第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.7　同種同効品一覧表
テゼスパイア®皮下注 210mg シリンジ、同皮下注 210mg ペン

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

目次

標題ページ 1
目次 2
1.7.1　同種同効品一覧表 3

表目次

表 1　同種同効品一覧 4

1.7.1　同種同効品一覧表

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

表 1　　同種同効品一覧

販売名	テゼスパイア皮下注 210mg シリンジ テゼスパイア皮下注 210mg ペン	デュピクセント皮下注 300mg ペン デュピクセント皮下注 300mg シリンジ デュピクセント皮下注 200mg シリンジ	ヌーカラ皮下注 100mg ペン ヌーカラ皮下注 100mg シリンジ 小児用ヌーカラ皮下注 40mg シリンジ
一般名	テゼペルマブ（遺伝子組換え）	デュピルマブ（遺伝子組換え）	メポリズマブ（遺伝子組換え）
会社名	アストラゼネカ株式会社	サノフィ株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
効能又は効果	○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る） ○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）	300mg ペン、300mg シリンジ 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患 ○アトピー性皮膚炎 ○結節性痒疹 ○特発性の慢性蕁麻疹 ○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る） ○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る） 200mg シリンジ 既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患 ○アトピー性皮膚炎 ○特発性の慢性蕁麻疹	100mg ペン、100mg シリンジ ○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る） ○既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 ○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る） 小児用 40mg シリンジ ○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
添付文書改訂日	2025 年 2 月（承認申請時）	2024 年 9 月（第 9 版）	2024 年 10 月（第 7 版）

**2024年９月改訂（第９版）
*2024年２月改訂（第８版、効能変更）

日本標準商品分類番号
87449

貯　　法：凍結を避け、２～８℃にて保存
有効期間：36箇月

	300mgペン	300mgシリンジ	200mgシリンジ
承認番号	30200AMX00926	23000AMX00015	30500AMX00261
販売開始	2020年11月	2018年４月	2023年12月

DUPIeL05

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

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

デュピクセント® 皮下注300mgペン
デュピクセント® 皮下注300mgシリンジ
デュピクセント® 皮下注200mgシリンジ

DUPIXENT® S.C. Injection

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

DUPIXENT® sanofi REGENERON

1. 警告

本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		デュピクセント皮下注300mgペン	デュピクセント皮下注300mgシリンジ	デュピクセント皮下注200mgシリンジ
成分		1製剤（2mL）中の分量	1製剤（2mL）中の分量	1製剤（1.14mL）中の分量
有効成分	デュピルマブ（遺伝子組換え）注1)	300mg	300mg	200mg
添加剤	L-ヒスチジン	5.4mg	5.4mg	3.10mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.0mg	1.0mg	0.60mg
	L-アルギニン塩酸塩	10.5mg	10.5mg	12.01mg
	酢酸ナトリウム水和物	2.6mg	2.6mg	1.50mg
	氷酢酸	0.3mg	0.3mg	0.19mg
	精製白糖	100mg	100mg	57.00mg
	ポリソルベート80	4mg	4mg	2.28mg

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

3.2 製剤の性状

販売名	デュピクセント皮下注300mgペン	デュピクセント皮下注300mgシリンジ	デュピクセント皮下注200mgシリンジ
性状・剤形	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液（注射剤）		
pH	5.6～6.2		
浸透圧比	約1.0（生理食塩液に対する比）		

*4. 効能又は効果

300mgペン、300mgシリンジ

既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

- **○アトピー性皮膚炎**注)
- **○結節性痒疹**
- **○特発性の慢性蕁麻疹**
- **○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）**注)
- **○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）**注)

200mgシリンジ

既存治療で効果不十分な下記皮膚疾患

- **○アトピー性皮膚炎**注)
- **○特発性の慢性蕁麻疹**

注）最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

5.1 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。［17.1.1-17.1.3 参照］

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

5.3 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

〈結節性痒疹〉

5.4「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、本剤はステロイド外用剤等による治療を施行しても、痒疹結節を主体とする病変が多発し、複数の部位に及ぶ患者に用いること。［17.1.4 参照］

5.5 最新の診療ガイドライン等を参考に、臨床症状及び全身検索に基づいて他の皮膚疾患との鑑別を行うこと。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

*5.6 食物、物理的刺激等の蕁麻疹の症状を誘発する原因が特定されず、ヒスタミンH_1受容体拮抗薬の増量等の適切な治療を行っても、日常生活に支障をきたすほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に本剤を追加して投与すること。［17.1.5 参照］

〈気管支喘息〉

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

5.8 本剤はIL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する２型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の２型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、IgE等）の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.6 参照］

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

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

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

＊6. 用法及び用量

〈アトピー性皮膚炎〉

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

通常、生後6カ月以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

5kg以上15kg未満：1回200mgを4週間隔

15kg以上30kg未満：1回300mgを4週間隔

30kg以上60kg未満：初回に400mg、その後は1回200mgを2週間隔

60kg以上：初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔

〈結節性痒疹〉

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

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

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

通常、12歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。

30kg以上60kg未満：初回に400mg、その後は1回200mgを2週間隔

60kg以上：初回に600mg、その後は1回300mgを2週間隔

〈気管支喘息〉

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

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈アトピー性皮膚炎〉

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

〈アトピー性皮膚炎、特発性の慢性蕁麻疹〉

＊7.2 200mgシリンジと300mgシリンジ又は300mgペンの生物学的同等性試験は実施していないため、600mgを投与する際には200mgシリンジを使用しないこと。

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

＊7.3 臨床試験において、本剤の24週以降の使用経験は無いため、24週以降も継続して投与する場合は、患者の状態を考慮し、その必要性を慎重に判断すること。

特に、用法及び用量どおり、24週間使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けないよう注意すること。［17.1.5 参照］

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

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

8.5 本剤はIL-4及びIL-13の阻害作用により2型免疫応答を抑制する。2型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。［9.1.1 参照］

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

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

〈アトピー性皮膚炎〉

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

〈気管支喘息〉

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 寄生虫感染患者

本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。［8.5 参照］

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

＊9.7 小児等

〈アトピー性皮膚炎〉

低出生体重児、新生児及び生後6カ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈結節性痒疹、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
〈特発性の慢性蕁麻疹〉
6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。臨床試験において、6歳以上12歳未満の小児に対する投与経験は極めて限られている。
〈気管支喘息〉
12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
一般的に生理機能（免疫機能等）が低下している。

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

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

11.2 その他の副作用

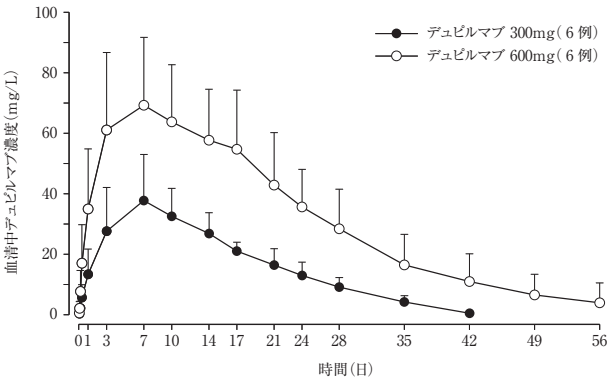
	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		結膜炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス	
眼障害		アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、眼乾燥	眼そう痒症、角膜炎、潰瘍性角膜炎
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
注射部位	注射部位紅斑	注射部位反応、注射部位そう痒感、注射部位浮腫	
神経系障害		頭痛	
皮膚および皮下組織障害		発疹	
その他		発熱、関節痛	血清病、血清病様反応

14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 投与前に300mgシリンジ及び300mgペンは45分以上、200mgシリンジは30分以上かけて室温に戻しておくことが望ましい。
14.1.2 溶液が白濁したり、着色したり、微粒子がみられた場合及びシリンジに損傷がみられた場合には本剤は使用しないこと。
14.1.3 投与直前まで本剤のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 皮下注射は腹部、大腿部又は上腕部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へその周り5cmを外して投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
14.2.2 正常な皮膚の部位に注射すること。皮膚が敏感な部位、皮膚に損傷、打撲や傷のある部位、アトピー性皮膚炎の強い炎症を伴う部位には注射しないこと。
14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。
14.2.4 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意
＊15.1 臨床使用に基づく情報
本剤を投与したときの抗薬物抗体（ADA）陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中和抗体陽性反応発現割合について、アトピー性皮膚炎患者では、成人はそれぞれ約6%、約2%及び約1%、12～17歳はそれぞれ約16%、約3%及び約5%、並びに生後6カ月～11歳はそれぞれ約2%、0%及び約1%であった。結節性痒疹患者では、それぞれ約8%、約1%及び約3%、特発性の慢性蕁麻疹患者では、それぞれ約7%、1%及び約2%、気管支喘息患者では、それぞれ約5%、約2%及び約2%、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者では、それぞれ約5%、約2%及び約3%であった。なお、プラセボ群のADA陽性反応発現割合、持続するADA陽性反応発現割合及び中和抗体陽性発現割合は、それぞれ約4%、約2%及び約1%であった。高抗体価（10,000超）のADAの発現例（発現頻度1%未満）では、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆された。加えて、高抗体価のADAに関連した血清病及び血清病様反応が認められた。

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



本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

本剤300mg又は600mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

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

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

＊16.1.2 反復投与（成人）
アトピー性皮膚炎、結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者（成人）に本剤300mgを隔週で反復投与したときのデュピルマブのトラフ濃度（平均値±標準偏差）を効能別に示す[2, 6, 8, 9)]（日本人及び外国人データ）。

デュピルマブのトラフ濃度

効能	例数（名）	トラフ濃度（mg/L）	週
アトピー性皮膚炎	219	73.3±40.0	16
結節性痒疹	65	60.2±34.7	24
特発性の慢性蕁麻疹	62	63.5±34.2	24
気管支喘息	544	69.0±37.8	24
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	142	80.2±35.3	24

16.1.3 反復投与（小児）

小児のアトピー性皮膚炎患者に本剤を反復投与したときのデュピルマブのトラフ濃度（平均値±標準偏差）を示す[5]（日本人データ）。

デュピルマブのトラフ濃度

体重	用量	例数（名）	トラフ濃度（mg/L）	週
60kg以上	300mg Q2W	3	90.1±26.2	16
30kg以上60kg未満	200mg Q2W	14	62.5±29.7	16
15kg以上30kg未満	300mg Q4W	7	86.6±29.9	16
5 kg以上15kg未満	200mg Q4W	3	95.7±38.6	16

Q2W：2週に1回投与、Q4W：4週に1回投与

16.1.4 母集団薬物動態解析

本剤は主に血管内のコンパートメントに分布し、母集団薬物動態解析により推定される分布容積は約4.6Lであった。

母集団薬物動態解析により、定常状態時の最終投与から本剤の血清中濃度が定量下限未満に低下する時間の中央値は、300mg隔週投与で10～12週間と推定された。

＊16.2 吸収

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相併用療法試験（成人）

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

注1）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上

注2）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

注3）IGAスコアが0（消失）又は1（ほぼ消失）かつベースラインから2点以上減少（改善）を達成した患者の割合

注4）EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相併用療法試験の成績（成人）

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

承認用法・用量である300mg Q2Wのみ提示

%（例数）

中止例又は救済治療例はNon-responderとした。

注5）地域及びベースライン時の重症度（IGAスコア3又は4）を因子として考慮したCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ表中に表示）

注6）プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

注7）そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合（スコアの最大は10）

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

17.1.2 国際共同第Ⅲ相単独療法試験（成人）

日本の分類でストロングクラス以上に相当するステロイド外用薬で効果不十分な、又は安全性上の理由等[注1)]からステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の中等症から重症[注2)]のAD患者671例（日本人患者106例を含む）を対象に、本剤300mgをQ2W又はQW、若しくはプラセボを16週間投与した[注3)]。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った。ベースラインのIGAスコアは3.5±0.5、EASIスコアは33.6±14.0であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のIGA≦1達成率[注4)]及びEASI-75達成率[注5)]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善効果を示した[4]。

注1）ステロイド外用薬治療により副作用（治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響など）を認めた患者

注2）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、及び体表面積に占めるAD病変の割合が10%以上、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が3点以上

注3）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。

注4）IGAスコアが0（消失）又は1（ほぼ消失）かつベースラインから2点以上減少（改善）を達成した患者の割合

注5）EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国際共同第Ⅲ相単独療法試験の成績（成人）

全体集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注6),注7)]
IGA≦1達成率	37.9（85/224）	10.3（23/224）	27.7［20.2, 35.2］<0.0001
EASI-75達成率	51.3（115/224）	14.7（33/224）	36.6［28.6, 44.6］<0.0001
そう痒NRS≧4点改善達成率[注8)]	40.8（87/213）	12.3（26/212）	28.6［20.7, 36.5］
日本人部分集団	Q2W群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］
IGA≦1達成率	19.4（7/36）	2.9（1/35）	16.6［-6.36, 38.8］
EASI-75達成率	25.0（9/36）	0.0（0/35）	25.0［2.16, 46.5］
そう痒NRS≧4点改善達成率[注8)]	25.0（8/32）	0.0（0/34）	25.0［1.35, 47.6］

承認用法・用量である300mg Q2Wのみ提示
%（例数）
中止例又は救済治療例はNon-responderとした。
注6）地域及びベースライン時の重症度（IGAスコア3又は4）を因子として考慮したCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ）
注7）プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側2.5%と設定することで、検定の多重性を調整
注8）そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均がベースラインから4点以上改善した患者の割合（スコアの最大は10）

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

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（生後6カ月以上18歳未満の小児）

日本の分類でミディアムからストロングクラスのステロイド外用薬で効果不十分な、生後6カ月以上18歳未満の中等症から重症[注1)]の日本人AD患者62例を対象に、ステロイド外用剤に上乗せしてベースライン時の体重に応じて以下の用法・用量で本剤又はプラセボを16週間、盲検下で投与した[注2)]。

・体重5kg以上15kg未満：1回200mgを4週に1回（Q4W）
・体重15kg以上30kg未満：1回300mgをQ4W
・体重30kg以上60kg未満：投与1日目に初回用量400mg、その後200mgをQ2W
・体重60kg以上：投与1日目に初回用量600mg、その後300mgをQ2W

ベースライン時のEASIスコアは25.2±6.8であった。主要有効性評価項目とした投与後16週時点のEASI-75達成率[注3)]において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P値：0.0304）改善効果を示した[5)]。

注1）IGAスコアが3以上、EASIスコアが16以上、体表面積に占めるAD病変の割合が10%超、そう痒NRSスコアの日内最大値の週平均が4点以上（12歳以上18歳未満）、痒みNRSスコアの日内最悪値の週平均が4点以上（6歳以上12歳未満）、又は掻破／痒みNRSスコアの日内最悪値の週平均が4点以上（生後6カ月以上6歳未満）
注2）投与期間中は保湿剤の併用を必須とし、経口シクロスポリン、経口ステロイド等の全身療法及び光線療法の併用を禁止した。
注3）EASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

アトピー性皮膚炎・国内第Ⅲ相併用療法試験の成績（小児）

日本人集団	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注4)]
EASI-75達成率	43.3（13/30）	18.8（6/32）	25.1［3.26, 46.90］0.0304

%（例数）
注4）層別因子（ベースライン時で生後6カ月以上6歳未満、6歳以上12歳未満かつIGAスコアが3、6歳以上12歳未満かつIGAスコアが4、12歳以上）を因子として考慮したCochran-Mantel-Haenszel検定

また、投与後52週時点（非盲検延長期）における本剤群のEASI-75達成率は62.9%であった。

投与16週までの本剤群での副作用は16.7%（5/30例）、プラセボ群では9.4%（3/32例）に認められ、本剤群の主な副作用はアレルギー性結膜炎6.7%であった。［5.1 参照］

〈結節性痒疹〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

日本の分類でウィークからベリーストロングのステロイド外用薬で効果不十分[注1)]な、又はステロイド外用薬が推奨されない、18歳以上の結節性痒疹[注2)]患者151例（日本人患者16例を含む）を対象に、本剤300mgを2週に1回（Q2W）、又はプラセボを24週間投与した。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mgの投与を行った。主要評価項目である投与後24週時点のWI-NRSスコア[注3)]がベースラインから4点以上改善した患者の割合において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P<0.0001）改善を示した[6)]。

注1）ステロイド外用薬を2週間使用しても最悪のそう痒スコア（WI-NRSスコア）が週平均で7以上、両脚、両腕又は体幹の少なくとも2つの体表面領域に合計20か所以上の結節性痒疹の病変（IGA PN-Sスコアが3又は4相当）を有する患者
注2）次の所見に基づき診断；6週間以上の持続する慢性そう痒がある、繰り返し掻く病歴又は徴候がある、多発性の限局性／全身性痒疹の結節性皮膚病変がある

投与後24週時点の有効性の成績（ITT集団）

評価項目	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差［95%信頼区間］p値[注4)]
WI-NRS≧4点改善達成率[注3)]	60.0（45/75）	18.4（14/76）	42.7（27.76, 57.72）<0.0001
IGA PN-S（0又は1）達成率[注3)]	48.0（36/75）	18.4（14/76）	28.3（13.41, 43.16）

注3）WI-NRSスコア（0-10点のスケールで評価される過去24時間の最悪のそう痒の程度の週平均）；IGA PN-Sスコア（0-4点のスケールで評価される結節性痒疹の病期に関する医師による全般評価）
WI-NRSスコア、IGA PN-Sスコアはスコアの減少が改善を意味する。
注4）アトピーの既往の有無、外用ステロイド薬又は外用カルシニューリン阻害薬の使用の有無、地域及びベースライン時の抗うつ薬使用の有無を因子として考慮したCochran-Mantel-Haenszel検定（主要有効性評価項目についてのみ表示）

本剤群での副作用は14.7%（11/75例）、プラセボ群では13.3%（10/75例）に認められ、本剤群の主な副作用は注射部位反応4.0%であった。［5.4 参照］

〈特発性の慢性蕁麻疹〉

＊17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

第二世代ヒスタミンH_1受容体拮抗薬の使用で効果不十分[注1)]な6歳以上の特発性の慢性蕁麻疹患者138例（12歳以上の小児患者4名及び6歳以上12歳未満の小児患者2名[注2)]を含む、そのうち12名の日本人［いずれも成人］を含む）を対象に、本剤300mgを2週に1回（成人及び60kg以上の12歳以上の小児患者）又は本剤200mgを2週に1回（60kg未満の12歳以上の小児患者及び30kg以上の6歳以上12歳未満の小児患者）、又はプラセボを24週間投与した。本剤群では投与1日目に初回用量として本剤600mg（300mgを2週に1回の場合）又は400mg

（200mgを２週に１回の場合）の投与を行った。主要評価項目である投与24週時における７日間のそう痒重症度スコア（ISS7）のベースラインからの変化量（減少）において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な（P=0.0005）改善効果を示した[7]。

注1）ランダム化前のUAS7及びISS7がそれぞれ16及び８以上を有するオマリズマブの投与歴のない患者

注2）６歳以上12歳未満の小児患者はいずれも治験薬投与を早期に中止した

投与24週後のISS7[注3]の変化量（ITT集団）

全体集団	本剤群	プラセボ群
ベースライン	16.10±3.98（70）	15.74±4.11（68）
投与24週後[注4]	5.28±5.88（64）	8.06±6.64（53）
ベースラインからの変化量	−10.24 ［−12.03, −8.46］	−6.01 ［−7.85, −4.17］
プラセボ群との差[注5] ［95%信頼区間］ p値	−4.23 ［−6.63, −1.84］ 0.0005	

平均値±標準偏差（例数）又は最小二乗平均値［95%CI］

注3）０-３点のスケールで評価される過去24時間のそう痒の程度を毎日同じ時間に記録して７日間合計したそう痒重症度スコア（範囲は０～21）

注4）救済治療を受けた患者を含む実測値

注5）補完された完全データの各々についてベースライン値、投与群、ベースライン時の血管性浮腫の有無、および地域を共変量とした共分散分析により解析を行った。

本剤投与群での副作用は14.3%（10/70例）、プラセボ群では23.5%（16/68例）に認められ、本剤群の主な副作用は注射部位紅斑4.3%、及び注射部位反応4.3%であった。［5. 6、7. 3 参照］

〈気管支喘息〉

17. 1. 6 国際共同第Ⅲ相試験

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬及び他の長期管理薬で治療しても喘息増悪をきたす12歳以上の気管支喘息患者1902例[注1]（日本人患者114例を含む）を対象に、既存治療の併用下で、本剤200mg[注2]又は300mg[注2]、もしくはそれぞれと対応するプラセボを52週間Q2W投与した。主要有効性評価項目とした喘息増悪（全身ステロイド薬による３日間以上の治療、又は全身ステロイド薬による治療が必要な喘息による入院若しくは救急外来の受診）の発生率[注3]及び12週時点のFEV_1の変化量[注4]で、本剤300mg群はプラセボ群と比べて統計的に有意な効果を示した[8]。

注1）ベースライン時の血中好酸球数が1,500/μL超の患者は除外した。

注2）投与開始時には初回用量としてそれぞれ400mg又は600mgを投与

注3）52週間の治験薬投与期間中における重度喘息増悪の年換算発生率

注4）投与開始後12週時点における気管支拡張薬投与前のFEV_1のベースラインからの変化量

投与52週後までの年間重度喘息増悪発生率（ITT集団）

全体集団	300mg群 （633例）	プラセボ群 （321例）
総観察期間（人・年）	612.5	313.2
喘息増悪発生件数(回)	343	342
年間増悪発生率 （回/人・年）	0.560	1.092
年間増悪発生率[注5] （回/人・年） ［95%信頼区間］	0.524 ［0.450, 0.611］	0.970 ［0.810, 1.160］
プラセボ群との比[注5] ［95%信頼区間］ p値[注5]	0.540 ［0.430, 0.680］ <0.0001	

日本人部分集団	300mg群 （41例）	プラセボ群 （17例）
総観察期間（人・年）	40.2	17.0
喘息増悪発生件数(回)	17	21
年間増悪発生率 （回/人・年）	0.423	1.238
年間増悪発生率[注5] （回/人・年） ［95%信頼区間］	0.309 ［0.139, 0.687］	1.232 ［0.502, 3.025］
プラセボ群との比[注5] ［95%信頼区間］	0.251 ［0.072, 0.874］	

注5）投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、１年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

投与12週後の気管支拡張薬投与前FEV_1（L）の変化量（ITT集団）

全体集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.78±0.60（633）	1.75±0.57（321）
投与12週後	2.09±0.70（610）	1.93±0.68（313）
ベースラインからの変化量	0.31±0.43（610）	0.18±0.39（313）
プラセボ群との差[注6] ［95%信頼区間］ p値[注6]	0.13 ［0.08, 0.18］ <0.0001	
日本人部分集団	300mg群	プラセボ群
ベースライン	1.75±0.64（41）	1.76±0.43（17）
投与12週後	2.02±0.63（41）	1.88±0.55（17）
ベースラインからの変化量	0.28±0.43（41）	0.12±0.32（17）
プラセボ群との差[注6] ［95%信頼区間］	0.17 ［−0.04, 0.37］	

平均値±標準偏差（例数）

注6）投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

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

マーカー	区分 （ベースライン時）	重度喘息増悪の年間発生率		プラセボ群との比[注7] ［95%信頼区間］
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL未満	0.805（181）	0.779（83）	1.149 ［0.747, 1.767］
	150/μL以上 300/μL未満	0.475（175）	0.845（95）	0.557 ［0.350, 0.888］
	300/μL以上 500/μL未満	0.496（136）	1.393（68）	0.366 ［0.225, 0.596］
	500/μL以上	0.413（141）	1.486（74）	0.287 ［0.184, 0.449］
FeNO	25ppb未満	0.639（317）	0.863（144）	0.792 ［0.572, 1.098］
	25ppb以上 50ppb未満	0.489（186）	1.183（97）	0.442 ［0.282, 0.693］
	50ppb以上	0.485（124）	1.444（75）	0.305 ［0.188, 0.494］
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.681（149）	0.792（83）	0.817 ［0.511, 1.307］
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.535（156）	1.344（74）	0.420 ［0.275, 0.641］
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.616（164）	1.008（84）	0.685 ［0.424, 1.106］
	449IU/mL以上	0.402（157）	1.291（77）	0.375 ［0.232, 0.606］

回/人・年（例数）

注7）投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、１年以内の重度喘息増悪の発生回数を説明変数とし、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

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

マーカー	区分（ベースライン時）	ベースラインからの変化量		プラセボ群との差[注8)] ［95%信頼区間］
		300mg群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL未満	0.19±0.37（176）	0.11±0.41（83）	0.09［−0.01, 0.18］
	150/μL以上 300/μL未満	0.22±0.45（168）	0.22±0.36（90）	−0.00［−0.10, 0.10］
	300/μL以上 500/μL未満	0.36±0.39（131）	0.17±0.39（66）	0.18［0.07, 0.30］
	500/μL以上	0.50±0.45（135）	0.22±0.41（73）	0.30［0.19, 0.42］
FeNO	25ppb未満	0.20±0.37（309）	0.17±0.36（141）	0.03［−0.04, 0.10］
	25ppb以上 50ppb未満	0.32±0.40（182）	0.18±0.37（94）	0.12［0.03, 0.21］
	50ppb以上	0.59±0.51（113）	0.20±0.48（73）	0.39［0.26, 0.52］
総IgE濃度	61IU/mL未満	0.21±0.36（143）	0.19±0.39（78）	0.05［−0.04, 0.14］
	61IU/mL以上 167IU/mL未満	0.28±0.38（151）	0.23±0.40（73）	0.05［−0.05, 0.15］
	167IU/mL以上 449IU/mL未満	0.34±0.47（156）	0.08±0.31（83）	0.26［0.15, 0.36］
	449IU/mL以上	0.39±0.49（154）	0.24±0.46（76）	0.13［0.01, 0.25］

平均値±標準偏差（例数）

注8）投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時のICS用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時のFEV_1値、ベースラインと評価時点の交互作用を説明変数としたMMRM法、相関構造にはunstructuredを仮定した。

本剤300mg群での副作用は22.6%（143/632例）に、プラセボ群では14.0%（45/321例）に認められ、主な副作用は本剤300mgに注射部位紅斑14.9%、注射部位浮腫5.9%、注射部位そう痒症4.7%であった。［5.8 参照］

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験

手術や全身ステロイド薬（推奨されない場合を除く）によっても効果不十分[注1)]な、18歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者448例（日本人患者49例を含む）を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬に追加して本剤300mgを52週間2週に1回（Q2W）（Q2W群）又は最初の24週間はQ2Wその後52週まで4週に1回（Q4W）投与（Q2W-Q4W群）、若しくはプラセボを52週間投与した。3つの主要有効性評価項目である投与後24週時点の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、Lund-Mackay（LMK）スコアのベースラインからの変化量において、本剤併合群（Q2W群及びQ2W-Q4W群）はプラセボ群に比べ統計的に有意な改善を示した（全てp<0.0001）[9)]。

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

ベースラインからの変化量の調整平均及び群間差（ITT集団）

評価項目			本剤併合群[注6)]（295例）	プラセボ群（153例）
投与後24週時点	鼻茸スコア[注2)]	投与前[注3)]	6.18	5.96
		変化量[注4)]	−1.71	0.10
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	−1.80［−2.10, −1.51］	
	鼻閉重症度[注2)]	投与前[注3)]	2.46	2.38
		変化量[注4)]	−1.25	−0.38
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	−0.87［−1.03, −0.71］	
	LMKスコア[注2)]	投与前[注3)]	18.12	17.65
		変化量[注4)]	−5.21	−0.09
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	−5.13［−5.80, −4.46］	
	UPSIT[注2)]	投与前[注3)]	13.53	13.78
		変化量[注4)]	9.71	−0.81
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	10.52［8.98, 12.07］	

評価項目			本剤Q2W群（150例）	本剤Q2W-Q4W群（145例）	プラセボ群（153例）
投与後52週時点	鼻茸スコア[注2)]	投与前[注3)]	6.07	6.29	5.96
		変化量[注4)]	−2.24	−2.06	0.15
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	−2.40［−2.77, −2.02］	−2.21［−2.59, −1.83］	
	鼻閉重症度[注2)]	投与前[注3)]	2.48	2.44	2.38
		変化量[注4)]	−1.35	−1.48	−0.37
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	−0.98［−1.17, −0.79］	−1.10［−1.29, −0.91］	
	LMKスコア[注2)]	投与前[注3)]	18.42	17.81	17.65
		変化量[注4)]	−6.83	−5.60	0.11
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	−6.94［−7.87, −6.01］	−5.71［−6.64, −4.77］	
	UPSIT[注2)]	投与前[注3)]	13.46	13.60	13.78
		変化量[注4)]	9.53	9.99	−0.77
		プラセボ群との差［95%信頼区間］[注5)]	10.30［8.50, 12.10］	10.76［8.95, 12.57］	

注2）鼻茸スコア（0−8点）; 鼻閉重症度（0−3点）; LMK（sinus opacification on the Lund-MacKay total CT）スコア（0−24点）; UPSIT（University of Pennsylvania smell identification test）（0−40点）
鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア、LMKスコアはスコアの減少が、UPSITはスコアの増加が改善を意味する。

注3）平均値

注4）調整平均

注5）WOCF法及び多重代入法を合わせた混成手法により、投与群、喘息の状態、手術歴及び地域を要因とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析で解析した。

注6）Q2W群とQ2W-Q4W群の併合

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

**** 17.1.8 国内第Ⅳ相試験**

手術や全身ステロイド薬（推奨されない場合を除く）によっても効果不十分[注1)]な、18歳以上の日本人の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者25例を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬非併用下で本剤300mgを2週に1回、52週間投与した。なお、投与16週及び24週の両時点の鼻茸スコアがベースラインから2点以上改善した被験者では、投与24週以降、本剤300mgを4週に1

回投与に変更することが許容された。主要有効性評価項目である投与後24週時点の鼻茸スコアがベースラインから1点以上改善した被験者の割合は92.0%（23/25例）であった[10]。

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

ベースラインからの変化量

評価項目		本剤群（25例）
鼻茸スコア[注2]	投与前	6.4±1.4
	投与24週時点の変化量[注3]	−2.4±1.7
	投与52週時点の変化量[注3]	−2.2±2.0[注4]
鼻閉重症度[注2]	投与前	2.7±0.6
	投与24週時点の変化量[注3]	−1.6±1.1
	投与52週時点の変化量[注3]	−1.8±1.2[注4]
LMKスコア[注2]	投与前	18.3±4.2
	投与24週時点の変化量[注3]	−5.6±4.5
	投与52週時点の変化量[注3]	−7.0±4.4[注4]

平均値±標準偏差

注2）鼻茸スコア（0－8点); 鼻閉重症度（0－3点); LMK（sinus opacification on the Lund-MacKay total CT）スコア（0−24点）
スコアの減少が改善を意味する。

注3）WOCF法及び多重代入法を合わせた混成手法により解析した。

注4）投与24週以降、本剤300mgを4週に1回投与に変更した3例の成績を含む。

副作用は8％（2/25例）に認められ、頭部不快感（1件）、鼻痛（1件）及び注射部位紅斑（1件）であった。

18. 薬効薬理

＊18.1 作用機序

デュピルマブは、ヒトインターロイキン-4及びインターロイキン-13受容体の複合体が共有しているIL-4受容体αサブユニットに特異的に結合することにより、IL-4及びIL-13の両シグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体である。IL-4及びIL-13はアトピー性皮膚炎、結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹、気管支喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態において重要な役割を担うType 2サイトカインである[11]。

18.2 IL-4及びIL-13シグナル伝達に対する作用

デュピルマブは高親和性にヒトIL-4Rαに結合し、IL-4及びIL-13を介したシグナル伝達を*in vitro*及び*in vivo*で抑制した[11]。

18.3 2型炎症モデルにおける炎症抑制作用

内因性マウスIL-4及びIL-4Rαの外部領域の両方を、相当するヒト配列で置換した遺伝子改変マウスを用いたチリダニアレルゲン誘発性Type 2炎症モデルにおいて、デュピルマブは、血清中IgE濃度、アレルゲン特異的IgG1濃度等を低下させるとともに、肺好酸球浸潤、杯細胞化生並びに肺機能障害を抑制した[11]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：デュピルマブ（遺伝子組換え）
Dupilumab（Genetical Recombination）

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

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤を温めたり、直射日光に晒さないこと。また、本剤を振とうしないこと。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈デュピクセント皮下注300mgペン〉
2 mL× 1 本

〈デュピクセント皮下注300mgシリンジ〉
2 mL× 1 本

〈デュピクセント皮下注200mgシリンジ〉
1.14mL× 1 本

＊＊＊23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅰ相単回投与試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
2）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相単独療法試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
3）社内資料：アトピー性皮膚炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相併用療法試験（2018年1月19日承認、審査報告書p.33-34）
4）Simpson E L, et al.：N Engl J Med. 2016;375(24):2335-48
5）社内資料：生後6カ月以上18歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相併用療法試験（2023年9月25日承認、審査報告書p.8-11）
6）社内資料：結節性痒疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2023年6月26日承認、審査報告書p.8-9）
7）社内資料：特発性の慢性蕁麻疹患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2024年2月9日承認、審査報告書p.7-9）
8）社内資料：気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2019年3月26日承認、審査報告書p.15）
9）Bachert C, et al.：Lancet. 2019;394(10209):1638-50
10）社内資料：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした国内第Ⅳ相試験
11）社内資料：非臨床薬効薬理試験（2018年1月19日承認、CTD2.6.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

26.2 販売提携

リジェネロン・ジャパン株式会社

最新の添付文書を参照すること

2024年10月改訂（第7版）
＊2024年8月改訂（第6版、効能変更）

日本標準商品分類番号
87229

ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体
メポリズマブ（遺伝子組換え）製剤

貯法：2～8℃で保存
有効期間：36ヵ月

ヌーカラ皮下注100mgペン
ヌーカラ皮下注100mgシリンジ
小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジ

NUCALA solution for s.c. injection
NUCALA solution for s.c. injection for Pediatric

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

（一部）最適使用推進ガイドライン対象品目

	100mg ペン	100mg シリンジ	小児用 40mg シリンジ
承認番号	30200AMX00451	30200AMX00450	30400AMX00204
販売開始	2020 年 5 月		2022 年 11 月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	ヌーカラ皮下注100mgペン	ヌーカラ皮下注100mgシリンジ	小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジ
有効成分	1ペン又は1シリンジ（1mL）中メポリズマブ（遺伝子組換え）100mg		1シリンジ（0.4mL）中メポリズマブ（遺伝子組換え） 40mg
添加剤	精製白糖 120.0mg リン酸水素二ナトリウム七水和物 4.16mg クエン酸水和物 0.95mg ポリソルベート80 0.20mg エデト酸ナトリウム水和物 0.019mg		精製白糖 48.0mg リン酸水素二ナトリウム七水和物 1.66mg クエン酸水和物 0.38mg ポリソルベート80 0.08mg エデト酸ナトリウム水和物 0.0074mg

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

3.2 製剤の性状

販売名	ヌーカラ皮下注100mgペン	ヌーカラ皮下注100mgシリンジ	小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジ
剤形・性状	無色～微黄色又は微褐色の液		
pH	6.0～6.6		
浸透圧	415～615mOsm/kg		

4．効能又は効果
100mgペン、100mgシリンジ
○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
○既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
＊○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）[注)]
小児用40mgシリンジ
気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）
注）最適使用推進ガイドライン対象

5．効能又は効果に関連する注意
〈気管支喘息〉
5.1 高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
5.2 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]
5.3 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。
〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉
5.4 過去の治療において、全身性ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に、本剤を上乗せして投与を開始すること。
〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉
＊5.5 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。[17.1.4参照]

6．用法及び用量
100mgペン、100mgシリンジ
〈気管支喘息〉
通常、成人及び12歳以上の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回100mgを4週間ごとに皮下に注射する。
〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉
通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週間ごとに皮下に注射する。
＊〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉
通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回100mgを4週間ごとに皮下に注射する。
小児用40mgシリンジ
〈気管支喘息〉
通常、6歳以上12歳未満の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回40mgを4週間ごとに皮下に注射する。

7．用法及び用量に関連する注意
〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉
7.1 本剤とシクロホスファミドを併用投与した場合の安全性は確認されていない。[17.1.3参照]
〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉
＊7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週までには得られる。24週までに治療反応が得られない場合は、漫然と投与を続けないよう注意すること。

8．重要な基本的注意
8.1 本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。
8.2 本剤はヒトインターロイキン-5（IL-5）と結合し、IL-5の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、抗蠕虫薬に

よる治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。[9.1.1参照]

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

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 蠕虫類に感染している患者

本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。[8.2参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

9.7.1 6歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＊**〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉**

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者又はその保護者には本剤に添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 投与前に室温で最低30分放置する。

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

14.3 薬剤投与時の注意

〈効能共通〉

14.3.1 注射部位は上腕部、大腿部又は腹部とすること。

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

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

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

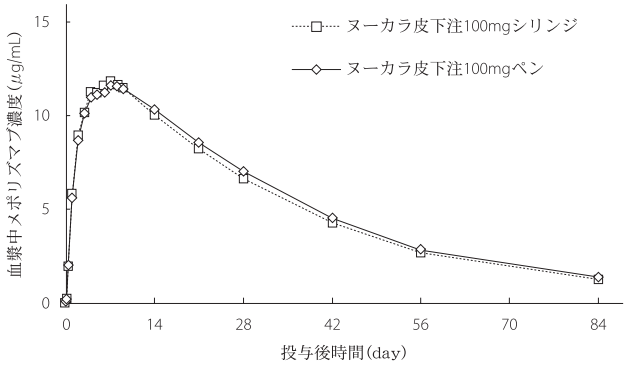


図1 健康成人にメポリズマブ100mgを単回皮下投与した時の血漿中メポリズマブ濃度推移（平均値）

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

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

平均値（SD）

注1）中央値（範囲）

16.1.2 重症喘息患者

(1) 成人及び12歳以上の小児

重症喘息患者にメポリズマブ100mgを4週間ごとに皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表2に示す。

表2 重症喘息患者にメポリズマブ100mgを皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

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

平均値（SD）

(2) 6歳以上12歳未満の小児

6～11歳の小児重症喘息患者にメポリズマブ40mg又は100mg[注)]を4週間ごとに皮下投与した時の薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表3に示す。

表3　6～11歳の小児重症喘息患者にメポリズマブ40mg又は100mgを皮下投与した時の薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

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

平均値（SD）

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

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

16.1.3 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者

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

表4　好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者にメポリズマブ300mgを皮下投与した時の定常状態における血漿中メポリズマブ濃度（μg/mL）

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

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

＊16.1.4 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者にメポリズマブ100mgを4週間ごとに皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値を表5に示す。

表5　鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者にメポリズマブ100mgを皮下投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析に基づく推定値）

薬物動態パラメータ	日本人（41例）	外国人（15例）
Cmax ss（μg/mL）	17.39（2.94）	17.44（5.86）
AUC ss（μg・day/mL）	371.48（71.75）	382.37（138.57）

平均値（SD）

16.1.5 相対的バイオアベイラビリティ

健康成人にヌーカラ皮下注100mgシリンジ、ヌーカラ皮下注100mgペン及び凍結乾燥注射剤100mgをそれぞれ単回皮下投与した[1)]。その結果、ヌーカラ皮下注100mgシリンジ及びヌーカラ皮下注100mgペンの最高血漿中濃度（Cmax）及び最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）の凍結乾燥注射剤100mgに対する比（90%信頼区間）は表6の通りであり、90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準である0.8～1.25の範囲内であった（外国人データ）。

表6　健康成人にヌーカラ皮下注100mgシリンジ、ヌーカラ皮下注100mgペンを単回皮下投与した時の凍結乾燥注射剤100mgに対する薬物動態パラメータの比

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

幾何平均値の比（90%信頼区間）

16.2 吸収

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

16.4 代謝

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

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

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（成人及び12歳以上の小児）

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

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

表1　喘息増悪の頻度

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

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

注2）メポリズマブ100mg群/プラセボ群

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

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

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

注2）メポリズマブ100mg群/プラセボ群

表3　投与開始時における血中好酸球数別の喘息増悪の頻度

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

		メポリズマブ100mg群（194例）	プラセボ群（191例）
500/μL以上	症例数	66	66
	喘息増悪の頻度（回/年）[注1)]	0.54	2.11
	プラセボ群に対する比[注2)] [95%信頼区間[注1)]]	0.25 [0.15，0.43]	

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

注2）メポリズマブ100mg群/プラセボ群

17.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（6歳以上12歳未満の小児）

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

52週間の投与期間における副作用発現頻度は、メポリズマブ凍結乾燥注射剤群全体で27%（8/30例）であった。主な副作用は、頭痛13%（4/30例）、上腹部痛10%（3/30例）及び発熱7%（2/30例）であった[注2)]。

注1）初回投与時に体重が40kg未満の患者（26例）に対してはメポリズマブ凍結乾燥注射剤40mgを、40kg以上の患者（10例）に対してはメポリズマブ凍結乾燥注射剤100mgを投与した。なお、本剤の承認用量は6歳以上12歳未満の小児では40mgである。

注2）8週間の休薬後に体重が40kg未満の患者（16例）に対してはメポリズマブ凍結乾燥注射剤40mgを、40kg以上の患者（10例）に対してはメポリズマブ凍結乾燥注射剤100mgを投与した。ただし、来院ごとに体重を測定し、体重が40kgを超えた患者（4例）には、以降の投与量を100mgとした。

注3）全身性ステロイド薬による治療を必要とする喘息増悪の回数と定義した。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（18歳以上の成人）

18歳以上の再燃又は難治性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者136例（日本人患者6例を含む）を対象にメポリズマブ凍結乾燥注射剤を用いて実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、経口ステロイド薬（プレドニゾロン換算で7.5～50mg/日）[注1)]に追加[注2)]してメポリズマブ300mgを4週間ごとに52週間皮下投与した[4)]。その結果、プラセボ群に比べメポリズマブ300mg群で累積寛解維持期間が有意に長く（表4）、また投与36週時及び48週時の両時点において寛解状態にあった症例の割合は有意に高かった（表5）。投与期間最後の4週間における経口ステロイド薬の平均1日用量は、メポリズマブ300mg群でプラセボ群よりも有意に低く、0mgとなった症例はメポリズマブ300mg群18%（12/68例）、プラセボ群3%（2/68例）であった。[7.1参照]

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

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

注2）免疫抑制剤（シクロホスファミドを除く）は、併用可能とされた。

表4　累積寛解維持期間

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

注1）52週間の投与期間のうちバーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）が0、かつ経口ステロイド薬の平均1日用量が4mg以下の寛解状態にあった週数の累積期間

注2）メポリズマブ300mg群/プラセボ群

注3）ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量とした順序カテゴリカルデータに対する比例オッズ回帰モデル

表5　投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

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

注1）BVASが0、かつ経口ステロイド薬の1日用量が4mg以下の場合を寛解と定義し、投与36週時及び48週時の両時点で寛解状態であった症例の割合

注2）メポリズマブ300mg群/プラセボ群

注3）ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群及び地域を共変量としたロジスティック回帰モデル

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

＊17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（18歳以上の成人）

手術又は全身性ステロイド薬の投与によっても効果不十分[注1)]な、18歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者163例（日本人患者85例を含む）を対象にメポリズマブ液剤を用いて実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、標準治療[注2)]に追加してメポリズマブ100mgを4週間ごとに52週間皮下投与した。主要評価項目（co-primary endpoint）のうち、投与52週時の鼻茸スコアのベースラインからの変化量ではメポリズマブ100mg群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差は認められなかったが、投与52週時の直前4週間における鼻閉VAS症状スコアの平均値のベースラインからの変化量については統計学的に有意な差が認められた。投与52週時の有効性評価項目の結果を表6に示す。[5.5 参照]

52週間の投与期間における副作用発現頻度は、メポリズマブ100mg群で3%（2/80例）であった。すべての副作用の発現頻度は2%未満（1/80例）であり、頭痛、顔面痛、疼痛、咳嗽、発声障害、口腔咽頭痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、骨痛であった。

注1）鼻手術歴を有する、及び/又は鼻茸の治療のため過去2年以内に3日以上連続の全身性ステロイド薬投与がある、及び/又は全身性ステロイド薬に対する医学的禁忌/不耐性がある患者で、両側鼻茸スコアが5以上（各鼻腔スコアは2以上）、かつ鼻閉VAS症状スコアが5を超える。加えて、JESRECスコア11以上であること、血中好酸球数が2%超5%以下であると確認された患者については気管支喘息、アスピリン不耐症又は非ステロイド性抗炎症薬アレルギーの合併が必要であり、血中好酸球数が5%超の患者についてはCT陰影が篩骨洞≥上顎洞の場合、前出の合併を必要としない。

注2）各国の診療方針に応じて、鼻腔内ステロイド（INCS）、生理食塩液による鼻腔内洗浄、全身性ステロイド薬及び/又は抗生物質の短期投与等

表6　投与52週時におけるベースラインからの変化量の調整平均及び群間差

		メポリズマブ100mg群（80例）	プラセボ群（83例）
鼻茸スコア[注1)]	投与前[注2)]	5.9 （1.27）	6.1 （1.25）
	変化量[注3)]	−0.62 （0.164）	−0.19 （0.164）
	プラセボ群との差 ［95%信頼区間］[注4)] p値[注4)]	−0.43 ［−0.89，0.03］ 0.067	
鼻閉VAS症状スコア[注1)]	投与前[注2)]	8.60 （1.249）	8.59 （1.260）
	変化量[注3)]	−3.23 （0.336）	−1.80 （0.333）
	プラセボ群との差 ［95%信頼区間］[注4)] p値[注4)]	−1.43 ［−2.37，−0.50］ 0.003	
LMK-CTスコア[注1)]	投与前[注2)]	20.3 （3.25）	20.7 （3.44）
	変化量[注3)]	−3.52 （0.449）	−1.88 （0.452）
	プラセボ群との差 ［95%信頼区間］[注4)]	−1.63 ［−2.90，−0.37］	
SNOT-22総スコア[注1)]	投与前[注2)]	56.9 （18.94）	55.6 （20.22）
	変化量[注3)]	−18.27 （2.889）	−7.65 （2.869）
	プラセボ群との差 ［95%信頼区間］[注4)]	−10.63 ［−18.68，−2.57］	

注1）鼻茸スコア（0-8点）；鼻閉VAS症状スコア（0-10点）；LMK-CTスコア（0-24点）；SNOT-22総スコア（0-110点）
鼻茸スコア、鼻閉VAS症状スコア、LMK-CTスコア及びSNOT-22総スコアはスコアの減少が改善を意味する。なお、鼻茸スコア及び鼻閉VAS症状スコアが主要評価項目（co-primary endpoint）である。
注2）平均値（SD）
注3）投与52週時（鼻閉VAS症状スコアは投与52週時の直前4週間）における調整平均（SE）
注4）投与群、ベースライン値、ベースラインの血中好酸球数の対数値、標準治療としてのINCS使用、国及び時点を共変量とし、ベースライン値と時点及び投与群と時点の交互作用を考慮したMMRM（反復測定混合モデル解析）

18．薬効薬理

18.1 作用機序

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

＊18.2 好酸球に対する作用

メポリズマブの投与により、カニクイザルのアスカリス抗原誘発喘息モデルにおいて血中及び気管支肺胞洗浄液中の好酸球数が減少した[6]。メポリズマブの投与により、重症喘息患者において血中好酸球数及び誘発喀痰中好酸球比率が減少した[2),3),7),8)]。また、メポリズマブの投与により、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者において血中好酸球数が減少した[4),5)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

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

20．取扱い上の注意

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

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈ヌーカラ皮下注100mgペン〉
1mL［1ペン］
〈ヌーカラ皮下注100mgシリンジ〉
1mL［1シリンジ］
〈小児用ヌーカラ皮下注40mgシリンジ〉
0.4mL［1シリンジ］

23．主要文献

1）Shabbir S. et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2020；9：375-85
2）Ortega H, et al.：N Engl J Med. 2014；371（13）：1198-207
3）Gupta A, et al. Allergy Clin Immunol. 2019；144：1336-42
4）Wechsler ME, et al.：N Engl J Med. 2017；376（20）：1921-1931
5）Han JK, et al. Lancet Respir Med. 2021；9：1141-53
6）Hart TK, et al.：J Allergy Clin Immunol. 2001；108：250-7
7）Bel E, et al.：N Engl J Med. 2014；371（13）：1189-97
8）Pavord ID, et al.：Lancet. 2012；380：651-9

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
メディカル・インフォメーション
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
https://jp.gsk.com

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1－8－1

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

1.8　添付文書（案）
テゼスパイア®皮下注 210mg シリンジ、同皮下注 210mg ペン

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1　効能又は効果（案） 4
1.8.1.2　効能又は効果に関連する注意（案） 4
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠 5
1.8.2.1　用法及び用量（案） 5
1.8.2.2　用法及び用量に関連する注意（案） 6
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 6
1.8.4　参考文献 11
1.8.5　添付文書（案） 12

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
CCDS	company core data sheet：企業中核データシート
CRSwNP	chronic rhinosinusitis with nasal polyps：鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎
Ig	immunoglobulin　：免疫グロブリン
LMK	Lund-Mackay score：LMK スコア
NCS	nasal congestion score：鼻詰まりスコア
NPS	nasal polyp score：鼻茸スコア
Q4W	every 4 weeks：4 週毎
SC	subcutaneous(ly)：皮下（投与）
SCS	systemic corticosteroids：全身性ステロイド剤
SNOT-22	Sino-Nasal Outcome Test, 22 item：鼻副鼻腔炎の症状に関する調査票
TSLP	thymic stromal lymphopoietin：胸腺間質性リンパ球新生因子

1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1　効能又は効果（案）

効能又は効果（案）は以下のとおり設定した（下線部追加）。

【効能又は効果】

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

○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

［設定根拠］

本承認事項一部変更承認申請は、国際共同第 III 相試験である WAYPOINT 試験に基づいている。WAYPOINT 試験の結果から、既存治療で効果不十分な CRSwNP 患者におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W の良好なベネフィット・リスクプロファイルが明確に示された。

テゼペルマブは共主要評価項目である NCS と総 NPS の両方をプラセボと比較して統計学的に有意に改善し、CRSwNP におけるテゼペルマブの明確な臨床的ベネフィットが確認された。重要な副次評価項目である嗅覚消失スコア、SNOT-22 スコア、副鼻腔混濁度（LMK）、並びに鼻茸に対する手術決定及び／又は鼻茸に対する SCS 投与までの期間の結果では、テゼペルマブの有効性がさらに裏付けられた。共主要評価項目に対するプラセボと比較したテゼペルマブ 210 mg Q4W の有効性は、事前に規定した全ての部分集団の間で一貫して認められた（2.5.6.2 項参照）。

CRSwNP 患者におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W の忍容性は良好であり、喘息を対象とした臨床試験で認められた既知の安全性プロファイルと比較して新たな安全性上の懸念は特定されなかった（2.5.6.3 項参照）。

また、WAYPOINT 試験の日本人集団における結果は全体集団と一貫しており、WAYPOINT 試験の有効性及び安全性データは、日本人 CRSwNP 患者におけるテゼペルマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付けるものであった（補遺 2.5.7 項参照）。

以上より、既存治療で効果不十分な CRSwNP 患者におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W のプラセボと比較して良好なベネフィット・リスクプロファイルが明確に示されたため、本剤の効能又は効果（案）として「鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）」を設定した。

1.8.1.2　効能又は効果に関連する注意（案）

効能又は効果に関連する注意（案）を以下のとおり設定した（下線部追加）。

＜効能又は効果に関連する注意＞

〈気管支喘息〉

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

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

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

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

［設定根拠］

WAYPOINT 試験では、手術又は全身性ステロイド薬の投与等によっても効果不十分な CRSwNP 患者を組み入れており、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の適応を有する既承認の生物学的製剤の添付文書を参考に、注意喚起を設定した。

1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法及び用量（案）

用法及び用量（案）は以下のとおり設定した（下線部追加）。

【用法及び用量】

〈気管支喘息〉

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

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

通常、成人にはテゼペルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210mg を 4 週間隔で皮下に注射する。

［設定根拠］

テゼペルマブの鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する用法及び用量（案）は、成人患者に対し 210 mg Q4W の SC 投与であり、以下の根拠に基づき設定した。

- 喘息及び鼻茸は病態生理学的な面において類似性があり、両疾患を合併する患者が存在する。喘息に対する承認用量と同じ 210 mg Q4W の SC 投与とすることで、両疾患の病態生理に関与する炎症経路を効果的に標的とし、CRSwNP における有効性を示すことが期待された。このことから、WAYPOINT 試験における用法及び用量を 210 mg Q4W の SC 投与とした。
- WAYPOINT 試験の結果、CRSwNP の治療のためのテゼペルマブの用法・用量として 210 mg Q4W SC 投与が支持された（2.5.6.4 項参照）。

- 母集団薬物動態解析では、いずれの患者背景についてもテゼペルマブのクリアランスに対する臨床的に重要な影響は認められなかったため、特別な集団における用量調節は不要である（2.7.2.3 項参照）。

1.8.2.2　用法及び用量に関連する注意（案）

用法及び用量に関連する注意（案）は以下のとおり設定した（下線部追加）。

＜用法及び用量に関連する注意＞

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

本剤による治療反応は、通常投与開始から 24 週までには得られる。24 週までに治療反応が得られない場合は、漫然と投与を続けないよう注意すること。

［設定根拠］

WAYPOINT 試験において本剤群では投与 24 週時点で一定の症状改善が認められていること、及び国内外において生物製剤による治療開始後 6 カ月程度で治療効果を評価することが推奨されていること（Fokkens et al 2023、Suzaki 2022）を踏まえて設定した。

1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

本申請に伴う変更点については、追加箇所は下線、削除箇所は取り消し線にて示した。

使用上の注意（案）	設定根拠
8. **重要な基本的注意** 〈効能共通〉	
~~8.1 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるように患者に指導すること。~~	8.1 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないことから設定した。
8.1~~2~~ 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。	8.2 本剤の投与によって合併する他のアレルギー疾患の症状が変化する可能性があり、本剤の投与中止後に合併する他のアレルギー疾患の症状が悪化する可能性がある。適切に疾患を管理するため、合併するアレルギー疾患を担当する医師との適切な連携、及び患者に対しての適切な指導が重要であることから同種同効薬共通の注意喚起として設定した。
8.2 本剤の投与によって合併する他のアレルギー疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。	
8.3 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、	8.3 本剤は患者による自己投与を可能とすることから、患者自身が適切な投与方法及び本剤投与後の副作

医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。 〈気管支喘息〉 8.4 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるように患者に指導すること。	用に対する対処法等を理解し、本剤の自己投与が安全に実施できるよう患者を指導する必要があるため、国内で既承認の自己投与製剤の記載を踏まえ設定した。 8.4 本剤は気管支喘息の長期管理薬であり、本剤による治療中に喘息症状のコントロール不良や悪化の場合には、速やかに医師に相談するよう患者を指導することが必要であることから設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者** 本剤の投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。 **9.1.2 寄生虫に感染している患者** 本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。また、患者が本剤投与中に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤の投与を一時中止すること。本剤は胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）に結合し、TSLP 受容体との相互作用を阻害する。TSLP は、一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。 **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（カニクイザル）で本剤が胎盤を通過することが示唆されている。 **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中へ	9.1.1 長期投与されているステロイド薬の減量が必要な場合には、減量による症状の悪化が生じることのないよう、医師の管理下で徐々に減量する必要があることから、ステロイド療法の一般的注意事項として設定した。 9.1.2 臨床試験で蠕虫感染症の発現は認められていないが、好酸球は一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性があるため、既に寄生虫（蠕虫）に感染している患者には、本剤の投与を開始する前に寄生虫（蠕虫）感染を治療する必要がある。また、患者が本剤投与中に寄生虫（蠕虫）に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与を一時中止して寄生虫（蠕虫）感染症の治療を優先する必要があることから設定した。 9.5 ヒト IgG 抗体は胎盤を通過することが知られており、動物実験（カ

の移行は不明であるが、動物実験（カニクイザル）で乳汁中への移行が報告されている。 **9.7 小児等** 〈気管支喘息〉 9.7.1 12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉 9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 **9.8 高齢者** 一般的に生理機能が低下している。	ニクイザル）で本剤が胎盤を通過することが示唆されている。本剤の臨床試験において妊婦における使用経験はなく、胎児への影響は明らかではないことから設定した。 9.6 IgG 抗体は乳汁中に存在することが知られており、動物実験（カニクイザル）で乳汁中への移行が報告されている。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であり、乳児への影響は明らかではないことから設定した。 9.7.1 （気管支喘息） 12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、12 歳未満の小児等に対する有効性及び安全性は確立していないことから設定した。 9.7.2 （鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎） 小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児等に対する有効性及び安全性は確立していないことから設定した。 9.8 臨床試験において、高齢者での用量調節は必要ではないことが確認されているが、高齢者では一般的に生理機能が低下していることから設定した。

<table>
<tr>
<td>

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

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

11.1.2 心臓障害（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

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

</td>
<td>

CCDS 及び臨床試験結果を基に副作用を設定した。

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

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

11.2 本剤投与後に発現する可能性のある事象を、CCDS に基づき設定した。各事象の発現頻度は、副作用の頻度算出の対象の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない事象を合算して算出した。

</td>
</tr>
<tr>
<td>

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

重症喘息患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験（NAVIGATOR 試験）において、推奨用法・用量にて本剤を 52 週間投与された患者の 4.9%（26/527 例）はいずれかの時点で抗薬物抗体（ADA）陽性を示し、このうち本剤投与後の ADA 発現は 1.9%（10/522 例）であった。ADA の力価は概して低値で、一過性であった。また、0.2%（1/522 例）に中和抗体が認められた [1]。手術や全身性ステロイド薬

</td>
<td>

本剤は胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）に対するヒト IgG2λ のモノクローナル抗体であることから、抗薬物抗体（ADA）が産生される可能性があり、本剤の効果に影響を及ぼしうる情報として重要であることから設定した。

</td>
</tr>
</table>

（推奨されない場合を除く）によっても効果不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験（WAYPOINT 試験）において、推奨用法・用量にて本剤を 52 週間投与された患者（分析法が異なる中国人集団を除く）の 5.2%（9/174 例）はいずれかの時点で ADA 陽性を示し、このうち本剤投与後の ADA 発現は 3.0%（5/164 例）であった。また、0.6%（1/164 例）に中和抗体が認められた[2)]。ADA の発現による本剤の薬物動態、薬力学、並びに有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない。	

1.8.4　参考文献

Fokkens et al 2023

Fokkens WJ, Viskens A-S, Backer V, Conti D, De Corso E, Gevaert P, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. Rhinol 2023; 61: 194-202.

Suzaki 2022

洲崎 勲夫. 難治性慢性副鼻腔炎に対する生物学的製剤治療. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会誌. 2(2): 77–82, 2022.

1.8.5　　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

**2026年1月改訂（第4版、効能変更、用法変更（部会用））
*2023年12月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号
87229

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

生物由来製品、
劇薬、処方箋医薬品注）

ヒト抗TSLPモノクローナル抗体
テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤

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

最適使用推進ガイドライン対象品目

	シリンジ	ペン
承認番号	30400AMX00402	30500AMX00236
*販売開始	2022年11月	2023年12月

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告
本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

**4. 効能又は効果
○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）
○鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意
〈気管支喘息〉
5.1 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。
5.2 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないため、急性の発作に対しては使用しないこと。
〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉
**5.3 本剤は全身性ステロイド薬、手術等ではコントロールが不十分な患者に用いること。[17.1.2参照]

**6. 用法及び用量
〈気管支喘息〉
通常、成人及び12歳以上の小児にはテゼペルマブ（遺伝子組換え）として1回210mgを4週間隔で皮下に注射する。
〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉
通常、成人にはテゼペルマブ（遺伝子組換え）として1回210mgを4週間隔で皮下に注射する。

**7. 用法及び用量に関連する注意
〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉
本剤による治療反応は、通常投与開始から24週までには得られる。24週までに治療反応が得られない場合は、漫然と投与を続けないよう注意すること。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。
**8.2 本剤の投与によって合併する他のアレルギー疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。
*8.3 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。
〈気管支喘息〉
8.4 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診療を受けるように患者に指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者
本剤の投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
9.1.2 寄生虫に感染している患者
本剤の投与開始前に寄生虫感染を治療すること。また、患者が本剤投与中に感染し、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、本剤の投与を一時中止すること。本剤は胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）に結合し、TSLP受容体との相互作用を阻害する。TSLPは、一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可

能性がある。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈気管支喘息〉

9.7.1 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

****9.7.2** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般的に生理機能が低下している。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

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

****11.1.2 心臓障害**（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

**15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

重症喘息患者を対象とした第III相国際共同臨床試験（NAVIGATOR試験）において、推奨用法・用量にて本剤を52週間投与された患者の4.9%（26/527例）はいずれかの時点で抗薬物抗体（ADA）陽性を示し、このうち本剤投与後のADA発現は1.9%（10/522例）であった。ADAの力価は概して低値で、一過性であった。また、0.2%（1/522例）に中和抗体が認められた[1]。手術や全身性ステロイド薬（推奨されない場合を除く）によっても効果不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者を対象とした第III相国際共同臨床試験（WAYPOINT試験）において、推奨用法・用量にて本剤を52週間投与された患者（分析法が異なる中国人集団を除く）の5.2%（9/174例）はいずれかの時点でADA陽性を示し、このうち本剤投与後のADA発現は3.0%（5/164例）であった。また、0.6%（1/164例）に中和抗体が認められた[2]。ADAの発現による本剤の薬物動態、薬力学、並びに有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない。

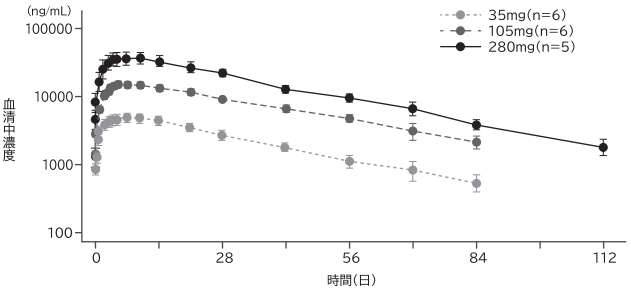
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与[3]

日本人健康成人にテゼペルマブ35、105及び280mg[注]を皮下単回投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。投与量35～280mgの範囲で、テゼペルマブの血清中濃度は用量に概ね比例した増加を示した。

注）本剤の承認用量は1回210mgである。



投与量（例数）	35mg（6例）	105mg（6例）	280mg（5例）
t_{max}（day）[注]	7.000 (3.000, 10.04)	8.515 (5.000, 14.03)	10.04 (7.000, 14.03)
C_{max} (μg･day/mL)	5.193±0.8191	15.67±1.722	39.74±7.809
AUC_{last} (μg･day/mL)	188±26.6	633.7±59.5	1544±145.7
AUC_{∞} (μg･day/mL)	207.2±32.94	718±78.04	1612±157.7
$t_{½}$（day）	23.88±2.831	26.32±3.372	24.04±2.792

算術平均±標準偏差

注）中央値（最小値、最大値）

****16.1.2 反復投与**

第III相国際共同臨床試験（NAVIGATOR試験）において、中用量又は高用量の吸入ステロイド及びその他の長期管理薬で治療してもコントロール不良な成人及び12歳以上の小児喘息患者（日本人を含む）にテゼペルマブ210mgを4週間に1回反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度は下記のとおりである。テゼペルマブ投与後の平均血清中トラフ濃度は投与回数と共に増加し、投与12週時までに定常状態に達した[1]。

評価時点	血清中トラフ濃度（μg/mL）
投与4週時	11.5±4.9（512例）
投与12週時	20.7±8.9（491例）
投与24週時	22.5±10.2（460例）
投与36週時	21.9±10.2（463例）
投与52週時	22.6±10.4（447例）

算術平均±標準偏差（例数）

第III相国際共同臨床試験（WAYPOINT試験）において、手術や全身性ステロイド薬（推奨されない場合を除く）によっても効果不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を有する成人患者（日本人を含む）にテゼペルマブ210mgを4週間に1回反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度は下記のとおりである。テゼペルマブ投与後の平均血清中トラフ濃度は投与回数と共に増加し、投与12週時までに定常状態に達した[2]。

評価時点	血清中トラフ濃度（μg/mL）
投与4週時	12.9±4.3（183例）
投与12週時	23.2±9.1（174例）
投与24週時	26.1±10.8（171例）
投与36週時	27.6±11.5（167例）
投与52週時	26.2±11.1（146例）

算術平均±標準偏差（例数）

16.2 吸収

外国人健康被験者にテゼペルマブ210mgを皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティは81%であった。[4]

16.3 分布

母集団薬物動態解析において、テゼペルマブの中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積は、体重70kgの患者においてそれぞれ3.91L及び2.17Lと推定された[5]。

16.4 代謝

テゼペルマブはモノクローナル抗体であり、体内に広く分布するタンパク質分解酵素による分解により消失すると推定される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 第III相国際共同臨床試験（NAVIGATOR試験）[6]

本試験は、中用量又は高用量の吸入ステロイド（ICS）及びその他の長期管理薬で治療してもコントロール不良な成人及び12歳以上の小児喘息患者1,061例（日本人患者97例を含む）を対象としたランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験を実施した。中用量又は高用量ICS及びその他の長期管理薬の併用下で、本剤210mg又はプラセボを4週に1回（Q4W）、52週間皮下投与した。主要評価項目である投与52週時までの年間喘息増悪発現率は以下のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤210mg Q4W群で有意に低下した。

投与52週時までの年間喘息増悪率（NAVIGATOR試験、FAS）

投与群	年間喘息増悪率（95%信頼区間）	プラセボ群との比（99%信頼区間、p値）
本剤210mg Q4W群（528例）	0.93（0.80-1.07）	0.44（0.34-0.57、p<0.001）
プラセボ群（531例）	2.10（1.84-2.39）	−

FAS：最大の解析対象集団、Q4W：4週間に1回の投与

テゼペルマブ210mg Q4W群での副作用は8.7%（46/528例）に認められた。主な副作用は、頭痛1.5%（8/528例）及び注射部位紅斑1.5%（8/528例）であった。

〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉

**17.1.2 第III相国際共同臨床試験（WAYPOINT試験）[7]

本試験は、手術や全身性ステロイド薬（推奨されない場合を除く）によっても効果不十分[注)]な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を有する成人患者410例（日本人患者33例を含む）を対象としたランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験である。標準用量のモメタゾンフランカルボン酸エステル鼻噴霧薬又は同等量の鼻噴霧用ステロイド薬（同等量の用量については、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者に対して各国で承認された鼻噴霧用ステロイド薬の最高用量）の併用下で、本剤210mg又はプラセボをQ4W、52週間皮下投与した。ただし、日本の患者は、試験期間中の標準用量のモメタゾンフランカルボン酸エステル鼻噴霧薬又は同等量の鼻噴霧用ステロイド薬の投与を必須としなかった。共主要評価項目である投与52週時における総鼻茸スコア（NPS）のベースラインからの変化量及び投与52週時における鼻閉スコア（NCS）（2週間毎の平均）のベースラインからの変化量は以下のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤210mg Q4W群で有意に低下した。[5.3参照]

注）総NPSが5以上（各鼻腔スコアは2以上）、NCSが2以上の、鼻漏及び／又は嗅覚減少又は消失等の症状を有する患者。

投与52週時の総NPS及びNCS（2週間毎の平均）のベースラインからの変化量（WAYPOINT試験、FAS）

投与群	ベースラインの平均	最小二乗平均の変化量（95%信頼区間）	プラセボ群との最小二乗平均の差（95%信頼区間、p値）
投与52週時における総NPSのベースラインからの変化量			
本剤210mg Q4W群（203例）	6.1	-2.458（-2.681, -2.234）	-2.078（-2.399, -1.757、p<0.0001）
プラセボ群（205例）	6.1	-0.380（-0.611, -0.148）	−
投与52週時におけるNCS（2週間毎の平均）のベースラインからの変化量			
本剤210mg Q4W群（203例）	2.59	-1.743（-1.864, -1.622）	-1.039（-1.214, -0.865、p<0.0001）
プラセボ群（205例）	2.55	-0.703（-0.830, -0.577）	−

FAS：最大の解析対象集団、NCS：鼻閉スコア、NPS：鼻茸スコア、Q4W：4週間に1回の投与

本剤210mg Q4W群での副作用は13.8%（28/203例）に認められた。主な副作用は、頭痛3.0%（6/203例）、注射部位疼痛3.0%（6/203例）、及び疲労1.5%（3/203例）であった。

18. 薬効薬理

**18.1 作用機序

テゼペルマブは胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）に対するヒトIgG2λのモノクローナル抗体であり、ヒトTSLPに結合し、ヘテロ二量体のTSLP受容体との相互作用を阻害する[8),9),10)]。TSLPは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、喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に伴う気道及び粘膜炎症の発症及び持続において重要な役割を果たしている。喘息及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎では、アレルギー性及び非アレルギー性曝露のいずれによってもTSLP産生が誘導される[11)]。テゼペルマブでTSLPを阻害することにより、血中好酸球、IgE、FeNO、IL-5、IL-13等の炎症に関連する広範囲のバイオマーカー及びサイトカインが減少し、気道過敏性が軽減する[9),12)]。

18.2 効能・効果を裏付ける薬理作用

18.2.1 TSLP機能的活性に対する中和作用[13)]

TSLP受容体を安定発現する細胞株を用いた*in vitro*細胞増殖アッセイで、テゼペルマブは、組み換え型及び天然型ヒトTSLPに誘発される細胞増殖を抑制し、IC_{50}値はそれぞれ37pM及び33pMであった。

表面プラズモン共鳴法による評価で、テゼペルマブはヒト及びカニクイザルのTSLPに結合親和性を示し、それぞれのKD値は15.8pM及び32.2pMであった。

18.2.2 全血アッセイにおけるTSLP誘導活性に対する抑制作用[14)]

テゼペルマブはヒト全血の存在下でTSLPに結合し、TSLPタンパク質添加に誘発されるシグナル伝達を阻止するとともに、TSLPのヘテロ二量体受容体を介したシグナル伝達を阻害した。

18.2.3 *In vivo*試験[15)]

BALB/cマウスの卵白アルブミン（OVA）誘発アレルギー性気道炎症モデルにおいて、感作誘導中及びOVA曝露期の前に、抗マウスTSLP代替抗体（M702）の投与により、対照ラットIgG投与マウスと比較して気管支肺胞洗浄液中の細胞数及びメタコリン曝露に対する気道過敏性が抑制された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

テゼペルマブ（遺伝子組換え）

Tezepelumab (Genetical Recombination)

本質

テゼペルマブは、ヒト胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）に対

する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。テゼペルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。テゼペルマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振とうしないこと。

20.2 凍結を避けること。

20.3 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

20.4 本剤を冷蔵庫から取り出した後は25℃以下で保存し、30日以内に使用すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈テゼスパイア皮下注210mgシリンジ〉

1.91mL［1キット（注射針（27G）付きプレフィルドシリンジ×1）］

〈テゼスパイア皮下注210mgペン〉

1.91mL［1キット（注射針（27G）付きオートインジェクター×1）］

**23. 主要文献

1）社内資料：NAVIGATOR試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2）

2）社内資料：WAYPOINT試験（XXXX年X月X日承認、CTD2.7.2.2）

3）社内資料：D5180C00003試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2）

4）社内資料：20070620試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.6.2.12）

5）社内資料：母集団薬物動態解析（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.3）

6）Menzies-Gow A, et al. N Engl J Med. 2021;384(19):1800-1809.

7）社内資料：WAYPOINT試験（XXXX年X月X日承認、CTD2.7.6.2）

8）Corren J, et al. N Engl J Med. 2017;377:936-946.

9）Gauvreau GM, et al. N Engl J Med. 2014;370:2102-2110.

10）Verstraete K, et al. Nat Commun. 2017;8:14937.

11）Roan F, et al. J Leukoc Biol. 2012;91(6):877-886.

12）Corren J, et al. Allergy. 2022;77(6):1786-1796.

13）社内資料：ヒト及びカニクイザルのTSLP機能的活性に対するテゼペルマブの中和作用（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2）

14）社内資料：全血アッセイにおけるTSLP誘導活性に対するテゼペルマブの抑制作用（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2）

15）社内資料：OVA誘発性喘息モデルマウスにおける抗マウスTSLP抗体（M702）の作用（2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

© AstraZeneca 2022

AstraZeneca

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

1.9　一般的名称に係る文書
テゼスパイア®皮下注 210mg シリンジ、同皮下注 210mg ペン

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

1.9.1　JAN

本薬の一般的名称（JAN）について、令和 2 年 3 月 10 日付　薬生薬審発 0310 第 1 号により以下の通り通知された。

一般的名称：

［日本名］テゼペルマブ（遺伝子組換え）

［英　名］Tezepelumab (Genetical Recombination)

本質：

［日本名］テゼペルマブは，ヒト胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である．テゼペルマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．テゼペルマブは，448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である．

［英　名］Tezepelumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human thymic stromal lymphopoietin (TSLP). Tezepelumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Tezepelumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

1.9.2　INN

本薬の国際一般名（INN）については、Recommended INN: List 75. WHO Drug Information Vol. 30, No. 1, 2016 に収載されている。

国際一般名：tezepelumab

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
テゼスパイア®皮下注 210mg シリンジ、同皮下注 210mg ペン

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

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>テゼペルマブは、ヒト胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。テゼペルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。テゼペルマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>アミノ酸配列は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人及び 12 歳以上の小児にはテゼペルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210mg を 4 週間隔で皮下に注射する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>原体：劇薬
製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>テゼスパイア皮下注 210mg シリンジ、同皮下注 210mg ペン
（1 バイアル中テゼペルマブ（遺伝子組換え）210mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　性</td><td>単回投与（急性）毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>概略の致死量 (mg/kg)</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>雄</td><td>静脈内 [a]</td><td>0, 300</td><td>300 を超える</td></tr>
</table>
[a] GLP 適用安全性薬理試験

反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間 (投与頻度)</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>無毒性量 (mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td rowspan="5">カニクイザル</td><td>1 カ月間 [a] (1 回/週)</td><td>雌雄</td><td>皮下</td><td>0, 30, 100, 300</td><td>300</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>1 カ月間 [a] (1 回/週)</td><td>雌雄</td><td>静脈内</td><td>0, 50, 300</td><td>300</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>3 カ月間 [a] (1 回/週)</td><td>雌雄</td><td>皮下</td><td>0, 50, 100, 300</td><td>300</td><td>なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">6 カ月間 [a] (1 回/週)</td><td rowspan="2">雌雄</td><td>静脈内</td><td>0, 50</td><td>50</td><td rowspan="2">なし</td></tr>
<tr><td>皮下</td><td>0, 50, 300</td><td>300</td></tr>
</table>
[a]: GLP 適用</td></tr>
</table>

表 1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

副　作　用	有害事象発現率（臨床検査異常を含む） 国際共同第 III 相試験（D5180C00007）本剤群 528 例（うち日本人患者 58 例）中 407 例（77.1%） 有害事象の種類　例数 上咽頭炎　112 例 上気道感染　58 例 頭痛　43 例 喘息　25 例 気管支炎　24 例 細菌性気管支炎　24 例　等
会　社	アストラゼネカ株式会社　製剤：輸入

1.10.2　追加

表 2　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

化学名・別名	
構　造　式	
効能・効果	気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る） 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）
用法・用量	<気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）> 通常、成人及び 12 歳以上の小児にはテゼペルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210mg を 4 週間隔で皮下に注射する。 <鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）> 通常、成人にはテゼペルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210mg を 4 週間隔で皮下に注射する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒　性	

表 2　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

副　作　用	有害事象発現率（臨床検査異常を含む） 国際共同第 III 相試験（D5180C00007）本剤群 528 例（うち日本人患者 58 例）中 407 例（77.1%） 有害事象の種類　例数 上咽頭炎　112 例 上気道感染　58 例 頭痛　43 例 喘息　25 例 気管支炎　24 例 細菌性気管支炎　24 例　等 有害事象発現率（臨床検査異常を含む） 国際共同第 III 相試験（D5242C00001）本剤群 203 例（うち日本人患者 17 例）中 159 例（78.3%） 有害事象の種類　例数 COVID-19　47 例 鼻咽頭炎　36 例 上気道感染　19 例 頭痛　17 例 鼻出血　12 例　等
会　　社	

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

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

H 鎖

```
QMQLVESGGG  VVQPGRSLRL  SCAASGFTFR  TYGMHWVRQA  PGKGLEWVAV
IWYDGSNKHY  ADSVKGRFTI  TRDNSKNTLN  LQMNSLRAED  TAVYYCARAP
QWELVHEAFD  IWGQGTMVTV  SSASTKGPSV  FPLAPCSRST  SESTAALGCL
VKDYFPEPVT  VSWNSGALTS  GVHTFPAVLQ  SSGLYSLSSV  VTVPSSNFGT
QTYTCNVDHK  PSNTKVDKTV  ERKCCVECPP  CPAPPVAGPS  VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV  TCVVVDVSHE  DPEVQFNWYV  DGVEVHNAKT  KPREEQFNST
FRVVSVLTVV  HQDWLNGKEY  KCKVSNKGLP  APIEKTISKT  KGQPREPQVY
TLPPSREEMT  KNQVSLTCLV  KGFYPSDIAV  EWESNGQPEN  NYKTTPPMLD
SDGSFFLYSK  LTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMH  EALHNHYTQK  SLSLSPGK
```

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

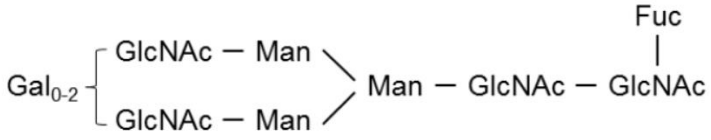
L鎖C213－H鎖C136，H鎖C224－H鎖C224，H鎖C225－H鎖C225，H鎖C228－H鎖C228，H鎖C231－H鎖C231：鎖間ジスルフィド結合，

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

または

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

主な糖鎖の推定構造：



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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
第3部(モジュール3) 品質に関する文書							
該当なし							

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書							
該当なし							

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	臨床試験一覧表	–	–	–	–	–	–
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書							
該当なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
該当なし							
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	Validation Report 8397-598	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	–	無
5.3.1.4.2	Validation Report 8397-600	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	–	無
5.3.1.4.3	Validation Report 8397-596	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	–	無
5.3.1.4.4	Validation Report 8397-596 addendum	[redacted]	20[redacted]	海外	社内資料	–	無
5.3.1.4.5	Validation Report RTEH	[redacted]	20[redacted]	海外	社内資料	–	無
5.3.1.4.6	Validation Report RNZW2	[redacted]	20[redacted]	海外	社内資料	–	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
該当なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当なし							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
該当なし							

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	Pharmacometrics Report (Tezepelumab-MS-20[redacted]-[redacted])	AstraZeneca	20[redacted].[redacted]	海外	社内資料	ー	有
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当なし							

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	D5242C00001(WAYPOINT)試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2021.04 - 2024.10	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書							
該当なし							
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	WAYPOINT Japan subset	―	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	NPSD evidence dossier	―	―	―	社内資料	―	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	―	―	―	社内資料	―	―
5.3.6.2	定期的ベネフィット・リスク評価報告	―	―	―	社内資料	―	―
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	症例一覧表	―	―	―	社内資料	―	―
5.3.7.2	有害事象一覧表	―	―	―	社内資料	―	―
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	―	―	―	社内資料	―	―
5.3.7.4	臨床検査異常値一覧表	―	―	―	社内資料	―	―
5.4 参考文献							
モジュール2.5及びモジュール2.7で引用した文献を添付した							