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：■

2.2　緒言
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
2.2.1　緒言 4

表目次

表 1　医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における効能又は効果（案）、用法及び用量（案）（下線部追加） 5

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
CRSwNP	chronic rhinosinusitis with nasal polyps：鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎
ESS	endoscopic sinus surgery：内視鏡下副鼻腔手術
IL	interleukin：インターロイキン
INCS	intranasal corticosteroids：鼻噴霧用ステロイド薬
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
OCS	oral corticosteroids：経口コルチコステロイド
Q4W	every 4 weeks：4 週毎
QoL	quality of life：生活の質
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

2.2.1　緒言

CRSwNP は、鼻粘膜及び鼻副鼻腔の炎症と、鼻腔内に突出する炎症性過形成性増殖（すなわち、鼻茸）を特徴とする。CRSwNP の炎症プロファイルは不均一であり、1 型、2 型、及び 3 型の炎症が含まれる（Kato et al 2022）。CRSwNP 患者は、重度の鼻閉、鼻詰まり、鼻汁、顔面痛、顔面圧迫感、及び嗅覚障害を高頻度で発現し、これらの症状は生活の質及び機能に重大な影響を及ぼす可能性がある（Aboud et al 2014）。

CRSwNP の有病率は一般人口の最大 4%であり（Hedman et al 1999、Klossek et al 2005、Settipane and Chafee 1977、We et al 2015）、女性と比較して男性で高い（Benson et al 2022）。CRSwNP 患者の発症年齢は通常 40～60 歳で、その有病率は年齢とともに上昇する（Benson et al 2022）。CRSwNP 患者では、喘息を合併することが多く（40%～67%）、中でも重症喘息が最も多く認められる（57%～62%）（Laidlaw et al 2021）。逆に、重症喘息患者の約 41%で鼻茸が認められており（Canonica et al 2020）、CRSwNP と喘息の両疾患を合併する割合が高いことが示されている。

本邦では、INCS は慢性鼻副鼻腔炎に対する保険適用がないものの、好酸球性鼻副鼻腔炎の薬物療法の中心である（鼻副鼻腔炎診療の手引き 2024）。INCS の副作用として鼻出血等の報告はあるが、副作用はほとんどなく安全性は検証されている（宮之原 2020、鼻副鼻腔炎診療の手引き 2024）。しかし、においや味、液だれ等の感覚的な特性による製剤の好みが存在することや、患者の副作用に対する懸念から抗ヒスタミン薬等の内服薬と比較しアドヒアランスが不良である（宮之原 2020）。また、重症例に対する効果も限定的である（鼻副鼻腔炎診療の手引き 2024）。

OCS は本邦でも好酸球性鼻副鼻腔炎の薬物療法の中心である。OCS は即効性があり、鼻茸縮小効果が高く、鼻閉や嗅覚障害にも有効であるが、鼻茸の完全な消失までは至らず、副作用の問題があるため短期間での使用に留める必要がある（Tuncer et al 2003、Fokkens et al 2020、鼻副鼻腔炎診療の手引き 2024）。

鼻副鼻腔炎に対して、ESS は本邦においても標準術式である（鼻副鼻腔炎診療の手引き 2024）。特に大きな鼻茸や中鼻道の高度閉塞、好酸球性鼻副鼻腔炎等の効果不十分な病態を有すると判断された場合は、手術療法の適応になる（鼻副鼻腔炎診療の手引き 2024）。しかし、鼻副鼻腔は周囲にいくつもの血管が走行し、眼窩、頭蓋底に隣接することから手術手技の基本に熟達する必要がある（柳 2019）。手術経験の浅い医師による施行、副鼻腔の混濁度と鼻茸の大きさは手術による副損傷のリスクを上げる（Chou et al 2016）。本邦からの報告では．術中副損傷を起こしたものが 3.2%、術後合併症を起こしたものが 3.3%であった（重田 2012）。

さらに、CRSwNP の病態、重症度、喘息の合併、過去の治療歴は術後の再発率と相関することが報告されている（藤枝 2015、Tokunaga et al 2015、DeConde et al 2017、Toppila-Salmi et al 2022、鼻副鼻腔炎診療の手引き 2024）。手術を受けた CRSwNP 患者の約 40%～60%は再発を経験する（DeConde et al 2017、Hoseini et al 2012、Tokunaga et al 2015、Vlaminck et al 2014）。再手術例では鼻副鼻腔形態が変化しており、個々の病態により必然的に ESS の難易度が異なってくる（春名 2013）。したがって、鼻茸が再発し鼻閉や鼻腔閉鎖（鼻呼吸困難）、無臭覚／臭覚障害等の症状が再燃した患者では、再手術を避け QoL を改善する重要な医療上のアンメットニーズが存在している。

生物学的製剤は、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を適応症として、デュピルマブ（ヒト型抗ヒト IL-4/13 受容体モノクローナル抗体）及びメポリズマブ（ヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体）が日本でも承認されている（デュピクセント®添付文書、ヌーカラ®添付文書）。しかし、デュピルマブ

に対するノンレスポンダーの割合も依然として高く、デュピルマブの 2 本の第 III 相試験に組み入れられた患者のそれぞれ 35.0%及び 38.0%は、NPS においてベースラインと比較して 24 週時点で有効性が認められなかった（Bachert et al 2019）。メポリズマブの 2 本の第 III 相試験に組み入れられた患者のそれぞれ 49.5%及び 48.8%は、NPS においてベースラインと比較して 52 週時点で有効性が認められなかった（Han et al 2021、Fujieda et al 2024）。したがって、依然として CRSwNP を効果的に治療でき、QoL を改善できる新規の有効な治療薬が強く求められている。

以上より、CRSwNP の治療に関して高い医療上のアンメットニーズが存在する。テゼペルマブは多数のシグナル伝達経路の上流で作用する TSLP を標的としており、その幅広い作用機序により、様々な細胞種及びサイトカインを介した炎症を抑制することから、CRSwNP 患者の治療に有効であり、CRSwNP 治療の選択肢を増やすことができると期待できる。

国際共同第 III 相試験である 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。

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。

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。

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。

今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における効能又は効果（案）、並びに用法及び用量（案）は表 1 に示すとおりである。

表 1　　医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における効能又は効果（案）、用法及び用量（案）（下線部追加）

効能又は効果（案）	○気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る） ○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）
用法及び用量（案）	〈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。