼさないと考えられる。上皮細胞由来サイトカインであり炎症反応カスケードの上流における制御因子でもある TSLP をテゼペルマブが選択的に阻害することを考慮して、文献及び臨床試験から得られている情報をもとに TSLP 阻害が原因となるサイトカインを介したテゼペルマブと併用薬の薬物相互作用の可能性について検討した。

TSLP 阻害が CYP の活性に直接的に及ぼす影響

TSLP が肝 CYP の活性に及ぼす影響を報告した文献はない。しかしながら、申請者が実施した臨床試験のデータから、ヒト血清中の生理学的 TSLP 濃度が非常に低いことが示唆されている。重症喘息患者を対象とした PATHWAY 試験におけるベースラインの血清中 TSLP 濃度の中央値は 287.25～355.00 fg/mL であった（第 5 部 3.5.1 項の PATHWAY 事後解析 Appendix 2.7.2.5 の Table A.2.11 参照）。血清中 TSLP 濃度は非常に低いため、TSLP が肝 CYP の発現量に影響を及ぼす可能性は低く、したがってテゼペルマブによる TSLP の阻害が *in vivo* の CYP 活性を変化させ薬物相互作用を生じる可能性も低いと考えられる。

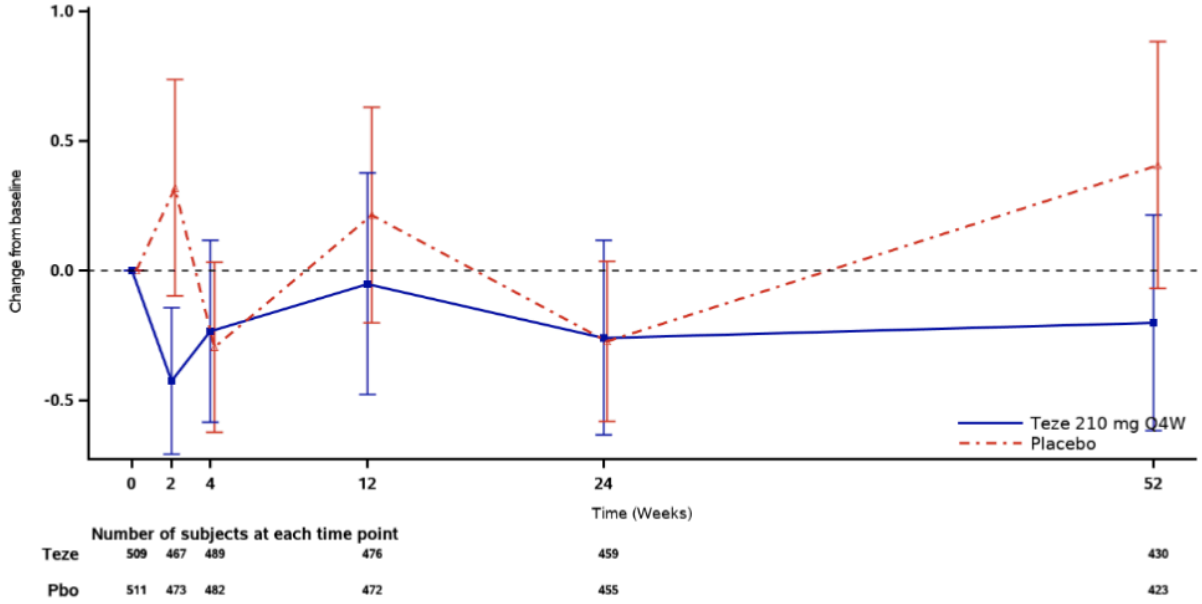
TSLP 阻害が下流の炎症性サイトカインの調整を介して CYP の活性に間接的に及ぼす影響

テゼペルマブは IL-5 及び IL-13 の血清中濃度を減少させる。IL-4 及び IL-13 の阻害は臨床的に意義のある薬物相互作用を生じないことが、抗 IL-4 受容体 α サブユニットの mAb であり IL-4 及び IL-13 によるシグナル伝達を阻害することが知られているデュピルマブの薬物相互作用試験結果で示されている（Davis et al 2018）。また、*in vitro* 試験で IL-5 は主要な CYP である CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の活性におそらく影響を及ぼさないことが示されている（CINQUAIR USPI）。したがって、テゼペルマブによる IL-13 及び IL-5 の阻害は CYP を介した代謝経路におそらく影響を及ぼさない。よって *in vivo* でも臨床的に意義のある薬物相互作用を起こすことはない。

炎症性サイトカインである IL-6、IL-1β 及び TNF-α は、CYP をダウンレギュレートすること（Abdel-Razzak et al 1993、Morgan 1997）、炎症や感染を生じた状況下では薬物代謝能が減少すること（Aitken et al 2006）が報告されている。また、関節リウマチ患者では血清中 IL-6 濃度が高く、CYP3A4 で代謝されるシンバスタチンの曝露量が健康被験者と比較して上昇しており CYP3A4 活性が低下していると考えられるが、IL-6 に対する mAb であるトシリズマブによって IL-6 を阻害することにより CYP3A4 の活性が回復する（Schmitt et al 2011）。

NAVIGATOR 試験において、テゼペルマブの投与により投与後 52 週目の血清中 IL-6 濃度の平均値はベースラインの 3.694 pg/mL から 0.201 pg/mL 減少したが、これは重症喘息患者にテゼペルマブを投与しても血清中 IL-6 濃度に意義のある影響を及ぼさないことを示唆している（図 32）。

図 32　　血清中 IL-6 濃度（pg/mL）の推移、ベースラインからの変化量 (FAS、On-Study 期) – NAVIGATOR 試験



Means +/- 1 standard error are presented.
Week 36 is not presented in the figure due to the low number of subjects assessed at this time point (< 10 per treatment group).
FAS, Full analysis set; IL-6, Interleukin 6; pbo, Placebo; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.
Source: Figure 14.2.9.2 in the NAVIGATOR CSR in Module 5.3.5.1.

テゼペルマブは IL-6 により誘導される急性期の炎症マーカーである CRP にも臨床的に意義のある影響を及ぼさず、IL-6 に関する所見と一貫していた。NAVIGATOR 試験において、テゼペルマブの投与により投与後 52 週目の血清中 CRP 濃度はベースラインの 4.945 mg/L から平均値として 0.506 mg/L 減少したが、この減少量はベースライン値と比較してわずかであった（表 14）。同様の結果は PATHWAY 試験においても得られた（第 5 部 3.5.1 項の PATHWAY 事後解析 Appendix 2.7.2.5 の Table A2.6 及び Figure A2.6 参照）。

表 14　血清中 CRP 濃度（mg/L）のベースライン及び投与後 52 週目の値 (Safety Analysis Set) – NAVIGATOR 試験

Treatment group (N)	Time point	Result							
		n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Teze 210 mg Q4W (N = 528)	Baseline (Week 0)	528	4.945	8.051	0.20	0.875	2.175	5.320	89.40
	Week 52	482	4.578	9.401	0.20	0.710	1.770	4.540	126.00
	Change from Baseline at Week 52	482	-0.506	10.548	-88.24	-1.790	-0.080	0.740	116.40
Placebo (N = 531)	Baseline (Week 0)	531	4.363	6.408	0.20	0.720	1.920	5.030	47.80
	Week 52	471	4.609	7.838	0.20	0.680	1.890	5.390	99.80
	Change from Baseline at Week 52	471	0.145	7.773	-44.58	-0.770	0.010	1.180	98.53

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
Max, Maximum; Min, Minimum; n, Number of subjects in analysis; N, Number of subjects in treatment group; Q1, Lower quartile; Q3, Upper quartile; Q4W, Every 4 weeks; SD, Standard deviation; Teze, Tezepelumab.
Source: Table 14.3.7.1 and Table 14.3.7.2 in the NAVIGATOR CSR in Module 5.3.5.1.

なお、NAVIGATOR 試験における IL-6 及び CRP のベースライン値はそれぞれ約 3.5～3.7 pg/mL 及び 4.4～4.9 mg/L であり（第 5 部 3.5.1 項の NAVIGATOR 試験の総括報告書 Table 14.2.9.7 及び Table 14.3.7.1 をそれぞれ参照）、関節リウマチ患者の値（それぞれ約 50 pg/mL 及び約 30 mg/L）（Schmitt et al 2011）よりも低い。このことは、喘息患者における全身的な炎症の程度は関節リウマチ患者と比較して低い可能性を示唆している。

喘息患者において全身循環中炎症性サイトカインの濃度が比較的低いことは、PATHWAY 試験にて検討した IL-1β 及び TNF-α の血清中濃度が低いことからも裏付けられた。ベースライン及び投与後のいずれの時点においても、IL-1β は検体の 95%以上、TNF-α は検体の 99%で定量下限未満であった（定量下限値はそれぞれ 5.6 pg/mL 及び 62 pg/mL）（第 5 部 3.5.1 項の PATHWAY 事後解析 Appendix 2.7.2.5 の Table A.2.4［IL-1β］及び Table A.2.5［TNF-α］参照）。

総括すると、喘息患者においては全身循環中炎症性サイトカインの濃度は比較的低く、またテゼペルマブが IL-6 及び CRP に対して及ぼす影響は限定的であるため、テゼペルマブの投与による TSLP の阻害が下流の炎症性サイトカインの調節を介して CYP の活性に影響を及ぼし、重症喘息患者に臨床的に意義のある薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。

2.7.2.4　特別な試験

臨床試験を通しての免疫原性結果の要約、免疫原性のテゼペルマブの PK、PD、有効性及び安全性への影響の評価を第 5 部 3.5.3 項の ISI に要約した。ISI の主な結論を以下に示す。

健康被験者及び喘息患者におけるテゼペルマブの臨床試験結果に基づき：

- テゼペルマブに対する ADA 発生率及び投与後の ADA 発現率は低かった。
- NAVIGATOR 試験のテゼペルマブ群で、いずれかの時点で ADA 陽性を示した患者は 26/527 例（4.9%）、投与後の ADA 発現は 10/522 例（1.9%）であった。テゼペルマブ群で nAb が検出された患者は 1 例（0.2%）のみであった。

- 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、検出限界に近い値であった。
- ADA の発生率、投与後の発現率、発現期間及び抗体価は、テゼペルマブ群及びプラセボ群の被験者間で概ね同程度であった。
- ADA の結果は成人及び青年期被験者間で概ね同程度であった。
- 母集団 PK 解析において、ADA はテゼペルマブの PK に影響しなかった。
- テゼペルマブの PD（血中好酸球数、FeNO 及び血清総 IgE 値）、有効性（AAER 及び FEV_1）及び安全性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。

以上、テゼペルマブに対する ADA は患者の数パーセントのみで検出され、臨床的に識別可能な影響は認められなかった。

2.7.2.5　付録

2.7.2.5.1　各治験実施計画書におけるテゼペルマブ投与経路、用法用量及び PK 評価用試料採血時点の要約

表 15　試験毎の投与経路、用法用量及び PK 評価用試料採血時点の概要

Study	Route of administration and dosage regimen	Pharmacokinetic sampling timepoints
0620 (Part A) [a]	Single doses of 2.1, 7, 21, 70, 210, and 420 mg SC, 210 or 700 mg IV, or placebo SC/IV.	Day 1, pre-dose (within 30 minutes before dosing), at 15 minutes (IV cohorts only), 30 minutes (IV cohorts only), 1 hour (or at the time when infusion stopped for IV cohorts only), 4, 8, 24, 48, and 72 hours post-dose, and Days 5, 6, 7, 11, 15, 22, 29, 43, 57, 71, 85, and 113 (Cohorts 6, 7, and 8 only).
0390	The study comprised 5 SC cohorts and 1 IV cohort of 8 healthy subjects each, randomised (3:1) to receive tezepelumab or placebo at 35 (Cohort 1), 105 (Cohort 2), or 210 mg (Cohort 3) SC Q4W (total of 3 doses), 210 mg SC Q2W (total of 6 doses) (Cohort 4), 210 mg SC QW (total of 12 doses) (Cohort 5), or 700 mg IV Q4W (total of 3 doses) (Cohort 6).	Cohorts 1 to 3: Day 1 (pre-dose, 4-hours post-dose), Days 4, 8, 15, 28, 36, 43, 56, 57 (4 hours post-dose), 60, 64, 71, 85, 113, and 169. Cohort 4: Day 1 (pre-dose, 4-hours post-dose), Days 4, 8, 15 (pre-dose), 29 (pre-dose), 43 (pre-dose), 57 (pre-dose and 4 hours post-dose), 71 (pre-dose and 4 hours post-dose), 74, 78, 85, 113, 141, and 169. Cohort 5: Day 1 (pre-dose and 4 hours post-dose), Days 4, 8 (pre-dose), 15 (pre-dose), 29 (pre-dose), 43 (pre-dose), 57 (pre-dose), 78 (pre-dose and 4 hours post-dose), 81, 85, 113, 141, and 169. Cohort 6: Day 1 (pre-dose and 1 and 4 hours post-dose), Days 4, 8, 15, 28, 36, 43, 56, 57 (1 and 4 hours post-dose), 60, 64, 71, 85, 113, and 169.
1183	Tezepelumab 700 mg IV Q4W (total of 3 doses) or placebo IV.	Days 1 (pre-dose and 1 and 4 hours post-dose), 4, 8, 15, 29 (pre-dose), 36, 41, 42, 43, 57 (pre-dose and 1 and 4 hours post-dose), 60, 64, 71, 83, 84, 85, 113, and 169.
0002	Single dose tezepelumab 140 mg SC.	Day 1 (pre-dose), Days 2, 4, 7, 11, 15, 22, 29, 43, 57, and 85.
0003 (Japan)	Single dose of tezepelumab 35, 105, or 280 mg SC, or placebo SC.	Day 1 (within 3 hours pre-dose, then 4 and 8 hours post-dose), Days 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 15, 22, 29, 43, 57, 71, 85, and 113.

表 15　　試験毎の投与経路、用法用量及び PK 評価用試料採血時点の概要

Study	Route of administration and dosage regimen	Pharmacokinetic sampling timepoints
PATH-BRIDGE	Single dose of tezepelumab 210 mg SC (randomised 1:1 to vial-and-syringe, APFS, or AI).	Day 1 (immediately pre-dose), Days 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 22, 29, 43, 57, 71, 85, 99, and 113.
PATHWAY	Tezepelumab 280 mg Q2W SC, 210 mg Q4W SC, 70 mg Q4W SC, or placebo Q2W SC for up to 52 weeks.	Day 1, Weeks 4, 12, 20, 28, 40, 52, and 64 (all pre-dose samples, except Weeks 52 and 64)
NAVIGATOR	Tezepelumab 210 mg SC or placebo for up to 52 weeks.	Day 1, Weeks 4, 12, 24, 36, 52, and 64 (all pre-dose samples, except Weeks 52 and 64)
SOURCE	Tezepelumab 210 mg SC or placebo for up to 48 weeks.	Day 1, Weeks 4, 12, 24, 40, 48, and 60 (all pre-dose samples, except Weeks 48 and 60)
CASCADE	Tezepelumab 210 mg Q4W SC or placebo for up to 28 weeks.	Day 1, Weeks 12, 28/EOT, and 40 (all pre-dose samples, except Weeks 28/EOT and 40)
PATH-HOME	Tezepelumab 210 mg SC for up to 24 weeks (randomised 1:1 to APFS or AI).	Day 1 (pre-dose), Weeks 4 (pre-dose), 20 (pre-dose), 24, and 36.
NOZOMI	Tezepelumab 210 mg Q4W SC for up to 52 weeks.	Day 1, Weeks 24 52 and 64 (all pre-dose samples, except Weeks 52 and 64)

[a] For Study 0620, only healthy subject data (Study Part A) are considered in this document; data for subjects with atopic dermatitis (Study Part B) are not considered relevant to this application.

AI, Autoinjector; APFS, Accessorised pre-filled syringe; EOT, End of treatment; IV, Intravenous; QW, Weekly; Q2W, Every 2 weeks; Q4W, Every 4 weeks; SC, Subcutaneous.

Sources: Appendix A in the Study 0620 CSP in Module 5.3.3.1, Appendix A in the Study 0390 CSP in Module 5.3.3.1, Appendix A in the Study 1183 CSP in Module 5.3.4.2, Table 4.2-1 in the Study 0002 CSP in Module 5.3.3.2, Table 1 in the Japan Study 0003 CSP in Module 5.3.3.1, Table 5-3 in the PATH-BRIDGE CSP in Module 5.3.1.2, Tables 4.2.2-1 and 4.2.2-2 in the PATHWAY CSP in Module 5.3.5.1, Table 2 in the NAVIGATOR CSP in Module 5.3.5.1, Table 2 in the SOURCE CSP in Module 5.3.5.1, Table 1 in the CASCADE CSP in Module 5.3.4.2, Table 1 in the PATH-HOME CSP in Module 5.3.5.2, and Table 2 in the NOZOMI CSP in Module 5.3.5.2.

2.7.2.5.2 PATHWAY 試験における事後 PD 解析

PATHWAY 試験の探索的目的として、PD マーカー（IL-5、IL-13、IL-6、IL-1β 及び TNF-α を含む）及び CRP（最初の治験総括報告書に示さず）の事後解析を実施した。詳細は第 5 部 3.5.1 項の PATHWAY 事後解析 Appendix 2.7.2.5 参照。

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]

2.7.3　臨床的有効性
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 7
本概要で参照する試験 9
2.7.3.1 背景及び概観 10
2.7.3.1.1 背景 10
2.7.3.1.1.1 気管支喘息 10
2.7.3.1.1.2 現在の治療法及びアンメット・メディカルニーズ 11
2.7.3.1.1.3 喘息におけるテゼペルマブ開発の妥当性 12
2.7.3.1.2 重症喘息患者を対象としたテゼペルマブの臨床試験の目的と範囲 13
2.7.3.1.2.1 重症喘息患者を対象とした第 III 及び第 IIb 相試験の概要：NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験 15
2.7.3.1.2.1.1 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のデザインの違い 16
2.7.3.1.2.2 OCS 依存性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験：SOURCE 試験 19
2.7.3.1.2.3 APFS 及び AI を自宅で投与した場合の機能性及び性能を評価する第 III 相試験（PATH-HOME 試験）及び作用機序の検討を目的とした第 II 相試験（CASCADE 試験） 19
2.7.3.1.3 テゼペルマブの臨床試験におけるデザインの特徴 19
2.7.3.1.3.1 試験対象集団 19
2.7.3.1.3.2 試験の評価項目 21
2.7.3.1.3.2.1 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の評価項目 21
2.7.3.1.3.2.2 SOURCE 試験の評価項目 24
2.7.3.1.3.3 試験前、試験中、及び試験後の治療 25
2.7.3.1.4 統計学的手法 26
2.7.3.1.4.1 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の統計学的手法 26
2.7.3.1.4.1.1 PATHWAY 試験の事後解析 29
2.7.3.1.4.2 SOURCE 試験の統計学的手法 30
2.7.3.1.5 COVID-19 パンデミックがテゼペルマブ開発プログラムに及ぼす影響 31
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 31
2.7.3.2.1 臨床試験一覧表 31
2.7.3.2.2 個々の試験の要約 31
2.7.3.2.2.1 NAVIGATOR 試験（D5180C00007） 31
2.7.3.2.2.2 PATHWAY 試験（CD-RI-MEDI9929-1146） 33
2.7.3.2.2.3 SOURCE 試験（D5180C00009） 35
2.7.3.2.2.4 PATH-HOME 試験（D5180C00011） 36
2.7.3.2.2.5 CASCADE 試験（D5180C00013） 38
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 39
2.7.3.3.1 試験対象集団 39
2.7.3.3.1.1 試験対象集団の概要 39

2.7.3.3.1.2 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 40
2.7.3.3.1.2.1 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における患者の内訳 40
2.7.3.3.1.2.2 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における治験実施計画書からの逸脱 44
2.7.3.3.1.2.3 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における解析対象集団 44
2.7.3.3.1.2.4 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 44
2.7.3.3.1.2.5 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における治験薬の投薬遵守状況 53
2.7.3.3.1.3 OCS 依存性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験：SOURCE 試験 53
2.7.3.3.1.3.1 SOURCE 試験における患者の内訳 53
2.7.3.3.1.3.2 SOURCE 試験における治験実施計画書からの逸脱 53
2.7.3.3.1.3.3 SOURCE 試験における解析対象集団 53
2.7.3.3.1.3.4 SOURCE 試験における人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 53
2.7.3.3.1.3.5 SOURCE 試験における治験薬の投薬遵守状況 56
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 57
2.7.3.3.2.1 主要な有効性の結果の概要 57
2.7.3.3.2.2 重症喘息患者を対象とした試験の有効性の結果 58
2.7.3.3.2.2.1 年間喘息増悪率 58
2.7.3.3.2.2.2 ベースラインのバイオマーカーの値別の喘息増悪率（NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験） 63
2.7.3.3.2.2.3 副次的有効性評価項目 71
2.7.3.3.2.2.4 探索的評価項目：健康関連の生活の質（St. George’s Respiratory Questionnaire） 82
2.7.3.3.2.3 OCS 依存性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験：SOURCE 試験 82
2.7.3.3.2.3.1 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 82
2.7.3.3.2.3.2 OCS の減量関連の副次的評価項目 83
2.7.3.3.2.3.3 SOURCE 試験における喘息増悪に関連した評価項目 85
2.7.3.3.2.3.4 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） 85
2.7.3.3.2.4 炎症関連バイオマーカーに対するテゼペルマブの効果の要約 86
2.7.3.3.3 サブグループにおける結果の比較 87
2.7.3.3.3.1 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における人口統計学的特性及びベースライン特性によるサブグループ解析 87
2.7.3.3.3.1.1 NAVIGATOR 試験における青年期及び 65 歳以上の成人患者の有効性 89
2.7.3.3.3.2 SOURCE 試験におけるサブグループ解析 90
2.7.3.3.3.3 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） 92
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 95
2.7.3.4.1 第 III 相試験の用量選択 95
2.7.3.4.2 推奨用法・用量 95
2.7.3.4.2.1 推奨用法・用量での有効性 95
2.7.3.4.2.2 固定用量の妥当性 95
2.7.3.4.2.3 青年期患者における投薬の理論的根拠 96
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 96

2.7.3.6 付録 98

表目次

表 1 重症喘息患者を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラムの第 II/III 相試験の概要 14
表 2 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のデザイン 16
表 3 第 IIb 及び第 III 相試験における喘息関連の選択基準 20
表 4 本概要で検討した NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の評価項目 22
表 5 本概要で検討した SOURCE 試験における評価項目 24
表 6 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の主要な estimand の特性 26
表 7 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の統計解析の違い 29
表 8 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における患者の内訳 42
表 9 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における有効性解析対象集団 44
表 10 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における人口統計学的特性及びベースライン特性（抜粋） 46
表 11 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験におけるベースライン疾患特性（抜粋） 49
表 12 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験におけるベースラインの喘息関連治療薬 52
表 13 SOURCE 試験における人口統計学的特性（FAS） 54
表 14 SOURCE 試験におけるベースライン疾患特性（FAS） 55
表 15 Visit 1 における喘息関連治療薬（FAS） 56
表 16 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 59
表 17 テゼペルマブの用量別投与 52 週間の AAER の要約（PATHWAY 試験の ITT 集団） 60
表 18 52 週間の ER 受診又は入院を伴う AAER（NAVIGATOR 試験の FAS 及び PATHWAY 試験の ITT 集団） 63
表 19 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における主な有効性の副次的評価項目の結果の要約 72
表 20 投与 48 週時点の最終 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） 83
表 21 投与 48 週時点の最終 OCS 1 日投与量がベースラインから減量した患者の割合、複数の評価項目、ロジスティック回帰モデル、予定された投与期間（SOURCE 試験の FAS） 84
表 22 OCS 依存性喘息患者における 52 週間の AAER 比（NAVIGATOR 試験及び SOURCE 試験） 92

表 23 OCS 使用喘息患者における FEV_1、AQLQ(S)+12、ACQ-6、及び ASD のベースラインからの変化量の結果の要約（NAVIGATOR 試験及び SOURCE 試験） 94

図目次

図 1 NAVIGATOR 試験における多重検定手順 27
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） 61
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） 62
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） 64
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） 65
図 6 ベースラインのバイオマーカーの値別の 52 週間の AAER（95% CI）の LOESS プロット、予定された投与期間（NAVIGATOR 試験の FAS） 66
図 7 ベースラインのバイオマーカーの値別の 52 週間の AAER（95% CI）の LOESS プロット、予定された投与期間（PATHWAY 試験の ITT 集団） 68
図 8 サブグループ別の 52 週間の ER 受診又は入院を伴う AAER 比、予定された投与期間（NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の併合事後解析の FAS） 70
図 9 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） 74
図 10 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） 75
図 11 AQLQ(S)+12 の合計スコア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） 77
図 12 AQLQ(S)+12 の合計スコア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） 78
図 13 ACQ-6 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） 79
図 14 ACQ-6 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） 80
図 15 ASD の合計スコア（週平均値）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） 81
図 16 負の二項モデルに基づく 52 週間の AAER 比－人口統計学的特性及びベースライン特性によるサブグループ別フォレストプロット（NAVIGATOR 試験の FAS） 88
図 17 負の二項モデルに基づく 52 週間の AAER 比－人口統計学的特性及びベースライン特性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） 89

図 18 比例オッズモデルを用いた投与 48 週時点における最終 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－サブグループ別フォレストプロット（SOURCE 試験の FAS） 91
図 19 喘息増悪の累積数の投与群別経時的推移（NAVIGATOR 試験の FAS 及び PATHWAY 試験の ITT 集団） 97

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
Allergic/non-allergic status	Defined by a positive serum IgE result specific to any perennial aeroallergen in the FEIA panel versus negative results for all perennial aeroallergens in the panel：FEIA パネル検査の、通年性吸入アレルゲン特異的 IgE がいずれか 1 つでも陽性、全ての通年性吸入アレルゲンが陰性の結果によって定義される
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
BMI	Body mass index：肥満度
CI	Confidence interval：信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
EOT	End of treatment：治験薬投与終了時
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	Fluorescence 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 expiratory 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
HR	Hazard ratio：ハザード比
HRQoL	Health-related quality of life：健康関連の生活の質
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
ITT	Intent-to-treat
LABA	Long-acting β_2 agonist：長時間作用性β_2 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist：長時間作用性抗コリン薬

略語及び専門用語	用語の説明
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
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
PK	Pharmacokinetic：薬物動態
PP	Per protocol：治験実施計画書
PRO	Patient-reported outcome：患者の自己評価による医療効果
Q2W	Every 2 weeks：2 週間ごと
Q4W	Every 4 weeks：4 週間ごと
SD	Standard deviation：標準偏差
SGRQ	St George’s Respiratory Questionnaire
SmPC	Summary of Product Characteristics：欧州の製品概要
Th	T helper cell：ヘルパーT 細胞
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

本概要で参照する試験

本概要で有効性データが記載された第 II/III 相試験（試験番号、試験の略称、第 5 部内の記載場所）

試験番号	試験の略称	第 5 部内の記載場所
CD-RI-MEDI9929-1146（D5180C00001）	PATHWAY	5.3.5.1.1
D5180C00007	NAVIGATOR	5.3.5.1.2
D5180C00009	SOURCE	5.3.5.1.3
D5180C00011	PATH-HOME	5.3.5.2.1
D5180C00013	CASCADE	5.3.4.2.1

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

本邦における背景は臨床に関する概括評価 2.5.1.3 項を参照のこと。

2.7.3.1.1.1 気管支喘息

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）。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。

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）。

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 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）。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）。

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。

2.7.3.1.1.2 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）。GINA ガイドライン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）（本邦の治療方針は、臨床に関する概括評価 2.5.1.3.2 項を参照のこと）
- 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）（本邦の治療方針は、臨床に関する概括評価 2.5.1.3.2 項を参照のこと）

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）。同試験では、生物学的製剤の開始によって ER 受診及び入院がそれぞれ 53%及び 59%減少したと報告されている。逆に言えば、生物学的製剤の使用後も多くの患者が ER 受診又は入院を伴う喘息増悪を繰り返している（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%は適応外であると推定された（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（オマリズマブ使用の下限カットオフ値）未満が 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）。欧州におけるバイオマーカーに関する保有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 25 ppb 以下であった。米国の試験では、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。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 IgE 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、喘息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。

2.7.3.1.1.3 喘息におけるテゼペルマブ開発の妥当性

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 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）。

2.7.3.1.2 重症喘息患者を対象としたテゼペルマブの臨床試験の目的と範囲

テゼペルマブの国際的な臨床開発プログラムは、中用量又は高用量 ICS 及び 1 剤以上の喘息長期管理薬（OCS 併用の有無を問わず、LABA、LAMA、LTRA、及びテオフィリン）を追加使用している、コントロール不良な成人及び青年期重症喘息患者（12 歳以上）に対する新たな標的治療を開発するようデザインされた。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維持療法にテゼペルマブを追加した場合の臨床開発プログラムは、検証的な主要試験である D5180C00007 試験（以下、NAVIGATOR 試験）及び用量設定試験である CD-RI-MEDI9929-1146 試験（以下、PATHWAY 試験）、OCS 依存性重症喘息患者を対象とした D5180C00009 試験（以下、SOURCE 試験）、作用機序の検討を目的とした D5180C00013 試験（以下、CASCADE 試験）、及び APFS 及び AI を自宅で投与した場合の機能性及び性能を評価した D5180C00011 試験（以下、PATH-HOME 試験）で構成された。

テゼペルマブの第 IIb 及び第 III 相試験では、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、並びにアレルギーの状態がアレルギーを有する及びアレルギーを有しない患者（それぞれ FEIA パネル検査の通年性吸入アレルゲン特異的 IgE がいずれか 1 つでも陽性、FEIA パネル検査の全ての通年性吸入アレルゲンが陰性と定義）を評価した。

これらの試験の概要を表 1 に示す。NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、及び SOURCE 試験の詳細な試験対象集団を表 3 に、試験の評価項目を表 4（NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験）及び表 5（SOURCE 試験）にそれぞれ示した。

表 1　　重症喘息患者を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラムの第 II/III 相試験の概要

試験略称（試験番号） 試験期間（FSE-LSV） 患者を組み入れた（スクリーニング）実施医療機関数／実施国数	試験デザイン	主要及び主な副次的目的	無作為割付け／投与患者数（投与群ごと）
重症喘息患者を対象とした第 IIb 及び第 III 相試験			
PATHWAY（CD-RI-MEDI9929-1146; D5180C00001） 2013 年 12 月 19 日～2017 年 3 月 1 日 108 施設／12 カ国	無作為化／二重盲検／プラセボ対照 投与 52 週間及び 12 週間の安全性追跡調査期間 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皮下投与	主要：喘息増悪	成人患者 550 例 テゼペルマブ 70 mg Q4W 群：138 例 210 mg Q4W 群：137 例 280 mg Q2W 群：137 例 プラセボ群：138 例
NAVIGATOR（D5180C00007） 2017 年 11 月 23 日～2020 年 11 月 12 日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータベースロックに基づく解析） 297 施設／18 カ国	無作為化／二重盲検／プラセボ対照 投与 52 週間及び 12 週間の安全性追跡調査期間 テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与又はプラセボ皮下投与	主要：喘息増悪 主な副次的： • 肺機能 • HRQoL • 喘息コントロール • 喘息症状	成人及び青年期患者 1,061 例（1,059 例投与）（12～17 歳の青年期患者 82 例） テゼペルマブ群：528 例 プラセボ群：531 例
OCS 依存性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験			
SOURCE（D5180C00009） 2018 年 3 月 5 日～2020 年 9 月 25 日 60 施設／7 カ国	無作為化／二重盲検／プラセボ対照 投与 48 週間 テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与又はプラセボ皮下投与	主要： 維持療法としての OCS の減量 主な副次的：喘息増悪	成人患者 150 例 テゼペルマブ群：74 例 プラセボ群：76 例
APFS 及び AI を自宅で投与した場合の機能性及び性能を評価する第 III 相試験			
PATH-HOME（D5180C00011） 2019 年 5 月 21 日～2020 年 6 月 5 日 33 施設／4 カ国	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 皮下投与を医療従事者（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	主要： APFS 又は AI によるテゼペルマブ投与の成功（副次的目的として喘息コントロールが評価された）	成人及び青年期患者 216 例（12～17 歳の青年期患者 24 例） APFS 群：111 例 AI 群：105 例
作用機序の検討を目的とした第 II 相試験			
CASCADE（D5180C00013） 2018 年 11 月 2 日～2020 年 11 月 16 日 27 施設／5 カ国	無作為化／二重盲検／プラセボ対照 投与 28 週間及び 12 週間の追跡調査期間 テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与又はプラセボ皮下投与	主要： 気道抗炎症効果（副次的目的として喘息コントロール、喘息増悪、及び肺機能が評価された）	成人患者 116 例 テゼペルマブ群：59 例 プラセボ群：57 例

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、FSE：最初の患者の組入れ日、HRQoL：健康関連の生活の質、LSV：最後の患者の完了日、OCS：経口コルチコステロイド薬、Q2W：2 週間ごと、Q4W：4 週間ごと

テゼペルマブの臨床開発プログラムにおける剤形の変更

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 は医療従事者だけでなく、患者自身での投与についても評価した。第 III 相試験では、V-S が用いられた。

D5180C00012 試験（以下、PATH-BRIDGE 試験）は、健康成人被験者にテゼペルマブを APFS 又は AI を用いて単回皮下投与した場合の PK 及び安全性を、V-S を単回皮下投与した場合と比較する非盲検、無作為化、並行群間比較第 I 相試験であった（N＝315）。PATH-BRIDGE 試験の結果により、V-S 及び APFS 又は AI によるテゼペルマブ 210 mg の単回皮下投与後の PK 曝露量は、同等であることが示された。V-S から APFS 及び AI への剤形の変更を裏付けるための PATH-BRIDGE 試験の PK データについては、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.1 項を参照のこと。

第 III 相非盲検試験である PATH-HOME 試験（N＝216）において、コントロール不良の重症喘息患者に対して医療従事者及び患者自身／介護者が実施医療機関及び自宅で、APFS 及び AI によってテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与した場合の機能性及び安全性を裏付けるデータが得られている。本試験の詳細は、2.7.3.2.2.4 項に記載している。

PATH-BRIDGE 試験及び PATH-HOME 試験のデータは、第 III 相試験で用いた V-S から APFS 及び AI の医療機関及び自宅での投与への剤形の変更を裏付けている。

2.7.3.1.2.1 重症喘息患者を対象とした第 III 及び第 IIb 相試験の概要：NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 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患者を対象としてテゼペルマブ 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 試験は 12～80 歳の成人及び青年期喘息患者を対象とし、PATHWAY 試験は 18～75 歳の成人喘息患者を対象とした。両試験の喘息関連の選択基準は同様であった。PATHWAY 試験では Visit 1 前の 6 カ月以上及びスクリーニング／導入期間、NAVIGATOR 試験では Visit 1 前の 12 カ月以上及びスクリーニング／導入期間に、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）を追加で治療されている患者を組み入れた。なお、中用量及び高用量 ICS は GINA ガイドラインの定義に従った。両試験の選択基準では治験への組入れ前の 12 カ月以内において、重度の喘息増悪歴が 2 回以上（PATHWAY 試験では、重度の喘息増悪歴が 2 回以上又は入院を伴う重度の喘息増悪歴が 1 回以上）記録されていることとした。これらの選択基準によりコントロール不良な重症喘息患者が組み入れられた。

両試験の主要評価項目は、52 週間の AAER であった。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。

各試験における試験対象集団、主要評価項目及び副次的評価項目、喘息の基礎治療薬、及び統計解析の詳細は、2.7.3.1.3.1 項、2.7.3.1.3.2 項、2.7.3.1.3.3 項、及び 2.7.3.1.4.1 項を参照のこと。

2.7.3.1.2.1.1 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のデザインの違い

重症喘息患者を対象とした第 III 及び第 IIb 相試験である NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の重要なデザインは同様であったが、相違も存在した。特に、PATHWAY 試験では、至適用量を評価するためにテゼペルマブの 3 用量（70 mg Q4W、210 mg Q4W、及び 280 mg Q2W）をプラセボと比較していることである。テゼペルマブの低用量（70 mg Q4W）、中用量（210 mg Q4W）、及び高用量（280 mg Q2W）は投与群間の最低曝露量が重なるよう設定された。本概要の焦点はテゼペルマブの申請用法・用量である 210 mg Q4W の有効性の分析であるが、PATHWAY 試験の有効性の結果は第 III 相試験の用量選択の基礎となったデータであることから、PATHWAY 試験の用量ごとの主な有効性の結果についても本概要に示す。

各試験のデザイン、試験対象集団、解析、及び変更理由を表 2 に示す。両試験は同様の評価項目及び評価方法である、GINA ガイドラインの定義に従ったコントロール不良の重症喘息患者を対象とした 52 週間のプラセボ対照二重盲検試験であった。したがって、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の両試験については、目標とする適応症を裏付けるための主要な試験と位置付けた。

表 2　　NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のデザイン

デザインの特徴	PATHWAY 試験	NAVIGATOR 試験	NAVIGATOR 試験での変更理由
投与			
投与群	1:1:1:1 70 mg Q4W、210 mg Q4W、280 mg Q2W 又はプラセボ Q2W	1:1 210 mg Q4W、又はプラセボ Q4W	用量設定は第 IIb 相試験で実施
被験者数	550 例	1,061 例	第 IIb 及び第 III 相試験の検出力の仮定
投与	• 1 回の治験薬投与当たり 3 回の皮下注射 • 非盲検下の治験薬管理者による治験薬の調製 • 盲検下の治験スタッフによる投与 • 大腿前部、腹部、又は上腕の別々の部位への 3 回の注射 • 70 mg/mL 溶液 • Q2W 投与群の盲検性の維持のため、治験薬の Q2W 投与 製剤：Clinical Process 1[a]	• 1 回の治験薬投与当たり 1 回の皮下注射（上腕、大腿前部、又は腹部） • 実施医療機関の有資格者（例：薬剤師又は治験責任［分担］医師）による治験薬の調製 • 実施医療機関において盲検下の資格を有する医療従事者（例：薬剤師又は治験看護師）による投与 • 110 mg/mL 溶液 • 治験薬の Q4W 投与 製剤：Clinical Process 2[a]	PATHWAY 試験における非盲検下の治験薬管理者による治験薬の調製及び盲検性の維持のための複雑な投与（用量別に 3 回注射）。 製剤変更による容量の変化
試験対象集団（詳細は 2.7.3.1.3.1 項［対象集団］及び 2.7.3.1.3.3 項［試験前、試験中、及び試験後の治療］を参照のこと）			
年齢	18～75 歳 青年期患者は含まれない	12～80 歳 82 例の青年期患者が無作為割付けされた	青年期患者を含めた。

表 2　NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のデザイン

デザインの特徴	PATHWAY 試験	NAVIGATOR 試験	NAVIGATOR 試験での変更理由
増悪歴	選択基準：過去 1 年間の喘息増悪歴が 2 回以上又は喘息増悪による入院が 1 回以上 結果：2 回以下が約 80%、3 回以上が約 20%	選択基準：過去 1 年間の喘息増悪歴が 2 回以上。患者の約 40%は過去 1 年間の喘息増悪歴が 3 回以上となるよう調整 結果：2 回が約 60%、3 回以上が約 40%	適切な対象集団（コントロール不良な喘息）を確保する。
症状	スクリーニング Visit の ACQ-6 が 1.5 点以上を 2 回（Visit 1 及び Week -2 又は Week -1 のいずれか）	スクリーニング時（Visit 1）及び無作為割付け日の ACQ-6 が 1.5 点以上	無作為割付け時点で適切な対象集団を確保する（コントロール不良な喘息）。
中用量又は高用量 ICS 及び喘息長期管理薬の追加使用	6 カ月間以上の中用量又は高用量 ICS 及び LABA による喘息治療を受けており、15 日間 ICS を一定用量で使用している。 喘息長期管理薬（LTRA、LAMA、cromones、テオフィリン及び／又は維持療法としての OCS）の追加併用可	Visit 1 前 12 カ月以上で中用量又は高用量 ICS による治療を受け、3 カ月以上の喘息の診断の記録がある。 1 剤以上の喘息長期管理薬の追加が必要（例：LABA、LTRA、LAMA、cromones、テオフィリン及び／又は維持療法としての OCS）	NAVIGATOR 試験では、患者が中用量又は高用量 ICS 投与にもかかわらず喘息増悪歴があることとした（コントロール不良な喘息）。
中用量及び高用量 ICS の定義	GINA 2012 （成人に適用されるガイダンス） 中用量は 1 日総投与量として 250～500 µg のフルチカゾン DPI 又は 220～440 µg のフルチカゾン MDI 若しくは同等薬剤と定義される。	GINA 2017 （12 歳以上の青年期及び成人に適用されるガイダンス） 中用量又は高用量は 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される。	最新のガイダンスに従っていることを確認し、プラセボ群において十分に高い増悪率を確保する。
中用量又は高用量 ICS を受けている患者の割合	中用量又は高用量 ICS によって層別化された試験 中用量 ICS が約 50%、高用量 ICS が約 50%	中用量 ICS が最大 20%となるよう調整された試験 中用量 ICS が約 20%、高用量 ICS が約 80%	プラセボ群において十分に高い増悪率を確保する。
地域分布	北米／西欧州 6.6% その他の地域 93.4% （患者の約 90%が東欧州）	アジア太平洋 24.2% 北米 21.1% 南米 16.0% 西欧州（ + オーストラリア）16.0% その他の地域 15.2% 中央／東欧州 7.4%	第 IIb 相試験中の他の開発プログラムとの重複募集を回避する。
好酸球数	カットオフ好酸球数 250 cells/µL で層別化 250 cells/µL 未満及び 250 cells/µL 以上で各約 50%	カットオフ好酸球数 300 cells/µL で調整 300 cells/µL 未満及び 300 cells/µL 以上で各約 50%	好酸球性喘息であるかにかかわらず、対象集団における有効性を評価するための適切な患者を確保する。 NAVIGATOR 試験はより大規模試験であるため、層別化なしでも不均衡のリスクは低い。

表 2　NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のデザイン

デザインの特徴	PATHWAY 試験	NAVIGATOR 試験	NAVIGATOR 試験での変更理由
層別化	• 実施医療機関（非日本人及び日本人） • 好酸球数 250 cells/μL 未満及び 250 cells/μL 以上 • 高用量及び中用量 ICS	• 地域（アジア太平洋、中央／東欧州、北米、南米、及び西欧州／オーストラリア） • 年齢（成人及び青年期）	NAVIGATOR 試験にのみ青年期患者が含まれる。NAVIGATOR 試験は患者数が増加しているため、他の要因での不均衡の可能性は低い。
評価項目（詳細は 2.7.3.1.3.2 項を参照のこと）			
第 I 種の過誤確率を維持する主な副次的評価項目	なし NAVIGATOR 試験で主な副次的評価項目として定義された以下の評価項目は、副次的評価項目として評価された。 • 投与 52 週時点における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの平均変化量 • 投与 52 週時点における AQLQ(S)+12 の合計スコアのベースラインからの平均変化量 • 投与 52 週時点における ACQ-6 のベースラインからの平均変化量 • AQLQ(S)+12 及び ACQ-6：投与 52 週時点の eDiary のデータが欠測しているため、投与 50 週及び 48 週時点の結果が示される	• 投与 52 週時点における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの平均変化量 • 投与 52 週時点における AQLQ(S)+12 の合計スコアのベースラインからの平均変化量 • 投与 52 週時点における ACQ-6 のベースラインからの平均変化量 • ASD（週平均値）のベースラインからの平均変化量	第 IIb 相試験では、多重性調整は副次的評価項目には適用されなかった。第 III 相試験では、全ての主要評価項目及び主な副次的評価項目で第 I 種の過誤率を強く制御する。
解析（詳細は 2.7.3.1.4.1 項及び第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の付録 16.1.9 の統計解析計画書及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の付録 16.1.9 の統計解析計画書を参照のこと）			
評価項目間の多重検定手順	なし	全体集団及びベースラインの好酸球数が 300 cells/μL 未満の患者における主要評価項目（AAER）及び主な副次的評価項目（上記を参照）について多重性調整	全体集団における有効性の主要目的を評価するため、ベースラインの好酸球数が 300 cells/μL 未満の患者のサブグループを FDA からの助言に従い多重検定手順に追加した。

[a] Clinical Process 1 は PATH-BRIDGE 試験及び CASCADE 試験を除き、第 I 相試験及び第 II 相試験で使用された。Clinical Process 2 は第 III 相試験に加え、PATH-BRIDGE 試験及び CASCADE 試験で使用された。市販予定製剤と臨床試験で投与された治験薬は品質解析による同等性／同質性が示された。詳細は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.2 項を参照のこと。

AAER：年間喘息増悪率、ACQ-6：喘息コントロール質問票、AQLQ(S)+12：12 歳以上を対象とした喘息 QOL 質問票（標準活動版）、ASD：喘息症状日誌、DPI：ドライパウダー吸入剤、FDA：米国食品医薬品局、FEV_1：1 秒量、GINA：国際的な喘息診療指針、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薬、LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬、MDI：定量噴霧式吸入剤、OCS：経口コルチコステロイド薬、Q2W：2 週間ごと、Q4W：4 週間ごと

2.7.3.1.2.2 OCS 依存性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験：SOURCE 試験

SOURCE 試験では、維持療法として OCS を必要とする成人喘息患者を対象とし、OCS の減量におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W の効果をプラセボと比較して評価した。選択基準に規定されているとおり、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に 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を組み入れた。試験対象集団に関する詳細は、2.7.3.1.3.1 項を参照のこと。併用療法の要件の詳細は、2.7.3.1.3.3 項を参照のこと。

本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とした。本試験には多重性調整された主な副次的評価項目（48 週間の AAER）が 1 つ含まれていた。その他の評価項目は 2.7.3.1.3.2.2 項の表 5 を参照のこと。

2.7.3.1.2.3 APFS 及び AI を自宅で投与した場合の機能性及び性能を評価する第 III 相試験（PATH-HOME 試験）及び作用機序の検討を目的とした第 II 相試験（CASCADE 試験）

PATH-HOME 試験は、実施医療機関及び自宅で単回投与用 APFS 及び AI によってテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与した場合の性能を評価した非盲検試験であった。本試験では、Visit 1 前 6 カ月以上で 500 µg／日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量の治療に加えて、喘息長期管理薬の使用が記録されている患者を組み入れた。また、Visit 1 前 12 カ月以内に喘息増悪歴が 1 回以上認められていることとした。PATH-HOME 試験の主要評価項目は、医療従事者及び患者／介護者によって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を投与した場合の投与の成功であり、質問票及び返却された機器の検査によって評価した。本試験の機能性に関する主要な結果は、2.7.3.2.2.4 項に記載している。本試験には、喘息コントロールを評価するための副次的評価項目として ACQ-6 のベースラインからの変化量も含まれた。結果は、2.7.3.2.2.4 項に記載している。

CASCADE 試験は、コントロール不良な成人喘息患者を対象として気道炎症におけるテゼペルマブ 210 mg 皮下投与の有効性を評価した。CASCADE 試験の主要評価項目は、気管支鏡生検によって得られた気道粘膜下好酸球数、好中球数、リンパ球数、及び肥満細胞数のベースラインから EOT までの変化量によって測定した、気道炎症におけるテゼペルマブの効果であった（概要は 2.7.3.3.2.4 項に記載している。結果の詳細は、臨床薬理試験 2.7.2 項を参照のこと）。本試験には、AAER、肺機能（FEV_1）、及び喘息コントロール（ACQ-6）を評価する探索的評価項目も含まれた（2.7.3.2.2.5 項を参照）。

2.7.3.1.3 テゼペルマブの臨床試験におけるデザインの特徴

2.7.3.1.3.1 試験対象集団

各試験における喘息の既往歴、ベースラインの喘息治療、肺機能、及び喘息のコントロールが不良に関する選択基準の要約を表 3 に示す。NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、及び

SOURCE 試験の選択基準により、いずれの試験においても毎日の維持療法薬の投与が必要な重症喘息患者が組み入れられた。PATHWAY 試験及び NAVIGATOR 試験では、喘息のコントロールが不良な患者を、SOURCE 試験では試験開始前 6 カ月以上 OCS によって治療されている患者を組み入れた。

NAVIGATOR 試験では 12～80 歳の成人及び青年期患者、PATHWAY 試験では 18～75 歳の成人患者、SOURCE 試験では 18～80 歳の成人患者を対象とした。

表 3　　第 IIb 及び第 III 相試験における喘息関連の選択基準

試験	喘息増悪歴	ベースライン療法	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	• 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%以上及び 80%未満	• 12 カ月以内に 2 回以上の喘息増悪歴又は 1 回以上の喘息増悪による入院 • スクリーニング期間中に 2 回 ACQ-6 が 1.5 点以上
SOURCE（第 III 相）	• 12 カ月以上の医師の診断による喘息 • 12 カ月以内に 1 回以上の喘息増悪歴	• 12 カ月以上の中用量又は高用量 ICS • 3 カ月以上の高用量 ICS + LABA + 1 剤以上の喘息長期管理薬 • 6 カ月以上の喘息のための OCS • 1 カ月以上の 7.5～30 mg のプレドニゾン又はプレドニゾロンを毎日の投与	朝の気管支拡張薬投与前 FEV_1 が予測正常値の 80%未満	NA

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薬、LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬、NA：該当せず、OCS：経口コルチコステロイド薬

2.7.3.1.3.2 試験の評価項目

2.7.3.1.3.2.1 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の評価項目

NAVIGATOR 試験並びに PATHWAY 試験の主要評価項目及び副次的評価項目を表 4 に示す。この表には探索的評価項目の一部が含まれている。その理由は、主な副次的評価項目の結果を補足すると考えられる探索的評価項目であったため又はいずれかの試験で副次的評価項目として定義された評価項目が他の試験で探索的評価項目と定義されたためであった。

両試験の主要評価項目は 52 週間の AAER であった。NAVIGATOR 試験には、多重性調整された主な副次的評価項目（気管支拡張薬投与前 FEV_1、AQLQ(S)+12、ACQ-6 及び ASD のベースラインからの変化量）を含めた。PATHWAY 試験には、気管支拡張薬投与前 FEV_1、AQLQ(S)+12、及び ACQ-6 の副次的解析が含まれていたが、これらの評価項目では多重性を考慮した調整は実施しなかった。PATHWAY 試験の副次的評価項目の統計学的検定による P 値は、名目上のものとみなされた。ASD は NAVIGATOR 試験でのみ使用された。PATHWAY 試験で使用された Asthma Daily Diary に関する情報を以下に示す。

PATHWAY 試験の結果は、NAVIGATOR 試験の結果によって確認された。表 4 に記載されているように、喘息増悪、肺機能、及び PRO に関連する追加の副次的解析及び探索的解析は両試験で実施された。

主な副次的評価項目におけるベースラインからの変化の評価期間は、両試験ともに 52 週間であった。ただし、PATHWAY 試験において、治験薬投与期間中は電子的 PRO 機器から自動でアラートが出されたが、投与 52 週目の Visit では手動でアラートを出す必要があった。多くの実施医療機関でこの操作が実施されなかったため、投与 52 週目の Visit で質問票に回答する患者は前回の Visit 時よりも大幅に少なかった。したがって、PATHWAY 試験の治験総括報告書では ACQ-6 の結果は投与 50 週時点及び 52 週時点の両方で示され、AQLQ(S)+12 の結果は投与 48 週時点及び 52 週時点の両方で示されている。本概要では、両試験の結果を要約するため、ACQ-6 の結果は投与 50 週時点、AQLQ(S)+12 の結果は投与 48 週時点の結果を示した。PATHWAY 試験では、評価項目として ASD を含めなかったため、代わりに Asthma Daily Diary にて収集された異なる喘息症状の質問表による結果が報告された。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の両試験において、気管支拡張薬投与前 FEV_1、AQLQ(S)+12、ACQ-6、及び ASD（NAVIGATOR 試験のみ）の経時的変化、並びに最初の喘息増悪までの期間の Kaplan-Meier 法による解析に基づき、テゼペルマブの効果を評価した。

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）、及び SGRQ の合計スコアの 4 点以上の変化（Nelsen et al 2017）。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変化量）及び投与群内のベースラインからの変化量（FEV_1 及び PRO）を評価する際に使用した。

AQLQ(S)+12、ACQ-6、及び ASD（NAVIGATOR 試験のみ）の合計スコアの評価項目、及び SGRQ（NAVIGATOR 試験のみ）において、重要な最小の変化（上記で定義）に基づくレスポンダー解析を実施した。

NAVIGATOR 試験の主要評価項目及び主な副次的評価項目の全てについて、青年期患者集団においても評価した。

表 4　本概要で検討した NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の評価項目

評価項目	NAVIGATOR 試験	PATHWAY 試験	本概要中の記載箇所
喘息増悪			
AAER	主要	主要	2.7.3.3.2.2.1 項
サブグループ別の AAER（ベースラインの好酸球数が 300 cells/μL 未満、300 cells/μL 以上、150 cells/μL 未満の患者の AAER を含む）	主要評価項目を補足する解析	探索的	2.7.3.3.2.2.2 項
喘息増悪を経験しなかった患者の割合	副次的	副次的	2.7.3.3.2.2.1 項
最初の喘息増悪までの期間	副次的	副次的	2.7.3.3.2.2.1 項
ER 受診又は入院を伴う喘息増悪率	副次的	事後解析	2.7.3.3.2.2.1 項
入院を伴う喘息増悪率	副次的	副次的	2.7.3.3.2.2.1 項
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	主な副次的 [a]	副次的	2.7.3.3.2.2.3 項
自宅での肺機能：朝及び晩の PEF の週平均値	副次的	副次的	2.7.3.3.2.2.3 項
HRQoL			
AQLQ(S)+12 の合計スコアのベースラインからの変化量及びレスポンダー解析	主な副次的 [a]	副次的	2.7.3.3.2.2.3 項
SGRQ の合計スコアのベースラインからの変化量及びレスポンダー解析	探索的	NA	2.7.3.3.2.2.4 項
喘息コントロール指標			
ACQ-6 の合計スコアのベースラインからの変化量及びレスポンダー解析	主な副次的 [a]	副次的	2.7.3.3.2.2.3 項
喘息症状			
ASD（週平均値）のベースラインからの変化量及びレスポンダー解析	主な副次的 [a]	NA	2.7.3.3.2.2.3 項
喘息症状の少ない日（ASD に基づく）	探索的	NA	2.7.3.3.2.2.3 項
総合的な喘息症状 [b]	NA	副次的	2.7.3.3.2.2.3 項
発作治療薬の使用回数の週平均値のベースラインからの変化量	副次的	副次的	2.7.3.3.2.2.3 項
発作治療薬を必要とする喘息による夜間覚醒の週平均値のベースラインからの変化量	副次的	副次的	2.7.3.3.2.2.3 項

[a] 主な副次的評価項目は NAVIGATOR 試験の統計解析計画書に基づき多重性調整される。

[b] 日中及び夜間の喘息症状の重症度及び頻度を把握するための 3 項目の日誌（ASMA 日誌とも言う）

AAER：年間喘息増悪率、ACQ-6：喘息コントロール質問票、AQLQ(S)+12：12 歳以上を対象とした喘息 QOL 質問票（標準活動版）、ASD：喘息症状日誌、ASMA：Assessing Symptoms of Moderate to Severe Asthma Diary、ER：救急処置室、FEV_1：1 秒量、HRQoL：健康関連の生活の質、NA：該当せず、PEF：最大呼気流量、SGRQ：St. George's Respiratory Questionnaire

PRO

AQLQ(S)+12

AQLQ(S)+12 では、疾患特有の HRQoL を評価した。質問表は症状、活動制限、感情機能、環境刺激の 4 つの個別領域で構成されている。各 Visit において、患者に過去 2 週間の経験を想起し、7 段階の尺度でスコアを付けるよう説明した。合計スコア及び領域スコアの両方で個々の改善が 0.5 点の場合は重要な最小の変化とみなした（Juniper 2005 User Guide）。

ACQ-6

ACQ-6 では、喘息症状（夜間覚醒、覚醒時の症状、活動制限、息切れ、喘鳴）及び短時間作用性 β_2 刺激薬の使用を患者からの報告によって収集した。各質問に対するスコアの重み付けは平等であり、0（完全にコントロールされている）～6（重度のコントロール不良）でスコアを付ける。平均 ACQ-6 は全ての回答の平均値とする。平均スコアが 0.75 点以下はコントロールされた喘息、0.75～1.5 点未満は部分的にコントロールされた喘息、1.5 点以上はコントロール不良な喘息をそれぞれ表す（Juniper et al 2006）。0.5 点以上の個別変化は臨床的に意義があると考えられ、0.5 点以上低下した患者を ACQ-6 におけるレスポンダーと定義した（Juniper et al 1999、Juniper et al 2005、GINA 2019）。

Asthma Daily Diary

電子的 PRO 機器である eDiary を使用して喘息症状に関するデータを収集した。このデータは、PATHWAY 試験、NAVIGATOR 試験、及び SOURCE 試験において自宅にて 1 日 2 回入力された。

ASD（NAVIGATOR 試験及び SOURCE 試験）

ASD は、NAVIGATOR 試験及び SOURCE 試験の喘息症状を評価するために使用されたが、PATHWAY 試験では使用されなかった。ASD の合計スコア（週平均値）のベースラインからの変化量は NAVIGATOR 試験の主な副次的評価項目であった。

ASD は、喘息症状の重症度を把握するため 1 日 2 回評価した（Globe et al 2015、Globe et al 2016）。各質問に対するスコアの重み付けは平等であり、合計 10 項目（朝 5 項目、晩 5 項目）の質問で構成され、それぞれが 5 段階で評価された。患者は喘鳴、息切れ、咳嗽、及び胸部絞扼感の 4 つの症状の重症度を、朝及び晩に毎日報告することとした。5 つ目の質問は、朝は夜間覚醒の頻度に関するものであり、晩は覚醒以降の活動制限に関するものであった。

過去の重要な喘息試験において ASD は主要又は主な副次的評価項目として使用されていなかったが、喘息症状の精神測定に信頼性、有効性、及び反応性の高い評価であり（Globe et al 2016）、PRO 開発に関する現在容認されている最善の方法に従って開発された。項目の妥当性、信頼性、及び精度は喘息患者を対象とした定性的試験によって確立された（Globe et al 2015、Globe et al 2019）。喘息症状に関する概念との関連性は、成人及び青年期（12 歳以上）喘息患者の両試験で確立された（Globe et al 2015）。臨床的に意義のある変化は ASD（週平均値）の 0.5 点以上の改善として定義された（Globe et al 2019）。ASD の詳細は、第 5 部 3.5.4 項の Asthma Symptom Diary Summary Document を参照のこと。

総合的な喘息症状（PATHWAY 試験のみ）

PATHWAY 試験において、喘息症状は日中の重症度、日中の症状発現頻度、夜間の重症度に関する 3 項目について、5 段階の尺度でスコア（0：症状なし～4：想像できる最も重度の症状／常

に）を付けた日誌（ASMA 日誌とも言う）により副次的評価項目として評価した。総合的な喘息症状は、3 項目の平均値を算出した。

発作治療薬の使用及び PEF（NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、及び SOURCE 試験）

喘息症状の評価を補完するため、患者は日中の発作治療薬の使用回数及び喘息による夜間中途覚醒時の夜間の発作治療薬の使用回数を報告することとした。各試験において朝及び晩の PEF も評価した。

SGRQ

NAVIGATOR 試験では、呼吸に関連する生活の質として、SGRQ のベースラインからの変化量を探索的評価項目とした（治験実施計画書の改訂後に実施）。本測定ツールが同様の喘息開発プログラムで使用され、特に重症喘息患者の HRQoL／健康状態を評価するために適切と考えられているため（Nelsen et al 2017）、SGRQ の結果を本概要に示す。

その他の副次的有効性評価項目

本概要には示していないが、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のいずれか又は両試験で評価され、各試験の治験総括報告書に記載されているその他の副次的有効性評価項目には以下のものがある。

- European Quality of Life-5 Dimensions5-Levels Version（EQ-5D-5L）
- Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questions（WPAI+CIQ）
- 喘息特有の医療資源の利用（例：規定外の医師の受診、医師への規定外の連絡、その他の喘息治療薬の使用）
- 変化に関する臨床医の全般的印象度（CGI-C）及び変化／重症度に関する患者の全般的印象度（PGI-C/PGI-S）評価
- Sino-nasal Outcome Test-22（SNOT-22）

2.7.3.1.3.2.2 SOURCE 試験の評価項目

SOURCE 試験の主要評価項目及び副次的評価項目を表 5 に示す。SOURCE 試験の有効性の主要評価項目は、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であった。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（NAVIGATOR 試験の主な副次的評価項目の詳細は 2.7.3.1.3.2.1 項を参照のこと）。

表 5　　本概要で検討した SOURCE 試験における評価項目

評価項目	SOURCE 試験	本概要中の記載箇所
OCS の減量	主要	2.7.3.2.2.3 項
OCS 投与を中止した患者の割合	副次的	2.7.3.2.2.3 項
OCS を 5 mg 以下に減量した患者の割合	副次的	2.7.3.2.2.3 項
AAER	主な副次的	2.7.3.3.2.2.1 項
ER 受診又は入院を伴う喘息増悪率	副次的	2.7.3.3.2.2.1 項

表 5　　本概要で検討した SOURCE 試験における評価項目

評価項目	SOURCE 試験	本概要中の記載箇所
気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量	副次的	2.7.3.3.2.2.3 項
AQLQ(S)+12 の合計スコアのベースラインからの変化量	副次的	2.7.3.3.2.2.3 項
ACQ-6 の合計スコアのベースラインからの変化量	副次的	2.7.3.3.2.2.3 項
ASD のベースラインからの変化量	副次的	2.7.3.3.2.2.3 項
SGRQ の合計スコアの改善	探索的	2.7.3.3.2.2.4 項

AAER：年間喘息増悪率、ACQ-6：喘息コントロール質問票、AQLQ(S)+12：12 歳以上を対象とした喘息 QOL 質問票（標準活動版）、ASD：喘息症状日誌、ER：救急処置室、FEV_1：1 秒量、OCS：経口コルチコステロイド薬、SGRQ：St. George's Respiratory Questionnaire

2.7.3.1.3.3 試験前、試験中、及び試験後の治療

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において、患者は組入れ前の 6 カ月以上（PATHWAY 試験）又は 12 カ月以上（NAVIGATOR 試験）、中用量又は高用量 ICS を使用している必要があり、維持療法としての OCS 併用の有無にかかわらず、2 剤目の喘息長期管理薬を継続的に使用している必要があった。中用量又は高用量 ICS は、各試験がデザインされた時点（2012 年及び 2017 年）の GINA ガイドラインに従って定義されたが、NAVIGATOR 試験における中用量は、GINA ガイドラインで規定された用量範囲の上限量のみに限定した（表 2）。治験実施計画書に規定した喘息増悪の治療を除き、試験期間中に喘息の基礎治療薬を変更することを禁止した。これらの基礎治療薬は、試験中及び試験後の期間を通して継続された。その他の許可及び制限された併用薬の詳細は第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 9.4.5 項及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の 9.4.6 項を参照のこと。

SOURCE 試験

SOURCE 試験では、Visit 1 前 12 カ月以上で中用量又は高用量 ICS による治療歴及び 3 カ月以上の OCS に加え、高用量 ICS と LABA による治療歴が記録されていることが必要であった。患者は、Visit 1 前 6 カ月以上で喘息治療のため OCS を使用している必要があり、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を組み入れた。OCS 最適化期（最長 8 週間）では、OCS は喘息コントロールが維持される可能な限り低用量に漸減された。OCS 用量が 5 mg 以下となった場合、スクリーニング不適格とした。その後、治験薬の投与が開始され、第 IIb 相 PATHWAY 試験で示された効果までの時間に基づいて 4 週間の導入期間が実施された。導入期間中、最適化された OCS 用量を維持することとした。その後、36 週間の OCS 減量期が実施され、その間、治験実施計画書で規定した基準に基づき、Visit ごとに OCS の減量が検討され、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（又は OCS が不要となった場合は、OCS 投与なし）を維持した。

治験実施計画書で定義された喘息増悪の治療中を除き、試験期間中に喘息の基礎治療薬（OCS を除く）を変更することを禁止した。その他の許可及び制限された併用薬の詳細は第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 9.4.5 項を参照のこと。

2.7.3.1.4 統計学的手法

有効性データの統計解析方法は、各治験総括報告書の付録 16.1.9 に添付した各試験の統計解析計画書に記載した。複数試験のデータを併合した有効性解析は実施していない。統計学的手法の主な特徴を以下に要約した。

2.7.3.1.4.1 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の統計学的手法

NAVIGATOR 試験の有効性評価項目において実施した統計解析の詳細は第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 9.8 項を参照のこと。PATHWAY 試験の有効性評価項目において実施した統計解析の詳細は第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の 9.7 項を参照のこと。統計学的手法の重要な特徴を以下に要約する。

解析対象集団

両試験の有効性解析は、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。

主要評価項目及び副次的評価項目の解析方法

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における有効性の主要評価項目は、52 週間の AAER のプラセボに対する比であった。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。NAVIGATOR 試験では、治療、地域、年齢（青年期又は成人）、及び喘息増悪歴（過去 12 カ月に 2 回以下又は 3 回以上）をモデルに含めた。PATHWAY 試験では、ベースラインの血中好酸球数（250 cells/μL 未満又は 250 cells/μL 以上、統計解析計画書で規定されているように各実施医療機関にて測定）、ベースラインの ICS 用量（中用量又は高用量）をモデルに含めた。NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の主要な estimand の特性の要約を表 6 に示す。主要な estimand は両試験で同様であった。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において、FEV_1、AQLQ(S)+12、及び ACQ-6（並びに NAVIGATOR 試験のみ 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。

表 6　NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の主要な estimand の特性

Estimand の特性	NAVIGATOR 試験	PATHWAY 試験
対象集団	中用量又は高用量 ICS 及び 1 剤以上の喘息長期管理薬を追加使用している、コントロール不良な重症喘息患者で、無作為割付けに従って 1 回以上治験薬の投与を受けた青年期及び成人患者	追加の喘息長期管理薬の有無にかかわらず、中用量又は高用量 ICS 及び LABA を使用している、コントロール不良な重症喘息患者で、無作為割付けに従って 1 回以上治験薬の投与を受けた成人患者
評価項目	AAER	
同時発現イベント	投与中止：投与中止にかかわらず、収集されたデータが使用された。	
評価項目の概要	52 週間の AAER 比（テゼペルマブとプラセボとの比較）	52 週間の AAER 比（テゼペルマブの各用量とプラセボとの比較）

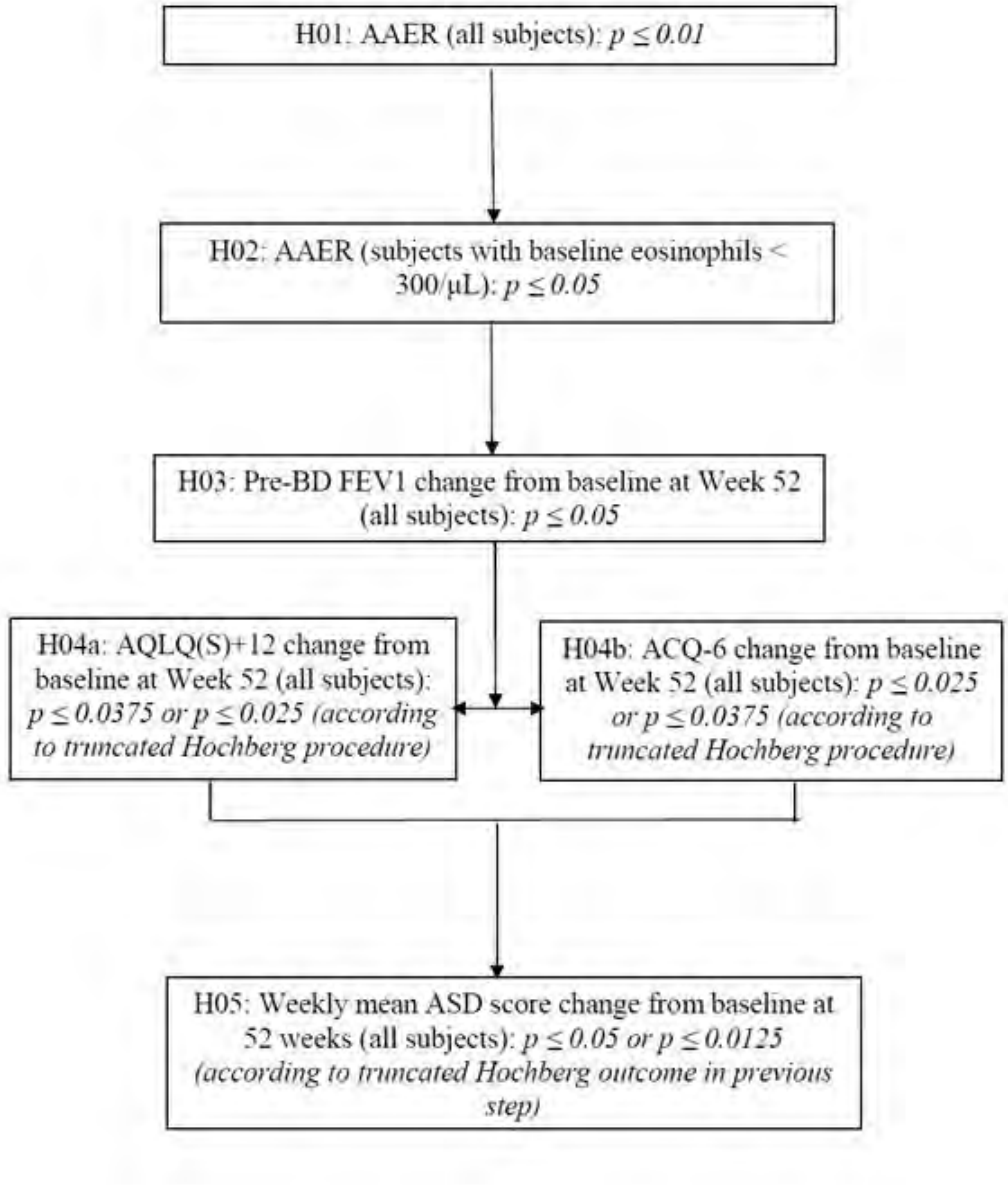
AAER：年間喘息増悪率、ICS：吸入コルチコステロイド薬、LABA：長時間作用性β_2刺激薬

評価項目間の多重検定手順（NAVIGATOR 試験のみ）

NAVIGATOR 試験では、主要評価項目及び主な副次的評価項目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。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。使用した多重検定手順を図 1 に示す。

多重検定手順の詳細は、第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の付録 16.1.9 統計解析計画書の 4.1.1 項を参照のこと。PATHWAY 試験では多重検定手順を適用しなかったため、PATHWAY 試験の副次的評価項目における P 値は全て名目上のものである。

図 1　　NAVIGATOR 試験における多重検定手順



AAER, Annualised asthma exacerbation rate; 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; FEV_1, Forced expiratory volume in 1 second; H0, Null hypothesis.

感度分析

NAVIGATOR 試験では、ランダムな欠測の多重代入、早期中止理由に基づくランダムではない欠測の多重代入、及び on-treatment のデータを用いた尤度に基づくランダムな欠測の解析等を用いて欠測データが有効性の結論に及ぼす影響を検討した。更に、欠測データの仮定をより包括的に検討するため、tipping point analysis も実施した。これらの解析の詳細は、第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 9.8.1.4 項を参照のこと。COVID-19 パンデミックが有効性の結果に与える影響を評価するための感度分析を NAVIGATOR 試験で実施し、第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の関連する項に記載されている。

PATHWAY 試験では、分布の仮定の頑健性を評価するために、ポアソン回帰モデルを用いて感度分析を実施した。更に、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、治験薬の投与を計画の 80%以上受けた全ての患者と定義された PP 集団を対象として、主要解析を繰り返し実施した。これらの解析の詳細は、第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の 9.7.1.3 項を参照のこと。

事前に規定されたサブグループ解析

サブグループ解析は、NAVIGATOR 試験では主要評価項目及び多重検定手順に含まれる評価項目、PATHWAY 試験では主要評価項目及び副次的評価項目の FEV_1 のベースラインからの変化量において実施した（本概要のために PATHWAY 試験で実施した事後解析については 2.7.3.1.4.1.1 項を参照のこと）。これらの解析の目的は、注目すべきサブグループ間での治療効果を検討することであった。本概要では、NAVIGATOR 試験で事前に規定したサブグループに焦点を当てる。

<u>注目すべきバイオマーカー</u>

- ベースラインの好酸球数：300 cells/μL 未満、300 cells/μL 以上
- ベースラインの好酸球数：150 cells/μL 未満、150～300 cells/μL 未満、300～450 cells/μL 未満、450 cells/μL 以上
- ベースラインの好酸球数：150 cells/μL 未満、150 cells/μL 以上
- ベースライン Visit における FeNO：25 ppb 未満、25 ppb 以上
- ベースライン Visit における FeNO：25 ppb 未満、25～50 ppb 未満、50 ppb 以上
- ベースラインの IgE の状態（通年性吸入アレルゲン特異的 IgE）：アレルギー性、非アレルギー性

<u>その他の人口統計学的特性及びベースライン特性</u>

- 試験組入れ時の ICS 用量：中用量、高用量
- 年齢：高齢者（65 歳以上）、成人（18 歳以上 65 歳未満）、及び青年期（12 歳以上 18 歳未満）
- 性別：男性、女性
- 人種：白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人、その他
- 過去 1 年間の喘息増悪歴：2 回以下、3 回以上
- 試験組入れ時の OCS の使用：あり、なし
- BMI：18.5 kg/m^2 未満、18.5～25.0 kg/m^2 未満、25.0～30.0 kg/m^2 未満、30.0 kg/m^2 以上
- 地理的地域：アジア太平洋、北米、南米、中央／東欧州、西欧州／オーストラリア、その他の地域
- 無作為割付け前 2 年間の鼻茸の病歴：あり、なし

カテゴリカルなサブグループ解析に加え、NAVIGATOR 試験の有効性の主要評価項目及び主な副次的評価項目は、連続量のバイオマーカー（ベースラインの好酸球数、ベースラインの FeNO、及びベースラインの血清総 IgE）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 試験の統計解析には、試験間でいくつかの違いがあった。これらの違いを NAVIGATOR 試験での変更理由とともに表 7 に示す。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。事後解析については、2.7.3.1.4.1.1 項に記載している。

表 7　　NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の統計解析の違い

デザインの特徴	PATHWAY 試験	NAVIGATOR 試験	NAVIGATOR 試験における変更理由
喘息増悪の定義	喘息増悪のリスクがある期間に、増悪中期間を含めた。	喘息増悪のリスクがある期間から、増悪中及び増悪後 7 日を除外した。	全追跡調査期間を用いると、真の治療効果より過大評価されるが、回復期間を除いたリスク期間を用いると、真の治療効果に近づく（Law et al 2017）。
喘息増悪率	粗喘息増悪率及びその正確なポアソン信頼区間	周辺アプローチにより負の二項モデルを用いて推定された喘息増悪率	周辺平均アプローチは、全体集団に特定の治療が割り当てられた場合の平均の結果を予測する。
サブグループ解析	サブグループごとに異なるモデルを用いてサブグループ別の効果を推定	サブグループ×治療を交互作用として含む単一モデルを用いてサブグループ別の効果を推定	主要評価項目及び主な副次的評価項目における効果の一貫性評価の一部として NAVIGATOR 試験でサブグループ解析を実施
喘息増悪の感度分析	ポアソン回帰、per-protocol 解析	多重代入法、tipping point analysis、on-treatment 等	結果の信頼性に対する欠測データの潜在的な影響を包括的に評価する。
中間解析	あり（無作為割付けされた最終患者が投与 28 週目の Visit を完了した場合）：統計解析計画書に規定したとおり、中間解析で α を消費しなかったため、中間解析の結果にかかわらず、試験を継続することとした。	なし	第 III 相試験の計画を裏付けるために実施
毎日測定される評価項目	2 週間ごとの平均を解析	1 週間ごとの平均を解析	全ての毎日測定される評価項目を、7 日間のスコアの平均値として解析することを推奨されている主な副次的評価項目の ASD と整合させるため

ASD：喘息症状日誌

2.7.3.1.4.1.1 PATHWAY 試験の事後解析

上記の統計解析に加え、NAVIGATOR 試験の結果とより直接的な比較を可能にするため、第 IIb 相 PATHWAY 試験のデータに対していくつかの事後解析が実施された。これらの事後解析

は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群とプラセボ群の比較に焦点を当てた。いずれの解析においても PATHWAY 試験の有効性の総合的な結論に影響を与えることはなかった。PATHWAY 試験における全ての事後解析の結果は、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を参照のこと。

AAER、FEV_1、AQLQ(S)+12、及び ACQ-6 のサブグループ別フォレストプロット

PATHWAY 試験における AAER を評価するため、事前に規定されたサブグループ別のフォレストプロットを作成した（第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の図 11.4.1.1-3 を参照）。本概要では、NAVIGATOR 試験で事前に規定されたサブグループをいくつかの新たなサブグループとして含め、PATHWAY 試験の AAER 比のフォレストプロットを再作成した。再作成したフォレストプロットに新たに含めた AAER 比の算出には、PATHWAY 試験で事前に規定された負の二項モデルを用いた。同様の解析は、副次的評価項目である FEV_1、AQLQ(S)+12、及び ACQ-6 についても実施した。

PATHWAY 試験の治験総括報告書に示した事前に規定されたサブグループ解析に加え、NAVIGATOR 試験で事前に規定されたサブグループの一部についての事後解析を実施した。主要な新規又は変更されたサブグループには、新規のベースラインの好酸球数カテゴリー（例：150 cells/μL 未満又は 150 cells/μL 以上）、変更されたベースラインの FeNO カテゴリー（カットオフを 24 ppb から 25 ppb に変更）、BMI、及び無作為割付け前 2 年以内の鼻茸の病歴の有無が含まれた。ベースラインの好酸球数に基づくサブグループ解析は、各試験の統計解析計画書に従って実施したため、NAVIGATOR 試験では中央検査値に基づいていたのに対し、PATHWAY 試験では各実施医療機関の検査値に基づいていたことに注意が必要である。

ベースラインのバイオマーカー値範囲全体における主要評価項目の LOESS プロット

AAER について、ベースラインの好酸球数、FeNO 値、及び血清総 IgE 値による LOESS プロットを用いてベースライン値の範囲全体にわたる評価も実施した（2.7.3.1.4.1 項を参照）。

喘息増悪関連評価項目

全体集団及びベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満の患者集団における喘息増悪を経験しなかった患者の割合についてロジスティック回帰モデルを用いて解析を実施し、プラセボに対する OR をそれぞれ算出した。ER 受診又は入院を伴う喘息増悪率（AAER 比）を評価した（PATHWAY 試験で事前に規定された解析では、入院のみを伴う喘息増悪率を評価した）。

2.7.3.1.4.2 SOURCE 試験の統計学的手法

有効性解析は、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、治療及び地域をカテゴリカルな因子、ベースラインの OCS 投与量を連続共変量とした比例オッズモデル（順序ロジスティック回帰モデル）を用いてテゼペルマブ群とプラセボ群を比較した。このモデルに基づき、治療効果及びその 95% CI を推定した。主な副次的評価項目の AAER 比は、治療、地域、及び喘息増悪歴（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）で検定した。統計学的手法の詳細は第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 9.8 項を参照のこと。

ベースラインのバイオマーカーの値並びに人口統計学的特性及び疾患特性に基づく主要評価項目のサブグループ解析は、SOURCE 試験の統計解析計画書に事前に規定した。SOURCE 試験では、ベースラインの血中好酸球数によって定義されるサブグループにおけるテゼペルマブの効果を更に検討するため、AAER 並びに FEV_1、ACQ-6、及び AQLQ(S)+12 のベースラインからの変化量のサブグループ解析を事後的に実施した。

2.7.3.1.5 COVID-19 パンデミックがテゼペルマブ開発プログラムに及ぼす影響

COVID-19 パンデミックが 2020 年 3 月 11 日に WHO によって宣言され（WHO 2020）、本概要に含まれる複数の試験（NAVIGATOR 試験、SOURCE 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 FDA 及び欧州医薬品庁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、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いと考えられた。COVID-19 パンデミックの潜在的な影響への対応及び感度分析に関する詳細は、各試験の治験総括報告書に記載されている。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 臨床試験一覧表

本概要でデータを参照した 5 つの試験の一覧を 2.7.3.1.2 項の表 1 に示す。テゼペルマブ臨床開発プログラムにおける全ての試験一覧表は第 5 部 2 項を参照のこと。

2.7.3.2.2 個々の試験の要約

本項には、第 III 相及び第 II 相試験である NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験、PATH-HOME 試験、及び CASCADE 試験の内容を含めた。詳細は、各試験の治験総括報告書を参照のこと。本申請資料に含まれる全ての治験総括報告書の概要は、個々の試験のまとめ 2.7.6 項に含まれている。

2.7.3.2.2.1 NAVIGATOR 試験（D5180C00007）

試験の標題

コントロール不良な重症喘息の成人及び青年期患者を対象にテゼペルマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 III 相試験（NAVIGATOR 試験）

COVID-19 パンデミック（2020 年 3 月 11 日に WHO によって宣言された）の発生時に本試験は進行中であったが、患者の組入れ及び無作為割付けは完了していた。試験の実施へのパンデミックの影響は最小限であり、試験の結論に影響はなかった。

主要目的

主要目的は、コントロール不良な重症喘息を有する成人及び青年期患者を対象に、喘息増悪に対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果をプラセボと比較し、評価することであった。主要転帰指標は全体集団における 52 週間の AAER のプラセボに対する比とした。ベースラインの好酸球数が 300 cells/μL 未満の患者における AAER のプラセボに対する比は、主要目的を補足する解析として多重性検定手順に含めた。

主な副次的目的

投与 52 週時点におけるベースラインからの変化量のプラセボ群との比較：肺機能（気管支拡張薬投与前 FEV_1）、HRQoL（AQLQ(S)+12 の合計スコア）、喘息コントロール（ACQ-6）、及び喘息症状（毎日の ASD の週平均値）（いずれも階層構造化した多重性検定手順に含めた）。PK 及び免疫原性は、その他の副次的評価項目の 1 つであった。

試験デザイン

NAVIGATOR 試験では、中用量又は高用量 ICS 及び 1 剤以上の喘息長期管理薬（OCS 併用の有無を問わず、LABA、LAMA、LTRA、及びテオフィリン）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を有する成人及び青年期（12～80 歳）患者を対象とした。本試験は多施設国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本試験では、投与群間の均衡を確保し、バイアスを最小にするために、地域及び年齢によって患者を層別化した。その後、テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与又はプラセボのいずれかに 1:1 の比率で無作為割付けした。主要評価項目の解析は、全体集団及びベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満のサブグループのいずれにおいても多重性が制御されていた。

患者の内訳

1,061 例がテゼペルマブ群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付けされ、1,059 例（テゼペルマブ群 528 例、プラセボ群 531 例）が治験薬の投与を受けた。82 例の青年期患者が無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた。全体で 91%（テゼペルマブ群 93.0%、プラセボ群 89.1%）が治験薬の投与を完了した。本試験の患者集団の年齢の平均値は 49.5 歳であり、女性が 63.5%、白人が 62.2%であった。全体として、本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中用量又は高用量 ICS（維持療法としての OCS の併用の有無は問わない）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患者を代表するものであり、人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間でバランスがとれていた。ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満及び 150 cells/μL 未満であった患者は、それぞれ 58.4%及び 26.1%であり、表現型が好酸球性喘息及び非好酸球性喘息の両方の患者が組み入れられた。ベースラインでは、約 75%の患者が高用量 ICS を使用し、99%の患者が ICS/LABA を使用し、約 9%の患者が維持療法として OCS を使用していた。

有効性の結果

全体集団において、テゼペルマブ群はプラセボ群と比較して、52 週間の AAER が 56%低下し、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある低下を示した（AAER 比：0.44［95% CI：0.37, 0.53］、$p < 0.001$）。テゼペルマブ群では、ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満（多重性調整された評価項目）の患者（AAER 比：0.59［95% CI：0.46, 0.75］、$p < 0.001$）、150 cells/μL 未満の患者（AAER 比：0.61［95% CI：0.42, 0.88］）、及び 300 cells/μL 以上の患者（AAER 比：0.30［95% CI：0.22, 0.40］）において、臨床的に意義のある AAER の低下を示した。テゼペルマブ群では FeNO 及び血清総 IgE 等のベースラインのその他の炎症関連バイオマー

カーの値、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 によって定義される）にかかわらず、喘息増悪率の低下が認められた。主な副次的評価項目である投与 52 週時点における気管支拡張薬投与前 FEV_1 において、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改善を示した（ベースラインからの変化量の LSMean の差：0.13 L［130 mL］［95% CI：0.08, 0.18］、$p < 0.001$）。FEV_1 の改善は、最も早い評価時点である投与 2 週目までに確認された。主な副次的評価項目の投与 52 週時点における PRO においても、AQLQ(S)+12 の合計スコア（ベースラインからの変化量の LSMean の差：0.33［95% CI：0.20, 0.47］、$p < 0.001$）、ACQ-6（ベースラインからの変化量の LSMean の差：-0.33［95% CI：-0.46, -0.20］、$p < 0.001$）、及び ASD の合計スコア（ベースラインからの変化量の LSMean の差：-0.11［95% CI：-0.19, -0.04］、$p = 0.004$）で、テゼペルマブ群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。テゼペルマブ群の 12～17 歳の青年期患者では、喘息増悪の数値上及び臨床的に意義のある低下を示したが（AAER 比：0.70［95% CI：0.34, 1.46］）、患者数が少なかったため、CI には 1 が含まれた。青年期患者においても FEV_1 に臨床的に意義のある改善がみられたが（ベースラインからの変化量の LSMean の差：0.17 L［95% CI：-0.01, 0.35］）、PRO（AQLQ(S)+12、ACQ-6、又は ASD）ではプラセボ群との差はみられなかった。

薬力学、PK、及び免疫原性の結果

テゼペルマブ群では、炎症関連バイオマーカー及びサイトカイン（FeNO、血中好酸球数、血清総 IgE、IL-5、及び IL-13）の値が低下した。PK 評価において、テゼペルマブの血清中トラフ濃度の平均値は投与回数とともに増加し、投与 12 週目までに定常状態に達した。ADA 発生率及び発現率はテゼペルマブ群及びプラセボ群のいずれも低かった。各投与群の 1 例では中和抗体が陽性であった。PK、薬力学、有効性、又は安全性においてテゼペルマブに対する ADA の明らかな影響はなかった。

安全性の結果

成人及び青年期患者における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、テゼペルマブ群及びプラセボ群で同程度であった（テゼペルマブ群 77.1%、プラセボ群 79.5%）。本試験の結果は、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。

結論

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 210 mg Q4W 投与は有効であり、忍容性も良好であった。

2.7.3.2.2.2 PATHWAY 試験（CD-RI-MEDI9929-1146）

試験の標題

コントロール不良な成人重症喘息患者を対象としたテゼペルマブの有効性及び安全性を評価する第 IIb 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

主要目的

コントロール不良な重症喘息を有する成人患者において、喘息増悪に対する 3 用量のテゼペルマブの効果を評価すること。主要評価項目は 52 週間の AAER であった。

副次的目的（抜粋）

プラセボ群と比較した投与 52 週時点におけるベースラインからの変化量：肺機能（気管支拡張薬投与前 FEV_1）、HRQoL（AQLQ(S)+12 の合計スコア）、喘息コントロール（ACQ-6）、及び喘息症状（ASMA 日誌）

試験デザイン

PATHWAY 試験では、中用量又は高用量 ICS 及び喘息長期管理薬（LABA）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を有する 18～75 歳の成人患者を対象とした。本試験は、多施設国際共同、用量設定、二重盲検、無作為化、並行群間、プラセボ対照試験であった。血中好酸球数（250 cells/μL 以上又は 250 cells/μL 未満）及び ICS 用量（中用量又は高用量）によって患者を層別化し、テゼペルマブ皮下投与の 3 用量（70 mg Q4W、210 mg Q4W、280 mg Q2W）のいずれか又はプラセボに 1:1:1:1 の比率で無作為割付けした。

患者の内訳

第 IIb 相試験である PATHWAY 試験では、本試験の完了後、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 例に関連するデータは全ての解析から除外することとし、治験総括報告書を改訂した。GCP 不遵守の疑いは 2017 年に FDA に報告し、2018 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要には含めていない。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。その結果、解析対象例はテゼペルマブ又はプラセボの投与を 1 回以上受けた 550 例となった。そのうち 496 例が治験薬の投与を完了し、494 例が試験を完了した（4.5%が同意を撤回した）。同意を撤回した患者の割合は、テゼペルマブ群及びプラセボ群間で同程度であった。ベースラインの人口統計学的特性は、テゼペルマブ群及びプラセボ群間で概ね同様であった。本試験の患者集団の年齢の平均値は 51.55 歳であった。女性の割合は約 3 分の 2 であり、患者の大部分（91.6%）は白人であった。

有効性の結果

主要評価項目である 52 週間の AAER の低下が達成された。ITT 集団において、テゼペルマブ 70 mg Q4W 群、210 mg Q4W 群、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%低下した（$p < 0.001$）。投与 52 週時点での気管支拡張薬投与前 FEV_1 において、3 用量のテゼペルマブ群は、いずれもプラセボ群と比較して臨床的に意義のあるベースラインからの増加を示した（名目上の $p < 0.05$）。ACQ-6 の平均値のベースラインからの変化量の比較において、3 用量のテゼペルマブ群はいずれもプラセボ群と比較して改善を示したが、投与 50 週時点及び 52 週時点での改善は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群及び 280 mg Q2W 群で数値上大きかった（名目上の $p < 0.05$）。また、AQLQ(S)+12 において、ベースラインから 0.5 点以上の臨床的に意義のある改善を示した患者の割合は、テゼペルマブ群全体（74.7%）でプラセボ群（61.7%）と比較して高かった（名目上の $p = 0.007$）。

PK、薬力学、及び免疫原性の結果

テゼペルマブの血清中トラフ濃度の平均値は投与回数とともに増加し、投与 12 週目までに定常状態に達した。治験薬投与後に ADA 陽性を示した患者の割合はプラセボ群、テゼペルマブ 70 mg Q4W 群、210 mg Q4W 群、及び 280 mg Q2W 群でそれぞれ 9.4%、3.7%、0.8%、及び 2.3%であり、中和抗体が陽性となった患者はいなかった。テゼペルマブ群では、炎症関連バイオマーカー及びサイトカイン（血中好酸球数、FeNO、血清総 IgE、IL-5、及び IL-13）値の低下が認められた。ADA の存在はテゼペルマブの PK に明らかな影響を及ぼさなかった（有効性、薬力学、及び安全性への影響は評価されなかった）。

安全性の結果

全ての用量におけるテゼペルマブの忍容性は良好であり、安全性プロファイルはテゼペルマブ群及びプラセボ群で同様であった。テゼペルマブに関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。

結論

血中好酸球数のカットポイント（250 cells/μL 以上又は 250 cells/μL 未満、300 cells/μL 以上又は 300 cells/μL 未満）、Th2 高値又は低値、FeNO（24 ppb 以上又は 24 ppb 未満）、アレルギー性又は非アレルギー性等のサブグループにかかわらず、主要評価項目である 52 週間の AAER において、3 用量のテゼペルマブ群はいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下を示した。喘息患者において、テゼペルマブを投与した場合の安全性プロファイルは許容可能であることが確認された。

2.7.3.2.2.3 SOURCE 試験（D5180C00009）

試験の標題

経口コルチコステロイド依存性喘息成人患者を対象とした経口コルチコステロイドの減量におけるテゼペルマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験

COVID-19 パンデミック（2020 年 3 月 11 日に WHO によって宣言された）の発生時に本試験は進行中であったが、患者の組入れ及び無作為割付けは完了していた。試験の実施へのパンデミックの影響は最小限であり、試験の結論に影響はなかった。

主要目的

高用量 ICS と LABA に上乗せして、OCS による維持療法を必要とする喘息患者の OCS の減量におけるテゼペルマブの効果をプラセボと比較して評価すること。主要転帰指標は、投与 48 週時点でのプラセボに対する累積 OR であった。

主な副次的目的

48 週間の喘息増悪におけるテゼペルマブの効果をプラセボと比較して評価すること。

その他の副次的目的（抜粋）

プラセボ群と比較した投与 48 週時点におけるベースラインからの変化量：肺機能（気管支拡張薬投与前 FEV_1）、HRQoL（AQLQ(S)+12 の合計スコア）、喘息コントロール（ACQ-6）、及び喘息症状（ASD）

試験デザイン

SOURCE 試験では、高用量 ICS と LABA に上乗せして、7.5～30 mg／日の OCS を使用している重症喘息成人（18～80 歳）患者を対象とした。本試験は、重症喘息患者を対象としたテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与による OCS の減量効果及び安全性を評価する多施設国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。患者は地域別に層別化された。主要評価項目は、全体集団及びバイオマーカーの値（血中好酸球数、FeNO、及び通年性吸入アレルゲン特異的 IgE によって定義されるアレルギーの状態）に基づくサブグループの両集団の解析を実施した。

患者の内訳

150 例の患者が無作為割付けされ、91%が治験薬の投与を完了し、94%が試験を完了した。治験薬の投与を中止した患者の割合は低く、投与群間で同程度であった（テゼペルマブ群 10.8%、プラセボ群 6.6%）。人口統計学的特性及びベースライン特性は、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ものの、概ね投与群間でバランスがとれていた。本試験の患者集団の年齢の平均値は 53.4 歳であり、62.7%が女性、患者の大部分は白人（84.0%）であった。BMI の平均値は 29.4 kg/m^2 であった。

有効性の結果

本試験の主要評価項目及び主な副次的評価項目は、統計学的に有意ではなかった。主要評価項目において、テゼペルマブ 210 mg Q4W 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かったが、統計学的に有意ではなかった（累積 OR：1.28［95% CI：0.69, 2.35］、p = 0.434）。テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与は、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、臨床的に意義のある AAER の低下を示したが、統計学的に有意ではなかった。本試験は主要評価項目である OCS の減量を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、気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量において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。テゼペルマブ群では、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 PRO において ASD、ACQ-6、及び AQLQ(S)+12 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。

薬力学、PK、及び免疫原性の結果

テゼペルマブ群では、炎症関連バイオマーカー（FeNO、血中好酸球数、及び血清総 IgE）値の低下が認められた。プラセボ群において血中好酸球数の増加がみられたが、OCS の減量が原因と考えられる。テゼペルマブの血清中トラフ濃度の平均値は投与回数とともに増加し、投与 12 週目までに定常状態に達した。ADA 発現率は低く、PK 又は安全性に明らかな影響は認められなかった。

安全性の結果

OCS 依存性重症喘息患者における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 71.6%、プラセボ群 85.5%であった。本試験の結果は、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。

結論

本試験では、主要評価項目は達成されなかったが、カテゴリー化した OCS 減量率のオッズには、テゼペルマブ投与による数値上の改善が認められた。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、テゼペルマブ投与による数値上のベネフィットは、AAER、FEV_1、並びに PRO（ASD、ACQ-6、及び AQLQ(S)+12）を含む副次的評価項目全体で認められた。OCS による維持療法を受けている重症喘息患者において、テゼペルマブを投与した場合の忍容性は良好であった。

2.7.3.2.2.4 PATH-HOME 試験（D5180C00011）

試験の標題

重症喘息の青年期及び成人患者を対象とした、プレフィルドシリンジ製剤及びオートインジェクター製剤を使用してテゼペルマブを自宅で皮下投与した場合の機能性及び性能を評価する、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間試験

COVID-19 パンデミック（2020 年 3 月 11 日に WHO によって宣言された）の発生時に本試験は進行中であったが、患者の組入れ及び無作為割付けは完了していた。試験の実施へのパンデミックの影響は最小限であり、試験の結論に影響はなかった。

主要目的

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 210 mg を皮下投与した場合の投与の成功／不成功を評価すること。主要評価項目は、実施医療機関及び自宅で、APFS 又は AI を使用したテゼペルマブの投与に成功した医療従事者、患者／介護者の割合であった。

副次的目的

実施医療機関及び自宅でテゼペルマブを投与するために使用される APFS 又は AI の機能性及び性能を評価すること、喘息コントロールの指標（ACQ-6 のベースラインからの変化量）をモニタリングすること、テゼペルマブの PK 及び免疫原性、及び安全性を評価すること。

試験デザイン

PATH-HOME 試験では、中用量又は高用量 ICS 及び 1 剤以上の喘息長期管理薬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を有する青年期及び成人（12～80 歳）患者を対象とした。本試験は、第 III 相、多施設共同、24 週間、無作為化、非盲検、並行群間試験であった。APFS を使用したテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与群又は AI を使用したテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与群に全世界で 1:1 の比率で無作為割付けした。テゼペルマブの投与を、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。

患者の内訳

24 例の青年期患者を含む 216 例が無作為割付けされ、解析対象集団に含まれた。111 例が APFS を、105 例が AI を使用してテゼペルマブの投与を受けた。2 例は治験薬の投与を中止し、そのうち 1 例が試験を中止した。215 例が試験を完了した。APFS 群及び AI 群のベースラインの疾患特性は、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代表するものであった。

機能性の結果

テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与に成功した割合は、医療従事者、患者、又は介護者の全体で APFS 群 91.7%（95% CI：85.05, 95.60）、AI 群 92.4%（95% CI：85.68, 96.09）であった。大部分の患者及び介護者が自宅での APFS 又は AI を使用したテゼペルマブの投与（投与 12 週目及び 16 週目）に成功した。自宅でのテゼペルマブの投与成功例（投与 16 週目の結果に基づく）は、APFS 群 104 例（95.4%［95% CI：89.71, 98.02］）、AI 群 102 例（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 及び 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 及び AI の不具合を生じた割合は低く、機能性試験及び目視検査に合格し、不具合のエビデンスが認められない機器の割合は APFS 群 99.1%、AI 群 99.2%であった。APFS 及び AI ともに製品に関する苦情は 1%未満であった。

有効性（探索的）の結果

ACQ-6 で評価したコントロール良好な患者の割合は、APFS 群及び AI 群ともにベースラインと比較して投与 24 週間後で高かった（コントロール良好な患者の割合は APFS 群 34.2%［ベースライン 1.8%］、AI 群 36.2%［ベースライン 1.0%］）。

PK 及び免疫原性の結果

テゼペルマブの血清中トラフ濃度の平均値は APFS 群及び AI 群で同程度であり、V-S を用いてテゼペルマブ 210 mg Q4W 投与した他の試験で認められたテゼペルマブの血清中トラフ濃度と概ね一貫していた。テゼペルマブに対する ADA の発生率及び発現率は APFS 群及び AI 群ともに低かった。治験薬投与後に ADA 陽性を示した患者は少数であり、ADA の抗体価は低かった。ADA 陽性患者の大部分は、1 評価時点のみ陽性であった。ADA による PK への明らかな影響は認められなかった。

安全性の結果

実施医療機関及び自宅における APFS 又は AI を使用したテゼペルマブ 210 mg Q4W 投与の忍容性は良好であった。本試験の安全性プロファイルは、他のテゼペルマブ試験でみられたものと同様であった。

結論

APFS 及び AI により、実施医療機関での医療従事者によるテゼペルマブ投与に加え、自宅の環境で介護者及び患者によってもテゼペルマブを安全に投与することが可能であった。

2.7.3.2.2.5 CASCADE 試験（D5180C00013）

試験の標題

吸入コルチコステロイド及び 1 剤以上の喘息長期管理薬を追加使用しているコントロール不良な喘息の成人患者を対象とした、気道炎症に対するテゼペルマブの効果を評価する第 II 相、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験

COVID-19 パンデミック（2020 年 3 月 11 日に WHO によって宣言された）の発生時に本試験は進行中であったが、患者の組入れ及び無作為割付けは完了していた。本試験では、パンデミックにより投与 24 週目（EOT）の気管支鏡生検の実施に制限を受けることが想定されたことから、投与期間を 24 週間から最長 52 週間まで延長することを可とした。この変更を除き、試験の実施へのパンデミックの影響は最小限であり、試験の結論に影響はなかった。

主要目的

気管支鏡生検における気道粘膜下炎症細胞（好酸球、好中球、T 細胞、及び肥満細胞）の数（/mm^2）の変化（比率として示す）によって測定されるテゼペルマブの気道抗炎症効果を評価すること。

副次的及び探索的目的（抜粋）

網状基底膜の肥厚及び気道上皮の完全性に対するテゼペルマブの効果を評価すること。テゼペルマブの PK、薬力学、及び免疫原性を評価すること。血中好酸球、FeNO、及び IgE に対するテゼペルマブの効果を評価すること。肺機能に対するテゼペルマブの効果を評価すること。マンニトールに対する気道過敏性、喘息コントロール指標及び AAER、テゼペルマブの安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン

CASCADE 試験では、ICS 及び 1 剤以上の喘息長期管理薬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喘息を有する 18～75 歳の成人患者を対象とした。患者は中用量又は高用量 ICS の喘息の基礎治療薬に追加して、維持療法としての OCS 併用の有無を問わず、1 剤以上の喘息長期管理薬の投与を受けていることとした。患者はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群又はプラセボ群に 1:1 の比率で無作為割付けされた。4 週間のスクリーニング／導入期間の後、28 週間の投与期間（EOT の気管支鏡生検の実施に関する COVID-19 パンデミック関連の制限により、4～24 週間の延長が許容された）、及び 12 週間の追跡調査期間を実施した。

患者の内訳

116 例が無作為割付けされ、96.6%が治験薬の投与を完了し、98.3%が試験を完了した。患者の内訳については投与群間でバランスがとれていた。ベースライン及び EOT の両時点の気管支鏡生検が適切であり、主要評価項目の解析に含めた患者は 100 例（テゼペルマブ群 49 例、プラセボ群 51 例）であった。テゼペルマブ群とプラセボ群の人口統計学的特性及びベースライン特性は、性別及び BMI を除き、投与群間で概ね同様であった。試験対象集団は、コントロール不良の中等症から重症喘息患者を代表するものであった。

薬力学の結果

本試験では、気道粘膜下好酸球数が減少することによる気道でのテゼペルマブの抗炎症効果が認められた。EOT において気道粘膜下好酸球数はベースライン比較してテゼペルマブ群で 89%

（ベースラインに対する EOT の幾何 LSMean の比：0.11［90% CI：0.06, 0.21］）、プラセボ群で 25%（幾何 LSMean の比：0.75［90% CI：0.41, 1.38］）減少した。EOT における気道粘膜下好酸球数は、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して 6.7 倍（両群の比：0.15［90%CI：0.06, 0.35］）減少した。気道粘膜下好酸球数の減少は、ベースラインの血中好酸球数、FeNO 値、通年性吸入アレルゲン特異的 IgE、血清総 IgE 値、IL-5、IL-13、及び性別に関するサブグループ間でいずれも一貫していた。なお、テゼペルマブによる気道粘膜下好中球数、T 細胞数、及び肥満細胞数に対する検出可能な影響は認められなかった。テゼペルマブは網状基底膜の厚さ又は上皮の完全性に影響を及ぼさなかった。テゼペルマブ群では、EOT においてベースラインと比較して、マンニトールに対する気道過敏性に改善が認められた。更に、プラセボ群では認められなかったが、テゼペルマブ群では炎症誘発性バイオマーカー（血中好酸球数、血漿中好酸球由来ニューロトキシン、血清総 IgE、及び FeNO）値及びサイトカイン（IL-5 及び IL-13）値の低下が認められた。

有効性の結果

テゼペルマブ群において、ACQ-6 に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絶対変化量：テゼペルマブ群 -1.10 点、プラセボ群 -0.66 点）。AAER はテゼペルマブ群で 0.4、プラセボ群で 0.5 であり、本試験では喘息増悪はほとんどみられなかった。

PK 及び免疫原性の結果

テゼペルマブ 210 mg Q4W 投与後、テゼペルマブの血清中トラフ濃度の平均値は投与 12 週目と EOT で同程度であり、投与 12 週目までに定常状態に達したことが示唆された。治験薬投与後に ADA 陽性を示した患者は、テゼペルマブ群には認められず、プラセボ群 2 例（3.6%）のみであった。本試験では、中和抗体は検査しなかった。

安全性の結果

テゼペルマブ 210 mg Q4W の忍容性は良好であり、有害事象はテゼペルマブ群及びプラセボ群で同様であった。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。

結論

ベースラインの血中好酸球数にかかわらず気道粘膜下好酸球数の減少が示されたことから、テゼペルマブは気道炎症を軽減させることが確認された。気道粘膜下好中球、T 細胞、又は肥満細胞に対するテゼペルマブ投与の効果はみられなかった。気道炎症の軽減とともに、マンニトールに対する気道過敏性に改善が認められ、血中好酸球数、血清総 IgE、FeNO、IL-5、及び IL-13 の低下が認められた。テゼペルマブの忍容性は良好であり、新たな安全性の所見は認められなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本概要では、NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験、PATH-HOME 試験、及び CASCADE 試験の患者集団及び有効性の結果を記載しており、主に NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、及び SOURCE 試験に焦点を当てている。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 試験対象集団の概要

NAVIGATOR 試験において、12～80 歳の 1,061 例が無作為割付けされ、12～17 歳の青年期患者 82 例を含む 1,059 例（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 528 例、プラセボ群 531 例）が治験薬の投与を受けた。PATHWAY 試験において、18～75 歳の 550 例が無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた患者のうち、137 例はテゼペルマブ 210 mg Q4W、138 例はプラ

セボの投与を受け、その他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 群又は 280 mg Q2W 群に関する詳細は、第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書を参照のこと。試験を完了した患者の割合は、NAVIGATOR 試験が 95.6%及び PATHWAY 試験が 89.9%であった。各試験において、試験の実施、データの解釈、又は結論に影響を与える治験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかった。

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集団を代表するものであった。人口統計学的特性及びベースライン特性は、各試験の投与群間でバランスがとれていた（以下に示す PATHWAY 試験の全体集団の特性は全ての用量群を含む）。

NAVIGATOR 試験において、1 例を除いた全ての患者（99.9%）が無作為割付け前 12 カ月以内に 2 回以上の喘息増悪歴を有しており、PATHWAY 試験において、2 回以上の喘息増悪歴を 98.2%の患者が有していた。また、無作為割付け前 12 カ月以内に 2 回以上の喘息増悪歴を有する患者の割合は、各試験のテゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群間でバランスがとれていた。主な呼吸機能及びベースラインのバイオマーカー特性は、各試験の投与群間及び試験間で概ね同様であった。好酸球性喘息及び非好酸球性喘息の表現型を持つ患者は、両試験において十分代表されるものであった。ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満であった患者は、NAVIGATOR 試験が 58.4%及び PATHWAY 試験が 51.3%であり、ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満であった患者は、それぞれ 26.1%及び 24.9%であった。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 75%及び PATHWAY 試験が 49%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。

要約すると、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験は、幅広い年齢層（12～80 歳）の患者に対して世界中で実施された。NAVIGATOR 試験で青年期及び成人患者を組み入れたことを除き、両試験の患者集団において臨床的に意義のある差は認められなかった。

SOURCE 試験の患者集団は、OCS 依存性重症喘息成人患者を代表するものであった。無作為割付けされ、かつ治験薬の投与を受けた 150 例のうち、90.0%が計画どおりに治験薬の投与を受け、試験を完了した。人口統計学的特性及びベースライン特性は、ベースラインにおける一部のバイオマーカーにわずかな投与群間の不均衡がみられたものの、概ね投与群間でバランスがとれていた。

NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、及び SOURCE 試験の患者集団は、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。

PATH-HOME 試験及び CASCADE 試験の患者集団に関する詳細は、第 5 部 3.5.2 項（PATH-HOME 試験）及び第 5 部 3.4.2 項（CASCADE 試験）の各試験の治験総括報告書の 10 項を参照のこと。

2.7.3.3.1.2 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

2.7.3.3.1.2.1 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における患者の内訳

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の患者の内訳は、テゼペルマブ群及びプラセボ群で同様であった（表 8）。

NAVIGATOR 試験では、テゼペルマブ群又はプラセボ群のいずれかに 1,061 例が無作為割付けされ、12～17 歳の青年期患者 82 例を含む 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のうち、966 例（91%）が計画どおりに治験薬の投与を完了した（表 8）。治験薬の投与

中止に至った理由は、「患者による同意撤回」が最も多かった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、テゼペルマブ群 14 例（2.6%）及びプラセボ群 26 例（4.9%）に認められた。1,014 例（95.6%）が試験を完了した。試験の中止に至った理由は、「患者による同意撤回」が最も多かった（2.2%）。治験薬の投与を完了した患者の大部分（826/954 例［86.6%］）は、長期投与継続試験に移行したため（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の図 1 及び表 14.1.1 を参照）、12 週間の追跡調査期間を実施しなかった。

PATHWAY 試験では、550 例が無作為割付けされ、1 回以上テゼペルマブ又はプラセボの投与を受けた。550 例のうち、496 例（90.2%）が計画どおりに治験薬の投与を完了した（表 8）。治験薬の投与中止に至った理由は、「患者による同意撤回」が最も多かった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、テゼペルマブ群 5 例（1.2%）、プラセボ群 1 例（0.7%）に認められた。494 例（89.8%）が試験を完了した。試験の中止に至った理由は「患者による同意撤回」が最も多かった（4.5%）。

表 8　　NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における患者の内訳

Parameter	NAVIGATOR			PATHWAY		
	Teze 210 mg Q4W N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)	Teze 210 mg Q4W N (%)	Placebo N (%)	Total[a] N (%)
Subjects screened	NA	NA	2420	NA	NA	873
Screen failures	NA	NA	909	NA	NA	323
Subjects randomised	529 (100.0)	532 (100.0)	1061 (100.0)	137	138	550
Subjects treated	528 (99.8)	531 (99.8)	1059 (99.8)	137 (100.0)	138 (100.0)	550 (100.0)
Subjects who completed treatment	492 (93.0)	474 (89.1)	966 (91.0)	121 (88.3)	129 (93.5)	496 (90.2)
Subjects who discontinued treatment	36 (6.8)	57 (10.7)	93 (8.8)	16 (11.7)	9 (6.5)	54 (9.8)
Reasons for not completing treatment						
Withdrawal by subject	14 (2.6)	26 (4.9)	40 (3.8)	7 (5.1)	5 (3.6)	23 (4.2)
Adverse event	7 (1.3)	14 (2.6)	21 (2.0)	2 (1.5)	1 (0.7)	6 (1.1)
Protocol deviation	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	NA	NA	NA
Development of study-specific withdrawal criteria	4 (0.8)	5 (0.9)	9 (0.8)	NA	NA	NA
Lost to follow-up	5 (0.9)	0 (0.0)	5 (0.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.5)
Other	4 (0.8)	11 (2.1)	15 (1.4)	6 (4.4)	3 (2.2)	22 (4.0)
Due to COVID-19 pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	NA
Subjects who discontinued treatment but completed study assessments	22 (4.2)	38 (7.1)	60 (5.7)	NR	NR	NR
Subjects who completed study	509 (96.2)	505 (94.9)	1014 (95.6)	122 (89.1)	130 (94.2)	494 (89.8)
Subjects withdrawn from study	16 (3.0)	23 (4.3)	39 (3.7)	NR	NR	NR
Reasons for not completing study						
Death	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Lost to follow-up	5 (0.9)	2 (0.4)	7 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.5)
Withdrawal by subject	8 (1.5)	15 (2.8)	23 (2.2)	7 (5.1)	4 (2.9)	25 (4.5)
Other	3 (0.6)	4 (0.8)	7 (0.7)	7 (5.1)	4 (2.9)	27 (4.9)
Due to COVID-19 pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	NA
Subjects who completed treatment and completed study	487 (92.1)	467 (87.8)	954 (89.9)	NR	NR	NR

[a] The total column for PATHWAY includes all tezepelumab treatment groups (70 mg Q4W, 210 mg Q4W, and 280 mg Q2W, in addition to the placebo group). For disposition information for the tezepelumab 70 mg Q4W and 280 mg Q4W groups separately and the tezepelumab total group, see Table 10.1-1 in the PATHWAY CSR (Module 5.3.5.1).

COVID-19, Coronavirus Disease 2019; CSR, Clinical study report; N, Number of subjects; NA, Not applicable; NR, Not reported; Q2W, Every 2 weeks; 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表 14.1.1 及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書表 10.1-1

2.7.3.3.1.2.2 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における治験実施計画書からの逸脱

全体として、治験実施計画書からの重要な逸脱は、NAVIGATOR 試験のテゼペルマブ群及びプラセボ群間で概ね同様であった（テゼペルマブ群 14.8%、プラセボ群 22.0%）。COVID-19 関連を含め、データの解釈又は結論に影響を与える治験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかった。PATHWAY 試験において、治験実施計画書からの逸脱のうち、重要な逸脱に分類されたものはなく、データの解釈又は結論に影響を与える治験実施計画書からの逸脱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 10.2 項並びに第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の 10.2 項及び付録 16.2.2 を参照のこと。

2.7.3.3.1.2.3 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における解析対象集団

NAVIGATOR 試験では FAS を対象とし、PATHWAY 試験では ITT 集団を対象とした。いずれの集団も、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とした。無作為割付けされた投与に基づいて解析した（表 9）。

表 9　NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における有効性解析対象集団

	NAVIGATOR			PATHWAY		
	Teze 210 mg Q4W	Placebo	Total	Teze 210 mg Q4W	Placebo	Total[a]
Subjects randomised	529	532	1061	137	138	550
FAS/ITT[b]	528	531	1059	137	138	550
Per-protocol population[c]	NA	NA	NA	106	121	449

[a] The total column for PATHWAY includes all tezepelumab treatment groups (70 mg Q4W, 210 mg Q4W, and 280 mg Q2W, in addition to the placebo group). For analysis set information for the tezepelumab 70 mg Q4W and 280 mg Q2W groups separately and the tezepelumab total group, see Table 11.1-1 in the PATHWAY CSR (Module 5.3.5.1)

[b] FAS (for NAVIGATOR) and ITT (for PATHWAY) each include all subjects who were randomised and received any IP.

[c] Per-protocol population (PATHWAY) was defined as subjects who did not have significant protocol violations and received at least 80% of the intended doses of IP.

CSR, Clinical study report; FAS, Full analysis set; IP, Investigational product; ITT, Intent-to-treat; NA, Not applicable; Q2W, Every 2 weeks; 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表 14.1.10 及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書表 11.1-1

2.7.3.3.1.2.4 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における患者集団は、製造販売承認後にテゼペルマブの投与が予想されるコントロール不良な重症喘息の患者集団を代表するものであった。人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の投与群間で概ねバランスがとれていた（表 10、表 11、及び表 12）。

NAVIGATOR 試験では PATHWAY 試験と比較して黒人／アフリカ系アメリカ人及びアジア人の割合が高かったが、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の両試験ともに大部分の患者は白人及び女性であった。NAVIGATOR 試験において、年齢の平均値は 49.5 歳、FAS には青年期患

者 82 例（7.7%）が含まれていた。PATHWAY 試験において、年齢の平均値は 51.6 歳であった（表 10）。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における人口統計学的特性及びベースライン特性の全ての要約は、第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 10.4 項及び 10.5 項、並びに第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の 11.2 項を参照のこと。

表 10　　NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における人口統計学的特性及びベースライン特性（抜粋）

Characteristic	NAVIGATOR (Full Analysis Set)			PATHWAY (ITT Population)		
	Teze 210 mg Q4W N = 528	Placebo N = 531	Total N = 1059	Teze 210 mg Q4W N = 137	Placebo N = 138	Total[a] N = 550
Age (years)						
Mean (SD)	49.9 (16.3)	49.0 (15.9)	49.5 (16.1)	52.66 (12.67)	52.32 (11.71)	51.55 (12.25)
Age group (yrs) n (%)						
Adolescent (≥ 12 to < 18)	41 (7.8)	41 (7.7)	82 (7.7)	NA	NA	NA
Adult (≥ 18 to < 65)	391 (74.1)	416 (78.3)	807 (76.2)	114 (83.2)	118 (85.5)	471 (85.6)
Adult (≥ 65)	96 (18.2)	74 (13.9)	170 (16.1)	23 (16.8)	20 (14.5)	79 (14.4)
Sex n (%)						
Female	335 (63.4)	337 (63.5)	672 (63.5)	87 (63.5)	94 (68.1)	361 (65.6)
Male	193 (36.6)	194 (36.5)	387 (36.5)	50 (36.5)	44 (31.9)	189 (34.4)
Race n (%)						
White	332 (62.9)	327 (61.6)	659 (62.2)	128 (93.4)	123 (89.1)	504 (91.6)
Black or African American	30 (5.7)	31 (5.8)	61 (5.8)	3 (2.2)	6 (4.3)	19 (3.5)
Asian	146 (27.7)	149 (28.1)	295 (27.9)	5 (3.6)	6 (4.3)	19 (3.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	NA	NA	NA
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	NA	NA	NA
Other	19 (3.6)	23 (4.3)	42 (4.0)	0	2 (1.4)	4 (0.7)
Multiple categories	NA	NA	NA	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (0.7)
Ethnic group n (%)						
Hispanic or Latino	83 (15.7)	81 (15.3)	164 (15.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (0.7)
Not Hispanic or Latino	445 (84.3)	450 (84.7)	895 (84.5)	136 (99.3)	137 (99.3)	546 (99.3)
BMI (kg/m^2)						
Mean (SD)	28.69 (7.09)	28.30 (6.89)	28.49 (6.99)	28.50 (4.91)	28.45 (5.55)	28.20 (5.14)
BMI group (kg/m^2), n (%)						
< 18.5	11 (2.1)	11 (2.1)	22 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (0.5)

表 10　　NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における人口統計学的特性及びベースライン特性（抜粋）

Characteristic	NAVIGATOR (Full Analysis Set)			PATHWAY (ITT Population)		
	Teze 210 mg Q4W N = 528	Placebo N = 531	Total N = 1059	Teze 210 mg Q4W N = 137	Placebo N = 138	Total[a] N = 550
18.5 - < 25.0	157 (29.7)	179 (33.7)	336 (31.7)	39 (28.5)	43 (31.2)	172 (31.3)
25.0 - < 30.0	178 (33.7)	161 (30.3)	339 (32.0)	45 (32.8)	47 (34.1)	185 (33.6)
≥ 30.0	182 (34.5)	180 (33.9)	362 (34.2)	53 (38.7)	47 (34.1)	190 (34.5)

[a] The total column for PATHWAY includes all tezepelumab treatment groups (70 mg Q4W, 210 mg Q4W, and 280 mg Q2W, in addition to the placebo group). The information for the tezepelumab 70 mg Q4W and 280 mg Q2W groups separately and the tezepelumab total group are provided in the PATHWAY CSR, with the exception of the BMI subgroups, which are provided in Table A.4.1 of Appendix 2.7.3.6.

BMI, Body mass index; CSR, Clinical study report; ITT, Intent-to-treat; N, Number of subjects in treatment group; n, Number of subjects in evaluation; NA, Not applicable; NR, Not reported; Q4W, Every 4 weeks; SD, Standard deviation; Teze, Tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書表 14.1.11、表 14.1.20、第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書表 11.2-1、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.4.1

ベースラインの炎症関連バイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、通年性吸入アレルゲン特異的 IgE によって定義されるアレルギーの状態、及び血清総 IgE）において、幅広い喘息患者を代表するような様々なバイオマーカーの値を示す患者が、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験に組み入れられた。NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において、ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満の患者はそれぞれ 58.4%及び 51.3%であり、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%であった。また、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において、アレルギー陽性であった患者はそれぞれ 64.2%及び 46.2%であった。ベースラインの FeNO が 25 ppb 未満であった患者はそれぞれ 41.3%及び 54.7%であった。これらのバイオマーカーの値は、各試験のテゼペルマブ群及びプラセボ群間で概ねバランスがとれていた（表 11）。

NAVIGATOR 試験では、1 例を除いた全ての患者（99.9%）が無作為割付け前 12 カ月以内に 2 回以上の喘息増悪歴を有しており、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。また 2 回以上の喘息増悪歴を有する患者の割合は、各試験のテゼペルマブ群及びプラセボ群間でバランスがとれていた。肺機能の特性は、各試験の投与群間で同様であった。ベースラインにおける FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は、NAVIGATOR 試験で 62.7%及び PATHWAY 試験で 59.55%であった（表 11）。喘息患者の 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 試験では喘息症状スコア）に関連するその他のベースライン疾患特性は、両試験の投与群間でバランスがとれていた（表 11）。NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において、鼻茸の病歴を有していた患者は、それぞれ 15.6%及び 14.9%であり、各試験の投与群間でバランスがとれていた（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 10.5.6 項を参照）。

選択基準で規定されているとおり、全ての患者が中用量又は高用量 ICS 及び喘息長期管理薬を追加使用しており、ベースラインの喘息治療薬も NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の投与群間でバランスがとれていた（ICS 及び OCS の使用については表 12、喘息長期管理薬の追加使用については第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.1.15 及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 14.1_6.6 を参照）。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 75%及び PATHWAY 試験が 49%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。

NAVIGATOR 試験の青年期患者において、ベースラインの人口統計学的特性、肺機能特性、呼吸機能特性、疾患特性、及び維持療法としての喘息治療薬は、テゼペルマブ群及びプラセボ群間で概ねバランスがとれていたが、一部の特性に違いがみられた。血中好酸球数が 300 cells/μL 未満の患者は、テゼペルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 56.1%及び 34.1%であり、150 cells/μL 未満の患者はそれぞれ 19.5%及び 14.6%であった（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.1.21 を参照）。一部の特性において青年期患者と成人患者に違いがみられた。特に、青年期患者では 18 歳以上 65 歳未満の成人と比較して、中用量 ICS を使用していた患者の割合（それぞれ 57.3%及び 22.2%）及びアレルギー陽性（通年性吸入アレルゲン特異的 IgE によって定義される）の患者の割合（それぞれ 90.2%及び 65.8%）が高かった。

表 11　　NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験におけるベースライン疾患特性（抜粋）

		NAVIGATOR (Full Analysis Set)			PATHWAY (ITT Population)		
		Teze 210 mg Q4W N = 528	Placebo N = 531	Total N = 1059	Teze 210 mg Q4W N = 137	Placebo N = 138	Total[a] N = 550
Biomarker status							
Eosinophils (cells/μL)	Mean	326.74	353.39	340.10	365.0	380.4	370.5
	SD	293.33	488.40	403.15	350.9	328.0	353.0
Eosinophils group (cells/μL), n (%)	< 150	138 (26.1)	138 (26.0)	276 (26.1)	34 (24.8)	33 (23.9)	137 (24.9)
	≥ 150	390 (73.9)	393 (74.0)	783 (73.9)	103 (75.2)	105 (76.1)	413 (75.1)
	< 300	309 (58.5)	309 (58.2)	618 (58.4)	69 (50.4)	67 (48.6)	282 (51.3)
	≥ 300	219 (41.5)	222 (41.8)	441 (41.6)	68 (49.6)	71 (51.4)	268 (48.7)
FeNO group (ppb), n (%)	< 25	213 (40.8)	220 (41.7)	433 (41.3)	78 (56.9)	74 (53.6)	301 (54.7)
	≥ 25	309 (59.2)	307 (58.3)	616 (58.7)	57 (41.6)	63 (45.7)	241 (43.8)
Total IgE (IU/mL)	Mean	515.68	614.05	565.00	483.88	474.52	409.83
	SD	959.75	1159.49	1065.23	1402.46	1271.56	1086.87
	Median	194.85	196.70	195.60	135.40	148.15	133.75
IgE results for perennial aeroallergen[b], n (%)	Allergic	339 (64.2)	341 (64.2)	680 (64.2)	71 (51.8)	64 (46.4)	254 (46.2)
	Non-allergic	184 (34.8)	177 (33.3)	361 (34.1)	57 (41.6)	66 (47.8)	261 (47.5)
	Unknown	5 (0.9)	13 (2.4)	18 (1.7)	9 (6.6)	8 (5.8)	35 (6.4)
Asthma-related characteristics							
Duration of asthma (yrs)	Mean	22.25	22.43	22.34	17.84	15.56	16.85
	SD	16.49	15.75	16.12	13.24	11.57	12.09
Number of exacerbations in last 12 months, n (%)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (2.2)	3 (2.2)	10 (1.8)
	2	310 (58.7)	324 (61.0)	634 (59.9)	102 (74.5)	107 (77.5)	431 (78.4)
	>2	218 (41.3)	206 (38.8)	424 (40.0)	32 (23.4)	28 (20.3)	109 (19.8)

表 11　　NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験におけるベースライン疾患特性（抜粋）

		NAVIGATOR (Full Analysis Set)			PATHWAY (ITT Population)		
		Teze 210 mg Q4W N = 528	Placebo N = 531	Total N = 1059	Teze 210 mg Q4W N = 137	Placebo N = 138	Total[a] N = 550
Lung function							
Pre-BD FEV_1 (L)	Mean	1.830	1.851	1.841	1.828	1.823	NR
	SD	0.718	0.706	0.711	0.582	0.587	NR
Pre-BD FEV_1 (% PN)	Mean	62.8	62.7	62.7	58.98	59.96	59.55
	SD	18.0	18.0	18.0	12.50	13.53	12.88
Post-BD FEV_1 reversibility (%)	Mean	15.013	15.081	15.047	20.90	22.45	22.63
	SD	15.639	15.218	15.422	18.68	19.14	20.16
PROs/eDiary data							
Overall AQLQ(S)+12	Mean	3.87	3.90	3.89	4.20	4.09	4.14
	SD	1.02	1.00	1.01	0.91	0.87	0.91
Mean ACQ-6	Mean	2.82	2.79	2.81	2.70	2.66	2.68
	SD	0.81	0.82	0.81	0.80	0.69	0.75
Weekly Mean Daily ASD Score	Mean	1.39	1.39	1.39	NA	NA	NA
	SD	0.70	0.69	0.69	NA	NA	NA
Overall Asthma Symptom Score (ASMA diary)	Mean	NA	NA	NA	1.74	1.70	1.70
	SD	NA	NA	NA	0.57	0.59	0.59

[a] The total column for PATHWAY includes all tezepelumab treatment groups (70 mg Q4W, 210 mg Q4W, and 280 mg Q2W, in addition to the placebo group). Analysis set information for the tezepelumab 70 mg Q4W and 280 mg Q2W groups separately and the tezepelumab total group will be provided in the PATHWAY clinical study report.

[b] Allergic status in this table was defined in both studies by a positive serum IgE result specific to any perennial aeroallergen on the FEIA panel. This definition of allergic status was applied post-hoc for the PATHWAY study, in which the prespecified analysis was based on specific IgE for any allergen on the FEIA panel (results of the prespecified analyses are presented in the PATHWAY CSR).

ACQ-6, Asthma Control Questionnaire 6; AQLQ(S)+12, Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older; ASD, Asthma Symptom Diary ; ASMA, Assessing Symptoms of Moderate to Severe Asthma Diary; BD, Bronchodilator; FEIA, Fluorescent enzyme immunoassay; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; FEV_1, Forced expiratory volume in 1 second; IgE, Immunoglobulin E; ITT, Intent-to-treat; n, number of subjects; N, Number of subjects in treatment group; NA, Not applicable; NR, Not reported; PN, Predicted normal value; PROs, Patient-reported outcomes; Q2W, Every 2 weeks; Q4W, Every 4 weeks; SD, Standard deviation; Teze, Tezepelumab; yrs, Years.

Source：第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書表 14.1.20、表 14.1.22、表 14.1.25、表 14.1.27、第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書表 11.2.1-1、表 14.1-6.1.1、表 14.1_6.3、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.1.1

表 12　　NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験におけるベースラインの喘息関連治療薬

Treatment		NAVIGATOR (Full Analysis Set)			PATHWAY (ITT Population)		
		Teze 210 mg Q4W N = 528	Placebo N = 531	Total N = 1059	Teze 210 mg Q4W N = 137	Placebo N = 138	Total[a] N = 550
ICS, n (%)	Yes	528 (100.0)	531 (100.0)	1059 (100.0)	137 (100)	138 (100)	550 (100)
	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ICS dose group, n (%)	Low	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)	NA	NA	NA
	Medium	131 (24.8)	132 (24.9)	263 (24.8)	70 (51.1)	73 (52.9)	281 (51.1)
	High	397 (75.2)	398 (75.0)	795 (75.1)	67 (48.9)	65 (47.1)	269 (48.9)
LABA (in addition to ICS), n (%)	Yes	524 (99.2)	522 (98.3)	1019 (98.8)	137 (100)[b]	138 (100)[b]	550 (100)[b]
Of which is in fixed-dose combination with ICS, n (%)	Yes	512 (97.0)	513 (96.6)	1025 (96.8)	NR	NR	NR
OCS use, n (%)	Yes	49 (9.3)	51 (9.6)	100 (9.4)	9 (6.6)	14 (10.1)	51 (9.3)
	No	479 (90.7)	480 (90.4)	959 (90.6)	128 (93.4)	124 (89.9)	499 (90.7)

[a] The total column for PATHWAY includes all tezepelumab treatment groups (70 mg Q4W, 210 mg Q4W, and 280 mg Q2W, in addition to the placebo group). For analysis set information for the tezepelumab 70 mg Q4W and 280 mg Q4W groups separately and the tezepelumab total group (see Table 11.1-1 in the PATHWAY CSR [Module 5.3.5.1]).

[b] Based on inclusion criterion 6 in PATHWAY, subjects were required to be on ICS/LABA for ≥ 6 months prior to randomisation. Although the number (%) of subjects taking ICS/LABA at baseline was not summarised programmatically for PATHWAY, it was confirmed that all subjects were taking ICS/LABA at baseline through evaluation of subject listings of inclusion/exclusion criteria, protocol deviations, and baseline ICS use in the study.

ICS, Inhaled corticosteroids; ITT, Intent-to-treat; LABA, Long-acting β_2 agonist; N, Number of subjects in treatment group; n, Number of subjects in evaluation; NA, Not applicable; NR, Not reported; OCS, Oral corticosteroids; Q2W, Every 2 weeks; 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表 14.1.15 及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書表 11.2.1-1、表 11.2.4-1、表 14.1_6.1.1、表 14.1_6.4、表 14.1_6.5

2.7.3.3.1.2.5 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における治験薬の投薬遵守状況

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において、実施医療機関の医療従事者が治験薬（テゼペルマブ及びプラセボ）を投与するとともに、投薬状況を管理した。NAVIGATOR 試験において、治験薬の投薬遵守率の平均値は高く、投与群間で同様であった（テゼペルマブ群 99.1%、プラセボ群 98.7%）。更に、計画した 13 回全ての治験薬が、テゼペルマブ群 83.0%及びプラセボ群 76.1%で投与された。COVID-19 パンデミックにより（COVID-19 の感染によるものではない）、5 例（0.5%）が連続した 2 回以上治験薬の投与を受けなかった。詳細は第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 10.8 項を参照のこと。PATHWAY 試験において、計画した 26 回全ての治験薬が、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 70.1%及びプラセボ群 69.6%で投与された（第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 14.3.1-1.1 を参照）。PATHWAY 試験では全体の治験薬の投薬遵守率の平均値は報告されていない。

更に、両試験において、eDiary を使用して喘息の基礎治療薬の使用に関する遵守状況をモニタリングし、症状を追跡するための他の指標とともに薬剤の使用量を追跡した。eDiary のデータが欠測している日は、不遵守として取り扱った。NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において、喘息の基礎治療薬の使用に関する遵守率は高く、テゼペルマブ群及びプラセボ群で同様であった（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 10.8 項及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 14.2_4.1 を参照）。

2.7.3.3.1.3 OCS 依存性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験：SOURCE 試験

2.7.3.3.1.3.1 SOURCE 試験における患者の内訳

SOURCE 試験における患者の内訳の概要は第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.1.1 を参照のこと。全体として、患者の内訳はテゼペルマブ群及びプラセボ群で同様であった。テゼペルマブ群又はプラセボ群のいずれかに 150 例が無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた。そのうち、135 例（90.0%）が計画どおりに治験薬の投与及び試験を完了した（テゼペルマブ群 86.5%、プラセボ群 93.4%）。治験薬の投与中止及び試験の中止に至った理由は、「患者による同意撤回」が最も多かった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（テゼペルマブ群 1 例、プラセボ群 2 例）で認められたものの、3 例全例が試験を完了した。COVID-19 パンデミックにより治験薬の投与中止又は試験の中止に至った患者はいなかった。

2.7.3.3.1.3.2 SOURCE 試験における治験実施計画書からの逸脱

SOURCE 試験において、治験実施計画書からの重要な逸脱は、テゼペルマブ群（23.0%）及びプラセボ群（23.7%）で同様であった。COVID-19 関連を含め、有効性の評価又は解釈に影響を与える治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。詳細は、第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.2 項を参照のこと。

2.7.3.3.1.3.3 SOURCE 試験における解析対象集団

SOURCE 試験において、投与群に無作為割付けされた患者と定義した FAS を用いて、有効性の解析を実施した。つまり、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患者（150 例）を FAS とした。詳細は、第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.1.9 を参照のこと。

2.7.3.3.1.3.4 SOURCE 試験における人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

SOURCE 試験における患者集団は、維持療法としての OCS を毎日使用している重症喘息の成人患者集団を代表するものであった。大部分の患者は白人（84.0%）及び女性（62.7%）であり、

年齢の平均値は 53.4 歳であった。人口統計学的特性は、投与群間で概ねバランスがとれていた（表 13）。

表 13　　SOURCE 試験における人口統計学的特性（FAS）

Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N = 74)	Placebo (N = 76)	Total (N = 150)
Age (years)			
Mean	53.5	53.4	53.4
SD	12.1	11.9	12.0
Age group (years) n (%)			
Adult (≥ 18 to < 65)	58 (78.4)	62 (81.6)	120 (80.0)
Adult (≥ 65)	16 (21.6)	14 (18.4)	30 (20.0)
Sex n (%)			
Male	25 (33.8)	31 (40.8)	56 (37.3)
Female	49 (66.2)	45 (59.2)	94 (62.7)
Race (n, %)			
White	62 (83.8)	64 (84.2)	126 (84.0)
Black or African American	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
Asian	11 (14.9)	11 (14.5)	22 (14.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.7)
Ethnic group n (%)			
Hispanic or Latino	10 (13.5)	14 (18.4)	24 (16.0)
Not Hispanic or Latino	64 (86.5)	62 (81.6)	126 (84.0)
BMI category, kg/m^2 (%)			
< 18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18.5 - < 25.0	20 (27.0)	23 (30.3)	43 (28.7)
25.0 - < 30.0	23 (31.1)	24 (31.6)	47 (31.3)
≥ 30.0	31 (41.9)	29 (38.2)	60 (40.0)

BMI, Body mass index; N, Number of subjects in treatment group; n, Number of subjects in analysis; Q4W, Every 4 weeks; SD, Standard deviation; Teze, Tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書表 14.1.10、表 14.1.17

ベースラインにおける疾患特性は、一部にわずかな投与群間の不均衡がみられたものの、概ね投与群間でバランスがとれていた（表 14）。FEV_1 可逆性の平均値はテゼペルマブ群がプラセボ群よりわずかに高かったが（それぞれ 16.495%及び 13.918%）、FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値はそれぞれ 54.3%及び 53.3%であり、肺機能特性は投与群間で概ねバランスがとれていた。組入れ時の目標どおり、血中好酸球数が 300 cell/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、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）にかかわらず試験に組み入れられた。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。

表 14　SOURCE 試験におけるベースライン疾患特性（FAS）

Subject characteristic		Teze 210 mg Q4W (N = 74)	Placebo (N = 76)	Total (N = 150)
Biomarker status				
Eosinophils (cells/μL)	Mean (SD)	253.24 (203.12)	231.84 (153.81)	242.40 (179.55)
Eosinophils group (cells/μL), n (%)	< 150	27 (36.5)	24 (31.6)	51 (34.0)
	≥ 150	47 (63.5)	52 (68.4)	99 (66.0)
Eosinophils group (cells/μL), n (%)	< 300	46 (62.2)	52 (68.4)	98 (65.3)
	≥ 300	28 (37.8)	24 (31.6)	52 (34.7)
FeNO group (ppb), n (%)	< 25	32 (47.1)	26 (37.7)	58 (42.3)
	≥ 25	36 (52.9)	43 (62.3)	79 (57.7)
Total IgE (IU/mL)	Mean (SD)	298.71 (576.28)	300.89 (521.39)	299.82 (547.10)
Perennial-specific IgE status (FEIA), n (%)	Allergic	25 (33.8)	34 (44.7)	59 (39.3)
	Non-allergic	44 (59.5)	39 (51.3)	83 (55.3)
	Unknown	5 (6.8)	3 (3.9)	8 (5.3)
Asthma-related characteristics				
Number of exacerbations in last 12 months, n (%)	1	34 (45.9)	30 (39.5)	64 (42.7)
	2	27 (36.5)	25 (32.9)	52 (34.7)
	3	8 (10.8)	16 (21.1)	24 (16.0)
	4	2 (2.7)	4 (5.3)	6 (4.0)
	5	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)
	7	1 (1.4)	0	1 (0.7)
	15	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Lung function				
pre-BD FEV_1 (L)	Mean (SD)	1.556 (0.504)	1.593 (0.637)	1.575 (0.573)
Pre-BD FEV_1 (% PN)	Mean (SD)	54.3 (18.1)	53.3 (18.4)	53.8 (18.2)
FEV_1 reversibility (%)	Mean (SD)	16.495 (14.896)	13.918 (14.630)	15.189 (14.769)
OCS use				
Daily OCS dose at baseline (mg), n (%)	≤ 10	57 (77.0)	56 (73.7)	113 (75.3)
	> 10	17 (23.0)	20 (26.3)	37 (24.7)
Asthma Control				
ACQ-6 score at baseline	Mean (SD)	2.48 (1.07)	2.46 (1.03)	2.47 (1.05)

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation. Derivation of daily OCS dose includes a therapy reason of “Asthma maintenance dose”, “Titration, due to asthma” and “Other: AI”.

ACQ-6, Asthma Control Questionnaire 6; BD, Bronchodilator; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; FEV_1, Forced expiratory volume in one second; IgE; Immunoglobulin E; OCS, Oral Corticosteroids (Prednisone or Prednisolone); AI, Adrenal Insufficiency; Teze, Tezepelumab; Q4W, Every 4 weeks; N, Number of subjects in treatment group; n, Number of subjects in analysis; PN, Predicted normal value; SD, Standard deviation; FEIA, Fluorescent enzyme immunoassay.

Source：第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書表 14.1.17、表 14.1.18、表 14.1.20 及び root/cdar/d518/d5180c00009/ar/csr/restricted_iemt/dev/program/tzp162_S_manuscript.sas (tzp162_S_manuscript.rtf) - Run on 02MAR2021-17:02 (for baseline ACQ-6 score)

選択基準で規定されているとおり、1 例を除く全ての患者が、組入れ時に高用量 ICS と LABA の併用（長期喘息管理薬の追加は可能）を使用しており、全例が 1 日投与量として 7.5～30 mg のプレドニゾロンに相当する OCS を使用していた（1 例は中用量 ICS を使用していたため、治験実施計画書からの逸脱として取り扱った）（表 15）。しかしながら、追加の長期喘息管理薬として LAMA 及び LTRA を使用している患者は、テゼペルマブ群と比較してプラセボ群で多かった。

表 15　　Visit 1 における喘息関連治療薬（FAS）

Treatments		Teze 210 mg Q4W (N = 74)	Placebo (N = 76)	Total (N = 150)
ICS n (%)	Yes	74 (100)	76 (100)	150 (100)
	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ICS dose group n (%)	Low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Medium	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
	High	73 (98.6)	76 (100)	149 (99.3)
OCS n (%)	Yes	74 (100)	76 (100)	150 (100)
	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LABA n (%)		74 (100)	76 (100)	150 (100)
	of which in fixed dose combination with ICS	70 (94.6)	71 (93.4)	141 (94.0)
Additional maintenance treatments (in addition to ICS and OCS and LABA)	LAMA	34 (45.9)	39 (51.3)	73 (48.7)
	of which in fixed dose combination with LABA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	of which in fixed dose combination with LABA+ICS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	LTRA	30 (40.5)	36 (47.4)	66 (44.0)
	Xanthine derivatives	16 (21.6)	17 (22.4)	33 (22.0)
	Cromoglicic acid	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ICS dose was as defined in the SOURCE CSP Appendix F (in SOURCE CSR Appendix 16.1.1).

Percentages are calculated using the number of subjects in the treatment group as the denominator.

CSP, Clinical study protocol; CSR, Clinical study report; ICS, Inhaled corticosteroids; LABA, Long-acting β_2-agonist. LAMA, Long-Acting Muscarinic Antagonists; LTRA, Leukotriene receptor antagonists; N, Number of subjects in treatment group; n, Number of subjects in analysis; OCS, Oral corticosteroids; 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 14.1.12

2.7.3.3.1.3.5 SOURCE 試験における治験薬の投薬遵守状況

SOURCE 試験において、治験薬の投薬遵守率の平均値は高く、投与群間で同様であった（テゼペルマブ群 96.3%、プラセボ群 97.1%）。更に、計画した 12 回全ての治験薬が、テゼペルマブ群 70.3%及びプラセボ群 73.7%で投与された。OCS の投薬遵守率及びその他の喘息の基礎治療薬の

遵守率の平均値は高く、投与群間で同様であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.5.2 項を参照）。COVID-19 パンデミックにより治験薬が投与されなかった患者は、1 回が 6 例（テゼペルマブ群 1 例、プラセボ群 5 例）、及び 2 回が 2 例（各群 1 例）であったが、2 回連続で治験薬が投与されなかった患者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.5.2 項を参照）。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

本概要の 2.7.3.3.2.2 項において、喘息増悪、肺機能、HRQoL、喘息コントロール、及び喘息症状に関する主要評価項目、主な副次的評価項目（NAVIGATOR 試験のみ）、並びに一部の副次的及び探索的評価項目の結果を、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験で比較した。SOURCE 試験の結果は、これらの評価項目を補足するものである。PATH-HOME 試験及び CASCADE 試験における喘息増悪、肺機能、及び／又は喘息コントロールに関する有効性の評価項目は、各試験の試験概要に示す（2.7.3.2.2.4 項及び 2.7.3.2.2.5 項）。

SOURCE 試験のテゼペルマブの OCS の減量効果に関する評価項目の結果は、2.7.3.3.2.3 項に記載している。

2.7.3.3.2.1　主要な有効性の結果の概要

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。

各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て 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、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（表 16）。

ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満（表 16）及び 300 cells/μL 以上（図 4 及び図 5）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 の低下が両試験で認められた。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 $p < 0.001$）（表 16）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。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 AAER が NAVIGATOR 試験は 39%（AAER 比：0.61、95% CI：0.42, 0.88）及び PATHWAY 試験は 83%（AAER 比：0.17、95% CI：0.05, 0.64）低下し、臨床的に意義のある低下が認められた（図 4 及び図 5）。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における主要評価項目を補足する解析では、テゼペルマブ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（表 18）。テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、入院を伴う喘息増悪率がそれぞれ 85%及び 86%低下した。

AAER の改善に加え、副次的評価項目である肺機能（FEV_1）、HRQoL（AQLQ(S)+12）、喘息コントロール（ACQ-6）、及び喘息症状（ASD、NAVIGATOR 試験のみ）でも、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の全体集団において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、ベースラインからの臨床的に意義のある改善が認められた。これらの改善は、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（表 19）。

NAVIGATOR 試験で無作為割付けされた青年期患者 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（2.7.3.3.3.1.1 項を参照）。

SOURCE 試験における高用量 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）であったが、統計学的に有意ではなかった（2.7.3.3.2.3.1 項を参照）。

SOURCE 試験において、主要評価項目である OCS の減量は達成されなかったが、臨床的に意義のある AAER の低下が認められ（テゼペルマブ群をプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった）、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、肺機能、喘息コントロール、HRQoL、及び喘息症状の臨床的に意義のある改善が認められた（2.7.3.3.2.2 項を参照）。

2.7.3.3.2.2 重症喘息患者を対象とした試験の有効性の結果

2.7.3.3.2.2.1 年間喘息増悪率

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。

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 16）。

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 16）、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 2.7.3.3.2.2.2 項に記載している。

表 16　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

Variable	NAVIGATOR (Full analysis set)					PATHWAY (ITT population)				
		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.

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.

A rate ratio less than 1 favours tezepelumab.

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

主要評価項目の感度分析

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のいずれにおいても、主要評価項目の結果は感度分析によって裏付けられた。NAVIGATOR 試験では、複数の代入法を用いて潜在的な仮定からの逸脱を評価し、tipping point analysis では、試験中止後のプラセボの改善度／テゼペルマブの悪化度を評価した。感度分析の結果から、欠測データによる結果の信頼性への影響は認められなかった。更に、tipping point analysis の結果から、検討した全ての仮定において、テゼペルマブの治療効果は統計学的に有意であった（$p < 0.01$）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.2.9、表 14.2.2.10、及び表 14.2.2.11 を参照）。PATHWAY 試験における PP 集団に基づくポアソン回帰モデルを用いて実施した感度分析の結果は、ITT 集団における結果と一貫性があった（第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 14.2_1.2.2、表 14.2_1.3.1、及び表 14.2_1.3.3 を参照）。

テゼペルマブの用量別主要評価項目の解析（PATHWAY 試験）

PATHWAY 試験の主要評価項目である 52 週間の AAER をテゼペルマブの用量別に示す（表 17）。テゼペルマブ 70 mg Q4W 群、210 mg Q4W 群、及び 280 mg Q2W 群において、プラセボ群と比較して AAER がそれぞれ 62%、71%、及び 66%低下し、統計学的に有意な低下が認められた（$p < 0.001$）。

表 17　テゼペルマブの用量別投与 52 週間の AAER の要約（PATHWAY 試験の ITT 集団）

Parameters	Placebo N = 138	Tezepelumab		
		70 mg Q4W N = 138	210 mg Q4W N = 137	280 mg Q2W N = 137
Rate[a]	0.72	0.27	0.20	0.23
95% CI of rate[a]	(0.59, 0.88)	(0.19, 0.38)	(0.13, 0.30)	(0.16, 0.34)
Rate ratio[b]		0.38	0.29	0.34
95% CI of rate ratio[b]		(0.23, 0.63)	(0.16, 0.51)	(0.20, 0.58)
p-value		< 0.001	< 0.001	< 0.001

[a] Rate = total number of asthma exacerbations in each group/total person-year follow-up in each group; 95% CI for rate was based on the exact 95% Poisson CI.

[b] Rate ratio, and 95% CI for rate ratio were estimated from negative binomial regression with treatment group, and the stratification factors - baseline blood eosinophil count (≥ or < 250 cells/μL) and baseline ICS dose level (medium or high) as the covariates.

[c] Nominal p-value was from the negative binomial regression based on pairwise comparisons against the placebo group.

CI, Confidence interval; ICS, Inhaled corticosteroids; ITT, Intent-to-treat; Q2W, Every 2 weeks; Q4W, Every 4 weeks.

Source：第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書表 11.4.1-1

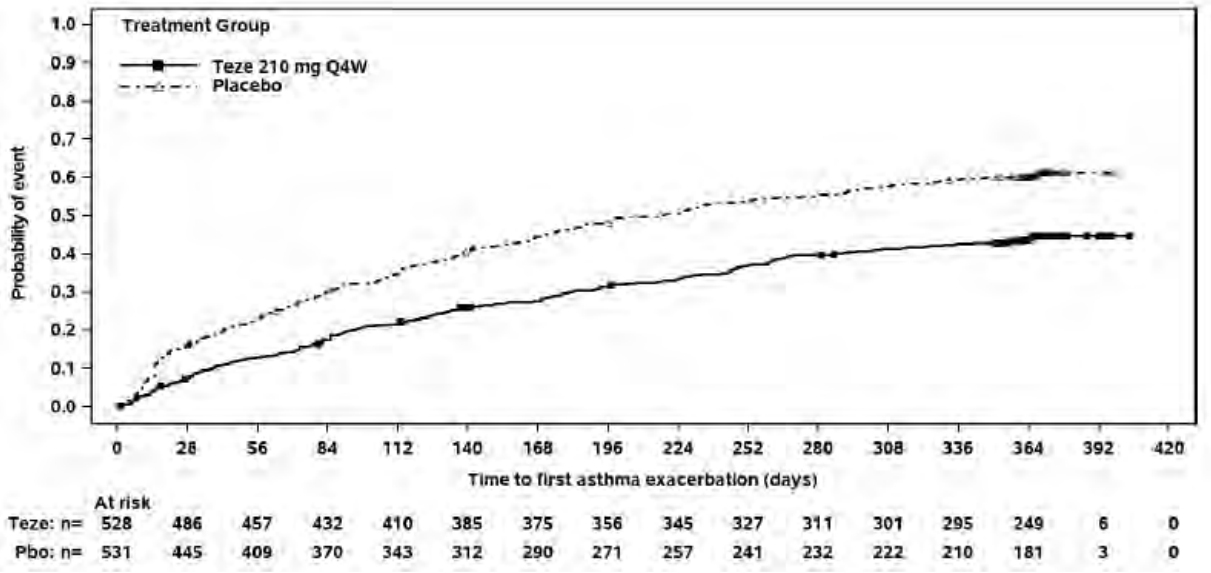
主要評価項目である喘息増悪と関連する副次的評価項目

最初の喘息増悪までの期間

NAVIGATOR 試験（HR：0.59［95% CI：0.50, 0.70］）及び PATHWAY 試験（HR：0.45［95% CI：0.26, 0.75］）のいずれにおいても、テゼペルマブ群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（図 2 及び図 3）。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においても、同様の結果が認められた（HR：0.68［95% CI：0.55, 0.85］）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の図 14.2.2.8 を参

照）。NAVIGATOR 試験の結果は PATHWAY 試験の結果と同様であることを確認した。両試験において、Kaplan-Meier 曲線が早期に乖離した。SOURCE 試験における最初の喘息増悪までの期間の解析は、第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 11.1.2.2 項を参照のこと。

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）



Time to first exacerbation is calculated as date of first asthma exacerbation - date of randomisation + 1.

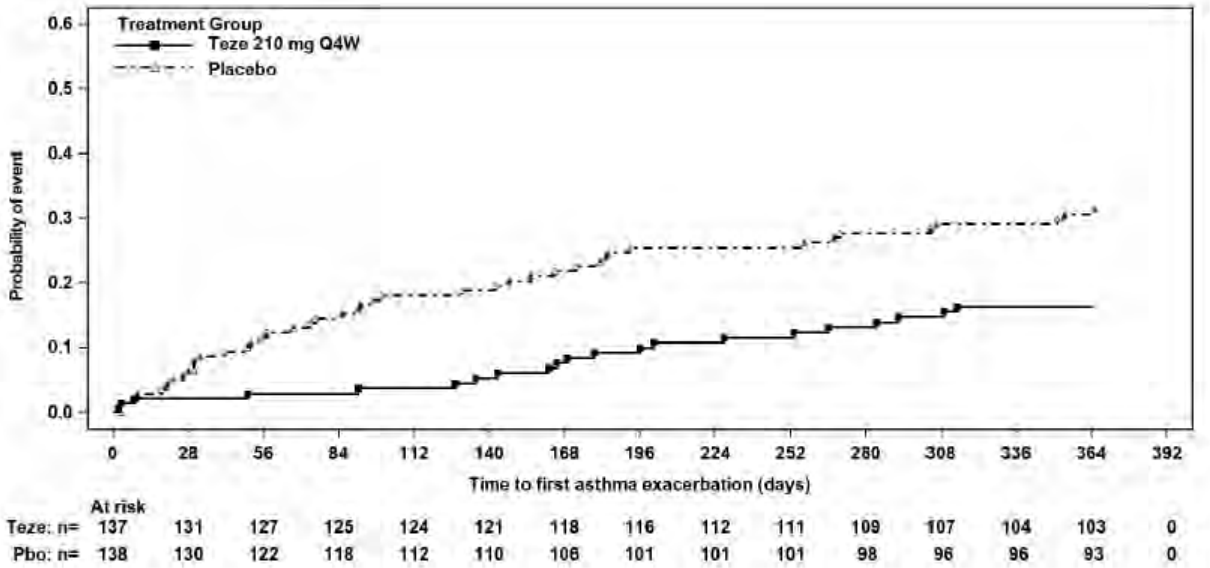
Subjects with no observed event (asthma exacerbation) are censored at the end of the time at risk. Time during an exacerbation and the 7 days following an exacerbation in which a new exacerbation cannot occur, are not included in the calculation of time at risk for exacerbation. Censoring symbols indicate time when a subject completed planned treatment or withdrew from study during planned treatment without an asthma exacerbation.

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）



Hazard ratios, 95% CIs for Hazard ratios, and p-values are estimated using a Cox regression model with treatment, baseline local blood eosinophils (≥ or < 250 cells/μL), and baseline ICS dose level (medium or high) as covariates. A hazard ratio of less than 1 favours tezepelumab. Time to first asthma exacerbation is calculated as start date of first asthma exacerbation - date of first dose + 1. Subjects with no observed event (asthma exacerbation) were censored on the data of last exacerbation assessment.

CI, Confidence interval; ICS, Inhaled corticosteroids; ITT, Intent-to-treat; 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

喘息増悪を経験しなかった患者の割合

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の全体集団において、52 週間で喘息増悪を経験しなかった患者の割合は、テゼペルマブ群がプラセボ群と比較して高かった（NAVIGATOR 試験：テゼペルマブ群 54.2%、プラセボ群 38.6%、OR：1.93［95% CI：1.51, 2.47］、PATHWAY 試験：テゼペルマブ群 75.2%、プラセボ群 67.4%、OR：1.49［95% CI：0.87, 2.52］）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の図 14.2.2.12、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の表 A.1.3 を参照）。

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が、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ではプラセボ群と比較して数値上高かった（テゼペルマブ群 47.3%、プラセボ群 34.2%、OR：1.68［95% CI：0.85, 3.31］）（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.2.2.10 を参照）。

ER 受診又は入院を伴う AAER

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、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。NAVIGATOR 試験では、テゼペルマブ群 4.7%、プラセボ群 12.2%の患者に 1 回以上の ER 受診又は入院を伴う喘息増悪がみられた。これは、テゼペルマブ群で 0.06（95% CI：0.04, 0.09）、プラセボ群で 0.28（95% CI：0.20, 0.39）の AAER に相当し、テゼペルマブ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 79%低下した（名目上の $p < 0.001$）。PATHWAY 試験では、ER 受診又は入院を伴う AAER はテゼペルマブ群で 0.03（95% CI：0.01, 0.08）、プラセボ群で 0.18（95%

CI：0.12, 0.27）であり、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して 85%低下した（名目上の p = 0.005）（表 18）。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のいずれにおいても、入院を伴う喘息増悪率は、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して低下した（それぞれ 85%及び 86%）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.2.16 及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 11.4.1.2-2 を参照）。

表 18　52 週間の ER 受診又は入院を伴う AAER（NAVIGATOR 試験の FAS 及び PATHWAY 試験の ITT 集団）

			Annual exacerbation rate		Rate ratio		
	No. of events	Total time at risk (yrs)	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	Nominal p-value
NAVIGATOR							
Teze 210 mg Q4W (N = 528)	30	520.9	0.06	(0.04, 0.09)	0.21	(0.12, 0.37)	< 0.001
Placebo (N = 531)	115	514.8	0.28	(0.20, 0.39)			
PATHWAY							
Teze 210 mg Q4W (N =137)	NA	NA	0.03	(0.01, 0.08)	0.15	(0.04, 0.58)	0.005
Placebo (N =138)	NA	NA	0.18	(0.12, 0.27)			

NAVIGATOR: The overdispersion parameter is estimated to be 7.48. A rate ratio less than 1 favours tezepelumab. Model: a negative binomial regression analysis with treatment, region, age group, and history of exacerbations as covariates. The logarithm of the time at risk is used as an offset variable. Annual exacerbation rates displayed are estimated marginal rates from the model. Absolute difference is the difference between the marginal rates. CIs for annual exacerbation rates and absolute differences are estimated via the delta method.

PATHWAY: Rate = total number of asthma exacerbations in each group/total person-year follow-up in each group; 95% CI for rate is based on the exact 95% Poisson method. Rate ratio and 95% CI for rate ratio are estimated from the negative binomial regression with treatment group, baseline local blood eosinophil count (≥ or <250 cells/μL), and baseline ICS dose level (medium or high) as covariates. The p-value is from the negative binomial regression based on pairwise comparison against the placebo group.

CI, Confidence interval; ER, Emergency room; ICS, Inhaled corticosteroids; ITT, Intent-to-treat; N, Number of subjects in treatment group; NA, Not available; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab; yrs, Years.

Source：第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書表 14.2.2.15、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.1.2.1

2.7.3.3.2.2.2 ベースラインのバイオマーカーの値別の喘息増悪率（NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験）

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）。

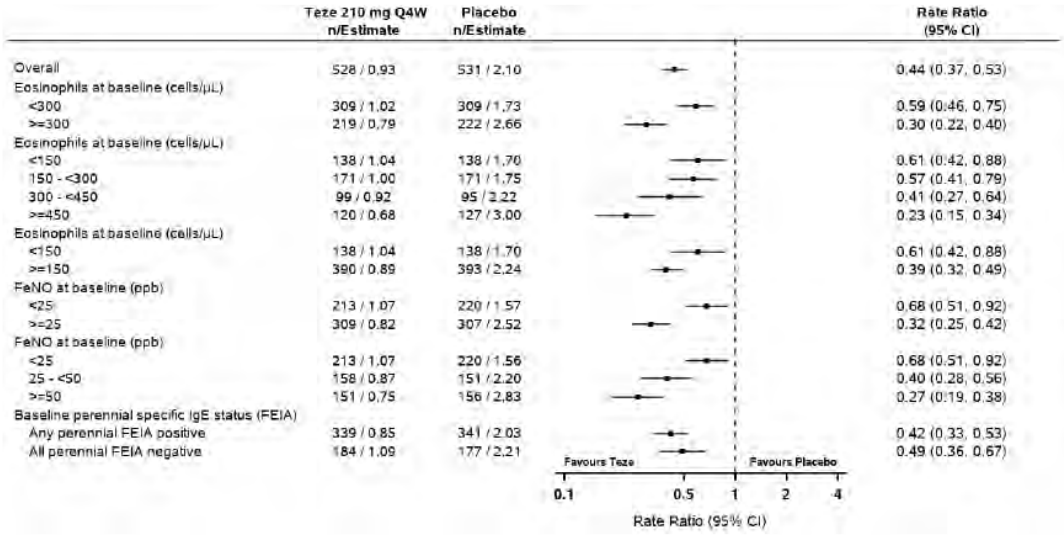
ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満の患者において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、NAVIGATOR 試験で AAER が 41%低下し（AAER 比：0.59［95% CI：0.46, 0.75］、p < 0.001）、PATHWAY 試験で AAER が 81%低下した（AAER 比：0.19［95% CI：0.08, 0.46］、名目上の p < 0.001）（図 4、図 5、及び表 16）。ベースラインの血中好酸球数が

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）。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%低下した（AAER 比：0.17［95% CI：0.05, 0.64］）（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）。フォレストプロットには示していないが、NAVIGATOR 試験では、四分位数によるカテゴリー別で評価すると、血清 IgE 値にかかわらず、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、AAER が低下した（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の図 14.2.2.3 を参照）。

NAVIGATOR 試験では、プラセボ群において好酸球数及び FeNO 値が増加するとともに喘息増悪率が増した。また、テゼペルマブ群では、好酸球数及び FeNO 値が増加するとともに、テゼペルマブの治療効果が増大する傾向を示した。PATHWAY 試験では、ベースラインの血中好酸球数に関するサブグループ間で同程度の治療効果が認められた。

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）



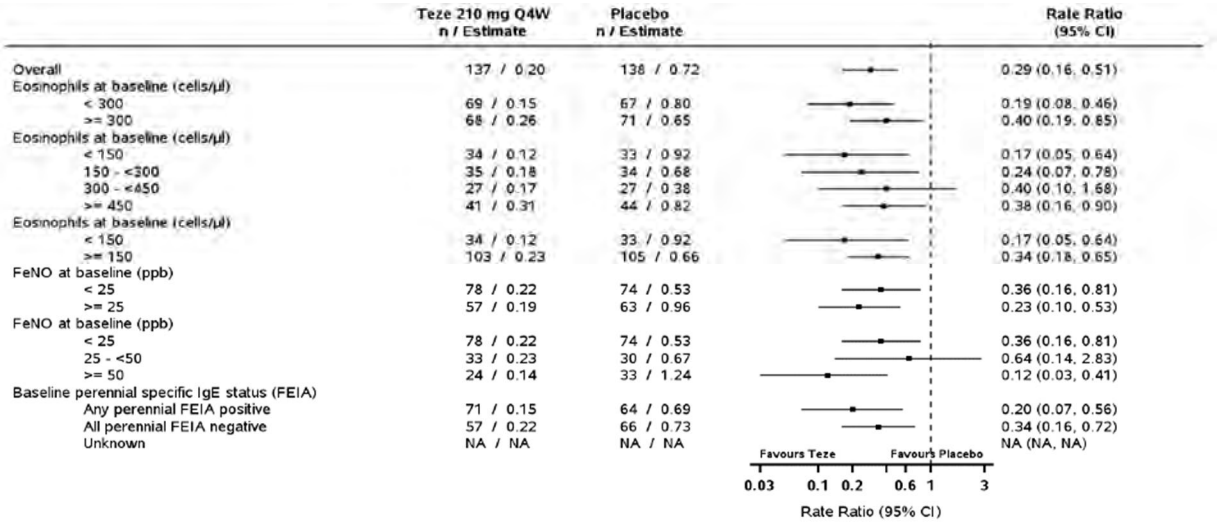
Rate ratio is displayed on the log scale. Dotted line represents no treatment difference. Model including subgroups is a negative binomial regression analysis with treatment, region, age, history of exacerbations, subgroup (if not already included), and treatment * subgroup as covariates. Time at risk is used as an offset variable in the model to adjust for subject's having different exposure times during which the events occur.

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; IP, Investigational product; FEIA, Fluorescence enzyme immunoassay; 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. Rate ratio and 95% CI for rate ratio are estimated 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. Any subgroups level that has < 10 subjects in one or both treatment groups is presented as NA. Dotted line represents no treatment difference. PATHWAY subgroup analysis of AAER was conducted post-hoc to align with NAVIGATOR subgroups. The conclusions remain unchanged from the protocol-specified subgroup analyses.

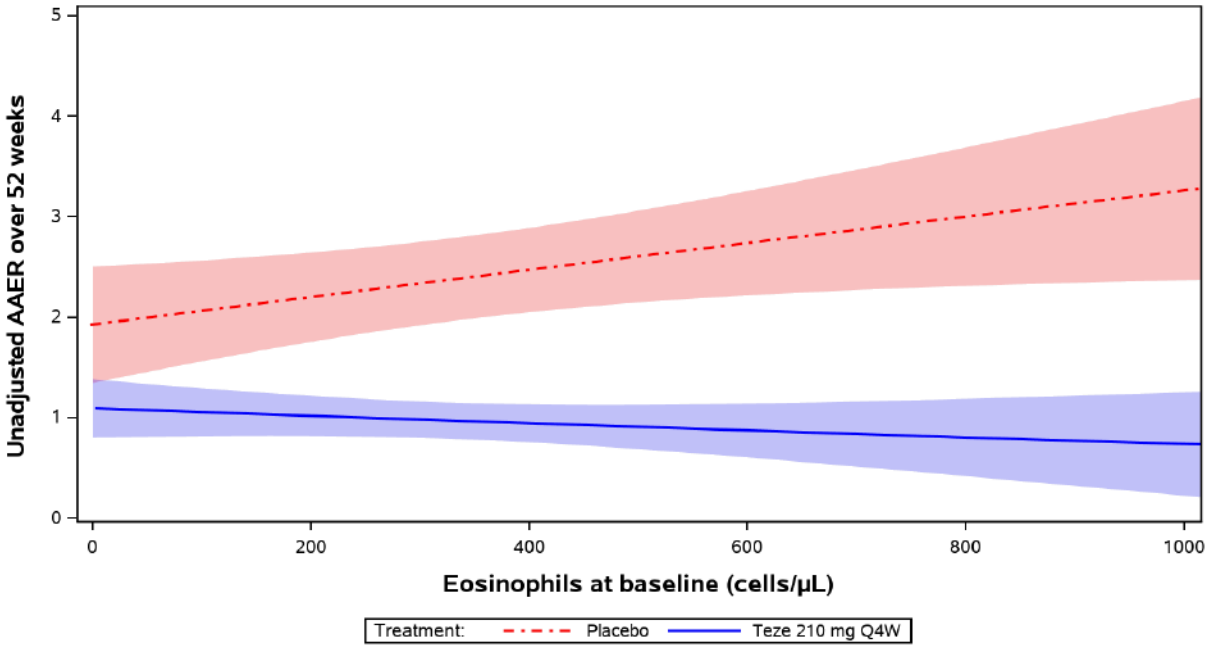
Allergic/non-allergic status is defined by perennial aeroallergen-specific IgE.

AAER, Annualised asthma exacerbation rate; CI, Confidence interval; FEIA, Fluorescence enzyme immunoassay; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; ICS, Inhaled corticosteroids; IgE, Immunoglobulin E; ITT, Intent-to-treat; n, number of subjects in analysis; NA, Not available; 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。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て、AAER が低下した（図 6 及び図 7）。前述のとおり、NAVIGATOR 試験において、プラセボ群ではベースラインの血中好酸球数及び FeNO 値が増加するとともに AAER が増加し、これらのバイオマーカーの値が増加するとともにテゼペルマブの治療効果が増大する傾向を示した。PATHWAY 試験では、ベースラインの血中好酸球数の連続変数全体で同程度の治療効果が認められた。両試験において、ベースラインの血清総 IgE 値の連続変数全体で概ね一貫した AAER 及び治療効果が認められた。

図 6　　ベースラインのバイオマーカーの値別の 52 週間の AAER（95% CI）の LOESS プロット、予定された投与期間（NAVIGATOR 試験の FAS）



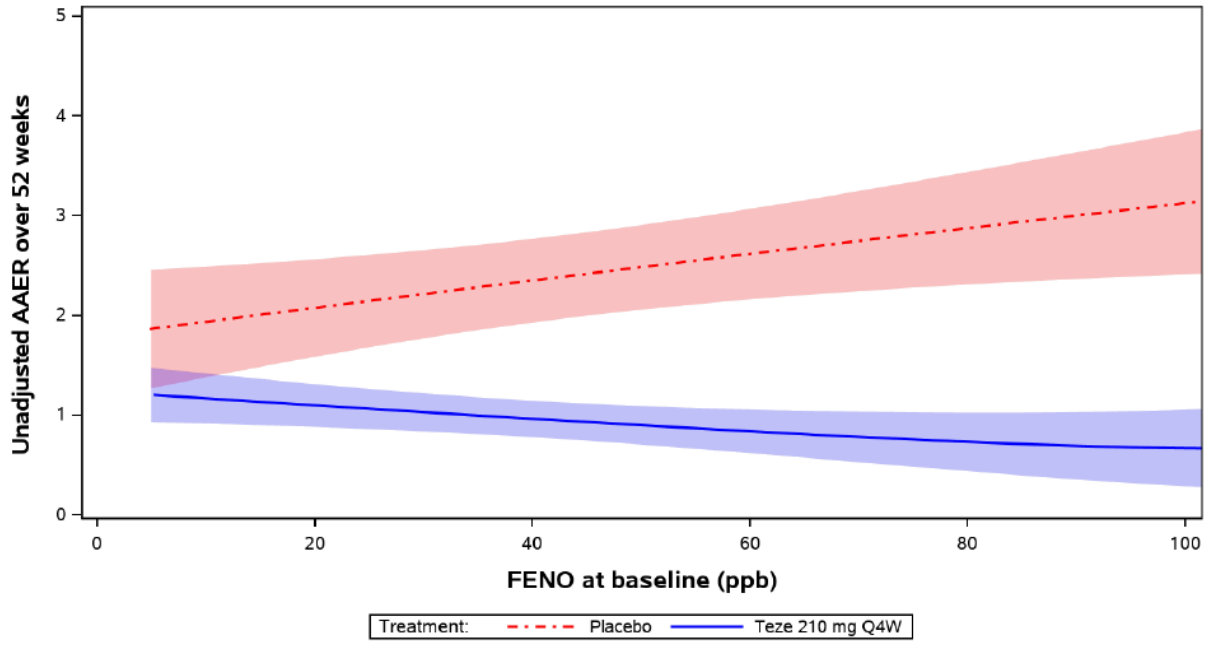
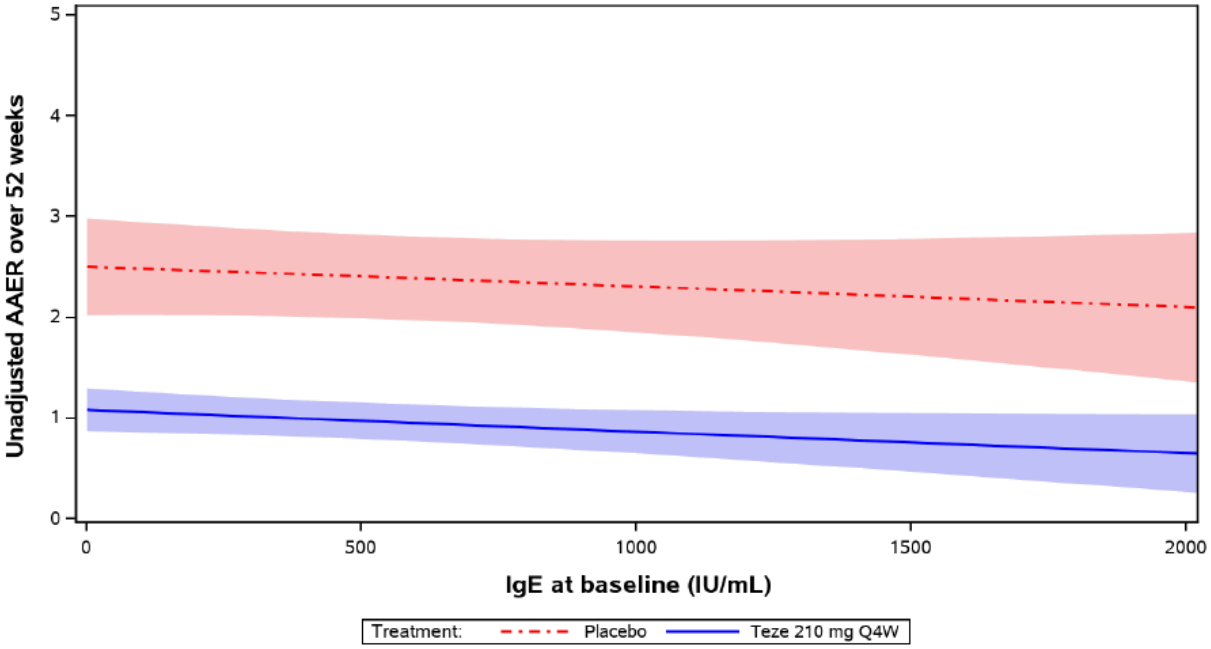


図 6　　ベースラインのバイオマーカーの値別の 52 週間の AAER（95% CI）の LOESS プロット、予定された投与期間（NAVIGATOR 試験の FAS）



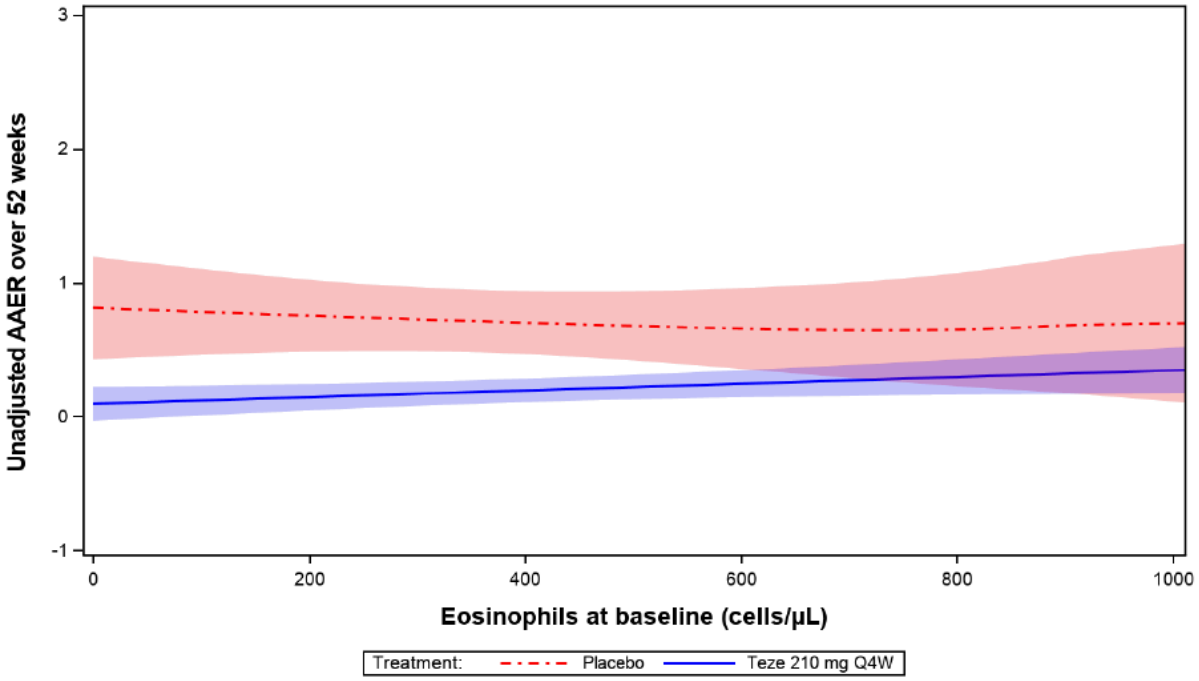
LOESS regression is fitted for each treatment group separately. The bands on the curves are 95% confidence intervals.

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).

AAER, Annual asthma exacerbation rate; CIs, Confidence intervals; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; IgE, Immunoglobulin E; IP, Investigational product; LOESS, Locally weighted regression and smoothing scatterplots; 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 14.2.2.6

図 7　　ベースラインのバイオマーカーの値別の 52 週間の AAER（95% CI）の LOESS プロット、予定された投与期間（PATHWAY 試験の ITT 集団）



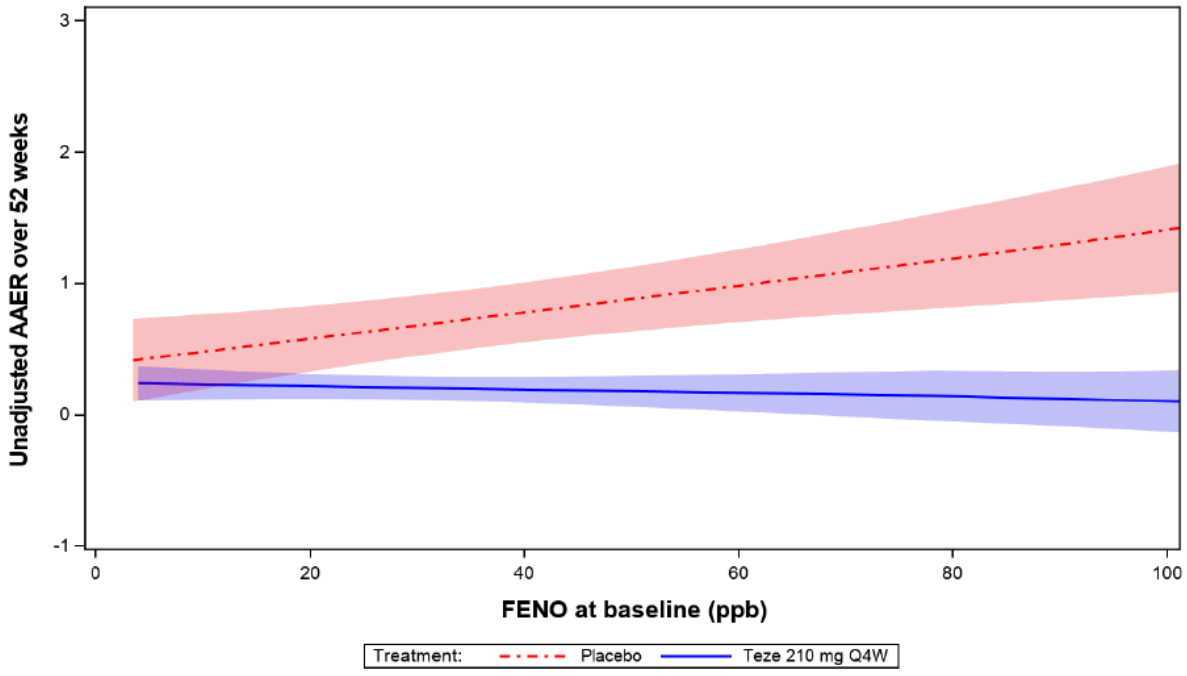
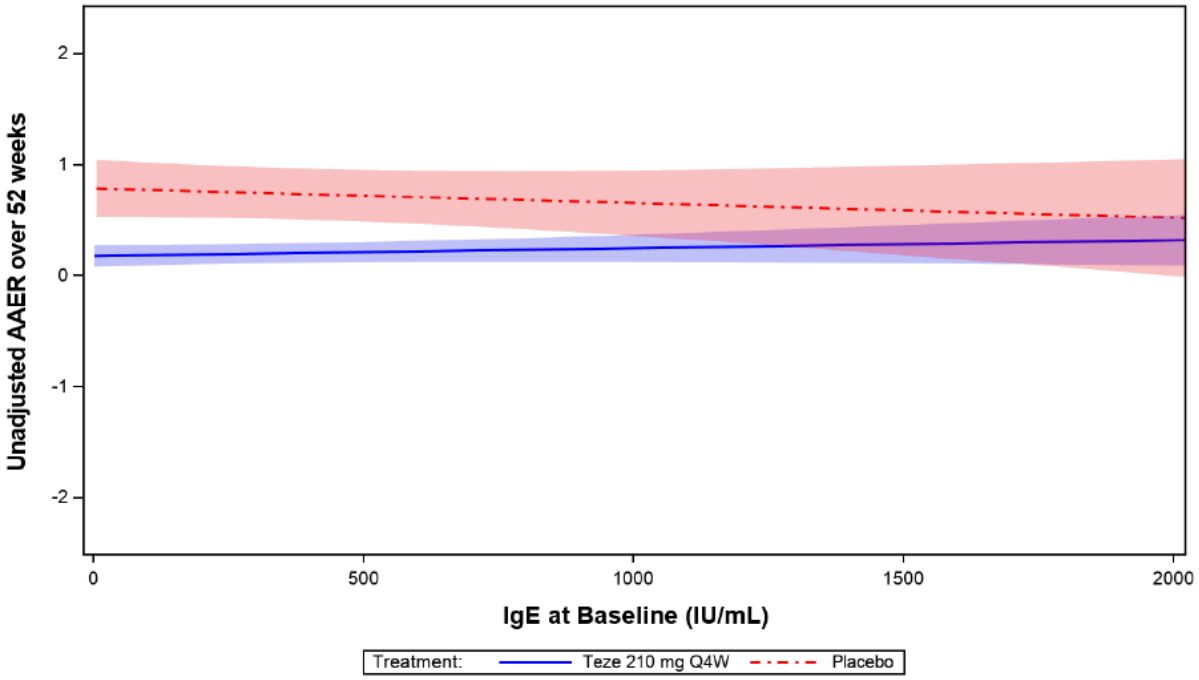


図 7　　ベースラインのバイオマーカーの値別の 52 週間の AAER（95% CI）の LOESS プロット、予定された投与期間（PATHWAY 試験の ITT 集団）



LOESS regression is fitted for each group separately. The bands on the curves are 95% CIs.

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).

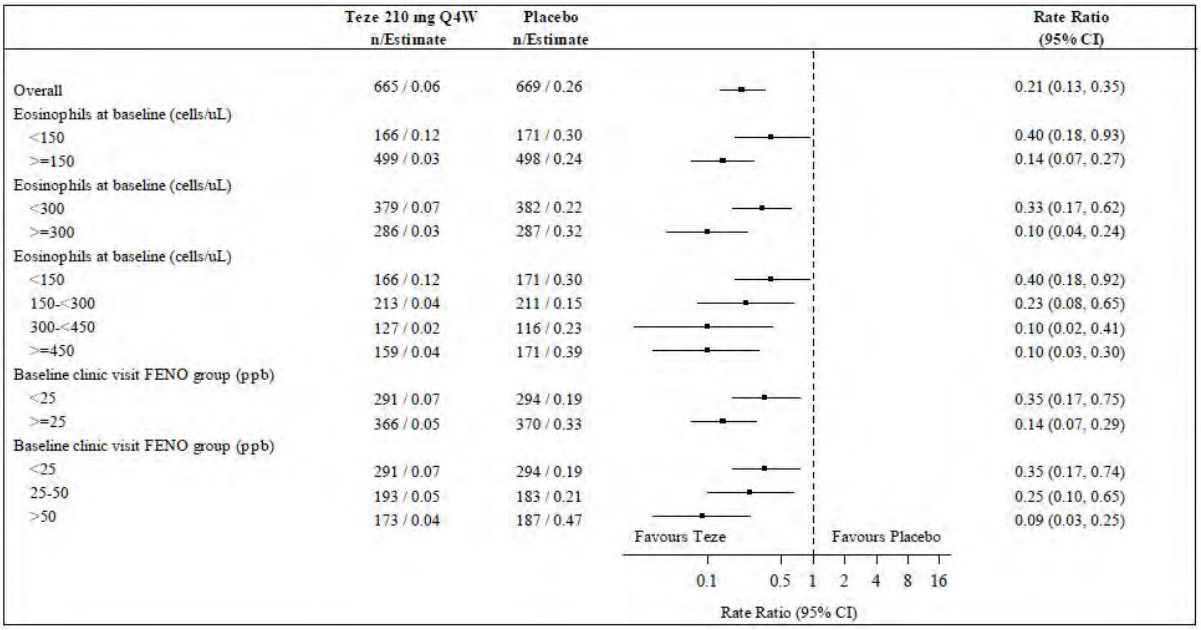
AAER, Annualised asthma exacerbation rate; CIs, Confidence intervals; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; IgE, Immunoglobulin E; IP, Investigational product; ITT, Intent-to-treat; LOESS, Locally weighted regression and smoothing scatterplots; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.

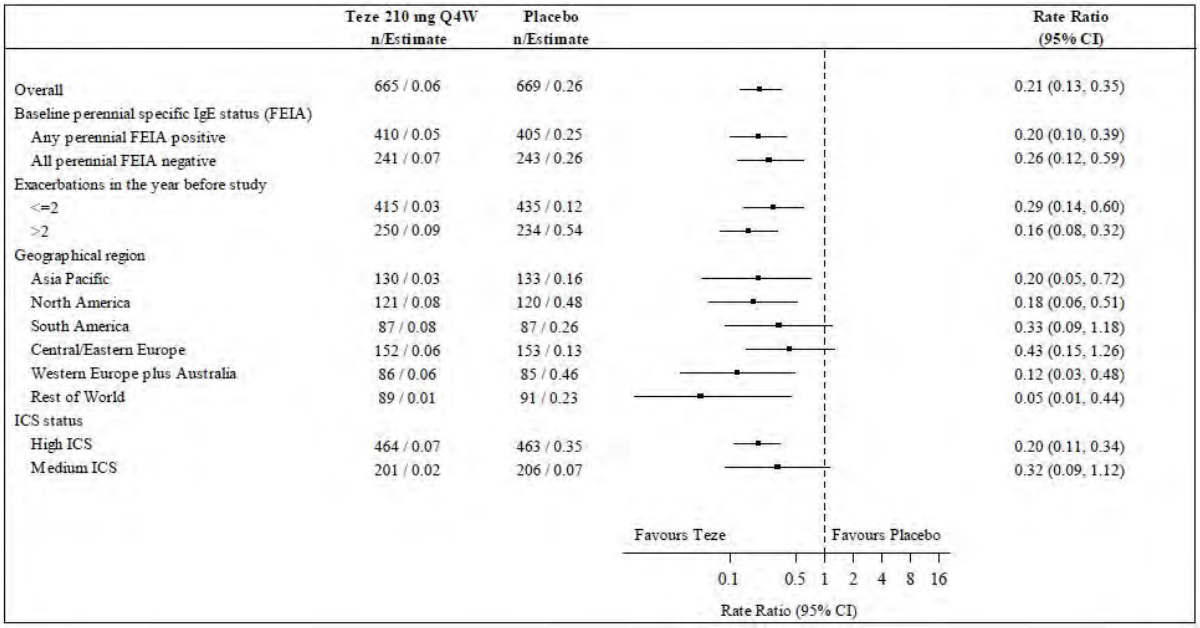
Source：付録 2.7.3.6 及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の有効性に関する事後解析図 A.1.8

ベースラインの血中好酸球数及びその他のバイオマーカーの値別の 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）

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の個々の試験において、サブグループ内の ER 受診又は入院のイベント数は少なかった。しかし、併合データを用いた事後解析を実施した結果（図 8）、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 ER 受診又は入院を伴う喘息増悪の低下が認められた。臨床的に意義のある ER 受診又は入院を伴う喘息増悪の低下は、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）に関するサブグループ全てにおいて認められた。

図 8　　サブグループ別の 52 週間の ER 受診又は入院を伴う AAER 比、予定された投与期間（NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の併合事後解析の FAS）





Rate ratio is displayed on the log scale. Model including subgroups is a negative binomial regression analysis with treatment, study (PATHWAY and NAVIGATOR), history of exacerbations (≤ 2 or > 2 in previous 12 months), subgroup (if not already included) and treatment*subgroup as covariates. Time at risk is used as an offset variable in the model to adjust for subject's having different exposure times during which the events occur. Analyses by baseline blood eosinophils used central laboratory values.

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; ER, Emergency room; FEIA, Fluorescent enzyme immunoassay; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; ICS, Inhaled corticosteroids; IgE, Immunoglobulin E; IP, Investigational product; N, Number of subjects in analysis; Q4W, Every 4 weeks, Teze, Tezepelumab.
Source: ¥csr-update¥dev¥output¥graphs¥f-02-03-forest-exac-er.rtf f_forest.sas 11MAY2021:22:46

ベースラインの炎症関連バイオマーカーの値別の喘息増悪の低下における結論

結論として、非好酸球性及び好酸球性の喘息、アレルギーの有無、並びに FeNO 及び血清総 IgE の値を含め、ベースラインのバイオマーカーの状況又は喘息の表現型にかかわらず、テゼペルマブが AAER の低下と同様に ER 受診又は入院を伴う喘息増悪の低下に有効であることが示された。したがって、現在利用可能な重症喘息の治療に加えて、テゼペルマブは新たな治療法となる。

2.7.3.3.2.2.3 副次的有効性評価項目

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、本概要において、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 19 に示すとともに詳細を記載する。

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 19　　NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における主な有効性の副次的評価項目の結果の要約

Variables	NAVIGATOR (Full analysis set)					PATHWAY (ITT population)				
	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 repeated measures 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.

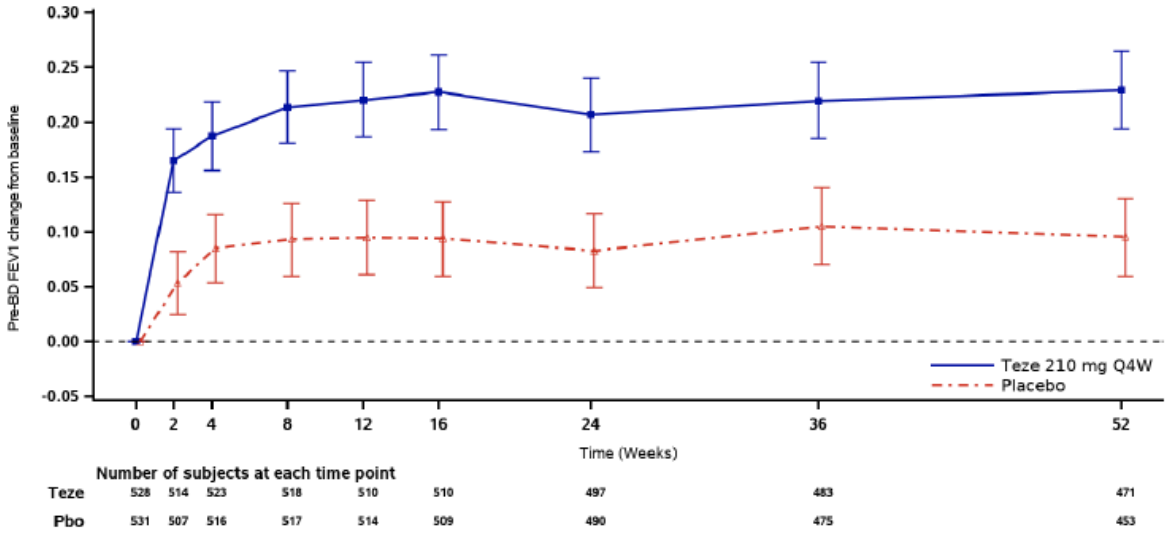
ACQ-6, Asthma Control Questionnaire 6; AQLQ(S)+12, Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older; ASD, Asthma Symptom Diary; BD, Bronchodilator; BL, Baseline; CI, Confidence interval; ePRO, Electronic patient-reported outcome; FEV_1, Forced expiratory volume in 1 second; ICS, Inhaled corticosteroids; IP, Investigational product; ITT, Intent-to-treat; LSMean, Least-squares mean; 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

肺機能：FEV_1のベースラインからの変化量

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：0.132 L［95% CI：0.03, 0.23］、名目上の $p = 0.009$）（表 19）。NAVIGATOR 試験では、投与 2 週時点（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 9）。PATHWAY 試験では、投与 4 週時点（最も早い評価時点）までに改善がみられた（図 10）。

図 9　　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）



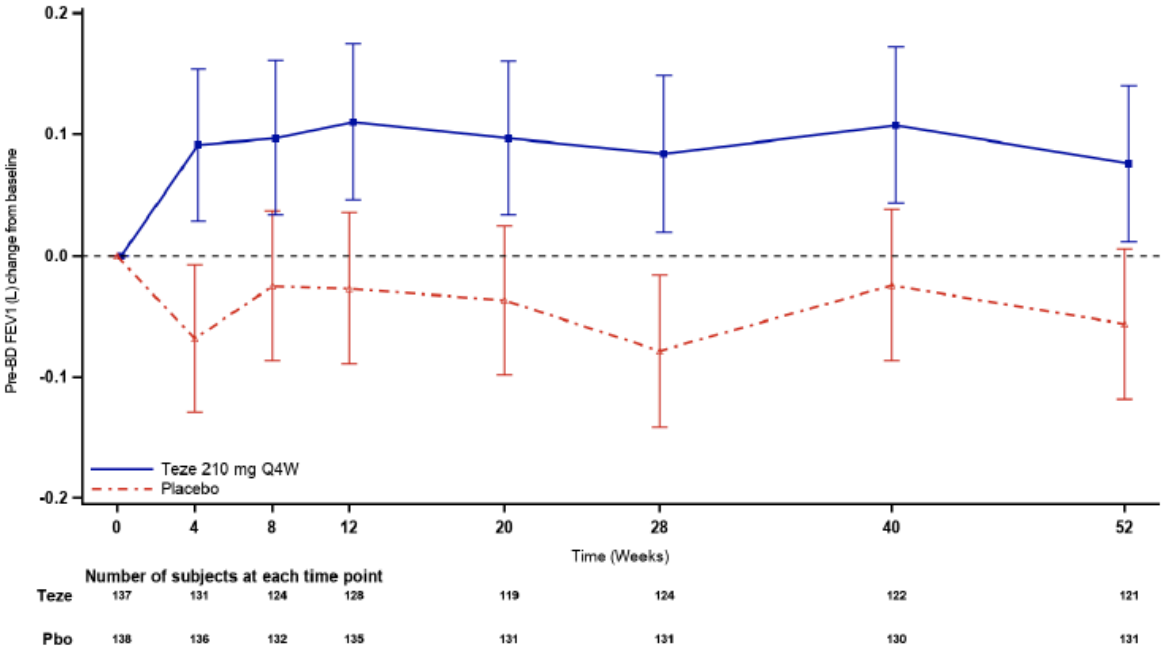
Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.

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 1 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 10　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）



Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to first dose.
BD, Bronchodilator; CI, Confidence interval; FEV_1, Forced expiratory volume in one second; ITT, Intent-to-treat; 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

ベースラインの血中好酸球数別の FEV_1

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の各試験における肺機能についてのサブグループ解析では、ベースラインの血中好酸球数が 150 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。一方、血中好酸球数が 150 cells/μL 未満の患者においては、いずれの試験においても臨床的に意義のある改善は認められなかった。

ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 以上の患者において、投与 52 週時点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のテゼペルマブ群とプラセボ群の LSMean の差は、NAVIGATOR 試験で 0.17 L（95% CI：0.11, 0.23）、PATHWAY 試験で 0.18 L（95% CI：0.06, 0.29）であった。各試験での血中好酸球数が 300 cells/μL 以上の患者において、テゼペルマブ群での改善はより顕著であり、投与 52 週時点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のテゼペルマブ群とプラセボ群との LSMean の差は、NAVIGATOR 試験で 0.23 L（95% CI：0.15, 0.31）、PATHWAY 試験で 0.21 L（95% CI：0.06, 0.35）であった。血中好酸球数が 150 cells/μL 未満のサブグループにおけるプラセボ群との LSMean の差は、NAVIGATOR 試験で 0.03 L（95% CI：-0.07, 0.13）、PATHWAY 試験で-0.02 L（95% CI：-0.23, 0.19）であった（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の図 14.2.3.7、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の図 A.1.9 を参照）。

ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満の患者では肺機能の改善は示されていないが、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、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の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が（臨床薬理試験 2.7.2.3.5 項を参照）、この効果はおそらく FEV_1 に影響しない。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 間の強い相関関係と一貫していた（Pham et al 2019）。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が 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。

<u>テゼペルマブの用量別 FEV_1（PATHWAY 試験）</u>

PATHWAY 試験において、テゼペルマブの 3 用量はいずれも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 のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある増加が認められた（テゼペルマブ 70 mg Q4W 群のプラセボ群との LSMean の差：0.121［95% CI：0.024, 0.219］、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群のプラセボ群との LSMean の差：0.132［95% CI：0.033, 0.231］、テゼペルマブ 280 mg Q2W 群のプラセボ群との LSMean の差：0.153［95% CI：0.054, 0.252］）（第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 11.4.1.2-4 を参照）。

PEF のベースラインからの変化量

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のいずれにおいても、朝及び晩の 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（第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 14.2_2.6 及び第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の図 14.2.8.1 を参照）。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、朝及び晩の 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。

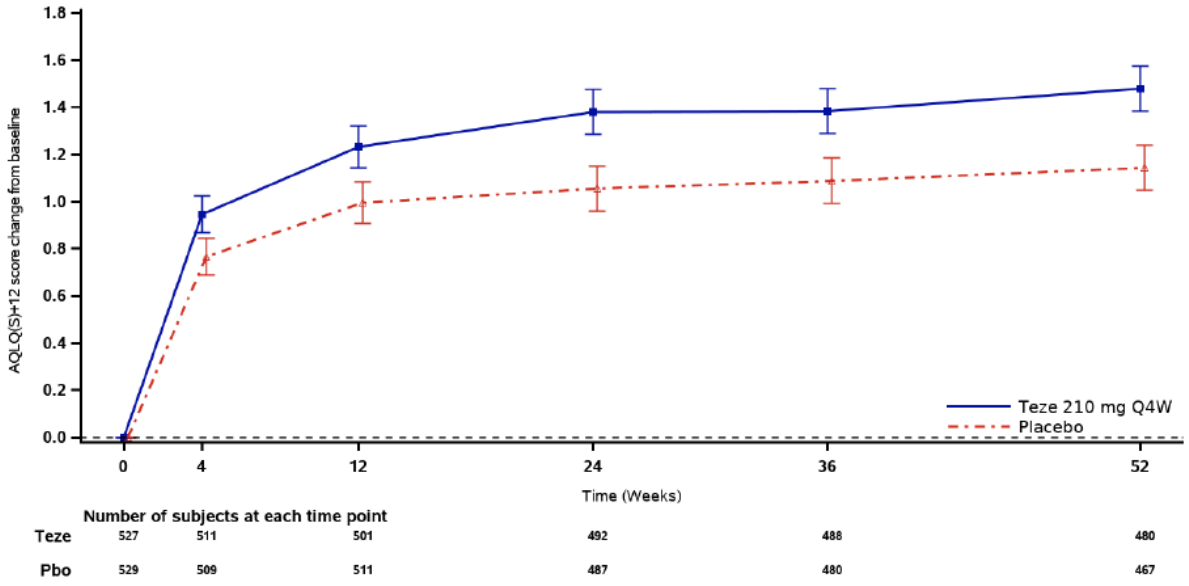
HRQoL：AQLQ(S)+12

NAVIGATOR 試験では、投与 52 週時点の 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 試験の投与 48 週時点においても一貫した結果がみられた（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 19）。いずれの試験も、AQLQ(S)+12 の 4 つの領域（活動制限、症状、感情機能、及び環境刺激）の全てにおいて、テゼペルマブ群ではベースラインからの改善が認められた（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.4.4 及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 14.2_5.1 を参照）。

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、治験薬投与期間を通して維持された（図 11 及び図 12）。

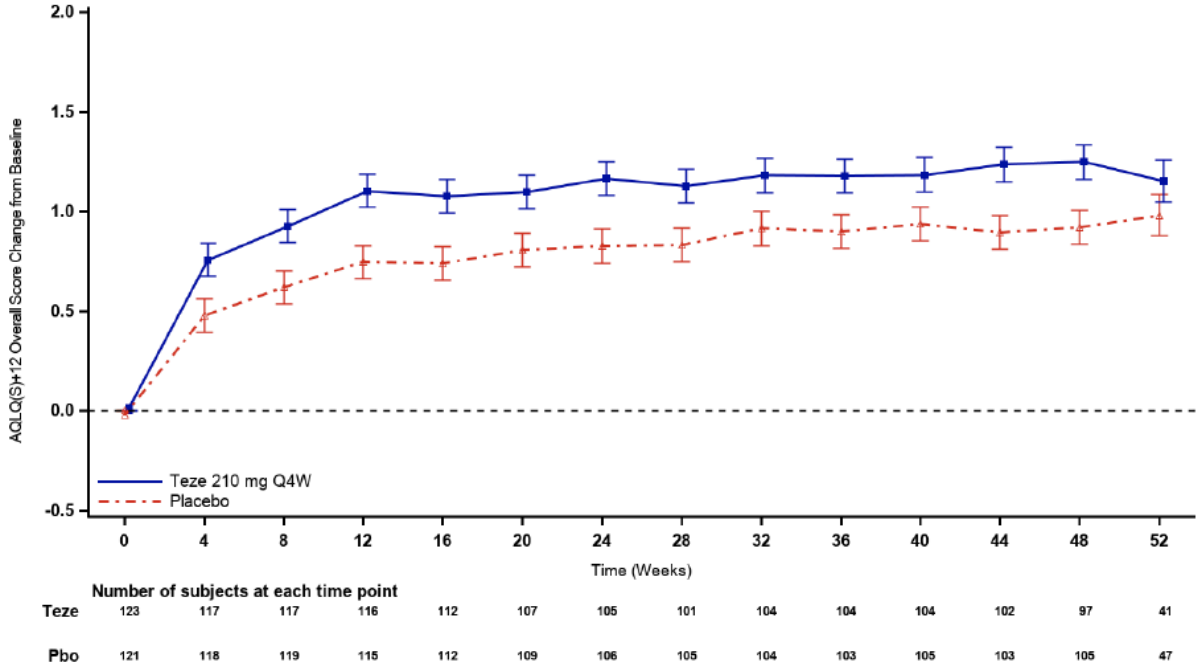
NAVIGATOR 試験では、投与 52 週時点の AQLQ(S)+12 に臨床的に意義のある改善（ベースラインから 0.5 点以上の改善と定義）が認められた割合は、プラセボ群よりもテゼペルマブ群で高かった（テゼペルマブ群 77.5%、プラセボ群 71.7%、OR：1.36［95% CI：1.02, 1.82］）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.4.15 を参照）。PATHWAY 試験においても同様の結果が認められた（第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 11.4.1.2-9 を参照）。

図 11　AQLQ(S)+12 の合計スコア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）



Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
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).
AQLQ(S)+12, Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older; CI, Confidence interval; 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 14.2.4.1

図 12　　AQLQ(S)+12 の合計スコア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）



Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to first dose.
AQLQ(S)+12, Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older; CI, Confidence interval; ITT, Intent-to-treat; 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.1.4

<u>ベースラインのバイオマーカーの値別の AQLQ(S)+12</u>

NAVIGATOR 試験において、ベースラインの炎症関連バイオマーカーの値によるいずれのサブグループにおいても、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して AQLQ(S)+12 の合計スコアに数値上の改善が認められた。テゼペルマブ群における AQLQ(S)+12 の合計スコアの改善の程度は、血清 IgE の四分位数による評価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）のサブグループ間では同程度であったが、血中好酸球及び FeNO のサブグループでは、ベースラインの値の増加に伴い治療効果が増大した（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の図 14.2.4.5 及び図 14.2.5.6 を参照）。PATHWAY 試験では、サブグループをベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満又は 150 cells/μL 以上、並びに 300 cells/μL 未満又は 300 cells/μL 以上と定義した。これらのサブグループではいずれも AQLQ(S)+12 で同様の改善がみられたが、ベースラインの FeNO の値が 25 ppb 未満の患者又はアレルギー陽性（通年性吸入アレルゲン特異的 IgE によって定義される）の患者において、治療効果は認められなかった

（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の図 A.1.12 を参照）。

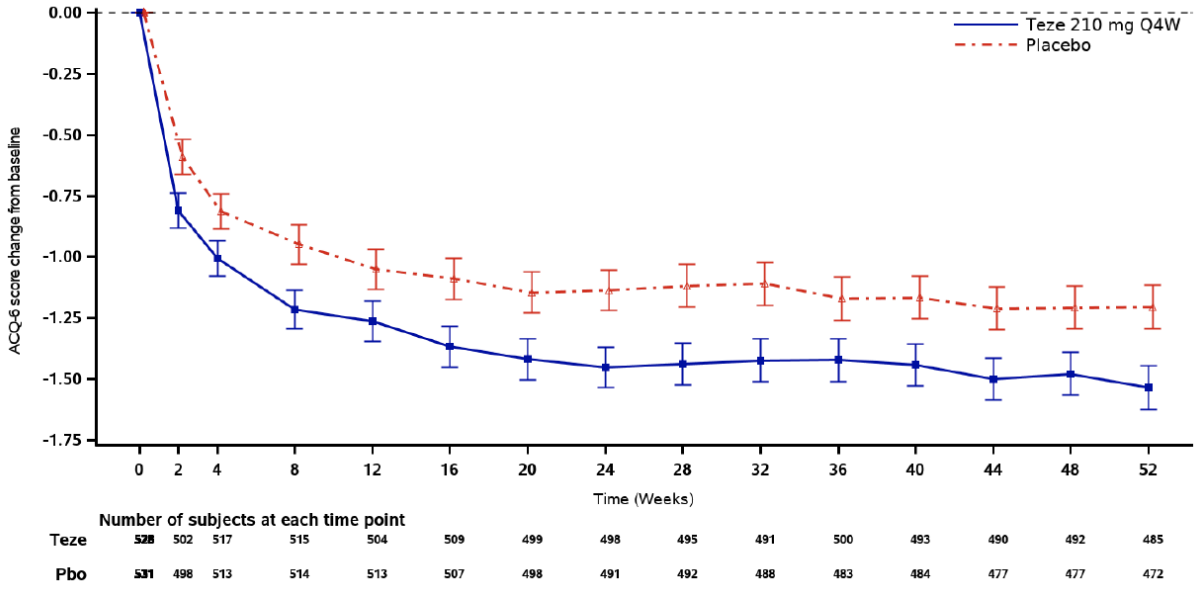
喘息コントロール：ACQ-6

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、投与 52 週時点の 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、プラセボ群-1.20、LSMean の差：-0.33［95% CI：-0.46, -0.20］、$p < 0.001$）。PATHWAY 試験の投与 50 週時点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 19）。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において、テゼペルマブの投与 2 週時点までに ACQ-6 の改善がみられ、各試験の治験薬投与期間を通して維持された（図 13 及び図 14）。

NAVIGATOR 試験において、投与 52 週時点の ACQ-6 の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）。

図 13　　ACQ-6 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）



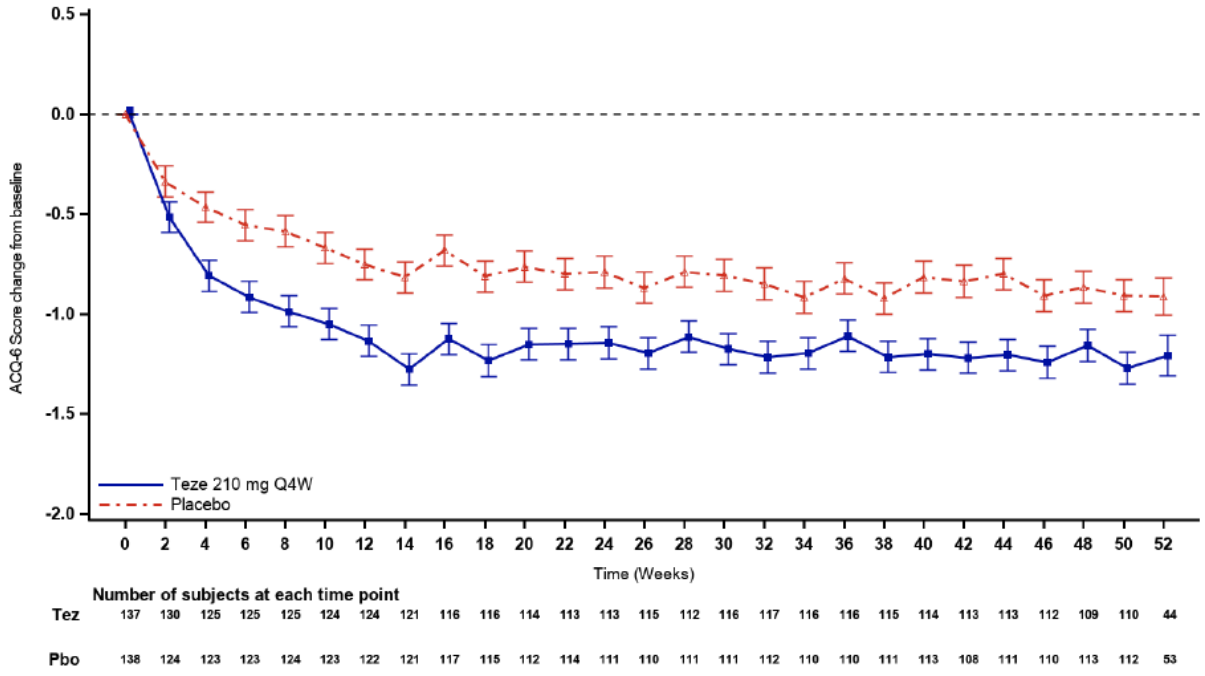
Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.

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).

ACQ-6, Asthma Control Questionnaire 6; CI, Confidence interval; 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 14.2.5.1

図 14　　ACQ-6 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）



Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to first dose.
ACQ-6, Asthma Control Questionnaire 6; CI, Confidence interval; ITT, Intent-to-treat; 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.1.5

<u>ベースラインのバイオマーカーの値別の ACQ-6</u>

NAVIGATOR 試験では、ベースラインの炎症関連バイオマーカーの値によるいずれのサブグループにおいても、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して ACQ-6 の数値上の改善が認められた。テゼペルマブ群における ACQ-6 の改善の程度は、血清 IgE の四分位数による評価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）のサブグループ間では同程度であったが、血中好酸球及び FeNO のサブグループでは、ベースラインの値の増加に伴い治療効果が増大した（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の図 14.2.5.5 及び図 14.2.5.6 を参照）。PATHWAY 試験において、ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満又は 150 cells/μL 以上、並びに 300 cells/μL 未満又は 300 cells/μL 以上の患者において、ACQ-6 も同様の改善がみられたが、ベースラインの FeNO 値が 25 ppb 未満の患者又はアレルギー陽性（通年性吸入アレルゲン特異的 IgE によって定義される）の患者においては、治療効果は小さかった（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の図 A.1.11 を参照）。

喘息症状

<u>喘息症状日誌（NAVIGATOR 試験）</u>

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

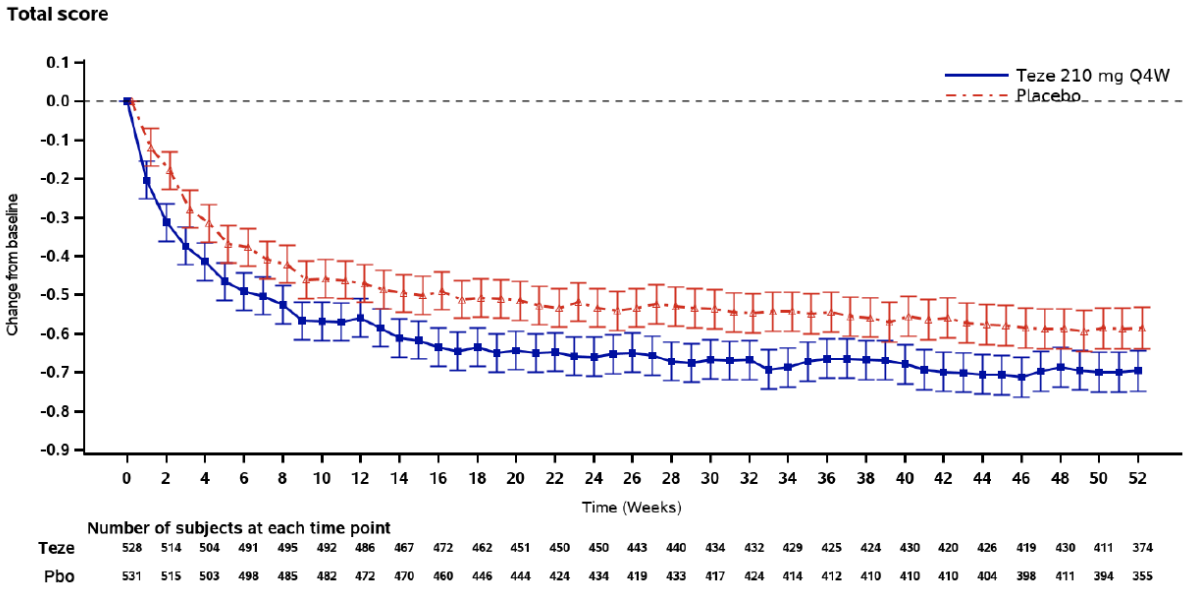
びプラセボ群-0.59、LSMean の差：-0.11［95% CI：-0.19, -0.04］、p = 0.004）。日中及び夜間のスコアにおいても同様の改善がみられた（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.7.4 を参照）。

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 週間維持された（図 15）。

レスポンダー解析において、投与 52 週時点における ASD で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%、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）。

図 15　　ASD の合計スコア（週平均値）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）



Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
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).
ASD, Asthma Symptom Diary; CI, Confidence interval; 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 14.2.7.1

ベースラインのバイオマーカーの値別の ASD

NAVIGATOR 試験では、ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 以上の患者、FeNO 値が 50 ppb 以上の患者、アレルギー陰性（通年性吸入アレルゲン特異的 IgE が全て陰性によって定義される）の患者、及び血清 IgE の四分位数による評価の全ての患者においてテゼペルマブ群では

数値上の改善を示した（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の図 14.2.7.6 を参照）。PATHWAY 試験では ASD の評価は実施しなかった。

総合的な喘息症状（PATHWAY 試験）

PATHWAY 試験では、喘息症状の改善は、以前は ASMA 日誌と呼ばれていた総合的な喘息症状に基づいて報告され、副次的評価項目として評価された（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群のベースラインからの変化量の平均値：-0.67、プラセボ群との差：-0.15［95% CI：0.29, 0.00］）（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 及び図 14.2_9.23 を参照）。

eDiary に基づく発作治療薬の使用及び発作治療薬を必要とする夜間覚醒

NAVIGATOR 試験では、投与 52 週時点で発作治療薬を必要とする夜間覚醒のあった割合が、ベースラインと比較してテゼペルマブ群では 33.51%、プラセボ群では 30.22%低下した（LSMean の差：-3.29%［95% CI：-7.13, 0.54］）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.7.20 を参照）。PATHWAY 試験では、夜間覚醒のなかった割合の LSMean の差は 5.13%（95% CI：-2.82, 13.07）であった（第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 14.2_4.2 を参照）。

投与 52 週時点における発作治療薬の使用（週平均値）のベースラインからの変化量において、テゼペルマブ群とプラセボ群の LSMean の差は-0.17（95% CI：-0.55, 0.21）であった（テゼペルマブ群-2.53 パフ／日及びプラセボ群-2.36 パフ／日）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.7.18 を参照）。PATHWAY 試験において、テゼペルマブ群とプラセボ群の LSMean の差は -1.56（95% CI：-2.73, -0.39）であった（第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 14.2_4.2 を参照）。

2.7.3.3.2.2.4 探索的評価項目：健康関連の生活の質（St. George's Respiratory Questionnaire）

NAVIGATOR 試験において、ベースラインからの SGRQ の合計スコアの改善は、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較してより大きく、その改善は臨床的に意義のあるもの（4 点以上の低下と定義）であった（投与 52 週時点のベースラインからの変化量の LSMean：テゼペルマブ群-21.91 及びプラセボ群-15.86、LSMean の差：-6.05［95% CI：-8.74, -3.37］）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.12.3 を参照）。レスポンダー解析において、投与 52 週時点で臨床的に意義のある改善が認められた患者の割合はテゼペルマブ群で高かった（テゼペルマブ群 81.7%及びプラセボ群 72.6%、OR：1.66［95% CI：1.17、2.36］）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.12.6 を参照）。PATHWAY 試験では、SGRQ の評価は実施しなかった。

2.7.3.3.2.3 OCS 依存性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験：SOURCE 試験

NAVIGATOR 試験における主要評価項目（喘息増悪）及び主な副次的評価項目（HRQoL、喘息コントロール、及び喘息症状）の結果を補足する SOURCE 試験の評価項目の結果は 2.7.3.3.2.2 項に記載している。本項では、SOURCE 試験におけるテゼペルマブの OCS の減量効果関連の評価項目の結果を示す。

2.7.3.3.2.3.1 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

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 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（表 20）。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 54.1%、プラセボ群で 46.1%であった（表 20）。

表 20　投与 48 週時点の最終 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	

Baseline daily OCS dose is defined based on the prescribed dose per day at Visit 6. Final daily OCS dose is defined based on the prescribed dose per day at End of treatment (EOT) visit. The detailed derivation of final daily OCS dose is described in SOURCE SAP Section 3.2.1 (see Appendix 16.1.9, SOURCE CSR [Module 5.3.5.1]). Derivation of daily OCS dose includes a therapy reason of "Asthma maintenance dose", "Titration, due to asthma", and "Other: AI".

An odds ratio greater than 1 favours Tezepelumab. The estimate of the cumulative odds ratio is obtained using a proportional odds model with treatment, region, and daily OCS dose at baseline as covariates.

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).

AI, Adrenal Insufficiency; CI, Confidence interval; CSR, Clinical study report; 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; SAP, Statistical Analysis. Plan; 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

2.7.3.3.2.3.2 OCS の減量関連の副次的評価項目

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。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。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（表 21）。

表 21　投与 48 週時点の最終 OCS 1 日投与量がベースラインから減量した患者の割合、複数の評価項目、ロジスティック回帰モデル、予定された投与期間（SOURCE 試験の FAS）

			Comparison between groups		
Endpoint	Treatment group	Number (%) of subjects	Odds Ratio	95% CI	p-value
100% reduction from baseline in daily OCS dose					
	Teze 210 mg Q4W (N = 74)	40 (54.1)	1.35	(0.68, 2.68)	0.385
	Placebo (N = 76)	35 (46.1)			
≥ 50% reduction from baseline in daily OCS dose					
	Teze 210 mg Q4W (N = 74)	55 (74.3)	1.24	(0.60, 2.57)	0.559
	Placebo (N = 76)	53 (69.7)			
Final daily OCS dose of ≤ 5 mg					
	Teze 210 mg Q4W (N = 74)	53 (71.6)	0.88	(0.40, 1.94)	0.745
	Placebo (N = 76)	55 (72.4)			
Final daily OCS dose of ≤ 5 mg and unable to 100% reduction due to AI					
	Teze 210 mg Q4W (N = 74)	1 (1.4)	ND	ND	ND
	Placebo (N = 76)	0 (0.0)			
Final daily OCS dose of ≤ 5 mg and unable to 100% reduction due to AI and subjects with 100% reduction in final daily OCS dose					
	Teze 210 mg Q4W (N = 74)	41 (55.4)	1.44	(0.73, 2.86)	0.296
	Placebo (N = 76)	35 (46.1)			

Baseline daily OCS dose is defined based on the prescribed dose per day at Visit 6. Final daily OCS dose is defined based on the prescribed dose per day at EOT visit. The detailed derivation of final daily OCS dose is described in SOURCE SAP Section 3.2.1 (see Appendix 16.1.9 SOURCE CSR [Module 5.3.5.1]). Derivation of daily OCS dose includes a therapy reason of "Asthma maintenance dose", "Titration, due to asthma" and "Other: AI". An odds ratio greater than 1 favours Tezepelumab. The estimate of the odds ratio is obtained using a logistic regression model with treatment, region, and daily OCS dose at baseline as covariates.

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).

AI, Adrenal Insufficiency; CI, Confidence interval; CSR, Clinical study report; EOT, End of treatment; IP, Investigational product; N, Number of subjects in treatment group; ND, Not determined; OCS, Oral corticosteroids (prednisone or prednisolone); Q4W, Every 4 weeks; SAP, Statistical Analysis Plan; Teze, Tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書表 14.2.1.20

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、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 まで漸減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ガイダンス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、予期せぬプラセボ投与による反応を生じたことに重要な役割を果たした可能性が高い。興味深いことに、経時的なベースラインからの OCS の減量率をみると、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 を参照）。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。2.7.3.3.3.2 項に記載したように、ベースラインの血中好酸球数によるサブグループ間での OCS 減量に対する一貫性は認められなかった。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。

2.7.3.3.2.3.3 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、統計学的には有意ではなかった。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］）（表 22）。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、ER 受診又は入院を伴う喘息増悪の発生件数は少なかったが、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、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、ER 受診又は入院を伴う喘息増悪が 41%低下した（AAER 比：0.59［95% CI：0.19, 1.82］）（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.2.2.11 を参照）。

2.7.3.3.2.3.4 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 試験における OCS 依存性喘息患者の FEV_1

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、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して投与 48 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（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］）（表 23）。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、OCS 減量期及び維持期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）。

SOURCE 試験では、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、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、投与 48 週時点での朝及び晩の 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（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の図 14.2.8.1 を参照）。

PRO（AQLQ(S)+12、ACQ-6、ASD、及び SGRQ）

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、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して

投与 48 週時点の AQLQ(S)+12 の合計スコア、ACQ-6、及び ASD に、ベースラインからの臨床的に意義のある改善が認められた。

AQLQ(S)+12 の合計スコアにおけるベースラインからの変化量の LSMean は、テゼペルマブ群 0.94、プラセボ群 0.58（LSMean の差：0.36［95% CI：0.01, 0.70］）であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.2.4.2 を参照）。

ACQ-6 におけるベースラインからの変化量の LSMean は、テゼペルマブ群 -0.87、プラセボ群 -0.51（LSMean の差：-0.37［95% CI：-0.71, -0.02］）であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.2.5.2 を参照）。

AQLQ(S)+12 及び ACQ-6 のいずれにおいても、最も早い評価時点である投与 4 週時点（OCS の減量前）で改善がみられ、OCS 減量期及び維持期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図 17 を参照）。

ASD では、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、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して投与 48 週時点の ASD の合計スコアに臨床的に意義のある改善が認められた（テゼペルマブ群 43.1%及びプラセボ群 29.4%、OR：8.98［95% CI：0.63, 127.41］）（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.2.7.4 を参照）。ASD は、最も早い評価時点である投与 1 週時点で改善がみられた。テゼペルマブ群では、48 週間における症状のあった日数がプラセボ群と比較して少なかった（ベースラインからの変化量の平均値：テゼペルマブ群 -27.94 及びプラセボ群 -6.60）（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.2.7.5 を参照）。

投与 48 週時点のベースラインからの SGRQ の合計スコアの改善は、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して大きく、その改善は臨床的に意義のあるものであった（ベースラインからの変化量の LSMean：テゼペルマブ群 -14.99、プラセボ群 -4.74、投与 48 週時点の LSMean のプラセボ群との差：-10.25［95% CI：-17.14, -3.35］）。更に、レスポンダー解析において、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、臨床的に意義のある SGRQ の改善が認められた患者の割合は、テゼペルマブ群でプラセボ群と比較して高かった（テゼペルマブ群 72.7%及びプラセボ群 49.2%、OR：3.12［95% CI：1.44, 6.77］）（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.2.12.2 及び表 14.2.12.3 を参照）。

2.7.3.3.2.4 炎症関連バイオマーカーに対するテゼペルマブの効果の要約

気道炎症関連バイオマーカーに対するテゼペルマブの効果は、NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験、及び作用機序の検討を目的とした試験である CASCADE 試験で評価した。全てのテゼペルマブの薬力学的効果の概要は、臨床薬理試験 2.7.2.3.5 項を参照のこと。主要な試験結果を以下に示す。

血中バイオマーカー（NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験、及び CASCADE 試験）

- テゼペルマブ投与により、炎症関連バイオマーカー（血中好酸球及び FeNO）及びサイトカイン（IL-5 及び IL-13）の値が早期（2 週間以内）及び治験薬投与期間を通して持続的に低下した。
- テゼペルマブ投与により、血清 IgE 値が継続的に低下し、治験薬投与期間を通して血清 IgE 値が低下した。
- 血中好酸球、FeNO、及び総 IgE の結果は、NAVIGATOR 試験の青年期患者（12 歳以上 18 歳未満）及び全体集団で一貫していた。

気管支鏡生検バイオマーカー（CASCADE 試験）

- テゼペルマブ投与により、気道粘膜下好酸球数が減少し、気道抗炎症効果を示した。テゼペルマブは気道粘膜下好中球数、T 細胞数、及び肥満細胞数に対する明らかな効果は認められなかった。
  - 気道抗炎症効果は、スクリーニング時及びベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO、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）、血清総 IgE、IL-5、及び IL-13 の値にかかわらず、認められた。
- テゼペルマブ投与により、マンニトールに対する気道過敏性が低下した。

CASCADE 試験における探索的有効性評価の結果は、2.7.3.2.2.5 項に記載している。

全体として、炎症関連バイオマーカー及びサイトカインの減少、並びに気管支鏡生検における気道粘膜下好酸球数の減少を含む薬力学の結果は、炎症に対するテゼペルマブの作用機序を裏付けるものであった。バイオマーカーへの効果の早期発現（2～4 週間）は、2.7.3.3.2.2.3 項で記載した NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における効果の早期発現と一貫していた。
NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における効果の早期発現は、最初の喘息増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線の早期乖離、並びに FEV_1、AQLQ(S)+12、ACQ-6、及び ASD（週平均値）のベースラインからの変化量で示され、1～4 週間（測定機器や試験によって異なるが、最初の評価時点）で改善が認められた。

2.7.3.3.3 サブグループにおける結果の比較

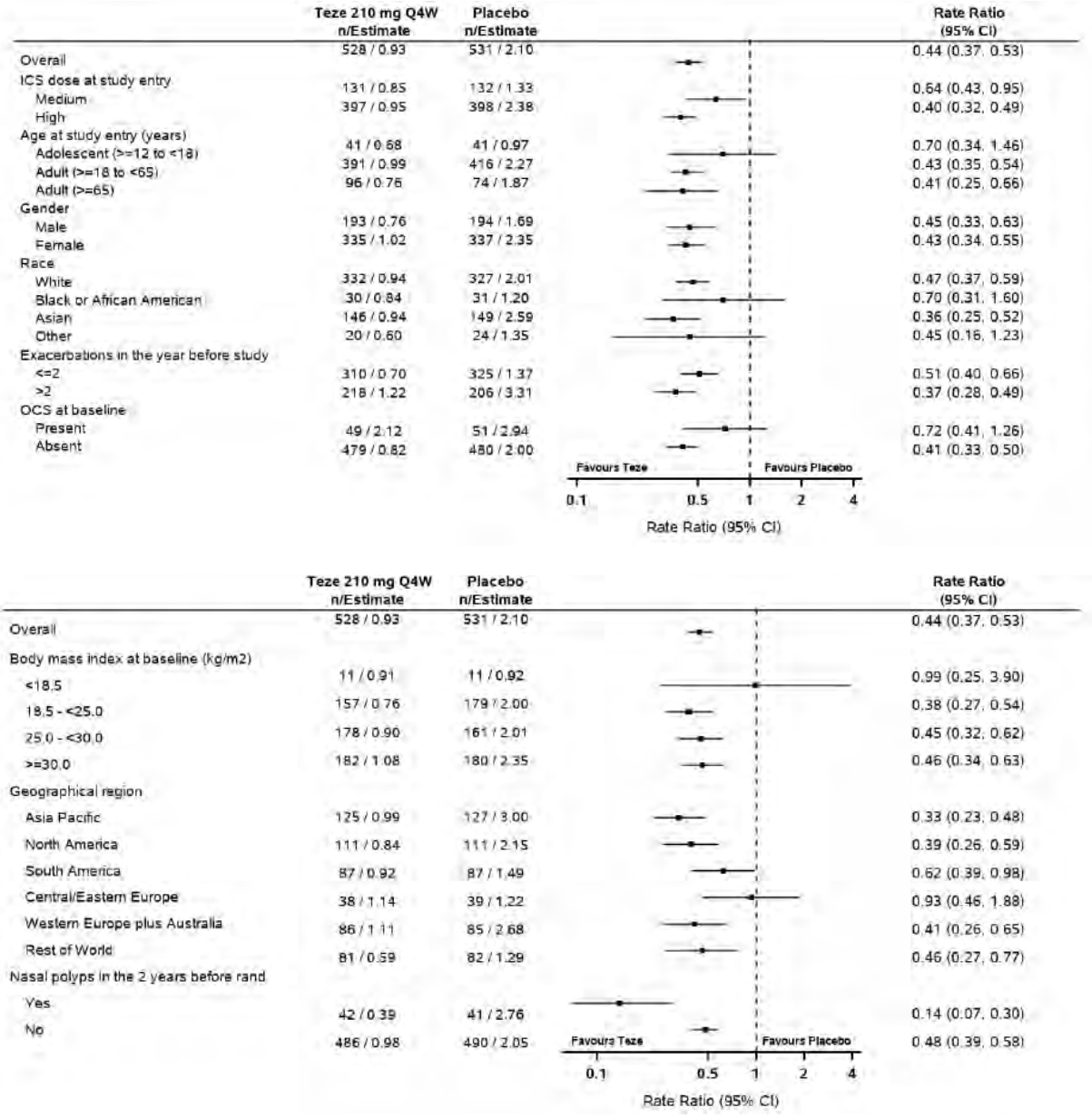
2.7.3.3.3.1 NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における人口統計学的特性及びベースライン特性によるサブグループ解析

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における AAER の解析は、2.7.3.3.2.2.1 項及び 2.7.3.3.2.2.3 項の主要解析及び副次的解析に記載している。

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（図 16 及び図 17）。しかしながら、いくつかのサブグループ（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、このサブグループは 11 例と非常に少なく、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。

年齢別の有効性については、2.7.3.3.3.1.1 項で更に検討している。

図 16　負の二項モデルに基づく 52 週間の AAER 比－人口統計学的特性及びベースライン特性によるサブグループ別フォレストプロット（NAVIGATOR 試験の FAS）

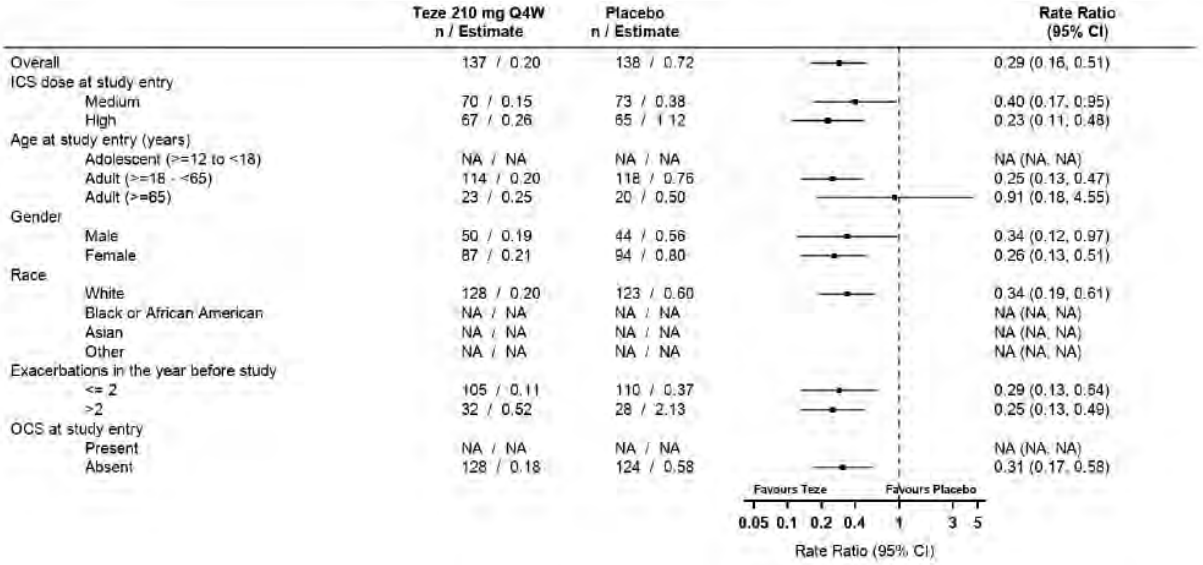


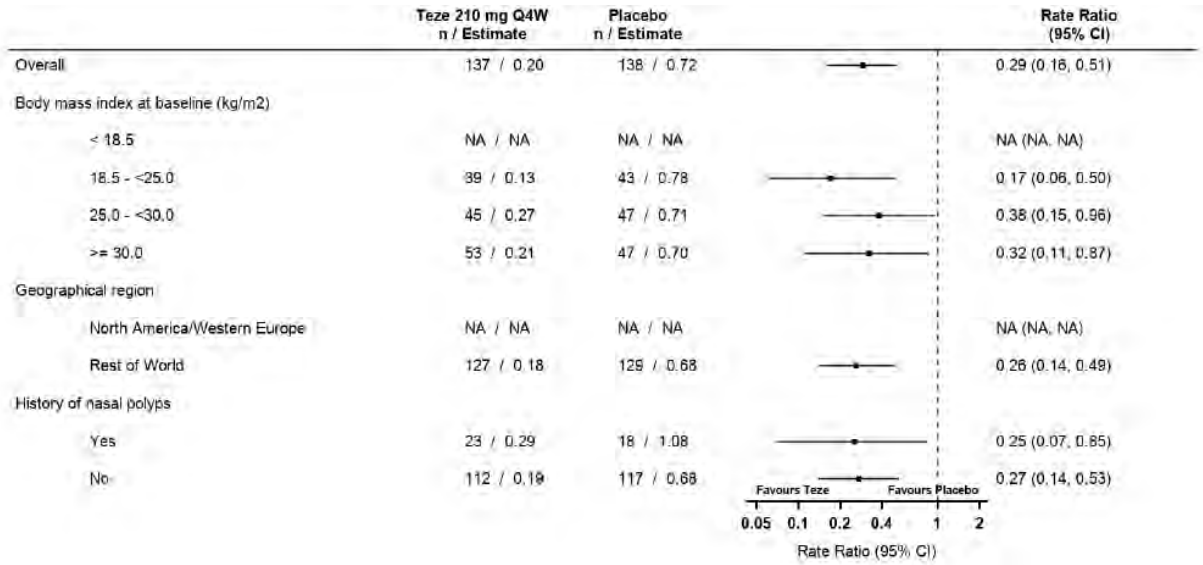
Rate ratio is displayed on the log scale. Dotted line represents no treatment difference. Model including subgroups is a negative binomial regression analysis with treatment, region, age, history of exacerbations, subgroup (if not already included) and treatment * subgroup as covariates. Time at risk is used as an offset variable in the model to adjust for subject's having different exposure times during which the events occur.

CI, Confidence interval; ICS, Inhaled corticosteroids; n, Number of subjects in analysis; OCS, Oral corticosteroids; 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 17　　負の二項モデルに基づく 52 週間の AAER 比－人口統計学的特性及びベースライン特性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 and 95% CI are estimated 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. Any subgroup that has < 10 subjects in 1 or both treatment groups is presented as NA. Dotted line represents no treatment difference.

CI, Confidence interval; ICS, Inhaled corticosteroids; ITT, Intent-to-treat; n, Number of subjects in analysis; NA, Not applicable; OCS, Oral corticosteroids; 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

2.7.3.3.3.1.1 NAVIGATOR 試験における青年期及び 65 歳以上の成人患者の有効性

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］）（図 16）。青年期患者におけるプラセボ群の AAER（0.97）が、18 歳以上 65 歳未満の成人患者（2.27）又は 65 歳以上の成人患者（1.87）と比較して非常に低かった。このことは、青年期患者で治療効果が小さかったことに影響した可能性があり、注意が必要である。

全体集団と一貫した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］）（図 16）。

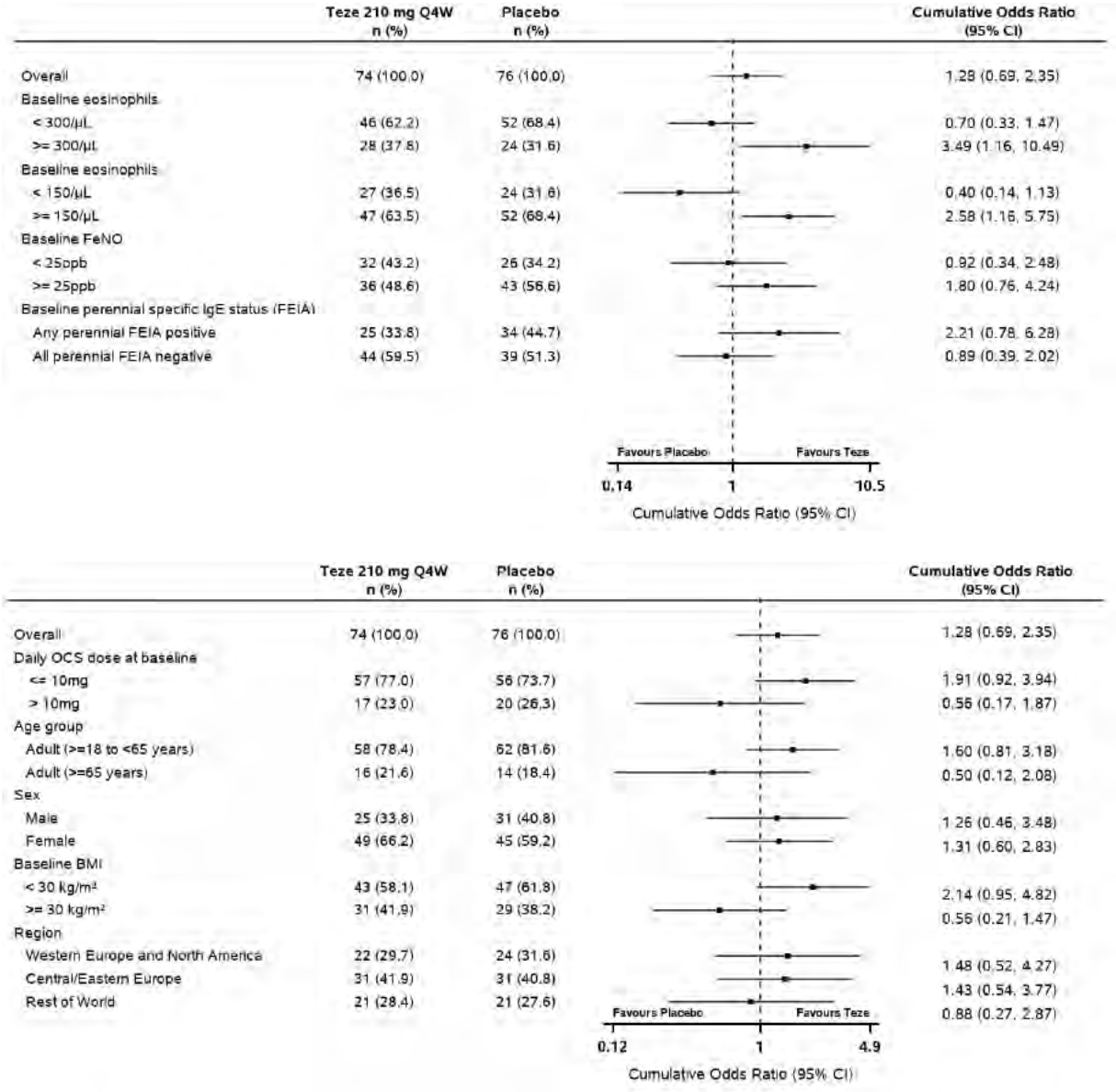
また、青年期患者において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して FEV_1 の臨床的に意義のある改善が認められた（ベースラインからの変化量の LSMean のプラセボ群との差：0.17 L［95% CI：-0.01, 0.35］）。ベースラインからの変化量の群間差は、成人患者でみられた結果と同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 34 を参照）。青年期患者では、成人患者と比較してテゼペルマブ群の FEV_1 の数値上の改善が大きかったが、プラセボ群においても同様に成人と比較して大きく改善したため、プラセボ群との比較では全ての年齢層で同程度であった。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）。各 PRO において、青年期患者は成人患者と比較してベースラインから大きく改善したが、プラセボ群の改善の程度も同程度であった。

65 歳以上の成人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）。

2.7.3.3.3.2 SOURCE 試験におけるサブグループ解析

SOURCE 試験の主要評価項目のサブグループ解析において、カテゴリー化した OCS の減量率は、バイオマーカーの値別サブグループ間で一貫した効果は認められなかった（図 18）。ベースラインの血中好酸球数が高値（150 cells/μL 以上）、FeNO 値が高値（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）の患者において、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。

図 18　比例オッズモデルを用いた投与 48 週時点における最終 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－サブグループ別フォレストプロット（SOURCE 試験の FAS）



Cumulative Odds ratio is presented on the log scale. Dotted line represents no treatment difference. Derivation of daily OCS dose includes a therapy reason of “Asthma maintenance dose”, “Titration, due to asthma” and “Other: AI”. Model: a proportional odds model with treatment group, region, OCS dose at baseline, subgroup (if not already included) and treatment * subgroup as covariates.

AI, Adrenal insufficiency; BMI, Body mass index; CI, Confidence interval; FEIA, Fluorescence enzyme immunoassay; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; IgE, Immunoglobulin E; 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図 14.2.1.9

2.7.3.3.3.3 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）

第 III 相試験の SOURCE 試験では、OCS 依存性重症喘息患者におけるテゼペルマブの有効性を評価した。SOURCE 試験では主要評価項目（OCS の減量）は達成されなかったが、OCS の減量率がより高いカテゴリーのオッズには、数値上の改善が認められた。更に、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、AAER、FEV_1、並びに PRO（ACQ-6 及び AQLQ(S)+12）を含む副次的評価項目全てにおいて治療効果が認められ、ベースラインの血中好酸球が増加するとともに治療効果が増大する傾向がみられた。これらの結果は、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験で確認された結果を補足するものであった。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において、ベースラインでの OCS 併用の有無を問わず患者を無作為割付けした（各試験においてベースラインで維持療法として OCS を使用していた患者は約 9%）。PATHWAY 試験では、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群においてベースラインで OCS を使用していた患者が少なかった（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 9 例、プラセボ群 14 例）ため、結論を出すことができなかった。NAVIGATOR 試験ではベースラインで OCS を使用していた患者 100 例（テゼペルマブ群 49 例、プラセボ群 51 例）を無作為割付けし、治験薬の投与を受けた。SOURCE 試験では、試験のデザイン及び目的により、OCS 用量は経時的に多くの患者で変化したが、NAVIGATOR 試験では、ベースラインで OCS を使用していた患者は試験期間を通して維持療法としての OCS を一定用量で継続することとしたことに注意が必要である。ベースラインの OCS の使用の有無別サブグループにおける主要評価項目及び主な副次的評価項目の評価については、NAVIGATOR 試験の統計解析計画書によって事前に規定した（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の付録 16.1.9 を参照）。

NAVIGATOR 試験においてベースラインで OCS を使用していた患者、及び SOURCE 試験の全体集団の AAER 比を表 22 に示す。各集団における副次的評価項目である FEV_1、ACQ-6、AQLQ(S)+12、及び ASD の結果を表 23 に示す。

全体として、本解析において、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 依存性重症喘息患者におけるテゼペルマブの使用が裏付けられた。

表 22　OCS 依存性喘息患者における 52 週間の AAER 比（NAVIGATOR 試験及び SOURCE 試験）

Treatment Group	NAVIGATOR - Subjects on OCS at Baseline (Full Analysis Set)				SOURCE (Full Analysis Set)			
		Annual Exacerbation rate	Rate Ratio			Annual Exacerbationrate	Rate Ratio	
	N	Estimate	Estimate	95% CI	N	Estimate	Estimate	95% CI
Teze 210 mg Q4W	49	2.12	0.72	(0.41, 1.26)	74	1.38	0.69	(0.44, 1.09)
Placebo	51	2.94			76	2.00		

CI, Confidence interval; N, Number of subjects in analysis; OCS, Oral corticosteroid; 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 及び第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書表 14.2.2.5

PATHWAY 試験において、ベースラインで維持療法としての OCS を使用していた患者数は非常に少なかったが（テゼペルマブ群 9 例、プラセボ群 14 例）、維持療法としての OCS の使用による AAER の解析では、ベースラインでの OCS の使用の有無にかかわらず、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群ではプラセボ群と比較して数値上の低下が認められた（第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 14.2_1.1.5 を参照）。AAER はプラセボ群で 2.08（95% CI：1.37, 3.03）、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 0.51（95% CI：0.14, 1.32）であり、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群ではプラセボ群と比較して AAER が 75%低下した（AAER 比：0.25、95% CI：0.07, 0.89）。ベースラインで OCS を使用していなかった患者（テゼペルマブ群 128 例、プラセボ群 124 例）では、OCS を使用していた患者（AAER 比：0.58［95% CI：0.45, 0.73］）と比較してプラセボ群の AAER が顕著に低かったが、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群ではプラセボ群と比較して AAER が 69%低下した（AAER 比：0.31［95% CI：0.17, 0.58］）（第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 14.2_1.1.5 を参照）。

要約すると、NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、及び SOURCE 試験の結果は、OCS による維持療法を受けている喘息患者において、臨床的に意義のある喘息増悪の軽減及びその他のベネフィットを示した。

表 23　OCS 使用喘息患者における FEV_1、AQLQ(S)+12、ACQ-6、及び ASD のベースラインからの変化量の結果の要約（NAVIGATOR 試験及び SOURCE 試験）

Variables	NAVIGATOR - Subjects on OCS at Baseline (Full Analysis Set)				SOURCE (Full Analysis Set)			
	N	LSMean change from BL	LSMean change vs placebo	95% CI	N	LSMean change from BL	LSMean change vs placebo	95% CI
Pre-BD FEV_1 (L) change from baseline at Week 52/48								
Tezepelumab 210 mg Q4W	38	0.29	0.27	(0.10, 0.44)	65	0.21	0.26	(0.13, 0.39)
Placebo	35	0.02			64	-0.04		
AQLQ(S)+12 score change from baseline at Week 52/48								
Tezepelumab 210 mg Q4W	37	1.32	0.50	(0.04, 0.97)	66	0.94	0.36	(0.01, 0.70)
Placebo	35	0.81			67	0.58		
ACQ-6 score change from baseline at Week 52/48								
Tezepelumab 210 mg Q4W	38	-1.50	-0.65	(-1.08, -0.22)	66	-0.87	-0.37	(-0.71, -0.02)
Placebo	36	-0.85			68	-0.51		
ASD total score weekly mean change from baseline at Week 52/48								
Tezepelumab 210 mg Q4W	34	-0.76	-0.29	(-0.56, -0.03)	58	-0.36	-0.10	(-0.29, 0.09)
Placebo	24	-0.47			68	-0.26		

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; FEV_1, Forced expiratory volume in 1 second; LSMean, Least-squares mean; OCS, Oral corticosteroid; Q4W, Every 4 weeks.

Source：第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書図 14.2.3.7、図 14.2.4.5、図 14.2.5.5、図 14.2.7.5 及び第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書表 14.2.3.3、表 14.2.4.2、表 14.2.5.2、表 14.2.7.2

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 第 III 相試験の用量選択

第 III 相試験で検討したテゼペルマブの用量は、第 IIb 相 PATHWAY 試験の結果に基づいて選択した。PATHWAY 試験では、重症喘息患者を対象として 3 用量（70 mg Q4W、210 mg Q4W、及び 280 mg Q2W）のテゼペルマブ皮下投与を評価した。PATHWAY 試験の有効性及び安全性の結果は、テゼペルマブの喘息における第 III 相試験で使用する 210 mg Q4W 皮下投与の用法・用量の選択を裏付けるものであった。

- テゼペルマブ 210 mg Q4W は、70 mg Q4W と比較して高い有効性を示したが、280 mg Q2W は、210 mg Q4W と比較して更なる高い有効性を示すことはなかった（2.7.3.3.2.2.1 項を参照）。詳細は臨床薬理試験 2.7.2.3.6.1 項及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の 11.4.1 項を参照のこと。
- テゼペルマブの忍容性は検討したいずれの用量においても良好であり、安全性プロファイルはテゼペルマブ群及びプラセボ群で同様であった。テゼペルマブの用量と有害事象発現状況に関連は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.1 項及び 2.7.4.2.1.2.1 項を参照）。

成人及び青年期患者の疾患の類似性（GINA 2020）、並びに PATHWAY 試験におけるテゼペルマブ 280 mg Q2W 皮下投与の用量まで忍容性が良好であった結果に基づき、テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与は青年期患者においても適切な用量であると考えられた。したがって、重症喘息の成人及び青年期患者を対象とした第 III 相試験の用量として、テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与を選択した。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量

重症喘息の成人及び青年期患者におけるテゼペルマブの推奨用法・用量は、210 mg Q4W 皮下投与である。

2.7.3.4.2.1 推奨用法・用量での有効性

テゼペルマブの推奨用法・用量での有効性は、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の結果によって確認された。PATHWAY 試験のデータを解析した結果、主要評価項目である AAER の有意な低下、並びに副次的評価項目である FEV_1、ACQ-6、及び AQLQ(S)+12 の改善において、プラセボと比較してテゼペルマブ 210 mg Q4W の有効性が認められた。NAVIGATOR 試験においても、推奨用法・用量の 210 mg Q4W 皮下投与の有効性が確認された。詳細は、2.7.3.3.2.2.1 項及び 2.7.3.3.2.2.3 項を参照のこと。

2.7.3.4.2.2 固定用量の妥当性

推奨用法・用量を 210 mg Q4W 皮下投与固定用量とした妥当性は、有効性及び安全性データ、用量－反応及び曝露－反応の関係、並びにテゼペルマブの母集団 PK 解析によって確認されている。

- テゼペルマブは幅広い治療域を示し、PATHWAY 試験の 70 mg Q4W から 280 mg Q2W の用量範囲内で統計学的に有意、かつ臨床的に意義のある有効性が認められた（2.7.3.3.2.2.1 項、臨床薬理試験 2.7.2.3.6.1 項を参照）。また、PATHWAY 試験における最高用量 280 mg Q2W 皮下投与（臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.1 項及び 2.7.4.2.1.2.1 項を参照）及び第 I 相試験における最高用量 700 mg Q4W 静脈内投与（臨床的安全性 2.7.4.2.1.11 項を参照）の安全性プロファイルは許容可能なものであった。

- PATHWAY 試験の有効性の結果より、210 mg Q4W 皮下投与の用量がテゼペルマブの用量－反応曲線のプラトーにあることが示唆された。210 mg Q4W 皮下投与より増量（280 mg Q2W 皮下投与）しても、更なる有効性がみられなかったためである（臨床薬理試験 2.7.2.3.6.1 項及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書を参照）。
- NAVIGATOR 試験の曝露－反応解析の結果より、テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与における AAER の低下及び気管支拡張薬投与前 FEV_1 の改善において、薬物曝露量と有効性との間に明らかな関連性がないことが示された。この結果により、テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与が用量－反応曲線のプラトーであることが確認された（臨床薬理試験 2.7.2.3.6.2.1 項を参照、詳細は第 5 部 3.4.2 項曝露－反応報告書を参照）。
- NAVIGATOR 試験の AAER の低下及び気管支拡張薬投与前 FEV_1 の改善に対する体重の影響はなく、体重に基づいてテゼペルマブ用量を調整する必要はないことが示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.6.2.2 項を参照、詳細は第 5 部 3.4.2 項曝露－反応報告書を参照）。
- 母集団 PK 解析、有効性、安全性、及び曝露－反応解析により、年齢（検討範囲は 12 歳以上）、性別、人種、地域、体重、BMI、腎機能又は肝機能、疾患の重症度、ベースラインのバイオマーカーの値、併用喘息治療薬、及び喫煙歴がテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかったことが示された。したがって、これらの内因性又は外因性要因について用量調整の必要はない（臨床薬理試験 2.7.2.3.4 項を参照、詳細は第 5 部 3.3.5 項母集団 PK 報告書を参照）。

2.7.3.4.2.3 青年期患者における投薬の理論的根拠

重症喘息青年期患者に対するテゼペルマブの推奨用法・用量は、成人患者と同じである。これは、NAVIGATOR 試験における 210 mg Q4W 皮下投与での青年期患者における有効性、薬力学、及び安全性の結果、並びに母集団 PK 解析の結果によって確認されている。

NAVIGATOR 試験の青年期患者において、テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与により、喘息増悪の臨床的に意義のある減少及び FEV_1 の改善が数値上示された（2.7.3.3.3.1.1 項を参照）。有効性の結果は、青年期患者での薬力学の結果によって裏付けられた。プラセボ群と比較してテゼペルマブ群では、FeNO 値、血中好酸球数、及び血清総 IgE 値がベースラインから低下し、NAVIGATOR 試験の全体集団でみられた薬力学の結果と一貫していた（臨床薬理試験 2.7.2.3.5.2.8 項を参照）。更に、安全性の結果から、青年期患者のテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与に対する忍容性が良好であり、安全性プロファイルが成人患者にみられたものと概ね同様であることが示された（臨床的安全性 2.7.4.2.1.8 項を参照）。

母集団 PK 解析では、年齢（検討範囲は 12 歳以上）はテゼペルマブの PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかったことが示された。体重が軽いため、青年期患者の平均曝露量は成人患者と比較して最大約 40%まで高くなると推定されたが、青年期患者における曝露量は、PATHWAY 試験で忍容性が良好であった 280 mg Q2W 皮下投与での成人患者の曝露量を大幅に下回っていた（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.1 項を参照）。これにより、NAVIGATOR 試験の青年期患者におけるテゼペルマブの安全性プロファイルとともに、テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与での青年期患者と成人患者の曝露量の差は臨床的に意義がないと判断した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

長期投与における有効性は、投与期間を 52 週間とした NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において評価されている。両試験におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 投与例及びプラセボ投与例は、それぞれ 667 例及び 669 例であった。両試験における治験薬の曝露期間の平均値はそれぞれ 349.63 日及び 348.03 日であり、総曝露量はそれぞれ 636.56 人・年及び 637.45 人・年であった

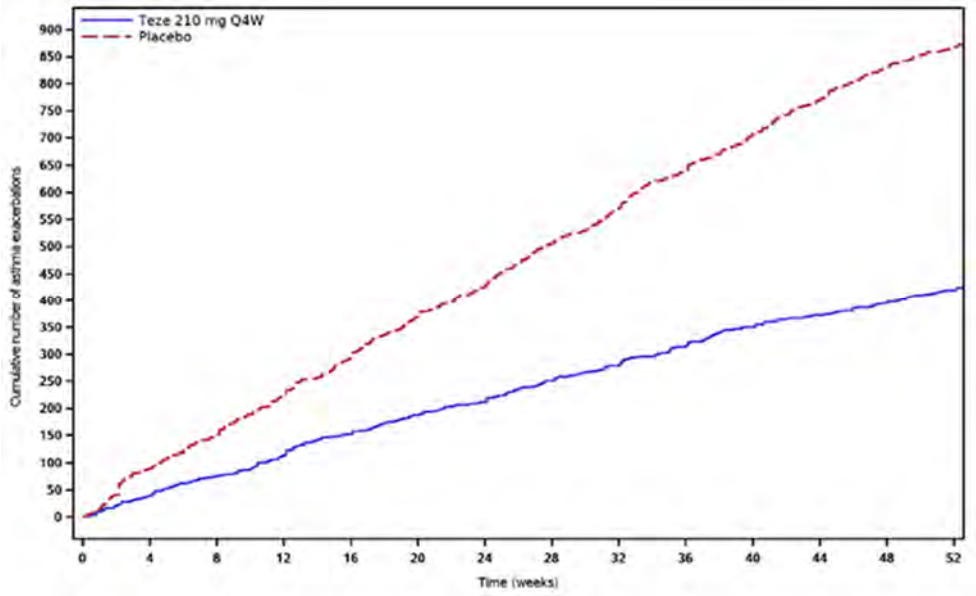
（臨床的安全性 2.7.4.1.2.2 項を参照）。以下に要約したデータは、喘息増悪、肺機能、PRO、及び薬力学的効果に関連するテゼペルマブの有効性が 52 週間の投与を通して持続していることを示している。

喘息増悪

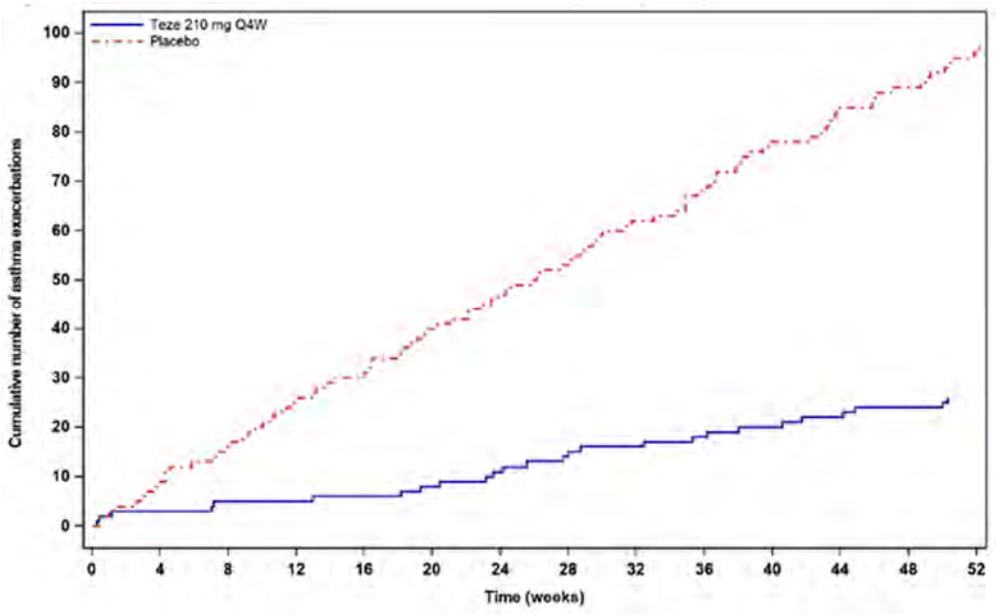
NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における喘息増悪の頻度／喘息増悪の累積数は、テゼペルマブ 210 mg 及びプラセボの間で継続的な差異を示し、両試験においてテゼペルマブ 210 mg の効果は 52 週間の治験薬投与期間を通して持続した（図 19）。

図 19　喘息増悪の累積数の投与群別経時的推移（NAVIGATOR 試験の FAS 及び PATHWAY 試験の ITT 集団）

NAVIGATOR 試験



PATHWAY 試験



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 14.2.2.11、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.1.6

FEV_1

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、52 週間における気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量の LSMean に臨床的に意義のある改善が認められた（2.7.3.3.2.2.3 項の図 9 及び図 10 を参照）。気管支拡張薬投与前 FEV_1 の改善は、投与 2 週時点（最も早い評価時点）までにみられ、治験薬投与期間を通して維持された。青年期患者においても FEV_1 の改善が維持された（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.3.3 を参照）。

PRO

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、52 週間における AQLQ(S)+12（図 11 及び図 12 を参照）及び ACQ-6（図 13 及び図 14 を参照）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。両評価項目の改善は投与 4 週時点（最も早い評価時点）までにみられ、治験薬投与期間を通して維持された。
NAVIGATOR 試験において、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群では、52 週間における 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臨床的に意義のある改善が認められた（図 15 を参照）。ASD の改善は、投与 1 週時点（最も早い評価時点）までにみられ、治験薬投与期間を通して維持された。

バイオマーカー（薬力学の評価項目）

NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験、及び CASCADE 試験において、テゼペルマブ群では、血中好酸球数、FeNO、血清総 IgE、IL-5、及び IL-13 等の炎症関連バイオマーカー及びサイトカインの減少が確認された。これらの減少は各試験の治験薬投与期間を通して維持された（詳細は臨床薬理試験 2.7.2.3.5 項を参照）。

2.7.3.6 付録

付録 2.7.3.6 PATHWAY 試験の有効性に関する事後解析は第 5 部 3.5.1 項を参照のこと。

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]

2.7.3　臨床的有効性　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
2.7.3.1 本臨床概要補遺の位置づけ 4

表目次

Table 14.1.1 Subject disposition (All subjects) 5
Table 14.1.10 Analysis sets 7
Table 14.1.11 Demographic characteristics (Full analysis set) 8
Table 14.1.15 Relevant disease related treatments at baseline (Full analysis set) 11
Table 14.1.20 Subject characteristics at baseline (Full analysis set) 12
Table 14.1.22 Lung function data at baseline (Full analysis set) 18
Table 14.1.25 eDiary data at study entry and baseline (Full analysis set) 26
Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set) 28
Table 14.1.41 Study treatment compliance (Full analysis set) 45
Table 14.1.43 Number of study drug doses (Full analysis set) 46
Table 14.2.2.7 Annual asthma exacerbation rate ratio over 52 weeks with 95% CI for rate ratio, negative binomial model, planned treatment (Full analysis set) 47
Table 14.2.2.22 Time to first asthma exacerbation (days), Cox proportional hazards model, planned treatment (Full analysis set) 48
Table 14.2.2.24 Time to first asthma exacerbation (days) associated with hospitalisation or ER visit, Cox proportional hazards model, planned treatment (Full analysis set) 49
Table 14.2.2.25 Proportion of subjects who had no asthma exacerbation during planned treatment, logistic regression model (Full analysis set) 50
Table 14.2.3.5 FEV1 (L) pre-bronchodilator change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set) 51
Table 14.2.4.4 AQLQ(S)+12 total score and domain scores change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set) 53
Table 14.2.5.4 ACQ-6 score and individual ACQ-6 items change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set) 58
Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set) 72
Table 14.2.12.1 SGRQ total score and domain scores change from baseline by time point, summary statistics, on-study (Full analysis set) 144
Table 14.2.14.2 CGI-C by time point, cumulative improvement categories, on-study (Full analysis set) 148

Table 14.2.14.4 PGI-C by time point, cumulative improvement categories, on-study (Full analysis set) 149

図目次

該当なし

2.7.3.1 本臨床概要補遺の位置づけ

本臨床概要補遺（臨床的有効性 2.7.3 項補遺）は、評価資料である NAVIGATOR 試験（D5180C00007 試験）の日本人集団における患者背景及び有効性の主な図表を記載し、概括評価本体の 2.5.1.2 項に示す申請効能・効果及び申請用法・用量（案）にて使用するテゼペルマブ（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。

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.1 Subject disposition (All subjects)

	Number (%) of subjects		
	Teze 210 mg Q4W	**Placebo**	**Total**
Subjects enrolled[a]			206
Subjects randomised	58 (100.0)	39 (100.0)	97 (100.0)
Subjects who were not randomised			109
Screen failure			68
Other			41
Subjects who received treatment	58 (100.0)	39 (100.0)	97 (100.0)

[a] Informed consent received.
[b] Includes subjects who completed treatment and study, and subjects who discontinued treatment but completed study assessments. A subject who did not participate in the extension study after the planned treatment period, and who did not complete the follow-up visits, is considered not to have completed the study (but to have completed treatment).
Subjects discontinuing IP due to protocol deviation are those with severe non-compliance to the protocol
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t1_disp.sas t14101_sp_t1.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.1 Subject disposition (All subjects)

	Number (%) of subjects		
	Teze 210 mg Q4W	**Placebo**	**Total**
Subjects who completed treatment	57 (98.3)	35 (89.7)	92 (94.8)
Subjects who discontinued treatment	1 (1.7)	4 (10.3)	5 (5.2)
Withdrawal by subject	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (2.1)
Adverse event	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.0)
Development of study-specific withdrawal criteria	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.0)
Lost to follow-up	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.0)
Due to COVID-19 pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who discontinued treatment but completed study assessments	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.0)
Subjects who completed study[b]	54 (93.1)	34 (87.2)	88 (90.7)
Subjects withdrawn from study	1 (1.7)	3 (7.7)	4 (4.1)
Death	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.0)
Lost to follow-up	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.0)
Withdrawal by subject	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (2.1)
Due to COVID-19 pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who completed treatment and completed study	54 (93.1)	33 (84.6)	87 (89.7)

[a] Informed consent received.
[b] Includes subjects who completed treatment and study, and subjects who discontinued treatment but completed study assessments. A subject who did not participate in the extension study after the planned treatment period, and who did not complete the follow-up visits, is considered not to have completed the study (but to have completed treatment).
Subjects discontinuing IP due to protocol deviation are those with severe non-compliance to the protocol
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t1_disp.sas t14101_sp_t1.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.10 Analysis sets

	Number of subjects	
	Teze 210 mg Q4W	**Placebo**
Subjects randomised	58	39
Subjects included in safety analysis set[a]	58	39
Subjects excluded from safety analysis set	0	0
Subjects included in full analysis set[b]	58	39
Subjects excluded from full analysis set	0	0
Subjects included in the PK analysis set[c]	58	0
Subjects excluded from PK analysis set[d]	0	39
Did not receive Tezepelumab	0	39

[a] All subjects who received at least one dose of IP.
[b] All subjects randomised to study treatment who received at least one dose of IP, irrespective of their protocol adherence and continued participation in the study.
[c] All subjects in the FAS who received active (tezepelumab) treatment and had at least one detectable serum concentration from a post first-dose PK blood sample which are assumed not to be affected by factors such as protocol deviations.
[d] An individual subject could have been excluded for more than 1 reason.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
IP = Investigational Product. PK = Pharmacokinetic(s).

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp3_asets.sas t14110_sp3.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.11 Demographic characteristics (Full analysis set)

Demographic characteristic		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Age (years)	n	58	39	97
	Mean	51.8	52.2	51.9
	SD	13.9	12.0	13.1
	Median	49.0	53.0	53.0
	Min	12	15	12
	Max	79	75	79
Age group (years) n (%)	Adolescent (>=12 to <18)	2 (3.4)	1 (2.6)	3 (3.1)
	Adult (>=18 to <65)	45 (77.6)	32 (82.1)	77 (79.4)
	Adult (>=65)	11 (19.0)	6 (15.4)	17 (17.5)
	Total	58 (100.0)	39 (100.0)	97 (100.0)
Age group (years) n (%)	Adolescent (>=12 to <18)	2 (3.4)	1 (2.6)	3 (3.1)
	Adult (>=18)	56 (96.6)	38 (97.4)	94 (96.9)
	Total	58 (100.0)	39 (100.0)	97 (100.0)
Sex n (%)	Male	22 (37.9)	17 (43.6)	39 (40.2)
	Female	36 (62.1)	22 (56.4)	58 (59.8)
	Total	58 (100.0)	39 (100.0)	97 (100.0)

Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp4_dem.sas t14111_sp4.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.11 Demographic characteristics (Full analysis set)

Demographic characteristic		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Race n (%)	White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	58 (100.0)	39 (100.0)	97 (100.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	58 (100.0)	39 (100.0)	97 (100.0)
Ethnic group n (%)	Not Hispanic or Latino	58 (100.0)	39 (100.0)	97 (100.0)
	Total	58 (100.0)	39 (100.0)	97 (100.0)

Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp4_dem.sas t14111_sp4.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.11 Demographic characteristics (Full analysis set)

Demographic characteristic		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Country n (%)	Japan	58 (100.0)	39 (100.0)	97 (100.0)
	Total	58 (100.0)	39 (100.0)	97 (100.0)

Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp4_dem.sas t14111_sp4.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.15 Relevant disease related treatments at baseline (Full analysis set)

Treatments		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
ICS n (%)	Yes	58 (100.0)	39 (100.0)	97 (100.0)
ICS dose group n (%)	Medium	10 (17.2)	6 (15.4)	16 (16.5)
	High	48 (82.8)	33 (84.6)	81 (83.5)
OCS n (%)	Yes	11 (19.0)	5 (12.8)	16 (16.5)
	No	47 (81.0)	34 (87.2)	81 (83.5)
Additional maintenance treatments (in addition to ICS)	LABA+LTRA	26 (44.8)	15 (38.5)	41 (42.3)
	of which LABA in fixed dose combination with ICS	25 (43.1)	15 (38.5)	40 (41.2)
	Xanthine derivatives	21 (36.2)	14 (35.9)	35 (36.1)
	LABA+LAMA+LTRA	14 (24.1)	14 (35.9)	28 (28.9)
	of which LABA in fixed dose combination with ICS	14 (24.1)	14 (35.9)	28 (28.9)
	LABA	13 (22.4)	9 (23.1)	22 (22.7)
	of which in fixed dose combination with ICS	13 (22.4)	9 (23.1)	22 (22.7)
	LABA+LAMA	5 (8.6)	0 (0.0)	5 (5.2)
	of which LABA in fixed dose combination with ICS	5 (8.6)	0 (0.0)	5 (5.2)
	Cromoglicic acid	1 (1.7)	1 (2.6)	2 (2.1)
	LTRA	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.0)

Treatment at baseline is defined as treatment starting on or prior to the first day of study treatment and ongoing after the first day of study treatment.
ICS dose is as defined in CSP Appendix F.
The LABA, LAMA, LABA+LAMA, LTRA, LABA+LTRA and LABA+LAMA+LTRA rows are mutually exclusive; a subject will be counted in only one of these rows in the table.
Percentages are calculated using the number of subjects in the treatment group as the denominator.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
ICS = Inhaled corticosteroids. OCS = Oral corticosteroids. LTRA = Leukotriene receptor antagonists. LABA = Long-Acting β2-Agonist. LAMA = Long-Acting Muscarinic Antagonists.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t7_distrt.sas t14115_sp_t7.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.20 Subject characteristics at baseline (Full analysis set)

Subject characteristic		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Height (cm)	n	58	39	97
	Mean	161.16	162.90	161.86
	SD	10.00	9.41	9.76
	Min	139.0	146.0	139.0
	Q1	153.80	156.00	154.70
	Median	160.80	163.00	161.70
	Q3	169.90	170.00	169.90
	Max	181.5	178.2	181.5
Weight (kg)	n	58	39	97
	Mean	67.96	62.74	65.86
	SD	17.60	11.00	15.44
	Min	43.0	41.0	41.0
	Q1	54.40	53.40	54.00
	Median	65.50	62.20	63.20
	Q3	78.00	71.40	75.20
	Max	137.6	85.0	137.6

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
FeNO = Fractional Exhaled Nitric Oxide. IgE = Immunoglobulin E. CRSwNP = Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. FEIA = Fluorescent Enzyme Immunoassay.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp8_subj_ch_base.sas t14120_sp8.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.20 Subject characteristics at baseline (Full analysis set)

Subject characteristic		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Body Mass Index (kg/m2)	n	58	39	97
	Mean	26.15	23.68	25.16
	SD	6.21	4.03	5.55
	Min	17.7	17.2	17.2
	Q1	21.80	20.30	21.20
	Median	25.20	23.00	24.30
	Q3	29.10	26.20	28.00
	Max	46.1	32.8	46.1
Body Mass Index group (kg/m2)	n	58	39	97
	<18.5	3 (5.2)	2 (5.1)	5 (5.2)
	18.5 - <25.0	26 (44.8)	23 (59.0)	49 (50.5)
	25.0 - <30.0	18 (31.0)	10 (25.6)	28 (28.9)
	>=30.0	11 (19.0)	4 (10.3)	15 (15.5)

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
FeNO = Fractional Exhaled Nitric Oxide. IgE = Immunoglobulin E. CRSwNP = Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. FEIA = Fluorescent Enzyme Immunoassay.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp8_subj_ch_base.sas t14120_sp8.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.20 Subject characteristics at baseline (Full analysis set)

Subject characteristic		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Eosinophils (cells/µL)	n	58	39	97
	Mean	393.97	521.03	445.05
	SD	307.51	576.90	437.96
	Min	20.0	20.0	20.0
	Q1	150.00	160.00	160.00
	Median	300.00	370.00	330.00
	Q3	540.00	640.00	610.00
	Max	1260.0	3280.0	3280.0
Eosinophils group (cells/µL)	<150	14 (24.1)	9 (23.1)	23 (23.7)
	>=150	44 (75.9)	30 (76.9)	74 (76.3)
Eosinophils group (cells/µL)	<300	29 (50.0)	17 (43.6)	46 (47.4)
	>=300	29 (50.0)	22 (56.4)	51 (52.6)
Eosinophils group (cells/µL)	<150	14 (24.1)	9 (23.1)	23 (23.7)
	150 - <300	15 (25.9)	8 (20.5)	23 (23.7)
	300 - <450	7 (12.1)	4 (10.3)	11 (11.3)
	>=450	22 (37.9)	18 (46.2)	40 (41.2)

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
FeNO = Fractional Exhaled Nitric Oxide. IgE = Immunoglobulin E. CRSwNP = Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. FEIA = Fluorescent Enzyme Immunoassay.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp8_subj_ch_base.sas t14120_sp8.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.20 Subject characteristics at baseline (Full analysis set)

Subject characteristic		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
FeNO (ppb)	n	58	39	97
	Mean	53.40	70.85	60.41
	SD	50.13	52.40	51.51
	Min	5.0	9.0	5.0
	Q1	20.00	25.00	24.00
	Median	39.00	56.00	45.00
	Q3	64.00	91.00	82.00
	Max	235.0	226.0	235.0
FeNO group (ppb)	<25	17 (29.3)	8 (20.5)	25 (25.8)
	>=25	41 (70.7)	31 (79.5)	72 (74.2)
FeNO group (ppb)	<25	17 (29.3)	8 (20.5)	25 (25.8)
	25 - <50	21 (36.2)	9 (23.1)	30 (30.9)
	>=50	20 (34.5)	22 (56.4)	42 (43.3)
Number of exacerbations in the past 12 months	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	32 (55.2)	21 (53.8)	53 (54.6)
	>2	26 (44.8)	18 (46.2)	44 (45.4)

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
FeNO = Fractional Exhaled Nitric Oxide. IgE = Immunoglobulin E. CRSwNP = Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. FEIA = Fluorescent Enzyme Immunoassay.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp8_subj_ch_base.sas t14120_sp8.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.20 Subject characteristics at baseline (Full analysis set)

Subject characteristic		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Total IgE (IU/mL)	n	58	39	97
	Mean	520.56	919.25	680.86
	SD	897.15	1265.83	1072.73
	Min	11.2	1.5	1.5
	Q1	61.00	95.30	81.70
	Median	162.15	498.90	237.60
	Q3	549.80	1077.30	692.80
	Max	5115.2	6136.5	6136.5
Specific IgE status (FEIA)	Any FEIA positive	48 (82.8)	34 (87.2)	82 (84.5)
	All FEIA negative	10 (17.2)	5 (12.8)	15 (15.5)
Perennial specific IgE status (FEIA)	Any perennial FEIA positive	40 (69.0)	33 (84.6)	73 (75.3)
	All perennial FEIA negative	18 (31.0)	6 (15.4)	24 (24.7)
Seasonal specific IgE status (FEIA)	Any seasonal FEIA positive	37 (63.8)	29 (74.4)	66 (68.0)
	All seasonal FEIA negative	21 (36.2)	10 (25.6)	31 (32.0)

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
FeNO = Fractional Exhaled Nitric Oxide. IgE = Immunoglobulin E. CRSwNP = Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. FEIA = Fluorescent Enzyme Immunoassay.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp8_subj_ch_base.sas t14120_sp8.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.20 Subject characteristics at baseline (Full analysis set)

Subject characteristic		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Nasal polyps	Yes	3 (5.2)	2 (5.1)	5 (5.2)
	No	55 (94.8)	37 (94.9)	92 (94.8)
Nasal polyps in the past 24 months	Yes	2 (3.4)	1 (2.6)	3 (3.1)
	No	56 (96.6)	38 (97.4)	94 (96.9)
Rhinitis	Yes	45 (77.6)	29 (74.4)	74 (76.3)
	No	13 (22.4)	10 (25.6)	23 (23.7)
Chronic sinusitis	Yes	13 (22.4)	14 (35.9)	27 (27.8)
	No	45 (77.6)	25 (64.1)	70 (72.2)
CRSwNP	Yes	3 (5.2)	2 (5.1)	5 (5.2)
	No	55 (94.8)	37 (94.9)	92 (94.8)

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
FeNO = Fractional Exhaled Nitric Oxide. IgE = Immunoglobulin E. CRSwNP = Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. FEIA = Fluorescent Enzyme Immunoassay.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp8_subj_ch_base.sas t14120_sp8.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.22 Lung function data at baseline (Full analysis set)

Lung function variable		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
FEV1 pre-bronchodilator (L)	n	58	39	97
	Mean	1.793	1.844	1.813
	SD	0.784	0.619	0.719
	Median	1.540	1.760	1.680
	Min	0.43	0.72	0.43
	Max	4.08	3.07	4.08
FEV1 pre-bronchodilator (% PN)	n	58	39	97
	Mean	64.2	64.3	64.2
	SD	20.0	15.4	18.2
	Median	65.0	66.0	66.0
	Min	19	33	19
	Max	105	93	105

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
Reversibility in FEV1 (L) is post-bronchodilator FEV1 (L) - pre-bronchodilator FEV1 (L).
Reversibility in FEV1 (%) is [post-bronchodilator FEV1 (L) - pre-bronchodilator FEV1 (L)] / pre-bronchodilator FEV1 (L) * 100%.
FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. FVC = Forced vital capacity. FEF25-75% = Forced expiratory flow at 25-75% of the forced vital capacity. PEF = Peak expiratory flow. PN = Predicted normal value.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t11_lung.sas t14122_sp_t11.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.22 Lung function data at baseline (Full analysis set)

Lung function variable		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
FEF 25-75% pre-bronchodilator (L/s)	n	58	39	97
	Mean	1.321	1.118	1.239
	SD	1.101	0.873	1.015
	Median	0.850	0.850	0.850
	Min	0.15	0.18	0.15
	Max	4.44	4.54	4.54
FVC pre-bronchodilator (L)	n	58	39	97
	Mean	2.721	2.876	2.783
	SD	0.965	0.837	0.914
	Median	2.610	2.800	2.710
	Min	1.15	1.34	1.15
	Max	5.36	5.41	5.41

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
Reversibility in FEV1 (L) is post-bronchodilator FEV1 (L) - pre-bronchodilator FEV1 (L).
Reversibility in FEV1 (%) is [post-bronchodilator FEV1 (L) - pre-bronchodilator FEV1 (L)] / pre-bronchodilator FEV1 (L) * 100%.
FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. FVC = Forced vital capacity. FEF25-75% = Forced expiratory flow at 25-75% of the forced vital capacity. PEF = Peak expiratory flow. PN = Predicted normal value.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t11_lung.sas t14122_sp_t11.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.22 Lung function data at baseline (Full analysis set)

Lung function variable		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
FEV1/FVC pre-bronchodilator (%)	n	58	39	97
	Mean	66.02	63.94	65.18
	SD	16.31	11.56	14.56
	Median	64.75	63.20	64.30
	Min	28.1	33.6	28.1
	Max	98.6	94.2	98.6
FEV1 post-bronchodilator (L)	n	58	39	97
	Mean	2.012	2.130	2.060
	SD	0.834	0.792	0.815
	Median	1.855	2.080	1.910
	Min	0.64	0.83	0.64
	Max	4.40	3.80	4.40

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
Reversibility in FEV1 (L) is post-bronchodilator FEV1 (L) - pre-bronchodilator FEV1 (L).
Reversibility in FEV1 (%) is [post-bronchodilator FEV1 (L) - pre-bronchodilator FEV1 (L)] / pre-bronchodilator FEV1 (L) * 100%.
FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. FVC = Forced vital capacity. FEF25-75% = Forced expiratory flow at 25-75% of the forced vital capacity. PEF = Peak expiratory flow. PN = Predicted normal value.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t11_lung.sas t14122_sp_t11.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.22 Lung function data at baseline (Full analysis set)

Lung function variable		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
FEV1 post-bronchodilator (% PN)	n	58	39	97
	Mean	72.1	73.9	72.8
	SD	21.0	19.4	20.3
	Median	72.5	78.0	73.0
	Min	27	34	27
	Max	126	110	126
FEF 25-75% post-bronchodilator (L/s)	n	58	39	97
	Mean	1.611	1.492	1.563
	SD	1.322	1.080	1.226
	Median	1.080	1.120	1.100
	Min	0.15	0.13	0.13
	Max	4.76	4.16	4.76

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
Reversibility in FEV1 (L) is post-bronchodilator FEV1 (L) - pre-bronchodilator FEV1 (L).
Reversibility in FEV1 (%) is [post-bronchodilator FEV1 (L) - pre-bronchodilator FEV1 (L)] / pre-bronchodilator FEV1 (L) * 100%.
FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. FVC = Forced vital capacity. FEF25-75% = Forced expiratory flow at 25-75% of the forced vital capacity. PEF = Peak expiratory flow. PN = Predicted normal value.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t11_lung.sas t14122_sp_t11.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.22 Lung function data at baseline (Full analysis set)

Lung function variable		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
FVC post-bronchodilator (L)	n	58	39	97
	Mean	2.973	3.115	3.030
	SD	1.004	0.958	0.983
	Median	2.830	3.120	2.990
	Min	1.18	1.33	1.18
	Max	5.61	5.39	5.61
FEV1/FVC post-bronchodilator (%)	n	58	39	97
	Mean	67.93	67.99	67.95
	SD	16.29	12.34	14.76
	Median	65.80	69.10	66.70
	Min	28.9	35.0	28.9
	Max	98.5	91.3	98.5

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
Reversibility in FEV1 (L) is post-bronchodilator FEV1 (L) - pre-bronchodilator FEV1 (L).
Reversibility in FEV1 (%) is [post-bronchodilator FEV1 (L) - pre-bronchodilator FEV1 (L)] / pre-bronchodilator FEV1 (L) * 100%.
FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. FVC = Forced vital capacity. FEF25-75% = Forced expiratory flow at 25-75% of the forced vital capacity. PEF = Peak expiratory flow. PN = Predicted normal value.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t11_lung.sas t14122_sp_t11.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.22 Lung function data at baseline (Full analysis set)

Lung function variable		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Reversibility in FEV1 (L)	n	58	39	97
	Mean	0.219	0.286	0.246
	SD	0.180	0.264	0.219
	Median	0.210	0.210	0.210
	Min	-0.22	-0.12	-0.22
	Max	0.80	1.17	1.17
Reversibility in FEV1 (%)	n	58	39	97
	Mean	13.932	14.877	14.312
	SD	11.363	11.524	11.377
	Median	11.085	13.790	12.590
	Min	-7.77	-7.55	-7.77
	Max	48.84	44.49	48.84

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
Reversibility in FEV1 (L) is post-bronchodilator FEV1 (L) - pre-bronchodilator FEV1 (L).
Reversibility in FEV1 (%) is [post-bronchodilator FEV1 (L) - pre-bronchodilator FEV1 (L)] / pre-bronchodilator FEV1 (L) * 100%.
FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. FVC = Forced vital capacity. FEF25-75% = Forced expiratory flow at 25-75% of the forced vital capacity. PEF = Peak expiratory flow. PN = Predicted normal value.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t11_lung.sas t14122_sp_t11.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.22 Lung function data at baseline (Full analysis set)

Lung function variable		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Reversibility in FEV1 (%)	n	58	39	97
	<12%	31 (53.4)	16 (41.0)	47 (48.5)
	>=12% and <15%	3 (5.2)	6 (15.4)	9 (9.3)
	>=15%	24 (41.4)	17 (43.6)	41 (42.3)
PEF pre-bronchodilator (L/min)	n	58	39	97
	Mean	314.8	313.1	314.1
	SD	132.3	109.5	123.1
	Median	295.0	319.0	303.0
	Min	88	121	88
	Max	659	607	659

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
Reversibility in FEV1 (L) is post-bronchodilator FEV1 (L) - pre-bronchodilator FEV1 (L).
Reversibility in FEV1 (%) is [post-bronchodilator FEV1 (L) - pre-bronchodilator FEV1 (L)] / pre-bronchodilator FEV1 (L) * 100%.
FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. FVC = Forced vital capacity. FEF25-75% = Forced expiratory flow at 25-75% of the forced vital capacity. PEF = Peak expiratory flow. PN = Predicted normal value.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t11_lung.sas t14122_sp_t11.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.22 Lung function data at baseline (Full analysis set)

Lung function variable		Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
PEF post-bronchodilator (L/min)	n	58	39	97
	Mean	355.3	362.5	358.2
	SD	139.9	122.4	132.5
	Median	324.5	354.0	340.0
	Min	112	154	112
	Max	699	719	719

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
Reversibility in FEV1 (L) is post-bronchodilator FEV1 (L) - pre-bronchodilator FEV1 (L).
Reversibility in FEV1 (%) is [post-bronchodilator FEV1 (L) - pre-bronchodilator FEV1 (L)] / pre-bronchodilator FEV1 (L) * 100%.
FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. FVC = Forced vital capacity. FEF25-75% = Forced expiratory flow at 25-75% of the forced vital capacity. PEF = Peak expiratory flow. PN = Predicted normal value.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t11_lung.sas t14122_sp_t11.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.25 eDiary data at study entry and baseline (Full analysis set)

Variable	Statistics	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
AQLQ(S)+12 total score	n	58	39	97
	Mean	4.39	4.37	4.38
	SD	1.09	0.95	1.03
	Min	1.8	1.7	1.7
	Q1	4.00	3.72	3.81
	Median	4.56	4.47	4.53
	Q3	5.16	5.00	5.03
	Max	6.5	6.4	6.5
ACQ-6 score at screening	n	58	39	97
	Mean	2.32	2.14	2.25
	SD	0.83	0.57	0.74
	Min	1.5	1.5	1.5
	Q1	1.67	1.67	1.67
	Median	2.17	2.00	2.00
	Q3	2.67	2.67	2.67
	Max	5.0	3.5	5.0

AQLQ(S)+12 total score defined as the unweighted mean of the responses to all questions in the questionnaire.
ACQ-6 score is defined as the unweighted mean of the responses to 6 questions.
If response to any of the questions is missing, the AQLQ(S)12 total score and ACQ-6 score will be missing. If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Daily ASD score is defined as the mean of the 10 items recorded in the evening (5 items) and the following morning (5 items).
AQLQ(S)+12 = Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older. ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire 6. ASD = Asthma Symptom Diary.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t13_diary.sas t14125_sp_t13.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.25 eDiary data at study entry and baseline (Full analysis set)

Variable	Statistics	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
ACQ-6 score at baseline	n	58	39	97
	Mean	2.40	2.29	2.36
	SD	0.75	0.73	0.74
	Min	1.5	1.5	1.5
	Q1	1.83	1.67	1.83
	Median	2.17	2.17	2.17
	Q3	2.83	2.83	2.83
	Max	4.5	4.3	4.5
Weekly mean daily ASD score	n	58	39	97
	Mean	1.10	0.96	1.04
	SD	0.59	0.47	0.55
	Min	0.2	0.3	0.2
	Q1	0.73	0.48	0.64
	Median	1.00	1.00	1.00
	Q3	1.53	1.28	1.35
	Max	2.6	2.1	2.6

AQLQ(S)+12 total score defined as the unweighted mean of the responses to all questions in the questionnaire.
ACQ-6 score is defined as the unweighted mean of the responses to 6 questions.
If response to any of the questions is missing, the AQLQ(S)12 total score and ACQ-6 score will be missing. If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Daily ASD score is defined as the mean of the 10 items recorded in the evening (5 items) and the following morning (5 items).
AQLQ(S)+12 = Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older. ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire 6. ASD = Asthma Symptom Diary.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t13_diary.sas t14125_sp_t13.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Current Post-BD FEV1 Reversibility			
Yes	41 (70.7)	27 (69.2)	68 (70.1)
No	17 (29.3)	12 (30.8)	29 (29.9)
Time since asthma diagnosis (years)[a]			
n	58	39	97
Mean	14.36	16.63	15.27
SD	11.97	13.58	12.62
Median	10.00	12.00	11.00
Min	1.0	1.5	1.0
Max	44.0	55.0	55.0

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Time since asthma symptoms started (years)[a]			
n	58	39	97
Mean	18.23	21.66	19.61
SD	13.39	15.59	14.34
Median	13.00	18.00	14.00
Min	1.4	2.2	1.4
Max	44.0	55.0	55.0
Age at asthma diagnosis			
n	58	39	97
Mean	37.2	35.5	36.5
SD	17.1	17.6	17.2
Median	35.0	39.0	36.0
Min	0	3	0
Max	71	62	71

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months			
2	32 (55.2)	21 (53.8)	53 (54.6)
3	8 (13.8)	7 (17.9)	15 (15.5)
4	8 (13.8)	3 (7.7)	11 (11.3)
5	4 (6.9)	3 (7.7)	7 (7.2)
6	2 (3.4)	1 (2.6)	3 (3.1)
8	2 (3.4)	2 (5.1)	4 (4.1)
9	1 (1.7)	1 (2.6)	2 (2.1)
11	0	1 (2.6)	1 (1.0)
15	1 (1.7)	0	1 (1.0)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months			
n	58	39	97
Mean	3.3	3.4	3.3
SD	2.3	2.2	2.3
Median	2.0	2.0	2.0
Min	2	2	2
Max	15	11	15

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months resulted in temporary increase in maintenance OCS dose for at least 3 consecutive days			
0	48 (82.8)	34 (87.2)	82 (84.5)
1	1 (1.7)	0	1 (1.0)
2	3 (5.2)	3 (7.7)	6 (6.2)
3	3 (5.2)	2 (5.1)	5 (5.2)
7	1 (1.7)	0	1 (1.0)
8	1 (1.7)	0	1 (1.0)
9	1 (1.7)	0	1 (1.0)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months resulted in temporary increase in maintenance OCS dose for at least 3 consecutive days			
n	58	39	97
Mean	0.7	0.3	0.5
SD	1.9	0.8	1.6
Median	0.0	0.0	0.0
Min	0	0	0
Max	9	3	9

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months resulted in 3-day course of systemic corticosteroids (or a single depo-injectable dose of corticosteroids)			
0	10 (17.2)	8 (20.5)	18 (18.6)
1	2 (3.4)	0	2 (2.1)
2	27 (46.6)	17 (43.6)	44 (45.4)
3	8 (13.8)	4 (10.3)	12 (12.4)
4	6 (10.3)	2 (5.1)	8 (8.2)
5	3 (5.2)	4 (10.3)	7 (7.2)
6	1 (1.7)	0	1 (1.0)
8	0	2 (5.1)	2 (2.1)
9	0	1 (2.6)	1 (1.0)
11	0	1 (2.6)	1 (1.0)
14	1 (1.7)	0	1 (1.0)

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months resulted in 3-day course of systemic corticosteroids (or a single depo-injectable dose of corticosteroids)			
n	58	39	97
Mean	2.4	2.8	2.6
SD	2.1	2.6	2.3
Median	2.0	2.0	2.0
Min	0	0	0
Max	14	11	14

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months resulted in emergency room visit with systemic corticosteroid treatment			
0	56 (96.6)	39 (100.0)	95 (97.9)
1	2 (3.4)	0	2 (2.1)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months resulted in emergency room visit with systemic corticosteroid treatment			
n	58	39	97
Mean	0.0	0.0	0.0
SD	0.2	0.0	0.1
Median	0.0	0.0	0.0
Min	0	0	0
Max	1	0	1

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months resulted in hospitalisation with/without systemic corticosteroids treatment			
0	51 (87.9)	33 (84.6)	84 (86.6)
1	4 (6.9)	3 (7.7)	7 (7.2)
2	2 (3.4)	2 (5.1)	4 (4.1)
3	1 (1.7)	1 (2.6)	2 (2.1)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months resulted in hospitalisation with/without systemic corticosteroids treatment			
n	58	39	97
Mean	0.2	0.3	0.2
SD	0.6	0.7	0.6
Median	0.0	0.0	0.0
Min	0	0	0
Max	3	3	3

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months documented by hospital summary			
0	51 (87.9)	33 (84.6)	84 (86.6)
1	4 (6.9)	3 (7.7)	7 (7.2)
2	2 (3.4)	2 (5.1)	4 (4.1)
3	1 (1.7)	1 (2.6)	2 (2.1)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months documented by hospital summary			
n	58	39	97
Mean	0.2	0.3	0.2
SD	0.6	0.7	0.6
Median	0.0	0.0	0.0
Min	0	0	0
Max	3	3	3

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months with systemic corticosteroids documented by ER summary			
0	55 (94.8)	39 (100.0)	94 (96.9)
1	2 (3.4)	0	2 (2.1)
3	1 (1.7)	0	1 (1.0)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months with systemic corticosteroids documented by ER summary			
n	58	39	97
Mean	0.1	0.0	0.1
SD	0.4	0.0	0.3
Median	0.0	0.0	0.0
Min	0	0	0
Max	3	0	3

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months with systemic corticosteroids documented by physician			
0	8 (13.8)	6 (15.4)	14 (14.4)
1	3 (5.2)	0	3 (3.1)
2	29 (50.0)	20 (51.3)	49 (50.5)
3	9 (15.5)	5 (12.8)	14 (14.4)
4	5 (8.6)	1 (2.6)	6 (6.2)
5	2 (3.4)	3 (7.7)	5 (5.2)
6	1 (1.7)	0	1 (1.0)
8	0	2 (5.1)	2 (2.1)
9	0	1 (2.6)	1 (1.0)
11	0	1 (2.6)	1 (1.0)
14	1 (1.7)	0	1 (1.0)

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months with systemic corticosteroids documented by physician			
n	58	39	97
Mean	2.4	2.8	2.6
SD	2.0	2.5	2.2
Median	2.0	2.0	2.0
Min	0	0	0
Max	14	11	14

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months with systemic corticosteroids documented by subject prescription			
0	49 (84.5)	35 (89.7)	84 (86.6)
1	2 (3.4)	1 (2.6)	3 (3.1)
2	2 (3.4)	2 (5.1)	4 (4.1)
3	2 (3.4)	1 (2.6)	3 (3.1)
6	1 (1.7)	0	1 (1.0)
7	1 (1.7)	0	1 (1.0)
8	1 (1.7)	0	1 (1.0)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months with systemic corticosteroids documented by subject prescription			
n	58	39	97
Mean	0.6	0.2	0.4
SD	1.7	0.7	1.4
Median	0.0	0.0	0.0
Min	0	0	0
Max	8	3	8

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months with systemic corticosteroids documented by provider			
0	56 (96.6)	37 (94.9)	93 (95.9)
1	1 (1.7)	0	1 (1.0)
2	0	2 (5.1)	2 (2.1)
4	1 (1.7)	0	1 (1.0)
Number of exacerbations per subject in the last 12 months with systemic corticosteroids documented by provider			
n	58	39	97
Mean	0.1	0.1	0.1
SD	0.5	0.4	0.5
Median	0.0	0.0	0.0
Min	0	0	0
Max	4	2	4

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Rhinitis			
Yes	45 (77.6)	29 (74.4)	74 (76.3)
No	13 (22.4)	10 (25.6)	23 (23.7)
Nasal Polyps			
Yes	3 (5.2)	2 (5.1)	5 (5.2)
No	55 (94.8)	37 (94.9)	92 (94.8)
Chronic Sinusitis			
Yes	13 (22.4)	14 (35.9)	27 (27.8)
No	45 (77.6)	25 (64.1)	70 (72.2)
Gastroesophageal Reflux			
Yes	10 (17.2)	2 (5.1)	12 (12.4)
No	48 (82.8)	37 (94.9)	85 (87.6)
Atopic Dermatitis			
Yes	6 (10.3)	5 (12.8)	11 (11.3)
No	52 (89.7)	34 (87.2)	86 (88.7)
Aspirin Sensitivity			
Yes	5 (8.6)	4 (10.3)	9 (9.3)
No	53 (91.4)	35 (89.7)	88 (90.7)

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
NSAID Sensitivity			
Yes	3 (5.2)	2 (5.1)	5 (5.2)
No	55 (94.8)	37 (94.9)	92 (94.8)
Eosinophilic Esophagitis			
Yes	0	0	0
No	58 (100.0)	39 (100.0)	97 (100.0)
Hypereosinophilic Syndrome			
Yes	1 (1.7)	2 (5.1)	3 (3.1)
No	57 (98.3)	37 (94.9)	94 (96.9)
Chronic Idiopathic Urticaria			
Yes	2 (3.4)	0	2 (2.1)
No	56 (96.6)	39 (100.0)	95 (97.9)

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.27 Asthma characteristics at study entry (Full analysis set)

Subject Characteristic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)	Total (N=97)
Diabetes			
Yes	2 (3.4)	2 (5.1)	4 (4.1)
No	56 (96.6)	37 (94.9)	93 (95.9)
Hypertension			
Yes	20 (34.5)	6 (15.4)	26 (26.8)
No	38 (65.5)	33 (84.6)	71 (73.2)
Other Cardiovascular Disease			
Yes	1 (1.7)	1 (2.6)	2 (2.1)
No	57 (98.3)	38 (97.4)	95 (97.9)
Near Fatal Asthma Event			
Yes	0	2 (5.1)	2 (2.1)
No	58 (100.0)	37 (94.9)	95 (97.9)
Osteoporosis			
Yes	5 (8.6)	4 (10.3)	9 (9.3)
No	53 (91.4)	35 (89.7)	88 (90.7)

[a] Calculated as (date of randomisation - date of asthma diagnosis/date asthma symptoms started +1) / 365.25.
Current post-BD reversibility is defined as FEV1 >= 12% and >= 200 mL during screening (15-30 minutes after administration of 4 puffs of albuterol/salbutamol).
If both Visit 2 and Visit 2a values are available, the highest of the reversibility values i.e. the largest difference (post-BD FEV1 - pre-BD FEV1) across the 2 visits is used to determine 'Yes' and 'No'.
Inclusion into the study is based on current post-BD FEV1 reversibility or on documented historical reversibility.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug. FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second. BD = Bronchodilator. ER = Emergency Room.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. OCS = Oral corticosteroids. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard Deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp_t14_asch.sas t14127_sp_t14.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.41 Study treatment compliance (Full analysis set)

Compliance (%) with study treatment	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
n	58	39
Mean	99.34	98.82
SD	2.61	2.81
Min	84.6	92.3
Q1	100.00	100.00
Median	100.00	100.00
Q3	100.00	100.00
Max	100.0	100.0

Study treatment compliance (%) = (Total number of actual dosing occasions / total number of expected dosing occasions) x 100%.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp11_compl.sas t14141_sp11.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.1.43 Number of study drug doses (Full analysis set)

	Number (%) of subjects		
Number of doses received	**Teze 210 mg Q4W (N=58)**	**Placebo (N=39)**	**Total (N=97)**
13 doses	53 (91.4)	29 (74.4)	82 (84.5)
12 doses	56 (96.6)	35 (89.7)	91 (93.8)
11 doses	57 (98.3)	35 (89.7)	92 (94.8)
10 doses	57 (98.3)	36 (92.3)	93 (95.9)
9 doses	57 (98.3)	36 (92.3)	93 (95.9)
8 doses	57 (98.3)	36 (92.3)	93 (95.9)
7 doses	57 (98.3)	38 (97.4)	95 (97.9)
6 doses	57 (98.3)	38 (97.4)	95 (97.9)
5 doses	57 (98.3)	38 (97.4)	95 (97.9)
4 doses	57 (98.3)	39 (100.0)	96 (99.0)
3 doses	57 (98.3)	39 (100.0)	96 (99.0)
2 doses	58 (100.0)	39 (100.0)	97 (100.0)
1 dose	58 (100.0)	39 (100.0)	97 (100.0)

The table presents number of subjects having received at least the displayed number of doses.
A subject is considered as having received a dose of IP on a given occasion, if they have received a full or partial dose.
N = Number of subjects in treatment group. IP = Investigational Product.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_sp11i_num_doses.sas t14143_sp11ii.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.2.7 Annual asthma exacerbation rate ratio over 52 weeks with 95% CI for rate ratio, negative binomial model, planned treatment (Full analysis set)

					Annual exacerbation rate	Absolute difference from placebo	Rate ratio	
Treatment group	n	Number of events	Total time at-risk (years)	Crude Rate	Estimate 95% CI	Estimate 95% CI	Estimate 95% CI	p-value
Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	58	54.6	1.06	1.54 (0.90, 2.64)	-1.58 (-3.32, 0.16)	0.49 (0.25, 0.99)	0.045
Placebo (N=39)	39	102	34.2	2.98	3.12 (1.82, 5.35)			

The overdispersion parameter is estimated to be 1.94.
A rate ratio less than 1 favours Tezepelumab
Model: a negative binomial regression analysis with treatment, region, age group, history of exacerbations as covariates. The logarithm of the time at risk is used as an offset variable.
Annual exacerbation rates displayed are estimated marginal rates from the model. Absolute difference is the difference between the marginal rates. CIs for annual exacerbation rates and absolute differences are estimated via the delta method.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. CI = Confidence interval.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ex_t2.sas t14202_07_ex_t2.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.2.22 Time to first asthma exacerbation (days), Cox proportional hazards model, planned treatment (Full analysis set)

			Comparison between groups		
Group	**n**	**Number (%) of subjects with >=1 asthma exacerbation**	**Hazard Ratio**	**95% CI**	**p-value**
Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	22 (37.9)	0.32	(0.18, 0.59)	<0.001
Placebo (N=39)	39	26 (66.7)			

Hazard ratio, 95% CI for Hazard ratio, and p-value are estimated using a Cox regression model with treatment, region, age group and history of exacerbations as covariates.
A hazard ratio less than 1 favours Tezepelumab.
Time to first asthma exacerbation is calculated as start date of first asthma exacerbation - date of randomisation +1.
Subjects with no observed event (asthma exacerbation) are censored on the date of last exacerbation assessment during planned treatment.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects in analysis. CI = Confidence interval.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ex_t4a.sas t14202_22_ex_t4a.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.2.24 Time to first asthma exacerbation (days) associated with hospitalisation or ER visit, Cox proportional hazards model, planned treatment (Full analysis set)

			Comparison between groups		
Group	**n**	**Number (%) of subjects with >=1 asthma exacerbation**	**Hazard Ratio**	**95% CI**	**p-value**
Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	1 (1.7)	0.10	(0.01, 0.88)	0.038
Placebo (N=39)	39	5 (12.8)			

Hazard ratio, 95% CIs for Hazard ratio, and p-values are estimated using a Cox regression model with treatment, region, age group and history of exacerbations as covariates.
A hazard ratio less than 1 favours Tezepelumab.
Time to first asthma exacerbation due to hospitalisation or ER visit is calculated as start date of first asthma exacerbation due to hospitalisation or ER visit - date of randomisation +1.
Subjects with no observed event (asthma exacerbation due to hospitalisation or ER visit) are censored on the date of last exacerbation assessment during planned treatment.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. CI = Confidence interval.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ex_t4a.sas t14202_24_ex_t4a.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.2.25 Proportion of subjects who had no asthma exacerbation during planned treatment, logistic regression model (Full analysis set)

		Comparison between groups		
Treatment group	**Number (%) of subjects with no exacerbations**	**Odds Ratio**	**95% CI**	**p-value**
Teze 210 mg Q4W (N=58)	35 (60.3)	3.72	(1.52, 9.12)	0.004
Placebo (N=39)	12 (30.8)			

An odds ratio greater than 1 favours Tezepelumab.
The estimate of the odds ratio is obtained using a logistic regression model with treatment, region, age group and history of exacerbations as covariates.
Subjects who had no asthma exacerbations during the planned treatment period and who completed the planned treatment period will be defined as having no asthma exacerbations.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. CI = Confidence interval.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_e5_log_reg.sas t14202_25_e5.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population
Table 14.2.3.5 FEV1 (L) pre-bronchodilator change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

			Change from baseline		Comparison with Placebo		
Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	0.14	0.046	-0.03	(-0.18, 0.11)	0.667
	Placebo (N=39)	38	0.17	0.056			
Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	0.18	0.043	-0.01	(-0.15, 0.12)	0.855
	Placebo (N=39)	39	0.19	0.053			
Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	0.23	0.051	0.03	(-0.13, 0.19)	0.699
	Placebo (N=39)	39	0.19	0.062			
Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	0.25	0.050	0.00	(-0.15, 0.16)	0.954
	Placebo (N=39)	39	0.24	0.061			
Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	0.25	0.053	0.00	(-0.17, 0.17)	0.995
	Placebo (N=39)	38	0.25	0.065			
Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	0.22	0.052	-0.03	(-0.19, 0.14)	0.749
	Placebo (N=39)	37	0.24	0.064			
Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	0.24	0.054	-0.02	(-0.20, 0.15)	0.789
	Placebo (N=39)	33	0.27	0.068			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in FEV1 = Treatment group + region + age + baseline FEV1 + visit + treatment * visit.
FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_adre.sas t14203_05_ef_t2ai.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.3.5 FEV1 (L) pre-bronchodilator change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

			Change from baseline		Comparison with Placebo		
Timepoint	**Treatment group**	**n**	**LSMean**	**SE**	**LSMean difference**	**95% CI**	**p-value**
Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	0.23	0.056	0.04	(-0.14, 0.22)	0.664
	Placebo (N=39)	33	0.19	0.070			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in FEV1 = Treatment group + region + age + baseline FEV1 + visit + treatment * visit.
FEV1 = Forced expiratory volume in 1 second.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_adre.sas t14203_05_ef_t2ai.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.4.4 AQLQ(S)+12 total score and domain scores change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo			
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI		p-value
Total	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	0.88	0.108	0.32	(-0.01,	0.66)	0.059
		Placebo (N=39)	39	0.55	0.131				
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	1.04	0.118	0.09	(-0.28,	0.46)	0.616
		Placebo (N=39)	38	0.94	0.143				
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	1.21	0.132	0.31	(-0.10,	0.72)	0.137
		Placebo (N=39)	38	0.90	0.160				
	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	1.18	0.120	0.08	(-0.29,	0.46)	0.666
		Placebo (N=39)	37	1.10	0.147				
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	1.02	0.154	0.03	(-0.46,	0.52)	0.901
		Placebo (N=39)	35	0.99	0.190				

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
AQLQ(S)+12 Total score defined as the unweighted mean of the responses to all questions in the questionnaire. If response to any of the questions is missing, the Total score will be missing.
If a response to a question within a domain is missing, the score for that domain will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in AQLQ(S)+12 = Treatment group + region + age + baseline AQLQ(S)+12 + visit + treatment * visit.
AQLQ(S)+12 = Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_aqlq12.sas t14204_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.4.4 AQLQ(S)+12 total score and domain scores change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Symptoms	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	0.93	0.122	0.44	(0.05, 0.82)	0.026
		Placebo (N=39)	39	0.49	0.149			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	1.11	0.130	0.08	(-0.33, 0.49)	0.693
		Placebo (N=39)	38	1.03	0.158			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	1.27	0.144	0.28	(-0.17, 0.73)	0.218
		Placebo (N=39)	38	0.99	0.175			
	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	1.21	0.136	0.06	(-0.37, 0.48)	0.796
		Placebo (N=39)	37	1.15	0.167			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	1.11	0.167	0.01	(-0.52, 0.53)	0.978
		Placebo (N=39)	35	1.10	0.206			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
AQLQ(S)+12 Total score defined as the unweighted mean of the responses to all questions in the questionnaire. If response to any of the questions is missing, the Total score will be missing.
If a response to a question within a domain is missing, the score for that domain will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in AQLQ(S)+12 = Treatment group + region + age + baseline AQLQ(S)+12 + visit + treatment * visit.
AQLQ(S)+12 = Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_aqlq12.sas t14204_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.4.4 AQLQ(S)+12 total score and domain scores change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo			
Variable	**Timepoint**	**Treatment group**	**n**	**LSMean**	**SE**	**LSMean difference**	**95% CI**		**p-value**
Activity limitations	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	0.81	0.111	0.22	(-0.12,	0.57)	0.204
		Placebo (N=39)	39	0.59	0.135				
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	0.93	0.128	0.09	(-0.32,	0.49)	0.673
		Placebo (N=39)	38	0.84	0.156				
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	1.16	0.137	0.35	(-0.08,	0.78)	0.107
		Placebo (N=39)	38	0.81	0.167				
	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	1.15	0.120	0.13	(-0.25,	0.51)	0.491
		Placebo (N=39)	37	1.02	0.148				
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	0.88	0.161	0.05	(-0.46,	0.56)	0.850
		Placebo (N=39)	35	0.83	0.200				

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
AQLQ(S)+12 Total score defined as the unweighted mean of the responses to all questions in the questionnaire. If response to any of the questions is missing, the Total score will be missing.
If a response to a question within a domain is missing, the score for that domain will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in AQLQ(S)+12 = Treatment group + region + age + baseline AQLQ(S)+12 + visit + treatment * visit.
AQLQ(S)+12 = Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_aqlq12.sas t14204_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.4.4 AQLQ(S)+12 total score and domain scores change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Emotional function	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	0.90	0.127	0.21	(-0.19, 0.60)	0.308
		Placebo (N=39)	39	0.70	0.155			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	1.15	0.144	0.07	(-0.38, 0.52)	0.766
		Placebo (N=39)	38	1.08	0.175			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	1.28	0.149	0.27	(-0.20, 0.74)	0.254
		Placebo (N=39)	38	1.01	0.182			
	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	1.30	0.138	0.14	(-0.30, 0.57)	0.535
		Placebo (N=39)	37	1.16	0.169			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	1.21	0.169	0.11	(-0.42, 0.64)	0.677
		Placebo (N=39)	35	1.10	0.208			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
AQLQ(S)+12 Total score defined as the unweighted mean of the responses to all questions in the questionnaire. If response to any of the questions is missing, the Total score will be missing.
If a response to a question within a domain is missing, the score for that domain will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in AQLQ(S)+12 = Treatment group + region + age + baseline AQLQ(S)+12 + visit + treatment * visit.
AQLQ(S)+12 = Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_aqlq12.sas t14204_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.4.4 AQLQ(S)+12 total score and domain scores change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Environmental stimuli	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	0.88	0.116	0.40	(0.04, 0.76)	0.031
		Placebo (N=39)	39	0.48	0.141			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	1.00	0.120	0.16	(-0.21, 0.54)	0.387
		Placebo (N=39)	38	0.83	0.147			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	1.07	0.136	0.33	(-0.09, 0.76)	0.125
		Placebo (N=39)	38	0.74	0.166			
	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	1.04	0.113	-0.07	(-0.43, 0.29)	0.690
		Placebo (N=39)	37	1.11	0.140			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	0.90	0.145	-0.05	(-0.50, 0.41)	0.844
		Placebo (N=39)	35	0.94	0.179			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
AQLQ(S)+12 Total score defined as the unweighted mean of the responses to all questions in the questionnaire. If response to any of the questions is missing, the Total score will be missing.
If a response to a question within a domain is missing, the score for that domain will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in AQLQ(S)+12 = Treatment group + region + age + baseline AQLQ(S)+12 + visit + treatment * visit.
AQLQ(S)+12 = Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_aqlq12.sas t14204_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.5.4 ACQ-6 score and individual ACQ-6 items change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
ACQ-6 score	Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.77	0.117	-0.45	(-0.81, -0.08)	0.017
		Placebo (N=39)	39	-0.32	0.142			
	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.92	0.103	-0.25	(-0.57, 0.07)	0.124
		Placebo (N=39)	39	-0.67	0.125			
	Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.00	0.120	-0.17	(-0.55, 0.21)	0.374
		Placebo (N=39)	39	-0.83	0.146			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.06	0.119	-0.01	(-0.39, 0.36)	0.939
		Placebo (N=39)	39	-1.04	0.145			
	Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.05	0.118	-0.09	(-0.46, 0.28)	0.619
		Placebo (N=39)	38	-0.96	0.145			
	Week 20	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.19	0.126	-0.18	(-0.57, 0.21)	0.363
		Placebo (N=39)	38	-1.00	0.153			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.28	0.120	-0.23	(-0.61, 0.14)	0.216
		Placebo (N=39)	38	-1.04	0.146			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
The ACQ-6 score is computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions. If response to any of the questions is missing, the ACQ-6 will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in ACQ-6 = Treatment group + region + age + baseline ACQ-6 + visit + treatment * visit.
ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire 6.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_acq.sas t14205_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.5.4 ACQ-6 score and individual ACQ-6 items change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
ACQ-6 score	Week 28	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.26	0.116	-0.20	(-0.57, 0.16)	0.273
		Placebo (N=39)	38	-1.06	0.142			
	Week 32	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.21	0.120	-0.02	(-0.40, 0.35)	0.898
		Placebo (N=39)	37	-1.19	0.148			
	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.17	0.122	-0.09	(-0.47, 0.30)	0.661
		Placebo (N=39)	37	-1.09	0.150			
	Week 40	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.24	0.124	-0.24	(-0.63, 0.15)	0.219
		Placebo (N=39)	37	-1.00	0.152			
	Week 44	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.33	0.120	-0.43	(-0.81, -0.05)	0.027
		Placebo (N=39)	36	-0.90	0.148			
	Week 48	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.32	0.131	-0.27	(-0.68, 0.15)	0.201
		Placebo (N=39)	36	-1.06	0.161			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.12	0.150	-0.15	(-0.63, 0.32)	0.528
		Placebo (N=39)	35	-0.97	0.186			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
The ACQ-6 score is computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions. If response to any of the questions is missing, the ACQ-6 will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in ACQ-6 = Treatment group + region + age + baseline ACQ-6 + visit + treatment * visit.
ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire 6.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_acq.sas t14205_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.5.4 ACQ-6 score and individual ACQ-6 items change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Awakening at night by symptoms	Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.90	0.179	-0.39	(-0.95, 0.18)	0.176
		Placebo (N=39)	39	-0.51	0.219			
	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-1.11	0.168	-0.34	(-0.86, 0.19)	0.207
		Placebo (N=39)	39	-0.77	0.204			
	Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.23	0.186	-0.10	(-0.68, 0.48)	0.731
		Placebo (N=39)	39	-1.13	0.226			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.32	0.186	0.07	(-0.52, 0.65)	0.820
		Placebo (N=39)	39	-1.39	0.226			
	Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.32	0.182	-0.07	(-0.64, 0.50)	0.802
		Placebo (N=39)	38	-1.25	0.222			
	Week 20	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.53	0.176	-0.09	(-0.64, 0.46)	0.741
		Placebo (N=39)	38	-1.43	0.214			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.56	0.168	-0.15	(-0.68, 0.37)	0.565
		Placebo (N=39)	38	-1.41	0.205			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
The ACQ-6 score is computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions. If response to any of the questions is missing, the ACQ-6 will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in ACQ-6 = Treatment group + region + age + baseline ACQ-6 + visit + treatment * visit.
ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire 6.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_acq.sas t14205_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.5.4 ACQ-6 score and individual ACQ-6 items change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Awakening at night by symptoms	Week 28	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.55	0.152	-0.11	(-0.58, 0.37)	0.662
		Placebo (N=39)	38	-1.44	0.186			
	Week 32	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.41	0.183	-0.11	(-0.69, 0.46)	0.701
		Placebo (N=39)	37	-1.30	0.225			
	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.58	0.153	-0.21	(-0.69, 0.28)	0.398
		Placebo (N=39)	37	-1.38	0.189			
	Week 40	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.63	0.167	-0.38	(-0.91, 0.14)	0.151
		Placebo (N=39)	37	-1.24	0.205			
	Week 44	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.64	0.159	-0.60	(-1.10, -0.10)	0.020
		Placebo (N=39)	36	-1.04	0.197			
	Week 48	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.76	0.170	-0.54	(-1.07, 0.00)	0.051
		Placebo (N=39)	36	-1.22	0.211			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.46	0.192	-0.20	(-0.81, 0.42)	0.528
		Placebo (N=39)	35	-1.27	0.240			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
The ACQ-6 score is computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions. If response to any of the questions is missing, the ACQ-6 will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in ACQ-6 = Treatment group + region + age + baseline ACQ-6 + visit + treatment * visit.
ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire 6.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_acq.sas t14205_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.5.4 ACQ-6 score and individual ACQ-6 items change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	**Timepoint**	**Treatment group**	**n**	**LSMean**	**SE**	**LSMean difference**	**95% CI**	**p-value**
Waking in the morning with symptoms	Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.69	0.133	-0.33	(-0.75, 0.09)	0.118
		Placebo (N=39)	39	-0.36	0.163			
	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.95	0.112	-0.36	(-0.71, -0.01)	0.044
		Placebo (N=39)	39	-0.59	0.136			
	Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.96	0.144	-0.06	(-0.50, 0.39)	0.806
		Placebo (N=39)	39	-0.90	0.174			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.03	0.144	-0.02	(-0.47, 0.42)	0.916
		Placebo (N=39)	39	-1.00	0.174			
	Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.01	0.144	-0.07	(-0.52, 0.38)	0.761
		Placebo (N=39)	38	-0.94	0.175			
	Week 20	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.17	0.153	-0.20	(-0.68, 0.28)	0.402
		Placebo (N=39)	38	-0.97	0.186			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.26	0.149	-0.27	(-0.73, 0.20)	0.259
		Placebo (N=39)	38	-0.99	0.181			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
The ACQ-6 score is computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions. If response to any of the questions is missing, the ACQ-6 will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in ACQ-6 = Treatment group + region + age + baseline ACQ-6 + visit + treatment * visit.
ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire 6.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_acq.sas t14205_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.5.4 ACQ-6 score and individual ACQ-6 items change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Waking in the morning with symptoms	Week 28	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.27	0.137	-0.26	(-0.69, 0.17)	0.235
		Placebo (N=39)	38	-1.02	0.167			
	Week 32	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.24	0.136	-0.05	(-0.47, 0.38)	0.834
		Placebo (N=39)	37	-1.19	0.167			
	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.13	0.146	-0.12	(-0.58, 0.34)	0.596
		Placebo (N=39)	37	-1.01	0.180			
	Week 40	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.18	0.147	-0.14	(-0.60, 0.32)	0.540
		Placebo (N=39)	37	-1.04	0.179			
	Week 44	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.27	0.141	-0.42	(-0.87, 0.02)	0.063
		Placebo (N=39)	36	-0.85	0.174			
	Week 48	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.38	0.138	-0.30	(-0.74, 0.13)	0.170
		Placebo (N=39)	36	-1.07	0.170			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.16	0.171	-0.19	(-0.73, 0.35)	0.479
		Placebo (N=39)	35	-0.96	0.211			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
The ACQ-6 score is computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions. If response to any of the questions is missing, the ACQ-6 will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in ACQ-6 = Treatment group + region + age + baseline ACQ-6 + visit + treatment * visit.
ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire 6.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_acq.sas t14205_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.5.4 ACQ-6 score and individual ACQ-6 items change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Limitations of normal daily activities	Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.83	0.136	-0.43	(-0.86, 0.00)	0.047
		Placebo (N=39)	39	-0.39	0.166			
	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.98	0.117	-0.13	(-0.49, 0.24)	0.495
		Placebo (N=39)	39	-0.86	0.143			
	Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.14	0.132	-0.26	(-0.67, 0.15)	0.212
		Placebo (N=39)	39	-0.88	0.160			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.04	0.137	0.23	(-0.20, 0.66)	0.295
		Placebo (N=39)	39	-1.27	0.167			
	Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.18	0.139	-0.12	(-0.56, 0.31)	0.579
		Placebo (N=39)	38	-1.06	0.169			
	Week 20	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.21	0.147	-0.09	(-0.55, 0.37)	0.693
		Placebo (N=39)	38	-1.12	0.179			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.42	0.132	-0.20	(-0.62, 0.21)	0.331
		Placebo (N=39)	38	-1.22	0.161			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
The ACQ-6 score is computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions. If response to any of the questions is missing, the ACQ-6 will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in ACQ-6 = Treatment group + region + age + baseline ACQ-6 + visit + treatment * visit.
ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire 6.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_acq.sas t14205_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.5.4 ACQ-6 score and individual ACQ-6 items change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Limitations of normal daily activities	Week 28	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.39	0.130	-0.17	(-0.58, 0.24)	0.417
		Placebo (N=39)	38	-1.22	0.159			
	Week 32	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.32	0.133	0.02	(-0.40, 0.44)	0.929
		Placebo (N=39)	37	-1.34	0.165			
	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.25	0.135	0.01	(-0.42, 0.44)	0.966
		Placebo (N=39)	37	-1.26	0.166			
	Week 40	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.28	0.137	-0.21	(-0.64, 0.22)	0.343
		Placebo (N=39)	37	-1.08	0.167			
	Week 44	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.32	0.133	-0.29	(-0.71, 0.14)	0.181
		Placebo (N=39)	36	-1.03	0.165			
	Week 48	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.37	0.147	-0.21	(-0.67, 0.26)	0.374
		Placebo (N=39)	36	-1.16	0.181			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.08	0.169	-0.04	(-0.57, 0.50)	0.894
		Placebo (N=39)	35	-1.04	0.210			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
The ACQ-6 score is computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions. If response to any of the questions is missing, the ACQ-6 will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in ACQ-6 = Treatment group + region + age + baseline ACQ-6 + visit + treatment * visit.
ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire 6.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_acq.sas t14205_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.5.4 ACQ-6 score and individual ACQ-6 items change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Dyspnoea	Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.88	0.133	-0.73	(-1.14, -0.31)	<0.001
		Placebo (N=39)	39	-0.15	0.162			
	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.97	0.128	-0.30	(-0.70, 0.10)	0.141
		Placebo (N=39)	39	-0.67	0.156			
	Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.05	0.145	-0.23	(-0.68, 0.22)	0.320
		Placebo (N=39)	39	-0.82	0.176			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.09	0.143	-0.08	(-0.53, 0.36)	0.707
		Placebo (N=39)	39	-1.00	0.173			
	Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.09	0.145	-0.04	(-0.49, 0.42)	0.872
		Placebo (N=39)	38	-1.05	0.177			
	Week 20	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.24	0.151	-0.15	(-0.63, 0.32)	0.520
		Placebo (N=39)	38	-1.08	0.183			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.37	0.145	-0.34	(-0.79, 0.11)	0.140
		Placebo (N=39)	38	-1.03	0.176			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
The ACQ-6 score is computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions. If response to any of the questions is missing, the ACQ-6 will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in ACQ-6 = Treatment group + region + age + baseline ACQ-6 + visit + treatment * visit.
ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire 6.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_acq.sas t14205_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.5.4 ACQ-6 score and individual ACQ-6 items change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Dyspnoea	Week 28	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.35	0.157	-0.29	(-0.78, 0.20)	0.250
		Placebo (N=39)	38	-1.06	0.191			
	Week 32	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.33	0.147	-0.12	(-0.58, 0.35)	0.621
		Placebo (N=39)	37	-1.22	0.181			
	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.17	0.154	0.01	(-0.47, 0.50)	0.953
		Placebo (N=39)	37	-1.19	0.189			
	Week 40	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.27	0.145	-0.21	(-0.66, 0.25)	0.375
		Placebo (N=39)	37	-1.07	0.178			
	Week 44	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.42	0.145	-0.39	(-0.85, 0.07)	0.092
		Placebo (N=39)	36	-1.03	0.179			
	Week 48	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.35	0.156	-0.16	(-0.65, 0.34)	0.529
		Placebo (N=39)	36	-1.19	0.193			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.14	0.179	-0.08	(-0.65, 0.48)	0.770
		Placebo (N=39)	35	-1.06	0.221			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
The ACQ-6 score is computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions. If response to any of the questions is missing, the ACQ-6 will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in ACQ-6 = Treatment group + region + age + baseline ACQ-6 + visit + treatment * visit.
ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire 6.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_acq.sas t14205_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.5.4 ACQ-6 score and individual ACQ-6 items change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Wheeze	Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-1.05	0.162	-0.50	(-1.01, 0.01)	0.054
		Placebo (N=39)	39	-0.55	0.197			
	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-1.14	0.167	-0.25	(-0.78, 0.27)	0.343
		Placebo (N=39)	39	-0.89	0.204			
	Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.21	0.161	-0.22	(-0.72, 0.28)	0.383
		Placebo (N=39)	39	-0.99	0.195			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.33	0.165	-0.01	(-0.52, 0.50)	0.972
		Placebo (N=39)	39	-1.32	0.200			
	Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.28	0.161	0.03	(-0.47, 0.54)	0.896
		Placebo (N=39)	38	-1.31	0.197			
	Week 20	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.45	0.174	-0.27	(-0.82, 0.27)	0.325
		Placebo (N=39)	38	-1.18	0.212			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.45	0.166	-0.14	(-0.66, 0.38)	0.601
		Placebo (N=39)	38	-1.32	0.202			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
The ACQ-6 score is computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions. If response to any of the questions is missing, the ACQ-6 will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in ACQ-6 = Treatment group + region + age + baseline ACQ-6 + visit + treatment * visit.
ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire 6.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_acq.sas t14205_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.5.4 ACQ-6 score and individual ACQ-6 items change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Wheeze	Week 28	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.48	0.168	-0.13	(-0.66, 0.40)	0.630
		Placebo (N=39)	38	-1.35	0.205			
	Week 32	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.42	0.164	0.19	(-0.32, 0.71)	0.463
		Placebo (N=39)	37	-1.61	0.201			
	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.39	0.164	0.04	(-0.48, 0.56)	0.874
		Placebo (N=39)	37	-1.43	0.203			
	Week 40	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.46	0.170	-0.25	(-0.78, 0.29)	0.361
		Placebo (N=39)	37	-1.21	0.209			
	Week 44	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.67	0.157	-0.42	(-0.92, 0.07)	0.093
		Placebo (N=39)	36	-1.24	0.194			
	Week 48	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-1.56	0.168	-0.15	(-0.68, 0.38)	0.570
		Placebo (N=39)	36	-1.41	0.206			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-1.34	0.191	0.01	(-0.60, 0.61)	0.979
		Placebo (N=39)	35	-1.35	0.237			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
The ACQ-6 score is computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions. If response to any of the questions is missing, the ACQ-6 will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in ACQ-6 = Treatment group + region + age + baseline ACQ-6 + visit + treatment * visit.
ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire 6.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_acq.sas t14205_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.5.4 ACQ-6 score and individual ACQ-6 items change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Daily rescue medication	Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.23	0.101	-0.23	(-0.54, 0.09)	0.153
		Placebo (N=39)	39	0.00	0.123			
	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.37	0.118	-0.06	(-0.43, 0.31)	0.751
		Placebo (N=39)	39	-0.31	0.144			
	Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.38	0.111	-0.08	(-0.42, 0.27)	0.668
		Placebo (N=39)	39	-0.31	0.135			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.52	0.106	-0.19	(-0.52, 0.14)	0.262
		Placebo (N=39)	39	-0.33	0.129			
	Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.42	0.128	-0.21	(-0.61, 0.19)	0.297
		Placebo (N=39)	38	-0.21	0.156			
	Week 20	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.51	0.110	-0.22	(-0.56, 0.13)	0.214
		Placebo (N=39)	38	-0.29	0.134			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.56	0.109	-0.22	(-0.56, 0.12)	0.209
		Placebo (N=39)	38	-0.34	0.133			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
The ACQ-6 score is computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions. If response to any of the questions is missing, the ACQ-6 will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in ACQ-6 = Treatment group + region + age + baseline ACQ-6 + visit + treatment * visit.
ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire 6.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_acq.sas t14205_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.5.4 ACQ-6 score and individual ACQ-6 items change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Daily rescue medication	Week 28	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.52	0.114	-0.19	(-0.55, 0.17)	0.294
		Placebo (N=39)	38	-0.33	0.140			
	Week 32	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.54	0.115	-0.03	(-0.39, 0.33)	0.871
		Placebo (N=39)	37	-0.51	0.141			
	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.49	0.119	-0.16	(-0.54, 0.21)	0.390
		Placebo (N=39)	37	-0.33	0.147			
	Week 40	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.59	0.114	-0.14	(-0.49, 0.22)	0.455
		Placebo (N=39)	37	-0.46	0.140			
	Week 44	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.63	0.117	-0.30	(-0.67, 0.07)	0.112
		Placebo (N=39)	36	-0.33	0.144			
	Week 48	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.50	0.123	-0.11	(-0.50, 0.27)	0.562
		Placebo (N=39)	36	-0.39	0.151			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.48	0.132	-0.26	(-0.68, 0.15)	0.212
		Placebo (N=39)	35	-0.22	0.163			

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
The ACQ-6 score is computed as the unweighted mean of the responses to the 6 questions. If response to any of the questions is missing, the ACQ-6 will be missing.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with Unstructured covariance structure is: Change from baseline in ACQ-6 = Treatment group + region + age + baseline ACQ-6 + visit + treatment * visit.
ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire 6.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_acq.sas t14205_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Total score	Week 1	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.12	0.061	0.02	(-0.17, 0.21)	0.822
		Placebo (N=39)	39	-0.14	0.074			
	Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.23	0.061	-0.18	(-0.37, 0.01)	0.063
		Placebo (N=39)	39	-0.05	0.074			
	Week 3	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.29	0.061	-0.28	(-0.47, -0.09)	0.004
		Placebo (N=39)	38	-0.01	0.074			
	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.31	0.061	-0.13	(-0.32, 0.06)	0.177
		Placebo (N=39)	36	-0.18	0.074			
	Week 5	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.38	0.061	-0.14	(-0.33, 0.05)	0.141
		Placebo (N=39)	39	-0.24	0.074			
	Week 6	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.37	0.061	-0.17	(-0.36, 0.02)	0.084
		Placebo (N=39)	37	-0.20	0.074			
	Week 7	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.35	0.061	-0.16	(-0.35, 0.03)	0.092
		Placebo (N=39)	38	-0.18	0.074			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Total score	Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.37	0.061	-0.11	(-0.30, 0.08)	0.254
		Placebo (N=39)	37	-0.26	0.074			
	Week 9	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.43	0.061	-0.10	(-0.28, 0.09)	0.324
		Placebo (N=39)	37	-0.33	0.074			
	Week 10	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.45	0.061	-0.15	(-0.33, 0.04)	0.130
		Placebo (N=39)	38	-0.30	0.074			
	Week 11	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.44	0.061	-0.07	(-0.26, 0.12)	0.454
		Placebo (N=39)	36	-0.36	0.074			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.38	0.061	-0.01	(-0.20, 0.18)	0.921
		Placebo (N=39)	37	-0.38	0.074			
	Week 13	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.41	0.061	-0.03	(-0.22, 0.16)	0.729
		Placebo (N=39)	38	-0.37	0.074			
	Week 14	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.44	0.061	-0.07	(-0.26, 0.12)	0.448
		Placebo (N=39)	39	-0.37	0.074			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Total score	Week 15	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.41	0.061	-0.08	(-0.27, 0.11)	0.391
		Placebo (N=39)	34	-0.32	0.075			
	Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.44	0.061	-0.08	(-0.27, 0.11)	0.406
		Placebo (N=39)	38	-0.36	0.074			
	Week 17	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.43	0.061	-0.07	(-0.26, 0.12)	0.469
		Placebo (N=39)	37	-0.36	0.074			
	Week 18	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.41	0.061	-0.03	(-0.22, 0.16)	0.770
		Placebo (N=39)	37	-0.39	0.074			
	Week 19	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.45	0.061	-0.07	(-0.26, 0.12)	0.459
		Placebo (N=39)	37	-0.38	0.074			
	Week 20	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.50	0.061	-0.14	(-0.33, 0.05)	0.154
		Placebo (N=39)	37	-0.36	0.074			
	Week 21	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.45	0.061	-0.09	(-0.28, 0.10)	0.339
		Placebo (N=39)	36	-0.36	0.075			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Total score	Week 22	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.45	0.061	-0.08	(-0.27, 0.11)	0.405
		Placebo (N=39)	34	-0.37	0.075			
	Week 23	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.45	0.061	-0.13	(-0.32, 0.06)	0.167
		Placebo (N=39)	36	-0.32	0.075			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.46	0.062	-0.13	(-0.32, 0.06)	0.177
		Placebo (N=39)	38	-0.33	0.075			
	Week 25	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.49	0.061	-0.10	(-0.29, 0.09)	0.309
		Placebo (N=39)	35	-0.39	0.075			
	Week 26	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.50	0.061	-0.09	(-0.28, 0.10)	0.360
		Placebo (N=39)	35	-0.41	0.075			
	Week 27	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.50	0.061	-0.07	(-0.26, 0.12)	0.449
		Placebo (N=39)	37	-0.42	0.075			
	Week 28	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.49	0.062	-0.10	(-0.29, 0.09)	0.317
		Placebo (N=39)	36	-0.39	0.075			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Total score	Week 29	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.51	0.062	-0.08	(-0.27, 0.11)	0.401
		Placebo (N=39)	37	-0.43	0.075			
	Week 30	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.50	0.062	-0.09	(-0.28, 0.11)	0.380
		Placebo (N=39)	35	-0.41	0.075			
	Week 31	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.51	0.062	-0.03	(-0.22, 0.16)	0.774
		Placebo (N=39)	36	-0.48	0.075			
	Week 32	Teze 210 mg Q4W (N=58)	50	-0.53	0.062	-0.07	(-0.27, 0.12)	0.444
		Placebo (N=39)	37	-0.46	0.075			
	Week 33	Teze 210 mg Q4W (N=58)	51	-0.52	0.062	-0.10	(-0.29, 0.10)	0.329
		Placebo (N=39)	35	-0.43	0.076			
	Week 34	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.53	0.062	-0.12	(-0.31, 0.08)	0.239
		Placebo (N=39)	35	-0.41	0.076			
	Week 35	Teze 210 mg Q4W (N=58)	51	-0.50	0.062	-0.07	(-0.27, 0.12)	0.455
		Placebo (N=39)	35	-0.42	0.076			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Total score	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.50	0.062	-0.09	(-0.28, 0.11)	0.372
		Placebo (N=39)	35	-0.41	0.076			
	Week 37	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.49	0.062	-0.07	(-0.26, 0.13)	0.501
		Placebo (N=39)	36	-0.42	0.076			
	Week 38	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.51	0.062	-0.08	(-0.27, 0.11)	0.418
		Placebo (N=39)	36	-0.44	0.076			
	Week 39	Teze 210 mg Q4W (N=58)	51	-0.50	0.062	-0.03	(-0.23, 0.16)	0.739
		Placebo (N=39)	32	-0.47	0.077			
	Week 40	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.53	0.062	-0.09	(-0.28, 0.10)	0.361
		Placebo (N=39)	34	-0.44	0.077			
	Week 41	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.58	0.062	-0.15	(-0.34, 0.05)	0.139
		Placebo (N=39)	33	-0.43	0.077			
	Week 42	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.58	0.062	-0.18	(-0.37, 0.02)	0.071
		Placebo (N=39)	34	-0.40	0.077			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Total score	Week 43	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.57	0.062	-0.15	(-0.34, 0.05)	0.136
		Placebo (N=39)	35	-0.43	0.077			
	Week 44	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.58	0.062	-0.14	(-0.33, 0.06)	0.160
		Placebo (N=39)	30	-0.44	0.077			
	Week 45	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.56	0.062	-0.15	(-0.34, 0.05)	0.137
		Placebo (N=39)	32	-0.41	0.077			
	Week 46	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.57	0.062	-0.14	(-0.33, 0.06)	0.165
		Placebo (N=39)	31	-0.43	0.077			
	Week 47	Teze 210 mg Q4W (N=58)	48	-0.57	0.062	-0.09	(-0.29, 0.10)	0.343
		Placebo (N=39)	34	-0.48	0.077			
	Week 48	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.58	0.062	-0.11	(-0.30, 0.09)	0.287
		Placebo (N=39)	35	-0.47	0.077			
	Week 49	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.57	0.063	-0.12	(-0.31, 0.08)	0.235
		Placebo (N=39)	32	-0.45	0.077			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Total score	Week 50	Teze 210 mg Q4W (N=58)	49	-0.57	0.063	-0.15	(-0.34, 0.05)	0.138
		Placebo (N=39)	34	-0.42	0.077			
	Week 51	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.55	0.063	-0.14	(-0.34, 0.06)	0.159
		Placebo (N=39)	35	-0.41	0.077			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	41	-0.49	0.064	-0.09	(-0.28, 0.11)	0.400
		Placebo (N=39)	30	-0.40	0.078			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Daytime score	Week 1	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.10	0.065	0.03	(-0.17, 0.23)	0.759
		Placebo (N=39)	39	-0.13	0.080			
	Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.22	0.065	-0.17	(-0.38, 0.03)	0.095
		Placebo (N=39)	39	-0.05	0.080			
	Week 3	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.29	0.065	-0.28	(-0.48, -0.07)	0.007
		Placebo (N=39)	38	-0.02	0.080			
	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.31	0.065	-0.14	(-0.35, 0.06)	0.169
		Placebo (N=39)	37	-0.17	0.080			
	Week 5	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.39	0.065	-0.15	(-0.35, 0.05)	0.143
		Placebo (N=39)	39	-0.24	0.080			
	Week 6	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.39	0.065	-0.19	(-0.39, 0.02)	0.071
		Placebo (N=39)	39	-0.20	0.080			
	Week 7	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.35	0.066	-0.15	(-0.35, 0.05)	0.143
		Placebo (N=39)	38	-0.20	0.080			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Daytime score	Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.38	0.066	-0.12	(-0.32, 0.08)	0.240
		Placebo (N=39)	38	-0.26	0.080			
	Week 9	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.46	0.066	-0.10	(-0.30, 0.11)	0.344
		Placebo (N=39)	38	-0.36	0.080			
	Week 10	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.48	0.066	-0.15	(-0.35, 0.05)	0.149
		Placebo (N=39)	39	-0.33	0.080			
	Week 11	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.47	0.066	-0.08	(-0.29, 0.12)	0.412
		Placebo (N=39)	38	-0.39	0.080			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.40	0.066	0.03	(-0.17, 0.24)	0.753
		Placebo (N=39)	39	-0.44	0.080			
	Week 13	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.42	0.066	-0.02	(-0.22, 0.18)	0.841
		Placebo (N=39)	38	-0.40	0.080			
	Week 14	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.45	0.066	-0.05	(-0.25, 0.15)	0.636
		Placebo (N=39)	39	-0.40	0.080			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Daytime score	Week 15	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.43	0.066	-0.09	(-0.29, 0.11)	0.377
		Placebo (N=39)	38	-0.34	0.080			
	Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.47	0.066	-0.08	(-0.28, 0.13)	0.469
		Placebo (N=39)	38	-0.40	0.080			
	Week 17	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.46	0.066	-0.08	(-0.28, 0.13)	0.466
		Placebo (N=39)	38	-0.39	0.080			
	Week 18	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.45	0.066	-0.03	(-0.23, 0.17)	0.775
		Placebo (N=39)	38	-0.42	0.080			
	Week 19	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.48	0.066	-0.07	(-0.27, 0.14)	0.517
		Placebo (N=39)	38	-0.42	0.080			
	Week 20	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.53	0.066	-0.12	(-0.32, 0.08)	0.246
		Placebo (N=39)	38	-0.41	0.080			
	Week 21	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.48	0.066	-0.08	(-0.29, 0.12)	0.418
		Placebo (N=39)	37	-0.40	0.080			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Daytime score	Week 22	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.48	0.066	-0.06	(-0.27, 0.14)	0.551
		Placebo (N=39)	36	-0.42	0.080			
	Week 23	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.48	0.066	-0.15	(-0.35, 0.06)	0.160
		Placebo (N=39)	38	-0.34	0.080			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.50	0.066	-0.13	(-0.34, 0.07)	0.204
		Placebo (N=39)	38	-0.36	0.080			
	Week 25	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.52	0.066	-0.12	(-0.32, 0.09)	0.262
		Placebo (N=39)	36	-0.40	0.081			
	Week 26	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.54	0.066	-0.11	(-0.31, 0.10)	0.309
		Placebo (N=39)	35	-0.44	0.081			
	Week 27	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.54	0.066	-0.09	(-0.30, 0.11)	0.363
		Placebo (N=39)	38	-0.44	0.080			
	Week 28	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.53	0.066	-0.11	(-0.31, 0.10)	0.305
		Placebo (N=39)	37	-0.42	0.081			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Daytime score	Week 29	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.56	0.066	-0.09	(-0.29, 0.12)	0.396
		Placebo (N=39)	37	-0.47	0.081			
	Week 30	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.53	0.066	-0.12	(-0.33, 0.08)	0.243
		Placebo (N=39)	37	-0.41	0.081			
	Week 31	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.52	0.066	-0.01	(-0.22, 0.19)	0.898
		Placebo (N=39)	36	-0.50	0.081			
	Week 32	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.56	0.066	-0.08	(-0.28, 0.13)	0.472
		Placebo (N=39)	37	-0.48	0.081			
	Week 33	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.55	0.066	-0.09	(-0.30, 0.11)	0.377
		Placebo (N=39)	35	-0.46	0.081			
	Week 34	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.57	0.066	-0.13	(-0.34, 0.08)	0.212
		Placebo (N=39)	35	-0.44	0.082			
	Week 35	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.53	0.066	-0.09	(-0.30, 0.12)	0.386
		Placebo (N=39)	37	-0.44	0.081			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Daytime score	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.51	0.066	-0.07	(-0.27, 0.14)	0.519
		Placebo (N=39)	35	-0.44	0.082			
	Week 37	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.49	0.066	-0.05	(-0.25, 0.16)	0.645
		Placebo (N=39)	37	-0.44	0.082			
	Week 38	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.52	0.066	-0.06	(-0.27, 0.15)	0.562
		Placebo (N=39)	36	-0.46	0.082			
	Week 39	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.52	0.066	0.00	(-0.21, 0.20)	0.970
		Placebo (N=39)	35	-0.52	0.082			
	Week 40	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.56	0.066	-0.09	(-0.30, 0.12)	0.392
		Placebo (N=39)	37	-0.47	0.082			
	Week 41	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.60	0.066	-0.14	(-0.34, 0.07)	0.199
		Placebo (N=39)	35	-0.47	0.082			
	Week 42	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.61	0.066	-0.16	(-0.37, 0.05)	0.130
		Placebo (N=39)	36	-0.45	0.082			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Daytime score	Week 43	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.60	0.066	-0.15	(-0.35, 0.06)	0.168
		Placebo (N=39)	35	-0.46	0.082			
	Week 44	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.62	0.066	-0.11	(-0.32, 0.10)	0.306
		Placebo (N=39)	33	-0.51	0.083			
	Week 45	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.59	0.066	-0.12	(-0.33, 0.09)	0.252
		Placebo (N=39)	35	-0.47	0.082			
	Week 46	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.60	0.066	-0.10	(-0.31, 0.10)	0.324
		Placebo (N=39)	34	-0.50	0.083			
	Week 47	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.61	0.067	-0.10	(-0.31, 0.11)	0.352
		Placebo (N=39)	35	-0.51	0.083			
	Week 48	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.61	0.067	-0.10	(-0.31, 0.11)	0.354
		Placebo (N=39)	35	-0.51	0.083			
	Week 49	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.61	0.067	-0.14	(-0.35, 0.07)	0.191
		Placebo (N=39)	34	-0.47	0.083			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Daytime score	Week 50	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.60	0.067	-0.14	(-0.35, 0.07)	0.178
		Placebo (N=39)	35	-0.46	0.083			
	Week 51	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.58	0.067	-0.14	(-0.35, 0.07)	0.193
		Placebo (N=39)	35	-0.44	0.083			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	45	-0.53	0.068	-0.06	(-0.28, 0.15)	0.549
		Placebo (N=39)	33	-0.47	0.084			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Night-time score	Week 1	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.12	0.057	0.01	(-0.16, 0.19)	0.875
		Placebo (N=39)	39	-0.14	0.070			
	Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.22	0.057	-0.18	(-0.36, 0.00)	0.045
		Placebo (N=39)	39	-0.04	0.070			
	Week 3	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.28	0.057	-0.27	(-0.45, -0.10)	0.003
		Placebo (N=39)	39	0.00	0.070			
	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.30	0.057	-0.15	(-0.33, 0.03)	0.097
		Placebo (N=39)	38	-0.15	0.070			
	Week 5	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.35	0.058	-0.12	(-0.30, 0.06)	0.184
		Placebo (N=39)	39	-0.23	0.070			
	Week 6	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.34	0.058	-0.14	(-0.31, 0.04)	0.135
		Placebo (N=39)	38	-0.20	0.070			
	Week 7	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.32	0.058	-0.16	(-0.34, 0.01)	0.072
		Placebo (N=39)	38	-0.16	0.070			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Night-time score	Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.35	0.058	-0.11	(-0.29, 0.07)	0.229
		Placebo (N=39)	38	-0.24	0.070			
	Week 9	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.40	0.058	-0.08	(-0.26, 0.09)	0.357
		Placebo (N=39)	39	-0.32	0.070			
	Week 10	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.41	0.058	-0.12	(-0.30, 0.06)	0.187
		Placebo (N=39)	39	-0.29	0.070			
	Week 11	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.40	0.058	-0.08	(-0.26, 0.10)	0.369
		Placebo (N=39)	39	-0.32	0.070			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.37	0.058	-0.02	(-0.20, 0.16)	0.798
		Placebo (N=39)	39	-0.34	0.070			
	Week 13	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.39	0.058	-0.05	(-0.23, 0.13)	0.556
		Placebo (N=39)	39	-0.34	0.070			
	Week 14	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.42	0.058	-0.10	(-0.27, 0.08)	0.293
		Placebo (N=39)	39	-0.33	0.070			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Night-time score	Week 15	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.37	0.058	-0.09	(-0.27, 0.09)	0.341
		Placebo (N=39)	36	-0.28	0.070			
	Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.39	0.058	-0.07	(-0.25, 0.11)	0.426
		Placebo (N=39)	39	-0.31	0.070			
	Week 17	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.39	0.058	-0.06	(-0.24, 0.12)	0.499
		Placebo (N=39)	38	-0.33	0.070			
	Week 18	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.38	0.058	-0.03	(-0.21, 0.15)	0.733
		Placebo (N=39)	37	-0.34	0.070			
	Week 19	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.43	0.058	-0.09	(-0.27, 0.09)	0.317
		Placebo (N=39)	39	-0.34	0.070			
	Week 20	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.46	0.058	-0.12	(-0.30, 0.06)	0.198
		Placebo (N=39)	38	-0.34	0.070			
	Week 21	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.41	0.058	-0.06	(-0.24, 0.11)	0.480
		Placebo (N=39)	38	-0.35	0.070			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Night-time score	Week 22	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.41	0.058	-0.05	(-0.23, 0.13)	0.573
		Placebo (N=39)	38	-0.36	0.070			
	Week 23	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.41	0.058	-0.12	(-0.30, 0.06)	0.184
		Placebo (N=39)	38	-0.29	0.071			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.43	0.058	-0.13	(-0.31, 0.05)	0.153
		Placebo (N=39)	38	-0.30	0.071			
	Week 25	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.44	0.058	-0.09	(-0.27, 0.09)	0.351
		Placebo (N=39)	37	-0.35	0.071			
	Week 26	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.46	0.058	-0.10	(-0.28, 0.08)	0.284
		Placebo (N=39)	38	-0.36	0.071			
	Week 27	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.48	0.058	-0.08	(-0.26, 0.10)	0.369
		Placebo (N=39)	38	-0.40	0.071			
	Week 28	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.46	0.058	-0.11	(-0.29, 0.07)	0.240
		Placebo (N=39)	37	-0.36	0.071			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Night-time score	Week 29	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.48	0.058	-0.09	(-0.27, 0.09)	0.315
		Placebo (N=39)	37	-0.39	0.071			
	Week 30	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.46	0.058	-0.09	(-0.27, 0.09)	0.315
		Placebo (N=39)	37	-0.37	0.071			
	Week 31	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.45	0.058	-0.01	(-0.19, 0.17)	0.944
		Placebo (N=39)	37	-0.44	0.071			
	Week 32	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.49	0.058	-0.07	(-0.25, 0.11)	0.434
		Placebo (N=39)	37	-0.41	0.071			
	Week 33	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.48	0.058	-0.09	(-0.27, 0.09)	0.348
		Placebo (N=39)	37	-0.40	0.072			
	Week 34	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.48	0.058	-0.11	(-0.29, 0.08)	0.252
		Placebo (N=39)	37	-0.38	0.072			
	Week 35	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.46	0.058	-0.09	(-0.27, 0.10)	0.354
		Placebo (N=39)	37	-0.37	0.072			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Night-time score	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.48	0.058	-0.12	(-0.31, 0.06)	0.177
		Placebo (N=39)	37	-0.35	0.072			
	Week 37	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.45	0.058	-0.05	(-0.23, 0.13)	0.568
		Placebo (N=39)	37	-0.40	0.072			
	Week 38	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.47	0.058	-0.06	(-0.25, 0.12)	0.489
		Placebo (N=39)	36	-0.41	0.072			
	Week 39	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.47	0.058	-0.04	(-0.22, 0.14)	0.661
		Placebo (N=39)	36	-0.42	0.072			
	Week 40	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.50	0.058	-0.08	(-0.26, 0.10)	0.391
		Placebo (N=39)	36	-0.42	0.072			
	Week 41	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.55	0.058	-0.16	(-0.34, 0.02)	0.083
		Placebo (N=39)	35	-0.39	0.072			
	Week 42	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.53	0.058	-0.18	(-0.37, 0.00)	0.051
		Placebo (N=39)	35	-0.35	0.072			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Night-time score	Week 43	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.52	0.058	-0.13	(-0.32, 0.05)	0.151
		Placebo (N=39)	35	-0.39	0.073			
	Week 44	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.52	0.058	-0.13	(-0.32, 0.05)	0.154
		Placebo (N=39)	33	-0.39	0.073			
	Week 45	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.52	0.058	-0.12	(-0.30, 0.07)	0.210
		Placebo (N=39)	36	-0.40	0.072			
	Week 46	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.52	0.058	-0.14	(-0.32, 0.05)	0.143
		Placebo (N=39)	35	-0.38	0.073			
	Week 47	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.52	0.059	-0.09	(-0.27, 0.10)	0.345
		Placebo (N=39)	34	-0.44	0.073			
	Week 48	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.52	0.058	-0.09	(-0.28, 0.09)	0.321
		Placebo (N=39)	35	-0.43	0.073			
	Week 49	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.51	0.059	-0.09	(-0.27, 0.09)	0.335
		Placebo (N=39)	34	-0.42	0.073			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Night-time score	Week 50	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.52	0.059	-0.13	(-0.31, 0.05)	0.163
		Placebo (N=39)	36	-0.39	0.073			
	Week 51	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.50	0.059	-0.14	(-0.32, 0.05)	0.142
		Placebo (N=39)	36	-0.36	0.073			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	47	-0.44	0.060	-0.06	(-0.25, 0.13)	0.526
		Placebo (N=39)	33	-0.38	0.073			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of wheezing	Week 1	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.12	0.072	0.04	(-0.18, 0.26)	0.708
		Placebo (N=39)	39	-0.16	0.087			
	Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.23	0.072	-0.17	(-0.39, 0.05)	0.130
		Placebo (N=39)	39	-0.06	0.087			
	Week 3	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.28	0.072	-0.25	(-0.48, -0.03)	0.025
		Placebo (N=39)	38	-0.03	0.087			
	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.32	0.072	-0.13	(-0.35, 0.09)	0.247
		Placebo (N=39)	36	-0.19	0.087			
	Week 5	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.41	0.072	-0.18	(-0.41, 0.04)	0.105
		Placebo (N=39)	39	-0.22	0.087			
	Week 6	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.39	0.072	-0.23	(-0.46, -0.01)	0.040
		Placebo (N=39)	37	-0.16	0.087			
	Week 7	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.37	0.072	-0.20	(-0.43, 0.02)	0.074
		Placebo (N=39)	38	-0.17	0.087			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of wheezing	Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.38	0.072	-0.15	(-0.37, 0.08)	0.193
		Placebo (N=39)	37	-0.23	0.087			
	Week 9	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.45	0.072	-0.10	(-0.33, 0.12)	0.357
		Placebo (N=39)	37	-0.34	0.087			
	Week 10	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.48	0.072	-0.20	(-0.42, 0.02)	0.079
		Placebo (N=39)	38	-0.28	0.087			
	Week 11	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.46	0.072	-0.06	(-0.29, 0.16)	0.574
		Placebo (N=39)	36	-0.40	0.088			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.40	0.072	0.01	(-0.21, 0.24)	0.897
		Placebo (N=39)	37	-0.42	0.087			
	Week 13	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.44	0.072	-0.05	(-0.27, 0.18)	0.681
		Placebo (N=39)	38	-0.39	0.087			
	Week 14	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.47	0.072	-0.09	(-0.31, 0.14)	0.442
		Placebo (N=39)	39	-0.38	0.087			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of wheezing	Week 15	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.45	0.072	-0.13	(-0.35, 0.10)	0.261
		Placebo (N=39)	34	-0.32	0.088			
	Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.49	0.072	-0.15	(-0.37, 0.07)	0.187
		Placebo (N=39)	38	-0.34	0.087			
	Week 17	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.49	0.072	-0.12	(-0.34, 0.11)	0.299
		Placebo (N=39)	37	-0.37	0.087			
	Week 18	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.46	0.072	-0.07	(-0.29, 0.16)	0.560
		Placebo (N=39)	37	-0.39	0.087			
	Week 19	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.50	0.072	-0.12	(-0.34, 0.11)	0.304
		Placebo (N=39)	37	-0.38	0.087			
	Week 20	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.55	0.072	-0.20	(-0.43, 0.02)	0.074
		Placebo (N=39)	37	-0.35	0.087			
	Week 21	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.53	0.072	-0.20	(-0.42, 0.03)	0.083
		Placebo (N=39)	36	-0.34	0.088			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of wheezing	Week 22	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.51	0.072	-0.16	(-0.39, 0.06)	0.158
		Placebo (N=39)	34	-0.35	0.088			
	Week 23	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.50	0.072	-0.20	(-0.42, 0.03)	0.084
		Placebo (N=39)	36	-0.30	0.088			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.51	0.073	-0.18	(-0.40, 0.05)	0.120
		Placebo (N=39)	38	-0.33	0.088			
	Week 25	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.52	0.072	-0.12	(-0.35, 0.10)	0.291
		Placebo (N=39)	35	-0.40	0.088			
	Week 26	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.52	0.072	-0.09	(-0.32, 0.13)	0.420
		Placebo (N=39)	35	-0.42	0.088			
	Week 27	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.53	0.072	-0.10	(-0.33, 0.12)	0.369
		Placebo (N=39)	37	-0.43	0.088			
	Week 28	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.54	0.073	-0.12	(-0.35, 0.10)	0.287
		Placebo (N=39)	36	-0.41	0.088			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of wheezing	Week 29	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.56	0.073	-0.10	(-0.32, 0.13)	0.390
		Placebo (N=39)	37	-0.46	0.088			
	Week 30	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.55	0.073	-0.09	(-0.31, 0.14)	0.454
		Placebo (N=39)	35	-0.46	0.089			
	Week 31	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.53	0.073	-0.01	(-0.24, 0.21)	0.901
		Placebo (N=39)	36	-0.52	0.089			
	Week 32	Teze 210 mg Q4W (N=58)	50	-0.55	0.073	-0.03	(-0.25, 0.20)	0.816
		Placebo (N=39)	37	-0.53	0.089			
	Week 33	Teze 210 mg Q4W (N=58)	51	-0.56	0.073	-0.09	(-0.32, 0.14)	0.431
		Placebo (N=39)	35	-0.46	0.089			
	Week 34	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.57	0.073	-0.15	(-0.37, 0.08)	0.206
		Placebo (N=39)	35	-0.42	0.089			
	Week 35	Teze 210 mg Q4W (N=58)	51	-0.53	0.073	-0.11	(-0.34, 0.11)	0.326
		Placebo (N=39)	35	-0.42	0.089			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of wheezing	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.56	0.073	-0.16	(-0.39, 0.06)	0.158
		Placebo (N=39)	35	-0.40	0.089			
	Week 37	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.56	0.073	-0.13	(-0.36, 0.09)	0.244
		Placebo (N=39)	36	-0.43	0.089			
	Week 38	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.59	0.073	-0.15	(-0.37, 0.08)	0.204
		Placebo (N=39)	36	-0.44	0.089			
	Week 39	Teze 210 mg Q4W (N=58)	51	-0.60	0.073	-0.07	(-0.30, 0.15)	0.522
		Placebo (N=39)	32	-0.53	0.090			
	Week 40	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.59	0.073	-0.12	(-0.35, 0.11)	0.295
		Placebo (N=39)	34	-0.47	0.090			
	Week 41	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.66	0.073	-0.22	(-0.44, 0.01)	0.065
		Placebo (N=39)	33	-0.45	0.090			
	Week 42	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.66	0.073	-0.21	(-0.44, 0.02)	0.070
		Placebo (N=39)	34	-0.45	0.090			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of wheezing	Week 43	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.63	0.073	-0.14	(-0.37, 0.08)	0.216
		Placebo (N=39)	35	-0.49	0.090			
	Week 44	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.66	0.073	-0.15	(-0.38, 0.08)	0.187
		Placebo (N=39)	30	-0.50	0.091			
	Week 45	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.65	0.073	-0.19	(-0.42, 0.04)	0.101
		Placebo (N=39)	32	-0.46	0.091			
	Week 46	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.63	0.073	-0.14	(-0.37, 0.09)	0.241
		Placebo (N=39)	31	-0.49	0.091			
	Week 47	Teze 210 mg Q4W (N=58)	48	-0.64	0.073	-0.10	(-0.33, 0.13)	0.405
		Placebo (N=39)	34	-0.54	0.091			
	Week 48	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.65	0.073	-0.13	(-0.35, 0.10)	0.284
		Placebo (N=39)	35	-0.53	0.091			
	Week 49	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.64	0.074	-0.14	(-0.37, 0.09)	0.221
		Placebo (N=39)	32	-0.50	0.091			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of wheezing	Week 50	Teze 210 mg Q4W (N=58)	49	-0.66	0.074	-0.18	(-0.41, 0.05)	0.117
		Placebo (N=39)	34	-0.47	0.091			
	Week 51	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.63	0.074	-0.16	(-0.39, 0.07)	0.164
		Placebo (N=39)	35	-0.47	0.091			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	41	-0.53	0.076	-0.11	(-0.35, 0.12)	0.356
		Placebo (N=39)	30	-0.42	0.092			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Shortness of breath	Week 1	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.11	0.074	0.04	(-0.19, 0.27)	0.721
		Placebo (N=39)	39	-0.15	0.090			
	Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.22	0.074	-0.17	(-0.40, 0.05)	0.134
		Placebo (N=39)	39	-0.05	0.090			
	Week 3	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.28	0.074	-0.27	(-0.49, -0.04)	0.023
		Placebo (N=39)	38	-0.02	0.090			
	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.29	0.074	-0.14	(-0.37, 0.09)	0.229
		Placebo (N=39)	36	-0.15	0.090			
	Week 5	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.36	0.074	-0.18	(-0.41, 0.05)	0.121
		Placebo (N=39)	39	-0.17	0.090			
	Week 6	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.39	0.074	-0.18	(-0.41, 0.05)	0.132
		Placebo (N=39)	37	-0.22	0.090			
	Week 7	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.35	0.074	-0.16	(-0.39, 0.07)	0.161
		Placebo (N=39)	38	-0.19	0.090			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Shortness of breath	Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.40	0.074	-0.14	(-0.37, 0.09)	0.243
		Placebo (N=39)	37	-0.26	0.090			
	Week 9	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.45	0.074	-0.10	(-0.33, 0.13)	0.386
		Placebo (N=39)	37	-0.35	0.090			
	Week 10	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.48	0.074	-0.17	(-0.40, 0.06)	0.151
		Placebo (N=39)	38	-0.31	0.090			
	Week 11	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.47	0.074	-0.10	(-0.33, 0.13)	0.396
		Placebo (N=39)	36	-0.37	0.090			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.42	0.074	-0.07	(-0.30, 0.16)	0.535
		Placebo (N=39)	37	-0.34	0.090			
	Week 13	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.44	0.074	-0.08	(-0.31, 0.15)	0.516
		Placebo (N=39)	38	-0.36	0.090			
	Week 14	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.47	0.074	-0.11	(-0.34, 0.12)	0.358
		Placebo (N=39)	39	-0.37	0.090			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Shortness of breath	Week 15	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.44	0.074	-0.11	(-0.34, 0.12)	0.355
		Placebo (N=39)	34	-0.34	0.090			
	Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.47	0.074	-0.11	(-0.34, 0.12)	0.358
		Placebo (N=39)	38	-0.36	0.090			
	Week 17	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.46	0.074	-0.09	(-0.32, 0.14)	0.427
		Placebo (N=39)	37	-0.36	0.090			
	Week 18	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.45	0.074	-0.07	(-0.30, 0.16)	0.535
		Placebo (N=39)	37	-0.38	0.090			
	Week 19	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.49	0.074	-0.09	(-0.32, 0.14)	0.459
		Placebo (N=39)	37	-0.40	0.090			
	Week 20	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.49	0.074	-0.12	(-0.35, 0.11)	0.302
		Placebo (N=39)	37	-0.37	0.090			
	Week 21	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.45	0.074	-0.11	(-0.34, 0.12)	0.329
		Placebo (N=39)	36	-0.34	0.090			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Shortness of breath	Week 22	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.48	0.074	-0.12	(-0.35, 0.11)	0.304
		Placebo (N=39)	34	-0.36	0.091			
	Week 23	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.47	0.074	-0.13	(-0.36, 0.10)	0.259
		Placebo (N=39)	36	-0.33	0.090			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.49	0.075	-0.17	(-0.40, 0.06)	0.149
		Placebo (N=39)	38	-0.32	0.090			
	Week 25	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.48	0.074	-0.09	(-0.32, 0.14)	0.456
		Placebo (N=39)	35	-0.39	0.091			
	Week 26	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.51	0.074	-0.11	(-0.34, 0.12)	0.349
		Placebo (N=39)	35	-0.40	0.091			
	Week 27	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.50	0.074	-0.09	(-0.32, 0.14)	0.448
		Placebo (N=39)	37	-0.41	0.091			
	Week 28	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.50	0.075	-0.11	(-0.35, 0.12)	0.335
		Placebo (N=39)	36	-0.38	0.091			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Shortness of breath	Week 29	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.52	0.075	-0.08	(-0.32, 0.15)	0.477
		Placebo (N=39)	37	-0.43	0.091			
	Week 30	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.50	0.075	-0.10	(-0.33, 0.14)	0.417
		Placebo (N=39)	35	-0.40	0.091			
	Week 31	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.53	0.075	-0.04	(-0.28, 0.19)	0.711
		Placebo (N=39)	36	-0.48	0.091			
	Week 32	Teze 210 mg Q4W (N=58)	50	-0.56	0.075	-0.11	(-0.35, 0.12)	0.345
		Placebo (N=39)	37	-0.45	0.091			
	Week 33	Teze 210 mg Q4W (N=58)	51	-0.55	0.075	-0.10	(-0.34, 0.13)	0.384
		Placebo (N=39)	35	-0.44	0.092			
	Week 34	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.54	0.075	-0.10	(-0.33, 0.13)	0.402
		Placebo (N=39)	35	-0.44	0.092			
	Week 35	Teze 210 mg Q4W (N=58)	51	-0.55	0.075	-0.11	(-0.35, 0.12)	0.339
		Placebo (N=39)	35	-0.44	0.092			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Shortness of breath	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.57	0.075	-0.13	(-0.36, 0.11)	0.280
		Placebo (N=39)	35	-0.44	0.092			
	Week 37	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.55	0.075	-0.08	(-0.31, 0.15)	0.501
		Placebo (N=39)	36	-0.47	0.092			
	Week 38	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.56	0.075	-0.10	(-0.33, 0.14)	0.421
		Placebo (N=39)	36	-0.46	0.092			
	Week 39	Teze 210 mg Q4W (N=58)	51	-0.55	0.075	-0.04	(-0.27, 0.20)	0.740
		Placebo (N=39)	32	-0.51	0.093			
	Week 40	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.58	0.075	-0.12	(-0.35, 0.12)	0.320
		Placebo (N=39)	34	-0.47	0.093			
	Week 41	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.62	0.075	-0.22	(-0.45, 0.02)	0.073
		Placebo (N=39)	33	-0.40	0.093			
	Week 42	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.63	0.075	-0.24	(-0.48, -0.01)	0.045
		Placebo (N=39)	34	-0.39	0.093			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Shortness of breath	Week 43	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.61	0.075	-0.17	(-0.41, 0.06)	0.149
		Placebo (N=39)	35	-0.44	0.093			
	Week 44	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.62	0.075	-0.18	(-0.42, 0.05)	0.128
		Placebo (N=39)	30	-0.44	0.093			
	Week 45	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.60	0.075	-0.22	(-0.45, 0.02)	0.072
		Placebo (N=39)	32	-0.39	0.093			
	Week 46	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.61	0.075	-0.16	(-0.39, 0.08)	0.189
		Placebo (N=39)	31	-0.46	0.094			
	Week 47	Teze 210 mg Q4W (N=58)	48	-0.61	0.076	-0.12	(-0.36, 0.11)	0.300
		Placebo (N=39)	34	-0.49	0.093			
	Week 48	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.59	0.075	-0.09	(-0.33, 0.14)	0.447
		Placebo (N=39)	35	-0.50	0.093			
	Week 49	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.59	0.076	-0.13	(-0.37, 0.10)	0.274
		Placebo (N=39)	32	-0.46	0.094			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Shortness of breath	Week 50	Teze 210 mg Q4W (N=58)	49	-0.60	0.076	-0.14	(-0.38, 0.10)	0.240
		Placebo (N=39)	34	-0.46	0.093			
	Week 51	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.60	0.076	-0.22	(-0.45, 0.02)	0.075
		Placebo (N=39)	35	-0.38	0.093			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	41	-0.52	0.078	-0.14	(-0.38, 0.10)	0.255
		Placebo (N=39)	30	-0.38	0.095			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of cough	Week 1	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.12	0.073	-0.01	(-0.23, 0.21)	0.931
		Placebo (N=39)	39	-0.11	0.088			
	Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.26	0.073	-0.24	(-0.47, -0.02)	0.035
		Placebo (N=39)	39	-0.02	0.088			
	Week 3	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.32	0.073	-0.36	(-0.58, -0.13)	0.002
		Placebo (N=39)	38	0.04	0.089			
	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.32	0.073	-0.16	(-0.39, 0.06)	0.161
		Placebo (N=39)	36	-0.16	0.089			
	Week 5	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.43	0.073	-0.18	(-0.40, 0.05)	0.122
		Placebo (N=39)	39	-0.26	0.088			
	Week 6	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.36	0.073	-0.20	(-0.42, 0.03)	0.087
		Placebo (N=39)	37	-0.17	0.089			
	Week 7	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.35	0.073	-0.21	(-0.44, 0.01)	0.062
		Placebo (N=39)	38	-0.14	0.089			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of cough	Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.37	0.073	-0.18	(-0.40, 0.05)	0.123
		Placebo (N=39)	37	-0.20	0.089			
	Week 9	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.47	0.073	-0.19	(-0.41, 0.04)	0.106
		Placebo (N=39)	37	-0.28	0.089			
	Week 10	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.47	0.073	-0.19	(-0.42, 0.04)	0.098
		Placebo (N=39)	38	-0.28	0.089			
	Week 11	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.45	0.073	-0.11	(-0.34, 0.12)	0.337
		Placebo (N=39)	36	-0.34	0.089			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.41	0.073	-0.02	(-0.25, 0.20)	0.832
		Placebo (N=39)	37	-0.38	0.089			
	Week 13	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.41	0.073	-0.05	(-0.27, 0.18)	0.684
		Placebo (N=39)	38	-0.37	0.089			
	Week 14	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.46	0.073	-0.11	(-0.33, 0.12)	0.350
		Placebo (N=39)	39	-0.36	0.088			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of cough	Week 15	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.40	0.073	-0.08	(-0.31, 0.15)	0.488
		Placebo (N=39)	34	-0.32	0.089			
	Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.43	0.073	-0.06	(-0.29, 0.16)	0.581
		Placebo (N=39)	38	-0.37	0.089			
	Week 17	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.41	0.073	-0.08	(-0.30, 0.15)	0.509
		Placebo (N=39)	37	-0.34	0.089			
	Week 18	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.40	0.073	0.02	(-0.21, 0.24)	0.881
		Placebo (N=39)	37	-0.42	0.089			
	Week 19	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.47	0.073	-0.09	(-0.32, 0.14)	0.437
		Placebo (N=39)	37	-0.38	0.089			
	Week 20	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.52	0.073	-0.16	(-0.38, 0.07)	0.176
		Placebo (N=39)	37	-0.36	0.089			
	Week 21	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.48	0.074	-0.11	(-0.33, 0.12)	0.354
		Placebo (N=39)	36	-0.37	0.089			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of cough	Week 22	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.47	0.073	-0.08	(-0.31, 0.14)	0.470
		Placebo (N=39)	34	-0.38	0.090			
	Week 23	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.48	0.074	-0.17	(-0.39, 0.06)	0.153
		Placebo (N=39)	36	-0.31	0.090			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.47	0.074	-0.14	(-0.36, 0.09)	0.240
		Placebo (N=39)	38	-0.33	0.089			
	Week 25	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.50	0.074	-0.14	(-0.37, 0.09)	0.235
		Placebo (N=39)	35	-0.36	0.090			
	Week 26	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.52	0.074	-0.13	(-0.36, 0.10)	0.254
		Placebo (N=39)	35	-0.39	0.090			
	Week 27	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.53	0.074	-0.10	(-0.33, 0.12)	0.374
		Placebo (N=39)	37	-0.42	0.090			
	Week 28	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.50	0.074	-0.13	(-0.35, 0.10)	0.279
		Placebo (N=39)	36	-0.37	0.090			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of cough	Week 29	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.52	0.074	-0.09	(-0.32, 0.14)	0.439
		Placebo (N=39)	37	-0.43	0.090			
	Week 30	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.51	0.074	-0.12	(-0.35, 0.11)	0.303
		Placebo (N=39)	35	-0.38	0.090			
	Week 31	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.53	0.074	-0.04	(-0.27, 0.19)	0.730
		Placebo (N=39)	36	-0.49	0.090			
	Week 32	Teze 210 mg Q4W (N=58)	50	-0.56	0.075	-0.12	(-0.35, 0.11)	0.297
		Placebo (N=39)	37	-0.44	0.090			
	Week 33	Teze 210 mg Q4W (N=58)	51	-0.52	0.075	-0.13	(-0.37, 0.10)	0.254
		Placebo (N=39)	35	-0.39	0.091			
	Week 34	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.53	0.075	-0.19	(-0.42, 0.04)	0.106
		Placebo (N=39)	35	-0.34	0.091			
	Week 35	Teze 210 mg Q4W (N=58)	51	-0.48	0.075	-0.06	(-0.29, 0.17)	0.592
		Placebo (N=39)	35	-0.42	0.091			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of cough	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.46	0.074	-0.07	(-0.30, 0.16)	0.529
		Placebo (N=39)	35	-0.39	0.091			
	Week 37	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.42	0.074	-0.07	(-0.30, 0.16)	0.576
		Placebo (N=39)	36	-0.36	0.091			
	Week 38	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.50	0.074	-0.11	(-0.34, 0.12)	0.358
		Placebo (N=39)	36	-0.39	0.091			
	Week 39	Teze 210 mg Q4W (N=58)	51	-0.47	0.075	-0.04	(-0.27, 0.20)	0.757
		Placebo (N=39)	32	-0.44	0.092			
	Week 40	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.52	0.075	-0.09	(-0.32, 0.14)	0.444
		Placebo (N=39)	34	-0.43	0.092			
	Week 41	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.60	0.074	-0.18	(-0.41, 0.06)	0.136
		Placebo (N=39)	33	-0.42	0.092			
	Week 42	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.58	0.074	-0.25	(-0.48, -0.02)	0.037
		Placebo (N=39)	34	-0.33	0.092			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of cough	Week 43	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.60	0.074	-0.24	(-0.47, -0.01)	0.043
		Placebo (N=39)	35	-0.36	0.092			
	Week 44	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.59	0.074	-0.19	(-0.43, 0.04)	0.104
		Placebo (N=39)	30	-0.40	0.093			
	Week 45	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.56	0.074	-0.20	(-0.43, 0.04)	0.099
		Placebo (N=39)	32	-0.37	0.093			
	Week 46	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.61	0.074	-0.24	(-0.47, -0.01)	0.044
		Placebo (N=39)	31	-0.37	0.093			
	Week 47	Teze 210 mg Q4W (N=58)	48	-0.61	0.075	-0.22	(-0.45, 0.01)	0.065
		Placebo (N=39)	34	-0.39	0.092			
	Week 48	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.62	0.075	-0.20	(-0.43, 0.04)	0.098
		Placebo (N=39)	35	-0.43	0.092			
	Week 49	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.61	0.075	-0.22	(-0.45, 0.02)	0.069
		Placebo (N=39)	32	-0.39	0.093			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of cough	Week 50	Teze 210 mg Q4W (N=58)	49	-0.57	0.076	-0.21	(-0.44, 0.03)	0.086
		Placebo (N=39)	34	-0.36	0.092			
	Week 51	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.54	0.075	-0.15	(-0.39, 0.08)	0.195
		Placebo (N=39)	35	-0.38	0.092			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	41	-0.50	0.078	-0.11	(-0.35, 0.13)	0.373
		Placebo (N=39)	30	-0.39	0.094			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of chest tightness	Week 1	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.11	0.067	0.01	(-0.20, 0.22)	0.943
		Placebo (N=39)	39	-0.12	0.082			
	Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.20	0.067	-0.17	(-0.38, 0.04)	0.106
		Placebo (N=39)	39	-0.03	0.082			
	Week 3	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.28	0.067	-0.30	(-0.51, -0.09)	0.004
		Placebo (N=39)	38	0.02	0.082			
	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.29	0.067	-0.16	(-0.36, 0.05)	0.141
		Placebo (N=39)	36	-0.13	0.082			
	Week 5	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.34	0.067	-0.12	(-0.32, 0.09)	0.276
		Placebo (N=39)	39	-0.23	0.082			
	Week 6	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.33	0.067	-0.12	(-0.33, 0.09)	0.264
		Placebo (N=39)	37	-0.21	0.082			
	Week 7	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.34	0.067	-0.18	(-0.38, 0.03)	0.099
		Placebo (N=39)	38	-0.17	0.082			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of chest tightness	Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.33	0.067	-0.09	(-0.30, 0.12)	0.405
		Placebo (N=39)	37	-0.24	0.082			
	Week 9	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.37	0.067	-0.06	(-0.27, 0.15)	0.561
		Placebo (N=39)	37	-0.31	0.082			
	Week 10	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.39	0.067	-0.08	(-0.29, 0.13)	0.437
		Placebo (N=39)	38	-0.31	0.082			
	Week 11	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.41	0.068	-0.03	(-0.24, 0.18)	0.763
		Placebo (N=39)	36	-0.38	0.082			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.34	0.068	0.01	(-0.20, 0.22)	0.934
		Placebo (N=39)	37	-0.35	0.082			
	Week 13	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.37	0.068	-0.03	(-0.24, 0.18)	0.796
		Placebo (N=39)	38	-0.34	0.082			
	Week 14	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.42	0.068	-0.09	(-0.30, 0.12)	0.382
		Placebo (N=39)	39	-0.33	0.082			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of chest tightness	Week 15	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.39	0.068	-0.09	(-0.30, 0.12)	0.419
		Placebo (N=39)	34	-0.30	0.082			
	Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.41	0.068	-0.04	(-0.25, 0.17)	0.681
		Placebo (N=39)	38	-0.37	0.082			
	Week 17	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.40	0.068	-0.06	(-0.27, 0.15)	0.562
		Placebo (N=39)	37	-0.34	0.082			
	Week 18	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.40	0.068	-0.03	(-0.24, 0.18)	0.775
		Placebo (N=39)	37	-0.37	0.082			
	Week 19	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.41	0.068	-0.04	(-0.25, 0.17)	0.728
		Placebo (N=39)	37	-0.38	0.082			
	Week 20	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.47	0.068	-0.13	(-0.34, 0.08)	0.231
		Placebo (N=39)	37	-0.34	0.082			
	Week 21	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.40	0.068	-0.05	(-0.26, 0.15)	0.608
		Placebo (N=39)	36	-0.35	0.082			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of chest tightness	Week 22	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.39	0.068	-0.05	(-0.26, 0.16)	0.618
		Placebo (N=39)	34	-0.34	0.083			
	Week 23	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.42	0.068	-0.12	(-0.33, 0.09)	0.278
		Placebo (N=39)	36	-0.30	0.082			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.45	0.068	-0.15	(-0.36, 0.06)	0.152
		Placebo (N=39)	38	-0.30	0.082			
	Week 25	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.48	0.068	-0.09	(-0.30, 0.12)	0.411
		Placebo (N=39)	35	-0.39	0.083			
	Week 26	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.50	0.068	-0.09	(-0.30, 0.12)	0.388
		Placebo (N=39)	35	-0.41	0.083			
	Week 27	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.50	0.068	-0.08	(-0.30, 0.13)	0.428
		Placebo (N=39)	37	-0.42	0.083			
	Week 28	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.50	0.068	-0.12	(-0.33, 0.09)	0.276
		Placebo (N=39)	36	-0.38	0.083			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of chest tightness	Week 29	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.51	0.068	-0.09	(-0.30, 0.12)	0.403
		Placebo (N=39)	37	-0.42	0.083			
	Week 30	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.50	0.068	-0.06	(-0.27, 0.15)	0.584
		Placebo (N=39)	35	-0.44	0.083			
	Week 31	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.54	0.068	-0.09	(-0.30, 0.13)	0.430
		Placebo (N=39)	36	-0.45	0.083			
	Week 32	Teze 210 mg Q4W (N=58)	50	-0.55	0.069	-0.12	(-0.33, 0.09)	0.272
		Placebo (N=39)	37	-0.43	0.083			
	Week 33	Teze 210 mg Q4W (N=58)	51	-0.53	0.069	-0.13	(-0.34, 0.09)	0.247
		Placebo (N=39)	35	-0.41	0.083			
	Week 34	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.55	0.069	-0.10	(-0.31, 0.11)	0.350
		Placebo (N=39)	35	-0.45	0.084			
	Week 35	Teze 210 mg Q4W (N=58)	51	-0.51	0.069	-0.08	(-0.29, 0.13)	0.456
		Placebo (N=39)	35	-0.43	0.084			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of chest tightness	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.49	0.068	-0.08	(-0.29, 0.13)	0.461
		Placebo (N=39)	35	-0.41	0.084			
	Week 37	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.50	0.068	-0.06	(-0.28, 0.15)	0.551
		Placebo (N=39)	36	-0.44	0.084			
	Week 38	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.52	0.068	-0.08	(-0.29, 0.13)	0.448
		Placebo (N=39)	36	-0.44	0.084			
	Week 39	Teze 210 mg Q4W (N=58)	51	-0.49	0.069	-0.06	(-0.27, 0.15)	0.587
		Placebo (N=39)	32	-0.43	0.084			
	Week 40	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.53	0.069	-0.10	(-0.32, 0.11)	0.346
		Placebo (N=39)	34	-0.43	0.084			
	Week 41	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.55	0.068	-0.13	(-0.34, 0.09)	0.244
		Placebo (N=39)	33	-0.43	0.084			
	Week 42	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.55	0.068	-0.14	(-0.35, 0.08)	0.206
		Placebo (N=39)	34	-0.42	0.084			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of chest tightness	Week 43	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.56	0.068	-0.12	(-0.33, 0.10)	0.283
		Placebo (N=39)	35	-0.44	0.084			
	Week 44	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.54	0.068	-0.10	(-0.31, 0.12)	0.363
		Placebo (N=39)	30	-0.44	0.085			
	Week 45	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.52	0.068	-0.07	(-0.28, 0.15)	0.528
		Placebo (N=39)	32	-0.45	0.085			
	Week 46	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.53	0.068	-0.10	(-0.31, 0.12)	0.381
		Placebo (N=39)	31	-0.43	0.085			
	Week 47	Teze 210 mg Q4W (N=58)	48	-0.53	0.069	-0.02	(-0.23, 0.20)	0.862
		Placebo (N=39)	34	-0.52	0.085			
	Week 48	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.55	0.069	-0.09	(-0.30, 0.13)	0.430
		Placebo (N=39)	35	-0.47	0.085			
	Week 49	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.54	0.069	-0.07	(-0.28, 0.15)	0.532
		Placebo (N=39)	32	-0.48	0.085			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Severity of chest tightness	Week 50	Teze 210 mg Q4W (N=58)	49	-0.52	0.069	-0.08	(-0.30, 0.13)	0.458
		Placebo (N=39)	34	-0.44	0.085			
	Week 51	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.51	0.069	-0.09	(-0.30, 0.13)	0.426
		Placebo (N=39)	35	-0.42	0.085			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	41	-0.49	0.071	-0.04	(-0.26, 0.18)	0.712
		Placebo (N=39)	30	-0.45	0.086			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Frequency of waking	Week 1	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.15	0.052	-0.03	(-0.19, 0.13)	0.718
		Placebo (N=39)	39	-0.12	0.064			
	Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.17	0.052	-0.12	(-0.29, 0.04)	0.131
		Placebo (N=39)	39	-0.05	0.064			
	Week 3	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.26	0.052	-0.24	(-0.40, -0.08)	0.003
		Placebo (N=39)	39	-0.02	0.064			
	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.29	0.052	-0.11	(-0.27, 0.05)	0.182
		Placebo (N=39)	38	-0.18	0.064			
	Week 5	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.32	0.052	-0.07	(-0.23, 0.10)	0.420
		Placebo (N=39)	39	-0.26	0.064			
	Week 6	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.29	0.052	-0.11	(-0.27, 0.06)	0.195
		Placebo (N=39)	38	-0.19	0.064			
	Week 7	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.26	0.053	-0.06	(-0.22, 0.10)	0.464
		Placebo (N=39)	38	-0.20	0.064			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Frequency of waking	Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.30	0.053	-0.01	(-0.18, 0.15)	0.861
		Placebo (N=39)	38	-0.29	0.064			
	Week 9	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.36	0.053	-0.08	(-0.25, 0.08)	0.309
		Placebo (N=39)	39	-0.28	0.064			
	Week 10	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.35	0.053	-0.10	(-0.26, 0.06)	0.222
		Placebo (N=39)	39	-0.25	0.064			
	Week 11	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.32	0.053	-0.11	(-0.27, 0.05)	0.185
		Placebo (N=39)	39	-0.21	0.064			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.34	0.053	-0.07	(-0.23, 0.10)	0.419
		Placebo (N=39)	39	-0.27	0.064			
	Week 13	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.35	0.053	-0.03	(-0.19, 0.13)	0.743
		Placebo (N=39)	39	-0.32	0.064			
	Week 14	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.32	0.053	-0.02	(-0.18, 0.14)	0.816
		Placebo (N=39)	39	-0.31	0.064			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Frequency of waking	Week 15	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.30	0.053	-0.07	(-0.23, 0.09)	0.403
		Placebo (N=39)	36	-0.23	0.064			
	Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.31	0.053	-0.06	(-0.22, 0.10)	0.463
		Placebo (N=39)	39	-0.25	0.064			
	Week 17	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.29	0.053	-0.03	(-0.20, 0.13)	0.683
		Placebo (N=39)	38	-0.26	0.064			
	Week 18	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.28	0.053	-0.06	(-0.23, 0.10)	0.438
		Placebo (N=39)	37	-0.22	0.064			
	Week 19	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.34	0.053	-0.08	(-0.24, 0.08)	0.341
		Placebo (N=39)	39	-0.26	0.064			
	Week 20	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.37	0.053	-0.09	(-0.25, 0.07)	0.290
		Placebo (N=39)	38	-0.28	0.064			
	Week 21	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.30	0.053	0.00	(-0.17, 0.16)	0.976
		Placebo (N=39)	38	-0.30	0.064			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Frequency of waking	Week 22	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.32	0.053	0.04	(-0.12, 0.21)	0.601
		Placebo (N=39)	38	-0.37	0.064			
	Week 23	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.33	0.053	-0.11	(-0.27, 0.06)	0.195
		Placebo (N=39)	38	-0.23	0.064			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.34	0.053	-0.03	(-0.20, 0.13)	0.679
		Placebo (N=39)	38	-0.31	0.064			
	Week 25	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.36	0.053	-0.05	(-0.21, 0.12)	0.583
		Placebo (N=39)	37	-0.32	0.065			
	Week 26	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.35	0.053	-0.09	(-0.25, 0.08)	0.295
		Placebo (N=39)	38	-0.26	0.064			
	Week 27	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.35	0.053	0.00	(-0.17, 0.16)	0.966
		Placebo (N=39)	38	-0.35	0.064			
	Week 28	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.35	0.053	-0.05	(-0.21, 0.11)	0.552
		Placebo (N=39)	37	-0.30	0.065			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Frequency of waking	Week 29	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.37	0.053	-0.11	(-0.27, 0.06)	0.199
		Placebo (N=39)	37	-0.26	0.065			
	Week 30	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.35	0.053	-0.10	(-0.26, 0.06)	0.229
		Placebo (N=39)	37	-0.25	0.065			
	Week 31	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.34	0.053	0.01	(-0.15, 0.18)	0.869
		Placebo (N=39)	37	-0.35	0.065			
	Week 32	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.35	0.053	-0.02	(-0.18, 0.15)	0.839
		Placebo (N=39)	37	-0.33	0.065			
	Week 33	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.39	0.053	-0.05	(-0.21, 0.12)	0.573
		Placebo (N=39)	37	-0.34	0.065			
	Week 34	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.34	0.053	-0.04	(-0.20, 0.13)	0.654
		Placebo (N=39)	37	-0.31	0.065			
	Week 35	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.35	0.053	-0.01	(-0.17, 0.15)	0.906
		Placebo (N=39)	37	-0.34	0.065			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Frequency of waking	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.34	0.053	-0.03	(-0.19, 0.14)	0.756
		Placebo (N=39)	37	-0.32	0.065			
	Week 37	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.33	0.053	0.01	(-0.16, 0.17)	0.937
		Placebo (N=39)	37	-0.34	0.065			
	Week 38	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.32	0.053	0.00	(-0.17, 0.16)	0.962
		Placebo (N=39)	36	-0.32	0.065			
	Week 39	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.33	0.053	-0.02	(-0.18, 0.15)	0.852
		Placebo (N=39)	36	-0.31	0.066			
	Week 40	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.35	0.053	-0.04	(-0.20, 0.13)	0.674
		Placebo (N=39)	36	-0.32	0.066			
	Week 41	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.38	0.053	-0.09	(-0.26, 0.08)	0.287
		Placebo (N=39)	35	-0.29	0.066			
	Week 42	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.37	0.053	-0.09	(-0.26, 0.07)	0.273
		Placebo (N=39)	35	-0.28	0.066			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Frequency of waking	Week 43	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.35	0.053	-0.06	(-0.23, 0.10)	0.463
		Placebo (N=39)	35	-0.29	0.066			
	Week 44	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.36	0.053	-0.11	(-0.28, 0.06)	0.189
		Placebo (N=39)	33	-0.25	0.067			
	Week 45	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.38	0.053	-0.09	(-0.26, 0.07)	0.275
		Placebo (N=39)	36	-0.29	0.066			
	Week 46	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.37	0.053	-0.12	(-0.28, 0.05)	0.176
		Placebo (N=39)	35	-0.25	0.066			
	Week 47	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.36	0.053	-0.06	(-0.22, 0.11)	0.515
		Placebo (N=39)	34	-0.31	0.067			
	Week 48	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.36	0.053	-0.04	(-0.21, 0.12)	0.617
		Placebo (N=39)	35	-0.32	0.066			
	Week 49	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.34	0.053	-0.04	(-0.21, 0.13)	0.655
		Placebo (N=39)	34	-0.30	0.067			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Frequency of waking	Week 50	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.39	0.054	-0.16	(-0.33, 0.01)	0.059
		Placebo (N=39)	36	-0.23	0.066			
	Week 51	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.37	0.054	-0.10	(-0.27, 0.07)	0.234
		Placebo (N=39)	36	-0.27	0.066			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	47	-0.29	0.055	-0.04	(-0.21, 0.13)	0.662
		Placebo (N=39)	33	-0.25	0.067			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Limit activities	Week 1	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.12	0.073	0.03	(-0.20, 0.26)	0.791
		Placebo (N=39)	39	-0.15	0.089			
	Week 2	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.27	0.073	-0.17	(-0.40, 0.05)	0.134
		Placebo (N=39)	39	-0.10	0.089			
	Week 3	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.33	0.073	-0.23	(-0.45, 0.00)	0.051
		Placebo (N=39)	38	-0.11	0.089			
	Week 4	Teze 210 mg Q4W (N=58)	58	-0.35	0.073	-0.09	(-0.31, 0.14)	0.459
		Placebo (N=39)	37	-0.27	0.089			
	Week 5	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.43	0.073	-0.07	(-0.30, 0.15)	0.527
		Placebo (N=39)	39	-0.36	0.089			
	Week 6	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.43	0.073	-0.15	(-0.38, 0.07)	0.188
		Placebo (N=39)	39	-0.28	0.089			
	Week 7	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.38	0.074	-0.10	(-0.33, 0.13)	0.398
		Placebo (N=39)	38	-0.28	0.089			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Limit activities	Week 8	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.41	0.073	-0.04	(-0.26, 0.19)	0.744
		Placebo (N=39)	38	-0.37	0.089			
	Week 9	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.47	0.073	-0.02	(-0.25, 0.20)	0.834
		Placebo (N=39)	38	-0.44	0.089			
	Week 10	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.51	0.073	-0.12	(-0.35, 0.11)	0.297
		Placebo (N=39)	39	-0.39	0.089			
	Week 11	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.49	0.074	-0.05	(-0.28, 0.17)	0.643
		Placebo (N=39)	38	-0.44	0.089			
	Week 12	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.40	0.074	0.10	(-0.13, 0.32)	0.409
		Placebo (N=39)	39	-0.49	0.089			
	Week 13	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.42	0.074	0.04	(-0.19, 0.27)	0.743
		Placebo (N=39)	38	-0.46	0.089			
	Week 14	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.44	0.074	0.03	(-0.20, 0.26)	0.791
		Placebo (N=39)	39	-0.47	0.089			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Limit activities	Week 15	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.43	0.074	-0.06	(-0.29, 0.17)	0.596
		Placebo (N=39)	38	-0.36	0.089			
	Week 16	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.49	0.074	-0.05	(-0.28, 0.18)	0.669
		Placebo (N=39)	38	-0.44	0.089			
	Week 17	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.47	0.074	-0.01	(-0.24, 0.22)	0.918
		Placebo (N=39)	38	-0.46	0.089			
	Week 18	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.46	0.074	0.03	(-0.19, 0.26)	0.766
		Placebo (N=39)	38	-0.49	0.089			
	Week 19	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.49	0.074	-0.06	(-0.28, 0.17)	0.622
		Placebo (N=39)	38	-0.44	0.089			
	Week 20	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.54	0.074	-0.08	(-0.31, 0.15)	0.495
		Placebo (N=39)	38	-0.46	0.089			
	Week 21	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.48	0.074	-0.02	(-0.25, 0.21)	0.851
		Placebo (N=39)	37	-0.46	0.090			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Limit activities	Week 22	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.47	0.074	0.00	(-0.22, 0.23)	0.969
		Placebo (N=39)	36	-0.48	0.090			
	Week 23	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.48	0.074	-0.10	(-0.33, 0.13)	0.399
		Placebo (N=39)	38	-0.39	0.090			
	Week 24	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.50	0.074	-0.05	(-0.28, 0.18)	0.657
		Placebo (N=39)	38	-0.45	0.090			
	Week 25	Teze 210 mg Q4W (N=58)	57	-0.56	0.074	-0.11	(-0.34, 0.12)	0.360
		Placebo (N=39)	36	-0.46	0.090			
	Week 26	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.58	0.074	-0.04	(-0.27, 0.19)	0.718
		Placebo (N=39)	35	-0.54	0.091			
	Week 27	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.52	0.074	-0.03	(-0.26, 0.20)	0.787
		Placebo (N=39)	38	-0.49	0.090			
	Week 28	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.52	0.074	-0.04	(-0.27, 0.19)	0.759
		Placebo (N=39)	37	-0.49	0.090			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Limit activities	Week 29	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.56	0.074	-0.06	(-0.29, 0.17)	0.603
		Placebo (N=39)	37	-0.50	0.090			
	Week 30	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.53	0.074	-0.10	(-0.33, 0.13)	0.390
		Placebo (N=39)	37	-0.43	0.091			
	Week 31	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.49	0.074	0.03	(-0.20, 0.26)	0.791
		Placebo (N=39)	36	-0.52	0.091			
	Week 32	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.53	0.074	-0.04	(-0.27, 0.19)	0.742
		Placebo (N=39)	37	-0.49	0.091			
	Week 33	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.54	0.074	-0.04	(-0.27, 0.19)	0.734
		Placebo (N=39)	35	-0.50	0.091			
	Week 34	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.58	0.074	-0.12	(-0.35, 0.11)	0.306
		Placebo (N=39)	35	-0.46	0.091			
	Week 35	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.51	0.074	-0.06	(-0.29, 0.17)	0.606
		Placebo (N=39)	37	-0.45	0.091			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Limit activities	Week 36	Teze 210 mg Q4W (N=58)	56	-0.51	0.074	-0.03	(-0.26, 0.20)	0.820
		Placebo (N=39)	35	-0.48	0.092			
	Week 37	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.49	0.074	0.00	(-0.23, 0.24)	0.967
		Placebo (N=39)	37	-0.50	0.091			
	Week 38	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.51	0.074	0.04	(-0.19, 0.27)	0.723
		Placebo (N=39)	36	-0.55	0.091			
	Week 39	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.49	0.074	0.08	(-0.15, 0.31)	0.502
		Placebo (N=39)	35	-0.57	0.092			
	Week 40	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.56	0.074	-0.04	(-0.27, 0.19)	0.735
		Placebo (N=39)	37	-0.52	0.091			
	Week 41	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.57	0.074	-0.01	(-0.24, 0.22)	0.938
		Placebo (N=39)	35	-0.56	0.092			
	Week 42	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.61	0.074	-0.06	(-0.29, 0.17)	0.613
		Placebo (N=39)	36	-0.55	0.092			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Limit activities	Week 43	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.61	0.074	-0.11	(-0.35, 0.12)	0.336
		Placebo (N=39)	35	-0.49	0.092			
	Week 44	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.62	0.074	-0.05	(-0.29, 0.18)	0.651
		Placebo (N=39)	33	-0.57	0.093			
	Week 45	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.59	0.074	-0.07	(-0.31, 0.16)	0.541
		Placebo (N=39)	35	-0.52	0.092			
	Week 46	Teze 210 mg Q4W (N=58)	55	-0.60	0.074	-0.04	(-0.27, 0.20)	0.767
		Placebo (N=39)	34	-0.57	0.093			
	Week 47	Teze 210 mg Q4W (N=58)	52	-0.60	0.075	-0.04	(-0.27, 0.19)	0.740
		Placebo (N=39)	35	-0.56	0.093			
	Week 48	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.62	0.075	-0.06	(-0.29, 0.17)	0.616
		Placebo (N=39)	35	-0.56	0.093			
	Week 49	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.61	0.075	-0.10	(-0.33, 0.14)	0.414
		Placebo (N=39)	34	-0.51	0.093			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.7.4 Asthma Symptom Diary score (weekly means) change from baseline treatment comparisons, mixed model for repeated measures analysis, planned treatment (Full analysis set)

				Change from baseline		Comparison with Placebo		
Variable	Timepoint	Treatment group	n	LSMean	SE	LSMean difference	95% CI	p-value
Limit activities	Week 50	Teze 210 mg Q4W (N=58)	53	-0.62	0.075	-0.12	(-0.36, 0.11)	0.297
		Placebo (N=39)	35	-0.49	0.093			
	Week 51	Teze 210 mg Q4W (N=58)	54	-0.60	0.075	-0.12	(-0.36, 0.11)	0.299
		Placebo (N=39)	35	-0.48	0.093			
	Week 52	Teze 210 mg Q4W (N=58)	45	-0.53	0.077	-0.01	(-0.24, 0.23)	0.958
		Placebo (N=39)	33	-0.53	0.094			

Baseline is defined as the mean of the available data in the most recent week prior to the date of randomisation.
Each period is defined from the evening of the first day (one week prior to the time point displayed) to the morning of the last day (at the time point displayed).
If more than 3 days are missing within a week, then the weekly mean is set to missing. No imputation is made for missing values.
Estimate of the mean change from baseline at each week in Tezepelumab is compared to the Placebo using a repeated measures analysis. Estimates are least squares means.
The model with First Order Regressive covariance structure is: Change from baseline in Asthma Symptom Diary score = Treatment group + region + age + baseline Asthma Score + week + treatment * week.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. SE = Standard error. CI = Confidence interval. LS = Least squares.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t2ai_mixed_asd.sas t14207_04_ef_t2ai_diary.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.12.1 SGRQ total score and domain scores change from baseline by time point, summary statistics, on-study (Full analysis set)

			Teze 210 mg Q4W (N=58)		Placebo (N=39)	
Variable	**Timepoint**	**Summary statistics**	**Variable analysed**	**Change from baseline**	**Variable analysed**	**Change from baseline**
Total score	Baseline (Week 0)	n	58		39	
		Mean	48.24		43.77	
		SD	20.53		16.06	
		Median	47.65		45.98	
		Min	9.4		13.9	
		Max	95.4		82.2	
	Week 24	n	57	57	38	38
		Mean	27.42	-21.03	30.67	-12.44
		SD	19.31	23.73	17.90	18.32
		Median	23.74	-18.91	28.92	-8.21
		Min	0.0	-94.3	2.0	-51.9
		Max	70.1	38.5	80.6	29.6
	Week 52	n	56	56	35	35
		Mean	29.68	-18.66	31.25	-11.25
		SD	22.77	25.01	20.16	19.02
		Median	28.32	-15.99	30.96	-6.32
		Min	0.0	-93.1	0.0	-48.8
		Max	78.6	33.9	85.0	28.6

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
SGRQ scores are calculated for three domains: symptoms, activity and impacts as well as a total score.
Scores are expressed as a percentage of overall impairment where 100 represents worst possible health status and 0 indicates best possible health status.
SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t1ai.sas t14212_01_ef_t1ai.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.12.1 SGRQ total score and domain scores change from baseline by time point, summary statistics, on-study (Full analysis set)

			Teze 210 mg Q4W (N=58)		Placebo (N=39)	
Variable	**Timepoint**	**Summary statistics**	**Variable analysed**	**Change from baseline**	**Variable analysed**	**Change from baseline**
Symptoms	Baseline (Week 0)	n	58		39	
		Mean	66.59		63.96	
		SD	18.78		19.17	
		Median	68.95		68.05	
		Min	20.3		20.3	
		Max	97.7		100.0	
	Week 24	n	57	57	38	38
		Mean	39.77	-26.81	50.36	-12.65
		SD	24.04	27.33	24.70	24.37
		Median	39.40	-25.99	49.75	-6.41
		Min	0.0	-84.1	9.0	-72.3
		Max	88.4	33.3	95.0	31.6
	Week 52	n	56	56	35	35
		Mean	38.61	-27.71	49.75	-13.43
		SD	27.40	29.21	27.06	27.29
		Median	38.89	-22.27	54.54	-13.00
		Min	0.0	-90.5	0.0	-74.5
		Max	88.1	20.5	90.7	38.7

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
SGRQ scores are calculated for three domains: symptoms, activity and impacts as well as a total score.
Scores are expressed as a percentage of overall impairment where 100 represents worst possible health status and 0 indicates best possible health status.
SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t1ai.sas t14212_01_ef_t1ai.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.12.1 SGRQ total score and domain scores change from baseline by time point, summary statistics, on-study (Full analysis set)

			Teze 210 mg Q4W (N=58)		Placebo (N=39)	
Variable	**Timepoint**	**Summary statistics**	**Variable analysed**	**Change from baseline**	**Variable analysed**	**Change from baseline**
Activity	Baseline (Week 0)	n	58		39	
		Mean	55.71		48.13	
		SD	25.87		20.34	
		Median	54.02		54.19	
		Min	0.0		12.2	
		Max	100.0		87.4	
	Week 24	n	57	57	38	38
		Mean	35.62	-20.54	33.05	-14.25
		SD	26.09	29.52	23.09	19.26
		Median	39.33	-19.20	32.96	-12.68
		Min	0.0	-93.3	0.0	-80.3
		Max	85.7	64.0	87.2	18.7
	Week 52	n	56	56	35	35
		Mean	37.54	-18.67	34.50	-12.30
		SD	29.72	32.19	24.91	20.27
		Median	35.58	-19.01	30.37	-7.43
		Min	0.0	-93.3	0.0	-59.9
		Max	93.9	70.5	87.2	18.4

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
SGRQ scores are calculated for three domains: symptoms, activity and impacts as well as a total score.
Scores are expressed as a percentage of overall impairment where 100 represents worst possible health status and 0 indicates best possible health status.
SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t1ai.sas t14212_01_ef_t1ai.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.12.1 SGRQ total score and domain scores change from baseline by time point, summary statistics, on-study (Full analysis set)

			Teze 210 mg Q4W (N=58)		Placebo (N=39)	
Variable	**Timepoint**	**Summary statistics**	**Variable analysed**	**Change from baseline**	**Variable analysed**	**Change from baseline**
Impacts	Baseline (Week 0)	n	58		39	
		Mean	38.13		34.88	
		SD	21.94		17.34	
		Median	34.68		36.23	
		Min	0.0		1.6	
		Max	98.9		79.6	
	Week 24	n	57	57	38	38
		Mean	18.78	-19.50	23.13	-11.28
		SD	17.82	23.09	17.19	19.91
		Median	15.41	-16.02	21.76	-6.75
		Min	0.0	-98.9	0.0	-55.0
		Max	65.4	33.0	75.9	36.1
	Week 52	n	56	56	35	35
		Mean	22.35	-15.76	23.56	-9.93
		SD	20.16	23.51	18.95	20.09
		Median	20.35	-13.16	26.36	-6.25
		Min	0.0	-98.9	0.0	-51.4
		Max	67.3	23.0	84.6	32.1

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded on or prior to randomisation.
SGRQ scores are calculated for three domains: symptoms, activity and impacts as well as a total score.
Scores are expressed as a percentage of overall impairment where 100 represents worst possible health status and 0 indicates best possible health status.
SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_ef_t1ai.sas t14212_01_ef_t1ai.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.14.2 CGI-C by time point, cumulative improvement categories, on-study (Full analysis set)

		Number (%) of subjects	
Timepoint	**Category**	**Teze 210 mg Q4W (N=58)**	**Placebo (N=39)**
Week 4	Improved	36 (62.1)	16 (41.0)
	Much improved	22 (37.9)	2 (5.1)
	Very much improved	5 (8.6)	1 (2.6)
Week 12	Improved	40 (70.2)	17 (43.6)
	Much improved	19 (33.3)	6 (15.4)
	Very much improved	6 (10.5)	3 (7.7)
Week 24	Improved	39 (68.4)	21 (55.3)
	Much improved	25 (43.9)	11 (28.9)
	Very much improved	8 (14.0)	8 (21.1)
Week 36	Improved	43 (75.4)	19 (52.8)
	Much improved	23 (40.4)	11 (30.6)
	Very much improved	6 (10.5)	6 (16.7)
Week 52	Improved	40 (70.2)	18 (51.4)
	Much improved	29 (50.9)	9 (25.7)
	Very much improved	12 (21.1)	5 (14.3)

Improved: includes assessments equal to Very Much Improved, Much Improved and Minimally Improved.
Much improved: includes assessments equal to Much improved, Very much improved.
Very much improved: includes assessments equal to Very much improved.
Subjects can be counted in more than one category at a given time point.
Calculation of percentages is based on the number of subjects in the FAS with a completed assessment.
CGI-C = Clinicians Global Impression of Change. N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_e15_cum.sas t14214_02_e15.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.2.14.4 PGI-C by time point, cumulative improvement categories, on-study (Full analysis set)

		Number (%) of subjects	
Timepoint	**Category**	**Teze 210 mg Q4W (N=58)**	**Placebo (N=39)**
Week 2	Improved	33 (57.9)	14 (36.8)
	Much improved	21 (36.8)	5 (13.2)
	Very much improved	12 (21.1)	1 (2.6)
Week 4	Improved	34 (59.6)	15 (38.5)
	Much improved	26 (45.6)	7 (17.9)
	Very much improved	12 (21.1)	3 (7.7)
Week 8	Improved	44 (78.6)	23 (59.0)
	Much improved	34 (60.7)	12 (30.8)
	Very much improved	20 (35.7)	4 (10.3)
Week 12	Improved	49 (86.0)	23 (59.0)
	Much improved	38 (66.7)	12 (30.8)
	Very much improved	20 (35.1)	6 (15.4)
Week 52	Improved	51 (91.1)	21 (60.0)
	Much improved	42 (75.0)	16 (45.7)
	Very much improved	30 (53.6)	10 (28.6)

Improved: includes assessments equal to Minimally improved, Much improved, Very much improved.
Much improved: includes assessments equal to Much improved, Very much improved.
Very much improved: includes assessments equal to Very much improved.
Subjects can be counted in more than one category at a given time point.
Calculation of percentages is based on the number of subjects in the FAS with a completed assessment.
PGI-C = Patients Global Impression of Change. N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_e15_cum.sas t14214_04_e15.rtf [redacted]

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]

2.7.4　臨床的安全性
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 7
本概要で参照する試験 10
2.7.4.1 医薬品への曝露 11
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
2.7.4.1.1.1 緒言 11
2.7.4.1.1.2 背景 11
2.7.4.1.1.2.1 気管支喘息 11
2.7.4.1.1.2.2 コントロール不良な喘息の治療とアンメット・メディカルニーズ 12
2.7.4.1.1.3 喘息治療におけるテゼペルマブ投与の妥当性 14
2.7.4.1.1.4 安全性データを提示した試験の概要及びデータ併合方針 14
2.7.4.1.1.4.1 テゼペルマブ臨床開発プログラム 14
2.7.4.1.1.4.2 安全性データの併合及び併合を裏付ける論理的根拠 22
2.7.4.1.1.4.3 全般的な患者の治験薬への曝露 25
2.7.4.1.1.5 薬理学的クラスエフェクト 25
2.7.4.1.1.6 関連する非臨床試験の結果 26
2.7.4.1.1.7 安全性の評価及び収集した評価項目 27
2.7.4.1.1.8 本概要での安全性評価及び安全性データの表示 28
2.7.4.1.1.9 統計解析手法 30
2.7.4.1.1.9.1 全般的な統計解析手法 30
2.7.4.1.1.9.2 注目すべき有害事象 31
2.7.4.1.1.9.3 サブグループ解析 32
2.7.4.1.1.10 テゼペルマブ臨床開発プログラムに対する COVID-19 パンデミックの影響 33
2.7.4.1.1.11 安全性試験の説明的記述 33
2.7.4.1.1.11.1 NOZOMI 試験 34
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 35
2.7.4.1.2.1 患者の内訳 35
2.7.4.1.2.1.1 主要安全性併合データ 35
2.7.4.1.2.1.2 青年期患者（NAVIGATOR 試験） 37
2.7.4.1.2.1.3 曝露併合データ 38
2.7.4.1.2.1.4 SOURCE 試験 38
2.7.4.1.2.1.5 NOZOMI 試験 39
2.7.4.1.2.2 曝露の程度 39
2.7.4.1.2.2.1 主要安全性併合データ 39
2.7.4.1.2.2.2 青年期患者（NAVIGATOR 試験） 40
2.7.4.1.2.2.3 曝露併合データ 40
2.7.4.1.2.2.4 SOURCE 試験 44
2.7.4.1.2.2.5 NOZOMI 試験 44
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 44
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性 44
2.7.4.1.3.1.1 主要安全性併合データ 44

2.7.4.1.3.1.2 青年期患者（NAVIGATOR 試験） 45
2.7.4.1.3.1.3 曝露併合データ 45
2.7.4.1.3.1.4 SOURCE 試験 45
2.7.4.1.3.1.5 NOZOMI 試験 46
2.7.4.1.3.2 ベースラインの疾患特性 46
2.7.4.1.3.2.1 主要安全性併合データ 46
2.7.4.1.3.2.2 青年期患者（NAVIGATOR 試験） 47
2.7.4.1.3.2.3 曝露併合データ 48
2.7.4.1.3.2.4 SOURCE 試験 48
2.7.4.1.3.2.5 NOZOMI 試験 49
2.7.4.1.3.3 治験薬の投薬遵守状況 49
2.7.4.1.3.3.1 主要安全性併合データ 49
2.7.4.1.3.3.2 青年期患者（NAVIGATOR 試験） 50
2.7.4.1.3.3.3 曝露併合データ 50
2.7.4.1.3.3.4 SOURCE 試験 50
2.7.4.1.3.3.5 NOZOMI 試験 51
2.7.4.1.3.4 前治療薬及び併用薬 51
2.7.4.1.3.4.1 主要安全性併合データ 51
2.7.4.1.3.4.2 青年期患者（NAVIGATOR 試験） 52
2.7.4.1.3.4.3 曝露併合データ 52
2.7.4.1.3.4.4 SOURCE 試験 52
2.7.4.1.3.4.5 NOZOMI 試験 53
2.7.4.2 有害事象 54
2.7.4.2.1 有害事象の解析 54
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 54
2.7.4.2.1.1.1 有害事象の分類：主要安全性併合データ 54
2.7.4.2.1.1.2 有害事象の概要：SOURCE 試験 56
2.7.4.2.1.1.3 有害事象の概要：NOZOMI 試験 56
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 57
2.7.4.2.1.2.1 比較的よく見られる有害事象：主要安全性併合データ 57
2.7.4.2.1.2.2 比較的よく見られる有害事象：SOURCE 試験 60
2.7.4.2.1.2.3 比較的よく見られる有害事象：NOZOMI 試験 62
2.7.4.2.1.3 死亡 63
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 66
2.7.4.2.1.4.1 その他の重篤な有害事象：主要安全性併合データ 66
2.7.4.2.1.4.2 その他の重篤な有害事象：SOURCE 試験 71
2.7.4.2.1.4.3 その他の重篤な有害事象：NOZOMI 試験 73
2.7.4.2.1.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 73
2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象：主要安全性併合データ 73
2.7.4.2.1.5.2 治験薬の投与中止に至った有害事象：SOURCE 試験 76
2.7.4.2.1.5.3 治験薬の投与中止に至った有害事象：NOZOMI 試験 76
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 76
2.7.4.2.1.6.1 注目すべき有害事象：主要安全性併合データ 76
2.7.4.2.1.6.2 注目すべき有害事象：SOURCE 試験 82
2.7.4.2.1.6.3 注目すべき有害事象：NOZOMI 試験 83
2.7.4.2.1.7 判定イベント 84

2.7.4.2.1.8 青年期患者（NAVIGATOR 試験）における安全性情報の要約 84
2.7.4.2.1.9 PATH-HOME 試験の安全性情報の要約 85
2.7.4.2.1.10 CASCADE 試験の安全性情報の要約 86
2.7.4.2.1.11 第 I 相試験の安全性情報の要約 88
2.7.4.2.1.11.1 20070620 試験 88
2.7.4.2.1.11.2 20080390 試験 88
2.7.4.2.1.11.3 D5180C00003 試験 88
2.7.4.2.1.11.4 D5180C00012 試験（PATH-BRIDGE 試験） 89
2.7.4.2.1.11.5 20101183 試験 89
2.7.4.2.1.11.6 D5180C00002 試験 90
2.7.4.2.1.11.7 第 I 相の安全性の結論 90
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 90
2.7.4.2.3 副作用 91
2.7.4.2.4 有害事象の結論 91
2.7.4.3 臨床検査値の評価 94
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 95
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 96
2.7.4.5.1 内因性要因 96
2.7.4.5.1.1 ベースラインの血中好酸球数の影響 100
2.7.4.5.1.2 アレルギーの状態の影響 100
2.7.4.5.1.3 年齢の影響 101
2.7.4.5.1.4 性別の影響 101
2.7.4.5.1.5 人種の影響 101
2.7.4.5.1.6 BMI の影響 101
2.7.4.5.1.7 テゼペルマブの薬物動態に対する肝機能障害の影響 102
2.7.4.5.1.8 テゼペルマブの薬物動態に対する腎機能障害の影響 102
2.7.4.5.2 外因性要因 102
2.7.4.5.2.1 ベースラインの OCS 使用の影響 104
2.7.4.5.2.2 ベースラインの ICS 用量の影響 104
2.7.4.5.2.3 地域の影響 105
2.7.4.5.2.4 国の影響 105
2.7.4.5.3 抗薬物抗体の状態 105
2.7.4.5.4 薬物相互作用 106
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 107
2.7.4.5.6 過量投与 108
2.7.4.5.7 薬物乱用 108
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 108
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 108
2.7.4.6 市販後データ 108
2.7.4.7 付録 108

表目次

表 1 喘息を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラム中の完了した第 I 相試験 ... 17
表 2 喘息を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラム中の完了した第 II 及び第 III 相試験 ... 19
表 3 日本人重症喘息患者を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラム中の長期投与安全性第 III 相試験 ... 21
表 4 併合したデータセットに含まれる安全性パラメータの概要 ... 29
表 5 患者の内訳（主要安全性併合データ） ... 37
表 6 曝露期間（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団） ... 39
表 7 曝露期間（曝露併合データ、安全性解析対象集団） ... 42
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） ... 54
表 9 On-treatment 期におけるテゼペルマブの用量別の有害事象の要約（PATHWAY 試験、治験薬投与集団） ... 55
表 10 On-treatment 期における有害事象の要約（SOURCE 試験、安全性解析対象集団） ... 56
表 11 On-treatment 期における有害事象の要約（NOZOMI 試験、安全性解析対象集団） ... 57
表 12 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） ... 58
表 13 基本語別の有害事象の要約（テゼペルマブ全用量群で発現割合 5%以上）（PATHWAY 試験、治験薬投与集団） ... 59
表 14 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（SOURCE 試験、安全性解析対象集団） ... 61
表 15 On-treatment 期において 3%超の発現割合であった基本語別有害事象（NOZOMI 試験、安全性解析対象集団） ... 62
表 16 On-study 期における死亡に至った有害事象の重要な情報（安全性解析対象集団：NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、及び SOURCE 試験） ... 65
表 17 On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団） ... 66
表 18 On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象（SOURCE 試験、安全性解析対象集団） ... 71
表 19 器官別大分類別及び基本語別治験薬の投与中止に至った有害事象（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団） ... 73
表 20 On-treatment 期における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（基本語別）（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団） ... 77
表 21 On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別悪性腫瘍（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団） ... 80
表 22 On-treatment 期における全注射部位の基本語別注射部位反応（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団） ... 81

表 23 On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な感染（SOURCE 試験、安全性解析対象集団）..... 82
表 24 On-treatment 期における基本語別副作用（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）..... 91

図目次

図 1 On-treatment 期におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はプラセボを投与した場合の有害事象の発現割合の内因性要因のサブグループ別フォレストプロット（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）..... 97
図 2 On-treatment 期におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はプラセボを投与した場合の重篤な有害事象の発現割合の内因性要因のサブグループ別フォレストプロット（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）..... 99
図 3 On-treatment 期におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はプラセボを投与した場合の有害事象の発現割合の外因性要因のサブグループ別フォレストプロット（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）..... 103
図 4 On-treatment 期におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はプラセボを投与した場合の重篤な有害事象の発現割合の外因性要因のサブグループ別フォレストプロット（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）..... 103

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 6：喘息コントロール質問票
ADA	Anti-drug antibody(ies)：抗薬物抗体
AI	Autoinjector：オートインジェクター製剤
Allergic and non-allergic status	Defined as a positive serum IgE result specific to a panel of perennial aeroallergens in the fluorescent enzyme immunoassay (FEIA) versus negative results for all perennial aeroallergens in the panel：蛍光酵素免疫測定法（FEIA）パネル検査の、通年性吸入アレルゲン特異的 IgE がいずれかひとつでも陽性／全ての通年性吸入アレルゲンが陰性によって定義される
APFS	Accessorised pre-filled 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 歳以上の喘息 QOL 質問票（標準活動版）
ASD	Asthma Symptom Diary：喘息症状日誌
ATS	American Thoracic Society：米国胸部疾患学会
AUC	Area under the concentration-time curve (or area under the curve)：血清中濃度－時間曲線下面積（又は曲線下面積）
BMI	Body mass index：肥満度
CASCADE	D5180C00013; A Phase 2, Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebo Controlled Study to Evaluate the Effect of Tezepelumab on Airway Inflammation in Adults with Inadequately Controlled Asthma on Inhaled Corticosteroids and at Least One Additional Asthma Controller D5180C00013 試験：吸入コルチコステロイド及び 1 剤以上の喘息長期管理薬を追加しているコントロール不良な喘息の成人患者における気道炎症に対するテゼペルマブの有効性を評価する第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use：欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
CI	Confidence interval：信頼区間
C_{max}	Maximum observed 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
CLcr	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CTD	Common Technical Document：コモン・テクニカル・ドキュメント
eCRF	Electronic case report form：電子症例報告書
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
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 expiratory volume in 1 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

略語及び専門用語	用語の説明
GINA	Global Initiative for Asthma：国際的な喘息診療指針
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令
ICH	International Council 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
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
ISS	Integrated Summary of Safety
IV	Intravenous：静脈内
LABA	Long-acting β_2-agonist：長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist：長時間作用性抗コリン薬
LTRA	Leukotriene receptor antagonist：ロイコトリエン受容体拮抗薬
MACE	Major adverse cardiac events：主要有害心血管イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MRHD	Maximum recommended human dose：ヒトにおける臨床推奨最高用量
NAVIGATOR	D5180C00007; A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe Uncontrolled Asthma D5180C00007 試験：コントロール不良な重症喘息の成人及び青年期患者を対象にテゼペルマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 III 相試験
NOAEL	No-observed-adverse-effect-level：無毒性量
NOZOMI	D5180C00019; A 52-Week, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety of Tezepelumab in Japanese Adults and Adolescents with Inadequately Controlled Severe Asthma D5180C00019 試験：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の安全性を評価する 52 週、非盲検、多施設共同試験
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
OCS	Oral corticosteroids：経口コルチコステロイド薬
PATH-BRIDGE	D5180C00012; An Open-label, Randomised, Parallel-group Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Tezepelumab Administered Subcutaneously via an Accessorised Pre-filled Syringe (APFS) or Autoinjector (AI) Compared with Vial-and-Syringe in Healthy Adult Subjects D5180C00012 試験：健康成人被験者にプレフィルドシリンジ製剤又はオートインジェクター製剤でテゼペルマブを皮下投与した場合の薬物動態をシリンジ注射用バイアル製剤で皮下投与した場合と比較して評価した非盲検、無作為化、並行群間比較試験

略語及び専門用語	用語の説明
PATH-HOME	D5180C00011; A Multicentre, Randomised, Open-label, Parallel-group, Functionality, and Performance Study of an Accessorised Pre-filled Syringe and Autoinjector with Home-administered Subcutaneous Tezepelumab in Adolescent and Adult Subjects with Severe Asthma D5180C00011 試験：重症喘息の青年期及び成人患者を対象とした、プレフィルドシリンジ製剤及びオートインジェクター製剤を使用してテゼペルマブを自宅で皮下投与した場合の機能性及び性能を評価する、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
PATHWAY	CD-RI-MEDI9929-1146 (D5180C00001); A Phase 2 Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI9929 in Adult Subjects with Inadequately Controlled, Severe Asthma CD-RI-MEDI9929-1146 試験（D5180C00001 試験）：コントロール不良な成人重症喘息患者を対象としたテゼペルマブの有効性及び安全性を評価する第 IIb 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
Q2W	Every 2 weeks：2 週間ごと
Q4W	Every 4 weeks：4 週間ごと
Q7D	Every 7 days：7 日間ごと
Q14D	Every 14 days：14 日間ごと
Q28D	Every 28 days：28 日間ごと
QOL	Quality of life：生活の質
QT	Electrocardiogram interval measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave：QRS 群の発生から T 波終了まで測定した心電図間隔
QTc	Corrected QT interval：補正 QT 間隔
SAP	Statistical Analysis Plan：統計解析計画書
SD	Standard deviation：標準偏差
SEAC	Safety Endpoint Adjudication Committee：独立判定委員会
SmPC	Summary of Product Characteristics：欧州の製品概要
SMQ	Standardised MedDRA query：ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式
SOURCE	D5180C00009; A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticosteroid Dependent Asthma D5180C00009 試験：経口コルチコステロイド依存性喘息成人患者を対象とした経口コルチコステロイドの減量におけるテゼペルマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験
$t_{½, z}$	Terminal half-life：終末相消失半減期
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

本概要で参照する試験

本概要で安全性データが記載された試験（試験番号、試験の略称、第 5 部内の記載場所）

試験番号（開発の相）	試験の略称	第 5 部内の記載場所
第 III 相試験		
D5180C00007	NAVIGATOR	5.3.5.1.2
D5180C00009	SOURCE	5.3.5.1.3
D5180C00011	PATH-HOME	5.3.5.2.1
D5180C00019	NOZOMI	5.3.5.2.2
第 IIb 相試験		
CD-RI-MEDI9929-1146 / D5180C00001	PATHWAY	5.3.5.1.1
第 II 相試験		
D5180C00013	CASCADE	5.3.4.2.1
第 I 相試験		
20070620	0620	5.3.3.1.1
20080390	0390	5.3.3.1.2
D5180C00003	0003	5.3.3.1.3
20101183	1183	5.3.4.2.2
D5180C00002	0002	5.3.3.2.1
D5180C00012	PATH-BRIDGE	5.3.1.2.1

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 緒言

本医薬品製造販売承認申請した品目、一般名テゼペルマブ（遺伝子組換え）（以下、テゼペルマブ）は、12 歳以上の重症喘息患者において維持療法に追加して使用することを目的として開発中である。

本概要ではテゼペルマブの安全性プロファイルについて記載する。

2.7.4.1.1.2 背景

本邦における背景は臨床に関する概括評価 2.5.1.3 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.2.1 気管支喘息

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）。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。

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 FEV_1 が予測値の 80%未満）（Chung et al 2014）。

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）。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）。

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。

2.7.4.1.1.2.2　コントロール不良な喘息の治療とアンメット・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）。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）（本邦の治療方針は臨床に関する概括評価 2.5.1.3.2 項を参照のこと）
- 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）（本邦の治療方針は臨床に関する概括評価 2.5.1.3.2 項を参照のこと）

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%は適応外であると推定された（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）。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。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 IgE 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、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。より広範囲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。

2.7.4.1.1.3 喘息治療におけるテゼペルマブ投与の妥当性

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、FeNO、IgE、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）。

2.7.4.1.1.4 安全性データを提示した試験の概要及びデータ併合方針

2.7.4.1.1.4.1 テゼペルマブ臨床開発プログラム

テゼペルマブの国際的な臨床開発プログラムは、中用量又は高用量 ICS 及び 1 剤以上の喘息長期管理薬（OCS 併用の有無を問わず、LABA、LAMA、LTRA、及びテオフィリン）を追加使用している、コントロール不良な成人及び青年期重症喘息患者（12 歳以上）に対する新たな標的治療を開発するようデザインされた。

本概要では、第 I 相試験 6 試験、第 II 相試験 2 試験、第 III 相試験 3 試験を含む完了した 11 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 試験の完了したデータについて記載している。完了した第 I 相試験の試験デザインの概要を表 1 に、完了した第 II 及び第 III 相試験の試験デザインの概要を表 2 に、完了した日本人重症喘息患者を対象とした長期投与安全性第 III 相試験の試験デザインの概要を表 3 に示す。

日本人重症喘息患者を対象とした長期投与安全性試験（D5180C00019 試験［以下、NOZOMI 試験］）を除く臨床開発プログラムの完了した 11 試験には、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た。このうち、1,326 例がテゼペルマブの投与を受け、全ての用量でのテゼペルマブへの総曝露量は 1,100 人・年超であった。1,104 例がテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はそれ以上で 6 カ月間（20 週間以上）投与を受け、このうち 787 例はテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はそれ以上で 1 年間（48 週間以上）の投与を受けた。被験者全体の曝露についての詳細は 2.7.4.1.1.4.3 項を参照のこと。更に、NOZOMI 試験には喘息患者 65 例の安全性評価が含まれ、210 mg Q4W 投与でのテゼペルマブへの総曝露量は約 64.80 人・年であった。

申請した成人及び青年期重症喘息患者（12 歳以上）における維持療法にテゼペルマブを追加した場合の有効性及び安全性を裏付けるデータは、次の第 II 及び第 III 相試験 6 試験で構成されている：重症喘息患者を対象とした第 III 及び第 IIb 相試験である D5180C00007 試験（以下、NAVIGATOR 試験［第 III 相、検証試験］）及び CD-RI-MED-9929-1146 試験（以下、PATHWAY 試験［第 IIb 相、用量設定試験］）、OCS 依存性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験である D5180C00009 試験（以下、SOURCE 試験［第 III 相］）、日本人重症喘息患者を対象とした長期投与安全性試験である NOZOMI 試験（第 III 相）、作用機序の検討を目的とした第 II 相試験である D5180C00013 試験（以下、CASCADE 試験［第 II 相］）、及び APFS 及び AI を自宅で投与した場合の機能性及び性能を評価する第 III 相試験である D5180C00011 試験（以下、PATH-HOME 試験［第 III 相］）。

テゼペルマブ臨床開発プログラムにおける第 II 及び第 III 相試験では、広範なベースラインの血中好酸球数、血清総 IgE 値、FeNO 値を有する患者を組み入れ、ベースラインに FEIA パネル

検査の通年性吸入アレルゲン特異的 IgE がいずれか 1 つでも陽性であることで特定されたアレルギー性喘息患者、及びパネル検査の全ての通年性吸入アレルゲンが陰性である非アレルギー性喘息患者を組み入れた。重症喘息患者を対象とした第 III 及び第 IIb 相試験において、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%及び PATHWAY 試験では 52%、アレルギー性の患者が NAVIGATOR 試験では 64%及び PATHWAY 試験では 46%、ベースラインの FeNO 値が 25 ppb 以上の患者は、NAVIGATOR 試験では 59%及び PATHWAY 試験では 44%であった。

上述した有効性及び安全性を検討するための第 II 及び第 III 相試験以外に、以下の第 I 相試験 6 試験が完了している：健康被験者を対象としたヒト初回単回投与用量漸増及び反復投与用量漸増 PK 試験（それぞれ 20070620 試験［以下、0620 試験、Part A］及び 20080390 試験［以下、0390 試験］）、喘息患者を対象とした反復投与試験（20101183 試験［以下、1183 試験］）、喘息の青年期患者を対象とした単回投与 PK 試験（D5180C00002 試験［以下、0002 試験］）、健康被験者を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験（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 PK 試験（D5180C00003 試験［以下、0003 試験］）。なお、0620 試験の Part B は、中等症の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と考える。

重症喘息患者を対象とした第 III 及び第 IIb 相試験である NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験について、以下を含む主な試験デザインを比較して臨床的有効性 2.7.3 に示す：試験デザインの重要な類似点と相違点（臨床的有効性 2.7.3 の表 2 参照）、喘息関連の選択基準（臨床的有効性 2.7.3 の表 3 参照）、評価項目（臨床的有効性 2.7.3 の表 4 参照）。更に、SOURCE 試験の評価項目は臨床的有効性 2.7.3 の表 5 に示す。NOZOMI 試験の評価項目は 2.7.4.1.1.11.1 項を参照のこと。

テゼペルマブの臨床的安全性プログラムは ICH GCP を遵守して実施し、各国・地域の規制及びガイダンスにも従って実施した。

第 III 相試験の用量選択

第 III 相試験のテゼペルマブの用量は、第 IIb 相 PATHWAY 試験の結果に基づいて選択した。PATHWAY 試験では、重症喘息の患者を対象として 3 用量（70 mg Q4W、210 mg Q4W、及び 280 mg Q2W）のテゼペルマブ皮下投与を評価した。PATHWAY 試験の有効性及び安全性の結果は、体重 40 kg 以上の重症喘息の成人及び青年期患者を対象としたテゼペルマブの喘息における第 III 相臨床開発プログラムで使用する 210 mg Q4W の用法・用量の選択を裏付けるものであった。詳細は臨床的有効性 2.7.3.4.1 項を参照のこと。

テゼペルマブ臨床開発プログラムにおける剤形の変更

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 は実施医療機関及び自宅で、医療従事者又は患者自身での投与について評価した。簡潔な要約を以下に示す。詳細は臨床的有効性 2.7.3.1.2 項を参照のこと。

V-S は第 III 相臨床開発プログラムで用いられた。第 III 相臨床開発プログラムで用いられた V-S から APFS 又は AI の医療機関及び自宅での投与への剤形の変更は、PK の比較データ及び自宅で使用したデータで検証されている。

PATH-BRIDGE 試験は APFS、AI、又は V-S によってテゼペルマブを単回皮下投与した場合の PK を比較するため、健康成人被験者を対象としてテゼペルマブの PK 及び安全性を評価した（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.1 項参照）。本試験の安全性データについては 2.7.4.2.1.11.4 項を参照のこと。

PATH-HOME 試験において、医療従事者及び患者／介護者が実施医療機関及び自宅で APFS 及び AI によってテゼペルマブを投与した場合の機能性及び安全性が確認された。本試験の安全性データは 2.7.4.2.1.9 項に要約を示す。

臨床開発プログラムで使用した製剤及び市販予定製剤の製造方法並びに製剤開発の詳細については、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.2 項を参照のこと。

その他の進行中の試験

申請時点では、喘息を対象としたテゼペルマブ開発プログラムにおいて NOZOMI 試験以外に 4 試験が進行中であり、これらの 4 試験のデータは本申請資料には含まれていない。進行中の 4 試験には以下の試験が含まれる：先行する第 III 相 NAVIGATOR 試験及び SOURCE 試験のいずれかで既に無作為割付けされた適格な患者における長期投与継続試験 D5180C00018 試験（以下、DESTINATION 試験）、アジア地域のコントロール不良な重症喘息の成人及び青年期患者を対象とした当該地域における有効性及び安全性を評価する第 III 相試験 D5180C000021 試験（DIRECTION 試験）、中国人健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験 D5180C00020 試験（DIRECTION CK 試験）、及び英国で実施した小児における PK 試験 D5180C00025 試験（TRAILHEAD 試験）。

表 1　　喘息を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラム中の完了した第 I 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	無作為化割付け／完了被験者数 （合計及び投与群ごと）
20070620 （0620 試験）	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増 単回投与	テゼペルマブ及びプラセボ Part A：テゼペルマブ：プラセボ 6:2 2.1 mg 皮下投与 7 mg 皮下投与 21 mg 皮下投与 70 mg 皮下投与 210 mg 皮下投与 420 mg 皮下投与 210 mg IV 投与 700 mg IV 投与 プラセボ皮下投与又は IV 投与 Part B：テゼペルマブ：プラセボ 3:1 700 mg IV 投与 プラセボ IV 投与	Part A：健康成人被験者 Part B：中等症～重症アトピー性皮膚炎患者 [a]	安全性、忍容性、免疫原性、PK、薬力学 主要評価項目：有害事象の発現割合、バイタルサイン、診察所見、臨床検査値、及び心電図の臨床的に重要な変化、並びに ADA 産生	合計：78/75[a] Part A： 2.1 mg 皮下投与：6/6 7 mg 皮下投与：6/6 21 mg 皮下投与：6/6 70 mg 皮下投与：6/6 210 mg 皮下投与：6/6 420 mg 皮下投与：6/6 210 mg IV 投与：6/6 700 mg IV 投与：6/6 プラセボ皮下投与：12/12 プラセボ IV 投与：4/3 Part B： 700 mg IV 投与：10/9 プラセボ IV 投与：4/3
20080390 （0390 試験）	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増 反復投与	Q28D 皮下投与 3 回 35 mg 105 mg 210 mg プラセボ Q28D IV 投与 3 回 700 mg 又はプラセボ Q14D 皮下投与 6 回 210 mg 又はプラセボ Q7D 皮下投与 12 回 210 mg 又はプラセボ	健康成人被験者	安全性、忍容性、PK、及び免疫原性 主要評価項目：有害事象の発現割合、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、及び診察所見の臨床的に重要な変化、並びに ADA 産生	合計：49/34 Q28D 3 回 35 mg：6/5 105 mg：6/3 210 mg：6/5 Q28D 3 回 700 mg：6/3 Q14D 6 回 210 mg：6/5 Q7D 12 回 210 mg：7/5 [b] プラセボ：12/8

表 1　　喘息を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラム中の完了した第 I 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	無作為化割付け／完了被験者数 （合計及び投与群ごと）
D5180C00003 （0003 試験）	無作為化 単盲検 プラセボ対照 用量漸増 単回投与	単回皮下投与 3:1 35 mg 105 mg 280 mg プラセボ	日本人健康成人男性被験者	安全性、忍容性、PK、及び免疫原性 主要評価項目：有害事象の発現割合、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、及び診察所見の臨床的に重要な変化	合計：24/24 単回皮下投与： 35 mg：6/6 105 mg：6/6 280 mg：6/6 プラセボ：6/6
20101183 （1183 試験）	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	Q28D 3 回 1:1 700 mg IV 投与 プラセボ IV 投与	軽症アトピー型喘息の成人患者	遅発型喘息反応、安全性、PK、薬力学 主要評価項目：FEV_1 減少率の AUC 及びアレルゲン吸入後 3〜7 時間の FEV_1 最大減少率	合計：31/27 Q28D 3 回 700 mg：16/14 プラセボ：15/13
D5180C00002 （0002 試験）	非盲検 単回投与	単回皮下投与 140 mg	軽症〜中等症喘息の青年期（12〜17 歳）患者 投与群 1：12〜14 歳 投与群 2：15〜17 歳	PK、安全性、免疫原性、肺機能 主要評価項目：PK パラメータ	合計：21/21
D5180C00012 （PATH-BRIDGE）	無作為化 非盲検 単回投与	テゼペルマブ 210 mg 単回皮下投与 1:1（3 剤形［APFS、AI、V-S］及び 3 投与部位［腹部、大腿部、上腕部］の組み合わせ 9 通りの投与方法に均等に割付け）	健康成人被験者	PK の比較、免疫原性、安全性、忍容性 V-S、APFS、又は AI を用いてテゼペルマブ 210 mg 皮下投与後の PK を比較すること	合計：315/310 V-S：103/103 APFS：105/104 AI：107/103

[a] 注：0620 試験の Part B は中等症アトピー性皮膚炎患者で実施し、本申請には関連しない。Part A ではプラセボ IV 投与の 1 例が収監されたため追跡不要となった。Part B ではプラセボ IV 投与の 1 例が試験に不適格と判定され、700 mg IV 投与の 1 例が同意を撤回した。

[b] 管理上の理由により試験を中止した被験者の代替として追加の被験者 1 例がこの投与群に組み入れられた。

ADA：抗薬物抗体、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、AUC：曲線下面積、FEV_1：1 秒量、IV：静脈内、PK：薬物動態、Q7D：7 日間ごと、Q14D：14 日間ごと、Q28D：28 日間ごと、V-S：シリンジ注射用バイアル製剤

表 2　　喘息を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラム中の完了した第 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	無作為化割付け（投与） ／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（割付け比率 1:1）	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	薬力学、安全性、PK、免疫原性、有効性 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：116 (116)/114 210 mg Q4W 皮下投与：59 (59)/58 プラセボ Q4W 皮下投与：57 (57)/56

表 2　　喘息を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラム中の完了した第 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	無作為化割付け（投与） ／完了被験者数 （合計及び投与群ごと）
第 IIb 相					
D5180C00001、CD-RI-MEDI9929-1146 （PATHWAY）	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 投与 52 週間及び 12 週間の安全性追跡調査期間	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（割付け比率 1:1:1:1）	18～75 歳のコントロール不良な成人重症喘息患者	有効性、安全性、PK、免疫原性、薬力学 主要評価項目：52 週間の AAER	合計：550 (550)/494 280 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 12 週間の安全性追跡調査期間	テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与又はプラセボ（割付け比率 1:1）	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	有効性、安全性、PK、免疫原性、薬力学 主要評価項目：52 週間の AAER	合計：1,061 (1,059)/1,014 210 mg Q4W 皮下投与：529 (528)/509 プラセボ Q4W 皮下投与：532 (531)/505
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 12 週間の安全性追跡調査期間	テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与又はプラセボ（割付け比率 1:1）	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：150 (150)/141 210 mg Q4W 皮下投与：74 (74)/68 プラセボ Q4W 皮下投与：76 (76)/73

表 2　　喘息を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラム中の完了した第 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	無作為化割付け（投与） ／完了被験者数 （合計及び投与群ごと）
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（割付け比率 1:1）を医療従事者（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	投与の成功、用いた医療機器（APFS 及び AI）の機能性検査、有効性、安全性、PK、免疫原性 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と患者／介護者の割合 ・APFS を使用した場合 ・AI を使用した場合	合計：216 (216)/215 210 mg Q4W 皮下投与 APFS：111 (111)/110 210 mg Q4W 皮下投与 AI：105 (105)/105

[a] COVID-19 パンデミックのため、患者は 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、48、又は 52 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

表 3　　日本人重症喘息患者を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラム中の長期投与安全性第 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	非盲検登録（投与） ／完了被験者数 （合計及び投与群ごと）
第 III 相					
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：65/65

PK：薬物動態、Q4W：4 週間ごと

2.7.4.1.1.4.2 安全性データの併合及び併合を裏付ける論理的根拠

本概要では「主要安全性併合データ」及び「曝露併合データ」の 2 つの併合データを示す[1]。

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安全性プロファイルを裏付ける安全性データの評価は主要安全性併合データを中心としており、この併合データは重症喘息患者を対象とした第 III 及び第 IIb 相試験である NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のテゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群のみから併合された有害事象データで構成される。これらの試験の安全性データ併合の理由は、両試験は同様の選択／除外基準で、同じ投与期間で試験デザインが類似していること、及び安全性評価の頻度と時期が一致した同じ安全性評価項目を有していることである。これは有害事象を要約することを目的としたデータ併合である。

更に、第 II 及び第 III 相の 5 試験、すなわち NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験、PATH-HOME 試験、及び CASCADE 試験全てから治験薬への曝露、人口統計学的特性、ベースライン疾患特性データを併合して曝露併合データ（テゼペルマブの各用量［70 mg Q4W 皮下投与、210 mg Q4W 皮下投与、280 mg Q2W 皮下投与］、全ての用量を併合したテゼペルマブ投与［テゼペルマブ全用量群と表記した］、プラセボ投与の 5 投与群）とした。この併合の目的は、第 II 及び第 III 相臨床開発プログラム中の重症喘息患者を対象とした曝露量及び患者の特性についての要約を提示することである。

安全性評価項目、安全性の評価（併合データを含む）、及び解析方法に関する情報の要約はそれぞれ 2.7.4.1.1.7 項、2.7.4.1.1.8 項、及び 2.7.4.1.1.9 項に示す。データ併合に関する詳細は、ISS SAP（第 5 部 3.5.3 項）を参照のこと。

これら 2 つの併合データが適切であると判断した根拠を以下に示す。

主要安全性併合データ（NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験）

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験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 210 mg Q4W 皮下投与を評価した。喘息に関連した選択基準は両試験で同様であり、NAVIGATOR 試験では Visit 1 前 12 カ月以上中用量又は高用量 ICS 及び 1 剤以上の喘息長期管理薬（LABA、LTRA、テオフィリン、LAMA、cromones 等）を追加で必要としている患者、PATHWAY 試験では中用量又は高用量 ICS に加え LABA を併用している患者、Visit 1 前 6 カ月以上及びスクリーニング／導入期間を通して同治療を必要としている患者を組み入れた。なお、中用量及び高用量 ICS の定義は試験実施時の最新の GINA ガイドライン（NAVIGATOR 試験は GINA 2017、PATHWAY 試験は GINA 2012）に従った。治験実施計画書に規定された増悪の治療を除き、試験期間中に基礎治療薬は変更しないこと、治験薬投与期間及び追跡調査期間を通して喘息に対する基礎治療は継続することとした。両試験の選択基準では試験への組入れ前の 12 カ月以内において重度の喘息増悪歴が 2 回以上（PATHWAY 試験では、重度の喘息増悪歴が 2 回以上又は入院を伴う重度の喘息増悪歴が 1 回以上）記録されていること、及びスクリーニング時の ACQ-6 が 1.5 点以上であることとした。これらの選択基準によりコントロール不良な重症喘息患者が組み入れられた。

両試験ともに主要評価項目は 52 週間の AAER であった。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の試験デザインは以下の基準を全て満たしていることから、主要安全性併合データによる統合した有害事象の評価は、申請用法・用量である 12 歳以上の重症喘息患者に、維持療法に追加して投与するテゼペルマブの安全性プロファイルを裏付ける最も適切な併合データであると考えられる。

[1] なお、これらの併合データには NOZOMI 試験の患者は含まれていない。

- 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。
- 試験来院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。

コントロール不良な重症喘息の患者を対象とした NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の併合データは、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群とプラセボ群との安全性プロファイルの比較を可能にする。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の重要なデザインは同様であったが、相違も存在する（詳細は臨床的有効性 2.7.3.1.2.1.1 項参照）。特に注目すべきは、PATHWAY 試験では、至適用量を評価するためにテゼペルマブの 3 用量（70 mg Q4W、210 mg Q4W、及び 280 mg Q2W）をプラセボと比較していることである。テゼペルマブの低用量（70 mg Q4W）、中用量（210 mg Q4W）、及び高用量（280 mg Q2W）は投与群間の最低曝露量が重なるよう選択された。本概要の焦点はテゼペルマブの申請用法・用量である 210 mg Q4W の安全性の分析であるが、PATHWAY 試験の安全性の結果は第 III 相試験 NAVIGATOR 試験及び SOURCE 試験の用量選択の基礎となったデータの一部であることから、PATHWAY 試験の用量別の主な安全性の結果についても本概要に示す。

本安全性評価における安全性データの併合に影響を及ぼさないと考えられる NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験間の相違は以下のとおりである（詳細は臨床的有効性 2.7.3 の表 2 参照）。

- 実施医療機関の地理的分布の相違
- 層別因子の相違（NAVIGATOR 試験では地域及び年齢を層別因子としたのに対して PATHWAY 試験では日本人／非日本人、血中好酸球数 250 cells/μL 未満／以上、及び中用量／高用量[2]ICS で層別割付けを実施）並びに特定のサブグループ内の組入れ割合のコントロールの相違（NAVIGATOR 試験では無作為割付けされた患者の血中好酸球数 300 cells/μL 未満／以上、ベースラインの中用量／高用量 ICS、及び過去の喘息増悪歴が 2 回／3 回以上の割合をコントロールした。）
- PATHWAY 試験ではスクリーニング前の 1 年間に喘息増悪歴が 2 回又は喘息増悪のための入院が 1 回の患者を対象としたが、一方 NAVIGATOR 試験では全ての患者が過去 1

[2)] PATHWAY 試験の中用量及び高用量 ICS の定義（成人に適用されるガイダンス）：患者が 1 日総投与量（全ての ICS 投与量の合計）としてフルチカゾンドライパウダー吸入剤では 250～500 μg、又はフルチカゾン定量噴霧式吸入剤では 220～440 μg 若しくはこれらと同等薬剤を必要とした場合を中用量に分類した。患者がフルチカゾンドライパウダー吸入剤で 500 μg 超、又はフルチカゾン定量噴霧式吸入剤では 440 μg 超若しくはこれらと同等薬剤を必要とした場合を高用量に分類した。NAVIGATOR 試験の中用量及び高用量 ICS の定義（12 歳以上の青年期及び成人に適用されるガイダンス）：1 日総投与量としてフルチカゾンプロピオン酸エステルドライパウダー製剤 500 μg 以上又はこれと同等薬剤を中用量又は高用量と定義した。

年間に喘息増悪歴が 2 回以上の患者（1 回が入院を伴った場合であっても）を対象とした。

- テゼペルマブ又はプラセボの投与は NAVIGATOR 試験では Q4W であったが、PATHWAY 試験では 280 mg Q2W 群の盲検性確保のため全ての患者が Q2W でテゼペルマブ又はプラセボの投与を受けた。
- NAVIGATOR 試験では 1 回の治験薬の投与当たり皮下注射 1 回であったが、PATHWAY 試験においては 1 回の治験薬の投与当たり皮下注射 3 回（盲検性を確保し、無作為割付けされた用量 70 mg、210 mg、又は 280 mg を投与するため）であった。
- NAVIGATOR 試験では市販予定製剤と同じ Clinical Process 2 で製造した製剤を使用し、PATHWAY 試験では Clinical Process 1 で製造した製剤を使用した。品質解析による同等性／同質性試験で市販予定製剤は臨床試験で使用した製剤との同等性／同質性が認められている（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.2 項参照）。加えて、母集団 PK 解析で製剤（Clinical Process 1 対 Clinical Process 2）は PK において臨床的に意義のある影響はないことが示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.3.2 項参照）。

SOURCE 試験、PATH-HOME 試験、及び CASCADE 試験の有害事象データは以下の相違のため主要安全性併合データに統合しなかった。

- SOURCE 試験の試験デザインは安全性の結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある計画的な OCS 減量を取り入れている。
- CASCADE 試験の試験デザインは異なる有害事象プロファイルを伴う可能性のある気管支鏡検査（侵襲的検査）を必須としており、また、投与期間が比較的短い（NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験が 52 週間に対して CASCADE 試験は 28 週間）[3]。
- PATH-HOME 試験の試験デザインはプラセボ対照比較試験ではなく、異なった試験方法を用いており、試験期間が比較的短い（NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験が 52 週間に対して PATH-HOME 試験は 24 週間）。また、非盲検試験であることから報告バイアスが伴う可能性がある。

曝露併合データ

曝露併合データは、喘息患者を対象としてテゼペルマブを投与した第 II 及び第 III 相試験、すなわち NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験、PATH-HOME 試験、及び CASCADE 試験からの人口統計学的特性、ベースライン疾患特性、及び治験薬への曝露データの概要を提示するための併合データである。SOURCE 試験、CASCADE 試験、及び PATH-HOME 試験の前述した試験デザイン及び投与期間の相違に関連した理由のため、これら 5 試験全ての有害事象データの併合は実施しなかった。

曝露併合データでは、テゼペルマブ 280 mg Q2W 皮下投与、テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与、テゼペルマブ 70 mg Q4W 皮下投与、全ての用量を併合したテゼペルマブ投与、及びプラセボの 5 投与群について示す。

[3] COVID-19 パンデミックの間、CASCADE 試験の患者は必要に応じて Q4W 投与を最大 6 回追加できることとした。そのため、一部の患者においては投与期間は当初の治験実施計画書で規定した 28 週間よりも長かった（詳細は第 5 部 3.4.2 項 CASCADE 試験の治験総括報告書を参照）。

なお、PATH-HOME 試験では 2 つの異なった剤形を用いて投与されているが、いずれの剤形を用いた場合もテゼペルマブ 210 mg 群として併合した。剤形ごとの安全性データは第 5 部 3.5.2 項 PATH-HOME 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.1.1.4.3　全般的な患者の治験薬への曝露

臨床開発プログラムには、1 回以上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た[4]。このうち、1,326 例がテゼペルマブの投与を受け、全ての用量でのテゼペルマブへの総曝露量は 1,100 人・年超であった。1,104 例がテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はそれ以上で 6 カ月間（20 週間以上）投与を受け、このうち 787 例がテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はそれ以上で 1 年間（48 週間以上）の投与を受けた（表 7）。更に、NOZOMI 試験には喘息患者 65 例の安全性評価が含まれ、210 mg Q4W 投与でのテゼペルマブへの総曝露量は 64.80 人・年であった。

曝露併合データには治験薬の投与を受けた 2,091 例が含まれ、1,289 例がテゼペルマブ 70 mg Q4W、210 mg Q4W、又は 280 mg Q2W の投与を受け、802 例がプラセボの投与を受けた（2.7.4.1.2.2.3 項参照）。テゼペルマブ全用量群の曝露期間の平均値は約 314 日で、テゼペルマブへの総曝露量は約 1,107 人・年であった。この併合集団でテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与を受けた患者は 1,014 例で、そのうち 976 例（96.3%）が 20 週間以上、668 例（65.9%）が 48 週間以上テゼペルマブの投与を受けた（2.7.4.1.2.2.3 項参照）。

主要安全性併合データにはテゼペルマブ 210 mg Q4W を最長 1 年間の投与を受けた 665 例が含まれ、総曝露量は約 640 人・年であった（2.7.4.1.2.2.1 項参照）。この併合集団では 635 例（95.5%）が 20 週間以上テゼペルマブの投与を受け、615 例（92.5%）が 48 週間以上テゼペルマブの投与を受けた。テゼペルマブ群の曝露期間の平均値は約 350 日であった。

日本人重症喘息患者を対象とした長期投与安全性試験である NOZOMI 試験では、テゼペルマブ 210 mg Q4W の投与を受けた 65 例での曝露期間の中央値は 370.0 日で、総曝露量は 64.80 人・年であった（2.7.4.1.2.2.5 項参照）。

2.7.4.1.1.5　薬理学的クラスエフェクト

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）。2.7.4.1.1.3 項に記載したとおり、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。上流で TSLP を遮断することによって、テゼペルマブは下流にある複数の気道炎症経路を調節する可能性を有し、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、FeNO、IgE、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追加データ）。現在までに、この薬理学的作用機序を持った医薬品の製造販売は承認されていない。

臨床開発プログラムにおいて認識された注目すべき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）。これらの事象は注目すべき有害事象に分類され、各治験実施計画書に規定された。

重度感染は NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、NOZOMI 試験、PATH-HOME 試験、及び CASCADE 試験で評価された。重度感染は、重篤な有害事象、抗生物質の IV 投与、蠕虫性寄生虫感染の薬剤による治療、又は全身性抗ウイルス薬による治療を必要とする感染症、若しくは治

[4] なお、ここでいう臨床開発プログラムには NOZOMI 試験の患者は含まれていない。

験薬の投与中止を必要とする感染症のいずれかに該当する感染症と定義した。PATHWAY 試験では、重篤な有害事象として報告された感染症を評価した。当局の審査及び添付文書への記載の目的のため、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（重度感染のサブグループの 1 つ）を示し、本概要中で概説する。

テゼペルマブの作用機序に関連す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 試験で 1 例に認められた過去の経験に基づいて注目すべき有害事象と定義した。副腎クリーゼのような事象は OCS の減量を含む試験デザインの臨床試験においてよく知られた懸念であることから、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。

これまでのところ、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」はない。

主要安全性併合データ、SOURCE 試験、及び NOZOMI 試験からのデータに基づいた全ての注目すべき有害事象の評価をそれぞれ 2.7.4.2.1.6.1 項、2.7.4.2.1.6.2 項、及び 2.7.4.2.1.6.3 項に示し、テゼペルマブの副作用の一覧を 2.7.4.2.3 項に示す。

2.7.4.1.1.6 関連する非臨床試験の結果

細胞ベースの機能的生物活性測定においてテゼペルマブはカニクイザルの TSLP に結合及び中和することから、カニクイザルを非臨床毒性試験で用いる動物種として選択した（研究報告書 R20070415）。

心血管、呼吸器、及び神経行動学的評価項目におけるテゼペルマブの作用はテレメトリー法を用いたカニクイザルにテゼペルマブを単回投与した安全性薬理試験で評価した（試験番号 109453）。テゼペルマブ 300 mg/kg IV 単回投与後、心血管機能、呼吸速度、神経学的行動、及び体温において、投与に関連した作用は認められなかった。更に、一般反復投与毒性試験（試験番号 108823、108448、及び 108824）において心電図及び心臓の組織病理学的な評価を実施し、テゼペルマブに関連した有害な所見は示されなかった。

カニクイザルにテゼペルマブを単回皮下投与後、テゼペルマブの PK は用量範囲 0.1～50 mg/kg で線形を示した。$t_{½,z}$ の平均値は約 10～14 日であった。皮下投与後の t_{max} の中央値は 3～4 日であった。5 mg/kg 皮下投与時のバイオアベイラビリティは約 73%であった。カニクイザルを用いた 6 カ月反復投与毒性試験において、曝露量は用量範囲 50～300 mg/kg では概ね用量比例的に増加し、雌雄で同程度（2 倍未満の差）であった。生殖発生毒性試験において、乳汁中のテゼペルマブ濃度は用量範囲 50～300 mg/kg では血清中濃度の 1%未満であった。テゼペルマブを投与していない期間において母動物及び出生児ともに同程度の速度でテゼペルマブが消失することが示唆された。分娩後の乳汁中濃度が非常に低いという結果と併せると、これらのデータはテゼペルマブの大部分は子宮内で出生児に移行したことを示唆するが、母動物から出生児へ乳汁を介してのテゼペルマブの移行の可能性は除外できない。

カニクイザルに最高用量 300 mg/kg/week まで 1 カ月、3 カ月、及び 6 カ月間皮下投与した反復投与毒性試験、最高用量 300 mg/kg/week まで 1 カ月間 IV 投与した反復投与毒性試験、及び 50 mg/kg/week を 6 カ月間 IV 投与した反復投与毒性試験でテゼペルマブの忍容性は良好であった。毒性所見はほとんどの反復投与毒性試験において 300 mg/kg 用量で認められたごくわずか又は軽度の血清コレステロールの低下のみであった。血清コレステロールの低下作用の可逆性は回復期に確認された。NOAEL は各試験でのそれぞれの投与経路の最高用量であった。生殖発生毒性試験では、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 IV 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の影響は認められなかった。NOAEL は 300 mg/kg/week であった。

雌の受胎能は GLP の 6 カ月反復投与毒性試験の一部（生理周期、臓器重量［卵巣及び子宮］）並びに肉眼的及び顕微鏡的病理学検査（卵巣、子宮、子宮頚部、膣、及び乳腺）として間接的に評価し、注目すべきテゼペルマブに関連した有害作用は認められなかった。雄の受胎能も GLP の 6 カ月（26 週間）反復投与毒性試験の一部（精液分析、臓器重量［前立腺、精巣、及び精巣上体］）並びに肉眼的及び顕微鏡的病理学検査（前立腺、精嚢、精巣、及び精巣上体）として間接的に評価し、注目すべきテゼペルマブに関連した有害作用は認められなかった。

これらの非臨床安全性データから、6 カ月反復投与毒性試験の皮下投与における NOAEL（300 mg/kg）での曝露量は、MRHD（テゼペルマブ 210 mg Q4W）を投与した場合の定常状態における AUC の約 134 倍、定常状態における C_{max} の約 128 倍であり、両者の間には十分な幅があることが示された。IV 投与では、生殖発生毒性試験（出産前の妊娠 139～142 日のデータを用いて算出）から、NOAEL での曝露量は MRHD を投与した場合の定常状態の AUC の約 168 倍、C_{max} の約 259 倍であった。

2.7.4.1.1.7 安全性の評価及び収集した評価項目

各臨床試験において、安全性の評価には、有害事象（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、及び注目すべき有害事象を含む）、標準的な臨床検査値、心電図、バイタルサイン測定値、及び診察所見の評価を含めた。非臨床毒性プログラムで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における第 II 及び第 III 相試験で注目すべき有害事象を規定し、綿密に監視した（2.7.4.1.1.5 項参照）。

無作為割付けから追跡調査期間終了までに認められた MACE の診断及び治験責任医師によって報告された悪性腫瘍の確認のため、SEAC が第 III 相試験（NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、及び PATH-HOME 試験）の試験期間中盲検データについて外部の独立した評価を実施した。また、この SEAC は全ての ER 又は応急処置室受診、入院及び死亡について評価し、喘息増悪によるものであるか否かを判定した。委員会には判定委員会の作業手順書／マニュアルに準拠した専門家が含まれた。詳細は、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

主要安全性併合データに含めた試験における導入期間後の有害事象の評価時期は、以下のとおりであった。NAVIGATOR 試験では、無作為割付け時（投与 0 週目）、投与 2 週目、投与 4 週目、及びそれ以降投与 52 週目の投与終了時まで Q4W、追跡調査期間に投与 58 週目及び投与 64 週目の評価を実施した（注：長期投与継続試験［DESTINATION 試験］への組入れに適格な患者には追跡調査期間の投与 58 週目及び投与 64 週目の来院は適用せず、長期投与継続試験の治験実施計画書の要件に従って治験薬を投与した）。PATHWAY 試験では、無作為割付け時（投与 0 週目）及びそれ以降投与 52 週目の投与終了時まで Q2W、更に投与 58 週目及び投与 64 週目の評価を実施した。

SOURCE 試験では、導入期間及び最長 8 週間の OCS 最適化期後の有害事象の評価は無作為割付け時（投与 0 週目）及びそれ以降投与 48 週目の投与終了時まで Q4W、追跡調査期間に投与 54 週目及び投与 60 週目の評価を実施した（注：長期投与継続試験［DESTINATION 試験］への組入れに適格な患者には追跡調査期間の来院は適用せず、長期投与継続試験の治験実施計画書の要件に従って治験薬を投与した）。

NOZOMI 試験では、スクリーニング後の有害事象の評価は登録時（投与 0 週目）及びそれ以降投与 52 週目の投与終了時まで Q4W、追跡調査期間に投与 58 週目及び投与 64 週目に実施した。

NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験、及び NOZOMI 試験のその他の全ての安全性評価項目の評価時期、並びに PATH-HOME 試験、CASCADE 試験、及び第 I 相試験の全ての安全性評価項目の評価時期については、各試験の治験実施計画書を参照のこと。

本概要に記載した NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、NOZOMI 試験、CASCADE 試験、及び PATH-HOME 試験からの安全性データ、並びに NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験からの併合安全性データ（主要安全性併合データ）について、有害事象の要約はそれぞれの試験の SAP に定義した以下の on-treatment 期及び on-study 期（すなわち追跡調査期間を含む）に発現した有害事象に基づいている。

- On-study 期：on-study 期の有害事象は、治験薬の初回投与日及び試験完了又は中止日の間に発現した有害事象と定義した。
- On-treatment 期：on-treatment 期の有害事象は、治験薬の初回投与日及び治験薬の最終投与日 ＋33 日、死亡日、又は試験中止日のいずれか最も早い日の間に発現した有害事象と定義した。

ただし、PATHWAY 試験の有害事象データを単独で示す場合、PATHWAY 試験の治験総括報告書どおり treatment-emergent adverse event に基づいて要約した有害事象のデータを提示した。PATHWAY 試験では treatment-emergent adverse event を Visit 32（投与 64 週目）までの追跡調査期間を含めた期間で、ベースラインに存在していた事象については治験薬投与後に悪化した事象、ベースラインに存在していなかった事象については治験薬投与後に発現した事象と定義した。なお、主要安全性併合データに含めた場合、PATHWAY 試験の有害事象データは上述の on-treatment 期及び on-study 期ごとに要約した。

主要安全性併合データにおいては、治験薬投与終了後に発現した有害事象（治験薬の最終投与日後 33 日より後に発現した有害事象と定義）の要約も示す（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.1.23［有害事象の分類別］及び表 1.3.4.23［器官別大分類及び基本語別］を参照）。

2.7.4.1.1.8 本概要での安全性評価及び安全性データの表示

本概要の目的から、安全性データの評価は主として主要安全性併合データにおける投与群ごと（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群又はプラセボ群）の投与 52 週間の on-treatment 期の有意事象の評価に焦点を当てている。申請効能・効果及び用法・用量である 12 歳以上の重症喘息患者における維持療法に追加したテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の安全性を補足するデータとして、OCS 依存性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験である SOURCE 試験からの on-treatment 期の有害事象データも個別に提示する。必要に応じて、on-study 期のデータにおける傾向について簡潔に記載する。加えて、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とした第 III 相長期投与安全性試験である NOZOMI 試験の on-treatment 期における有害事象データを個別に提示する。

曝露併合データにおいては、第 II 及び第 III 相 5 試験の最長 1 年までのテゼペルマブ投与期間における曝露、患者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性、既往歴及び併用薬等を評価するためのデータを提示する。

主要安全性併合データ及び曝露併合データについて計画した統合解析対象集団を表 4 に示す。

表 4　　併合したデータセットに含まれる安全性パラメータの概要

	ISS 解析対象集団	
安全性パラメータ	**主要安全性併合データ [a]**	**曝露併合データ [b]**
患者の内訳	X	X
人口統計学的特性	X	X
ベースライン特性	X	X
既往歴	X	X
併用薬	X	X
治験薬への曝露	X	X
有害事象	X	
治験薬との関連性ありと判断された有害事象	X	
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	X	
治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象	X	
比較的よく見られる有害事象	X	
プラセボ群と比較してテゼペルマブ群でより多く認められた有害事象	X	
注目すべき有害事象	X	

[a] 主要安全性併合データは NAVIGATOR 試験（D5180C00007）及び PATHWAY 試験（D5180C00001）のデータからなる。

[b] 曝露併合データは NAVIGATOR 試験（D5180C00007）、PATHWAY 試験（D5180C00001）、SOURCE 試験（D5180C00009）、PATH-HOME 試験（D5180C00011）、及び CASCADE 試験（D5180C00013）のデータからなる。

ISS：Integrated Summary of Safety

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験について個別の試験としてのデータは次の例外を除いて本概要には示していない。PATHWAY 試験が第 III 相試験の用量選択のための情報を提供した試験であることから、同試験からのテゼペルマブの用量別（70 mg Q4W、210 mg Q4W、及び 280 mg Q2W）の on-treatment 期の有害事象を選択し簡潔な要約を示す（安全性データ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の 12 項参照）。NAVIGATOR 試験単独での安全性データの詳細については、第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 12 項を参照のこと。

NAVIGATOR 試験からの青年期患者の安全性データ、並びに PATH-HOME 試験、CASCADE 試験、及び全ての第 I 相試験の安全性の要約はそれぞれの安全性解析対象集団について主として記述統計量を用いて個別に要約した（それぞれ 2.7.4.2.1.8 項、2.7.4.2.1.9 項、2.7.4.2.1.10 項、及び 2.7.4.2.1.11 項参照）。

臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図等のその他の安全性データについては、試験間の併合を行わなかった。個々の試験の結果は、本概要の 2.7.4.3 項及び 2.7.4.4 項に簡潔に記載している。また、詳細については個々の治験総括報告書を参照のこと。

NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、NOZOMI 試験、CASCADE 試験、及び PATH-HOME 試験では、治験実施計画書において必須と規定された臨床検査値／バイタルサインのベースラインからの悪化が重篤な有害事象の定義を満たす場合、又は治験薬の投与中止理由に該当する場合のみを、有害事象として報告することとした。臨床検査値／バイタルサインの悪化が臨床症状又は徴

候を伴う場合は、その症状又は徴候を有害事象として報告することとし、それに伴った臨床検査値／バイタルサインは付加的な情報とみなすこととした。臨床症状又は徴候がない場合でも、治験実施計画書に規定していないパラメータの臨床的に意義のある悪化は有害事象として報告することとした。診察所見はベースラインの評価と比較して新たに発現又は悪化した全ての臨床的に意義のある医学的異常所見を有害事象として報告することとした。

PATHWAY 試験では、治験実施計画書に規定された臨床検査値及び規定のない臨床検査値／バイタルサインのベースラインからの悪化が重篤な有害事象の定義を満たす場合、治験薬の投与中止理由に該当する場合、治療が必要であった場合、又は併用薬の変更が必要であった場合のみを、有害事象として報告することとした。臨床検査値／バイタルサインの悪化が臨床症状又は徴候を伴う場合は、その症状又は徴候を有害事象として報告することとし、それに伴った臨床検査値／バイタルサインは付加的な情報とみなすこととした。診察所見はスクリーニング時の評価と比較して認められた全ての医学的に重要な変化を有害事象として報告することとした。

2.7.4.1.1.9 統計解析手法

本概要における併合データの統計解析の詳細は、ISS SAP（第 5 部 3.5.3 項）を参照のこと。

全般的な統計解析手法、ISS 安全性解析対象集団、及び主要安全性併合データにおいて統合した有害事象の主要な表示に関連する解析方法について説明を以下に示す。

2.7.4.1.1.9.1 全般的な統計解析手法

全ての連続変数は記述統計量を用いて要約した。全てのカテゴリー変数は頻度及び百分率を用いて要約した。

全ての解析は SAS® Version 9.4 又はそれ以降を用いて実施した。統計学的仮説検定は安全性統合解析では実施しなかった。サブグループ解析については、各サブグループにおけるプラセボ群に対する割合の差の両側 95% CI を算出した。層別した差の両側 95% CI の推定には Miettinen 及び Nurminen のスコア法を適用した（Miettinen and Nurminen 1985）。

安全性データの欠測値は原則として補完しなかった。欠測値の取り扱いについての詳細は第 5 部 3.5.3 項 ISS SAP の 4.5 項を参照のこと。

安全性解析対象集団

主要安全性併合データでは NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験で 1 回以上治験薬の投与を受けた全ての患者をテゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群に含めた。曝露併合データでは NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験、PATH-HOME 試験、及び CASCADE 試験で 1 回以上治験薬の投与を受けた全ての患者を含めた。いずれの併合集団においても、無作為割付けされた治験薬にかかわりなく、実際に投与を受けた治験薬に基づいて各投与群に含めた。

PATHWAY 試験では 584 例が 1 回以上テゼペルマブ又はプラセボの投与を受けたことに注意が必要である。同試験完了後、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。そのため、当該実施医療機関の 34 例に関連するデータは全て除外することとし、治験総括報告書を改訂した。したがって、PATHWAY 試験で 1 回以上テゼペルマブ又はプラセボの投与を受けた解析可能な患者は 550 例であった（詳細は臨床的有効性 2.7.3.2.2.2 項参照）。これら 34 例に関連した全てのデータは主要安全性併合データ及び曝露併合データからも除外されている。PATHWAY 試験の治験総括報告書第 1 版にはこれら 34 例のデータが含まれており、依頼に応じて利用可能である。

有害事象－一般的な解析方法

主要安全性併合データについて、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験における有害事象は MedDRA version 23.1 を用いてコーディングし、MedDRA を用いて分類した（なお、PATHWAY

試験の治験総括報告書では有害事象は MedDRA version 19.1 を用いて分類した）。器官別大分類及び基本語は有害事象及び重篤な有害事象の発現例数の集計表作成に用いた。全ての有害事象の分類について、各投与群において有害事象の分類のいずれかで 1 件以上の有害事象が認められた患者数及び割合も集計表を作成した。

主要安全性併合データの有害事象の要約は NAVIGATOR 試験の固有の SAP と同じ方法を用いて、on-treatment 期及び on-study 期でそれぞれ別に示す（定義は 2.7.4.1.1.7 項参照）。

有害事象の発現日が欠測の場合は、有害事象の終了日から判断できる場合を除いて on-treatment 期の事象とみなした。同様に、有害事象の発現日の一部が欠測であった場合、一部が欠測である日付又は有害事象の終了日から判断できる場合を除いて on-treatment 期の事象とみなした。

全般的な要約表は以下の分類の有害事象が 1 件以上認められた患者数及び割合（%）として作成した：有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象。また、有害事象の総発現件数（すなわち、同一患者の同一有害事象を複数計数）を集計した全般的な要約表も作成した。有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は該当する MedDRA の器官別大分類及び基本語別に要約した。各基本語については、1 件以上報告された患者数及び割合（%）を示した（すなわち、1 つの事象が複数回発現した場合でも同一患者については 1 回のみ計数した）。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象及び試験中止に至った重篤な有害事象もそれぞれ要約した。

On-treatment 期について、曝露量で調整した有害事象を要約した。ISS SAP 7.1 項（第 5 部 3.5.3 項参照）で定義したとおり、各投与群における曝露量で調整した発現率は当該投与群で有害事象が認められた患者数をその投与群の全ての患者の曝露量で割ったものと定義した。発現率は 100 人・年あたりの事象数で報告した。

比較的よく見られる有害事象（いずれかの投与群で 3%以上発現）の要約は基本語別に示した。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は基本語別に要約し、更に治験責任医師が判断した治験薬との関連性（関連性あり／関連性なし）別に示した。主要安全性併合データにおいて、併合した有害事象の最悪重症度別の要約は実施していない。本概要には、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の最終治験総括報告書に基づいた要約を示した。同一期間内に同一有害事象が複数件報告された患者については、最も重症度の高かった記録を最悪重症度とした（軽度、中等度、重度の順で重症度が高いとした）。

有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、又は治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた患者の主な情報を一覧表とした。

2.7.4.1.1.9.2 注目すべき有害事象

主要安全性併合データ、SOURCE 試験、及び NOZOMI 試験の注目すべき有害事象（2.7.4.1.1.5 項参照）について、eCRF 又は MedDRA 用語からの選択等、注目すべき有害事象の選択の詳細は NAVIGATOR 試験で適用した規則に概ね従った。注目すべき有害事象の例外は以下のとおりである。（i）PATHWAY 試験を除く第 II 及び第 III 相試験において、注目すべき有害事象はより広範な「重度感染」として示されているが、本概要では重篤な感染として示した（2.7.4.1.1.5 項参照）。（ii）SOURCE 試験においては、治験実施計画書に治験薬投与中の併用 OCS の減量が規定されているため、副腎クリーゼも注目すべき有害事象として評価した。

全般的に、注目すべき有害事象は器官別大分類及び基本語別に要約し、更に治験責任医師が判断した治験薬との関連性（関連性あり／関連性なし）別に示した。

注目すべき有害事象の定義（NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、及び NOZOMI 試験の SAP 付録 8.1 に基づく）の概略を以下に示す（各試験の SAP、第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験

総括報告書付録 16.1.9 の付録 8.1、第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書付録 16.1.9 の付録 8.1、及び第 5 部 3.5.2 項 NOZOMI 試験の治験総括報告書付録 16.1.9 の付録 8.1 参照）。詳細な定義はデータセットとともに本申請資料中に含めた。

- アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応の可能性がある事象は、Sampson の基準（Sampson et al 2006）に基づいて定義した。改変した SMQ を用いて特定し、治験薬投与のタイミングとの関連において有害事象の発現日による条件を追加した。アナフィラキシー反応の可能性があると特定された基本語を関連する全ての補足データとともに医学的に検討し、アナフィラキシー反応を確定した。
- 免疫複合体疾患（III 型過敏反応）：免疫複合体疾患は、単一の基本語「３型免疫複合体型反応」に該当する事象と定義した。本事象は全般的な器官別大分類／基本語別の有害事象の要約に含まれるため、注目すべき有害事象として個別の要約表は作成しなかった。
- 悪性腫瘍：悪性腫瘍は SMQ に基づいて定義した。
- 蠕虫感染：蠕虫感染は治験責任医師による判断に従った。すなわち、eCRF に入力された情報から直接決定した。解析の対象とした期間中に発現した有害事象であり、eCRF の蠕虫感染専用ページ（有害事象番号でリンクしている）に入力されている基本語が 1 つ以上ある場合、その患者は注目すべき有害事象である蠕虫感染が発現したとみなした。
- 重篤な感染：PATHWAY 試験を除く第 II 及び第 III 相試験の治験実施計画書で定義されているとおり、より広範な分類である重度感染については治験責任医師による判断に従った。すなわち、eCRF に入力された情報から直接決定した。本申請資料では、重篤な感染を評価したため、重篤な感染は以下のとおり定義した。解析の対象とした期間中に発現した有害事象であり、eCRF の有害事象ページの「有害事象の分類」で「重度感染」に入力があり、かつ、重篤な有害事象（eCRF の有害事象ページの「重篤」に入力がある）である基本語が 1 つ以上ある場合、その患者は注目すべき有害事象である重篤な感染が発現したとみなした。
- 注射部位反応：注射部位反応は治験責任医師の判断に従った。すなわち、eCRF に入力された情報から直接決定した。解析の対象とした期間中に発現した有害事象であり、eCRF の有害事象ページの「有害事象の分類」で「注射部位反応」に入力がある基本語が 1 つ以上ある場合、その患者は注目すべき有害事象である注射部位反応が発現したとみなした。
- 日和見感染：日和見感染は事前に規定した基本語の一覧（アストラゼネカ社が定義した SMQ）に該当する事象と定義した。
- ギラン・バレー症候群：ギラン・バレー症候群は SMQ に基づいて定義した。
- 副腎クリーゼ（SOURCE 試験のみ）：副腎クリーゼは事前に規定した MedDRA の高位語及び下層語の一覧に該当する事象と定義した。

2.7.4.1.1.9.3 サブグループ解析

主要安全性併合データにおいて、以下のサブグループごとに有害事象の要約を作成した。サブグループ間の一貫性を評価するため、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についてそれぞれの発現割合の差（テゼペルマブ群対プラセボ群）についてフォレストプロットを作成した（2.7.4.1.1.9 項に記載したとおり Miettinen 及び Nurminen のスコア法を用いた）。

- ベースラインの血中好酸球数（300 cells/μL 未満、300 cells/μL 以上）

- ベースラインの ICS 用量（中用量、高用量）
- 年齢（12 歳以上 18 歳未満［青年期］、18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- BMI（18.5 kg/m^2 未満、18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満、25.0 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、30 kg/m^2 超）
- ベースラインの OCS の使用（あり、なし）
- 人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）
- 国（アルゼンチン、オーストラリア、中国、日本等）
- 地域（アジア太平洋、東欧州、欧州、北米、及びその他の地域）

2.7.4.1.1.10 テゼペルマブ臨床開発プログラムに対する COVID-19 パンデミックの影響

COVID-19 パンデミック（2020 年 3 月 11 日付 WHO の宣言）が始まり、重症喘息を対象としたテゼペルマブ臨床開発プログラムを構成する複数の臨床試験を実施している間中、パンデミックが継続していた。COVID-19 パンデミック期間中に、本申請資料に含まれる 12 試験のうち、NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、NOZOMI 試験、CASCADE 試験、及び PATH-HOME 試験の 5 試験が実施中であったが、これらの試験は全て COVID-19 パンデミックが始まる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 月に米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁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来院及び評価の変更等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 試験において、COVID-19 として報告された有害事象（MedDRA 用語の COVID-19 に基づいて定義）が認められた患者数及び割合（%）はそれぞれの治験総括報告書で on-treatment 期及び on-study 期それぞれ器官別大分類及び基本語別に要約した。各試験において、COVID-19 パンデミックの影響は最小限であり、安全性の結果の解釈に意義のある影響は及ぼさなかったと考えられた。

2.7.4.1.1.11 安全性試験の説明的記述

日本人重症喘息患者を対象とした長期投与安全性試験である NOZOMI 試験の説明的叙述は本項に示す。本概要中に示した完了した試験のうち、NOZOMI 試験以外で特に安全性のみの評価を主要目的としてデザインされた試験はない。したがって、本概要で参照している全ての完了した試験についての CTD における個々の試験の説明的記述は、以下に示すとおり臨床概要の他の関連した項に示されている。

NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験、CASCADE 試験、及び PATH-HOME 試験についての CTD における個々の試験の説明的記述は、臨床的有効性 2.7.3.2.2 項を参照のこと。PATH-BRIDGE 試験、0620 試験、0390 試験、1183 試験、0002 試験、及び 0003 試験の CTD における個々の試験の説明的記述は、臨床薬理試験 2.7.2.2.2.1 項を参照のこと。

更に、本申請資料に含まれる全ての臨床試験の簡潔な要約が治験総括報告書の概要として利用可能である（個々の試験のまとめ 2.7.6 参照）。

2.7.4.1.1.11.1 NOZOMI 試験

試験の標題

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の安全性を評価する 52 週、非盲検、多施設共同試験（NOZOMI 試験）

主要目的

テゼペルマブの安全性及び忍容性を評価すること。評価項目は、有害事象／重篤な有害事象、バイタルサイン、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査パラメータ）、及び心電図であった。

探索的目的

本試験の探索的目的（評価項目）は喘息増悪（52 週間の AAER）、肺機能（52 週時点における治験薬投与前／気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの絶対変化量）、喘息コントロールの指標（52 週時点における ACQ-6 のベースラインからの変化量）それぞれに対するテゼペルマブの効果を評価すること、並びにテゼペルマブの PK（血清中トラフ濃度）及び免疫原性（ADA の発現率）を評価することであった。

対象集団

中用量又は高用量 ICS 及び 1 剤以上のその他の喘息長期管理薬（OCS 併用の有無を問わない）を追加投与しているにもかかわらず、喘息増悪及びコントロール不良な重症喘息の既往歴を有する青年期又は成人（12 歳以上 80 歳以下）の日本人患者

試験デザイン

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 を Q4W 皮下投与した場合の安全性を評価する、非盲検、単群試験であった。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によって構成された。患者は、試験期間を通して、ICS 及び 1 剤以上のその他の喘息長期管理薬を投与された。それらの用量はスクリーニング期間及び投与期間を通して変更しないこととした。

患者の内訳

本試験には 71 例が組み入れられ、65 例が登録された。65 例が治験薬の投与を受け、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。試験の実施又は品質、安全性プロファイル、結果の解釈に影響があると考えられる治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。試験対象集団は、意図した目標集団であるコントロール不良な重症喘息の日本人患者集団を代表するものであった。試験対象集団の大部分は 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。年齢の平均値は 51.3 歳（SD：12.7）で、50.8%が女性、BMI は 18.0～37.8 kg/m^2 の範囲であった。治験薬の投薬遵守率は 99.41%（SD：2.47）であった。COVID-19 パンデミックは、試験の実施、データ、又は中間解析の時点での結果の解釈を含む試験全体の質において意義のある影響を及ぼさなかった。

安全性の結果

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なかった。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。On-treatment 期の比較的よく見られる有害事象（基本語）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（各 3 例［4.6%］）であり、その他の有害事象はいずれも 2 例（3.1%）以下に認められたのみであった。器官別大分類別の比較的よく見られる有害事象は、感染症および寄生虫症（28 例［43.1%］）、筋骨格系および結合組織障害（9 例［13.8%］）、及び傷害、中毒および処置合併症（6 例［9.2%］）であった。最も重い有害事象の重症度は、軽度 32 例（49.2%）、中等度 5 例（7.7%）、及び重度 2 例（3.1%）であった。On-treatment 期に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は 2 例（3.1%）に認められ、いずれも軽度の注射部位紅斑であった。本事象はそれぞれ発現 2 日後及び 7 日後に無処置で消失した。注目すべき有害事象として、重度感染は 9 例（13.8%）に認められ、口腔ヘルペス及び帯状疱疹が各 2 例、陰部単純ヘルペス、インフルエンザ、ウイルス性胃腸炎、肺膿瘍、及び扁桃炎が各 1 例に認められた。注射部位反応（注射部位紅斑）が 2 例（3.1%）に認められた。注目すべき有害事象のうち、重篤な有害事象は 3 例に認められ、全て重度感染で、肺膿瘍、ウイルス性胃腸炎、及び扁桃炎が各 1 例（1.5%）に認められた。免疫複合体疾患は認められなかった。過敏症（狭域の SMQ）に属する重篤な有害事象及びアナフィラキシー／重篤なアレルギー反応は認められなかった。その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。好酸球数は投与 52 週時点のベースラインからの変化量の平均値で減少がみられたが、これはテゼペルマブの予測された薬力学的作用によるものであり、安全性上の懸念は認められなかった。血液学的検査値、血液生化学検査値及び尿検査パラメータに臨床的に意義のある変動は認められなかった。投与 24 週時点のデジタル心電図パラメータで 1 例（1.5%）に臨床的に意義のある異常が認められ、関連する有害事象として重篤な有害事象の心房細動が報告された。当該患者は心房細動の治療のために投与されたベプリジル塩酸塩水和物により軽度の薬物性肝障害も発現し、ベプリジル塩酸塩水和物の投与中止により消失した。更に、on-study 期に QTcF のベースラインから 30 ms を超える延長が 1 例（1.5%）に認められた。QTcF がベースラインから 30 ms を超えて延長し、450 ms を超えた患者は認められなかった。バイタルサイン、体重、BMI、又はデジタル心電図パラメータにその他の注目すべき傾向又は臨床的に意義のある変動は認められなかった。

結論

本試験には目標集団である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組み入れることができた。テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与における忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

本項では、主要安全性併合データ、青年期患者（NAVIGATOR 試験）、曝露併合データ、SOURCE 試験、及び NOZOMI 試験の曝露データの評価をそれぞれ示す。

患者の内訳、曝露及び治験薬の投薬遵守状況の更なる要約は、臨床的有効性 2.7.3.3.1.2.1 項（NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験［両試験間の比較を含む］）、及び臨床的有効性 2.7.3.3.1.3.1 項（SOURCE 試験）に示す。

2.7.4.1.2.1 患者の内訳

2.7.4.1.2.1.1 主要安全性併合データ

主要安全性併合データの患者の内訳を表 5 に示す。

主要安全性併合データには無作為割付けされた 1,336 例が含まれた。そのうち 1,334 例が治験薬の投与を受け、665 例がテゼペルマブ 210 mg Q4W、669 例がプラセボの投与を受けた。安全性解析対象集団には 1,334 例が含まれた。無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた患者のうち、

1,216 例（91.0%）が計画どおりに治験薬の投与を完了し、1,212 例（90.7%）が治験薬の投与及び試験を完了した。

概して、主要安全性併合データの患者の内訳は、両投与群間で計画どおりに治験薬の投与を完了した患者数及び試験を完了した患者数が同程度でありバランスがとれていた。全般的に、最も頻度の高かった治験薬の投与中止理由は「患者による同意撤回」（52 例［3.9%］）であった。1,274 例（95.4%）が試験を完了した。最も頻度の高かった試験中止理由は「患者による同意撤回」で（34 例［2.5%］）であった。

NAVIGATOR 試験において、COVID-19 パンデミックに関連した理由により治験薬の投与を中止又は試験を中止した患者はいなかった（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 12 参照）。

2.7.4.1.1.7 項に記載したとおり、NAVIGATOR 試験では長期投与継続試験（DESTINATION 試験）に適格な患者は、追跡調査期間を実施せずに同試験への組入れが可能であった。
NAVIGATOR 試験で治験薬の投与を受けた患者のうち 826 例が DESTINATION 試験へ組み入れられ、その患者数はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群において同程度であった（それぞれ 415 例［78%］及び 411 例［77%］）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 10.1.1 項参照）。したがって、NAVIGATOR 試験で 12 週間の安全性の追跡調査期間を実施した患者はかなり少なく、テゼペルマブ群 72 例（14.8%）及びプラセボ群 56 例（12.0%）であった。主要データベースロック時点で、各投与群 4 例が安全性の追跡調査期間を継続中であった。

表 5　　患者の内訳（主要安全性併合データ）

	Number (%) of subjects		
	Teze 210 mg Q4W	Placebo	Total
Subjects randomised	666 (100.0)	670 (100.0)	1336 (100.0)
Subjects who received treatment	665 (99.8)	669 (99.9)	1334 (99.9)
Subjects who did not receive treatment	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)
Subjects who completed treatment	613 (92.0)	603 (90.0)	1216 (91.0)
Subjects who discontinued treatment	52 (7.8)	66 (9.9)	118 (8.8)
Withdrawal by subject	21 (3.2)	31 (4.6)	52 (3.9)
Adverse event	9 (1.4)	15 (2.2)	24 (1.8)
Other	10 (1.5)	14 (2.1)	24 (1.8)
Development of study-specific withdrawal criteria	4 (0.6)	5 (0.7)	9 (0.7)
Lost to follow-up	6 (0.9)	0 (0.0)	6 (0.4)
Protocol deviation	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
Subjects who discontinued treatment but completed study assessments	23 (3.5)	39 (5.8)	62 (4.6)
Subjects who completed treatment and completed study	612 (91.9)	600 (89.6)	1212 (90.7)
Subjects who completed study[a]	635 (95.3)	639 (95.4)	1274 (95.4)
Subjects who did not complete study	30 (4.5)	30 (4.5)	60 (4.5)
Withdrawal by subject	15 (2.3)	19 (2.8)	34 (2.5)
Other	9 (1.4)	7 (1.0)	16 (1.2)
Lost to follow-up	6 (0.9)	2 (0.3)	8 (0.6)
Death	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)

[a] For PATHWAY, this includes subjects who completed treatment and study, and subjects who discontinued treatment but completed study assessments. For NAVIGATOR, this includes subjects who completed treatment and either entered the extension study (DESTINATION) or completed post-study follow-up.

Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.1.1

患者は 24 カ国の実施医療機関で無作為割付けされた（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.1.2 参照）。患者が無作為割付けされた地域は中央／東欧州 22.9%、アジア太平洋 19.7%、北米 18.1%、その他の地域 13.5%、南米 13.0%、並びに西欧州及びオーストラリア 12.8%であった。主要安全性併合データにおいて最も患者数の多い国は米国で、無作為割付けされた患者全体の 15.4%であった。

2.7.4.1.2.1.2　青年期患者（NAVIGATOR 試験）

NAVIGATOR 試験に組み入れられた青年期患者 138 例のうち、56 例はスクリーニング不適格と判断され、82 例がテゼペルマブ群（n = 41）又はプラセボ群（n = 41）のいずれかに無作為割付けされた。

NAVIGATOR 試験の青年期患者 82 例の患者の内訳は、投与群間で概ねバランスがとれていた（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.1.2 参照）。無作為割付けされ治験薬を投与された青年期患者のうち、79 例（96.3%）は計画どおりに治験薬の投与を完了し、79 例（96.3%）が試験を完了した。

2.7.4.1.2.1.3 曝露併合データ

曝露併合データには無作為割付けされた 2,093 例が含まれ、そのうちテゼペルマブ 70 mg Q4W 群が 138 例、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群が 1,015 例、テゼペルマブ 280 mg Q2W 群が 137 例、テゼペルマブ全用量群が 1,290 例、及びプラセボ群が 803 例であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 2.1.1 中の曝露併合データの患者の内訳参照）。

患者の内訳はテゼペルマブ全用量群とプラセボ群間で概ねバランスがとれていた。

全体で、2,091 例がテゼペルマブ群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付けされた。無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた患者のうち、1,925 例（92.0%）が計画どおりに治験薬の投与を完了し、1,915 例（91.5%）が治験薬の投与及び試験を完了した。

最も頻度の高かった治験薬の投与中止理由は「患者による同意撤回」（全体で 3.4%）で、テゼペルマブ全用量群では 39 例（3.0%）、プラセボ群では 33 例（4.1%）であった。

1,986 例（94.9%）が試験を完了した。最も頻度の高かった試験中止理由は「患者による同意撤回」（56 例［2.7%］）で、テゼペルマブ全用量群（35 例［2.7%］）及びプラセボ群（21 例［2.6%］）で、両投与群間でバランスがとれていた。

概して、全体的な曝露併合データにおける患者の内訳は主要安全性併合の結果と同様であった。

曝露併合データに含まれた患者は 28 カ国の実施医療機関で無作為割付けされた（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 2.1.2 参照）。患者が無作為割付けされた地域は中央／東欧州 32.3%、北米 20.3%、アジア太平洋 14.8%、西欧州及びオーストラリア 13.7%、その他の地域 9.5%、及び南米 9.3%であった。曝露併合データにおいて最も患者数の多い国は米国で、無作為割付けされた患者全体の 15.8%であった。

2.7.4.1.2.1.4 SOURCE 試験

SOURCE 試験の詳細は第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.1 項を参照のこと。

150 例がテゼペルマブ群（N = 74）又はプラセボ群（N = 76）のいずれかに無作為割付けされた。

全般的に、いずれの投与群でも患者の内訳は同様であった。91.3%の患者が治験薬の投与を完了し、94.0%が試験を完了した。テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して治験薬の投与を完了した患者数がわずかに少なく（それぞれ 89.2%及び 93.4%）、試験を完了した患者も同様の傾向であった（それぞれ 91.9%及び 96.1%）。治験薬の投与を中止した患者の割合はテゼペルマブ群で 10.8%及びプラセボ群で 6.6%であった。全体として、最も頻度の高かった治験薬の投与中止理由は「患者による同意撤回」であった（6 例［4.0%］）。最も頻度の高かった試験中止理由は「患者による同意撤回」であった（7 例［4.7%］）。COVID-19 パンデミックに関連した理由により治験薬の投与を中止又は試験を中止した患者はいなかった。

SOURCE 試験で長期投与継続試験（DESTINATION 試験）に適格な患者は、追跡調査期間を実施せずに同試験への組入れが可能であった（2.7.4.1.1.7 項参照）。SOURCE 試験の大多数（150 例中 124 例［82.7%］）が長期投与継続試験へ組み入れられ、その患者数はテゼペルマブ群及びプラセボ群において同程度であった（それぞれ 60 例及び 64 例）（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の図 14.1.1 参照）。したがって、SOURCE 試験で 12 週間の安全性の追跡調査期間を実施した患者はかなり少なかった。

患者は 7 カ国（アルゼンチン、ドイツ、韓国、トルコ、ポーランド、ウクライナ、及び米国）、60 施設の実施医療機関で組み入れられた。患者の約 40%がドイツ及びポーランドで、11.3%が米国で組み入れられた。

2.7.4.1.2.1.5 NOZOMI 試験

患者の内訳の詳細は第 5 部 3.5.2 項 NOZOMI 試験の治験総括報告書の 10.1 項を参照のこと。

NOZOMI 試験には 71 例が組み入れられ、65 例が登録された。5 例がスクリーニング不適格、1 例は同意を撤回したため登録されなかった。65 例が治験薬の投与を受け、4 例（6.2%）が治験薬の投与を中止した。

2.7.4.1.2.2 曝露の程度

2.7.4.1.2.2.1 主要安全性併合データ

主要安全性併合データに含まれた試験において、投与期間を完了した患者で予想される曝露期間は 52 週間であった。

主要安全性併合データにおいて、665 例がテゼペルマブ 210 mg Q4W、669 例がプラセボの投与を受けた（表 6）。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 群が 349.63 日（SD：65.62、範囲：15.0～404.0 日）及びプラセボ群 348.03 日（SD：71.74、範囲：29.0～397.0 日）であった（表 6）。

615 例が 48 週間以上、541 例が 52 週間以上テゼペルマブ 210 mg Q4W の投与を受けた。

総曝露量はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群で同程度であった（それぞれ 636.56 人・年及び 637.45 人・年）。

曝露期間が 52 週間以上であった患者の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（81.4%及び 79.5%）。

表 6　　曝露期間（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistics or category	Teze 210 mg Q4W (N = 665)	Placebo (N = 669)
Duration of drug exposure (days)	n	665	669
	Mean (SD)	349.63 (65.62)	348.03 (71.74)
	Median	366.00	365.00
	Min, Max	15.0, 404.0	29.0, 397.0
	Total subject-years exposure	636.56	637.45
Total drug exposure weeks n (%)	< 4 weeks	3 (0.5)	0 (0.0)
	≥ 4 to < 8 weeks	9 (1.4)	7 (1.0)
	≥ 8 to < 12 weeks	4 (0.6)	8 (1.2)
	≥ 12 to < 16 weeks	2 (0.3)	8 (1.2)
	≥ 16 to < 20 weeks	12 (1.8)	15 (2.2)
	≥ 20 to < 24 weeks	5 (0.8)	5 (0.7)
	≥ 24 to < 28 weeks	1 (0.2)	4 (0.6)
	≥ 28 to < 36 weeks	4 (0.6)	7 (1.0)
	≥ 36 to < 44 weeks	5 (0.8)	3 (0.4)
	≥ 44 to < 52 weeks	79 (11.9)	80 (12.0)
	≥ 52 to < 60 weeks	541 (81.4)	532 (79.5)
	≥ 60 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)

表 6　　曝露期間（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistics or category	Teze 210 mg Q4W (N = 665)	Placebo (N = 669)
Cumulative total drug exposure weeks n (%)	≥ 4 weeks	662 (99.5)	669 (100.0)
	≥ 8 weeks	653 (98.2)	662 (99.0)
	≥ 12 weeks	649 (97.6)	654 (97.8)
	≥ 16 weeks	647 (97.3)	646 (96.6)
	≥ 20 weeks	635 (95.5)	631 (94.3)
	≥ 24 weeks	630 (94.7)	626 (93.6)
	≥ 28 weeks	629 (94.6)	622 (93.0)
	≥ 36 weeks	625 (94.0)	615 (91.9)
	≥ 44 weeks	620 (93.2)	612 (91.5)
	≥ 48 weeks	615 (92.5)	607 (90.7)
	≥ 52 weeks	541 (81.4)	532 (79.5)
	≥ 60 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)

Duration of exposure (days) = minimum (date of last dose of IP + 33 days; date of death; date of study withdrawal) - date of first dose of IP + 1.

The total subject-years exposure for a treatment group will be derived as the sum of the individual subject extents of exposure (days) for that treatment group and divided by 365.25.

IP, Investigational Product; Max, Maximum; Min, Minimum; N, Number of subjects in treatment group; n, Number of subjects in analysis; Q4W, Every 4 weeks; SD, Standard deviation; Teze, Tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.2.1

2.7.4.1.2.2.2　青年期患者（NAVIGATOR 試験）

NAVIGATOR 試験の青年期患者 82 例のうち、41 例がテゼペルマブ 210 mg Q4W、41 例がプラセボの投与を受けた（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 10.4 項参照）。

青年期患者における曝露期間の平均値はテゼペルマブ群 351.7 日（SD：73.1、範囲：34～394 日）、プラセボ群 358.1 日（SD：52.1、範囲：34～387 日）であった（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.3.1.2 参照）。NAVIGATOR 試験の青年期患者における総曝露量はテゼペルマブ群及びプラセボ群で同程度であった（それぞれ 39.48 人・年及び 40.19 人・年）。

2.7.4.1.2.2.3　曝露併合データ

曝露併合データにおいて、138 例がテゼペルマブ 70 mg Q4W、1,014 例がテゼペルマブ 210 mg Q4W、137 例がテゼペルマブ 280 mg Q2W、802 例がプラセボの投与を受けた（表 7）。テゼペルマブ全用量群において、1,289 例がテゼペルマブの投与を受けた。

曝露期間の平均値は、テゼペルマブ全用量群では 313.6 日（SD：91.3、範囲：2～404 日）、プラセボ群では 336.5 日（範囲：1～397 日）であった。総曝露量はテゼペルマブ全用量群 1,106.8 人・年及びプラセボ群 738.8 人・年であった。

787 例がテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はそれ以上の用量で 48 週間以上投与を受けた。

曝露併合データでは、試験に含まれた患者数及び治験薬への曝露が多かったため、主要安全性併合データ（2.7.4.1.2.2.1 項参照）と比較してテゼペルマブの総曝露量は高かった。曝露併合データは、投与期間が NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験（52 週間）よりも短い SOURCE 試

験、PATH-HOME 試験、及び CASCADE 試験（それぞれ、48 週間、24 週間、及び 28 週間）からのデータを含むことから、主要安全性併合データと比較して曝露期間の平均値は短かった。

表 7　　曝露期間（曝露併合データ、安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistics or category	Teze 280 mg Q2W (N = 137)	Teze 210 mg Q4W (N = 1014)	Teze 70 mg Q4W (N = 138)	Teze All Dose Combined (N = 1289)	Placebo (N = 802)	Total (N = 2091)
Duration of drug exposure (days)	n	137	1014	138	1289	802	2091
	Mean	353.2	301.8	361.2	313.6	336.5	322.4
	SD	84.8	93.2	45.8	91.3	76.5	86.6
	Min	30	15	2	2	1	1
	Q1	382.0	181.0	369.0	225.0	344.0	337.0
	Median	384.0	364.0	370.0	365.0	365.0	365.0
	Q3	384.0	367.0	371.0	370.0	369.0	370.0
	Max	392	404	374	404	397	404
	Total subject-years exposure	132.5	837.9	136.5	1106.8	738.8	1845.6
Total drug exposure weeks n (%)	< 4 weeks	0 (0.0)	4 (0.4)	1 (0.7)	5 (0.4)	1 (0.1)	6 (0.3)
	≥ 4 to < 8 weeks	4 (2.9)	9 (0.9)	0 (0.0)	13 (1.0)	7 (0.9)	20 (1.0)
	≥ 8 to < 12 weeks	1 (0.7)	6 (0.6)	0 (0.0)	7 (0.5)	10 (1.2)	17 (0.8)
	≥ 12 to < 16 weeks	3 (2.2)	3 (0.3)	1 (0.7)	7 (0.5)	8 (1.0)	15 (0.7)
	≥ 16 to < 20 weeks	1 (0.7)	16 (1.6)	0 (0.0)	17 (1.3)	15 (1.9)	32 (1.5)
	≥ 20 to < 24 weeks	0 (0.0)	5 (0.5)	1 (0.7)	6 (0.5)	5 (0.6)	11 (0.5)
	≥ 24 to < 28 weeks	3 (2.2)	219 (21.6)	0 (0.0)	222 (17.2)	5 (0.6)	227 (10.9)
	≥ 28 to < 36 weeks	2 (1.5)	49 (4.8)	0 (0.0)	51 (4.0)	54 (6.7)	105 (5.0)
	≥ 36 to < 44 weeks	3 (2.2)	16 (1.6)	3 (2.2)	22 (1.7)	12 (1.5)	34 (1.6)
	≥ 44 to < 52 weeks	4 (2.9)	146 (14.4)	1 (0.7)	151 (11.7)	153 (19.1)	304 (14.5)
	≥ 52 to < 60 weeks	116 (84.7)	541 (53.4)	131 (94.9)	788 (61.1)	532 (66.3)	1320 (63.1)
	≥ 60 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7　　曝露期間（曝露併合データ、安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistics or category	Teze 280 mg Q2W (N = 137)	Teze 210 mg Q4W (N = 1014)	Teze 70 mg Q4W (N = 138)	Teze All Dose Combined (N = 1289)	Placebo (N = 802)	Total (N = 2091)
Cumulative total drug exposure weeks n (%)	≥ 4 weeks	137 (100.0)	1010 (99.6)	137 (99.3)	1284 (99.6)	801 (99.9)	2085 (99.7)
	≥ 8 weeks	133 (97.1)	1001 (98.7)	137 (99.3)	1271 (98.6)	794 (99.0)	2065 (98.8)
	≥ 12 weeks	132 (96.4)	995 (98.1)	137 (99.3)	1264 (98.1)	784 (97.8)	2048 (97.9)
	≥ 16 weeks	129 (94.2)	992 (97.8)	136 (98.6)	1257 (97.5)	776 (96.8)	2033 (97.2)
	≥ 20 weeks	128 (93.4)	976 (96.3)	136 (98.6)	1240 (96.2)	761 (94.9)	2001 (95.7)
	≥ 24 weeks	128 (93.4)	971 (95.8)	135 (97.8)	1234 (95.7)	756 (94.3)	1990 (95.2)
	≥ 28 weeks	125 (91.2)	752 (74.2)	135 (97.8)	1012 (78.5)	751 (93.6)	1763 (84.3)
	≥ 36 weeks	123 (89.8)	703 (69.3)	135 (97.8)	961 (74.6)	697 (86.9)	1658 (79.3)
	≥ 44 weeks	120 (87.6)	687 (67.8)	132 (95.7)	939 (72.8)	685 (85.4)	1624 (77.7)
	≥ 48 weeks	119 (86.9)	668 (65.9)	132 (95.7)	919 (71.3)	666 (83.0)	1585 (75.8)
	≥ 52 weeks	116 (84.7)	541 (53.4)	131 (94.9)	788 (61.1)	532 (66.3)	1320 (63.1)
	≥ 60 weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Duration of exposure (days) = minimum (date of last dose of IP + 33 days; date of death; date of study withdrawal) - date of first dose of IP + 1.　The total subject-years exposure for a treatment group will be derived as the sum of the individual subject extents of exposure (days) for that treatment group and divided by 365.25.

IP, Investigational Product; Max, Maximum; Min, Minimum; N, Number of subjects in treatment group; n, Number of subjects in analysis; Q1, Lower quartile; Q2W, Every 2 weeks; Q3, Upper quartile; Q4W, Every 4 weeks; SD, Standard deviation; Teze, Tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 2.2.2

2.7.4.1.2.2.4 SOURCE 試験

SOURCE 試験において、投与期間を完了した患者で予想される曝露期間は 48 週間であった。

試験中、74 例がテゼペルマブ 210 mg Q4W、76 例がプラセボの投与を受けた。曝露期間の平均値はテゼペルマブ群 318.7 日（SD：59.8、範囲：24～344 日）、プラセボ群 325.8 日（SD：51.7、範囲：61～353 日）であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 12.1 項参照）。両投与群で総曝露量は同程度であり、テゼペルマブ群 64.57 人・年、プラセボ群 67.80 人・年であった。

2.7.4.1.2.2.5 NOZOMI 試験

テゼペルマブの曝露期間の中央値（範囲）は 370.0 日（251～375 日）で、総曝露量は 64.80 人・年であった。6 例が治験薬を休薬し、理由は有害事象（2 例）及び COVID-19 パンデミックの影響（来院不可）（4 例）であった（第 5 部 3.5.2 項 NOZOMI 試験の治験総括報告書の 12.1 項参照）。

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本項では、主要安全性併合データ、青年期患者（NAVIGATOR 試験）、曝露併合データ、SOURCE 試験、及び NOZOMI 試験における人口統計学的特性及びベースライン特性の評価をそれぞれ示す。

人口統計学的特性及びその他の特性の更なる要約は、臨床的有効性 2.7.3.3.1.2.4 項（NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験［両試験間の比較を含む］）及び臨床的有効性 2.7.3.3.1.3.4 項（SOURCE 試験）に示す。

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

2.7.4.1.3.1.1 主要安全性併合データ

主要安全性併合データにおける人口統計学的特性及び主なベースライン特性はそれぞれ第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.1.3 及び表 1.1.4 を参照のこと。

全体として、主要安全性併合データに含まれた患者集団は、意図した目標集団である中用量又は高用量 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の患者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の患者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いた。

主要安全性併合データの大多数は白人（68.2%）、女性（63.9%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（87.6%）であり、BMI の平均値は 28.49 kg/m^2 で、18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、及び 30 kg/m^2 超がそれぞれ 30%以上であった。年齢の平均値は 50.1 歳（範囲：12～80 歳）で、12 歳以上 17 歳以下（青年期）が 82 例（6.1%）、残りの患者は成人であり、65 歳以上 80 歳以下が 213 例（16.0%）であった。

喘息の表現型は好酸球性喘息及び非好酸球性喘息それぞれを代表するものであり、ベースラインの好酸球数が 300 cells/μL 未満が 57.0%、150 cells/μL 未満が 25.3%であった。更に、通年性吸入アレルゲン特異的 IgE により特定されたアレルギーの状態は、陽性が 61.1%であった。表現型が好酸球性及びアレルギーの状態のいずれもテゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群間で概ねバランスがとれていた。

ベースラインの FeNO 値が 25 ppb 未満、25 ppb 以上 50 ppb 未満及び 50 ppb 以上の割合はそれぞれ 43.9%、27.9%及び 27.3%で、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群間で概ねバランスがとれていた。

2.7.4.1.3.1.2 青年期患者（NAVIGATOR 試験）

NAVIGATOR 試験において、青年期患者は 82 例含まれ、各投与群 41 例であった。青年期患者の大多数は白人（70.7%）、女性（53.7%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（63.4%）であり、人口統計学的特性はテゼペルマブ群及びプラセボ群間でバランスがとれていた（詳細は第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 10.6.1 項参照）。

青年期患者サブグループにおいて、血中好酸球数が 300 cells/μL 未満（テゼペルマブ群 56.1% 及びプラセボ群 34.1%）、300 cells/μL 以上（テゼペルマブ群 43.9%及びプラセボ群 65.9%）、及び 150 cells/μL 未満（テゼペルマブ群 19.5%及びプラセボ群 14.6%）の患者の割合に投与群間で不均衡が認められた。

ベースラインの FeNO 値及び ICS 用量による患者の割合にも投与群間で不均衡が認められた。ベースラインの FeNO 値が 25 ppb 未満の青年期患者の割合はテゼペルマブ群で 26.8%、プラセボ群で 39.0%であった。テゼペルマブ群及びプラセボ群において、高用量 ICS と比較して中用量 ICS を投与されている青年期患者の割合が高かった（テゼペルマブ群 63.4%、プラセボ群 51.2%）。青年期患者の大多数が通年性吸入アレルゲン特異的 IgE により特定されたアレルギーの状態が陽性であった（テゼペルマブ群 87.8%、プラセボ群 92.7%）。

青年期及び成人集団間でいくつか差異が認められた。特に、アレルギーの状態が陽性の青年期患者は 18 歳以上 65 歳未満の患者と比較して多かった（それぞれ 90.2%及び 65.8%）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.1.21 参照）。

2.7.4.1.3.1.3 曝露併合データ

曝露併合データにおける人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細はそれぞれ第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 2.1.3 及び表 2.1.4 を参照のこと。

曝露併合データにおける人口統計学的特性はテゼペルマブ全用量群及びプラセボ群間で概ねバランスがとれていた。主要安全性併合データの全体集団と同様、曝露併合データの全体集団の人口統計学的特性及び主なベースライン特性は併合データを構成する試験が意図した目標集団を代表するものであった。

曝露併合データ 2,091 例の大多数は白人（74.9%）、女性（62.2%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（89.6%）であり、BMI の平均値は 28.65 kg/m^2（SD：6.575）であった。年齢の平均値は 50.1 歳（範囲：12～80 歳）で、12 歳以上 17 歳以下（青年期患者）が 106 例（5.1%）、18 歳以上 65 歳未満が 1,650 例（78.9%）、65 歳以上 80 歳以下が 335 例（16.0%）であった。

ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満の患者は全体の約 59.2%で、テゼペルマブ全用量群（59.7%）及びプラセボ群（58.4%）間でバランスがとれていた。ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満の患者は 27.9%（テゼペルマブ全用量群 29.0%及びプラセボ群 26.1%）であった。アレルギーの状態（通年性吸入アレルゲン特異的 IgE により特定）が陽性の患者は約 50.8%で、テゼペルマブ全用量群（45.3%）はプラセボ群（59.6%）と比較して少なかった。

ベースラインの FeNO 値が 25 ppb 未満、25 ppb 以上 50 ppb 未満及び 50 ppb 以上の患者の割合はそれぞれ 40.9%、24.9%及び 22.1%であった。テゼペルマブ全用量群及びプラセボ群のベースラインの FeNO 値が 25 ppb 未満（それぞれ 39.0%及び 43.9%）、25 ppb 以上 50 ppb 未満（それぞれ 23.6%及び 27.1%）、及び 50 ppb 以上（それぞれ 18.9%及び 27.4%）の患者の割合は、全般的に全用量のテゼペルマブ群がプラセボ群と比較して低かった。

2.7.4.1.3.1.4 SOURCE 試験

SOURCE 試験において、人口統計学的特性及びベースラインの患者特性は投与群間で概ねバランスがとれており、治験実施計画書で定義された目標集団である日常的に継続して維持療法とし

て OCS を使用している重症喘息患者を代表するものであった（詳細は第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.4.1 項及び 10.4.2 項参照）。

FAS の大多数が白人（84.0%）、女性（62.7%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（84.0%）であり、BMI の平均値は 29.3 kg/m^2（SD：7.04）であった。年齢の平均値は 53.4 歳（範囲：22～76 歳）で、65 歳超が 30 例（20.0%）であった。

全体として、ベースラインの血中好酸球数は 300 cells/μL 未満が 65.3%、150 cells/μL 未満が 34.0%であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.1.17 参照）。好酸球数の分類において、ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満の患者の割合がテゼペルマブ群で 36.5%、プラセボ群で 31.6%であった。ベースラインの血中好酸球数が 300 cells/μL 未満の割合はテゼペルマブ群で 62.2%、プラセボ群で 68.4%であった。

FeNO が低値（25 ppb 未満）の患者の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（それぞれ 47.1%及び 37.7%）。アレルギーの状態（通年性吸入アレルゲン特異的 IgE により特定）が陽性の患者の割合はテゼペルマブ群がプラセボ群と比較して低かった（それぞれ 33.8%及び 44.7%）。

2.7.4.1.3.1.5 NOZOMI 試験

本試験の試験対象集団は、意図した目標集団であるコントロール不良な重症喘息の日本人患者集団を代表するものであった。試験対象集団の大部分は 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。年齢の平均値は 51.3 歳（範囲：15～76 歳）であり、50.8%が女性、BMI の平均値は 24.23 kg/m^2 であった。大多数の患者は試験組入れ前 12 カ月間に 1 回の喘息増悪歴を有しており（47 例［72.3%］）、ベースラインの血中好酸球数の平均値は 340 cells/μL（SD：326）であった。

2.7.4.1.3.2 ベースラインの疾患特性

2.7.4.1.3.2.1 主要安全性併合データ

主要安全性併合データにおいて、ベースラインの疾患特性はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群で同様であり、概ね予想した中用量又は高用量 ICS（維持療法としての OCS 併用の有無を問わない）を投与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であった。

患者の大多数（全体の 63.2%）は無作為割付け前 12 カ月間の喘息増悪歴が 2 回であり、20.9%が 3 回、及び 15.4%が 4 回以上で、意図した目標集団と一致した（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.1.9）。全体集団において、無作為割付け前 12 カ月間の喘息増悪歴の平均値は 2.7 回（SD：1.4）であり、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いた（いずれの投与群も喘息増悪歴の平均値 2.7 回）。

全体集団におけるベースラインの気管支拡張薬投与前 FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は 62.074%（SD：17.102）、絶対値の平均値は 1.837 L（SD：0.687）であり、ベースラインの肺機能特性は投与群間でバランスがとれていた（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.1.8 参照）。

喘息に関連するその他のベースラインの疾患特性、QOL（AQLQ(S)+12）、喘息コントロール（ACQ-6）、及び喘息症状（NAVIGATOR 試験における ASD 及び PATHWAY 試験における喘息症状スコア）等は、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いた（臨床的有効性の表 11 参照）。eDiary を使用して評価した ACQ-6 の合計スコアについて、ベースラインの ACQ-6 の平均値は 2.78 点（SD：0.80）（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.1.7 参照）であった。ACQ-6 はスコアが高いほど重症度が高く、1.5 点以上はコントロール不良な喘息であることを考

慮すると、併合した試験対象集団は症候性のコントロール不良な重症喘息の患者集団を代表するものであった。

ベースラインの喘息に関連した治療は、コントロール不良な重症喘息の患者を選択する選択基準に一致して、1 例を除き全ての患者が中用量又は高用量 ICS 及び 1 剤以上の喘息長期管理薬（PATHWAY 試験では LABA のみ）の追加投与を受けており、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いた（ベースラインの喘息維持療法については、第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.1.6 参照）。

喘息の診断からの期間は全体集団での平均値が 21.18 年であり、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いた（それぞれ 21.35 年及び 21.02 年）（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.1.9 参照）。

既往歴、現病歴、及び手術歴は投与群間で同様であった（それぞれ第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.1.10.1、表 1.1.10.2 及び表 1.1.10.3 参照）。最も多くの患者に認められたベースラインの病歴は喘息（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群いずれも 100%）であった。

試験組入れ時（過去 2 年間以内）のアトピー性皮膚炎及び鼻茸等のその他の関連する病歴は投与群間で概ねバランスがとれていた。既往歴又は現病歴としてアトピー性皮膚炎を有していた患者は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 12.9%、プラセボ群 10.3%であり、鼻茸を有していた患者は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 17.0%、プラセボ群 13.9%であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.1.9 参照）。全体的に、既往歴、現病歴及び手術歴に投与群間で明らかな不均衡は認められなかった。

2.7.4.1.3.2.2 青年期患者（NAVIGATOR 試験）

NAVIGATOR 試験の青年期患者において、肺機能特性を含むベースラインの疾患特性、ベースラインの喘息に関連するその他の特性、及び喘息の維持療法はテゼペルマブ群及びプラセボ群で概ね同様であった。

青年期患者において、喘息増悪歴及び FEV_1 は投与群間でバランスがとれていた。全体として、青年期患者の 63.4%は過去 1 年間の喘息増悪歴が 2 回であり、36.6%が 3 回以上であった。いずれの投与群も全体集団と同様であった（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.1.21 参照）。青年期患者における気管支拡張薬投与前 FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は 83.6%（SD：17.4）で、絶対値の平均値は 2.681 L（SD：0.707）であった（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.1.23 参照）。

喘息に関連するその他のベースラインの疾患特性、QOL（AQLQ(S)+12）、喘息コントロール（ACQ-6）、及び喘息症状（ASD）等は、テゼペルマブ群及びプラセボ群間で概ねバランスがとれていた（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 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）。eDiary を使用して評価した ACQ-6 の合計スコアについて、青年期患者におけるベースラインの ACQ-6 の平均値はテゼペルマブ群で 2.59 点（SD：0.53）及びプラセボ群で 2.91 点（SD：0.95）であった（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.2.5.2 参照）。ACQ-6 はスコアが高いほど重症度が高く、1.5 点以上はコントロール不良な喘息であることを考慮すると、青年期患者集団は症候性のコントロール不良な重症喘息の患者集団を代表するものであった。

ベースラインの喘息に関連した治療は、テゼペルマブ群及びプラセボ群間でバランスがとれていた。試験の選択基準で必要としたとおり、全て（100%）の青年期患者が中用量（57.3%）又は高用量（42.7%）ICS 及び喘息長期管理薬を追加使用していた（青年期患者におけるベースラインの維持療法については第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.1.16 参照）。

青年期患者及び成人患者集団間で特性にいくつか差異が認められた。特に、青年期患者ではベースラインに中用量 ICS の投与を受けていた患者が 18 歳以上 65 歳未満の患者と比較して多かった（それぞれ 57.3%及び 22.2%）。

2.7.4.1.3.2.3 曝露併合データ

曝露併合データにおいて、ベースラインの疾患特性及び既往歴／現病歴はテゼペルマブ全用量群及びプラセボ群間で概ね同様であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 2.1.5、表 2.1.6、表 2.1.7、表 2.1.8、表 2.1.9、表 2.1.10、表 2.1.11.1、表 2.1.11.2、及び表 2.1.11.3 参照）。

全体として、曝露併合データの全体集団のベースラインの疾患特性は、主要安全性併合データの全体集団と同様、併合データを構成する試験が意図した目標集団を代表するものであった。

2.7.4.1.3.2.4 SOURCE 試験

SOURCE 試験において、肺機能特性を含むベースライン特性及び喘息の疾患特性はテゼペルマブ群及びプラセボ群で概ね同様であった。

ベースラインの肺機能特性は投与群間で同様であった。全体集団における気管支拡張薬投与前 FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は 53.8%（SD：18.2）であり、絶対値の平均値は 1.575 L（SD：0.573）であった。気管支拡張薬投与前 FEV_1 の予測正常値に対する割合及び絶対値はテゼペルマブ群及びプラセボ群で同程度であった（それぞれ、54.3%、53.3%及び 1.556 L、1.593 L）（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.4.3 項参照）。

喘息の疾患特性はテゼペルマブ群及びプラセボ群間で概ね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 10.4.4 項参照）。無作為割付け前 12 カ月間における喘息増悪歴の平均値は 2.0 回（SD：1.5）であり、テゼペルマブ群 2.0 回（SD：1.9）及びプラセボ群 2.0 回（SD：1.0）であった。全体として、全身性コルチコステロイドによる治療を伴う ER 受診に至った喘息増悪（平均値 0.1 回［SD：0.4］）又は全身性コルチコステロイドによる治療の有無にかかわらず入院に至った喘息増悪（Visit 1 前の 1 年間の平均値は 0.2 回［SD：0.5］）は比較的少なかった。

治験実施計画書の選択基準に従って、1 例を除いた全ての患者が、ベースラインに高用量 ICS 投与を受けており（テゼペルマブ群の 1 例は中用量 ICS 投与を受けており、治験実施計画書からの逸脱として取り扱った）、全ての患者で試験組入れ時に LABA 及び毎日の OCS 使用が報告された（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.4.5 項参照）。追加的な喘息長期管理薬を使用していた患者は、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して少なかった（それぞれ LAMA：45.9%及び 51.3%、LTRA：40.5%及び 47.5%）。試験組入れ時の OCS 投与量の平均値はテゼペルマブ群 12.55 mg 及びプラセボ群 13.42 mg であり、ベースラインの OCS 投与量の平均値はテゼペルマブ群 11.07 mg 及びプラセボ群 11.51 mg であった。

OCS 最適化期後、患者の大多数はスクリーニング時の OCS 1 日投与量と同用量を維持（n = 95）又は減量（n = 51）した。4 例のみ OCS 1 日投与量を増量した。OCS 最適化期における OCS 1 日投与量の変化は投与群間で同様であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.1.36 参照）。

既往歴、現病歴及び手術歴は投与群間で同様であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.4.6 項参照）。患者全体の 10%以上の発現割合であったベースラインの現病歴は高血圧（43.3%）、胃食道逆流性疾患（34.7%）、肥満（34.7%）、アレルギー性鼻炎（32.0%）、慢性副鼻腔炎（24.7%）、鼻茸（17.3%）、閉経後（16.7%）、2 型糖尿病（16.7%）、鼻炎（15.3%）、薬物過敏症（13.3%）、骨粗鬆症（13.3%）、高コレステロール血症（11.3%）及び閉経（10.0%）であった。ベースラインの関連する現病歴のうち、鼻茸はテゼペルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 12 例（16.2%）及び 14 例（18.4%）、アレルギー性鼻炎はテゼペルマブ群及び

プラセボ群でそれぞれ 23 例（31.1%）及び 25 例（32.9%）、アレルギー性副鼻腔炎はテゼペルマブ群で 1 例（1.4%）、肥満はテゼペルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 27 例（36.5%）及び 25 例（32.9%）であった。

2.7.4.1.3.2.5 NOZOMI 試験

全ての患者で試験参加前の 12 カ月以内に 1 回以上の喘息増悪歴が記録されており、大多数は 1 回のみ（47 例［72.3%］）であった。ベースラインでの、喘息と診断されてからの期間の中央値は 11.00 年（範囲：1.0～58.0 年）で、気管支拡張薬投与前 FEV_1 の平均値は 2.257 L（SD：0.744）（予測正常値に対する割合の平均値：78.6%［SD：18.4］）であった。

基本語別で比較的よく認められた既往歴（スクリーニング時に進行中であるものを除く）は肺炎、気管支炎、及びアトピー性皮膚炎（それぞれ 5 例［7.7%］、3 例［4.6%］、3 例［4.6%］）であった。よく認められた現病歴（スクリーニング時に進行中であるもの）はアレルギー性鼻炎、季節性アレルギー、及び脂質異常症（それぞれ 37 例［56.9%］、23 例［35.4%］、19 例［29.2%］）であった。

本集団でみられた既往歴及び現病歴は典型的な併存疾患であり、既往歴及び手術歴は予想されたとおりであった。

2.7.4.1.3.3 治験薬の投薬遵守状況

本項に記載した主な試験（NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、SOURCE 試験、NOZOMI 試験、及び CASCADE 試験）では、治験薬は実施医療機関において当該機関の医療従事者により投与され、遵守状況は投与実施者によって監視された。PATH-HOME 試験では、治験薬の投与を、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。PATH-HOME 試験では治験実施計画書の規定に従って、各時点の治験薬の投与を実施医療機関又は自宅のいずれかで、医療従事者若しくは介護者及び／又は患者が行った（詳細は 2.7.4.2.1.9 項参照）。治験薬の投薬遵守状況は投与実施者及び投与場所に応じて適切に監視された。

2.7.4.1.3.3.1 主要安全性併合データ

主要安全性併合データに含まれた試験において、治験薬は実施医療機関の医療従事者により投与され、投与実施者が遵守状況を監視した。

全般的に、治験薬の投薬遵守率は高く、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 98.92%（SD：3.49、範囲：66.7～100.0%）、プラセボ群で 98.60%（SD：3.86、範囲：53.8～100.0%）であり、投与群間で同様であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.2 参照）。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のいずれにおいても、患者の大多数は計画どおりに全ての治験薬の投与を受けた。NAVIGATOR 試験において、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群では 83.0%、プラセボ群では 76.1%が計画どおりに 13 回全ての治験薬投与を受けた（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 10.8 項参照）。PATHWAY 試験において、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群では 70.1%、プラセボ群では 69.6%が計画どおりに 26 回全ての治験薬の投与を受けた（第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 14.3.1_1.1）。

更に、NAVIGATOR 試験では COVID-19 パンデミックの発生による影響を注意深く監視した。COVID-19 パンデミックにより、治験薬の投与に何らかの影響を受けた患者は 27 例（2.5%）であった（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.1.9 参照）。影響を受けた 27 例のうち、テゼペルマブ群で 3 例（0.6%）、プラセボ群で 8 例（1.5%）が COVID-19 パンデミックのために治験薬の投与を 1 回受けなかった。テゼペルマブ群で 1 例（0.2%）及びプラセボ群で 5 例（0.9%）が治験薬の投与を 2 回受けなかった。連続して 2 回以上治験薬の投与を受けなかった患者はテゼペルマブ群で 1 例（0.2%）及びプラセボ群で 4 例（0.8%）であった。2 回以上治験

薬の投与を受けなかった場合、重要な治験実施計画書からの逸脱として取り扱った。全体的に、これらのデータは、COVID-19 パンデミックによる治験薬の投薬遵守に対する影響が最小限であったことを示している。

喘息基礎治療薬の遵守状況は eDiary を介して監視し、症状を追跡するその他の指標に加えて喘息基礎治療薬の使用を追跡した。eDiary のデータが欠測の日は不遵守とみなした。NAVIGATOR 試験において、喘息基礎治療薬の全般的な遵守率の平均値はテゼペルマブ群及びプラセボ群で同程度であった（それぞれ 79.66%及び 77.51%）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 10.8 項参照）。PATHWAY 試験において、喘息基礎治療薬の全般的な遵守率の平均値は算出されなかったが、毎週の日誌の評価に基づくと、試験期間を通して喘息基礎治療薬の遵守率の平均値は 77～80%であり、テゼペルマブ群及びプラセボ群間で概ね同様であった。

2.7.4.1.3.3.2 青年期患者（NAVIGATOR 試験）

全般的に、NAVIGATOR 試験の青年期患者 82 例において、治験薬の投薬遵守率は高かった。テゼペルマブ群及びプラセボ群の治験薬の投薬遵守率の平均値はそれぞれ 98.69%（SD：3.40）及び 98.50%（SD：3.53）で、範囲はいずれの投与群も 84.6～100.0%であった（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.1.42 参照）。全体として、テゼペルマブ群及びプラセボ群いずれも青年期患者の 80.5%が計画どおりに 13 回全ての治験薬の投与を受けた（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.1.44 参照）。

2.7.4.1.3.3.3 曝露併合データ

全般的に、曝露併合データにおいて、治験薬の投薬遵守率はテゼペルマブ全用量群及びプラセボ群いずれも高く、治験薬の投薬遵守率の平均値はそれぞれ 98.9%（範囲：62～100%）及び 98.3%（範囲：54～100%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 2.2.1 参照）。テゼペルマブ各用量群における治験薬の投薬遵守率は全て一貫して高かった。

2.7.4.1.3.3.4 SOURCE 試験

SOURCE 試験において、治験薬の投薬遵守率の平均値は高く、投与群間で同様であった（テゼペルマブ群 97.3%、プラセボ群 97.1%）（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.5.2 項参照）。更に、テゼペルマブ群及びプラセボ群のそれぞれ 70.3%及び 73.7%が予定された 12 回全ての治験薬投与を受けた。

6 例（4.0%）が治験薬の投与を 2 回以上受けなかった（テゼペルマブ群 3 例、プラセボ群 3 例）。2 回以上治験薬の投与を受けなかった場合、重要な治験実施計画書からの逸脱として取り扱った。

本試験では COVID-19 パンデミックの発生による影響を注意深く監視した。COVID-19 パンデミックにより、治験薬の投与に何らかの影響を受けた患者は 11 例（7.3%）であった。このうち、テゼペルマブ群で 1 例（1.4%）、プラセボ群で 5 例（6.6%）が治験薬の投与を 1 回受けなかった。テゼペルマブ群で 1 例（1.4%）、プラセボ群で 1 例（1.3%）が治験薬の投与を 2 回受けなかった。COVID-19 パンデミックのために連続して 2 回以上治験薬の投与を受けなかった患者はいなかった。これらのデータは、COVID-19 パンデミックによる治験薬の投薬遵守に対する影響が最小限であったことを示している。

喘息基礎治療薬の遵守状況は eDiary を介して監視した。定期的に予定された喘息吸入薬の遵守率の平均値は高く、テゼペルマブ群及びプラセボ群間で同様であった（それぞれ 91.82%及び 93.42%）（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.5.2 項参照）。

OCS 最適化期及び OCS 減量期における OCS の服薬遵守率は高く、投与群間で同様であった。OCS 最適化期における OCS の服薬遵守率の平均値はテゼペルマブ群で 96.7%、プラセボ群で

96.9%であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.5.2 項参照）。OCS 減量期における OCS の服薬遵守率の平均値はテゼペルマブ群で 90.4%、プラセボ群で 92.6%であった。

2.7.4.1.3.3.5 NOZOMI 試験

NOZOMI 試験において、治験薬の投薬遵守率は高く、平均値及び中央値はそれぞれ 99.41%（SD：2.47）及び 100.00%（範囲：84.6%～100.0%）であった。57 例（87.7%）が予定された 13 回全ての投与を受け、全 65 例（100.0%）が 9 回以上テゼペルマブの投与を受けた。4 例（6.2%）が治験薬の投与を中止し、このうち 1 例（1.5%）は COVID-19 パンデミックの影響による投与中止であった。6 例が治験薬を休薬し、このうち 2 例は有害事象による休薬（各 1 例 1 回休薬）、4 例が COVID-19 パンデミックの影響による休薬（1 例が 1 回、2 例が連続して 2 回、1 例が連続して 4 回休薬）であった（第 5 部 3.5.2 項 NOZOMI 試験の治験総括報告書の 10.1 項、10.5.2 項、及び 12.1 項参照）。

2.7.4.1.3.4 前治療薬及び併用薬

2.7.4.1.3.4.1 主要安全性併合データ

主要安全性併合データにおける前治療薬及び併用薬の要約表は ISS（第 5 部 3.5.3 項）を参照のこと。概して、併用薬を使用した患者の割合は、併用可能薬及び併用禁止薬のいずれも、また、治験薬初回投与前、on-treatment 期、及び治験薬投与終了後のいずれも、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群間で同程度であった。併用薬使用の全体的なパターンはコントロール不良な重症喘息の患者集団で予想されたものと一貫していた。

治験薬投与開始前に、1,102 例（82.6%）が使用していた併用可能薬を 1 剤以上中止した（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.1.12.2 参照）。全体として比較的多く報告された中止した併用可能薬は、（全身性）グルココルチコイド（H02AB）（79.5%）、その他の全身用閉塞性気道障害用薬（R03DX）（23.9%）、及び副腎皮質ステロイド又は抗コリン薬を除くその他の薬と配合のアドレナリン作用薬（R03AK）（20.8%）であった。生物学的製剤はその他の全身用閉塞性気道障害用薬（R03DX）に分類され、ベンラリズマブ（9.7%）、オマリズマブ（6.1%）、メポリズマブ（4.3%）、デュピルマブ（3.8%）、reslizumab（2.5%）、及び tralokinumab（2.5%）が含まれた（NAVIGATOR 試験のデータによる）。これらの生物学的製剤は、本治験への組入れ前に参加した他剤の喘息を対象としたプラセボ対照の盲検試験の一環として使用された可能性がある。したがって、これらの患者では、本治験参加前に参加した他剤の試験において、報告された生物学的製剤の実薬を投与されていない可能性がある。

治験薬投与開始前に、27 例（2.0%）が使用していた併用禁止薬を 1 剤以上中止した（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.1.11.2 参照）。全体として比較的多く報告された中止した併用禁止薬は、抗コリン薬（R03BB）（0.5%）、（全身性）グルココルチコイド（H02AB）（0.4%）、及びその他の全身用閉塞性気道障害用薬（R03DX）（0.4%）であった。

On-treatment 期に、1,334 例（100.0%）が併用可能薬を 1 剤以上使用した（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.1.12.1 参照）。比較的多く報告された喘息以外の疾患に対する併用可能薬（全体集団の 20%以上）は、選択的 β_2アドレナリン受容体作動薬（R03AC）（91.5%）、副腎皮質ステロイド又は抗コリン薬を除くその他の薬と配合のアドレナリン作用薬（R03AK）（76.8%）、（全身性）グルココルチコイド（H02AB）（49.9%）、グルココルチコイド（R03BA）（34.3%）、LTRA（R03DC）（38.2%）、副腎皮質ステロイド（R01AD）（33.4%）、抗コリン薬（R03BB）（24.8%）、アニリド（N02BE）（23.9%）、その他の全身用抗ヒスタミン薬（R06AX）（23.5%）、及びプロトンポンプ阻害薬（A02BC）（22.7%）であった。

On-treatment 期に、278 例（20.8%）が併用禁止薬を 1 剤以上使用した（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.1.11.1 参照）。On-treatment 期に比較的多く報告された併用禁止薬（全体集団の 2%以上）

は、（全身性）グルココルチコイド（H02AB）（11.8%）、抗コリン薬（R03BB）（2.6%）、及び選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬（R03AC）（2.2%）であった。

治験薬投与終了後に、184 例（13.8%）が併用可能薬を 1 剤以上使用した（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.1.12.3 参照）。なお、治験薬投与終了後の併用薬とは、この期間中に新たに使用を開始した薬剤と定義した。NAVIGATOR 試験では患者の大多数が長期投与継続試験に組み入れられたため（2.7.4.1.2.1.1 項参照）、主要安全性併合データにおける治験薬投与終了後の併用薬の要約では NAVIGATOR 試験からの患者がかなり少ないことに注意が必要である。

治験薬投与終了後に、比較的多く報告された併用可能薬（全体集団の 2%以上）は（全身性）グルココルチコイド（H02AB）（7.7%）、アニリド（N02BE）（2.1%）、及びマクロライド（J01FA）（2.1%）であった。

治験薬投与終了後に、8 例（0.6%）が併用禁止薬を 1 剤以上使用した（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.1.11.3 参照）。最も多く報告された治験薬投与終了後の併用禁止薬はベンラリズマブ（0.3%）であった。ベンラリズマブは治験薬投与終了後期間中に 4 例に投与され、全て NAVIGATOR 試験でプラセボの投与を受けた患者であった。

主要安全性併合データにおける患者ごとの喘息維持療法薬の詳細は 2.7.4.1.3.2.1 項を参照のこと。

2.7.4.1.3.4.2 青年期患者（NAVIGATOR 試験）

NAVIGATOR 試験の青年期患者における前治療薬及び併用薬の要約表は作成していない。

2.7.4.1.3.4.3 曝露併合データ

曝露併合データにおける前治療薬及び併用薬の使用は概ね重症喘息の患者集団で予測されたものであった。

曝露併合データにおける前治療薬及び併用薬の使用に関するデータの要約は ISS（第 5 部 3.5.3 項）を参照のこと。治験薬の初回投与前の禁止された治療及び許容された治療の使用についてはそれぞれ表 2.1.12.2 及び表 2.1.13.2、on-treatment 期の禁止された治療及び許容された治療の使用についてはそれぞれ表 2.1.12.1 及び表 2.1.13.1、治験薬投与終了後期間中の禁止された治療及び許容された治療の使用についてはそれぞれ表 2.1.12.3 及び表 2.1.13.3 を参照のこと。

2.7.4.1.3.4.4 SOURCE 試験

治験薬投与開始前に、117 例（78.0%）が使用していた併用可能薬を 1 剤以上中止し、その割合はテゼペルマブ群が 82.4%、プラセボ群が 73.7%であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.5.1.1 項参照）。治験薬投与開始前にテゼペルマブ群及びプラセボ群で比較的多く報告された併用可能薬は、副腎皮質ステロイド又は抗コリン薬を除くその他の薬と配合のアドレナリン作用薬（R03AK）（それぞれ 32.4%及び 31.6%）、副腎皮質ステロイドとの 3 つの配合を含むアドレナリン作用薬と抗コリン薬との配合薬（R03AL）（それぞれ 10.8%及び 9.2%）、グルココルチコイド（R03BA）（それぞれ 16.2%及び 17.1%）、その他の全身用閉塞性気道障害用薬（R03DX）（それぞれ 50.0%及び 39.5%）、及び選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬（R03AC）（それぞれ 20.3%及び 18.4%）であった。

更に、3 例（2.0%）が Visit 1 前 4 カ月以内又は各薬剤の消失半減期 5 倍以内に生物学的製剤（その他の全身用閉塞性気道障害用薬［R03DX］に含まれる）の投与を受けており、これらの薬剤は治験薬投与開始前に中止された。しかしながら、これらの生物学的製剤は、本治験への組入れ前に参加した他剤の喘息を対象としたプラセボ対照の盲検試験の一環として使用された可能性がある。したがって、これらの患者では、本治験参加前に参加した他剤の試験において、報告された生物学的製剤の実薬を投与されていない可能性がある。

治験薬投与開始前に、5 例（3.3%）が使用していた併用禁止薬を中止した（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.5.1.1 項参照）。テゼペルマブ群及びプラセボ群のいずれも 3 例以上が使用していた分類はなかった。

On-treatment 期に、150 例全て（100.0%）が併用可能薬を 1 剤以上使用した（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.5.1.2 項参照）。比較的多く報告された全身性コルチコステロイド（吸入以外）を除く併用可能薬（全体集団の 20%以上）は、選択的 β_2 アドレナリン受容体作動薬（R03AC）（94.7%）、副腎皮質ステロイド又は抗コリン薬を除くその他の薬と配合のアドレナリン作用薬（R03AK）（94.0%）、抗コリン薬（R03BB）（50.0%）、LTRA（R03DC）（46.7%）、プロトンポンプ阻害薬（A02BC）（46.0%）、グルココルチコイド（R03BA）（34.7%)、副腎皮質ステロイド（R01AD）（31.3%）、キサンチン（R03DA）（24.0%）、並びにビタミン D 及び類似体（A11CC）（20.0%）であった。

On-treatment 期に、18 例（12.0%）が併用禁止薬を 1 剤以上使用した（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.5.1.2 項参照）。併用禁止薬を使用した患者は、テゼペルマブ群（74 例中 3 例［4.1%］）がプラセボ群（76 例中 15 例［19.7%］）と比較して少なかった。テゼペルマブ群及びプラセボ群で比較的多く報告された on-treatment 期に使用された併用禁止薬は、抗コリン薬（R03BB）（それぞれ 74 例中 1 例［1.4%］及び 76 例中 3 例［3.9%］）及びグルココルチコイド（R03BA）（それぞれ 74 例中 1 例［1.4%］及び 76 例中 5 例［6.6%］）であった。その他の併用禁止薬は各分類において全て 2 例以下で使用された。

治験薬投与終了後に新たな併用薬を使用した患者は少なく、投与群間で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 10.5.1.3 項参照）。7 例（4.7%）が治験薬投与終了後に新たに併用可能薬を使用し、テゼペルマブ群で 3 例（4.1%）、プラセボ群で 4 例（5.3%）であった。2 例が治験薬投与終了後に新たに併用禁止薬を使用し、いずれもテゼペルマブ群であった。

本試験における喘息維持治療薬使用の詳細は 2.7.4.1.3.2.4 項を参照のこと。

2.7.4.1.3.4.5 NOZOMI 試験

On-treatment 期において 65 例全て（100.0%）が併用可能薬（維持療法としての ICS を含む）を使用していた。最も多く使用されていた薬剤は解剖治療化学分類クラス別で副腎皮質ステロイド又は抗コリン薬を除くその他の薬と配合のアドレナリン作用薬であった（63 例［96.9%］）。追加的な長期喘息管理薬であるモンテルカスト（LTRA）の用法・用量に変更（傾眠の有害事象のために中断）のあった 1 例（1.5%）が、併用制限薬として記録された。併用禁止薬であるラニビズマブ（有害事象の網膜静脈閉塞の治療のため）が 1 例（1.5%）、プレドニゾロン（有害事象の顔面麻痺の治療のため）が 1 例（1.5%）、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（合併症である頚椎症の治療のため）が 1 例（1.5%）で使用され、重要な治験実施計画書からの逸脱として報告された。併用禁止薬であるプレドニゾロン（合併症である中耳真珠腫の治療のため 1 回のみ投与）が 1 例（1.5%）で使用され、治験実施計画書からの逸脱として報告された。投与 52 週目までに、5 例に喘息増悪のために全身性コルチコステロイドが投与され、投与期間の平均値（SD）は 7.4（0.5）日であった。この 5 例はいずれも試験期間を通じて維持療法としての OCS 投与は受けていなかった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

2.7.4.2.1.1.1 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、患者の大多数（1,334 例中 1,008 例［75.6%］）で on-treatment 期に 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）。

On-treatment 期のテゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群において死亡は認められなかったが、NAVIGATOR 試験の on-study 期にプラセボ群で 2 例が死亡（基本語：死亡、基本語：心不全の各 1 例）した。いずれも治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された。PATHWAY 試験の on-study 期にテゼペルマブ 70 mg Q4W 群で 1 例が死亡（基本語：脳血管発作）した（治験薬の最終投与 67 日後）。主要安全性併合データにはテゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群の有害事象のみを含めたため、テゼペルマブ 70 mg Q4W 群の死亡は主要安全性併合データには含まれていない（併合データの根拠の詳細は 2.7.4.1.1.4.2 項参照）。全ての死亡に関する詳細は 2.7.4.2.1.3 項及び表 16 を参照のこと。

On-treatment 期の重篤な有害事象の発現割合は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 8.6%及びプラセボ群で 13.0%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 33 例に認められ、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 13 例（2.0%）及びプラセボ群で 20 例（3.0%）であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.4.1 項及び 2.7.4.2.1.5.1 項を参照のこと。

テゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群において、on-treatment 期に認められた有害事象の大多数の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、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。詳細は 2.7.4.2.1.2.1 項を参照のこと。

概して、on-study 期の有害事象の結果は on-treatment 期の結果と同様であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.1.2［有害事象の分類］及び表 1.3.5.2［基本語別の有害事象及び治験薬との関連性］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）

AE category	Number (%) of subjects[a]	
	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 (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 1 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

用量設定試験（PATHWAY 試験）におけるテゼペルマブの用量別の有害事象の概要

テゼペルマブ 3 用量の各群及びプラセボ群において、それぞれ約 65%に 1 件以上の有害事象が認められた（表 9）。有害事象の発現割合は、テゼペルマブの各用量群及びプラセボ群において顕著な差異は認められなかった。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。

重篤な有害事象の発現割合は、テゼペルマブの各用量群及びプラセボ群で同程度であった。テゼペルマブ 70 mg Q4W 群の 1 例及びテゼペルマブ 210 mg Q4W 群の 1 例に、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が認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象はほとんど認められなかった。テゼペルマブ 70 mg Q4W 群の 1 例（被験者番号：[redacted]）が脳血管発作により死亡した。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（詳細は 2.7.4.2.1.3 項参照）。全体として、有害事象はテゼペルマブ各用量群及びプラセボ群間で概ね同様であった。

表 9　On-treatment 期におけるテゼペルマブの用量別の有害事象の要約（PATHWAY 試験、治験薬投与集団）

AE category	Number (%) of subjects[a]				
	Placebo N = 138	Teze 70 mg Q4W N = 138	Teze 210 mg Q4W N = 137	Teze 280 mg Q2W N = 137	Teze Total N = 412
≥ 1 TEAE	91 (65.9)	93 (67.4)	90 (65.7)	89 (65.0)	272 (66.0)
≥ 1 TEAE severe/life-threatening/fatal [b]	28 (20.3)	26 (18.8)	29 (21.2)	21 (15.3)	76 (18.4)
≥ 1 Investigational product-related TEAE [c]	11 (8.0)	14 (10.1)	14 (10.2)	12 (8.8)	40 (9.7)
AE with outcome of death	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
≥ 1 TESAE [d]	18 (13.0)	17 (12.3)	13 (9.5)	18 (13.1)	48 (11.7)
≥ 1 Investigational product-related TESAE [c, d]	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.5)
≥ 1 TEAE resulting in permanent discontinuation of investigational product	1 (0.7)	0	2 (1.5)	3 (2.2)	5 (1.2)

[a] Subjects were counted once for each category regardless of the number of events.

[b] Determination of severity was made by the investigator based upon medical judgement.

[c] Relatedness to IP was based on investigator's assessment.

[d] TESAE criteria include death, life-threatening, required inpatient hospitalisation, prolongation of existing hospitalisation, persistent or significant disability/incapacity, important medical event and/or congenital anomaly/birth defect in the offspring of the subject.

The 'as-treated' population was defined as all subjects who received any IP in this study.

AE, Adverse event; IP, Investigational product; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; N, number of subjects; TEAE, treatment-emergent adverse event; TESAE, treatment-emergent serious adverse event; Teze, tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 12.2.1-1

2.7.4.2.1.1.2 有害事象の概要：SOURCE 試験

SOURCE 試験の on-treatment 期における有害事象の要約を表 10 に示す。On-treatment 期の有害事象の発現割合はテゼペルマブ群で 71.6%及びプラセボ群で 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。詳細は 2.7.4.2.1.3 項を参照のこと。

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）（詳細は 2.7.4.2.1.4.2 項参照）。

治験薬の投与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）（詳細は 2.7.4.2.1.5.2 項参照）。

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は少なく、テゼペルマブ群及びプラセボ群で同程度であった（それぞれ 4.1%及び 5.3%）（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.30 参照）。

On-study 期の有害事象の結果は on-treatment 期の結果と同様であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.1 及び表 14.3.2.29 参照）。

表 10　On-treatment 期における有害事象の要約（SOURCE 試験、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects[a]	
	Teze 210 mg Q4W (N = 74)	Placebo (N = 76)
Any AE	53 (71.6)	65 (85.5)
Any AE with outcome = death	1 (1.4)	0 (0.0)
Any SAE (including events with outcome = death)	11 (14.9)	16 (21.1)
Any AE leading to discontinuation of IP	2 (2.7)	2 (2.6)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 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 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.2

2.7.4.2.1.1.3 有害事象の概要：NOZOMI 試験

NOZOMI 試験の on-treatment 期における有害事象の要約を表 11 に示す。

On-treatment 期において、39 例（60.0%）に 94 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（2.7.4.2.1.4.3 項参照）。死亡に至った有害事象は認められなかった。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。

On-treatment 期後に更に 3 例に 7 件の有害事象が認められ、on-study 期では、42 例（64.6%）に 101 件の有害事象が認められた。On-treatment 期における有害事象は、on-study 期と同様であった。

表 11　On-treatment 期における有害事象の要約（NOZOMI 試験、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of subjects [a] Teze 210 mg Q4W (N = 65)
Any AE	39 (60.0)
Any AE with outcome = death	0 (0.0)
Any SAE (including events with outcome = death)	4 (6.2)
Any AE leading to discontinuation of IP	1 (1.5)

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

Includes AEs 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 the treatment group; Q4W, every 4 weeks; SAE, serious adverse event; Teze, tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.2 項 NOZOMI 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.2

2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1　比較的よく見られる有害事象：主要安全性併合データ

器官別大分類別の比較的よく見られる有害事象

主要安全性併合データにおいて、最も有害事象の発現割合が高かった器官別大分類は、感染症および寄生虫症であった（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 55.5%及びプラセボ群 57.7%）（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.4.1 を参照）。

テゼペルマブ 210 mg Q4W 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その他の器官別大分類は、筋骨格系および結合組織障害（それぞれ 16.7%及び 14.1%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（それぞれ 14.1%及び 23.2%）、神経系障害（それぞれ 13.5%及び 13.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態（それぞれ 12.9%及び 12.0%）、胃腸障害（それぞれ 12.8%及び 13.0%）、及び傷害、中毒および処置合併症（それぞれ 10.7%及び 9.6%）であった。

呼吸器、胸郭および縦隔障害は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群（14.1%）と比較してプラセボ群（23.2%）で有害事象の発現割合が高かった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.4.1 参照）。これは、プラセボ群で喘息の有害事象（基本語）の発現割合が高かったことに起因すると考えられる（以下に記載する）。その他の個々の器官別大分類の全てにおいて、有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。

概して、on-study 期の器官別大分類別の有害事象のパターンは、on-treatment 期と比較して同様であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.4.2 参照）。

基本語別の比較的よく見られる有害事象

主要安全性併合データのいずれかの投与群において、on-treatment 期に 3%以上の発現割合であった有害事象を基本語別に表 12 へ示す。

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（7.4%及び 15.7%）であった。

テゼペルマブ 210 mg Q4W 群での発現割合がプラセボ群と比較して低かった上気道感染（それぞれ 9.3%及び 13.3%）、喘息（それぞれ 7.4%及び 15.7%）、及び副鼻腔炎（それぞれ 3.5%及び 6.3%）を除き、大多数の有害事象の発現割合は投与群間で概ね同程度であった。

On-study 期においても基本語別の比較的よく見られる有害事象のパターンは、on-treatment 期と比較して同様であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.3.2 参照）。

表 12　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）

Preferred term	Number (%) of subjects[a]	
	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)
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.

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 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

重症度別の比較的よく見られる有害事象

主要安全性併合データにおいて、重症度別の有害事象について併合データを用いた要約をしていない（2.7.4.1.1.9.1 項参照）。NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験それぞれのデータに基づくと、いずれの試験でも on-treatment 期に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あった。

NAVIGATOR 試験において、重度の有害事象の発現割合は、テゼペルマブ群及びプラセボ群のいずれも低かった（それぞれ 6.6%及び 11.1%）（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 12.2.3 項参照）。全体として、NAVIGATOR 試験における比較的よく見られる重度の有害事象（基本語）は喘息及び細菌性肺炎であり（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.51 参照）、on-treatment 期及び on-study 期での発現割合は同程度であった。

PATHWAY 試験の詳細は、以下の「重症度別及び治験薬との関連性別の有害事象を含むテゼペルマブの用量別の比較的よく見られる有害事象（PATHWAY）」及び表 9 を参照のこと。

治験薬との関連性別の比較的よく見られる有害事象

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患者数及び発現割合は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 60 例（9.0%）及びプラセボ群で 54 例（8.1%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.5.1 参照）。

テゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群のいずれかの投与群で発現が 3 例以上の、治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、頭痛（それぞれ 665 例中 9 例［1.4%］、669 例中 5 例［0.7%］）、注射部位紅斑（それぞれ 665 例中 8 例［1.2%］、669 例中 12 例［1.8%］）、疲労（それぞれ 665 例中 5 例［0.8%］、669 例中 4 例［0.6%］）、関節痛（それぞれ 665 例中 4 例［0.6%］、669 例中 1 例［0.1%］）、片頭痛（それぞれ 665 例中 3 例［0.5%］、669 例中 1 例［0.1%］）、及び上気道感染（それぞれ 665 例中 3 例［0.5%］、669 例中 0 例［0.0%］）であった。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その他の有害事象は、全て基本語別に 2 例以下で認められた。

On-study 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 210 mg Q4W 群及びプラセボ群で同様であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.5.2 参照）。

重症度別及び治験薬との関連性別の有害事象を含むテゼペルマブの用量別の比較的よく見られる有害事象（PATHWAY 試験）

器官別大分類別の比較的よく見られる有害事象（テゼペルマブ全用量群で発現割合 10%以上）は、感染症および寄生虫症、呼吸器、胸郭および縦隔障害、筋骨格系および結合組織障害、及び胃腸障害であり、テゼペルマブの各用量群及びプラセボ群の発現割合は同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 12.2.3.1-1 参照）。

基本語別では、比較的よく見られる有害事象（テゼペルマブ全用量群で発現割合 5%以上）は、喘息、鼻咽頭炎、気管支炎、及び頭痛であった。鼻咽頭炎、気管支炎、及び頭痛の発現割合はテゼペルマブの各用量群及びプラセボ群間で同程度であったが、テゼペルマブの各用量群と比較してプラセボ群で喘息の発現割合が予想どおり高かった（10%超の差）（表 13）。

表 13　基本語別の有害事象の要約（テゼペルマブ全用量群で発現割合 5%以上）（PATHWAY 試験、治験薬投与集団）

		Number (%) of subjects[a]			
Preferred Term	Placebo N = 138	Teze 70 mg Q4W N = 138	Teze 210 mg Q4W N = 137	Teze 280 mg Q2W N = 137	Teze Total N = 412
喘息[b]	50 (36.2)	35 (25.4)	27 (19.7)	38 (27.7)	100 (24.3)
鼻咽頭炎	16 (11.6)	19 (13.8)	19 (13.9)	15 (10.9)	53 (12.9)
気管支炎	7 (5.1)	8 (5.8)	5 (3.6)	9 (6.6)	22 (5.3)
頭痛	6 (4.3)	6 (4.3)	11 (8.0)	5 (3.6)	22 (5.3)

[a] Subjects were counted once for each preferred term regardless of the number of events.

[b] The preferred term of asthma（喘息） included all asthma events including protocol-defined asthma exacerbations.

MedDRA version 19.1. The 'as-treated' population was defined as all subjects who received any IP in this study.
IP, Investigational Product; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, number of subjects in treatment group; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.
Source：第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 12.2.3.1-2

PATHWAY 試験において、テゼペルマブの各用量群及びプラセボ群いずれも、有害事象の大多数の重症度は軽度又は中等度であった（表 9）。プラセボ群において生命を脅かす又は死亡に至った有害事象は認められなかった。テゼペルマブ 70 mg Q4W 群の 1 例（被験者番号：[redacted]）で肺炎及び好中球減少症の生命を脅かす有害事象を 2 件及び脳血管発作の死亡に至った有害事象、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群の 1 例（被験者番号：[redacted]）で遠隔転移を伴う膵癌の生命を脅かす有害事象、テゼペルマブ 280 mg Q2W 群の 1 例（被験者番号：[redacted]）でピーナッツによるアナフィラキシーショックの生命を脅かす有害事象が認められた。

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低く、テゼペルマブの各用量群（70 mg Q4W 群 14 例［10.1%］、210 mg Q4W 群 14 例［10.2%］、280 mg Q2W 群 12 例［8.8%］）及びプラセボ群（11 例［8.0%］）で概ね同程度であった（表 9）。テゼペルマブ全用量群で発現割合が 5%以上（器官別大分類別及び基本語別）の治験薬との関連性ありと判断された有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 12.2.3.3-1 参照）。基本語別の比較的よく見られる治験薬との関連性ありと判断された有害事象（各投与群 2 例以上）は、テゼペルマブ 70 mg Q4W 群では紅斑（2 例［1.4%］）及び喘息（2 例［1.4%］）、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群では味覚錯誤（2 例［1.5%］）、テゼペルマブ 280 mg Q2W 群ではウイルス性気道感染（2 例［1.5%］）であった。プラセボ群における比較的よく見られる治験薬との関連性ありと判断された有害事象（2 例以上）は喘息（2 例［1.4%］）、注射部位紅斑（2 例［1.4%］）、及びそう痒症（2 例［1.4%］）であった。

2.7.4.2.1.2.2 比較的よく見られる有害事象：SOURCE 試験

SOURCE 試験において、on-treatment 期に最も有害事象の発現割合が高かった器官別大分類は、感染症および寄生虫症（テゼペルマブ群 47.3%及びプラセボ群 56.6%）であった。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その他の器官別大分類は、筋骨格系および結合組織障害（14.9%及び 17.1%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（10.8%及び 26.3%）、胃腸障害（10.8%及び 7.9%）、一般・全身障害および投与部位の状態（8.1%及び 10.5%）、及び神経系障害（5.4%及び 15.8%）であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.17 参照）。全体として、on-study 期における器官別大分類別の有害事象は、on-treatment 期と概ね同様であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.7 参照）。

テゼペルマブ群及びプラセボ群のいずれかの投与群において、3%以上の発現割合であった on-treatment 期に認められた有害事象を基本語別に表 14 へ示す。On-treatment 期において、テゼペルマブ群で発現割合の高かった上位 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。

表 14　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（SOURCE 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Number (%) of subjects[a]	
	Teze 210 mg Q4W (N = 74)	Placebo (N = 76)
Subjects with any AE	53 (71.6)	65 (85.5)
上咽頭炎	11 (14.9)	19 (25.0)
上気道感染	9 (12.2)	7 (9.2)
喘息	7 (9.5)	13 (17.1)
細菌性気管支炎	6 (8.1)	7 (9.2)
気管支炎	4 (5.4)	3 (3.9)
口腔カンジダ症	4 (5.4)	4 (5.3)
転倒	3 (4.1)	1 (1.3)
頭痛	3 (4.1)	8 (10.5)
筋肉痛	3 (4.1)	1 (1.3)
高血圧	2 (2.7)	5 (6.6)
副鼻腔炎	1 (1.4)	5 (6.6)
白内障	0 (0.0)	3 (3.9)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	5 (6.6)
筋痙縮	0 (0.0)	3 (3.9)
鼻茸	0 (0.0)	4 (5.3)

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

Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than 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).

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 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.6

SOURCE 試験の on-treatment 期に認められた有害事象の大多数の重症度は、軽度又は中等度であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 12.2.3 項参照）。On-treatment 期における重度の有害事象の発現割合は、テゼペルマブ群 16.2%、プラセボ群 19.7%であった。On-treatment 期における最も発現割合の高かった重度の有害事象（基本語）は喘息であり、テゼペルマブ群で 3 例（4.1%）、プラセボ群で 8 例（10.5%）に認められた。その他の全ての重度の有害事象（基本語）は各投与群でそれぞれ 1 例に認められたが、明らかなパターンはなかった。

SOURCE 試験の on-treatment 期に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全体的に低く、テゼペルマブ群及びプラセボ群間で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 12.2.4 項参照）。治験薬との関連性ありと判断された有害事象はテゼペルマブ群の 3 例（4.1%）に 3 件（筋肉痛、紅斑、及び発熱が各 1 例）認められ、プラセボ群の 4 例（5.3%）に 10 件（頭痛、関節痛、アフタ性潰瘍、浮動性めまい、味覚不

全、疲労、注射部位紅斑、注射部位結節、注射部位そう痒感、及び視力障害が各 1 例）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有害事象は全て、各投与群でそれぞれ 1 例に認められた。

各投与群において on-study 期に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新たな有害事象は認められなかった。

On-study 期における有害事象の結果は、on-treatment 期と同様であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.5［比較的よく見られる基本語別有害事象］、表 14.3.2.47［重症度別の有害事象］、及び表 14.3.2.29［治験薬との関連性別の有害事象］参照）。

2.7.4.2.1.2.3 比較的よく見られる有害事象：NOZOMI 試験

On-treatment 期における比較的よく見られる基本語別の有害事象（発現割合が 3%超）を表 15 に示す。

On-treatment 期において、比較的よく見られる有害事象（基本語）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（各 3 例［4.6%］）であり、その他の有害事象は全て各 2 例（3.1%）以下であった。

器官別大分類別の比較的よく見られる有害事象は感染症および寄生虫症（28 例［43.1%］）、筋骨格系および結合組織障害（9 例［13.8%］）、及び傷害、中毒および処置合併症（6 例［9.2%］）であった（第 5 部 3.5.2 項 NOZOMI 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.17 参照）。

表 15 On-treatment 期において 3%超の発現割合であった基本語別有害事象（NOZOMI 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of subjects [a] Teze 210 mg Q4W (N = 65)
Subjects with any AE	39 (60.0)
上咽頭炎	13 (20.0)
咽頭炎	4 (6.2)
背部痛	3 (4.6)
帯状疱疹	3 (4.6)
上気道の炎症	3 (4.6)
気管支炎	2 (3.1)
胃腸炎	2 (3.1)
注射部位紅斑	2 (3.1)
不眠症	2 (3.1)
筋痙縮	2 (3.1)
口腔ヘルペス	2 (3.1)
そう痒症	2 (3.1)
鼻炎	2 (3.1)
肋骨骨折	2 (3.1)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab. Subjects with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Subjects with events in more than one preferred term were counted once in each of those preferred terms.

Includes AEs 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).
MedDRA Version 23.1.
AE, adverse event; IP, investigational product; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, number of subjects in the treatment group; Q4W, every 4 weeks; Teze, tezepelumab.
Source：第 5 部 3.5.2 項 NOZOMI 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.6

最も重い有害事象の重症度は、軽度 32 例（49.2%）、中等度 5 例（7.7%）、及び重度 2 例（3.1%）であった。中等度の有害事象は気管支炎、ウイルス性胃腸炎、インフルエンザ、肋骨骨折、傾眠、及び扁桃炎（各 1 例［1.5%］）であった。重度の有害事象は心房細動及び肺膿瘍が各 1 例（1.5%）であった（第 5 部 3.5.2 項 NOZOMI 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.45 参照）。

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は 2 例（3.1%）に認められた。いずれも軽度の注射部位紅斑で、それぞれ発現 2 日後及び 7 日後に無処置で消失した。

2.7.4.2.1.3 死亡

重症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 12 試験で、死亡はほとんど認められなかった。

臨床開発プログラムにおいて 4 例、そのうちテゼペルマブ群で 2 例及びプラセボ群で 2 例死亡が認められた（NOZOMI 試験における死亡例は認められなかった）。4 例全ての死亡について以下に要約を記載し、死亡と治験薬との関連性についての治験責任医師による評価を含め、試験での治療歴に関連するデータを表 16 に示す。4 例中 3 例が治験責任医師及び治験依頼者によって治験薬との関連性なしと判断され、残りの 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関連性なしと判断された。

- 主要安全性併合データにおいて、on-study 期にテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で死亡は認められなかった。プラセボ群で 2 例（0.3%）に死亡に至った有害事象が認められた（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.5.1.2）。2 例はいずれも NAVIGATOR 試験の患者であった。死亡に至った有害事象（基本語：死亡、基本語：心不全の各 1 例）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。
- PATHWAY 試験において、テゼペルマブ 70 mg Q4W 群で 1 例（0.3%）に死亡に至った有害事象が認められた（基本語：脳血管発作）。On-study 期における追跡調査期間中に報告された本事象は、治験薬最終投与 67 日後に発現した。患者は 74 歳の女性であり、本事象の 6 日前に重篤で生命を脅かす肺炎を発現したが、入院を拒否し、更なる情報は得られなかった。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。しかし、入手可能なデータに基づいて、治験依頼者は治験薬との関連性なしと判断した。
- SOURCE 試験において、on-treatment 期にテゼペルマブ群で死亡に至った有害事象が 1 例（1.4%）に認められた（基本語：心停止）。本患者の重要な既往歴は、狭心症、心房細動、冠動脈疾患、肺高血圧症、及び肥満であった。本事象より前に、本患者は、テゼペルマブの 4 回目の投与 16 日後に非致死性の重篤な有害事象である心不全（NYHA クラス III）のため入院し、その後退院した。テゼペルマブの 7 回目の投与 18 日後、致死性の重篤な有害事象である心停止が発現し、翌日（治験薬の最終投与 19 日後）死亡した（なお、治験総括報告書の安全性の叙述では本事象は事象発現時間の算出方法のために 18 日後に死亡と報告されている。表 16 の脚注を参照のこと）。主要な死因は多臓器機能不全症候群であった。本重篤な有害事象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。

これらの死亡に至った有害事象に関する評価によって、喘息治療におけるテゼペルマブの使用に対する懸念は生じていない。

これらの事象の叙述は NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 14.4 項（第 5 部 3.5.1 項）、PATHWAY 試験の治験総括報告書の 14.3.3 項（第 5 部 3.5.1 項）、及び SOURCE 試験の治験総括報告書の 14.4 項（第 5 部 3.5.1 項）に示す。

表 16　On-study 期における死亡に至った有害事象の重要な情報（安全性解析対象集団：NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、及び SOURCE 試験）

Subject ID	Sex	Age[a] (years)	Event term as reported by the investigator	Adverse event (MedDRA Preferred Term)	Time from first dose to AE (days)	Study Period	Time from last dose to death (days)	Time from first dose to death (days)	Received treatment for AE	Reasonable possibility AE causally related to IP[b]
Study: NAVIGATOR; Treatment: Placebo										
[redacted]	F	6[redacted]	Unknown cause of death	死亡	63	Follow-up	35	63	No	No
[redacted]	F	5[redacted]	Heart failure	心不全	145	Follow-up	61	145	No	No
Study: PATHWAY; Treatment: Tezepelumab 70 mg Q4W										
[redacted]	F	7[redacted]	Cerebrovascular accident	脳血管発作	404	Follow-up	67	404	No	Yes (No [c])
Study: SOURCE; Treatment: Tezepelumab 210 mg Q4W										
[redacted]	M	5[redacted]	Cardiac arrest	心停止	181	On-treatment	19	182	No	No

[a] Age at study entry

[b] As assessed by the investigator.

[c] As assessed by the Sponsor.

MedDRA version 23.1.

Includes adverse events with an onset date ≥ the first day of study treatment and ≤ (study completion or withdrawal date).

'Time from' variables are calculated as End date - Start date + 1 (Note that programmed safety narratives in the CSRs for NAVIGATOR and SOURCE calculate 'time from' variables as End date - start date). The on-treatment study period includes events with an onset date between the date of first dose of IP and minimum (date of last dosed of IP + 33 days, date of death, date of study withdrawal). The Follow-up period: starts the day after the on-treatment period.

AE, Adverse event; CSR, Clinical study report; F, Female; IP, Investigational Product; M, Male; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks.

Source：第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.3.3.3、第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の表 14.3.2_4、14.3.3.1 項及び第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.3.3 改変

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 その他の重篤な有害事象：主要安全性併合データ

重篤な有害事象

主要安全性併合データの on-treatment 期において、死亡に至った有害事象も含め 1,334 例中 144 例に重篤な有害事象が認められた（表 17）。

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 群で 8.6%、プラセボ群で 13.0%であった（表 17）。

テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で器官別大分類別の比較的よく見られる重篤な有害事象は呼吸器、胸郭および縦隔障害（15 例［2.3%］）及び感染症および寄生虫症（13 例［2.0%］）であった。器官別大分類別の重篤な有害事象の発現割合は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 15 例［2.3%］及びプラセボ群 49 例［7.3%］）を除いて投与群間で概ね同程度であった。呼吸器、胸郭および縦隔障害の発現割合の差は、主に重篤な有害事象（基本語）の喘息の発現割合に差があったことに起因すると考えられる。

いずれの投与群でも最も発現割合の高かった重篤な有害事象は喘息であり、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 15 例（2.3%）及びプラセボ群で 46 例（6.9%）に認められた（表 17）。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。蜂巣炎（3 例［0.4%］）を除き、プラセボ群で 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。

On-study 期の重篤な有害事象の発現割合は on-treatment 期と同様であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.4.1.2 を参照）。

全ての重篤な有害事象（死亡を除く）の、重篤な有害事象と治験薬との関連性についての治験責任医師による評価、試験中の治療歴に関するデータを含む重要な情報は第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.4.4 を参照のこと。

重篤な有害事象（死亡を除く）が認められた患者の叙述は第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 14.4 項及び PATHWAY 試験の治験総括報告書の 14.3.3 項に示す。

表 17　On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

	Teze 210 mg Q4W (N = 665)		Placebo (N = 669)	
System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
Subjects with any SAE	57 (8.6)	8.87	87 (13.0)	13.63
感染症および寄生虫症	13 (2.0)	2.02	15 (2.2)	2.35
細菌性肺炎	2 (0.3)	0.31	2 (0.3)	0.31
肛門膿瘍	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
乳房膿瘍	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
憩室炎	1 (0.2)	0.16	1 (0.1)	0.16
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0

表 17　On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

	Teze 210 mg Q4W (N = 665)		Placebo (N = 669)	
System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
耳帯状疱疹	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
インフルエンザ	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
骨髄炎	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
肺炎	1 (0.2)	0.16	2 (0.3)	0.31
ブドウ球菌感染	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
上気道感染	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
ウイルス感染	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
蜂巣炎	0 (0.0)	0	3 (0.4)	0.47
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
胃腸炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
下気道感染	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
細菌性下気道感染	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
肺膿瘍	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
クレブシエラ菌性肺炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
レンサ球菌性肺炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
敗血症性ショック	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
副鼻腔炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
歯膿瘍	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (1.1)	1.09	6 (0.9)	0.94
基底細胞癌	2 (0.3)	0.31	2 (0.3)	0.31
表皮内悪性黒色腫	2 (0.3)	0.31	0 (0.0)	0
前立腺癌	2 (0.3)	0.31	0 (0.0)	0
甲状腺の良性新生物	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
扁平上皮癌	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
大腸腺腫	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
子宮内膜癌	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
前立腺癌第 1 期	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
口腔内扁平上皮癌	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
免疫系障害	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0	4 (0.6)	0.63
コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16

表 17　On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

	Teze 210 mg Q4W (N = 665)		Placebo (N = 669)	
System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
痛風	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
１型糖尿病	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
２型糖尿病	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
神経系障害	5 (0.8)	0.78	5 (0.7)	0.78
頚腕症候群	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
ギラン・バレー症候群	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
片頭痛	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
脊髄症	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	0.16	1 (0.1)	0.16
肘部管症候群	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
出血性卒中	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
特発性全般てんかん	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
痙攣発作	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
眼障害	1 (0.2)	0.16	1 (0.1)	0.16
白内障	1 (0.2)	0.16	1 (0.1)	0.16
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
耳および迷路障害	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
心臓障害	5 (0.8)	0.78	2 (0.3)	0.31
うっ血性心不全	2 (0.3)	0.31	0 (0.0)	0
心不全	1 (0.2)	0.16	1 (0.1)	0.16
冠動脈疾患	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
冠動脈閉塞	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
心室性期外収縮	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
心房細動	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
血管障害	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
血栓症	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (2.3)	2.33	49 (7.3)	7.68
喘息	15 (2.3)	2.33	46 (6.9)	7.21
鼻出血	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
鼻茸	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
肺塞栓症	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
胃腸障害	4 (0.6)	0.62	5 (0.7)	0.78
大腸炎	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
憩室穿孔	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
胃閉塞	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0

表 17　On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

	Teze 210 mg Q4W (N = 665)		Placebo (N = 669)	
System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
直腸出血	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
臍ヘルニア	1 (0.2)	0.16	1 (0.1)	0.16
下腹部痛	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
虚血性大腸炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
急性膵炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
壊死性膵炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
肝胆道系障害	1 (0.2)	0.16	1 (0.1)	0.16
胆石症	1 (0.2)	0.16	1 (0.1)	0.16
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	0.16	1 (0.1)	0.16
接触皮膚炎	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
筋骨格系および結合組織障害	8 (1.2)	1.25	4 (0.6)	0.63
変形性関節症	2 (0.3)	0.31	2 (0.3)	0.31
骨嚢腫	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
椎間板突出	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
筋炎	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
横紋筋融解症	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
脊柱管狭窄症	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
筋壊死	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
多発性関節炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
腎および尿路障害	1 (0.2)	0.16	1 (0.1)	0.16
尿管結石症	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
急性腎障害	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
切迫流産	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
妊娠悪阻	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
卵巣嚢胞	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
肥大型心筋症	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.3)	0.31	1 (0.1)	0.16
非心臓性胸痛	2 (0.3)	0.31	1 (0.1)	0.16
臨床検査	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16

表 17　On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

	Teze 210 mg Q4W (N = 665)		Placebo (N = 669)	
System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
傷害、中毒および処置合併症	7 (1.1)	1.09	4 (0.6)	0.63
靭帯断裂	2 (0.3)	0.31	0 (0.0)	0
靭帯捻挫	2 (0.3)	0.31	0 (0.0)	0
軟骨損傷	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
股関節部骨折	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
瘢痕ヘルニア	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
橈骨骨折	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
尺骨骨折	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
頭部損傷	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
腰椎骨折	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
交通事故	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
皮膚裂傷	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
脛骨骨折	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16

[a] Number (%) of subjects with SAEs, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.

[b] Number of subjects with SAEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.

A subject can have one or more PTs reported under a given SOC. For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence will be presented ie, for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once. 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). The total duration of treatment across all subjects in Teze 210 mg Q4W group was 642.57 years and in Placebo group was 638.89 years. This is used as the time at risk in the event rate calculations, irrespective of whether subjects experienced the AE. Duration of exposure (days) = minimum (date of last dose of IP during period + 33 days; date of death; date of study withdrawal) - date of first dose of IP during period + 1. Asthma events are defined as events with a MedDRA Preferred Term of “Asthma（喘息）”.

MedDRA version 23.1

AE, adverse event; COVID-19, Coronavirus disease 2019; IP, Investigational Product; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, number of subjects in treatment group; Q4W, every 4 weeks; SAE, serious adverse event; Teze, tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.4.1.1

治験薬との関連性別重篤な有害事象

主要安全性併合データにおいて、重篤な有害事象の大多数（144 例中 133 例）が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（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.4.3.1 参照）。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低く、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群（0.9%［6 例］）及びプラセボ群（0.7%［5 例］）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.4.3.1 参照）。

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うち、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群の 2 例（0.3%）及びプラセボ群の 0 例（0.0%）に認められた喘息を除き、いずれかの投与群で発現が 2 例以上の重篤な有害事象は認められなかった。テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で認められた、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その他の重篤な有害事象は、表皮内悪性黒色腫（2.7.4.2.1.6.1 項参照）、ギラン・バレー症候群（2.7.4.2.1.6.1 項参照）、片頭痛、筋炎、及び上気道感染（各事象 1 例［2.0%］）であった。プラセボ群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篤な有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、肺膿瘍、筋壊死、多発性関節炎、及び痙攣発作（各事象 1 例［0.1%］）であった。

On-study 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追加の重篤な有害事象はなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.4.3.2 参照）。

全ての重篤な有害事象の詳細は第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.4.4 を参照のこと。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象

主要安全性併合データにおいて、18 例で治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象が認められ、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 6 例（0.9%）及びプラセボ群で 12 例（1.8%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.4.2 参照）。最も発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は喘息であり、プラセボ群で 3 例（0.4%）に認められ、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群では認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2 その他の重篤な有害事象：SOURCE 試験

SOURCE 試験における重篤な有害事象を器官別大分類別及び基本語別に表 18 に示す。

重篤な有害事象の発現割合はテゼペルマブ群で 14.9%、プラセボ群で 21.1%であった（表 18）。テゼペルマブ群で、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は認められなかった。プラセボ群では重篤な有害事象である頭痛の 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（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.4.3 参照）。

最も発現割合の高かった重篤な有害事象はいずれの投与群でも喘息であり、テゼペルマブ群で 2 例（2.7%）、プラセボ群で 8 例（10.5%）であった（表 18）。喘息を除いて、テゼペルマブ群で発現が 2 例以上の重篤な有害事象（基本語）は認められなかった。

On-study 期の重篤な有害事象の発現割合は on-treatment 期と同様であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.4.1 参照）。

重篤な有害事象により、4 例が治験薬の投与を中止し、テゼペルマブ群で 2 例（2.7%）（基本語：浸潤性乳癌及び急性腎障害）、プラセボ群で 2 例（2.6%）（基本語：頭痛及び関節炎）であった。詳細は 2.7.4.2.1.5.2 項を参照のこと。

重篤な有害事象が認められた（死亡に至った有害事象も含む）全ての患者の重要な情報は SOURCE 試験の治験総括報告書（第 5 部 3.5.1 項）の表 14.3.4.3 を、詳細な叙述は SOURCE 試験の治験総括報告書（第 5 部 3.5.1 項）の 14.4 項を参照のこと。

表 18　On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象（SOURCE 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class/Preferred Term	Number (%) of subjects[a]	
	Teze 210 mg Q4W (N = 74)	Placebo (N = 76)
Subjects with any AE	11 (14.9)	16 (21.1)

表 18　On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象（SOURCE 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class/Preferred Term	Number (%) of subjects[a]	
	Teze 210 mg Q4W (N = 74)	Placebo (N = 76)
感染症および寄生虫症	2 (2.7)	3 (3.9)
椎間板炎	1 (1.4)	0 (0.0)
肺炎	1 (1.4)	2 (2.6)
敗血症性ショック	1 (1.4)	0 (0.0)
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.4)	0 (0.0)
浸潤性乳癌	1 (1.4)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	2 (2.6)
頭痛	0 (0.0)	1 (1.3)
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.3)
心臓障害	2 (2.7)	0 (0.0)
心停止	1 (1.4)	0 (0.0)
心不全	1 (1.4)	0 (0.0)
上室性頻脈	1 (1.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.7)	10 (13.2)
喘息	2 (2.7)	8 (10.5)
気管支分泌物貯留	0 (0.0)	1 (1.3)
鼻茸	0 (0.0)	1 (1.3)
胃腸障害	1 (1.4)	0 (0.0)
鼡径ヘルニア	1 (1.4)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.3)
急性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4)	2 (2.6)
関節痛	1 (1.4)	0 (0.0)
関節炎	0 (0.0)	1 (1.3)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.3)
腎および尿路障害	1 (1.4)	0 (0.0)
急性腎障害	1 (1.4)	0 (0.0)
腎結石症	1 (1.4)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	2 (2.6)
瘢痕ヘルニア	1 (1.4)	0 (0.0)
交通事故	0 (0.0)	1 (1.3)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (1.3)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.

A subject can have one or more PTs reported under a given SOC. For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented ie, for a subject multiple occurrences of an AE is only counted once. 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).

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 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.4.2

2.7.4.2.1.4.3 その他の重篤な有害事象：NOZOMI 試験

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なしと判断された。

重篤な有害事象である肺膿瘍により、1 例（1.5%）が治験薬の投与中止に至った。重篤な有害事象である心房細動（1 例［1.5%］）は、試験終了時までに消失しなかった。

重篤な有害事象の叙述は第 5 部 3.5.2 項 NOZOMI 試験の治験総括報告書の 14.4.2 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象：主要安全性併合データ

器官別大分類別及び基本語別の治験薬の投与中止に至った有害事象

主要安全性併合データにおいて、1,334 例中 33 例に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた（表 19）。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 群で 13 例（2.0%）及びプラセボ群で 20 例（3.0%）であった。

テゼペルマブ 210 mg Q4W 群において、3 例以上で認められた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。プラセボ群において、3 例以上で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は喘息のみであり、4 例（0.6%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の要約は 2.7.4.2.1.4.1 項に示す。

全ての治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡を除く）の、有害事象と治験薬との関連性についての治験責任医師の評価、試験中の治療歴に関するデータを含む重要な情報は、第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.6.3 を参照のこと。

治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述は第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 14.4 項及び PATHWAY 試験の治験総括報告書の 14.3.3 項に示す。

表 19 器官別大分類別及び基本語別治験薬の投与中止に至った有害事象（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

	Teze 210 mg Q4W (N = 665)		Placebo (N = 669)	
System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
Subjects with any AE leading to discontinuation of investigational product	13 (2.0)	2.02	20 (3.0)	3.13
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16

表 19　器官別大分類別及び基本語別治験薬の投与中止に至った有害事象（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Teze 210 mg Q4W (N = 665)		Placebo (N = 669)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.6)	0.62	4 (0.6)	0.63
表皮内悪性黒色腫	2 (0.3)	0.31	0 (0.0)	0
基底細胞癌	1 (0.2)	0.16	2 (0.3)	0.31
前立腺癌	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
扁平上皮癌	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
前立腺癌第 1 期	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
口腔内扁平上皮癌	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
精神障害	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
うつ病	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
神経系障害	2 (0.3)	0.31	1 (0.1)	0.16
ギラン・バレー症候群	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
片頭痛	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
痙攣発作	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
心臓障害	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
心房細動	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
血管障害	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
血腫	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0	6 (0.9)	0.94
喘息	0 (0.0)	0	4 (0.6)	0.63
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0	2 (0.3)	0.31
胃腸障害	0 (0.0)	0	2 (0.3)	0.31
アレルギー性胃腸炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
虚血性大腸炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
肝胆道系障害	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
肝機能異常	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
皮膚および皮下組織障害	2 (0.3)	0.31	2 (0.3)	0.31
貨幣状湿疹	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
そう痒性皮疹	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
中毒性皮疹	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.3)	0.31	3 (0.4)	0.47
関節痛	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
筋炎	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0

表 19　器官別大分類別及び基本語別治験薬の投与中止に至った有害事象（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Teze 210 mg Q4W (N = 665)		Placebo (N = 669)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
尾骨痛	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
筋壊死	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
多発性関節炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	0.16	1 (0.1)	0.16
末梢性浮腫	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
異物感	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
臨床検査	2 (0.3)	0.31	1 (0.1)	0.16
肝酵素上昇	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
体重減少	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16

[a] Number (%) of subjects with AEs leading to discontinuation of IP, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.

[b] Number of subjects with AEs leading to discontinuation of IP, divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.

A subject can have one or more PTs reported under a given SOC. For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence will be presented ie, for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once. 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). The total duration of treatment across all subjects in Teze 210 mg Q4W group was 642.57 years and in Placebo group was 638.89 years. This is used as the time at risk in the event rate calculations, irrespective of whether subjects experienced the AE. Duration of exposure (days) = minimum (date of last dose of IP during period + 33 days; date of death; date of study withdrawal) - date of first dose of IP during period + 1. 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 1.6.1.1

治験薬の投与中止に至った有害事象－治験責任医師の判断による治験薬との関連性

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、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与群も低かった（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 6 例［0.9%］、プラセボ群 8 例［1.2%］、第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.6.2 参照）。

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、治験薬の投与中止に至った有害事象は、全て基本語別に 1 例で認められたのみであった（これらの事象の詳細は第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.6.3 参照）。

2.7.4.2.1.5.2 治験薬の投与中止に至った有害事象：SOURCE 試験

SOURCE 試験において、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群及びプラセボ群で同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.5.1 参照）。

治験薬の投与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%）（基本語：浸潤性乳癌及び急性腎障害）及びプラセボ群で 2 例（基本語：頭痛及び関節炎）であった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.5.1 参照）。これらの有害事象は全て重篤な有害事象と報告された。プラセボ群の頭痛 1 件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（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.5.2 参照）、治験依頼者は治験薬との関連性なしと評価した。

SOURCE 試験における治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の要約は 2.7.4.2.1.4.2 項に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた患者の重要な情報及び個々の叙述は第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.5.4 及び 14.4 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.5.3 治験薬の投与中止に至った有害事象：NOZOMI 試験

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。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別の有害事象の解析について、比較的よく見られる有害事象（2.7.4.2.1.2 項）、死亡（2.7.4.2.1.3 項）、その他の重篤な有害事象（2.7.4.2.1.4 項）、及び治験薬の投与中止に至った有害事象（2.7.4.2.1.5 項）は前項に示した。

本項では 2.7.4.1.1.5 項で規定した注目すべき有害事象について示す。注目すべき有害事象の検索ストラテジーは 2.7.4.1.1.9 項に要約した。注目すべき有害事象は重篤な有害事象の場合及び非重篤な有害事象の場合がある。

主要安全性併合データについては、注目すべき有害事象として重篤な感染、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、注射部位反応、及びギラン・バレー症候群を 2.7.4.2.1.6.1 項に示す。SOURCE 試験については、注目すべき有害事象として主要安全性併合データと同じ事象に副腎クリーゼを追加して 2.7.4.2.1.6.2 項に示す。NOZOMI 試験については、注目すべき有害事象として主要安全性併合データと同じ事象を 2.7.4.2.1.6.3 項に示す。

注目すべき有害事象は on-treatment 期のデータに焦点を当てて示す。

2.7.4.2.1.6.1 注目すべき有害事象：主要安全性併合データ

重篤な感染

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験のいずれにおいても器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる重篤な有害事象を評価しており、本項には、主要安全性併合データにおける器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる重篤な有害事象について示す。更に、NAVIGATOR 試験では器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる重篤な有害事象（重度感染のサブグループの 1 つ）を含めた全ての重度感染（定義は 2.7.4.1.1.5 項参照）について評価した。NAVIGATOR 試験における全ての重度感染の評価については、第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 12.2.5.1 項を参照のこと。

主要安全性併合データにおいて、器官別大分類が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全体的に低く、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群間で同程度であった。28 例で on-treatment 期に感染症および寄生虫症に含まれる重篤な有害事象が認められ（表 17）、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 13 例（2.0%）、プラセボ群で 15 例（2.2%）であった。

重篤な有害事象の蜂巣炎（プラセボ群 3 例［0.4%］、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群 0 例）を除いて、いずれの投与群も発現が 3 例以上の感染症および寄生虫症に含まれる重篤な有害事象（基本語）は認められず、重篤な有害事象の大多数は基本語別に 1 例で認められた。感染症および寄生虫症に含まれる重篤な有害事象のうち、上気道感染（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群）及び肺膿瘍（プラセボ群）の 2 件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（いずれも 1 例［0.2%］）（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.4.3.1 参照）。

非重篤な感染において、報告されたウイルス感染又は肺炎に一定のパターン又は傾向は認められなかった（アストラゼネカ社社内資料）。

表 20　On-treatment 期における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（基本語別）（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

	Teze 210 mg Q4W (N = 665)		Placebo (N = 669)	
System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
感染症および寄生虫症	13 (2.0)	2.02	15 (2.2)	2.35
細菌性肺炎	2 (0.3)	0.31	2 (0.3)	0.31
肛門膿瘍	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
乳房膿瘍	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
憩室炎	1 (0.2)	0.16	1 (0.1)	0.16
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
耳帯状疱疹	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
インフルエンザ	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
骨髄炎	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
肺炎	1 (0.2)	0.16	2 (0.3)	0.31
ブドウ球菌感染	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
上気道感染	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
ウイルス感染	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
蜂巣炎	0 (0.0)	0	3 (0.4)	0.47
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
胃腸炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
下気道感染	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
細菌性下気道感染	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
肺膿瘍	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
クレブシエラ菌性肺炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
レンサ球菌性肺炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16

表 20　On-treatment 期における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（基本語別）（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

	Teze 210 mg Q4W (N = 665)		Placebo (N = 669)	
System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
敗血症性ショック	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
副鼻腔炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
歯膿瘍	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16

[a] Number (%) of subjects with SAEs, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.

[b] Number of subjects with SAEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.

A subject can have one or more PTs reported under a given SOC. For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence will be presented ie, for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once. 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). The total duration of treatment across all subjects in Teze 210 mg Q4W group was 642.57 years and in Placebo group was 638.89 years. This is used as the time at risk in the event rate calculations, irrespective of whether subjects experienced the AE. Duration of exposure (days) = minimum (date of last dose of IP during period + 33 days; date of death; date of study withdrawal) - date of first dose of IP during period + 1. Asthma events are defined as events with a MedDRA Preferred Term of “Asthma（喘息）”.

MedDRA version 23.1

AE, adverse event; COVID-19, Coronavirus disease 2019; IP, Investigational Product; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, number of subjects in treatment group; Q4W, every 4 weeks; SAE, Serious adverse event; Teze, tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.4.1.1 改変

日和見感染

主要安全性併合データにおいて、日和見感染は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.7.5.1 参照）。

蠕虫感染

主要安全性併合データにおいて、蠕虫感染は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.7.3.1 参照）。

アナフィラキシー反応／重篤なアレルギー反応

主要安全性併合データにおいて、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又は重篤なアレルギー反応は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.7.1.1 参照）。

NAVIGATOR 試験において、アナフィラキシー反応の定義である 72 時間より後に、プラセボ群で 1 件の食物アレルギー（牛肉）に関連したアナフィラキシー反応が認められた。本患者は牛肉に対するアレルギーが既知であり、治験薬の 3 回目の投与 21 日後、牛肉摂取 10～15 分後に急性症状が発現した（詳細は第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 14.4 項の有害事象の叙述参照）。

過敏反応

主要安全性併合データにおいて、on-treatment 期の過敏症（狭域の SMQ）の発現割合は投与群間で同程度で、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 56 例（8.4%）及びプラセボ群で 58 例（8.7%）に認められた（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.7.8.1 参照）。各投与群で最も発現割合の高かった過敏反応はアレルギー性鼻炎で、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 18 例（2.7%）及びプラセボ群で 22 例（3.3%）であった。その他の過敏反応の大多数は器官別大分類が皮膚および皮下組織障害であり、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 32 例（4.8%）、プラセボ群で 30 例（4.5%）であった。

過敏反応の大多数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。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過敏反応はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 4 例（0.6%）（アレルギー性結膜炎、発疹、貨幣状湿疹、斑状丘疹状皮疹）、プラセボ群で 6 例（0.9%）（アレルギー性鼻炎、アレルギー性胃腸炎、発疹、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性そう痒症、斑状皮疹、中毒性皮疹）であった。

重篤な有害事象の過敏反応が、on-treatment 期に 3 例で認められた。テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 1 例（0.2%）、プラセボ群で 2 例（0.3%）に認められ、いずれも治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.7.7.3 参照）。NAVIGATOR 試験において、重篤な有害事象の過敏反応が 2 例に認められ、テゼペルマブ群で 1 例（基本語：接触皮膚炎）、プラセボ群で 1 例（基本語：アナフィラキシー反応、前述の「アナフィラキシー反応／重篤なアレルギー反応」にも記載）であった。PATHWAY 試験における重篤な有害事象の過敏反応は、プラセボ群で認められた（基本語：アトピー性皮膚炎）。これらの重篤な有害事象の叙述は第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 14.4 項及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の 14.3.3 項を参照のこと。

主要安全性併合データにおいて、免疫複合体疾患と確認された事象は認められなかった。

悪性腫瘍

主要安全性併合データにおいて、on-treatment 期で 11 例に悪性腫瘍が認められ、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 6 例（0.9%）、プラセボ群で 5 例（0.7%）であった（表 21）。

テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で認められた悪性腫瘍は、基底細胞癌が 2 例（0.3%）、表皮内悪性黒色腫が 2 例（0.3%）、前立腺癌が 2 例（0.3%）、及び扁平上皮癌が 1 例（0.2%）であった。表皮内悪性黒色腫の 2 例のうち、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、もう 1 例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。2 例はいずれも表皮内悪性黒色腫の既往歴を有していた（詳細は第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の付録 16.2.7.3 及び 14.4 項の叙述参照）。

プラセボ群で認められた悪性腫瘍は、基底細胞癌が 2 例（0.3%）、子宮内膜癌、前立腺癌第 1 期、及び口腔内扁平上皮癌が各 1 例（0.1%）であった。テゼペルマブ 210 mg Q4W 群の表皮内悪性黒色腫の 1 例（上述）を除き、全ての悪性腫瘍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。

On-study 期において、更に悪性腫瘍がテゼペルマブ 210 mg Q4W 群の 1 例（0.2%）で認められた。本事象は PATHWAY 試験で認められ、基本語が遠隔転移を伴う膵癌であり、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（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.7.2.4 参照）。On-treatment 期及び on-study 期で、その他の悪性腫瘍の発現割合に差はみられなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.7.2.1 及び表 1.7.2.2 参照）。

悪性腫瘍の叙述は第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 14.4 項及び第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の 14.3.3 項を参照のこと。

なお、NAVIGATOR 試験では、治験責任医師により報告された全ての悪性腫瘍は、SEAC によって評価された（2.7.4.1.1.7 項に記載のとおり）。

表 21　On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別悪性腫瘍（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Teze 210 mg Q4W (N = 665)		Placebo (N = 669)	
	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]	Number (%) of subjects[a]	Event rate (per 100 pt years)[b]
Subjects with any malignancy	6 (0.9)	0.93	5 (0.7)	0.78
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (0.9)	0.93	5 (0.7)	0.78
基底細胞癌	2 (0.3)	0.31	2 (0.3)	0.31
表皮内悪性黒色腫	2 (0.3)	0.31	0 (0.0)	0
前立腺癌	2 (0.3)	0.31	0 (0.0)	0
扁平上皮癌	1 (0.2)	0.16	0 (0.0)	0
子宮内膜癌	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
前立腺癌第 1 期	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16
口腔内扁平上皮癌	0 (0.0)	0	1 (0.1)	0.16

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.

[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.

A subject can have one or more PTs reported under a given SOC. For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence will be presented ie, for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once. 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).

The total duration of treatment across all subjects in Teze 210 mg Q4W = 642.57 years; in Placebo = 638.39 years. This is used as the time at risk in the event rate calculations, irrespective of whether subjects experienced the AE. Duration of exposure (days) = minimum (date of last dose of IP during period + 33 days; date of death; date of study withdrawal) - date of first dose of IP during period + 1.

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 1.7.2.1

注射部位反応

主要安全性併合データにおいて、46 例に注射部位反応が認められた。注射部位反応の発現割合はいずれの投与群も低く（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%］）（表 22）、注射部位間で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.7.4.5 参照）。

投与部位全体で最も発現割合の高かった注射部位反応の基本語は注射部位紅斑であり、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 1.2%及びプラセボ群で 1.8%に認められた（表 22）。

注射部位反応は非重篤かつ一過性であり、大多数の重症度が軽度であった（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 12.2.5.7 項及び PATHWAY 試験の治験総括報告書の 12.2.3.4 項参照）。

注射部位反応の大多数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、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 23 例（3.5%）及びプラセボ群で 20 例（3.0%）であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.7.4.3 参照）。基本語別及び注射回数別の注射部位反応の詳細は第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.7.4.6 を参照のこと。

表 22　On-treatment 期における全注射部位の基本語別注射部位反応（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

Injection site	Preferred Term	Number (%) of subjects [a]	
		Teze 210 mg Q4W (N = 665)	Placebo (N = 669)
All sites	**Subjects with any injection site reaction[a]**	25 (3.8)	21 (3.1)
	挫傷	0 (0.0)	1 (0.1)
	紅斑	1 (0.2)	1 (0.1)
	硬結	0 (0.0)	1 (0.1)
	注射部位内出血	2 (0.3)	0 (0.0)
	注射部位蜂巣炎	1 (0.2)	0 (0.0)
	注射部位紅斑	8 (1.2)	12 (1.8)
	注射部位血腫	1 (0.2)	2 (0.3)
	注射部位知覚低下	2 (0.3)	0 (0.0)
	注射部位硬結	0 (0.0)	1 (0.1)
	注射部位浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)
	注射部位疼痛	5 (0.8)	6 (0.9)
	注射部位そう痒感	1 (0.2)	1 (0.1)
	注射部位反応	1 (0.2)	1 (0.1)
	注射部位腫脹	6 (0.9)	1 (0.1)
	注射部位蕁麻疹	1 (0.2)	2 (0.3)
	注射部位熱感	1 (0.2)	1 (0.1)
	末梢腫脹	1 (0.2)	1 (0.1)
	そう痒症	0 (0.0)	2 (0.3)
	発疹	1 (0.2)	0 (0.0)
	皮膚腫瘤	0 (0.0)	1 (0.1)
	皮下血腫	0 (0.0)	1 (0.1)

[a] Number (%) of subjects with injection site AEs, sorted alphabetically by PT.
Subjects with multiple injection site reactions are counted once for each PT.
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).
MedDRA version 23.1.
AE, Adverse event; IP, Investigational Product; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, Number of subjects in treatment group; PT, Preferred term; Q4W, every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.
Source：第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.7.4.5 改変

ギラン・バレー症候群

主要安全性併合データにおいて、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群の 1 例（0.2%）でギラン・バレー症候群が認められた（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.7.6.1）。本事象は PATHWAY 試験で認めら

れ、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（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.7.6.3 参照）が、治験依頼者はギラン・バレー症候群の別の病因は先行したウイルス感染であると考えた。詳細な叙述は第 5 部 3.5.1 項 PATHWAY 試験の治験総括報告書の 14.3.3 項を参照のこと。

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。

2.7.4.2.1.6.2 注目すべき有害事象：SOURCE 試験

SOURCE 試験における注目すべき有害事象の要約を以下に示す。詳細は第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 12.2.5 項を参照のこと。

重篤な感染

本項では、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について示す。SOURCE 試験における全ての重度感染の評価については、第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 12.2.5.1 項を参照のこと。

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の発現割合は低く、テゼペルマブ群（2.7%）及びプラセボ群（3.9%）であった（表 23）。これらの事象で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は認められなかった。また、治験薬の投与中止若しくは試験中止に至った事象は認められず、全て回復又は消失した（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.4.3 参照）。

On-study 期に、器官別大分類の感染症および寄生虫症に含まれる追加の重篤な有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.4.1 参照）。

表 23 On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な感染（SOURCE 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class/Preferred Term	Number (%) of subjects[a]	
	Teze 210 mg Q4W (N = 74)	Placebo (N = 76)
感染症および寄生虫症	2 (2.7)	3 (3.9)
椎間板炎	1 (1.4)	0 (0.0)
肺炎	1 (1.4)	2 (2.6)
敗血症性ショック	1 (1.4)	0 (0.0)
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.3)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.

A subject can have one or more PTs reported under a given SOC. For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence is presented ie, for a subject multiple occurrences of an AE is only counted once. 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).

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 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.4.2 改変

日和見感染

本試験で日和見感染は認められなかった。

蠕虫感染

本試験で蠕虫感染は認められなかった。

アナフィラキシー反応／重篤なアレルギー反応

本試験でアナフィラキシー反応は認められなかった。

過敏反応

狭域の SMQ での過敏症において、重篤な有害事象は認められなかった。

本試験において免疫複合体疾患が確認された患者はいなかった。

悪性腫瘍

On-treatment 期に、テゼペルマブ群の 1 例で悪性腫瘍（基本語：浸潤性乳癌）が認められた。本事象は、治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断され、SEAC により悪性腫瘍と判断された。本事象の叙述は第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 14.4 項を参照のこと。On-study 期において、追加の悪性腫瘍は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.9 参照）。

注射部位反応

本試験において、注射部位反応はテゼペルマブ群に認められなかった。On-treatment 期に、プラセボ群で 1 例に 3 件の注射部位反応が認められた（基本語：注射部位紅斑、注射部位結節、注射部位そう痒感）（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.22 参照）。この 3 件の注目すべき有害事象は、11 回目の治験薬投与後（プラセボ）に認められた。

ギラン・バレー症候群

本試験において、ギラン・バレー症候群はみられなかった。

副腎クリーゼ

本試験では、副腎クリーゼ（基本語：急性副腎皮質機能不全）は認められなかった。

On-treatment 期において、3 例に副腎機能不全（基本語：副腎機能不全）が認められ、テゼペルマブ群で 2 例（2.7%）及びプラセボ群で 1 例（1.3%）であった。On-study 期において、追加の事象は認められなかった。

テゼペルマブ群の 2 例中 1 例は、OCS 減量期に OCS 1 日投与量を 1.25 mg に減量した際に発現した。本患者は、1 日投与量の倍の 2.5 mg の OCS 投与によって治療された。テゼペルマブ群の別の 1 例は、維持期間に OCS 1 日投与量 0 mg で発現した。本患者は、OCS 1 日投与量 2.5 mg の OCS 投与によって治療された。プラセボ群の 1 例は、OCS 減量期の最後で OCS 1 日投与量を 0 mg に減量した際に発現した。本患者は、ヒドロコルチゾンを開始用量 1 日 15 mg で治療された。

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事象はなく、全て非重篤と判断された（これらの事象の叙述は第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 14.4 項参照）。

2.7.4.2.1.6.3 注目すべき有害事象：NOZOMI 試験

NOZOMI 試験における注目すべき有害事象の要約を以下に示す。詳細は第 5 部 3.5.2 項 NOZOMI 試験の治験総括報告書の 12.2.2.4 項を参照のこと。

重篤な感染

重度感染が 9 例（13.8%）で認められ、口腔ヘルペス及び帯状疱疹が各 2 例（3.1%）、陰部単純ヘルペス、インフルエンザ、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。重度感染のうち 3 件（ウイルス性胃腸炎、肺膿瘍、及び扁桃炎）が重篤な有害事象であった。重篤な有害事

象の叙述は第 5 部 3.5.2 項 NOZOMI 試験の治験総括報告書 12.3.2 項を参照のこと。全ての重度感染の詳細な叙述は第 5 部 3.5.2 項 NOZOMI 試験の治験総括報告書 14.4.5 項を参照のこと。

日和見感染

本試験で日和見感染は認められなかった。

蠕虫感染

本試験で蠕虫感染は認められなかった。

アナフィラキシー反応／重篤なアレルギー反応

本試験でアナフィラキシー反応／重篤なアレルギー反応は認められなかった。

過敏反応

本試験で免疫複合体反応は認められなかった。重篤な有害事象の過敏症（狭域の SMQ）は認められなかった。

悪性腫瘍

本試験で悪性腫瘍は認められなかった。

注射部位反応

注射部位反応が 2 例（3.1%）で認められた。いずれも腹壁における軽度の注射部位紅斑で、それぞれ 2 日間及び 7 日間継続し、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。両患者は回復し、試験終了まで予定された 13 回全ての治験薬の投与を受けた。

ギラン・バレー症候群

本試験でギラン・バレー症候群は認められなかった。

2.7.4.2.1.7 判定イベント

第 III 相 NAVIGATOR 試験及び SOURCE 試験において、MACE 又は悪性腫瘍の可能性のある有害事象を SEAC が判定した（2.7.4.1.1.7 項参照）。

On-treatment 期において、NAVIGATOR 試験でテゼペルマブ群 5 例、プラセボ群 9 例に MACE 又は悪性腫瘍が認められ、SEAC で評価された。更に on-study 期にプラセボ群の 1 例で認められた事象が評価の対象となった。テゼペルマブ群で 1 例、プラセボ群で 5 例に認められ、それぞれ 2 件及び 6 件の有害事象が MACE 判定副委員会で評価された。いずれの投与群も、1 件が MACE と判定された（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の表 14.3.6.1 及び表 14.3.6.2 参照）。NAVIGATOR 試験において、それぞれの投与群で各 4 件の悪性腫瘍が報告され、主要安全性併合データに含まれた（2.7.4.2.1.6.1 項参照）。本試験における悪性腫瘍の詳細は第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 12.2.5.6 項を参照のこと。

SOURCE 試験において、テゼペルマブ群 2 例、プラセボ群 2 例に 1 件以上の有害事象が認められ、SEAC で評価された。このうち、1 例（テゼペルマブ群）（基本語：浸潤性乳癌）のみが悪性腫瘍判定副委員会で評価され、新たな悪性腫瘍と判定された（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の表 14.3.6.1 参照）。

2.7.4.2.1.8 青年期患者（NAVIGATOR 試験）における安全性情報の要約

本項では NAVIGATOR 試験の青年期患者の安全性データの概要を示す。詳細は第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 12.2.7.1 項を参照のこと。

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（2.7.4.1.2.2.2 項を参照）。青年期患者における患者の内訳、治験薬の投薬遵守状況、人口統計学

的特性及び患者特性、ベースラインの疾患特性並びに前治療薬及び併用薬はそれぞれ 2.7.4.1.2.1.2 項、2.7.4.1.3.3.2 項、2.7.4.1.3.1.2 項、2.7.4.1.3.2.2 項、及び 2.7.4.1.3.4.2 項に要約を示す。

On-treatment 期における青年期患者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。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。NAVIGATOR 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、全て喘息であった。いずれの投与群で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。

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、コントロール不良な重症喘息の成人患者と概ね同様であり、忍容性は良好であった。

主要安全性併合データの解析における年齢別サブグループの有害事象データは 2.7.4.5.1.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.9 PATH-HOME 試験の安全性情報の要約

PATH-HOME 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成人及び青年期患者（12～80 歳）にテゼペルマブを自宅で皮下投与した際の APFS 及び AI の機能性及び性能を評価する、多施設共同、24 週、無作為化、非盲検、並行群間比較、第 III 相試験であった。APFS を使用してテゼペルマブ 210 mg を皮下投与する群又は AI を使用してテゼペルマブ 210 mg を皮下投与する群のいずれかに、1:1 の比率で患者は無作為割付けされた。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可能とした。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。

PATH-HOME 試験の試験対象集団は、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験と同様、コントロール不良な重症喘息の成人及び青年期患者を代表するものとした。PATH-HOME 試験の選択基準は、中用量又は高用量 ICS 及び喘息長期管理薬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喘息（ACQ-6 が 1.5 点以上又は過去 1 年間に 1 回以上の喘息増悪歴）が記録されていることとした。

PATH-HOME 試験の主要目的及び副次的目的は、APFS 及び AI の機能性及び性能の評価、喘息コントロール指標のモニタリング（ACQ-6 のベースラインからの変化）並びに PK 及び免疫原性の評価であった。安全性の目的は、有害事象の評価によりテゼペルマブの安全性及び忍容性を評価することであった。

本試験の試験対象集団の要約及び安全性の結果を以下に示す。機能性及び性能、喘息コントロール、PK 及び免疫原性に関する結果の更なる要約は CTD の個々の試験の説明的記述（臨床的有効性 2.7.3.2.2.4 項）及び詳細は第 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 試験では、青年期患者 24 例を含む 216 例が無作為割付けされた。APFS（N = 111）又は AI（N = 105）のいずれかを使用して、全ての患者がテゼペルマブ 210 mg の投与を受けた。214 例が治験薬の投与を完了し、215 例が試験を完了した。年齢の平均値は APFS 群が

48.5 歳（範囲：12.0～78.0 歳）、AI 群が 45.8 歳（範囲：13.0～77.0 歳）であった。APFS 群に 13 例（11.7%）、AI 群に 11 例（10.5%）の青年期患者が含まれた。APFS 群及び AI 群のいずれも、試験対象集団の約半数が女性であり、大多数が白人、非ヒスパニック又は非ラテン系であった。BMI の範囲は APFS 群で 18.1～73.6 kg/m^2、AI 群で 16.6～49.2 kg/m^2 であった。APFS 群の 74.8%及び AI 群の 71.4%が体重過多又は肥満であった。全ての患者が選択基準に従って喘息長期管理薬として ICS の投与を受けており、気管支拡張薬投与前 FEV_1 の平均値は 2.255 L であった。

APFS 群の 52 例（46.8%）及び AI 群の 55 例（52.4%）で、試験中に有害事象が認められた。比較的よく見られる有害事象（3%超の発現割合の基本語）は、上咽頭炎（216 例中 20 例［9.3%］）、上気道感染（216 例中 12 例［5.6%］）、及び喘息（216 例中 10 例［4.6%］）であり、APFS 群及び AI 群の発現割合は同程度であった。On-treatment 期の重篤な有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低く、APFS 群で 3 例（2.7%）、AI 群で 3 例（2.9%）であった。最も多く認められた重篤な有害事象である喘息増悪が、AI 群で 3 例、APFS 群で 0 例に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。いずれの投与群も、治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。以下に記載するとおり、重篤な有害事象を認めた 1 例は治験薬の投与を中止した。

治験薬の投与中止に至った有害事象が、APFS 群の 2 例、AI 群 0 例に認められ、いずれも治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された。APFS 群の 1 例は、治験薬の初回投与 29 日後に四肢痛（治験責任医師による報告用語：右上肢痛）を発現した。本患者は回復し、有害事象は消失した。APFS 群の別の 1 例は、治験薬の初回投与 106 日後に重篤な有害事象である膵炎を発現した。本患者は 4 日後に退院し、回復して重篤な有害事象は消失した。

本試験で事前に規定した注目すべき有害事象の評価に基づく顕著な所見は認められなかった。On-treatment 期において、重度感染の発現割合は全体的に低く、APFS 群で 1 例（0.9%）3 件、AI 群で 3 例（2.9%）3 件が認められた。これらの患者は、有害事象に対する治療に抗ウイルス薬の経口投与又は抗生物質の IV 投与が含まれていた、若しくは感染に関する有害事象が重篤な有害事象と判断されたことから、重度感染の基準を満たしていた。試験中に重度感染は 7 例（3.2%）（APFS 群 3 例及び AI 群 4 例）に認められた。重度感染の発現に一定の傾向はみられなかった。APFS 群及び AI 群でアナフィラキシー反応は認められなかった。注射部位反応に関連する有害事象が認められた患者数は少なかった（APFS 群 0 例、AI 群 6 例［5.7%］）。注射部位反応の大多数が非重篤及び重症度は軽度又は中等度であり、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、一過性（1～2 日で回復）であり、テゼペルマブの投与に変更はなかった。注射部位反応又は重度感染以外の注目すべき有害事象の報告はなかった。

テゼペルマブの既知の薬力学作用と一致して、APFS 群及び AI 群のベースラインから治験薬投与終了時までの好酸球数の平均値は減少した。試験中の血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン又は診察所見の測定値及び経時的な変動で、その他の臨床的に意義のある傾向はみられなかった。Hy's Law の基準を満たす患者はいなかった。

試験中に機器の不具合に関連する有害事象は認められなかった。

要約すると、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、実施医療機関又は自宅でテゼペルマブ 210 mg Q4W を APFS 又は AI を使用して皮下投与した場合の忍容性は良好であった。テゼペルマブ 210 mg Q4W の皮下投与の安全性プロファイルは、V-S を使用したその他のテゼペルマブの臨床試験でみられた安全性プロファイルと一貫していた。

2.7.4.2.1.10 CASCADE 試験の安全性情報の要約

CASCADE 試験は、ICS 及び 1 剤以上の喘息長期管理薬を追加で使用しているコントロール不良な喘息の成人患者を対象とし、気道炎症に対するテゼペルマブの効果を評価するようデザインされた、作用機序を検討するための、28 週間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比

較、第 II 相試験であった。患者はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群又はプラセボ群に 1:1 の比率で無作為割付けされた。試験は 4 週間のスクリーニング／導入期間、28 週間の投与期間、及び 12 週間の追跡調査期間で実施した。PK 用血液及び気管支肺胞洗浄検体並びに ADA 及び中和抗体、バイオマーカー測定用血液検体は、無作為割付け時の治験薬投与前、投与 12 週目（PK 用のみ）、投与 28 週目（投与終了時）、及び追跡調査終了時に採取した。

CASCADE 試験の試験対象集団は、コントロール不良な中等症から重症喘息の成人患者を代表するものとした。選択基準は、中用量又は高用量 ICS で治療されている患者及び ACQ-6 が 1.5 点以上の患者と規定した。

CASCADE 試験の主要目的及び副次的目的は、炎症及び気道完全性に対するテゼペルマブの効果の評価であり、作用機序、有効性、PK、及び免疫原性の評価を含む複数の探索的評価項目についても検討した。安全性の目的は、有害事象、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、及び心電図データによって、テゼペルマブの安全性及び忍容性を評価することであった。

CASCADE 試験の試験対象集団の要約及び安全性の結果を以下に示す。その他の全ての目的に関連した更なる要約は CTD の個々の試験の説明的記述（臨床的有効性 2.7.3.2.2.5 項参照）を、詳細は第 5 部 3.4.2 項 CASCADE 試験の治験総括報告書を参照のこと。

CASCADE 試験では、116 例が無作為割付けされ、解析対象集団に含まれた。59 例がテゼペルマブ 210 mg Q4W 群、57 例がプラセボ群に無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた。112 例（テゼペルマブ群：56 例［94.9%］、プラセボ群：56 例［98.2%］）が治験薬の投与を完了し、114 例が試験を完了した。全体として、女性が 55.5%で、女性の割合はテゼペルマブ群（35 例［64.8%］）がプラセボ群（26 例［46.4%］）と比較して高かった。患者の大多数が白人（93.6%）で、ヒスパニック又はラテン系（0.0%）はいなかった。年齢の平均値は 50.0 歳（SD：13.4）、BMI の範囲は 18～43.6 kg/m^2 であった。全ての患者が選択基準に従って喘息長期管理薬として ICS の投与を受けていた。全体集団の気管支拡張薬投与前 FEV_1 の予測正常値に対する割合の平均値は 69.1%（SD：13.02）、絶対値の平均値は 2.28 L（SD：0.625）であった。

On-treatment 期における有害事象の発現割合はテゼペルマブ群（84.7%）及びプラセボ群（89.5%）で同程度であった。重篤な有害事象は、テゼペルマブ群では認められず（0%）、プラセボ群では 10.5%に認められた。死亡に至った有事事象は認められなかった。On-treatment 期に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（0%）、プラセボ群で 1 例（1.8%）認められた。テゼペルマブ群及びプラセボ群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（それぞれ 32.2%及び 31.6%）、処置後合併症（それぞれ 16.9%及び 19.3%）、頭痛（それぞれ 10.2%及び 14.0%）、及び口腔咽頭痛（それぞれ 10.2%及び 3.5%）であった。

注目すべき有害事象の発現割合は、テゼペルマブ群及びプラセボ群いずれも低かった。テゼペルマブ群及びプラセボ群において、重篤な有害事象の重度感染が 1 例（それぞれ 0 例及び 1 例）、日和見感染が 1 例（それぞれ 0 例及び 1 例）、重篤な有害事象の悪性腫瘍が 1 例（それぞれ 0 例及び 1 例）、及び注射部位反応が 9 例（それぞれ 7 例及び 2 例）認められた。その他の注目すべき有害事象（蠕虫感染、過敏反応、アナフィラキシー反応、又はギラン・バレー症候群）は認められなかった。

テゼペルマブの既知の薬力学的作用に基づいて予測された血中好酸球数及び血清総 IgE 値のベースラインからの低下を除き、CASCADE 試験において血液学的検査値又は血液生化学検査値、尿検査値に臨床的に意義のある所見はなく、バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

全体として、テゼペルマブ群及びプラセボ群の安全性の結果に意義のある差異はなく、作用機序の検討を目的とした試験におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W の安全性プロファイルはその他のテゼペルマブの臨床試験で認められた安全性プロファイルと一貫していた。

2.7.4.2.1.11　第 I 相試験の安全性情報の要約

完了した第 I 相 6 試験の安全性データを試験ごとに以下の項（2.7.4.2.1.11.1 項～2.7.4.2.1.11.6 項）で要約し、6 試験全てに基づいた包括的な要約も記載する（2.7.4.2.1.11.7 項）。これらの試験の安全性データの詳細は第 5 部の各治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.2.1.11.1　20070620 試験

0620 試験は、健康被験者（Part A）及び中等症から重症アトピー性皮膚炎患者（Part B）を対象としたテゼペルマブの安全性、忍容性、PK、及び薬力学を評価する、ヒト初回投与、単回投与用量漸増試験であった。

Part A では、健康被験者にテゼペルマブ 2.1、7、21、70、210、又は 420 mg を単回皮下投与、若しくは 210 又は 700 mg を単回 IV 投与し、テゼペルマブ皮下投与群（N = 36）の約 56%、プラセボ皮下投与群（N = 12）の約 67%に有害事象が認められた。IV 投与（テゼペルマブ 210 及び 700 mg 単回投与）では、テゼペルマブ IV 投与群（N = 12）及びプラセボ群（N = 4）の 75%に有害事象が認められた。全ての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。死亡又は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。健康被験者に最高用量 700 mg のテゼペルマブを IV 投与した場合の忍容性は良好で、安全性プロファイルは許容可能であることが確認された。Part B の安全性データは本申請には関連しない。要約については 0620 試験の治験総括報告書の概要及び個々の試験のまとめ 2.7.6 を参照のこと。

2.7.4.2.1.11.2　20080390 試験

0390 試験は健康被験者を対象として、テゼペルマブを反復皮下投与又は IV 投与（35、105、又は 210 mg を Q28D で 3 回皮下投与、210 mg を Q14D で 6 回皮下投与、210 mg を Q7D で 12 回皮下投与、又は 700 mg を Q28D で 3 回 IV 投与）した場合の安全性、忍容性、及び PK を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、用量漸増試験であった。

有害事象の発現割合は各投与群で同程度であった（全テゼペルマブ群［皮下投与群及び IV 投与群を統合］65%、プラセボ群 83%）。有害事象の大多数の重症度は軽度又は中等度で、テゼペルマブ群 37 例中 5 例（14%）、プラセボ群 12 例中 2 例（17%）に重度の有害事象が認められた。これらの事象のうち、生命を脅かす事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）は全テゼペルマブ群で 1 例（3%）に認められ、テゼペルマブ 210 mg Q7D を投与された患者であった。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度又は生命を脅かす有害事象は認められなかった。試験中に死亡に至った又は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。バイタルサイン及び心電図に明らかな変動は認められなかった。テゼペルマブの安全性データより、本試験の健康被験者に最高用量 700 mg のテゼペルマブを IV 投与した場合の忍容性は良好で、安全性プロファイルは許容可能であることが確認された。

2.7.4.2.1.11.3　D5180C00003 試験

0003 試験は、20～45 歳の日本人健康男性被験者を対象としてテゼペルマブ（35、105 及び 280 mg）を単回皮下投与した場合の安全性、忍容性、PK 及び免疫原性を評価する無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間比較、単回投与用量漸増試験であった。

4 件の有害事象が 24 例中 4 例（16.7%）に認められ、プラセボ群では 2 件の有害事象が 6 例中 2 例（33%）、テゼペルマブ 280 mg 皮下投与群では 2 件の有害事象が 6 例中 2 例（33%）で認められた。全ての有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、治験薬との関連性なしと判断され

た。死亡、重篤な有害事象、又は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。テゼペルマブ群において、バイタルサイン、臨床検査値、又は心電図に臨床的に意義のある変動は認められなかった。本試験対象集団において、最高用量 280 mg のテゼペルマブを単回皮下投与した場合の安全性及び忍容性プロファイルは許容可能なものであった。

2.7.4.2.1.11.4 D5180C00012 試験（PATH-BRIDGE 試験）

PATH-BRIDGE 試験は、315 例の健康成人被験者（18～65 歳）に 3 種の異なった剤形、すなわち V-S、APFS、又は AI を用いてテゼペルマブ 210 mg を単回皮下投与した場合の PK を評価する非盲検、無作為化、並行群間比較試験であった。

315 例が無作為割付けされ、V-S、APFS、又は AI のいずれかを用いて 3 注射部位（腹部、大腿部、又は上腕部）のうちの 1 部位にテゼペルマブ 210 mg の単回皮下投与を受けた。無作為割付け表は、体重によって 3 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）に分けて作成し、それぞれの体重区分内で剤形（V-S、APFS、又は AI）及び注射部位（腹部、大腿部、又は上腕部）の 9 通りの組み合わせに対して均等な比率で無作為割付けすることとした。剤形ごとに体重の 1 区分あたり 10 例以上を確保するため、各体重区分内で 1 剤形あたり 12 例以上を無作為割付けすることとした。

314 例中 178 例（56.7%）に少なくとも 1 件の有害事象が認められた。3 剤形群間の有害事象の発現割合は同程度で、V-S 群、APFS 群、及び AI 群でそれぞれ 57 例（55.3%）、61 例（58.1%）、及び 60 例（56.6%）であった。有害事象の大多数の重症度は軽度（377 件の有害事象中 318 件）で、被験者全体の 52.5%で報告された。治験薬の投与中止に至った有害事象及び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かった（0.3%）。重篤な有害事象は 2 件報告され、AI 群の同一被験者に認められたものであり、いずれの重篤な有害事象も重度で、足関節部骨折に関連したものであり、治験薬との関連性なしと判断された。

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、被験者全体で 15%、V-S 群、APFS 群、及び AI 群でそれぞれ 10.7%、18.1%、及び 16.0%であった。

注射部位反応の発現割合は低く、3 剤形群間で同程度であった。被験者全体で 7 例（2.2%）報告され、V-S 群、APFS 群、及び AI 群でそれぞれ 1 例（1.0%）、3 例（2.9%）、及び 3 例（2.8%）であった。

全般的に、MedDRA の器官別大分類及び基本語別の発現割合は 3 剤形群間で同様であった。全体として、最も発現割合の高かった有害事象は、基本語では上咽頭炎（被験者全体の 24.5%）で、V-S 群、APFS 群、及び AI 群でそれぞれ 30.1%、21.0%、及び 22.6%であり、最も発現割合の高かった治験薬との関連性ありと判断された有害事象も上咽頭炎で、被験者全体で 5.4%、V-S 群、APFS 群、及び AI 群でそれぞれ 4.9%、6.7%、及び 4.7%であった。

全体として、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査又はバイタルサインの結果に臨床的に意義のある傾向はみられず、3 剤形群間で臨床的に意義のある差異は認められなかった。

V-S、APFS、又は AI を用いて単回皮下投与した場合のテゼペルマブの安全性プロファイルは、健康被験者における他のテゼペルマブの試験で報告された安全性プロファイルと一貫していた。

2.7.4.2.1.11.5 20101183 試験

1183 試験は、軽症アトピー型喘息患者を対象として、テゼペルマブを反復投与した場合の安全性、忍容性、PK、及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、反復投与試験であった。本試験には、投与 1、29、57 日目にテゼペルマブ 700 mg を 3 回 IV 投与された軽症アトピー型喘息の成人患者 31 例におけるアレルゲンの吸入後の遅発型喘息反応の評価も含めた。

有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群でわずかに高く、それぞれ 80%及び 94%であった。プラセボ群の 1 例で認められた重度の靭帯断裂を除いて、全ての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。テゼペルマブ群の 1 例が有害事象（喘息）により治験薬の投与を中止した。本事象は、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。安全性臨床検査値にテゼペルマブの影響を示唆する傾向は認められなかった。テゼペルマブが投与された患者に、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意義のある変動は認められなかった。テゼペルマブの安全性データより、軽症アトピー型喘息患者に最高用量 700 mg のテゼペルマブを反復 IV 投与した場合の忍容性は良好で、安全性プロファイルは許容可能であることが確認された。

2.7.4.2.1.11.6 D5180C00002 試験

0002 試験は軽症から中等症喘息の青年期患者を対象に、テゼペルマブの PK を評価する非盲検、単回投与試験であった。軽症から中等症喘息の男女、12～17 歳の青年期患者にテゼペルマブ 140 mg を単回皮下投与した場合の安全性プロファイルは許容可能であることが確認された。21 例が組み入れられ、投与群 1（12～14 歳）が 11 例、投与群 2（15～17 歳）が 10 例であった。

各投与群で 4 例（投与群 1 で 36.4%及び投与群 2 で 40.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた。死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。全ての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。試験中に注射部位反応又は喘息の増悪を発現した患者は認められなかった。投与群 1 の 1 例（6 歳で喘息と診断された 14 歳の女性、45.0 kg）が軽度の発熱を発現し、治験薬との関連性ありと判断された。2 例以上の患者で認められた有害事象は上咽頭炎（投与群 1：2 例［18.2%］、投与群 2：1 例［10.0%］）及び気管支炎（投与群 1：2 例［18.2%］）であり、その他の有害事象はいずれも 1 例で認められた。比較的よく見られる有害事象の発現割合に投与群間で大きな差は認められなかった。血液学的検査値、血液生化学検査値、尿検査値に臨床的に意義のある所見は認められなかった。バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

全体として、本試験の安全性データより軽症から中等症喘息の青年期患者にテゼペルマブを投与した場合の忍容性は良好で、安全性プロファイルは許容可能であることが確認された。

2.7.4.2.1.11.7 第 I 相の安全性の結論

テゼペルマブを最高用量 700 mg 単回又は反復 IV 投与、最高用量 420 mg 単回皮下投与、及び最高用量 210 mg Q7D 反復皮下投与した第 I 相試験の被験者において、テゼペルマブの忍容性は良好であることが確認された。これらの試験において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はほとんどなく、有害事象の大多数の重症度は軽度又は中等度であった。

更に、PATH-BRIDGE 試験において、健康被験者に APFS 又は AI を用いて単回皮下投与した場合のテゼペルマブの安全性及び忍容性プロファイルは、V-S を用いてテゼペルマブを投与した場合と同様であり、更なる安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

第 II 及び第 III 相試験における、死亡に至った有害事象（治験薬投与前及び治験薬投与下）、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述は第 5 部の各治験総括報告書の付録に示す。

更に、NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、NOZOMI 試験、PATH-HOME 試験、及び CASCADE 試験における、注目すべき有害事象（注射部位反応を除く）の叙述は第 5 部の各治験総括報告書の付録に示す。

2.7.4.2.3 副作用

テゼペルマブの重症喘息患者を対象とした第 IIb 及び第 III 相試験（PATHWAY 試験及び NAVIGATOR 試験）からのデータ、その他の第 II 及び第 III 相試験からのデータ、テゼペルマブ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を、主要安全性併合データにおける発現割合の降順で表 24 に示す。

表 24 On-treatment 期における基本語別副作用（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

ADR / PT	Number (%) of subjects[a]	
	Tezepelumab 210 mg Q4W (N = 665)	Placebo (N = 669)
咽頭炎[b]	27 (4.1)	18 (2.7)
注射部位反応	25 (3.8)	21 (3.1)
関節痛	25 (3.8)	16 (2.4)
発疹[c]	10 (1.5)	8 (1.2)

[a] Number (%) of subjects with adverse drug reactions in the on-treatment period, sorted by decreasing frequency of PT/Group PT in subjects treated with tezepelumab.

[b] Pharyngitis ADR was defined by the following grouped PTs: pharyngitis（咽頭炎）, pharyngitis streptococcal（レンサ球菌性咽頭炎）, pharyngitis bacterial（細菌性咽頭炎）, and viral pharyngitis（ウイルス性咽頭炎）.

[c] Rash ADR was defined by the following grouped PTs: rash（発疹）, rash pruritic（そう痒性皮疹）, rash erythematous（紅斑性皮疹）, rash maculo papular（斑状丘疹状皮疹）, and rash macular（斑状皮疹）.

Subjects with multiple events in the same PT were counted only once in that PT. Subjects with events in more than 1 PT were counted once in each of those PTs. 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).
MedDRA version 23.1
ADR, Adverse drug reaction; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N, number of subjects in treatment group; PT, Preferred Term; Q4W, every 4 weeks.
Sources：関節痛（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.3.1）、注射部位反応（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.7.4.1）、咽頭炎及び発疹のグループ化基本語データは主要安全性併合データの安全性解析対象集団に基づいている（アストラゼネカ社社内資料）。

2.7.4.2.4 有害事象の結論

主要安全性併合データ（NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験併合データセット）、SOURCE 試験、及び NOZOMI 試験のデータの評価に基づいて、テゼペルマブ 210 mg Q4W のコントロール不良な重症喘息の患者及び OCS 依存性重症喘息の患者、及びコントロール不良な重症喘息の日本人患者における忍容性は良好であった。

コントロール不良な重症喘息患者（主要安全性併合データ）：

- On-treatment 期におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群の有害事象の発現割合は同程度であり、それぞれ 74.6%及び 76.5%であった。

- 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 群で 8.6%、プラセボ群で 13.0%であった。いずれの投与群においても喘息は最も多く認められた重篤な有害事象であり、発現割合はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群 2.3%、プラセボ群 6.9%であった。喘息を除いてテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で発現が 3 例以上の重篤な有害事象は認められなかった。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 群で 0.9%、プラセボ群で 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 群で 2.0%、プラセボ群で 3.0%であった。
- テゼペルマブ 210 mg Q4W 群において死亡は認められなかった。プラセボ群において 2 例（基本語：死亡、基本語：心不全の各 1 例）が死亡した。2 例とも NAVIGATOR 試験における on-study 期に認められたもので、いずれも治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された。
- テゼペルマブ 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あった。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有害事象の発現割合はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 9.0%、プラセボ群で 8.1%であった。
- テゼペルマブ 210 mg Q4W 群において発現割合の高かった上位 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。
- テゼペルマブ 210 mg Q4W 群の注目すべき有害事象の発現割合はプラセボ群の発現割合と概ね同程度であった。
  - 器官別大分類の感染症および寄生虫症の重篤な有害事象の発現割合はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 2.0%、プラセボ群で 2.2%であり、大多数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。
  - 治験薬との関連性ありと判断された日和見感染、蠕虫感染、アナフィラキシーは認められなかった。
  - 過敏反応（過敏症に対する狭域の SMQ）の発現割合はいずれの投与群でも同程度であり、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 56 例（8.4%）及びプラセボ群で 58 例（8.7%）であった。過敏症の大多数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。On-treatment 期に過敏反応に含まれる重篤な有害事象が 3 例認められた。そのうち、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群が 1 例（0.2%）（基本語：接触皮膚炎）、プラセボ群が 2 例（0.3%）（基本語：アナフィラキシー反応［治験薬投与 72 時間より後に発現］及び基本語：アトピー性皮膚炎が各 1 例）で、いずれも治験責任医師によって治験薬との関連性なしと判断された。
  - 悪性腫瘍は 11 例で認められ、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 6 例（0.9%）及びプラセボ群で 5 例（0.7%）であった。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表皮内悪性黒色腫が 1 件認められたが、本患者は既往歴を有していた。その他の悪性腫瘍で治験薬との関連性ありと判断された事象は認められなかった。
  - 注射部位反応は 46 例で認められ（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群でそれぞれ 25 例［3.8%］及び 21 例［3.1%］）、大多数の重症度は軽度であった。最も多く認められた基本語は注射部位紅斑であった。
  - PATHWAY 試験においてギラン・バレー症候群が 1 件報告された。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、治験依頼者は入手可能な情報に基づきギラン・バレー症候群の別の病因は先行したウイルス感染であると考

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。

OCS 依存性喘息患者（SOURCE 試験）：

- 有害事象の発現割合は、テゼペルマブ群で 71.6%及びプラセボ群で 85.5%であった。
- 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群で 14.9%及びプラセボ群で 21.1%であった。いずれの投与群においても喘息が最も多く認められた重篤な有害事象であり、発現割合はテゼペルマブ群で 2.7%、プラセボ群で 10.5%であった。喘息を除いてテゼペルマブ群で発現が 2 例以上の重篤な有害事象（基本語）は認められなかった。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重篤な有害事象は 0 例（0%）であったが、プラセボ群では 1 例（1.3%）に認められた。
- 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群で 2.7%、プラセボ群で 2.6%であった。
- On-treatment 期において、死亡に至った有害事象がテゼペルマブ群の肥満及び心血管疾患の既往歴を有する 1 例に認められた（基本語：心停止）。本事象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。プラセボ群で死亡に至った有害事象は認められなかった。
- On-treatment 期において、テゼペルマブ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あった。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有害事象の発現割合はテゼペルマブ群で 4.1%、プラセボ群で 5.3%であった。
- テゼペルマブ群において、On-treatment 期に発現割合の高かった上位 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。
- 注目すべき有害事象の発現割合はテゼペルマブ群及びプラセボ群で概ね同程度であった。注目すべき有害事象（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の結果と一貫していた。OCS の減量を評価する試験デザインであるため、副腎クリーゼについても注目すべき有害事象として評価したが、副腎クリーゼ（基本語：急性副腎皮質機能不全）の報告はなかった。

コントロール不良な重症喘息の日本人患者（NOZOMI 試験）

- On-treatment 期において、39 例（60.0%）に 94 件の有害事象が認められた。On-treatment 期に最も多く認められた有害事象（基本語）は上咽頭炎（13 例［20.0%］）であった。
- 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 1 例（1.5%）に認められた。
- 注目すべき有害事象の発現割合は以下のとおりであった。
  - 重度感染が 9 例（13.8%）で認められ、これらの事象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。重度感染のうち 3 件が重篤な有害事象であった。
  - 注射部位反応が 2 例（3.1%）で認められた。
  - 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。

NAVIGATOR 試験におけるテゼペルマブ及びプラセボを投与した 12～18 歳の青年期患者 82 例の安全性の評価に基づいて、青年期患者のテゼペルマブの有害事象プロファイルはコントロール不良な重症喘息の成人患者の結果と同様と考えられ、忍容性は良好であった。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%）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（発現割合が 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。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で同程度であった（それぞれ 1 例［2.4%］及び 2 例［4.9%］、いずれも喘息）。

PATH-HOME 試験において、コントロール不良な重症喘息の成人及び青年期患者に APFS 又は AI を使用して実施医療機関又は自宅でテゼペルマブ 210 mg Q4W を皮下投与した場合の忍容性は良好であった。テゼペルマブ 210 mg Q4W の皮下投与の安全性プロファイルはテゼペルマブを V-S を用いて投与した他の試験の安全性プロファイルと一貫していた。

第 I 相 6 試験において、テゼペルマブを最高用量 700 mg 単回又は反復 IV 投与、最高用量 420 mg 単回皮下投与及び最高用量 210 mg Q7D で反復皮下投与した場合の忍容性は良好であった。APFS 及び AI を使用して単回皮下投与した場合の安全性及び忍容性プロファイルは、テゼペルマブを V-S を用いて単回投与した場合の結果と同様であり、更なる安全性上の懸念は認められなかった。第 IIb 相 PATHWAY 試験において、テゼペルマブを最高用量 280 mg Q2W 投与した場合の忍容性は良好であった。

臨床試験プログラムを通して、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アナフィラキシー反応及び重篤なアレルギー反応は認められなかった。テゼペルマブ群において免疫複合体疾患、日和見感染及び蠕虫感染は認められなかった。

結論として、12 歳以上の青年期及び成人重症喘息患者において、テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与した場合の忍容性は良好であった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.1.1.8 項に示したとおり、試験間での臨床検査値のデータの併合は実施しなかった。安全性を評価するために、各治験総括報告書のデータに基づいて、重症喘息患者を対象とした第 III 及び第 IIb 相試験である NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験、OCS 依存性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験である SOURCE 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である NOZOMI 試験の関連データの概要を以下に示す（詳細は第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 12.4 項、PATHWAY 試験の治験総括報告書の 12.4 項、SOURCE 試験の治験総括報告書の 12.4 項及び第 5 部 3.5.2 項 NOZOMI 試験の治験総括報告書の 12.4 項参照）。PATH-HOME 試験、CASCADE 試験及び第 I 相試験の要約を 2.7.4.2.1.9 項、2.7.4.2.1.10 項及び 2.7.4.2.1.11 項に示す。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験において、血中好酸球数及び血清総 IgE 値はテゼペルマブ群ではプラセボ群と比較してベースラインから低下したが、これはテゼペルマブの既知の薬力学的作用と一貫していた（臨床薬理試験 2.7.2.3.5.2.1 項及び 2.7.2.3.5.2.3 項参照）。これらの変動を除き、テゼペルマブの投与により血液学的検査値及び血液生化学検査値に臨床的に意義のあるベースラインからの変動は認められなかった。IgA、IgG、又は IgM において明らかなベースラインからの変動は認められなかった。血液学的検査値及び血液生化学検査値に関連する有害事象（基本語）の発現割合は各試験のいずれの投与群も低く、投与群間で同様であった。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の各試験の評価の所見と一貫して、主要安全性併合データにおける血液学的検査値及び血液生化学検査値の異常に関連する有害事象（基本語）の発現割合はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群で低く、投与群間で同様であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.4.1［on-treatment］及び表 1.3.4.2［on-study］参照）。

SOURCE 試験の臨床検査値の評価は、上述した NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の評価の所見と一貫していた。SOURCE 試験において、予測された血中好酸球数及び血清総 IgE 値の変動以外で、テゼペルマブ投与により血液学的検査値及び血液生化学検査値に臨床的に意義のあるベースラインからの変動は認められなかった。IgA 又は IgM において、明らかなベースラインからの変動は認められなかった。IgG において、わずかにベースラインから増加が認められたが、臨床的に意義のある増加ではなかった。血液学的検査値及び血液生化学検査値の異常に関連する有害事象（基本語）の発現割合はいずれの投与群も低く、投与群間で同様であった。

NOZOMI 試験において、予測された血中好酸球数の変動以外で、テゼペルマブの投与により血液学的検査値及び血液生化学検査値に臨床的に意義のある変動は認められず、NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の結果と同様の所見がみられた。血液学的検査値及び血液生化学検査値に関連する有害事象（基本語）の発現割合は低かった。

完了したテゼペルマブの臨床試験全て（NOZOMI 試験を含む）において、Hy’s Law に該当する可能性がある事例は認められなかった。

第 II 及び第 III 相試験のいずれの臨床試験においても、尿検査値の経時変化に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.1.1.8 項に示したとおり、試験間でのバイタルサイン、心電図及び診察所見／その他の観察事項の併合は実施しなかった。安全性を評価するために、各治験総括報告書のデータに基づいて、重症喘息患者を対象とした第 III 及び第 IIb 相試験である NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験、OCS 依存性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験である SOURCE 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である NOZOMI 試験の関連データの概要を以下に示す（詳細は第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 12.5 項、PATHWAY 試験の治験総括報告書の 12.5 項、SOURCE 試験の治験総括報告書の 12.5 項及び第 5 部 3.5.2 項 NOZOMI 試験の治験総括報告書の 12.5 項参照）。PATH-HOME 試験、CASCADE 試験及び第 I 相試験の要約をそれぞれ 2.7.4.2.1.9 項、2.7.4.2.1.10 項及び 2.7.4.2.1.11 項に示す。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の各試験において、テゼペルマブ群及びプラセボ群間でバイタルサイン及び心電図の経時変化に、臨床的に意義のある差異は認められなかった。バイタルサインの異常に関連した有害事象（基本語）の発現割合は低く、いずれの試験でも投与群間で同程度であった。心電図の異常に関連した有害事象（基本語）の発現割合は低く、いずれの試験でも投与群間で同程度であった。

NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の各試験の評価と一貫して、主要安全性併合データにおけるバイタルサイン及び心電図の異常に関連する有害事象（基本語）の発現割合は低く、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群及びプラセボ群間で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.4.1［on-treatment］及び表 1.3.4.2［on-study］参照）。

SOURCE 試験の心電図及びバイタルサインデータは上述した NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の評価の所見と一貫していた。SOURCE 試験において、テゼペルマブの投与によるバイタルサイン及び心電図の経時変化に臨床的に意義のある変動は認められなかった。バイタルサインの異常に関連する有害事象（基本語）の発現割合は低く、テゼペルマブ群及びプラセ

ボ群間で同程度であった。心電図の異常に関連する有害事象（基本語）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であった。

NOZOMI 試験において、投与 24 週時点でデジタル心電図値の臨床的に意義のある異常が 1 例（1.5%）で認められ、重篤な有害事象の心房細動が発現した。本患者は心房細動の治療のために投与されたベプリジル塩酸塩水和物により軽度の薬物性肝障害も発現したが、ベプリジル塩酸塩水和物の投与中止により回復した。更に、on-study 期に QTcF のベースラインから 30 ms を超える延長が 1 例（1.5%）に認められた。QTcF がベースラインから 30 ms を超えて延長し、450 ms を超えた患者は認められなかった。バイタルサイン、体重、BMI、又はデジタル心電図パラメータにその他の注目すべき傾向又は臨床的に意義のある変動は認められなかった。

テゼペルマブのように分子サイズが大きく、標的に対する特異性が高いモノクローナル抗体は、イオンチャネルと相互作用する可能性がかなり低いため、綿密な QT/QTc 試験は一般的に必要とされていない。ICH E14 Questions and Answers（CHMP 2016）のガイダンスに従い、非臨床試験で関連する所見（2.7.4.1.1.6 項を参照）、作用機序による根拠、及び臨床試験の限定された心電図／有害事象で関連する所見が認められなかった（上述）ことから、綿密な QT/QTc 臨床試験は正式にはテゼペルマブでは実施されなかった。

NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、及び SOURCE 試験では、診察所見の結果においてベースラインから治験薬投与終了後の最後の評価時点までに異常所見は認められず、各試験でテゼペルマブ群及びプラセボ群間に診察所見の変動に顕著な差異は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

主要安全性併合データにおける臨床的な内因性要因のサブグループ別の有害事象データを以下の項に示す。サブグループ解析は on-treatment 期に報告された有害事象に基づいている。

内因性要因のサブグループとして解析した、ベースラインの好酸球数、年齢、性別、人種、BMI 及びベースラインのアレルギーの状態（通年性吸入アレルゲン特異的 IgE により特定）別に、有害事象及び重篤な有害事象のフォレストプロットをそれぞれ図 1 及び図 2 に示す。これらの内因性要因のサブグループ別の治験薬の投与中止に至った有害事象のフォレストプロットは第 5 部 3.5.3 項 ISS の図 1.3.1 を参照のこと。

フォレストプロットでは、内因性要因のサブグループ別に有害事象の発現割合の差（テゼペルマブ群対プラセボ群）を示す。これらの図において、差が負の場合、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で有害事象の発現割合が低いことを示し、これを X 軸の上に「favors treatment」と示している。差が正の場合、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で有害事象の発現割合が高いことを示し、これを X 軸の上で「favors placebo」と示している。左右に伸びた線は 95% CI の下限と上限を示している。95% CI は、試験ごとに層別した Miettinen 及び Nurminen のスコア法に基づいている。一部のサブグループでは患者数が少なく、また、一部のサブグループで有害事象を発現した患者数が少ないことから、これらのデータの解釈には注意が必要である。

全体として、テゼペルマブの安全性プロファイルは、評価した内因性要因別の全てのサブグループで同様であった。テゼペルマブを最長 1 年間投与した場合の内因性要因に基づいたサブグループの有害事象の頻度及びパターンにおいて、臨床的に意義のある差異はみられなかった。

ベースラインの好酸球数、アレルギーの状態、年齢、性別、人種及び BMI に基づいたサブグループにおける、テゼペルマブの安全性プロファイルは以下の項（2.7.4.5.1.1 項～2.7.4.5.1.6 項）でフォレストプロット及び有害事象の要約表を用いて示す。

更に、母集団 PK データに基づいた要約を肝機能及び腎機能のテゼペルマブの PK に対する影響についても示す（2.7.4.5.1.7 項及び 2.7.4.5.1.8 項）。

図 1　On-treatment 期におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はプラセボを投与した場合の有害事象の発現割合の内因性要因のサブグループ別フォレストプロット（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

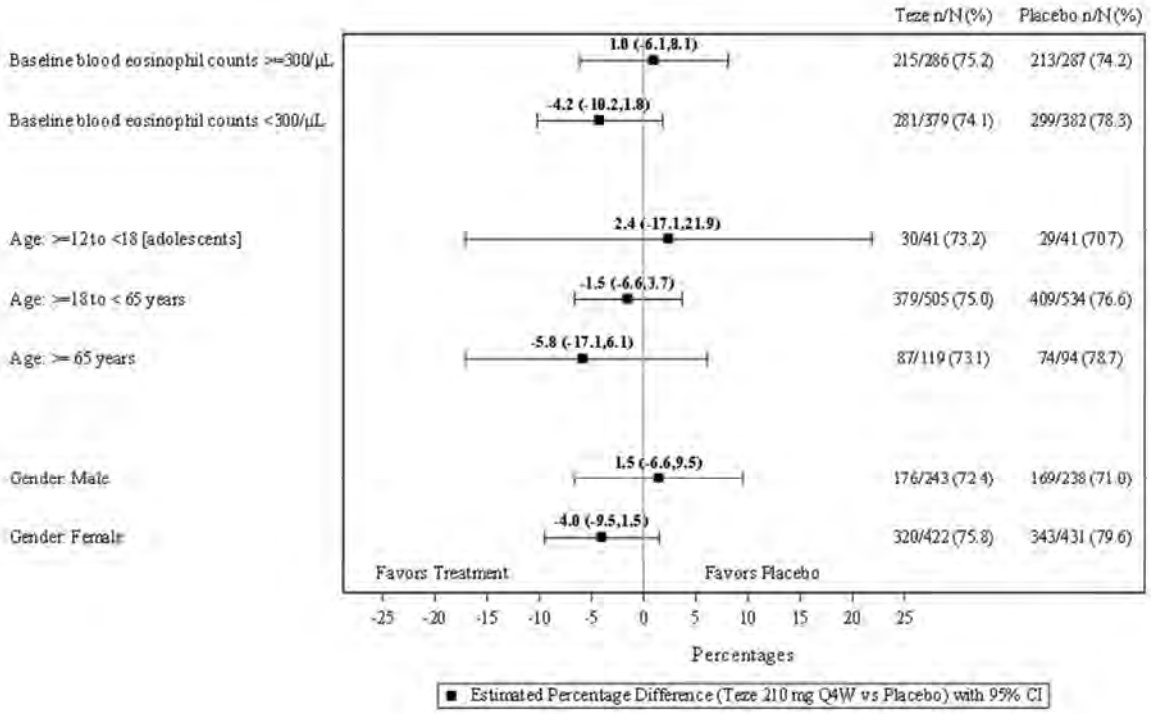
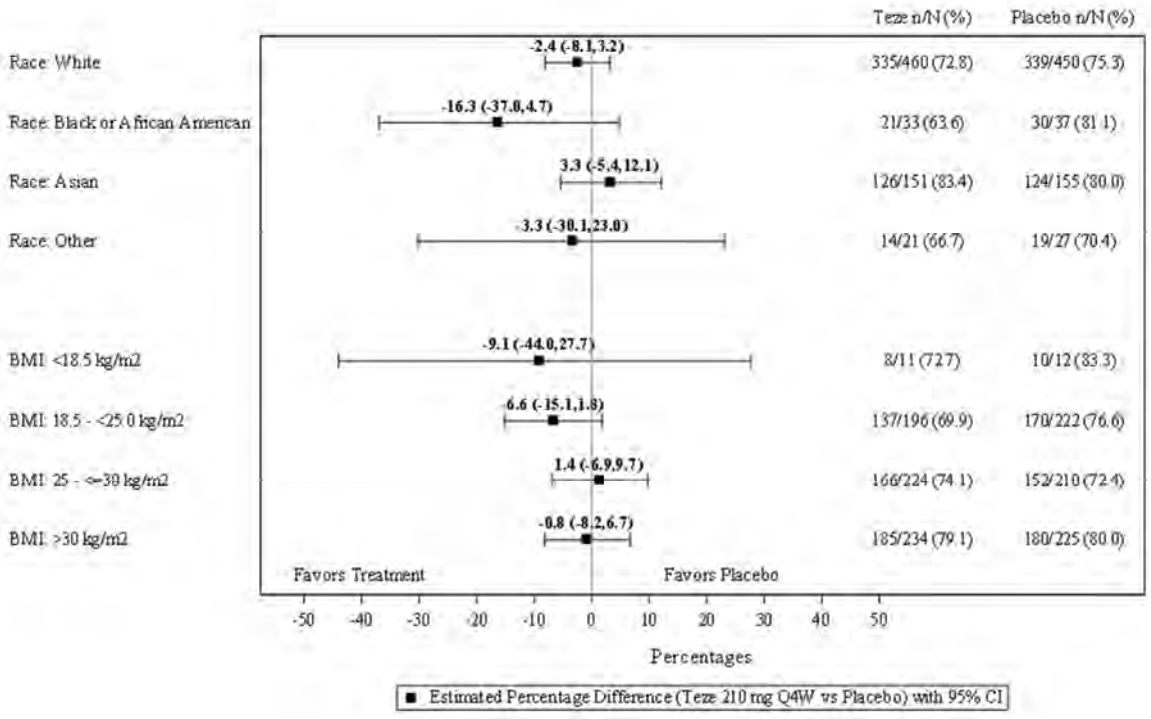
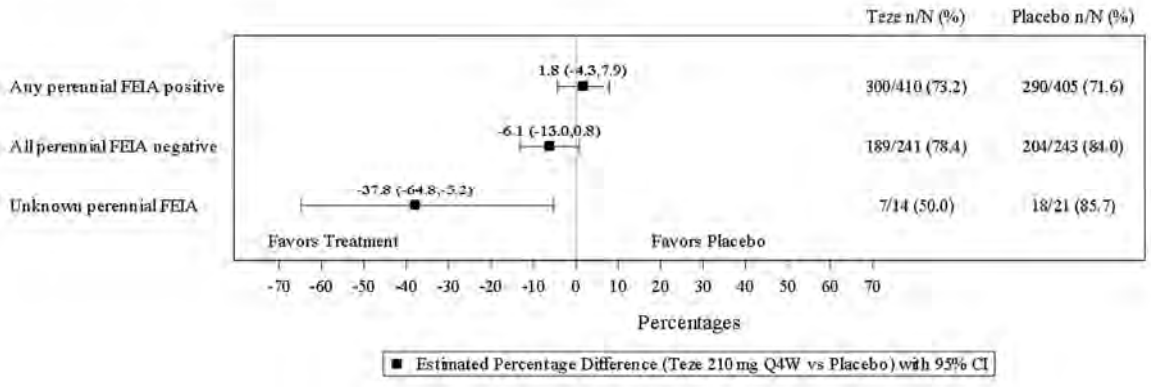


図 1　On-treatment 期におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はプラセボを投与した場合の有害事象の発現割合の内因性要因のサブグループ別フォレストプロット（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）



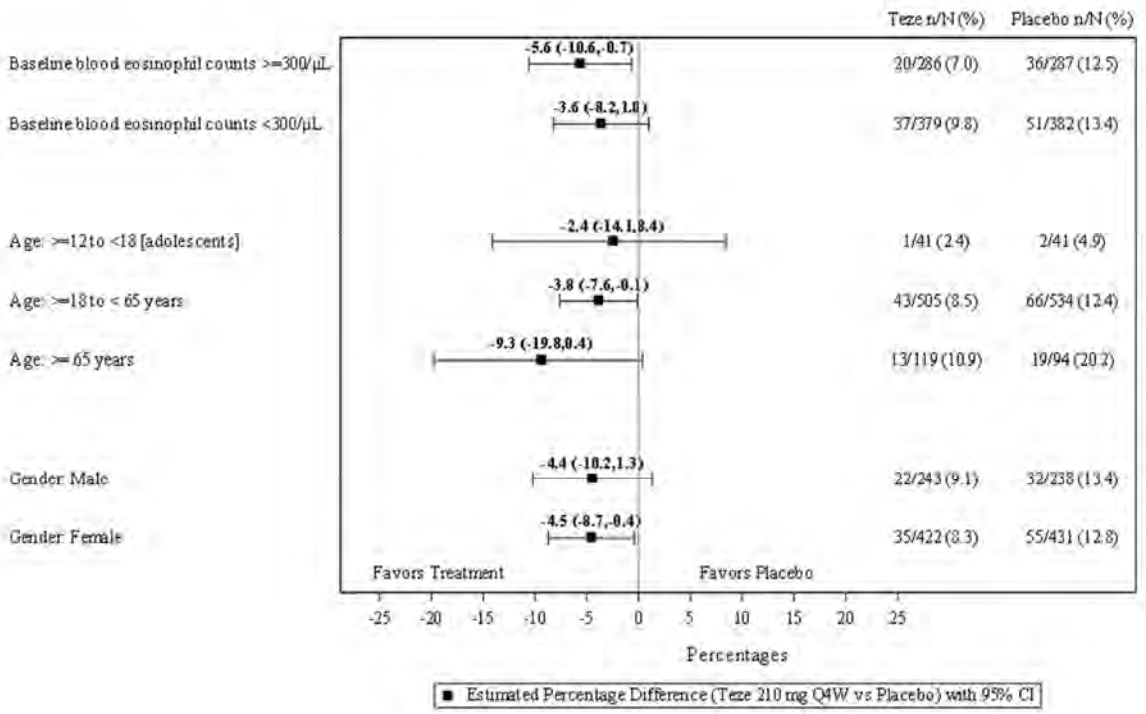


The left and right bars indicate the lower and upper limits of the 95% CI, which is based on the Miettinen and Nurminen's score method stratified by study.

BMI, Body mass index; CI, Confidence interval; FEIA, Fluorescent enzyme immunoassay; n, number of subjects with event; N, number of subjects in group; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.3 項 ISS の図 1.1.1 改変

図 2　On-treatment 期におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はプラセボを投与した場合の重篤な有害事象の発現割合の内因性要因のサブグループ別フォレストプロット（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）



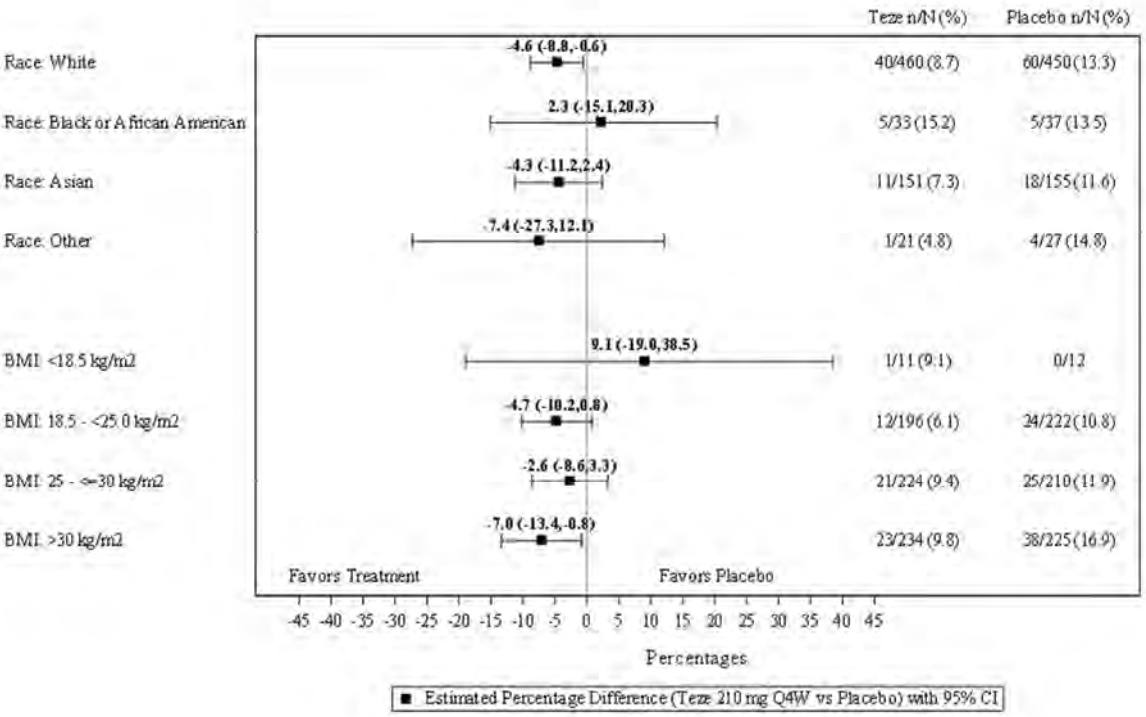
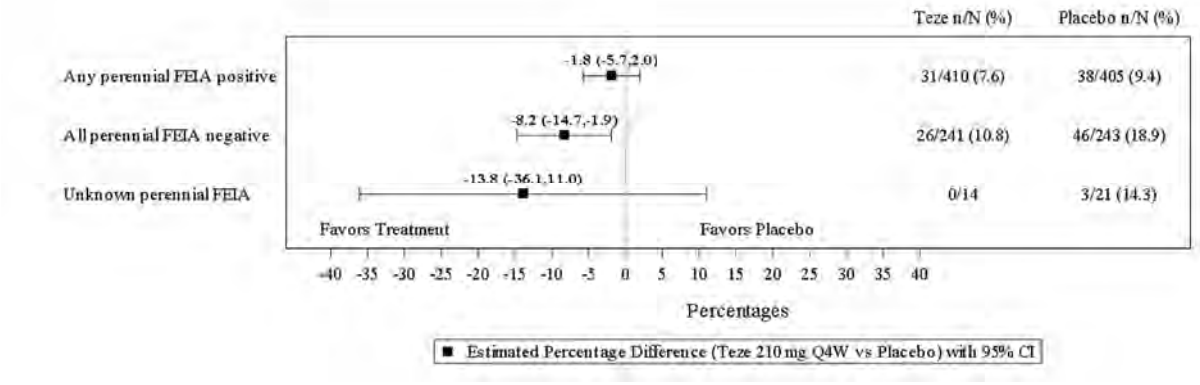


図 2　On-treatment 期におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はプラセボを投与した場合の重篤な有害事象の発現割合の内因性要因のサブグループ別フォレストプロット（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）



The left and right bars indicate the lower and upper limits of the 95% CI, which is based on the Miettinen and Nurminen's score method stratified by study.

BMI, Body mass index; CI, Confidence interval; FEIA, Fluorescent enzyme immunoassay; n, number of subjects with event; N, number of subjects in group; Q4W, Every 4 weeks.Teze, Tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.3 項 ISS の図 1.2.1 改変

2.7.4.5.1.1　ベースラインの血中好酸球数の影響

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について、ベースラインの血中好酸球数（300 cells/μL 以上、300 cells/μL 未満）別に on-treatment 期の有害事象を第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.1.3 に要約した。On-treatment 期の血中好酸球数別の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を器官別大分類別及び基本語別に第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.4.3、表 1.4.1.3 及び表 1.6.1.2 に示す。ベースラインの血中好酸球数別の有害事象及び重篤な有害事象のフォレストプロットはそれぞれ図 1 及び図 2 を参照のこと。

血中好酸球数別の患者数は、300 cells/μL 以上がテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 286 例、プラセボ群で 287 例、300 cells/μL 未満がテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 379 例、プラセボ群で 382 例であった。

テゼペルマブを最長 1 年間投与した場合の安全性プロファイルは、ベースラインの血中好酸球数にかかわらず概ね同様であった。有害事象の頻度及びパターンにおいて、臨床的に意義のある差異は認められなかった。

2.7.4.5.1.2　アレルギーの状態の影響

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について、ベースラインのアレルギーの状態（通年性吸入アレルゲン特異的 IgE により特定）別に on-treatment 期の有害事象を第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.1.21 に要約した。On-treatment 期のアレルギーの状態別の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を器官別大分類別及び基本語別に第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.4.21、表 1.4.1.21 及び表 1.6.1.11 に示す。アレルギーの状態別の有害事象及び重篤な有害事象のフォレストプロットはそれぞれ図 1 及び図 2 を参照のこと。

テゼペルマブを最長 1 年間投与した場合の安全性プロファイルは、ベースラインのアレルギーの状態にかかわらず概ね同様であった。有害事象の頻度及びパターンにおいて、臨床的に意義のある差異は認められなかった。

2.7.4.5.1.3 年齢の影響

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について、年齢（12～18 歳未満［青年期］、18～65 歳未満、65 歳以上）別に on-treatment 期の有害事象を第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.1.5 に要約した。On-treatment 期の年齢別の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を器官別大分類別及び基本語別に第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.4.5、表 1.4.1.5 及び表 1.6.1.3 に示す。年齢別の有害事象及び重篤な有害事象のフォレストプロットはそれぞれ図 1 及び図 2 を参照のこと。

各年齢層の患者数は、青年期患者が 82 例（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群、プラセボ群：各 41 例）、18 歳以上 65 歳未満が 1,039 例（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群：505 例、プラセボ群：534 例）、65 歳以上が 213 例（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群：119 例、プラセボ群：94 例）であった。

テゼペルマブを最長 1 年間投与した場合の安全性プロファイルは、年齢にかかわらず概ね同様であった。青年期患者又は 65 歳以上の患者の有害事象の頻度及びパターンにおいて、18 歳以上 65 歳未満の患者と比較して臨床的に意義のある差異は認められなかった。

NAVIGATOR 試験の青年期患者におけるテゼペルマブの安全性プロファイルの評価は 2.7.4.2.1.8 項に要約する。

2.7.4.5.1.4 性別の影響

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について、性別（男性、女性）に on-treatment 期の有害事象を第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.1.7 に要約した。On-treatment 期の性別の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を器官別大分類別及び基本語別に第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.4.7、表 1.4.1.7 及び表 1.6.1.4 に示す。性別の有害事象及び重篤な有害事象のフォレストプロットはそれぞれ図 1 及び図 2 を参照のこと。

テゼペルマブを最長 1 年間投与した場合の安全性プロファイルは、性別にかかわらず概ね同様であった。有害事象の頻度及びパターンにおいて、臨床的に意義のある差異は認められなかった。

2.7.4.5.1.5 人種の影響

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について、人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）別に on-treatment 期の有害事象を第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.1.9 に要約した。On-treatment 期の人種別の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を器官別大分類別及び基本語別に第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.4.9、表 1.4.1.9 及び表 1.6.1.5 に示す。人種別の有害事象及び重篤な有害事象のフォレストプロットはそれぞれ図 1 及び図 2 を参照のこと。

テゼペルマブを最長 1 年間投与した場合の安全性プロファイルは、人種にかかわらず概ね同様であった。有害事象の頻度及びパターンにおいて、臨床的に意義のある差異は認められなかった。

2.7.4.5.1.6 BMI の影響

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について、BMI 別に on-treatment 期の有害事象を第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.1.15 に要約した。On-treatment 期の BMI 別の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を器官別大分類別及び基本語別に第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.4.15、表 1.4.1.15 及び表 1.6.1.8 に示す。BMI 別の有害事象及び重篤な有害事象のフォレストプロットはそれぞれ図 1 及び図 2 を参照のこと。

BMI のカテゴリー別の患者数は、18.5 kg/m^2 未満がテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 11 例、プラセボ群で 12 例、18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満がテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 196 例、プラセボ群で 222 例、25.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下がテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 224 例、プラセボ群で 210 例、30.0 kg/m^2 超がテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 234 例、プラセボ群で 225 例であった。

テゼペルマブを最長 1 年間投与した場合の安全性プロファイルは、BMI にかかわらず概ね同様であった。有害事象の頻度及びパターンにおいて、臨床的に意義のある差異は認められなかった。

2.7.4.5.1.7 テゼペルマブの薬物動態に対する肝機能障害の影響

肝機能障害のテゼペルマブに対する影響を検討する正式な臨床試験は実施していない。IgG モノクローナル抗体の主な消失経路は肝臓ではないため、肝機能の変化はテゼペルマブのクリアランスへ影響は及ぼさないと予想される。

ベースラインの肝機能マーカー（アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、及び総ビリルビン）値を含む母集団 PK 解析の結果より、肝機能障害はテゼペルマブのクリアランスへ影響を及ぼさないことが示唆された（詳細は臨床薬理試験 2.7.2.3.4.6 項参照）。

2.7.4.5.1.8 テゼペルマブの薬物動態に対する腎機能障害の影響

腎機能障害のテゼペルマブに対する影響を検討する正式な臨床試験は実施していない。典型的な IgG2 モノクローナル抗体であるテゼペルマブは、分子量が大きいため腎から排泄されない。

母集団 PK 解析では、CLcr によって正常（CLcr 90 mL/min 以上、n = 1,008）、軽度腎機能障害（CLcr 60～89 mL/min、n = 320）、中等度腎機能障害（CLcr 30～59 mL/min、n = 38）に分類した被験者を対象に解析を実施した。重度腎機能障害（CLcr 15～29 mL/min）の被験者は含まれなかった（詳細は臨床薬理試験 2.7.2.3.4.5 項参照）。母集団 PK 解析の結果、腎機能障害はテゼペルマブのクリアランスに影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.4.5.2 外因性要因

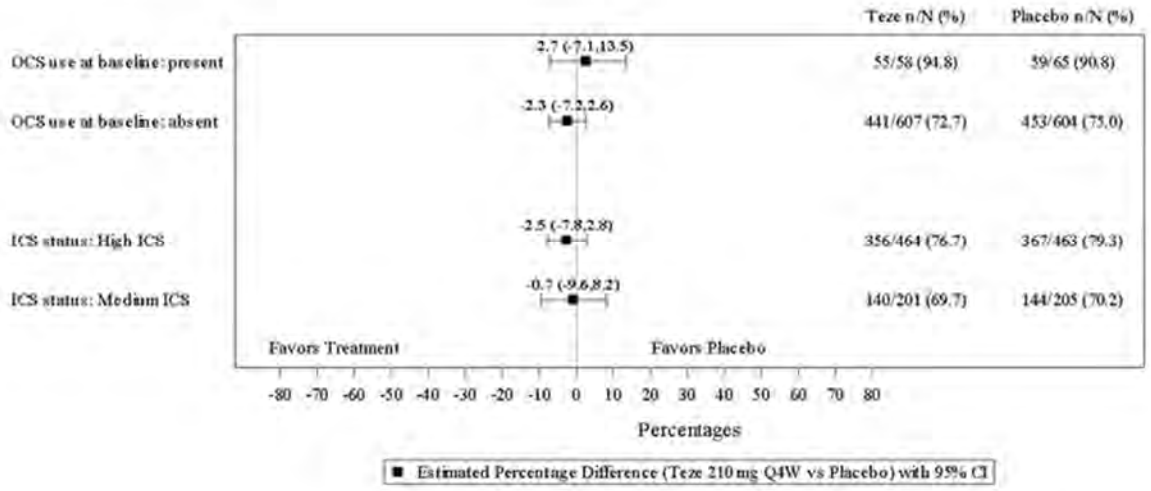
主要安全性併合データにおける臨床的な外因性要因のサブグループ別の有害事象データを以下の項に示す。サブグループ解析は on-treatment 期に報告された有害事象に基づいている。

ベースラインの OCS 使用の有無及びベースラインの ICS 用量別に、有害事象及び重篤な有害事象のフォレストプロットをそれぞれ図 3 及び図 4 に示す。地域及び国別の有害事象及び重篤な有害事象のフォレストプロットは、第 5 部 3.5.3 項 ISS の図 1.1.1.及び図 1.2.1 を参照のこと。全ての外因性要因サブグループ別の治験薬の投与中止に至った有害事象のフォレストプロットについては、第 5 部 3.5.3 項 ISS の図 1.3.1 を参照のこと。

全体として、テゼペルマブの安全性プロファイルは、評価した外因性要因別の全てのサブグループで同様であった。テゼペルマブを最長 1 年間投与した場合の外因性要因に基づいたサブグループの有害事象の頻度及びパターンにおいて、臨床的に意義のある差異はみられなかった。

ベースラインの OCS 使用の有無、ベースラインの ICS 用量、地域、及び国に基づいたサブグループにおける、テゼペルマブの安全性プロファイルは以下の項（2.7.4.5.2.1 項～2.7.4.5.2.4 項）でフォレストプロット及び有害事象の要約表を用いて示す。

図 3　On-treatment 期におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はプラセボを投与した場合の有害事象の発現割合の外因性要因のサブグループ別フォレストプロット（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）

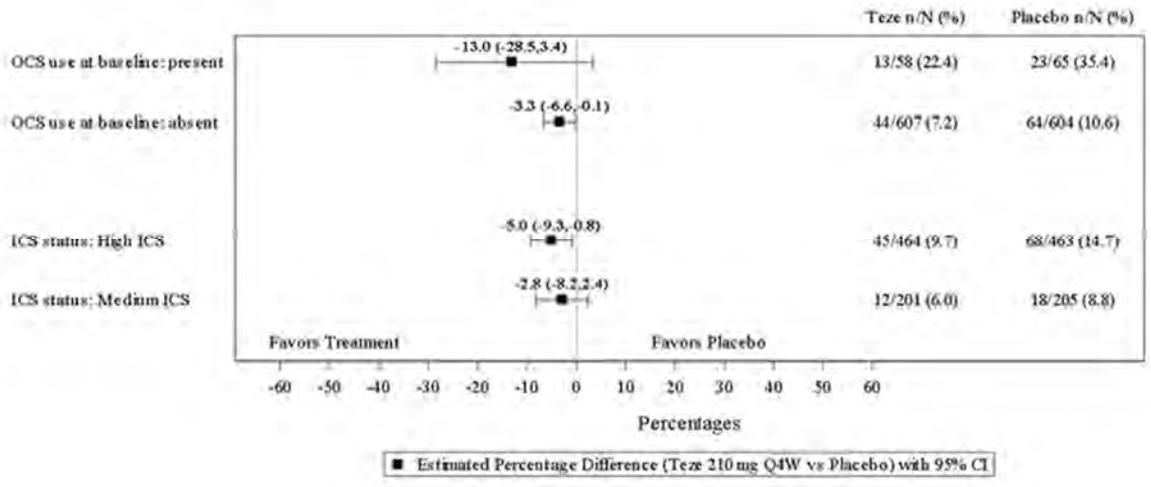


The left and right bars indicate the lower and upper limits of the 95% CI, which is based on the Miettinen and Nurminen's score method stratified by study.

CI, Confidence interval; ICS, Inhaled corticosteroids; n, number of subjects with event; N, number of subjects in group; OCS, Oral corticosteroids; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.3 項 ISS の図 1.1.1 改変

図 4　On-treatment 期におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はプラセボを投与した場合の重篤な有害事象の発現割合の外因性要因のサブグループ別フォレストプロット（主要安全性併合データ、安全性解析対象集団）



The left and right bars indicate the lower and upper limits of the 95% CI, which is based on the Miettinen and Nurminen's score method stratified by study.

CI, Confidence interval; ICS, Inhaled corticosteroids; n, number of subjects with event; N, number of subjects in group; OCS, Oral corticosteroids; Q4W, Every 4 weeks; Teze, Tezepelumab.

Source：第 5 部 3.5.3 項 ISS の図 1.2.1 改変

2.7.4.5.2.1 ベースラインの OCS 使用の影響

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について、ベースラインの OCS 使用の有無別に on-treatment 期の有害事象を第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.1.17 に要約した。On-treatment 期のベースラインの OCS 使用の有無別の、有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を器官別大分類別及び基本語別に第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.4.17、表 1.4.1.17 及び表 1.6.1.9 に示す。ベースラインの OCS 使用の有無別の有害事象及び重篤な有害事象のフォレストプロットはそれぞれ図 3 及び図 4 を参照のこと。

各ベースラインの OCS 使用の有無別の患者数は、OCS 使用ありがテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 58 例、プラセボ群で 65 例、OCS 使用なしがテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 607 例、プラセボ群で 604 例であった。

ベースラインの OCS 使用ありの患者において、有害事象の発現割合はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 94.8%、プラセボ群で 90.8%であった。OCS 使用なしの患者において、有害事象の発現割合はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 72.7%、プラセボ群で 75.0%であった。

ベースラインの OCS 使用ありの患者において、重篤な有害事象の発現割合はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 22.4%、プラセボ群で 35.4%であった。OCS 使用なしの患者において、重篤な有害事象の発現割合はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 7.2%、プラセボ群で 10.6%であった。

テゼペルマブを最長 1 年間投与した場合の安全性プロファイルは、ベースラインの OCS 使用の有無にかかわらず概ね同様であった。有害事象の頻度及びパターンにおいて、臨床的に意義のある差異は認められなかった。

2.7.4.5.2.2 ベースラインの ICS 用量の影響

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について、ベースラインの ICS 用量別に on-treatment 期の有害事象を第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.1.19 に要約した。On-treatment 期のベースラインの ICS 用量別の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を器官別大分類別及び基本語別に第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.4.19、表 1.4.1.19 及び表 1.6.1.10 に示す。ベースラインの ICS 用量別の有害事象及び重篤な有害事象のフォレストプロットはそれぞれ図 3 及び図 4 を参照のこと。

各ベースラインの ICS 用量別の患者数は、高用量 ICS がテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 464 例、プラセボ群で 463 例、中用量 ICS がテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 201 例、プラセボ群で 205 例であった。

ベースラインの ICS 用量が高用量の患者において、有害事象の発現割合はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 76.7%、プラセボ群で 79.3%であった。ベースラインの ICS 用量が中用量の患者において、有害事象の発現割合はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 69.7%、プラセボ群で 70.2%であった。

ベースラインの ICS 用量が高用量の患者において、重篤な有害事象の発現割合はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 9.7%、プラセボ群で 14.7%であった。ベースラインの ICS 用量が中用量の患者において、重篤な有害事象の発現割合はテゼペルマブ 210 mg Q4W 群で 6.0%、プラセボ群で 8.8%であった。

テゼペルマブを最長 1 年間投与した場合の安全性プロファイルは、ベースラインの ICS 用量にかかわらず概ね同様であった。有害事象の頻度及びパターンにおいて、臨床的に意義のある差異は認められなかった。

2.7.4.5.2.3 地域の影響

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について、地域（アジア太平洋、東欧州、欧州、北米、及びその他の地域）別に on-treatment 期の有害事象を第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.1.11 に要約した。On-treatment 期の地域別の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を器官別大分類別及び基本語別に第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.4.11、表 1.4.1.11 及び表 1.6.1.6 に示す。地域別の有害事象及び重篤な有害事象のフォレストプロットはそれぞれ第 5 部 3.5.3 項 ISS の図 1.1.1 及び図 1.2.1 を参照のこと。

テゼペルマブを最長 1 年間投与した場合の安全性プロファイルは、地域にかかわらず概ね同様であった。有害事象の頻度及びパターンにおいて、臨床的に意義のある差異は認められなかった。

2.7.4.5.2.4 国の影響

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について、国別に on-treatment 期の有害事象を第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.1.13 に要約した。On-treatment 期の国別の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を器官別大分類別及び基本語別に第 5 部 3.5.3 項 ISS の表 1.3.4.13、表 1.4.1.13 及び表 1.6.1.7 に示す。国別の有害事象及び重篤な有害事象のフォレストプロットはそれぞれ第 5 部 3.5.3 項 ISS の図 1.1.1 及び図 1.2.1 を参照のこと。

テゼペルマブを最長 1 年間投与した場合の安全性プロファイルは、地域にかかわらず概ね同様であった。有害事象の頻度及びパターンにおいて、臨床的に意義のある差異は認められなかった。

2.7.4.5.3 抗薬物抗体の状態

バイオ医薬品に対する免疫応答は一般的に ADA の評価により監視される。テゼペルマブに対する ADA はスクリーニングアッセイ、特異性確認アッセイ、及び必要に応じて抗体価（半定量）測定の 3 段階の手法により評価した。ADA 陽性が確認された試料は、必要に応じてリガンド結合サンドイッチ免疫測定法により、*in vitro* において TSLP とテゼペルマブの相互作用に ADA が干渉（中和）する能力を測定した。

テゼペルマブ臨床開発プログラムにおけるテゼペルマブの PK、薬力学、及び有効性に関連する ADA の発現解析を含む ADA の測定方法及び免疫原性データの詳細は第 5 部 3.5.3 項 ISI を参照のこと。

第 I 相試験 6 試験中 4 試験（0620 試験、0390 試験、0003 試験、及び 1183 試験）において、テゼペルマブ投与後に ADA 陽性を示した被験者は認められなかった。喘息の青年期患者を対象として実施した第 I 相試験（0002 試験）の 1 例（5%）において、治験薬投与前及び全ての時点で ADA 陽性を示したが、中和抗体は検出されず、ADA は PK に影響を及ぼさなかった。PATH-BRIDGE 試験において、ADA は 314 例中 10 例（3.2%）で陽性を示した。ADA は PK に明らかな影響を及ぼさず、本試験の ADA 陽性を示した患者において、注射部位反応は認められなかった。

NAVIGATOR 試験の安全性における有害事象及び重篤な有害事象の概説に基づいて、治験薬投与後の ADA のテゼペルマブ 210 mg Q4W の安全性への影響について評価を以下に示す。PATHWAY 試験、SOURCE 試験、NOZOMI 試験、PATH-HOME 試験及び CASCADE 試験の ADA 発生率に関する追加の要約情報も記載する。NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、NOZOMI 試験、PATH-HOME 試験及び CASCADE 試験で採用された治験薬投与後の ADA の定義は以下のとおりである：ベースラインに ADA が検出されず、投与後に ADA が検出される、又は治験薬の投与後の ADA 抗体価がベースラインより 4 倍以上上昇。PATHWAY 試験では ADA 抗体価を測

定しなかったため、治験薬投与後の ADA の発現率を算出していない。PATHWAY 試験については、ベースライン後のいずれかの時点で ADA 陽性を示した患者の要約を以下に示す。

NAVIGATOR 試験において、治験薬投与後の ADA 発現は、テゼペルマブ群が 522 例中 10 例（1.9%）及びプラセボ群が 523 例中 20 例（3.8%）であった（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 11.5.1 項参照）。NAVIGATOR 試験において 2 例（各投与群 1 例）で中和抗体が検出された。ADA 陽性によるテゼペルマブの安全性（有害事象／重篤な有害事象の種類及び数）への明らかな影響はみられなかったが、ADA 陽性を示した患者数が限られているため、更なる解析／評価は困難であった（第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 11.5.5 項参照）。NAVIGATOR 試験のデータに基づいて、テゼペルマブに対する ADA の存在と過敏反応又は注射部位反応の発現との相関関係を示唆するような傾向は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 ISI の 6.2.2.4 項及び第 5 部 3.5.1 項 NAVIGATOR 試験の治験総括報告書の 11.5.5 項参照）。

PATHWAY 試験において、テゼペルマブ全用量群の 402 例中 9 例（2.2%）及びプラセボ群の 138 例中 13 例（9.4%）が、ベースライン後のいずれかの時点で ADA 陽性を示した（第 5 部 3.5.3 項 ISI の 6.1.7 項参照）。テゼペルマブの各用量群において、ベースライン後のいずれかの時点での ADA 陽性を示したのは 70 mg Q4W 群で 137 例中 5 例（3.6%）、210 mg Q4W 群で 132 例中 1 例（0.8%）及び 280 mg Q2W 群で 133 例中 3 例（2.3%）であり、プラセボ群では 138 例中 13 例（9.4%）であった。本試験において中和抗体は検出されなかった。

SOURCE 試験において、治験薬投与後の ADA 発現は、テゼペルマブ群が 73 例中 1 例（1.4%）及びプラセボ群が 76 例中 0 例（0.0%）であった。本試験において中和抗体は検出されなかった（第 5 部 3.5.1 項 SOURCE 試験の治験総括報告書の 11.5 項参照）。

NOZOMI 試験において、65 例中 3 例（4.6%）がベースラインでは ADA 陽性であった。このうち 2 例（3.1%）はベースラインのみ ADA 陽性で、1 例（1.5%）はベースライン及び追跡調査期間の投与 64 週目に ADA 陽性であった。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。いずれの測定時点においても中和抗体陽性を示した患者は認められなかった。

PATH-HOME 試験において、治験薬投与後に ADA 陽性を示した患者は、APFS 群が 111 例中 2 例及び AI 群が 105 例中 8 例（7.6%）であった。本試験で中和抗体は評価しなかった。

CASCADE 試験において、治験薬投与後に ADA 陽性を示した患者は、テゼペルマブ群が 59 例中 0 例（0.0%）及びプラセボ群が 55 例中 2 例（3.6%）であった。本試験で中和抗体は評価しなかった。

第 II 及び第 III 相の 6 試験において、テゼペルマブ 210 mg Q4W を投与した場合の治験薬投与後の ADA の発現率は低かった（範囲：0～1.9%）。更に、NAVIGATOR 試験では、ADA 陽性状態のテゼペルマブの安全性（有害事象／重篤な有害事象の種類及び数）への明らかな影響はみられなかったが、ADA 陽性を示した患者数が限られているため更なる解析／評価は困難であった。

2.7.4.5.4 薬物相互作用

薬物相互作用の関連情報の要約を以下に示す。詳細は臨床薬理試験 2.7.2.3.7 項を参照のこと。

テゼペルマブの正式な薬物相互作用試験は実施していない。典型的な IgG モノクローナル抗体であるテゼペルマブは肝代謝されない。したがって、シトクロム P450 を誘導又は阻害する低分子の薬剤はテゼペルマブの PK に影響しないと予想される。母集団 PK 解析により、一般的な喘息治療の併用薬（テオフィリン／アミノフィリン、モンテルカスト及び OCS を含む）は、テゼペルマブの PK に影響を与えないことが示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.8 項参照）。

テゼペルマブの分子が大きいため、テゼペルマブはシトクロム P450 を直接誘導又は阻害しないことが予想され、これらの酵素による低分子の薬剤の代謝及び PK への影響を誘導しないと予想される。

テゼペルマブが選択的に上皮サイトカイン及び炎症カスケードの上流制御因子である TSLP を阻害することを考慮して、TSLP 阻害が影響するサイトカインを介した薬物相互作用のリスクの可能性を、文献及び臨床試験で得られたデータに基づいて評価した（臨床薬理試験 2.7.2.3.7.1 項及び 2.7.2.3.7.2 項参照）。結論として、テゼペルマブによる TSLP 阻害は下流の炎症促進性のサイトカインを調節することにより直接又は間接的な作用を介して、*in vivo* でシトクロム P450 の酵素活性の変化による薬物相互作用を引き起こさないと予想される。

これらの評価に基づいて、目的とする重症喘息患者の集団でテゼペルマブが相互作用を及ぼす又は相互作用を受ける臨床的に意義のある薬物相互作用の可能性は低いと結論づけた。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

テゼペルマブは妊娠又は授乳中の女性を対象とした臨床試験を実施していない。

妊娠

テゼペルマブのようなモノクローナル抗体は妊娠の経過につれて胎盤を通過して移行する（Palmeira et al 2012、Pentsuk and van der Laan 2009）。したがって、胎児に作用する可能性は妊娠中期及び後期にかけてより大きくなるものと考えられる。

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 IV 投与した。母動物の健康、妊娠転帰、胚ー胎児発達、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（2.7.4.1.1.6 項参照）。

臨床試験では妊婦の曝露に関するデータからは薬剤関連リスクを検討するための十分な情報が得られていない。

重症喘息患者を対象とした第 IIb 及び第 III 相試験において 11 例の妊娠が報告された。このうち 4 例が PATHWAY 試験（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群：2 例、テゼペルマブ 280 mg Q2W 群：2 例、いずれも on-treatment 期）、7 例が NAVIGATOR 試験（テゼペルマブ 210 mg Q4W 群：3 例［うち、2 例は on-treatment 期］、プラセボ群：4 例［うち、2 例は on-treatment 期］）であった。7 例は健康な満期出産児を出産した。PATHWAY 試験のテゼペルマブ 280 mg Q2W 群の 1 例は重篤な子癇前症が発現した後、出産予定日より早く双生児を出産した。PATHWAY 試験のテゼペルマブ 280 mg Q4W 群の 1 例は妊娠第 11 週に自然流産した。NAVIGATOR 試験のテゼペルマブ 210 mg Q4W 群の 2 例はそれぞれ妊娠第 6 週及び第 9 週に自然流産した。このうち、1 例は on-treatment 期での妊娠であった。自然流産した 3 例について、更なる情報は提供されなかった。

完了した他のテゼペルマブの喘息を対象とした臨床試験において、妊娠の報告はなかった。

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の投与をしないことが推奨される。

授乳婦

テゼペルマブの非臨床試験から、母動物から乳汁を介してテゼペルマブが出生児に移行する可能性を除外できないことが示された（2.7.4.1.1.6 項参照）。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。

受胎能

テゼペルマブはヒト及び動物における受胎能についての試験を実施していない。

テゼペルマブの最長 6 カ月までの反復毒性試験での、性的に成熟したカニクイザルにおける間接的な受胎能への影響の可能性に基づくと、雌雄の生殖器官に顕著なテゼペルマブの影響は認められなかった（2.7.4.1.1.6 項参照）。

2.7.4.5.6 過量投与

第 I 相試験において、テゼペルマブを IV 投与では単回又は反復投与で最高用量 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用量 420 mg（健康被験者及び軽症～中等症喘息患者）まで、及び反復投与では最高用量 210 mg Q7D（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認められなかった。重症喘息患者を対象とした第 II 及び第 III 相試験において、テゼペルマブは最高用量 280 mg Q2W を 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在まで 2 例に限られている。NAVIGATOR 試験の 1 例及び SOURCE 試験の 1 例が、テゼペルマブ 420 mg の故意ではない過量投与を受けた。いずれの試験とも、2 週間以内に 280 mg を超えた用量の投与を過量投与としていた。これらの過量投与は有害事象を伴わなかった。

テゼペルマブ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。

2.7.4.5.7 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。

2.7.4.5.8 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ていない。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

テゼペルマブの作用機序に基づくと、テゼペルマブの投与による自動車運転及び機器操作に対する能力に影響はなく、その可能性もないと予想される。

2.7.4.6 市販後データ

テゼペルマブはいずれの国においても承認又は市販されていない。

2.7.4.7 付録

主要安全性併合データ及び曝露併合データにおける有害事象データを裏付ける表及び図は ISS（第 5 部 3.5.3 項参照）に示す。

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]

2.7.4　臨床的安全性　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
2.7.4.1 本臨床概要補遺の位置づけ 4

表目次

Table 14.3.1.1 Duration of exposure (Safety analysis set) 5
Table 14.3.2.3 Adverse events in any category reported during on-treatment period (Safety analysis set) 6
Table 14.3.2.9 The most common adverse events (frequency of >3%), reported during on-treatment period by Preferred Term (Safety analysis set) 7
Table 14.3.2.23 Anaphylactic reactions reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set) 9
Table 14.3.2.24 Malignancy reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set) 10
Table 14.3.2.25 Helminth infections reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set) 11
Table 14.3.2.26 Severe infections reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set) 12
Table 14.3.2.27 Injection site reactions reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set) 13
Table 14.3.2.30 Opportunistic infections reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set) 14
Table 14.3.2.31 Guillain Barre Syndrome reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set) 15
Table 14.3.2.34 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and investigator's causality assessment (Safety analysis set) 16
Table 14.3.2.42 Severe infections reported during on-treatment period by Preferred Term and investigator's causality assessment (Safety analysis set) 24
Table 14.3.2.44 Injection site reactions reported during on-treatment period by Preferred Term and investigator's causality assessment (Safety analysis set) 25
Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set) 26
Table 14.3.3.2 Adverse events with fatal outcome reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set) 51
Table 14.3.4.3 Serious adverse events reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set) 52

Table 14.3.5.1 Adverse events leading to discontinuation of IP reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set) 53
Table 14.3.5.4 Serious adverse events leading to discontinuation of IP reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set) 54
Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)..... 55
Table 14.3.7.6 Urinalysis, baseline versus maximum observation on-study, shift table (Safety analysis set)..... 87
Table 14.3.8.4 Vital signs, weight, height and BMI, on-study over time (Safety analysis set).. 91
Table 14.3.8.7 dECG variables on-study over time (Safety analysis set) 104

図目次

該当なし

2.7.4.1　本臨床概要補遺の位置づけ

本臨床概要補遺（臨床的有効性 2.7.4 項補遺）は、評価資料である NAVIGATOR 試験（D5180C00007 試験）の日本人集団における安全性の主な図表を記載し、概括評価本体の 2.5.1.2 項に示す申請効能・効果及び申請用法・用量（案）にて使用するテゼペルマブ（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。

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.1.1 Duration of exposure (Safety analysis set)

Characteristic	Statistic	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
Duration of exposure (days)	n	58	39
	Mean	363.9	352.9
	SD	43.7	55.8
	Min	38	118
	Q1	368.0	367.0
	Median	370.0	370.0
	Q3	372.0	372.0
	Max	376	381
	Total subject-years exposure	57.78	37.68

Duration of exposure (days) = minimum (date of last dose of IP + 33 days; date of death; date of study withdrawal) - date of first dose of IP + 1.
The total subject-years exposure for a treatment group will be derived as the sum of the individual subject extents of exposure (days) for that treatment group and divided by 365.25.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. IP = Investigational Product.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s1_exdur.sas t14301_01_s1.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.3 Adverse events in any category reported during on-treatment period (Safety analysis set)

AE category	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
Any AE	50 (86.2)	34 (87.2)
Any AE with outcome = death	0 (0.0)	0 (0.0)
Any SAE (including events with outcome = death)	2 (3.4)	7 (17.9)
Any AE leading to discontinuation of IP	0 (0.0)	2 (5.1)

[a] Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than 1 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).
N = Number of subjects in treatment group. IP = Investigational product. AE = Adverse event. SAE = Serious AE.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s5_aecats.sas t14302_03_s5.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.9 The most common adverse events (frequency of >3%), reported during on-treatment period by Preferred Term (Safety analysis set)

	Number (%) of subjects[a]	
Preferred Term	**Teze 210 mg Q4W (N=58)**	**Placebo (N=39)**
Subjects with any AE	50 (86.2)	34 (87.2)
Nasopharyngitis	22 (37.9)	23 (59.0)
Influenza	6 (10.3)	4 (10.3)
Upper respiratory tract infection	6 (10.3)	2 (5.1)
Bronchitis	5 (8.6)	4 (10.3)
Pharyngitis	5 (8.6)	2 (5.1)
Pyrexia	5 (8.6)	1 (2.6)
Rhinitis allergic	4 (6.9)	1 (2.6)
Bronchitis bacterial	3 (5.2)	1 (2.6)
Diarrhoea	3 (5.2)	1 (2.6)
Eczema	3 (5.2)	2 (5.1)
Tonsillitis	3 (5.2)	0 (0.0)
Contusion	2 (3.4)	0 (0.0)
Gastritis	2 (3.4)	0 (0.0)
Injection site swelling	2 (3.4)	0 (0.0)
Insomnia	2 (3.4)	1 (2.6)
Ligament sprain	2 (3.4)	0 (0.0)
Malaise	2 (3.4)	0 (0.0)
Myalgia	2 (3.4)	1 (2.6)
Oedema peripheral	2 (3.4)	0 (0.0)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s8_comm_ae.sas t14302_09_s8.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.9 The most common adverse events (frequency of >3%), reported during on-treatment period by Preferred Term (Safety analysis set)

	Number (%) of subjects[a]	
Preferred Term	**Teze 210 mg Q4W (N=58)**	**Placebo (N=39)**
Tenosynovitis	2 (3.4)	0 (0.0)
Back pain	1 (1.7)	3 (7.7)
Dental caries	1 (1.7)	2 (5.1)
Gastroenteritis	1 (1.7)	2 (5.1)
Headache	1 (1.7)	3 (7.7)
Nausea	1 (1.7)	2 (5.1)
Pain in extremity	1 (1.7)	2 (5.1)
Urticaria	1 (1.7)	2 (5.1)
Acute sinusitis	0 (0.0)	2 (5.1)
Asthma	0 (0.0)	4 (10.3)
Herpes simplex	0 (0.0)	2 (5.1)
Intervertebral disc protrusion	0 (0.0)	2 (5.1)
Urinary tract infection	0 (0.0)	4 (10.3)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects with events in more than 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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s8_comm_ae.sas t14302_09_s8.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.23 Anaphylactic reactions reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set)

THERE ARE NO RELEVANT AESI IN THE DATA

.

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence will be presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once.
Includes adverse events based on a modified anaphylactic reaction SMQ algorithm, with an onset date within 3 days of most recent dose of IP and <= minimum (date of last dose of IP + 33 days, date of death, date of study withdrawal).
The total duration of treatment across all subjects in Teze 210 mg Q4W = 57.78 years; in Placebo = 37.68 years. This is used as the time at risk in the event rate calculations, irrespective of whether subjects experienced the AE.
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event. AESI = Adverse event of special interest.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1
root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s9i_rate.sas t14302_23_s9i.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.24 Malignancy reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set)

THERE ARE NO RELEVANT AESI IN THE DATA

.

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence will be presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once.
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).
The total duration of treatment across all subjects in Teze 210 mg Q4W = 57.78 years; in Placebo = 37.68 years. This is used as the time at risk in the event rate calculations, irrespective of whether subjects experienced the AE.
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event. AESI = Adverse event of special interest.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1
root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s9i_rate.sas t14302_24_s9i.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.25 Helminth infections reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set)

THERE ARE NO RELEVANT AESI IN THE DATA

.

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence will be presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once.
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).
The total duration of treatment across all subjects in Teze 210 mg Q4W = 57.78 years; in Placebo = 37.68 years. This is used as the time at risk in the event rate calculations, irrespective of whether subjects experienced the AE.
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event. AESI = Adverse event of special interest.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1
root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s9i_rate.sas t14302_25_s9i.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.26 Severe infections reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set)

	Teze 210 mg Q4W (N=58)		Placebo (N=39)	
System Organ Class / Preferred Term	**Number (%) of subjects[a]**	**Event rate (per 100 pt years)[b]**	**Number (%) of subjects[a]**	**Event rate (per 100 pt years)[b]**
Subjects with any Severe infections	11 (19.0)	19.04	10 (25.6)	26.54
Infections and infestations	11 (19.0)	19.04	10 (25.6)	26.54
Influenza	6 (10.3)	10.38	4 (10.3)	10.62
Nasopharyngitis	2 (3.4)	3.46	1 (2.6)	2.65
Herpes zoster	1 (1.7)	1.73	0 (0.0)	0.00
Herpes zoster oticus	1 (1.7)	1.73	0 (0.0)	0.00
Osteomyelitis	1 (1.7)	1.73	0 (0.0)	0.00
Cellulitis	0 (0.0)	0.00	1 (2.6)	2.65
Escherichia urinary tract infection	0 (0.0)	0.00	1 (2.6)	2.65
Herpes simplex	0 (0.0)	0.00	2 (5.1)	5.31
Pneumonia klebsiella	0 (0.0)	0.00	1 (2.6)	2.65
Urinary tract infection	0 (0.0)	0.00	1 (2.6)	2.65

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence will be presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once.
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).
The total duration of treatment across all subjects in Teze 210 mg Q4W = 57.78 years; in Placebo = 37.68 years. This is used as the time at risk in the event rate calculations, irrespective of whether subjects experienced the AE.
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event. AESI = Adverse event of special interest.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1
root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s9i_rate.sas t14302_26_s9i.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.27 Injection site reactions reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set)

System Organ Class / Preferred Term	Teze 210 mg Q4W (N=58) Number (%) of subjects[a]	Teze 210 mg Q4W (N=58) Event rate (per 100 pt years)[b]	Placebo (N=39) Number (%) of subjects[a]	Placebo (N=39) Event rate (per 100 pt years)[b]
Subjects with any Injection site reactions	2 (3.4)	3.46	1 (2.6)	2.65
General disorders and administration site conditions	2 (3.4)	3.46	1 (2.6)	2.65
Injection site swelling	2 (3.4)	3.46	0 (0.0)	0.00
Injection site erythema	1 (1.7)	1.73	1 (2.6)	2.65
Injection site warmth	1 (1.7)	1.73	1 (2.6)	2.65
Injection site pain	0 (0.0)	0.00	1 (2.6)	2.65

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence will be presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once.
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).
The total duration of treatment across all subjects in Teze 210 mg Q4W = 57.78 years; in Placebo = 37.68 years. This is used as the time at risk in the event rate calculations, irrespective of whether subjects experienced the AE.
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event. AESI = Adverse event of special interest.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1
root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s9i_rate.sas t14302_27_s9i.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.30 Opportunistic infections reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set)

THERE ARE NO RELEVANT AESI IN THE DATA

.

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence will be presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once.
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).
The total duration of treatment across all subjects in Teze 210 mg Q4W = 57.78 years; in Placebo = 37.68 years. This is used as the time at risk in the event rate calculations, irrespective of whether subjects experienced the AE.
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event. AESI = Adverse event of special interest.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1
root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s9i_rate.sas t14302_30_s9i.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.31 Guillain Barre Syndrome reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set)

THERE ARE NO RELEVANT AESI IN THE DATA

.

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.
[b] Number of subjects with AEs divided by the total time at risk across all subjects in given treatment group, multiplied by 100.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence will be presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once.
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).
The total duration of treatment across all subjects in Teze 210 mg Q4W = 57.78 years; in Placebo = 37.68 years. This is used as the time at risk in the event rate calculations, irrespective of whether subjects experienced the AE.
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event. AESI = Adverse event of special interest.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1
root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s9i_rate.sas t14302_31_s9i.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.34 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of subjects[a]			
	Teze 210 mg Q4W (N=58) Assessed causality		Placebo (N=39) Assessed causality	
Preferred Term	**Related**	**Not related**	**Related**	**Not related**
Subjects with any AE[b]	9 (15.5)	41 (70.7)	3 (7.7)	31 (79.5)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	22 (37.9)	1 (2.6)	22 (56.4)
Influenza	0 (0.0)	6 (10.3)	0 (0.0)	4 (10.3)
Upper respiratory tract infection	1 (1.7)	5 (8.6)	0 (0.0)	2 (5.1)
Bronchitis	1 (1.7)	4 (6.9)	1 (2.6)	3 (7.7)
Pharyngitis	1 (1.7)	4 (6.9)	0 (0.0)	2 (5.1)
Pyrexia	0 (0.0)	5 (8.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
Rhinitis allergic	0 (0.0)	4 (6.9)	0 (0.0)	1 (2.6)
Bronchitis bacterial	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	1 (2.6)
Diarrhoea	1 (1.7)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.6)
Eczema	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	2 (5.1)
Tonsillitis	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Contusion	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastritis	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site swelling	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Insomnia	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.6)
Ligament sprain	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported causality for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary.
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).
Subjects with missing causality have been set to related.
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s11_causal_ae.sas t14302_34_s11.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.34 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of subjects[a]			
	Teze 210 mg Q4W (N=58)		Placebo (N=39)	
	Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not related	Related	Not related
Malaise	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myalgia	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.6)
Oedema peripheral	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tenosynovitis	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adenomyosis	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age-related macular degeneration	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anogenital warts	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Atrophic vulvovaginitis	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	3 (7.7)
Bronchitis pneumococcal	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cataract	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cellulitis	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
Cervicogenic headache	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chronic sinusitis	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
Conjunctivitis	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis allergic	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported causality for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary.
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).
Subjects with missing causality have been set to related.
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s11_causal_ae.sas t14302_34_s11.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.34 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of subjects[a]			
	Teze 210 mg Q4W (N=58) Assessed causality		Placebo (N=39) Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not related	Related	Not related
Cystitis	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dental caries	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
Dry throat	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysmenorrhoea	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Enterocolitis	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
Erythema	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Foot fracture	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
Gingivitis	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemorrhage subcutaneous	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.7)
Hepatic steatosis	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
Herpes zoster	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Herpes zoster oticus	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertonic bladder	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Idiopathic urticaria	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site erythema	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
Injection site warmth	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported causality for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary.
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).
Subjects with missing causality have been set to related.
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s11_causal_ae.sas t14302_34_s11.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.34 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of subjects[a]			
	Teze 210 mg Q4W (N=58) Assessed causality		Placebo (N=39) Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not related	Related	Not related
Iron deficiency anaemia	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Jaw cyst	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Limb injury	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Localised infection	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Melaena	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Migraine	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
Mononeuritis	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal stiffness	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
Nausea	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
Neurogenic bladder	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Osteomyelitis	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Otitis externa	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Otitis media	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in extremity	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
Pain of skin	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paraesthesia	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Parosmia	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.6)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported causality for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary.
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).
Subjects with missing causality have been set to related.
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s11_causal_ae.sas t14302_34_s11.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.34 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of subjects[a]			
	Teze 210 mg Q4W (N=58)		Placebo (N=39)	
	Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not related	Related	Not related
Prurigo	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
Rash	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rheumatoid arthritis	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rib fracture	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin abrasion	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thermal burn	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth fracture	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tremor	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Type 2 diabetes mellitus	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection bacterial	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urticaria	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
Vertigo positional	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Viral upper respiratory tract infection	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
Vomiting	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vulvovaginal warts	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute sinusitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)

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

[a] Each subject is represented by the maximum reported causality for each PT.

[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary.

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).

Subjects with missing causality have been set to related.

N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.

Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s11_causal_ae.sas t14302_34_s11.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.34 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of subjects[a]			
	Teze 210 mg Q4W (N=58)		Placebo (N=39)	
	Assessed causality		Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not related	Related	Not related
Allergy to animal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Arthralgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Asthenopia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Asthma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.3)
Balance disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Bone fissure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Cheilitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Chronic gastritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Clavicle fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Coccydynia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Cockroach allergy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Conjunctival haemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Dehydration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Dermatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Dizziness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Eczema asteatotic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Escherichia urinary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Eustachian tube stenosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported causality for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary.
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).
Subjects with missing causality have been set to related.
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s11_causal_ae.sas t14302_34_s11.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.34 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of subjects[a]			
	Teze 210 mg Q4W (N=58) Assessed causality		Placebo (N=39) Assessed causality	
Preferred Term	Related	Not related	Related	Not related
Facial pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Gastroenteritis viral	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Goitre	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Hepatic function abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
Herpes simplex	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)
Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Injection site pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
Intervertebral disc disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Intervertebral disc protrusion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
Ligament injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Lipoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Meniscus injury	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Mite allergy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Noninfective sialoadenitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Oropharyngeal discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Periodontitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Pertussis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported causality for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary.
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).
Subjects with missing causality have been set to related.
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s11_causal_ae.sas t14302_34_s11.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.34 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of subjects[a]			
	Teze 210 mg Q4W (N=58) Assessed causality		Placebo (N=39) Assessed causality	
Preferred Term	**Related**	**Not related**	**Related**	**Not related**
Pneumonia klebsiella	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Pulpitis dental	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Rhinitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Seasonal allergy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Spinal compression fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Tension headache	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Transient ischaemic attack	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Urinary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.3)
Uterine leiomyoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Vaginal infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported causality for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary.
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).
Subjects with missing causality have been set to related.
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s11_causal_ae.sas t14302_34_s11.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.42 Severe infections reported during on-treatment period by Preferred Term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of subjects[a]			
	Teze 210 mg Q4W (N=58) Assessed causality		Placebo (N=39) Assessed causality	
Preferred Term	**Related**	**Not related**	**Related**	**Not related**
Subjects with any AE[b]	0 (0.0)	11 (19.0)	1 (2.6)	9 (23.1)
Influenza	0 (0.0)	6 (10.3)	0 (0.0)	4 (10.3)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.6)
Herpes zoster	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Herpes zoster oticus	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Osteomyelitis	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cellulitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Escherichia urinary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Herpes simplex	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)
Pneumonia klebsiella	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Urinary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

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

[a] Each subject is represented by the maximum reported causality for each PT.

[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary.

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).

Subjects with missing causality have been set to related.

N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.

Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s11_causal_ae.sas t14302_42_s11.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.44 Injection site reactions reported during on-treatment period by Preferred Term and investigator's causality assessment (Safety analysis set)

	Number (%) of subjects[a]			
	Teze 210 mg Q4W (N=58) Assessed causality		Placebo (N=39) Assessed causality	
Preferred Term	**Related**	**Not related**	**Related**	**Not related**
Subjects with any AE[b]	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
Injection site swelling	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site erythema	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
Injection site warmth	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
Injection site pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported causality for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary.
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).
Subjects with missing causality have been set to related.
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s11_causal_ae.sas t14302_44_s11.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
Subjects with any AE[b]	Mild	27 (46.6)	16 (41.0)
	Moderate	23 (39.7)	13 (33.3)
	Severe	0 (0.0)	5 (12.8)
Nasopharyngitis	Mild	18 (31.0)	17 (43.6)
	Moderate	4 (6.9)	6 (15.4)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	6 (10.3)	4 (10.3)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	Mild	4 (6.9)	1 (2.6)
	Moderate	2 (3.4)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis	Mild	3 (5.2)	1 (2.6)
	Moderate	2 (3.4)	3 (7.7)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharyngitis	Mild	4 (6.9)	2 (5.1)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	Mild	5 (8.6)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinitis allergic	Mild	4 (6.9)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis bacterial	Mild	2 (3.4)	1 (2.6)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	Mild	3 (5.2)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Eczema	Mild	3 (5.2)	2 (5.1)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

		Number (%) of subjects[a]	
Preferred Term	**Maximum reported intensity**	**Teze 210 mg Q4W (N=58)**	**Placebo (N=39)**
Tonsillitis	Mild	2 (3.4)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Contusion	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastritis	Mild	2 (3.4)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site swelling	Mild	2 (3.4)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Insomnia	Mild	2 (3.4)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Ligament sprain	Mild	2 (3.4)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Malaise	Mild	2 (3.4)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Myalgia	Mild	2 (3.4)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Oedema peripheral	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Tenosynovitis	Mild	2 (3.4)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
Adenomyosis	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Age-related macular degeneration	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Anogenital warts	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Atrophic vulvovaginitis	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	Mild	1 (1.7)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	2 (5.1)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis pneumococcal	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Cataract	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Cellulitis	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Cervicogenic headache	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Chronic sinusitis	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

		Number (%) of subjects[a]	
Preferred Term	**Maximum reported intensity**	**Teze 210 mg Q4W (N=58)**	**Placebo (N=39)**
Conjunctivitis allergic	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Cystitis	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Dental caries	Mild	1 (1.7)	2 (5.1)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry throat	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysmenorrhoea	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Enterocolitis	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythema	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Foot fracture	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis	Mild	0 (0.0)	2 (5.1)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Gingivitis	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

		Number (%) of subjects[a]	
Preferred Term	**Maximum reported intensity**	**Teze 210 mg Q4W (N=58)**	**Placebo (N=39)**
Haemorrhage subcutaneous	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	Mild	0 (0.0)	3 (7.7)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic steatosis	Mild	1 (1.7)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Herpes zoster	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Herpes zoster oticus	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertonic bladder	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Idiopathic urticaria	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site erythema	Mild	1 (1.7)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site warmth	Mild	1 (1.7)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Iron deficiency anaemia	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Jaw cyst	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
Limb injury	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Localised infection	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Melaena	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Migraine	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Mononeuritis	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal stiffness	Mild	1 (1.7)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	Mild	0 (0.0)	2 (5.1)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Neurogenic bladder	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Osteomyelitis	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Otitis externa	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Otitis media	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
Pain in extremity	Mild	1 (1.7)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain of skin	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Paraesthesia	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Parosmia	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Prurigo	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Rheumatoid arthritis	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Rib fracture	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
Skin abrasion	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Thermal burn	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth fracture	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Tremor	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Type 2 diabetes mellitus	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection bacterial	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Urticaria	Mild	1 (1.7)	2 (5.1)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Vertigo positional	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Viral upper respiratory tract infection	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.7)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Vulvovaginal warts	Mild	1 (1.7)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
Acute sinusitis	Mild	0 (0.0)	2 (5.1)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Allergy to animal	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthralgia	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Asthenopia	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Asthma	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	3 (7.7)
Balance disorder	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Bone fissure	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Cheilitis	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Chronic gastritis	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Clavicle fracture	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Coccydynia	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
Cockroach allergy	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctival haemorrhage	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Dehydration	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Eczema asteatotic	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Escherichia urinary tract infection	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Eustachian tube stenosis	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Facial pain	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis viral	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Goitre	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
Hepatic function abnormal	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Herpes simplex	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertension	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site pain	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Intervertebral disc disorder	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Intervertebral disc protrusion	Mild	0 (0.0)	2 (5.1)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Ligament injury	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Lipoma	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Meniscus injury	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Mite allergy	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Noninfective sialoadenitis	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

		Number (%) of subjects[a]	
Preferred Term	**Maximum reported intensity**	**Teze 210 mg Q4W (N=58)**	**Placebo (N=39)**
Oropharyngeal discomfort	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Periodontitis	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Pertussis	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia klebsiella	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	1 (2.6)
Pulpitis dental	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

Preferred Term	Maximum reported intensity	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinitis	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Seasonal allergy	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Spinal compression fracture	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Tension headache	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Transient ischaemic attack	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	1 (2.6)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.2.51 Adverse events reported during on-treatment period by Preferred Term and maximum reported intensity (Safety analysis set)

		Number (%) of subjects[a]	
Preferred Term	**Maximum reported intensity**	**Teze 210 mg Q4W (N=58)**	**Placebo (N=39)**
Urinary tract infection	Mild	0 (0.0)	3 (7.7)
	Moderate	0 (0.0)	1 (2.6)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Uterine leiomyoma	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaginal infection	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by decreasing frequency for preferred term in subjects treated with tezepelumab.
[a] Each subject is represented by the maximum reported intensity for each PT.
[b] Each subject is counted only once within a treatment group in this overall summary, in the category of maximum reported intensity.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s10_maxints.sas t14302_51_s10.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.3.2 Adverse events with fatal outcome reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set)

THERE ARE NO ADVERSE EVENTS WITH FATAL OUTCOME

.

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence will be presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event. IP = Inverstigational Product.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s9_socpt.sas t14303_02_s9.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.4.3 Serious adverse events reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set)

System Organ Class / Preferred Term	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
Subjects with any AE	2 (3.4)	7 (17.9)
Infections and infestations	2 (3.4)	2 (5.1)
Herpes zoster oticus	1 (1.7)	0 (0.0)
Osteomyelitis	1 (1.7)	0 (0.0)
Cellulitis	0 (0.0)	1 (2.6)
Pneumonia klebsiella	0 (0.0)	1 (2.6)
Nervous system disorders	0 (0.0)	1 (2.6)
Transient ischaemic attack	0 (0.0)	1 (2.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	4 (10.3)
Asthma	0 (0.0)	4 (10.3)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence will be presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once.
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).
N = Number of subjects in treatment group. AE = Adverse event. IP = Inverstigational Product.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s9_socpt.sas t14304_03_s9.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.5.1 Adverse events leading to discontinuation of IP reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set)

System Organ Class / Preferred Term	Number (%) of subjects[a] Teze 210 mg Q4W (N=58)	Placebo (N=39)
Subjects with any AE	0 (0.0)	2 (5.1)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	1 (2.6)
Hepatic function abnormal	0 (0.0)	1 (2.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	1 (2.6)
Coccydynia	0 (0.0)	1 (2.6)

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence will be presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once.
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).
N = Number of subjects in treatment group. IP = Investigational Product. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s9_socpt.sas t14305_01_s9.rtf [redacted]

AstraZeneca

Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.5.4 Serious adverse events leading to discontinuation of IP reported during on-treatment period by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set)

THERE ARE NO RELEVANT AE IN THE DATA

.

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.
A subject can have one or more PTs reported under a given SOC.
For each PT, the number and percentage of subjects reporting at least one occurrence will be presented i.e., for a subject multiple occurrences of an AE will only be counted once.
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).
N = Number of subjects in treatment group. IP = Investigational Product. AE = Adverse event.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.
MedDRA version 23.1

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s9_socpt.sas t14305_04_s9.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

Laboratory variable	Treatment group	Time point	Result n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
B-Hemoglobin (g/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	139.5	12.6	101	131.0	138.5	149.0	169
		Week 2	58	136.6	12.9	101	127.0	136.5	147.0	167
		Week 4	58	137.3	12.7	100	129.0	136.5	147.0	167
		Week 12	57	137.2	13.1	102	129.0	136.0	146.0	165
		Week 24	57	138.6	14.9	89	130.0	136.0	147.0	177
		Week 36	57	137.2	14.4	86	131.0	136.0	145.0	166
		Week 52	57	139.1	12.9	112	130.0	138.0	147.0	170
		Follow-up Week 64	53	139.9	11.8	110	133.0	139.0	148.0	164
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	141.3	11.9	118	131.0	140.0	151.0	162
		Week 2	38	141.6	12.2	119	131.0	143.5	150.0	162
		Week 4	39	140.5	12.1	117	130.0	142.0	150.0	167
		Week 12	39	140.6	13.0	116	131.0	141.0	149.0	167
		Week 24	38	141.2	12.8	117	132.0	141.0	150.0	171
		Week 36	36	140.7	11.2	117	132.5	139.0	151.5	166
		Week 52	35	142.7	11.7	124	135.0	141.0	152.0	165
		Follow-up Week 64	33	141.9	11.7	120	133.0	141.0	150.0	164

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

Laboratory variable	Treatment group	Time point	Result n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
B-Leukocytes (10^9/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	6.807	1.902	3.37	5.520	6.730	7.720	12.06
		Week 2	58	6.437	2.046	3.39	5.130	5.905	7.660	13.52
		Week 4	58	6.456	2.145	2.67	5.200	6.230	7.330	15.59
		Week 12	57	6.449	2.287	3.18	5.090	5.920	7.590	14.93
		Week 24	57	6.344	1.899	2.96	5.040	5.920	7.200	11.52
		Week 36	57	6.537	2.062	3.63	4.940	6.060	7.430	13.78
		Week 52	57	6.834	2.295	3.20	5.510	6.100	8.220	16.45
		Follow-up Week 64	53	6.550	2.482	3.57	5.050	5.970	6.950	15.62
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	7.076	1.766	3.26	5.740	7.230	8.370	10.59
		Week 2	38	6.682	1.731	3.39	5.320	6.845	7.860	9.81
		Week 4	39	6.702	2.042	3.21	5.190	6.590	7.890	12.07
		Week 12	39	6.898	2.239	3.67	5.340	6.630	7.780	14.41
		Week 24	38	6.778	1.857	3.50	5.640	6.385	7.830	11.26
		Week 36	36	7.006	2.050	3.40	5.710	6.510	8.175	12.86
		Week 52	35	7.137	1.952	3.72	5.380	7.030	8.140	12.78
		Follow-up Week 64	33	6.522	1.567	3.65	5.350	6.560	7.370	10.00

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

Laboratory variable	Treatment group	Time point	Result n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
B-Neutrophils (10^9/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	4.130	1.622	1.62	3.120	3.805	4.760	8.73
		Week 2	58	4.007	1.729	1.36	2.830	3.555	5.040	9.53
		Week 4	58	4.094	1.774	1.24	2.960	3.635	4.940	11.16
		Week 12	57	4.080	1.870	1.66	2.850	3.570	5.220	10.90
		Week 24	57	3.910	1.578	1.45	2.860	3.530	4.630	8.49
		Week 36	57	4.178	1.838	1.84	2.900	3.690	4.890	10.47
		Week 52	57	4.326	1.995	1.26	3.070	3.850	5.780	13.24
		Follow-up Week 64	53	4.134	2.204	1.52	2.930	3.550	4.530	14.14
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	4.406	1.492	1.77	3.200	4.240	5.380	8.35
		Week 2	38	4.249	1.556	1.91	3.030	4.280	5.200	7.76
		Week 4	39	4.315	1.938	1.75	2.890	3.780	5.100	11.24
		Week 12	39	4.280	1.698	2.25	3.100	3.840	5.230	8.79
		Week 24	38	4.193	1.495	1.99	3.200	4.145	4.880	9.01
		Week 36	36	4.393	1.615	2.02	3.375	4.030	5.010	10.58
		Week 52	35	4.477	1.619	2.12	2.940	4.600	5.660	8.15
		Follow-up Week 64	33	4.002	1.277	2.05	3.020	4.080	4.730	7.26

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result							
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
B-Lymphocytes (10^9/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	1.880	0.528	0.85	1.490	1.900	2.170	3.78
		Week 2	58	1.757	0.560	0.73	1.420	1.695	1.970	3.96
		Week 4	58	1.720	0.567	0.78	1.380	1.680	1.960	3.56
		Week 12	57	1.778	0.560	0.78	1.450	1.640	2.030	3.89
		Week 24	57	1.884	0.560	0.96	1.470	1.730	2.110	3.73
		Week 36	57	1.768	0.523	0.86	1.420	1.700	2.020	3.47
		Week 52	57	1.938	0.671	0.85	1.560	1.830	2.160	3.89
		Follow-up Week 64	53	1.799	0.547	0.53	1.490	1.740	2.080	3.41
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	1.716	0.550	0.63	1.340	1.720	2.120	3.18
		Week 2	38	1.558	0.452	0.69	1.260	1.495	1.800	2.75
		Week 4	39	1.536	0.553	0.46	1.200	1.450	1.680	3.53
		Week 12	39	1.615	0.613	0.72	1.210	1.490	1.880	3.52
		Week 24	38	1.722	0.557	0.82	1.370	1.565	2.000	3.75
		Week 36	36	1.723	0.757	0.85	1.230	1.490	1.900	4.20
		Week 52	35	1.772	0.530	1.03	1.430	1.640	2.030	3.36
		Follow-up Week 64	33	1.648	0.499	0.93	1.250	1.520	1.950	2.93

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

Laboratory variable	Treatment group	Time point	Result n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
B-Monocytes (10^9/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	0.350	0.102	0.17	0.270	0.345	0.410	0.62
		Week 2	58	0.370	0.120	0.15	0.280	0.350	0.450	0.75
		Week 4	58	0.363	0.134	0.18	0.260	0.330	0.420	0.77
		Week 12	57	0.353	0.146	0.13	0.240	0.320	0.420	0.74
		Week 24	57	0.333	0.103	0.19	0.280	0.310	0.350	0.67
		Week 36	57	0.359	0.112	0.17	0.290	0.350	0.410	0.68
		Week 52	57	0.354	0.118	0.15	0.250	0.350	0.420	0.79
		Follow-up Week 64	53	0.351	0.135	0.16	0.270	0.320	0.390	0.79
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	0.369	0.114	0.11	0.310	0.350	0.440	0.68
		Week 2	38	0.388	0.137	0.17	0.290	0.365	0.460	0.74
		Week 4	39	0.363	0.111	0.19	0.280	0.350	0.390	0.61
		Week 12	39	0.376	0.146	0.14	0.280	0.340	0.450	0.77
		Week 24	38	0.378	0.127	0.11	0.310	0.365	0.440	0.78
		Week 36	36	0.392	0.138	0.16	0.300	0.380	0.465	0.76
		Week 52	35	0.403	0.138	0.20	0.310	0.380	0.470	0.78
		Follow-up Week 64	33	0.368	0.119	0.17	0.280	0.360	0.420	0.66

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result						
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
B-Basophils (10^9/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	0.054	0.028	0.00	0.030	0.050	0.070	0.14
		Week 2	58	0.051	0.026	0.01	0.030	0.050	0.060	0.15
		Week 4	58	0.050	0.025	0.01	0.040	0.050	0.060	0.14
		Week 12	57	0.044	0.023	0.01	0.030	0.040	0.050	0.13
		Week 24	57	0.045	0.020	0.01	0.030	0.040	0.060	0.09
		Week 36	57	0.044	0.025	0.01	0.030	0.040	0.050	0.15
		Week 52	57	0.048	0.032	0.01	0.030	0.040	0.050	0.23
		Follow-up Week 64	53	0.050	0.041	0.02	0.030	0.040	0.050	0.30
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	0.061	0.030	0.00	0.040	0.050	0.080	0.15
		Week 2	38	0.059	0.026	0.02	0.040	0.050	0.070	0.14
		Week 4	39	0.059	0.026	0.01	0.040	0.060	0.080	0.13
		Week 12	39	0.059	0.026	0.01	0.040	0.060	0.070	0.14
		Week 24	38	0.064	0.038	0.03	0.040	0.050	0.080	0.22
		Week 36	36	0.061	0.028	0.02	0.040	0.060	0.070	0.14
		Week 52	35	0.062	0.024	0.02	0.040	0.060	0.080	0.12
		Follow-up Week 64	33	0.064	0.028	0.02	0.040	0.060	0.080	0.14

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result							
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
B-Eosinophils (10^9/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	0.394	0.308	0.02	0.150	0.300	0.540	1.26
		Week 2	58	0.253	0.195	0.02	0.100	0.215	0.350	0.84
		Week 4	58	0.232	0.195	0.03	0.090	0.150	0.340	0.87
		Week 12	57	0.194	0.182	0.04	0.080	0.150	0.240	1.15
		Week 24	57	0.172	0.132	0.03	0.080	0.110	0.240	0.61
		Week 36	57	0.187	0.144	0.01	0.090	0.150	0.250	0.83
		Week 52	57	0.166	0.124	0.02	0.080	0.120	0.220	0.64
		Follow-up Week 64	53	0.217	0.198	0.01	0.090	0.140	0.320	1.03
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	0.521	0.577	0.02	0.160	0.370	0.640	3.28
		Week 2	38	0.426	0.298	0.03	0.170	0.375	0.660	1.10
		Week 4	39	0.427	0.316	0.01	0.150	0.390	0.600	1.37
		Week 12	39	0.564	0.846	0.03	0.180	0.400	0.630	4.61
		Week 24	38	0.419	0.288	0.03	0.230	0.380	0.560	1.36
		Week 36	36	0.439	0.393	0.06	0.165	0.355	0.570	1.96
		Week 52	35	0.422	0.329	0.04	0.160	0.360	0.600	1.50
		Follow-up Week 64	33	0.438	0.308	0.07	0.190	0.400	0.570	1.22

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

Laboratory variable	Treatment group	Time point	Result n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
B-Platelets (10^9/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	264.6	45.6	173	225.0	263.0	302.0	362
		Week 2	58	267.0	50.2	178	236.0	263.5	290.0	400
		Week 4	58	267.4	61.1	158	221.0	262.5	296.0	505
		Week 12	57	265.1	62.5	155	217.0	256.0	300.0	442
		Week 24	57	257.3	60.4	161	211.0	244.0	296.0	455
		Week 36	57	269.0	58.4	169	226.0	266.0	304.0	408
		Week 52	57	262.9	59.7	115	218.0	259.0	293.0	414
		Follow-up Week 64	53	272.1	71.1	162	235.0	256.0	286.0	572
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	276.4	43.0	174	249.0	280.0	310.0	358
		Week 2	36	274.4	48.2	190	239.5	279.5	297.5	401
		Week 4	39	274.4	49.6	189	239.0	272.0	304.0	415
		Week 12	39	275.5	48.9	178	242.0	275.0	299.0	389
		Week 24	38	275.9	47.6	188	242.0	273.0	308.0	394
		Week 36	35	273.1	53.0	163	253.0	272.0	293.0	432
		Week 52	34	280.6	54.5	174	236.0	272.5	311.0	426
		Follow-up Week 64	33	281.0	51.8	183	249.0	276.0	318.0	391

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result						
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
B-Hematocrit (RATIO)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	0.422	0.034	0.35	0.400	0.420	0.440	0.50
		Week 2	58	0.415	0.036	0.34	0.390	0.410	0.440	0.50
		Week 4	58	0.415	0.034	0.34	0.390	0.420	0.440	0.50
		Week 12	57	0.418	0.037	0.33	0.390	0.410	0.440	0.50
		Week 24	56	0.420	0.042	0.31	0.390	0.420	0.440	0.53
		Week 36	56	0.420	0.038	0.31	0.400	0.420	0.440	0.50
		Week 52	57	0.421	0.034	0.36	0.400	0.420	0.440	0.51
		Follow-up Week 64	53	0.420	0.033	0.35	0.400	0.420	0.440	0.50
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	0.430	0.035	0.36	0.400	0.440	0.460	0.49
		Week 2	38	0.435	0.037	0.36	0.410	0.440	0.460	0.50
		Week 4	39	0.431	0.037	0.36	0.400	0.440	0.460	0.52
		Week 12	39	0.429	0.039	0.36	0.400	0.420	0.450	0.50
		Week 24	38	0.430	0.038	0.36	0.400	0.430	0.460	0.51
		Week 36	36	0.429	0.034	0.38	0.400	0.420	0.455	0.51
		Week 52	35	0.430	0.036	0.36	0.410	0.430	0.450	0.52
		Follow-up Week 64	33	0.426	0.035	0.36	0.400	0.420	0.440	0.51

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

Laboratory variable	Treatment group	Time point	Result n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
B-Ery. Mean Corpuscular Volume (fL)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	91.8	5.2	75	89.0	91.0	95.0	102
		Week 2	58	91.8	5.4	73	89.0	92.0	95.0	103
		Week 4	58	91.6	5.2	74	89.0	92.0	95.0	101
		Week 12	57	92.0	5.2	74	90.0	92.0	95.0	102
		Week 24	56	92.2	5.5	75	89.0	93.0	95.0	101
		Week 36	56	91.8	5.3	74	90.0	92.0	95.0	100
		Week 52	57	91.8	5.0	75	89.0	92.0	95.0	100
		Follow-up Week 64	53	91.2	4.8	71	88.0	91.0	95.0	99
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	92.7	4.4	80	90.0	93.0	96.0	103
		Week 2	38	93.5	5.1	79	90.0	94.0	96.0	103
		Week 4	39	93.5	5.0	79	90.0	94.0	97.0	103
		Week 12	39	93.2	4.5	79	91.0	94.0	96.0	104
		Week 24	38	92.8	4.8	79	90.0	93.0	96.0	105
		Week 36	36	93.6	4.4	85	90.5	93.5	97.0	107
		Week 52	35	92.3	5.2	80	88.0	93.0	97.0	103
		Follow-up Week 64	33	92.0	5.0	81	90.0	92.0	95.0	105

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result							
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
B-Erythrocytes (10^12/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	4.61	0.41	3.6	4.30	4.60	4.90	5.6
		Week 2	58	4.54	0.40	3.7	4.20	4.50	4.80	5.3
		Week 4	58	4.55	0.38	3.7	4.30	4.60	4.80	5.3
		Week 12	57	4.55	0.41	3.6	4.30	4.50	4.80	5.5
		Week 24	57	4.58	0.44	3.7	4.30	4.60	4.90	5.7
		Week 36	57	4.57	0.41	3.7	4.30	4.60	4.80	5.6
		Week 52	57	4.59	0.42	3.6	4.40	4.60	4.90	5.5
		Follow-up Week 64	53	4.62	0.37	3.7	4.40	4.60	4.80	5.3
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	4.66	0.42	3.8	4.40	4.60	5.00	5.4
		Week 2	38	4.66	0.41	3.8	4.40	4.60	5.00	5.4
		Week 4	39	4.63	0.41	3.8	4.30	4.60	4.90	5.4
		Week 12	39	4.61	0.45	3.8	4.20	4.60	5.00	5.4
		Week 24	38	4.62	0.43	3.8	4.30	4.65	5.00	5.4
		Week 36	36	4.59	0.38	4.0	4.30	4.50	4.95	5.3
		Week 52	35	4.66	0.42	3.9	4.30	4.50	5.00	5.4
		Follow-up Week 64	33	4.65	0.43	4.0	4.30	4.50	5.10	5.6

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result						
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-Immunoglobulin E (mg/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	1.2493	2.1531	0.027	0.1460	0.3890	1.3200	12.276
		Week 2	58	1.2436	2.6802	0.024	0.1470	0.3590	1.1020	16.605
		Week 4	58	1.0584	2.0083	0.029	0.1200	0.3850	1.0420	12.769
		Week 12	57	1.1766	2.7447	0.004	0.0960	0.3190	0.9640	15.038
		Week 24	57	1.0112	2.5182	0.004	0.1060	0.2320	0.8740	15.922
		Week 36	57	0.9609	2.0003	0.004	0.0960	0.2170	0.9300	12.040
		Week 52	57	0.9824	2.1222	0.004	0.0960	0.2440	0.6620	11.343
		Follow-up Week 64	53	0.7632	1.3314	0.004	0.0810	0.2300	0.7260	6.227
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	2.2063	3.0380	0.004	0.2290	1.1970	2.5860	14.728
		Week 2	38	2.2170	2.9472	0.004	0.3800	1.3760	2.0810	14.413
		Week 4	39	2.1165	2.8241	0.004	0.2240	1.2490	2.2930	13.530
		Week 12	39	2.1954	3.4481	0.004	0.2780	1.1370	2.4400	19.251
		Week 24	38	2.6757	4.9943	0.004	0.4110	1.1200	2.0600	27.956
		Week 36	36	2.5546	4.2602	0.004	0.3695	1.3285	2.5455	23.320
		Week 52	35	2.4996	4.1936	0.004	0.3640	1.1740	2.6200	22.962
		Follow-up Week 64	33	1.6012	1.8223	0.004	0.4020	0.9050	1.9170	6.836

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

Laboratory variable	Treatment group	Time point	Result n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
S-Immunoglobulin A (g/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	2.387	0.871	0.70	1.770	2.280	2.830	5.37
		Week 2	58	2.365	0.896	0.65	1.790	2.225	2.770	5.54
		Week 4	58	2.335	0.907	0.81	1.730	2.125	2.800	5.57
		Week 12	57	2.287	0.873	0.75	1.690	2.080	2.850	5.21
		Week 24	57	2.338	0.950	0.73	1.650	2.100	2.940	6.16
		Week 36	57	2.377	0.971	0.74	1.730	2.160	2.850	6.33
		Week 52	57	2.388	0.890	0.85	1.700	2.270	2.980	5.56
		Follow-up Week 64	53	2.269	0.863	0.77	1.630	2.180	2.680	5.10
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	2.643	1.182	0.29	1.770	2.480	3.230	5.70
		Week 2	38	2.652	1.090	0.31	2.070	2.600	3.170	5.04
		Week 4	39	2.592	1.116	0.30	1.960	2.510	3.260	5.62
		Week 12	39	2.539	1.030	0.29	1.850	2.440	3.250	4.81
		Week 24	38	2.610	1.063	0.36	1.840	2.580	3.270	4.94
		Week 36	36	2.672	1.140	0.29	1.915	2.485	3.410	5.45
		Week 52	35	2.651	1.206	0.28	1.840	2.570	3.260	5.43
		Follow-up Week 64	33	2.682	1.145	0.28	2.000	2.640	3.310	5.11

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

Laboratory variable	Treatment group	Time point	Result n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
S-Immunoglobulin G (g/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	11.483	2.564	7.04	9.800	11.300	13.000	19.60
		Week 2	58	11.151	2.676	6.62	9.300	10.450	12.400	20.70
		Week 4	58	11.292	2.499	7.20	9.300	11.200	12.300	17.70
		Week 12	57	11.247	2.556	7.51	9.380	11.000	12.600	19.40
		Week 24	57	11.354	2.496	7.29	9.380	10.900	13.100	19.00
		Week 36	57	11.453	2.863	7.31	9.460	10.800	12.500	22.50
		Week 52	57	11.517	2.658	7.13	9.990	10.900	12.400	20.30
		Follow-up Week 64	53	11.327	2.631	7.33	9.440	11.000	12.800	20.30
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	11.149	2.667	5.19	9.960	11.400	12.900	16.10
		Week 2	38	11.159	2.584	5.25	9.850	11.350	12.800	16.00
		Week 4	39	11.012	2.725	5.45	9.590	11.100	12.800	15.60
		Week 12	39	11.121	2.644	4.76	10.100	11.400	12.800	16.80
		Week 24	38	10.926	2.428	5.43	9.760	11.550	12.500	14.90
		Week 36	36	11.076	2.415	5.67	9.630	11.500	12.500	15.50
		Week 52	35	11.283	2.747	4.80	9.800	11.300	13.400	16.40
		Follow-up Week 64	33	11.283	2.814	4.79	10.300	12.000	13.100	17.90

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result							
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-Immunoglobulin M (g/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	1.105	0.601	0.22	0.630	0.960	1.470	2.69
		Week 2	58	1.048	0.561	0.20	0.580	0.965	1.400	2.48
		Week 4	58	1.044	0.594	0.20	0.590	0.920	1.370	3.50
		Week 12	57	1.037	0.520	0.20	0.620	0.980	1.330	2.44
		Week 24	57	1.046	0.527	0.31	0.640	0.910	1.330	2.60
		Week 36	57	1.050	0.550	0.25	0.660	0.910	1.400	2.56
		Week 52	57	1.086	0.588	0.24	0.630	1.000	1.400	2.74
		Follow-up Week 64	53	1.019	0.556	0.31	0.600	0.860	1.290	2.57
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	1.104	0.571	0.20	0.630	1.000	1.420	2.83
		Week 2	38	1.105	0.552	0.20	0.640	1.070	1.470	2.36
		Week 4	39	1.106	0.599	0.20	0.640	1.050	1.350	2.80
		Week 12	39	1.138	0.631	0.20	0.680	0.950	1.510	2.89
		Week 24	38	1.111	0.639	0.26	0.610	1.005	1.400	3.06
		Week 36	36	1.131	0.729	0.22	0.620	0.960	1.390	3.65
		Week 52	35	1.005	0.513	0.31	0.600	0.920	1.320	2.65
		Follow-up Week 64	33	1.148	0.725	0.22	0.620	1.020	1.440	3.70

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result							
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-Alkaline Phosphatase (ukat/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	1.2541	0.5031	0.683	0.9840	1.1420	1.4340	4.034
		Week 12	57	1.2331	0.4864	0.600	0.9670	1.1670	1.3670	3.701
		Week 24	57	1.2140	0.4345	0.683	0.9670	1.1340	1.3500	3.267
		Week 36	57	1.1901	0.4051	0.633	0.9670	1.1170	1.4170	2.951
		Week 52	57	1.2018	0.3858	0.600	0.9340	1.1340	1.3340	2.684
		Follow-up Week 64	53	1.2195	0.3845	0.667	0.9500	1.1340	1.4340	2.350
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	1.1323	0.3176	0.517	0.9000	1.1000	1.3340	2.050
		Week 12	39	1.1345	0.3264	0.567	0.8840	1.0840	1.3840	1.950
		Week 24	38	1.1217	0.3776	0.617	0.8170	1.0420	1.3340	2.267
		Week 36	36	1.1276	0.3669	0.500	0.8840	1.0755	1.3255	2.234
		Week 52	35	1.1198	0.3643	0.583	0.8170	1.0840	1.3340	2.284
		Follow-up Week 64	33	1.1372	0.3213	0.517	0.8840	1.1170	1.3000	1.867

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result						
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-Alanine Aminotransferase (ukat/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	0.4113	0.2584	0.150	0.2170	0.3170	0.5500	1.334
		Week 12	57	0.4378	0.3301	0.117	0.2330	0.3330	0.4670	1.667
		Week 24	57	0.4386	0.2843	0.133	0.2330	0.3330	0.5500	1.417
		Week 36	57	0.4895	0.4023	0.133	0.2330	0.3170	0.6000	2.250
		Week 52	57	0.4772	0.4197	0.133	0.2170	0.3330	0.5000	2.217
		Follow-up Week 64	53	0.4982	0.3992	0.117	0.2500	0.3330	0.5670	2.217
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	0.3620	0.1903	0.100	0.2000	0.3170	0.4500	0.900
		Week 12	39	0.3748	0.2033	0.117	0.2330	0.3000	0.5000	0.950
		Week 24	38	0.4479	0.5589	0.150	0.2170	0.3170	0.4170	3.567
		Week 36	36	0.3561	0.2268	0.150	0.2250	0.3085	0.4000	1.200
		Week 52	35	0.4343	0.6130	0.117	0.2330	0.2830	0.4170	3.817
		Follow-up Week 64	33	0.3515	0.2658	0.117	0.2170	0.2670	0.4000	1.584

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result							
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-Aspartate Aminotransferase (ukat/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	0.3919	0.1624	0.200	0.2670	0.3500	0.4500	0.834
		Week 12	57	0.4193	0.1927	0.167	0.3000	0.3500	0.4670	1.050
		Week 24	55	0.4112	0.1777	0.217	0.2830	0.3500	0.4830	0.917
		Week 36	57	0.4395	0.2229	0.217	0.2830	0.3670	0.5670	1.167
		Week 52	57	0.4279	0.2590	0.200	0.2670	0.3500	0.4170	1.517
		Follow-up Week 64	53	0.4513	0.2460	0.200	0.2830	0.3830	0.5000	1.567
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	0.3821	0.1450	0.183	0.2830	0.3500	0.4500	0.884
		Week 12	38	0.3952	0.1358	0.200	0.2670	0.3750	0.5000	0.717
		Week 24	38	0.4307	0.3253	0.200	0.2830	0.3670	0.5000	2.217
		Week 36	36	0.3615	0.1096	0.183	0.2830	0.3500	0.4000	0.683
		Week 52	35	0.3753	0.1910	0.167	0.2670	0.3330	0.4330	1.317
		Follow-up Week 64	33	0.3606	0.1413	0.167	0.2830	0.3500	0.4000	1.017

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

Laboratory variable	Treatment group	Time point	Result n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
S-Bilirubin (umol/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	8.8	5.9	3	6.0	8.0	9.0	43
		Week 12	57	8.1	4.4	3	5.0	7.0	10.0	27
		Week 24	57	8.9	5.0	3	6.0	8.0	10.0	29
		Week 36	57	8.9	4.5	3	6.0	8.0	10.0	27
		Week 52	57	8.2	4.8	3	5.0	7.0	9.0	22
		Follow-up Week 64	53	8.0	4.3	3	5.0	7.0	10.0	22
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	9.1	4.8	4	6.0	8.0	12.0	29
		Week 12	39	9.4	5.1	3	5.0	8.0	13.0	23
		Week 24	38	8.7	3.9	3	6.0	8.0	10.0	19
		Week 36	36	9.1	4.7	3	5.5	8.0	13.0	20
		Week 52	35	9.2	4.2	4	6.0	8.0	11.0	21
		Follow-up Week 64	33	8.7	3.9	3	6.0	8.0	12.0	18

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result							
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-Urea Nitrogen (mmol/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	4.90	1.34	2.6	3.90	4.70	5.80	9.1
		Week 12	57	5.22	1.42	2.7	4.20	4.90	6.00	9.2
		Week 24	57	5.06	1.61	2.7	4.10	4.60	5.70	9.9
		Week 36	57	4.88	1.30	2.8	4.00	4.60	5.70	7.7
		Week 52	57	5.22	1.51	3.0	4.20	4.70	6.00	9.8
		Follow-up Week 64	53	4.92	1.29	3.0	3.90	4.70	5.70	7.9
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	4.67	0.86	3.2	4.00	4.60	5.40	6.2
		Week 12	39	4.83	1.23	2.6	3.90	4.60	5.80	7.6
		Week 24	38	4.94	1.27	2.7	4.10	4.75	5.60	8.1
		Week 36	36	4.80	1.24	2.6	3.80	4.65	5.45	8.0
		Week 52	35	4.62	1.08	2.7	3.90	4.50	5.40	6.8
		Follow-up Week 64	33	4.71	1.19	2.8	3.90	4.80	5.40	7.3

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result							
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-Calcium (mmol/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	2.344	0.094	2.14	2.280	2.350	2.400	2.57
		Week 12	57	2.333	0.091	2.11	2.280	2.320	2.390	2.58
		Week 24	57	2.334	0.090	2.07	2.280	2.340	2.400	2.58
		Week 36	57	2.345	0.097	2.17	2.270	2.330	2.420	2.60
		Week 52	57	2.336	0.079	2.19	2.280	2.330	2.370	2.56
		Follow-up Week 64	53	2.350	0.101	2.17	2.290	2.350	2.410	2.63
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	2.313	0.081	2.15	2.250	2.320	2.360	2.49
		Week 12	39	2.313	0.076	2.14	2.260	2.310	2.370	2.51
		Week 24	38	2.299	0.062	2.17	2.250	2.315	2.340	2.42
		Week 36	36	2.302	0.067	2.20	2.250	2.300	2.340	2.49
		Week 52	35	2.316	0.080	2.09	2.270	2.310	2.390	2.44
		Follow-up Week 64	33	2.325	0.084	2.17	2.280	2.330	2.370	2.51

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

				Result						
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-Chloride (mmol/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	101.8	2.7	96	101.0	102.0	104.0	109
		Week 12	57	102.4	2.3	96	101.0	103.0	104.0	107
		Week 24	57	102.4	2.3	96	101.0	102.0	104.0	107
		Week 36	57	102.4	2.5	96	101.0	103.0	104.0	109
		Week 52	57	103.1	2.3	95	102.0	103.0	105.0	107
		Follow-up Week 64	53	102.6	2.4	96	102.0	103.0	104.0	107
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	102.1	2.5	96	101.0	102.0	103.0	108
		Week 12	39	102.2	1.9	98	101.0	102.0	104.0	106
		Week 24	38	102.0	2.1	96	101.0	102.0	103.0	106
		Week 36	36	102.6	1.9	99	101.0	103.0	104.0	106
		Week 52	35	102.3	2.5	96	101.0	102.0	104.0	106
		Follow-up Week 64	33	102.3	2.2	98	100.0	102.0	104.0	106

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result							
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-Creatinine (umol/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	64.9	12.8	39	59.0	63.0	74.0	96
		Week 12	57	65.4	13.4	42	57.0	63.0	75.0	101
		Week 24	57	64.8	13.6	40	56.0	64.0	72.0	97
		Week 36	57	64.9	12.7	44	56.0	63.0	75.0	95
		Week 52	57	67.1	13.4	43	57.0	64.0	76.0	98
		Follow-up Week 64	53	66.5	13.0	48	58.0	63.0	73.0	103
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	68.8	14.1	47	58.0	66.0	81.0	96
		Week 12	39	68.6	14.6	42	57.0	68.0	83.0	99
		Week 24	38	67.2	14.5	46	56.0	65.0	75.0	104
		Week 36	36	69.8	14.8	50	59.5	65.5	77.5	107
		Week 52	35	71.0	14.5	43	58.0	68.0	81.0	106
		Follow-up Week 64	33	72.0	20.9	46	58.0	68.0	82.0	152

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

				Result						
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-Creatine Kinase (ukat/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	2.0177	0.8415	0.683	1.3000	2.0170	2.5670	4.084
		Week 12	57	2.3230	1.7277	0.483	1.4340	1.9500	2.7010	12.769
		Week 24	57	2.8184	4.8470	0.817	1.4500	1.9500	2.4340	35.207
		Week 36	57	2.6157	3.2546	0.617	1.3000	1.8500	2.7340	21.654
		Week 52	57	2.0098	1.0225	0.650	1.2340	1.7840	2.4840	4.734
		Follow-up Week 64	53	2.1577	1.1995	0.750	1.3170	1.7500	2.6340	5.451
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	2.0102	1.3163	0.750	1.1170	1.6340	2.1500	7.818
		Week 12	39	1.8389	0.9300	0.850	1.0840	1.6670	2.2340	5.401
		Week 24	38	1.9342	1.0814	0.400	0.9840	1.6335	2.3340	4.634
		Week 36	36	1.8606	1.0830	0.583	1.1590	1.6170	2.2255	5.901
		Week 52	35	1.8127	1.0863	0.500	0.9340	1.5670	2.3500	4.934
		Follow-up Week 64	33	1.6701	0.8524	0.600	1.0500	1.5340	1.8840	4.234

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result							
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-C Reactive Protein (mg/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	3.169	7.579	0.20	0.390	0.890	2.050	49.20
		Week 12	57	2.101	3.563	0.20	0.370	0.770	2.380	22.20
		Week 24	57	3.430	5.866	0.20	0.270	0.840	2.620	26.10
		Week 36	57	2.781	3.962	0.20	0.430	1.290	3.130	18.20
		Week 52	57	2.465	3.989	0.20	0.320	0.740	2.660	18.80
		Follow-up Week 64	53	2.663	5.806	0.20	0.380	1.010	2.410	37.80
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	1.458	1.761	0.20	0.290	0.780	1.720	6.87
		Week 12	39	3.816	11.636	0.20	0.330	0.810	1.760	70.90
		Week 24	38	1.908	2.247	0.20	0.460	1.060	2.340	9.62
		Week 36	36	2.053	4.115	0.20	0.450	0.800	1.690	24.20
		Week 52	35	5.525	17.424	0.20	0.370	0.710	2.260	99.80
		Follow-up Week 64	33	1.506	2.699	0.20	0.380	0.660	1.370	15.40

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result						
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-Gamma Glutamyl Transferase (ukat/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	0.4963	0.5802	0.117	0.2170	0.3500	0.6000	3.951
		Week 12	57	0.4819	0.4079	0.100	0.2000	0.3330	0.6170	2.050
		Week 24	57	0.4708	0.3708	0.117	0.2170	0.3330	0.7000	1.884
		Week 36	57	0.4717	0.3412	0.100	0.2170	0.3830	0.6330	1.884
		Week 52	57	0.4740	0.3889	0.117	0.2330	0.3670	0.6170	2.050
		Follow-up Week 64	53	0.4708	0.3950	0.117	0.2330	0.3330	0.6170	2.167
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	0.3933	0.3287	0.100	0.2000	0.2670	0.4000	1.534
		Week 12	39	0.4060	0.3449	0.117	0.2000	0.3000	0.4330	1.584
		Week 24	38	0.3614	0.2418	0.117	0.2170	0.3170	0.3830	1.217
		Week 36	36	0.3746	0.3093	0.083	0.2170	0.2915	0.4330	1.817
		Week 52	35	0.4410	0.5234	0.083	0.2000	0.2670	0.4500	3.101
		Follow-up Week 64	33	0.3783	0.2908	0.117	0.2000	0.3170	0.4170	1.367

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result							
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-Glucose (mmol/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	5.47	0.81	4.2	4.90	5.30	5.80	8.4
		Week 12	57	5.58	1.31	3.3	4.90	5.40	5.80	12.4
		Week 24	57	5.80	1.54	4.4	5.00	5.40	5.90	13.0
		Week 36	57	5.60	1.13	2.8	4.90	5.40	5.90	9.9
		Week 52	57	5.74	1.04	3.7	5.10	5.60	6.30	8.7
		Follow-up Week 64	53	5.71	1.42	3.9	5.00	5.50	5.90	13.3
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	5.55	1.28	4.3	4.90	5.40	5.80	12.0
		Week 12	39	5.63	1.32	3.5	4.80	5.40	5.80	9.9
		Week 24	38	5.44	0.88	4.2	4.90	5.25	5.60	8.9
		Week 36	36	5.69	0.98	4.5	4.95	5.45	6.30	8.7
		Week 52	35	5.29	0.79	4.2	4.70	5.10	5.60	7.4
		Follow-up Week 64	33	5.38	1.05	3.9	4.70	5.30	5.70	8.4

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

				Result						
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-Phosphate (mmol/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	1.119	0.186	0.74	1.010	1.110	1.220	1.66
		Week 12	57	1.112	0.186	0.74	0.970	1.120	1.240	1.69
		Week 24	57	1.104	0.180	0.76	0.960	1.140	1.230	1.67
		Week 36	57	1.102	0.198	0.78	1.000	1.070	1.210	1.70
		Week 52	57	1.092	0.167	0.76	0.990	1.090	1.190	1.61
		Follow-up Week 64	53	1.109	0.188	0.58	0.980	1.130	1.220	1.67
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	1.110	0.157	0.78	1.020	1.110	1.220	1.48
		Week 12	39	1.122	0.166	0.78	1.000	1.150	1.220	1.48
		Week 24	38	1.108	0.211	0.67	0.940	1.150	1.240	1.45
		Week 36	36	1.080	0.187	0.66	0.990	1.135	1.180	1.36
		Week 52	35	1.091	0.195	0.69	1.000	1.080	1.180	1.63
		Follow-up Week 64	33	1.140	0.162	0.70	1.070	1.140	1.250	1.38

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result							
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-Potassium (mmol/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	4.22	0.37	3.5	4.00	4.20	4.40	6.0
		Week 12	57	4.30	0.34	3.5	4.10	4.30	4.50	5.2
		Week 24	57	4.24	0.31	3.4	4.10	4.20	4.40	4.9
		Week 36	57	4.30	0.31	3.3	4.10	4.30	4.50	5.0
		Week 52	57	4.20	0.32	3.2	4.00	4.20	4.40	5.1
		Follow-up Week 64	53	4.21	0.31	3.5	4.00	4.20	4.40	5.0
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	4.19	0.24	3.7	4.00	4.20	4.30	4.7
		Week 12	39	4.22	0.31	3.5	4.00	4.20	4.50	4.8
		Week 24	38	4.28	0.32	3.5	4.10	4.30	4.40	5.2
		Week 36	36	4.23	0.27	3.5	4.00	4.30	4.45	4.6
		Week 52	35	4.19	0.31	3.5	4.00	4.20	4.30	5.0
		Follow-up Week 64	33	4.25	0.32	3.5	4.00	4.30	4.50	4.9

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

Laboratory variable	Treatment group	Time point	Result n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
S-Sodium (mmol/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	141.0	2.1	135	139.0	141.0	142.0	146
		Week 12	57	140.6	2.2	135	139.0	141.0	142.0	145
		Week 24	57	140.7	2.1	132	139.0	141.0	142.0	144
		Week 36	57	140.8	2.0	138	139.0	141.0	142.0	146
		Week 52	57	141.0	2.1	135	140.0	141.0	142.0	145
		Follow-up Week 64	53	140.7	2.3	133	139.0	141.0	142.0	145
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	141.2	1.8	137	140.0	141.0	142.0	145
		Week 12	39	140.6	2.2	135	139.0	141.0	142.0	145
		Week 24	38	140.7	2.3	134	140.0	141.0	142.0	144
		Week 36	36	140.8	1.7	137	140.0	141.0	142.0	144
		Week 52	35	140.7	2.3	136	139.0	141.0	142.0	145
		Follow-up Week 64	33	140.7	2.3	136	139.0	141.0	142.0	146

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result							
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-Cholesterol (mmol/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	5.431	1.111	2.86	4.700	5.295	6.200	8.07
		Week 12	57	5.302	0.988	3.21	4.510	5.230	5.860	7.87
		Week 24	57	5.393	1.089	3.42	4.590	5.260	5.940	7.98
		Week 36	57	5.396	1.146	3.11	4.590	5.340	5.840	8.53
		Week 52	57	5.347	1.077	3.16	4.600	5.370	6.010	7.83
		Follow-up Week 64	53	5.367	1.082	3.59	4.610	5.220	5.910	8.17
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	5.355	1.116	3.30	4.520	5.470	5.930	8.37
		Week 12	39	5.279	0.996	3.43	4.510	5.200	5.890	7.33
		Week 24	38	5.258	0.968	3.59	4.480	5.130	5.910	7.56
		Week 36	36	5.299	0.961	3.01	4.660	5.405	5.855	7.40
		Week 52	35	5.239	1.081	2.83	4.470	5.220	5.900	8.39
		Follow-up Week 64	33	5.349	0.984	3.18	5.000	5.350	5.990	7.54

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.1 Haematology and clinical chemistry laboratory variables over time, on-study (Safety analysis set)

			Result							
Laboratory variable	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
S-Urate (umol/L)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	333.9	89.0	120	262.0	337.0	401.0	505
		Week 12	57	335.5	84.1	154	271.0	347.0	385.0	522
		Week 24	57	330.1	81.6	151	276.0	332.0	370.0	512
		Week 36	57	331.2	83.4	144	276.0	324.0	405.0	528
		Week 52	57	332.1	89.4	138	273.0	331.0	398.0	516
		Follow-up Week 64	53	337.1	83.4	138	284.0	328.0	390.0	518
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	323.7	83.2	132	259.0	314.0	374.0	550
		Week 12	39	324.4	86.9	135	274.0	327.0	388.0	520
		Week 24	38	328.1	89.4	165	251.0	322.5	392.0	502
		Week 36	36	322.8	75.3	144	268.5	310.5	376.5	467
		Week 52	35	337.3	83.9	176	265.0	326.0	402.0	500
		Follow-up Week 64	33	328.6	86.9	164	264.0	324.0	392.0	483

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis.
SD = Standard deviation. Min = Minimum. Max = Maximum. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14307_01_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.6 Urinalysis, baseline versus maximum observation on-study, shift table (Safety analysis set)

			Maximum value on-study (%)[b]		
Urinalysis variable	**Treatment group**	**Baseline assessment[a]**	**Negative**	**Positive**	**Total**
U-Glucose (Arbitrary U)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Negative	54 (94.7)	3 (5.3)	57
		Positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0
		Total	54 (94.7)	3 (5.3)	57
	Placebo (N=39)	Negative	37 (97.4)	1 (2.6)	38
		Positive	0 (0.0)	1 (100.0)	1
		Total	37 (94.9)	2 (5.1)	39

[a] Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
[b] Derived from Laboratory assessments on-study.
Includes subjects with a baseline value and at least one post-baseline value. Percentages have been calculated using the number of subjects with a baseline value and a post-baseline on-study value.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s33_urine.sas t14307_06_s33.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.6 Urinalysis, baseline versus maximum observation on-study, shift table (Safety analysis set)

			Maximum value on-study (%)[b]		
Urinalysis variable	**Treatment group**	**Baseline assessment[a]**	**Negative**	**Positive**	**Total**
U-Occult Blood (Arbitrary U)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Negative	40 (87.0)	6 (13.0)	46
		Positive	6 (54.5)	5 (45.5)	11
		Total	46 (80.7)	11 (19.3)	57
	Placebo (N=39)	Negative	29 (78.4)	8 (21.6)	37
		Positive	1 (50.0)	1 (50.0)	2
		Total	30 (76.9)	9 (23.1)	39

[a] Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
[b] Derived from Laboratory assessments on-study.
Includes subjects with a baseline value and at least one post-baseline value. Percentages have been calculated using the number of subjects with a baseline value and a post-baseline on-study value.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s33_urine.sas t14307_06_s33.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.6 Urinalysis, baseline versus maximum observation on-study, shift table (Safety analysis set)

			Maximum value on-study (%)[b]		
Urinalysis variable	**Treatment group**	**Baseline assessment[a]**	**Negative**	**Positive**	**Total**
U-Protein (Arbitrary U)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Negative	50 (92.6)	4 (7.4)	54
		Positive	2 (66.7)	1 (33.3)	3
		Total	52 (91.2)	5 (8.8)	57
	Placebo (N=39)	Negative	34 (89.5)	4 (10.5)	38
		Positive	1 (100.0)	0 (0.0)	1
		Total	35 (89.7)	4 (10.3)	39

[a] Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
[b] Derived from Laboratory assessments on-study.
Includes subjects with a baseline value and at least one post-baseline value. Percentages have been calculated using the number of subjects with a baseline value and a post-baseline on-study value.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s33_urine.sas t14307_06_s33.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.7.6 Urinalysis, baseline versus maximum observation on-study, shift table (Safety analysis set)

			Maximum value on-study (%)[b]		
Urinalysis variable	**Treatment group**	**Baseline assessment[a]**	**Negative**	**Positive**	**Total**
U-Sediment Examination (Arbitrary U)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Negative	0 (0.0)	0 (0.0)	0
		Positive	1 (14.3)	6 (85.7)	7
		Total	1 (14.3)	6 (85.7)	7
	Placebo (N=39)	Negative	0 (0.0)	0 (0.0)	0
		Positive	1 (14.3)	6 (85.7)	7
		Total	1 (14.3)	6 (85.7)	7

[a] Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
[b] Derived from Laboratory assessments on-study.
Includes subjects with a baseline value and at least one post-baseline value. Percentages have been calculated using the number of subjects with a baseline value and a post-baseline on-study value.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s33_urine.sas t14307_06_s33.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.4 Vital signs, weight, height and BMI, on-study over time (Safety analysis set)

				Result						
Variable (SI-unit)	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
Height (cm), Adolescent only	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	2	161.05	11.38	153.0	153.00	161.05	169.10	169.1
		Week 24	1	156.40	.	156.4	156.40	156.40	156.40	156.4
		Week 52	2	164.20	8.77	158.0	158.00	164.20	170.40	170.4
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	1	157.50	.	157.5	157.50	157.50	157.50	157.5
		Week 24	1	158.00	.	158.0	158.00	158.00	158.00	158.0
		Week 52	1	156.00	.	156.0	156.00	156.00	156.00	156.0

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
Height is presented over time for adolescents only.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. BMI = Body mass index.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_04_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.4 Vital signs, weight, height and BMI, on-study over time (Safety analysis set)

				Result						
Variable (SI-unit)	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
Weight (kg)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	67.96	17.60	43.0	54.40	65.50	78.00	137.6
		Week 24	57	68.90	17.53	44.4	54.10	66.10	77.30	136.1
		Week 52	57	69.05	18.09	43.2	54.20	67.80	78.20	142.7
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	62.74	11.00	41.0	53.40	62.20	71.40	85.0
		Week 24	38	62.69	11.41	38.3	54.50	62.95	71.00	86.1
		Week 52	35	62.47	11.82	38.7	53.20	64.00	70.80	86.7

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
Height is presented over time for adolescents only.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. BMI = Body mass index.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_04_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.4 Vital signs, weight, height and BMI, on-study over time (Safety analysis set)

				Result						
Variable (SI-unit)	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
Body Mass Index (kg/m2)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	26.15	6.21	17.7	21.80	25.20	29.10	46.1
		Week 24	57	26.57	6.12	18.2	21.80	25.80	29.10	45.6
		Week 52	57	26.60	6.23	17.8	22.40	25.80	29.00	47.8
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	23.68	4.03	17.2	20.30	23.00	26.20	32.8
		Week 24	38	23.49	3.87	17.6	20.40	23.15	26.30	31.3
		Week 52	35	23.39	3.78	17.6	19.90	23.20	26.20	31.6

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
Height is presented over time for adolescents only.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. BMI = Body mass index.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_04_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.4 Vital signs, weight, height and BMI, on-study over time (Safety analysis set)

				Result						
Variable (SI-unit)	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
Temperature (C)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	36.47	0.29	35.5	36.30	36.50	36.60	37.1
		Week 2	58	36.51	0.36	35.2	36.30	36.60	36.80	37.1
		Week 4	58	36.48	0.35	35.5	36.20	36.55	36.70	37.2
		Week 8	57	36.49	0.33	35.5	36.30	36.50	36.70	37.2
		Week 12	57	36.48	0.37	35.5	36.30	36.60	36.70	37.1
		Week 16	57	36.44	0.34	35.5	36.30	36.50	36.70	37.1
		Week 20	57	36.41	0.43	35.0	36.20	36.50	36.70	37.1
		Week 24	57	36.56	0.30	35.7	36.40	36.60	36.80	37.1
		Week 28	57	36.44	0.39	35.2	36.20	36.50	36.70	37.0
		Week 32	57	36.48	0.43	35.1	36.30	36.50	36.70	37.4
		Week 36	57	36.51	0.33	35.5	36.40	36.50	36.70	37.4
		Week 40	57	36.53	0.32	35.6	36.40	36.60	36.70	37.4
		Week 44	57	36.51	0.38	35.0	36.40	36.60	36.70	37.2
		Week 48	57	36.56	0.38	35.7	36.40	36.60	36.80	37.3
		Week 52	57	36.57	0.36	35.8	36.40	36.60	36.80	37.9
		Follow-up Week 58	56	36.54	0.34	35.8	36.35	36.60	36.80	37.3
		Follow-up Week 64	53	36.48	0.40	35.3	36.20	36.50	36.70	37.2
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	36.46	0.28	35.9	36.30	36.50	36.70	36.9
		Week 2	38	36.42	0.26	36.0	36.20	36.40	36.60	36.9
		Week 4	39	36.43	0.41	35.0	36.20	36.40	36.80	37.0
		Week 8	39	36.41	0.30	35.8	36.10	36.50	36.60	36.9
		Week 12	39	36.33	0.40	35.2	36.20	36.40	36.60	37.1

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
Height is presented over time for adolescents only.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. BMI = Body mass index.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_04_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.4 Vital signs, weight, height and BMI, on-study over time (Safety analysis set)

Variable (SI-unit)	Treatment group	Time point	Result n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
		Week 16	38	36.40	0.36	35.6	36.20	36.40	36.70	37.1
		Week 20	38	36.34	0.38	35.3	36.10	36.40	36.60	37.1
		Week 24	38	36.40	0.33	35.8	36.10	36.40	36.60	37.0
		Week 28	38	36.39	0.33	35.6	36.20	36.40	36.60	37.0
		Week 32	37	36.36	0.42	35.4	36.10	36.30	36.70	37.2
		Week 36	37	36.38	0.34	35.7	36.20	36.40	36.60	37.1
		Week 40	37	36.43	0.40	35.7	36.10	36.50	36.70	37.1
		Week 44	36	36.36	0.37	35.4	36.10	36.40	36.60	37.0
		Week 48	36	36.36	0.42	35.2	36.15	36.40	36.60	37.1
		Week 52	35	36.43	0.30	35.8	36.20	36.50	36.70	36.9
		Follow-up Week 58	34	36.35	0.42	35.6	36.00	36.35	36.70	37.0
		Follow-up Week 64	33	36.38	0.26	35.9	36.20	36.30	36.60	37.0

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
Height is presented over time for adolescents only.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. BMI = Body mass index.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_04_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.4 Vital signs, weight, height and BMI, on-study over time (Safety analysis set)

				Result						
Variable (SI-unit)	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
Pulse Rate (beats/min)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	77.4	11.7	54	70.0	77.5	84.0	106
		Week 2	58	78.2	12.6	52	69.0	77.0	85.0	110
		Week 4	58	77.8	11.5	53	71.0	76.5	85.0	109
		Week 8	57	76.6	10.1	55	70.0	75.0	85.0	97
		Week 12	57	76.6	11.3	55	68.0	76.0	84.0	113
		Week 16	57	76.7	10.4	52	69.0	76.0	83.0	98
		Week 20	57	77.1	10.7	52	70.0	76.0	81.0	111
		Week 24	57	76.9	11.0	56	68.0	75.0	84.0	107
		Week 28	57	77.8	10.5	58	70.0	78.0	84.0	111
		Week 32	57	78.8	12.0	54	71.0	77.0	86.0	115
		Week 36	57	76.3	11.6	55	68.0	75.0	81.0	111
		Week 40	57	79.6	11.9	60	72.0	79.0	87.0	121
		Week 44	57	77.8	9.6	60	71.0	77.0	84.0	98
		Week 48	57	76.6	9.5	57	71.0	76.0	83.0	99
		Week 52	57	76.1	11.3	56	69.0	75.0	83.0	112
		Follow-up Week 58	56	78.9	10.2	58	73.0	77.5	85.5	107
		Follow-up Week 64	53	77.3	11.6	54	72.0	78.0	83.0	116
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	77.9	14.0	54	68.0	75.0	89.0	118
		Week 2	38	77.7	12.5	57	68.0	79.0	85.0	116
		Week 4	39	77.6	12.7	55	69.0	74.0	88.0	112
		Week 8	39	78.7	14.8	54	66.0	78.0	88.0	114
		Week 12	39	78.0	14.3	56	69.0	76.0	86.0	119

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
Height is presented over time for adolescents only.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. BMI = Body mass index.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_04_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.4 Vital signs, weight, height and BMI, on-study over time (Safety analysis set)

Variable (SI-unit)	Treatment group	Time point	Result n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
		Week 16	38	77.2	14.6	53	68.0	75.5	85.0	125
		Week 20	38	77.8	13.6	58	68.0	78.0	84.0	110
		Week 24	38	76.9	12.5	56	68.0	75.5	84.0	121
		Week 28	38	77.6	10.2	60	72.0	77.5	83.0	102
		Week 32	37	79.5	13.0	59	71.0	78.0	84.0	122
		Week 36	37	77.6	13.5	57	66.0	78.0	85.0	113
		Week 40	37	78.0	13.0	55	68.0	77.0	89.0	110
		Week 44	36	78.2	14.5	54	70.5	78.0	84.0	131
		Week 48	36	78.4	13.2	53	68.5	76.5	86.0	112
		Week 52	35	76.9	14.4	50	66.0	76.0	83.0	121
		Follow-up Week 58	34	75.2	10.9	60	68.0	75.0	79.0	103
		Follow-up Week 64	33	76.1	9.8	56	72.0	76.0	82.0	107

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
Height is presented over time for adolescents only.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. BMI = Body mass index.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_04_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.4 Vital signs, weight, height and BMI, on-study over time (Safety analysis set)

				Result						
Variable (SI-unit)	**Treatment group**	**Time point**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	126.3	15.0	98	118.0	126.0	136.0	161
		Week 2	58	123.8	15.3	96	113.0	122.0	137.0	169
		Week 4	58	124.9	16.4	90	113.0	122.5	138.0	168
		Week 8	57	123.2	15.3	94	112.0	123.0	133.0	166
		Week 12	57	123.0	14.9	88	114.0	120.0	134.0	170
		Week 16	57	122.0	14.7	81	115.0	122.0	130.0	161
		Week 20	57	119.5	14.9	91	110.0	119.0	130.0	169
		Week 24	57	125.5	15.4	93	118.0	126.0	135.0	165
		Week 28	57	124.4	15.0	91	115.0	122.0	133.0	160
		Week 32	57	122.4	14.4	95	113.0	121.0	133.0	154
		Week 36	57	123.1	15.5	91	114.0	120.0	136.0	155
		Week 40	57	124.6	14.1	87	117.0	124.0	134.0	159
		Week 44	57	123.6	14.5	97	112.0	122.0	131.0	156
		Week 48	57	123.4	14.5	93	114.0	122.0	130.0	165
		Week 52	57	124.8	15.3	95	114.0	123.0	136.0	157
		Follow-up Week 58	56	123.8	15.1	91	116.5	123.0	135.0	162
		Follow-up Week 64	53	122.5	17.2	81	110.0	123.0	134.0	163
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	123.4	16.5	88	110.0	123.0	135.0	158
		Week 2	38	120.4	19.7	87	107.0	118.0	134.0	165
		Week 4	39	119.5	17.3	90	104.0	118.0	136.0	153
		Week 8	39	120.7	16.7	88	108.0	119.0	137.0	152
		Week 12	39	121.3	17.9	89	106.0	122.0	135.0	155

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
Height is presented over time for adolescents only.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. BMI = Body mass index.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_04_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.4 Vital signs, weight, height and BMI, on-study over time (Safety analysis set)

Variable (SI-unit)	Treatment group	Time point	Result n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
		Week 16	38	119.4	17.0	85	105.0	118.0	132.0	155
		Week 20	38	122.3	16.2	94	109.0	120.0	133.0	154
		Week 24	38	120.6	16.0	91	108.0	118.0	134.0	158
		Week 28	38	121.4	16.3	89	107.0	120.0	132.0	155
		Week 32	37	121.4	18.3	85	110.0	120.0	133.0	159
		Week 36	37	120.7	16.5	84	105.0	123.0	130.0	148
		Week 40	37	120.3	19.6	83	108.0	115.0	138.0	162
		Week 44	36	121.9	16.6	96	109.0	121.5	133.0	158
		Week 48	36	121.4	17.1	91	110.0	119.0	135.0	159
		Week 52	35	120.3	16.4	85	108.0	120.0	133.0	154
		Follow-up Week 58	34	121.8	16.8	99	109.0	116.5	135.0	156
		Follow-up Week 64	33	123.2	16.1	94	116.0	124.0	134.0	152

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
Height is presented over time for adolescents only.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. BMI = Body mass index.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_04_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.4 Vital signs, weight, height and BMI, on-study over time (Safety analysis set)

Variable (SI-unit)	Treatment group	Time point	Result n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	78.1	11.9	56	70.0	75.5	87.0	107
		Week 2	58	77.0	12.1	54	67.0	79.0	86.0	106
		Week 4	58	77.0	11.7	56	69.0	78.0	85.0	98
		Week 8	57	76.1	13.7	51	66.0	76.0	86.0	104
		Week 12	57	76.4	11.7	51	71.0	76.0	82.0	106
		Week 16	57	75.6	11.7	49	68.0	77.0	82.0	104
		Week 20	57	73.3	11.8	47	64.0	74.0	81.0	106
		Week 24	57	77.4	11.6	52	70.0	78.0	85.0	104
		Week 28	57	76.8	11.8	52	69.0	77.0	83.0	107
		Week 32	57	75.2	9.6	52	70.0	78.0	83.0	98
		Week 36	57	75.7	11.0	48	69.0	77.0	82.0	101
		Week 40	57	76.6	11.1	54	68.0	78.0	83.0	106
		Week 44	57	75.5	9.9	55	70.0	76.0	80.0	100
		Week 48	57	74.5	10.8	50	68.0	74.0	82.0	102
		Week 52	57	77.0	9.8	53	70.0	76.0	84.0	98
		Follow-up Week 58	56	76.0	12.6	52	67.5	75.0	83.0	112
		Follow-up Week 64	53	76.5	11.6	50	68.0	76.0	84.0	101
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	75.9	11.3	54	70.0	74.0	83.0	99
		Week 2	38	77.2	13.5	52	70.0	76.0	86.0	108
		Week 4	39	76.1	12.1	56	68.0	78.0	82.0	99
		Week 8	39	77.0	12.1	56	69.0	77.0	85.0	108
		Week 12	39	78.4	11.1	59	70.0	79.0	87.0	99

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
Height is presented over time for adolescents only.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. BMI = Body mass index.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_04_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.4 Vital signs, weight, height and BMI, on-study over time (Safety analysis set)

Variable (SI-unit)	Treatment group	Time point	Result n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
		Week 16	38	78.6	12.0	54	71.0	78.0	87.0	104
		Week 20	38	75.8	12.6	54	66.0	74.0	87.0	99
		Week 24	38	77.0	12.3	56	66.0	75.5	85.0	101
		Week 28	38	76.7	11.4	56	68.0	76.5	82.0	100
		Week 32	37	76.4	12.9	56	66.0	75.0	85.0	107
		Week 36	37	75.3	11.8	54	67.0	72.0	83.0	100
		Week 40	37	76.1	11.2	55	68.0	75.0	84.0	98
		Week 44	36	75.3	10.9	54	68.0	74.0	82.5	98
		Week 48	36	75.5	11.8	54	68.0	75.5	86.0	99
		Week 52	35	74.9	12.7	55	63.0	76.0	86.0	97
		Follow-up Week 58	34	78.1	10.6	54	70.0	77.0	86.0	103
		Follow-up Week 64	33	77.9	10.0	56	71.0	77.0	87.0	97

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
Height is presented over time for adolescents only.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. BMI = Body mass index.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_04_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.4 Vital signs, weight, height and BMI, on-study over time (Safety analysis set)

Variable (SI-unit)	Treatment group	Time point	n	Result Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Respiratory Rate (breaths/min)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	17.0	4.6	8	14.0	16.0	20.0	36
		Week 2	58	17.7	4.5	10	14.0	16.5	20.0	30
		Week 4	58	16.9	4.0	9	14.0	17.0	20.0	30
		Week 8	57	17.3	4.1	10	14.0	17.0	20.0	30
		Week 12	57	16.9	3.3	12	14.0	16.0	20.0	26
		Week 16	57	17.2	3.7	8	15.0	18.0	19.0	26
		Week 20	57	17.3	3.7	10	14.0	18.0	20.0	28
		Week 24	57	17.4	3.4	8	16.0	18.0	19.0	27
		Week 28	57	16.9	3.8	8	14.0	16.0	18.0	28
		Week 32	57	17.2	3.4	12	14.0	16.0	19.0	28
		Week 36	57	17.2	3.7	12	14.0	18.0	20.0	31
		Week 40	57	17.3	3.9	12	14.0	17.0	20.0	30
		Week 44	57	17.6	4.0	12	15.0	17.0	19.0	32
		Week 48	57	17.7	4.1	12	15.0	16.0	20.0	32
		Week 52	57	17.3	3.6	8	15.0	16.0	19.0	24
		Follow-up Week 58	56	17.3	4.0	8	14.0	17.5	19.5	28
		Follow-up Week 64	53	17.8	4.5	12	14.0	17.0	20.0	30
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	16.4	4.4	10	14.0	16.0	18.0	36
		Week 2	38	16.6	3.0	12	14.0	16.5	18.0	24
		Week 4	39	16.3	3.0	10	14.0	16.0	18.0	26
		Week 8	39	16.7	3.8	12	14.0	16.0	18.0	28
		Week 12	39	16.5	3.3	10	14.0	16.0	19.0	24

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
Height is presented over time for adolescents only.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. BMI = Body mass index.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_04_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.4 Vital signs, weight, height and BMI, on-study over time (Safety analysis set)

Variable (SI-unit)	Treatment group	Time point	Result n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
		Week 16	38	16.4	3.0	12	14.0	16.0	18.0	24
		Week 20	38	16.2	3.0	11	14.0	16.0	18.0	22
		Week 24	38	16.0	2.2	10	14.0	16.0	18.0	20
		Week 28	38	16.0	3.0	10	14.0	16.0	18.0	24
		Week 32	37	16.4	2.6	12	14.0	16.0	18.0	24
		Week 36	37	16.0	3.1	8	14.0	16.0	18.0	26
		Week 40	37	16.5	3.3	11	14.0	16.0	18.0	24
		Week 44	36	16.2	3.3	9	14.0	16.0	18.0	24
		Week 48	36	16.6	3.0	12	14.0	16.0	18.0	24
		Week 52	35	16.2	3.6	11	14.0	16.0	18.0	28
		Follow-up Week 58	34	16.1	3.4	10	14.0	16.0	18.0	28
		Follow-up Week 64	33	15.7	3.0	12	13.0	16.0	18.0	24

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
Height is presented over time for adolescents only.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. BMI = Body mass index.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_04_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.7 dECG variables on-study over time (Safety analysis set)

Variable (SI-unit)	Treatment group	Time point	n	Result Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
ECG Mean Heart Rate (beats/min)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	70.6	10.0	54	63.0	70.5	78.0	91
		Week 24	57	68.7	10.0	51	60.0	68.0	74.0	94
		Week 52	56	69.7	11.1	51	61.0	69.0	74.0	96
		Follow-up Week 64	53	70.8	12.0	45	65.0	68.0	79.0	101
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	69.1	12.0	49	61.0	67.0	73.0	108
		Week 24	38	69.6	11.1	46	61.0	69.0	78.0	98
		Week 52	34	70.4	13.0	43	62.0	68.0	80.0	103
		Follow-up Week 64	33	69.6	10.0	52	62.0	67.0	76.0	88

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. dECG = Digital Electrocardiogram.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile. QTcF = Fredericia corrected QT interval. QTcB = Bazett corrected QT interval.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_07_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.7 dECG variables on-study over time (Safety analysis set)

Variable (SI-unit)	Treatment group	Time point	n	Result Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
RR Interval, Aggregate (msec)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	867.4	123.8	658	772.0	851.0	948.0	1108
		Week 24	57	890.5	124.8	638	816.0	878.0	994.0	1174
		Week 52	56	881.6	135.9	624	812.0	872.0	983.0	1174
		Follow-up Week 64	53	872.3	153.3	592	762.0	880.0	926.0	1344
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	893.5	144.0	556	824.0	898.0	982.0	1234
		Week 24	38	884.4	143.4	614	770.0	872.0	980.0	1318
		Week 52	34	882.6	171.9	584	750.0	881.0	966.0	1400
		Follow-up Week 64	33	879.8	128.2	684	790.0	890.0	962.0	1160

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. dECG = Digital Electrocardiogram.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile. QTcF = Fredericia corrected QT interval. QTcB = Bazett corrected QT interval.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_07_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.7 dECG variables on-study over time (Safety analysis set)

Variable (SI-unit)	Treatment group	Time point	n	Result Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
PR Interval, Single Beat (msec)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	161.5	22.7	104	148.0	162.0	174.0	210
		Week 24	57	162.0	22.9	108	146.0	160.0	172.0	236
		Week 52	56	160.6	24.0	112	141.0	163.0	179.0	214
		Follow-up Week 64	53	162.0	23.6	112	148.0	160.0	178.0	216
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	163.6	20.7	116	150.0	164.0	176.0	218
		Week 24	38	162.5	21.6	110	152.0	162.0	178.0	216
		Week 52	34	165.2	23.1	110	152.0	162.0	178.0	226
		Follow-up Week 64	33	163.7	25.7	108	148.0	170.0	178.0	220

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. dECG = Digital Electrocardiogram.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile. QTcF = Fredericia corrected QT interval. QTcB = Bazett corrected QT interval.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_07_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.7 dECG variables on-study over time (Safety analysis set)

Variable (SI-unit)	Treatment group	Time point	n	Result Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
QRS Duration, Single Beat (msec)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	90.0	9.2	74	84.0	90.0	96.0	114
		Week 24	57	90.4	8.8	74	84.0	90.0	96.0	114
		Week 52	56	90.0	9.9	70	82.0	90.0	96.0	114
		Follow-up Week 64	53	90.0	9.8	70	82.0	88.0	98.0	114
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	90.1	9.9	68	82.0	88.0	96.0	116
		Week 24	38	89.7	9.5	72	82.0	89.0	94.0	114
		Week 52	34	89.5	8.5	78	82.0	88.0	94.0	116
		Follow-up Week 64	33	89.1	8.5	76	84.0	90.0	92.0	112

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. dECG = Digital Electrocardiogram.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile. QTcF = Fredericia corrected QT interval. QTcB = Bazett corrected QT interval.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_07_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.7 dECG variables on-study over time (Safety analysis set)

Variable (SI-unit)	Treatment group	Time point	n	Result Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
QT Interval, Single Beat (msec)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	398.9	23.9	342	386.0	401.0	416.0	456
		Week 24	57	404.2	28.0	352	380.0	402.0	420.0	482
		Week 52	56	402.6	29.4	344	382.0	399.0	422.0	488
		Follow-up Week 64	53	401.1	27.1	348	382.0	402.0	420.0	476
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	406.8	29.9	352	386.0	408.0	428.0	494
		Week 24	38	403.5	32.7	348	378.0	395.0	426.0	474
		Week 52	34	402.5	32.7	350	380.0	396.0	424.0	482
		Follow-up Week 64	33	401.9	28.7	356	378.0	396.0	424.0	458

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. dECG = Digital Electrocardiogram.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile. QTcF = Fredericia corrected QT interval. QTcB = Bazett corrected QT interval.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_07_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.7 dECG variables on-study over time (Safety analysis set)

Variable (SI-unit)	Treatment group	Time point	n	Result Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
QTcB Interval, Single Beat (msec)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	429.7	19.4	381	417.0	429.5	444.0	472
		Week 24	57	429.2	16.4	381	418.0	428.0	439.0	467
		Week 52	56	430.1	17.0	385	418.5	428.5	440.5	470
		Follow-up Week 64	53	431.5	18.5	377	421.0	434.0	441.0	473
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	431.9	18.3	401	418.0	431.0	446.0	473
		Week 24	38	430.3	17.6	393	419.0	427.0	443.0	472
		Week 52	34	430.8	17.3	401	416.0	429.5	443.0	460
		Follow-up Week 64	33	429.5	18.3	386	416.0	428.0	445.0	471

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. dECG = Digital Electrocardiogram.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile. QTcF = Fredericia corrected QT interval. QTcB = Bazett corrected QT interval.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_07_s25.rtf [redacted]

AstraZeneca
Protocol: D5180C00007 Japan sub-population

Table 14.3.8.7 dECG variables on-study over time (Safety analysis set)

Variable (SI-unit)	Treatment group	Time point	n	Result Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
QTcF Interval, Single Beat (msec)	Teze 210 mg Q4W (N=58)	Baseline (Week 0)	58	418.8	15.9	383	407.0	421.5	430.0	448
		Week 24	57	420.3	15.7	376	409.0	421.0	430.0	456
		Week 52	56	420.2	16.0	387	408.0	419.5	432.0	462
		Follow-up Week 64	53	420.6	14.2	391	411.0	422.0	429.0	455
	Placebo (N=39)	Baseline (Week 0)	39	422.9	15.9	393	411.0	424.0	437.0	460
		Week 24	38	420.6	18.0	377	409.0	420.0	432.0	453
		Week 52	34	420.5	14.9	391	409.0	421.5	428.0	455
		Follow-up Week 64	33	419.6	17.2	380	404.0	426.0	433.0	447

Baseline is defined as the last non-missing measurement recorded prior to the start of study treatment.
On-study is any day between the date of first dose and study completion or withdrawal date.
N = Number of subjects in treatment group. n = Number of subjects in analysis. dECG = Digital Electrocardiogram.
Min = Minimum. Max = Maximum. SD = Standard deviation. Q1 = Lower quartile. Q3 = Upper quartile. QTcF = Fredericia corrected QT interval. QTcB = Bazett corrected QT interval.
Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

root/cdar/d518/d5180c00007/ar/jpn/restricted_tlf/prod/program/t_s25_res.sas t14308_07_s25.rtf [redacted]

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]

2.7.4.7　臨床的安全性　付録
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

表目次

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団） 3
表 2.7.4.7.2 日本人被験者における治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数 （安全性解析対象集団） 35

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Subjects with any AE		263 (49.8)	74 (14.1)	44 (8.4)	25 (4.8)	1 (0.2)	268 (50.5)	87 (16.5)	51 (9.8)	22 (4.3)	1 (0.2)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	38 (7.2)	35 (6.7)	22 (4.2)	18 (3.5)	0 (0.0)	46 (8.7)	33 (6.3)	21 (4.0)	14 (2.7)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	25 (4.7)	12 (2.3)	10 (1.9)	10 (1.9)	2 (0.5)	30 (5.6)	29 (5.5)	19 (3.7)	6 (1.2)	3 (0.7)
Headache	頭痛	27 (5.1)	7 (1.3)	6 (1.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	27 (5.1)	6 (1.1)	5 (1.0)	7 (1.4)	0 (0.0)
Asthma	喘息	8 (1.5)	4 (0.8)	7 (1.3)	8 (1.5)	0 (0.0)	27 (5.1)	14 (2.7)	15 (2.9)	3 (0.6)	0 (0.0)
Bronchitis	気管支炎	9 (1.7)	8 (1.5)	5 (1.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.6)	11 (2.1)	8 (1.5)	10 (1.9)	1 (0.2)
Bronchitis bacterial	細菌性気管支炎	6 (1.1)	9 (1.7)	3 (0.6)	6 (1.2)	0 (0.0)	5 (0.9)	3 (0.6)	5 (1.0)	3 (0.6)	1 (0.2)
Hypertension	高血圧	7 (1.3)	6 (1.1)	5 (1.0)	3 (0.6)	2 (0.5)	10 (1.9)	6 (1.1)	4 (0.8)	2 (0.4)	0 (0.0)
Urinary tract infection	尿路感染	8 (1.5)	10 (1.9)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	8 (1.5)	8 (1.5)	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)
Back pain	背部痛	9 (1.7)	3 (0.6)	5 (1.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	8 (1.5)	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	11 (2.1)	3 (0.6)	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.6)	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.2)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	6 (1.1)	8 (1.5)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.9)	4 (0.8)	11 (2.1)	2 (0.4)	0 (0.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	10 (1.9)	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	18 (3.4)	11 (2.1)	5 (1.0)	6 (1.2)	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (0.8)	7 (1.3)	4 (0.8)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)	7 (1.3)	0 (0.0)	5 (1.0)	0 (0.0)
Pharyngitis	咽頭炎	7 (1.3)	2 (0.4)	4 (0.8)	4 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	7 (1.3)	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	3 (0.6)	6 (1.1)	3 (0.6)	5 (1.0)	0 (0.0)	5 (0.9)	4 (0.8)	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	4 (0.8)	4 (0.8)	5 (1.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	7 (1.3)	5 (0.9)	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)
Pain in extremity	四肢痛	4 (0.8)	6 (1.1)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)
Rhinitis	鼻炎	7 (1.3)	2 (0.4)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.1)	5 (0.9)	0 (0.0)	5 (1.0)	1 (0.2)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	2 (0.4)	4 (0.8)	4 (0.8)	3 (0.6)	0 (0.0)	5 (0.9)	6 (1.1)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	5 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Nausea	悪心	7 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	5 (0.9)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	5 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)
Contusion	挫傷	8 (1.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ligament sprain	靭帯捻挫	5 (0.9)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue	疲労	5 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	5 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	4 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (0.9)	2 (0.4)	3 (0.6)	4 (0.8)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	4 (0.8)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.8)	0 (0.0)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	3 (0.6)	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Vertigo	回転性めまい	3 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain	腹痛	2 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)
Cough	咳嗽	4 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastritis	胃炎	4 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	4 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza	インフルエンザ	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.4)	3 (0.6)	0 (0.0)
Injection site erythema	注射部位紅斑	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	9 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Lower respiratory tract infection bacterial	細菌性下気道感染	3 (0.6)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
Tonsillitis	扁桃炎	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Cataract	白内障	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Cellulitis	蜂巣炎	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)
Depression	うつ病	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	5 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)
Herpes zoster	帯状疱疹	5 (0.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.8)	0 (0.0)
Insomnia	不眠症	1 (0.2)	5 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)
Migraine	片頭痛	5 (0.9)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)	5 (1.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
Anxiety	不安	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)
Cystitis	膀胱炎	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eczema	湿疹	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)
Laryngitis	喉頭炎	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Myalgia	筋肉痛	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Otitis media	中耳炎	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paraesthesia	錯感覚	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspepsia	消化不良	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site pain	注射部位疼痛	4 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site swelling	注射部位腫脹	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neck pain	頚部痛	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Procedural pain	処置による疼痛	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Rash	発疹	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Sciatica	坐骨神経痛	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Toothache	歯痛	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
Tracheitis	気管炎	0 (0.0)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection bacterial	細菌性上気道感染	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Vomiting	嘔吐	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acne	ざ瘡	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asthenia	無力症	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis	結膜炎	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
Localised infection	限局性感染	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Muscle strain	肉離れ	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Otitis externa	外耳炎	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin laceration	皮膚裂傷	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Tinnitus	耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vestibular disorder	前庭障害	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Viral rhinitis	ウイルス性鼻炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Bursitis	滑液包炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	便秘	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dental caries	齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Ear infection	耳感染	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fibromyalgia	線維筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Goitre	甲状腺腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ligament rupture	靱帯断裂	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Limb injury	四肢損傷	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malaise	倦怠感	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Osteochondrosis	骨端症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Pain	疼痛	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (0.9)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sunburn	サンバーン	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abortion spontaneous	自然流産	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Allergy to arthropod bite	節足動物咬傷アレルギー	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alopecia	脱毛症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Angina pectoris	狭心症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Arthritis	関節炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back disorder	背部障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chest discomfort	胸部不快感	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Chest pain	胸痛	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cystitis bacterial	細菌性膀胱炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Dry eye	ドライアイ	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Foot fracture	足骨折	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)
Gastric polyps	胃ポリープ	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Haemophilus infection	ヘモフィルス感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Hot flush	ほてり	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperphagia	過食	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypotension	低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Idiopathic urticaria	特発性蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site bruising	注射部位内出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site hypoaesthesia	注射部位知覚低下	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Malignant melanoma in situ	表皮内悪性黒色腫	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Overweight	過体重	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Palpitations	動悸	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Periodontitis	歯周炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presyncope	失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Procedural dizziness	処置によるめまい	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal cyst	腎嚢胞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rib fracture	肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
Soft tissue injury	軟部組織損傷	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Syncope	失神	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Tachycardia	頻脈	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Tenosynovitis	腱鞘炎	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thermal burn	熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)
Vestibular neuronitis	前庭神経炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Viral infection	ウイルス感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
Weight increased	体重増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal hernia	腹部ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal rigidity	腹部硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acanthoma	棘細胞腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Accessory breast	副乳房	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Actinic keratosis	光線角化症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute kidney injury	急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)
Adenomyosis	腺筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aggression	攻撃性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alcohol intolerance	アルコール不耐性	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anaemia vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anal abscess	肛門膿瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Animal bite	動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Ankle fracture	足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anogenital warts	肛門性器疣贅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anxiety disorder	不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aortic valve incompetence	大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Atelectasis	無気肺	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Atrial fibrillation	心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Atypical pneumonia	異型肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Avulsion fracture	剥離骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Benign neoplasm of thyroid gland	甲状腺の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Biliary dilatation	胆管拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blister	水疱	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Body tinea	体部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bone contusion	骨挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bone cyst	骨嚢腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Breast abscess	乳房膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchiolitis	細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis pneumococcal	肺炎球菌性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1　治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Bronchitis viral	ウイルス性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Bronchospasm	気管支痙攣	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
Burnout syndrome	燃え尽き症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Cardiomegaly	心拡大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cervicitis	子宮頚管炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cervicogenic headache	頚原性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cholecystitis chronic	慢性胆嚢炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Cholelithiasis	胆石症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clubbing	ばち状指	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Colitis	大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cyanosis	チアノーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dacryocanaliculitis	涙小管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deafness unilateral	片耳難聴	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dehydration	脱水	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

		Number (%) of subjects with first onset of AEb									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)b					Time from first dose to first onset of AE (weeks)b				
Preferred Terma		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Device dislocation	医療機器位置異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diabetic gastroparesis	糖尿病性胃不全麻痺	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dilatation atrial	心房拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dilatation ventricular	心室拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disturbance in attention	注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diverticular perforation	憩室穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diverticulitis	憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drug dependence	薬物依存	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drug intolerance	薬物不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dust allergy	粉塵アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysgeusia	味覚不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysmenorrhoea	月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)
Dysphonia	発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Ecchymosis	斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eczema nummular	貨幣状湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Empty nose syndrome	エンプティノーズ症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Endometriosis	子宮内膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Enterocolitis	腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erosive oesophagitis	びらん性食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythema	紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Excessive cerumen production	耳垢分泌過多	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Exostosis	外骨腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye allergy	眼のアレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Face injury	顔面損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fall	転倒	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fibula fracture	腓骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Flank pain	側腹部痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Flatulence	鼓腸	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Folliculitis	毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Food poisoning	食中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Forearm fracture	前腕骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gallbladder abscess	胆嚢膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis salmonella	サルモネラ菌性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal hypomotility	消化管運動低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Genital herpes simplex	陰部単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Gonorrhoea	淋疾	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gout	痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haematoma	血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haematuria	血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemorrhoids	痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hand fracture	手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Head injury	頭部損傷	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Herpes zoster oticus	耳帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
Hip fracture	股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypersensitivity	過敏症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Hyperventilation	過換気	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Impaired fasting glucose	空腹時血中ブドウ糖不良	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Implant site pruritus	埋込み部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Incisional hernia	瘢痕ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infected bite	咬傷感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Infected cyst	感染性嚢腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ingrown hair	内方発育毛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Inguinal mass	鼠径部腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site cellulitis	注射部位蜂巣炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site urticaria	注射部位蕁麻疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site warmth	注射部位熱感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intervertebral disc degeneration	椎間板変性症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intervertebral disc disorder	椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Jaw cyst	顎骨嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint dislocation	関節脱臼	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Labyrinthitis	迷路炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Laryngitis bacterial	細菌性喉頭炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Left ventricular failure	左室不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lip infection	口唇感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lip swelling	口唇腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Lipoma	脂肪腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.4)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Melaena	メレナ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Meniscus injury	半月板損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metatarsalgia	中足骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metrorrhagia	不正子宮出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mononeuritis	単神経炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myelopathy	脊髄症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myositis	筋炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nephroptosis	腎下垂症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neurogenic bladder	神経因性膀胱	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Night sweats	寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nonalcoholic fatty liver disease	非アルコール性脂肪性肝疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Obesity	肥満	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Obstruction gastric	胃閉塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Osteomyelitis	骨髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Osteopenia	骨減少症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Otitis media acute	急性中耳炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ovarian cyst ruptured	卵巣嚢胞破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pancreatic cyst	膵嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pancreatitis chronic	慢性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Panniculitis	脂肪織炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Papule	丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Parosmia	嗅覚錯誤	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pelvic floor muscle weakness	骨盤底筋力低下	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pericoronitis	歯冠周囲炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Periorbital inflammation	眼窩周囲の炎症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pituitary tumour benign	下垂体の良性腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleural effusion	胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia viral	ウイルス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Post procedural inflammation	処置後炎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Post-traumatic stress disorder	心的外傷後ストレス障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Procedural complication	処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prurigo	痒疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pulmonary valve incompetence	肺動脈弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Purpura	紫斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyuria	膿尿	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinitis perennial	通年性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Salivary gland enlargement	唾液腺腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Scoliosis	側弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis bacterial	細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin irritation	皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Soft tissue infection	軟部組織感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Solar dermatitis	日光皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Spinal pain	脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Spondylitic myelopathy	脊椎炎性脊髄症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stress	ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Suspected COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Swelling	腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tendon calcification	腱石灰化	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tendon rupture	腱断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tendonitis	腱炎	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Tension headache	緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thrombosis	血栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tinea infection	白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth abscess	歯膿瘍	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Tooth extraction	抜歯	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth infection	歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Torticollis	斜頸	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tracheobronchitis bacterial	細菌性気管気管支炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tremor	振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trichophytosis	トリコフィトン感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trigeminal neuralgia	三叉神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trigger finger	弾発指	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ulna fracture	尺骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper limb fracture	上肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ureterolithiasis	尿管結石症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary retention	尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaccination site erythema	ワクチン接種部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaccination site swelling	ワクチン接種部位腫脹	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaginal haemorrhage	膣出血	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Viral diarrhoea	ウイルス性下痢	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Vitreous detachment	硝子体剥離	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Vulvovaginal warts	外陰腟部疣贅	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight decreased	体重減少	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Wound infection	創傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal wall haematoma	腹壁血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Allergic gastroenteritis	アレルギー性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Allergic sinusitis	アレルギー性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Allergy to animal	動物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Amnesia	健忘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anaemia postoperative	術後貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Angioedema	血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Animal scratch	動物による引っかき傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Anisomastia	乳房不同	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Asthenopia	眼精疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Balance disorder	平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Benign breast neoplasm	乳房の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Bile duct stone	胆管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood loss anaemia	失血性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bone fissure	骨亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bone fragmentation	骨の分断化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Burning sensation	灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Candida infection	カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Capillary fragility	毛細血管脆弱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Carbuncle	よう	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac failure	心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter site abscess	カテーテル留置部位膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Catheter site thrombosis	カテーテル留置部位血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cerebrovascular disorder	脳血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chalazion	霰粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cheilitis	口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Cholecystitis	胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Coccydynia	尾骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cockroach allergy	ゴキブリアレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Colon adenoma	大腸腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Concussion	脳振盪	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Costochondritis	肋軟骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cubital tunnel syndrome	肘部管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Cystitis escherichia	大腸菌性膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dental restoration failure	歯科修復不成功	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Depressed mood	抑うつ気分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diverticulum	憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Diverticulum intestinal	腸憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysarthria	構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Dysuria	排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ear infection fungal	真菌性耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ear pain	耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Electrocardiogram PR shortened	心電図ＰＲ短縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Endometrial cancer	子宮内膜癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Endometrial hyperplasia	子宮内膜増殖症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Enteritis	小腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eosinophilic pneumonia	好酸球性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Epicondylitis	上顆炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epistaxis	鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Erectile dysfunction	勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythema annulare	環状紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eustachian tube stenosis	耳管狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Extravasation blood	血液溢出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Facial pain	顔面痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Feeling hot	熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Femoral hernia	大腿ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Folate deficiency	葉酸欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Food allergy	食物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Foreign body	体内異物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Furuncle	せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis clostridial	クロストリジウム菌性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Generalised oedema	全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Gestational diabetes	妊娠糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Gingival pain	歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Groin pain	鼠径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
H1N1 influenza	Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemoptysis	喀血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemorrhagic stroke	出血性卒中	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Herpes simplex	単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Hordeolum	麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Hyperaemia	充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypovitaminosis	ビタミン欠乏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Idiopathic generalised epilepsy	特発性全般てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Impaired gastric emptying	胃排出不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Impetigo	膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site reaction	注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Inner ear inflammation	内耳の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intertrigo	間擦疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Iron deficiency	鉄欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint effusion	関節滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Joint injury	関節損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint swelling	関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Keratitis	角膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Libido decreased	リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lichen sclerosus	硬化性苔癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ligament injury	靭帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lower limb fracture	下肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lower respiratory tract infection viral	ウイルス性下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lung abscess	肺膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lyme disease	ライム病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lymphadenitis	リンパ節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malnutrition	栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mediastinal cyst	縦隔嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Meningitis viral	ウイルス性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Menorrhagia	月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Metapneumovirus infection	メタニューモウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Mite allergy	ダニアレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Motor neurone disease	運動ニューロン疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mouth cyst	口腔嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscle necrosis	筋壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myopia	近視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myringitis	鼓膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nail bed infection	爪床感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasal injury	鼻部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasal polyps	鼻茸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Neuritis cranial	脳神経炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neurosis	神経症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nightmare	悪夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nodule	小結節	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Noninfective sialoadenitis	非感染性唾液腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oesophageal achalasia	食道アカラシア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oesophagitis	食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral fungal infection	口腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral pruritus	口腔そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Osteitis	骨炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pancreatic pseudocyst	膵仮性嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pancreatitis acute	急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pancreatitis necrotising	壊死性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Parotitis	耳下腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patellofemoral pain syndrome	膝蓋大腿関節痛症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pelvic pain	骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Periarthritis	関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Periodontal disease	歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Pertussis	百日咳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pigmentation disorder	色素沈着障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia klebsiella	クレブシエラ菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Pneumonia pseudomonal	シュードモナス性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia streptococcal	レンサ球菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonitis	肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Polyarthritis	多発性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presbyopia	老視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Procedural nausea	処置による悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Proctalgia	肛門周囲痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Prostatitis	前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pulpitis dental	歯髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Radicular pain	神経根痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash macular	斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash papular	丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory syncytial virus infection	ＲＳウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory tract infection	気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
Respiratory tract infection bacterial	細菌性気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Retinal detachment	網膜剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Right ventricular hypertrophy	右室肥大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Road traffic accident	交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rubber sensitivity	ゴム過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Seizure	痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Seizure like phenomena	発作様現象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sensation of foreign body	異物感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Septic shock	敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin candida	皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Skin lesion	皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin reaction	皮膚反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin wound	皮膚創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Spinal column injury	脊柱損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Squamous cell carcinoma of the oral cavity	口腔内扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Status epilepticus	てんかん重積状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Steroid diabetes	ステロイド糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Synovitis	滑膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Systemic viral infection	全身性ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tibia fracture	脛骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tinea pedis	足部白癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
Tonsillitis bacterial	細菌性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth injury	歯牙損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Tooth loss	歯の脱落	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Type 1 diabetes mellitus	１型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Urinary tract infection bacterial	細菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Uveitis	ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaccination site oedema	ワクチン接種部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaccination site reaction	ワクチン接種部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaginal infection	膣感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Varicose vein	静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Vascular device infection	血管デバイス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ventricular remodelling	心室リモデリング	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vertebrobasilar insufficiency	椎骨脳底動脈不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vessel puncture site inflammation	血管穿刺部位炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.1 治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=528)	14-26 (N=525)	27-39 (N=521)	40-52 (N=518)	>52 (N=419)	1-13 (N=531)	14-26 (N=527)	27-39 (N=520)	40-52 (N=516)	>52 (N=414)
Viral sinusitis	ウイルス性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Viral tonsillitis	ウイルス性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vision blurred	霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visual field defect	視野欠損	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Vitiligo	尋常性白斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vocal cord disorder	声帯障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vocal cord dysfunction	声帯機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

[a] Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term represented by the first onset date. Subjects with events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.

[b] Percentages are based on the number of subjects in the safety analysis set who were still in study at the start of each time interval.

Sorted by decreasing frequency of total number of subjects with preferred term in subjects treated with tezepelumab.

Includes applicable adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (study completion or withdrawal date).

N = Number of subjects still in study at the start of each time interval. AE = Adverse event.

Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

MedDRA version 23.1

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.2 日本人被験者における治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数
（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=58)	14-26 (N=57)	27-39 (N=57)	40-52 (N=57)	>52 (N=57)	1-13 (N=39)	14-26 (N=39)	27-39 (N=38)	40-52 (N=37)	>52 (N=36)
Subjects with any AE		35 (60.3)	7 (12.3)	4 (7.0)	4 (7.0)	0 (0.0)	24 (61.5)	6 (15.4)	1 (2.6)	3 (8.1)	1 (2.8)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	9 (15.5)	3 (5.3)	5 (8.8)	5 (8.8)	0 (0.0)	11 (28.2)	5 (12.8)	4 (10.5)	3 (8.1)	0 (0.0)
Influenza	インフルエンザ	2 (3.4)	2 (3.5)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.7)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (5.2)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.5)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.7)	3 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.7)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.7)	0 (0.0)	3 (5.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	2 (3.4)	2 (3.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
Eczema	湿疹	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis bacterial	細菌性気管支炎	0 (0.0)	2 (3.5)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.8)
Diarrhoea	下痢	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tonsillitis	扁桃炎	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (5.1)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cataract	白内障	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Contusion	挫傷	1 (1.7)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cystitis	膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dental caries	齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
Gastritis	胃炎	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertension	高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site swelling	注射部位腫脹	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.2 日本人被験者における治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数
（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=58)	14-26 (N=57)	27-39 (N=57)	40-52 (N=57)	>52 (N=57)	1-13 (N=39)	14-26 (N=39)	27-39 (N=38)	40-52 (N=37)	>52 (N=36)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Malaise	倦怠感	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myalgia	筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tenosynovitis	腱鞘炎	0 (0.0)	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acne	ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adenomyosis	腺筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anogenital warts	肛門性器疣贅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchiolitis	細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis pneumococcal	肺炎球菌性気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cellulitis	蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cervicogenic headache	頚原性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis	結膜炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	便秘	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.2 日本人被験者における治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数
（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=58)	14-26 (N=57)	27-39 (N=57)	40-52 (N=57)	>52 (N=57)	1-13 (N=39)	14-26 (N=39)	27-39 (N=38)	40-52 (N=37)	>52 (N=36)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysmenorrhoea	月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Enterocolitis	腸炎	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythema	紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Face injury	顔面損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Folliculitis	毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Foot fracture	足骨折	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
Gingivitis	歯肉炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Herpes zoster oticus	耳帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Idiopathic urticaria	特発性蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site erythema	注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injection site warmth	注射部位熱感	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Jaw cyst	顎骨嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Limb injury	四肢損傷	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.2 日本人被験者における治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数
（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=58)	14-26 (N=57)	27-39 (N=57)	40-52 (N=57)	>52 (N=57)	1-13 (N=39)	14-26 (N=39)	27-39 (N=38)	40-52 (N=37)	>52 (N=36)
Localised infection	限局性感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Melaena	メレナ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Migraine	片頭痛	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mononeuritis	単神経炎	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neurogenic bladder	神経因性膀胱	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Osteoarthritis	変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Osteomyelitis	骨髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Otitis externa	外耳炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Otitis media	中耳炎	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in extremity	四肢痛	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paraesthesia	錯感覚	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Parosmia	嗅覚錯誤	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prurigo	痒疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Purpura	紫斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.2 日本人被験者における治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数
（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=58)	14-26 (N=57)	27-39 (N=57)	40-52 (N=57)	>52 (N=57)	1-13 (N=39)	14-26 (N=39)	27-39 (N=38)	40-52 (N=37)	>52 (N=36)
Rash	発疹	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rib fracture	肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Salivary gland enlargement	唾液腺腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
Thermal burn	熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tremor	振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trichophytosis	トリコフィトン感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection bacterial	細菌性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urticaria	蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vulvovaginal warts	外陰腟部疣贅	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Allergy to animal	動物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.2 日本人被験者における治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数
（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=58)	14-26 (N=57)	27-39 (N=57)	40-52 (N=57)	>52 (N=57)	1-13 (N=39)	14-26 (N=39)	27-39 (N=38)	40-52 (N=37)	>52 (N=36)
Asthenopia	眼精疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asthma	喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Balance disorder	平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bile duct stone	胆管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
Bone fissure	骨亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac failure	心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cheilitis	口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Coccydynia	尾骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cockroach allergy	ゴキブリアレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dehydration	脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
Eosinophilic pneumonia	好酸球性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
Eustachian tube stenosis	耳管狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Facial pain	顔面痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.2 日本人被験者における治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数
（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=58)	14-26 (N=57)	27-39 (N=57)	40-52 (N=57)	>52 (N=57)	1-13 (N=39)	14-26 (N=39)	27-39 (N=38)	40-52 (N=37)	>52 (N=36)
Goitre	甲状腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Herpes simplex	単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.7)	0 (0.0)
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intervertebral disc disorder	椎間板障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ligament injury	靱帯損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lipoma	脂肪腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Meniscus injury	半月板損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mite allergy	ダニアレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Noninfective sialoadenitis	非感染性唾液腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Periodontitis	歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pertussis	百日咳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia klebsiella	クレブシエラ菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
Pulpitis dental	歯髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinitis	鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tension headache	緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Protocol: D5180C00007

表 2.7.4.7.2　日本人被験者における治験期間中に報告された基本語及び初回投与後からの発現時期別有害事象発現例数
（安全性解析対象集団）

Preferred Term[a]		Number (%) of subjects with first onset of AE[b]									
		Teze 210 mg Q4W					Placebo				
		Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]					Time from first dose to first onset of AE (weeks)[b]				
		1-13 (N=58)	14-26 (N=57)	27-39 (N=57)	40-52 (N=57)	>52 (N=57)	1-13 (N=39)	14-26 (N=39)	27-39 (N=38)	40-52 (N=37)	>52 (N=36)
Urinary tract infection	尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vaginal infection	膣感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Subjects with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term represented by the first onset date. Subjects with events in more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.

[b] Percentages are based on the number of subjects in the safety analysis set who were still in study at the start of each time interval.

Sorted by decreasing frequency of total number of subjects with preferred term in subjects treated with tezepelumab.

Includes applicable adverse events with an onset date >= the first day of study treatment and <= (study completion or withdrawal date).

N = Number of subjects still in study at the start of each time interval. AE = Adverse event.

Teze = Tezepelumab. Q4W = every 4 weeks.

MedDRA version 23.1

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]

2.7.5　参考文献
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。

参考文献

Abdel-Razzak et al 1993

Abdel-Razzak Z, Loyer P, Fautrel A, Gautier JC, Corcos L, Turlin B, et al. Cytokines down-regulate expression of major cytochrome P-450 enzymes in adult human hepatocytes in primary culture. Mol Pharmacol. 1993;44:707-15.

Adachi and Alam 1998

Adachi T, Alam R. The mechanism of IL-5 signal transduction. Am J Physiol. 1998;275:C623-33.

Aitken et al 2006

Aitken AE, Richardson TA, Morgan ET. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2006;46:123-49.

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;145:1295-7.

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.

Bochner 2000

Bochner BS. Systemic activation of basophils and eosinophils: markers and consequences. J Allergy Clin Immunol. 2000;106(5 Suppl):S292-302.

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.

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;1:577-89.

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 07 April 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.

CHMP 2016

Committee for Human Medicinal Products. ICH guideline E14: the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (R3) - questions and answers. 25 January 2016 EMA/CHMP/ICH/310133/2008. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-e14-clinical-evaluation-qt/qtc-interval-prolongation-proarrhythmic-potential-non-antiarrhythmic-drugs-r3-questions-answers-step_en.pdf. Accessed 07 April 2021.

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 07 April 2021.

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 07 April 2021.

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.

Davis et al 2018

Davis JD, Bansal A, Hassman D, Akinlade B, Li M, Li Z, et al. Evaluation of potential disease-mediated drug–drug interaction in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis receiving dupilumab. Clin Pharmacol Ther. 2018;104:1146-54.

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 07 April 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 07 April 2021.

Ekroos et al 2002

Ekroos H, Karjalainen J, Sarna S, Laitinen LA, Sovijarvi ARA. Short-term variability of exhaled nitric oxide in young male patients with mild asthma and in healthy subjects. Respir Med. 2002;96:895-900.

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 07 April 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 07 April 2021.

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.

Garcia et al 2013

Garcia G, Taillé C, Laveneziana P, Bourdin A, Chanez P, Humbert M. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. Eur Respir Rev. 2013;22:251-7.

Gauvreau et al 2014

Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet L-P, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. N 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 Ther 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 2012

Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2012. Available from: http://www.ginasthma.org/archived-reports/.

GINA 2017

Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2017. Available from: http://www.ginasthma.org/archived-reports/.

GINA 2019

Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for Asthma Management and Prevention 2019. Available from: http://www.ginasthma.org/archived-reports/.

GINA 2020

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

Globe et al 2015

Globe G, Martin M, Schatz M, Wiklund I, Lin J, von Maltzahn R, et al. Symptoms and markers of symptom severity in asthma—content validity of the asthma symptom diary. Health Qual Life Outcomes. 2015;13:21.

Globe et al 2016

Globe G, Wiklund I, Lin J, Chen W-H, Martin M, Mattera MS, et al. Psychometric properties of the Asthma Symptom Diary (ASD), a diary for use in clinical trials of persistent asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4:60-6.

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.

Halim et al 2012

Halim TYF, Krauss RH, Sun AC, Takei F. Lung natural helper cells are a critical source of Th2 cell-type cytokines in protease allergen-induced airway inflammation. Immunity. 2012;36:451-63.

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.

Hodsman et al 2013

Hodsman P, Ashman C, Cahn A, De Boever E, Locantore N, Serone A, et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study of an anti-IL-13 monoclonal antibody in healthy subjects and mild asthmatics. Br J Clin Pharmacol. 2013;75:118-28.

Hospers et al 2000

Hospers JJ, Schouten JP, Weiss ST, Postma DS, Rijcken B. Eosinophilia is associated with increased all-cause mortality after a follow-up of 30 years in a general population sample. Epidemiology. 2000;11:261-8.

Israel and Reddel 2017

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

Ito et al 2005

Ito T, Wang Y-H, Duramad O, Hori T, Delespesse GJ, Watanabe N, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. J Exp Med. 2005;202:1213-23.

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. 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. Respir Med. 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.

Juniper et al 2006

Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, GOAL Committee. Identifying ‘well controlled’ and ‘not well-controlled’ asthma using the asthma control questionnaire. Respir Med. 2006;100:616-21.

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.

Lane et al 2004

Lane C, Knight D, Burgess S, Franklin P, Horak F, Legg J, et al. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. Thorax. 2004;59:757-60.

Law et al 2017

Law M, Sweeting MJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Misspecification of at-risk periods and distributional assumptions in estimating COPD exacerbation rates: The resultant bias in treatment effect estimation. Pharm Stat. 2017;16:201-9.

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 USA. 2007;104:914-9.

Liu et al 2007

Liu Y-J, Soumelis V, Watanabe N, Ito T, Wang Y-H, de Waal Malefyt R, et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. Annu Rev Immunol. 2007;25:193-219.

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(4 Suppl):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;73:683-95.

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.

Miettinen and Nurminen 1985

Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4:213-26.

Mjosberg et al 2012

Mjosberg J, Bernink J, Golebski K, Karrich JJ, Peters CP, Blom B, et al. The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells. Immunity. 2012;37:649-59.

Morgan 1997

Morgan ET. Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection. Drug Metab Rev. 1997;29:1129-88.

Moro et al 2010

Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H ,et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells. Nature. 2010;463:540-4.

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 07 April 2021.

Nair et al 2017

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

Neill et al 2010

Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TKA, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. Nature. 2010;464:1367-70.

Nelsen et al 2017

Nelsen LM, Vernon M, Ortega H, Cockle SM, Yancey SW, Brusselle G, et al. Evaluation of the psychometric properties of the St George's Respiratory Questionnaire in patients with severe asthma. Respir Med. 2017;128:42-9.

Noonan et al 2013

Noonan M, Korenblat P, Mosesova S, Scheerens H, Arron JR, Zheng Y, et al. Dose-ranging study of lebrikizumab in asthmatic patients not receiving inhaled steroids. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:567-74.

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 07 April 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 07 April 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.

Palmeira et al 2012

Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. Clin Dev Immunol. 2012:985646.

Pene et al 1988

Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien I, Bonnefoy JY, Spits H, et al. IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons gamma and alpha and prostaglandin E2. Proc Natl Acad Sci USA. 1988;85:6880-4.

Pentsuk and van der Laan 2009

Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009;86:328-44.

Pham et al 2016

Pham T-H, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. Resp Med. 2016;111:21-9.

Pham et al 2019

Pham T-H, 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 2016

Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. J Asthma Allergy. 2016;9:1-12.

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 et al 1997

Punnonen J, Yssel H, de Vries JE. The relative contribution of IL-4 and IL-13 to human IgE synthesis induced by activated CD4+ or CD8+ T cells. J Allergy Clin Immunol. 1997;100:792-801.

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):A25-6.

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;114:40-7.

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.

Rothenberg and Hogan 2006

Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. Annu Rev Immunol. 2006;24:147-74.

Russell et al 2018

Russell RJ, Chachi L, FitzGerald JM, Backer V, Olivenstein R, Titlestad IL, et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2018;6:499-510.

Sampson et al 2006

Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report: Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:391-7.

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.

Schleich et al 2013

Schleich FN, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic versus neutrophilic inflammation. BMC Pulm Med. 2013;13:11.

Schmitt et al 2011

Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, Kivitz AJ, Grange S. Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther. 2011;89:735-40.

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;3:673-80.

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.

Takatsu and Nakajima 2008

Takatsu K, Nakajima H. IL-5 and eosinophilia. Curr Opin Immunol. 2008;20:288-94.

Talini et al 2015

Talini D, Novelli F, Bacci E, Bartoli M, Cianchetti S, Costa F, et al. Sputum eosinophilia is a determinant of FEV1 decline in occupational asthma: results of an observational study. BMJ Open. 2015;5:e005748.

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;70:61-7.

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 Dyken et al 2016

Van Dyken SJ, Nussbaum JC, Lee J, Molofsky AB, Liang H-E, Pollack JL, et al. A tissue checkpoint regulates type 2 immunity. Nat Immunol. 2016;17:1381-7.

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.

Vercelli et al 1989

Vercelli D, Jabara HH, Arai K, Geha RS. Induction of human IgE synthesis requires interleukin 4 and T/B cell interactions involving the T cell receptor/CD3 complex and MHC class II antigens. J Exp Med. 1989;169:1295-307.

Verstraete et al 2017

Verstraete K, Peelman F, Braun H, Lopez J, Van Rompaey D, Dansercoer A, et al. Structure and antagonism of the receptor complex mediated by human TSLP in allergy and asthma. Nat Commun. 2017;8:14937.

Wang et al 2006

Wang Y-H, Ito T, Wang Y-H, Homey B, Watanabe N, Martin R, et al. Maintenance and polarization of human TH2 central memory T cells by thymic stromal lymphopoietin-activated dendritic cells. Immunity. 2006;24:827-38.

Watanabe et al 2004

Watanabe N, Hanabuchi S, Soumelis V, Yuan W, Ho S, de Waal Malefyt R, et al. Human thymic stromal lymphopoietin promotes dendritic cell-mediated CD4+ T cell homeostatic expansion. Nat Immunol. 2004;5:426-34.

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 07 April 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 07 April 2021.

Yamamoto et al 2012

Yamamoto M, Tochino Y, Chibana K, Trudeau JB, Holguin F, Wenzel SE. Nitric oxide and related enzymes in asthma: relation to severity, enzyme function and inflammation. Clin Exp Allergy. 2012;42:760-8.

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.

Zhang et al 1991

Zhang K, Clark EA, Saxon A. CD40 stimulation provides an IFN-gamma-independent and IL-4-dependent differentiation signal directly to human B cells for IgE production. J Immunol. 1991;146:1836-42.

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 21 April 2021.

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]

2.7.6　個々の試験のまとめ
テゼペルマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 7
2.7.6.2 個々の試験の概要 12
2.7.6.2.1 D5180C00007 試験（評価資料）5.3.5.1.2 12
2.7.6.2.1.1 試験方法 12
2.7.6.2.1.2 患者の内訳及び人口統計学的特性 17
2.7.6.2.1.3 有効性の結果 17
2.7.6.2.1.4 薬物動態の結果 18
2.7.6.2.1.5 薬力学の結果 18
2.7.6.2.1.6 遺伝薬理学の結果 18
2.7.6.2.1.7 免疫原性の結果 18
2.7.6.2.1.8 安全性の結果 18
2.7.6.2.1.9 結論 19
2.7.6.2.2 D5180C00019 試験（評価資料）5.3.5.2.2 21
2.7.6.2.2.1 試験方法 21
2.7.6.2.2.2 患者の内訳及び人口統計学的特性 22
2.7.6.2.2.3 安全性の結果 24
2.7.6.2.2.4 有効性の結果 25
2.7.6.2.2.5 薬物動態の結果 25
2.7.6.2.2.6 免疫原性の結果 25
2.7.6.2.2.7 結論 26
2.7.6.2.3 D5180C00011 試験（評価資料）5.3.5.2.1 27
2.7.6.2.3.1 試験方法 27
2.7.6.2.3.2 患者の内訳 29
2.7.6.2.3.3 有効性の結果 29
2.7.6.2.3.4 薬物動態及び免疫原性の結果 29
2.7.6.2.3.5 安全性の結果 30
2.7.6.2.3.6 結論 30
2.7.6.2.4 D5180C00009 試験（評価資料）5.3.5.1.3 31
2.7.6.2.4.1 試験方法 31
2.7.6.2.4.2 患者の内訳及び人口統計学的特性 35
2.7.6.2.4.3 有効性の結果 36
2.7.6.2.4.4 薬物動態の結果 36
2.7.6.2.4.5 薬力学の結果 37
2.7.6.2.4.6 免疫原性の結果 37
2.7.6.2.4.7 安全性の結果 37
2.7.6.2.4.8 結論 38
2.7.6.2.5 CD-RI-MEDI9929-1146 試験（評価資料）5.3.5.1.1 39
2.7.6.2.6 D5180C00013 試験（参考資料）5.3.4.2.1 46

2.7.6.2.6.1 試験方法 46
2.7.6.2.6.2 患者の内訳 51
2.7.6.2.6.3 有効性の結果 51
2.7.6.2.6.4 薬物動態の結果 51
2.7.6.2.6.5 免疫原性の結果 51
2.7.6.2.6.6 安全性の結果 52
2.7.6.2.6.7 結論 52
2.7.6.2.7 D5180C00012 試験（評価資料）5.3.1.2.1 53
2.7.6.2.8 D5180C00003 試験（評価資料）5.3.3.1.3 59
2.7.6.2.8.1 試験方法 59
2.7.6.2.8.2 被験者の内訳及び人口統計学的特性 60
2.7.6.2.8.3 薬物動態の結果 60
2.7.6.2.8.4 免疫原性の結果 62
2.7.6.2.8.5 安全性の結果 62
2.7.6.2.8.6 結論 63
2.7.6.2.9 D5180C00002 試験（参考資料）5.3.3.2.1 64
2.7.6.2.10 20101183 試験（参考資料）5.3.4.2.2 68
2.7.6.2.11 20080390 試験（参考資料）5.3.3.1.2 71
2.7.6.2.12 20070620 試験（参考資料）5.3.3.1.1 75

表目次

表 1 臨床試験の一覧表 7
表 2 目的及び評価項目 12
表 3 目的及び評価項目 21
表 4 目的及び評価項目 27
表 5 目的及び評価項目 31
表 6 目的及び評価項目 46
表 7 目的及び評価項目 59
表 8 治験薬の詳細 60
表 9 テゼペルマブを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（1 例を除く PK 解析対象集団） 61
表 10 1 例以上に認められた有害事象の器官別大分類ごと、基本語ごとの発現例数及び発現割合（%）（安全性解析対象集団） 63

図目次

図 1 テゼペルマブを単回皮下投与したときの血清中テゼペルマブ濃度（平均値）の推移（1 例を除く PK 解析対象集団） 61

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	Annual asthma exacerbation rate：年間喘息増悪率
ACQ-6	Asthma Control Questionnaire-6：喘息コントロール質問票
AD	Atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ADA	Anti-drug antibodies：抗薬物抗体
AER	Asthma exacerbation rate：喘息増悪発生率
AHR	Airway hyperresponsiveness;：気道過敏性
AI	Autoinjector：オートインジェクター製剤
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMG 157	テゼペルマブ
ANCOVA	Analysis of covariance：共分散分析
APFS	Accessorised pre-filled syringe：プレフィルドシリンジ製剤
AQLQ(S)+12	Asthma Quality of Life Questionnaire (Standardised) 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
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under serum concentration time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	AUC over the dosing interval：1 投与間隔（tau）の AUC
$AUC_{0\text{-infinity}}$	AUC from time zero to infinity：投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
$AUC_{(0\text{-infinity})}/D$	Dose-normalized $AUC_{(0\text{-infinity})}$：用量で補正した $AUC_{(0\text{-infinity})}$
$AUC_{(0\text{-last})}$	AUC from time zero to time of last quantifiable analyte concentration：投与後 0 時間から最終濃度測定可能時点までの AUC
$AUC_{(0\text{-t})}$	AUC from zero until the time of the last concentration above the limit of quantification：投与後 0 時間から最終濃度測定可能時点までの AUC
BMI	Body mass index：肥満度
CD	Cluster of differentiation
CI	Confidence interval：信頼区間
CL	Clearance：全身クリアランス
CL/F	Apparent serum clearance：見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum observed serum concentration：最高血清中濃度
C_{max}/D	Dose-normalized C_{max}：用量で補正した C_{max}
C_{min}	Minimum serum concentration：血清中トラフ濃度
COVID-19	Coronavirus infectious disease - 2019：新型コロナウイルス感染症
CPK	Creatine phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
CT	Computed tomography：コンピュータ断層撮影法
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
EAR	Early asthmatic response：即時型喘息反応
EASI	Eczema Area and Severity Index
EASI 50	EASI スコアがベースライン（投与前日）から比較して 50%以上の改善

略語及び専門用語	用語の説明
EASI 75	EASI スコアがベースライン（投与前日）から比較して 75%以上の改善
EASI 90	EASI スコアがベースライン（投与前日）から比較して 90%以上の改善
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EOT	End of treatment：治験薬投与終了時
ePRO	Electronic patient-reported outcome：電子的患者の自己評価による医療効果
EQ-5D-5L	EuroQoL five dimensions, five level
ER	Emergency room：救急処置室
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 expiratory volume in 1 second：1 秒量
FVC	Forced vital capacity：努力肺活量
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
HRQoL	Health-related quality of life：健康関連の生活の質
ICS	Inhaled corticosteroids：吸入コルチコステロイド薬
Ig	Immunoglobulin：免疫グロブリン
IGA	Investigator's Global Assessment
IL	Interleukin：インターロイキン
ITT	Intent-to-treat
IV	Intravenous administration：静脈内（投与）
LABA	Long acting β_2 agonist：長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist：長時間作用性抗コリン薬
LAR	Late asthmatic response：遅発型喘息反応
LOCF	Last observation carried forward
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
MEDI-9929	テゼペルマブ
OCS	Oral corticosteroids：経口コルチコステロイド薬
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PRO	Patient-reported outcome：患者の自己評価による医療効果
Q7D	Every 7 days：7 日間ごと
Q14D	Every 14 days：14 日間ごと
Q28D	Every 28 days：28 日間ごと
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

略語及び専門用語	用語の説明
QTcF	Corrected QT interval (Fridericia's formula)：Fridericia の補正式による補正 QT 間隔
RBM	Reticular basement membrane：網状基底膜
SD	Standard deviation：標準偏差
$t_{½}$	Elimination half-life：消失半減期
$t_{½\lambda z}$	Half-life associated with terminal slope (λz) of a semi-logarithmic concentration-time curve [time]
$t_{½, z}$	Terminal half-life：終末相消失半減期
Th	T helper cell：ヘルパーT 細胞
t_{max}	Time at which maximum concentration is observed：最高血清中濃度到達時間
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin：胸腺間質性リンパ球新生因子
TSLPR	Thymic stromal lymphopoietin receptor：胸腺間質性リンパ球新生因子受容体
VAS	Visual analog scale：視覚的アナログスケール
V-S	Vial-and-syringe：シリンジ注射用バイアル製剤
V_{ss}	Volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積
V_{ss}/F	Apparent steady-state volume of distribution：定常状態における分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after single dose：見かけの分布容積
WHO	World Health Organization：世界保健機関
w/v	Weight by volume：質量対容量

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

表 1　臨床試験の一覧表

試験の相 評価／参考別 種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 III 相 評価資料 有効性／安全性	D5180C00007 日本を含む 18 カ国	5.3.5.1.2	コントロール不良な重症喘息を有する成人及び青年期患者を対象に、喘息増悪に対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果をプラセボと比較し、評価すること	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与 プラセボ Q4W 皮下投与	合計 1,061 例（うち日本人集団 97 例）	コントロール不良な重症喘息の成人及び青年期患者	52 週間	完了 最終報告書
第 III 相 評価資料 安全性	D5180C00019 日本	5.3.5.2.2	テゼペルマブの安全性及び忍容性を評価する。	非盲検 多施設共同 単群	テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与	合計 65 例	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	52 週間	完了 最終報告書

試験の相 評価／参考別 種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	主要目的	試験 デザイン	用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 III 相 評価資料 有効性／安全性	D5180C00011 カナダ、日本、ポーランド、及び米国	5.3.5.2.1	テゼペルマブ 210 mg を APFS 又は AI を使用して医療機関及び自宅で皮下投与したときの投与の成功／不成功を評価する。	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間比較	テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与	合計 216 例	重症喘息の青年期及び成人患者	24 週間	完了 最終報告書
第 III 相 評価資料 有効性／安全性	D5180C00009 米国を含む 7 カ国	5.3.5.1.3	高用量 ICS と LABA に上乗せして、OCS による維持療法を必要とする喘息患者の OCS の減量におけるテゼペルマブの効果をプラセボと比較して評価すること	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与 プラセボ Q4W 皮下投与	合計 150 例	OCS 依存性喘息の成人患者	48 週間	完了 最終報告書

試験の相 評価／参考別 種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 II 相 評価資料 有効性／安全性	CD-RI-MEDI9929-1146 日本を含む 12 カ国	5.3.5.1.1	コントロール不良な成人重症喘息患者において、喘息増悪に対する 3 用量のテゼペルマブの効果を評価すること	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	テゼペルマブ 280 mg Q2W 皮下投与、210 mg Q4W 皮下投与、70 mg Q4W 皮下投与又はプラセボ Q2W 皮下投与	合計 550 例	コントロール不良な成人重症喘息患者	52 週間	完了 最終報告書
第 II 相 参考資料 有効性／安全性	D5180C00013 カナダ、デンマーク、ドイツ、英国、米国	5.3.4.2.1	テゼペルマブの気道抗炎症効果を探索する。	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与 プラセボ Q4W 皮下投与	合計 116 例	コントロール不良な中等症から重症の成人喘息患者	28～52 週間	完了 最終報告書
第 I 相 評価資料 臨床薬理	D5180C00012 ドイツ	5.3.1.2.1	APFS 又は AI と V-S 投与後の曝露量の比較	単施設 非盲検	テゼペルマブ 210 mg 皮下投与	合計 315 例	健康被験者	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相 評価資料 臨床薬理	D5180C00003 日本	5.3.3.1.3	安全性及び忍容性の評価	単施設 単盲検	テゼペルマブ 35 mg 皮下投与、105 mg 皮下投与、280 mg 皮下投与	合計 24 例	健康被験者	単回投与	完了 最終報告書

試験の相 評価／参考別 種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相 参考資料 臨床薬理	D5180C00002 ポーランド	5.3.3.2.1	薬物動態の検討	多施設共同 非盲検	テゼペルマブ 140 mg 皮下投与	合計 21 例	青年期の軽症から中等症喘息患者	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相 参考資料 安全性／臨床薬理	20101183 カナダ	5.3.4.2.2	軽症アトピー型喘息患者にテゼペルマブを反復投与したときのアレルゲン吸入後の LAR の評価をすること	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	テゼペルマブ 700 mg Q28D IV 投与 プラセボ Q28D IV 投与	合計 31 例	軽症アトピー型喘息患者	84 日間	完了 最終報告書
第 I 相 参考資料 安全性／臨床薬理	20080390 米国	5.3.3.1.2	安全性、忍容性、及び免疫原性の検討	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	テゼペルマブ 35/105/210 mg Q28D 皮下投与 210 mg Q14D 皮下投与 210 mg Q7D 皮下投与 700 mg Q28D IV 投与 プラセボ Q7D/Q14D/Q28D 皮下投与 Q28D IV 投与	合計 49 例	健康被験者	Q28D：57 日間 Q14D：71 日間 Q7D：78 日間	完了 最終報告書

試験の相 評価／参考別 種類	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法・用量	割付け例数 又は 組入れ例数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相 参考資料 安全性／臨床薬理／有効性	20070620 米国	5.3.3.1.1	安全性、忍容性、及び免疫原性の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	Part A テゼペルマブ 2.1、7、21、70、210、420 mg 皮下投与 210、700 mg IV 投与 プラセボ IV 投与、皮下投与 Part B テゼペルマブ 700 mg IV 投与 プラセボ IV 投与	Part A 64 例 Part B 14 例 合計 78 例	Part A 健康被験者 Part B 中等症から重症 AD 患者	単回投与	完了 最終報告書

AD：アトピー性皮膚炎、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、ICS：吸入コルチコステロイド薬、IV：静脈内（投与）、LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬、LAR：遅発型喘息反応、OCS：経口コルチコステロイド薬、Q2W：2 週間ごと、Q4W：4 週間ごと、Q7D：7 日間ごと、Q14D：14 日間ごと、Q28D：28 日間ごと、V-S：シリンジ注射用バイアル製剤

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 D5180C00007 試験（評価資料）5.3.5.1.2

試験の標題：	コントロール不良な重症喘息の成人及び青年期患者を対象にテゼペルマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 III 相試験（NAVIGATOR 試験）
試験期間：	2017 年 11 月～2020 年 9 月
開発のフェーズ：	検証的試験（第 III 相）

2.7.6.2.1.1 試験方法

治験実施施設

患者は 18 カ国の 297 施設で組み入れられ、17 カ国 231 施設で無作為割付けされた。

目的及び評価基準

表 2　　目的及び評価項目

目的			評価項目
主要／副次的	**区分**	**内容**	**内容**
主要	有効性	コントロール不良な重症喘息を有する成人及び青年期患者を対象に、喘息増悪に対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果をプラセボと比較し、評価すること	主要評価項目：AAER
主な副次的	有効性	肺機能に対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果をプラセボと比較し、評価すること	主な副次的評価項目：治験薬投与前／気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量
主な副次的	有効性	健康状態／HRQoL に対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果をプラセボと比較し、評価すること	主な副次的評価項目：AQLQ(S)+12 合計スコアのベースラインからの変化量
主な副次的	有効性	喘息コントロールに対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果をプラセボと比較し、評価すること	主な副次的評価項目：ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量
主な副次的	有効性	喘息症状に対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果をプラセボと比較し、評価すること	主な副次的評価項目：毎日の ASD スコアの週平均値におけるベースラインからの変化量

目的			評価項目
主要／副次的	区分	内容	内容
その他の副次的	有効性	喘息増悪と関連するその他の評価項目に対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果を評価すること	評価項目：最初の喘息増悪までの期間 評価項目：喘息増悪を経験しなかった患者の割合 評価項目：ER 受診、応急手当室受診、又は入院を伴う年間喘息増悪率[a]
その他の副次的	有効性	バイオマーカーに対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果を評価すること	評価項目：以下の項目のベースラインからの変化量 • 実施医療機関での FeNO（ppb） • 末梢血好酸球数 • 血清総 IgE
その他の副次的	有効性	喘息コントロールのその他の指標に対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果を評価すること	評価項目：以下の項目のベースラインからの変化量 • 週平均の発作治療薬使用量 • 週平均の朝晩の PEF • 週平均の夜間覚醒回数
その他の副次的	有効性	医療資源利用及び喘息に起因する生産性低下に対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果をプラセボと比較し、評価すること	評価項目： • 喘息による医療資源利用（例：規定外の医師受診、医師への規定外の電話連絡、その他の喘息治療薬の使用） • WPAI+CIQ スコア
その他の副次的	PK／免疫原性	テゼペルマブの PK 及び免疫原性を評価すること	PK：血清中トラフ濃度[b] 免疫原性：ADA の発現率[c]
その他の副次的	有効性	全般的な HRQoL 対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果を評価すること	評価項目：EQ-5D-5L スコア
その他の副次的	有効性	テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与が、患者（PGI-C 及び PGI-S）及び臨床医（CGI-C）の全般的な喘息重症度への印象に及ぼす効果を評価すること	評価項目：PGI-C、PGI-S、及び CGI-C
副次的	安全性	テゼペルマブの安全性及び忍容性を評価すること	• 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 • デジタル心電図

目的			評価項目
主要／副次的	区分	内容	内容
探索的	有効性	喘息、TSLP 経路、Th2-high 炎症及び Th2-low 炎症との関連が考えられるバイオマーカーに対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果及び臨床的有効性との相関関係を探索的に検討すること	血清バイオマーカーには TSLP、IL-33、及び TARC が含まれるが、これらに限定されない[d]。
探索的	有効性	総免疫グロブリン値に対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果を探索的に検討すること	IgE、総 IgE、IgA、IgG、及び IgM
探索的	有効性	曝露又は反応の薬力学マーカー並びに投与前及び投与後の臨床反応の予測マーカーに関して、血液トランスクリプトームに対するテゼペルマブ 210 mg の効果を探索的に検討すること	トランスクリプトミクスバイオマーカー：RNA シーケンス及び RNA マイクロアレイプロファイリング[d]
探索的	有効性	遺伝薬理学的 DNA マーカーとテゼペルマブ 210 mg に対する反応／曝露との関係を探索的に検討すること	任意の遺伝薬理学的バイオマーカー：SNP、エピジェネティクス、及びマイクロバイオームのプロファイリング[d]
探索的	有効性	血液中のヘルパーT 細胞とテゼペルマブ 210 mg に対する反応／曝露との関係を探索的に検討すること	フローサイトメトリーによる全血中の Th1、Th2、及び Th17[d]
探索的	有効性	疾患活動性に対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果を探索的に検討すること	一部の患者を対象とした自宅で測定した FeNO
探索的	有効性	肺機能に対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果を探索的に検討すること	気管支拡張薬投与後 FEV_1 及び $FEF_{25-75\%}$
探索的	有効性	テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の効果発現時期を探索的に評価すること	FeNO、気管支拡張薬投与前 FEV_1、ACQ-6、喘息症状、及び発作治療薬使用量のベースラインからの経時的な変化量
探索的	有効性	鼻茸の症状に関する臨床指標についてテゼペルマブ 210 mg の効果を探索的に評価すること	鼻茸を合併した患者の副鼻腔特異的な HRQoL の変化量
探索的	有効性	テゼペルマブ 210 mg が気道閉塞疾患患者の健康状態へ与える効果をプラセボと比較し、探索的に評価すること	SGRQ スコアのベースラインからの変化量

目的			評価項目
主要／副次的	区分	内容	内容
探索的	有効性	CompEx 及び喘息の疾患活動性の指標としての CompEx 値に対するテゼペルマブの効果を探索的に検討すること	プラセボに対する CompEx 発現率 [d]

[a] ER／応急手当室受診を意味する用語は各国によって異なる可能性がある。該当する全ての来院を ER 受診として記録した。

[b] 治験実施計画書では血清中トラフ濃度をテゼペルマブの PK 及び免疫原性の評価に使用する予定であると規定したが、適切である場合には追跡調査来院時のデータを評価項目に含め、解析において血清中濃度と記載した。

[c] 中和抗体の発現割合についても報告した。

[d] これらの探索的評価項目は治験総括報告書とは別の文書で報告する。

AAER：年間喘息増悪率、ACQ-6：喘息コントロール質問票、ADA：抗薬物抗体、AQLQ(S)+12：12 歳以上を対象とした喘息 QOL 質問票（標準活動版）、ASD：喘息症状日誌、CGI-C：変化に関する臨床医の全般的印象度、CompEx：喘息増悪の複合評価項目、DNA：デオキシリボ核酸、EQ-5D-5L：European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels、ER：救急処置室、$FEF_{25-75\%}$：25～75%での努力呼気流量、FeNO：呼気中一酸化窒素濃度、FEV_1：1 秒量、HRQoL：健康関連生活の質、Ig：免疫グロブリン、IL-33：インターロイキン-33、PEF：最大呼気流量、PGI-C：変化に関する患者の全般的印象度、PGI-S：重症度に関する患者の全般的印象度、Q4W：4 週間ごと、RNA：リボ核酸、SGRQ：St George's Respiratory Questionnaire、PK：薬物動態、SNP：一塩基多型、TARC：胸腺及び活性化制御ケモカイン、Th1：1 型ヘルパーT 細胞、Th2：2 型ヘルパーT 細胞、Th17：17 型ヘルパーT 細胞、TSLP：胸腺間質性リンパ球新生因子、WPAI+CIQ：Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questionnaire

試験デザイン

本試験は、コントロール不良な重症喘息患者を対象に追加的な維持治療として、テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の有効性及び安全性を評価する多施設国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験であった。

COVID-19 パンデミックのため、患者の安全性を確保すること、GCP の遵守を維持すること、及び試験の完全性に対するリスクを最小化することを目的として、2020 年 3 月に治験実施計画書を改訂した。この改訂により、実施医療機関の資格を有する医療従事者による治験薬の自宅での投与及び必要な場合は来院せず電話及び／又はオンラインでの診療が可能となった。

試験対象集団及び予定被験者数

本試験の対象患者は、Visit 1 前の少なくとも 12 カ月間にわたり、GINA ガイドラインに基づいてコントロール不良な重症喘息との医師の診断の記録がある 12～80 歳の患者とした。選択基準では更に医師が処方した喘息長期管理薬として Visit 1 前の少なくとも 12 カ月間にわたり中用量又は高用量 ICS（及び 3 カ月以上フルチカゾンプロピオン酸エステル 500 µg 相当以上の投与の記録がある）とともに、Visit 1（スクリーニング）前の少なくとも 3 カ月間にわたり 1 剤以上の追加的な喘息長期管理薬を使用していた者と規定した。試験対象集団の約 20%は中用量 ICS の投与を受けている患者、約 80%は高用量 ICS の投与を受けている患者を組み入れる予定とした。

本試験には過去 12 カ月以内に喘息増悪歴が 3 回以上の患者を約 40%、残りの約 60%は増悪歴が 2 回の患者を組み入れることとした。

また、本試験には血中好酸球数 300 cells/μL 未満の患者及び 300 cells/μL 以上の患者を同程度の割合で無作為割付けすることを目標とした。更に、血中好酸球数 150 cells/μL 未満及び 450 cells/μL 超の患者についても、一定数以上の患者数を確保できるよう無作為割付けすることとした。

Visit 2 又は Visit 2a（観察期間）のいずれかにおいて、朝の気管支拡張薬投与前 FEV_1 が予測正常値の 80%未満（12～17 歳の場合、90%未満）であること、Visit 1 前の 12 カ月以内に喘息増悪歴が 2 回以上記録されていることを必須とした。また、患者は Visit 1 前の 12 カ月間以内に FEV_1 で 12%以上かつ 200 mL 以上の可逆性若しくは Visit 2 又は Visit 2a（観察期間）のいずれかのスクリーニング時に気管支拡張薬（albuterol／サルブタモール）投与後 FEV_1 で 12%以上かつ 200 mL 以上の可逆性のいずれかが認められることを必須とした。

患者はスクリーニング時及び無作為割付け時に ACQ-6 スコアが 1.5 以上であることを必須とした。また、患者は無作為割付け前の 7 日間において、日中又は夜間の症状スコアが 1 以上の状態が 2 日以上、発作治療薬としての短時間作用性 β2 刺激薬の使用が 2 日以上、又は喘息による覚醒が 1 回以上のいずれか 1 つ以上を満たす症候性であることを必須とした。

1,060 例をテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はプラセボに無作為割付けする予定とした。無作為割付け例数は、テゼペルマブ群 529 例及びプラセボ群 532 例であった。

被験薬及び対照薬：用量及び投与方法、及びロット番号

被験薬の一般名はテゼペルマブ（治験成分記号は MEDI-9929）である。

本試験においてテゼペルマブは以下のロットが使用された：[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted]。

本試験においてプラセボは以下のロットが使用された：[redacted]、[redacted]、及び [redacted]。

投与期間

本試験は 5～6 週間のスクリーニング／観察期間、52 週間の投与期間、及び 12 週間の追跡調査期間で構成された。投与期間中、治験薬は投与 0 日目から投与 48 週目まで Q4W 皮下投与した。投与 52 週目は治験薬を投与しなかった。

52 週間の来院を完了した患者は、安全性及び ADA を評価する 12 週間の追跡調査期間を実施するか、又は別途実施する長期投与継続試験に組み入れられた（これらの患者は投与 58 週目及び投与 64 週目の追跡調査来院を実施しなかった）。966 例が 52 週間の投与を完了し、826 例が長期投与継続試験に組み入れられた。

統計手法

本試験において主要評価項目及び副次的評価項目で 90%を上回る検出力を達成するためには、約 1,060 例（各投与群 530 例）が必要であった。

有効性の解析は治験薬に無作為割付けされた全ての患者のうち、1 回以上治験薬の投与を受けた患者からなる FAS を用いて実施した。有効性の主な解析は治療方針ストラテジーを用い、治験薬の投与中止後のデータ（治験薬の投与中止後投与 52 週目までデータを収集する最大限の努力を払ったため）を含め計画された投与期間における全ての利用可能なデータを含めた。

主要評価項目及び主な副次的評価項目について、テゼペルマブのプラセボに対する優位性の検定は階層的検定手順に従って実施し、全体での第一種の過誤率を 0.05（両側）の水準にコントロールした。

更に説得力のある統計学的なエビデンスを得るために、全体集団における主要評価項目は両側有意水準を 0.01 として検定した。

主要評価項目の主要な解析は、52 週間の AAER を負の二項モデルにより投与群間比較をした。反応変数は試験期間全体にわたっての患者ごとの喘息増悪回数とした。治療、地域、年齢、及び過去の増悪歴を因子としてモデルに含めた。本試験における増悪リスクのある期間の対数をモデルのオフセット変数として使用した。

主な副次的評価項目の主要な解析は、投与 52 週時点における平均変化量を反復測定混合モデルにより投与群間比較をした。反応変数は無作為割付け後投与 52 週目までの各規定来院時のベースラインからの変化量とした。治療、来院、地域、年齢、及び治療と来院との交互作用をモデルの因子として含めた。対応する評価項目のベースライン値も、連続な共変量としてモデルに含めた。

主要評価項目及び主な副次的評価項目に関して感度分析を実施し、これには欠測データ及び治験薬投与の早期中止が及ぼす影響を検討する解析を含めた。人口統計学的特性及びベースライン特性に基づくサブグループ間の治療効果の一貫性を検討する詳細な解析も実施した。

安全性解析対象集団を用いて、全ての安全性変数について記述統計量を用いて要約した。

2.7.6.2.1.2 患者の内訳及び人口統計学的特性

1,061 例を無作為割付けし、1,059 例（テゼペルマブ群 528 例、プラセボ群 531 例）が治験薬の投与を受けた。93 例が治験薬の投与を中止し、1,014 例が投与 52 週目までの試験を完了した。テゼペルマブ群及びプラセボ群の人口統計学的特性及びベースライン特性はバランスがとれていた。

青年期患者は 82 例が無作為割付けされ、このうち 79 例が治験薬の投与を完了し、81 例が試験を完了した。青年期患者集団において、人種、性別、民族については投与群間でバランスがとれていた。

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たが、本試験における患者の組入れは完了していた。COVID-19 パンデミックに関連した制限によって 17 例が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けなかった。COVID-19 パンデミックのために治験薬の投与を中止した患者はいなかった。

2.7.6.2.1.3 有効性の結果

全体として、52 週間の on-treatment 期における重症喘息患者の主要評価項目及び主な副次的評価項目全てにおいて、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な改善を示した。テゼペルマブ群はプラセボ群と比較して、56%の統計学的に有意な AAER 低下を示した（AAER 比：0.44［95% CI：0.37, 0.53］、$p < 0.001$）。テゼペルマブ群では、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も AAER の低下（AAER 比：0.59［95% CI：0.46, 0.75］、$p < 0.001$）を示し、300 cells/μL 以上の患者及び 150 cells/μL 未満の患者においても同様に AAER の低下を示した。AAER の低下は、ベースラインの FeNO レベル、血中好酸球数、又は血清総 IgE 値、並びにベースラインのアレルギー性／非アレルギー性（蛍光酵素免疫測定法による通年性吸入アレルゲン特異的 IgE 陽性の患者／全ての通年性吸入アレルゲンに対して陰性の患者で定義）にかかわりなく、テゼペルマブの投与を受けた患者でみられた。更に、テゼペルマブ投与はほとんどのベースライン特性（組入れ時の ICS 用量、ベースラインの OCS の使用、年齢、性別、人種、試験組入れ前 1 年間の増悪歴、BMI［18.5 kg/m^2 以上のサブグループ］、地理的な地域［中欧／東欧を除く］、及び無作為割付け前 2 年間の鼻茸）によるサブグループにおいて臨床的に意義のある AAER の低下を示した。

テゼペルマブ群は 52 週時点で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 FEV_1 のベースラインからの改善を示した（テゼペルマブ：0.23 L、プラセボ：0.10 L、差：0.13 L

［95% CI：0.08, 0.18］、p < 0.001）。改善は治験薬投与開始後最初の評価時点である 2 週時点に認められ、52 週時点まで持続した。

テゼペルマブ群は AQLQ(S)+12 で評価した QOL、ACQ-6 で評価した喘息コントロール、及び ASD で評価した喘息症状においても臨床的に意義のある改善を示した。AQLQ(S)+12 の改善（テゼペルマブ 1.48、プラセボ 1.14、プラセボ群との差 0.33［95% CI：0.20, 0.47］、p < 0.001）、ACQ-6 の改善（それぞれ-1.53、-1.20、プラセボ群との差-0.33［95% CI：-0.46, -0.20］、p < 0.001）、及び ASD の改善（それぞれ-0.70、-0.59、プラセボ群との差-0.11［95% CI：-0.19, -0.04］、p = 0.004）はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。これらの評価項目における改善は治験薬投与開始後最初の評価時点である 1～4 週時点に認められた。

2.7.6.2.1.4 薬物動態の結果

テゼペルマブ 210 mg Q4W 反復皮下投与後のテゼペルマブの血清中トラフ濃度の平均値は経時的に上昇し、投与 12 週目までに定常状態に達した。

2.7.6.2.1.5 薬力学の結果

テゼペルマブ群はプラセボ群と比較して血中好酸球数、血清総 IgE 値、FeNO、血清中 IL-5 濃度、及び血清中 IL-13 濃度をベースラインから低下させた。これらの低下は投与 2 週目までに認められ、経時的に維持された。テゼペルマブは血清総 IgE を漸進的に低下させ、投与 52 週目まで低下が継続した。

2.7.6.2.1.6 遺伝薬理学の結果

該当なし。

2.7.6.2.1.7 免疫原性の結果

評価可能な ADA 検体は 1,057 例から得られ、このうちテゼペルマブ群が 527 例、プラセボ群が 530 例であった。ADA 発生率（いずれかの評価時点で ADA が陽性を示した患者の割合と定義）はテゼペルマブ群が 4.9%（26/527 例）、プラセボ群が 8.3%（44/530 例）であった。ADA 発現率（治験薬投与下で ADA 陽性を示した患者の割合と定義）はテゼペルマブ群 1.9%（10/522 例）、プラセボ群 3.8%（20/523 例）であった。テゼペルマブ及びプラセボ投与を受けた患者における ADA の存在から、認められた ADA がテゼペルマブの投与によるものではないことが示唆された。ADA は PK、薬力学、有効性、及び安全性の結果に明らかな影響を及ぼさなかった。

ADA 陽性患者のうち、各投与群 1 例が中和抗体陽性を示した。

2.7.6.2.1.8 安全性の結果

安全性解析対象集団は 1 回以上治験薬の投与を受けた 1,059 例で構成され、テゼペルマブ群が 528 例、プラセボ群が 531 例であった。

テゼペルマブ群及びプラセボ群の曝露期間の平均値は同程度であり、テゼペルマブ群が 352.3 日（範囲：34～404 日）、プラセボ群が 342.2 日（範囲：29～397 日）であった。

テゼペルマブの重症喘息患者における忍容性は良好で、安全性の結果においてテゼペルマブ群及びプラセボ群との間に臨床的に意義のある相違はなかった。

On-treatment 期の有害事象の発現割合はテゼペルマブ群（77.1%）及びプラセボ群（79.5%）で同程度であった。重篤な有害事象はテゼペルマブ群 8.7%及びプラセボ群 13.2%に認められたが、死亡に至った有害事象はいずれの投与群にも認められなかった。有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。テゼペルマブ群 7 例（1.3%）及びプラセボ群 14 例（2.6%）に治験薬の

投与中止に至った有害事象が認められた。比較的よくみられた基本語別有害事象は上咽頭炎、上気道感染、頭痛、及び喘息であった。

テゼペルマブ群における注目すべき有害事象の発現割合は概して低く、プラセボ群の発現割合と同程度であった。90 例（テゼペルマブ群 46 例、プラセボ群 44 例）に重度感染が認められ、それらのうちの 23 例（テゼペルマブ群 12 例、プラセボ群 11 例）は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に該当するものであった。悪性腫瘍が 8 例（各投与群 4 例）及び注射部位反応が 33 例（テゼペルマブ群 19 例、プラセボ群 14 例）で報告された。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。その他の注目すべき有害事象（日和見感染、蠕虫感染、及びギラン・バレー症候群）の報告はなかった。

COVID-19 に関連した有害事象は、4 例に認められた（2 例は基本語で COVID-19、2 例は基本語で COVID-19 の疑い）。

2.7.6.2.1.9 結論

- 全体集団において、テゼペルマブ群はプラセボ群と比較して、AAER が 56%低下（AAER 比：0.44［95% CI：0.37, 0.53］、$p < 0.001$）し、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある低下を示した。
  - テゼペルマブ群では、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プラセボ群と比較して、AAER が 41%低下（AAER 比：0.59［95% CI：0.46, 0.75］、$p < 0.001$）し、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある低下を示した。
  - テゼペルマブ群では、ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満の患者及び 300 cells/μL 以上の患者においてプラセボ群と比較して、AAER がそれぞれ 39%低下（AAER 比：0.61［95% CI：0.42, 0.88］）及び 70%低下（AAER 比：0.30［95% CI：0.22, 0.40］）し、臨床的に意義のある低下を示した。
  - AAER の低下は、ベースラインの血中好酸球数、FeNO レベル、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）、又は血清総 IgE 値にかかわらず認められた。
- テゼペルマブ群は 52 週間にわたる喘息増悪に関連した入院及び ER 受診率をプラセボ群と比較して 79%低下させた。
- テゼペルマブ群はプラセボ群と比較して肺機能（気管支拡張薬投与前 FEV_1）において統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善（プラセボ群との差の最小二乗平均値：0.13）を示し、この改善は最初の評価時点である 2 週目までにみられ、52 週時点まで維持された。
- テゼペルマブ群は QOL（AQLQ(S)+12）、喘息コントロール（ACQ-6）、及び喘息症状（ASD）においてベースラインからの臨床的に意義のある改善を示し、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善であった。これらの改善は遅くとも最初の評価時点（それぞれベースラインから 4 週後、2 週後、及び 1 週後）までに認められ、52 週時点まで維持された。
- テゼペルマブ群は炎症関連バイオマーカー（血中好酸球数及び FeNO）及びサイトカイン（IL-5 及び IL-13）レベルを遅くとも投与 2 週目までに低下させ、52 週時点まで持続させた。テゼペルマブ群は 52 週間にわたって血清総 IgE を漸進的に低下させた。
- テゼペルマブ投与後、血清中トラフ濃度の平均値は経時的に上昇し、投与 12 週目までに定常状態に達した。
- テゼペルマブの免疫原性は低かった。ADA の存在はテゼペルマブの PK、薬力学、有効性、及び安全性に明らかな影響を及ぼさなかった。

- テゼペルマブの忍容性は良好であった。テゼペルマブ群及びプラセボ群間の有害事象の発現割合は同程度であった。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。
- 青年期患者において、テゼペルマブは臨床的に意義のある AAER の低下及び FEV_1 の改善を示し、忍容性は良好であった。

2.7.6.2.2 D5180C00019 試験（評価資料）5.3.5.2.2

試験の標題：	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の安全性を評価する 52 週、非盲検、多施設共同試験（NOZOMI 試験）
試験期間：	2019 年 6 月～2021 年 3 月
開発のフェーズ：	検証的試験（第 III 相）

2.7.6.2.2.1 試験方法

治験実施施設

日本の 5 施設で実施された。

目的及び評価項目

表 3　　目的及び評価項目

目的			評価項目
主要／副次的	**区分**	**内容**	**内容**
主要	安全性	テゼペルマブの安全性及び忍容性を評価する。	• 有害事象／重篤な有害事象 • バイタルサイン • 臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査パラメータ） • 心電図
探索的	有効性	テゼペルマブの喘息増悪に対する効果を評価する。	52 週間の年間喘息増悪率
探索的	有効性	テゼペルマブの肺機能に対する効果を評価する。	投与 52 週目における治験薬投与前／気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの絶対変化量
探索的	有効性	テゼペルマブの喘息コントロールの指標に対する効果を評価する。	投与 52 週時点における ACQ-6 のベースラインからの変化量
探索的	PK／免疫原性	テゼペルマブの PK 及び免疫原性を評価する。	• PK：血清中トラフ濃度 • 免疫原性：ADA 発現率

ACQ-6：喘息コントロール質問票、ADA：抗薬物抗体、FEV_1：1 秒量、PK：薬物動態

試験デザイン

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った。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、中用量又は高用量 ICS に加え 1 剤以上の喘息長期管理薬（OCS 併用の有無を問わず、LABA、LTRA、LAMA、cromones、及びテオフィリン）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して使用す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た。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追加し、スクリーニング期間開始時の用量で投与された。

COVID-19パンデミックのため、患者の安全性を確保すること、GCPの遵守を維持すること、及び試験の完全性に対するリスクを最小化することを目的として、治験実施計画書を改訂した。この改訂により、規制当局、倫理委員会、及び実施医療機関のガイドラインで許容されている場合、資格を有する医療従事者による治験薬の自宅での投与及び必要な場合は来院せず電話及び／又はオンラインでの診療が可能となった。

対象とした患者集団及び患者数

本試験では、Visit 1前の少なくとも12カ月間にわたり医師による喘息の診断の記録があり、更にVisit 1前の少なくとも12カ月以内に喘息増悪歴が1回以上ある青年期及び成人（12～80歳）日本人患者を組み入れた。また、Visit 1前の少なくとも12カ月間にわたり中用量又は高用量ICSに加え、喘息長期管理薬が投与されている患者を対象とした。更に、Visit 1前の少なくとも3カ月間にわたり中用量又は高用量ICS（1日合計量としてフルチカゾンプロピオン酸エステルドライパウダー剤500 μg相当以上［ICS単剤又はICS/LABAの配合剤に含まれるICS］）及び標準的な治療に従って、1剤以上のその他の喘息長期管理薬（LABA、LTRA、テオフィリン、LAMA、cromones等）が投与されていることも選択基準に含めた。

本試験では、NAVIGATOR試験（D5180C00007［NCT03347279］）で組み入れられると推定された日本人患者数に基づき、試験完了時に患者数59例を確保するため、約66例の日本人患者を組み入れることとした。これにより、両試験でテゼペルマブの52週間投与を受けた日本人患者が約100例集積されることとなる。

治験薬：用量及び投与方法、ロット番号

患者は非盲検でテゼペルマブ210 mgをQ4Wで皮下投与された。

本試験では、バッチ番号 [redacted] 及び [redacted]（ロット番号：[redacted] 及び [redacted]）のテゼペルマブが使用された。

投与期間

患者は非盲検でテゼペルマブ210 mgをQ4Wで52週間皮下投与された。

統計手法

本試験では統計学的な仮説の検定は実施しなかった。安全性評価項目として、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図、有効性評価項目としてのAAER、気管支拡張薬投与前FEV_1のベースラインからの変化量、及びACQ-6のベースラインからの変化量、PK評価としての血清中テゼペルマブ濃度、免疫原性評価としてのADA発現率の全てのデータは適切な記述統計量を用いて要約した。

安全性解析対象集団は治験薬を1回以上投与された全ての患者とし、安全性、有効性、及び免疫原性に関するデータは安全性解析対象集団を用いて要約した。PK解析対象集団はテゼペルマブが投与され、治験実施計画書からの逸脱等の影響を受けていない初回投与後に収集されたPK解析用の血液サンプルより、1回以上の評価可能なPK測定値を得られた全ての患者とし、PKデータはPK解析対象集団を用いて要約した。

2.7.6.2.2.2 患者の内訳及び人口統計学的特性

本試験では、日本の5施設より患者が登録された（最初の患者の登録［同意取得］日：2019年6月10日、最後の患者の登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。71例の患者を組み入れ、65例の患者が登録され、そのうち5例がスクリーニング脱落となり、他の1例は同意を撤回したため登録されなかった。

登録された 65 例全てに 1 回以上テゼペルマブが投与された。4 例（6.2%）が治験薬の投与を中止し、その理由は同意撤回が 2 例（3.1%）、有害事象が 1 例（1.5%）、及び COVID-19 パンデミックの影響（来院不可）が 1 例（1.5%）であった。65 例全てが試験を完了した。8 例（12.3%）に治験実施計画書からの重要な逸脱が認められ、併用制限薬又は併用禁止薬の使用、若しくは 2 回以上連続した治験薬の休薬に全て関連していた。治験薬の休薬に関連した重要な逸脱（3 例［4.6%］）は、全て COVID-19 パンデミックの影響によるものであった。試験の遂行及び品質全体、安全性評価、又は試験結果の解釈に懸念を及ぼすような逸脱は認められなかった。

治験薬投与例である 65 例全てが、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。本試験の患者は、意図した目標集団であるコントロール不良な重症喘息の日本人患者集団を代表するものであった。65 例全てがアジア人（日本人）であり、性別はバランスがとれていた（男性 32 例［49.2%］及び女性 33 例［50.8%］）。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（範囲）は 52.0 歳（15～76 歳）及び BMI の中央値（範囲）は 22.98 kg/m^2（18.0～37.8 kg/m^2）であった。

65 例のうち、ベースライン時に中用量 ICS は 39 例（60.0%）、高用量 ICS は 26 例（40.0%）に投与され、さらに 1 剤以上の喘息長期管理薬が追加投与されており、適格性に問題はなかった。追加の喘息長期管理薬は、LABA が 64 例（98.5%）に投与され、そのうち LABA 単剤は 36 例（55.4%）、LABA + LTRA は 24 例（36.9%）であった。ベースライン時に、1 日あたりのプレドニゾン換算で 6.0 mg に相当する OCS の安定的な維持用量が、1 例（1.5%）で投与されていた。

65 例全てに試験参加前 12 カ月以内の喘息増悪歴が 1 回以上あり、そのうち 47 例（72.3%）は喘息増悪歴が 1 回であった。ベースライン時において、喘息と診断されてからの期間の中央値（範囲）は 11.00 年（1.0～58.0 年）、気管支拡張薬投与前 FEV_1 の平均値（SD）は 2.257（0.744）L（予測正常値の 78.6%［18.4%］）、及び好酸球数の平均値（SD）は 340（326）cells/μL であった。

既往歴として最も多かった器官別大分類は、感染症および寄生虫症に属する疾患であった（14 例［21.5%］）。合併症として最も多かった器官別大分類は、呼吸器、胸郭および縦隔障害に属する疾患であった（40 例［61.5%］）。また、全体でアレルギーの既往歴を有していたのは 55 例（84.6%）であった。

65 例全てにおいて、治験薬投与期間を通じて併用可能薬（ICS 維持投与等）が併用されており、解剖治療化学分類でコルチコステロイド薬又はその他の薬剤（抗コリン薬を除く）とアドレナリン作動薬との併用が最も多く、63 例（96.9%）で併用されていた。試験期間中に併用禁止薬又は併用制限薬であるプレドニゾロン（2 例）、モンテルカスト（1 例：用量及びレジメンの変更が併用制限薬に該当）、ラニビズマブ（1 例）、及びデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（1 例）が有意事象若しくは合併症の治療のために併用され、該当する場合は、治験実施計画書からの重要な逸脱又は逸脱として報告された。投与 52 週目までに、5 例に喘息増悪治療のために全身性コルチコステロイド薬が投与され、投与期間の平均値（SD）は 7.4（0.5）日であった。この 5 例はいずれも試験期間を通じて安定的な維持用量の OCS の投与は受けていなかった。

各患者に対し、試験期間を通じて喘息管理薬の投与を継続するよう指導した。治験薬投与の遵守率の平均値（SD）は 99.41（2.47）%であった。

COVID-19 パンデミックは、試験の実施、データ、及び結果の解釈といった試験の品質全体に意味のある影響は及ぼさなかった。5 例（7.7%）で COVID-19 パンデミックに起因する治験実施への支障が 1 件以上あった。これには、来院の未実施、遅延、又は遠隔診療での実施（5 例［7.7%］）、若しくは治験薬の休薬（4 例［6.2%］）及び／又は治験薬の投与中止（1 例

［1.5%］）が含まれた。本試験の安全性又は有効性の評価に影響を及ぼすような COVID-19 パンデミックに関連する問題はなかった。

2.7.6.2.2.3 安全性の結果

安全性解析対象集団は 1 回以上治験薬が投与された 65 例全ての患者とし、安全性に関するデータは安全性解析対象集団を用いて要約した。

テゼペルマブの曝露期間の中央値（範囲）は 370.0 日（251～375 日）で、テゼペルマブの総曝露量は 64.80 人・年であった。6 例が治験薬を休薬し、その理由は有害事象及び COVID-19 パンデミックの影響による来院不可であった。2 例が有害事象により休薬し、1 例は傾眠のため、1 例はウイルス性胃腸炎のため、それぞれ 1 回休薬した。4 例が COVID-19 パンデミックの影響により休薬し、1 例が 1 回、2 例が 2 回連続、1 例が 4 回連続して休薬した。

有害事象は MedDRA Version 23.1 を用いてコード化した。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。On-treatment 期における有害事象は、on-study 期と同様であった。

On-treatment 期における基本語別の比較的よくみられた有害事象は、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（各 3 例［4.6%］）であり、その他の有害事象は、いずれも 2 例（3.1%）以下であった。器官別大分類別の比較的よくみられた有害事象は、感染症および寄生虫症に属する有害事象（28 例［43.1%］）、筋骨格系および結合組織障害に属する有害事象（9 例［13.8%］）、及び傷害、中毒および処置合併症に属する有害事象（6 例［9.2%］）であった。

重症度別において、on-treatment 期に最も重い有害事象の重症度が軽度であったのは 32 例（49.2%）、中等度であったのは 5 例（7.7%）、及び重度であったのは 2 例（3.1%）であった。重症度が重度の有害事象は、心房細動及び肺膿瘍が各 1 例（1.5%）であった。On-treatment 期に治験薬との関連性ありと治験責任医師によって判断された有害事象は、2 例（3.1%）に認められた。いずれも軽度の注射部位紅斑で、それぞれ発現 2 日後及び 7 日後に無処置で消失した。

注目すべき有害事象は 11 例に認められた。重度感染は 9 例（13.8%）に認められ、口腔ヘルペス及び帯状疱疹が各 2 例、陰部単純ヘルペス、インフルエンザ、ウイルス性胃腸炎、肺膿瘍、及び扁桃炎が各 1 例に認められた。注射部位反応は 2 例（3.1%）に認められ、注射部位紅斑が 2 例であった。注目すべき有害事象のうち、重篤な有害事象は 3 例に認められ、全て重度感染であり、肺膿瘍、ウイルス性胃腸炎、及び扁桃炎が各 1 例に認められた。また、免疫複合体関連事象は認められず、狭域 MedDRA 標準検索式として過敏症に属する重篤な有害事象及びアナフィラキシー反応／重篤なアレルギー反応も認められなかった。On-study 期に、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。

On-study 期に死亡は認められなかった。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%）であったが、全て治験責任医師によって治験薬との関連なしと判断された。重篤な有害事象の肺膿瘍は、治験薬の投与中止に至った。重篤な有害事象の心房細動は、試験終了時までに消失しなかった。

好酸球数の平均値（SD）は、ベースラインの 340（326）cells/μL から、投与 52 週目には 162（121）cells/μL まで、181（291）cells/μL 減少した。これは、テゼペルマブの薬力学的効果によるもので、安全性上の懸念はないと考えられた。その他、血液生化学検査値、血液学的検査値、及び尿検査パラメータに注目すべき傾向又は臨床的に意義のある変動は認められなかった。ま

た、ALT 又は AST 及び総ビリルビンが同時に増加（Hy's Law 基準に合致）した患者は認められなかった。

投与 24 週目に、臨床的に意義のある心電図異常に相当する重篤な有害事象として心房細動が 1 例（1.5%）に認められた。当該患者では、心房細動の処置のために投与されたベプリジル塩酸塩一水和物により軽度の薬物性肝障害が発現したが、ベプリジル塩酸塩一水和物の中止によって消失した。更に、on-study 期に QTcF のベースラインから 30 ms を超える延長が 1 例（1.5%）に認められた。また、on-study 期に QTcF が 450 ms を超えた患者、ベースラインから 60 ms を超えて延長した患者、又はベースラインから 30 ms を超えて延長し 450 ms を超えた患者は認められなかった。その他、バイタルサイン、体重、BMI、又は心電図に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.2.4 有効性の結果

本試験において、有効性に関する目的は全て探索的であり、有効性に関する全ての評価項目は安全性解析対象集団を用いて要約した。

予定された投与期間（投与 52 週目の来院日又は試験中止日のいずれか早い日まで）における AAER は 0.11 回／年（総リスク期間：64.6 年）であった。予定された投与期間に、5 例（7.7%）に喘息増悪が認められ、このうち 3 例（4.6%）は喘息増悪が 1 回、2 例（3.1%）は喘息増悪が 2 回認められた。5 例全て全身性コルチコステロイド薬の投与によって治療されたが、1 例が喘息増悪の治療のため ER を受診した。喘息増悪が認められた 5 例のうち、2 例は治験薬投与後追跡調査期間に喘息増悪が更に各 1 回認められ、外来での全身性コルチコステロイド薬の投与によって治療された。喘息悪化の治療ための入院はなかった。

気管支拡張薬投与前 FEV_1 の平均値（SD）は、ベースライン（2.257［0.744］L）と比較して投与 52 週目（2.329［0.711］L）において数値的に上昇した（変化量 0.075［0.226］L）。

ACQ-6 の平均値（SD）は、ベースライン（1.96 点［0.72］）と比較して投与 52 週目（0.98 点［0.77］）において数値的に改善した（変化量-0.98 点［0.79］）。また、ACQ-6 の各項目のスコアにも数値的に改善が認められた。

全ての患者でスクリーニング時（Visit 1）の ACQ-6 は 1.5 点以上であり、コントロール不良の喘息であった。投与 52 週目に ACQ-6 が記録された 63 例のうち、多くの患者（45/63 例［71.4%］）がレスポンダーとされ、ACQ-6 が 0.5 点以上減少し、症状が改善した。一方、18/63 例（28.6%）はノンレスポンダーとされ、そのうち 16/63 例（25.4%）では ACQ-6 に変動は認められず、2/63 例（3.2%）では ACQ-6 が 0.5 点以上増加し、症状が悪化した。ベースライン（Visit 2）では、ACQ-6 が 0.75 点以下で喘息が良好なコントロール状態の患者は 1/65 例（1.5%）、ACQ-6 が 0.75 点超 1.5 点未満で喘息が部分的コントロール状態の患者は 9/65 例（13.8%）であったが、投与 52 週目ではいずれも 23/63 例（36.5%）に増加した。

2.7.6.2.2.5 薬物動態の結果

本試験に登録された 65 例全てを、PK 解析対象集団とした。テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の血清中濃度の算術平均値（SD）は、投与 24 週目では 25.5（8.61）μg/mL 及び投与 52 週目では 27.0（8.11）μg/mL であり、投与 24 週目と投与 52 週目で同程度であったことから、投与 24 週目（投与後の初回血清中濃度評価時点）までに定常状態に達したことが示唆された。

2.7.6.2.2.6 免疫原性の結果

ADA 測定用の検体は、規定したベースライン、投与 24 週目（投与前）、投与 52 週目、投与 64 週目、及び治験薬の投与を中止した場合は当該 Visit に採取した。65 例中 3 例（4.6%）が ADA 陽性を示した。このうち 2 例（3.1%）はベースラインのみ ADA 陽性で、1 例（1.5%）は

ベースライン及び追跡調査期間の投与 64 週目に ADA 陽性であった。本試験において、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。いずれの測定時点においても中和抗体陽性を示した患者は認められなかった。

2.7.6.2.2.7 結論

- 本試験の患者は、意図した目標集団であるコントロール不良な重症喘息の日本人患者集団を代表するものであった。
- On-study 期のテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与における忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 当該非盲検単群試験において、以下のことが示された。予定された投与期間で、AAER は 0.11 回／年であり、5/65 例（7.7%）に 7 回の喘息増悪が認められた。全ての喘息増悪は全身性コルチコステロイド薬の投与によって治療され、1 例が治療のための ER を受診したが、入院はなかった。気管支拡張薬投与前 FEV_1 の平均値（SD）は投与 52 週目にベースラインから 0.075（0.226）L 数値的に上昇した。投与 52 週目において、多くの患者（45/63 例［71.4%］）で ACQ-6 が 0.5 点以上減少、症状が改善し、レスポンダーとされた。
- テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の血清中濃度の算術平均値（SD）は投与 24 週目（25.5［8.61］µg/mL）及び投与 52 週目（27.0［8.11］µg/mL）で同程度であり、このことから投与 24 週目（投与後の初回血清中濃度評価時点）までに定常状態に達したことが示唆された。本試験における PK は、過去の試験（NAVIGATOR 試験）で日本人患者へのテゼペルマブ 210 mg Q4W 投与と一貫していた。
- 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ず、いずれの測定時点においても中和抗体陽性を示した患者は認められなかった。
- COVID-19 パンデミックは、試験の実施、データ、及び結果の解釈といった試験の品質全体に意味のある影響は及ぼさなかった。

2.7.6.2.3 D5180C00011 試験（評価資料）5.3.5.2.1

試験の標題：	重症喘息の青年期及び成人患者を対象とした、安全装置付きプレフィルドシリンジ製剤及びオートインジェクター製剤を使用してテゼペルマブを自宅で皮下投与した場合の機能性及び性能を評価する、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間試験（PATH-HOME 試験）
試験期間：	2019 年 5 月～2020 年 6 月
開発のフェーズ：	検証的試験（第 III 相）

2.7.6.2.3.1 試験方法

治験実施施設

4 カ国の 31 施設で実施された。

目的及び評価項目

表 4　　目的及び評価項目

目的			評価項目
主要／副次的	**区分**	**内容**	**内容**
主要	有効性	医療機関及び自宅で APFS 又は AI を使用してテゼペルマブ 210 mg を投与したときの投与の成功／不成功を評価すること。	• 医療機関及び自宅で、APFS を使用したテゼペルマブの投与に成功した医療従事者、患者、及び介護者の割合 • 医療機関及び自宅で、AI を使用したテゼペルマブの投与に成功した医療従事者、患者、及び介護者の割合
副次的	有効性	医療機関及び自宅でテゼペルマブを投与するために使用される APFS 又は AI の機能を評価すること。	• 機能性試験及び目視検査に合格し、不具合のエビデンスが認められない、使用／返却された APFS の割合 • 機能性試験及び目視検査に合格し、不具合のエビデンスが認められない、使用／返却された AI の割合
副次的	有効性	医療機関及び自宅でテゼペルマブの投与に使用した APFS 又は AI の性能を評価すること。	• 不具合（製品に関する苦情）として報告された APFS の割合 • 不具合（製品に関する苦情）として報告された AI の割合
副次的	有効性	喘息コントロールの指標をモニタリングすること。	• ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量
副次的	薬物動態／免疫原性	医療機関及び自宅において APFS 又は AI により投与したテゼペルマブの薬物動態及び免疫原性を評価すること。	• 血清中トラフ濃度 • ADA

目的			評価項目
主要／副次的	区分	内容	内容
副次的	安全性	テゼペルマブの安全性及び忍容性を評価すること。	• 有害事象／重篤な有害事象 • 臨床検査値

ACQ-6：喘息コントロール質問票、ADA：抗薬物抗体、AI：オートインジェクター製剤、APFS：安全装置付きプレフィルドシリンジ製剤

試験デザイン

本試験は、医療機関及び自宅で単回投与用 APFS 及び AI を使用してテゼペルマブ 210 mg の固定用量を皮下投与したときの投与の成功／不成功、機能性及び性能を評価する、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較、第 III 相試験であった。

患者にテゼペルマブを Q4W 6 回皮下投与した。患者を、Web を使った応答による登録システム又は電話を使った音声応答による登録システムを用いて、APFS 又は AI を使用した投与群に無作為に割り付けた（比率 1:1）。テゼペルマブの投与を、最初の 3 回は医療機関で、次の 2 回は自宅で、最後の 1 回は医療機関で行った。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、医療従事者の監督下で患者自身又は介護者がテゼペルマブ投与を許容した。投与 8 週目及び投与 20 週目は、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投与を実施した。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。

対象とした被験者集団及び被験者数

本試験では、Visit 1 前の少なくとも 12 カ月にわたり医師による喘息の診断の記録があり、気管支拡張薬使用後の可逆性（FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上の改善）が認められる 12～80 歳の患者を組み入れた。患者は、Visit 1 前 6 カ月以上にわたって中用量又は高用量 ICS による治療を受けている、かつ、標準治療に従って喘息長期管理薬を追加使用している必要があった。Visit 1 又は Visit 2 の ACQ-6 スコアが 1.5 以上である、Visit 1 前 12 カ月以内において経口又は全身性コルチコステロイド薬を要する喘息増悪が 1 回以上認められた、若しくは Visit 1 前 12 カ月以内において喘息増悪により入院を必要とした喘息のコントロール不良が記録されている必要があった。

約 20 例の青年期患者（12 歳以上 18 歳未満）を含めた約 210 例をテゼペルマブの APFS 又は AI を使用した投与群に 1:1 の比率で無作為に割り付けることとした。

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号

治験薬の一般名はテゼペルマブ（治験成分記号は MEDI-9929 又は AMG 157）である。

テゼペルマブは APFS 又は AI を使用して皮下投与した。

本試験において治験薬は以下のロットが使用された：[redacted] 及び [redacted]。

投与期間

本試験は、2 週間のスクリーニング／観察期間、24 週間の投与期間、及び 12 週間の投与後追跡調査期間によって構成された。投与期間中、テゼペルマブを APFS 又は AI を使用して投与 0 週目から投与 20 週目まで皮下投与した。投与 24 週目にはテゼペルマブを投与しなかった。24 週間の投与期間を完了した患者は、12 週間の投与後追跡調査期間において安全性、PK、及び免疫原性を評価した。

統計手法

本試験では統計学的な仮説の検定は実施しなかった。

主要及び副次的評価項目は FAS を用いて解析した。FAS は無作為割付けした全ての患者のうち、治験薬を投与した又は投与しようとした患者（治験実施計画書の遵守状況及び本試験への参加継続を問わない）と定義した。主要評価項目について、APFS 及び AI それぞれの投与成功割合及び正確な 95% CI を算出した。データは、テゼペルマブの投与者（医療従事者、患者、又は介護者）、テゼペルマブの投与場所（医療機関又は自宅）、及び年齢（青年及び成人）別でも要約した。

機器の性能及び機能を評価する副次的評価項目について、主要評価項目と同様の方法を用いて解析した。データはテゼペルマブの投与者（医療従事者、患者、又は介護者）及びテゼペルマブの投与場所（医療機関又は自宅）別でも要約した。ACQ-6 スコアの測定値及びベースラインからの変化量は、記述統計量を用いて示した。

全ての安全性評価項目、PK、及び免疫原性の評価項目は記述的に要約した。安全性及び免疫原性は安全性解析対象集団を用いて解析した。安全性解析対象集団はテゼペルマブを投与された全ての患者と定義した。

PK は PK 解析対象集団を用いて解析した。PK 解析対象集団は FAS のうち、テゼペルマブを投与され、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬又は誤った治験薬投与等）のような要因の影響を受けないと推定される、治験薬投与後に採取された試料から 1 回以上の評価可能な PK 測定値が検出された患者と定義した。

2.7.6.2.3.2 患者の内訳

24 例の青年期患者を含む 216 例が無作為割付けされ、解析対象集団に含まれた。111 例が APFS を、105 例が AI を使用してテゼペルマブが投与された。2 例は治験薬投与を中止し、そのうち 1 例が試験を中止した。215 例が試験を完了した。APFS 群及び AI 群のベースラインの疾患特性は、臨床使用において対象とする重症喘息の患者集団を代表するものであった。

2.7.6.2.3.3 有効性の結果

テゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与全体（投与 0 週目～投与 20 週目）において投与に成功した割合は APFS 群 91.7%（95% CI：85.05、95.60）及び AI 群 92.4%（95% CI：85.68、96.09）であった。テゼペルマブの投与に成功した割合は APFS 群及び AI 群のいずれにおいても青年期及び成人患者で同様であった。

APFS 及び AI の不具合を生じた割合は低かった。機能性試験、目視検査に合格し、不具合のエビデンスが認められない機器の割合は APFS 群 99.1%、AI 群 99.2%であった。APFS 及び AI ともに製品に関する苦情は 1%未満であった。

ACQ-6 で評価した良好なコントロール状態の喘息患者の割合は APFS 群及び AI 群ともにベースラインより投与 24 週間後が高かった（良好なコントロール状態の喘息患者の割合は APFS 群 34.2%［ベースライン 1.8%］、AI 群 36.2%［ベースライン 1.0%］）。

2.7.6.2.3.4 薬物動態及び免疫原性の結果

テゼペルマブの血清中トラフ濃度の平均値は APFS 群及び AI 群で同程度であり、単回投与用バイアル製剤を用いてテゼペルマブ 210 mg Q4W 投与した他の試験で認められたテゼペルマブの血清中トラフ濃度と概ね一貫していた。

テゼペルマブに対する ADA の発現率及び発生率は APFS 群及び AI 群ともに低かった。治験薬投与後に ADA 陽性を示した患者は少数であり、ADA の抗体価は低かった。ADA 陽性患者の大多数は、1 時点での陽性を示した。ADA による PK への明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.2.3.5 安全性の結果

曝露期間の平均値は APFS 群で 172.6 日（範囲：62～195 日）及び AI 群で 174.3 日（範囲：170～182 日）であった。

重症喘息患者への APFS 及び AI を使用したテゼペルマブ投与の忍容性は良好であった。大部分の有害事象は軽度であり、試験期間中に機器の不具合に関連性ありと判断された有害事象は報告されなかった。

比較的よくみられた有害事象は、上咽頭炎（APFS 群 7.2%［8/111 例］及び AI 群 11.4%［12/105 例］）であった。

投与期間中に 6/216 例（2.8%、APFS 群及び AI 群で各 3 例）で重篤な有害事象が報告された。比較的よくみられた重篤な有害事象は喘息増悪（AI 群 3 例、APFS 群 0 例）であった。

注射部位反応に関連する有害事象が報告された患者は少なかった（6/216 例［2.8%］、AI 群 6 例及び APFS 群 0 例）。試験期間中、経口抗ウイルス薬、静注抗菌薬による治療を必要とする、又は重篤な有害事象と定義した重度感染が 7/216 例（3.2%、APFS 群 3 例及び AI 群 4 例）で報告された。報告された重度感染に発現傾向は認められなかった。その他の注目すべき有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.3.6 結論

- APFS 及び AI により、医療機関での医療従事者によるテゼペルマブ投与と同様に自宅での介護者及び患者によるテゼペルマブ投与が可能であった。
- APFS 及び AI が不具合を生じた割合は低く、製品に関する苦情もほとんどなかった（APFS 及び AI のいずれも 1%未満）。
- テゼペルマブの PK は、APFS 及び AI を用いてテゼペルマブを投与した患者において同様であり、単回投与用バイアル製剤を用いてテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与した過去の反復投与試験で認められた PK と概ね一貫していた。
- APFS 及び AI により、医療機関での医療従事者によるテゼペルマブ投与に加え、自宅の環境で介護者及び患者によっても安全に投与することが可能であった。
- 試験の実施、データ、結果の解釈を含めた試験の質へ、COVID-19 の国際的な感染拡大による重大な影響はなかったと判断した。

2.7.6.2.4 D5180C00009 試験（評価資料）5.3.5.1.3

試験の標題：	経口コルチコステロイド依存性喘息成人患者を対象とした経口コルチコステロイドの減量におけるテゼペルマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験（SOURCE 試験）
試験期間：	2018 年 3 月～2020 年 9 月
開発のフェーズ：	検証的試験（第 III 相）

2.7.6.2.4.1 試験方法

治験実施施設

患者は 7 カ国の 60 施設で組み入れられ、7 カ国 47 施設で無作為割付けされた。

目的及び評価基準

表 5　　目的及び評価項目

目的			評価項目
主要／副次的	**区分**	**内容**	**内容**
主要	有効性	高用量 ICS と LABA に上乗せして、OCS による維持療法を必要とする喘息患者の OCS の減量におけるテゼペルマブの効果をプラセボと比較して評価すること	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 カテゴリーの定義： 1　90%以上 100%以下減量 2　75%以上 90%未満減量 3　50%以上 75%未満減量 4　0%超 50%未満減量 5　変化なし又は増量
主な 副次的	有効性	喘息増悪に対するテゼペルマブの効果をプラセボと比較し、評価すること	• 主な副次的評価項目：AAER • AAER に関連する副次的評価項目：最初の喘息増悪までの期間 • AAER に関連する副次的評価項目：ER 受診、応急手当室受診、又は入院を伴う喘息増悪率 [a] • AAER に関連する副次的評価項目：喘息増悪を経験しなかった患者の割合

目的			評価項目
主要／副次的	区分	内容	内容
副次的	有効性	処方された維持療法 OCS 1 日投与量に対するテゼペルマブの効果をプラセボと比較し、評価すること	• 投与 48 週時点で OCS 1 日投与量をベースラインから 100%減量した患者の割合 • 投与 48 週時点で OCS 1 日投与量を 5 mg 以下に減量した患者の割合 • 投与 48 週時点で OCS 1 日投与量をベースラインから 50%以上減量した患者の割合
副次的	有効性	気管支拡張薬投与前の肺機能に対するテゼペルマブの効果をプラセボと比較し、評価すること	気管支拡張薬投与前 FEV_1 のベースラインからの変化量
副次的	有効性	喘息症状及びその他の喘息コントロール指標に対するテゼペルマブの効果をプラセボと比較し、評価すること	以下のベースラインからの変化量： • ASD に記録された毎日のスコアの週平均値 • 発作治療薬使用の週平均値 • 自宅で測定した PEF（朝晩）の週平均値 • 喘息による夜間覚醒回数の週平均値 • ACQ-6
副次的	有効性	喘息関連及び一般的な健康関連 QOL に対するテゼペルマブの効果をプラセボと比較し、評価すること	以下のベースラインからの変化量： • AQLQ(S)+12 の合計スコア • EQ-5D-5L スコア
副次的	有効性	医療資源利用及び喘息に起因する生産性低下に対するテゼペルマブの効果をプラセボと比較し、評価すること	• 喘息による医療資源利用回数（例：規定外の医師受診、医師への規定外の電話連絡、その他の喘息治療薬の使用） • WPAI+CIQ スコア
副次的	バイオマーカー	バイオマーカーに対するテゼペルマブの効果を評価すること	FeNO、末梢血中好酸球数、及び血清総 IgE 値のベースラインからの変化量
副次的	PK	テゼペルマブの PK を評価すること	• PK：血清中トラフ濃度
副次的	免疫原性	テゼペルマブの免疫原性を評価すること	• ADA の発現率
副次的	安全性	テゼペルマブの安全性及び忍容性を評価すること	• 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 • デジタル心電図

目的			評価項目
主要／副次的	区分	内容	内容
副次的	安全性	グルココルチコイド毒性に対するテゼペルマブの効果を評価すること	GTI [b]
探索的	有効性	全般的な全身性コルチコステロイドへの曝露に対するテゼペルマブの効果をプラセボと比較し、探索的に検討すること	全身性コルチコステロイドの平均 1 日曝露量
探索的	有効性	気管支拡張薬投与後の肺機能に対するテゼペルマブの効果をプラセボと比較し、探索的に検討すること	気管支拡張薬投与後 FEV_1 のベースラインからの変化量
探索的	有効性	気道閉塞疾患を有する患者の健康状態に対するテゼペルマブの効果をプラセボと比較し、評価すること	SGRQ スコアのベースラインからの変化量
探索的	有効性	総免疫グロブリン値に対するテゼペルマブの効果を探索的に検討すること	IgA、IgG、及び IgM [c]
探索的	有効性	曝露又は反応の薬力学マーカー並びに投与前及び投与後の臨床反応の予測マーカーに関して、血液トランスクリプトームに対するテゼペルマブの効果を探索的に検討すること	トランスクリプトミクスバイオマーカー：RNA シーケンス及び RNA マイクロアレイプロファイリング [d]
探索的	有効性	遺伝薬理学的 DNA マーカーとテゼペルマブへの曝露／反応との関係を探索的に検討すること	任意の遺伝薬理学的バイオマーカー：SNP、エピジェネティクス、及びマイクロバイオームのプロファイリングを含む（ただし、これらに限定されない）[d]
探索的	有効性	ベースラインのバイオマーカーの値と OCS の減量及び臨床的効果に対するテゼペルマブの効果との関係を評価すること	血中好酸球数、血清中バイオマーカー（TSLP、IL-33、TARC）、FeNO、IgE（FEIA）、及び総 IgE を含むバイオマーカー（ただし、これらに限定されない）[c]

[a] ER／応急手当室受診を意味する用語は各国によって異なる可能性がある。該当する全ての来院を ER 受診として記録した。

[b] GTI には治験実施計画書に規定した安全性評価項目が含まれるが、本試験では有効性評価項目として報告した。

[c] 治験総括報告書では以下のバイオマーカーの経時的な測定結果を報告した：総 IgE、吸入アレルゲン特異的 IgE、血中好酸球数、FeNO、IL-5、IL-13。その他のバイオマーカーについては治験総括報告書とは別の文書で報告する。

[d] これらの遺伝薬理学的バイオマーカーについては治験総括報告書とは別の文書で報告する。

AAER：年間喘息増悪率、ACQ-6：喘息コントロール質問票、ADA：抗薬物抗体、AQLQ(S)+12：12歳以上を対象とした喘息 QOL 質問票（標準活動版）、ASD：喘息症状日誌、DNA：デオキシリボ核酸、EQ-5D-5L：European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels、ER：救急処置室、FEIA：蛍光酵素免疫測定法、FeNO：呼気中一酸化窒素濃度、FEV_1：1 秒量、GTI：グルココルチコイド毒性指標、ICS：吸入コルチコステロイド薬、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、OCS：経口コルチコステロイド薬、PEF：最大呼気流量、PK：薬物動態、QOL：生活の質、RNA：リボ核酸、SGRQ：St George’s Respiratory Questionnaire、SNP：一塩基多型、TARC：胸腺及び活性化制御ケモカイン、TSLP：胸腺間質性リンパ球新生因子、WPAI+CIQ：work productivity activity impairment + classroom impairment questionnaire

試験デザイン

本試験は、OCS 依存性重症喘息の成人患者を対象に、OCS の減量に対するテゼペルマブ 210 mg Q4W 皮下投与の有効性を評価するようデザインされた多施設国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 III 相試験であった。本試験には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（又はこれに相当する量）で毎日安定した用量で使用している患者 150 例を無作為割付けした。適格な患者をテゼペルマブ又はプラセボ 48 週間投与に 1:1 の比率で無作為割付けした。

COVID-19 パンデミックのため、患者の安全性を確保すること、GCP の遵守を維持すること、及び試験の完全性に対するリスクを最小化することを目的として、治験実施計画書を改訂した。この改訂により、実施医療機関の資格のある医療従事者による治験薬の自宅での投与、並びに必要な場合は実施医療機関以外への来院（治験薬の投与を含む）及び電話での診療（オンラインでの診療の有無を問わない）の実施が可能となった。

試験対象集団及び予定被験者数

本試験の対象患者は重症の OCS 依存性喘息の成人患者とした。試験には血中好酸球数が 300 cells/μL 以上の患者を約 35%組み入れることを目標とした。対象患者は Visit 1 前 12 カ月間以上の中用量又は高用量 ICS による治療歴があり、Visit 1 前 3 カ月以上の高用量 ICS/LABA による治療歴が記録されている患者とした。更に、Visit 1 前 6 カ月間以上、喘息治療のために OCS を使用しており、Visit 1 前 1 カ月以上で 1 日投与量 7.5～30 mg（プレドニゾン又はプレドニゾロン）又はこれに相当する量の OCS を、維持療法として安定した用量で使用している患者とした。Visit 1 前 12 カ月以内に 1 回以上の喘息増悪歴がある患者とした。

比例オッズモデルを用いて推定したオッズ比が 2.75 と仮定し、有意水準を両側 5%としたとき、検出力 90%以上で主要評価項目である OCS の減量の帰無仮説を棄却するには各投与群 76 例（152 例）が必要であった。5 つの OCS 減量カテゴリー内の患者の割合は、メポリズマブのステロイド減量試験で報告された結果と同様であると仮定した。無作為割付けされた患者数は 150 例（テゼペルマブ群 74 例、プラセボ群 76 例）であった。

被験薬及び対照薬：用量及び投与方法、及びロット番号

被験薬の一般名はテゼペルマブ（治験成分記号は MEDI-9929）である。

本試験においてテゼペルマブは以下のロットが使用された：[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted]。

本試験においてプラセボは以下のロットが使用された：[redacted]、[redacted]、及び [redacted]。

投与期間

組入れ及び選択・除外基準の確認の後、2 週間のスクリーニング／導入期、引き続き最大 8 週間の OCS 最適化期、更に 48 週間の投与期を実施した。投与期は 4 週間の導入期、36 週間の

OCS 減量期、及び 8 週間の維持期で構成された。投与期において、無作為割付け時からテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はプラセボ皮下投与を開始し、投与 44 週目まで継続した。投与 48 週目は治験薬を投与しなかった。

治験実施計画書で規定した 48 週間の来院を完了した患者については、2 回の来院からなる 12 週間の投与後追跡調査期間を実施した。適格な患者は、別途実施する長期投与継続試験へ組み入れることも選択可能であった。137 例が 48 週間の治験薬の投与を完了し、141 例が試験を完了し、124 例が長期投与継続試験に組み入れられた。

統計手法

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からなる FAS を対象として実施した。主要解析は、治験薬の投与中止後に毎月の来院（実際の来院又は電話での実施を問わない）を継続した患者のデータを含め、計画された投与期間における全ての利用可能なデータを含めた。

主要評価項目及び主な副次的評価項目について、テゼペルマブのプラセボに対する優越性の検定は階層的検定手順に従って実施し、全体での第 I 種の過誤率を 0.05（両側）の水準に制御した。

主要評価項目の主な解析は、投与 48 週時点におけるベースラインからのカテゴリー化した OCS 減量率に対する最初に無作為割付けされた治療の効果を定量化するものとした。主要評価項目は、治療及び地域をカテゴリカルな因子、ベースラインの OCS 1 日投与量を連続量（線形）の共変量とした比例オッズモデル（順序ロジスティック回帰）を用いて、テゼペルマブ群をプラセボ群と比較した。

主な副次的評価項目の解析では、負の二項モデルを用いて投与 48 週間の AAER についての投与群間比較を行った。反応変数は計画された期間における患者ごとの喘息増悪回数とした。治療、地域、及び喘息増悪歴（過去 12 カ月で 2 回以下又は 3 回以上）を因子としてモデルに含めた。本試験における増悪リスクのある期間の対数をモデルのオフセット変数として用いた。

主要評価項目及び主な副次的評価項目について感度分析を実施し、欠測データ及び治験薬投与の早期中止が及ぼす影響を検討した。更に、主要評価項目について、人口統計学的特性及びベースライン特性に基づくサブグループ間の治療効果の一貫性を検討する解析も実施した。

その他の副次的評価項目である投与 48 週時点での OCS 1 日投与量をベースラインから 100%減量した患者の割合、OCS 1 日投与量をベースラインから 50%以上減量した患者の割合、及び OCS 1 日投与量 5 mg 以下を達成した患者の割合は、主要評価項目と同じ共変量を含めたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

連続量のその他の副次的評価項目（例：肺機能、喘息症状、及び QOL 等）の解析は、投与 48 週時点における平均変化量について反復測定混合モデルを用いて投与群間比較を行った。反応変数は無作為割付け後投与 48 週目までの各規定来院時のベースラインからの変化量とした。治療、来院、地域、及び治療と来院との交互作用を因子としてモデルに含めた。対応する評価項目のベースライン値も連続的な線形の共変量としてモデルに含めた。

安全性解析対象集団を用いて、全ての安全性変数について記述統計量を用いて要約した。

2.7.6.2.4.2 患者の内訳及び人口統計学的特性

150 例を無作為割付けし、解析対象集団に含めた。このうち、テゼペルマブ群が 74 例、プラセボ群が 76 例であった。13 例（8.7%）が治験薬の投与を中止し、テゼペルマブ群 8 例（10.8%）及びプラセボ群 5 例（6.6%）であった。137 例（91.3%）が治験薬の投与を完了し、テゼペルマブ群 66 例（89.2%）、プラセボ群 71 例（93.4%）であった。試験を完了（治験薬の投与完了／中止にかかわりなく）した患者はテゼペルマブ群 68 例（91.9%）、プラセボ群 73 例（96.1%）で

あった。テゼペルマブ群及びプラセボ群の人口統計学的特性及びベースライン特性は概ねバランスがとれていた。

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たが、本試験における患者の組入れ期は完了していた。COVID-19 パンデミックのため 4 例（各投与群 2 例）が 2 回以上治験薬の投与を受けなかった。COVID-19 パンデミックのために治験薬の投与を中止した患者はいなかった。

2.7.6.2.4.3 有効性の結果

主要評価項目について、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、累積オッズ比は 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。補足的解析（OCS 1 日投与量のベースラインからの減量率及び最終 OCS 1 日投与量の減量率の中央値を含む）でも、プラセボ群と比較して、テゼペルマブ群で数値上優れた結果が示された。事前に規定したサブグループ解析間の主要評価項目の結果は一貫していなかった。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）、アレルギーが陽性（FEIA パネル検査で血清中通年性吸入アレルゲン特異的 IgE が陽性によって定義）、OCS 1 日投与量が少ない（10 mg/日以下）、非高齢（18 歳以上 65 歳未満）、及び BMI が低値（30 kg/m^2 未満）患者において、オッズ比の点推定値はテゼペルマブ群で優れた結果であった。一方、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）患者において、オッズ比の点推定値はプラセボ群で優れた結果であった。

投与 48 週時点での最終 OCS 1 日投与量のベースラインからの減量率の中央値に、投与群間で意義のある差はみられなかった。

主な副次的評価項目において、OCS を減量したにもかかわらず、48 週間の AAER がテゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して 31%低下したが、統計学的に有意ではなかった（AAER 比：0.69［95% CI：0.44, 1.09］、p = 0.111）。ベースラインの血中好酸球数によるサブグループにおける AAER の事後解析で、ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 以上のサブグループ及び 300 cells/μL 以上のサブグループで AAER の臨床的に意義のある低下が認められた。ベースラインの血中好酸球数がより高いサブグループ（300 cells/μL 以上）で AAER の低下がより大きかった。ベースラインの血中好酸球数が 150 cells/μL 未満の患者では、プラセボ群でより大きな AAER の低下が認められた。

OCS を減量したにもかかわらず、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、投与 48 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（ベースラインからの変化量の最小二乗平均値：テゼペルマブ群 0.21 L、プラセボ群-0.04 L、プラセボ群との差：0.26［95% CI：0.13, 0.39］）。気管支拡張薬投与前 FEV_1 の事後解析において、テゼペルマブ群をプラセボ群と比較して、ベースラインの血中好酸球数によるサブグループ全体が改善し、ベースラインの血中好酸球数の高い患者において治療効果がより大きかった。

患者報告アウトカム及び QOL に関連した評価項目全体において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して数値上改善を示し、一貫してテゼペルマブ群が優れた結果であった。ACQ-6 及び AQLQ(S)+12 の事後解析において、テゼペルマブ群をプラセボ群と比較して、ベースラインの血中好酸球数が高い患者では改善を示し、更に臨床的に意義のある治療効果がより大きかった。

2.7.6.2.4.4 薬物動態の結果

テゼペルマブ 210 mg Q4W 反復皮下投与後、テゼペルマブの血清中トラフ濃度の平均値は投与回数と共に増加し、投与 12 週目までに定常状態に達した。

2.7.6.2.4.5 薬力学の結果

テゼペルマブ群はプラセボ群と比較して、遅くとも投与 4 週目までに血中好酸球数、FeNO、IL-5 及び IL-13 の値がベースラインから低下し、投与期間の 48 週間維持した。テゼペルマブ群の血清総 IgE 値は、投与期間の 48 週間にわたって徐々に低下した。

2.7.6.2.4.6 免疫原性の結果

測定時点のいずれか（ベースラインを含む）において、ADA が検出された患者は 5 例（3.3%）であり、テゼペルマブ群が 3 例（4.1%）、プラセボ群が 2 例（2.6%）であった。治験薬投与後に ADA が陽性となった患者は、テゼペルマブ群 1 例に投与 12 週時点でのみ認められ、抗体価は検出限界である 67.2 であった。治験薬投与後に ADA が陽性となった患者は、プラセボ群では認められなかった。ADA の存在はテゼペルマブの PK 又は安全性に明らかな影響を及ぼさなかった。

本試験では、中和抗体が陽性となった患者はいなかった。

2.7.6.2.4.7 安全性の結果

安全性解析対象集団は 1 回以上治験薬の投与を受けた 150 例で構成され、テゼペルマブ群が 74 例、プラセボ群が 76 例であった。

テゼペルマブ群及びプラセボ群の曝露期間の平均値は同程度で、テゼペルマブ群が 318.7 日（範囲：24～344 日）、プラセボ群が 325.8 日（範囲：61～353 日）であった。

テゼペルマブの重症喘息患者における忍容性は良好で、安全性の結果においてテゼペルマブ群及びプラセボ群との間に臨床的に意義のある相違はなかった。有害事象の大多数の重症度は軽度又は中等度であった。

On-treatment 期の有害事象の発現割合はテゼペルマブ群が 71.6%（53/74 例）及びプラセボ群が 85.5%（65/76 例）であった。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は上咽頭炎（それぞれ 14.9%及び 25.0%）で、次いで上気道感染（それぞれ 12.2%及び 9.2%）、喘息（それぞれ 9.5%及び 17.1%）、及び頭痛（それぞれ 4.1%及び 10.5%）であった。

有害事象のために、4 例（各投与群 2 例）が治験薬の投与を中止した。

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は少なく、テゼペルマブ群及びプラセボ群で同程度であった（それぞれ 3/74 例［4.1%］及び 4/76 例［5.3%］）。

On-treatment 期において、テゼペルマブ群で 11/74 例（14.9%）及びプラセボ群で 16/76 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 例のみ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。この 1 例は重度の頭痛（基本語：頭痛）で、機能不全を生じ、治療薬を必要とした。重篤な有害事象は消失したが、患者は治験薬の投与を中止した。

On-treatment 期に、テゼペルマブ群で死亡に至った有害事象が 1 例に認められた（基本語：心停止）。本事象に関連する本患者の既往歴には、狭心症、心房細動、冠動脈疾患、肺高血圧症、及び肥満が含まれた。本事象を発現するより前に、テゼペルマブの 4 回目の投与 16 日後に、本患者は非致死性の重篤な有害事象である心不全が発現したため入院し、その後退院した。テゼペルマブの 7 回目の投与 18 日後に、致死性の重篤な有害事象である心停止が発現し、翌日死亡した。この重篤な有害事象は、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。

注目すべき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で概ね同程度であった。テゼペルマブ群及びプラセボ群の注目すべき有害事象の発現割合は、重度感染がそれぞれ

4/74 例（5.4%）及び 7/76 例（9.2%）、悪性腫瘍がそれぞれ 1/74 例（1.4%）及び 0/76 例（0%）、注射部位反応がそれぞれ 0/74 例（0%）及び 1/76 例（1.3%）であった。副腎機能不全が 3 例（それぞれ 2/74 例［2.7%］及び 1/76 例［1.3%］）に認められたが、副腎クリーゼの報告はなかった。日和見感染、蠕虫感染、及びギラン・バレー症候群の報告はなかった。テゼペルマブ群では、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は認められなかった。

On-study 期に、有害事象として無症候性 COVID-19 がプラセボ群で 1 例に認められた。この事象は重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象ではなかった。

2.7.6.2.4.8 結論

- 主要評価項目について、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、累積オッズ比は 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。
- 主な副次的評価項目 AAER において、維持療法としての OCS を減量したにもかかわらず、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低下が認められた（しかし、統計学的に有意ではなかった）。
- 気管支拡張薬投与前 FEV_1 において、維持療法としての OCS を減量したにもかかわらず、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ベースラインからの改善が認められた（しかし、統計学的に有意ではなかった）。
- 投与 48 週時点での患者報告アウトカム（ASD、ACQ-6、及び AQLQ(S)+12）は、維持療法としての OCS を減量したにもかかわらず、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較してより大きな改善を示した。
- テゼペルマブ群では遅くとも投与 4 週目までに炎症誘発性バイオマーカー及びサイトカイン（FeNO、血中好酸球数、IL-5、及び IL-13）の値がベースラインから低下し、投与期間の 48 週間維持した。血清総 IgE 値は投与期間の 48 週間にわたって徐々に低下した。
- テゼペルマブ 210 mg Q4W 反復皮下投与後、テゼペルマブの血清中トラフ濃度の平均値は投与回数と共に増加し、投与 12 週目までに定常状態に達した。
- 試験期間中、治験薬投与後に ADA が陽性となった患者はテゼペルマブ群 1 例のみであった。ADA の存在は PK 又は安全性に明らかな影響を及ぼさなかった。中和抗体が陽性となった患者はいなかった。
- 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。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。
- COVID-19 パンデミックは、試験の実施、データ、及び結果の解釈を含めた試験全体の質に、重大な影響を及ぼさなかった。

2.7.6.2.5 CD-RI-MEDI9929-1146 試験（評価資料）5.3.5.1.1

試験の標題：
コントロール不良な成人重症喘息患者を対象としたテゼペルマブの有効性及び安全性を評価する第 II 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験

治験実施施設：
12 カ国（米国、スロバキア、ブルガリア、チェコ共和国、ハンガリー、イスラエル、日本、ラトビア、リトアニア、セルビア、南アフリカ、及びウクライナ）の 108 施設

試験期間：	**開発のフェーズ**：
2013 年 12 月～2017 年 3 月	第 II 相

目的：

主要目的

コントロール不良な成人重症喘息患者において、喘息増悪に対する 3 用量のテゼペルマブの効果を評価すること。

副次的目的

1 事前に規定した喘息のサブグループにおいて、喘息増悪、肺機能、喘息症状に対するテゼペルマブの効果を評価すること。
2 肺機能に対するテゼペルマブの効果を評価すること。
3 喘息症状に対するテゼペルマブの効果及び喘息コントロールに関するその他の測定基準に対するテゼペルマブの効果を評価すること。
4 喘息増悪のその他のパラメータに対するテゼペルマブの効果を評価すること。
5 今後の試験で用いるテゼペルマブの至適用量及び用法を決定すること。
6 HRQoL に対するテゼペルマブの影響を評価すること。
7 テゼペルマブの安全性及び忍容性を評価すること。
8 テゼペルマブの PK 及び免疫原性について検討すること。

探索的目的

1 事前に規定した喘息のサブグループにおいて、他の有効性アウトカムに対するテゼペルマブの効果を評価すること。
2 医療資源の利用、仕事の生産性、健康状態に対するテゼペルマブの効果を評価すること。
3 ベースラインのバイオマーカーとテゼペルマブによる反応（有効性アウトカム）の関連性を評価すること及びバイオマーカーに対するテゼペルマブの影響を評価すること。
4 テゼペルマブによる臨床的反応に影響を及ぼし得る遺伝子／遺伝的変異を調べるために DNA を採取し、評価すること。これらのデータは治験総括報告書とは別途報告することとした。

試験方法：
本試験は、コントロール不良な成人重症喘息患者において、AAER に対するテゼペルマブの効果を 3 用量で評価する第 II 相、多施設、用量設定、二重盲検、無作為化、並行群間、プラセボ対照、国際共同試験であった。110 の実施医療機関で約 552 例を無作為に割り付ける予定とした。無作為割付けに先立ち、患者を実施医療機関（非日本人又は日本人）で層別化し、血中好酸球数（250 cells/μL 以上又は 250 cells/μL 未満）及び ICS 用量レベル（中用量又は高用量）によって更に層別化した。維持療法として OCS 投与を受けている患者は高用量 ICS の層とした。全患者数の 50%以上を血中好酸球数が多い層（250 cells/μL 以上）に組み入れ、各血中好酸球数層の患者数の 40%以上が高用量 ICS の投与を受ける予定とした。層別化後、患者をテゼペルマブ皮下投与の 3 用量（280 mg Q2W、210 mg Q4W、70 mg Q4W）のいずれか又はプラセボ Q2W を 52 週間投与する群に 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた。

被験者数（計画時及び解析時）：
552 例を無作為に割り付ける予定とした。918 例が試験への参加に同意し、98 の実施医療機関で 584 例が無作為に割り付けられた。しかし、1 実施医療機関（[redacted] - [redacted], USA）は GCP 不遵守であったため全ての解析から除外され、97 実施医療機関の 550 例が解析対象となった。

診断及び主要な組入れ基準：
喘息長期管理薬の追加使用の有無にかかわらず、中用量又は高用量 ICS 及び LABA の投与を受けているコントロール不良な成人重症喘息患者（GINA 2012 Step 4 又は Step 5）。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
被験薬：テゼペルマブ
用量・製剤：患者にテゼペルマブ 70 mg Q4W、210 mg Q4W、又は 280 mg Q2W を 52 週間。1 回の投与は皮下投与 3 本（1.5 mL 2 本及び 1.0 mL 1 本）とし、合計 26 回投与した。
製剤の組成は 70 mg/mL テゼペルマブ、[redacted] mM [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted] を含む。pH [redacted]。
投与方法：皮下投与
ロット番号：本試験ではテゼペルマブは 5 ロットが使用された：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]。

試験期間：
患者をテゼペルマブ 3 用量（70 mg Q4W、210 mg Q4W、280 mg Q2W）のいずれか又はプラセボ Q2W を 52 週間皮下投与する群に 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた。本試験への患者の参加予定期間は約 1.3 年（69 週間）で、最長 5 週間のスクリーニング／導入期間、52 週間の投与期間、投与後の 12 週間の追跡調査期間が含まれた。治験薬の最終投与は投与 50 週目に行った。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
対照薬：プラセボ
用量・製剤：患者はプラセボを Q2W で投与され、1 回の投与は皮下投与 3 本（1.5 mL 2 本及び 1.0 mL 1 本）とした。
製剤の組成は [redacted] mM [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted] を含む。pH [redacted]。
投与方法：皮下投与
ロット番号：本試験ではプラセボは 6 ロットが使用された：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]。

評価基準：
有効性：
<u>疾患の評価</u>
<u>喘息増悪の評価</u>
本試験における主要評価項目は 52 週間の AAER とした。
喘息の増悪は以下のいずれかに至る喘息の悪化と定義した。

- 3 日以上にわたるコルチコステロイドの全身投与
  - コルチコステロイドのデポ剤を単回投与することは、3 日間から成る 1 コースのコルチコステロイドの全身投与に相当するとみなす。
  - 維持療法としての OCS 投与を受けている患者については、維持用量の一時的な倍増が 3 日以上の場合に該当する。
- 3 日以上にわたるコルチコステロイドの全身投与が必要となるほどの喘息症状により、ER へ来院した場合
- 喘息による入院

喘息の悪化は患者からの訴え（患者自身の評価）、又は ePRO を用いた Asthma Daily Diary のアラート（日誌による評価）に関連付けられる、新たに発現した症状及び／又は徴候（検査又は肺機能）若しくはそれらの増大と定義した。

肺機能

投与 52 週時点におけるテゼペルマブの気管支拡張薬投与前及び気管支拡張薬投与後 FEV_1 を含む肺機能に対する効果は副次的評価項目として評価した。

患者報告アウトカム

投与 52 週時点におけるテゼペルマブの ACQ-6、AQLQ(S)+12、及び EQ-5D-5L を含む PRO に対する効果は、副次的評価項目として評価した。

ACQ-6

ACQ は喘息症状（夜間覚醒、起床時の症状、日常生活の制限、息切れ、喘鳴）、発作時気管支拡張薬の使用頻度、及び FEV_1 を評価するための患者の自己評価による質問票である。ACQ-6 は簡易版の ACQ であり、オリジナル版の ACQ スコアから FEV_1 の測定が省略されている。質問票は均等に重み付けされており、スコアは 0（完全にコントロールされている）から 6（重度のコントロール不良）である。ACQ の平均スコアは各回答の平均スコアであり、平均スコアが 0.75 以下ではコントロール良好な喘息、0.75～1.5 ではコントロール不十分な喘息、1.5 を超える場合はコントロール不良な喘息であることが示唆される。個々のスコアが 0.5 以上変化した場合は臨床的に意義があるとみなす。

AQLQ(S)+12

AQLQ(S)+12 は 32 項目の質問票で、喘息患者の HRQoL の計測に用いられる。質問票は 4 つの領域（症状、活動制限、感情、環境刺激への暴露）から構成される。患者には過去 2 週間を振り返り、32 項目の各質問に 7（障害なし）から 1（重度の障害）の 7 点尺度で採点するよう説明した。総合スコアは全ての質問に対する回答の平均スコアとして算出した。総合スコア及び領域スコアの両方で個々の改善が 0.5 の場合は重要な最小の変化とし、1.5 以上の変化は極めて重要な変化とみなした。

Asthma Daily Diary

Asthma Daily Diary（ePRO）に含まれる毎日の評価には、喘息症状、発作治療薬の吸入、発作治療薬を要する喘息症状による夜間中途覚醒、喘息による活動制限、喘息によるストレス、基本治療薬の遵守状況が含まれる。

EQ-5D-5L

EQ-5D-5L は動きやすさ、身の回りの管理、ふだんの活動、痛みや不快感、不安やふさいだ気分の 5 次元を評価する質問票である。各次元には、5 つの選択肢（障害なし、軽度の障害、中等度の障害、重度の障害、極めて重度の障害）があり、障害のレベルを昇順に反映している。

薬物動態評価

テゼペルマブの PK は副次的評価項目として評価した。血清中テゼペルマブの濃度測定用の血液サンプルは試験スケジュールに従って、治験薬の投与前に採取した。

免疫原性評価

テゼペルマブの免疫原性は副次的評価項目として ADA の有無により評価した。ADA 陽性が確認されたサンプルについて、中和抗体の有無を検査した。

バイオマーカーの評価

血中バイオマーカー及び FeNO を含む、喘息又は TSLP 経路に関連するバイオマーカーを分析した。これらのベースラインのバイオマーカーとテゼペルマブに対する反応（有効性アウトカム）の関連性は探索的評価項目として評価した。

安全性：

安全性及び忍容性は副次的評価項目として評価した。試験期間中（投与 1 日目から投与 64 週目）に、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、心電図、及びバイタルサインを評価した。

統計手法：

主要評価項目

主要評価項目は 52 週間の AAER であった。AAER は米国胸部疾患学会及び欧州呼吸器学会が勧告する合同ガイドラインに従い、加重平均（投与群の総増悪回数を追跡調査の総期間で除した）として示した。

本試験は、プラセボ群の AER を 0.7、負の二項分布に基づく分散パラメータを 0.7、両側有意水準を 0.1、及び検出力を 80%と仮定し、各用量のテゼペルマブ群をプラセボ群と比較して 40%の AAER 低下を検出するよう設定した。

主要評価項目の解析は、投与群、ベースラインの血中好酸球数（250 cells/μL 以上又は 250 cells/μL 未満）、ベースラインの ICS 用量レベル（中用量又は高用量）を共変量とする負の二項回帰モデルを用いて実施した。主要評価項目は、全体での第 1 種の過誤確率を 0.1（両側）で維持するため、3 つの仮説に対して stepdown 法（高用量［280 mg Q2W］、中用量［210 mg Q4W］、低用量［70 mg Q4W］の順でプラセボと比較）を用いて検定した。

主要解析は、無作為割付け後に治験薬の投与を受けた全ての患者を含めた ITT 集団を用いて実施した。

事前に規定した以下の喘息サブグループで有効性の主要解析と同様の解析を行った：1）好酸球性及び非好酸球性、2）Th2 高値及び低値、3）FeNO 高値及び低値、4）ペリオスチン高値及び低値、5）気管支拡張薬投与後 FEV_1 の可逆性の有無、6）アレルギー性及び非アレルギー性喘息。

副次的評価項目

投与 52 週時点での気管支拡張薬投与前 FEV_1 及び FVC のベースラインからの変化量は、投与群、ベースラインの血中好酸球数（250 cells/μL 以上又は 250 cells/μL 未満）、ベースラインの ICS 用量レベル（中用量又は高用量）、年齢、性別、人種、来院、投与と来院間の交互作用、及び対応するベースライン測定値を固定効果とした一般化線形混合モデルを用いて解析した。

投与 52 週時点での ACQ-6 スコア、AQLQ(S)+12、及び Asthma Daily Diary のベースラインからの変化量は、投与群、ベースラインの血中好酸球数（250 cells/μL 以上又は 250 cells/μL 未満）、ベースラインの ICS 用量レベル（中用量又は高用量）、来院、投与と来院間の交互作用、及び対応するベースライン測定値を固定効果とした一般化線形混合モデルを用いて解析した。

投与 52 週時点での重度の喘息増悪による AAER は、投与群、ベースラインの血中好酸球数（250 cells/μL 以上又は 250 cells/μL 未満）、ベースラインの ICS 用量レベルを共変量とした負の二項モデルを用いて解析した。

最初の喘息増悪及び重度の喘息増悪までの期間は、投与群、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの ICS 用量レベルをモデルに含めた Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

投与 52 週目までに 1 回以上の喘息増悪及び重度の喘息増悪を生じた患者の割合について、各用量のテゼペルマブ群とプラセボ群をピアソンのカイ二乗検定を用いて比較した。

副次的評価項目について、多重性の調整は行わなかった。名目上の P 値を提示した。

安全性

テゼペルマブの安全性は、投与群に基づいて有害事象及び重篤な有害事象並びに臨床検査値、心電図、及びバイタルサインを含むその他の安全性評価項目を要約して評価した。有害事象及び重篤な有害事象は、治験薬投与開始から投与 64 週目までを通して、器官別大分類、基本語、重症度、治験薬との関連性の有無ごとに分類して要約した。その他の安全性評価項目及びベースラインからの変化量は各測定点で評価した。

中間解析及びステージ別解析

正式な解析を 2 回（ステージ I の解析及びステージ II の解析）及び中間解析を 1 回行った。中間解析は全ての患者が投与 28 週目の来院を完了後に実施した。試験の実施に関与する者の盲検性を確保するため、中間解析のための開鍵計画に従った。本試験は有効性の結果にかかわらず継続する予定であったため、第一種の過誤の水準の調整は実施しなかった。ステージ I の解析は全ての患者が投与 52 週目の来院を完了後に実施し、投与 52 週目までに収集された全ての有効性及び安全性デー

タを解析した。長期的な安全性を追跡調査するためのステージ II の解析は、全ての患者が試験を完了後に実施した。

要約－結論

被験者の内訳：

2013 年 12 月 19 日～2017 年 3 月 1 日に 584 例が 108 の実施医療機関で無作為に割り付けられた。しかし、1 実施医療機関（[redacted], USA）は GCP 不遵守のため、全ての解析から除外された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～2017 年 3 月 1 日に 12 カ国で 550 例が無作為に割り付けられ、3 用量のテゼペルマブ（70 mg Q4W［138 例］、210 mg Q4W［137 例］、280 mg Q2W［137 例］）のいずれか又はプラセボ Q2W（138 例）を 52 週間皮下投与した。550 例のうち、56.4%は血中好酸球数が多い層（250 cells/μL 以上）で無作為に割り付けられ、48.9%は高用量 ICS の層で無作為に割り付けられた。ITT 集団の平均年齢は約 51.55（20.0～75.0）歳であった。患者の大部分は白人、女性、非ヒスパニック又は非ラテン系であった。BMI は 18～44.4 kg/m^2 であった。患者の 50%超はアレルギー性喘息であり、約 50%が Th2 高値であった。患者の大部分（90.7%）が維持療法としての OCS を使用していなかった。ACQ-6 スコア（1.5 以上）はコントロール不良な喘息患者を示した。

有効性：

主要評価項目は達成された。ITT 集団において、主要評価項目である 52 週間の AAER は 3 用量のテゼペルマブ群全てでプラセボ群と比較して有意な低下が認められた（AER の低下はテゼペルマブ 70 mg Q4W 群、210 mg Q4W 群、280 mg Q2W 群でそれぞれ 62%、71%、66%、$p < 0.001$）。更に、テゼペルマブ 280 mg Q2W 群、210 mg Q4W 群において、70 mg Q4W 群と比較して数値上 AER の低下が大きかった。血中好酸球数のカットポイント（300 cells/μL 以上又は 300 cells/μL 未満）、Th2 高値又は低値、FeNO（24 ppb 以上又は 24 ppb 未満）、アレルギー性又は非アレルギー性等のサブグループごとの結果は、ITT 集団と概ね一貫しており、3 用量のテゼペルマブ群をプラセボ群と比較して同様の AER の低下が認められた。3 用量のテゼペルマブ群のいずれにおいても 4 回以上の喘息増悪を生じた患者はおらず、投与 52 週目までの喘息増悪を減少させた。テゼペルマブは投与 52 週時点で年換算の喘息による入院率（重度の喘息増悪等）において、テゼペルマブ 70 mg Q4W 群、210 mg Q4W 群、280 mg Q2W 群をプラセボ群と比較してそれぞれ 74%、86%、74%低下させ、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群で最も低下した。更に、3 用量のテゼペルマブ群のいずれにおいても 2 回以上重度の喘息増悪を生じた患者はおらず、重度の喘息増悪を減少させた。

副次的評価項目である気管支拡張薬投与前 FEV_1 及び FVC を含む肺機能について、投与 52 週時点で 3 用量のテゼペルマブ群全てでプラセボ群と比較してベースラインからの改善が認められた。ベースラインからの気管支拡張薬投与前 FEV_1 及び FVC の増加は 3 用量のテゼペルマブ群全てでプラセボ群と比較して投与 4 週目（最初の評価）時点で早期にみられ、これらの増加は概ね試験期間を通して経時的に維持された。

投与 52 週時点での PRO、ACQ-6、AQLQ(S)+12、及び Asthma Daily Diary の喘息症状スコアは 3 用量のテゼペルマブ群全てでプラセボ群と比較してベースラインから改善が認められた。喘息症状については、投与 52 週目（LOCF）時点での ACQ-6（テゼペルマブ群 76.9%、プラセボ群 63.4%、$p = 0.002$）及び AQLQ(S)+12 スコア（テゼペルマブ群 74.7%、プラセボ群 61.7%、$p = 0.007$）において、ベースラインから 0.5 以上の臨床的に意義のある改善がテゼペルマブ群全体でプラセボ群と比較して認められた。ACQ-6 及び AQLQ(S)+12 スコアの平均値は、3 用量のテゼペルマブ群とプラセボ群を比較してベースラインから経時的な改善が認められ、投与 64 週目まで維持された。3 用量のテゼペルマブ群全てにおいて、投与 52 週時点で良好にコントロールされた喘息の割合（ACQ-6 の平均スコア 0.75 以下はテゼペルマブ群全体 28.3%、プラセボ群 16.0%）又は部分的にコントロールされた喘息の割合（ACQ-6 スコアが 0.75 超～1.5 未満はテゼペルマブ群全体 21.8%、プラセボ群 19.1%）が数値上大きかった（$p < 0.05$、LOCF）。投与 52 週目（LOCF）時点での AQLQ(S)+12 スコアは、3 用量のテゼペルマブ群とプラセボ群を比較してベースラインから 1.5 以上の改善がみられた割合が高かった（テゼペルマブ群 36.3%、プラセボ群 25.8%、$p = 0.041$）。ACQ-6 及び AQLQ(S)+12 スコアの平均値におけるベースラインからの相対的な改善が 3 用量のテゼペルマブ群でプラセボ群と比較して経時的に認められ、投与 64 週目まで維持された。AQLQ(S)+12 スコアの経

時的な改善は用量依存的にみられた。Asthma Daily Diary に基づいた喘息症状の改善は投与 52 週時点で 3 用量のテゼペルマブ群全てにおいてプラセボ群と比較してみられ、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群及び 280 mg Q2W 群で数値上大きな改善がみられた。
異常な PK プロファイルであった患者を除外した事後解析の結果、AER はテゼペルマブ 70 mg Q4W 群、210 mg Q4W 群、280 mg Q2W 群でプラセボ群と比較してそれぞれ 60%（$p < 0.001$）、70%（$p < 0.001$）、68%（$p < 0.001$）低下した。これらの結果は ITT 集団と同様であった。同様に、異常な PK プロファイルであった患者を除外した後の気管支拡張薬投与前 FEV_1 及び FVC の改善も 3 用量のテゼペルマブ群全てで認められた（3 用量のテゼペルマブ群全てでプラセボ群と比較して $p < 0.05$）。
テゼペルマブの投与による末梢血好酸球数及び FeNO の大幅で持続的な低下が投与 4 週目（最初の評価）時点で早期に認められ、これらの低下は試験期間を通して経時的に維持された。ベースラインからの血清総 IgE 値の漸進的な減少は 3 用量のテゼペルマブ群全てでみられ、これらの減少は経時的に維持された。末梢血好酸球数及び FeNO は臨床的エンドポイントと並行して急速に変化した。
安全性：
有害事象の発現割合はプラセボ群（65.9%）及びテゼペルマブ群（66.0%）で同程度であった。大多数の有害事象は、重症度がグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）であり、治験薬との関連性なしと判断された。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低く、テゼペルマブ群（70 mg Q4W 群 14 例［10.1%］、210 mg Q4W 群 14 例［10.2%］、280 mg Q2W 群 12 例［8.8%］）及びプラセボ群（11 例［8.0%］）で概ね同程度であった。
重篤な有害事象の発現割合は全体的に低く、テゼペルマブ群（全体で 48 例［11.7%］）及びプラセボ群（18 例［13.0%］）で同程度であった。テゼペルマブ 70 mg Q4W 群の 1 例はグレード 4（生命を脅かす）の重篤な有害事象である肺炎を発現し、治験薬との関連性ありと判断された。当該患者は脳血管発作により試験中に死亡し、治験責任医師により治験薬との関連性ありと判断された。テゼペルマブ 210 mg Q4W 群の 1 例は、重篤な有害事象であるギラン・バレー症候群を発現し、治験責任医師により治験薬との関連性ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象はほとんど認められず、発現割合はテゼペルマブ群（全体で 5 例［1.2%］）及びプラセボ群（1 例［0.7%］）で同程度であった。
注射部位における有害事象の発現割合は低く、プラセボ群（1 mL［3.6%］、1.5 mL［2.9%］）及びテゼペルマブ群（1 mL［2.4%］、1.5 mL［2.9%］）で同様であった。大多数の注射部位における有害事象の重症度は軽度又は中等度で、重篤な有害事象は認められなかった。蠕虫感染、重篤な感染（特に呼吸器感染）、注射部位反応、アナフィラキシー反応／過敏反応、又は悪性腫瘍の注目すべき有害事象に関連する重大な安全性上の懸念は認められなかった。
全体的に、血液学的検査、尿検査、血液生化学検査、バイタルサイン、及び心電図パラメータについて、プラセボ群及びテゼペルマブ群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。
本試験で得られた安全性データの全体的な評価により、テゼペルマブ 70 mg Q4W、210 mg Q4W、280 mg Q2W のいずれも関連する安全性上の懸念は認められなかった。このデータはテゼペルマブの更なる臨床開発を支持するものである。
薬物動態：
テゼペルマブ 70 mg Q4W、210 mg Q4W、280 mg Q2W の反復皮下投与後、テゼペルマブの血清中トラフ濃度の平均値は経時的に増加し、投与 12 週目までに定常状態に達した。テゼペルマブの PK は予測されたとおり 3 用量の範囲で線形を示した。異常な PK プロファイルであった患者を除外しても、全体の PK 濃度の平均値及びばらつきへの影響はほとんどなかった。
免疫原性：
ADA 陽性率は全ての投与群で低かった。ADA 陽性率はプラセボ群、テゼペルマブ 70 mg Q4W 群、210 mg Q4W 群、及び 280 mg Q2W 群でそれぞれ 9.4%、3.7%、0.8%、及び 2.3%であり、中和抗体が陽性を示した患者はいなかった。テゼペルマブの PK への ADA の影響はなかった。
結論：

- 主要評価項目は達成された。ITT 集団において、血中好酸球数のカットポイント（250 cells/μL 以上又は 250 cells/μL 未満、300 cells/μL 以上又は 300 cells/μL 未満）、Th2 高値又は低値、FeNO（24 ppb 以上又は 24 ppb 未満）、アレルギー性又は非アレルギー性等のサブグループにかかわらず、主要評価項目である 52 週間の AAER は 3 用量のテゼペルマブ群全てでプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。
- 気管支拡張薬投与前 FEV_1、ACQ-6、AQLQ(S)+12、及び Asthma Daily Diary の喘息症状スコアを含む主要な副次的評価項目において、3 用量のテゼペルマブ群全てでプラセボ群と比較して、ベースラインから投与 52 週目までの改善がみられた。
- テゼペルマブの投与により、Th2 及び好酸球性の炎症に関連する末梢血好酸球数、FeNO、及び血清総 IgE 値等のバイオマーカーが低下した。
- テゼペルマブは全ての用量で忍容性は良好であり、安全性プロファイルはテゼペルマブ群及びプラセボ群で同様であった。テゼペルマブ投与に伴う新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.6.2.6 D5180C00013 試験（参考資料）5.3.4.2.1

試験の標題：	ICS 及び 1 剤以上の喘息長期管理薬を追加しているコントロール不良な喘息の成人患者における気道炎症に対するテゼペルマブの有効性を評価する第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験（CASCADE 試験）
試験期間：	2018 年 11 月～2020 年 11 月
開発のフェーズ：	探索的試験（第 II 相）

2.7.6.2.6.1 試験方法

治験実施施設

5 カ国（カナダ、デンマーク、ドイツ、英国、及び米国）の 27 施設で実施された。

目的及び評価項目

表 6　　目的及び評価項目

目的			評価項目
主要／副次的	**区分**	**内容**	**内容**
主要	有効性	テゼペルマブの気道抗炎症効果を探索すること	気管支鏡生検標本の気道粘膜下炎症細胞（好酸球、好中球、T 細胞、及び肥満細胞）の数（/mm^2）のベースラインから EOT までの変化（比率で評価） 評価指標：EOT におけるテゼペルマブのプラセボに対する比率
副次的	有効性	テゼペルマブの RBM 肥厚に対する効果を探索すること	気管支鏡生検標本の顕微鏡評価による RBM の厚さのベースラインから EOT までの変化（比率で評価） 評価指標：EOT におけるテゼペルマブのプラセボに対する比率
副次的	有効性	テゼペルマブの気道上皮の完全性に対する効果を探索すること	気管支鏡生検標本の顕微鏡評価による気道上皮の完全性の割合のベースラインから EOT までの変化（比率で評価） 評価指標：EOT におけるテゼペルマブのプラセボに対する比率
副次的	有効性	気管支ブラッシング検体の RNA トランスクリプトミクスに由来する 3 遺伝子平均によって T2 状態の分布全体にわたるテゼペルマブの気道抗炎症効果を探索すること	気管支ブラッシング検体の RNA シークエンス測定により T2 状態の分布全体にわたる患者における気管支鏡生検の顕微鏡評価による気道粘膜下炎症細胞の数（/mm^2）のベースラインから EOT までの変化（比率で評価） 評価指標：T2 状態の分布全体の EOT におけるテゼペルマブのプラセボに対する比率 [a]

目的			評価項目
主要／副次的	区分	内容	内容
副次的	安全性	テゼペルマブの安全性及び忍容性を評価すること	• 有害事象、重篤な有害事象、及び注目すべき有害事象 • 血液生化学検査、血液学的検査、及び尿検査パラメータ • バイタルサイン • 心電図
探索的	薬物動態	テゼペルマブの PK 及び免疫原性を評価すること	• テゼペルマブの血清トラフ濃度 • EOT における気管支肺胞洗浄中テゼペルマブ濃度[b] • ADA 発現率
探索的	有効性	テゼペルマブの炎症及び喘息の探索的バイオマーカーに対する効果、並びにテゼペルマブの効果を予測するバイオマーカーを探索すること	以下の検体から得られる探索的バイオマーカーのベースラインから EOT までの変化 • バイオマーカータンパク用血清及び血漿[c] • トランスクリプトミクスプロファイリング用全血[b] • バイオマーカータンパク用気管支肺胞洗浄液[b] • 細胞性バイオマーカー用気管支肺胞洗浄細胞[b] • トランスクリプトミクスプロファイリング用気管支肺胞洗浄細胞[b] • トランスクリプトミクスプロファイリング用気管支ブラッシング検体[b] • トランスクリプトミクスプロファイリング用気管支鏡生検標本[b] • 組織学的検査、IHC 検査、及び ISH 検査用気管支鏡生検標本[b] • 炎症性バイオマーカー用尿検体[b]
探索的	有効性	テゼペルマブの IgE に対する効果を探索すること	血清総 IgE のベースラインから EOT までの変化
探索的	有効性	テゼペルマブの FeNO に対する効果を探索すること	FeNO のベースラインから EOT までの変化

目的			評価項目
主要／副次的	区分	内容	内容
探索的	有効性	テゼペルマブの大気道のリモデリング、構造、及び機能に対する効果を探索すること	以下の指標のベースラインから EOT までの変化 • 組織学的検査、IHC 検査、及び ISH 検査による気管支鏡生検標本における組織リモデリングの探索的バイオマーカー[b] • CT で評価した気道 3、4 及び 5 世代（及び 3 と 4 の組み合わせ）の形態計測性パラメータ（管腔面積、壁厚、壁面積及び壁面積%） • FRI に基づく全気道樹（肺葉レベル又は肺レベル）の気道容積及び抵抗[b] • CT で評価した粘液スコア[b]
探索的	有効性	テゼペルマブの小気道の閉塞に対する効果を探索すること	以下の指標のベースラインから EOT までの変化 • 電波式オシロメトリーで評価した R5-R20 及び AX • CT で評価した機能性小気道疾患、air trapping index、及び呼気／吸気比
探索的	有効性	テゼペルマブの肺機能及び気管支過感受性に対する効果を探索すること	以下の指標のベースラインから EOT までの変化 • 気管支拡張薬投与前スパイロメトリー 　◦ FEV_1 　◦ FVC 　◦ $FEF_{25-75\%}$ • マンニトールに対する AHR
探索的	有効性	テゼペルマブの喘息コントロールの指標に対する効果を探索すること	ACQ-6 のベースラインから EOT までの変化
探索的	有効性	テゼペルマブの AAER に対する効果をプラセボと比較し、探索すること	AAER
探索的	有効性	テゼペルマブの血中好酸球数に対する効果を探索すること	血中好酸球数のベースラインから EOT までの変化
探索的	有効性	テゼペルマブの好酸球の活性化に対する効果を探索すること	好酸球由来ニューロトキシン濃度のベースラインから EOT までの変化
探索的	有効性	テゼペルマブの血中好中球数に対する効果を探索すること	血中好中球数のベースラインから EOT までの変化

目的			評価項目
主要／副次的	区分	内容	内容
探索的	有効性	テゼペルマブの末梢肺血管系の復元に対する効果を探索すること	CT スキャンによる BV5 及び BV10 の血管容量のベースラインから EOT までの変化
探索的	有効性	遺伝子サンプリング（オプション）	遺伝子解析に対して同意した患者から採取した DNA 分離のための血液検体 [b]

a 気管支ブラッシング検体の多くは検体調製（RNA 抽出）中に不注意で紛失したため、これらのデータは利用しないこととした。

b 結果は治験総括報告書とは別の文書で報告する予定。

c IL-5 及び IL-13 の結果は治験総括報告書で報告するが、他のマーカーの結果は治験総括報告書とは別の文書で報告する予定。

AAER：年間喘息増悪率、ACQ-6：喘息コントロール質問票、AHR：気道過敏性、AX：リアクタンス曲線下面積、BV5（10）：断面積が 5(10) mm^2 未満の血管、CT：コンピューター断層撮影法、DNA：デオキシリボ核酸、EOT：治験薬投与終了時、$FEF_{25-75\%}$：FVC の 25～75%の平均努力呼気流量、FeNO：呼気中一酸化窒素濃度、FEV_1：1 秒量、FRI：呼吸機能イメージング、FVC：努力肺活量、Ig：免疫グロブリン、IHC：免疫組織化学染色、ISH：In situ ハイブリダイゼーション、PK：薬物動態、R5（R20）：5（20）ヘルツで測定した総呼吸器系抵抗、RBM：網状基底膜、RNA：リボ核酸

試験デザイン

本試験は、約 110 例のコントロール不良な中等症から重症の成人喘息患者における気道炎症に対するテゼペルマブの有効性を評価する第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。適格性が確認された患者は、テゼペルマブ 210 mg Q4W 群又はプラセボ群に 1:1 の比率で無作為割付けされた。本試験では、スクリーニング時の血中好酸球数に基づいて割り付けた。血中好酸球数 150 cells/μL 未満及び 150 cells/μL 以上 300 cells/μL 未満をそれぞれ約 30%、300 cells/μL 以上を約 40%とした。本試験は、4 週間のスクリーニング／導入期間、28～52 週間の治験薬投与期間、及び投与後 12 週間の追跡調査期間より構成された。

COVID-19 パンデミックのため、一部の実施医療機関は一時的に閉鎖され、気管支鏡検査やその他の実施医療機関における EOT の評価を実施しなかった。患者の安全性を確保すること、GCP の遵守を維持すること、及び試験の完全性に対するリスクを最小化とすることを目的として、規制当局、倫理委員会、及び実施医療機関のガイドライン（例、病院の方針）に従って治験実施計画書を改訂した。この改訂により、治験薬の最終投与から EOT 検査までの治験実施計画書で規定された期間を確保するため、投与 24 週目から実施医療機関で気管支鏡検査を実施できるようになるまで、最大 6 回の治験薬 Q4W の追加投与、治験薬の自宅での投与、及び必要な場合は最終来院の代わりに電話及び／又はオンラインでの診療が可能となった。

試験対象集団及び予定被験者数

本試験では、Visit 1 前 12 カ月以上にわたって、医師による喘息の診断の記録があり、Visit 1 で朝の気管支拡張薬投与前 FEV_1 が予測正常値の 50%超かつ 1 L 超であり、FEV_1 の気管支拡張薬投与後の可逆性が 12%以上かつ 200 mL 以上である 18～75 歳の患者を組み入れた。患者は、Visit 1 前 12 カ月以上の中用量又は高用量 ICS に加え、標準治療に従い Visit 1 前 3 ヵ月以上の喘息長期管理薬が少なくとも 1 剤追加投与されていなければならなかった。また、喘息症状がコントロール不十分かつ ACQ-6 が Visit 1 又は Visit 2 で 1.5 点以上である患者を組み入れた。

約 110 例の患者を、テゼペルマブ群又はプラセボ群に 1:1 の割合で無作為に割り付けることとした。

被験薬及び対照薬：用量及び投与方法、及びロット番号

被験薬の一般名はテゼペルマブ（治験成分記号は MEDI-9929 又は AMG 157）である。

テゼペルマブは医療従事者により単回投与された。

本試験においてテゼペルマブは以下のロットが使用された：[redacted] 及び [redacted]

本試験においてプラセボは以下のロットが使用された：[redacted]及び [redacted]

投与期間

当初の計画での投与期間は 28 週間であり、投与 0 週目から 24 週目まで Q4W で皮下投与することとしていた。COVID-19 パンデミックの期間中、実施医療機関における EOT 検査（主として気管支鏡検査）が可能となるまで、各国の規制及びガイドラインに従って、最大 6 回までの追加の Q4W 皮下投与（投与 28 週目から 48 週目まで）ができるよう治験実施計画書を改訂した。追加で治験薬が投与された患者は 22 例（各投与群 11 例）であり、これらの患者では投与後 32 週目から 48 週目に EOT 検査が実施された。

統計手法

本試験は、患者全体を対象に気道粘膜下の炎症のベースラインから EOT までの改善をテゼペルマブ群及びプラセボ群で比較するための規模で実施した。気道粘膜下好酸球数及び気道粘膜下好中球数（テゼペルマブ群及びプラセボ群の比）のベースラインから EOT までの変化に基づき、患者数を算定した。

各評価項目において名目上の有意水準 10%として両側検定を実施し、各投与群 50 例と推定された。

- プラセボとの間における真の効果に 2.7 倍差があった場合、気道粘膜下好酸球数の減少を 80%の検出力で検出する（対数スケールでの標準偏差をプラセボ群及びテゼペルマブ群でそれぞれ 1.87 及び 2.06 と仮定）
- プラセボとの間における真の効果に 2.7 倍差があった場合、気道粘膜下好中球数の減少を 90%超の検出力で検出する（対数スケールでの標準偏差をプラセボ群及びテゼペルマブ群でそれぞれ 0.71 及び 0.97 と仮定）

一部の患者では、生検の失敗により主要評価項目の評価ができないものと仮定した。当該患者及び脱落例を考慮し、各投与群 55 例の患者を無作為に割り付けることとした。

主要評価項目である気道粘膜下炎症細胞数のベースラインから EOT までの変化（比率で評価）は、共分散分析モデルを用いて解析した。スクリーニング時の血中好酸球数（Visit 1 におけるスクリーニング時の血中好酸球数 150 cells/μL 未満、150 cells/μL 以上 300 cells/μL 未満、300 cells/μL 以上）、治験薬投与、及び各気道粘膜下炎症細胞のベースライン値を共変量としてモデルに組み込んだ。

副次的評価項目は、主要評価項目と同様のモデルを用いて解析した。

探索的有効性評価項目及び安全性評価項目は記述統計量を用いて要約した。

有効性の主要評価項目及び副次的評価項目は、評価可能解析対象集団及び最大の解析対象集団を用いて解析した。全ての有効性の探索的評価項目は、評価可能解析対象集団を用いて解析した。安全性の解析は安全性解析対象集団を用いて実施した。

2.7.6.2.6.2 患者の内訳

本試験では、116 例の患者が無作為割付けされ、解析対象とされた。試験期間中に治験薬の投与を 4 例が中止し、114 例が試験を完了した。テゼペルマブ群 48 例及びプラセボ群 51 例の 99 例で、ベースライン及び EOT における生検が実施された。なお、テゼペルマブ群及びプラセボ群の患者で、人口統計学的特性及びベースライン特性は概ねバランスが取れていた。

本試験への患者の登録完了後の 2020 年 3 月 11 日に、WHO より世界的な COVID-19 パンデミックが宣言された。44 例の患者で、治験薬の未投与、追加投与、又は EOT 検査の未実施等の治験実施計画書からの逸脱が認められた。なお、COVID-19 パンデミックに起因する治験薬投与の中止は認められなかった。

2.7.6.2.6.3 有効性の結果

本試験では、気道粘膜下好酸球数の減少によりテゼペルマブの気道抗炎症効果が確認された。テゼペルマブ群でのベースラインから EOT における好酸球数の減少は 89%（ベースラインから EOT における幾何 LSMean の比は 0.11［90%CI：0.06, 0.21］）であり、プラセボ群での減少は 25%（ベースラインから EOT における幾何 LSMean の比は 0.75［90%CI：0.41, 1.38］）であった。EOT において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して、気道粘膜下好酸球数減少効果は 6.7 倍（両群の比率は 0.15［90%CI：0.06, 0.35］）であった。テゼペルマブ群における気道粘膜下好酸球数減少効果は、ベースラインの血中好酸球数、FeNO、通年性吸入アレルゲン特異的 IgE、血清総 IgE 値、IL-5、IL-13、及び性別のいずれのサブグループにおいても一貫していた。なお、テゼペルマブの気道粘膜下好中球数、T 細胞数、及び肥満細胞数に対する効果は認められなかった。

テゼペルマブは RBM の厚さ又は上皮の完全性に影響を及ぼさなかった。

テゼペルマブ投与により、EOT ではベースラインと比較して、マンニトールに対する AHR に改善が認められた。ACQ-6（ベースラインからの変化量は、テゼペルマブ群で-1.10 点、プラセボ群で-0.66 点）に臨床的に意義のある改善が認められた。本試験では喘息増悪はわずかであり、AAER はテゼペルマブ群で 0.4、プラセボ群で 0.5 であった。さらに、プラセボ群では認められなかったが、テゼペルマブ群では炎症誘発性バイオマーカー（血中好酸球、血漿中好酸球由来ニューロトキシン、血清総 IgE、及び FeNO）及びサイトカイン（IL-5 及び IL-13）の低下が認められた。

テゼペルマブ群では全ての世代の気道内腔面積が 5～6.4%の範囲で増大した。テゼペルマブにおいて、CT による肺の構造又は機能、スパイロメトリー、及び電波式オシロメトリーに効果は認められなかった。

2.7.6.2.6.4 薬物動態の結果

テゼペルマブ 210 mg を Q4W で皮下投与した後の血清中トラフ濃度の平均値は、投与 12 週目で 22.5 µg/mL、EOT で 24.5 µg/mL であり、投与 12 週目までに定常状態に達したことが示唆された。

2.7.6.2.6.5 免疫原性の結果

116 例（テゼペルマブ群 59 例及びプラセボ群 57 例）から ADA 測定用の検体が得られた。ADA 発生率（いずれかの測定時点で ADA 陽性であった患者の割合と定義）はテゼペルマブ群で 3.4%、プラセボ群で 3.5%であった。いずれの ADA 陽性を示した患者でも抗体価は低く、テゼペルマブ群の 2 例ではベースラインのみ陽性であった。

2.7.6.2.6.6 安全性の結果

安全性解析対象集団は、1 回以上治験薬の投与を受けた 116 例（テゼペルマブ群 59 例及びプラセボ群 57 例）で構成された。

治験薬曝露期間の平均値は、テゼペルマブ群で 214.2 日間（範囲 93～318 日間）、プラセボ群で 217.5 日間（範囲 1～328 日間）であり、両群で差は認められなかった。COVID-19 のパンデミック期間中に気管支鏡検査施設が閉鎖されたため、22 例（各投与群 11 例）で当初の計画での投与期間である 196 日間を超えて治験薬が投与された。

テゼペルマブ群及びプラセボ群で安全性の結果において臨床的に意義のある差は認められず、テゼペルマブを中等症から重症の喘息患者に最大 48 週間投与したときの忍容性は良好であった。大多数の有害事象で、重症度は軽度又は中等度であった。

On-treatment 期の有害事象の発現割合は、テゼペルマブ群で 84.7%、プラセボ群で 89.5%であった。いずれの投与群においても死亡は認められなかった。テゼペルマブ群では重篤な有害事象及び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が、プラセボ群では重篤な有害事象が 6 例（10.5%）、治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 例（1.8%）に認められた。発現割合が高かった基本語別の有害事象は、上咽頭炎、処置後合併症、頭痛、及び口腔咽頭痛であった。処置後合併症を発現した 21 例（テゼペルマブ群 10 例及びプラセボ群 11 例）のうち 1 例を除いて、いずれも気管支鏡検査に起因するものであった。

テゼペルマブ群及びプラセボ群のいずれにおいても、注目すべき有害事象の発現割合は低かった。重度感染、日和見感染、及び悪性腫瘍はテゼペルマブ群で認められなかったものの、プラセボ群で各 1 件認められた。また、注射部位反応が 9 例（テゼペルマブ群 7 例及びプラセボ群 2 例）に認められた。他の注目すべき有害事象（蠕虫感染、アナフィラキシー反応、又はギラン・バレー症候群）は認められなかった。

On-treatment 期に COVID-19 関連の有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.6.7 結論

- 本試験では、ベースラインの血中好酸球数、FeNO、通年性吸入アレルゲン特異的 IgE、血清総 IgE 値、IL-5、IL-13、及び性別に関係なく、気道粘膜下好酸球数の減少によりテゼペルマブの気道抗炎症効果が確認された。
  - テゼペルマブの気道粘膜下好中球数、CD3+T 細胞及び CD4+T 細胞、又はトリプターゼ+肥満細胞及びキマーゼ+肥満細胞に対する効果は認められなかった。
- 以下の効果より気道炎症の改善が認められた。
  - マンニトールに対する AHR の臨床的に意義のある改善。
  - 炎症誘発性バイオマーカー（血中好酸球、血漿中好酸球由来ニューロトキシン、血清総 IgE、及び FeNO）及びサイトカイン（IL-5 及び IL-13）が低下。
  - CT によって測定された気道内腔面積には有益な効果があったが、それ以外は気道リモデリング及び肺機能に対し影響を及ぼさなかった。
- テゼペルマブの血清中トラフ濃度は以前にテゼペルマブ 210 mg を Q4W で反復皮下投与したときと一貫していた。テゼペルマブの免疫原性は低かった。
- テゼペルマブ 210 mg を Q4W で投与したときの忍容性は良好であり、テゼペルマブ群及びプラセボ群の有害事象発現状況は類似していた。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。

2.7.6.2.7 D5180C00012 試験（評価資料）5.3.1.2.1

試験の標題：	健康成人被験者に安全装置付きプレフィルドシリンジ製剤又はオートインジェクター製剤でテゼペルマブを皮下投与したときの薬物動態をバイアル製剤をシリンジで皮下投与したときと比較して評価した非盲検、無作為化、並行群間比較試験（PATH-BRIDGE 試験）
治験薬名：	試験製剤：APFS 又は AI で皮下投与したテゼペルマブ 210 mg 標準製剤：V-S で皮下投与したテゼペルマブ 210 mg
対象とした適応：	気管支喘息
開発のフェーズ：	第 I 相
治験実施施設：	ドイツの 1 施設で実施された。
試験期間：	2019 年 6 月～2019 年 12 月

試験の目的：

主要目的：

- テゼペルマブ 210 mg を V-S 及び APFS で単回皮下投与したときの PK 曝露量を比較すること
- テゼペルマブ 210 mg を V-S 及び AI で単回皮下投与したときの PK 曝露量を比較すること

副次的目的：

- テゼペルマブ 210 mg を V-S、APFS、及び AI で単回皮下投与したときのその他の PK パラメータを評価すること
- テゼペルマブ 210 mg を V-S、APFS、及び AI で単回皮下投与したときの免疫原性を評価すること
- テゼペルマブ 210 mg を V-S、APFS、及び AI で単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価すること

探索的目的：

- テゼペルマブ 210 mg を異なる注射部位に V-S、APFS、及び AI で単回皮下投与したときの PK を評価すること
- テゼペルマブ投与後の局所注射部位疼痛を評価すること
- テゼペルマブ投与直後の液漏れを評価すること

試験デザイン：

本試験は、健康被験者にテゼペルマブを固定用量 210 mg で単回皮下投与したときの PK 曝露量を V-S を用いて投与した場合と APFS を用いて投与した場合、V-S を用いて投与した場合と AI を用いて投与した場合を比較する、単施設、無作為化、非盲検、並行群間試験である。

315 例が V-S、APFS、又は AI のいずれかを用いて 3 注射部位（腹部、大腿部、又は上腕部）のうちの 1 部位にテゼペルマブ 210 mg の皮下投与を受けた。無作為割付け表は体重によって 3 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）に分けて作成し、それぞれの体重区分内で剤形（V-S、APFS、又は AI）と注射部位（腹部、大腿部、又は上腕部）の 9 通りの組み合わせに対して均等に無作為割付けすることとした。各体重区分内で 1 剤形当たり 12 例以上を無作為割付けし、各体重区分に 36 例以上を無作為割付けすることとした。

スクリーニングを治験薬投与前の 4 週間以内に実施した後、適格な被験者を治験薬投与の前日（投与 -1 日目）に実施医療機関に入院させ、適格性について再確認した。適格性基準を満たした被験者はテゼペルマブ 210 mg の単回皮下投与を V-S、APFS、又は AI のいずれかで受けるため、治験薬投与の前日（投与 -1 日目）に実施医療機関へ入院した。被験者は投与 1 日目の治験薬投与 2 時間後まで実施医療機関に滞在し、投与 2 日目～投与 113 日目（追跡調査のための最終来院）の外来追跡調査期に 17 回の規定来院を実施することとした。被験者の試験参加は投与 113 日目の追跡調査のための最終来院をもって完了とみなした。試験の終了は最後の被験者の実施医療機関への最後の来院と定義した。

<table>
<tr><td colspan="4">被験者：健康被験者</td></tr>
<tr><td>計画時被験者数：315 例</td><td colspan="2">無作為割付け時被験者数：315 例</td><td>完了被験者数：310 例</td></tr>
<tr><td colspan="4">主要な組入れ基準：
年齢 18 歳以上 65 歳以下、BMI 18.5 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、及び体重 50 kg 以上 90 kg 以下の健康な男性又は女性被験者</td></tr>
<tr><td colspan="4">治験薬：
本試験の治験薬は V-S、APFS、又は AI を用いて皮下投与するテゼペルマブであり、アストラゼネカ社より提供された。</td></tr>
<tr><td>剤形</td><td>容量／濃度</td><td>バッチ／
製造ロット番号</td><td>使用期限</td></tr>
<tr><td>テゼペルマブ注射液
1.91 mL を封入したバイアル製剤</td><td>110 mg/mL テゼペルマブ 210 mg 投与用
10 mM 酢酸溶液
添加剤：3.0%（w/v）L-プロリン及び 0.01%（w/v）ポリソルベート 80
pH 5.2</td><td>[redacted]</td><td>20[redacted] 年 [redacted] 月</td></tr>
<tr><td>テゼペルマブ注射液
1.91 mL（表示容量）を封入した APFS</td><td>110 mg/mL テゼペルマブ 210 mg 投与用
10 mM 酢酸溶液
添加剤：3.0%（w/v）L-プロリン及び 0.01%（w/v）ポリソルベート 80
pH 5.2</td><td>[redacted]</td><td>20[redacted] 年 [redacted] 月</td></tr>
<tr><td>テゼペルマブ注射液
1.91 mL（表示容量）を封入した AI</td><td>110 mg/mL テゼペルマブ 210 mg 投与用
10 mM 酢酸溶液
添加剤：3.0%（w/v）L-プロリン及び 0.01%（w/v）ポリソルベート 80
pH 5.2</td><td>[redacted]</td><td>20[redacted] 年 [redacted] 月</td></tr>
<tr><td colspan="4">APFS（機器）の製造ロット番号：[redacted]、AI（機器）の製造ロット番号：[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="4">投与期間：
被験者は投与 1 日目に空腹条件下で V-S、APFS、又は AI のいずれかを用いてテゼペルマブの単回皮下投与を受け、投与 113 日目（追跡調査のための最終来院）まで追跡調査された。</td></tr>
<tr><td colspan="4">投与の遵守：
治験薬の投与は実施医療機関において実施された。治験薬は治験責任医師又は指名された者が投与し、遵守状況は治験薬投与時の立会い及び直接監視によって確認された。</td></tr>
</table>

評価基準：
薬物動態パラメータ：
主要 PK パラメータ：$AUC_{(0\text{-infinity})}$及び C_{max}
副次的 PK パラメータ：$AUC_{(0\text{-last})}$、t_{max}、$t_{½\lambda z}$、CL/F、及び V_z/F
安全性評価項目：
有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、安静時 12 誘導心電図、身体所見、及び臨床検査値
免疫原性：
テゼペルマブに対する ADA の有無
探索的評価項目：
注射部位疼痛の VAS スコア
重量測定法によるテゼペルマブ投与直後の液漏れ量

統計手法：
全ての統計解析並びに表、図、及び一覧表の作成は SAS® version 9.3 を用いて実施した。3 つの解析対象集団を以下のとおり定義した。

- 無作為割付け集団：本試験において無作為割付けされた全ての被験者
- 安全性解析対象集団：テゼペルマブを 1 回以上投与され、治験薬投与後の安全性データが利用可能な全ての被験者
- PK 解析対象集団：安全性解析対象集団に含まれる被験者のうち、治験薬投与後に定量可能な血清中薬物濃度が得られており、PK データに影響を及ぼす重要な治験実施計画書からの逸脱がない全ての被験者

被験者数設定の根拠
1 群当たり 95 例以上の評価可能な被験者を確保するために、脱落率 10%を考慮し、本試験には約 315 例の健康被験者（1 群当たり 105 例）を組み入れる計画とした。計画被験者数は、検出力 90%で V-S に対する APFS、又は V-S に対する AI の $AUC_{(0\text{-infinity})}$及び C_{max} の幾何平均値の比の 90% CI が生物学的同等性基準である 0.8～1.25 の範囲内になることが確保されるように決定した。被験者数の算出においては、過去の健康被験者における第 I 相単回投与用量漸増試験で推定されたデータに基づき、幾何平均値の比は 1、$AUC_{(0\text{-infinity})}$及び C_{max} ともに変動係数は 45%、log(AUC)と $\log(C_{max})$の相関は 0.5 と仮定した。生物学的同等性の基準は EMA 及び FDA のガイダンスに従った。
薬物動態データの表示と解析
PK 用血液検体の採取時間と規定の採取時間との乖離について一覧表を作成した。血清中濃度及び PK パラメータは適切な記述統計量を用いて剤形、体重及び注射部位ごとに要約した。適切な場合、記述統計量として例数、幾何平均、幾何変動係数、算術平均、SD、中央値、最小値、及び最大値を算出した。t_{max} は例数、中央値、最小値、及び最大値のみを算出した。
対数変換した C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-infinity})}$それぞれについて、剤形（機器）、体重区分、及び注射部位を固定効果とした共分散分析モデルを適用し、APFS 及び AI による PK 曝露量の V-S に対する記述的な比較を行った。さらに、計画した解析を変更し、同じモデルを用いて APFS と AI の比較も行った。
安全性データの表示と解析
安全性データ（治験実施計画書で規定されたデータ及び規定外のデータ）について一覧表を作成した。連続変数は記述統計量（例数、平均値、SD、中央値、最小値、及び最大値）を用いて剤形ごとに要約した。カテゴリー変数は頻度表（頻度及び割合）を作成し剤形ごとに要約した。有害事象は MedDRA の基本語及び器官別大分類ごとに要約した。重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象について一覧表を作成し、有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、重症度別の有害事象について、それぞれ発現が認められた被験者数を要約した。治験薬投与前に認められた有害事象は別途報告した。
バイタルサイン、臨床検査値、及び心電図について要約表及び一覧表を作成した。医学的身体所見において、ベースラインと比較して新たに認められた又は悪化した臨床的に意義のある異常所見は有害事象として報告された。データは治験実施計画書に規定された時点ごとに得られた測定値及び

ベースラインが定義されている場合には対応するベースラインからの変化量（及び／又は変化の割合［%］）について要約した。臨床検査値は国際単位を用いて報告した。基準範囲外の安全性臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図については、個々のデータの一覧表において基準範囲外である旨を表示するとともに、合意された標準基準範囲又は拡大基準範囲（例：アストラゼネカ社、プログラム、又は検査機関の範囲）を用いて記述的に要約した。

免疫原性データの表示と解析

ADA 発生率及び ADA 発現率を剤形ごとに報告した。各来院時の ADA データは記述統計量を用いて剤形ごとに要約した。必要な場合、テゼペルマブの PK に対する ADA の影響の可能性を評価することとした。中和抗体は測定しなかった。

探索的データの表示及び解析

VAS（目盛り 0～100 mm）を用いて評価した注射部位疼痛の結果について被験者ごとの一覧表を作成した。重量測定法で定量した注射液の液漏れ量の結果について被験者ごとの一覧表を作成した。

治験実施計画書からの逸脱：

試験期間中に特定された重要な治験実施計画書からの逸脱は 36 件、軽微な治験実施計画書からの逸脱は 112 件であった。36 件の重要な治験実施計画書からの逸脱の内訳は以下のとおりであった。

- 異なる測定日において 8 例に発生した PK 用血清検体の欠測が 34 件
- 治験薬が投与されず、全ての注射液の機器内部残存を生じた AI の不具合が 1 件
- 注射液の漏出を生じた AI 投与における人的ミスが 1 件。当該被験者は PK 解析対象集団から除外したが、安全性解析対象集団には含めた。

薬物動態の結果：

健康被験者 315 例（V-S 群 103 例、APFS 群 105 例、AI 群 107 例）が無作為割付けされ、313 例が PK 解析対象集団に含まれた。V-S、APFS、及び AI によるテゼペルマブ 210 mg 単回皮下投与後の PK は以下のとおりであった。

- テゼペルマブの血清中濃度は治験薬投与後 5～6 日（t_{max} の中央値）で C_{max} に到達するまで上昇し、その後急速に低下し $t_{½\lambda z}$ の平均値は約 29 日であった。
- 血清中濃度プロファイル（PK 曝露量）は 3 つの剤形（機器）間で同様であった。C_{max}、$AUC_{(0\text{-infinity})}$、及び $AUC_{(0\text{-last})}$ の幾何平均値の比（90% CI）は、APFS/V-S 比較において、それぞれ 1.04（0.97～1.11）、1.03（0.96～1.11）、及び 1.03（0.96～1.10）であった。AI/V-S 比較においては、それぞれ 1.06（0.99～1.13）、1.07（0.99～1.15）、及び 1.07（1.00～1.14）、AI/APFS 比較ではそれぞれ 1.02（0.95～1.09）、1.04（0.96～1.11）、及び 1.04（0.97～1.11）であった。3 通りの剤形の比較（APFS/V-S、AI/V-S、及び AI/APFS）において、幾何平均値の比の 90% CI は全て 0.8～1.25 の範囲に含まれており、生物学的同等性の基準に合致していた。
- 血清中濃度プロファイル及び PK 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（機器）間で同様であった。剤形と注射部位の組み合わせのいくつかにおいて、注射部位間で小さな相違が認められたが、ばらつきを考慮すると臨床的に意義のある相違ではないと考えられた。

全体として、V-S、APFS、及び AI によるテゼペルマブ 210 mg 単回皮下投与後の血清中濃度プロファイル及び PK パラメータは同様であった。

免疫原性の結果：

安全性解析対象集団の 314 例中 10 例（3.2%）が ADA 陽性を示した。

- ADA 発生率（ADA 陽性被験者の割合）及び ADA 発現率（治験薬投与後に ADA 陽性を示した被験者の割合）は全体的に低く、それぞれ 3.2%及び 1.3%であった。
- 3 剤形における ADA 陽性被験者数はいずれも少なく、V-S 群、APFS 群、及び AI 群でそれぞれ 6 例（5.8%）、3 例（2.9%）、及び 1 例（0.9%）であった。

- 3 剤形における 治験薬投与後に ADA 陽性を示した被験者数はいずれも少なく、V-S 群、APFS 群、及び AI 群でそれぞれ 3 例（2.9%）、1 例（1.0%）、及び 0 例であった。
- 抗体価の中央値は 403.2（範囲：134.4～1075.2）であり、抗体価の測定限界（67.2）を考慮すると ADA 反応の程度は低かった。
- ADA 陽性被験者において、ADA による PK に対する見かけ上の影響は認められず、注射部位反応の発現も認められなかった。

安全性の結果：

健康被験者 315 例が無作為割付けされ、314 例が安全性解析対象集団に含まれた。

- 全体として、314 例中 178 例（56.7%）に少なくとも 1 件の有害事象が認められた。3 剤形（機器）間の有害事象の発現割合は同程度で、少なくとも 1 件の有害事象が認められた被験者の割合は V-S 群、APFS 群、及び AI 群でそれぞれ 55.3%、58.1%、及び 56.6%であった。
- 治験薬との関連性ありと判断された有害事象は被験者全体の 15%で報告され、APFS 群（18.1%）及び AI 群（16.0%）よりも V-S 群（10.7%）が少なかった。
- 注射部位反応は被験者全体では 7 例（2.2%）報告され、V-S 群、APFS 群、及び AI 群でそれぞれ 1 例（1.0%）、3 例（2.9%）、及び 3 例（2.8%）であった。
- 大部分の有害事象は軽度（377 件の有害事象中 318 件）で、被験者全体の 52.5%で報告された。
- 全般的に、MedDRA の器官別大分類及び基本語ごとの発現割合は 3 剤形群間で同様であった。全体として、最も高い発現割合で報告された有害事象及び治験薬との関連性ありと判断された有害事象は基本語では上咽頭炎でそれぞれ 24.5%及び 5.4%であり、3 剤形群においても同様であった。
- 治験中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 2 件報告され、AI 群の同一被験者に認められたものであり、いずれの有害事象も重度で、治験薬との関連性なしと判断され、足関節部骨折に関連したものであった。
- 全体として、血液生化学検査、血液学的検査、又はバイタルサインの結果に臨床的に意義のある傾向はみられず、3 剤形群間で臨床的に意義のある相違は認められなかった。

結論として、全体的な有害事象の発現割合は剤形群間で同程度であり、大部分の事象は軽度で、死亡に至った有害事象又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。テゼペルマブ 210 mg を単回皮下投与したときの安全性プロファイルは健康被験者における他のテゼペルマブの試験で報告された安全性プロファイルと概ね一貫していた。

その他の探索的評価項目の結果：

探索的評価項目の解析は安全性解析対象集団の全ての被験者について実施した。

- VAS（目盛り 0～100 mm）を用いて評価した投与直後における注射部位疼痛は 3 剤形群のいずれも軽微であり、大部分の被験者において 30 分以内に消失した。VAS スコアの中央値は 3 剤形群いずれも投与直後で 2 mm、30 分後は 0 mm であった。投与 30 分後の VAS スコアの範囲は V-S 群、APFS 群、及び AI 群でそれぞれ 0～23 mm、0～39 mm、0～22 mm であった。
- テゼペルマブ投与直後に重量測定法によって評価した液漏れは被験者全体で 314 例中 64 例報告された。液漏れは APFS 群（13 例）又は AI 群（20 例）よりも V-S 群（31 例）で比較的多く認められ、被験者全体での中央値は 0.0147 g であった。液漏れ量は 3 剤形群いずれも予定された投与量（約 2 g）と比較して非常に少量であった（人的ミスによる注射液の漏出が治験実施計画書からの逸脱とされ、PK 解析対象集団から除外された 1 例を除く）。

結論：
健康被験者に V-S、APFS、又は AI によるテゼペルマブ 210 mg 単回皮下投与後の PK、免疫原性、及び安全性は以下のとおりであった。

- 生物学的同等性基準によって PK 曝露量を評価したところ、APFS と V-S、AI と V-S、及び AI と APFS は同等であった。
- V-S、APFS、又は AI を用いて投与したときのテゼペルマブの免疫原性は低かった。
- V-S、APFS、又は AI を用いて単回皮下投与したときのテゼペルマブの安全性プロファイルは類似しており、健康被験者における他のテゼペルマブの試験で報告された安全性プロファイルと概ね一貫していた。

2.7.6.2.8 D5180C00003 試験（評価資料）5.3.3.1.3

試験の標題：	日本人健康男性被験者を対象に用量漸増法でテゼペルマブを単回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、及び免疫原性を評価する単施設、単盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、第 I 相試験
試験期間：	2013 年 8 月～2014 年 1 月
開発のフェーズ：	臨床薬理（第 I 相）

2.7.6.2.8.1 試験方法

治験実施施設

日本の 1 施設で実施された。

目的及び評価基準

表 7　　目的及び評価項目

目的			評価項目
主要／副次的	**区分**	**内容**	**内容**
主要	安全性	日本人健康男性被験者に用量漸増法でテゼペルマブを単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価すること	有害事象、臨床検査[a]、バイタルサイン（脈拍、血圧、体温、呼吸数）、心電図、身体所見
副次的	PK	日本人健康男性被験者におけるテゼペルマブの PK を明らかにすること	CL/F、V_z/F、C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、$t_{½,\,z}$
	免疫原性	日本人健康男性被験者におけるテゼペルマブの免疫原性を評価すること	テゼペルマブに対する ADA

ADA：抗薬物抗体、$AUC_{0\text{-}inf}$：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、$AUC_{(0\text{-}t)}$：投与後 0 時間から t 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、CL/F：見かけのクリアランス、C_{max}：最高血清中濃度、PK：薬物動態、$t_{½,\,z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、V_z/F：見かけの分布容積

[a] 臨床検査項目の一覧は第 5 部 3.3.1 項、D5180C00003 試験の治験総括報告書に添付の治験実施計画書 6.2.5 項参照

試験デザイン

本試験は、20～45 歳の日本人健康男性被験者を対象とした単施設、無作為化、プラセボ対照、単盲検、並行群間、単回投与、用量漸増第 I 相試験であった。テゼペルマブは 3 用量を投与した。本試験では、十分な安全性モニタリング下で被験者の安全性を確保しながら用量を漸増するデザインとした。

治験薬投与前最大 28 日以内にスクリーニング検査を実施した後、被験者は治験薬投与前日（投与 -1 日目）から投与 8 日目まで実施医療機関に入院した。被験者にテゼペルマブ又はプラセボを投与 1 日目に単回皮下投与し、その後の試験期間をとおして安全性モニタリング及び規定時間に PK 評価のための採血を実施した。治験薬投与後の追跡調査期間は 84 日間（35 mg 群及び 105 mg 群）又は 112 日間（280 mg 群）とした。

対象とした被験者集団及び被験者数

文書により同意が得られた、BMI が 18～27 kg/m^2 かつ 20～45 歳の日本人健康男性被験者を本試験に組み入れた。各用量群に最大 8 例の被験者を組み入れ、最大 3 用量群に 24 例の健康被験者を組み入れることとした。被験者を 3:1（実薬：プラセボ）の比で無作為割付けし、テゼペルマブ又はプラセボを投与した。本試験では、各被験者は 1 つの用量群のみ参加可能とした。

被験薬及び対照薬：用量及び投与方法、ロット番号

表 8　　治験薬の詳細

治験薬	剤型及び含量	製造者	ロット番号
テゼペルマブ	70 mg/mL テゼペルマブ注射液	Amgen	[redacted]
テゼペルマブに対応するプラセボ	テゼペルマブに対応するプラセボ注射液	Amgen	

投与期間

各被験者に投与 1 日目にテゼペルマブ又はプラセボを単回皮下投与した。

統計手法

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を受け、治験薬投与後のデータが得られた全ての被験者とした。PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、1 回以上の評価可能な PK 測定値が検出できた全ての被験者とした。また、免疫原性解析対象集団は、テゼペルマブ又はプラセボを投与された被験者のうち、評価可能な免疫原性検査の結果を有する全ての被験者とした。

全てのデータは、記述統計量を用いて投与量別に示した。正式な統計学的仮説検定は実施しなかった。特に記載のない場合、欠測データに対する補完は実施しなかった。

2.7.6.2.8.2 被験者の内訳及び人口統計学的特性

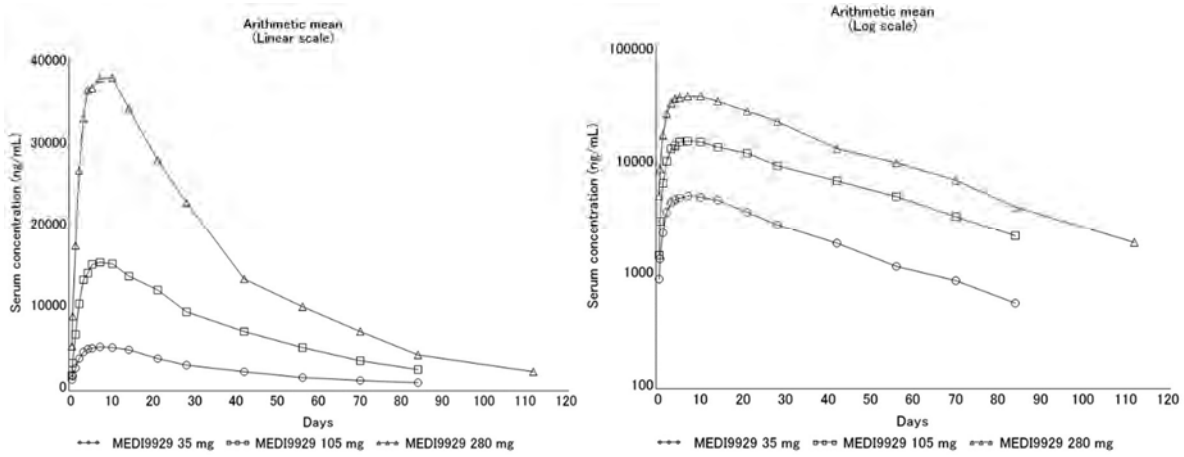
本試験では、24 例の適格な被験者が無作為割付けされ、テゼペルマブ 35 mg（6 例）、105 mg（6 例）、280 mg（6 例）、又はプラセボ（6 例）の皮下投与を 1 回受けた。無作為割付けされた全 24 例が本試験を完了した。

本試験で無作為割付けされた 24 例の被験者はいずれも日本人男性であり、BMI は 18.22～25.75 kg/m^2、年齢は 20～42 歳であった。人口統計学的及びその他のベースラインの特性に関して、用量群間で本試験の結論に影響すると考えられる不均衡は認められなかった。

2.7.6.2.8.3 薬物動態の結果

テゼペルマブを単回皮下投与したときの血清中テゼペルマブ濃度（平均値）の推移を図 1 に、PK パラメータを表 9 に示す。

図 1　テゼペルマブを単回皮下投与したときの血清中テゼペルマブ濃度（平均値）の推移（1 例を除く PK 解析対象集団）



MEDI9929: tezepelumab
35 mg: n=6, 105 mg: n=6, 280 mg: n=5
Note: One subject (No. [redacted]) at 280 mg dose level is excluded, because this subject showed extremely low serum concentrations.
第 5 部 3.3.1 項、D5180C00003 試験の治験総括報告書 図 4 から引用

表 9　テゼペルマブを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（1 例を除く PK 解析対象集団）

Treatment	Variable	n	Geometric mean	CV (%)	Arithmetic mean	SD	Median (Min - Max)
35 mg	t_{max} (day)	6	-	-	-	-	7.000 (3.000 - 10.04)
	C_{max} (μg/mL)	6	5.138	16.3	5.193	0.8191	5.320 (4.170 - 6.110)
	$t_{½,z}$ (day)	6	23.75	11.7	23.88	2.831	24.15 (20.80 - 28.60)
	$AUC_{0\text{-}t}$ (day*μg/mL)	6	186.4	14.3	188.0	26.60	183.5 (153.0 - 224.0)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (day*μg/mL)	6	205.0	15.8	207.2	32.94	203.0 (167.0 - 259.0)
	V_z/F (mL)	6	5854	14.8	5907	872.9	5775 (4690 - 7340)
	CL/F (mL/day)	6	170.6	15.8	172.3	26.52	173.0 (135.0 - 209.0)
105 mg	t_{max} (day)	6	-	-	-	-	8.515 (5.000 - 14.03)
	C_{max} (μg/mL)	6	15.59	10.6	15.67	1.722	15.00 (14.30 - 18.60)
	$t_{½,z}$ (day)	6	26.14	12.8	26.32	3.372	26.15 (21.60 - 31.90)
	$AUC_{0\text{-}t}$ (day*μg/mL)	6	631.3	9.6	633.7	59.50	649.0 (553.0 - 699.0)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (day*μg/mL)	6	714.3	11.3	718.0	78.04	759.0 (618.0 - 778.0)

Treatment	Variable	n	Geometric mean	CV (%)	Arithmetic mean	SD	Median (Min - Max)
	V_z/F (mL)	6	5543	10.4	5568	584.8	5355 (4840 - 6300)
	CL/F (mL/day)	6	147.0	11.4	147.8	17.27	138.5 (135.0 - 170.0)
280 mg [a]	t_{max} (day)	5	-	-	-	-	10.04 (7.000 - 14.03)
	C_{max} (μg/mL)	5	39.01	22.9	39.74	7.809	43.60 (26.30 - 44.90)
	$t_{½,z}$ (day)	5	23.91	11.6	24.04	2.792	24.10 (21.10 - 27.80)
	AUC_{0-t} (day*μg/mL)	5	1538	9.5	1544	145.7	1530 (1360 - 1730)
	AUC_{0-inf} (day*μg/mL)	5	1606	9.7	1612	157.7	1570 (1440 - 1810)
	V_z/F (mL)	5	6013	12.4	6050	764.4	5830 (5370 - 7160)
	CL/F (mL/day)	5	174.4	9.6	175.0	16.66	178.0 (155.0 - 194.0)

AUC_{0-t}: area under the serum concentration versus time curve from time zero to the last quantifiable concentration, AUC_{0-inf}: area under the serum concentration time curve from time zero to infinity, CL/F: apparent serum clearance, C_{max}: maximum serum concentration, CV: coefficient of variance, SD: standard deviation, $t_{½,z}$: terminal serum half-life, t_{max}: time to C_{max}, V_z/F: apparent volume of distribution

[a] One subject (No. [redacted]) in 280 mg group is excluded, because this subject showed extremely low serum concentrations.

第 5 部 3.3.1 項、D5180C00003 試験の治験総括報告書 表 6 から改変

プラセボを投与した被験者では、血清中にテゼペルマブは検出されなかった。テゼペルマブを 35～280 mg まで単回皮下投与したとき、血清中テゼペルマブ濃度は投与量に比例して増加した。

テゼペルマブ 280 mg を投与した被験者 1 例が標準的な PK 曝露量よりも低い 1/5 の PK 曝露量を示した。この結果は、曝露量の個体間変動が他の投与量において低いこと、及びテゼペルマブを用いた過去の PK 試験から、外れ値と考えられた。

1 例を除くと、日本人被験者に皮下投与したときのテゼペルマブの薬物動態パラメータは t_{max} の中央値が 7～10 日、CL/F の平均値が 150～175 mL/日、V_z/F の平均値が 5.5～6.0 L、$t_{½,z}$ の平均値が 24～26 日であり、他の IgG 抗体と同様であった。

過去のヒトを対象とした試験における非日本人と比較して、日本人における投与量で標準化した C_{max} 及び AUC は 30～60%高かった理由は、日本人の体重が約 30%低かったことによると考えられる。

2.7.6.2.8.4 免疫原性の結果

全 24 例（テゼペルマブ投与 18 例、プラセボ投与 6 例）において、全ての測定時点でテゼペルマブに対する ADA は陰性を示した。

2.7.6.2.8.5 安全性の結果

テゼペルマブは日本人健康男性の被験者に最大 280 mg までの単回皮下投与後、許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを示した。本試験では、死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、及びその他の重要な有害事象は認められなかった。安全性解析対象集団 24 例のうち、4 例（16.7%）に 4 件の有害事象が報告された。投与量別では、テゼペルマブ 35 mg 又は 105 mg 投与では有害事象は認められなかった。テゼペルマブ 280 mg 投与では 6 例中 2 例

（33.3%）に 2 件の有害事象が認められた。プラセボ投与では 6 例中 2 例（33.3%）に 2 件の有害事象が認められた。1 件の有害事象を除いた全ての有害事象の重症度は、グレード 1（軽度）であった。テゼペルマブ 280 mg 投与で、重症度がグレード 2（中等度）の有害事象が 1 件（爪囲炎）報告された。治験責任医師により治験薬との関連性ありと判断された有害事象は認められなかった。

本試験で認められた全ての有害事象の発現例数及び発現割合を器官別大分類ごと、基本語ごとに表 10 に示す。2 例以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎のみであり、プラセボが投与された 2 例及びテゼペルマブ 280 mg が投与された 1 例において発現した。テゼペルマブ 280 mg を投与された 1 例にグレード 2 の爪囲炎が認められた。本事象は治験薬との関連性なしと判断され、治療により回復した。

表 10　1 例以上に認められた有害事象の器官別大分類ごと、基本語ごとの発現例数及び発現割合（%）（安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term[a, b]	Placebo	MEDI9929			Total
		35 mg	105 mg	280 mg	
	n=6	n=6	n=6	n=6	n=24
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	4 (16.7)
鼻咽頭炎	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	3 (12.5)
爪囲炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	1 (4.2)

MedDRA 16.1

AE: adverse event, PT: Preferred term, MEDI9929: tezepelumab, SOC: System organ class

[a] Number (%) of subjects with AEs, sorted by SOC following by PT in decreasing order of frequency (sorted by total incidence across all treatment groups).

[b] A subject experiencing more than one AE within a SOC was counted once within that SOC. A subject experiencing more than one AE within a PT was counted once within that PT.

第 5 部 3.3.1 項、D5180C00003 試験の治験総括報告書 表 8 から改変

テゼペルマブ 35 mg、105 mg 及び 280 mg を単回皮下投与したとき、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン（仰臥位血圧及び脈拍数、体温又は呼吸数）、並びに心電図（心電図パラメータ及び総合評価）に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.2.8.6　結論

- 日本人健康男性被験者に、テゼペルマブ 35 mg、105 mg 及び 280 mg を単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。
- テゼペルマブ 35～280 mg を皮下投与したとき、血清中テゼペルマブ濃度は、投与量に比例して増加した。日本人被験者における皮下投与時のテゼペルマブの PK パラメータは、他の IgG 抗体と同様であった。過去のヒトを対象とした試験における非日本人と比較して、日本人被験者は体重が軽いため、投与量で標準化した C_{max} 及び AUC が 30～60%高かった。
- テゼペルマブを皮下投与した全ての被験者で、抗薬物抗体は検出されなかった。

2.7.6.2.9 D5180C00002 試験（参考資料）5.3.3.2.1

試験の標題：
青年期の軽症から中等症喘息患者を対象に、テゼペルマブの PK を評価する非盲検第 I 相試験

治験実施施設：
ポーランドの 2 施設

試験期間：	**開発のフェーズ**：
2015 年 9 月～2016 年 [redacted] 月	第 I 相

試験の目的：

主要目的：

本試験の主要目的は、青年期の軽症から中等症喘息患者を対象に、テゼペルマブ 140 mg を単回皮下投与したときの PK プロファイルを評価することとした。

副次的目的：

- テゼペルマブの安全性及び忍容性を評価すること
- テゼペルマブの免疫原性を評価すること

探索的目的：

本試験の探索的目的は、テゼペルマブの肺機能に対する効果を評価することとした。

試験方法：

本試験は、GINA ガイドラインのステップ 2～4 に該当する喘息長期管理薬の連日投与が必要な青年期（12～17 歳）の軽症から中等症喘息患者にテゼペルマブを単回投与したときの PK プロファイルを評価する非盲検第 I 相試験であった。

被験者数（計画時及び解析時）：

本試験では、20 例を組み入れる予定であった。21 例の患者から試験参加に関する同意を取得し、試験に組み入れた。試験に組み入れた 21 例全ての患者を対象に PK 及び安全性を評価した。

診断及び主要な組入れ基準：

GINA ガイドラインのステップ 2～4 に該当する喘息長期管理薬の連日投与が必要な青年期（12～17 歳）の喘息患者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬：テゼペルマブ（MEDI-9929）

用量・製剤：[redacted] mM [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]、及び [redacted]%（w/v）[redacted] [redacted] を含む。pH [redacted]。

投与方法：皮下投与

ロット番号：本試験では 1 ロットのテゼペルマブが使用された：[redacted]。

治療期間：単回投与

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：該当なし

評価基準：

薬物動態評価項目：

$AUC_{(0\text{-infinity})}$、$AUC_{(0\text{-infinity})}/D$、$AUC_{(0\text{-t})}$、$C_{max}$、$C_{max}/D$、$t_{max}$、$t_{½,\,z}$、CL/F、及び V_{ss}/F

安全性評価項目：

- 有害事象、重篤な有害事象、及びその他の注目すべき有害事象
- 有害事象及び重篤な有害事象の重症度
- 有害事象及び重篤な有害事象と治験薬との因果関係
- 身体所見、バイタルサイン、及び心電図
- 臨床検査値（血液学的検査値、血液生化学検査値、及び尿検査値）

免疫原性評価項目：

血清中テゼペルマブに対する ADA 陽性率

探索的評価項目：

気管支拡張薬投与前の FEV_1

統計手法：

カテゴリカルデータは、各カテゴリーに該当する患者数及び割合で要約した。連続データは記述統計量で要約した。記述統計量として、平均値、標準誤差又は SD、中央値、最小値、及び最大値を算出した。

主要評価項目：

本試験の主要目的は、青年期の軽症から中等症喘息患者を対象に、テゼペルマブ 140 mg を単回皮下投与したときの PK プロファイルを評価することとした。患者ごとの血清中テゼペルマブ濃度を一覧表にまとめた。採血時点ごとの血清中テゼペルマブ濃度は記述統計量で要約した。記述統計量として、患者数、幾何平均値、算術平均値、SD、変動係数、中央値、最小値、及び最大値を算出した。

PK のノンコンパートメントモデル解析を実施した。

ノンコンパートメントモデル解析で以下の PK パラメータを算出した。

$AUC_{(0\text{-infinity})}$、$AUC_{(0\text{-t})}$、$AUC_{(0\text{-infinity})}/D$、$C_{max}$、$C_{max}/D$、$t_{max}$、$t_{½,\,z}$、CL/F、及び V_{ss}/F

安全性評価項目：

有害事象（重篤な有害事象を含む）の発現割合、バイタルサインのベースラインからの変化、12 誘導心電図、及び臨床検査値（血液検査及び尿検査）を用いて、テゼペルマブの安全性を要約した。安全性評価項目に関しては、統計学的仮説検定は計画しなかった。

免疫原性評価項目：

PK 解析対象集団を対象に、血清中テゼペルマブに対する ADA 陽性率を算出した。

探索的評価項目：

テゼペルマブの肺機能に対する効果を以下のスパイロメトリーパラメータを用いて評価した。スパイロメトリーパラメータのベースライン値、ベースラインからの変化量、及びベースラインからの変化率について、記述統計量で要約した。

FEV_1、$\%FEV_1$、FVC、%FVC、及び FEV_1/FVC

試験結果及び結論：

被験者の内訳及び人口統計学的特性：

本試験は、GINA ガイドラインのステップ 2～4 に該当する喘息長期管理薬の連日投与が必要な青年期（12～17 歳）の軽症から中等症喘息患者にテゼペルマブ 140 mg を単回皮下投与したときの PK プロファイルを評価する非盲検第 I 相試験であった。本試験は、テゼペルマブを青年期の喘息患者に初めて投与した試験であった。ポーランドの 2 施設で 21 例の患者を組み入れ、全ての患者にテゼペルマブを投与し、PK 解析対象集団及び治験薬投与集団に採用した。全ての患者が本試験を完了した。

12～14 歳の投与群 1 に 11 例、15～17 歳の投与群 2 に 10 例が組み入れられ、両投与群の患者数が等しいことからも明らかなように、本試験では青年期の全年齢範囲を網羅し、青年期を代表するものであった。患者のベースライン時の体重、身長、及び BMI は、この対象集団を代表するものであった。いずれの患者も喘息は標準治療により適切に管理されており、ベースライン時の%FEV_1 は、比較的軽度の気道閉塞に該当する 99.30 ± 14.48%（平均値 ± SD、以下同様）であった。

薬物動態及び免疫原性：

青年期の喘息患者 21 名にテゼペルマブ 140 mg を単回皮下投与後の PK 解析により、テゼペルマブは緩やかに吸収されることが明らかとなった（t_{max} は 4～6 日、C_{max} の平均値は 24.0 ± 6.59 µg/mL）。CL/F の平均値は 0.159 ± 0.0443 L/日であった。また、$t_{½,z}$ の平均値は 25.3 ± 4.70 日であり、これまでに成人患者で得られている値と類似していた。

21 例中 1 例（約 5%）では、ベースライン時及びテゼペルマブ投与後の最終評価時において ADA が検出されたものの、中和抗体は検出されなかった。当該患者における PK は他の患者と同様であり、ADA の PK に及ぼす影響は認められなかった。

安全性：

本試験の安全性データより、テゼペルマブの許容可能な安全性プロファイルが確認され、青年期の喘息患者を対象とした更なる臨床開発の進展が支持された。全ての有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度の有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、及び死亡は認められなかった。複数の患者に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（投与群 1：2 例［18.2%］、投与群 2：1 例［10.0%］）及び気管支炎（投与群 2：2 例［18.2%］）であり、その他の有害事象はいずれも 1 例に発現した。治験薬との関連性ありと判断された有害事象として、軽度の発熱が 1 例に発現したものの、発現後 1 日以内に消失した。

臨床検査値（血液学的検査値、血液生化学検査値、及び尿検査値）に臨床的に意義のある変動は認められず、バイタルサイン及び心電図にも臨床的に意義のある変動は認められなかった。

探索的評価：

本試験では、青年期の喘息患者において投与 29 日目から 85 日目にかけて FEV_1 及び FVC の平均値がわずかに上昇した。投与 29 日目におけるベースラインからの平均変化量は、FEV_1 及び FVC がそれぞれ 0.092 ± 0.322 L 及び 0.101 ± 0.332 L であり、変化率はそれぞれ 3.343 ± 9.992%及び 3.244 ± 8.694%の上昇であった。FEV_1 及び FVC の平均値の上昇は投与 85 日目まで持続した。ただし、その他のスパイロメトリーパラメータに変化は認められなかった。臨床的に意義のある FEV_1 の変化量は 10%以上とされている。本試験では、テゼペルマブの単回投与であったため、FEV_1 の変化量は当該基準に到達せず、ベースラインから肺機能の顕著な改善は認められなかった。

結論：

- 青年期の喘息患者にテゼペルマブを投与したときの PK は、これまでに成人患者で得られている PK と同様であった。
- $t_{½,z}$ の平均値は 25.3 日、t_{max} の中央値は 5.95 日、C_{max} の平均値は 24.0 µg/mL、及び CL/F の平均値は 0.159 L/日であった。

- 1 例では、ベースライン時及びテゼペルマブ投与後に ADA が検出されたものの、中和抗体は検出されなかった。
- 本試験の安全性データより、テゼペルマブの許容可能な安全性プロファイルが確認され、青年期の喘息患者を対象とした更なる臨床開発の進展が支持された。

2.7.6.2.10 20101183 試験（参考資料）5.3.4.2.2

試験の標題：軽症アトピー型喘息患者を対象に、テゼペルマブの安全性、忍容性、PK、及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復投与試験

治験実施施設：カナダの 5 施設で実施された。

試験期間：2011 年 [redacted] 月～2013 年 4 月

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

本試験の主要目的は、軽症アトピー型喘息患者にテゼペルマブを反復投与したときのアレルゲン吸入後の LAR を評価することとした。

本試験の副次的目的は、軽症アトピー型喘息患者にテゼペルマブを反復投与したときの安全性、忍容性、及び免疫原性を評価すること、軽症アトピー型喘息患者にテゼペルマブを反復投与したときのアレルゲン吸入後の EAR を評価すること、及び軽症アトピー型喘息患者にテゼペルマブを反復投与したときの PK プロファイルを算出することとした。

試験方法：

本試験は、軽症アトピー型喘息患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、反復投与試験であり、テゼペルマブ 700 mg 又はプラセボへ 1:1 の無作為割付けを行い、28 日間隔で 3 回 IV 投与した。試験期間中、各患者は治験実施計画書で規定された時点において、メタコリンの噴霧及びアレルゲンの吸入を受けた。スクリーニング、組入れ、及び試験はアレルギーシーズン以外で実施することとしたものの、スクリーニング及び組入れはアレルギーシーズン中にも実施した。アレルギーシーズン中にスクリーニングした患者のうち、季節性アレルギーを有する患者は試験から除外した。

予定被験者数：30 例

診断及び主要な組入れ基準：

一般的なエアロアレルゲンに対する皮膚プリックテストが陽性で、喘息症状を惹起するアレルゲン（ハウスダストダニは除く）に曝露されていない、年齢 18～60 歳の安定期軽症アトピー型喘息の男女非喫煙患者。短時間作用型 β2 刺激薬の吸入（週 2 回未満）のみで治療されている患者。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬は、無菌のガラスバイアルに 70 mg/mL テゼペルマブ、[redacted] mM [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted] を 1 mL 含む、[redacted]液剤（pH [redacted]）で、[redacted]にテゼペルマブ 700 mg を IV 投与した。

ロット番号は、[redacted] である。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

プラセボは被験薬と同一の処方で、テゼペルマブを含まない凍結液剤である。

ロット番号は、[redacted] である。

投与期間：84 日間（28 日間隔で 3 回投与）

評価基準：

主要評価項目：

主要評価項目は、アレルゲン吸入 3～7 時間後の FEV_1 減少率 AUC 及びアレルゲン吸入 3～7 時間後の FEV_1 最大減少率とした。

副次的評価項目：

副次的評価項目は、有害事象、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、又は心電図、テゼペルマブに対する ADA、アレルゲン吸入 0～2 時間後の FEV_1 減少率 AUC 及び FEV_1 最大減少率、アレルゲン吸入 0～2 時間後及び 3～7 時間後の FEV_1AUC 及び FEV_1 最小値、及び軽症アトピー型喘息患者にテゼペルマブを反復 IV 投与したときの PK パラメータ（AUC_{tau}、C_{min}、C_{max}、及び t_{max}）とした。

統計手法：

人口統計学、ベースライン特性、安全性、PK、薬力学、及びバイオマーカーデータより選択したデータについて、記述統計量を算出した。連続データでは、記述統計量として、平均値、中央値、SD、及び範囲を算出した。カテゴリカルデータは、頻度及び割合で要約した。アレルゲン吸入データは図を用いて示した。EAR 及び LAR は ANCOVA を用いて、テゼペルマブ群及びプラセボ群を比較した。有害事象は MedDRA の器官別大分類別及び基本語別に発現患者数及び発現割合を示し、更に治験薬との因果関係別に示した。重篤な有害事象、臨床的に意義のある臨床検査値、心電図、及びバイタルサインの変動を集計した。

試験成績：

被験者の内訳：

本試験では、16 例をテゼペルマブ群、15 例をプラセボ群に割り付け、31 例全ての患者に治験薬を投与した。31 例中 27 例（87%）の患者が試験を完了し、各群 2 例の 4 例（13%）が試験を中止した。

人口統計学的特性：

性別：女性 21 例（68%）、男性 10 例（32%）

年齢：平均値 ± SD：31.1 ± 10.9 歳（範囲：18～54 歳）

人種：白人 27 例（87%）、アジア人 3 例（10%）、その他 1 例（3%）

アレルゲン吸入誘発試験：

遅発型及び即時型喘息反応－FEV_1 減少率 AUC 及び FEV_1 最大減少率：

テゼペルマブ投与により、投与 42 日目及び 84 日目の LAR（アレルゲン吸入 3～7 時間後）及び EAR（アレルゲン吸入 0～2 時間後）が抑制された。テゼペルマブ群及びプラセボ群それぞれの投与前の値で調整した ANCOVA モデルで評価したところ、テゼペルマブ群でプラセボ群と比較して、治験薬投与 42 日目及び 84 日目におけるアレルゲン吸入 0～2 時間後及びアレルゲン吸入 3～7 時間後の時間で調整した FEV_1 減少率 AUC 及び FEV_1 最大減少率がいずれも低値であった。

遅発型及び即時型喘息反応－FEV_1AUC 及び FEV_1 最小値：

テゼペルマブ投与により、投与 42 日目及び 84 日目の LAR（アレルゲン吸入 3～7 時間後）及び EAR（アレルゲン吸入 0～2 時間後）が抑制された。テゼペルマブ群及びプラセボ群それぞれのベースラインの値で調整した ANCOVA モデルで評価したところ、テゼペルマブ群でプラセボ群と比較して、治験薬投与 42 日目及び 84 日目におけるアレルゲン吸入 0～2 時間後及びアレルゲン吸入 3～7 時間後の時間で調整した FEV_1AUC 及び FEV_1 最小値がいずれも高値であった。

薬物動態：

テゼペルマブ 700 mg を IV 投与したとき、初回投与後及び 3 回目投与後における t_{max} の中央値はそれぞれ 2.1 時間及び 2.0 時間、C_{max} はそれぞれ 262 ± 73 µg/mL（平均値 ± SD、以下同様）及び 325 ± 81 µg/mL、AUC_{tau} はそれぞれ 2,730 ± 700 day·µg/mL 及び 4,420 ± 1,250 day·µg/mL であった。また、3 回目投与後の消失半減期の推定平均値は 28.0 日であり、C_{max} 及び AUC_{tau} から算出した累積係数はそれぞれ 1.31 及び 1.64 であった。

免疫原性：

治験薬が投与された 31 例を対象にテゼペルマブに対する ADA の存在及び／又は発現について検査したところ、プラセボ群の 1 例（3%）でベースライン後に ADA 陽性を示したものの、一過性であり、中和活性は認められなかった。これは、当該患者にテゼペルマブに結合する交差反応性の血清因子が存在していたためと考えられる。

安全性：

本試験では、死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。テゼペルマブ群の 16 例中 15 例（93.8%）及びプラセボ群の 15 例中 12 例（80.0%）に有害事象が認められた。3 例以上の患者に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（テゼペルマブ群 4 例［25.0%］ 及びプラセボ群 4 例［26.7%］）、口腔咽頭痛（テゼペルマブ群 3 例［18.8%］及びプラセボ群 1 例［6.7%］）、及び頭痛（テゼペルマブ群 2 例［12.5%］及びプラセボ群 3 例［20.0%］）であった。また、Grade 3（重度）に靭帯断裂（プラセボ群 1 例）が認められた以外は、いずれも Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。

テゼペルマブ群の 16 例中 4 例（25.0%）及びプラセボ群の 15 例中 3 例（20.0%）に治験薬との関連性ありと判断された有害事象が認められた。テゼペルマブ群又はプラセボ群で複数の患者に認められた治験薬との関連性ありと判断された有害事象は認められなかった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、いずれも Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。

テゼペルマブ群の 1 例では、テゼペルマブ 700 mg の初回 IV 投与後に、有害事象として喘息（喘息の悪化）が発現したため、治験薬投与を中止した。当該有害事象は、治験薬との関連性なしと判断された。

臨床検査値にテゼペルマブの影響を示唆する傾向は認められなかった。

テゼペルマブが投与された患者に、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

結論：

FEV_1 減少率 AUC 及び FEV_1 最大減少率の結果から、テゼペルマブが投与された患者ではアレルゲン吸入に対する LAR 及び EAR の抑制が認められた。軽症アトピー型喘息患者にテゼペルマブ 700 mg を反復 IV 投与したときの安全性プロファイルは許容可能であることが確認された。テゼペルマブに対する中和抗体陽性の患者は認められなかった。

2.7.6.2.11 20080390 試験（参考資料）5.3.3.1.2

試験の標題：健康被験者を対象に、テゼペルマブの安全性、忍容性、及び PK を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、反復投与試験

治験実施施設：米国の 1 施設

試験期間：2009 年 9 月～2011 年 1 月

開発のフェーズ：第 I 相

緒言及び目的：

TSLP は、炎症誘発性刺激に反応して産生される上皮細胞由来サイトカインであり、主に樹状細胞及び肥満細胞の活性化を介して複数のアレルギー性の炎症反応を誘発する。ヒト TSLP の発現は喘息患者の気道で亢進しており、喘息の重症度と相関すると報告されている。また、最近の報告では、ヒト TSLP 遺伝子座の一塩基多型は、喘息、アトピー型喘息、及び気道過敏性からの保護に関連するとされており、TSLP 遺伝子の発現の差次的調節が喘息に対する感受性に影響を与える可能性があることを示唆している。テゼペルマブはヒト型 IgG2λのモノクローナル抗体であり、ヒト及びカニクイザルの TSLP に高い親和性で結合し、TSLPR の複合体を介したシグナル伝達を阻害する。カニクイザルを用いた非臨床試験の結果、テゼペルマブは 300 mg/kg までの IV 投与で忍容性が確認され、また、テゼペルマブを最初にヒトへ投与した 20070620 試験では、健康被験者及び AD 患者を対象とし、420 mg までの単回皮下投与及び 700 mg までの単回 IV 投与の忍容性が確認された。本 20080390 試験はテゼペルマブを初めて反復投与する試験であり、20070620 試験の PK モデルからの推定に基づき、投与量を選択した。

本試験の主要目的は、健康被験者にテゼペルマブを反復投与したときの安全性、忍容性、及び免疫原性を評価することとした。

本試験の副次的目的は、健康被験者にテゼペルマブを反復投与したときの PK プロファイルを算出することとした。

本試験の探索的目的は、（1）健康被験者にテゼペルマブを反復投与したときのリンパ球数の変動を検討すること、（2）血液検体の生化学的解析を用いて潜在的な血中バイオマーカーを検討すること、（3）テゼペルマブに反応した被験者における炎症遺伝子及び標的遺伝子の遺伝的変異の影響を検討することとした（オプション評価項目）。

試験方法：

本試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、反復投与試験であった。5 用量の皮下投与群（用量群 1：35 mg Q28D、用量群 2：105 mg Q28D、用量群 3：210 mg Q28D、用量群 4：210 mg Q14D、用量群 5：210 mg Q7D）及び 1 用量の IV 投与群（用量群 6：700 mg Q28D）を設定し、各用量群の健康被験者 8 例に対し、テゼペルマブ又はプラセボを 3:1 に無作為に割り付けて投与した。治験薬を確実に投与するため、被験者は治験薬投与開始前日（投与 -1 日目）から投与 1 日目（投与 1 日目）にかけて及び他の処置日に実施医療機関に入院した。なお、治験実施計画書の変更（Protocol Amendment 1）により、皮下投与の高用量群 4 及び 5 では、治験薬の初回投与は入院で実施したが、2 回目以降は外来で投与した。用量群 4 及び 5 では治験薬の投与頻度が高く、更に低用量群で安全性が確認されていたため、上記の変更を行った。Dose Level Review Team により安全性及び忍容性が確認されたのち、治験薬の用量を漸増することとした。各被験者を治験薬投与開始後 169 日目まで観察した。

予定被験者数：約 48 例

組入れ被験者数：49 例（テゼペルマブ群 37 例、プラセボ群 12 例）

診断及び主要な組入れ基準：年齢 18～45 歳で、BMI 18～32 kg/m^2 の健康男性及び不妊手術後又は閉経後の女性

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

テゼペルマブは、5 mL の単回使用バイアルに 70 mg/mL テゼペルマブ、[redacted] mM [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]、及び [redacted]%（w/v）[redacted] を含む、1 mL の[redacted]の液剤（pH [redacted]）である。被験者に対し、テゼペルマブ 35、105、又は 210 mg を Q28D で 3 回皮下投与、210 mg を Q14D で 6 回皮下投与、210 mg を Q7D で 12 回皮下投与、又は 700 mg を Q28D で 3 回 IV 投与した。ロット番号は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted] であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

プラセボは、5 mL のバイアルに [redacted] mM [redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted]、[redacted]%（w/v）[redacted] を含む、1 mL の液剤（pH [redacted]）である。プラセボは被験薬と外見上同一であるが、テゼペルマブを含まない。プラセボは反復 IV 又は反復皮下投与された。ロット番号は、[redacted] 及び [redacted] であった。

投与期間：用量群 1、2、3、及び 6 では 57 日間、用量群 4 では 71 日間、用量群 5 では 78 日間

評価基準：

主要評価項目：有害事象、バイタルサイン、身体所見、臨床検査値、心電図、及びテゼペルマブに対する ADA

副次的評価項目：PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{tau}、及び累積係数）

探索的評価項目：CD3+、CD4+、CD8+、及び CD19+リンパ球数、及び潜在的バイオマーカー

統計手法：

連続データでは、記述統計量として、平均値、中央値、SD、及び範囲を算出した。カテゴリカルデータは、頻度及び割合で要約した。プラセボ群のデータとして、皮下投与群及び IV 投与群でプラセボが投与された被験者のデータを併合した。被験者ごと及び検査日ごとにデータ一覧を作成した。また、要約統計量は、投与量ごと及び投与経路ごとに示した。

試験成績：

被験者の内訳：

本試験では、皮下投与の用量群 5 において、管理上の理由により早期に中止した被験者の代わりに 1 例を組み入れたため、49 例が組み入れられた。テゼペルマブ群 26 例（70%）及びプラセボ群 8 例（67%）の 34 例（69%）が試験を完了した。本試験では 49 例中 15 例（31%）が試験を中止し、テゼペルマブ群（30%）及びプラセボ群（33%）の試験を中止した割合は同程度であった。比較的よくみられた試験中止理由は、同意撤回（テゼペルマブ群 11%及びプラセボ群 17%）及び追跡不能（テゼペルマブ群 11%及びプラセボ群 8%）であった。

人口統計学的特性：

性別：女性 7 例（14%）、男性 42 例（86%）

年齢：平均値± SD：テゼペルマブ群 32.2 ± 6.8 歳、プラセボ群 34.1 ± 5.2 歳

人種：ヒスパニック 29 例（59%）、白人 17 例（35%）、黒人 3 例（6%）

有効性：

本試験では、有効性は検討しなかった。

薬力学：

テゼペルマブは CD3+、CD4+、CD8+、及び CD19+リンパ球分画に影響を及ぼさなかった。

薬物動態：

健康被験者 37 例よりテゼペルマブ反復 IV 及び皮下投与後の PK データを得た。テゼペルマブの PK は線形であり、テゼペルマブ 700 mg IV 及び 35～210 mg 皮下投与後の PK データは単回投与後のデータとよく一致していた。反復投与後の消失推移に明らかな時間依存的変化は認められなかった。AUC_{tau} より算出した累積係数は、Q28D 投与群で 1.36～1.72 であった。C_{max} より算出した累積係数は、210 mg Q28D、Q14D、及び Q7D 皮下投与群でそれぞれ 1.58、2.68、及び 6.50 であった。これらの累積係数は用法、IgG モノクローナル抗体の薬物動態が線形であること、及び消失半減期（21 日）から一貫していた。

免疫原性：

テゼペルマブ反復投与後にテゼペルマブに対する ADA が検出された被験者は認められなかった。

安全性：

有害事象は、テゼペルマブ群の 37 例中 24 例（65%）及びプラセボ群の 12 例中 10 例（83%）に認められた。有害事象により死亡及び試験を中止した被験者は認められなかった。重篤な有害事象として、テゼペルマブ 35 mg Q28D 皮下投与群の 1 例に C 型肝炎が発現し、試験終了までに回復しなかったが、治験責任医師により治験薬との関連性なしと判断された。当該被験者では、C 型肝炎の病因は特定されず、病歴としてアルコール及び他の薬剤の中毒があり、監禁もされていた。

テゼペルマブ群及びプラセボ群で有害事象の発現割合は同程度であった。比較的よくみられた有害事象は、頭痛（テゼペルマブ群 8 例［22%］及びプラセボ群 2 例［17%］）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（テゼペルマブ群 3 例［8%］及びプラセボ群 2 例［17%］）、ウイルス感染（テゼペルマブ群 3 例［8%］及びプラセボ群 2 例［17%］）、注射部位疼痛（テゼペルマブ群 3 例［8%］及びプラセボ群 0 例）、並びにそう痒症（テゼペルマブ群 3 例［8%］及びプラセボ群 0 例）であった。テゼペルマブ皮下投与群では、用量の増加に伴って投与部位の状態に関連する有害事象の増加が示唆された。

重症度が Grade 3 以上の有害事象がテゼペルマブ群の 5 例（14%）及びプラセボ群の 2 例（17%）に認められた。テゼペルマブ群では、Grade 4 の有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）が 1 例（3%）に認められ、Grade 3 の有害事象が 4 例に認められた。Grade 3 の有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（テゼペルマブ群 2 例［5%］及びプラセボ群 2 例［17%］）、C 型肝炎（テゼペルマブ 35 mg Q28D 皮下投与群の 1 例）、及び低ナトリウム血症（テゼペルマブ 210 mg Q14D 皮下投与群の 1 例）であった。テゼペルマブ群で重症度が Grade 3 以上の有害事象が認められた 5 例中 4 例は高用量群（210 mg Q14D 皮下投与、210 mg Q7D 皮下投与、及び 700 mg Q28D IV）であった。また、重症度が Grade 3 以上の有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬との関連性なしと判断された。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、テゼペルマブ群の 7 例（19%）及びプラセボ群の 2 例（17%）に認められた。

重症度が Grade 4 の有害事象は、無症状の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（テゼペルマブ 210 mg Q7D 皮下投与群の 1 例）を認めたが、治験責任医師により治験薬との関連性なしと判断された。当該被験者から、来院の 5 日前に新規の激しい運動を開始したことが報告された。1 週間後に追加検査を実施したところ、CPK は低下したものの、高値が継続していた。当該被験者は、治験実施計画書違反のため試験を中止し、治験責任医師により自身のかかりつけ医による経過観察が勧告された。なお、プラセボ群でも Grade 4 の CPK の上昇が認められたが、有害事象とはされなかった。

Grade 3 以上の臨床検査値異常がテゼペルマブ群の 6 例（16%）及びプラセボ群の 3 例（25%）に認められたが、テゼペルマブ群の異常は概して一過性であり、いずれも臨床的に意義のある変動ではなかった。また、バイタルサイン及び心電図にテゼペルマブ投与に関連した変動は認められなかった。

結論：

健康被験者に、テゼペルマブ 35、105、又は 210 mg を Q28D で 3 回皮下投与、210 mg を Q14D で 6 回皮下投与、210 mg を Q7D で 12 回皮下投与、又は 700 mg を Q28D で 3 回 IV 投与したときの安全性プロファイルは許容可能であることが確認された。テゼペルマブ反復投与後にテゼペルマブに対する ADA が検出された被験者は認められなかった。テゼペルマブ反復投与後の PK は線形であり、PK データは単回投与後のデータとよく一致していた。テゼペルマブは CD3+、CD4+、CD8+、及び CD19+リンパ球分画に影響を及ぼさなかった。

2.7.6.2.12 20070620 試験（参考資料）5.3.3.1.1

試験の標題：健康被験者及び中等症から重症 AD 患者を対象に、テゼペルマブの安全性、忍容性、PK、及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験

治験実施施設：米国の 7 施設で実施された。

試験期間：2008 年 9 月～2011 年 1 月

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

本試験の主要目的は、健康被験者及び中等症から重症 AD 患者にテゼペルマブを単回皮下又は IV 投与したときの安全性、忍容性、及び免疫原性を評価することとした。

本試験の副次的目的は、健康被験者にテゼペルマブを単回皮下又は IV 投与したとき及び中等症から重症 AD 患者にテゼペルマブを単回 IV 投与したときの PK プロファイルを算出すること、中等症から重症 AD 患者にテゼペルマブ又はプラセボを単回投与したときの、投与 15、29、43、57、85、及び 113 日目の EASI スコア及び IGA スコアのベースライン（投与 -1 日目）からの変化を検討することとした。

試験方法：

本試験は最初にヒトへ投与した試験であり、健康被験者（Part A）及び中等症から重症 AD 患者（Part B）を対象に、テゼペルマブを投与したときの安全性、忍容性、PK、薬力学、及び免疫原性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験であった。Part A の用量群 1 では、最初の 2 例を無作為に 1:1 に割り付け、その後無作為に 5:1 に割り付け、それぞれテゼペルマブ又はプラセボを投与した。Part A の用量群 2～8 では、無作為に 6:2 に割り付け、それぞれテゼペルマブ又はプラセボを投与した。Part B の用量群 9 では、最初の 2 例を無作為に 1:1 に割り付け、その後無作為に 8:2 に割り付け、それぞれテゼペルマブ又はプラセボを投与した。Part A では、以前の用量群から投与 15 日目までの盲検下における安全性データに基づいて増量を判断した。また、用量群 1～4 の投与前から投与 71 日目まで及び用量群 6 及び 7 の投与前から投与 15 日目までの PK データを評価した後に、用量群 8 の治験薬投与を開始した。Part B では、用量群 10 の治験薬投与を開始する前に、用量群 9 の投与前から投与 29 日目までの安全性及び有効性（EASI スコア及び IGA スコア）データを盲検下で評価した（本試験では用量群 10 の投与は実施しなかった）。治験実施計画書で規定したスケジュールに従って、臨床評価、安全性評価を実施し、並びに臨床検査、PK、及び薬力学評価のための採血を行った。

予定被験者数：約 88 例（Part A 64 例、Part B 24 例）

組入れ被験者数：78 例（Part A 64 例、Part B 14 例）

診断及び主要な組入れ基準：

Part A は、年齢 18～45 歳で、BMI 18～32 kg/m^2 の健康男性及び不妊手術後又は閉経後の健康女性。Part B は、スクリーニング時及びベースライン時に皮疹が体表面積の 10%以上にみられ、EASI スコアが 15 以上である中等症から重症、かつ年齢 18～60 歳で、BMI 18～35 kg/m^2 の男性 AD 患者及び不妊手術後又は閉経後の女性 AD 患者。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

用量群 1～8（Part A）では、健康被験者にテゼペルマブ 2.1、7、21、70、210、又は 420 mg を単回皮下投与、又は 210 又は 700 mg を単回 IV 投与した。用量群 9（Part B）では、AD 患者にテゼペルマブ 700 mg を単回 IV 投与した。被験薬は、5 mL の単回使用バイアルにテゼペルマブ 70 mg/mL を 1 mL 含む、無色～微黄色の澄明の液剤である。ロット番号は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted] であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

プラセボは単回 IV 又は皮下投与した。プラセボは被験薬と外見上同一であるが、テゼペルマブを含まない液剤である。ロット番号は、[redacted] 及び [redacted] であった。

投与期間：単回投与

評価基準：

主要評価項目：

有害事象発現割合、臨床的に意義のあるバイタルサイン、身体所見、臨床検査値、心電図の変動、及びテゼペルマブに対する ADA の発現

副次的評価項目：

健康被験者及び中等症から重症 AD 患者にテゼペルマブを単回皮下又は IV 投与したときの PK パラメータ（CL、V_{ss}、 C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-infinity}}$、及び $t_{½}$）。中等症から重症 AD 患者に対する追加の副次的評価項目として、（1）投与 15、29、43、57、85、及び 113 日目において、ベースライン（投与 -1 日目）からの EASI 50 及び EASI 75 を達成した患者の割合、（2）投与 15、29、43、57、85、及び 113 日目におけるベースライン（投与 -1 日目）からの EASI スコア及び IGA スコアの変化。

統計手法：

用量群ごとに、人口統計学、ベースライン特性、安全性、及び PK より選択したデータについて、記述統計量を算出した。また、選択したデータを一覧で示した。データレビュー後に、全ての用量群でプラセボが投与された被験者のデータを Part A 及び Part B 別に併合し、投与経路ごとに安全性及び有効性を評価した。テゼペルマブが投与された被験者を対象に、ノンコンパートメントモデルを用いて PK パラメータを算出した。被験者ごとの血清中テゼペルマブ濃度の推移図及び用量群ごとの血清中テゼペルマブ濃度の平均値の推移図を作成した。Part B では、用量群ごとに EASI 50 及び EASI 75 を達成した患者数及び患者の割合を要約した。テゼペルマブ群及びプラセボ群ごとに EASI スコアのベースライン（投与 -1 日目）からの平均変化率を要約した。投与 113 日目までの EASI スコアを要約した。

試験成績：

被験者の内訳：

Part A（用量群 1～8）では、無作為割付け（各用量群 8 例）された健康被験者 64 例（テゼペルマブ群 48 例及びプラセボ群 16 例）全てに治験薬を単回投与した（安全性解析対象集団）。そのうち 63 例（98.4%）（テゼペルマブ群 48 例及びプラセボ群 15 例）の健康被験者が試験を完了し、1 例（プラセボ IV 投与）が投与 6 日目に追跡不能により中止した。Part B（用量群 9）では、無作為割付けされた AD 患者 14 例（テゼペルマブ群 10 例及びプラセボ群 4 例）のうち、12 例（86%）（テゼペルマブ群 9 例及びプラセボ群 3 例）の患者に治験薬を単回投与し（安全性解析対象集団）、試験を完了した。なお、治験薬投与を受けなかった 2 例の内訳は、不適格例 1 例（プラセボ IV 投与）及び同意の撤回 1 例（テゼペルマブ 700 mg IV 投与）であった。

人口統計学的特性：

性別：Part A では男性 50 例（78.1%）及び女性 14 例（21.9%）、Part B では男性 10 例（83.0%）及び女性 2 例（17.0%）

年齢：平均値 ± SD：Part A ではテゼペルマブ群 32.4 ± 5.2 歳及びプラセボ群 32.3 ± 7.6 歳、Part B ではテゼペルマブ群 48.1 ± 11.3 歳及びプラセボ群 45.3 ± 5.5 歳

人種：Part A ではテゼペルマブ群で 48 例中 26 例（54%）、プラセボ群で 16 例中 11 例（69%）がヒスパニック又はラテン系、Part B ではテゼペルマブ群で 9 例中 8 例（89%）、プラセボ群で 3 例中 2 例（67%）が白人

有効性：

Part B に組み入れられた中等症から重症 AD 患者を対象に、有効性の副次的評価項目についてのみ評価した。

Eczema Area and Severity Index **スコア**：

テゼペルマブ 700 mg IV 投与群では、テゼペルマブ投与後、9 例中 5 例（56%）が EASI 50 を達成し、9 例中 2 例（22%）が EASI 75 を達成した。また、1 例では、投与後の各測定時点において EASI スコアの改善が認められ、試験終了時に EASI 90 を達成した。プラセボ群では、プラセボ投与後、3 例中 1 例（33%）が EASI 50 を達成した。EASI スコアのベースラインからの変化率（平均値 ± SD、以下同様）は、テゼペルマブ 700 mg IV 投与群で- 12.47 ± 43.32～- 31.70 ± 42.14%、プラセボ群で 15.10 ± 55.84～-32.41 ± 31.81%であった。

Investigator's Global Assessment **スコア**：

試験終了時における IGA スコアのベースラインからの変化はテゼペルマブ 700 mg IV 投与群で- 0.44 ± 0.73、プラセボ群で- 0.33 ± 1.15 であった。

薬物動態：

Part A では、健康被験者にテゼペルマブを投与したときの血清中テゼペルマブ濃度は線形性を示した。テゼペルマブを単回皮下投与したときの t_{max} は 81～237 時間であり、210 mg 皮下投与後と 210 mg IV 投与後の $AUC_{0\text{-}infinity}$ の平均値を比較して得られたバイオアベイラビリティは 81%であった。また、テゼペルマブ皮下投与群及び IV 投与群のすべての用量群における $t_{½,z}$ の平均値は 19.9～25.7 日であった。Part B で AD 患者にテゼペルマブを投与したときの PK は、健康被験者に投与したときと大きな差は認められなかった。健康被験者及び AD 患者にテゼペルマブを 700 mg IV 投与したときの C_{max} の平均値はそれぞれ 219 ± 38.3 µg/mL 及び 253 ± 57.2 µg/mL、$AUC_{(0\text{-}t)}$の平均値はそれぞれ 3,440 ± 253 day·µg/mL 及び 3,660 ± 990 day·µg/mL であった。

安全性：

Part A では、健康被験者にテゼペルマブ 420 mg まで皮下投与及び 700 mg まで IV 投与したときの安全性プロファイルは許容可能であることが確認された。死亡、重篤な有害事象、及び治験中止に至った有害事象は発現せず、テゼペルマブの用量増加に伴う有害事象の発現割合の上昇は認められなかった。全てのテゼペルマブ皮下投与群で有害事象が認められ、発現例数は 21 mg 皮下投与群の 6 例中 1 例（17%）から 70 mg 皮下投与群の 6 例全例（100%）の間であった。高用量の 420 mg 皮下投与群では 6 例中 3 例（50%）、プラセボ皮下投与群では 12 例中 8 例（67%）に有害事象が認められた。テゼペルマブ IV 投与群の有害事象発現状況はテゼペルマブ皮下投与群と同様であり、210 mg IV 投与群では 6 例中 4 例（67%）、700 mg IV 投与群では 6 例中 5 例（83%）に有害事象が認められ、プラセボ IV 投与群では 4 例中 3 例（75%）に有害事象が認められた。全ての有害事象の重症度は Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。事象別では、上気道感染が 70 mg 皮下投与群 3 例及びプラセボ皮下投与群 4 例、頭痛が 70 mg 皮下投与群 3 例、及び疲労がプラセボ皮下投与群 3 例に認められたものの、その他の認められた事象はいずれも 2 例以下であった。また、テゼペルマブ皮下投与群 4 例（11.1%）（2.1 mg 皮下投与群 1 例［17%］、210 mg 皮下投与群 2 例［33%］、及び 420 mg 皮下投与群 1 例［17%］）及びプラセボ皮下投与群 4 例（33%）に治験薬との関連性ありと判断された有害事象が認められた。

テゼペルマブ IV 投与群では、210 mg IV 投与群 2 例（33%）に治験薬との関連性ありと判断された有害事象が認められた。高用量の 700 mg IV 投与群では治験薬との関連性ありと判断された有害事象は認められなかったが、プラセボ IV 投与群では 1 例（25%）に認められた。事象別では、テゼペルマブ IV 投与群及びプラセボ IV 投与群に、複数の被験者に認められた治験薬との関連性ありと判断された有害事象は認められなかった（プラセボ皮下投与群では、3 例に治験薬との関連性ありと判断された有害事象［疲労］が発現）。

Part B で AD 患者にテゼペルマブ 700 mg IV 投与したときの安全性プロファイルは、健康被験者に投与したときと概して同様であった。死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。プラセボ IV 群の 1 例に重篤な有害事象が 2 件（感染及び処置による疼痛が各 1 件）認められたが、いずれの事象も治験薬との関連性なしと判断された。このうち感染は、開鍵前には治験責任医師により治験薬との関連性ありと判断されていた。

Part A 及び B のいずれにおいても、身体所見、臨床検査値、及び心電図に顕著な変化は認められなかった。また、バイタルサインにも顕著な変化は認められなかったものの、4 例（Part A：テゼペルマブ 210 mg 皮下投与群 1 例及びプラセボ IV 投与群 1 例、Part B：テゼペルマブ 700 mg IV 投与群 2 例）に有害事象として発熱が認められた。これらいずれの発熱も一過性であり、重症度は軽度（Grade 1）で、治験責任医師により治験薬との関連性なしと判断された。これらの発熱は、Part A のテゼペルマブ 210 mg 皮下投与群の被験者では投与 5 日目、プラセボ IV 投与群の被験者では投与 6 及び 9 日目に発現し、Part B のテゼペルマブ 700 mg IV 投与群の被験者 2 例では、それぞれ投与 95 日目及び投与 18 日目に発現した。テゼペルマブ又はプラセボ投与後の発熱の発現日が大きくばらついていることから、本試験における発熱の発現と治験薬投与に関連はないと考えられた。

免疫原性：

Part A 及び B のいずれにおいても、テゼペルマブが投与された被験者にテゼペルマブに対する ADA は検出されなかった。

結論：

健康被験者及び AD 患者にテゼペルマブを 2.1～420 mg 皮下投与及び 210～700 mg IV 投与したときの安全性プロファイルは許容可能であることが確認された。Part A では、健康被験者にテゼペルマブを投与したときの血清中テゼペルマブ濃度は線形性を示した。Part B で AD 患者にテゼペルマブを投与したときの PK は、健康被験者に同じ用量を同じ経路（700 mg IV 投与）で投与したときの PK と同様であった。本試験は少数の被験者を対象に実施したため、AD 患者に対する臨床的有効性を検証するための検出力を有していなかった。EASI スコア及び IGA スコアによるテゼペルマブの一貫した臨床的有効性は認められなかった。