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：■

2.5　臨床に関する概括評価
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 5
本概括評価で参照する試験 6
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 緒言 7
2.5.1.2 科学的背景 7
2.5.1.2.1 CRSwNP の疾患負荷及び有病率 7
2.5.1.2.2 現在の治療法及び医療上のアンメットニーズ 7
2.5.1.2.3 CRSwNP の治療薬としてのテゼペルマブの開発の根拠 8
2.5.1.2.3.1 CRSwNP の病態生理及びテゼペルマブの作用機序 8
2.5.1.2.3.2 臨床試験に基づく科学的根拠 9
2.5.1.3 臨床開発プログラム 9
2.5.1.3.1 臨床開発プログラムの概要 9
2.5.1.3.2 主な規制当局のガイダンス及び規制当局との相談 11
2.5.1.3.3 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守状況 13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 薬物動態 14
2.5.3.1.1 母集団 PK 解析 14
2.5.3.2 曝露－反応関係 14
2.5.3.3 薬力学 15
2.5.3.4 免疫原性 15
2.5.4 有効性の概括評価 15
2.5.4.1 WAYPOINT 試験のデザインの主な特徴 15
2.5.4.1.1 試験デザイン 15
2.5.4.1.2 治験実施計画書の改訂 16
2.5.4.1.3 試験対象集団 17
2.5.4.1.4 評価項目 17
2.5.4.1.5 用量の設定根拠 17
2.5.4.1.6 統計手法 18
2.5.4.2 有効性の結果の評価 18
2.5.4.2.1 患者の内訳及び試験実施状況 18
2.5.4.2.2 対象とした集団を代表する試験対象集団 19
2.5.4.2.3 対象とした集団におけるテゼペルマブの有効性 19
2.5.4.2.4 共主要評価項目：総 NPS の変化量 21
2.5.4.2.5 共主要評価項目：NCS の変化量 22
2.5.4.2.6 重要な副次評価項目 23
2.5.4.2.7 その他の副次評価項目 24

2.5.5　安全性の概括評価 24
2.5.5.1　安全性データの収集及び解析 25
2.5.5.2　安全性の結果の評価 25
2.5.5.2.1　曝露状況 25
2.5.5.2.2　有害事象 25
2.5.5.2.3　注目すべき有害事象 27
2.5.5.2.4　独立判定委員会が判定したイベント 28
2.5.5.2.5　その他の安全性の情報 28
2.5.5.2.6　部分集団における安全性 28
2.5.5.2.7　テゼペルマブの既知の安全性プロファイルを裏付けるその他の安全性データ 29
2.5.5.3　市販後の安全性報告 29
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 29
2.5.6.1　治療の背景 29
2.5.6.1.1　疾患又は症状 29
2.5.6.1.2　現在の治療法 29
2.5.6.2　ベネフィット 30
2.5.6.3　リスク 31
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 32
2.5.7　参考文献 34

表目次

表 1　臨床試験（試験番号、試験の標題、及び CSR の記載場所） 6
表 2　WAYPOINT 試験の概要 10
表 3　WAYPOINT 試験に関する規制当局との相談 11
表 4　Week 52 における有効性評価項目の概要-主な estimand（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団） 20
表 5　On-treatment 期における有害事象の要約（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団） 26

図目次

図 1　WAYPOINT 試験のデザインのフローチャート 16
図 2　総 NPS のベースラインからの変化量の推移-主な estimand、共分散分析（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団） 22
図 3　NCS（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量の推移-主な estimand、共分散分析（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団） 23
図 4　最初の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 Kaplan-Meier 曲線（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団） 24

図 5　CRSwNP 患者におけるテゼペルマブのベネフィット・リスクプロファイルの概要 33

略語及び専門用語一覧表

本概括評価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
AE	adverse event：有害事象
AERD	aspirin exacerbated respiratory disease：アスピリン増悪呼吸器疾患
AI	auto injector：オートインジェクター製剤
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
APFS	accessorized prefilled syringe：安全装置付きプレフィルドシリンジ製剤
BD	bronchodilator：気管支拡張薬
BMI	body mass index：体格指数
CI	confidence interval：信頼区間
COVID-19	coronavirus infectious disease-2019：新型コロナウイルス感染症
CRSwNP	chronic rhinosinusitis with nasal polyps：鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
EAIR	exposure-adjusted incidence rate：曝露量で調整した発現率
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
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
Ig	immunoglobulin：免疫グロブリン
IL	interleukin：インターロイキン
INCS	intranasal corticosteroids：鼻噴霧用ステロイド薬
IND	Investigational New Drug
IP	investigational product：治験薬
LMK	Lund-Mackay score：LMK スコア
LS	least square：最小二乗
MACE	major adverse cardiovascular event：主要心血管イベント
MFNS	mometasone furoate nasal spray：モメタゾンフランカルボン酸エステル鼻噴霧薬
NCS	nasal congestion score：鼻詰まりスコア
NP	nasal polyposis：鼻茸
NPS	nasal polyp(osis) score：鼻茸スコア
NPSD	Nasal Polyposis Symptom Diary：鼻茸の症状に関する日誌
NSAID-ERD	non-steroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease： 非ステロイド性抗炎症薬増悪呼吸器疾患
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report：定期的ベネフィット・リスク評価報告
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：独立行政法人医薬品医療機器総合機構

略語及び専門用語	用語の説明
Q2W	every 2 weeks：2 週毎
Q4W	every 4 weeks：4 週毎
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SC	subcutaneous(ly)：皮下（投与）
SCS	systemic corticosteroids：全身性ステロイド剤
SNOT-22	SinoNasal Outcome Test, 22 item：鼻副鼻腔炎の症状に関する調査票
Teze	tezepelumab：テゼペルマブ
Th	T-helper：ヘルパーT 細胞
TSLP	thymic stromal lymphopoietin：胸腺間質性リンパ球新生因子
TSS	total symptom score：総症状スコア

本概括評価で参照する試験

表 1　　臨床試験（試験番号、試験の標題、及び CSR の記載場所）

Study number	Study title (name)	Location
CRSwNP		
D5242C00001 (Phase III)	A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Participants with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis (WAYPOINT)	Module 5.3.5.1
Other Studies Referred to (Asthma)		
D5180C00018 (Phase III LTE)	A Multicentre, Double-blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3, Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe Uncontrolled Asthma (DESTINATION)	Module 1.13.1-2
D5180C00007 (Phase III)	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 (NAVIGATOR)	Module 5.3.5.1, initial application
D5180C00012 (Phase I)	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 (PATH-BRIDGE)	Module 5.3.1.2, initial application
D5180C00011 (Phase III)	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 (PATH-HOME)	Module 5.3.5.2, initial application
CD-RI-MEDI9929-1146; D5180C00001 (Phase IIb)	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 (PATHWAY)	Module 5.3.5.1, initial application

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　緒言

本概括評価では、多施設国際共同、第 III 相、二重盲検、ランダム化試験（D5242C00001 試験［WAYPOINT 試験］）1 試験に基づき、CRSwNP の治療薬としてのテゼペルマブ 210 mg Q4W SC の使用を申請する根拠を示す。日本の申請における効能・効果（案）は、本概括評価補遺 2.5.1.1 項を参照のこと。

テゼペルマブは IgG2 サブクラスの H 鎖 2 本及びλサブクラスの L 鎖 2 本で構成されるヘテロ四量体のヒトモノクローナル抗体であり、TSLP と結合する。TSLP は炎症カスケードの上流に位置するサイトカインであり、複数の炎症経路を制御する。

テゼペルマブは、12 歳以上の重症喘息患者に対する追加維持療法として、米国、欧州、及び日本を含む約 60 か国で承認されている。喘息に対する承認用量は 210 mg Q4W SC である。

本概括評価では、WAYPOINT 試験の主な評価及びテゼペルマブのベネフィット・リスクの包括的な評価を通して、申請効能・効果の根拠を示す。これらの評価は、本申請の臨床概要 2.7.2 項、2.7.3 項、及び 2.7.4 項で要約した臨床データに基づいている。

2.5.1.2　科学的背景

2.5.1.2.1　CRSwNP の疾患負荷及び有病率

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。

2.5.1.2.2　現在の治療法及び医療上のアンメットニーズ

CRSwNP の標準治療には、INCS 及び SCS、抗生物質の長期投与、及び鼻茸切除術（副鼻腔手術とも呼ばれる）等の選択肢がある。CRSwNP の治療は段階的アプローチがとられ、INCS から SCS へと進み、最終的に、ステロイド剤溶出性鼻腔内ステントの留置、鼻茸切除術、内視鏡下副鼻腔手術等の外科手術が行われる（Dessouky and Hopkins 2015、Peters et al 2014）。これらの治療法は症状を緩和させるものの、根本的な炎症反応を標的とした治療ではないため、再発の頻度が高く、副作用を伴う。

INCS の使用は鼻出血を伴う可能性があり、鼻腔・副鼻腔組織の腫脹、多量の粘液、及び線毛運動障害によって、患部への INCS の送達が制限される可能性がある（Agarwal et al 2020、Ah-See et al 2012、Wu et al 2019）。さらに重症例には SCS が使用されるが、SCS の使用は骨粗鬆

症、糖尿病や高血圧等の重大な副作用を伴う（Bachert et al 2020、Manson et al 2009、Orlandi et al 2021）。2014 年の米国の鼻茸診療ガイドラインでは、SCS の臨床的ベネフィットの持続期間にはばらつきがあり、治療を繰り返すことで持続期間が短縮される可能性が示唆されている（Peters et al 2014）。

SCS が必要な患者では鼻茸の縮小、慢性副鼻腔感染の再発防止、及び症状の負担軽減のため外科手術が検討されることもある（Fokkens et al 2012、Hopkins 2019、Kwah et al 2020）。SCS が無効若しくは副作用が問題となる患者に対しては外科的処置が推奨されるが、術後数年以内に 40%以上の患者で鼻茸が再発する（Bai et al 2022、DeConde et al 2017）。

また、上記の治療で症状のコントロールが不十分な CRSwNP に対しては、追加の治療薬として生物学的製剤のデュピルマブ（デュピクセント®、Regeneron Pharmaceuticals 社及び Sanofi 社）、オマリズマブ（ゾレア®、Genentech 社及び Novartis 社、本邦では未承認）、及びメポリズマブ（ヌーカラ®、GlaxoSmithKline 社）が利用可能である。しかし、持続性の組織線維化及び非 2 型炎症のため、患者の 30%～60%はこれらの生物学的製剤の効果が得られない（Bachert et al 2017、Bachert et al 2019、Gevaert et al 2011）。その結果、上記の欠点を伴うにもかかわらず、多くの患者は依然として SCS による治療に依存している。

2.5.1.2.3　CRSwNP の治療薬としてのテゼペルマブの開発の根拠

2.5.1.2.3.1　CRSwNP の病態生理及びテゼペルマブの作用機序

CRSwNP 患者は鼻腔及び副鼻腔内並びに鼻茸そのものに認められる炎症のタイプによって、2 つのグループ（好酸球性及び非好酸球性）に分類される。ただし、複数の炎症のタイプを有する患者も存在する（Stevens et al 2019）。

好酸球性 CRSwNP は、2 型炎症と好酸球、肥満細胞、及び好塩基球の鼻茸への浸潤、並びに 2 型サイトカイン（IL-4、IL-5、IL-13）の存在を特徴とする（Avdeeva and Fokkens 2018、Dennis et al 2016、Kim and Cho 2017）。好酸球性 CRSwNP は通常、重症化し、非好酸球性 CRSwNP に比べて術後再発率が高いとされている（Lou et al 2018、Tokunaga et al 2015）。

非好酸球性 CRSwNP は、1 型又は 3 型炎症と好中球、Th1 細胞、及び Th17 細胞の鼻茸への浸潤、並びに非 2 型サイトカイン（インターフェロン γ 及び IL-17）の存在を特徴とする（Avdeeva and Fokkens 2018、Zhang et al 2008）。非好酸球性 CRSwNP は通常、重症化せず、好酸球性 CRSwNP に比べて再発の可能性は低い（Bachert et al 2015、Lou et al 2018）。

TSLP は炎症カスケード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 CRSwNP に伴う気道及び粘膜の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（Allakhverdi et al 2007、Soumelis et al 2002、Ziegler et al 2013）。TSLP は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の反応性亢進を誘導する（Liu 2009）。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おり、喘息患者の気道及び鼻茸組織では TSLP のメッセンジャーリボ核酸及びタンパク質の濃度が上昇していることが判明している（Boita et al 2011）。喘息及び CRSwNP では、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。

テゼペルマブはヒト 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。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。テゼペル

マブは CRSwNP への関与が知られている炎症カスケードで TSLP シグナル伝達の影響を軽減することで、CRSwNP 患者にベネフィットをもたらす可能性がある。

2.5.1.2.3.2　臨床試験に基づく科学的根拠

喘息と CRSwNP の病態生理は類似しており、喘息と CRSwNP の両疾患を合併する割合は高い。喘息患者を対象としたテゼペルマブの第 II 相及び第 III 相臨床試験では、成人及び青少年期の Global Initiative for Asthma ガイドラインの定義に基づくコントロール不良な重症喘息患者に対する追加維持療法として、テゼペルマブの有効性及び安全性が示された。

第 III 相 NAVIGATOR 試験（D5180C00007 試験）の探索的な部分集団解析では、重症喘息患者における臨床アウトカムに対するテゼペルマブの影響を鼻茸の病歴の有無別に評価した。鼻茸の合併の有無にかかわらず、年間喘息増悪率、肺機能、及び喘息コントロールはいずれも改善した。鼻茸を有する患者における SNOT-22 スコアの臨床的に意義のある減少も認められ（Laidlaw et al 2023）、CRSwNP の治療薬としてのテゼペルマブの潜在的なベネフィットが示唆された。

CRSwNP の病態生理、テゼペルマブの作用機序、及び NAVIGATOR 試験における鼻茸を合併している患者の探索的解析に基づき、CRSwNP の治療薬としてのテゼペルマブの臨床開発は妥当と考えられた。

2.5.1.3　臨床開発プログラム

2.5.1.3.1　臨床開発プログラムの概要

CRSwNP 患者を対象とした臨床開発プログラムは、CRSwNP 患者を対象にテゼペルマブ 210 mg Q4W SC の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する多施設国際共同、第 III 相、二重盲検、ランダム化試験（WAYPOINT 試験）1 試験で構成されている（表 2）。

WAYPOINT 試験における CRSwNP 患者の安全性データにより、喘息患者を対象とした過去のテゼペルマブの臨床試験における既知の安全性データがより強固なものになる。喘息患者を対象とした臨床試験における安全性データは、テゼペルマブの喘息に関する初回申請資料を参照のこと。

表 2　　WAYPOINT 試験の概要

試験番号（略称） 治験依頼者 EudraCT 番号 NCT 番号	試験の標題	共主要目的	共主要評価項目	治験薬、用法・用量、ランダム化された例数	試験対象集団	試験期間
D5242C00001 (WAYPOINT) AstraZeneca EudraCT No: 2020-003062-39 NCT No: NCT04851964	鼻茸を伴う重度の慢性鼻副鼻腔炎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、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、第 III 相試験（WAYPOINT）	• NPS に対するテゼペルマブの効果を評価する • 患者が報告した鼻詰まりに対するテゼペルマブの効果を評価する	• Week 52 における鼻腔内視鏡検査により評価された総 NPS のベースラインからの変化量 • Week 52 における NPSD の一部として評価された NCS（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量	テゼペルマブ 210 mg Q4W SC（N = 204） プラセボ Q4W SC（N = 206）	以下の基準に適合する成人女性又は男性： 1) Visit 1 の前 12 か月以上にわたり、医師により CRSwNP と診断されている 2) NCS が 2 以上 3) 要手術の状態にある（総 NPS が 5 以上［各鼻腔におけるスコアは 2 以上］） 4) 総 SNOT-22 スコアが 30 以上 5) Visit 1 の前 3 か月以内を除く、Visit 1 の前過去 12 か月以内に、鼻茸増悪に対する SCS の投与及び／又は鼻茸に対する手術歴を有する	52 週間の二重盲検、プラセボ対照の投与期間とその後の 24 週間又は 12 週間の追跡調査期間 [a]

[a] 追跡調査期間は、ランダム化された最初の 200 例では 24 週間、残りの全例では 12 週間とした。

CRSwNP Chronic rhinosinusitis with nasal polyps; N Number of subjects; NCS Nasal congestion score; NCT National Clinical Trial; NPS Nasal polyp score; NPSD Nasal Polyposis Symptom Diary; Q4W Every 4 weeks; SC Subcutaneous; SCS Systemic corticosteroids; SNOT-22 SinoNasal Outcome Test, 22 item.

2.5.1.3.2　主な規制当局のガイダンス及び規制当局との相談

テゼペルマブの第 III 相臨床開発プログラムは、規制当局（FDA、EMA 及び PMDA）からの助言並びに医学専門家及び患者からの助言に基づくものである。WAYPOINT 試験のデザイン及び実施の際には、以下のガイドラインを考慮した。なお、PMDA との相談の概要は本概括評価補遺 2.5.1.3.2 項を参照のこと。

- FDA ガイダンス「Allergic Rhinitis: Developing Drug Products for Treatment」は、WAYPOINT 試験の計画時に利用可能であり、鼻茸に特化したものではないが、計画策定の参考とするために参照した（FDA 2018）。
- FDA ガイダンス「Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products」に基づき、単一のピボタル試験から得られる結果を有効性の根拠とした（FDA 2019）。

CRSwNP を対象としたテゼペルマブの承認申請に関する規制当局との相談の概要を表 3 に示す。

表 3　WAYPOINT 試験に関する規制当局との相談

日付	相談の種類	結果の概要
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted] への助言（米国）	[redacted] について、FDA は以下の点を [redacted] した。 • [redacted] について、[redacted] こと。 • [redacted] ため、[redacted] こと。 • [redacted] について、[redacted]、[redacted] こと。 • [redacted] では、[redacted]、[redacted] こと。 FDA の助言に基づき、[redacted]、[redacted]、[redacted] した。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日		FDA は、[redacted] を認めた。

表 3　　WAYPOINT 試験に関する規制当局との相談

日付	相談の種類	結果の概要
20■ 年 ■ 月 ■ 日	■■■■■	FDA は、■■■■■

CRSwNP Chronic rhinosinusitis with nasal polyps; EMA European Medicines Agency; FDA Food and Drug Administration; IND Investigational new drug; NCS Nasal congestion score; NPS Nasal polyp score; NPSD Nasal Polyposis Symptom Diary; SCS Systemic corticosteroids; SMP Study may proceed.

CRSwNP を対象とした臨床開発プログラムの計画後、FDA は CRSwNP を対象とした薬剤開発に特化したガイドライン（FDA 2023）を発行したが、テゼペルマブの開発プログラム（試験デザイン、患者集団、評価項目、試験期間等［2.5.4.1 項を参照］）は本ガイドラインに準拠している。

2.5.1.3.3　医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守状況

アストラゼネカ社の手順書、社内の品質管理手法、及び監査プログラムにより、医薬品規制調和国際会議及び各規制当局が規定する GCP に従って本臨床試験を実施したことを保証する。

20[redacted] 年 [redacted] 月、厚生労働省が東京都の治験施設支援機関に対して立入検査を実施し、重大な GCP 違反が確認された。当該治験施設支援機関が支援する 3 施設で 6 例がランダム化された。立入検査後、アストラゼネカ社は患者の安全性及び臨床試験データの完全性を確保するための適切な措置を講じた。本件に関する詳細な評価に基づき、アストラゼネカ社は治験施設支援機関による重大な GCP 違反が当該患者の安全性に意味のある影響を及ぼさなかったと結論付けた。ただし、これらの 3 施設でランダム化された 6 例のデータは解析から除外された。詳細については、CSR 9.6 項を参照のこと。

20[redacted] 年 [redacted] 月、中国の実施医療機関（施設番号：[redacted]）で重大なデータの品質の問題が特定された。20[redacted] 年 [redacted] 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月の間、4 例（ランダム化例 2 例、スクリーニング脱落例 2 例）で NPSD が試験手順及び指示に従って実施されていなかったことが判明した。当該ランダム化例 2 例の NPSD のデータは解析から除外された。当該実施医療機関では、他にデータの品質の問題は特定されなかった。詳細については、CSR 9.6 項を参照のこと。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

テゼペルマブの生物薬剤学試験の概要は、喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.1 項を参照のこと。WAYPOINT 試験で使用した製剤及び投与デバイスは、市販用と同一である（臨床概要 2.7.1 項を参照）。

現在、米国、欧州、日本及びその他の国々で喘息患者へのテゼペルマブの APFS 及び／又は AI の使用が承認されている。WAYPOINT 試験では APFS を使用した。

医療機関又は自宅における成人 CRSwNP 患者に対する APFS 又は AI を使用したテゼペルマブの投与の根拠は、APFS を使用した WAYPOINT 試験で認められた有効性、PATH-HOME 試験（D5180C00011 試験）における投与デバイスの機能性及び性能のデータ（喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.2 項を参照）、並びに PATH-BRIDGE 試験（D5180C00012 試験）で生物学的同等性の基準により評価し、確立された APFS と AI の PK の類似性に基づいている（喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.1 項を参照）。また、APFS を使用した WAYPOINT 試験並びに APFS 及び AI を使用した PATH-BRIDGE 試験及び PATH-HOME 試験におけるテゼペルマブの忍容性は良好であり、18 歳以上の CRSwNP 患者における APFS 又は AI の使用が支持された。

血清中テゼペルマブ濃度の測定及びテゼペルマブに対する ADA 反応の評価に用いた生体試料分析法は、過去に提出及び審査済みの方法と同一であった。詳細については、臨床概要 2.7.1 項を参照のこと。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

PK 解析対象集団は 203 例であり、テゼペルマブ投与後の少なくとも 1 時点で血清中テゼペルマブ濃度が定量可能であった患者を対象とした。投与期間中、血清中トラフ濃度は全ての患者で定量下限以上であった。テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与後、平均血清中テゼペルマブトラフ濃度は経時的に増加して Week 12 までに定常状態に達し、Week 52 まで維持された。WAYPOINT 試験で認められた CRSwNP 患者におけるテゼペルマブの PK は、既知のテゼペルマブの PK プロファイルと一貫していた。

詳細については、臨床概要 2.7.2.2.1.2 項を参照のこと。

2.5.3.1.1　母集団 PK 解析

WAYPOINT 試験の患者集団におけるテゼペルマブの PK 特性を明らかにするため、喘息臨床開発プログラムで構築した母集団 PK モデルを用いて母集団解析を実施した。WAYPOINT 試験のデータを併合して母集団 PK モデルを更新した。

母集団 PK 解析に用いた併合データには、第 III 相試験 2 試験（WAYPOINT 試験、NAVIGATOR 試験）、第 IIb 相試験 1 試験（PATHWAY 試験［CD-RI-MEDI9929-1146 試験（D5180C00001 試験）］）及び第 I 相試験 6 試験（0620 試験［20070620 試験］、0390 試験［20080390 試験］、1183 試験［20101183 試験］、0002 試験［D5180C00002 試験］、0003 試験［D5180C00003 試験］、PATH-BRIDGE 試験）が含まれた。最終的な母集団 PK 解析データセットは、1,575 例の患者から得られた 13,634 点の定量可能であった血清中濃度データで構成された。

母集団 PK 解析に WAYPOINT 試験の PK データを含めても、これまでに特定された共変量の推定値に意味のある変化はなく、新たな共変量は検出されなかったことから、WAYPOINT 試験で認められた CRSwNP 患者におけるテゼペルマブの PK は既知のテゼペルマブの PK プロファイルと一貫していることがさらに裏付けられた。

詳細については、臨床概要 2.7.2.3.1 項を参照のこと。

2.5.3.2　曝露－反応関係

申請用法用量である 210 mg Q4W SC 投与において、総 NPS 及び NCS の変化量を指標としたテゼペルマブの有効性を、血清中テゼペルマブトラフ濃度の四分位点部分集団解析を用いて評価した。

テゼペルマブ群の血清中テゼペルマブトラフ濃度の四分位点部分集団間で、Week 52 におけるベースラインからの総 NPS の変化量に対する明らかな効果の差は認められず、NCS（2 週間毎の平均）の変化量に対しても明らかな効果の差は認められなかった。

CRSwNP 患者におけるテゼペルマブの推奨用法用量は 210 mg Q4W SC 投与である。曝露－反応解析及び母集団 PK 解析の結果は、65 歳以上の患者を含む特別な患者集団に対してテゼペルマブの用量調節が不要であることを示している。

詳細については、臨床概要 2.7.2.3.2 項を参照のこと。

2.5.3.3　薬力学

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である血中好酸球数、血清総 IgE 値及び FeNO が、プラセボと比較してベースラインから減少した（喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者）。WAYPOINT 試験で認められたテゼペルマブの薬力学的作用は、過去の臨床開発プログラムで認められた作用と一貫していた。

- テゼペルマブ群では、平均血中好酸球数の減少がベースライン後の最初の評価時点である Week 4 から認められ、その効果は Week 52（治験薬投与期間終了）まで持続した。
- テゼペルマブ群では、平均血清総 IgE 値の減少がベースライン後の最初の評価時点である Week 24 から Week 52 まで認められた。
- 喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者部分集団で FeNO の変化を評価した。テゼペルマブ群ではベースライン後の最初の評価時点である Week 24 で FeNO の平均値の経時的な減少がみられ、その効果は Week 52 まで持続した。

詳細については、臨床概要 2.7.2.2.1.3 項を参照のこと。

2.5.3.4　免疫原性

WAYPOINT 試験のテゼペルマブ群では、ADA（中和抗体を含む）発現割合は低く、テゼペルマブの既知の免疫原性プロファイルと一貫していた。ADA 陽性割合、発現割合、期間及び抗体価は、テゼペルマブを投与された患者とプラセボを投与された患者で概ね同程度であった。

PK、薬力学、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ものの、治験薬投与下に発現した ADA 陽性例が少なかったため、正式な評価は実施できなかった。

臨床開発プログラムにおける Integrated Summary of Immunogenicity については、臨床概要 2.7.2.4.1 項を参照のこと。ADA 陽性割合、ADA 発現割合の定義については、臨床概要 2.7.2.4.1.3 項を参照のこと。

2.5.4　有効性の概括評価

本項では、WAYPOINT 試験のデザインの主な特徴及び CRSwNP 患者におけるテゼペルマブの有効性に関連する臨床データの主な解析結果を示す。

2.5.4.1　WAYPOINT 試験のデザインの主な特徴

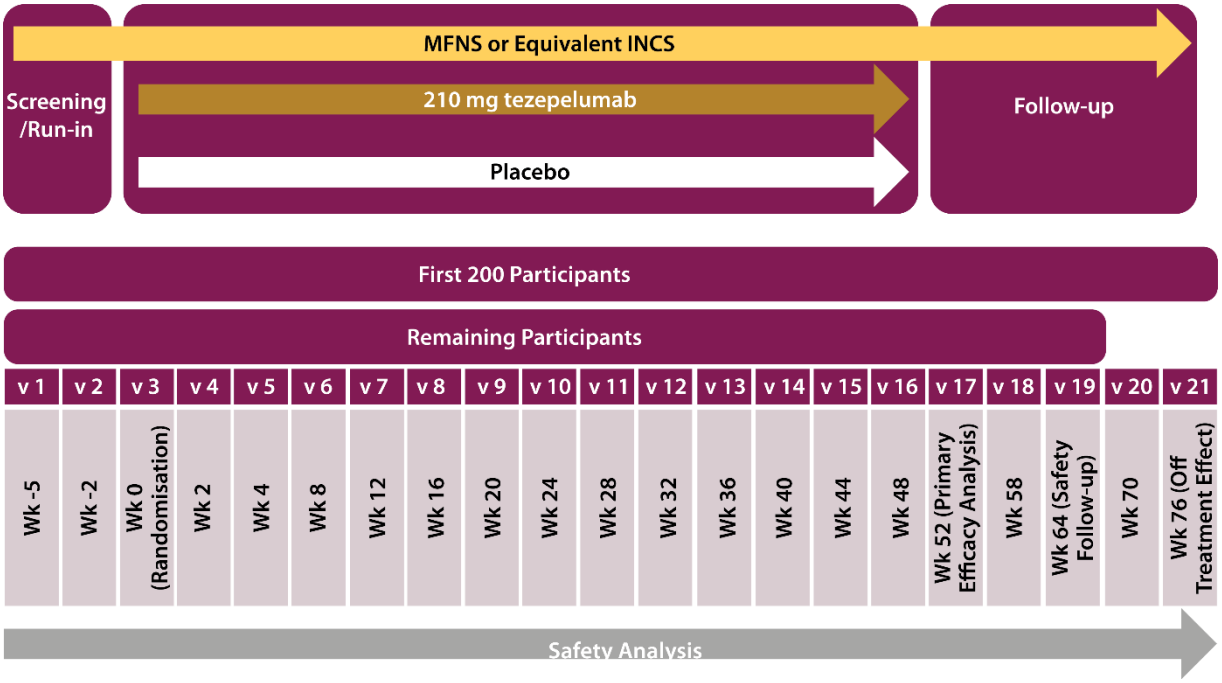
2.5.4.1.1　試験デザイン

WAYPOINT 試験では、約 400 例の患者をベースライン時にテゼペルマブ 210 mg Q4W 又はプラセボ Q4W に 1:1 の比率でランダム化した。本剤の適応対象となる CRSwNP 患者を組み入れるため、生物学的製剤の適応・投与対象を参考に適格性基準を設定した（2.5.4.1.3 項を参照）。患者は地域（中国、日本、その他の国／地域）、鼻茸に対する手術歴の有無、及び喘息／AERD／NSAID-ERD の合併の有無を層別因子としてランダム化された。試験対象集団の 50%～70%に喘息／AERD／NSAID-ERD を合併する患者が、50%以上に CRSwNP の手術歴を有する患者が含まれるようにするため、ランダム化をモニタリングした。

WAYPOINT 試験には、52 週間の投与期間（最終投与は Week 48）とその後の 24 週間（ランダム化された最初の 200 例を予定）又は 12 週間（残りの全例）の安全性の追跡調査期間を設けた

（図 1）。52 週間の投与期間は、本試験の対象集団における 1 年間の投与の安全性データを得るためだけでなく、CRSwNP における効果の持続性、鼻茸に対する手術決定及び／又は鼻茸に対する SCS 投与までの期間を把握するために適切と考えられた。

図 1　　WAYPOINT 試験のデザインのフローチャート



INCS intranasal corticosteroids; MFNS mometasone furoate nasal spray; v visit; Wk week.
Source: Figure 1, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.1.2　　治験実施計画書の改訂

WAYPOINT 試験の治験実施計画書初版は 5 回改訂されたが、いずれも試験の完全性に影響を及ぼさなかった。主な改訂である改訂第 3 版、第 4 版、第 5 版の概要を以下に示す。

- ベースラインから Week 52 までの間に正確な評価が行われるようにするため、NPSD スコアに関連する共主要評価項目、重要な副次評価項目、及びその他の副次評価項目並びに NCS に関連する選択基準 15 を「ベースラインからの変化量」から「（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量」に変更した。医療機器に関する項を国際標準化機構 14155 及び欧州医療機器規則に合わせて変更した（改訂第 3 版）。
- COVID-19 に関連するスケジュールの遅延のため、鼻茸に対する手術の評価項目で実際の手術日ではなく手術決定日を使用するように変更した。リスク評価と最新の治験薬概要書との整合性を確保するとともに、事前に規定したイベントを対象とした独立判定委員会による評価を追加した（改訂第 4 版）。
- 重要な副次目的の「鼻茸の消失／ほぼ完全消失」及び「鼻茸の消失／ほぼ完全消失及び NPSD TSS 応答」の 2 つを探索的目的に変更した。FDA の estimand 及び副次評価項目についての多重検定手順を、FDA のガイダンスに合わせて修正した（改訂第 5 版）。

治験実施計画書の改訂の詳細については、CSR 9.9.1 項を参照のこと。

2.5.4.1.3　試験対象集団

CRSwNP の標準治療を受けている 18 歳以上の成人を対象とした。対象とした集団を組み入れるために、以下の選択基準及び除外基準を設定した。

- 組入れ前 12 か月以上にわたり、医師により CRSwNP と診断されている
- Visit 1 の前 3 か月以内を除く、Visit 1 の前過去 12 か月以内に、鼻茸増悪に対する SCS の投与及び／又は鼻茸に対する手術歴を有するにもかかわらず、要手術の状態（総 NPS が最大スコア 8 のうち 5 以上［各鼻腔におけるスコアは 2 以上］と定義）にある
- 組入れ前 2 か月以上にわたり、鼻茸の症状が継続している
- 中等度～重度の患者が報告した鼻詰まり（Visit 1 の NCS が 2 以上）を有する

これらの患者は、手術又はテゼペルマブのような生物学的製剤の適応・投与対象として適切な患者集団である。有効性の評価に影響を及ぼす可能性のある合併症を有する患者は除外した。

2.5.4.1.4　評価項目

WAYPOINT 試験では、CRSwNP 患者において、テゼペルマブの投与による臨床的に意義のある変化を評価するため、鼻茸の大きさ（NPS で評価）と鼻詰まり（NCS で評価）という 2 つの臨床アウトカムを共主要評価項目として選択した。NPS は鼻腔内視鏡検査により評価される客観的な評価項目であるが、NCS は、NPSD の一部として患者の自覚症状の重症度を評価するという目的に適合した患者報告アウトカムである。

NPSD は、患者報告アウトカムの開発に関する FDA のガイダンス（FDA 2009）に従って開発された。NPSD の開発中、鼻詰まりは CRSwNP との関連性が非常に高く、影響の大きい症状であることが特定された。これは、CRSwNP の評価に関する FDA のガイダンス（FDA 2023）と一致している。NPSD の開発経緯に関する包括的な概要（NPSD が CRSwNP 患者における症状及び影響を評価するという目的に適合した指標であることを裏付ける定性的及び定量的根拠を含む）については、第 5 部 3.5.4 項 NPSD Evidence Dossier を参照のこと。

NPS 及び NCS の評価は、CRSwNP の治療薬の開発に関する FDA ガイダンス（FDA 2023）に従って実施された。独立した中央判定者により、各鼻腔の NPS は 0（ポリープなし）～4（大型のポリープにより下鼻道が完全又はほぼ完全に閉塞している）の範囲で判定され、総 NPS の最大値は 8 であった。鼻詰まりの重症度は、0（症状なし）～3（重症）の 4 段階の評価尺度を使用して、患者により毎日評価された。症状の変動を捉えるため、14 日間のうち 8 日以上で評価可能な回答が得られた場合、連続する 14 日間の NCS の合計を欠測以外の日数で割り、NCS の 2 週間毎の平均を算出した。

重要な副次評価項目には、患者の報告に基づく嗅覚消失スコア、患者の報告に基づく症状スコア、鼻茸に対する手術決定及び／又は鼻茸に対する SCS 投与、並びに CT で評価した副鼻腔混濁度が含まれている。全ての目的及び評価項目の一覧については、CSR 8 項を参照のこと。

2.5.4.1.5　用量の設定根拠

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（Fokkens et al 2020）。用法・用量を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。WAYPOINT 試験における 210 mg Q4W の用法・用量は、喘息患者を対象とした第 IIb 相 PATHWAY 試験の有効性、安全性、及び曝露－反応解析の結果に基づき選択した。PATHWAY 試験では、テゼペルマブ 210 mg Q4W の用量では 70 mg Q4W と比較して有効性が改善したが、280 mg Q2W では 210 mg Q4W と比較して有効性がさらに高まることはなく、安全性プロファイルは 3 用量ともに同様であった。

また、210 mg Q4W の用法・用量を用いた第 III 相 NAVIGATOR 試験における鼻茸患者を対象とした事後解析では、SNOT-22 スコアの改善が認められた（2.5.1.2.3.2 項を参照）。

2.5.4.1.6　統計手法

本試験では、2 回データベース固定を行う。本概括評価で示した全ての有効性及び安全性の解析は、最後の患者が Week 52 を完了した後に実施した主要解析のデータカットオフ（2024 年 9 月 23 日）のデータベース固定（2024 年 10 月 29 日）のデータに基づいている。最終のデータベース固定は、最後の患者が安全性の追跡調査を完了した後に実施する予定である。

共主要評価項目の解析では、Week 52 における総 NPS のベースラインからの変化量及び Week 52 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について、テゼペルマブの有効性をプラセボと比較した。有効性の解析は、ランダム化された投与群に基づき最大の解析対象集団を対象に実施した。

共主要評価項目は、いずれも両側有意水準 0.05 で検定した。両側有意水準 0.05 でいずれの評価項目についても有意性が認められた場合に限り、続いて重要な副次評価項目の検定に移行した。主要評価項目及び重要な副次評価項目の第一種の過誤確率は 5%で制御した。また、単一の第 III 相試験である本試験において、共主要評価項目及び重要な副次評価項目についてはさらに説得力のある統計学的有意差を示すために両側有意水準 0.01 でも検定した。多重検定手順の概要については、臨床概要 2.7.3 項図 2 を参照のこと。

共主要評価項目は、いずれも共分散分析モデルを使用して解析し、最小二乗平均の差とその 95% CI 及び p 値を算出した。解析は、主な estimand、FDA の主な estimand、及び補足的 estimand を用いて実施した。主な estimand の定義は、臨床概要 2.7.3.1.1.5.2 項を参照のこと。FDA の主な estimand 及び補足的 estimand については、統計解析計画書［CSR Appendix 16.1.9］4.2.6.2 項及び 4.2.6.3 項を参照のこと。有効性の共主要評価項目について、補足的解析、感度分析、及び部分集団解析も実施した。

統計手法、解析対象集団、及び患者数の決定の詳細については、CSR 9.8 項を参照のこと。

2.5.4.2　有効性の結果の評価

2.5.4.2.1　患者の内訳及び試験実施状況

ランダム化された例数はテゼペルマブ群（204 例）とプラセボ群（206 例）の間で均衡がとれており、各投与群 1 例を除く全ての患者が治験薬を 1 回以上投与された。

治験薬の投与を完了した患者の割合は、プラセボ群（69.3%）と比較してテゼペルマブ群（96.1%）で高かった。試験を中止した患者の割合は、プラセボ群（15.1%）と比較してテゼペルマブ群（4.9%）で低かった。

治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた患者の割合は、プラセボ群（30.1%）と比較してテゼペルマブ群（18.1%）で低かった。治験薬の投薬遵守率は高く、投与群間で同程度であった（テゼペルマブ群 97.51%、プラセボ群 98.25%）。

主要解析のデータカットオフ時点では、50 例の患者が治験薬投与終了後の安全性追跡調査期間（12 週間）中であり、24 週間の追跡調査期間中の患者はいなかった。

詳細については、CSR 10 項を参照のこと。

2.5.4.2.2　対象とした集団を代表する試験対象集団

人口統計学的特性は投与群間で概ね均衡がとれており、対象とした集団を代表するものであった。平均年齢は 49.7 歳（範囲：18～81 歳）、BMI の平均は 26.956 kg/m^2（範囲：16.85～42.46 kg/m^2）であった。大部分の患者は男性（65.2%）、白人（73.3%）、非ヒスパニック系／ラテン系（94.6%）であった。

各試験実施地域における患者数は、欧州が 226 例（55.4%）、アジア太平洋が 96 例（23.5%）、北米が 86 例（21.1%）であった。CRSwNP の病態生理は世界的に共通しているため、収集されたデータは全ての地域に適用可能と考えられる。

試験対象集団は、対象とした集団である CRSwNP 患者を代表していた。ベースラインの CRSwNP の疾患特性は投与群間で概ね均衡がとれていた。鼻茸の診断からの期間の平均は 12.75 年であった。鼻茸に対する手術歴を有する患者の割合は 71.3%、SCS の使用歴を有する患者の割合は 65.4%（過去 12 か月以内の使用回数の中央値は 1.0 回）であった。

ベースライン時点で喘息／AERD／NSAID-ERD を合併していた患者の割合は 60.8%、AERD／NSAID-ERD を合併していた患者の割合は 17.4%であった。

詳細については、CSR 10.4 項を参照のこと。

2.5.4.2.3　対象とした集団におけるテゼペルマブの有効性

WAYPOINT 試験の有効性の結果では、テゼペルマブの臨床的及び統計学的に説得力のある有効性が示され、CRSwNP の治療薬としてのテゼペルマブの使用が十分に裏付けられた。主な estimand に基づく共主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の概要を表 4 に示す。本概括評価で示した全ての p 値について調整は行っていない。表 4 では、多重検定手順で統計学的に有意であった p 値に脚注を表示している。

共主要評価項目（Week 52 における NPS 及び NCS のベースラインからの変化量）及び BD 投与前の FEV_1（喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者を対象）以外の全ての重要な副次評価項目について、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で統計学的に有意な改善が示された（有意水準 0.01）。

表 4 Week 52 における有効性評価項目の概要 - 主な estimand（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団）

				Comparison of treatment groups		
	Group	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	p-value [b]
Co-primary endpoints						
Change from baseline in total NPS	Teze 210 mg Q4W N=203	-2.458	(-2.681, -2.234)	-2.078	(-2.399, -1.757)	<.0001**
	Placebo N=205	-0.380	(-0.611, -0.148)			
Change from baseline in bi-weekly mean NCS	Teze 210 mg Q4W N=203	-1.743	(-1.864, -1.622)	-1.039	(-1.214, -0.865)	<.0001**
	Placebo N=205	-0.703	(-0.830, -0.577)			
Key secondary endpoints						
Change from baseline in bi-weekly mean loss of smell	Teze 210 mg Q4W N=203	-1.261	(-1.382, -1.139)	-1.005	(-1.177, -0.834)	<.0001**
	Placebo N=205	-0.255	(-0.378, -0.133)			
Change from baseline in SNOT-22 total score	Teze 210 mg Q4W N=203	-45.022	(-48.572, -41.472)	-27.441	(-32.512, -22.370)	<.0001**
	Placebo N=205	-17.580	(-21.189, -13.971)			
Change from baseline in LMK	Teze 210 mg Q4W N=203	-6.270	(-6.740, -5.799)	-5.700	(-6.371, -5.030)	<.0001**
	Placebo N=205	-0.569	(-1.046, -0.093)			
Time to first NP surgery decision and/or SCS for NP	Teze 210 mg Q4W N=203	5.7	(1.3, 15.0)	0.08	(0.03, 0.16)	<.0001**
	Placebo N=205	31.4	(25.0, 38.0)			
Time to first NP surgery decision	Teze 210 mg Q4W N=203	0.5	(0.0, 2.5)	0.02	(0.00, 0.09)	<.0001**
	Placebo N=205	22.0	(16.4, 28.2)			
Time to first SCS for NP	Teze 210 mg Q4W N=203	5.2	(1.1, 14.7)	0.11	(0.04, 0.25)	<.0001**
	Placebo N=205	19.3	(14.1, 25.1)			
Change from baseline in bi-weekly mean NPSD TSS	Teze 210 mg Q4W N=203	-10.388	(-11.174, -9.601)	-6.959	(-8.085, -5.833)	<.0001**

表 4　　Week 52 における有効性評価項目の概要 - 主な estimand（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団）

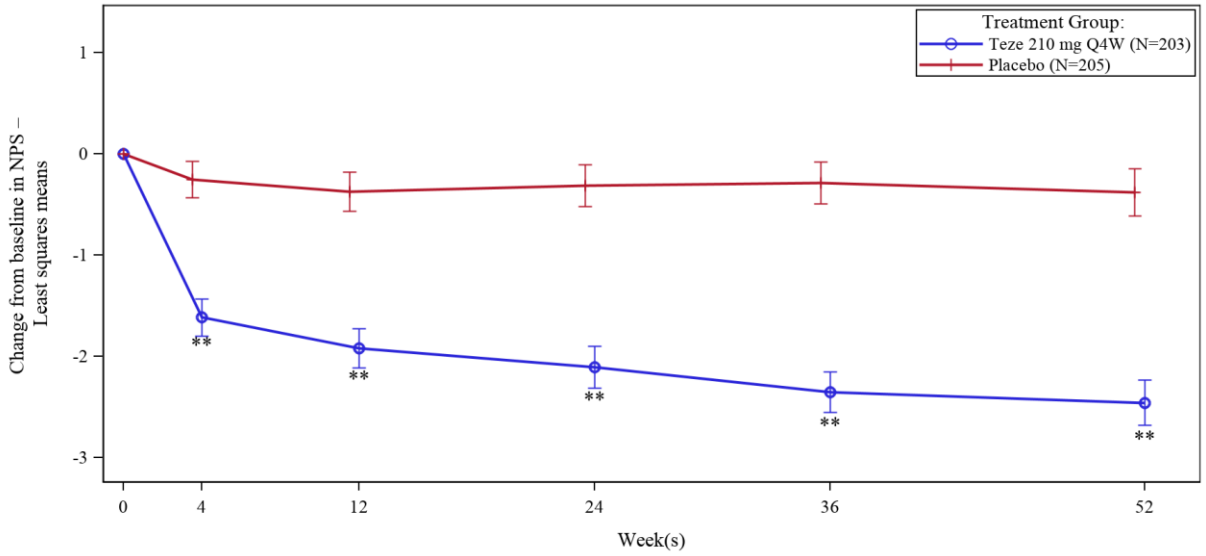
				Comparison of treatment groups		
	Group	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	p-value [b]
	Placebo N=205	-3.429	(-4.241, -2.617)			
Change from baseline in pre-BD FEV_1(L) [a]	Teze 210 mg Q4W N=122	0.022	(-0.065, 0.108)	-0.005	(-0.121, 0.111)	0.9362
	Placebo N=126	0.027	(-0.055, 0.108)			

[a] Pre-BD FEV_1 (L) is analyzed in the co-morbid asthma/AERD/NSAID-ERD subset.
[b] Unadjusted p-values are presented. * Denotes statistically significant at 0.05 level and ** denotes statistically significant at 0.01 level under the multiple testing strategy.
The change from baseline estimate in each treatment arm is LSMean, and the estimate of comparison between groups is LSMean difference. Kaplan-Meier estimate (%) is presented for time to event endpoints, and hazard ratio is the estimate to comparison between treatment groups.
AERD Aspirin Exacerbated Respiratory Disease; BD Bronchodilator; CI Confidence interval; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; LMK Lund-Mackay score; N Number of subjects per treatment group; NCS Nasal congestion score; NPS Nasal polyposis score; NPSD Nasal Polyposis Symptom Diary; NSAID-ERD Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug Exacerbated Respiratory Disease; Q4W Every 4 weeks; SNOT-22 SinoNasal Outcome Test, 22 item; Teze Tezepelumab; TSS Total symptom score.
Source: Table 12, D5242C00001 CSR Errata, Module 5.3.5.1

2.5.4.2.4　　共主要評価項目：総 NPS の変化量

Week 52 における総 NPS のベースラインからの変化量について、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で統計学的に有意な改善が示された（テゼペルマブ群：-2.458、プラセボ群：-0.380、最小二乗平均の差：-2.078［95% CI：-2.399～-1.757］、$p < 0.0001$）（表 4）。プラセボ群と比較して、テゼペルマブ群で総 NPS の改善は Week 4 から認められ、Week 52 まで維持された（図 2）。

図 2　　総 NPS のベースラインからの変化量の推移 - 主な estimand、共分散分析（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団）



* denote unadjusted p < 0.05 and ** denote unadjusted p < 0.01 for Teze 210 mg Q4W vs Placebo treatment comparison.
Error bars represent 95% confidence intervals. P-values are based on the ANCOVA model at each timepoint.
ANCOVA Analysis of covariance; NPS Nasal polyposis score; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.
Source: Figure 4, D5242C00001 CSR Errata, Module 5.3.5.1

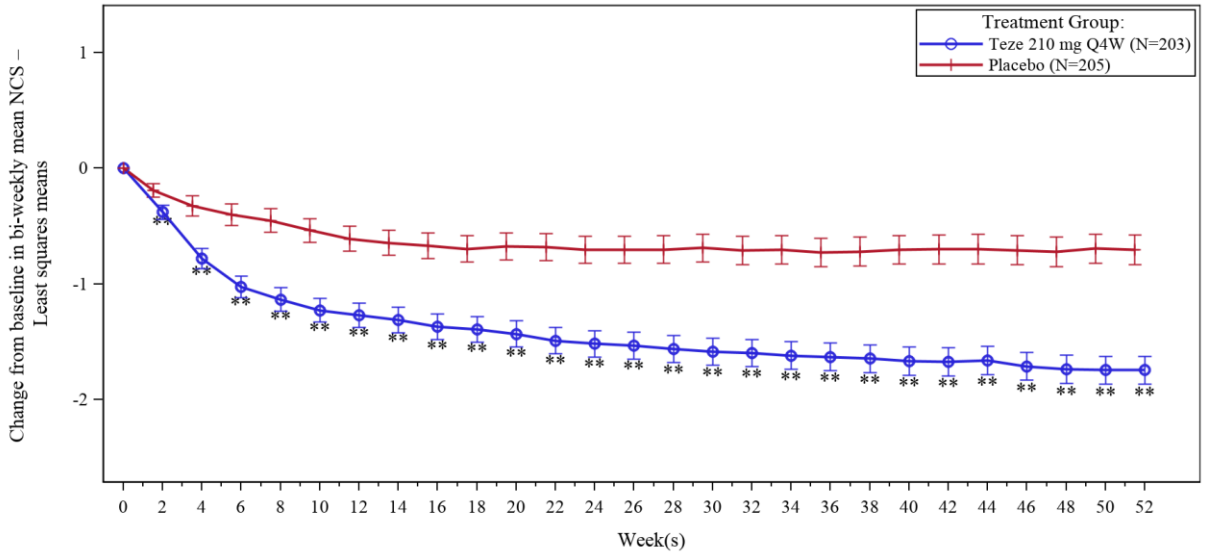
FDA の主な estimand 及び補足的 estimand を用いた解析でも、結果は一貫していた（CSR 11.1.4 項及び 11.1.1.2 項を参照）。異なる欠測データの仮定の下で対照ベースの補完法及び転換点解析を使用した感度分析では、結果の頑健性が示された（CSR 11.1.1.4 項を参照）。

総 NPS のベースラインからの変化量を指標としたテゼペルマブの有効性は、プラセボと比較して、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性により事前に規定した全ての部分集団（鼻茸に対する手術歴の有無、喘息／AERD／NSAID-ERD の合併の有無、及び年齢［65 歳未満、65 歳以上］による部分集団を含む）の間で一貫して認められた（臨床概要 2.7.3.2.2.1.1 項を参照）。

2.5.4.2.5　　共主要評価項目：NCS の変化量

Week 52 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について、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で統計学的に有意な改善が示された（テゼペルマブ群：-1.743、プラセボ群：-0.703、最小二乗平均の差：-1.039［95% CI：-1.214～-0.865］、p < 0.0001）（表 4）。プラセボ群と比較して、テゼペルマブ群で NCS（2 週間毎の平均）の改善は早期（Week 2）から認められ、Week 52 まで維持された（図 3）。

図 3　　NCS（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量の推移 - 主な estimand、共分散分析（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団）



*denote unadjusted p < 0.05 and ** denote unadjusted p < 0.01 for Teze 210 mg Q4W vs Placebo treatment comparison.
Error bars represent 95% confidence intervals. P-values are based on the ANCOVA model at each timepoint.
ANCOVA Analysis of covariance; NCS Nasal congestion score; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.
Source: Figure 7, D5242C00001 CSR Errata, Module 5.3.5.1

FDA の主な estimand 及び補足的 estimand を用いた解析でも、結果は一貫していた（CSR 11.1.4 項及び 11.1.2.2 項を参照）。異なる欠測データの仮定の下で対照ベースの補完法及び転換点解析を使用した感度分析では、結果の頑健性が示された（CSR 11.1.2.4 項を参照）。

NCS（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量を指標としたテゼペルマブの有効性は、プラセボと比較して、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性により事前に規定した全ての部分集団（鼻茸に対する手術歴の有無、喘息／AERD／NSAID-ERD の合併の有無、及び年齢［65 歳未満、65 歳以上］による部分集団を含む）の間で一貫して認められた（臨床概要 2.7.3.2.2.1.2 項を参照）。

2.5.4.2.6　　重要な副次評価項目

重要な副次評価項目の結果を表 4 に示す。

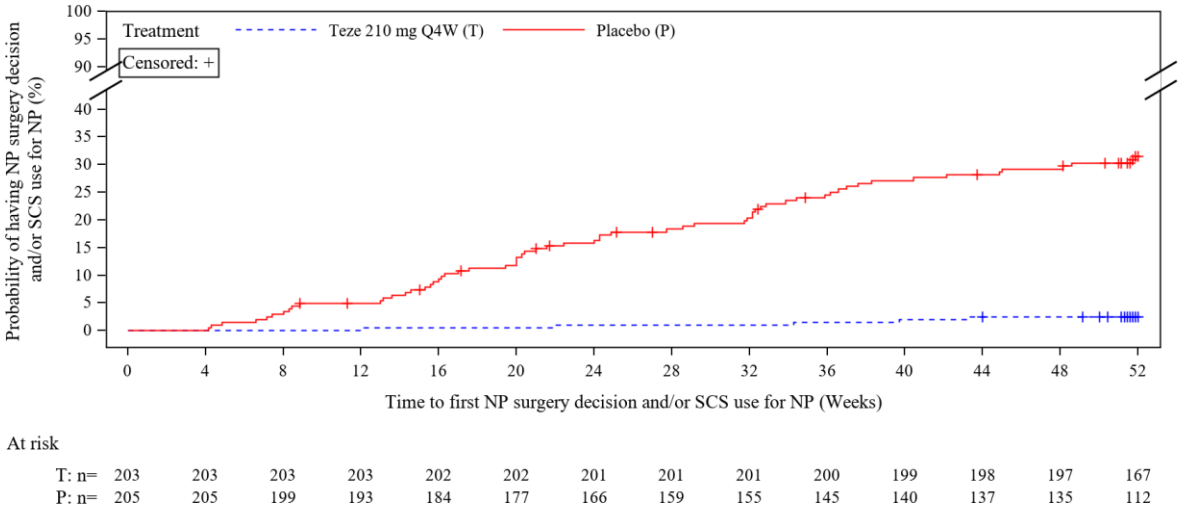
BD 投与前の FEV_1（喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者を対象）以外の全ての重要な副次評価項目について、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で統計学的に有意な改善が示された（有意水準 0.01）（臨床概要 2.7.3.2.2.2 項を参照）。

重要な副次評価項目の改善は早期から認められた。プラセボ群と比較して、テゼペルマブ群で嗅覚消失スコア及び SNOT-22 スコアの改善は、それぞれ Week 2 及び Week 4 から認められ、投与期間を通して維持された。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 Kaplan-Meier 曲線の乖離は早期から認められ、投与期間を通して拡大した（図 4）。鼻茸に対する手術決定までの期間及び鼻茸に対する SCS 投与までの期間のそれぞれについても、Kaplan-

Meier 曲線の乖離は早期から認められた。NPSD TSS の改善は Week 2 から認められ、投与期間を通して維持された。

重要な副次評価項目の結果の詳細については、臨床概要 2.7.3.2.2.2 項を参照のこと。

図 4　　最初の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 Kaplan-Meier 曲線（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団）



Time to first NP surgery decision and/or SCS use for NP (days) = Earliest of (date of first NP surgery decision, Start of first SCS use for NP) - date of randomisation + 1.

Censoring rule for time to first event: For subjects who do not have surgery decision or SCS use for NP, the time to event is censored at the earlier of the date of the Week 52 visit or study withdrawal date (for subjects not followed up until Week 52).

n Number of subjects in analysis; NP Nasal polyposis; Q4W Every 4 weeks; SCS Systemic corticosteroids; Teze Tezepelumab.

Source: Figure 12, D5242C00001 CSR Errata, Module 5.3.5.1

2.5.4.2.7　　その他の副次評価項目

テゼペルマブ群における鼻茸に対する SCS の年間使用回数は、プラセボ群と比較して少なかった（プラセボに対する比：0.1138［95% CI：0.0481～0.2693］）。

その他の副次評価項目の結果の詳細については、臨床概要 2.7.3.2.2.3 項を参照のこと。

2.5.5　　安全性の概括評価

CRSwNP 患者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の既知の安全性プロファイルと概ね同様であった。新たな副作用は特定されなかった。本項では、CRSwNP 患者におけるテゼペルマブの安全性及び忍容性に関連する臨床データの主な解析結果を示す。

2.5.5.1　安全性データの収集及び解析

CRSwNP 患者におけるテゼペルマブの安全性の主な根拠は、WAYPOINT 試験の主要解析（主要解析のデータカットオフ時点までに得られた追跡調査期間を含めた全ての安全性データを含む）に基づいている。安全性データの収集及び解析の詳細については、臨床概要 2.7.4.1.1.2 項を参照のこと。

独立判定委員会は、外部の独立した立場からの盲検データの評価を通じて、MACE（独立判定委員会手順書で規定）、重篤な心イベント、及び死亡の診断及び治験薬との因果関係を確認した。また、ランダム化から追跡調査期間の終了時までに発現した悪性腫瘍の診断も確認した。

鼻茸増悪を有害事象として報告することを必須とし、全ての鼻茸増悪を基本語の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎にコード化した。基本語の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎及び急性副鼻腔炎／副鼻腔感染の有害事象の発現割合をそれぞれと比較して相対的に評価する際は、この点を考慮する必要がある。

テゼペルマブの安全性及び忍容性は、喘息に関する初回申請時に評価され、結果を提出済みであり、市販後データ（2.5.5.3 項を参照）により定期的に評価されている。

2.5.5.2　安全性の結果の評価

2.5.5.2.1　曝露状況

ランダム化された 410 例のうち、治験薬を 1 回以上投与された 408 例が安全性解析対象集団に含まれた。このうち二重盲検投与期間中にテゼペルマブを投与された患者は 203 例、プラセボを投与された患者は 205 例であった。

治験薬の曝露期間の平均は、プラセボ群（313.4 日［範囲：34～433 日］）と比較してテゼペルマブ群（367.5 日［範囲：97～554 日］）で長かった。治験薬の曝露期間がプラセボ群で短かったことは、治験薬の投与を完了した患者の割合がテゼペルマブ群と比較してプラセボ群で低かったことを反映していた。計画した 13 回の治験薬投与を受けた患者の割合は、プラセボ群（56.6%）と比較してテゼペルマブ群（76.8%）で高かった。

詳細については、臨床概要 2.7.4.1.2.2 項を参照のこと。

2.5.5.2.2　有害事象

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プラセボと概ね同様であった。WAYPOINT 試験では、有害事象に関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。新たな副作用は特定されなかった（臨床概要 2.7.4.2.1.8 項を参照）。CRSwNP 患者におけるテゼペルマブの安全性プロファイルは、テゼペルマブの既知の安全性プロファイルと概ね同様であった。

On-treatment 期における有害事象の発現割合は、テゼペルマブ群とプラセボ群の間で概ね同程度であった（表 5）。重篤な有害事象の発現割合はテゼペルマブ群とプラセボ群の間で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、テゼペルマブ群とプラセボ群の間で同程度であった。

表 5　　On-treatment 期における有害事象の要約（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団）

	Teze 210 mg Q4W N = 203			Placebo N = 205			
AE Category	n (%)	Exposure years	EAIR (Per 100 PY)	n (%)	Exposure years	EAIR (Per 100 PY)	EAIR difference to Placebo (95% CI)
Any AE	159 (78.3)	88.4	179.9	158 (77.1)	76.1	207.5	-27.6 (-71.1, 14.9)
Any SAE (including events with outcome = death)	10 (4.9)	200.5	5.0	12 (5.9)	169.3	7.1	-2.1 (-7.9, 3.0)
Any AE with outcome of death	0	204.2	0	1 (0.5)	175.9	0.6	-0.6 (-3.2, 1.3)
Any AE leading to discontinuation of IP (DAE)	1 (0.5)	204.2	0.5	3 (1.5)	175.7	1.7	-1.2 (-4.6, 1.2)

EAIR per 100 PY (Person years) for each treatment is calculated as the number of subjects in that treatment group reporting the AE divided by the total time at risk in that treatment group, where time at risk is the time to the first event for a subject who experienced the event during the analysis period and time during the analysis period for a subject who didn't experience the event, multiplied by 100.

The EAIR difference is based on the Miettinen and Nurminen method comparing the difference in EAIR per 100 person years between treatment groups.

An EAIR difference below zero favours active treatment.

On-treatment: The table includes adverse events with onset date on or after the date of the first dose of IP up to and including minimum (date of last dose of IP + 33 days, date of death, date of study withdrawal).

Subjects with multiple occurrences in the same category are counted once per category regardless of the number of occurrences.

CI Confidence interval; EAIR Exposure-adjusted incidence rate, on a scale of 100 person-years; IP Investigational product; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group; Q4W Every 4 weeks; SAE Serious adverse event; Teze Tezepelumab.

Source: Table 19, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

- On-treatment 期では、テゼペルマブ群で最もよく見られた基本語別の有害事象は COVID-19（23.2%）、上咽頭炎（17.7%）、上気道感染（9.4%）、及び頭痛（8.4%）であり、プラセボ群で最もよく見られた基本語別の有害事象は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（22.9%）、COVID-19（19.5%）、上咽頭炎（9.8%）、及び頭痛（7.3%）であった。
  - 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（基本語）及び喘息（基本語）の発現割合は、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で低かった。基本語の咽頭炎（テゼペルマブの既知の副作用）の発現割合は、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で高かった（臨床概要 2.7.4 項表 5 を参照）。
- いずれの投与群でも、on-treatment 期に認められたほとんどの有害事象の重症度（最大）は軽度（テゼペルマブ群 38.9%、プラセボ群 34.1%）又は中等度（テゼペルマブ群 31.5%、プラセボ群 35.6%）であった。
  - 中等度及び重度の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（基本語）及び喘息（基本語）の発現割合は、いずれもプラセボ群と比較してテゼペルマブ群で低かった（臨床概要 2.7.4.2.1.1.3 項を参照）。

- On-treatment 期では、死亡に至った有害事象はプラセボ群で 1 例に認められた。当該事象（基本語：細菌性敗血症）は、治験責任（分担）医師により治験薬に関連がないと判断された。
- 重篤な有害事象はテゼペルマブ群で 10 例（4.9%）、プラセボ群で 12 例（5.9%）に認められた。テゼペルマブ群における基本語別の重篤な有害事象の発現例数はいずれも 1 例以下であった。
  - テゼペルマブ群では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は 1 例（基本語：肺結核）に認められた。プラセボ群では、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は 3 例（基本語：心房細動、心筋心膜炎、及びアナフィラキシーショック）に認められた。
  - 基本語別又は器官別大分類別の重篤な有害事象について、テゼペルマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。
- 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は 2 例（テゼペルマブ群 1 例［基本語：肺結核］、プラセボ群 1 例［基本語：アナフィラキシーショック］）に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は、これらの事象のみであった。
- テゼペルマブ群では、on-treatment 期に認められた有害事象の大部分は治験責任（分担）医師により治験薬に関連がないと判断された。
  - 治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、テゼペルマブ群（13.8%）とプラセボ群（10.2%）の間で同程度であった。
- On-study 期における有害事象の概要（CSR Table 14.3.2.3 を参照）は、on-treatment 期と同様であった。

WAYPOINT 試験における有害事象の詳細については、臨床概要 2.7.4.2.1 項を参照のこと。

2.5.5.2.3 注目すべき有害事象

- On-treatment 期における重篤な感染症の発現割合は、テゼペルマブ群（2.5%）とプラセボ群（2.0%）の間で同程度であった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な感染症はテゼペルマブ群で 1 例に認められた。
- 重篤な心イベントの発現割合は、テゼペルマブ群（1.0%）とプラセボ群（1.5%）の間で同程度であった。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な心イベントはプラセボ群で 2 例に認められた。
- 悪性腫瘍はテゼペルマブ群で 2 例に認められ、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された。悪性腫瘍はプラセボ群では認められなかった。
- 重篤な過敏症反応はテゼペルマブ群では認められず、on-treatment 期にプラセボ群で 1 例に認められ、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された。
- 本試験では、蠕虫感染と確定された事象又はギラン・バレー症候群は認められなかった。

WAYPOINT 試験における注目すべき有害事象の詳細については、臨床概要 2.7.4.2.1.5 項を参照のこと。

2.5.5.2.4　独立判定委員会が判定したイベント

いずれの投与群でも、on-treatment 期に独立判定委員会の判定の対象となった有害事象は少なかった。

- 独立判定委員会の判定の対象となった重篤な心イベントに関する有害事象は、テゼペルマブ群で 2 例（1.0%）、プラセボ群で 3 例（1.5%）に認められた。テゼペルマブ群の事象について、独立判定委員会は治験責任（分担）医師により報告された用語の適切性に同意した。
- 独立判定委員会の判定の対象となった MACE に関する有害事象は、テゼペルマブ群で 2 例（1.0%）に認められ、1 例は非致死性の虚血性脳卒中、1 例は非致死性の心筋梗塞と判定された。プラセボ群で判定の対象となった事象は認められなかった。
- 独立判定委員会の判定の対象となった悪性腫瘍に関する有害事象は、テゼペルマブ群で 2 例（1.0%）に認められ、いずれも非致死性の新たな悪性腫瘍と判定された。プラセボ群で判定の対象となった事象は認められなかった。
- プラセボ群で認められた 1 例の死亡は、非心血管系の死亡と判定された。テゼペルマブ群では、死亡は認められなかった。
- 独立判定委員会の判定の対象となった有害事象（悪性腫瘍を除く）は、治験薬との因果関係について評価された。いずれの事象も治験薬に関連がないと判断された。

独立判定委員会が判定したイベントの詳細については、臨床概要 2.7.4.2.1.6 項を参照のこと。

2.5.5.2.5　その他の安全性の情報

本試験では、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及び身体所見について、テゼペルマブの新たな安全性上の懸念は特定されなかった。On-study 期では、テゼペルマブの既知の薬力学的作用である血中好酸球数の減少を除き、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の推移に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

詳細については、臨床概要 2.7.4.3 項（臨床検査値）及び 2.7.4.4 項（バイタルサイン）を参照のこと。

2.5.5.2.6　部分集団における安全性

テゼペルマブの特別な患者集団及び状況下における安全性については、喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.4.5 項を参照のこと。有効性又は忍容性の理由による特別な患者集団におけるテゼペルマブの用量調節は不要である。

WAYPOINT 試験では、on-treatment 期におけるテゼペルマブの有害事象プロファイルは、年齢（18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、非白人）、BMI（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）、及び地域（アジア太平洋［中国及び日本を含む］、欧州、北米）による部分集団の間で概ね同様であった。

部分集団解析の詳細については、臨床概要 2.7.4.5.1 項及び 2.7.4.5.2 項を参照のこと。

2.5.5.2.7　テゼペルマブの既知の安全性プロファイルを裏付けるその他の安全性データ

WAYPOINT 試験のデータにより、過去のテゼペルマブの臨床試験における既知の安全性データがより強固なものになる（臨床概要 2.7.4.1.1.1.2 項を参照）。テゼペルマブの喘息に関する初回申請時に提出した臨床試験の安全性データでは、成人及び 12 歳以上の青少年期の重症喘息患者におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与の忍容性は良好であった（喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.4 項を参照）。喘息と CRSwNP の患者集団にはフェノタイプを含む病態生理において共通する点が多く、提出済みの喘息を対象としたテゼペルマブの臨床試験の安全性データは、WAYPOINT 試験におけるテゼペルマブの安全性プロファイルをさらに裏付けるものと考えられる。

2.5.5.3　市販後の安全性報告

テゼペルマブは、米国、欧州、及び日本を含む約 60 か国で承認されている。初回承認後の市販後データの評価に基づき、テゼペルマブの副作用にアナフィラキシーが追加された（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日の PBRER を参照）。最新の PBRER（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）を含むその後の報告期間中に、安全性に関する追加の重要な措置は講じられておらず、新たな安全性上の懸念及び副作用は特定されていない。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

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 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 の疾患負荷及び有病率の詳細については、2.5.1.2.1 項を参照のこと。

2.5.6.1.2　現在の治療法

CRSwNP の標準治療には、INCS 及び SCS、抗生物質の長期投与、及び鼻茸切除術等の選択肢がある。これらの治療法は症状を緩和させるものの、根本的な炎症反応を標的とした治療ではないため、再発の頻度が高い。また、CRSwNP に対する追加の治療薬として、生物学的製剤が利用可能である。しかし、持続性の組織線維化及び非 2 型炎症のため、患者の 30%～60%はこれらの生物学的製剤の効果が得られない（Bachert et al 2017、Bachert et al 2019、Gevaert et al 2011）。その結果、多くの患者は依然として鼻茸切除術を必要としているか、骨粗鬆症、糖尿病、及び高血圧等の重大な副作用を伴う SCS に依存している（Bachert et al 2020、Manson et al 2009、Orlandi et al 2021）。

CRSwNP 患者に対する現在の治療法については、2.5.1.2.2 項を参照のこと。CRSwNP の治療薬としてのテゼペルマブの開発の根拠については、2.5.1.2.3 項を参照のこと。

2.5.6.2　ベネフィット

WAYPOINT 試験から得られたデータに基づきベネフィットを評価した。WAYPOINT 試験では、CRSwNP 患者の治療薬として、テゼペルマブの臨床的に意義のあるベネフィットが示された。

テゼペルマブによる鼻詰まり症状の顕著な改善

鼻詰まりは CRSwNP 患者で最も頻度が高い症状である（Abdalla et al 2012）。テゼペルマブにより、NCS はプラセボと比較して統計学的に有意に改善した。プラセボと比較してテゼペルマブの明確なベネフィットは Week 2 から認められ、52 週間の投与期間を通して維持された。全体集団で認められたプラセボを上回るテゼペルマブの治療効果は、事前に規定した全ての部分集団（鼻茸に対する手術歴の有無及び喘息／AERD／NSAID-ERD の合併の有無による部分集団を含む）の間で一貫して認められた。

テゼペルマブによる鼻茸サイズの顕著な縮小

テゼペルマブにより、疾患負荷の客観的な指標である総 NPS はプラセボと比較して統計学的に有意に改善した。プラセボと比較してテゼペルマブの明確なベネフィットは Week 4 から認められ、52 週間の投与期間を通して維持された。全体集団で認められたプラセボを上回るテゼペルマブの治療効果は、事前に規定した全ての部分集団（鼻茸に対する手術歴の有無及び喘息／AERD／NSAID-ERD の合併の有無による部分集団を含む）の間で一貫して認められた。

テゼペルマブによる嗅覚消失の顕著な改善

嗅覚消失は、生活の質に重大な影響を及ぼす CRSwNP の主な症状であり、CRSwNP の重症度の臨床マーカーである（Bachert et al 2021、Chung et al 2015）。テゼペルマブにより、嗅覚消失スコアはプラセボと比較して統計学的に有意に改善した。この改善は早期（Week 2）から認められ、52 週間の投与期間を通して維持された。

テゼペルマブによる SNOT-22 で測定した副鼻腔症状の顕著な改善

テゼペルマブにより、SNOT-22 で測定した副鼻腔症状はプラセボと比較して統計学的に有意に改善した。また、SNOT-22 スコアのレスポンダーの割合は、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で高かった（臨床概要 2.7.3.2.2.2.2 項を参照）。

テゼペルマブによる CT で評価した LMK の顕著な改善

副鼻腔 CT で評価した LMK は、鼻茸の再発及び症状の重症度と相関する副鼻腔混濁の指標である（Bai et al 2022、Gholam and Gharibi 2021）。テゼペルマブにより、LMK はプラセボと比較して統計学的に有意に減少した。

テゼペルマブによる鼻茸に対する手術及び／又は SCS 投与の必要性の顕著な減少

鼻茸に対する手術及び SCS 投与に伴う副作用及び高い再発率を考慮すると、これらの治療法の必要性の減少は臨床的に意義のある指標である（FDA 2023）。テゼペルマブにより、鼻茸に対する手術及び／又は SCS 投与を必要とした患者の割合はプラセボと比較して 92%低下し、統計学的に有意な低下が認められた。この低下は早期から認められ、投与期間を通して維持された。

また、テゼペルマブにより、鼻茸に対する手術及び SCS 投与それぞれを必要とした患者の割合はプラセボと比較して統計学的に有意に低下（それぞれ 98%及び 89%）した。

2.5.6.3 リスク

CRSwNP 患者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喘息患者における既知の安全性プロファイルと概ね同様であった。副作用の発現割合は、喘息に関する初回申請時と同程度であった。新たな副作用は特定されなかった。テゼペルマブの既知の安全性プロファイルに基づき、CRSwNP におけるテゼペルマブのベネフィット・リスク評価では、海外の医薬品リスク管理計画に設定されている以下の主なリスクを考慮した。

- 重篤な感染症（重要な潜在的リスク）
- 重篤な心イベント（重要な潜在的リスク）
- 悪性腫瘍（重要な潜在的リスク）
- 重篤な過敏症反応（潜在的リスク）

なお、重篤な感染症、重篤な心イベント、悪性腫瘍、及び重篤な過敏症反応について、アストラゼネカ社によりテゼペルマブとの因果関係は認められていない。日本の医薬品リスク管理計画（案）に設定されているリスクに基づく評価は、第 1 部 11 項を参照のこと。

重篤な感染症（重要な潜在的リスク）

重篤な感染症は、テゼペルマブの作用機序に基づく理論上のリスクであるため、重要な潜在的リスクと判断されている。

WAYPOINT 試験では、重篤な感染症はテゼペルマブ群で 5 例、プラセボ群で 4 例に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な感染症はテゼペルマブ群で 1 例に認められた。

重篤な心イベント（重要な潜在的リスク）

既知の作用機序からは、TSLP のシグナル阻害は心臓の病態生理に影響しないと考えられる。しかし、喘息患者を対象とした長期継続投与試験（DESTINATION 試験［D5180C00018 試験］［第 1 部 13.1-2 項を参照］）で器官別大分類の心臓障害に分類される重篤な有害事象に数値的な不均衡が認められたため、重篤な心イベントは重要な潜在的リスクに含まれている。

WAYPOINT 試験では、重篤な心イベントはテゼペルマブ群で 2 例、プラセボ群で 3 例に認められた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された重篤な心イベントはプラセボ群で 2 例に認められた。

重篤な心イベントは、いずれも独立判定委員会により治験薬に関連がないと判断された。

悪性腫瘍（重要な潜在的リスク）

悪性腫瘍とテゼペルマブの因果関係は認められていないが、慢性疾患に対する長期投与及び悪性腫瘍発現の性質を考慮し、悪性腫瘍は重要な潜在的リスクと判断されている。

WAYPOINT 試験では、悪性腫瘍はテゼペルマブ群で 2 例に認められ、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された。悪性腫瘍はプラセボ群では認められなかった。

重篤な過敏症反応（潜在的リスク）

過敏症反応及びアナフィラキシー反応は、タンパク質をベースとした治療で発現する可能性のある既知の反応である。重篤な過敏症反応は注目すべき有害事象であり、定期的な監視活動によ

り厳密にモニタリングされている。現在の喘息を適応とした添付文書の副作用の項には、過敏症反応（アナフィラキシー）のリスクに関する注意喚起が記載されている。

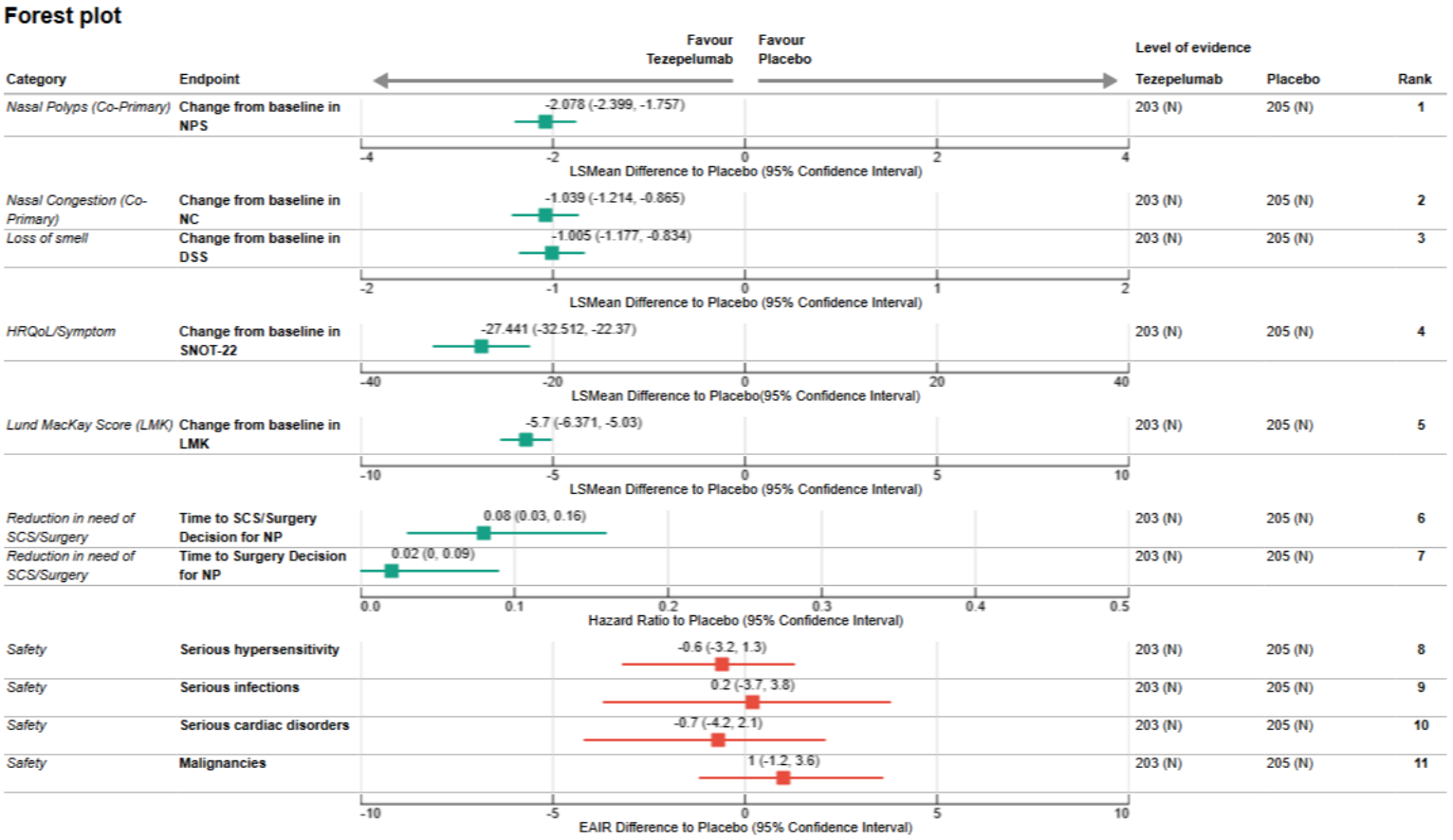
WAYPOINT 試験では、重篤な過敏症反応はテゼペルマブ群では認められなかった。プラセボ群では重篤な過敏症反応は 1 例に認められ、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された。

アストラゼネカ社は、計画中／実施中の臨床試験のデータ及び市販後データの収集並びに定期的な医薬品安全性監視及びリスク最小化活動を通して、あらゆるリスクの適切な管理を継続する。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

WAYPOINT 試験の結果から、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（2.5.6.2 項及び 2.5.6.3 項を参照）。
WAYPOINT 試験の on-treatment 期のデータに基づく CRSwNP 患者におけるテゼペルマブのベネフィット・リスクプロファイルの概要のフォレストプロットを以下に示す（図 5）。

図 5　　CRSwNP 患者におけるテゼペルマブのベネフィット・リスクプロファイルの概要



CRSwNP Chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DSS difficulty with sense of smell; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; HRQoL Health-related quality of life; LMK Lund-Mackay (score); LS Least square; N Number of subjects per treatment group; NC Nasal congestion; NP Nasal polyposis; NPS Nasal polyp score; SCS Systemic corticosteroids; SNOT-22 SinoNasal Outcome Test, 22 item.

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。海外の医薬品リスク管理計画では、テゼペルマブの重要な特定されたリスクはない。テゼペルマブとの因果関係は認められていないが、海外の医薬品リスク管理計画では重篤な感染症、重篤な心イベント、及び悪性腫瘍は重要な潜在的リスクと判断されており、これらは各地域の標準治療で管理可能である。日本の医薬品リスク管理計画（案）で設定されるリスクは、第 1 部 11 項を参照のこと。アストラゼネカ社は、計画中／実施中の臨床試験のデータ及び市販後データの収集並びに定期的な医薬品安全性監視及びリスク最小化活動を通して、あらゆるリスクの適切な管理を継続する。

現在利用可能な治療選択肢（SCS、手術、及び既承認の生物学的製剤を含む）で十分な効果が得られず副作用が問題となる患者が存在するため、CRSwNP の治療薬に対する医療上のアンメットニーズは依然として高い。WAYPOINT 試験では、鼻茸の大きさは減少し、鼻詰まり及び嗅覚消失の症状は改善したことから、テゼペルマブの治療による疾患負荷の明確な軽減が示された。包括的なベネフィット・リスク評価では、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示された。以上より、アストラゼネカ社は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を効能又は効果とするテゼペルマブの承認を申請する。

2.5.7　参考文献

Abdalla et al 2012

Abdalla S, Alreefy H, Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. Clin Otolaryngol. 2012;37(4):276-82.

Aboud et al 2014

Aboud SK, Husain S, Gendeh BS. Evaluation on quality of life in patients with nasal polyposis managed with optimal medical therapy. Allergy Rhinol (Providence). 2014;5(1):2-8.

Agarwal et al 2020

Agarwal A, Spath D, Sherris DA, Kita H, Ponikau JU. Therapeutic antibodies for nasal polyposis treatment: where are we headed? Clin Rev Allergy Immunol. 2020;59(2):141-9.

Ah-See et al 2012

Ah-See KL, MacKenzie J, Ah-See KW. Management of chronic rhinosinusitis. BMJ. 2012;345:e7054.

Allakhverdi et al 2007

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

Avdeeva and Fokkens 2018

Avdeeva K, Fokkens W. Precision medicine in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Curr Allergy Asthma Rep. 2018;18(4):25.

Bachert et al 2015

Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: focus on nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(6):1431-40.

Bachert et al 2017

Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):1024-31.e14.

Bachert et al 2019

Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet. 2019;394(10209):1638-50.

Bachert et al 2020

Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, Hopkins C, Schleimer RP, Lambrecht BN, et al. Adult chronic rhinosinusitis. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):86.

Bachert et al 2021

Bachert C, Bhattacharyya N, Desrosiers M, Khan AH. Burden of disease in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Asthma Allergy. 2021;14:127-34.

Bai et al 2022

Bai J, Huang JH, Price CPE, Schauer JM, Suh LA, Harmon R, et al. Prognostic factors for polyp recurrence in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol. 2022;150(2):352-61.e7.

Benson et al 2022

Benson VS, Germain G, Chan RH, Sousa AR, Yang S, Silver J, et al. Elucidating the real-world burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in patients in the USA. OTO Open. 2022;6(4):2473974X221128930.

Boita et al 2011

Boita M, Garzaro M, Raimondo L, Riva G, Mazibrada J, Vizio B, et al. The expression of TSLP receptor in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Int J Immunopathol Pharmacol. 2011;24(3):761-8.

Canonica et al 2020

Canonica GW, Malvezzi L, Blasi F, Paggiaro P, Mantero M, Senna G, et al. Severe Asthma Network Italy (SANI). Chronic rhinosinusitis with nasal polyps impact in severe asthma patients: Evidences from the Severe Asthma Network Italy (SANI) registry. Respir Med. 2020;166:105947.

Chung et al 2015

Chung JH, Lee YJ, Kang TW, Kim KR, Jang DP, Kim IY, et al. Altered quality of life and psychological health (SCL-90-R) in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2015;124(8):663-70.

DeConde et al 2017

DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Laryngoscope. 2017;127(3):550-5.

Dennis et al 2016

Dennis SK, Lam K, Luong A. A review of classification schemes for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis endotypes. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2016;1(5):130-4.

Dessouky and Hopkins 2015

Dessouky O, Hopkins C. Surgical versus medical interventions in CRS and nasal polyps: comparative evidence between medical and surgical efficacy. Curr Allergy Asthma Rep. 2015;15(11):66.

FDA 2009

FDA Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. December 2009. Available from: https://www.federalregister.gov/d/E9-29273. Accessed 4 June 2024.

FDA 2018

FDA Guidance for Industry. Allergic rhinitis: developing drug products for treatment. September 2018. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/allergic-rhinitis-developing-drug-products-treatment-guidance-industry. Accessed 4 June 2024.

FDA 2019

FDA Guidance for Industry. Demonstrating substantial evidence of effectiveness for human drug and biological products. December 2019. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/demonstrating-substantial-evidence-effectiveness-human-drug-and-biological-products. Accessed 4 June 2024.

FDA 2023

FDA Guidance for Industry. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: developing drugs for treatment. June 2023. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/chronic-rhinosinusitis-nasal-polyps-developing-drugs-treatment. Accessed 4 June 2024.

Fokkens et al 2012

Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. Rhinol Suppl. 2012;23:1-298.

Fokkens et al 2020

Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1-464.

Gevaert et al 2011

Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(5):989-95.e1-8.

Gholam and Gharibi 2021

Gholam ADK, Gharibi R. Studying the relationship between the Lund Mackay score and response to medical treatment in patients with chronic sinusitis. Int Tinnitus J. 2021;24(2):96-101.

Hedman et al 1999

Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. Int J Epidemiol. 1999;28(4):717-22.

Hopkins 2019

Hopkins C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. N Engl J Med. 2019;381(1):55-63.

Kato et al 2022

Kato A, Schleimer RP, Bleier BS. Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol. 2022;149(5):1491-503.

Kim and Cho 2017

Kim DW, Cho SH. Emerging endotypes of chronic rhinosinusitis and its application to precision medicine. Allergy Asthma Immunol Res. 2017;9(4):299-306.

Klossek et al 2005

Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. Allergy. 2005;60(2):233-7.

Kwah et al 2020

Kwah JH, Somani SN, Stevens WW, Kern RC, Smith SS, Welch KC, et al. Clinical factors associated with acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(6):1598-605.

Laidlaw et al 2021

Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(3):1133-41.

Laidlaw et al 2023

Laidlaw TM, Menzies-Gow A, Caveney S, Han JK, Martin N, Israel E, et al. Tezepelumab efficacy in patients with severe, uncontrolled asthma with comorbid nasal polyps in NAVIGATOR. J Asthma Allergy. 2023;16:915-32.

Liu 2009

Liu Y-J. TSLP in epithelial cell and dendritic cell cross talk. Adv Immunol. 2009;101:1-25.

Lou et al 2018

Lou H, Zhang N, Bachert C, Zhang L. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;8(11):1218-25.

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(7):975-94.

Orlandi et al 2021

Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. Int Forum Allergy Rhinol. 2021;11(3):213-739.

Peters et al 2014

Peters AT, Spector S, Hsu J, Hamilos DL, Baroody FM, Chandra RK, et al. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Diagnosis and management of rhinosinusitis: a practice parameter update. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;113(4):347-85.

Settipane and Chafee 1977

Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. J Allergy Clin Immunol. 1977;59(1):17-21.

Soumelis et al 2002

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

Stevens et al 2019

Stevens WW, Peters AT, Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Hulse KE, et al. Associations between inflammatory endotypes and clinical presentations in chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(8):2812-20.e3.

Tokunaga et al 2015

Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, Asaka D, Takeno S, Ikeda H, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. Allergy. 2015;70(8):995-1003.

We et al 2015

We J, Lee WH, Tan KL, Wee JH, Rhee C-S, Lee CH, et al. Prevalence of nasal polyps and its risk factors: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2011. Am J Rhinol Allergy. 2015;29(1):e24-8.

Wu et al 2019

Wu EL, Harris WC, Babcock CM, Alexander BH, Riley CA, McCoul ED. Epistaxis risk associated with intranasal corticosteroid sprays: a systematic review and meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;161(1):18-27.

Zhang et al 2008

Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Holtappels G, DeRuyck N, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(5):961-8.

Ziegler et al 2013

Ziegler SF, Roan F, Bell BD, Stoklasek TA, Kitajima M, Han H. The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP). Adv Pharmacol. 2013;66:129-55.

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：■

2.5　臨床に関する概括評価　補遺
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 4
本概括評価補遺の位置づけ 5
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 申請効能又は効果並びに用法及び用量 6
2.5.1.2 科学的背景 6
2.5.1.2.1 CRSwNP の疾患分類 6
2.5.1.2.2 現在の治療法及び医療上のアンメットニーズ 7
2.5.1.3 臨床開発プログラム 8
2.5.1.3.1 臨床開発プログラムの概要 8
2.5.1.3.2 主な規制当局のガイダンス及び規制当局との相談 8
2.5.1.3.3 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守状況 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 9
2.5.3.1 薬物動態 9
2.5.3.2 免疫原性 10
2.5.3.3 臨床薬理に関する結論 11
2.5.4 有効性の概括評価 12
2.5.4.1 WAYPOINT 試験のデザインの主な特徴 12
2.5.4.1.1 試験デザイン 12
2.5.4.1.2 統計手法 12
2.5.4.2 有効性の結果の評価 12
2.5.4.2.1 患者の内訳及び試験実施状況 12
2.5.4.2.2 対象とした集団を代表する試験対象集団 14
2.5.4.2.3 対象とした集団におけるテゼペルマブの有効性 19
2.5.4.2.4 共主要評価項目：総 NPS の変化量 21
2.5.4.2.5 共主要評価項目：NCS の変化量 21
2.5.4.2.6 重要な副次評価項目 22
2.5.4.2.7 有効性評価の結論 23
2.5.5 安全性の概括評価 23
2.5.5.1 安全性の結果の評価 23
2.5.5.1.1 曝露状況 23
2.5.5.1.2 有害事象 24
2.5.5.1.3 その他の安全性の情報 26
2.5.5.1.4 安全性評価の結論 27
2.5.5.2 市販後の安全性報告 27
2.5.6 テゼペルマブの自己投与 27

2.5.7　ベネフィットとリスクに関する結論 28
2.5.8　参考文献 28

表目次

表 1　本邦におけるテゼペルマブの効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案） 6
表 2　血清中テゼペルマブ濃度の経時的推移（μg/mL）（WAYPOINT 試験、日本人集団、PK 解析対象集団） 10
表 3　On-study 期に見られた ADA 反応の要約（WAYPOINT 試験、日本人集団、安全性解析対象集団） 10
表 4　患者の内訳（WAYPOINT 試験、日本人集団、組み入れられた集団） 13
表 5　解析対象集団（WAYPOINT 試験、日本人集団） 14
表 6　人口統計学的特性及びベースラインの主な基準値の特性（WAYPOINT 試験、日本人集団、最大の解析対象集団） 15
表 7　ベースラインの CRSwNP の疾患特性（WAYPOINT 試験、日本人集団、最大の解析対象集団） 16
表 8　Week 52 における有効性評価項目の概要、主な estimand（WAYPOINT 試験、日本人集団、最大の解析対象集団） 19
表 9　曝露期間（WAYPOINT 試験、日本人集団、安全性解析対象集団） 24
表 10　On-treatment 期における有害事象の要約（WAYPOINT 試験、日本人集団、安全性解析対象集団） 25
表 11　On-treatment 期に最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）　（WAYPOINT 試験、日本人集団、安全性解析対象集団） 26

図目次

図 1　総 NPS のベースラインからの変化量の推移、主な estimand、共分散分析（WAYPOINT 試験、日本人集団、最大の解析対象集団） 21
図 2　NCS（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量の推移、主な estimand、共分散分析（WAYPOINT 試験、日本人集団、最大の解析対象集団） 22

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
AERD	aspirin exacerbated respiratory disease：アスピリン増悪呼吸器疾患
AI	auto injector：オートインジェクター製剤
APFS	accessorized prefilled syringe：安全装置付きプレフィルドシリンジ製剤
BMI	body mass index：体格指数
CRSwNP	chronic rhinosinusitis with nasal polyps：鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
ESS	endoscopic sinus surgery：内視鏡下副鼻腔手術
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
Ig	immunoglobulin：免疫グロブリン
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
LTRA	leukotriene receptor antagonist：ロイコトリエン受容体拮抗薬
MACE	major adverse cardiovascular event：主要心血管イベント
MFNS	mometasone furoate nasal spray：モメタゾンフランカルボン酸エステル鼻噴霧薬
NCS	nasal congestion score：鼻詰まりスコア
NPS	nasal polyposis score：鼻茸スコア
NPSD	nasal polyposis symptom diary：鼻茸の症状に関する日誌
NSAID-ERD	non-steroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease：非ステロイド性抗炎症薬増悪呼吸器疾患
OCS	oral corticosteroids：経口コルチコステロイド
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：コントロール不良な成人の重症喘息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第 II 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（CD-RI-MEDI9929-1146 試験［D5180C00001 試験］）
PK	pharmacokinetic：薬物動態
Q4W	every 4 weeks：4 週毎
QoL	quality of life：生活の質
SC	subcutaneous(ly)：皮下（投与）
SCS	systemic corticosteroids：全身性ステロイド剤
SD	standard deviation：標準偏差
SNOT-22	Sino-Nasal Outcome Test, 22 item：鼻副鼻腔炎の症状に関する調査票

略語及び専門用語	用語の説明
TSS	total symptom score：総症状スコア

本概括評価補遺の位置づけ

本概括評価補遺（以降、本補遺）には、日本におけるテゼペルマブの医療用医薬品の製造販売承認事項一部変更承認申請を補足するため、日本における申請効能又は効果並びに用法及び用量、開発の背景情報、WAYPOINT 試験に参加した日本人 CRSwNP 患者から得られた臨床薬理、有効性及び安全性に関する結果の概要、及び日本人でのベネフィットとリスクに関する結論を記載する。

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　申請効能又は効果並びに用法及び用量

本概括評価本体の 2.5.1.1 項に下記を追加する。

本邦において、テゼペルマブは、2022 年 9 月に「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）」の適応で製造販売承認を取得した。

今回、CRSwNP 患者を対象に、テゼペルマブを投与したときの有効性及び安全性を評価する国際共同第 III 相試験（WAYPOINT 試験）を実施し、有効性及び安全性の全体集団データ並びに日本人集団データが得られた。

上記の試験結果に基づき、CRSwNP（既存治療で効果不十分な患者に限る）患者を対象としたテゼペルマブによる治療に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。

日本での効能又は効果並びに用法及び用量の案を表 1 に示す。

表 1　本邦におけるテゼペルマブの効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）

効能又は効果（案）	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）
効能又は効果に関する注意（案）	〈鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎〉 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。
用法及び用量（案）	〈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。

2.5.1.2　科学的背景

本概括評価本体の同項に下記を追加する。

2.5.1.2.1　CRSwNP の疾患分類

慢性鼻副鼻腔炎は鼻・副鼻腔の炎症性疾患で 12 週以上にわたり鼻閉及び／又は鼻漏を伴い、しばしば顔面痛と嗅覚障害を伴うものと定義される（Fokkens et al 2012、副鼻腔炎診療の手引き 2007）。本邦では、慢性鼻副鼻腔炎に対して 1990 年代に少量マクロライド長期投与や ESS による治療が普及したが、ESS を施行しても再発を繰り返す難治性の慢性鼻副鼻腔炎が多く存在することが報告された（深見 1995）。この慢性鼻副鼻腔炎は、鼻茸を有し、末梢血中の好酸球増多や鼻粘膜、鼻茸に著明な好酸球浸潤を認め、気管支喘息の合併が多いという特徴があり（深見 1999）、このような慢性鼻副鼻腔炎は、好酸球性副鼻腔炎と命名することが提唱された（春名 2001）。したがって、本邦では CRSwNP を好酸球性鼻副鼻腔炎と非好酸球性鼻副鼻腔炎に分類している（吉川 2016）。一方、欧米では CRSwNP は予後が悪く、鼻茸を伴わない慢性鼻副鼻腔炎は予後が良いため、臨床的に鼻茸の有無に基づいて慢性鼻副鼻腔炎を分類していた（Fokkens et al 2012、吉川 2016）。本邦の好酸球性鼻副鼻腔炎の診断基準は、術後の予後評価の結果を基に作成されており、鼻茸の有無以外にも再発性や難治性の要素も含まれている（Tokunaga et al 2015）。したがって、鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎は、欧米の CRSwNP よりもさらに予後不良な要素で絞り込まれた患者集団といえる（吉川 2016）。本邦でも CRSwNP は鼻茸を伴わない慢

性鼻副鼻腔炎と比較して再発を示す傾向が高い報告（Nakayama et al 2011）があることから、開発計画時におけるテゼペルマブの投与対象を、当時の国際的な分類である臨床的に鼻茸を認める慢性鼻副鼻腔炎とした。

その後、海外ガイドラインが更新され、慢性鼻副鼻腔炎の分類は、鼻茸の有無ではなく、まず原発性／続発性に大別された後に、原発性では解剖学的分布（片側性／両側性）及びエンドタイプ（2 型炎症／2 型炎症以外）によって分類する方法に変更された（Fokkens et al 2020）。内視鏡検査に基づき鼻茸の有無を確認する点に変更はなく、CRSwNP は原発性で両側性かつ 2 型炎症に分類されている。本邦でも、慢性鼻副鼻腔炎で最も重要なフェノタイプは鼻茸の有無であり、臨床判断に基づき鼻茸の有無を確認する点に違いはない（鼻副鼻腔炎診療の手引き 2024）。また、エンドタイプによる分類として、好酸球性鼻副鼻腔炎は 2 型炎症が中心、非好酸球性鼻副鼻腔炎は 1 型・3 型炎症が中心とされているが、実際には様々な割合で炎症病態は混在していると考えられ、鼻茸の有無でエンドタイプを判断することは困難であると考えられている（鼻副鼻腔炎診療の手引き 2024）。以上を踏まえると、現時点においても、臨床的に鼻茸の有無を確認する点と両側性・多発性の鼻茸を認める慢性鼻副鼻腔炎の病態の考え方に日本と欧米諸国で大きな違いはないと判断している。

2.5.1.2.2　現在の治療法及び医療上のアンメットニーズ

欧米諸国では両側性・多発性の CRSwNP に対して生理食塩水等による鼻洗浄と INCS が用いられ、必要に応じて OCS が用いられる。これらで改善を認めない場合は鼻茸切除術、ESS 等の手術療法が行われる（Fokkens et al 2020）。同様に、本邦においても、慢性鼻副鼻腔炎には鼻副鼻腔の処置と生理食塩水等による鼻洗浄が推奨され、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。

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胸腺間質性リンパ球新生因子を標的としており、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。

2.5.1.3　臨床開発プログラム

2.5.1.3.1　臨床開発プログラムの概要

本概括評価本体の同項に下記を追加する。

日本での承認申請における CRSwNP 患者に対するテゼペルマブの有効性及び安全性の主な考察は、国際共同第 III 相試験（WAYPOINT 試験）から得られた臨床成績に基づき行った。

重大な GCP 違反により全ての解析から除外された患者を除き（本概括評価 2.5.1.3.3 項及び CSR 9.6 項を参照）、WAYPOINT 試験には日本人の CRSwNP 患者 55 例が参加し、ランダム化された 33 例を解析に含めた。WAYPOINT 試験の日本人集団から得られた結果を考察し、全体集団と同様の有効性及び安全性が期待できるかを評価した。

2.5.1.3.2　主な規制当局のガイダンス及び規制当局との相談

本概括評価本体の同項に下記を追加する。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した[redacted]相談では、[redacted] 試験のデザイン、臨床データパッケージ及び電子データ提出範囲の[redacted]について機構から以下の助言を得た。

治験相談記録の写しは、第 1 部 13.2.1 項に添付する。

試験デザイン

本試験のデザインは[redacted]と考える。ただし、これまでに[redacted]はなく、[redacted]、[redacted]であり、[redacted]と考える。また、[redacted]あることを踏まえると、[redacted]、[redacted]又は

[redacted]により、[redacted]とすることを勧める。なお、[redacted]場合、[redacted]に、[redacted]と考える。

臨床データパッケージ

[redacted]で、[redacted]、[redacted]として、[redacted]関する[redacted]を[redacted]と考える。

電子データ提出範囲

申請電子データの提出範囲に関する[redacted]と考える。

2.5.1.3.3　医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守状況

本概括評価本体の同項に下記を追加する。

本邦では、さらに適用された規制要件として、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日発行の厚生省令第 28 号）、同省令の一部を改正する省令及び関連する通知が該当する。

治験実施支援機関による重大な GCP 違反及び講じた措置については、CSR 9.6 項を参照のこと。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本概括評価本体の同項への追加事項はない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

本概括評価本体の同項に下記を追加する。

日本人集団におけるテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与後の血清中テゼペルマブトラフ濃度の経時的推移を表 2 に示す。

PK 解析対象集団に含まれた日本人患者数は 17 例であった。日本人集団において、テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与後、平均血清中テゼペルマブトラフ濃度は経時的に増加して Week 12 までに定常状態に達し、Week 52 まで維持された。

日本人集団での血清中テゼペルマブトラフ濃度は、全ての Visit を通して全体集団と同程度であった。

表 2　　血清中テゼペルマブ濃度の経時的推移（μg/mL）（WAYPOINT 試験、日本人集団、PK 解析対象集団）

Timepoint	n	n<LLOQ	Arithmetic mean	Arithmetic SD	Geometric mean	Geometric CV (%)	Median	Min	Max
Baseline	17	17	NQ	NC	NQ	NC			
W4	17	0	13.392	4.879	12.403	44.9	13.478	4.413	20.720
W12	16	0	27.297	11.290	24.898	49.1	24.417	8.473	47.804
W24	14	0	27.209	13.367	24.486	50.1	22.625	11.515	54.706
W36	17	0	28.069	11.691	25.456	51.2	25.652	9.633	49.268
W52	17	0	28.682	13.080	26.133	47.1	26.760	11.775	64.431
Follow-up W64	15	0	3.272	2.949	2.202	125.6	2.102	0.415	11.087

CV% Coefficient of variation; LLOQ Lower limit of quantification (μg/mL); Max Maximum; Min Minimum; n Number of observations in analysis; NC Not calculable; NQ Not quantified; SD Standard deviation; W Week.
Source: Table 14.2.21.1j, D5242C00001 Japan Subset Output, Module 5.3.5.3.

2.5.3.2　　免疫原性

本概括評価本体の 2.5.3.4 項に下記を追加する。

日本人集団における試験期間中の ADA 反応を表 3 に示す。

安全性解析対象集団に含まれた日本人患者数は 33 例（テゼペルマブ群 17 例、プラセボ群 16 例）であった。日本人集団におけるいずれかの時点での ADA 陽性割合はテゼペルマブ群で 5.9%（1/17 例）、プラセボ群で 12.5%（2/16 例）、本剤投与後の ADA 発現割合はテゼペルマブ群で 5.9%（1/17 例）、プラセボ群で 13.3%（2/15 例）であり、いずれもテゼペルマブ群とプラセボ群で概ね同程度であった。

日本人集団での ADA 反応は、総じて全体集団（分析法が異なる中国人集団を除く）と一貫していた。しかしながら、安全性解析対象集団に含まれた日本人患者数が限られているため、結論を出すことはできなかった。

表 3　　On-study 期に見られた ADA 反応の要約（WAYPOINT 試験、日本人集団、安全性解析対象集団）

ADA category	Statistics	Tezepelumab 210 mg N = 17	Placebo N = 16
ADA positive at baseline and/or post-baseline (ADA prevalence)	n/Na (%)	1/17 (5.9)	2/16 (12.5)
ADA positive at baseline only	n/Nb (%)	0/17	0/15
Treatment-induced ADA positive [a]	n/Nd (%)	1/17 (5.9)	2/15 (13.3)
Treatment-boosted ADA positive [a]	n/Nd (%)	0/17	0/15
Treatment-emergent ADA (ADA incidence) [a]	n/Nd (%)	1/17 (5.9)	2/15 (13.3)
Both baseline and at least one post-baseline ADA positive	n/Nd (%)	0/17	0/15
ADA persistently positive [b]	n/Nc (%)	0/17	0/16

表 3 On-study 期に見られた ADA 反応の要約（WAYPOINT 試験、日本人集団、安全性解析対象集団）

ADA category	Statistics	Tezepelumab 210 mg N = 17	Placebo N = 16
ADA transiently positive [b]	n/Nc (%)	1/17 (5.9)	2/16 (12.5)
TE-ADA positive with maximum titre > median of maximum titres [c]	n/Nd (%)	0/17	0/15
ADA positive at baseline (regardless of post-baseline)	n/Nb (%)	0/17	0/15
Any post-baseline ADA positive	n/Nc (%)	1/17 (5.9)	2/16 (12.5)
nAb positive at baseline and/or post-baseline (nAb prevalence)	n/Na (%)	1/17 (5.9)	0/16
Treatment-induced nAb positive (nAb incidence) [d]	n/Nd (%)	1/17 (5.9)	0/15

Baseline is the last non-missing value prior to administration of the first dose of investigational product.

On-study includes assessments starting on the date of first dose of IP and ending on the study completion or withdrawal date.

[a] Treatment emergent-ADA positive is defined as the sum of treatment-induced ADA positive (ADA negative at baseline and post-baseline ADA positive) and treatment-boosted ADA positive (ADA positive at baseline and boosted to 4-fold or higher during the study period).

[b] ADA persistently positive is defined as ADA positive at ≥ 2 post-baseline assessments (with ≥ 16 weeks between first and last positive) or ADA positive at last post-baseline assessment. ADA transiently positive is defined as having at least one post-baseline ADA positive assessment and not fulfilling the conditions of ADA persistently positive.

[c] The median of maximum titres is calculated based on the maximum titre for each ADA positive subject within each treatment group (including both baseline and post-baseline measurements).

[d] nAb incidence is defined as nAb negative at baseline (or ADA negative at baseline) and nAb positive at any post-baseline visit.

If a subject has more than 1 non-missing titre during the study, the maximum titre for each subject is summarised.

Titre values of positive ADA samples reported as ≤ 67.2 (limit of detection) are imputed as 67.2 for non-China subjects.

ADA Antidrug antibody; IP Investigational product; n Number of subjects satisfying the conditions of the specified ADA category; N Number of subjects in treatment group; Na Number of subjects with any ADA assessment at baseline and/or post-baseline; nAb Neutralizing antibody; Nb Number of subjects with an ADA assessment at baseline; Nc Number of subjects with at least one post-baseline ADA assessment; Nd Number of subjects with an ADA assessment at baseline and at least one post-baseline assessment; TE Treatment emergent.

Source: 14.2.22.1j, D5242C00001 Japan Subset Output, Module 5.3.5.3.

2.5.3.3 臨床薬理に関する結論

本概括評価本体に加え、臨床薬理に関する結論を本項に追加する。

- 日本人集団での血清中テゼペルマブトラフ濃度は、全ての Visit を通して全体集団と同程度であった。
- 日本人集団での ADA 反応は、総じて全体集団（分析法が異なる中国人集団を除く）と一貫していた。しかしながら、日本人患者数が限られているため、結論を出すことはできなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 WAYPOINT 試験のデザインの主な特徴

2.5.4.1.1 試験デザイン

本概括評価本体の同項に下記を追加する。

治験実施計画書（日本版）において、以下の主要な試験デザインの変更が行われた。

- 日本の患者に対しては、試験期間中の標準用量の MFNS 又は同等量の INCS の投与を必須としなかった。日本の患者が組入れ時に INCS を使用していない場合、試験期間を通して INCS は使用不可とした。組入れ時に使用中の全ての CRSwNP に対する標準治療を、組入れ前 4 週間及び試験期間を通して一定用量で使用することとした。

治験実施計画書（日本版）及びその改訂履歴については、第 5 部 3.5.1 項を参照のこと。

2.5.4.1.2 統計手法

本概括評価本体の 2.5.4.1.6 項に下記を追加する。

日本人集団では感度分析及び部分集団解析を実施しなかった。

2.5.4.2 有効性の結果の評価

2.5.4.2.1 患者の内訳及び試験実施状況

本概括評価本体の同項に下記を追加する。

主要解析のデータベース固定のためのデータカットオフ（2024 年 9 月 23 日）時点での日本人患者の内訳を表 4 に示す。

合計 33 例の日本人患者がランダム化され、内訳はテゼペルマブ群が 17 例、プラセボ群が 16 例であった。これら全ての日本人患者が治験薬を 1 回以上投与された。治験薬の投与を完了した日本人患者は、テゼペルマブ群で 17 例（100%）、プラセボ群で 15 例（93.8%）であり、プラセボ群の 1 例（6.3%）は本人の意思により治験薬の投与を中止した。

治験薬投与終了後の 24 週間及び 12 週間の安全性追跡調査期間に移行した日本人患者は、それぞれ 16 例（テゼペルマブ群：8 例［47.1%］、プラセボ群：8 例［50.0%］）及び 16 例（テゼペルマブ群：9 例［52.9%］、プラセボ群：7 例［43.8%］）であった。

試験を完了した日本人患者はテゼペルマブ群で 16 例（94.1%）、プラセボ群で 15 例（93.8%）であり、テゼペルマブ群で 1 例（5.9%）、プラセボ群で 1 例（6.3%）が試験を中止した。試験継続中の日本人患者はいなかった。

表 4　　患者の内訳（WAYPOINT 試験、日本人集団、組み入れられた集団）

	Tezepelumab 210 mg Q4W		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Subjects randomised	17	—	16	—
Subjects received treatment	17	(100)	16	(100)
Subjects completed treatment	17	(100)	15	(93.8)
Subjects discontinued treatment	0	—	1	(6.3)
Subject decision	0	—	1	(6.3)
Subjects discontinued treatment but completed study	0	—	1	(6.3)
Subjects entered 24-week follow-up period	8	(47.1)	8	(50.0)
Subjects completed 24-week follow-up period [a]	8	(100)	7	(87.5)
Subjects withdrawn from study during 24-week follow-up period [a]	0	—	1	(12.5)
Subjects only entered 12-week follow-up period	9	(52.9)	7	(43.8)
Subjects completed 12-week follow-up period [a]	8	(88.9)	7	(100)
Subjects withdrawn from study during 12-week follow-up period [a]	1	(11.1)	0	—
Subjects who completed treatment and study	16	(94.1)	14	(87.5)
Subjects completed study	16	(94.1)	15	(93.8)
Subjects withdrawn from study	1	(5.9)	1	(6.3)
Withdrawal by subject	1	(5.9)	0	—
Other	0	—	1	(6.3)
Ongoing at the time of primary DBL	0	—	0	—

Percentages are based on the number of randomised subjects who received at least one dose of IP.

[a] The denominator for the percentage is the number of subjects who entered to the corresponding follow-up period.

DBL Database lock; n Number of subjects per category; Q4W Every 4 weeks; IP Investigational product.

Source: Table 14.1.1j, D5242C00001 Japan Subset Output, Module 5.3.5.3.

各解析対象集団に含まれた日本人患者数を表 5 に示す。

ランダム化された 33 例（テゼペルマブ群 17 例、プラセボ群 16 例）が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団に含まれ、テゼペルマブ群の 17 例が PK 解析対象集団に含まれた。また、22 例（テゼペルマブ群 12 例、プラセボ群 10 例）が喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う集団に含まれた。

なお、上述のランダム化された 33 例以外に日本の実施医療機関 3 施設で 6 例がランダム化されたが、これら 6 例は重大な GCP 違反により、いずれの解析対象集団からも除外された（CSR 9.6 項を参照）。

表 5　　解析対象集団（WAYPOINT 試験、日本人集団）

Analysis set	Tezepelumab 210 mg Q4W	Placebo	Total
Randomised analysis set	17	16	33
Safety set	17	16	33
Excluded from safety set	0	0	0
Full analysis set	17	16	33
Excluded from full analysis set	0	0	0
PK analysis set	17	0	17
Excluded from PK analysis set	0	16	16
Additional FU analysis set	8	8	16
Excluded from additional FU analysis set	9	8	17
Co-morbid asthma/AERD/NSAID-ERD subset	12	10	22
Excluded from co-morbid asthma/AERD/ NSAID-ERD subset	5	6	11

The same subject could have been excluded from an analysis set for more than one reason.
AERD Aspirin exacerbated respiratory disease; FU Follow up; NSAID-ERD: Non-steroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease; PK Pharmacokinetic; Q4W Every 4 weeks.
Source: Table 14.1.6j, D5242C00001 Japan Subset Output, Module 5.3.5.3.

2.5.4.2.2　　対象とした集団を代表する試験対象集団

本概括評価本体の同項に下記を追加する。

日本人集団での人口統計学的特性及びベースラインの主な基準値の特性を表 6 に示す。

日本人集団での人口統計学的特性及びベースラインの主な基準値の特性は、女性の割合がプラセボ群（25.0%）と比較してテゼペルマブ群（52.9%）で高かったことを除き、投与群間で概ね同様であった。

日本人集団と全体集団での人口統計学的特性及びベースラインの主な基準値の特性は、スクリーニング時の年齢及び BMI を除き、概ね一貫していた。全体集団と比較して日本人集団では、65 歳以上の患者の割合が高く（全体集団：13.5%、日本人集団：24.2%）、また、BMI が 30 kg/m^2 以上の患者の割合が低く（全体集団：23.0%、日本人集団：9.1%）、日本人集団では高齢かつ BMI が低い傾向にあった。

表 6　　人口統計学的特性及びベースラインの主な基準値の特性（WAYPOINT 試験、日本人集団、最大の解析対象集団）

Characteristics and category	Statistic	Tezepelumab 210 mg Q4W N = 17	Placebo N = 16	Total N = 33
Age at screening visit (years)	n	17	16	33
	Mean (SD)	57.4 (7.33)	53.8 (13.50)	55.6 (10.75)
	Median	57.0	54.0	57.0
	Min, Max	42, 70	28, 74	28, 74
Age group at screening visit (years)				
< 65 years	n (%)	13 (76.5)	12 (75.0)	25 (75.8)
≥ 65 years	n (%)	4 (23.5)	4 (25.0)	8 (24.2)
Gender at screening visit				
Female	n (%)	9 (52.9)	4 (25.0)	13 (39.4)
Male	n (%)	8 (47.1)	12 (75.0)	20 (60.6)
Height (cm)	n	17	16	33
	Mean (SD)	162.53 (7.392)	168.27 (9.703)	165.31 (8.941)
	Median	162.00	171.00	164.00
	Min, Max	150.0, 176.0	145.0, 181.0	145.0, 181.0
Weight (kg)	n	17	16	33
	Mean (SD)	68.14 (16.194)	71.68 (12.980)	69.85 (14.606)
	Median	70.00	71.00	70.00
	Min, Max	41.0, 118.0	51.0, 96.0	41.0, 118.0
BMI (kg/m^2) [a]	n	17	16	33
	Mean (SD)	25.755 (5.584)	25.386 (4.751)	25.576 (5.120)
	Median	25.100	25.011	25.100
	Min, Max	17.76, 41.81	16.85, 38.80	16.85, 41.81
BMI group				
< 25 kg/m^2	n (%)	7 (41.2)	8 (50.0)	15 (45.5)
≥ 25 to < 30 kg/m^2	n (%)	9 (52.9)	6 (37.5)	15 (45.5)
≥ 30 kg/m^2	n (%)	1 (5.9)	2 (12.5)	3 (9.1)

[a] Body mass index = weight (kg)/[height (m)]^2.

Percentages are based on the number of subjects in each treatment group (N) as denominator.

BMI Body mass index; Max Maximum; Min Minimum; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group; Q4W Every 4 weeks; SD Standard deviation.

Source: Table 14.1.7j and Table 14.1.8j, D5242C00001 Japan Subset Output, Module 5.3.5.3.

日本人集団でのベースラインの CRSwNP の疾患特性を表 7 に示す。

日本人集団における鼻茸に対する手術歴を有する患者は 18 例（54.5%）（テゼペルマブ群：9 例［52.9%］、プラセボ群：9 例［56.3%］）であり、喘息／AERD／NSAID-ERD を合併していた患者は 22 例（66.7%）（テゼペルマブ群：12 例［70.6%］、プラセボ群：10 例［62.5%］）であった。これらのデータは本試験で対象とした CRSwNP 患者集団を反映していた。日本人集団でのベースラインの CRSwNP の疾患特性は、対象患者集団を代表するものであり、ベースラインの血清中総 IgE の平均（SD）がプラセボ群（362.58［495.724］IU/mL）と比較してテゼペルマブ群（260.77［261.792］IU/mL）で低かったことを除き、投与群間で概ね同様であった。

日本人集団と全体集団におけるベースラインの CRSwNP の疾患特性は、CRSwNP 診断時の年齢、過去の鼻茸に対する手術歴、過去 12 か月以内の鼻茸に対する SCS の使用回数、アレルギー性鼻炎併発の有無、ベースラインの血清中総 IgE、ベースラインの通年性特異的 IgE、及びベースラインの季節性特異的 IgE を除き、概ね一貫していた。全体集団と比較して日本人集団では、以下の傾向が認められた。

- CRSwNP 診断時の年齢の平均（SD）が、日本人集団で高かった（全体集団：37.1［13.51］歳、日本人集団：45.9［11.78］歳）。
- 過去に鼻茸に対する手術を受けた患者の割合が、日本人集団で低かった（全体集団：71.3%、日本人集団：54.5%）。
- 過去 12 か月以内に鼻茸に対して SCS を使用した患者の割合が、日本人集団で高かった（全体集団：57.6%、日本人集団：72.7%）。
- アレルギー性鼻炎を併発している患者の割合が、日本人集団で高かった（全体集団：14.0%、日本人集団：33.3%）。
- ベースラインの血清中総 IgE の平均（SD）が、日本人集団で高かった（全体集団：176.21［284.684］IU/mL、日本人集団：308.50［386.028］IU/mL）。
- ベースラインの通年性特異的 IgE が陽性の患者の割合（全体集団：36.8%、日本人集団：54.5%）及びベースラインの季節性特異的 IgE が陽性の患者の割合（全体集団：33.3%、日本人集団：81.8%）が、いずれも日本人集団で高かった。

表 7　ベースラインの CRSwNP の疾患特性（WAYPOINT 試験、日本人集団、最大の解析対象集団）

	Statistic	Tezepelumab 210 mg Q4W N = 17	Placebo N = 16	Total N = 33
Age at NP diagnosis (years)	n	17	16	33
	Mean (SD)	47.5 (10.45)	44.3 (13.19)	45.9 (11.78)
	Median	47.0	46.5	47.0
	Min, Max	27, 63	23, 63	23, 63
Time since NP diagnosis (years)	n	17	16	33
	Mean (SD)	10.22 (8.633)	9.69 (7.824)	9.96 (8.126)
	Median	9.00	8.45	8.70
	Min, Max	1.2, 30.4	1.5, 26.7	1.2, 30.4
Baseline eosinophil count (cells/μL)	n	17	16	33
	Mean (SD)	384.7 (203.20)	428.1 (330.20)	405.8 (268.77)
	Median	360.0	335.0	360.0
	Min, Max	140, 880	80, 1260	80, 1260
Baseline eosinophil count group				
< 150 cells/μL	n (%)	1 (5.9)	3 (18.8)	4 (12.1)
≥ 150 to < 300 cells/μL	n (%)	6 (35.3)	5 (31.3)	11 (33.3)
≥ 300 cells/μL	n (%)	10 (58.8)	8 (50.0)	18 (54.5)
Baseline total serum IgE (IU/mL)	n	17	15	32
	Mean (SD)	260.77 (261.792)	362.58 (495.724)	308.50 (386.028)

表 7 ベースラインの CRSwNP の疾患特性（WAYPOINT 試験、日本人集団、最大の解析対象集団）

	Statistic	Tezepelumab 210 mg Q4W N = 17	Placebo N = 16	Total N = 33
	Median	130.70	164.40	155.75
	Min, Max	53.0, 918.3	1.3, 1686.0	1.3, 1686.0
Baseline NPS (eligibility)	n	17	16	33
	Mean (SD)	6.24 (0.868)	6.34 (1.091)	6.29 (0.968)
	Median	6.00	6.25	6.00
	Min, Max	5.0, 8.0	5.0, 8.0	5.0, 8.0
Baseline NPS (efficacy)	n	17	16	33
	Mean (SD)	6.2 (0.95)	6.5 (1.32)	6.3 (1.14)
	Median	6.0	6.5	6.0
	Min, Max	4, 8	4, 8	4, 8
Baseline bi-weekly mean NCS	n	17	16	33
	Mean (SD)	2.46 (0.569)	2.54 (0.497)	2.50 (0.529)
	Median	2.43	2.75	2.50
	Min, Max	1.4, 3.0	1.8, 3.0	1.4, 3.0
Baseline loss of smell	n	17	16	33
	Mean (SD)	2.7 (0.53)	2.7 (0.47)	2.7 (0.50)
	Median	3.0	3.0	3.0
	Min, Max	1, 3	2, 3	1, 3
Baseline SNOT-22	n	17	16	33
	Mean (SD)	60.4 (18.25)	62.2 (20.91)	61.2 (19.30)
	Median	59.0	57.5	59.0
	Min, Max	33, 91	34, 98	33, 98
Baseline LMK	n	17	16	33
	Mean (SD)	18.1 (4.05)	18.0 (3.80)	18.0 (3.87)
	Median	17.5	19.0	18.5
	Min, Max	10, 24	10, 23	10, 24
Baseline NPSD TSS	n	17	16	33
	Mean (SD)	13.9 (3.65)	15.6 (3.44)	14.7 (3.60)
	Median	14.7	15.9	15.0
	Min, Max	6, 19	8, 22	6, 22
Allergic rhinitis				
Yes	n (%)	5 (29.4)	6 (37.5)	11 (33.3)
No	n (%)	12 (70.6)	10 (62.5)	22 (66.7)
Co-morbid asthma/AERD/NSAID-ERD [a]				
Yes	n (%)	12 (70.6)	10 (62.5)	22 (66.7)
No	n (%)	5 (29.4)	6 (37.5)	11 (33.3)
AERD/NSAID-ERD				
Yes	n (%)	3 (17.6)	4 (25.0)	7 (21.2)
No	n (%)	14 (82.4)	12 (75.0)	26 (78.8)
Prior surgery for NP				
Yes	n (%)	9 (52.9)	9 (56.3)	18 (54.5)

表 7 ベースラインの CRSwNP の疾患特性（WAYPOINT 試験、日本人集団、最大の解析対象集団）

	Statistic	Tezepelumab 210 mg Q4W N = 17	Placebo N = 16	Total N = 33
No	n (%)	8 (47.1)	7 (43.8)	15 (45.5)
Number of prior NP surgeries				
0	n (%)	8 (47.1)	7 (43.8)	15 (45.5)
1	n (%)	4 (23.5)	7 (43.8)	11 (33.3)
2 or more	n (%)	5 (29.4)	2 (12.5)	7 (21.2)
Number of SCS treatment for NP in past 12 months	n	17	16	33
	Mean (SD)	0.8 (0.56)	1.3 (1.66)	1.0 (1.24)
	Median	1.0	1.0	1.0
	Min, Max	0, 2	0, 7	0, 7
Number of SCS treatment for NP in past 12 months				
0	n (%)	5 (29.4)	4 (25.0)	9 (27.3)
1	n (%)	11 (64.7)	8 (50.0)	19 (57.6)
2 or more	n (%)	1 (5.9)	4 (25.0)	5 (15.2)
Baseline staphylococcus aureus colonization in nasal culture				
Yes	n (%)	7 (41.2)	6 (37.5)	13 (39.4)
No	n (%)	8 (47.1)	10 (62.5)	18 (54.5)
Missing	n (%)	2 (11.8)	0	2 (6.1)
Baseline perennial specific IgE status				
Positive	n (%)	9 (52.9)	9 (56.3)	18 (54.5)
Negative	n (%)	8 (47.1)	6 (37.5)	14 (42.4)
Unknown	n (%)	0	1 (6.3)	1 (3.0)
Baseline seasonal specific IgE status				
Positive	n (%)	14 (82.4)	13 (81.3)	27 (81.8)
Negative	n (%)	3 (17.6)	2 (12.5)	5 (15.2)
Unknown	n (%)	0	1 (6.3)	1 (3.0)

[a] Yes indicates subjects with a diagnosis of asthma or AERD or NSAID-ERD. 0 subjects (0 in placebo and 0 in tezepelumab) with AERD/NSAID-ERD but without diagnosis of asthma reported.

Percentages are based on the number of subjects in each treatment group (N) as denominator.

NPSD data from 2 subjects are excluded due to critical data quality issue.

IgE oriental cockroach considered in perennial specific IgE status applied only for Rest of World participants for whom this allergen was tested.

AERD Aspirin exacerbated respiratory disease; Ig Immunoglobulin; LMK Lund-Mackay score; Max Maximum; Min Minimum; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group; NCS Nasal congestion score; NP Nasal polyposis; NPS Nasal polyposis score; NPSD Nasal polyposis symptom diary; NSAID-ERD: Non-steroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease; Q4W Every 4 weeks; SCS Systemic corticosteroids; SD Standard deviation; SNOT-22 Sino-Nasal Outcome Test, 22 item; TSS Total symptom score.

Source: Table 14.1.10j, D5242C00001 Japan Subset Output, Module 5.3.5.3.

CRSwNP の基礎治療薬について、日本ではそれ以外の国と異なり、選択基準として組入れ時の INCS 使用を必須としていなかったものの、日本人患者の全例がスクリーニング時に INCS／

MFNS を使用していた。日本人集団での併用薬の使用状況は、LTRA 及び全身用抗ヒスタミン薬を除き、全体集団と概ね一貫していた。LTRA を使用していた日本人患者は 15 例（45.5%）（テゼペルマブ群：9 例［52.9%］、プラセボ群：6 例［37.5%］）であり、その割合は全体集団（5.6%［23 例］）と比較して高かった。また、全身用抗ヒスタミン薬を使用していた日本人患者は 9 例（27.3%）（テゼペルマブ群：5 例［29.4%］、プラセボ群：4 例［25.0%］）であり、その割合も全体集団（5.1%［21 例］）と比較して高かった。日本人集団でのスクリーニング時に使用していた CRSwNP の基礎治療薬の詳細は、第 5 部 3.5.3 項 WAYPOINT Japan Subset Output, Table 14.1.23j を参照のこと。

日本人集団での治験薬の投薬遵守率の平均は、テゼペルマブ群で 98.64%、プラセボ群で 98.56%といずれの投与群でも高く、投与群間で概ね同程度であった。治験薬の投薬遵守率が 80%未満の患者はいなかった。日本人集団での治験薬の投薬遵守率は、全体集団（テゼペルマブ群：97.51%、プラセボ群：98.25%）と概ね一貫していた。日本人集団における治験薬の投薬遵守の詳細は、第 5 部 3.5.3 項 WAYPOINT Japan Subset Output, Table 14.1.20j を参照のこと。

日本人集団では、全例が試験期間中に INCS／MFNS を使用していた。両投与群の INCS／MFNS の投薬遵守率の平均は 91.26%であり、全体集団（84.33%）と同様に高かった。ベースラインから Week 32 までは全例が、その後 Week 52 までは治験薬の投与を中止したプラセボ群の 1 例を除く全例が INCS／MFNS を使用していた（第 5 部 3.5.3 項 WAYPOINT Japan Subset Output, Table 14.1.21j 及び CSR Appendix 16.2.5.1 を参照）。

2.5.4.2.3　対象とした集団におけるテゼペルマブの有効性

本概括評価本体の同項に下記を追加する。

日本人集団での主な estimand に基づく共主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の概要を表 8 に示す。

表 8　Week 52 における有効性評価項目の概要、主な estimand（WAYPOINT 試験、日本人集団、最大の解析対象集団）

Group	N	Estimate	95% CI	Comparison of Treatment Groups	
				Estimate	95% CI
Co-primary endpoints					
Change from baseline in total NPS					
Tezepelumab 210 mg Q4W	17	-2.303	-3.168, -1.439	-1.063	-2.315, 0.190
Placebo	16	-1.240	-2.132, -0.349		
Change from baseline in bi-weekly mean NCS					
Tezepelumab 210 mg Q4W	17	-1.627	-2.008, -1.246	-0.548	-1.097, 0.002
Placebo	16	-1.079	-1.472, -0.686		
Key secondary endpoints					
Change from baseline in bi-weekly mean loss of smell					
Tezepelumab 210 mg Q4W	17	-0.928	-1.292, -0.564	-0.652	-1.176, -0.128
Placebo	16	-0.276	-0.652, 0.099		

表 8 Week 52 における有効性評価項目の概要、主な estimand（WAYPOINT 試験、日本人集団、最大の解析対象集団）

				Comparison of Treatment Groups	
Group	N	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI
Change from baseline in SNOT-22 total score					
Tezepelumab 210 mg Q4W	17	-37.388	-48.392, -26.384	-20.300	-36.152, -4.448
Placebo	16	-17.088	-28.432, -5.743		
Change from baseline in LMK					
Tezepelumab 210 mg Q4W	17	-6.087	-7.421, -4.754	-5.524	-7.444, -3.604
Placebo	16	-0.563	-1.938, 0.811		
Time to first NP surgery decision and/or SCS for NP					
Tezepelumab 210 mg Q4W	17	—	—	NC	NC, NC
Placebo	16	12.5	1.9, 33.6		
Time to first NP surgery decision					
Tezepelumab 210 mg Q4W	17	—	—	NC	NC, NC
Placebo	16	6.3	0.4, 25.5		
Time to first SCS for NP					
Tezepelumab 210 mg Q4W	17	—	—	NC	NC, NC
Placebo	16	6.3	0.4, 25.5		
Change from baseline in bi-weekly mean NPSD TSS					
Tezepelumab 210 mg Q4W	17	-7.893	-10.308, -5.477	-3.512	-7.040, 0.015
Placebo	16	-4.380	-6.873, -1.888		
Change from baseline in pre-BD FEV_1(L) [a]					
Tezepelumab 210 mg Q4W	12	0.283	-0.016, 0.581	0.303	-0.181, 0.787
Placebo	10	-0.020	-0.362, 0.322		

[a] Pre-BD FEV_1 (L) is analyzed in the co-morbid asthma/AERD/NSAID-ERD subset.

The change from baseline estimate in each treatment arm is LS mean, and the estimate of comparison between groups is LS mean difference. Kaplan-Meier estimate (%) is presented for time to event endpoints, and hazard ratio is the estimate to comparison between treatment groups.

AERD Aspirin exacerbated respiratory disease; BD Bronchodilator; CI Confidence interval; FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second; LMK Lund-Mackay score; LS Least square; N Number of subjects per treatment group; NC Not calculable; NCS Nasal congestion score; NP Nasal polyposis; NPS Nasal polyposis score; NPSD Nasal polyposis symptom diary; NSAID-ERD Non-steroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease; Q4W Every 4 weeks; SCS Systemic corticosteroids; SNOT-22 Sino-Nasal Outcome Test, 22 item; TSS Total symptom score.

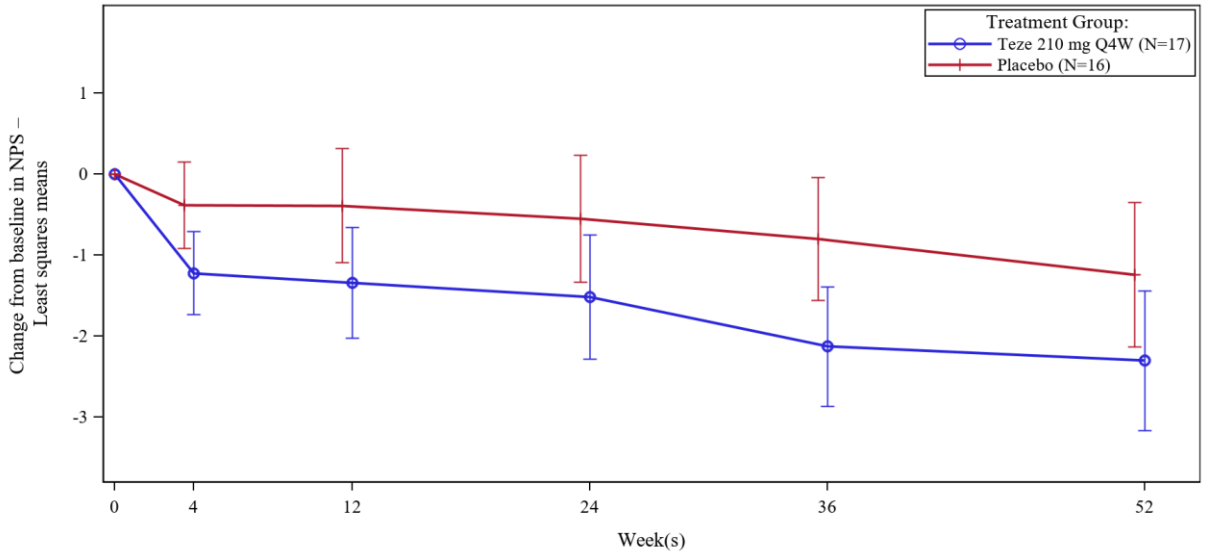
Source: Table 14.2.1.1j, D5242C00001 Japan Subset Output, Module 5.3.5.3.

2.5.4.2.4　共主要評価項目：総 NPS の変化量

本概括評価本体の同項に下記を追加する。

日本人集団における Week 52 時点の総 NPS のベースラインからの変化量は、テゼペルマブ群で-2.303（95% CI：-3.168～-1.439）、プラセボ群で-1.240（95% CI：-2.132～-0.349）であり、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で数値的な改善が認められた（最小二乗平均の差：-1.063［95% CI：-2.315～0.190］）（表 8）。日本人集団における Week 4 時点の総 NPS のベースラインからの変化量は、テゼペルマブ群で-1.221（95% CI：-1.732～-0.711）、プラセボ群で-0.382（95% CI：-0.916～0.152）であり、総 NPS の改善は Week 52 まで維持された（図 1 及び第 5 部 3.5.3 項 WAYPOINT Japan Subset Output, Table 14.2.2.2j を参照）。

図 1　総 NPS のベースラインからの変化量の推移、主な estimand、共分散分析（WAYPOINT 試験、日本人集団、最大の解析対象集団）



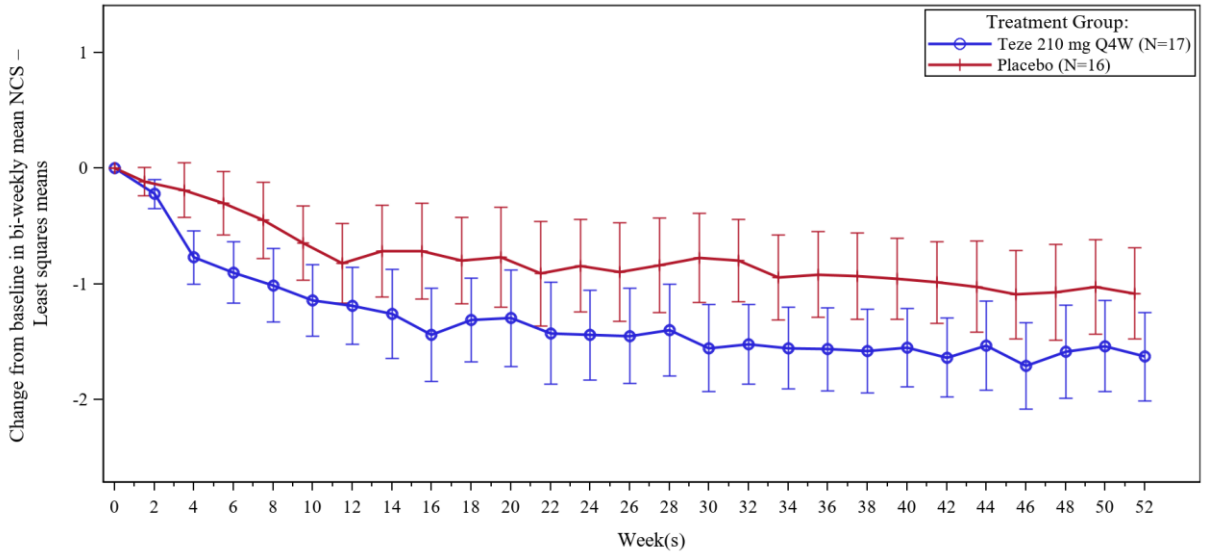
Error bars represent 95% confidence intervals.
NPS Nasal polyposis score; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.
Source: Figure 14.2.2.1j, D5242C00001 Japan Subset Output, Module 5.3.5.3.

2.5.4.2.5　共主要評価項目：NCS の変化量

本概括評価本体の同項に下記を追加する。

日本人集団における Week 52 時点の NCS（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量は、テゼペルマブ群で-1.627（95% CI：-2.008～-1.246）、プラセボ群で-1.079（95% CI：-1.472～-0.686）であり、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で数値的な改善が認められた（最小二乗平均の差：-0.548［95% CI：-1.097～0.002］）（表 8）。日本人集団における Week 2 時点の NCS（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量は、テゼペルマブ群で-0.219（95% CI：-0.345～-0.094）、プラセボ群で-0.116（95% CI：-0.238～0.006）であり、NCS（2 週間毎の平均）の改善は Week 52 まで維持された（図 2 及び第 5 部 3.5.3 項 WAYPOINT Japan Subset Output, Table 14.2.3.2j を参照）。

図 2　　NCS（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量の推移、主な estimand、共分散分析（WAYPOINT 試験、日本人集団、最大の解析対象集団）



Error bars represent 95% confidence intervals.
NCS Nasal congestion score; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.
Source: Figure 14.2.3.1j, D5242C00001 Japan Subset Output, Module 5.3.5.3.

2.5.4.2.6　　重要な副次評価項目

本概括評価本体の同項に下記を追加する。

日本人集団において、Week 52 時点の NPSD の一部として評価した嗅覚消失スコア（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量は、テゼペルマブ群で-0.928（95% CI：-1.292～-0.564）、プラセボ群で-0.276（95% CI：-0.652～0.099）であり、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で改善が認められた（最小二乗平均の差：-0.652［95% CI：-1.176～-0.128］）（表 8）。

Week 52 時点の SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量は、テゼペルマブ群で-37.388（95% CI：-48.392～-26.384）、プラセボ群で-17.088（95% CI：-28.432～-5.743）であり、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で改善が認められた（最小二乗平均の差：-20.300［95% CI：-36.152～-4.448］）（表 8）。

副鼻腔混濁度の評価として CT で評価した Week 52 時点の LMK のベースラインからの変化量は、テゼペルマブ群で-6.087（95% CI：-7.421～-4.754）、プラセボ群で-0.563（95% CI：-1.938～0.811）であり、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で改善が認められた（最小二乗平均の差：-5.524［95% CI：-7.444～-3.604］）（表 8）。

テゼペルマブ群で鼻茸に対する手術決定及び／又は鼻茸に対する SCS 投与が行われた患者はいなかった。プラセボ群では鼻茸に対する手術決定及び／又は鼻茸に対する SCS 投与が行われた患者は 2 例（12.5%）であった。その内訳は、鼻茸に対する手術決定が行われた患者と鼻茸に対する SCS 投与が行われた患者が各 1 例（6.3%）であった。鼻茸に対する手術決定が行われた 1 例では実際に手術が行われた（第 5 部 3.5.3 項 WAYPOINT Japan Subset Output, Table 14.2.7.1j、Table 14.2.8.1j、Table 14.2.8.2j 及び Table 14.2.9.1j を参照）。

Week 52 時点の NPSD TSS（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量は、テゼペルマブ群で-7.893（95% CI：-10.308～-5.477）、プラセボ群で-4.380（95% CI：-6.873～-1.888）であり、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で数値的な改善が認められた（最小二乗平均の差：-3.512［95% CI：-7.040～0.015］）（表 8）。

喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者におけるベースラインの FEV_1 の平均（SD）は、テゼペルマブ群で 1.969（0.450）L、プラセボ群で 2.667（0.603）L であった（第 5 部 3.5.3 項 WAYPOINT Japan Subset Output, Table 14.1.9j を参照）。Week 52 時点の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は、テゼペルマブ群で 0.283 L（95% CI：-0.016～0.581）、プラセボ群で-0.020 L（95% CI：-0.362～0.322）であった。テゼペルマブ群で FEV_1 のベースラインからの数値的な増加が認められた（表 8）。

2.5.4.2.7　有効性評価の結論

本概括評価本体に加え、有効性評価の結論を本項に追加する。

- 日本人集団における人口統計学的特性、患者特性、及び疾患特性は、全体集団と概ね一貫しており、対象とした既存治療で効果不十分な CRSwNP 日本人患者を代表するものであった。日本人集団の投与群間で違いが認められたパラメータは、性別及びベースラインの血清中総 IgE であった。日本人集団と全体集団との間に違いが認められたパラメータは、スクリーニング時の年齢、BMI、CRSwNP 診断時の年齢、過去の鼻茸に対する手術歴、過去 12 か月以内の鼻茸に対する SCS の使用回数、アレルギー性鼻炎併発の有無、ベースラインの血清中総 IgE、ベースラインの通年性特異的 IgE、及びベースラインの季節性特異的 IgE であった。
- 日本人集団での併用薬の使用状況は、LTRA 及び全身用抗ヒスタミン薬を使用した患者の割合が高かったことを除き、全体集団と概ね一貫していた。
- 日本人集団での治験薬の投薬遵守率は、全体集団と概ね一貫していた。
- 日本人集団における両投与群の INCS／MFNS の投薬遵守率の平均は、全体集団と同様に高かった。
- 日本人集団の有効性の結果について、日本人患者数が限られているため、解釈には注意を要するものの、全体集団と大きく異なる傾向は認められず、CRSwNP 患者に対するテゼペルマブの有効性が認められた。日本人集団のテゼペルマブ群では鼻茸に対する手術決定及び／又は鼻茸に対する SCS 投与が行われた患者がいなかったことは、注目に値する。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性の結果の評価

2.5.5.1.1　曝露状況

本概括評価本体の 2.5.5.2.1 項に下記を追加する。

日本人集団における曝露期間を表 9 に示す。

日本人集団における治験薬の投与期間の平均は、テゼペルマブ群（370.4 日［範囲：367～375 日］）とプラセボ群（362.1 日［範囲：233～373 日］）で同程度であり、計画された 52 週間の投

与期間を完了した患者で想定される曝露期間と一貫した結果であった。計画された 13 回の治験薬の投与を完了した患者の割合は、テゼペルマブ群（88.2%［15/17 例］）とプラセボ群（75.0%［12/16 例］）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項 WAYPOINT Japan Subset Output, Table 14.3.1.2j を参照）。

全体集団と比較して日本人集団では、プラセボ群での治験薬の投与期間が長く（全体集団での平均：313.4 日［範囲：34～433 日］）、プラセボ群での計画された 13 回の治験薬の投与を完了した患者の割合が高かった（全体集団：56.6%）。これは、プラセボ群で治験薬の投与を中止した患者の割合が全体集団と比較して日本人集団で低かったことに起因すると考えられた（全体集団：30.7%、日本人集団：6.3%）（表 4）。

表 9　　曝露期間（WAYPOINT 試験、日本人集団、安全性解析対象集団）

	Statistics	Tezepelumab 210 mg Q4W N = 17	Placebo N = 16	Total N = 33
Duration (days)	n	17	16	33
	Mean	370.4	362.1	366.4
	SD	1.77	34.46	23.99
	Median	370.0	370.0	370.0
	Min	367	233	233
	Max	375	373	375

Duration of exposure is calculated as per Statistical Analysis Plan and does not consider interruption of investigational product.
Max Maximum; Min Minimum; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group; Q4W Every 4 weeks; SD Standard deviation.
Source: Table 14.3.1.1j, D5242C00001 Japan Subset Output, Module 5.3.5.3.

2.5.5.1.2　　有害事象

本概括評価本体の 2.5.5.2.2 項に下記を追加する。

日本人集団における on-treatment 期の有害事象の要約を表 10 に示す。

日本人集団における on-treatment 期の有害事象の発現割合は、テゼペルマブ群（58.8%［10/17 例］）とプラセボ群（68.8%［11/16 例］）で概ね同程度であった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例（6.3%［1/16 例］）に認められ、テゼペルマブ群では認められなかった。有害事象は、いずれも軽度（テゼペルマブ群：47.1%［8/17 例］、プラセボ群：43.8%［7/16 例］）又は中等度（テゼペルマブ群：11.8%［2/17 例］、プラセボ群：25.0%［4/16 例］）であり、重度の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象、独立判定委員会による MACE の判定対象となった有害事象、及び注目すべき有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 WAYPOINT Japan Subset Output, Table 14.3.6.1j を参照）。

表 10 On-treatment 期における有害事象の要約（WAYPOINT 試験、日本人集団、安全性解析対象集団）

AE Category	Tezepelumab 210 mg Q4W N = 17			Placebo N = 16			EAIR difference to placebo (95% CI)
	n (%)	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%)	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	
Any AE	10 (58.8)	10.9	91.7	11 (68.8)	9.7	113.3	-21.6 (-120.8, 70.0)
Any SAE (including events with outcome=death)	0	17.2	0	1 (6.3)	15.1	6.6	-6.6 (-37.4, 15.7)
Any AE with outcome of death	0	17.2	0	0	15.9	0	0.0 (-24.2, 22.3)
Any AE leading to discontinuation of IP (DAE)	0	17.2	0	0	15.9	0	0.0 (-24.2, 22.3)
Any possibly related AE [a]	0	NA	NA	0	NA	NA	NA
Any AE with maximum intensity of severe	0	NA	NA	0	NA	NA	NA
Any AE with maximum intensity of moderate	2 (11.8)	NA	NA	4 (25.0)	NA	NA	NA
Any AE with maximum intensity of mild	8 (47.1)	NA	NA	7 (43.8)	NA	NA	NA
Subjects with any AE sent for MACE adjudication	0	NA	NA	0	NA	NA	NA

[a] Possibly related, as assessed by investigator.

EAIR per 100 PY (Person years) for each treatment is calculated as number of subjects in that treatment group reporting the AE divided by the total time at risk in that treatment group, where time at risk is the time to the first event for a subject who experienced the event during the analysis period and time during the analysis period for a subject who didn't experience the event, multiplied by 100.

The EAIR difference is based on the Miettinen and Nurminen method comparing the difference in EAIR per 100 person years between treatment groups.

An EAIR difference below zero favours active treatment.

On-treatment: The table includes AEs with onset date on or after the date of the first dose of IP up and including minimum (date of last dose of IP + 33 days, date of death, date of study withdrawal).

Subjects with multiple occurrences in the same category are counted once per category regardless of the number of occurrences.

Subject with missing causality has been set to related.

AE Adverse event; CI Confidence interval; EAIR Exposure-adjusted incidence rate, on a scale of 100 person-years; IP Investigational product; MACE Major adverse cardiovascular event; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group; NA Not applicable; SAE Serious AE; Q4W Every 4 weeks.

Source: Table 14.3.2.1j, Table 14.3.2.13j, Table 14.3.2.15j, and Table 14.3.2.19j, D5242C00001, Japan Subset Output, Module 5.3.5.3.

日本人集団における on-treatment 期に最もよく見られた有害事象（基本語）を表 11 に示す。

日本人集団で最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上の基本語）は、COVID-19（テゼペルマブ群：11.8%［2/17 例］、プラセボ群：12.5%［2/16 例］、以下同順）、上咽頭炎（5.9%［1/17 例］、18.8%［3/16 例］）、及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（0%［0/17 例］、12.5%［2/16 例］）であった。日本人集団で最もよく見られた有害事象（基本語）のうち、発現割合がプラセボ群と比較してテゼペルマブ群で高い有害事象はなかった。

表 11　　On-treatment 期に最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）（WAYPOINT 試験、日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred Term (MedDRA Version 27.0)	Tezepelumab 210 mg Q4W N = 17 n (%)	Placebo N = 16 n (%)
COVID-19	2 (11.8)	2 (12.5)
上咽頭炎	1 (5.9)	3 (18.8)
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	0 (0)	2 (12.5)

On-treatment: The table includes adverse events with onset date on or after the date of the first dose of IP up and including minimum (date of last dose of IP + 33 days, date of death, date of study withdrawal).
Subjects with multiple occurrences are counted once per Preferred Term regardless of the number of occurrences.
Most common AEs are defined as > 1 participant in either treatment group.
Table is sorted by decreasing number of subjects based on the tezepelumab 210 mg group.
AE Adverse event; IP Investigational product; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group.
Source: 14.3.2.11j, D5242C00001, Japan Subset Output, Module 5.3.5.3.

上述のとおり、日本人集団において、on-treatment 期に重度（最大重症度）の有害事象は認められず（第 5 部 3.5.3 項 WAYPOINT Japan Subset Output, Table 14.3.2.15j を参照）、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象も認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 WAYPOINT Japan Subset Output, Table 14.3.2.13j を参照）。また、日本人集団では、死亡に至った有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 WAYPOINT Japan Subset Output, Table 14.3.2.1j 及び Table 14.3.2.3j を参照）。

On-treatment 期に認められた重篤な有害事象は、プラセボ群の 1/16 例（6.3%）で発現した網膜上膜（報告用語：right premacular membrane［vitrectomy and lens reconstruction］）のみであった（第 5 部 3.5.3 項 WAYPOINT Japan Subset Output, Table 14.3.4.1j を参照）。本事象は、治験責任（分担）医師により治験薬に関連がないと判断された。重篤な有害事象の詳細については、CSR 14.4 項を参照のこと。

2.5.5.1.3　　その他の安全性の情報

本概括評価本体の 2.5.5.2.5 項に下記を追加する。

臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の結果に日本人集団に特有の安全性上の懸念を示唆する所見は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 WAYPOINT Japan Subset Output, Table 14.3.7.1j、Table 14.3.7.8j、Table 14.3.8.1j、Table 14.3.8.3j、Table 14.3.8.5j、Table 14.3.9.1j 及び Table 14.3.9.3j を参照）。

2.5.5.1.4　安全性評価の結論

本概括評価本体に加え、安全性評価の結論を本項に追加する。

CRSwNP を有する日本人患者にテゼペルマブを投与したときの忍容性は良好であり、全体集団と異なる有害事象の発現傾向や日本人集団に特有の安全性上の新たな懸念は認められなかった。CRSwNP を有する日本人患者で観察されたテゼペルマブの安全性プロファイルは、テゼペルマブの既知の安全性プロファイルと概ね同様であった。ただし、日本人集団の結果については、日本人患者数が限られているため、解釈には注意を要する。

2.5.5.2　市販後の安全性報告

本概括評価本体の 2.5.5.3 項に下記を追加する。

本邦では、2022 年 9 月 26 日に「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）」の効能又は効果で製造販売承認を取得している。国内市販後における安全性情報のまとめは、第 4 回安全性定期報告（調査単位期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日提出、第 5 部 3.6.2 項）に記載したとおりであり、国内市販後において、現時点まで特段の安全性の懸念は認められていない。

2.5.6　テゼペルマブの自己投与

本概括評価本体に加え、テゼペルマブの自己投与について本項に追加する。

重症喘息患者を対象に 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した PATH-HOME 試験（D5180C00011 試験）（第 1 部 13.1-2 項及び喘息に関する初回申請資料第 5 部 3.5.2.1 項 PATH-HOME 試験 CSR を参照）において、APFS 又は AI を使用してテゼペルマブ 210 mg を Q4W で計 6 回（内訳：医療従事者による投与が 1 回、医療従事者の監督下で患者自身又は介護者による投与が 3 回、自宅において患者自身又は介護者による投与が 2 回）SC 投与した。テゼペルマブ 210 mg の投与を受けた患者は 216 例（鼻茸を合併する患者 29 例を含む）で、6 回の投与を完了した患者は 214 例（鼻茸を合併する患者 28 例を含む）であった。テゼペルマブ 210 mg の投与を受けた日本人患者は 17 例で、いずれも鼻茸を合併しておらず、6 回の投与を完了した。自宅でのテゼペルマブの投与成功例（患者又は介護者の投与）（Week 16 の結果に基づく）は、APFS 群で 104 例（95.4%［95% CI：89.71～98.02］）、AI 群で 102 例（97.1%［95% CI：91.93～99.02］）であった。

血清中テゼペルマブトラフ濃度の平均は APFS 群と AI 群で同程度であり、単回投与用のバイアル製剤を用いてテゼペルマブ 210 mg を Q4W で投与した他の試験で認められた血清中テゼペルマブトラフ濃度と概ね一貫していた。治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象と注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は低く、いずれも APFS 群と AI 群全体で 5%未満であった。日本人患者でも、治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象や注射部位反応に関連する有害事象の発現は認められなかったことが示され、全体集団と同様の安全性の結果が得られている。

喘息患者を対象にした PATH-HOME 試験の全体集団における患者の年齢の中央値は 51.0 歳（範囲：12～78 歳）であった。WAYPOINT 試験の全体集団における患者の年齢の中央値は 51.0 歳（範囲：18～81 歳）であった。CRSwNP 患者と喘息患者において、認知機能や APFS 又は AI を用いたテゼペルマブの自己投与の手技に影響するような疾患特性の差はないことから、日本人喘息患者と同様、日本人 CRSwNP 患者も APFS 及び AI を安全に使用し、テゼペルマブを自己投与できると考えられる。

2.5.7　ベネフィットとリスクに関する結論

本概括評価本体の 2.5.6 項に下記を追加する。

本試験から得られた日本人集団の PK、免疫原性、有効性、及び安全性データから、本試験の全体集団（免疫原性の評価に関しては、分析法が異なる中国人集団を除く）と日本人集団との間に人種差があることを示唆する結果は認められなかった。

本試験で得られた日本人集団のデータは、本試験の全体集団の結果に基づき本概括評価本体の 2.5.6 項に記載した、既存治療で効果不十分な 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支持するものであった。

2.5.8　参考文献

Bachert et al 2019

Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet. 2019;394(10209):1638-50.

Chou et al 2016

Chou TW, Chen PS, Lin HC, Lee KS, Tsai HT, Lee JC, et al. Multiple analyses of factors related to complications in endoscopic sinus surgery. J Chin Med Assoc. 2016;79(2):88-92.

DeConde et al 2017

DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Laryngoscope. 2017;127(3):550-5.

Fokkens et al 2012

Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl. 2012;23:1-298.

Fokkens et al 2020

Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1-464.

Fujieda et al 2024

Fujieda S, Wang C, Yoshikawa M, Asako M, Suzaki I, Bachert C, et al. Mepolizumab in CRSwNP/ECRS and NP: the phase III randomised MERIT trial in Japan, China, and Russia. Rhinology. 2024;62(5):576-89.

Han et al 2021

Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021;9(10):1141-53.

Hoseini et al 2012

Hoseini SMS, Saedi B, Aghazadeh K. Meticulous endoscopic sinus surgery to prevent recurrence of massive nasal polyposis. J Laryngol Otol. 2012;126(8):789-94.

Nakayama et al 2011

Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D, Okushi T, Matsuwaki Y, Otori N, et al. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps - new classification of chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2011;49(4):392-6.

Tokunaga et al 2015

Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, Asaka D, Takeno S, Ikeda H, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. Allergy. 2015;70(8):995-1003.

Toppila-Salmi et al 2022

Toppila-Salmi S, Hällfors J, Aakko J, Mannerström B, Nieminen K, Telg G, et al. The burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and its relation to asthma in Finland. Clin Transl Allergy. 2022;12(10):e12200.

Tuncer et al 2003

Tuncer U, Soylu L, Aydogan B, Karakus F, Akcali C. The effectiveness of steroid treatment in nasal polyposis. Auris Nasus Larynx. 2003;30(3):263-8.

Vlaminck et al 2014

Vlaminck S, Vauterin T, Hellings PW, Jorissen M, Acke F, Van Cauwenberge P, et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: A 3-year prospective observational study. Am J Rhinol Allergy. 2014;28(3):260-4.

重田 2012

重田泰史、大櫛哲史、吉川衛、飯田誠、中山次久、浅香大也、他．内視鏡下鼻内手術における術中副損傷および術後合併症の検討．日耳鼻 2012;115:22-8.

デュピクセント®添付文書

Available from URL:
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/780069_4490405G1024_1_14

Accessed 14 Jan 2025.

ヌーカラ®添付文書

Available from URL:
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/340278_2290401G1026_1_08

Accessed 14 Jan 2025.

春名 2001

春名眞一、鴻信義、柳清、森山寛．好酸球性副鼻腔炎（Eosinophilic Sinusitis）．耳展 2001;44(3):195-201.

春名 2013

春名眞一、友田幸一、黒野祐一、平川勝洋、三輪高喜、松根彰志、他．慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下副鼻腔手術－新たな手術分類とその評価－．日鼻誌 2013;52(2):143-57.

鼻副鼻腔炎診療の手引き 2024

Available from URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjrhi/63/1/63_1/_pdf/-char/ja

Accessed 14 Jan 2025.

深見 1995
深見雅也、柳清、浅井和康、鴻信義、森山寛．内視鏡下鼻内手術の適応－術後経過不良例の検討－．日耳鼻 1995;98(3):402-9, 519.

深見 1999
深見雅也、柳清、鴻信義、飯田誠、吉川衛、春名眞一、他．好酸球浸潤を指標に加えた，慢性副鼻腔炎病態分類．日鼻誌 1999;38(4):53-62.

副鼻腔炎診療の手引き 2007
日本鼻科学会．副鼻腔炎診療の手引き．日本鼻科学会編 金原出版．2007.

藤枝 2015
藤枝重治、坂下雅文、徳永貴広、岡野光博、春名威範、吉川衛、他．「第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会臨床セミナー」好酸球性副鼻腔炎：診断ガイドライン（JESREC Study）．日耳鼻 2015;118:728-35.

宮之原 2020
宮之原郁代．「第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会ランチョンセミナー」アレルギー性鼻炎治療における鼻噴霧用ステロイド薬の新たな位置づけ．日耳鼻 2020;123:30-5.

柳 2019
柳清．－内視鏡下鼻内副鼻腔手術における合併症の予防と対策－．日耳鼻 2019;122(5):800-3.

吉川 2016
吉川衛．慢性副鼻腔炎における病態分類とエンドタイプについて．耳鼻免疫アレルギー 2016;34(4):203-9.