**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：■

# 2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
# テゼスパイア®皮下注 210mg シリンジ、同皮下注 210mg ペン

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

# 目次

標題ページ ..... 1
目次 ..... 2
略語及び専門用語一覧表 ..... 3
2.7.1.1　背景及び概観 ..... 4
2.7.1.1.1　緒言 ..... 4
2.7.1.1.2　製造及び製剤開発 ..... 4
2.7.1.1.3　分析法 ..... 4
2.7.1.1.3.1　血清中テゼペルマブ濃度の分析法 ..... 4
2.7.1.1.3.2　テゼペルマブに対する抗薬物抗体及び中和抗体の分析法 ..... 4
2.7.1.1.3.3　CRSwNP を適応疾患とする試験における分析パフォーマンスの評価 ..... 4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 ..... 5
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 5
2.7.1.4　付録 ..... 5
2.7.1.4.1　分析法バリデーション及び分析パフォーマンスの要約 ..... 6

# 表目次

表 1　ヒト血清中テゼペルマブ濃度分析法の要約（[redacted] Project MDV2、測定法 ICD378、中国以外で分析された検体） ..... 6
表 2　ヒト血清中テゼペルマブ濃度分析法の要約（[redacted] Project 8397-596、測定法 ICSH 19-031、中国で分析された検体） ..... 9
表 3　ヒト血清中テゼペルマブに対する ADA 分析法の要約（Project RLNO2、測定法 ICDIM 271、中国以外で分析された検体） ..... 11
表 4　ヒト血清中テゼペルマブに対する ADA 分析法の要約（[redacted] Project 8397-598、測定法 ICSH 19-032、中国で分析された検体） ..... 15
表 5　ヒト血清中テゼペルマブに対する nAb 分析法の要約（[redacted] Project RNZW2、測定法 ICDIM 271、中国以外で分析された検体） ..... 18
表 6　ヒト血清中テゼペルマブに対する nAb 分析法の要約（[redacted] Project 8397-600、測定法 ICSH 19-033、中国で分析された検体） ..... 21

# 略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

| 略語及び専門用語 | 用語の説明 |
|---|---|
| ADA | antidrug antibody：抗薬物抗体 |
| AI | autoinjector：オートインジェクター製剤 |
| AMG 157 | tezepelumab、MEDI9929：テゼペルマブ |
| APFS | accessorised pre-filled syringe：安全装置付きプレフィルドシリンジ製剤 |
| 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 |
| CV% | coefficient of variation：変動係数 |
| ELISA | enzyme linked immunosorbent assay：酵素免疫測定法 |
| Fab | fragment antigen binding |
| HPC | high positive control |
| HRP | horseradish peroxidase |
| IgG | immunoglobulin G：免疫グロブリン G |
| LBA | ligand binding assay：リガンド結合法 |
| LLOQ | lower limit of quantitation：定量下限 |
| LPC | low positive control |
| MPC | mid positive control |
| MSD-ECL | Mesoscale Discovery-electrochemiluminescence |
| nAb | neutralising antibody：中和抗体 |
| NC | negative control |
| PATH-BRIDGE | study D5180C00012：D5180C00012 試験 |
| PC | positive control |
| QC(s) | quality control(s)：品質管理 |
| rhTSLP | recombinant human TSLP：遺伝子組換え TSLP |
| RLU | relative light units |
| SAV | screening assay value |
| S/N | signal to noise ratio |
| TSLP | thymic stromal lymphopoietin：胸腺間質性リンパ球新生因子 |
| ULOQ | upper limit of quantitation：定量上限 |
| V-S | vial- and -syringe：シリンジ注射用バイアル製剤 |
| WAYPOINT | study D5242C00001：D5242C00001 試験 |

# 2.7.1.1　背景及び概観

## 2.7.1.1.1　緒言

本概要では、CRSwNP 患者の治療へのテゼペルマブの適応取得を目的として実施された臨床試験で用いた分析法の概観を示す。

相対バイオアベイラビリティ試験である第 I 相 D5180C00012 試験（PATH-BRIDGE 試験）では、テゼペルマブの 3 剤形（V-S、APFS 及び AI）について検討が行われ、その主要結果から CRSwNP 患者における AI の使用が支持される。

テゼペルマブは、TSLP に対する IgG2λ のモノクローナル抗体であり、ヒト TSLP に高親和性で結合し、喘息に伴う炎症カスケードに関連するバイオマーカー及びサイトカインのレベルの下流における低下をもたらす（Corren et al 2017、Gauvreau et al 2014、Emson et al 2021、及び喘息に関する初回申請資料に含めたデータ）。

本承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）では、D5242C00001 試験（WAYPOINT 試験）で使用された分析法のパフォーマンスをアップデートする。

## 2.7.1.1.2　製造及び製剤開発

本申請において示した原薬及び製剤は、喘息に関する初回申請資料において示したものと同一である。品質解析による同等性／同質性試験の結果、テゼペルマブの Process 2（Clinical）及び Process 2（Commercial）で製造した製剤は同等／同質であることが示された。テゼペルマブの製造工程の詳細は、喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.1.1.2 項を参照のこと。

## 2.7.1.1.3　分析法

血清中テゼペルマブ濃度、テゼペルマブに対する ADA 及び nAb を測定するための分析法を開発しバリデーションを実施した。喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.1.1.3 項を参照のこと。

### 2.7.1.1.3.1　血清中テゼペルマブ濃度の分析法

血清中テゼペルマブ濃度の測定に用いた分析法の詳細は、喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.1.1.3.1 項を参照のこと。分析法バリデーション及び分析パフォーマンスの要約を表 1（中国以外で分析された検体）及び表 2（中国で分析された検体）に示す。

### 2.7.1.1.3.2　テゼペルマブに対する抗薬物抗体及び中和抗体の分析法

テゼペルマブに対する ADA の測定に用いた分析法の要約は、喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.1.1.3.2 項を参照のこと。テゼペルマブに対する ADA 及び nAb の分析法バリデーション及び分析パフォーマンスの要約を、中国以外で分析された検体については表 3 及び表 5、中国で分析された検体については表 4 及び表 6 にそれぞれ示す。

### 2.7.1.1.3.3　CRSwNP を適応疾患とする試験における分析パフォーマンスの評価

WAYPOINT 試験では、血清中テゼペルマブ濃度、テゼペルマブに対する ADA（スクリーニングアッセイ、確認アッセイ及び抗体価測定）及び *in vitro* でのテゼペルマブに対する nAb の測定に用いた分析法のパフォーマンスをモニターした。血清中テゼペルマブ濃度測定の分析パフォー

マンスは、真度、精度及びトータルエラーの累積値、並びに分析法の再現性に関して標準曲線及び QC 試料を用いてモニターした。テゼペルマブに対する ADA（スクリーニングアッセイ、確認アッセイ及び抗体価測定）及び *in vitro* でのテゼペルマブに対する nAb の分析パフォーマンスは、実施した測定単位ごとの分析対照値、アッセイ適合率、並びに陽性及び陰性対照試料の精度（ノーマライズされた値及び実測値）の累積値を確認するプロセスを実施し、WAYPOINT 試験を通してモニターした。

WAYPOINT 試験における分析パフォーマンスの完全な評価は、WAYPOINT 試験分析報告書（CSR Appendix 16.1.13）を参照のこと。

## 2.7.1.2　個々の試験結果の要約

個々の生物薬剤学試験の要約は、喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.1.2 項を参照のこと。

PATH-BRIDGE 試験においてテゼペルマブを異なる剤形（V-S、APFS 及び AI）で投与した際の薬物動態の比較は、喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.1.2.2.1 項を参照のこと。

## 2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

新たな生物薬剤学試験は実施していないため、試験間比較はしていない。

## 2.7.1.4　付録

## 2.7.1.4.1 分析法バリデーション及び分析パフォーマンスの要約

表 1 ヒト血清中テゼペルマブ濃度分析法の要約（[redacted] Project MDV2、測定法 ICD378、中国以外で分析された検体）

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | MDV2<br>MDV11 – Addendum 5<br>MDV12 - Addendum 6 | | |
| **Method description** | A Quantitative ELISA Immunoassay for Measurement of Tezepelumab Concentrations in Human Serum | | |
| **Materials used for calibration curve and concentration** | Tezepelumab (AMG 157) Lot No. [redacted] | | |
| **Validated assay range** | 10 - 800 ng/mL | | |
| **Material used for QCs and concentration** | Tezepelumab (AMG 157) Lot No. [redacted] | | |
| **Minimum required dilutions (MRDs)** | 1:50 | | |
| **Source and lot of reagents** | Capture reagent source: Amgen anti-AMG 157 antibody Lot No. [redacted]<br>Detection reagent source Amgen: HRP anti-AMG 157 Lot No. [redacted] | | |
| **Regression model and weighting** | 4-parameter logistic,<br>1/ratio weighting factor | | |
| **Validation parameters** | **Method validation summary** | | **Source location** |
| **Calibration curve performance during accuracy and precision runs** | Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ | 9 | See Section 3.1, ICD378 Method Validation Report (MDV2), Module 5.3.1.4, initial application |
| | Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ | -2 to 2 | |
| | Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ | 1 to 2 | |
| **Performance of QCs during accuracy and precision runs** | Cumulative accuracy (% bias) of QCs from LLOQ to ULOQ | Intra-assay bias: 2.7 to 6.9<br>Inter-assay bias: 2.7 to 6.8 | See Table 4, ICD378 Method Validation Report (MDV2), Module 5.3.1.4, initial application |
| | Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ | Intra-assay precision: ≤ 13.5<br>Inter-assay precision: ≤ 7.4 | See Table 4, ICD378 Method Validation Report (MDV2), Module 5.3.1.4, initial application |

表 1 ヒト血清中テゼペルマブ濃度分析法の要約（[redacted] Project MDV2、測定法 ICD378、中国以外で分析された検体）

| Validation parameters | Method validation summary | Source location |
|---|---|---|
| **Selectivity and matrix effect** | 10 lots of matrix from drug-naïve individuals with CRSwNP were tested for selectivity. All lots were quantified below LLOQ and met the acceptance criterion.<br>10 lots of matrix from drug-naïve individuals with severe CRSwNP were spiked with tezepelumab at 10.0 and 600 ng/mL.<br>All individuals met acceptance criteria with % bias between -19.5 and -2.5%. | See Table 5A, Table 5B, and Table 5C, ICD378 Method Validation Report (MDV12), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Interference and specificity** | rhTSLP at 0.10 nM and 1.00 nM did not interfere with detection of 600 ng/mL of AMG 157.<br>rhTSLP at 0.10 nM did not interfere with detection of 30 ng/mL AMG 157.<br>rhTSLP at 1.00 nM did interfere with detection of 30 ng/mL AMG 157 (28% deviation from nominal concentration). | See Section 1, ICD378 Method Validation Report (MDV2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Haemolysis effect** | 3 lots of haemolysed matrix from drug-naïve individual were tested for selectivity. All lots were quantified below LLOQ and met the acceptance criterion.<br>3 lots of haemolysed matrix from drug-naïve individuals were spiked with tezepelumab at 10.0 and 600 ng/mL.<br>All individuals met acceptance criteria with % bias between -12 and -7%. | See Table 5B, ICD378 Method Validation Report (MDV11), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Lipemic effect** | 3 lots of lipemic matrix from drug-naïve individuals were tested for selectivity. All lots were quantified below LLOQ and met the acceptance criterion.<br>3 lots of lipemic matrix from drug-naïve individuals were spiked with tezepelumab at 10.0 and 600 ng/mL.<br>All individuals met acceptance criteria with % bias between -12 and -7%. | See Table 6B, ICD378 Method Validation Report (MDV11), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Dilution linearity and hook effect** | Dilutional linearity acceptable up to 10000-fold dilution<br>No “hook effect” was observed at concentrations up to 10000 ng/mL. | See Table 9, ICD378 Method Validation Report (MDV2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Bench-top/process stability** | 7 days | See Table 7A, ICD378 Method Validation Report (MDV11), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Freeze/thaw stability** | Up to 5 cycles | See Section 1, ICD378 Method Validation Report (MDV2), Module 5.3.1.4, initial application |

表 1　　ヒト血清中テゼペルマブ濃度分析法の要約（[redacted] Project MDV2、測定法 ICD378、中国以外で分析された検体）

| Validation parameters | Method validation summary | Source location |
|---|---|---|
| **Long-term storage** | 358 days | See Table 8, ICD378 Method Validation Report (MDV11), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Parallelism** | Not assessed | Not applicable |
| **Carry over** | Not applicable | Not applicable |
| **Method performance in WAYPOINT (Provide report name and hyperlink to the report)** | | |
| **Assay passing rate** | See Appendix 16.1.13, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1 | |
| **Standard curve performance** | | |
| **QC performance** | | |
| **Method reproducibility** | | |
| **Study sample analysis/stability** | | |
| **Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs** | | |

表 2　　ヒト血清中テゼペルマブ濃度分析法の要約（[redacted] Project 8397-596、測定法 ICSH 19-031、中国で分析された検体）

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | ICSH 19-031<br>Addendum 1 | | |
| **Method description** | A Quantitative ELISA Immunoassay for Measurement of Tezepelumab Concentrations in Human Serum | | |
| **Materials used for calibration curve and concentration** | Tezepelumab (MEDI9929 or AMG 157) Lot No. [redacted], concentration 109 mg/mL | | |
| **Validated assay range** | 10 - 800 ng/mL | | |
| **Material used for QCs and concentration** | Tezepelumab (MEDI9929 or AMG 157) Lot No. [redacted] | | |
| **Minimum required dilutions (MRDs)** | 1:50 | | |
| **Source and lot of reagents** | Capture reagent source: MedImmune anti-AMG157 antibody Lot No. [redacted]<br>Detection reagent source: MedImmune HRP anti-AMG 157 Lot No. [redacted] | | |
| **Regression model and weighting** | 4-parameter logistic,<br>1/ratio weighting factor | | |
| **Validation parameters** | **Method validation summary** | | **Source location** |
| **Calibration curve performance during accuracy and precision runs** | Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ | 9 | See Table 1, ICSH 19-031 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| | Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ | -2.1 to 1.8 | |
| | Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ | 1.2 to 4.7 | |
| **Performance of QCs during accuracy and precision runs** | Cumulative accuracy (% bias) of QCs from LLOQ to ULOQ | Intra-assay bias: -18.9 to 24.1<br>Inter-assay bias: -1.0 to 3.6 | See Table 3, ICSH 19-031 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| | Cumulative precision (CV%) from LLOQ to ULOQ | ≤ 16.0 | |
| **Selectivity and matrix effect** | 5 lots of matrix from Chinese, normal, drug-naïve individuals were tested for selectivity. All lots were quantified below LLOQ and met the acceptance criterion.<br>5 lots of matrix from Chinese, normal, drug-naïve individuals were spiked with tezepelumab at 10.0 and 800 ng/mL.<br>All individuals met acceptance criteria with % bias between -18.5 and -14.3%. | | See Table 6-5, ICSH 19-031 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Interference and specificity** | Not assessed | | Not applicable |

表 2　　ヒト血清中テゼペルマブ濃度分析法の要約（[redacted] Project 8397-596、測定法 ICSH 19-031、中国で分析された検体）

| Validation parameters | Method validation summary | Source location |
|---|---|---|
| **Haemolysis effect** | 5 lots of haemolysed matrix from drug-naïve individuals were tested for selectivity. All lots were quantified below LLOQ and met the acceptance criterion.<br>5 lots of haemolysed matrix from drug-naïve individuals were spiked with tezepelumab at 10.0 and 600 ng/mL.<br>5/5 individual lots at LLOQ met acceptance criteria with % bias between -15.3 and -2.9%.<br>5/5 individual lots at ULOQ met acceptance criteria with % bias between -19.0 and -14.3%. | See Table 6-7, ICSH 19-031 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Lipemic effect** | 5 lots of lipemic matrix from drug-naïve individuals were tested for selectivity. All lots were quantified below LLOQ and met the acceptance criterion.<br>5 lots of lipemic matrix from drug-naïve individuals were spiked with tezepelumab at 10.0 and 600 ng/mL.<br>5/5 individual lots at LLOQ met acceptance criteria with % bias between -21.3 and -1.4%.<br>4/5 individual lots at ULOQ met acceptance criteria with % bias between -13.5 and -13.5%. | See Table 6-6, ICSH 19-031 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Dilution linearity and hook effect** | Dilutional linearity acceptable up to 10000-fold dilution<br>No “hook effect” was observed at concentrations up to 2500000 ng/mL. | See Table 5, ICSH 19-031 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Bench-top/process stability** | 24 hours | See Section 5, ICSH 19-031 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Freeze/thaw stability** | Stable for up to 5 freeze/thaws | |
| **Long-term storage** | Long term stability at -60~-80ºC: 897 Days<br>Long term stability at -20~-30ºC: 322 Days<br>Long term stability at -10~-30ºC: 98 Days | |
| **Parallelism** | Not assessed | Not applicable |
| **Carry over** | Not applicable | Not applicable |
| **Method performance in WAYPOINT (Provide report name and hyperlink to the report)** | | |
| **Assay passing rate** | See Appendix 16.1.13, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1 | |
| **Standard curve performance** | | |
| **QC performance** | | |
| **Method reproducibility** | | |
| **Study sample analysis/stability** | | |
| **Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs** | | |

表 3　ヒト血清中テゼペルマブに対する ADA 分析法の要約（Project RLNO2、測定法 ICDIM 271、中国以外で分析された検体）

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | ICDIM 271<br>RHGJ2<br>Addendum 1 - RLNO2<br>Addendum 4 - RLNO5<br>[redacted] Statistical Report - RTEH | | | |
| **Method description** | An MSD-ECL Method for the Detection of Anti-tezepelumab Antibodies in Human Serum | | | |
| **Material used for QCs and concentration** | Rabbit anti-AMG 157 Fab2 polyclonal antibody in human serum | | | |
| **Minimum required dilutions (MRDs)** | 1:67.2 (1:20 in acetic acid followed by 1:3.36 in untreated or drug-treated reaction buffer) | | | |
| **Source and lot of reagents (LBA)** | Source Amgen: rabbit anti-MEDI9929 (formerly anti-AMG 157) Fab2 antibody Lot No. [redacted]<br>Source Amgen: Tezepelumab (also known as MEDI9929, formerly AMG 157): Lot No. [redacted] | | | |
| **Validation parameters** | **Method validation summary** | | | **Source location** |
| **Screening assay cut point** | Screening:<br>1.73 S/N | | | [redacted] Statistical Report RTEH |
| **Confirmatory assay cut point** | Confirmatory:<br>29.6% inhibition | | | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICDIM 271 Method Validation Report (RLNO2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Control intra-assay statistics (%), Screening assay** | Level | Concentration (ng/mL) | Precision (CV%) | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICDIM 271 Method Validation Report (RLNO2), Module 5.3.1.4, initial application |
| | NC | 0.00 | 25.4 (RLU) | |
| | LPC 1 | 40.0 | 8.4 (S/N) | |
| | LPC 2 | 72.6 | 6.6 (S/N) | |
| | MPC | 100 | 9.7 (S/N) | |
| | HPC | 10000 | 17.0 (S/N) | |
| **Control inter-assay statistics (%), Confirmatory assay** | Level | Concentration (ng/mL) | Precision (CV%) | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICDIM 271 Method Validation Report (RLNO2), Module 5.3.1.4, initial application |
| | NC | 0.00 | 21.9 (RLU) | |
| | LPC 1 | 40.0 | 17.3 (% Inhibition) | |
| | LPC 2 | 72.6 | 9.8 (% Inhibition) | |
| | MPC | 100 | 7.4 (% Inhibition) | |
| | HPC | 10000 | 0.2 (% Inhibition) | |

表 3 ヒト血清中テゼペルマブに対する ADA 分析法の要約（Project RLNO2、測定法 ICDIM 271、中国以外で分析された検体）

| Validation parameters | Method validation summary | Source location |
|---|---|---|
| **Sensitivity** | Screening: 30.4 ng/mL<br>Confirmatory: 49.1 ng/mL | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICDIM 271 Method Validation Report (RLNO2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Drug tolerance** | Screening: 48.6 ng/mL antibody for up to 100 µg/mL of tezepelumab, 37.5 ng/mL antibody for up to 50 µg/mL of tezepelumab and 11.4 ng/mL antibody for up to 20 µg/mL of tezepelumab<br>Confirmatory: 192 ng/mL antibody for up to 100 µg/mL of tezepelumab, 56.6 ng/mL antibody for up to 50 µg/mL of tezepelumab and 5.9 ng/mL antibody for up to 20 µg/mL of tezepelumab | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICDIM 271 Method Validation Report (RLNO2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Target interference** | No interference was observed at LPC. Signal at HPC and 0.0100 ng/mL TSLP showed a low negative bias (% difference from controls < -20%). | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICDIM 271 Method Validation Report (RLNO2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Selectivity and matrix effect** | Matrix interference (selectivity): Acceptable; since 10 out of 10 blank individual sample lots passed: 80% were below the screening and 100% were below the confirmatory assay cut points.<br>Acceptable, since data from 10 out of 10 individual samples lots fortified at the LPC 2 level (100%), and 10 out of 10 individual sample lots fortified at the HPC level (100%) were at or above the screening and confirmatory assay cut points.<br><br>Disease-state (CRSwNP) matrix interference (selectivity): Acceptable, since data from 10 out of 10 blank individual sample lots (100%) were below the screening and confirmatory assay cut points.<br>Acceptable, since data from 10 out of 10 individual samples lots fortified at the LPC 2 level (100%), and 10 out of 10 individual sample lots fortified at the HPC level (100%) were at or above the screening and confirmatory assay cut points. | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICDIM 271 Method Validation Report (RLNO2), Module 5.3.1.4, initial application |

表 3　　ヒト血清中テゼペルマブに対する ADA 分析法の要約（Project RLNO2、測定法 ICDIM 271、中国以外で分析された検体）

| Validation parameters | Method validation summary | Source location |
|---|---|---|
| **Lipemic effect** | No apparent effect from lipemia on the detection of anti-tezepelumab antibodies | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICDIM 271 Method Validation Report (RHGJ2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Haemolysis effect** | No apparent effect from haemolysis on the detection of anti-tezepelumab antibodies | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICDIM 271 Method Validation Report (RHGJ2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Hook effect** | No “hook effect” was observed at concentrations up to 10000 ng/mL. | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICDIM 271 Method Validation Report (RHGJ2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Thawed matrix stability (hours)** | 25 hours at room temperature | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICDIM 271 Method Validation Report (RHGJ2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Freeze/thaw stability (cycles)** | 6 freeze/thaw cycles | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICDIM 271 Method Validation Report (RHGJ2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Long-term storage** | Consistent with industry recommendations, no long-term stability is done for ADA. | Myler et al 2022 |

表 3　　ヒト血清中テゼペルマブに対する ADA 分析法の要約（Project RLNO2、測定法 ICDIM 271、中国以外で分析された検体）

| **Method performance in WAYPOINT (Provide report name and hyperlink to the report)** | |
|---|---|
| **Assay passing rate** | See Appendix 16.1.13, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1 |
| **Standard curve performance** | |
| **QC performance** | |
| **Method reproducibility** | |
| **Study sample analysis/stability** | |
| **Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs** | |

表 4 ヒト血清中テゼペルマブに対する ADA 分析法の要約（[redacted] Project 8397-598、測定法 ICSH 19-032、中国で分析された検体）

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | ICSH 19-032 | | | | |
| **Method description** | An MSD-ECL Method for the Detection of Anti-tezepelumab Antibodies in Human Serum | | | | |
| **Materials used for QCs and concentration** | Rabbit anti-AMG157 Fab2 polyclonal antibody in human serum | | | | |
| **Minimum required dilutions (MRDs)** | 1:16.25 | | | | |
| **Source and lot of reagents** | Source Amgen: rabbit anti-MEDI9929(formerly anti-AMG 157) Fab2 antibody Lot No. [redacted]<br>Source Amgen: tezepelumab (also known as MEDI9929, formerly AMG 157): Lot No. [redacted] | | | | |
| **Validation parameters** | **Method validation summary** | | | | **Source location** |
| **Screening assay cut point** | Screening:<br>1.10 | | | | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICSH 19-032 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Confirmatory assay cut point** | Confirmatory:<br>14.5% inhibition | | | | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICSH 19-032 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Control intra-assay statistics (%)** | Level | Concentration (ng/mL) | Precision (CV%) | | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICSH 19-032 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| | | | Screening RLU | Confirmatory % inhibition | |
| | NC | 0.00 | 7.0 | 5.6 (of RLU) | |
| | LPC | 10 | 10.1 | 11.7 | |
| | MPC | 50 | 1.9 | 1.2 | |
| | HPC | 2000 | 2.7 | 0.1 | |
| **Control inter-assay statistics (%)** | Level | Concentration (ng/mL) | Precision (CV%) | | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICSH 19-032 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| | | | Screening RLU | Confirmatory % inhibition | |
| | NC | 0.00 | 14.4 | 14.5 (of RLU) | |
| | LPC | 10 | 12.7 | 7.2 | |
| | MPC | 50 | 10.2 | 2.1 | |
| | HPC | 2000 | 9.8 | 0.3 | |

表 4 ヒト血清中テゼペルマブに対する ADA 分析法の要約（[redacted] Project 8397-598、測定法 ICSH 19-032、中国で分析された検体）

| Validation parameters | Method validation summary | Source location |
|---|---|---|
| **Sensitivity** | Screening: 3.24 ng/mL<br>Confirmatory: 4.65 ng/mL | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICSH 19-032 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Drug tolerance** | PC at ≥ 10.0 ng/mL can tolerate ≤ 100 µg/mL of drug. | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICSH 19-032 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Target interference** | No interference with TSLP was observed up to 1000 pg/mL. | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICSH 19-032 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Selectivity and matrix effect** | No matrix interferences were observed in human serum samples from individuals with asthma:<br>10 of 10 (100%) NC samples tested negative.<br>10 of 10 (100%) asthma samples spiked with LPC at 10.0 ng/mL tested positive.<br>10 of 10 (100%) asthma samples spiked with HPC at 2000 ng/mL tested positive.<br>No matrix interference was observed in matrix from normal Chinese individuals:<br>5 of 5 (100%) NC samples were tested negative.<br>5 of 5 (100%) Chinese normal samples spiked with LPC at 10.0 ng/mL were tested positive.<br>5 of 5 (100%) Chinese normal samples spiked with HPC at 2000 ng/mL were tested positive. | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICSH 19-032 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Lipemic effect** | No matrix interferences were observed in lipemic serum (approximately 300 mg/dL triglycerides). | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICSH 19-032 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |

表 4　　ヒト血清中テゼペルマブに対する ADA 分析法の要約（[redacted] Project 8397-598、測定法 ICSH 19-032、中国で分析された検体）

| Validation parameters | Method validation summary | Source location |
|---|---|---|
| **Haemolysis effect** | No matrix interferences were observed in 10% haemolysed serum. | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICSH 19-032 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Hook effect** | No hook effect was observed up to 75000 ng/mL of PC. | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICSH 19-032 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Thawed matrix stability (hours)** | 25 hours and 40 minutes at room temperature | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICSH 19-032 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Freeze/thaw stability (cycles)** | 8 freeze/thaw cycles | See Bioanalytical Method Validation Summary, ICSH 19-032 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Long-term storage** | Consistent with industry recommendations, no long-term stability is done for ADA. | Myler et al 2022 |
| **Method performance in WAYPOINT (Provide report name and hyperlink to the report)** | | |
| **Assay passing rate** | See Appendix 16.1.13, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1 | |
| **Standard curve performance** | | |
| **QC performance** | | |
| **Method reproducibility** | | |
| **Study sample analysis/stability** | | |
| **Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs** | | |

表 5 ヒト血清中テゼペルマブに対する nAb 分析法の要約（[redacted] Project RNZW2、測定法 ICDIM 271、中国以外で分析された検体）

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | ICDIM 271<br>RNZW2<br>RNZW2 Amendment 01 | | | |
| **Method description** | Validation of an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-MEDI9929 Neutralising Antibodies in Human Serum | | | |
| **Material used for QCs and concentration** | Rabbit anti-MEDI9929 neutralising antibody in human serum | | | |
| **Minimum required dilutions (MRDs)** | 1:3.75 performed in multiple steps | | | |
| **Source and lot of reagents** | Source AstraZeneca: rabbit anti-MEDI9929 neutralising Antibody Lot No. [redacted]<br>Source AstraZeneca: tezepelumab (also known as MEDI9929, formerly AMG 157) Lot No. [redacted]<br>Source Acro Biosystems: biotinylated TSLP, Lot No. [redacted] | | | |
| **Validation parameters** | **Method validation summary** | | | **Source location** |
| **Assay cut point** | 0.87 (based on S/N) | | | See Summary, ICDIM 272 Method Validation Report (RNZW2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Control intra-assay statistics (%)** | Level | Concentration (ng/mL) | Precision (CV%) | See Summary, ICDIM 272 Method Validation Report (RNZW2), Module 5.3.1.4, initial application |
| | NC | Not applicable | ≤ 6.9 (RLU) | |
| | LPC 1 | 50 | ≤ 7.0 (S/N) | |
| | LPC 2 | 60 | ≤ 4.3 (S/N) | |
| | MPC | 100 | ≤ 6.6 (S/N) | |
| | HPC | 2000 | ≤ 6.8 (S/N) | |
| **Control inter-assay statistics (%)** | Level | Concentration (ng/mL) | Precision (CV%) | See Summary, ICDIM 272 Method Validation Report (RNZW2), Module 5.3.1.4, initial application |
| | NC | Not applicable | 14.2 (RLU) | |
| | LPC 1 | 50 | 7.4 (S/N) | |
| | LPC 2 | 60 | 13.8 (S/N) | |
| | MPC | 100 | 11.3 (S/N) | |
| | HPC | 2000 | 25.3 (S/N) | |
| **Sensitivity** | 43.2 ng/mL | | | See Summary, ICDIM 272 Method Validation Report (RNZW2), Module 5.3.1.4, initial application |

表 5 ヒト血清中テゼペルマブに対する nAb 分析法の要約（[redacted] Project RNZW2、測定法 ICDIM 271、中国以外で分析された検体）

| Validation parameters | Method validation summary | Source location |
|---|---|---|
| **Selectivity and matrix effect** | Matrix interference (selectivity): acceptable<br><br>Disease-state (nasal polyposis) matrix interference (selectivity): acceptable | See Summary, ICDIM 272 Method Validation Report (RNZW2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Drug tolerance** | Average interpolated concentration at each level of drug:<br>34.7 ng/mL antibody detected in the presence of 0.00 µg/mL drug<br>46.1 ng/mL antibody detected in the presence of 10.0 µg/mL drug<br>72.2 ng/mL antibody detected in the presence of 20.0 µg/mL drug<br>90.1 ng/mL antibody detected in the presence of 50.0 µg/mL drug<br>142 ng/mL antibody detected in the presence of 100 µg/mL drug<br>183 ng/mL antibody detected in the presence of 200 µg/mL drug | See Summary, ICDIM 272 Method Validation Report (RNZW2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Lipemic effect** | No apparent effect from lipemia on the detection of anti-tezepelumab neutralizing antibodies | See Summary, ICDIM 272 Method Validation Report (RNZW2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Haemolysis effect** | No apparent effect from haemolysis on the detection of anti-tezepelumab neutralizing antibodies | See Summary, ICDIM 272 Method Validation Report (RNZW2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Target (TSLP) Interference** | No TSLP interference was observed up to 1000 pg/mL. | See Summary, ICDIM 272 Method Validation Report (RNZW2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Hook effect** | No apparent hook effect observed at concentrations up to 95000 ng/mL | See Summary, ICDIM 272 Method Validation Report (RNZW2), Module 5.3.1.4, initial application |

表 5　　ヒト血清中テゼペルマブに対する nAb 分析法の要約（[redacted] Project RNZW2、測定法 ICDIM 271、中国以外で分析された検体）

| Validation parameters | Method validation summary | Source location |
|---|---|---|
| **Thawed matrix stability (hours)** | 24 hours | See Summary, ICDIM 272 Method Validation Report (RNZW2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Freeze/thaw stability (cycles)** | 6 freeze/thaw cycles | See Summary, ICDIM 272 Method Validation Report (RNZW2), Module 5.3.1.4, initial application |
| **Method performance in WAYPOINT (Provide report name and hyperlink to the report)** | | |
| **Assay passing rate** | See Appendix 16.1.13, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1 | |
| **Standard curve performance** | | |
| **QC performance** | | |
| **Method reproducibility** | | |
| **Study sample analysis/stability** | | |
| **Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs** | | |

表 6　　ヒト血清中テゼペルマブに対する nAb 分析法の要約（[redacted] Project 8397-600、測定法 ICSH 19-033、中国で分析された検体）

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks** | ICSH 19-033 | | | |
| **Method description** | Validation of an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-tezepelumab Neutralising Antibodies in Human Serum | | | |
| **Materials used for QCs and concentration** | Rabbit anti-MEDI9929 neutralising antibody in human serum | | | |
| **Minimum required dilutions (MRDs)** | 1:3.75 performed in multiple steps | | | |
| **Source and lot of reagents** | Source AstraZeneca: rabbit anti-MEDI9929 neutralising antibody Lot No. [redacted]<br>Source AstraZeneca: tezepelumab (also known as MEDI9929, formerly AMG 157): Lot No. [redacted]<br>Source Acro Biosystems: biotinylated TSLP, Lot No. [redacted]<br>Source R&D: recombinant Human TSLP Lot No. [redacted]<br>Source BBI: human IgG Lot No. [redacted] | | | |
| **Validation parameters** | **Method validation summary** | | | **Source location** |
| **Assay cut point factor (%) (asthma individuals)** | 91.7% [a]<br>(Plate-specific cut-point - median NC response × assay cut-point factor [91.7%]) | | | See Summary, ICSH 19-033 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Control intra-assay statistics (%)** | Level | Concentration (ng/mL) | Precision (CV%) | See Summary, ICSH 19-033 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| | NC | Not applicable | 3.9 (RLU) | |
| | LPC | 60 | 5.7 (SAV) | |
| | MPC | 100 | 6.8 (SAV) | |
| | HPC | 200 | 9.5 (SAV) | |
| **Control inter-assay statistics (%)** | Level | Concentration (ng/mL) | Precision (CV%) | See Table 4, ICSH 19-033 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| | NC | Not applicable | 6.6 (RLU) | |
| | LPC | 60 | 16.5 (SAV) | |
| | MPC | 150 | 12.2 (SAV) | |
| | HPC | 200 | 16.0 (SAV) | |
| **Sensitivity** | 31.7 ng/mL | | | See Summary, ICSH 19-033 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |

表 6 ヒト血清中テゼペルマブに対する nAb 分析法の要約（[redacted] Project 8397-600、測定法 ICSH 19-033、中国で分析された検体）

| Validation parameters | Method validation summary | Source location |
|---|---|---|
| **Selectivity and matrix effect** | No matrix interferences were observed in serum samples from Chinese normal individuals:<br>5 of 5 (100%) NC samples were tested negative.<br>5 of 5 (100%) samples were tested positive at the LPC (60.0 ng/mL).<br>5 of 5 (100%) samples were tested positive at the HPC (200 ng/mL).<br>No matrix interferences were observed in serum samples from individuals with asthma:<br>10 of 10 (100%) NC samples were tested negative.<br>10 of 10 (100%) samples were tested positive at the LPC (60.0 ng/mL).<br>10 of 10 (100%) samples were tested positive at the HPC (200 ng/mL). | See Summary, ICSH 19-033 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Drug tolerance** | PC at ≥ 60.0 ng/mL can tolerate ≤ 100 µg/mL of drug. | See Summary, ICSH 19-033 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Interference** | No interference with TSLP was observed up to 1000 pg/mL. | See Summary, ICSH 19-033 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Lipemic effect** | No apparent effect from lipemia on the detection of anti-tezepelumab neutralizing antibodies | See Summary, ICSH 19-033 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Haemolysis effect** | No apparent effect from haemolysis on the detection of anti-tezepelumab neutralising antibodies | See Summary, ICSH 19-033 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Hook effect** | No hook effect was observed up to 75000 ng/mL of PC. | See Summary, ICSH 19-033 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Thawed matrix stability (hours)** | 23 hours 40 minutes | See Summary, ICSH 19-033 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |

表 6　　ヒト血清中テゼペルマブに対する nAb 分析法の要約（[redacted] Project 8397-600、測定法 ICSH 19-033、中国で分析された検体）

| Validation parameters | Method validation summary | Source location |
|---|---|---|
| **Refrigerator stability (2°C to 8°C)** | 71 hours 40 minutes | See Summary, ICSH 19-033 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Freeze/thaw stability (cycles)** | 6 freeze/thaw cycles | See Summary, ICSH 19-033 Method Validation Report, Module 5.3.1.4 |
| **Method performance in WAYPOINT (Provide report name and hyperlink to the report)** | | |
| **Assay passing rate** | See Appendix 16.1.13, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1 | |
| **Standard curve performance** | | |
| **QC performance** | | |
| **Method reproducibility** | | |
| **Study sample analysis/stability** | | |
| **Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs** | | |

[a] Data in asthma and healthy populations show similar cut-points in method development and therefore cut-points from patients with asthma can be applied to healthy volunteers in the clinical trial.

**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：■

# 2.7.2　臨床薬理試験
# 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
2.7.2.1 背景及び概観 ..... 8
2.7.2.1.1 臨床薬理試験の概要 ..... 8
2.7.2.1.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概要 ..... 8
2.7.2.1.1.2 臨床薬理試験の概要 ..... 8
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ..... 9
2.7.2.2.1 CRSwNP 患者を対象とした WAYPOINT 試験 ..... 12
2.7.2.2.1.1 試験の記述 ..... 12
2.7.2.2.1.2 テゼペルマブの薬物動態 ..... 13
2.7.2.2.1.3 テゼペルマブの薬力学 ..... 13
2.7.2.2.1.3.1 血中好酸球数 ..... 13
2.7.2.2.1.3.2 血清総 IgE ..... 14
2.7.2.2.1.3.3 喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者の FeNO ..... 15
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 15
2.7.2.3.1 母集団 PK 解析 ..... 15
2.7.2.3.1.1 母集団 PK モデル ..... 16
2.7.2.3.1.2 吸収及び分布 ..... 21
2.7.2.3.1.3 消失 ..... 22
2.7.2.3.1.4 人口統計的共変量解析 ..... 22
2.7.2.3.1.5 母集団 PK 解析の結論 ..... 22
2.7.2.3.2 テゼペルマブの曝露－反応関係 ..... 22
2.7.2.4 特別な試験 ..... 24
2.7.2.4.1 テゼペルマブの免疫原性 ..... 24
2.7.2.4.1.1 免疫原性のリスク評価 ..... 25
2.7.2.4.1.2 免疫原性の評価方法 ..... 25
2.7.2.4.1.2.1 臨床試験における抗薬物抗体及び中和抗体分析の全体計画 ..... 25
2.7.2.4.1.2.2 テゼペルマブに対する抗薬物抗体の分析法 ..... 25
2.7.2.4.1.2.3 デゼルブマブに対する中和抗体の分析法 ..... 31
2.7.2.4.1.3 用語の定義 ..... 34
2.7.2.4.1.4 個々の試験の免疫原性結果の要約 ..... 35
2.7.2.4.1.4.1 CRSwNP 患者を対象にした WAYPOINT 試験の免疫原性結果 ..... 39
2.7.2.4.1.5 免疫原性が薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に及ぼす影響 ..... 40
2.7.2.4.1.5.1 免疫原性が薬物動態に及ぼす影響 ..... 40
2.7.2.4.1.5.2 免疫原性が薬力学に及ぼす影響 ..... 40
2.7.2.4.1.5.3 免疫原性が有効性に及ぼす影響 ..... 40
2.7.2.4.1.5.4 免疫原性が安全性に及ぼす影響 ..... 41
2.7.2.4.1.6 免疫原性の結論 ..... 41
2.7.2.4.1.7 市販後の免疫原性監視計画 ..... 41

2.7.2.4.1.8　免疫原性分析法のライフサイクルマネジメント ..... 41
2.7.2.5　付録 ..... 41

## 表目次

表 1　本概要で引用する臨床試験一覧 ..... 7
表 2　テゼペルマブの PK、PD 及び免疫原性を評価した臨床試験一覧 ..... 10
表 3　血清中テゼペルマブ濃度の経時的推移（μg/mL）（薬物動態解析対象集団） ... 13
表 4　母集団 PK モデル（最終モデル）での CRSwNP 患者のパラメータ推定値の要約 ..... 16
表 5　WAYPOINT 試験で使用したテゼペルマブのロット番号及び製剤情報 ..... 25
表 6　テゼペルマブに対する ADA 分析法のライフサイクル情報及びバリデーション試験で得られた性能特性の要約 ..... 27
表 7　テゼペルマブに対する nAb 分析法のライフサイクル情報及びバリデーション試験で得られた性能特性の要約 ..... 32
表 8　臨床試験毎の免疫原性結果及び試料採取時点の概略 ..... 36
表 9　On-study 期にみられた ADA 反応の要約（安全性解析対象集団）－中国人集団を除く ..... 39

## 図目次

図 1　Week 76 までの評価時点毎の血中好酸球数（cells/μL）（最大の解析対象集団） ..... 14
図 2　Week 64 までの評価時点毎の血清総 IgE 値（IU/mL）（最大の解析対象集団） 14
図 3　Week 76 までの評価時点毎の FeNO（ppb）（喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う集団） ..... 15
図 4　疾患、体重、ICS 用量レベル、人種、年齢、ADA、性別及び民族で層別化したときのテゼペルマブの CL（L/day） ..... 18
図 5　共変量がテゼペルマブの $AUC_{,ss}$ に及ぼす影響（トルネードプロット） ..... 19
図 6　共変量がテゼペルマブの $C_{max,ss}$ に及ぼす影響（トルネードプロット） ..... 20
図 7　共変量がテゼペルマブの $C_{min,ss}$ に及ぼす影響（トルネードプロット） ..... 21
図 8　Week 52 における血清中テゼペルマブトラフ濃度の四分位部分集団別の総 NPS のベースラインからの変化量（ANCOVA－フォレストプロット）：主な estimand（最大の解析対象集団） ..... 23
図 9　Week 52 における血清中テゼペルマブトラフ濃度の四分位部分集団別の NCS の 2 週間毎の平均のベースラインからの変化量（ANCOVA－フォレストプロット）：主な estimand（最大の解析対象集団） ..... 24

# 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 |
| AMG 157 | tezepelumab：テゼペルマブ |
| ANCOVA | analysis of covariance：共分散分析 |
| $AUC_{,ss}$ | area under the concentration-time curve at steady state：定常状態における血清中濃度－時間曲線下面積 |
| BW | body weight：体重 |
| CASCADE | study D5180C00013：D5180C00013 試験 |
| CCP | confirmatory cut-point：確認アッセイにおけるカットポイント |
| CI | confidence interval：信頼区間 |
| CL | systemic clearance：全身クリアランス |
| $C_{max,ss}$ | maximum concentration at steady state：定常状態における最高血清中濃度 |
| $C_{min,ss}$ | minimum concentration at steady state：定常状態における最低血清中濃度 |
| 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 |
| CV% | coefficient of variation：変動係数 |
| d | day：日 |
| DB | double-blind：二重盲検 |
| DE | dose escalation：用量漸増 |
| df | degrees of freedom：自由度 |
| ECL | electrochemiluminescence：電気化学発光 |
| F | bioavailability：バイオアベイラビリティ |
| 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 |
| ICS | inhaled corticosteroid：吸入コルチコステロイド |
| IgE | immunoglobulin E：免疫グロブリン E |
| IgG2 | immunoglobulin G2：免疫グロブリン G2 |
| IIV | inter-individual variability：個体間変動 |
| IL | interleukin：インターロイキン |
| IP | investigational product：治験薬 |
| ISI | Integrated Summary of Immunogenicity |
| IV | Intravenous(ly)：静脈内 |
| Ka | absorption rate constant：吸収速度定数 |
| L | litre：リットル |
| LLOQ | lower limit of quantitation：定量下限 |
| LS | least squares：最小二乗 |
| mAb | monoclonal antibody：モノクローナル抗体 |

| 略語及び専門用語 | 用語の説明 |
|---|---|
| MAD | multiple ascending dose：反復投与用量漸増 |
| Max | maximum：最大値 |
| MEDI9929 | tezepelumab：テゼペルマブ |
| Min | minimum：最小値 |
| MSD | Mesoscale Discovery |
| n | number of observations in analysis：解析対象例数<br>number of participants in analysis：解析対象被験者数<br>number of participants with data at that visit：当該 visit のデータを有する被験者数<br>number of participants satisfying the conditions of the specified ADA category：規定された ADA カテゴリーに該当する被験者数 |
| N | number of participants per treatment group：各治療群の例数 |
| Na | number of participants with any ADA assessment at baseline and/or post-baseline：ベースライン時及び／又はベースライン後の ADA 評価結果を有する例数 |
| NA | not applicable：該当せず |
| nAb | neutralising antibody：中和抗体 |
| NAVIGATOR | study D5180C00007：D5180C00007 試験 |
| Nb | number of participants with an ADA assessment at baseline：ベースライン時の ADA 評価結果を有する例数 |
| Nc | number of participants with at least one post-baseline ADA assessment：ベースライン後の少なくとも 1 時点で ADA 評価結果を有する例数 |
| NC | not calculated：算出せず |
| NCS | nasal congestion score：鼻詰まりスコア |
| Nd | number of participants with an ADA assessment at baseline and at least one post-baseline assessment：ベースライン時の ADA 評価結果を有し、かつベースライン後の少なくとも 1 時点で ADA 評価結果を有する例数 |
| NHS | normal human serum：健康被験者より採取した血清 |
| NPS | nasal polyposis score：鼻茸スコア |
| NPSD | nasal polyp symptom diary：鼻茸の症状に関する日誌 |
| NQ | not quantified：定量不能 |
| 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 |
| OL | open-label：オープンラベル |
| PATH-BRIDGE | study D5180C00012：D5180C00012 試験 |
| PATH-HOME | study D5180C00011：D5180C00011 試験 |
| PATHWAY | study CD-RI-MEDI9929-1146：D5180C00001 試験 |
| PC | placebo-controlled：プラセボ対照 |
| PD | pharmacodynamic：薬力学 |
| PK | Pharmacokinetic(s)：薬物動態 |
| ppb | parts per billion：10 億分率 |
| Q | distribution clearance：コンパートメント間クリアランス |
| Q1 | lower quartile：下位四分位数 |

| 略語及び専門用語 | 用語の説明 |
|---|---|
| Q1W | once weekly：週 1 回 |
| Q2W | every 2 weeks：2 週毎 |
| Q3 | upper quartile：上位四分位数 |
| Q4W | every 4 weeks：4 週毎 |
| RD | randomised：ランダム化 |
| Res | residual：残差 |
| RSE | relative standard error：相対標準誤差 |
| SAD | single ascending dose：単回投与用量漸増 |
| SB | single-blind：単盲検 |
| SC | subcutaneous(ly)：皮下（投与） |
| SCP | screening cut-point：スクリーニングアッセイにおけるカットポイント |
| 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 |
| SOURCE | study D5180C00009：D5180C00009 試験 |
| TE-ADA | treatment-emergent antidrug antibody：治験薬投与下で発現又は増強した抗薬物抗体 |
| Teze | tezepelumab：テゼペルマブ |
| TSLP | thymic stromal lymphopoietin：胸腺間質性リンパ球新生因子 |
| V | volume of distribution：コンパートメント容積 |
| $V_c$ | central volume of distribution：中央コンパートメント容積 |
| $V_p$ | peripheral volume of distribution：末梢コンパートメント容積 |
| WAYPOINT | study D5242C00001：D5242C00001 試験 |
| WT | weight：体重 |

表 1　　本概要で引用する臨床試験一覧

| Study number | Study title (name) | Location in Module 5 |
|---|---|---|
| 20070620 | A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 157 in Healthy Subjects and Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Study 0620) [a] | 5.3.3.1, initial application |
| 20080390 | A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 157 in Healthy Subjects (Study 0390) | 5.3.3.1, initial application |
| 20101183 | A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Design, Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 157 in Subjects With Mild Atopic Asthma (Study 1183) | 5.3.4.2, initial application |
| D5180C00002 | A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of MEDI9929 in Adolescents with Mild to Moderate Asthma (Study 0002) | 5.3.3.2, initial application |
| D5180C00003 | A Phase 1, Single Centre, Single-blind, Randomized, Placebo-controlled Parallel-group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of MEDI9929 after Administration of Single Ascending Doses in Healthy Male Japanese Subjects (Study 0003) | 5.3.3.1, initial application |
| D5180C00012 | 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) | 5.3.1.2, initial application |
| CD-RI-MEDI9929-1146; D5180C00001 | 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) | 5.3.5.1, initial application |
| D5180C00007 | 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) | 5.3.5.1, initial application |
| D5242C00001 | 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) | 5.3.5.1 |

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

## 2.7.2.1　背景及び概観

アストラゼネカ社は CRSwNP の治療薬としてテゼペルマブ（MEDI9929 又は AMG 157）の開発を進めている。テゼペルマブは重症喘息を有する成人及び青少年患者（12 歳以上）への使用が承認されおり、本概要は、喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.2 項を基に作成している。

テゼペルマブは、TSLP に対するヒト IgG2λ の mAb であり、ヒト TSLP に高親和性で結合し、ヘテロ二量体の TSLP 受容体との相互作用を阻害する（Corren et al 2017、Gauvreau et al 2014）。TSLP は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。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。また、TSLP は気道の構造細胞（線維芽細胞、気道平滑筋細胞等）にも間接的な作用を及ぼすことが明らかになっている（Gauvreau et al 2020）。TSLP は鼻茸の病態生理に関与している可能性がある（Kato 2015）。鼻茸組織は、正常鼻組織及び鼻茸を伴わない重度の慢性鼻副鼻腔炎患者の鼻組織のいずれよりも、TSLP mRNA 及び TSLP レベルは高い（Boita et al 2011、Kimura et al 2011、Nagarkar et al 2013）。アレルギー性及び非アレルギー性誘因のいずれも TSLP 産生を誘導する。テゼペルマブで TSLP を遮断することにより、炎症に関連する広範囲のバイオマーカー及びサイトカイン（血中好酸球、IgE、FeNO、IL-5 及び IL-13 等）が減少する（Menzies-Gow et al 2021、Emson et al 2021、Corren et al 2022）。

本概要では CRSwNP 関連の試験について以下を要約し、必要に応じて喘息試験の情報を参照する。

- テゼペルマブの作用機序を裏付けるヒト生体試料を用いた試験（2.7.2.1.1.1 項を参照）
- テゼペルマブの PK、PD 及び免疫原性を評価した臨床試験（2.7.2.2 項を参照）
- 全試験を通しての PK 結果の比較（2.7.2.3 項を参照）
- テゼペルマブの母集団 PK 解析（2.7.2.3.1 項を参照）
- テゼペルマブの PD 評価（2.7.2.2.1.3 項を参照）
- テゼペルマブの曝露－反応関係（2.7.2.3.2 項を参照）
- テゼペルマブの免疫原性（2.7.2.4.1 項を参照）

## 2.7.2.1.1　臨床薬理試験の概要

### 2.7.2.1.1.1　ヒト生体試料を用いた試験の概要

ヒト生体試料を用いた試験の概要は、重症喘息患者に対する追加維持療法としてのテゼペルマブの初回申請資料に記載している（喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.2.1.1 項を参照）。

### 2.7.2.1.1.2　臨床薬理試験の概要

CRSwNP の適応は、有効性に関して実質的かつ統計学的に説得力のあるエビデンスを提供する単一のピボタル試験であり、CRSwNP 成人患者を対象としてテゼペルマブ（210 mg Q4W SC 投与）の有効性及び安全性をプラセボと比較評価する、多施設国際共同、第 III 相、二重盲検、ランダム化試験である WAYPOINT 試験（D5242C00001 試験）の成績に主として基づくものであ

る。本申請には、Week 36 までの全患者及び Week 52 までの 85%超の患者の PK 及び ADA データが含まれている。Week 36 で PK は定常状態に達しており、この試料採取カットオフ時点で利用可能なデータは、テゼペルマブの PK 及び PD 特性並びに免疫原性を評価するのに十分であると考える。CRSwNP 患者におけるテゼペルマブの PK 結果については 2.7.2.2.1.2 項に、PD 結果については 2.7.2.2.1.3 項に記載している。母集団 PK モデルには健康被験者及び喘息患者を対象とした試験で得られたデータが含まれ、CRSwNP 患者を対象とした試験で得られた結果を用いて更新されている。PK／PD 関係及び曝露－反応解析については 2.7.2.3 項に、WAYPOINT 試験の免疫原性結果については 2.7.2.4.1 項に記載している。WAYPOINT 試験の PK 結果のバリデーションは、重症喘息患者を対象として既に確立された母集団 PK モデルを用いた外部バリデーションの形で実施され、CRSwNP 患者の PK は喘息患者の PK と一貫していることが確認された（2.7.2.3.1.5 項を参照）。これらの解析に含めた健康被験者及び喘息患者を対象とした臨床試験の一覧を表 2 に示す。

## 2.7.2.2　個々の試験結果の要約

WAYPOINT 試験については第 5 部 2 項の臨床試験一覧表を参照のこと。

WAYPOINT 試験の要約を本項に示す。表 2 に記載された他の臨床試験の要約は喘息に関する初回申請時に提出している（喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.2 項を参照）。WAYPOINT 試験の結果の詳細については CSR（第 5 部 3.5.1 項）を、CSR の概要については臨床概要 2.7.6 項を参照のこと。

表 2　　テゼペルマブの PK、PD 及び免疫原性を評価した臨床試験一覧

| Study number (abbreviation) | Study design | Study population | Objectives | Dosage regimen and route of administration | Participants evaluable for PK [a] |
|---|---|---|---|---|---|
| 20070620 (Study 0620) [b,c] | Phase I; SAD; RD/DB/PC/DE | Adult healthy participants | Safety, tolerability, immunogenicity, PK, PD | 2.1, 7, 21, 70, 210, 420 mg SC; 210, 700 mg IV single dose | 48 |
| 20080390 (Study 0390) [c] | Phase I; MAD; RD/DB/PC/DE | Adult healthy participants | Safety, tolerability, PK, immunogenicity | 35, 105, 210 mg SC Q4W × 3; 210 mg SC Q2W × 6; 210 mg SC Q1W × 12; 700 mg IV Q4W × 3 | 37 |
| 20101183 (Study 1183) [c] | Phase I; RD/DB/PC | Adult participants with mild atopic asthma | Late asthmatic response, safety, tolerability, immunogenicity, PK, PD | 700 mg IV Q4W × 3 | 16 |
| D5180C00002 (Study 0002) [c] | Phase I; OL | Adolescent participants with mild to moderate asthma | PK, safety, tolerability, immunogenicity, lung function | 140 mg single dose SC | 21 |
| D5180C00003 (Japan Study 0003) [c] | Phase I; SAD; RD/SB/PC/DE | Japanese adult male healthy participants | Safety, tolerability, PK, immunogenicity | 35, 105, 280 mg single dose SC | 18 |
| D5180C00012 (PATH-BRIDGE) [c] | Phase I; RD/OL | Adult healthy participants | PK comparability, immunogenicity, safety, and tolerability following SC administration with accessorised, pre-filled syringe, autoinjector, and vial-and-syringe | 210 mg single dose SC | 313 |
| CD-RI-MEDI9929-1146/D5180C00001 (PATHWAY) [c] | Phase IIb; RD/DB/PC | Adult participants with severe, inadequately controlled asthma | Efficacy, safety, PK, immunogenicity, PD | 70, 210 mg Q4W; 280 mg Q2W SC for 52 weeks | 393 |
| D5180C00007 (NAVIGATOR) [c] | Phase III; RD/DB/PC | Adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma | Efficacy, safety, PK, immunogenicity, PD | 210 mg Q4W SC for 52 weeks | 526 |
| D5242C00001 (WAYPOINT) | Phase III; RD/DB/PC | Adult participants with severe CRSwNP | Efficacy, safety, PK, immunogenicity, PD | 210 mg Q4W SC for 52 weeks | 203 |

[a] Tezepelumab treatment groups.

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

[c] See Table 2, Module 2.7.2, initial application.

CRSwNP Chronic rhinosinusitis with nasal polyps; DB Double-blind; DE Dose escalation; IV Intravenous(ly); MAD Multiple ascending dose; OL Open-label; PC Placebo-controlled; PD Pharmacodynamic; PK Pharmacokinetic; Q1W Once weekly; Q2W Every 2 weeks; Q4W Every 4 weeks; RD Randomised; SAD Single ascending dose; SB Single-blind; SC Subcutaneous(ly).

Sources: Table 9, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

## 2.7.2.2.1 CRSwNP 患者を対象とした WAYPOINT 試験

### 2.7.2.2.1.1 試験の記述

**標題**：

**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 試験）**

本試験の詳細については CSR を参照のこと。

**目的**：

本試験の共主要目的は、CRSwNP 成人患者の NPS 及び患者が報告した鼻詰まりに対するテゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与の効果を、プラセボと比較して評価することであった。

重要な副次評価項目は以下のとおりであった。

- Week 52 における NPSD の一部として評価された嗅覚消失（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量
- Week 52 における総 SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量
- Week 52 における CT により評価された Lund-Mackay スコアのベースラインからの変化量
- 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（Week 52 まで）
- 鼻茸に対する手術決定までの期間（Week 52 まで）
- 鼻茸に対する SCS 投与までの期間（Week 52 まで）
- Week 52 における NPSD 総症状スコア（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量
- Week 52 における気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ のベースラインからの変化量

その他の副次評価項目は以下のとおりであった。

- PK：血清中濃度
- 免疫原性：ADA

探索的評価項目は以下のとおりであった。

- FeNO のベースラインからの変化量
- 血清及び血漿タンパク質バイオマーカー

**試験デザイン**：

本試験は、CRSwNP（総 NPS が 5 以上、NCS が 2 以上、総 SNOT-22 スコアが 30 以上）を有し、記録によって確認できる過去 12 ヵ月以内の SCS による鼻茸治療歴（又は禁忌となった／忍容性が不良となった）及び／又は記録によって確認できる鼻茸手術歴（又は禁忌となった／忍容

性が不良となった）がある成人患者（18 歳以上）を対象とした。患者はテゼペルマブ 210 mg 又はプラセボの Q4W SC 投与にランダムに割り付けられ、最長 52 週間の投与を受けた。PK 評価用試料を Week 0、4、12、24、36、52 及び 64 に採取した（Week 52 及び 64 以外はすべて投与前に採取）。血中好酸球数評価用試料を Week -5、0、4、12、24、36、52、64 及び 76 に、血清総 IgE 評価用試料を Week 0、24、52 及び 64 に採取した。FeNO の評価を Week 0、24、52、64 及び 76 に実施した。

### 2.7.2.2.1.2　テゼペルマブの薬物動態

薬物動態解析対象集団は 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。テゼペルマブ投与中の血清中テゼペルマブトラフ濃度はすべての患者で LLOQ 以上であり、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 までにほぼ定常状態に達し、Week 52 まで維持された（表 3）。

**表 3　　血清中テゼペルマブ濃度の経時的推移（μg/mL）（薬物動態解析対象集団）**

| Group<br>Timepoint | Result | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | n < LLOQ | Arithmetic mean | Arithmetic SD | Geometric mean | Geometric CV% | Median | Min | Max |
| Teze 210 mg Q4W N = 203 | | | | | | | | | |
| Baseline | 189 | 189 | NQ | NC | NQ | NC | | | |
| Week 4 | 183 | 0 | 12.885 | 4.331 | 12.165 | 35.9 | 12.531 | 4.134 | 29.489 |
| Week 12 | 174 | 0 | 23.157 | 9.106 | 21.475 | 41.0 | 21.780 | 6.982 | 58.010 |
| Week 24 | 171 | 0 | 26.056 | 10.776 | 23.994 | 43.0 | 25.280 | 8.422 | 73.479 |
| Week 36 | 167 | 0 | 27.571 | 11.497 | 25.237 | 45.4 | 25.743 | 7.435 | 65.585 |
| Week 52 | 146 | 0 | 26.184 | 11.061 | 24.010 | 44.4 | 24.915 | 7.281 | 66.004 |
| Week 64 | 141 | 0 | 3.449 | 3.458 | 2.393 | 109.6 | 2.382 | 0.153 | 28.495 |

CV% Coefficient of variation; LLOQ Lower limit of quantification (μg/mL); Max Maximum; Min Minimum; n Number of observations in analysis; N Number of participants per treatment group; NC Not calculated; NQ Not quantified; Q4W Every 4 weeks; SD Standard deviation; Teze Tezepelumab.
Source: Table 16, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

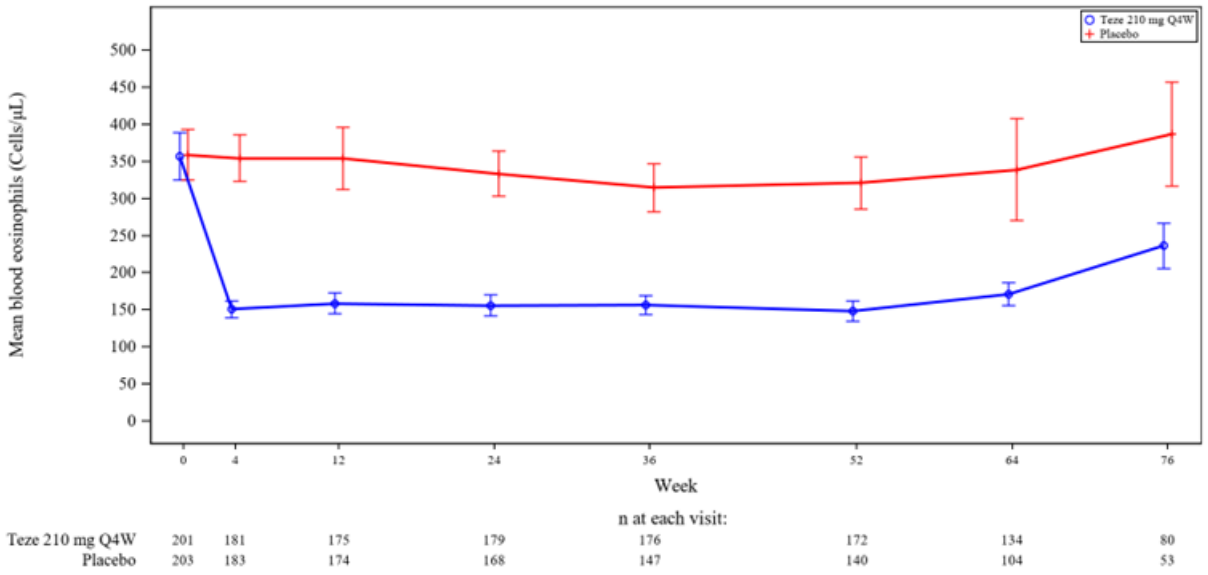
### 2.7.2.2.1.3　テゼペルマブの薬力学

テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与によって、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）。

#### 2.7.2.2.1.3.1　血中好酸球数

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（図 1）、その効果は Week 52（治験薬投与期間終了）まで持続した（CSR Table 14.2.20.2 を参照）。投与終了後期間中にテゼペルマブ群の平均血中好酸球数は徐々に増加したが、Week 76 までにベースライン時のレベルには至らなかった。

図 1　　Week 76 までの評価時点毎の血中好酸球数（cells/μL）（最大の解析対象集団）

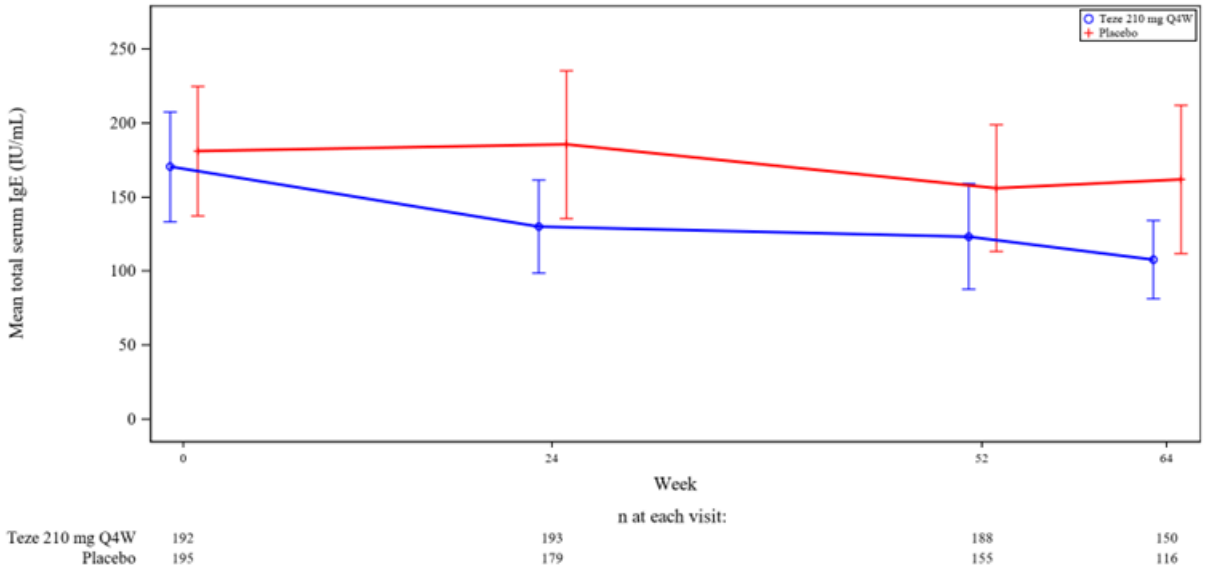



The line points are mean. The upper and lower bars are the 95% CI.
CI Confidence interval; n Number of participants in analysis; Q4W Every 4 weeks.
Source: Figure 14, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

## 2.7.2.2.1.3.2　血清総 IgE

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（図 2）。投与終了後期間中、テゼペルマブ群の平均血清総 IgE 値は Week 64 まで継続して減少した（CSR Table 14.2.20.3 を参照）。

図 2　　Week 64 までの評価時点毎の血清総 IgE 値（IU/mL）（最大の解析対象集団）



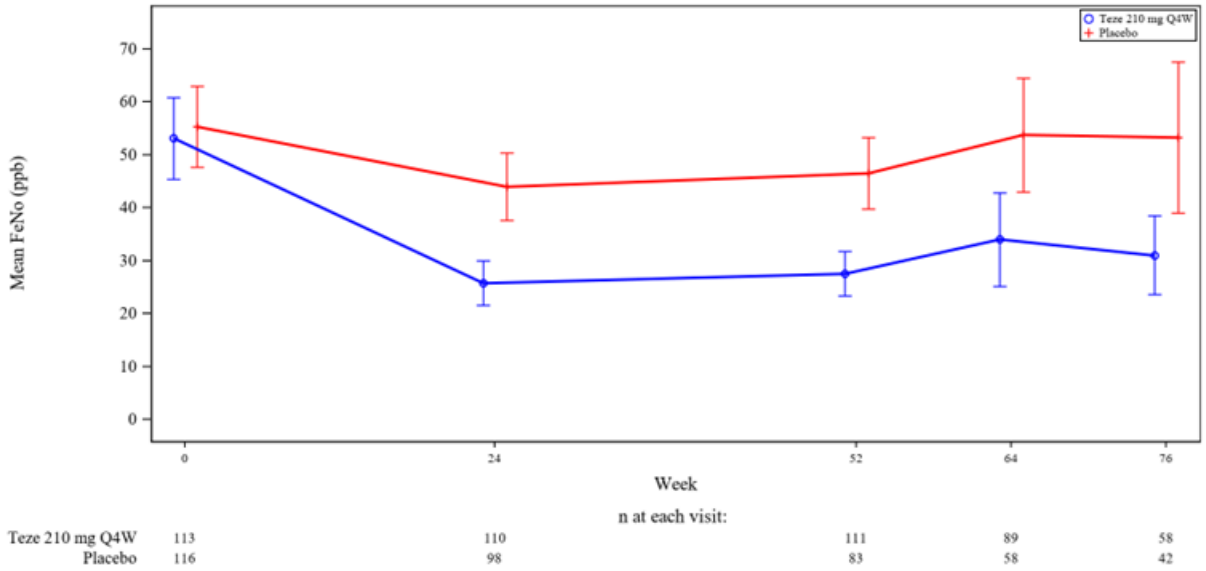

The line points are mean. The upper and lower bars are the 95% CI.

CI Confidence interval; IgE Immunoglobulin E; n Number of participants in analysis; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.
Source: Figure 15, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

#### 2.7.2.2.1.3.3　喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者の FeNO

喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者で 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 の平均の経時的な減少がみられ、その効果は Week 52 まで持続した（図 3、CSR Table 14.2.20.1 を参照）。投与終了後期間中、テゼペルマブ群の FeNO の減少は Week 76 まで持続した。

**図 3　　Week 76 までの評価時点毎の FeNO（ppb）（喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う集団）**




The line points are mean. The upper and lower bars are the 95% CI.
AERD Aspirin exacerbated respiratory disease; CI Confidence interval; FeNO Fractional exhaled nitric oxide; n Number of participants in analysis; NSAID-ERD Non-steroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease; ppb Parts per billion; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.
Source: Figure 16, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

## 2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

### 2.7.2.3.1　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 試験で得られた PK 結果は、喘息臨床開発プログラムで得られた母集団 PK 結果と一貫していた。

## 2.7.2.3.1.1　母集団 PK モデル

テゼペルマブの臨床 PK を明らかにし、テゼペルマブの PK に及ぼす共変量効果（患者集団、人口統計学的特性、ベースライン特性、腎機能及び肝機能、疾患活動性／バイオマーカー、ADA、製剤、併用薬を含む）を評価するためテゼペルマブの母集団 PK 解析を実施した。詳細については第 5 部 3.3.5 項の母集団 PK 解析報告書を参照のこと。

WAYPOINT 試験から得られたデータを統合して母集団 PK モデルを更新した。更新したモデル（最終モデル）での CRSwNP 患者の PK パラメータを表 4 に示す。

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）及び第 I 相試験 6 試験（0620 試験、0390 試験、1183 試験、0002 試験、0003 試験、PATH-BRIDGE 試験）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。

1 次吸収及び 1 次消失を伴う線形 2-コンパートメントモデルは、すべての試験及び検討した用量範囲で、測定されたデータを良好に記述した。診断プロット、個々の被験者の血清中濃度推移に対する予測性、prediction-corrected visual predictive check 及び numerical predictive check で評価された母集団 PK モデル（最終モデル）は、IV 及び SC 投与後のテゼペルマブの PK データを良好に記述した。

母集団 PK モデル（最終モデル）で、体重、ICS 用量レベル（非使用又は低用量、中用量又は高用量）、人種（アジア人、アジア人以外）、製剤（Process 2［Clinical］、Process 2［Commercial］）及び年齢が、テゼペルマブの PK に対する統計学的に有意な共変量として検出された。Process 2（Commercial）による製剤は市販用製剤と同等／同質であり、WAYPOINT 試験で使用された（臨床概要 2.7.1.1.2 項を参照）。

**表 4　　母集団 PK モデル（最終モデル）での CRSwNP 患者のパラメータ推定値の要約**

| Parameter | Estimate | RSE (%) | bootstrap median | bootstrap 95%CI | Shrink-age (%) | Unit |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Population Parameter** | | | | | | |
| Ka | 0.327 | 2.56 | 0.327 | [0.304; 0.356] | -- | 1/day |
| Bioavailability after SC admin. (F) | 81.9 | 7.54 | 81.3 | [74.4; 95.6] | -- | % |
| CL | 0.188 | 1.42 | 0.186 | [0.171; 0.221] | -- | L/day |
| Vcentral | 4.23 | 2.57 | 4.19 | [3.76; 5.22] | -- | L |
| Qintercompartmental | 0.572 | 6.93 | 0.572 | [0.499; 0.649] | -- | L/day |
| Vperipheral | 2.21 | 2.58 | 2.20 | [1.98; 2.42] | -- | L |
| **Covariate** | | | | | | |
| Influence of body weight on CL | 0.979 | 3.69 | 0.979 | [0.905; 1.05] | -- | -- |
| Influence of no or low ICS dose level on CL | -0.192 | 8.27 | -0.190 | [-0.218; -0.163] | -- | -- |
| Influence of Asian race on CL | 0.0944 | 18.2 | 0.0930 | [0.0632; 0.127] | -- | -- |
| Influence of body weight on Vc | 0.797 | 10.6 | 0.790 | [0.542; 1.03] | -- | -- |
| Influence of no or low ICS dose level on Vc | -0.120 | 19.0 | -0.117 | [-0.161; -0.0754] | -- | -- |
| Influence of age on Vc | 0.238 | 9.21 | 0.239 | [0.183; 0.297] | -- | -- |
| Influence of body weight on Q | 0.716 | 31.0 | 0.702 | [0.102; 1.33] | -- | -- |
| Influence of body weight on Vp | 0.729 | 11.4 | 0.717 | [0.404; 1.06] | -- | -- |

表 4　　母集団 PK モデル（最終モデル）での CRSwNP 患者のパラメータ推定値の要約

| Parameter | Estimate | RSE (%) | bootstrap median | bootstrap 95%CI | Shrink-age (%) | Unit |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Interindividual Variability** | | | | | | |
| IIV for CL | 23.5 | 6.26 | 23.5 | [21.5; 27.5] | 11.7 | % |
| Covariance CL-Vc | 0.0267 | 15.7 | 0.0267 | [0.0144; 0.0562] | - | -- |
| IIV for Vc | 20.8 | 14.6 | 21.0 | [14.7; 29.4] | 44.0 | % |
| IIV for Q | 60.2 | 9.81 | 59.6 | [49.4; 70.4] | 48.6 | % |
| IIV for Vp | 11.1 | 21.7 | 10.8 | [3.88; 15.4] | 66.9 | % |
| IIV for Ka | 42.1 | 6.74 | 41.7 | [37.4; 45.7] | 47.8 | % |
| IIV for Bioavailability (F) | 11.0 | 8.81 | 11.1 | [9.23; 5.42] | 33.3 | % |
| IIV for Res | 44.9 | 4.40 | 44.8 | [41.9; 47.3] | 3.67 | % |
| **Residual Variability** | | | | | | |
| Proportional component | 11.9 | 1.31 | 11.9 | [11.6; 12.3] | 3.32 | % |
| Additive component | 0.0283 | 9.24 | 0.0287 | [0.00611; 0.0443] | 3.32 | µg/mL |

CI Confidence interval; CL Systemic clearance; CRSwNP Chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ICS Inhaled corticosteroid; IIV Inter-individual variability; Ka Absorption rate constant; L Litre; PK Pharmacokinetic; Q Distribution clearance; Res Residual; RSE Relative standard error; SC Subcutaneous; V Volume of distribution; Vc Central volume of distribution; Vp Peripheral volume of distribution.

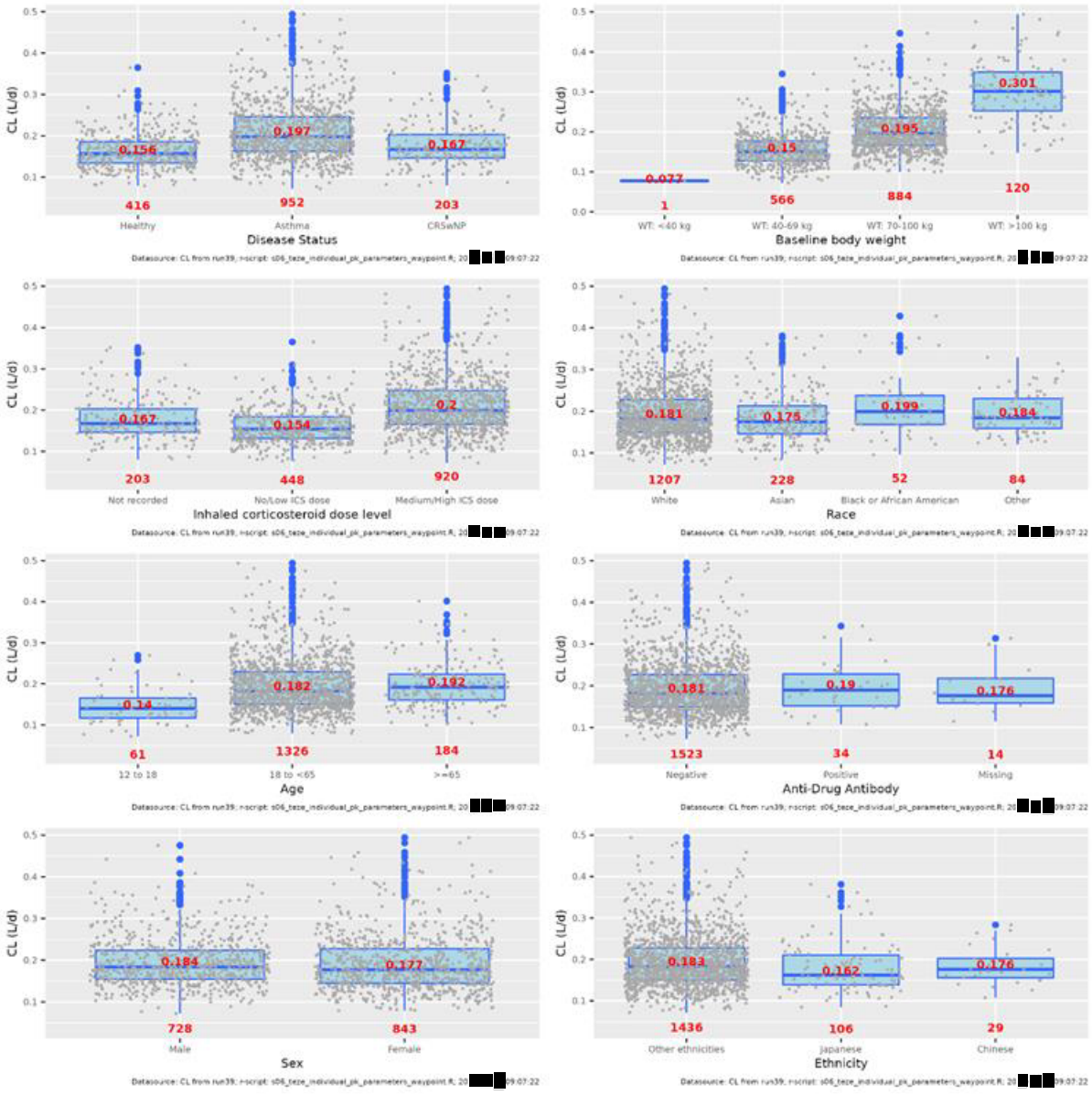
Source: Table 9, Pharmacometrics Report, Module 5.3.3.5.

健康被験者、喘息患者及び CRSwNP 患者を含めて更新した母集団 PK モデル（最終モデル）に基づくと、典型的な CL 及び Q 並びに $V_c$ 及び $V_p$ から算出される消失半減期は 24.8 日であった。SC 投与後の F 及び Ka は、それぞれ 81.9%及び 0.327 $day^{-1}$ であった。CL、$V_c$、Q 及び $V_p$ の IIV は、それぞれ 23.5%、20.8%、60.2%及び 11.1%であった。PK パラメータは良好に推定され、それらの値は典型的な IgG2 mAb の PK パラメータと一貫していた。

母集団 PK モデル（最終モデル）を用いて、テゼペルマブ 210 mg を Q4W で 12 回 SC 投与した後の WAYPOINT 試験患者集団の定常状態における平均曝露量を推定したところ、$AUC_{,ss}$ は 1037 µg*day/mL、$C_{max,ss}$ は 47 µg/mL 及び $C_{min,ss}$ は 26 µg/mL であった。

母集団 PK モデル（最終モデル）の共変量（疾患、体重、ICS 用量レベル、人種、年齢、ADA、性別及び民族）とテゼペルマブの CL との相関を図 4 に示す。

図 4　　疾患、体重、ICS 用量レベル、人種、年齢、ADA、性別及び民族で層別化したときのテゼペルマブの CL（L/day）



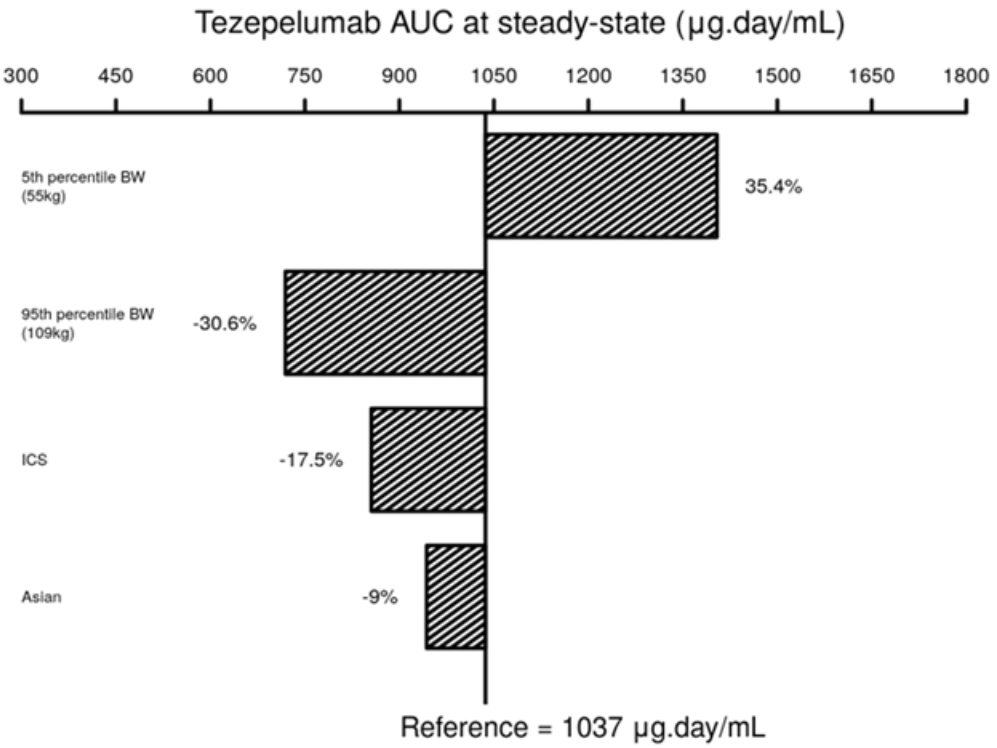

ADA Antidrug antibody; CL Systemic clearance; CRSwNP Chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ICS Inhaled corticosteroid; L Litre; WT Weight.
Source: Figure B15, Pharmacometrics Report, Module 5.3.3.5.

統計学的に有意な各共変量がテゼペルマブの定常状態における予測曝露量に及ぼす影響を、それぞれ独立して定量化するために共変量に関する感度分析を実施した。$AUC_{,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の共変量に関する感度分析の結果をそれぞれ図 5、図 6 及び図 7 に示す。

テゼペルマブの曝露量に対する最も影響が大きい共変量は体重であった。定常状態の曝露量（$AUC_{,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）は、体重 70 kg の典型的な患者と比較して、体重が WAYPOINT 試験患者集団の 5 パーセンタイルに位置する患者では増加すると予想され（それぞれ 35.4%、

33.7%及び 38.3%の増加）、95 パーセンタイルに位置する患者では減少すると予想された（それぞれ 30.6%、29.5%及び 32.5%の減少）。この差は、WAYPOINT 試験患者集団における曝露量の全体的なばらつき（-35%～+65%）に比べると小さかった。テゼペルマブの曝露量に対する他のすべての共変量（年齢、人種及び ICS 用量レベル）の影響は 20%未満であり、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

**図 5　　共変量がテゼペルマブの $AUC_{,ss}$ に及ぼす影響（トルネードプロット）**

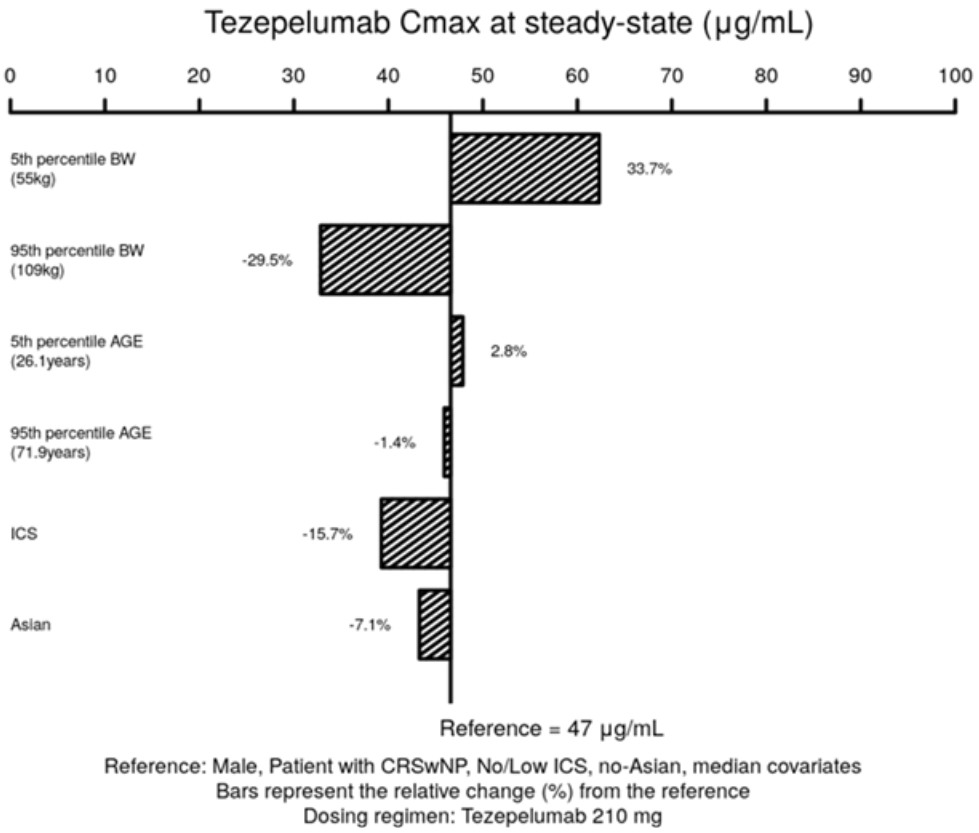



Dashed area = the percentage change of model parameter for the 5th and 95th percentile of the relevant covariates relative to the median parameter estimates (for continuous covariates), or relative to the most frequent category (for categorical covariates).

$AUC_{,ss}$ Area under the concentration-time curve at steady state; BW Body weight; CRSwNP Chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ICS Inhaled corticosteroid.

Source: Figure 8, Pharmacometrics Report, Module 5.3.3.5.

図 6　　共変量がテゼペルマブの $C_{max,ss}$ に及ぼす影響（トルネードプロット）

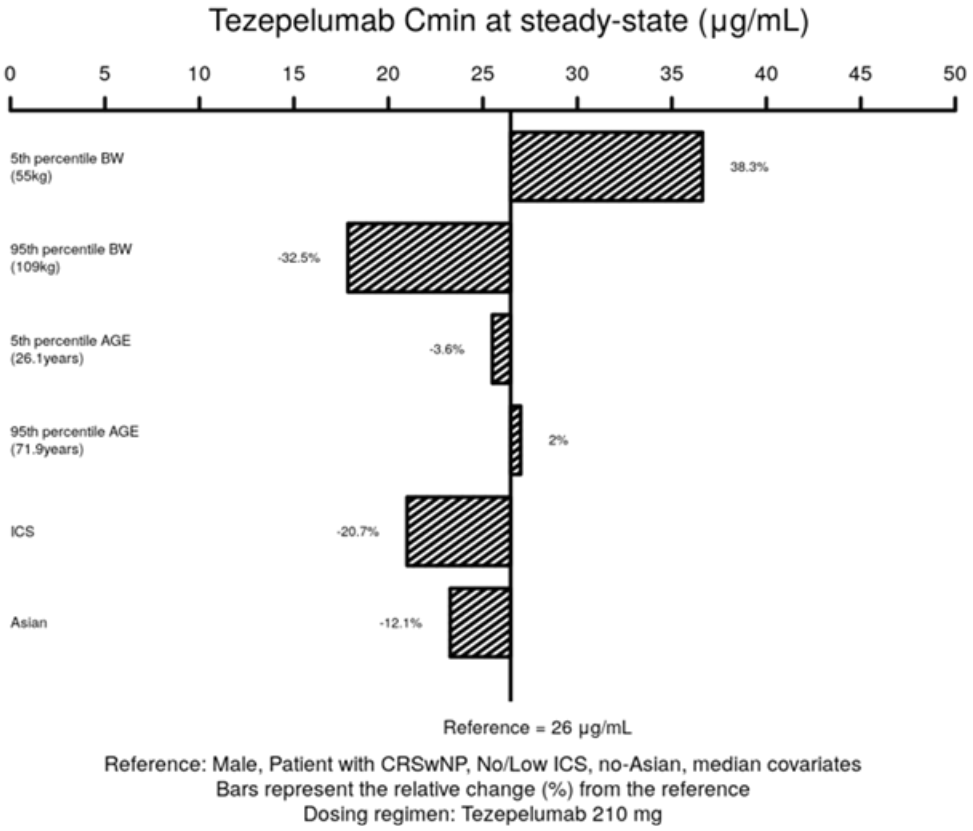



Dashed area = the percentage change of model parameter for the 5th and 95th percentile of the relevant covariates relative to the median parameter estimates (for continuous covariates), or relative to the most frequent category (for categorical covariates).

BW Body weight; $C_{max,ss}$ Maximum concentration at steady state; CRSwNP Chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ICS Inhaled corticosteroid.

Source: Figure 9, Pharmacometrics Report, Module 5.3.3.5.

図 7　　共変量がテゼペルマブの $C_{min,ss}$ に及ぼす影響（トルネードプロット）




Dashed area = the percentage change of model parameter for the 5th and 95th percentile of the relevant covariates relative to the median parameter estimates (for continuous covariates), or relative to the most frequent category (for categorical covariates).

BW Body weight; $C_{min,ss}$ Minimum concentration at steady state; CRSwNP Chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ICS Inhaled corticosteroid.

Source: Figure 10, Pharmacometrics Report, Module 5.3.3.5.

評価されたがテゼペルマブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった他の共変量は、年齢、ADA、性別及び民族であった。

母集団 PK 解析に基づくテゼペルマブの PK に対する特定の内因性及び外因性要因の影響並びに用量調節の必要性の観点からのそれらの臨床的意義の詳細な考察は、喘息に関する初回申請時に提出している（喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.2.3.4 項を参照）。

## 2.7.2.3.1.2　吸収及び分布

喘息患者におけるテゼペルマブの吸収と分布の要約は喘息に関する初回申請時に提出している（喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.2.3.1.2 項及び 2.7.2.3.1.3 項を参照）。CRSwNP 患者では、テゼペルマブ Q4W の反復 SC 投与後の血清中テゼペルマブ濃度は Week 12 までにほぼ定常状態に達した（2.7.2.2.1.2 項を参照）。

#### 2.7.2.3.1.3　消失

喘息患者におけるテゼペルマブの消失の要約は喘息に関する初回申請時に提出している（喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.2.3.1.5 項を参照）。典型的な mAb であるテゼペルマブは細胞内異化作用によって除去され、臨床試験で検討された用量範囲では標的を介した消失機構を示す結果は得られていない。CRSwNP 患者と喘息患者との間でテゼペルマブの消失に違いは認められず、CRSwNP 患者の CL の中央値（0.167 L/d）は喘息患者の CL の中央値（0.197 L/d）よりも 15%低いだけであり、PK における変動の範囲内であった。

#### 2.7.2.3.1.4　人口統計的共変量解析

喘息患者における人口統計的共変量解析は喘息に関する初回申請時に提出している（喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.2.3.4 項を参照）。

体重がテゼペルマブの PK に関連する唯一の共変量として既に特定されている。CRSwNP 患者における人口統計的共変量解析結果の要約については第 5 部 3.3.5 項の母集団 PK 解析報告書 8.7.1 項を参照のこと。全体として、WAYPOINT 試験の人口統計的共変量解析の結果は喘息患者における結果と一貫していた。

#### 2.7.2.3.1.5　母集団 PK 解析の結論

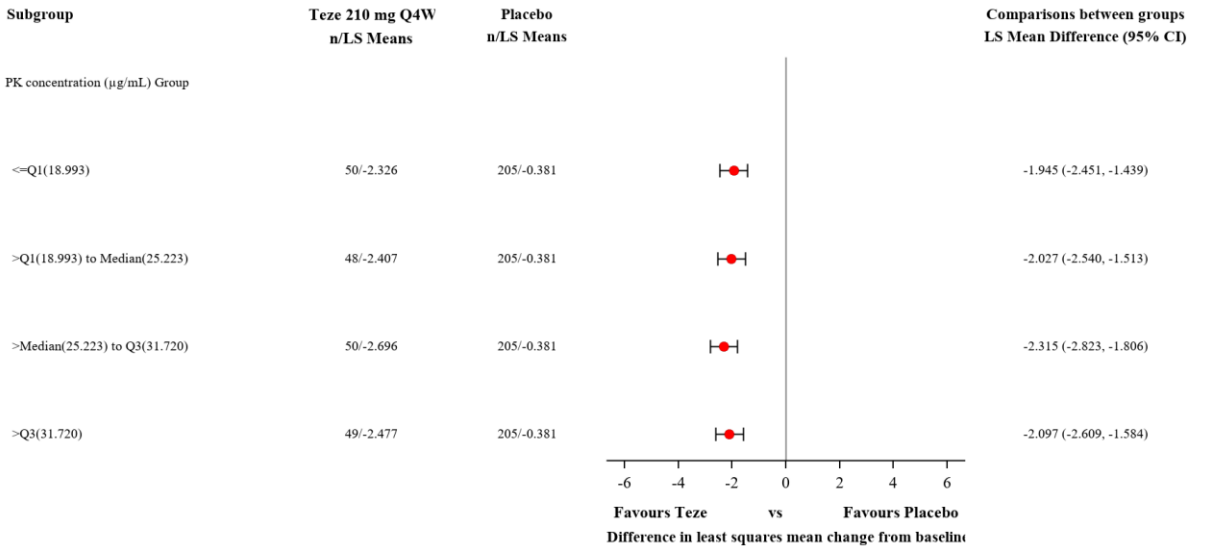
WAYPOINT 試験で認められたテゼペルマブの PK は、確立されたテゼペルマブの PK と一貫しており、母集団 PK 解析によってさらに裏付けられた。母集団 PK 解析に WAYPOINT 試験の PK データを含めても、これまでに特定された共変量の推定値に意味のある変化はなく、新たな共変量は検出されなかった。テゼペルマブの PK に、65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者との間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

### 2.7.2.3.2　テゼペルマブの曝露－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（図 8、CSR Errata (Appendix A) Table 14.2.2.11 及び Figure 14.2.2.5 を参照）、NCS の 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（図 9、CSR Errata (Appendix A) Table 14.2.3.11 及び Figure 14.2.3.5 を参照）。

図 8　Week 52 における血清中テゼペルマブトラフ濃度の四分位部分集団別の総 NPS のベースラインからの変化量（ANCOVAーフォレストプロット）：主な estimand（最大の解析対象集団）



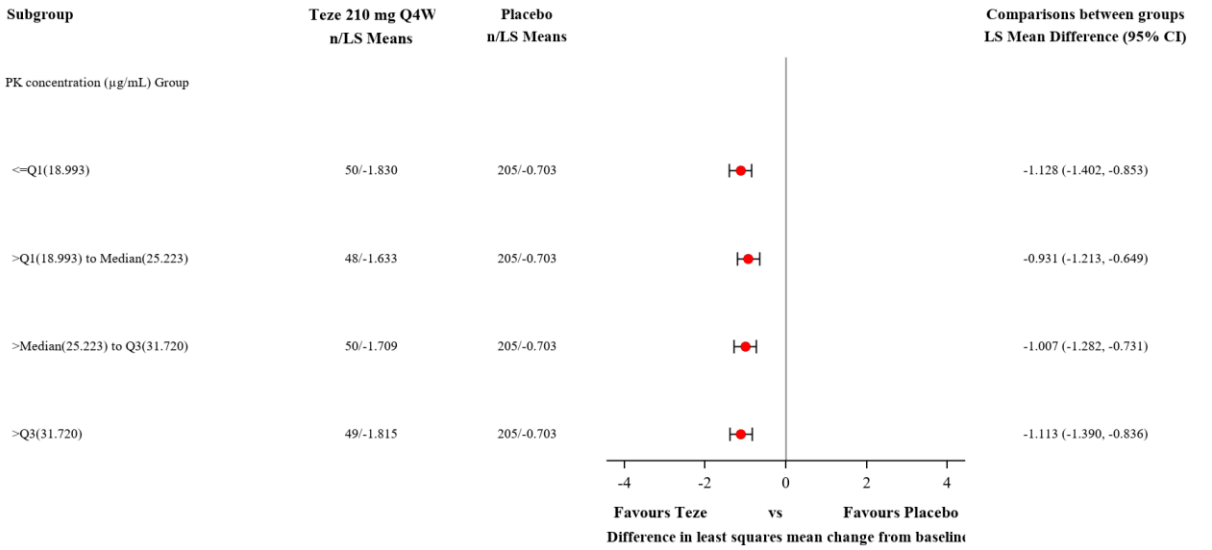

The values on the plot are the Least Squares (LS) mean treatment difference from an ANCOVA model.

The trough concentration quartiles are derived using the median trough steady state Tezepelumab concentration data, which is calculated as the median of the observed drug concentration data at weeks 24, 36 and 52 for each individual participant. Q1 = 18.993 µg/mL, median = 25.223 µg/mL, Q3 = 31.720 µg/mL.

ANCOVA Analysis of covariance; CI Confidence interval; n Number of participants with data at that visit; NPS Nasal polyposis score; PK Pharmacokinetics; Q1 Lower quartile; Q3 Upper quartile; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.

Source: Figure 14.2.2.5, D5242C00001 CSR Errata (Appendix A), Module 5.3.5.1.

図 9　Week 52 における血清中テゼペルマブトラフ濃度の四分位部分集団別の NCS の 2 週間毎の平均のベースラインからの変化量（ANCOVAーフォレストプロット）：主な estimand（最大の解析対象集団）




The values on the plot are the Least Squares (LS) mean treatment differences from an ANCOVA model.
The trough concentration quartiles are derived using the median trough steady state Tezepelumab concentration data, which is calculated as the median of the observed drug concentration data at weeks 24, 36 and 52 for each individual participant. Q1 = 18.993 µg/mL, median = 25.223 µg/mL, Q3 = 31.720 µg/mL.
ANCOVA Analysis of covariance; CI Confidence interval; n Number of participants with data at that visit; NCS Nasal congestion score; PK Pharmacokinetics; Q1 Lower quartile; Q3 Upper quartile; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.
Source: Figure 14.2.3.5, D5242C00001 CSR Errata (Appendix A), Module 5.3.5.1.

テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与の総 NPS 及び NCS の変化量に対する有効性は、体重の四分位別でも評価された。体重の四分位部分集団間で、Week 52 における総 NPS 及び NCS の 2 週間毎の平均のベースラインからの変化量に対する明らかな効果の差は認められなかった（総 NPS については CSR Errata (Appendix A) Table 14.2.2.9 及び Figure 14.2.2.3 を参照、NCS の 2 週間毎の平均については CSR Errata (Appendix A) Table 14.2.3.9 及び Figure 14.2.3.3 を参照）。

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。曝露ー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。

## 2.7.2.4　特別な試験

### 2.7.2.4.1　テゼペルマブの免疫原性

テゼペルマブのような mAb を含む治療用タンパク質については、多くの場合、それらを投与することにより、望ましくない免疫反応を誘発する可能性がある。本項では、潜在的なテゼペルマブの免疫原性に関するリスク因子、潜在的なテゼペルマブの免疫原性の評価方法、及び臨床開

発プログラムを通して認められたテゼペルマブの ADA プロファイルを検討し、ADA が PK、PD、有効性及び安全性に及ぼす潜在的な影響を評価する。

#### 2.7.2.4.1.1　免疫原性のリスク評価

患者及び製剤に関連する因子に基づく免疫原性のリスク評価は喘息に関する初回申請時に提出している（喘息に関する初回申請資料の第 5 部 3.5.3 項 ISI の 3 項を参照）。

WAYPOINT 試験以外のすべての臨床試験（表 1）で使用したテゼペルマブのロット番号及び製剤情報は喘息に関する初回申請時に提出している（喘息に関する初回申請資料の第 5 部 3.5.3 項 ISI の 3 項を参照）。WAYPOINT 試験で使用したテゼペルマブのロット番号及び製剤情報を表 5 に示す。

**表 5　　WAYPOINT 試験で使用したテゼペルマブのロット番号及び製剤情報**

| Study number | Study name / abbreviation | Tezepelumab lot numbers | Formulation used |
|---|---|---|---|
| D5242C00001 | WAYPOINT | [redacted] | Clinical Process 2 |

#### 2.7.2.4.1.2　免疫原性の評価方法

##### 2.7.2.4.1.2.1　臨床試験における抗薬物抗体及び中和抗体分析の全体計画

治験実施計画書で規定されたスケジュール（CSR 16.1.1.1.3 項を参照）に従って ADA 評価用血清試料を採取した。テゼペルマブに対する ADA の評価は、バリデーション済みのスクリーニングアッセイ（すべての試料が対象）及び確認アッセイ（スクリーニングアッセイで ADA 陽性の可能性があるとされた試料が対象）、並びに ADA 抗体価及び／又は nAb の評価（ADA 陽性が確認された試料が対象）から成る段階的アプローチによって実施した。

##### 2.7.2.4.1.2.2　テゼペルマブに対する抗薬物抗体の分析法

WAYPOINT 試験では、中国人集団から採取された血清試料を除き、PATH-BRIDGE 試験及び NAVIGATOR 試験で使用したバリデーション済みの ADA 分析法を用いて、[redacted] 社がテゼペルマブに対する ADA の分析を実施した。中国人集団から採取された血清試料については、[redacted] 社（[redacted] 社、中国、上海）が開発しバリデーションした ADA 分析法を用いて、[redacted] 社が分析を実施した。

[redacted] 社における ADA 分析法は測定法 ICDIM 271 として識別され、バリデーションは報告書 RHGJ2（フルバリデーション）及び報告書 RLNO2 Addendum 1（パーシャルバリデーション）の下で実施された。報告書 RHGJ2 及び報告書 RLNO2 Addendum 1 の詳細は喘息に関する初回申請時に提出している（喘息に関する初回申請資料の第 5 部 3.5.3 項 ISI を参照）。

続いて、[redacted] 社が、報告書 RNLO5 の下で承認されたバリデーション補遺に従い、重要な試薬であるウサギ抗 AMG 157 ポリクローナル抗体の新ロット [redacted] をバリデーション済みの測定法 ICDIM 271（報告書 RHGJ2 及び報告書 RLNO2）とブリッジするための追加評価を実施した。その結果、ウサギ抗 AMG 157 ポリクローナル抗体の新ロット [redacted] は試料分析に使用できることが確認された。

その後、報告書 RLNO5 の下、現行の測定法 ICDIM 271 を用いて、CRSwNP 患者に対する選択性の評価が追加で実施された。10 例の患者サンプルにウサギ抗 AMG 157 ポリクローナル抗体を低 ADA 濃度（30 ng/mL）及び高 ADA 濃度（10000 ng/mL）でスパイクしたものとスパイクしないものが分析された。すべての結果は、メソッドバリデーション計画及び適用される標準操作手順で指定された受け入れ基準を満たし、CRSwNP 患者に対する選択性は受け入れ可能な基準内であることが確認された。

[redacted] 社は、WAYPOINT 試験の試料分析において、スクリーニングアッセイ、確認アッセイ、抗体価評価におけるカットポイントをそれぞれ 1.73、29.6%、1.99 と設定し、これらのカットポイントが中国人集団を除く血清試料分析で用いられた。

[redacted] 社は、中国人集団の血清試料中のテゼペルマブに対する ADA を検出、確認、評価するための ECL を用いた免疫測定法を別途、開発しバリデーションした。この免疫測定法は 8397-597 試験下で開発され、バリデーションは ICSH 19-032-D2 法で実施された。ICSH 19-032-D2 法はバリデートされ、ICSH 19-032-D2 法は血清中のテゼペルマブに対する ADA の検出、確認、評価に適していると判定された。

テゼペルマブに対する ADA 分析法及びそのライフサイクル情報の詳細な資料は喘息に関する初回申請時に提出している（喘息に関する初回申請資料の第 5 部 3.5.3 項 ISI の 4 項を参照）。バリデーション試験で得られた ADA 分析法の性能特性の要約を表 6 に示す。臨床試験毎の ADA 分析法のバリデーション報告書及び生体試料分析報告書の一覧については臨床概要 2.7.1.4 項を参照のこと。

表 6　　テゼペルマブに対する ADA 分析法のライフサイクル情報及びバリデーション試験で得られた性能特性の要約

| Assay parameter tested | Amgen | [redacted] transfer and full validation | [redacted] partial validation [a] | [redacted] China validation |
|---|---|---|---|---|
| Method | MET 002349 | ICDIM 271 | ICDIM 271 | ICSH 19-032 |
| Validation Study Report number | MVR-000329 | RHGJ2 (Report reissue) | RLNO2 (Addendum_1)<br>RLNO4 (Addendum_2) [b]<br>RLNO5 (Addendum_3) [c]<br>RLNO5 (Addendum_4) [d] | 8397-598 |
| Links to Validation Study Report in Module 5.3.1.4 | See Analytical method validation report MVR-000329 for ADA method MET 002349 (Amgen) in Module 5.3.1.4, initial application. | See Analytical method validation report RHGJ2 for ADA method ICDIM 271 ([redacted]) in Module 5.3.1.4, initial application. | See Analytical method validation report RLNO2 and addenda for ADA method ICDIM 271 ([redacted]) in Module 5.3.1.4, initial application. | See Analytical method validation report 8397-598 for ADA method ICSH 19-032 ([redacted]) in Module 5.3.1.4 |
| Screening assay cut point signal-to-background ratio [e] | 1.21 (healthy) [f] | 1.22 (healthy) [g]<br>1.16 (asthma) [g] | 1.18 (healthy)<br>1.28 (healthy in-study) [h]<br>1.32 (asthma) | 1.10 [i] |
| Screening assay false-positive rate (%) | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Screening assay sensitivity (ng/mL) [j] | 20 [k] | 26.2 [k, l] | 30.4 (healthy) [k]<br>41.1 (asthma) [k] | 3.24 |
| Screening Assay drug tolerance | ≥ 40 ng/mL anti-tezepelumab antibody can be detected in the presence of ≤ 50 µg/mL tezepelumab<br>≥ 500 ng/mL anti-tezepelumab antibody can be detected in the presence of ≤ 300 µg/mL tezepelumab | ≥ 100 ng/mL anti-tezepelumab antibody detected and confirmed positive in the presence of ≤ 100 µg/mL drug;<br>≥ 40.0 ng/mL anti-tezepelumab antibody detected and confirmed positive in the presence of ≤ 25.0 µg/mL drug | ≥ 48.6 ng/mL anti-tezepelumab antibody detected in the presence of ≤ 100 µg/mL drug;<br>≥ 37.5 ng/mL anti-tezepelumab antibody detected in the presence of ≤ 50.0 µg/mL drug | ≥ 10.0 ng/mL anti-tezepelumab antibody detected in the presence of ≤ 100 µg/mL of drug |
| Inter-assay precision (CV%) | 10.4-12.3 | 9.94-23.4 (screening assay)<br>0.227-26.0 (confirmatory assay) | 6.6-25.4 (screening assay)<br>0.2-21.9 (confirmatory assay) | 9.8-14.3 (screening assay)<br>0.0-11.7 (confirmatory assay) |

表 6　　テゼペルマブに対する ADA 分析法のライフサイクル情報及びバリデーション試験で得られた性能特性の要約

| Assay parameter tested | Amgen | [redacted] transfer and full validation | [redacted] partial validation [a] | [redacted] China validation |
|---|---|---|---|---|
| Intra-assay precision (CV%) | 6.6-10.7 | 1.53-5.09 (screening assay)<br>0.074-9.22 (confirmatory assay) | NA [m] | 0.7-10.1 (screening assay)<br>0.3-14.5 (confirmatory assay) |
| Confirmatory assay cut point (%inhibition) [n] | 50 (set up empirically) | 23.1 (healthy) [g]<br>24.1 (asthma) [g] | 29.6 (healthy)<br>24.0 (healthy in-study) [h]<br>30.0 (asthma) | 14.5 [i] |
| Confirmatory assay false-positive rate (%) | NA | 1 | 1 | 1 |
| Confirmatory assay sensitivity (ng/mL) | NA | ≤ 5.55 [k] | 49.1 (healthy)<br>49.9 (asthma) | 4.65 |
| Confirmatory assay drug tolerance | NA | NA | ≥ 192 ng/mL antibody in the presence of ≤ 100 µg/mL drug; ≥ 56.6 ng/mL antibody in the presence of ≤ 50.0 µg/mL drug; ≥ 5.9 ng/mL antibody in the presence of ≤ 20.0 µg/mL drug | NA |
| Overall assay sensitivity (ng/mL) | NA | 26.2 [k, l] | 49.5 (healthy)<br>49.5 (asthma) | 4.65 |
| Precision of titre determination | NA [o] | Low positive control and high positive control were within 2 dilution steps of the estimated concentration at the cut point and of each other | Not evaluated | ±1 dilution |
| Screening cut point statistical report number [e] | MVR-000329 | 20[redacted]-[redacted]-[redacted] RG RHGJ2 NHS SCP Report v1.0<br>20[redacted]-[redacted]-[redacted] RG RHGJ2 Asthma SCP Report v1.0 | [redacted]-Teze-JZ-001<br>[redacted]-Teze-JZ-002<br>[redacted]-Teze-JZ-001A [h] | [redacted]-Tezepelumab-JZ-001 |

表 6　　テゼペルマブに対する ADA 分析法のライフサイクル情報及びバリデーション試験で得られた性能特性の要約

| Assay parameter tested | Amgen | [redacted] transfer and full validation | [redacted] partial validation [a] | [redacted] China validation |
|---|---|---|---|---|
| Confirmatory cut point statistical report number [e] | NA | 20[redacted]-[redacted]-[redacted] RG RHGJ2 NHS CCP Report v1.0<br>20[redacted]-[redacted]-[redacted] RG RHGJ2 Asthma CCP Report v1.0 | [redacted]-Teze-JZ-001<br>[redacted]-Teze-JZ-002<br>[redacted]-Teze-JZ-001A [h] | [redacted]-Tezepelumab-JZ-001 |
| Clinical studies | Study 0620, Study 0390, Study 1183 [f], Study 0002 [f], Japan Study 0003, and PATHWAY [f] | NA | WAYPOINT, PATH-BRIDGE, NAVIGATOR | WAYPOINT (for participants in China) |

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

[b] Additional assessments were carried out to test the selectivity in a paediatric population. The results demonstrated that the adult healthy normal screening and confirmatory cut points previously determined under Project Code “RLNO2” were suitable for evaluating paediatric samples.

[c] Additional evaluations were carried out to bridge rabbit anti-AMG157 polyclonal antibody Lot [redacted]. The results demonstrated that rabbit anti-AMG157 polyclonal antibody Lot [redacted] is acceptable for use in sample analysis.

[d] Additional assessments were carried out to test the selectivity in participants with CRSwNP. Results demonstrated that selectivity was acceptable for participants with CRSwNP.

[e] Cut point was established in each validation study by statistical analysis of individual tezepelumab-naïve samples from normal healthy donors or participants with asthma as indicated. The statistical reports referred to in this table are provided in the appendices of the respective validation study reports in Module 5.3.1.4 (with the exception of statistical report [redacted]-Tezepelumab-JZ-001A; see footnote [h]).

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

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

[h] Analysis of baseline samples in the Phase I PATH-BRIDGE study indicated that the screening cut point of 1.18 and confirmatory cut point of 29.6% (healthy participants) calculated during validation was inappropriate for heathy participants in this study. Therefore, in-study cut points were determined for use in PATH-BRIDGE (see statistical report [redacted]-Tezepelumab-JZ-001A in Appendix C of analytical report RNDZ in Module 5.3.1.4, initial application).

[i] Cut points in healthy participants and participants with asthma were similar and therefore asthma cut points can be applied to healthy participants in clinical trials.

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

[k] Amgen assay calculated sensitivity of 20 ng/mL as the mean of interpolated cut point concentrations from a series of positive dilution curves. [redacted] validation calculated sensitivity as the mean and SD of interpolated cut point concentrations from positive control dilution curves, ie, mean + t0.95 df where t0.95 df is a value covering 95% probability of t distribution with degree of freedom being one less than number of dilution curves (Shankar et al 2008).

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

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

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

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

ADA Antidrug antibody; AMG 157 Tezepelumab; CCP Confirmatory cut-point; CRSwNP Chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CV% Coefficient of variation; df Degrees of freedom; NA Not available; NHS Normal human serum; SCP Screening cut-point; SD Standard deviation.

Sources: see Validation Study Reports MVR-000329, ICDIM 271 (RHGJ2), ICDIM 271 Report Reissue (RHGJ2), and ICDIM 271 (RLNO2) Addendum 1. Validation reports MVR 000329, RHGJ2 Method Validation Report Reissue, and RLNO2 Validation Report Addendum_1 to Addendum_4 in Module 5.3.1.4, initial application; see Validation Report 8397-598, Module 5.3.1.4.

### 2.7.2.4.1.2.3　デゼルブマブに対する中和抗体の分析法

WAYPOINT 試験では、中国人集団から採取された血清試料を除き、PATH-BRIDGE 試験及び NAVIGATOR 試験で使用したバリデーション済みの nAb 分析法を用いて、[redacted] 社がテゼペルマブに対する nAb の分析を実施した。中国人集団から採取された血清試料については、[redacted] 社（[redacted] 社、中国、上海）が開発しバリデーションした nAb 分析法を用いて、[redacted] 社が分析を実施した。

[redacted] 社がバリデーションした測定法 ICDIM 272 は、ヒト血清中のテゼペルマブに対する nAb を検出するための MSD-ECL 分析法であり、報告書 RNZW2 の下でバリデーションされた。本分析法の性能特性の要約を表 7 に示す。CRSwNP 患者の血清に対する nAb 測定法 ICDIM 272 の追加的な選択性評価を報告書 RHGK4 Amendment 01 の下で [redacted] 社が実施した。その結果、CRSwNP 患者の血清に対する選択性は受け入れ可能であった。

[redacted] 社（上海）は、中国人集団の血清中のテゼペルマブに対する nAb を検出するための MSD-ECL ベースの分析法を開発しバリデーションを実施した。本分析法は 8397-599 試験の分析手順 ICSH 19-033 に基づいて開発され、8397-600 試験下でバリデートされた。本分析法の性能特性の要約を表 7 に示す。本分析法は十分な drug tolerance を有し、過剰な薬物の存在下（ただし、薬物濃度 100 µg/mL 以下）で 60.0 ng/mL 以上のテゼペルマブに対する nAb を検出可能である（テゼペルマブの推奨用量である 210 mg Q4W SC 投与におけるテゼペルマブの予想平均トラフ濃度は 22.5 µg/mL）。さらに、健康被験者及び喘息患者のいずれの血清でもマトリックス干渉は認められなかった。

テゼペルマブに対する nAb 分析法及びそのライフサイクル情報についての詳細な資料は喘息に関する初回申請時に提出している（喘息に関する初回申請資料の第 5 部 3.5.3 項 ISI の 4 項を参照）。バリデーション試験で得られた nAb 分析法の性能特性の要約を表 7 に示す。臨床試験毎の nAb 分析法のバリデーション報告書及び生体試料分析報告書の一覧については臨床概要 2.7.1.4 項を参照のこと。

表 7　　テゼペルマブに対する nAb 分析法のライフサイクル情報及びバリデーション試験で得られた性能特性の要約

| Assay parameter tested | Amgen | [redacted] | [redacted] China Validation |
|---|---|---|---|
| Method | MET-002360 | ICDIM 272 | 8397-600 |
| Validation Study Report number | MVR-000330 | RNZW2<br>RHGK4 (Addendum 1) [a] | ICSH 19-033 |
| Links to Validation Study Report in Module 5.3.1.4 | See Analytical method validation report MVR-000330 for nAb method MET-002360 (Amgen), Module 5.3.1.4, initial application | See Analytical method validation report RNZW2 for nAb method ICDIM 272 ([redacted]), Module 5.3.1.4, initial application | See Analytical method validation report ICSH 19-033 for nAb method 8397-600 ([redacted]), Module 5.3.1.4 |
| Screening assay cut point [b] | 1.82 [c] (healthy) | 0.87 [d] (asthma) | 91.7% [e] |
| Screening assay false positive rate (%) | 2 | 1 | 1 |
| Screening assay sensitivity (ng/mL) | 2000 [f] | 43.2 [g] | 31.7 |
| Assay detectable range (ng/mL) | 2000-16000 | 43.2-95000 | 50.0-75000 |
| Screening Assay drug tolerance | ≥ 2 µg/mL of anti-tezepelumab nAb in the presence of ≤ 24.4 ng/mL of excess drug | ≥ 90.1 ng/mL of anti-tezepelumab nAb in the presence of ≤ 50 µg/mL of excess drug | ≥ 60.0 ng/mL of anti-tezepelumab neutralising antibody in the presence of ≤ 100 µg/mL of excess drug |
| Inter-assay precision (CV%) | 0.0-27.8 [h] | 7.4-25.3 | 6.6-16.0 |
| Intra-assay precision (CV%) | 0.0-22.2 [h] | 4.3-7.0 | 1.7-9.5 |
| Confirmatory assay cut point (% inhibition) [i] | 35 [j] | NA | NA |
| Screening cut point statistical report number | MVR-000330 | [redacted]-Tezepelumab-JZ-004 | 8397600-Statistical Analysis-memo 2 |
| Clinical studies | Study 0620, Study 0390, Study 1183, Study 0002, Japan Study 0003, and PATHWAY | WAYPOINT, PATH-BRIDGE, NAVIGATOR | WAYPOINT (for participants in China) |

[a] Additional selectivity assessments of method ICDIM 272 were conducted in human serum from children and participants with nasal polyps. Results demonstrated that selectivity was acceptable for both populations.

[b] Cut points were established in each validation study by statistical analysis of individual tezepelumab-naïve samples from healthy participants or participants with asthma, as indicated. Cut points were expressed as normalised by negative control.

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

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

[e] Serum from healthy individuals and participants with asthma rendered similar cut points in method development and therefore asthma cut points can be applied to healthy participants in clinical trials.

[f] Sensitivity was determined as the concentration that was consistently detected in 50 individual samples spiked with positive control = 2,000 ng/mL.

[g] Sensitivity determined from PC titration curves using the following equation to allow 5% probability/failure rate: Mean interpolated concentration + t0.95,df × standard deviation, where t0.95,df is 2.015 and represents the upper 95% quantile of Student-t distribution with degree of freedom (df) = 5 (Shankar et al 2008).

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

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

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

CV% Coefficient of variation; NA Not available; nAb Neutralising antibody; PC Placebo-controlled.

Sources: Validation reports MVR-000330, ICDIM 272 (RNZW2 and RHGK4 Addendum_1), initial application; see ICSH 19-033, Module 5.3.1.4.

### 2.7.2.4.1.3　用語の定義

個々の ADA カテゴリーに該当する患者の割合を算出するために使用した分母の説明も含め、本概要で使用している ADA 関連用語及び nAb 関連用語の定義を以下に示す。

- **ADA 陰性：**すべての時点で ADA が陰性であった。
- **ADA 陽性：**ベースライン時及び／又はベースライン後の少なくとも 1 時点で ADA が陽性であった。
- **ADA 陽性割合：**いずれかの時点で ADA が陽性であった患者の割合。ADA 陽性割合を算出するための分母は、ベースライン時及び／又はベースライン後に ADA 評価結果を有する患者数とした。
- **治験薬投与下で発現した ADA 陽性：**ベースライン時に ADA が陰性、かつベースライン後の少なくとも 1 時点で ADA が陽性であった。治験薬投与下で発現した ADA 陽性患者の割合を算出するための分母は、ベースライン時の ADA 評価結果を有し、かつベースライン後の少なくとも 1 時点で ADA 評価結果を有する患者数とした。
- **治験薬投与下で増強した ADA 陽性：**ベースライン時に ADA が陽性で、治験薬投与後に ADA 抗体価がベースライン時の 4 倍以上に上昇した。治験薬投与下で増強した ADA 陽性患者の割合を算出するための分母は、ベースライン時の ADA 評価結果を有し、かつベースライン後の少なくとも 1 時点で ADA 評価結果を有する患者数とした。ただし、ADA 抗体価が測定されなかった臨床試験では、本 ADA カテゴリーを評価しなかった。
- **TE-ADA 陽性：**治験薬投与下で発現又は増強した ADA 陽性。
- **ADA 発現割合：**TE-ADA 陽性患者の割合。ADA 発現割合を算出するための分母は、ベースライン時及びベースライン後の少なくとも 1 時点で ADA 評価結果を有する患者数とした。ただし、ADA 抗体価が測定されなかった臨床試験では、ベースライン時の ADA 評価結果に関係なく、ベースライン後の少なくとも 1 時点で ADA 陽性であった患者の割合を ADA 発現割合とした。
- **非 TE-ADA 陽性：**少なくとも 1 時点で ADA が陽性で、TE-ADA 陽性の定義に該当しなかった ADA 陽性。
- **持続性 ADA 陽性：**ベースライン後の 2 時点以上で ADA が陽性（最初の陽性評価と最後の陽性評価の間隔は 16 週間以上）、又はベースライン後の最後の評価で ADA が陽性であった。持続性 ADA 陽性患者の割合を算出するための分母は、ベースライン後の少なくとも 1 時点で ADA 評価結果を有する患者数とした。
- **一過性 ADA 陽性：**ベースライン後の少なくとも 1 時点で ADA が陽性で、持続性 ADA 陽性の定義に該当しなかった ADA 陽性。一過性 ADA 陽性患者の割合を算出するための分母は、ベースライン後の少なくとも 1 時点で ADA 評価結果を有する患者数とした。
- **nAb 陽性：**ベースライン時及び／又はベースライン後の少なくとも 1 時点で nAb が陽性であった。

- **nAb 陽性割合：**いずれかの時点で nAb が陽性であった患者の割合。nAb 陽性割合を算出するための分母は、ベースライン時及び／又はベースライン後の ADA 評価結果を有する患者数とした。

### 2.7.2.4.1.4　個々の試験の免疫原性結果の要約

健康被験者及び喘息患者を対象としたテゼペルマブのすべての臨床試験でテゼペルマブの免疫原性は低かった。ADA と nAb のいずれについても、その発現割合及び陽性割合は低く、プラセボと同程度であった。

WAYPOINT 試験及び免疫原性評価を実施した他の臨床試験の免疫原性結果の概略を表 8 に示す。

表 8　　臨床試験毎の免疫原性結果及び試料採取時点の概略

| Study identifier [Descriptor] | Study population | Route of administration and dosage regimen | ADA sampling time points | ADA prevalence | ADA incidence [a] | nAb prevalence |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study 0620 (Part A) [b] [Phase I SAD study] | Adult healthy participants | 2.1, 7, 21, 70, 210, 420 mg SC; 210, 700 mg IV single dose | Weeks 0, 4, 8, 12, 16 | Tezepelumab: 0% (0/48) Placebo: 13% (2/15) | Tezepelumab: 0% (0/48) Placebo: 13% (2/15) | Tezepelumab: 0% (0/48) [c] Placebo: 0% (0/15) |
| Study 0390 [Phase I MAD study] | Adult healthy participants | 35, 105, 210 mg SC Q4W × 3; 210 mg SC Q2W × 6; 210 mg SC Q1W × 12; 700 mg IV Q4W × 3 | Weeks 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24 | Tezepelumab: 3% (1/37) Placebo: 0% (0/12) | Tezepelumab: 0% (0/37) Placebo: 0% (0/12) | Tezepelumab: 0% (0/37) Placebo: 0% (0/12) [c] |
| Study 1183 [Phase I allergen challenge study] | Adult participants with mild atopic asthma | 700 mg IV Q4W × 3 | Weeks 0, 4, 8, 12, 16, 24 | Tezepelumab: 0% (0/16) Placebo: 7% (1/15) | Tezepelumab: 0% (0/16) Placebo: 7% (1/15) | Tezepelumab: 0% (0/16) [c] Placebo: 0% (0/15) |
| Study 0002 [d] [Phase I single dose study in adolescents] | Adolescent participants with mild to moderate asthma | 140 mg single dose SC | Weeks 0, 4, 8, 12 | Tezepelumab: 5% (1/21) | Tezepelumab: 5% (1/21) | Tezepelumab: 0% (0/21) |
| Japan Study 0003 [Phase I SAD study in Japan] | Japanese adult male healthy participants | 35, 105, 280 mg single dose SC | Weeks 0, 4, 8, 12, 16 | Tezepelumab: 0% (0/18) Placebo: 0% (0/6) | Tezepelumab: 0% (0/18) Placebo: 0% (0/6) | Tezepelumab: 0% (0/18) [c] Placebo: 0% (0/6) [c] |
| PATH-BRIDGE [Phase I comparative bioavailability study] | Adult healthy participants | 210 mg single dose SC | Weeks 0, 2, 4, 10, 16 | Tezepelumab: 3.2% (10/314) | Tezepelumab: 1.3% (4/314) | Not evaluated |

表 8　　臨床試験毎の免疫原性結果及び試料採取時点の概略

| Study identifier [Descriptor] | Study population | Route of administration and dosage regimen | ADA sampling time points | ADA prevalence | ADA incidence [a] | nAb prevalence |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PATHWAY [Phase IIb confirmatory dose-ranging study] | Adult participants with severe, inadequately controlled asthma | 70 mg Q4W SC, 210 mg Q4W SC, or 280 mg Q2W SC for 52 weeks | Weeks 0, 4, 12, 20, 28, 40, 52, 64 | Tezepelumab [e]: 2.9% (12/412)<br>Placebo: 9.4% (13/138) | Tezepelumab [e]: 2.2% (9/402)<br>Placebo: 9.4% (13/138) | Tezepelumab [e]: 0% (0/412)<br>Placebo: 0% (0/138) |
| NAVIGATOR [Phase III confirmatory study] | Adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma | 210 mg Q4W SC for 52 weeks | Weeks 0, 4, 12, 24, 36, 52, 64 | Tezepelumab: 4.9% (26/527)<br>Placebo: 8.3% (44/530) | Tezepelumab: 1.9% (10/522)<br>Placebo: 3.8% (20/523) | Tezepelumab: 0.2% (1/527)<br>Placebo: 0.2% (1/530) |
| WAYPOINT (Phase III confirmatory study) | Adult participants with CRSwNP | 210 mg Q4W SC for 52 weeks | Weeks 0, 4, 12, 24, 36, 52, 64 | Tezepelumab:<br>Non-China: 5.2% (9/174)<br>China: 10.3% (3/29)<br>Placebo:<br>Non-China: 11.1% (19/171)<br>China: 11.8% (4/34) | Tezepelumab:<br>Non-China: 3% (5/164)<br>China: 7.1% (2/28)<br>Placebo:<br>Non-China: 7.4% (12/162)<br>China: 8.8% (3/34) | Tezepelumab:<br>Non-China: 1.1% (2/174)<br>China: 3.4% (1/29)<br>Placebo:<br>Non-China: 1.2% (2/171)<br>China: 0% (0/34) |

[a] For studies where ADA titre was measured (NAVIGATOR, SOURCE, CASCADE, PATH-BRIDGE, PATH-HOME, and WAYPOINT), ADA incidence refers to the % of participants with TE-ADA; for other studies where treatment emergent status or treatment-boosted status could not be confirmed (due to lack of titre data), ADA incidence refers to the % of participants with any post-baseline ADA-positive result (ie, a conservative approach was taken).

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

[c] A neutralising antibody assay was not performed because all samples tested negative for ADA.

[d] Study 0002 did not include any participants on placebo.

[e] Data are shown here combined for all doses of tezepelumab tested in PATHWAY; for data by dose, see Table 7, ISI, Module 5.3.5.3, initial application.

See Section 2.7.2.4.1.3 for full definitions and calculation of each ADA category.

ADA Antidrug antibody; CRSwNP Chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ISI Integrated Summary of Immunogenicity; IV Intravenous(ly); MAD Multiple ascending dose; nAb Neutralising antibody; Q1W Once weekly; Q2W Every 2 weeks; Q4W Every 4 weeks; SAD Single ascending dose; SC Subcutaneous; TE-ADA Treatment-emergent antidrug antibody.

Sources: WAYPOINT immunogenicity data, see Table 14.2.22.1, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1; immunogenicity data in participants with asthma and healthy volunteers, see Table 5, ISI, Module 5.3.5.3, initial application.

### 2.7.2.4.1.4.1　CRSwNP 患者を対象にした WAYPOINT 試験の免疫原性結果

On-study 期にみられた ADA 反応の要約（中国人集団を除く）を表 9 に示す。

テゼペルマブ群の ADA 陽性割合及び ADA 発現割合は低く、それぞれ 5.2%及び 3.0%であった。プラセボ群の ADA 陽性割合及び ADA 発現割合は、それぞれ 11.1%及び 7.4%であった。

On-study 期を通して、ADA 陽性の割合は低いままであった（CSR Table 14.2.22.2 を参照）。ADA 抗体価に経時的な上昇は認められず、ADA の増強は起きなかったことが示唆された。ADA 抗体価の中央値は、テゼペルマブ群（中央値：67.20、範囲：67.2～268.8）及びプラセボ群（中央値：67.20、範囲：67.2～2150.4）ともに On-study 期を通して低く、LLOQ の 67.2 に近かった。以上の結果から、テゼペルマブ投与による ADA 反応はプラセボ投与によるものと差がないことが示唆され、ADA 反応はテゼペルマブ投与に特異的ではないことが示された（CSR Table 14.2.22.1 及び Table 14.2.22.2 を参照）。

中国人集団から採取された血清試料に対する ADA 分析法が異なるため（2.7.2.4.1.2.2 項を参照）、中国人集団の On-study 期の ADA 反応の概要を別途に提示する（CSR Table 14.2.22.1 を参照）。中国人集団が少ないことと ADA 分析法の違いを考慮しても、テゼペルマブの免疫原性は中国人集団と中国人集団を除く集団で同様であった。

表 9　　On-study 期にみられた ADA 反応の要約（安全性解析対象集団）－中国人集団を除く

| ADA category | Statistics | Teze 210 mg N = 174 | Placebo N = 171 |
|---|---|---|---|
| ADA positive at baseline and/or post-baseline (ADA prevalence) | n/Na (%) | 9/174 (5.2) | 19/171 (11.1) |
| ADA positive at baseline only | n/Nb (%) | 2/164 (1.2) | 1/162 (0.6) |
| Treatment-induced ADA positive [a] | n/Nd (%) | 5/164 (3.0) | 12/162 (7.4) |
| Treatment-boosted ADA positive [a] | n/Nd (%) | 0/164 | 0/162 |
| Treatment-emergent ADA (ADA incidence) [a] | n/Nd (%) | 5/164 (3.0) | 12/162 (7.4) |
| Both baseline and at least one post-baseline ADA positive | n/Nd (%) | 2/164 (1.2) | 4/162 (2.5) |
| ADA persistently positive [b] | n/Nc (%) | 3/174 (1.7) | 14/171 (8.2) |
| ADA transiently positive [b] | n/Nc (%) | 4/174 (2.3) | 4/171 (2.3) |
| TE-ADA positive with maximum titre > median of maximum titres [c] | n/Nd (%) | 1/164 (0.6) | 2/162 (1.2) |
| ADA positive at baseline (regardless of post-baseline) | n/Nb (%) | 4/164 (2.4) | 5/162 (3.1) |
| Any post-baseline ADA positive | n/Nc (%) | 7/174 (4.0) | 18/171 (10.5) |
| nAb positive at baseline and/or post-baseline (nAb prevalence) | n/Na (%) | 2/174 (1.1) | 2/171 (1.2) |
| Treatment-induced nAb positive (nAb incidence) [d] | n/Nd (%) | 1/164 (0.6) | 2/162 (1.2) |

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

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 ≥ 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 participant 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 participant has more than one non-missing titre during the study, the maximum titre for each participant is summarised.

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

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

Source: Derived from Table 14.2.22.1, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

## 2.7.2.4.1.5 免疫原性が薬物動態、薬力学、有効性及び安全性に及ぼす影響

### 2.7.2.4.1.5.1 免疫原性が薬物動態に及ぼす影響

WAYPOINT 試験では TE-ADA 陽性の患者数が非常に少なく、ADA が PK に及ぼす潜在的な影響を正式に評価できなかった。テゼペルマブ群の TE-ADA 陽性患者の各時点における血清中テゼペルマブ濃度は、概ね ADA 陰性患者の血清中テゼペルマブ濃度の範囲内であった（CSR Table 14.2.22.3 を参照）。

CRSwNP 患者、健康被験者及び喘息患者を対象とした第I～III相試験を併合した PK データに基づく母集団 PK 解析を用いて、ADA がテゼペルマブの PK に及ぼす影響を評価した。ADA（陽性／陰性、抗体価）はテゼペルマブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.1.1 項、図 4 及び第 5 部 3.3.5 項の母集団 PK 解析報告書 8.3 項を参照）。

全体として、テゼペルマブの PK に ADA の明らかな影響は認められなかった。

### 2.7.2.4.1.5.2 免疫原性が薬力学に及ぼす影響

WAYPOINT 試験では TE-ADA 陽性の患者数が非常に少なく、ADA が PD に及ぼす潜在的な影響を正式に評価できなかった。テゼペルマブ群の TE-ADA 陽性患者の血中好酸球数、血清総 IgE 値、FeNO のベースラインからの変化量は、概ね ADA 陰性患者のベースラインからの各変化量の範囲内であった（CSR Table 14.2.22.3 を参照）。

WAYPOINT 試験でテゼペルマブの PD に ADA の明らかな影響は認められなかった。

### 2.7.2.4.1.5.3 免疫原性が有効性に及ぼす影響

WAYPOINT 試験では TE-ADA 陽性の患者数が非常に少なく、ADA が有効性に及ぼす潜在的な影響を正式に評価できなかった。テゼペルマブ群の TE-ADA 陽性患者の総 NPS 及び NCS のベースラインからの変化量は、概ね ADA 陰性患者のベースラインからの各変化量の範囲内であった（CSR Table 14.2.22.3 項を参照）。

WAYPOINT 試験でテゼペルマブの有効性に ADA の明らかな影響は認められなかった。

#### 2.7.2.4.1.5.4　免疫原性が安全性に及ぼす影響

WAYPOINT 試験では TE-ADA 陽性の患者数が非常に少なく、ADA が安全性に及ぼす潜在的な影響を正式に評価できなかった。テゼペルマブ群の TE-ADA 陽性患者で注射部位反応及び過敏症反応は報告されなかった。テゼペルマブ群のいずれの患者においても免疫複合体疾患（III 型過敏症）は認められなかった。TE-ADA 陽性患者で治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は報告されなかった（CSR Table 14.2.22.4 を参照）。

WAYPOINT 試験でテゼペルマブの安全性に ADA の明らかな影響は認められなかった。

### 2.7.2.4.1.6　免疫原性の結論

WAYPOINT 試験のテゼペルマブ群では ADA（nAb を含む）発現割合は低かった。この結果は、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る。

テゼペルマブに対する ADA の陽性割合、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。

母集団 PK 解析の結果、ADA はテゼペルマブの PK に影響を及ぼさなかった。

WAYPOINT 試験で、テゼペルマブの PK、PD、有効性及び安全性に ADA の明らかな影響は認められなかった。

### 2.7.2.4.1.7　市販後の免疫原性監視計画

テゼペルマブの免疫原性はテゼペルマブの PK、PD 及び安全性に明らかな影響を及ぼさず、テゼペルマブの免疫原性のリスクは低いと考えられる。したがって、市販後に免疫原性をモニタリングする計画はない。

### 2.7.2.4.1.8　免疫原性分析法のライフサイクルマネジメント

すべての臨床試験で免疫原性評価が適切に実施されるよう、免疫原性分析法のライフサイクルマネジメントを行い、分析法及び主要試薬の性能を監視する。新たな適応症及び分析法に影響を及ぼす可能性のある併用薬に対しては、必要に応じて分析法を評価する。

## 2.7.2.5　付録

なし。

**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：■

# 2.7.3　臨床的有効性
# 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
本概要で参照する試験 ..... 5
2.7.3.1 背景及び概観 ..... 5
2.7.3.1.1 CRSwNP を対象としたテゼペルマブの有効性評価試験の目的及び範囲 ..... 5
2.7.3.1.1.1 試験デザイン ..... 7
2.7.3.1.1.2 試験対象集団 ..... 7
2.7.3.1.1.3 用量の設定根拠 ..... 8
2.7.3.1.1.4 有効性の評価項目 ..... 8
2.7.3.1.1.5 統計手法 ..... 9
2.7.3.1.1.5.1 多重検定手順 ..... 9
2.7.3.1.1.5.2 共主要評価項目 ..... 10
2.7.3.1.1.5.3 重要な副次評価項目 ..... 11
2.7.3.1.1.5.4 解析対象集団 ..... 12
2.7.3.1.1.5.5 目標例数の決定 ..... 13
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ..... 13
2.7.3.2.1 試験対象集団 ..... 13
2.7.3.2.1.1 患者の内訳及び試験実施状況 ..... 13
2.7.3.2.1.2 人口統計学的特性及び疾患特性 ..... 13
2.7.3.2.2 有効性の結果 ..... 13
2.7.3.2.2.1 共主要評価項目 ..... 15
2.7.3.2.2.1.1 総 NPS の変化量 ..... 15
2.7.3.2.2.1.2 NCS の変化量 ..... 19
2.7.3.2.2.2 重要な副次評価項目 ..... 22
2.7.3.2.2.2.1 嗅覚消失スコアの変化量 ..... 22
2.7.3.2.2.2.2 SNOT-22 スコアの変化量 ..... 22
2.7.3.2.2.2.3 LMK の変化量 ..... 23
2.7.3.2.2.2.4 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 ..... 23
2.7.3.2.2.2.5 NPSD TSS の変化量 ..... 24
2.7.3.2.2.2.6 喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者の BD 投与前の $FEV_1$ ..... 25
2.7.3.2.2.3 その他の副次評価項目 ..... 26
2.7.3.2.2.3.1 SCS の使用 ..... 26
2.7.3.2.2.3.2 喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者における喘息コントロール ..... 26
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 26
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 26
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 ..... 26

# 表目次

表 1　第 III 相試験（試験番号、試験の略称、試験の標題、及び第 5 部内の CSR の記載場所）..... 5
表 2　WAYPOINT 試験の概要..... 6
表 3　重要な副次評価項目の解析方法..... 12
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）..... 14

# 図目次

図 1　WAYPOINT 試験のデザインのフローチャート..... 7
図 2　共主要評価項目及び重要な副次評価項目の多重検定手順（テゼペルマブ 210 mg Q4W とプラセボの比較）..... 10
図 3　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）..... 16
図 4　Week 52 における総 NPS のベースラインからの変化量の部分集団（人口統計学的特性）別フォレストプロット-主な estimand、共分散分析（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団）..... 17
図 5　Week 52 における総 NPS のベースラインからの変化量の部分集団（ベースラインの疾患特性）別フォレストプロット-主な estimand、共分散分析（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団）..... 18
図 6　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）..... 19
図 7　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の部分集団（人口統計学的特性）別フォレストプロット-主な estimand、共分散分析（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団）..... 20
図 8　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の部分集団（ベースラインの疾患特性）別フォレストプロット-主な estimand、共分散分析（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団）..... 21
図 9　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 10　総 SNOT-22 スコア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 11　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 12　NPSD TSS（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）..... 25

# 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 |
|---|---|
| ACQ-6 | Asthma Control Questionnaire 6：喘息コントロール質問票 |
| AERD | aspirin exacerbated respiratory disease：アスピリン増悪呼吸器疾患 |
| ANCOVA | analysis of covariance：共分散分析 |
| 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 |
| FDA | Food and Drug Administration：米国食品医薬品局 |
| $FEV_1$ | forced expiratory volume in 1 second：1 秒量 |
| HR | hazard ratio：ハザード比 |
| INCS | intranasal corticosteroids：鼻噴霧用ステロイド薬 |
| LMK | Lund-Mackay score：LMK スコア |
| LS | least square：最小二乗 |
| 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 | nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease：<br>非ステロイド性抗炎症薬増悪呼吸器疾患 |
| Q4W | every 4 weeks：4 週毎 |
| ROW | rest of world：その他の国／地域 |
| 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 |
| TSS | total symptom score：総症状スコア |

# 本概要で参照する試験

**表 1　　第 III 相試験（試験番号、試験の略称、試験の標題、及び第 5 部内の CSR の記載場所）**

| Study number | Study title (name) | Location in Module 5 |
|---|---|---|
| D5242C00001 | 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 |

## 2.7.3.1　　背景及び概観

テゼペルマブは、210 mg Q4W SC 投与による CRSwNP の治療薬として開発中である。本概要の目的は、ピボタル試験である第 III 相 D5242C00001 試験（WAYPOINT 試験）1 試験に基づき、CRSwNP を効能・効果とするテゼペルマブの有効性の概要を提示することである。

### 2.7.3.1.1　　CRSwNP を対象としたテゼペルマブの有効性評価試験の目的及び範囲

CRSwNP 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の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する第 III 相、多施設国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、ピボタル試験である WAYPOINT 試験 1 試験で構成されている（表 2）。

表 2　　WAYPOINT 試験の概要

| 試験番号（略称）<br>治験依頼者<br>EudraCT 番号<br>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<br>(WAYPOINT)<br>AstraZeneca<br>EudraCT No:<br>2020-003062-39<br>NCT No:<br>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<br>• 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<br>• 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）<br><br>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：<br>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<br>2) NCS が 2 以上<br>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］）<br>4) 総 SNOT-22 スコアが 30 以上<br>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。

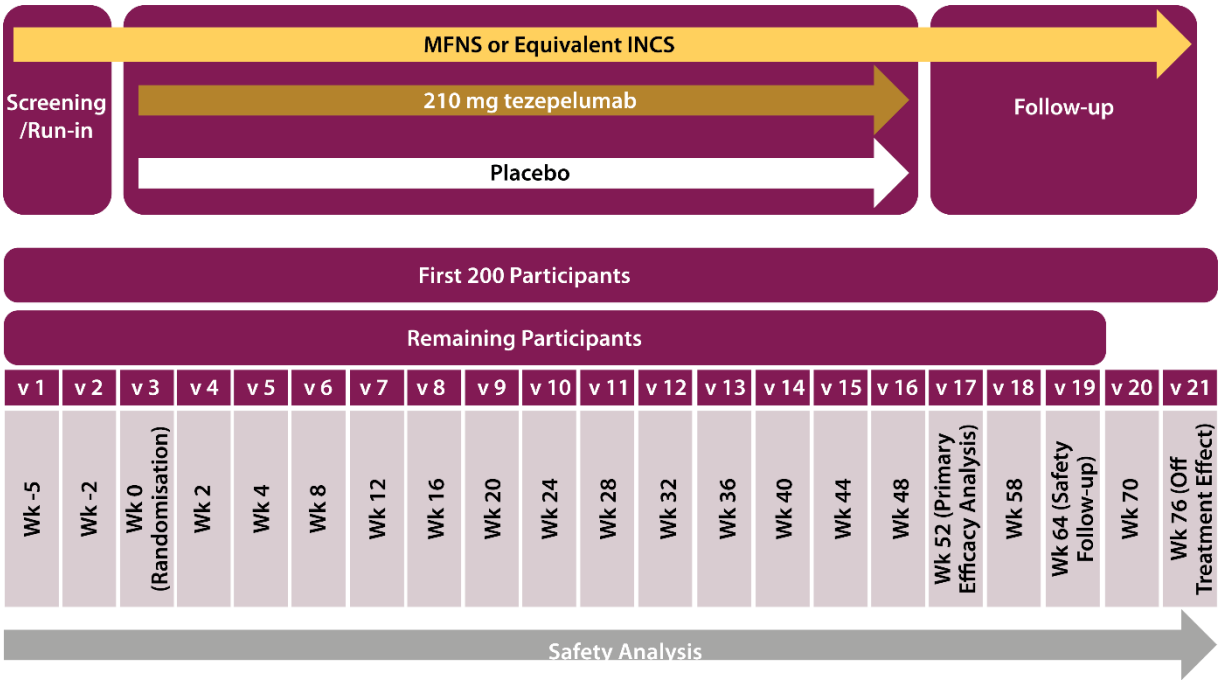
CRSwNP Chronic rhinosinusitis with nasal polyps; N Number of subjects; NCS Nasal Congestion Score; NCT National Clinical Trial; NPS Nasal polyp score; NPSD Nasal Polyposis Symptom Diary; Q4W Every 4 weeks; SC subcutaneous; SCS Systemic corticosteroids; SNOT-22 SinoNasal Outcome Test, 22 item.

### 2.7.3.1.1.1　試験デザイン

WAYPOINT 試験は、CRSwNP 患者を対象に、テゼペルマブ 210 mg Q4W を反復 SC 投与した場合の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する第 III 相、多施設国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。本試験には、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）。

約 400 例の患者をベースライン時にテゼペルマブ 210 mg 又はプラセボに 1:1 の比率でランダム化した。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。

図 1　　WAYPOINT 試験のデザインのフローチャート




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

### 2.7.3.1.1.2　試験対象集団

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（鼻副鼻腔手術とも呼ばれる）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分子標的薬・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。主な除外基準は、有効性の評価に影響を及ぼす可能性のある合併症等であった。

## 2.7.3.1.1.3　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）。喘息に対する承認用量と同じ 210 mg Q4W の SC 投与とすることで、両疾患の病態生理に関与する炎症経路を効果的に標的とし、CRSwNP における有効性を示すことが期待された。

## 2.7.3.1.1.4　有効性の評価項目

共主要評価項目、重要な副次評価項目、及び本概要で評価したその他の副次評価項目の一覧を以下に示す。本概要では、主に共主要評価項目と重要な副次評価項目に焦点を当てる。全ての評価項目の一覧については、CSR 8 項を参照のこと。

**共主要評価項目**

共主要評価項目は、2023 年の FDA のガイダンス「*Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Developing Drugs for Treatment*」（FDA 2023）の推奨に従っている。

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臨床アウトカム評価である。NPSD の開発経緯に関する包括的な概要については、第 5 部 3.5.4 項を参照のこと。

- 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

**重要な副次評価項目**

- Week 52 における NPSD の一部として評価された嗅覚消失スコア（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量
- Week 52 における SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量
- Week 52 における CT により評価された LMK のベースラインからの変化量
- 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（Week 52 まで）
- 鼻茸に対する手術決定までの期間（Week 52 まで）
- 鼻茸に対する SCS 投与までの期間（Week 52 まで）
- Week 52 における NPSD TSS（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量
- 喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者の Week 52 における BD 投与前の $FEV_1$ のベースラインからの変化量

**その他の副次評価項目**

全てのその他の副次評価項目の一覧については、CSR 8 項を参照のこと。本概要で評価したその他の副次評価項目を以下に示す。

- 鼻腔内視鏡検査により評価された NPS のベースラインからの経時的な変化量（Week 52 まで）
- 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経時的な変化量（Week 52 まで）
- 52 週間にわたる SCS 曝露量（鼻茸治療のため 3 日以上連続して SCS を使用することを 1 コースと定義した。鼻茸に対し SCS を最後に使用してから 7 日以上経過した後に再び SCS の使用を開始した場合、新たなコースとして扱った。）
- 喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者の Week 52 における ACQ-6 スコアのベースラインからの変化量

## 2.7.3.1.1.5　統計手法

本試験では、2 回データベース固定を行う。本概要で示した全ての解析は、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。最終解析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。主要評価項目及び重要な副次評価項目の全ての解析は、主要解析のデータベース固定に基づいて実施した。

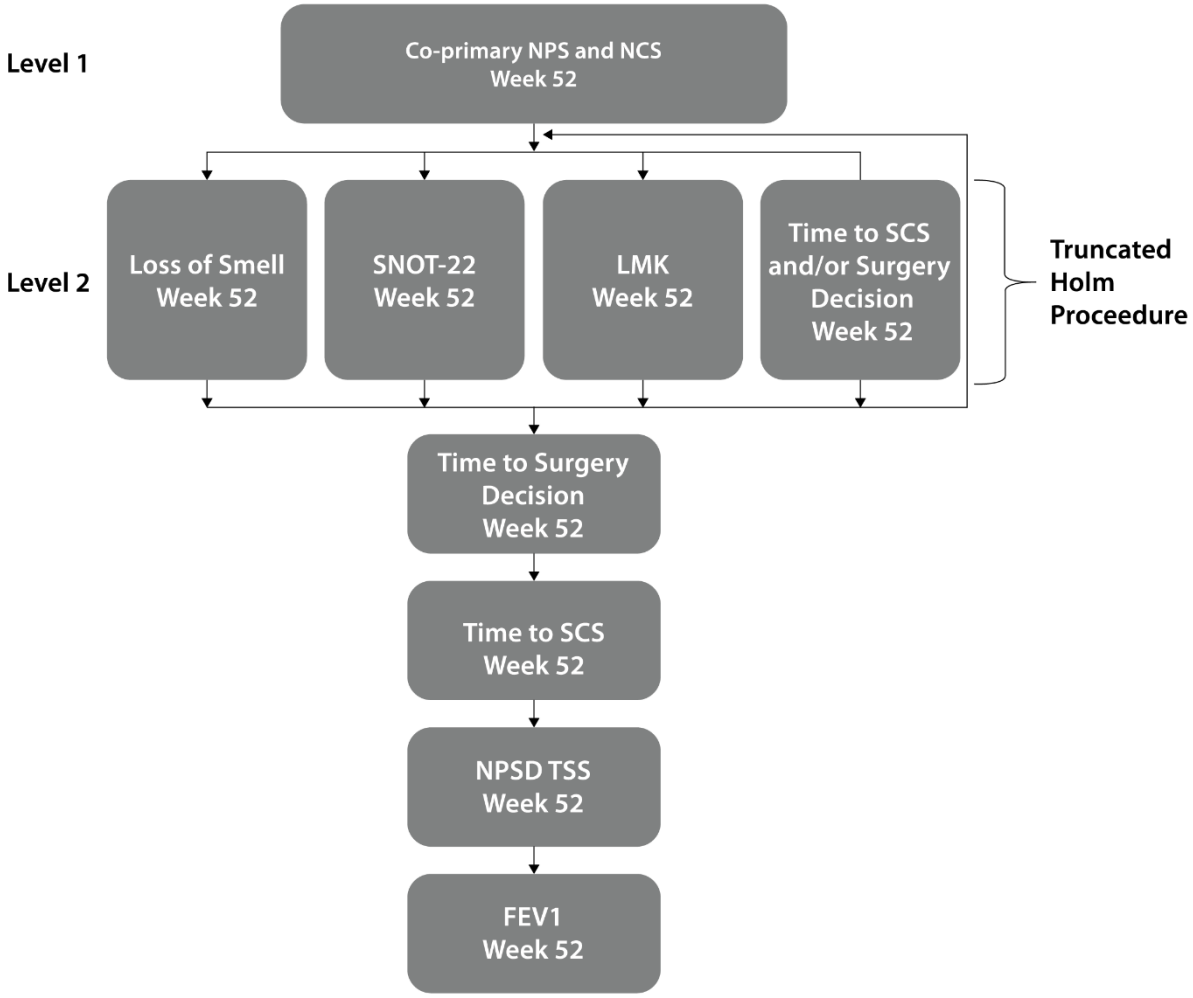
### 2.7.3.1.1.5.1　多重検定手順

主要評価項目及び重要な副次評価項目において、全体の第一種の過誤確率を 0.05 で強く制御した。NPS 及び NCS は共主要評価項目であるが、主要評価項目として、いずれも両側有意水準 0.05 で検定し、試験の成功を判断した。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、続いて両側有意水準 0.05 で重要な副次評価項目の検定に移行した。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を図 2 に示す。

本概要で示した全ての p 値について調整は行っていない。

多重検定手順の詳細については、統計解析計画書（CSR Appendix 16.1.9）4.1.2 項を参照のこと。

図 2　　共主要評価項目及び重要な副次評価項目の多重検定手順（テゼペルマブ 210 mg Q4W とプラセボの比較）




$FEV_1$ forced expiratory volume in 1 second; LMK Lund-Mackay score; NCS nasal congestion score; NPS nasal polyp score; NPSD nasal polyposis symptom diary; Q4W Every 4 weeks; SCS systemic corticosteroids; SNOT-22 SinoNasal Outcome Test, 22 item; TSS total symptom score.
Source: Figure 2, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1

### 2.7.3.1.1.5.2　共主要評価項目

主な estimand を以下に記載する。

- **治験薬投与：**ランダム化されたテゼペルマブ 210 mg Q4W 投与又はプラセボ投与
- **注目すべき患者集団：**重度の CRSwNP（総 NPS が 5 以上）かつ標準治療で効果不十分の成人患者で、ランダム化された投与群に従って治験薬の投与を 1 回以上受けている者。
- **注目すべき評価項目：**共主要評価項目のベースラインからの変化量（Week 52 における NPS 及び NCS［2 週間毎の平均］）

- **集団レベルで要約する評価項目：**テゼペルマブ群とプラセボ群の平均の差
- **中間事象への対応：**
  - **鼻茸に対する手術：**試験実施中に鼻茸に対する手術を受けた患者は転帰不良とみなした。複合変数ストラテジーを適用して、最も低いスコア（NPS の場合は 8、NCS の場合は 3）を術後のスコアとして使用した。
  - **SCS 投与：**鼻茸に対して SCS 投与（3 日以上連続の経口ステロイド投与又は同等量の筋肉内注射 1 回）を受けた患者は、手術と比較して重症度は低いが転帰不良とみなした。複合変数ストラテジーを適用して、SCS 投与前に観測された最も低いスコアを SCS 投与後のスコアとして利用した。
  - **投与中止：**治療方針ストラテジーを適用した。
  - **基礎治療薬のモメタゾンフランカルボン酸エステル鼻噴霧薬又は同等量の鼻噴霧用ステロイド薬、及び治験薬の遵守状況：**治療方針ストラテジーを適用した。
  - **鼻茸に対する生物学的製剤の使用：**鼻茸に対して別の生物学的製剤の投与を受けた患者は、手術と比較して重症度は低いが転帰不良とみなした。複合変数ストラテジーを適用し、鼻茸に対する生物学的製剤投与前に観測された最も低いスコアを生物学的製剤投与後のスコアとして利用した。
  - **合併症に対するステロイド又は生物学的製剤の使用：**合併症に対してステロイド又は別の生物学的製剤の投与を受けた患者には治療方針ストラテジーを適用した。
  - **COVID-19 関連事象：**COVID-19 に起因する中間事象（COVID-19 に起因する治験実施計画書からの逸脱、COVID-19 ワクチン接種、及び COVID-19 感染）。治療方針ストラテジーを適用した。

共主要評価項目の解析では、ベースライン値を共変量とし、更に投与群、ベースライン時の喘息／AERD／NSAID-ERD の合併有無、鼻茸に対する手術歴、及び地域を因子とした共分散分析モデルを使用した。鼻茸に対する手術又は SCS／生物学的製剤投与を受けることなく試験を中止した患者の場合は、ランダムな欠測を仮定して、多重代入法により Week 52 の欠測値を補完した。

FDA の助言に基づく主な estimand 及び補足的 estimand を用いた解析も実施した（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）。欠測データに関するランダムな欠測の仮定を検討するために、感度分析を実施した（統計解析計画書［CSR Appendix 16.1.9］4.2.6.4 項を参照）。

事前に規定した部分集団間の治療効果の一貫性を探索するための解析を実施した。詳細については、統計解析計画書（CSR Appendix 16.1.9）3.1.6 項及び 4.2.6.6 項を参照のこと。

### 2.7.3.1.1.5.3　重要な副次評価項目

重要な副次評価項目の解析方法の概要を表 3 に、共主要評価項目及び重要な副次評価項目の多重検定手順の概要を図 2 に示す。

表 3　　重要な副次評価項目の解析方法

| 評価項目 | 解析方法 |
|---|---|
| Week 52 における嗅覚消失スコアのベースラインからの変化量<br>Week 52 における SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量<br>Week 52 における LMK のベースラインからの変化量 | 主要評価項目と同じ共分散分析モデルを使用した。中間事象に対して共主要評価項目と同じストラテジーを適用した。 |
| 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（Week 52 まで）<br>最初の鼻茸に対する手術決定までの期間（Week 52 まで）<br>最初の鼻茸に対する SCS 投与までの期間（Week 52 まで） | 投与群、ベースライン時の喘息／AERD／NSAID-ERD の合併有無、手術歴、及び地域で調整した Cox 比例ハザードモデルを使用した。<br>注目すべき事象は、鼻茸に対する手術決定及び／又は最初の鼻茸に対する SCS 投与（どちらも受けている場合は先に受けた方）であった。最初の鼻茸に対する手術決定までの期間及び最初の鼻茸に対する SCS 投与までの期間については、それぞれ統計解析計画書（CSR Appendix 16.1.9）4.2.7.1.5 項及び 4.2.7.1.6 項を参照のこと。 |
| Week 52 における NPSD TSS のベースラインからの変化量 | 主要評価項目と同じ共分散分析モデルを使用した。中間事象に対して共主要評価項目と同じストラテジーを適用した。 |
| 喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者の Week 52 における BD 投与前の $FEV_1$ のベースラインからの変化量 | ベースライン値を共変量とし、更に投与群、鼻茸に対する手術歴、及び地域を因子とした共分散分析モデルを使用した。鼻茸に対する手術及び SCS 投与に関係なく、BD 投与前の $FEV_1$ の測定値を解析に使用した。詳細については、統計解析計画書（CSR Appendix 16.1.9）4.2.7.1.8 項を参照のこと。 |

AERD Aspirin exacerbated respiratory disease; BD Bronchodilator; $FEV_1$ Forced expiratory volume in 1 second; LMK Lund-Mackay score; NPSD Nasal Polyposis Symptom Diary; NSAID-ERD Nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease; SCS Systemic corticosteroids; SNOT-22 SinoNasal Outcome Test, 22 item; TSS Total Symptom Score.

有効性のその他の副次評価項目及び探索的評価項目の解析方法については、それぞれ統計解析計画書（CSR Appendix 16.1.9）4.2.8 項及び 4.2.9 項を参照のこと。

### 2.7.3.1.1.5.4　解析対象集団

BD 投与前の $FEV_1$ 及び ACQ-6 スコアを除き、全ての有効性の解析は最大の解析対象集団（ランダム化された全ての患者のうち、治験薬を 1 回以上投与された患者［治験実施計画書の遵守状況及び本試験への継続的な参加を問わない］）を対象に実施した。BD 投与前の $FEV_1$ 及び ACQ-6 スコアの解析は、喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う集団を対象に実施した（CSR Table 5 を参照）。

患者の内訳の解析は、組み入れられた集団（同意説明文書に署名した全ての患者）を対象に実施した。治験実施計画書からの重大な逸脱及び人口統計学的特性の解析は、最大の解析対象集団を対象に実施した。詳細については、CSR 9.8.2 項を参照のこと。

#### 2.7.3.1.1.5.5　目標例数の決定

本試験では、共主要評価項目（NPS 及び NCS の変化量）及び重要な副次評価項目（嗅覚消失スコア、LMK、及び SNOT-22 スコアの変化量）について両側有意水準 0.01 で統計学的に説得力のあるエビデンスを提供できる例数を設定した。同時に複合的評価項目である鼻茸に対する手術及び／又は SCS 投与までの期間も両側有意水準 0.01 で十分な検出力を確保できるようにした。本例数であれば、主な部分集団における NPS 及び NCS をプラセボと比較した場合のテゼペルマブの効果を評価することが可能であった。また、安全性評価の観点からも妥当な規模のデータベースとなった。

総 NPS 及び NCS のベースラインからの変化量の標準偏差をそれぞれ 2.25 及び 1.22 と仮定した場合、総 NPS 及び NCS のベースラインからの変化量における真のテゼペルマブの効果が-1.8 及び-0.87 であれば、各投与群 200 例としたとき、いずれの主要評価項目についても検出力 95%以上、両側有意水準 0.01 で統計学的有意差を示すことができる。標準偏差及び真の効果の仮定は、デュピルマブの第 III 相鼻茸試験（Bachert et al 2019）で報告された各評価項目の推定値及び CI に基づいている。患者の 50%～70%が喘息の合併を有すると仮定した場合、本例数は喘息／AERD／NSAID-ERD 合併の部分集団における共主要評価項目について両側有意水準 0.05 としたときの検出力は 80%超である。

目標例数の決定方法の詳細及び根拠については、治験実施計画書（CSR Appendix 16.1.1）9.2 項を参照のこと。

## 2.7.3.2　個々の試験結果の要約

### 2.7.3.2.1　試験対象集団

#### 2.7.3.2.1.1　患者の内訳及び試験実施状況

ランダム化された例数及び治験薬投与例数は、投与群間で均衡がとれていた。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。

治験薬の投薬遵守率は高く、投与群間で同程度であった。

詳細については、CSR 10.1 項及び 10.5.3 項を参照のこと。

#### 2.7.3.2.1.2　人口統計学的特性及び疾患特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間で概ね均衡がとれており、試験対象集団は対象とした集団を代表するものであった。

詳細については、CSR 10.4 項を参照のこと。

### 2.7.3.2.2　有効性の結果

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。本項で示した全ての 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*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 の合併を伴う集団を対象）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** |

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 | 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** |
| | 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; LS Least squares; N Number of subjects per treatment group; NCS Nasal congestion score; NP Nasal polyposis; NPS Nasal polyposis score; NPSD Nasal polyps symptom diary; NSAID-ERD Nonsteroidal 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

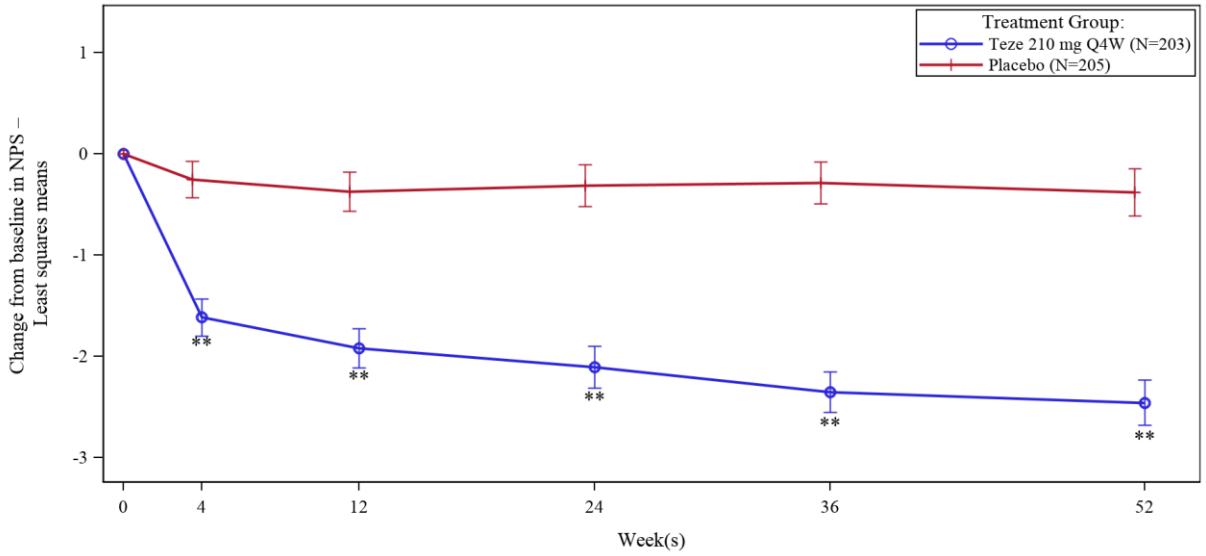
## 2.7.3.2.2.1　共主要評価項目

### 2.7.3.2.2.1.1　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 3）。

図 3　　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

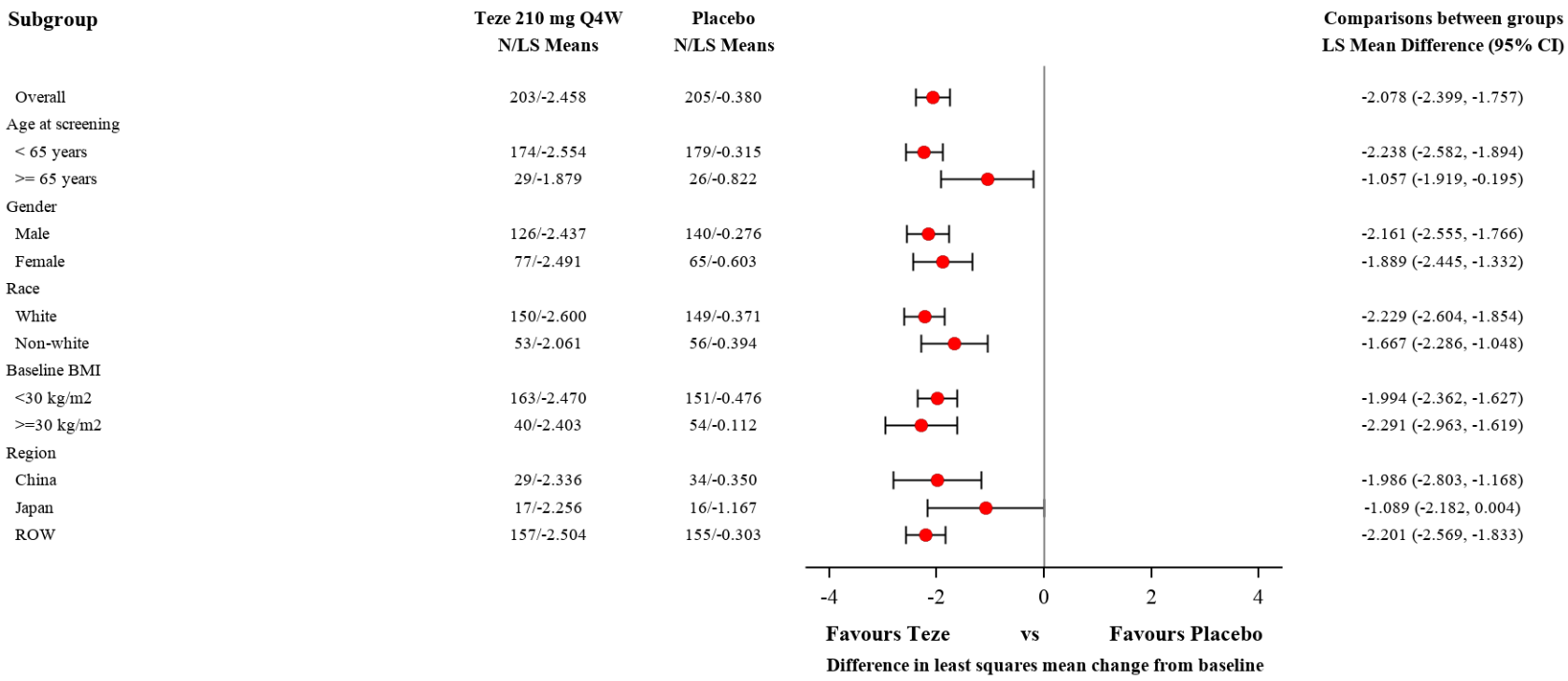
### 補足的解析及び感度分析

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）。

### 部分集団解析

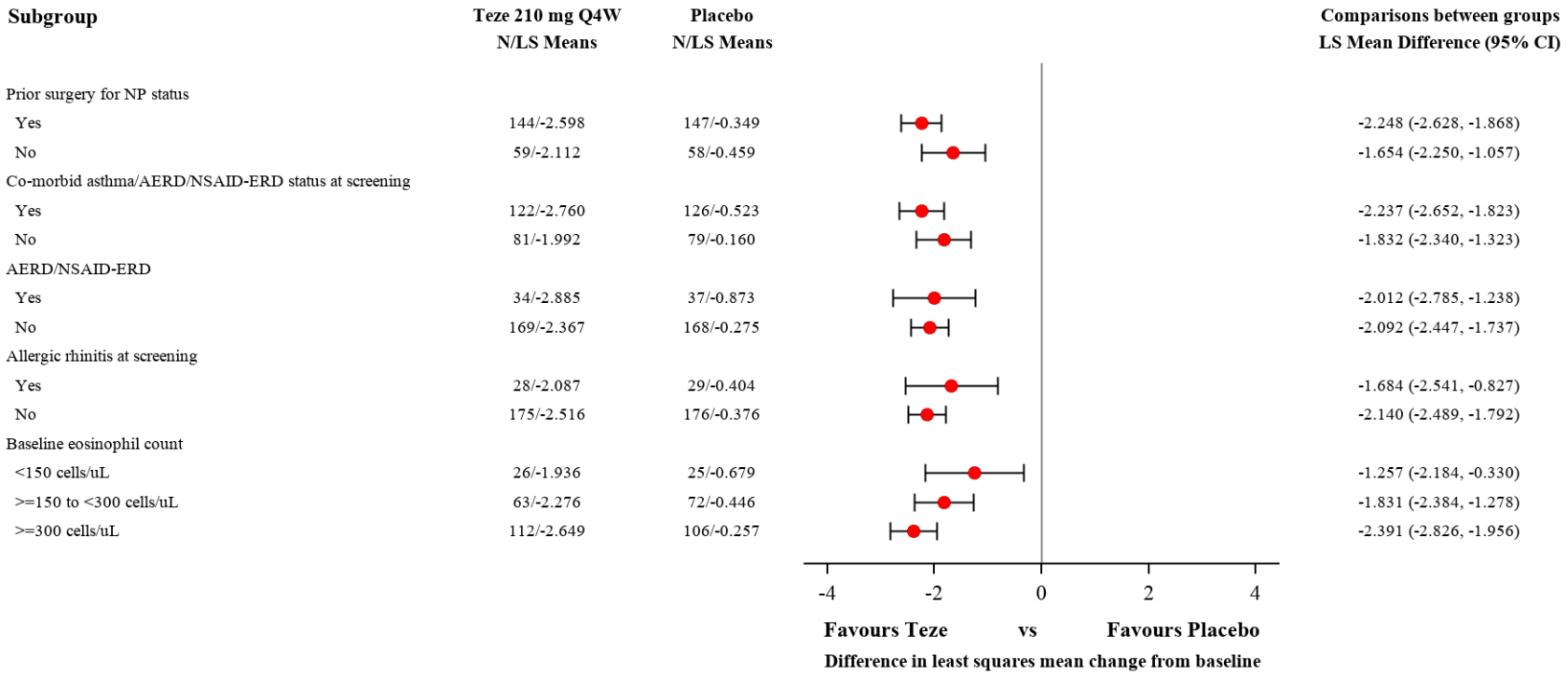
総 NPS のベースラインからの変化量を指標としたテゼペルマブの有効性は、プラセボと比較して、人口統計学的特性（図 4）及びベースラインの疾患特性（図 5）により事前に規定した全ての部分集団（鼻茸に対する手術歴の有無及び喘息／AERD／NSAID-ERD の合併の有無による部分集団を含む）の間で一貫して認められた。その他の部分集団解析については、CSR 11.1.1.5 項を参照のこと。

図 4　Week 52 における総 NPS のベースラインからの変化量の部分集団（人口統計学的特性）別フォレストプロット - 主な estimand、共分散分析（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団）




The values on the plot are the Least Squares (LS) mean treatment differences from an ANCOVA model.
ANCOVA Analysis of covariance; BMI body mass index; CI confidence interval; N Number of subjects per treatment group; NPS Nasal polyposis score; Q4W Every 4 weeks; ROW Rest of the world; Teze Tezepelumab.
Source: Figure 5, D5242C00001 CSR Errata, Module 5.3.5.1.

図 5　Week 52 における総 NPS のベースラインからの変化量の部分集団（ベースラインの疾患特性）別フォレストプロット - 主な estimand、共分散分析（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団）



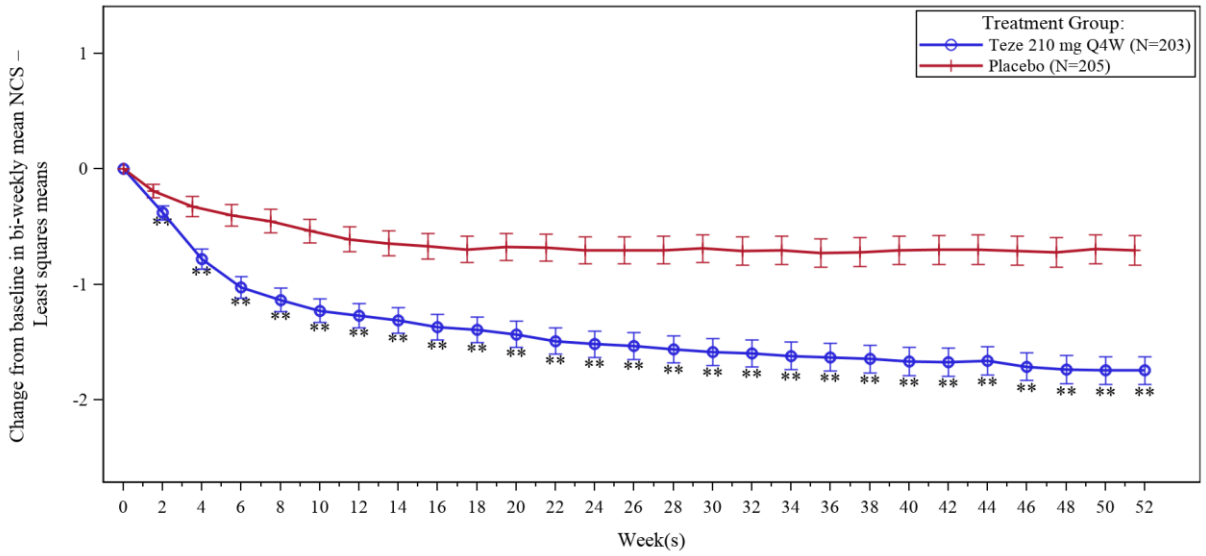

The values on the plot are the Least Squares (LS) mean treatment differences from an ANCOVA model.
AERD Aspirin Exacerbated Respiratory Disease; ANCOVA Analysis of covariance; CI confidence interval; N Number of subjects per treatment group; NP Nasal polyposis; NPS Nasal polyposis score; NSAID-ERD Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Exacerbated Respiratory Disease; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.
Source: Figure 6, D5242C00001 CSR Errata, Module 5.3.5.1

### 2.7.3.2.2.1.2　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 6）。

**図 6　　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

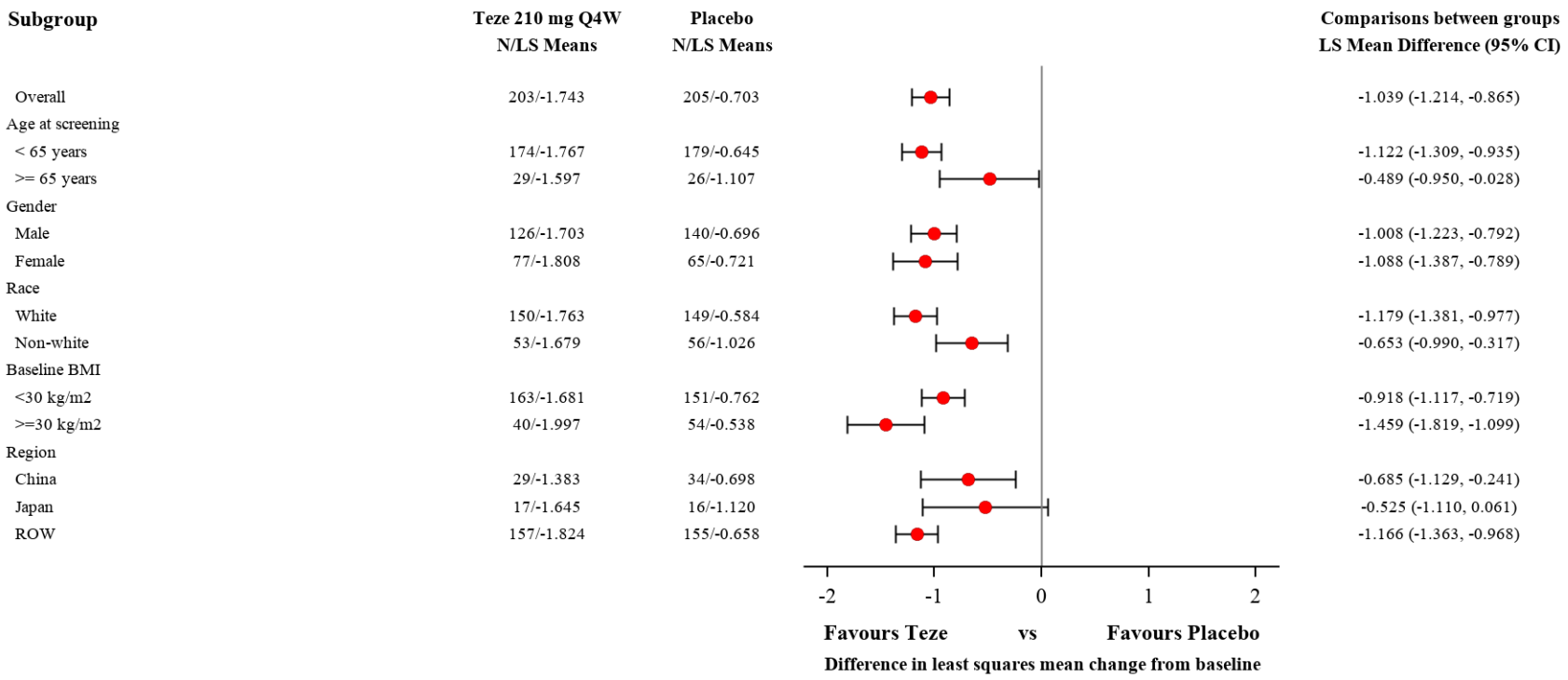
#### 補足的解析及び感度分析

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）。

#### 部分集団解析

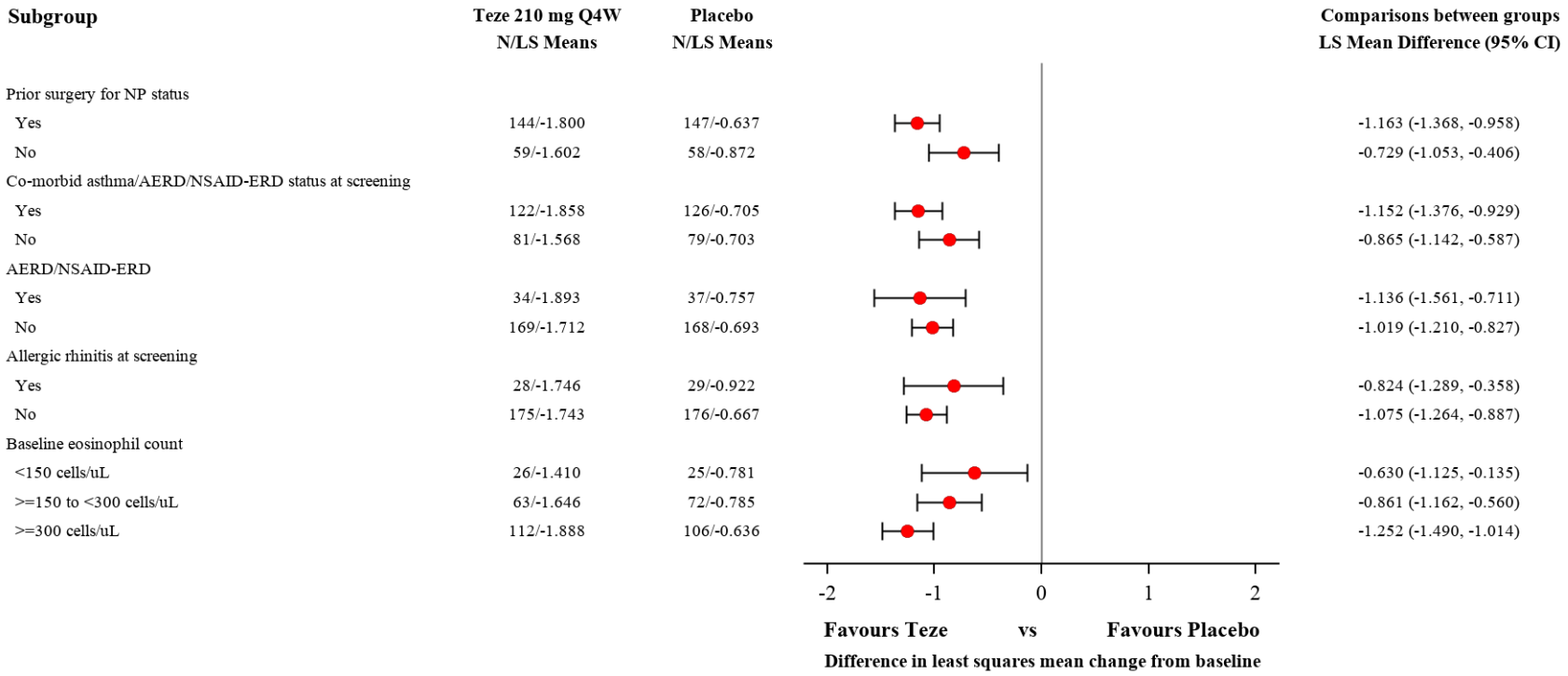
NCS（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量を指標としたテゼペルマブの有効性は、プラセボと比較して、人口統計学的特性（図 7）及びベースラインの疾患特性（図 8）により事前に規定した全ての部分集団（鼻茸に対する手術歴の有無及び喘息／AERD／NSAID-ERD の合併の有無による部分集団を含む）の間で一貫して認められた。その他の部分集団解析については、CSR 11.1.2.5 項を参照のこと。

図 7　　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の部分集団（人口統計学的特性）別フォレストプロット - 主な estimand、共分散分析（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団）




The values on the plot are the Least Squares (LS) mean treatment differences from an ANCOVA model.
ANCOVA Analysis of covariance; BMI Body mass index; CI confidence interval; N Number of subjects per treatment group; NCS Nasal congestion score; Q4W Every 4 weeks; ROW Rest of the world; Teze Tezepelumab.
Source: Figure 8, D5242C00001 CSR Errata, Module 5.3.5.1

図 8　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の部分集団（ベースラインの疾患特性）別フォレストプロット - 主な estimand、共分散分析（WAYPOINT 試験、最大の解析対象集団）




The values on the plot are the Least Squares (LS) mean treatment differences from an ANCOVA model.

AERD Aspirin Exacerbated Respiratory Disease; ANCOVA Analysis of covariance; CI confidence interval; N Number of subjects per treatment group; NCS Nasal congestion score; NP Nasal polyposis; NSAID-ERD Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Exacerbated Respiratory Disease; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.

Source: Figure 9, D5242C00001 CSR Errata, Module 5.3.5.1

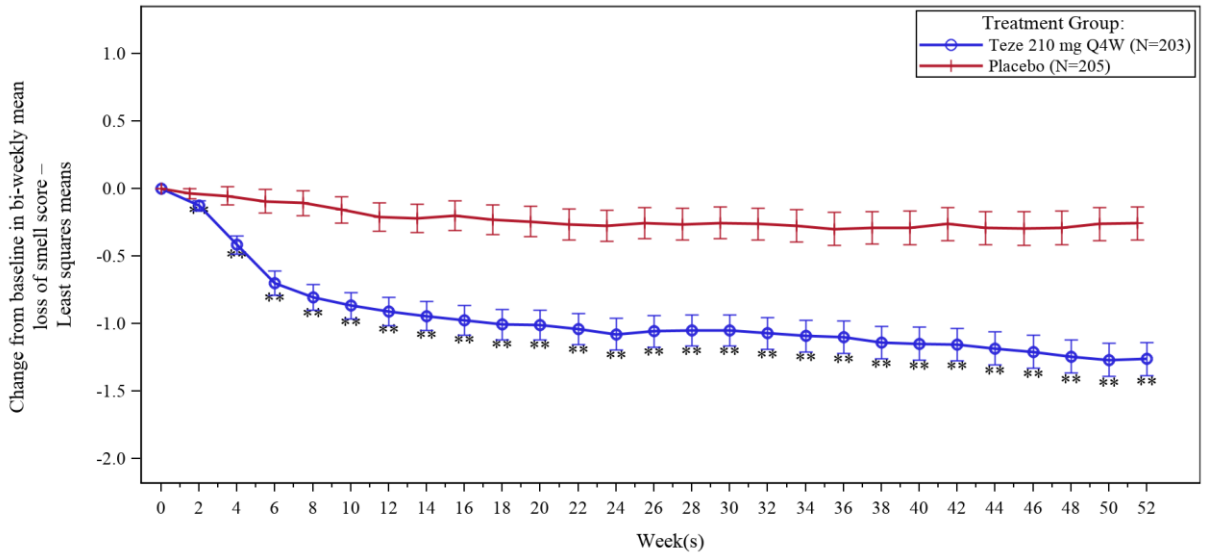
## 2.7.3.2.2.2　重要な副次評価項目

### 2.7.3.2.2.2.1　嗅覚消失スコアの変化量

Week 52 における NPSD の一部として評価された嗅覚消失スコア（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（最小二乗平均の差：-1.005［95% CI：-1.177～-0.834］、p < 0.0001）（表 4）。

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（2 週間毎の平均）の改善は早期（Week 2）から認められ、投与期間を通して維持された（図 9）。

**図 9　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; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.
Source: Figure 10, D5242C00001 CSR Errata, Module 5.3.5.1

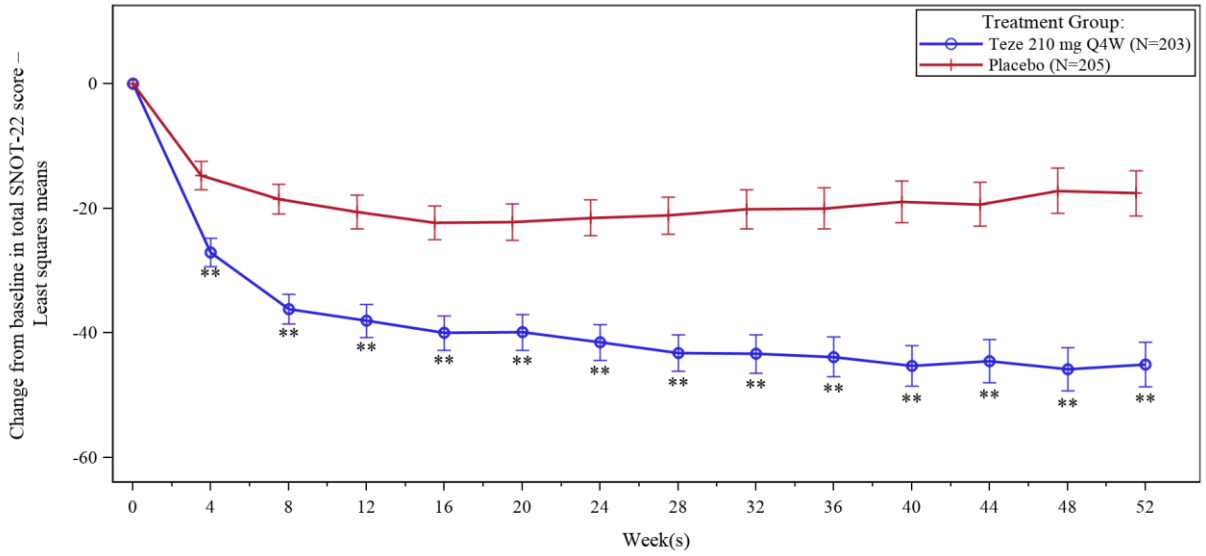
### 2.7.3.2.2.2.2　SNOT-22 スコアの変化量

Week 52 における SNOT-22 スコア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（最小二乗平均の差：-27.441［95% CI：-32.512～-22.370］、p < 0.0001）（表 4）。

改善は早期（Week 4）から認められ、投与期間を通して維持された（図 10）。

補助的に評価した Week 52 における SNOT-22 スコアのレスポンダー（ベースラインから 8.9 ポイント以上の減少と定義）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（CSR Errata [Appendix A] Table 14.2.5.4 を参照）。

図 10　総 SNOT-22 スコア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; Q4W Every 4 weeks; SNOT-22 SinoNasal Outcome Test, 22 items; Teze Tezepelumab.
Source: Figure 11, D5242C00001 CSR Errata, Module 5.3.5.1

### 2.7.3.2.2.2.3　LMK の変化量

副鼻腔混濁度を CT で評価した Week 52 における LMK 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（最小二乗平均の差：-5.700［95% CI：-6.371～-5.030］、p < 0.0001）（表 4）。

### 2.7.3.2.2.2.4　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

鼻茸に対する手術までの期間の重要な副次評価項目は、鼻茸に対する手術決定までの期間と定義した。

Week 52 までの鼻茸に対する手術及び／又は鼻茸に対する SCS 投与を必要とした患者の割合は、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で 92%低下し、統計学的に有意な低下が認められた（HR：0.08［95% CI：0.03～0.16］、p < 0.0001）（表 4）。また、鼻茸に対する手術の必要性及び鼻茸に対する SCS 投与の必要性も、それぞれ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低下が認められた（表 4）。

Week 52 までの鼻茸に対する手術及び／又は鼻茸に対する SCS 投与を必要とした患者の割合は、テゼペルマブ群で 5.7%、プラセボ群で 31.4%であった（表 4）。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 11）。

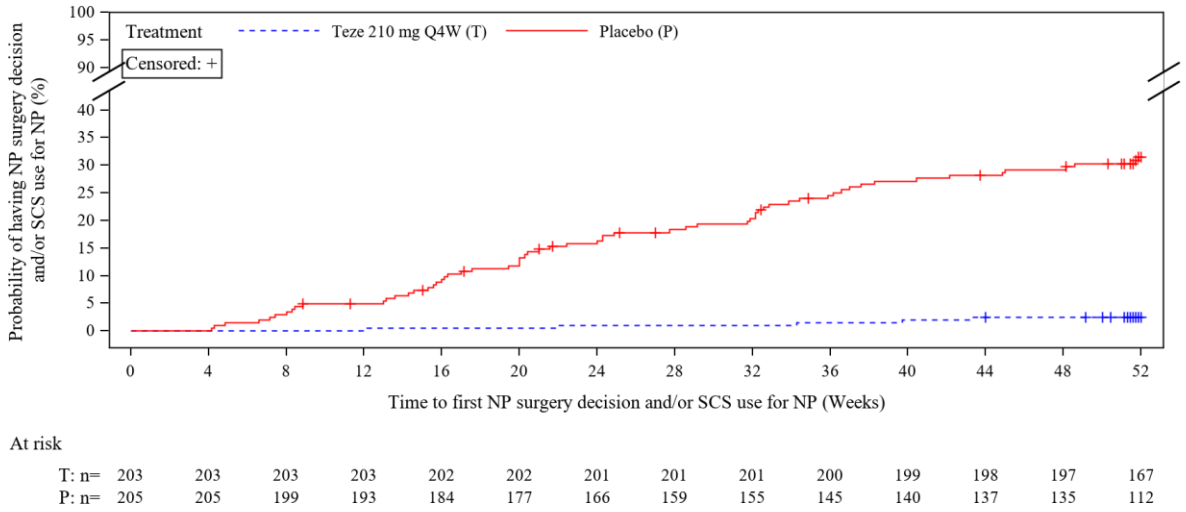
Week 52 までの鼻茸に対する手術を必要とした患者の割合は、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で 98%低下し、統計学的に有意な低下が認められた（HR：0.02［95% CI：0.00～0.09］、

p < 0.0001）（表 4）。鼻茸に対する手術を必要とした患者の割合は、テゼペルマブ群で 0.5%、プラセボ群で 22.0%であった（表 4）。

Week 52 までの鼻茸に対する SCS 投与を必要とした患者の割合は、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で 89%低下し、統計学的に有意な低下が認められた（HR：0.11［95% CI：0.04～0.25］、p < 0.0001）。鼻茸に対する SCS 投与を必要とした患者の割合は、テゼペルマブ群で 5.2%、プラセボ群で 19.3%であった（表 4）。

鼻茸に対する SCS の年間コース数については、2.7.3.2.2.3.1 項を参照のこと。

**図 11　　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).

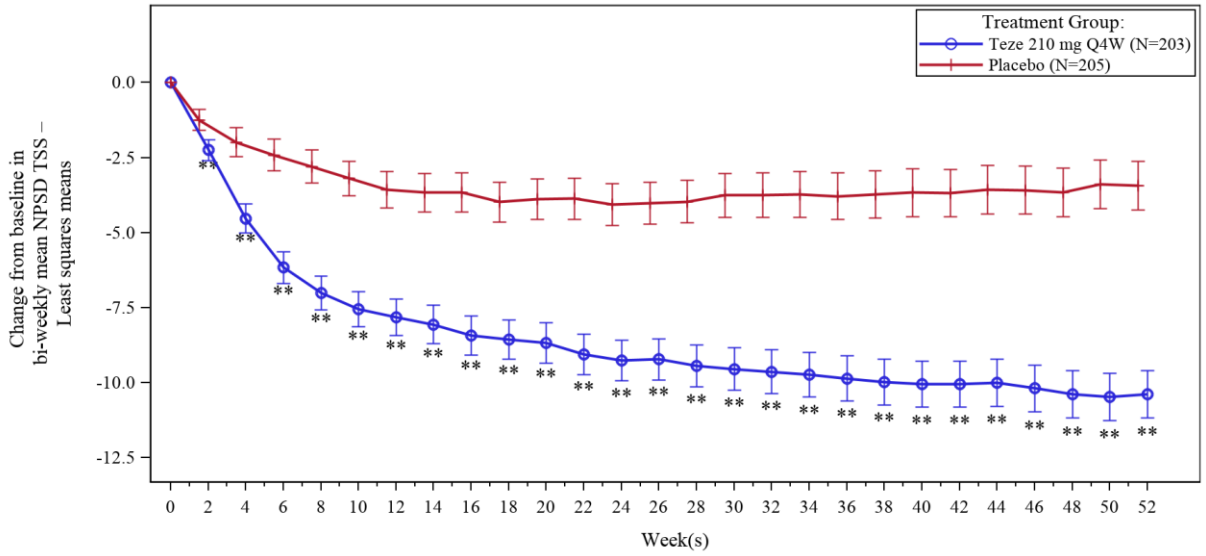
n Number of subjects in analysis; NP Nasal polyposis; Q4W Every 4 weeks; SCS Systemic corticosteroids; Teze Tezepelumab.

Source: Figure 12, D5242C00001 CSR Errata, Module 5.3.5.1

## 2.7.3.2.2.2.5　NPSD TSS の変化量

Week 52 における NPSD TSS（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（最小二乗平均の差：-6.959［95% CI：-8.085～-5.833］、p < 0.0001）（表 4）。テゼペルマブ群における NPSD TSS の減少（改善）は Week 2 から認められ、Week 52 まで維持された（図 12）。

図 12　NPSD TSS（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; NPSD Nasal polyps symptom diary; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab; TSS Total symptom score.
Source: Figure 13, D5242C00001 CSR Errata, Module 5.3.5.1

### 2.7.3.2.2.2.6　喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者の BD 投与前の $FEV_1$

ベースラインの BD 投与前の $FEV_1$ の平均は、テゼペルマブ群で 2.865 L（標準偏差：0.933）、プラセボ群で 2.915 L（標準偏差：0.845）であった。ベースラインの BD 投与前の%$FEV_1$（$FEV_1$ の予測値に対する測定値の割合）の平均は、テゼペルマブ群で 87.246%（標準偏差：16.713）、プラセボ群で 84.374%（標準偏差：16.064）であった（CSR 10.4.2 項及び Table 14.1.9 を参照）。

喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者では、Week 52 における BD 投与前の $FEV_1$ のベースラインからの変化量について、テゼペルマブ群とプラセボ群の間で差は認められなかった。Week 52 における BD 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 0.022 L、プラセボ群で 0.027 L であった（最小二乗平均の差：-0.005 L［95% CI：-0.121～0.111］、p = 0.9362）（表 4）。

本試験は喘息に特化した試験ではなかったため、ランダム化時点では喘息の重症度及び気道可逆性は評価しなかった。ベースラインの BD 投与前の $FEV_1$ の平均及び BD 投与前の%$FEV_1$ の平均は予想よりも高く、本試験の喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者は、BD 投与前の $FEV_1$ の顕著な低下がみられない集団であった。

#### 2.7.3.2.2.3　その他の副次評価項目

試験の全体集団における鼻茸に対する SCS の使用及び部分集団である喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者における ACQ-6 スコアの評価結果の要約を以下に示す。その他全ての副次評価項目の結果については、CSR 11.1.5 項を参照のこと。

##### 2.7.3.2.2.3.1　SCS の使用

テゼペルマブ群における鼻茸に対する SCS の年間コース数は、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］）（CSR Errata [Appendix A] Table 14.2.17.2 を参照）。

詳細については、CSR 11.1.5.6 項を参照のこと。

##### 2.7.3.2.2.3.2　喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者における喘息コントロール

喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者では、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で Week 52 における ACQ-6 スコアの改善が示された（最小二乗平均の差：-0.388［95% CI：-0.585～-0.190］）（CSR Table 14.2.16.2 を参照）。

喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う CRSwNP 患者では、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で喘息コントロールの改善（ACQ-6 スコアの 0.5 ポイント以上の改善）が認められた。Week 52 におけるレスポンダーの割合は、テゼペルマブ群 67.2%、プラセボ群 41.3%であった（オッズ比：2.52［95% CI：1.21～5.27］）（CSR Table 14.2.16.3 を参照）。

詳細については、CSR 11.1.5.9 項を参照のこと。

### 2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

WAYPOINT 試験は有効性データが得られた唯一の試験であるため、試験間の比較は実施しなかった。

### 2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

WAYPOINT 試験の薬理、有効性、及び安全性データから総合的に判断した結果、CRSwNP の治療のためのテゼペルマブの用法・用量として 210 mg Q4W SC 投与が支持された。

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

詳細については、臨床概要 2.7.2.3 項を参照のこと。

### 2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

WAYPOINT 試験では、52 週間の投与期間を通して CRSwNP 患者に対するプラセボと比較して良好なテゼペルマブの有効性が示された（2.7.3.2.2.1 項及び 2.7.3.2.2.2 項）。これらの結果は、その他の有効性評価項目のデータ（2.7.3.2.2.3 項）により支持された。WAYPOINT 試験の結果では、52 週間の投与期間において、プラセボと比較してテゼペルマブ優位の明確なベネフィットが早期に認められた。

**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：■

# 2.7.4　臨床的安全性
# 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
本概要で参照する試験 ..... 6
2.7.4.1　医薬品への曝露 ..... 7
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 7
2.7.4.1.1.1　安全性データを提示した試験の概要 ..... 7
2.7.4.1.1.1.1　WAYPOINT 試験 ..... 7
2.7.4.1.1.1.2　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試験 ..... 7
2.7.4.1.1.2　安全性の評価項目及び評価方法 ..... 8
2.7.4.1.1.2.1　曝露状況、患者の内訳、人口統計学的特性、及び疾患特性データ ..... 8
2.7.4.1.1.2.2　前治療薬及び併用薬 ..... 8
2.7.4.1.1.2.3　安全性データの用語及びコード化 ..... 8
2.7.4.1.1.2.4　有害事象の定義及び報告方法 ..... 8
2.7.4.1.1.2.5　臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図 ..... 9
2.7.4.1.1.2.6　薬剤又は薬剤クラスの既知の懸念事項の解析方法 ..... 9
2.7.4.1.1.2.7　独立判定委員会 ..... 10
2.7.4.1.1.3　安全性試験の説明的記述（WAYPOINT 試験） ..... 10
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 ..... 10
2.7.4.1.2.1　患者の内訳 ..... 10
2.7.4.1.2.2　全般的な曝露状況 ..... 10
2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 11
2.7.4.2　有害事象 ..... 11
2.7.4.2.1　有害事象の解析 ..... 12
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 ..... 12
2.7.4.2.1.1.1　有害事象の概要 ..... 12
2.7.4.2.1.1.2　器官別大分類別及び基本語別の比較的よく見られる有害事象 ..... 13
2.7.4.2.1.1.3　重症度別の比較的よく見られる有害事象 ..... 14
2.7.4.2.1.1.4　治験薬との因果関係別の比較的よく見られる有害事象 ..... 15
2.7.4.2.1.2　死亡 ..... 15
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 ..... 16
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 ..... 18
2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 ..... 18
2.7.4.2.1.4.2　治験総括報告書で特定されたその他の重要な有害事象 ..... 18
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 ..... 18
2.7.4.2.1.5.1　重篤な感染症 ..... 18
2.7.4.2.1.5.2　重篤な心イベント ..... 19
2.7.4.2.1.5.3　悪性腫瘍 ..... 20
2.7.4.2.1.5.4　重篤な過敏症反応 ..... 21
2.7.4.2.1.5.5　蠕虫感染 ..... 22
2.7.4.2.1.5.6　ギラン・バレー症候群 ..... 22

2.7.4.2.1.6 独立判定委員会が判定したイベント ..... 22
2.7.4.2.1.7 抗薬物抗体に関連する有害事象 ..... 22
2.7.4.2.1.8 副作用 ..... 23
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 ..... 24
2.7.4.3 臨床検査値の評価 ..... 24
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 24
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 24
2.7.4.5.1 内因性要因 ..... 24
2.7.4.5.2 外因性要因 ..... 28
2.7.4.5.3 薬物相互作用 ..... 28
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 ..... 28
2.7.4.5.5 過量投与 ..... 28
2.7.4.5.6 薬物乱用 ..... 28
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 ..... 28
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 28
2.7.4.6 市販後データ ..... 29

# 表目次

表 1 第 II/III 相試験（試験番号、試験の略称、試験の標題、及び第 5 部内の CSR の記載場所） ..... 6
表 2 安全性に関する目的 ..... 7
表 3 曝露期間（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団） ..... 11
表 4 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） ..... 12
表 5 On-treatment 期において発現割合が 3%超であった基本語別の有害事象（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団） ..... 13
表 6 On-study 期における死亡に至った有害事象の重要な情報（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団） ..... 15
表 7 On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象 （WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団） ..... 16
表 8 On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な感染症（注目すべき有害事象）（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団） ..... 19
表 9 On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な心イベント（注目すべき有害事象）（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団） ..... 20
表 10 On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の悪性腫瘍（注目すべき有害事象）（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団） ..... 21

表 11　器官別大分類別及び基本語別の副作用（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団）..... 23

## 図目次

図 1　On-treatment 期における有害事象の曝露量で調整した発現率の部分集団別フォレストプロット（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団）..... 26
図 2　On-treatment 期における重篤な有害事象の曝露量で調整した発現率の部分集団別フォレストプロット（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団）..... 27

# 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 |
| AE | adverse event：有害事象 |
| AERD | aspirin exacerbated respiratory disease：アスピリン増悪呼吸器疾患 |
| 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 |
| EAIR | exposure-adjusted incidence rate：曝露量で調整した発現率 |
| INCS | intranasal corticosteroids：鼻噴霧用ステロイド薬 |
| ICH | International Council for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議 |
| IP | investigational product：治験薬 |
| MACE | major adverse cardiovascular event：主要心血管イベント |
| Max | maximum：最大値 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集 |
| Min | minimum：最小値 |
| NSAID-ERD | nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease：<br>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 |
| PY | person years：人・年 |
| Q4W | every 4 weeks：4 週毎 |
| SAE | serious adverse event：重篤な有害事象 |
| SAP | statistical analysis plan：統計解析計画書 |
| 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 |
| Teze | tezepelumab：テゼペルマブ |

# 本概要で参照する試験

表 1　　第 II/III 相試験（試験番号、試験の略称、試験の標題、及び第 5 部内の CSR の記載場所）

| Study number | Study Title (Name) | Location in Module 5 |
|---|---|---|
| **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)** | | |
| 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 |
| 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 |
| D5180C00009 (Phase III) | A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticosteroid Dependent Asthma (SOURCE) | Module 5.3.5.1, initial application |

# 2.7.4.1 医薬品への曝露

## 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

### 2.7.4.1.1.1 安全性データを提示した試験の概要

#### 2.7.4.1.1.1.1 WAYPOINT 試験

テゼペルマブは、210 mg Q4W SC 投与による CRSwNP の治療薬として開発中である。本概要の目的は、ピボタル試験である第 III 相 D5242C00001 試験（WAYPOINT 試験）の CRSwNP 患者におけるテゼペルマブの安全性プロファイルを要約することである。

WAYPOINT 試験は、CRSwNP 患者の治療としてテゼペルマブ 210 mg Q4W を SC 投与した場合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、ランダム化試験である。

組入れ後、適格となった患者は 5 週間のスクリーニング期間／観察期間に移行し、標準用量のモメタゾンフランカルボン酸エステル鼻噴霧薬又は同等量の INCS（同等量の用量については CRSwNP に対して各国で承認された INCS の最高用量とした）の投与を受けた。

適格性基準に合致した患者を Week 0（Day 0）にテゼペルマブ 210 mg 又はプラセボの SC 投与に 1:1 の比でランダム化し、ランダム化（Week 0）時から投与を開始し、以降は Q4W で投与した。Week 52 時点に治験薬投与終了時の来院を実施し、以降は 24 週間（ランダム化された最初の約 200 例）又は 12 週間（残りの全例）の追跡調査を実施した。

本試験における安全性の評価項目を表 2 に示す。

**表 2　　安全性に関する目的**

| 安全性に関する目的 | 評価項目 |
|---|---|
| テゼペルマブの安全性と忍容性を評価する | • 有害事象／重篤な有害事象<br>• 血液生化学的検査／血液学的検査／尿検査<br>• バイタルサイン<br>• 心電図 |

本試験では、2 度データベース固定を行う。本概要では、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）に基づくデータベース固定（2024 年 10 月 29 日）で得られた安全性データを提示する。主要解析のデータカットオフ時点で、50 例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。提示するデータには、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む全ての安全性データが含まれている。最終解析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。

#### 2.7.4.1.1.1.2 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試験

本概要に示した WAYPOINT 試験の安全性データは、喘息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に基づいている。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、テゼペルマブの初回申請時に提出済みである。

現在、テゼペルマブは重症喘息を有する成人及び青少年患者（12 歳以上）への使用が承認されている。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）。

喘息に関する初回申請時のテゼペルマブ（特に 210 mg Q4W）の安全性プロファイルを裏付ける主なデータは、重症喘息を対象としたピボタル試験（検証的試験）（主要安全性併合データを構成する第 III 相 D5180C00007 試験［NAVIGATOR 試験］及び第 IIb 相 CD-RI-MEDI9929-1146 試験［PATHWAY 試験］）並びに経口コルチコステロイド依存性喘息を対象とした第 III 相 D5180C00009 試験（SOURCE 試験）のデータに基づいている。

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及びテゼペルマブの初回承認以降の喘息に対する市販後の使用経験で蓄積された安全性データ（2.7.4.6 項を参照）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更に裏付けるものと考えられる。

## 2.7.4.1.1.2　安全性の評価項目及び評価方法

WAYPOINT 試験における安全性の評価は、有害事象（重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象を含む）、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、及び身体所見の評価で実施した。安全性の評価は、治験実施スケジュール（治験実施計画書［CSR Appendix 16.1.1］Table 1 を参照）に示した時点で実施した。

安全性の解析は、安全性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された全ての患者）を対象に実施した。

解析対象集団の詳細については、統計解析計画書（CSR Appendix 16.1.9）2.1 項を参照のこと。

### 2.7.4.1.1.2.1　曝露状況、患者の内訳、人口統計学的特性、及び疾患特性データ

治験薬の曝露期間の解析は、安全性解析対象集団を対象に実施した。患者の内訳は組み入れられた集団（同意説明文書に署名した全ての患者）を対象に実施した。人口統計学的データ及び主なベースラインの特性は、記述統計量を用いて投与群別に要約した。有効性の解析との一貫性を保つため、人口統計学的特性及びベースラインの特性は最大の解析対象集団を用いて要約した。

### 2.7.4.1.1.2.2　前治療薬及び併用薬

WAYPOINT 試験における前治療薬、併用薬、併用制限薬、及び併用禁止薬については、治験実施計画書（CSR Appendix 16.1.1）6.4 項を参照のこと。

### 2.7.4.1.1.2.3　安全性データの用語及びコード化

有害事象、治験責任（分担）医師が評価した治験薬との因果関係別の有害事象、重症度別の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、その他の重要な有害事象、及び注目すべき有害事象は、器官別大分類別及び／又は基本語別（MedDRA Version 27.0）に要約した。

### 2.7.4.1.1.2.4　有害事象の定義及び報告方法

全ての有害事象（重篤な有害事象を含む）は、同意説明文書への署名時から治験薬投与期間及び追跡調査期間を通して収集した。有害事象と治験薬との因果関係の評価、有害事象の重症度の

判定、重篤な有害事象の定義、及び有害事象の報告方法の詳細については、治験実施計画書（CSR Appendix 16.1.1）8.3 項及び Appendix B を参照のこと。要約には、主要解析のデータカットオフ時点で入手可能な全ての有害事象のデータを含めた。

解析では、有害事象を発現日に応じて on-treatment 期（治験薬の初回投与から治験薬の最終投与日＋33 日又は試験中止までの期間）と on-study 期（治験薬の初回投与から試験完了又は中止までの期間）に分類した（統計解析計画書［CSR Appendix 16.1.9］3.6.2 項を参照。On-treatment 期と on-study 期の定義の詳細は、統計解析計画書［CSR Appendix 16.1.9］3.1.3 項を参照）。有害事象は記述統計量を用いて投与群別に要約した。

以下の項目について、on-treatment 期及び on-study 期における有害事象の曝露量で調整した発現率並びに曝露量で調整した発現率の投与群間の差及び 95% CI（Miettinen 及び Nurminen のスコア法）を算出し、それぞれの要約に提示した：分類別の有害事象（全ての有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象）、器官別大分類別及び基本語別の全ての有害事象、器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象、器官別大分類別及び基本語別の治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに器官別大分類別及び基本語別の注目すべき有害事象。

年齢（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）による部分集団についても、on-treatment 期及び on-study 期における分類別の有害事象を要約した。

有害事象の報告方法の詳細については、統計解析計画書（CSR Appendix 16.1.9）4.2.10.1 項を参照のこと。

CSR では Week 64～Week 76 に発現した有害事象も別途要約しているが（CSR 12.2.1 項、12.2.2 項、及び 12.2.2.1 項を参照）、本概要では提示していない。

### 2.7.4.1.1.2.5　臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図

On-study 期におけるその他の安全性データ（臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図を含む）を要約した。解析方法の詳細については、統計解析計画書（CSR Appendix 16.1.9）4.2.10.2 項、4.2.10.3 項、及び 4.2.10.4 項を参照のこと。

### 2.7.4.1.1.2.6　薬剤又は薬剤クラスの既知の懸念事項の解析方法

非臨床毒性試験ではテゼペルマブに特定の安全性の懸念は認められていないが、テゼペルマブの第 II 相及び第 III 相臨床試験（WAYPOINT 試験を含む）では注目すべき有害事象を定義し、慎重にモニタリングした。

注目すべき有害事象は、治験薬の安全性について理解を深める上で科学的・医学的な注目に値する事象であり、重篤又は非重篤いずれの場合もある。WAYPOINT 試験における注目すべき有害事象には、重篤な感染症、重篤な心イベント、悪性腫瘍、重篤な過敏症反応、蠕虫感染、及びギラン・バレー症候群が含まれた。

これらの事象の定義については、統計解析計画書（CSR Appendix 16.1.9）8.1 項を参照のこと。

#### 2.7.4.1.1.2.7　独立判定委員会

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。

### 2.7.4.1.1.3　安全性試験の説明的記述（WAYPOINT 試験）

WAYPOINT 試験の概要を 2.7.4.1.1.1.1 項に、安全性の結果の概要を 2.7.4.2 項～2.7.4.5 項に示した。有効性の結果の概要については臨床概要 2.7.3.2 項、CSR の概要については臨床概要 2.7.6 項を参照のこと。

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。テゼペルマブ 210 mg Q4W を 52 週間以上投与された患者は 195 例であった。

## 2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

### 2.7.4.1.2.1　患者の内訳

患者の内訳の詳細については、CSR 10.1 項を参照のこと。

本試験は 112 施設（患者を組み入れた施設）で実施され、このうち 1 例以上がランダム化された施設は 10 か国 104 施設であった。医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守に関する問題のため、3 施設が試験中止となった。これらの施設でランダム化された 6 例のデータは、CSR 及び本概要における解析から除外された（これらの患者の安全性データの評価等の詳細については、CSR 9.6 項を参照）。

ランダム化例数及び治験薬投与例数は、投与群間で均衡がとれていた（CSR Table 7 を参照）。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。

### 2.7.4.1.2.2　全般的な曝露状況

治験薬の曝露期間の平均値は、プラセボ群と比較してテゼペルマブ群で長かった（表 3）。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（116/205 例［56.6%］）と比較してテゼペルマブ群（156/203 例［76.8%］）で高かった（CSR Table 14.3.1.2 を参照）。

表 3　　曝露期間（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団）

| | Statistics | Teze 210 mg Q4W N = 203 | Placebo N = 205 | Total N = 408 |
|---|---|---|---|---|
| Duration (days) | n | 203 | 205 | 408 |
| | Mean | 367.5 | 313.4 | 340.3 |
| | SD | 34.05 | 99.40 | 79.13 |
| | Median | 370.0 | 370.0 | 370.0 |
| | Min | 97 | 34 | 34 |
| | Max | 554 | 433 | 554 |

Duration of exposure is calculated as per statistical analysis plan and does not consider interruption of investigational product. Refer to SAP 3.6.1 and 4.2.5.
Max Maximum; Min Minimum; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group; Q4W Every 4 weeks; SAP Statistical analysis plan; SD Standard deviation; Teze Tezepelumab.
Source: Table 18, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

## 2.7.4.1.3　　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

WAYPOINT 試験における試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性の詳細については、CSR 10.4 項を参照のこと。

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 の平均値は 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%）、及び非ヒスパニック系／ラテン系（94.6%）であった。

CRSwNP の疾患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。鼻茸の診断からの期間の平均値は 12.75 年であった。ベースライン時点で喘息／AERD／NSAID-ERD（喘息、AERD、又は 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。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。

治験薬の投薬遵守率は高く、投与群間で同程度であった（CSR 10.5.3.1 項を参照）。

## 2.7.4.2　　有害事象

以下の項では、試験の on-treatment 期に発現した有害事象を主に評価し、on-study 期に発現した有害事象についても簡潔に評価した。

本試験では、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。鼻茸増悪の定義（治験実施計画書［CSR Appendix 16.1.1］8.2.5.3 項を参照）に基づき、3 日以上の SCS 又は全身性抗生物質の使用を必要とする副鼻腔炎の有害事象は、鼻茸増悪と判断した。鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（基本語）及び実際に報告された急性副鼻腔炎／副鼻腔感染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。

全ての有害事象の評価の詳細については、CSR 12.2 項を参照のこと。

## 2.7.4.2.1　有害事象の解析

CRSwNP 患者におけるテゼペルマブの忍容性は良好であった。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。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。

### 2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

#### 2.7.4.2.1.1.1　有害事象の概要

On-treatment 期における有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、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 4）。本試験において死亡に至った有害事象は、テゼペルマブ群では認められず、プラセボ群では on-treatment 期に 1 例に認められた。

表 4　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-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。

## 2.7.4.2.1.1.2　器官別大分類別及び基本語別の比較的よく見られる有害事象

### 器官別大分類別の比較的よく見られる有害事象

On-treatment 期では、テゼペルマブ群で最もよく見られた器官別大分類別の有害事象は、感染症および寄生虫症（61.1%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（19.7%）、及び筋骨格系および結合組織障害（15.8%）であり（CSR Table 14.3.2.7 を参照）、曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率はそれぞれ 98.2、22.2、及び 17.1 であった。プラセボ群で最もよく見られた器官別大分類別の有害事象は、感染症および寄生虫症（51.7%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（33.7%）、胃腸障害（12.2%）、及び神経系障害（12.2%）であり、曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率はそれぞれ 92.1、47.9、15.2、及び 15.5 であった（CSR Table 14.3.2.7 を参照）。

器官別大分類別の呼吸器、胸郭および縦隔障害に分類される有害事象の曝露量で調整した 100 人・年あたりの発現率（発現割合）は、プラセボ群（47.9［33.7%］）と比較してテゼペルマブ群（22.2［19.7%］）で低かった（CSR Table 14.3.2.7 を参照）。この差は主に、プラセボ群の患者でより多く報告された基本語の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎及び喘息によるものであった。その他の器官別大分類別の有害事象の発現割合に臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。

On-study 期における器官別大分類別の有害事象の結果（CSR Table 14.3.2.9 を参照）は、on-treatment 期と概ね同様であった。

### 基本語別の比較的よく見られる有害事象

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（上位 4 事象）は、COVID-19、上咽頭炎、上気道感染、及び頭痛であった（表 5）。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、COVID-19、上咽頭炎、及び頭痛であった（表 5）。

基本語の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎及び喘息の発現割合がプラセボ群と比較してテゼペルマブ群で低かったこと及び咽頭炎（テゼペルマブの既知の副作用）の発現割合がプラセボ群と比較してテゼペルマブ群で高かったことを除き、on-treatment 期における最もよく見られた基本語別の有害事象の発現割合は投与群間で概ね同程度であった。

表 5　　On-treatment 期において発現割合が 3%超であった基本語別の有害事象
（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団）

| | Teze 210 mg Q4W (N = 203) | | | Placebo (N = 205) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Preferred Term (MedDRA Version 27.0) | 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)** |
| COVID-19 | 47 (23.2) | 178.0 | 26.4 | 40 (19.5) | 153.8 | 26.0 | 0.4 (-11.0, 11.5) |
| 上咽頭炎 | 36 (17.7) | 183.5 | 19.6 | 20 (9.8) | 165.0 | 12.1 | 7.5 (-1.0, 16.2) |
| 上気道感染 | 19 (9.4) | 194.4 | 9.8 | 11 (5.4) | 170.2 | 6.5 | 3.3 (-2.8, 9.6) |
| 頭痛 | 17 (8.4) | 189.7 | 9.0 | 15 (7.3) | 167.0 | 9.0 | -0.0 (-6.8, 6.4) |
| 鼻出血 | 12 (5.9) | 195.4 | 6.1 | 7 (3.4) | 171.5 | 4.1 | 2.1 (-3.0, 7.2) |
| 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 | 11 (5.4) | 200.1 | 5.5 | 47 (22.9) | 156.8 | 30.0 | -24.5 (-34.7, -16.1) |
| 背部痛 | 10 (4.9) | 199.8 | 5.0 | 5 (2.4) | 172.8 | 2.9 | 2.1 (-2.3, 6.7) |

表 5　On-treatment 期において発現割合が 3%超であった基本語別の有害事象（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団）

| | Teze 210 mg Q4W (N = 203) | | | Placebo (N = 205) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Preferred Term (MedDRA Version 27.0) | n (%) | Exposure years | EAIR (per 100 PY) | n (%) | Exposure years | EAIR (per 100 PY) | EAIR difference to placebo (95% CI) |
| 咽頭炎 | 9 (4.4) | 197.9 | 4.5 | 1 (0.5) | 174.9 | 0.6 | 4.0 (0.9, 8.1) |
| インフルエンザ | 8 (3.9) | 200.2 | 4.0 | 2 (1.0) | 175.0 | 1.1 | 2.9 (-0.6, 6.9) |
| ウイルス性上気道感染 | 8 (3.9) | 198.4 | 4.0 | 6 (2.9) | 173.1 | 3.5 | 0.6 (-4.0, 4.9) |
| 関節痛 | 7 (3.4) | 199.9 | 3.5 | 3 (1.5) | 174.1 | 1.7 | 1.8 (-1.9, 5.7) |
| 注射部位疼痛 | 7 (3.4) | 198.4 | 3.5 | 3 (1.5) | 173.7 | 1.7 | 1.8 (-1.9, 5.8) |
| 高血圧 | 6 (3.0) | 201.2 | 3.0 | 7 (3.4) | 171.9 | 4.1 | -1.1 (-5.7, 3.0) |
| 喘息 | 1 (0.5) | 204.2 | 0.5 | 12 (5.9) | 170.3 | 7.0 | -6.6 (-11.9, -3.1) |

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 are counted once per Preferred Term regardless of the number of occurrences.

Most common AEs are defined as > 3% in either treatment group.

Table is sorted by decreasing number of subjects based on the tezepelumab 210 mg group.

CI Confidence interval; EAIR Exposure-adjusted incidence rate, on a scale of 100 person-years; IP Investigational product; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.

Source: Table 20, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

On-study 期における最もよく見られた基本語別の有害事象（発現割合 3%超）（CSR Table 14.3.2.12 を参照）は、on-treatment 期と同様であった。

### 2.7.4.2.1.1.3　重症度別の比較的よく見られる有害事象

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）は軽度又は中等度であった（CSR 12.2.3 項及び Table 14.3.2.15 を参照）。

重度の有害事象はテゼペルマブ群で 16 例（7.9%）、プラセボ群で 15 例（7.3%）に認められた。最もよく見られた基本語別の重度の有害事象は、テゼペルマブ群では COVID-19、プラセボ群では鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎であった。また、中等度及び重度の喘息（基本語）及び鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（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（CSR Table 14.3.2.15 を参照）。

On-study 期における重症度別の有害事象の結果（CSR Table 14.3.2.16 を参照）は、on-treatment 期と同様であった。

### 2.7.4.2.1.1.4 治験薬との因果関係別の比較的よく見られる有害事象

いずれの投与群でも、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（CSR Table 14.3.2.13 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は、テゼペルマブ群で 28 例（13.8%）、プラセボ群で 21 例（10.2%）に認められた。

テゼペルマブ群で最もよく見られた基本語別の治験責任（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は、頭痛（テゼペルマブ群 6 例［3.0%］、プラセボ群 4 例［2.0%］）及び注射部位疼痛（テゼペルマブ群 6 例［3.0%］、プラセボ群 3 例［1.5%］）であった。

On-treatment 期における最もよく見られた治験責任（分担）医師により治験薬に関連すると判断された有害事象に投与群間でわずかな数値的な差が認められたが、一定の傾向は認められなかった。

注目すべき有害事象の評価（治験薬との因果関係の評価を含む）については、2.7.4.2.1.5 項を参照のこと。

On-study 期における治験薬との因果関係別の有害事象の結果（CSR Table 14.3.2.14 を参照）は、on-treatment 期と同様であった。

## 2.7.4.2.1.2 死亡

本試験では、死亡に至った有害事象はテゼペルマブ群では認められなかった（CSR Table 14.3.3.1［on-treatment 期］及び Table 14.3.3.2［on-study 期］を参照）。プラセボ群では、死亡に至った有害事象は on-treatment 期に 1 例（基本語：細菌性敗血症）に認められ（CSR Table 14.3.3.1 を参照）、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（表 6）。

死亡の詳細については、患者の叙述（CSR 14.4 項）を参照のこと。

**表 6　On-study 期における死亡に至った有害事象の重要な情報（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団）**

| Reported term/ Preferred term (MedDRA v 27.0) | First IP to AE onset (Days) | Latest IP to AE onset (Days) | First IP to death (Days) | Latest IP to death (Days) | AE possibly related to IP [a] | Study period |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Placebo** | | | | | | |
| BACTERIAL SEPSIS/ 細菌性敗血症 | 243 | 12 | 244 | 13 | N | On-treatment |

[a] Possibly related, as assessed by investigator.
On-study: The table includes adverse events with onset date on or after the date of the first dose of IP up to and including date of study completion or date of study withdrawal.
AE Adverse event; IP Investigational product; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Source: Table 25, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

## 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

本項では、本試験の on-treatment 期に発現した重篤な有害事象の要約を示す。On-study 期における重篤な有害事象の重要な情報の一覧については、CSR Table 14.3.4.4 を参照のこと。重篤な有害事象が認められた全ての患者の叙述については、CSR 14.4 項を参照のこと。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の要約については、2.7.4.2.1.4.1 項を参照のこと。

重篤な有害事象の発現割合は、テゼペルマブ群とプラセボ群の間で同程度であった（表 7）。テゼペルマブ群で最もよく見られた器官別大分類別の重篤な有害事象は、感染症および寄生虫症であった。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。

器官別大分類別又は基本語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。

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（詳細については、CSR Table 14.3.4.4 を参照）。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。

**表 7　On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団）**

| | Teze 210 mg Q4W (N = 203) | | | Placebo (N = 205) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 27.0) | n (%) | Exposure years | EAIR (Per 100 PY) | n (%) | Exposure years | EAIR (Per 100 PY) | EAIR difference to Placebo (95% CI) |
| **Any SAEs** | **10 (4.9)** | **200.5** | **5.0** | **12 (5.9)** | **169.3** | **7.1** | **-2.1 (-7.9, 3.0)** |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (2.5) | 202.6 | 2.5 | 4 (2.0) | 173.8 | 2.3 | 0.2 (-3.7, 3.8) |
| 虫垂炎 | 1 (0.5) | 203.9 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| COVID-19 肺炎 | 1 (0.5) | 203.6 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 大腸菌性尿路感染 | 1 (0.5) | 204.1 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 細菌性肺炎 | 1 (0.5) | 203.7 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 肺結核 | 1 (0.5) | 204.2 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 細菌性敗血症 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.9 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 脳炎 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.3 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 中耳炎 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.1 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 肺炎 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.2 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (1.0) | 203.9 | 1.0 | 0 | 175.9 | 0 | 1.0 (-1.2, 3.6) |
| 乳腺浸潤性小葉癌 | 1 (0.5) | 204.2 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 悪性黒色腫 | 1 (0.5) | 203.9 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 免疫系障害 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.8 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| アナフィラキシーショック | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.8 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 内分泌障害 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.0 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |

表 7　On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象
（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団）

| | Teze 210 mg Q4W (N = 203) | | | Placebo (N = 205) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 27.0) | n (%) | Exposure years | EAIR (Per 100 PY) | n (%) | Exposure years | EAIR (Per 100 PY) | EAIR difference to Placebo (95% CI) |
| グレーブス病 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.0 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 神経系障害 | 1 (0.5) | 203.3 | 0.5 | 1 (0.5) | 175.2 | 0.6 | -0.1 (-2.8, 2.3) |
| 大脳基底核卒中 | 1 (0.5) | 203.3 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 頭蓋内動脈瘤 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.2 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 眼障害 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.2 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 網膜上膜 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.2 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 心臓障害 | 2 (1.0) | 203.6 | 1.0 | 3 (1.5) | 174.8 | 1.7 | -0.7 (-4.2, 2.1) |
| 急性心筋梗塞 | 1 (0.5) | 204.0 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 狭心症 | 1 (0.5) | 203.8 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 心房細動 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 174.9 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 心筋虚血 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.8 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 心筋心膜炎 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.9 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 204.2 | 0 | 2 (1.0) | 174.2 | 1.1 | -1.1 (-4.2, 0.7) |
| 喘息 | 0 | 204.2 | 0 | 2 (1.0) | 174.2 | 1.1 | -1.1 (-4.2, 0.7) |
| 胃腸障害 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.7 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| イレウス | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.7 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.5) | 203.3 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 大腿骨骨折 | 1 (0.5) | 203.3 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |

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 are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences.

Table is sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.

CI Confidence interval; EAIR Exposure-adjusted incidence rate, on a scale of 100 person-years; IP Investigational product; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; 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 26, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

On-study 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象の結果（CSR Table 14.3.4.2 を参照）は、on-treatment 期と同様であった。

## 2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

### 2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

本項では、本試験の on-treatment 期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を示す。On-study 期における治験薬の投与中止に至った有害事象の重要な情報の一覧については、CSR Table 14.3.5.3 を参照のこと。治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた全ての患者の叙述については、CSR 14.4 項を参照のこと。

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（CSR Table 27 を参照）。報告された治験薬の投与中止に至った有害事象に一定の傾向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（CSR Table 14.3.5.3 を参照）。

### 2.7.4.2.1.4.2　治験総括報告書で特定されたその他の重要な有害事象

本試験では、その他の重要な有害事象に分類される有害事象はなかった。

## 2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別大分類別の有害事象の解析は 2.7.4.2.1.1.2 項に示した。

本項では、WAYPOINT 試験における注目すべき有害事象（テゼペルマブの安全性について理解を深める上で科学的・医学的な注目に値する事象と定義）の要約を示す。注目すべき有害事象は重篤又は非重篤いずれの場合もある。

WAYPOINT 試験における注目すべき有害事象の詳細については、CSR 12.2.5 項を参照のこと。

### 2.7.4.2.1.5.1　重篤な感染症

On-treatment 期における重篤な感染症の発現割合は、テゼペルマブ群とプラセボ群の間で同程度であった（表 8）。重篤な感染症について、明らかな傾向は認められなかった。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 on-treatment 期にテゼペルマブ群で 1 例（0.5%）（基本語：肺結核）に認められた（CSR Table 14.3.6.3 及び 14.4 項［患者の叙述］を参照）。

On-study 期における重篤な感染症の発現割合は、on-treatment 期と同程度であった（CSR Table 14.3.6.2 及び Table 14.3.6.4 を参照）。

詳細については、CSR Table 14.3.6.5 及び患者の叙述（CSR 14.4 項）を参照のこと。

表 8　On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な感染症（注目すべき有害事象）（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団）

| | Teze 210 mg Q4W (N = 203) | | | Placebo (N = 205) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System organ class Preferred term (MedDRA version 27.0) | n (%) | Exposure years | EAIR (per 100 PY) | n (%) | Exposure years | EAIR (per 100 PY) | EAIR difference to Placebo (95% CI) |
| **Any subjects with serious infections** | **5 (2.5)** | **202.6** | **2.5** | **4 (2.0)** | **173.8** | **2.3** | **0.2 (-3.7, 3.8)** |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (2.5) | 202.6 | 2.5 | 4 (2.0) | 173.8 | 2.3 | 0.2 (-3.7, 3.8) |
| 虫垂炎 | 1 (0.5) | 203.9 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| COVID-19 肺炎 | 1 (0.5) | 203.6 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 大腸菌性尿路感染 | 1 (0.5) | 204.1 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 細菌性肺炎 | 1 (0.5) | 203.7 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 肺結核 | 1 (0.5) | 204.2 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 細菌性敗血症 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.9 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 脳炎 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.3 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 中耳炎 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.1 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 肺炎 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.2 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |

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 are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences.

Table is sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.

CI Confidence interval; EAIR Exposure-adjusted incidence rate, on a scale of 100 person-years; IP Investigational product; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.

Source: Table 21, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

### 2.7.4.2.1.5.2　重篤な心イベント

On-treatment 期における重篤な心イベントの発現割合は、テゼペルマブ群とプラセボ群の間で同程度であった（表 9）。

重篤な心イベントについて、明らかな傾向は認められなかった。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（基本語：心房細動及び心筋心膜炎）に認められた（CSR Table 14.3.6.3 を参照）。詳細については、CSR Table 14.3.6.5 及び患者の叙述（CSR 14.4 項）を参照のこと。

On-study 期では、新たな重篤な心イベントは認められなかった（CSR Table 14.3.6.2 を参照）。

独立判定委員会に判定された MACE 及び重篤な心イベントの要約については、2.7.4.2.1.6 項を参照のこと。

表 9　On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の重篤な心イベント（注目すべき有害事象）（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団）

| | Teze 210 mg Q4W (N = 203) | | | Placebo (N = 205) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System organ class<br>Preferred term<br>(MedDRA version 27.0) | n (%) | Exposure years | EAIR (per 100 PY) | n (%) | Exposure years | EAIR (per 100 PY) | EAIR difference to Placebo (95% CI) |
| **Any subjects with serious cardiac events** | **2 (1.0)** | **203.6** | **1.0** | **3 (1.5)** | **174.8** | **1.7** | **-0.7 (-4.2, 2.1)** |
| 心臓障害 | 2 (1.0) | 203.6 | 1.0 | 3 (1.5) | 174.8 | 1.7 | -0.7 (-4.2, 2.1) |
| 急性心筋梗塞 | 1 (0.5) | 204.0 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 狭心症 | 1 (0.5) | 203.8 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 心房細動 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 174.9 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 心筋虚血 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.8 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |
| 心筋心膜炎 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 175.9 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |

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 are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences.

Table is sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.

CI Confidence interval; EAIR Exposure-adjusted incidence rate, on a scale of 100 person-years; IP Investigational product; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.

Source: Table 22, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

### 2.7.4.2.1.5.3　悪性腫瘍

On-treatment 期では、悪性腫瘍はテゼペルマブ群で 2 例（基本語：乳腺浸潤性小葉癌及び悪性黒色腫）に認められ、プラセボ群では認められなかった（表 10）。

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悪性腫瘍は認められなかった（CSR Table 14.3.6.3 を参照）。詳細については、CSR Table 14.3.6.5 及び患者の叙述（CSR 14.4 項）を参照のこと。

On-study 期では、新たな悪性腫瘍は認められなかった（CSR Table 14.3.6.2 を参照）。

独立判定委員会に判定された悪性腫瘍の要約については、2.7.4.2.1.6 項を参照のこと。

表 10　On-treatment 期における器官別大分類別及び基本語別の悪性腫瘍（注目すべき有害事象）（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団）

| | Teze 210 mg Q4W (N = 203) | | | Placebo (N = 205) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System organ class<br>Preferred term (MedDRA version 27.0) | n (%) | Exposure years | EAIR (per 100 PY) | n (%) | Exposure years | EAIR (per 100 PY) | EAIR difference to Placebo (95% CI) |
| **Any subjects with malignancy** | **2 (1.0)** | **203.9** | **1.0** | **0** | **175.9** | **0** | **1.0 (-1.2, 3.6)** |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (1.0) | 203.9 | 1.0 | 0 | 175.9 | 0 | 1.0 (-1.2, 3.6) |
| 乳腺浸潤性小葉癌 | 1 (0.5) | 204.2 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| 悪性黒色腫 | 1 (0.5) | 203.9 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |

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 are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences.

Table is sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.

CI Confidence interval; EAIR Exposure-adjusted incidence rate, on a scale of 100 person-years; IP Investigational product; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.

Source: Table 23, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

### 2.7.4.2.1.5.4　重篤な過敏症反応

本試験では、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（CSR Table 14.3.6.1 及び Table 14.3.6.2 を参照）。プラセボ群では、重篤な過敏症反応は on-study 期に 2 例（1.0%）に認められた。このうち 1 例は on-treatment 期に認められ、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（CSR 12.2.5.4 項を参照）。

詳細については、CSR Table 14.3.6.5 及び患者の叙述（CSR 14.4 項）を参照のこと。

#### 2.7.4.2.1.5.5　蠕虫感染

本試験では、蠕虫感染と確定された事象は認められなかった（CSR Table 14.3.6.1 及び Table 14.3.6.3［on-treatment 期］並びに Table 14.3.6.2 及び Table 14.3.6.4［on-study 期］を参照）。

#### 2.7.4.2.1.5.6　ギラン・バレー症候群

本試験では、ギラン・バレー症候群は認められなかった（CSR Table 14.3.6.1 及び Table 14.3.6.2 を参照）。

### 2.7.4.2.1.6　独立判定委員会が判定したイベント

On-treatment 期において、独立判定委員会の判定の対象となった有害事象及び判定結果の詳細については、CSR 12.2.6 項を参照のこと。独立判定委員会に判定された重篤な心イベント、MACE、悪性腫瘍、及び死亡の要約を以下に示す。

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。投与群別の重篤な心イベントの要約を 2.7.4.2.1.5.2 項に示した。
- 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、大脳基底核卒中（非致死性の虚血性脳卒中と判定）及び心筋梗塞（非致死性の心筋梗塞と判定）であった。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。詳細については、患者の叙述（CSR 14.4 項）を参照のこと。
- 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。投与群別の悪性腫瘍の要約を 2.7.4.2.1.5.3 項に示した。
- 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（2.7.4.2.1.2 項参照）。
- 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。

On-study 期では、独立判定委員会の判定の対象となった新たな有害事象は認められなかった（CSR Table 14.3.2.20 を参照）。

### 2.7.4.2.1.7　抗薬物抗体に関連する有害事象

本試験における ADA データ及び安全性に対する ADA の影響の評価については、それぞれ臨床概要 2.7.2.4.1.4.1 項及び 2.7.2.4.1.5.4 項を参照のこと。

## 2.7.4.2.1.8　副作用

WAYPOINT 試験のデータを評価した結果、テゼペルマブの既知の副作用として特定されている事象に変更はなかった。既知の副作用について、WAYPOINT 試験における発現割合の要約を表 11 に示す。

**表 11　器官別大分類別及び基本語別の副作用（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団）**

| | Teze 210 mg Q4W N = 203 | | | Placebo N = 205 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System organ class Preferred term (MedDRA version 27.0) | n (%) | Exposure years | EAIR (per 100 PY) | n (%) | Exposure years | EAIR (per 100 PY) | EAIR difference to Placebo (95%CI) |
| **Any subjects with arthralgia（関節痛）** | 7 (3.4) | 199.9 | 3.5 | 3 (1.5) | 174.1 | 1.7 | 1.8 (-1.9, 5.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 (3.4) | 199.9 | 3.5 | 3 (1.5) | 174.1 | 1.7 | 1.8 (-1.9, 5.7) |
| 関節痛 | 7 (3.4) | 199.9 | 3.5 | 3 (1.5) | 174.1 | 1.7 | 1.8 (-1.9, 5.7) |
| **Any subjects with pharyngitis（咽頭炎）** | 11 (5.4) | 197.3 | 5.6 | 1 (0.5) | 174.9 | 0.6 | 5.0 (1.7, 9.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 11 (5.4) | 197.3 | 5.6 | 1 (0.5) | 174.9 | 0.6 | 5.0 (1.7, 9.5) |
| 咽頭炎 | 9 (4.4) | 197.9 | 4.5 | 1 (0.5) | 174.9 | 0.6 | 4.0 (0.9, 8.1) |
| 細菌性咽頭炎 | 1 (0.5) | 204.0 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 1 (0.5) | 204.0 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| ウイルス性咽頭炎 | 1 (0.5) | 203.9 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| **Any subjects with rash（発疹）** | 4 (2.0) | 202.2 | 2.0 | 2 (1.0) | 174.2 | 1.1 | 0.8 (-2.4, 4.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 (2.0) | 202.2 | 2.0 | 2 (1.0) | 174.2 | 1.1 | 0.8 (-2.4, 4.1) |
| 発疹 | 3 (1.5) | 202.4 | 1.5 | 2 (1.0) | 174.2 | 1.1 | 0.3 (-2.8, 3.3) |
| そう痒性皮疹 | 1 (0.5) | 204.1 | 0.5 | 0 | 175.9 | 0 | 0.5 (-1.7, 2.8) |
| **Any subjects with injection site reaction（注射部位反応）** | 9 (4.4) | 197.5 | 4.6 | 5 (2.4) | 171.8 | 2.9 | 1.6 (-2.8, 6.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 9 (4.4) | 197.5 | 4.6 | 5 (2.4) | 171.8 | 2.9 | 1.6 (-2.8, 6.1) |
| 注射部位疼痛 | 7 (3.4) | 198.4 | 3.5 | 3 (1.5) | 173.7 | 1.7 | 1.8 (-1.9, 5.8) |
| 注射部位紅斑 | 2 (1.0) | 203.6 | 1.0 | 2 (1.0) | 174.5 | 1.1 | -0.2 (-3.3, 2.6) |
| 注射部位そう痒感 | 1 (0.5) | 203.6 | 0.5 | 1 (0.5) | 174.9 | 0.6 | -0.1 (-2.8, 2.3) |
| 注射部位腫脹 | 0 | 204.2 | 0 | 1 (0.5) | 174.9 | 0.6 | -0.6 (-3.2, 1.3) |

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 are counted once per System Organ Class and Preferred Term regardless of the number of occurrences.

Table is sorted using international order for System Organ Class (SOC) then Preferred Term (PT) by decreasing frequency in subjects treated with tezepelumab.

CI Confidence interval; EAIR Exposure-adjusted incidence rate, on a scale of 100 person-years; IP Investigational product; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.

Source: Table 14.3.6.6, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

## 2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた患者の叙述については、CSR 14.4 項を参照のこと。

## 2.7.4.3 臨床検査値の評価

本試験における臨床検査値の評価では、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、臨床検査値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。臨床検査値に関連する有害事象について、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差又は傾向は認められなかった。

血液生化学検査値が Hy's Law の基準に該当する患者は認められなかった。

臨床検査値の評価の詳細については、CSR 12.4 項を参照のこと。

## 2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目

本試験では、バイタルサイン、心電図、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目について、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、バイタルサイン又は心電図の推移に臨床的に意味のある傾向は認められず、投与群間で明らかな差は認められなかった。

詳細については、CSR 12.5 項を参照のこと。

## 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

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。

## 2.7.4.5.1 内因性要因

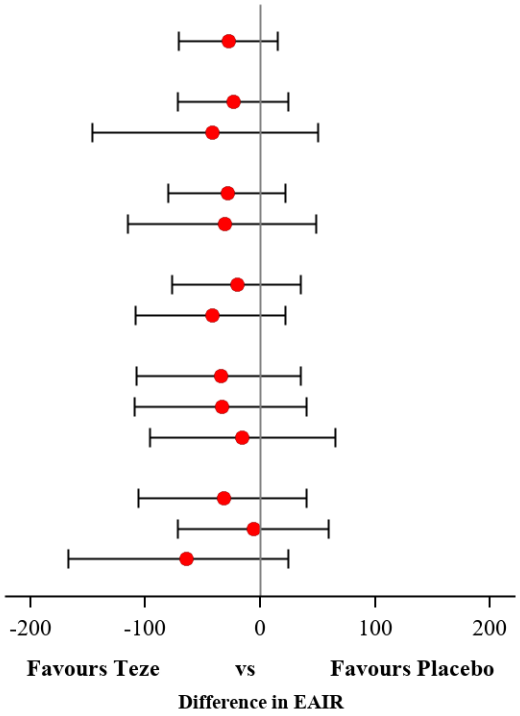
WAYPOINT 試験における内因性要因の影響の評価では、有害事象データの年齢、性別、人種、及び BMI による部分集団別の記述的解析のみを実施した。

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）、及び 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）による部分集団の間で概ね同様であった（CSR 12.2.7 項を参照）。

部分集団別の有害事象及び重篤な有害事象の曝露量で調整した発現率の投与群間の差（及び 95% CI）をそれぞれ図 1 及び図 2 に示す。

図 1　　On-treatment 期における有害事象の曝露量で調整した発現率の部分集団別フォレストプロット（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団）

| Subgroup | Teze n/N (EAIR) | Placebo n/N (EAIR) | Comparisons between groups 95% CI |
|---|---|---|---|
| Overall | 159/203 (179.9) | 158/205 (207.5) | -27.6 (-71.1, 14.9) |
| Age at screening | | | |
| >=18 to <65 years | 139/174 (190.6) | 138/179 (214.0) | -23.4 ( -72.0, 24.1) |
| >=65 years | 20/29 (129.6) | 20/26 (171.6) | -42.0 (-146.2, 50.6) |
| Gender | | | |
| Male | 97/126 (167.4) | 105/140 (196.1) | -28.7 ( -79.9, 21.4) |
| Female | 62/77 (203.7) | 53/65 (234.5) | -30.8 (-115.7, 48.8) |
| Race | | | |
| White | 123/150 (209.0) | 117/149 (229.1) | -20.2 ( -76.8, 35.2) |
| Non-white | 36/53 (122.0) | 41/56 (163.5) | -41.5 (-109.1, 21.9) |
| BMI | | | |
| <25 kg/m2 | 60/81 (170.5) | 52/69 (204.4) | -33.9 (-108.0, 35.0) |
| 25-<30 kg/m2 | 68/82 (201.5) | 67/82 (235.0) | -33.5 (-109.9, 39.9) |
| >=30 kg/m2 | 31/40 (159.4) | 39/54 (175.7) | -16.3 ( -96.3, 65.3) |
| Region | | | |
| Asia Pacific (China, Japan) | 33/46 (137.1) | 38/50 (168.8) | -31.7 (-106.2, 40.0) |
| Europe (including Eastern Europe) | 90/110 (219.2) | 90/116 (225.3) | -6.1 ( -71.9, 59.3) |
| North America | 36/47 (154.9) | 30/39 (219.1) | -64.2 (-167.4, 24.2) |



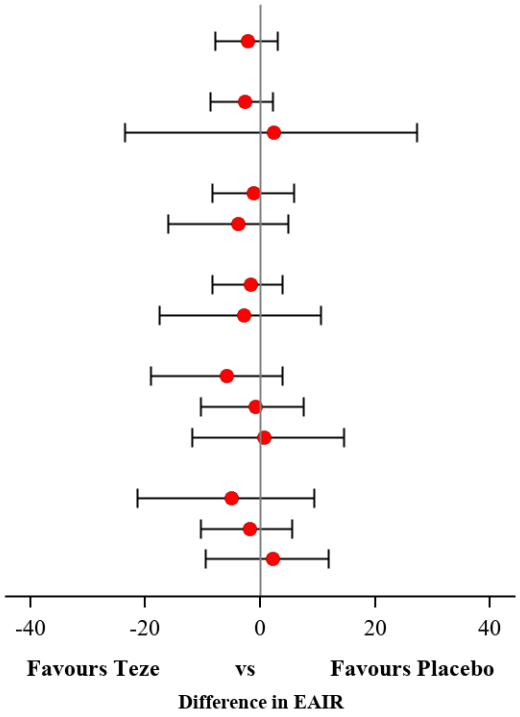

The left and right bars indicate the lower and upper limits of the 95% CI, which is based on the Miettinen and Nurminen's score method. Safety subgroup by race was analyzed by White and non-White. Non-White includes Black or African American, Asian, and other. Subjects with multiple occurrences in the same category are counted once per category regardless of the number of occurrences.

BMI Body mass index; CI confidence interval; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group; Teze Tezepelumab.

Source: Figure 14.3.2.1, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

図 2　On-treatment 期における重篤な有害事象の曝露量で調整した発現率の部分集団別フォレストプロット（WAYPOINT 試験、安全性解析対象集団）

| Subgroup | Teze n/N (EAIR) | Placebo n/N (EAIR) | Comparisons between groups 95% CI |
|---|---|---|---|
| Overall | 10/203 (5.0) | 12/205 (7.1) | -2.1 ( -7.9, 3.0) |
| Age at screening | | | |
| >=18 to <65 years | 6/174 (3.5) | 9/179 (6.2) | -2.7 ( -8.7, 2.2) |
| >=65 years | 4/29 (14.8) | 3/26 (12.6) | 2.3 ( -23.6, 27.2) |
| Gender | | | |
| Male | 7/126 (5.7) | 8/140 (6.9) | -1.1 ( -8.4, 5.8) |
| Female | 3/77 (3.8) | 4/65 (7.6) | -3.8 ( -16.1, 4.8) |
| Race | | | |
| White | 6/150 (4.0) | 7/149 (5.8) | -1.7 ( -8.3, 3.9) |
| Non-white | 4/53 (7.6) | 5/56 (10.4) | -2.8 ( -17.6, 10.5) |
| BMI | | | |
| <25 kg/m2 | 4/81 (5.0) | 6/69 (10.8) | -5.8 ( -19.1, 3.8) |
| 25-<30 kg/m2 | 4/82 (4.9) | 4/82 (5.8) | -0.9 ( -10.4, 7.6) |
| >=30 kg/m2 | 2/40 (5.1) | 2/54 (4.5) | 0.6 ( -11.8, 14.5) |
| Region | | | |
| Asia Pacific (China, Japan) | 3/46 (6.7) | 5/50 (11.7) | -5.0 ( -21.5, 9.4) |
| Europe (including Eastern Europe) | 6/110 (5.5) | 7/116 (7.5) | -1.9 ( -10.4, 5.6) |
| North America | 1/47 (2.1) | 0/39 (0) | 2.1 ( -9.6, 11.9) |




The left and right bars indicate the lower and upper limits of the 95% CI, which is based on the Miettinen and Nurminen's score method. Safety subgroup by race was analysed by White and non-White. Non-White includes Black or African American, Asian, and other. Subjects with multiple occurrences in the same category are counted once per category regardless of the number of occurrences.

BMI Body mass index; CI confidence interval; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group; Teze Tezepelumab.

Source: Figure 14.3.2.2, D5242C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

### 2.7.4.5.2　外因性要因

WAYPOINT 試験における外因性要因の影響の評価では、有害事象データの地域による部分集団別の記述的解析のみを実施した。

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、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（CSR 12.2.7 項を参照）。部分集団別の有害事象及び重篤な有害事象の曝露量で調整した発現率の投与群間の差（及び 95% CI）をそれぞれ図 1 及び図 2 に示す。

### 2.7.4.5.3　薬物相互作用

テゼペルマブの喘息に関する初回申請では、対象とした重症喘息患者の集団でテゼペルマブが相互作用を及ぼす又は相互作用を受ける薬剤との臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性は低いと結論づけた（喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.4.5.4 項を参照）。

WAYPOINT 試験では、この結論に関連する新たな情報はなかった。

### 2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

テゼペルマブは妊娠又は授乳中の女性を対象とした臨床試験を実施していない。

喘息を対象としたテゼペルマブの臨床試験における妊娠に関する情報については、喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.4.5.5 項を参照のこと。

WAYPOINT 試験の on-treatment 期では、妊娠は報告されなかった（CSR 12.5.2.1 項を参照）。

WAYPOINT 試験の結果、添付文書におけるテゼペルマブの妊娠及び授乳時の使用に関する情報に変更はなかった。

### 2.7.4.5.5　過量投与

WAYPOINT 試験では、テゼペルマブの投与量が 2 週間以内に 280 mg を超えた場合を過量投与とした。本試験では、テゼペルマブの過量投与は認められなかった（CSR 12.5.2.2 項を参照）。

テゼペルマブ過量投与に対する特異的な治療法はない。過量投与が発生した場合には、必要に応じて適切なモニタリングとともに対症療法を行うべきである。

### 2.7.4.5.6　薬物乱用

テゼペルマブの喘息に関する初回申請で記載したとおり、テゼペルマブの乱用又は依存性を示すエビデンスは認められておらず、そのような可能性はないと予想される（喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.4.5.7 項を参照）。

### 2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象を評価する正式な試験は実施していない。

### 2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

テゼペルマブの喘息に関する初回申請で記載したとおり、テゼペルマブの作用機序に基づくと、テゼペルマブの投与による自動車運転及び機器操作に対する能力に影響はなく、その可能性もないと予想される（喘息に関する初回申請資料の臨床概要 2.7.4.5.9 項を参照）。

## 2.7.4.6 市販後データ

テゼペルマブは、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。市販後の安全性データの要約は、規制当局に定期的に提出されるPBRERに記載されている。最新のPBRER（20■年■月■日～20■年■月■日の期間を対象）では、20■年■月■日の市販後からデータカットオフ（20■年■月■日）までの全世界におけるテゼペルマブの市販後の累積曝露量は44,723人・年と推定されている。

テゼペルマブの安全性監視活動は継続的に実施されており、臨床試験のデータ、公表文献、アストラゼネカ社の安全性データベースのデータ、及びその他の原資料から入手可能なデータの解析が監視活動に含まれている。

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又は副作用は特定されていない。

**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：■

# 2.7.4.7　臨床的安全性　付録
# 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。

## D5242C00001 試験（WAYPOINT）（5.3.5.1.1）

データカットオフ日：2024 年 9 月 23 日

| | |
|---|---|
| Table 14.3.2.7 | Adverse events by System Organ Class and Preferred Term – On-treatment (Safety set) |
| Table 14.3.2.9 | Adverse events by System Organ Class and Preferred Term – On-study (Safety set) |
| Table 14.3.2.10 | Adverse events by System Organ Class and Preferred Term – Additional follow-up period (Additional FU Analysis Set) |
| Table 14.3.2.13 | Possibly related adverse events by System Organ Class and Preferred Term – On-treatment (Safety set) |
| Table 14.3.2.14 | Possibly related adverse events by System Organ Class and Preferred Term – On-study (Safety set) |
| Table 14.3.2.15 | Adverse events by maximum intensity on Preferred Term level – On-treatment (Safety set) |
| Table 14.3.2.16 | Adverse events by maximum intensity on Preferred Term level – On-study (Safety set) |
| Table 14.3.2.17 | COVID-19 related adverse events by System Organ Class and Preferred Term – On-treatment (Safety set) |
| Table 14.3.2.18 | COVID-19 related adverse events by System Organ Class and Preferred Term – On-study (Safety set) |
| Table 14.3.2.19 | Adjudicated adverse events as determined by IAC reported during on-treatment period (Safety set) |
| Table 14.3.2.20 | Adjudicated adverse events as determined by IAC reported during on-study period (Safety set) |
| Table 14.3.4.1 | Serious adverse events by System Organ Class and Preferred Term – On-treatment (Safety set) |
| Table 14.3.4.2 | Serious adverse events by System Organ Class and Preferred Term – On-study (Safety set) |
| Table 14.3.5.1 | DAEs by System Organ Class and Preferred Term – On-treatment (Safety set) |
| Table 14.3.6.1 | AESIs by System Organ Class and Preferred Term – On-treatment (Safety set) |
| Table 14.3.6.2 | AESIs by System Organ Class and Preferred Term – On-study (Safety set) |
| Table 14.3.6.3 | Possibly related AESI by System Organ Class and Preferred Term – On-treatment (Safety set) |
| Table 14.3.6.4 | Possibly related AESI by System Organ Class and Preferred Term – On-study (Safety set) |
| Table 14.3.6.6 | Adverse Drug Reactions by System Organ Class and Preferred Term – On-treatment (Safety set) |
| Table 14.3.6.7 | Adverse Drug Reactions by System Organ Class and Preferred Term – On-study (Safety set) |

**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：■

# 2.7.5　参考文献
# 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。

# 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.

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.

Corren et al 2017

Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2017;377(10):936-46.

Corren et al 2022

Corren J, Pham TH, Garcia Gil E, Sałapa K, Ren P, Parnes JR, et al. Baseline type 2 biomarker levels and response to tezepelumab in severe asthma. Allergy. 2022;77(6):1786-96.

Emson et al 2021

Emson C, Corren J, Sałapa K, Hellqvist Å, Parnes JR, Colice G. Efficacy of tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma with and without nasal polyposis: a *post hoc*analysis of the phase 2b PATHWAY study. J Asthma Allergy. 2021;14:91-9.

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 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.

Gauvreau et al 2014

Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. New Engl J Med. 2014;370(22):2102-10.

Gauvreau et al 2020

Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. Expert Opin Ther Targets. 2020;24(8):777-92.

Kato 2015

Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. Allergol Int. 2015;64(2):121-30.

Kimura et al 2011

Kimura S, Pawankar R, Mori S, Nonaka M, Masuno S, Yagi T, et al. Increased expression and role of thymic stromal lymphopoietin in nasal polyposis. Allergy Asthma Immunol Res. 2011;3(3):186-93.

Menzies-Gow et al 2021

Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. New Engl J Med. 2021;384(19):1800-9.

Myler et al 2022

Myler H, Pedras-Vasconcelos J, Phillips K, Hottenstein CS, Chamberlain P, Devanaryan V, et al. Anti-drug antibody validation testing and reporting harmonization. AAPS J. 2022;24(1):4.

Nagarkar et al 2013

Nagarkar DR, Poposki JA, Tan BK, Comeau MR, Peters AT, Hulse KE, et al. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(3):593-600.e12.

Shankar et al 2008

Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.

**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：■

# 2.7.6　個々の試験のまとめ
# テゼスパイア®皮下注 210mg シリンジ、同皮下注 210mg ペン

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

# 目次

標題ページ ..... 1
目次 ..... 2
略語及び専門用語一覧表 ..... 3
2.7.6.1　臨床試験の一覧表 ..... 5
2.7.6.2　個々の試験の概要 ..... 6
2.7.6.2.1　D5242C00001 試験（評価資料） ..... 6
2.7.6.2.1.1　試験方法 ..... 6
2.7.6.2.1.2　患者の内訳及び人口統計学的特性 ..... 9
2.7.6.2.1.3　有効性の結果 ..... 17
2.7.6.2.1.4　安全性の結果 ..... 19
2.7.6.2.1.5　結論 ..... 22

# 表目次

表 1　臨床試験の一覧表 ..... 5
表 2　目的及び評価項目 ..... 6
表 3　患者の内訳（組み入れられた集団） ..... 9
表 4　人口統計学的特性及びベースライン時のその他の基準値の特性（最大の解析対象集団） ..... 11
表 5　ベースライン時の CRSwNP の疾患特性（最大の解析対象集団） ..... 13
表 6　Week 52 時点における有効性評価項目の概要-主な estimand（最大の解析対象集団） ..... 18
表 7　有害事象の概要-On-treatment 期（安全性解析対象集団） ..... 20
表 8　最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 3%超）基本語別の有害事象-On-treatment 期（安全性解析対象集団） ..... 21

# 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 |
|---|---|
| AE | adverse event：有害事象 |
| AERD | aspirin exacerbated respiratory disease：アスピリン増悪呼吸器疾患 |
| APFS | accessorised 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 |
| 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 |
| DAE | adverse event leading to discontinuation：治験薬の投与中止に至った有害事象 |
| DBL | database lock：データベース固定 |
| DCO | data cut-off：データカットオフ |
| EAIR | exposure-adjusted incidence rate(, on a scale of 100 person-years)：曝露量で調整した発現率 |
| EOT | end of treatment：治験薬投与終了 |
| ePRO | electronic patient-reported outcome：電子的な患者報告アウトカム |
| FDA | Food and Drug Administration：米国食品医薬品局 |
| $FEV_1$ | forced expiratory volume in 1 second：1 秒量 |
| HR | hazard ratio：ハザード比 |
| IgE | immunoglobulin E：免疫グロブリン E |
| INCS | intranasal corticosteroids：鼻噴霧用ステロイド薬 |
| IP | investigational product：治験薬 |
| IPD | investigational product discontinuation：治験薬投与中止 |
| JESREC | Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis |
| LMK | Lund-Mackay score：LMK |
| LS | least square：最小二乗 |
| Max | maximum：最大値 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集 |
| MFNS | mometasone furoate nasal spray：<br>モメタゾンフランカルボン酸エステル鼻噴霧薬 |
| Min | minimum：最小値 |
| NCS | nasal congestion score：鼻詰まりスコア |
| Nobs | number of participants per treatment group with an assessment |
| NP | nasal polyposis：鼻茸 |
| NPIF | nasal peak inspiratory flow：鼻の最大吸気流量 |
| 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 |

| 略語及び専門用語 | 用語の説明 |
|---|---|
| NSAID-ERD | non-steroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease：<br>非ステロイド性抗炎症薬増悪呼吸器疾患 |
| PY | person years：観察人年 |
| Q1 | lower quartile：下位四分位点 |
| Q3 | upper quartile：上位四分位点 |
| Q4W | every 4 weeks：4 週毎 |
| ROW | rest of (the) world：その他の国／地域 |
| SAE | serious adverse event：重篤な有害事象 |
| SC | subcutaneous：皮下 |
| SCS | systemic corticosteroid(s)：全身性ステロイド剤 |
| SD | standard deviation：標準偏差 |
| 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 |
| TSS | total symptom score：総症状スコア |
| UPSIT | University of Pennsylvania Smell Identification Test |

## 2.7.6.1　臨床試験の一覧表

**表 1　臨床試験の一覧表**

| 試験の相<br>評価／参考別<br>種類 | 試験番号<br>実施国 | 試験報告書を添付した場所 | 共主要目的 | 試験デザイン | 治験薬<br>用法・用量 | ランダム化された例数 | 患者 | 投与期間 | 試験の進行状況・報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 III 相<br>評価資料<br>有効性／安全性 | D5242C00001<br>日本を含む 10 カ国 | 5.3.5.1 | ・ NPS に対するテゼペルマブの効果を評価する<br>・ 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 | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>並行群間<br>プラセボ対照 | テゼペルマブ 210 mg Q4W SC 投与<br>プラセボ Q4W SC 投与 | 合計 410 例（うち日本人集団 33 例） | 重度の CRSwNP 患者 | 52 週間 | 実施中<br>中間報告書 |

CRSwNP Chronic rhinosinusitis with nasal polyps; NPS Nasal polyposis score; SC Subcutaneous; Q4W Every 4 weeks.

# 2.7.6.2 個々の試験の概要

## 2.7.6.2.1 D5242C00001 試験（評価資料）

| | |
|---|---|
| **試験の標題**： | 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 試験） |
| **試験期間**： | 2021 年 4 月～2024 年 10 月（一次データベース固定） |
| **開発のフェーズ** | 第 III 相 |

### 2.7.6.2.1.1 試験方法

**試験実施施設**

本試験は、10 カ国 112 施設で実施した。

**目的及び評価基準**

**表 2　　目的及び評価項目**

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| **共主要目的** | |
| 以下の項目におけるテゼペルマブの効果を評価する | |
| NPS | 共主要評価項目：Week 52 時点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 |
| 患者が報告した鼻詰まり | 共主要評価項目：Week 52 時点における 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 |
| **重要な副次目的** | |
| 以下の項目におけるテゼペルマブの効果を評価する | |
| 嗅覚消失 | Week 52 時点における NPSD の一部として評価された嗅覚消失スコア（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量 |
| プラセボと比較した鼻茸に関連する生活の質 | Week 52 時点における SNOT-22 スコアのベースラインからの変化量 |
| 副鼻腔混濁度 | Week 52 時点における CT により評価された LMK のベースラインからの変化量 |
| 鼻茸に対する手術及び／又は鼻茸に対する SCS 投与 | 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（Week 52 まで）<br>鼻茸に対する手術決定までの期間（Week 52 まで）<br>鼻茸に対する SCS 投与までの期間（Week 52 まで） |
| NPSD TSS | Week 52 時点における NPSD TSS（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量 |

表 2　　目的及び評価項目

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| 喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者の肺機能 | Week 52 時点における BD 投与前の $FEV_1$ のベースラインからの変化量 |
| **安全性に関する目的** | |
| テゼペルマブの安全性と忍容性を評価する | 有害事象／重篤な有害事象<br>血液生化学検査／血液学的検査／尿検査<br>バイタルサイン<br>心電図 |

AERD Aspirin exacerbated respiratory disease; BD Bronchodilator; CT Computed tomography; $FEV_1$ Forced expiratory volume in 1 second; LMK Lund-Mackay score; NCS Nasal congestion score; NPS Nasal polyposis score; NPSD Nasal polyposis symptom diary; NSAID-ERD Non-steroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease; SCS Systemic corticosteroid(s); SNOT-22 SinoNasal Outcome Test, 22 item; TSS Total symptom score.
Source: CSR Table S1
その他の副次目的及び探索的目的は CSR を参照。

**試験デザイン**

本試験は、CRSwNP を有する患者を対象に、APFS を使用してテゼペルマブ 210 mg Q4W を SC 投与した場合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共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第 III 相試験であった。

組入れ後、適格となった患者は 5 週間のスクリーニング期間／観察期間に移行し、標準用量の MFNS 又は同等量の INCS（同等量の用量については CRSwNP に対して各国で承認された INCS の最高用量とした）の投与を受けた*。適格性基準に合致した患者を Week 0（Day 0）時にテゼペルマブ 210 mg 又はプラセボのいずれかに 1：1 の比でランダム化した。ランダム化（Week 0）時から SC 投与を開始し、以降は Q4W で投与した。Week 52 時点に EOT 来院を実施し、以降は 24 週間（ランダム化された最初の患者約 200 例を予定）又は 12 週間（残りの全患者）の追跡調査を実施した。

*日本の患者は試験期間中の標準用量の MFNS 又は同等量の INCS の投与は必須とはしなかった。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した。

本概要は、最後の患者が Week 52 を完了した後に実施した主要解析の DCO（2024 年 9 月 23 日）に基づくデータベース固定（2024 年 10 月 29 日）で得られた結果に基づいて作成している。主要解析の DCO 時点で、50 例の患者が治験薬投与終了後の 12 週間の安全性追跡調査期間中であり、24 週間の追跡調査期間中の患者はいなかった。

**試験対象集団及び予定患者数**

試験対象集団はスクリーニング来院（Visit 1）前 12 か月以上にわたり、医師により診断を受けた CRSwNP を有し、NCS が 2 以上、要手術状態（NPS が 5 以上［各鼻腔におけるスコアは 2 以上］）、総 SNOT-22 スコアが 30 以上、記録により確認できる鼻茸増悪に対する SCS 投与及び／又は鼻茸に対する手術（副鼻腔手術とも呼ばれる）歴を有する成人の男性又は女性であった。

本試験は各投与群に約 200 例の患者を割り付ける予定とした。

総 NPS 及び NCS のベースラインからの変化量の SD をそれぞれ 2.25 及び 1.22 と仮定した場合、総 NPS 及び NCS のベースラインからの変化量における真のテゼペルマブの効果がそれぞれ-1.8 及び-0.87 であれば、各投与群 200 例としたとき、いずれの共主要評価項目についても検出力 95%以上、両側有意水準 0.01 で統計学的有意差を示すことができる。

**被験薬及び対照薬：用量及び投与方法**

APFS を使用してテゼペルマブ 210 mg 又はプラセボを Q4W で SC 投与した。

**投与期間**

投与期間は Week 48 を最終投与とする 52 週間とした。

**統計手法**

解析対象集団は以下の通りに定義した。

- 組み入れられた集団：同意説明文書に署名した全ての患者
- ランダム化された集団：治験薬投与にランダム化された全ての患者（その後治験薬の投与が行われたか否かを問わない）
- 最大の解析対象集団：治験薬投与にランダム化された全ての患者のうち、治験薬を 1 回以上投与された患者（治験実施計画書の遵守状況及び本試験への継続的な参加を問わない）
- 喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う集団：最大の解析対象集団のうち、ベースライン時点で喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う全ての患者（治験実施計画書の遵守状況及び本試験への継続的な参加を問わない）
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された全ての患者
- 薬物動態解析対象集団：最大の解析対象集団のうち、実薬（テゼペルマブ）の投与を受け、かつ治験実施計画書からの逸脱等の要因による影響を受けないと推定される投与後に採取した試料でテゼペルマブの血清中濃度が 1 回以上測定可能である全ての患者
- 追跡調査解析集団：EOT 後に 24 週間の追跡調査を受けた最初の約 200 例のうち、Week 64 の来院を完了した患者（Week 76 の来院を完了したか否か、又は Week 64 の来院以降に試験を中止したか否かを問わない）

主要解析では、Week 52 時点における総 NPS のベースラインからの変化量と Week 52 時点における NCS（2 週間毎の平均）のベースラインからの変化量におけるテゼペルマブの効果をプラセボと比較した。有効性解析は、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用いて実施した。

有効性の共主要評価項目はいずれも共分散分析モデルを用いて解析し、最小二乗平均の差及びその 95% CI を p 値と共に示した。解析は、主な estimand、FDA の主な estimand 及び補足的 estimand に対して実施した。

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を有意水準 0.05 で制御した。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。

有効性の共主要評価項目については、補足的解析、感度分析及び部分集団解析を行った。

## 2.7.6.2.1.2 患者の内訳及び人口統計学的特性

- 本試験には合計 872 例の患者が組み入れられ、そのうち 10 カ国 101 施設の 410 例がテゼペルマブ 210 mg 群（204 例）又はプラセボ群（206 例）のいずれかにランダム化された。
- ランダム化された 410 例の患者のうち、最大の解析対象集団 408 例、安全性解析対象集団 408 例、追跡調査解析集団 163 例であり、テゼペルマブ群の 203 例が薬物動態解析対象集団に含まれた。
- 全体として 337 例（82.6%）が 52 週間の投与期間を完了し、71 例（17.4%）が投与期間中に治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った患者の割合はプラセボ群（30.7%）と比較してテゼペルマブ群（3.9%）で低かった。投与中止に至った主な理由は患者の意思であった。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（62 例［30.1%］）と比較してテゼペルマブ群（37 例［18.1%］）で低かった。試験結果の解釈に影響を及ぼすような重大な逸脱は認められなかった。
- 人口統計学的特性は投与群間で概ね均衡がとれており、本試験の対象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）、平均 BMI は 26.956 kg/m$^2$（範囲：16.85～42.46 kg/m$^2$）であった。患者の大部分が男性（65.2%）、白人（73.3%）及び非ヒスパニック系／ラテン系（94.6%）であった。
- CRSwNP の疾患特性は投与群間で概ね均衡がとれており、本試験の対象集団を反映するものであった。CRSwNP の診断からの期間の平均は 12.75 年であった。ベースラインにおいて、患者の 60.8%が喘息／AERD／NSAID-ERD を併発しており、患者の 17.4%が AERD／NSAID-ERD を併発していた。鼻茸に対する手術歴を有する患者の割合は 71.3%、鼻茸に対する 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。
- 治験薬の投薬遵守率は高く、投与群間で同程度であった。

**表 3　　患者の内訳（組み入れられた集団）**

| | Teze 210 mg Q4W | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects enrolled [a] | | | | | 872 | |
| Subjects not randomised | | | | | 462 | |
| Lost to follow-up | | | | | 2 | |
| Screen failure | | | | | 443 | |
| Withdrawal by subject | | | | | 15 | |
| Other | | | | | 2 | |
| Subjects randomised | 204 | | 206 | | 410 | |
| Subjects randomised, not treated | 1 | | 1 | | 2 | |
| Withdrawal by subject | 1 | | 0 | | 1 | |

表 3 患者の内訳（組み入れられた集団）

| | Teze 210 mg Q4W | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Other | 0 | | 1 | | 1 | |
| Subjects received treatment | 203 | (100) | 205 | (100) | 408 | (100) |
| Subjects completed treatment | 195 | (96.1) | 142 | (69.3) | 337 | (82.6) |
| Subjects discontinued treatment | 8 | (3.9) | 63 | (30.7) | 71 | (17.4) |
| Subject decision | 4 | (2.0) | 43 | (21.0) | 47 | (11.5) |
| Adverse event | 1 | (0.5) | 4 | (2.0) | 5 | (1.2) |
| Severe non-compliance to protocol | 1 | (0.5) | 1 | (0.5) | 2 | (0.5) |
| Development of study specific discontinuation criteria | 0 | | 0 | | 0 | |
| Subject lost to follow-up | 0 | | 1 | (0.5) | 1 | (0.2) |
| Pregnancy | 0 | | 0 | | 0 | |
| Other | 2 | (1.0) | 14 | (6.8) | 16 | (3.9) |
| Subjects discontinued treatment but completed study | 5 | (2.5) | 41 | (20.0) | 46 | (11.3) |
| Option 1 [b] | 2 | (1.0) | 20 | (9.8) | 22 | (5.4) |
| Option 2 [c] | 1 | (0.5) | 2 | (1.0) | 3 | (0.7) |
| Option 3 [d] | 2 | (1.0) | 19 | (9.3) | 21 | (5.1) |
| Subjects entered 24-week follow-up period | 90 | (44.3) | 73 | (35.6) | 163 | (40.0) |
| Subjects completed 24-week follow-up period [e] | 90 | (100) | 70 | (95.9) | 160 | (98.2) |
| Subjects withdrawn from study during 24-week follow-up period [e] | 0 | | 3 | (4.1) | 3 | (1.8) |
| Withdrawal by subject | 0 | | 2 | (2.7) | 2 | (1.2) |
| Other | 0 | | 1 | (1.4) | 1 | (0.6) |
| Subjects only entered 12-week follow-up period | 83 | (40.9) | 61 | (29.8) | 144 | (35.3) |
| Subjects completed 12-week follow-up period [e] | 68 | (81.9) | 53 | (86.9) | 121 | (84.0) |
| Subjects withdrawn from study during 12-week follow-up period [e] | 5 | (6.0) | 3 | (4.9) | 8 | (5.6) |
| Withdrawal by subject | 5 | (6.0) | 3 | (4.9) | 8 | (5.6) |
| Subjects who completed treatment and study | 158 | (77.8) | 113 | (55.1) | 271 | (66.4) |
| Subjects completed study | 163 | (80.3) | 154 | (75.1) | 317 | (77.7) |
| Subjects withdrawn from study | 10 | (4.9) | 31 | (15.1) | 41 | (10.0) |
| Death | 0 | | 1 | (0.5) | 1 | (0.2) |
| Lost to follow-up | 2 | (1.0) | 2 | (1.0) | 4 | (1.0) |
| Withdrawal by subject | 8 | (3.9) | 23 | (11.2) | 31 | (7.6) |
| Other | 0 | | 5 | (2.4) | 5 | (1.2) |
| Ongoing at the time of primary DBL | 30 | (14.8) | 20 | (9.8) | 50 | (12.3) |

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

[a] Informed consent received.

[b] Subject(s) returned for all regular clinic visits and performed all scheduled assessments (excluding IP administration) until the EOT visit at Week 52 ( + /-5 days).

[c] Subject(s) offered to be followed up on a monthly basis via telephone calls while continuing ePRO data collection on the handheld device at home until the subject completed the EOT visit at Week 52 ( + /-5 days). The UPSIT assessment were not completed at home after IPD visit until the subject returned back to the site at the EOT visit.

[d] Subject(s) contacted by Investigator only at 52 weeks post randomisation. No study assessments performed prior to this contact.

[e] 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; Teze Tezepelumab; IP Investigational product.

Source: CSR Table 14.1.1

## 表 4　人口統計学的特性及びベースライン時のその他の基準値の特性（最大の解析対象集団）

| Characteristics and category | Statistic | Teze 210 mg Q4W N = 203 | Placebo N = 205 | Total N = 408 |
|---|---|---|---|---|
| **Demographic Characteristics** | | | | |
| Age at screening visit(years) | n | 203 | 205 | 408 |
| | Mean | 50.1 | 49.4 | 49.7 |
| | SD | 13.60 | 13.69 | 13.63 |
| | Min | 18 | 18 | 18 |
| | Q1 | 40.0 | 37.0 | 39.0 |
| | Median | 51.0 | 51.0 | 51.0 |
| | Q3 | 60.0 | 59.0 | 59.0 |
| | Max | 81 | 75 | 81 |
| Age group at screening visit (years) | | | | |
| < 65 years | n (%) | 174 (85.7) | 179 (87.3) | 353 (86.5) |
| > = 65 years | n (%) | 29 (14.3) | 26 (12.7) | 55 (13.5) |
| Gender at screening visit | | | | |
| Female | n (%) | 77 (37.9) | 65 (31.7) | 142 (34.8) |
| Male | n (%) | 126 (62.1) | 140 (68.3) | 266 (65.2) |
| Race | | | | |
| Black or African American | n (%) | 3 (1.5) | 3 (1.5) | 6 (1.5) |
| White | n (%) | 150 (73.9) | 149 (72.7) | 299 (73.3) |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | n (%) | 0 | 0 | 0 |
| American Indian or Alaska Native | n (%) | 0 | 0 | 0 |
| Asian | n (%) | 46 (22.7) | 51 (24.9) | 97 (23.8) |
| Other | n (%) | 4 (2.0) | 2 (1.0) | 6 (1.5) |
| Not reported | n (%) | 0 | 0 | 0 |
| Race group | | | | |
| White | n (%) | 150 (73.9) | 149 (72.7) | 299 (73.3) |
| Non-white | n (%) | 53 (26.1) | 56 (27.3) | 109 (26.7) |
| Ethnicity group | | | | |
| Hispanic or Latino | n (%) | 11 (5.4) | 11 (5.4) | 22 (5.4) |
| Not Hispanic or Latino | n (%) | 192 (94.6) | 194 (94.6) | 386 (94.6) |
| Region group 1 | | | | |
| China | n (%) | 29 (14.3) | 34 (16.6) | 63 (15.4) |
| Japan | n (%) | 17 (8.4) | 16 (7.8) | 33 (8.1) |
| ROW | n (%) | 157 (77.3) | 155 (75.6) | 312 (76.5) |

表 4 人口統計学的特性及びベースライン時のその他の基準値の特性（最大の解析対象集団）

| Characteristics and category | Statistic | Teze 210 mg Q4W N = 203 | Placebo N = 205 | Total N = 408 |
|---|---|---|---|---|
| Region group 2 | | | | |
| Asia Pacific (including China and Japan) | n (%) | 46 (22.7) | 50 (24.4) | 96 (23.5) |
| Europe | n (%) | 110 (54.2) | 116 (56.6) | 226 (55.4) |
| North America | n (%) | 47 (23.2) | 39 (19.0) | 86 (21.1) |
| **Key Baseline Characteristics** | | | | |
| Height (cm) | n | 203 | 205 | 408 |
| | Mean | 170.36 | 171.92 | 171.14 |
| | SD | 9.676 | 9.329 | 9.524 |
| | Min | 150.0 | 145.0 | 145.0 |
| | Q1 | 164.00 | 165.00 | 165.00 |
| | Median | 170.00 | 172.00 | 171.50 |
| | Q3 | 177.00 | 179.50 | 178.00 |
| | Max | 196.0 | 191.0 | 196.0 |
| Weight (kg) | n | 203 | 205 | 408 |
| | Mean | 77.55 | 80.97 | 79.27 |
| | SD | 16.162 | 16.446 | 16.375 |
| | Min | 40.0 | 41.5 | 40.0 |
| | Q1 | 66.80 | 69.00 | 68.00 |
| | Median | 74.60 | 79.40 | 76.10 |
| | Q3 | 89.00 | 89.90 | 89.35 |
| | Max | 130.0 | 142.0 | 142.0 |
| BMI ($kg/m^2$) [a] | n | 203 | 205 | 408 |
| | Mean | 26.604 | 27.306 | 26.956 |
| | SD | 4.468 | 4.621 | 4.553 |
| | Min | 17.20 | 16.85 | 16.85 |
| | Q1 | 23.529 | 24.167 | 23.875 |
| | Median | 25.952 | 26.673 | 26.340 |
| | Q3 | 28.720 | 30.104 | 29.713 |
| | Max | 42.46 | 41.98 | 42.46 |
| BMI group 1 | | | | |
| < 25 $kg/m^2$ | n (%) | 81 (39.9) | 69 (33.7) | 150 (36.8) |
| > = 25 to < 30 $kg/m^2$ | n (%) | 82 (40.4) | 82 (40.0) | 164 (40.2) |
| > = 30 $kg/m^2$ | n (%) | 40 (19.7) | 54 (26.3) | 94 (23.0) |
| BMI group 2 | | | | |
| < 30 $kg/m^2$ | n (%) | 163 (80.3) | 151 (73.7) | 314 (77.0) |
| > = 30 $kg/m^2$ | n (%) | 40 (19.7) | 54 (26.3) | 94 (23.0) |

[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; Q1 Lower quartile; Q3 Upper quartile; Q4W Every 4 weeks; ROW Rest of the world; SD Standard deviation; Teze Tezepelumab.

Source: derived from CSR Table 14.1.7 and Table 14.1.8

表 5　　ベースライン時の CRSwNP の疾患特性（最大の解析対象集団）

| | Statistic | Teze 210 mg Q4W N = 203 | Placebo N = 205 | Total N = 408 |
|---|---|---|---|---|
| Baseline blood eosinophil count (cells/uL) | n | 201 | 203 | 404 |
| | Mean | 356.8 | 359.1 | 357.9 |
| | SD | 229.41 | 247.51 | 238.38 |
| | Min | 10 | 0 | 0 |
| | Q1 | 190.0 | 190.0 | 190.0 |
| | Median | 310.0 | 310.0 | 310.0 |
| | Q3 | 450.0 | 460.0 | 460.0 |
| | Max | 1550 | 1430 | 1550 |
| Baseline blood eosinophil count group | | | | |
| < 150 cells/uL | n (%) | 26 (12.8) | 25 (12.2) | 51 (12.5) |
| > = 150 to < 300 cells/uL | n (%) | 63 (31.0) | 72 (35.1) | 135 (33.1) |
| > = 300 cells/uL | n (%) | 112 (55.2) | 106 (51.7) | 218 (53.4) |
| Missing | n (%) | 2 (1.0) | 2 (1.0) | 4 (1.0) |
| Baseline total serum IgE (IU/mL) | n | 194 | 195 | 389 |
| | Mean | 171.17 | 181.23 | 176.21 |
| | SD | 259.251 | 308.504 | 284.684 |
| | Min | 1.3 | 1.3 | 1.3 |
| | Q1 | 26.30 | 31.70 | 29.80 |
| | Median | 82.20 | 68.90 | 78.40 |
| | Q3 | 191.20 | 188.30 | 190.10 |
| | Max | 1778.6 | 2393.7 | 2393.7 |
| Baseline perennial specific IgE status | | | | |
| Positive | n (%) | 72 (35.5) | 78 (38.0) | 150 (36.8) |
| Negative | n (%) | 123 (60.6) | 120 (58.5) | 243 (59.6) |
| Unknown | n (%) | 8 (3.9) | 7 (3.4) | 15 (3.7) |
| Baseline seasonal specific IgE status | | | | |
| Positive | n (%) | 76 (37.4) | 60 (29.3) | 136 (33.3) |
| Negative | n (%) | 117 (57.6) | 136 (66.3) | 253 (62.0) |
| Unknown | n (%) | 10 (4.9) | 9 (4.4) | 19 (4.7) |
| Baseline NPS (efficacy) | n | 202 | 205 | 407 |
| | Mean | 6.1 | 6.1 | 6.1 |
| | SD | 1.23 | 1.25 | 1.24 |
| | Min | 3 | 3 | 3 |
| | Q1 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| | Median | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| | Q3 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| | Max | 8 | 8 | 8 |
| Baseline bi-weekly mean NCS | n | 203 | 203 | 406 |
| | Mean | 2.59 | 2.55 | 2.57 |

表 5　　ベースライン時の CRSwNP の疾患特性（最大の解析対象集団）

| | Statistic | Teze 210 mg Q4W N = 203 | Placebo N = 205 | Total N = 408 |
|---|---|---|---|---|
| | SD | 0.469 | 0.539 | 0.505 |
| | Min | 1.1 | 0.0 | 0.0 |
| | Q1 | 2.14 | 2.07 | 2.08 |
| | Median | 2.85 | 2.83 | 2.85 |
| | Q3 | 3.00 | 3.00 | 3.00 |
| | Max | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| Baseline loss of smell | n | 203 | 203 | 406 |
| | Mean | 2.9 | 2.8 | 2.9 |
| | SD | 0.40 | 0.38 | 0.39 |
| | Min | 0 | 1 | 0 |
| | Q1 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| | Median | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| | Q3 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| | Max | 3 | 3 | 3 |
| Baseline SNOT-22 | n | 203 | 205 | 408 |
| | Mean | 68.2 | 69.2 | 68.7 |
| | SD | 18.44 | 18.39 | 18.40 |
| | Min | 32 | 31 | 31 |
| | Q1 | 56.0 | 57.0 | 56.0 |
| | Median | 66.0 | 71.0 | 68.0 |
| | Q3 | 82.0 | 81.0 | 81.0 |
| | Max | 110 | 110 | 110 |
| Baseline LMK | n | 200 | 204 | 404 |
| | Mean | 18.9 | 18.5 | 18.7 |
| | SD | 3.74 | 3.85 | 3.80 |
| | Min | 4 | 10 | 4 |
| | Q1 | 16.0 | 15.0 | 16.0 |
| | Median | 19.5 | 19.0 | 19.0 |
| | Q3 | 22.0 | 21.5 | 22.0 |
| | Max | 24 | 24 | 24 |
| Baseline JESREC [a] | Nobs [a] | 29 | 34 | 63 |
| > = 11 | n (%) | 22 (75.9) | 27 (79.4) | 49 (77.8) |
| < 11 | n (%) | 7 (24.1) | 7 (20.6) | 14 (22.2) |
| Baseline NPSD TSS | n | 203 | 203 | 406 |
| | Mean | 16.3 | 16.4 | 16.3 |
| | SD | 4.05 | 4.51 | 4.28 |
| | Min | 6 | 6 | 6 |
| | Q1 | 13.0 | 13.3 | 13.1 |
| | Median | 16.1 | 16.1 | 16.1 |
| | Q3 | 19.3 | 19.8 | 19.4 |
| | Max | 24 | 24 | 24 |
| Baseline NPIF | n | 198 | 197 | 395 |

表 5 ベースライン時の CRSwNP の疾患特性（最大の解析対象集団）

| | Statistic | Teze 210 mg Q4W N = 203 | Placebo N = 205 | Total N = 408 |
|---|---|---|---|---|
| | Mean | 98.5 | 91.3 | 94.9 |
| | SD | 88.19 | 83.11 | 85.66 |
| | Min | 5 | 3 | 3 |
| | Q1 | 41.0 | 39.0 | 40.0 |
| | Median | 72.0 | 65.0 | 67.0 |
| | Q3 | 130.0 | 117.0 | 124.0 |
| | Max | 584 | 581 | 584 |
| Allergic rhinitis | | | | |
| Yes | n (%) | 28 (13.8) | 29 (14.1) | 57 (14.0) |
| No | n (%) | 175 (86.2) | 176 (85.9) | 351 (86.0) |
| Co-morbid asthma/AERD/NSAID-ERD [b] | | | | |
| Yes | n (%) | 122 (60.1) | 126 (61.5) | 248 (60.8) |
| No | n (%) | 81 (39.9) | 79 (38.5) | 160 (39.2) |
| AERD/NSAID-ERD | | | | |
| Yes | n (%) | 34 (16.7) | 37 (18.0) | 71 (17.4) |
| No | n (%) | 169 (83.3) | 168 (82.0) | 337 (82.6) |
| Age at NP diagnosis (years) | n | 203 | 205 | 408 |
| | Mean | 37.5 | 36.7 | 37.1 |
| | SD | 13.05 | 13.97 | 13.51 |
| | Min | 9 | 4 | 4 |
| | Q1 | 28.0 | 26.0 | 27.0 |
| | Median | 37.0 | 36.0 | 36.5 |
| | Q3 | 47.0 | 47.0 | 47.0 |
| | Max | 77 | 70 | 77 |
| Time since NP diagnosis (years) | n | 203 | 205 | 408 |
| | Mean | 12.71 | 12.80 | 12.75 |
| | SD | 10.429 | 10.336 | 10.370 |
| | Min | 1.2 | 1.1 | 1.1 |
| | Q1 | 4.60 | 5.10 | 5.00 |
| | Median | 9.70 | 10.60 | 10.20 |
| | Q3 | 18.50 | 17.00 | 17.75 |
| | Max | 63.0 | 59.1 | 63.0 |
| Prior surgery for NP status | | | | |
| Yes | n (%) | 144 (70.9) | 147 (71.7) | 291 (71.3) |
| No | n (%) | 59 (29.1) | 58 (28.3) | 117 (28.7) |
| Number of prior NP surgery | n | 203 | 205 | 408 |
| | Mean | 1.4 | 1.6 | 1.5 |
| | SD | 1.42 | 3.05 | 2.38 |
| | Min | 0 | 0 | 0 |
| | Q1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | Median | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| | Q3 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |

表 5 ベースライン時の CRSwNP の疾患特性（最大の解析対象集団）

| | Statistic | Teze 210 mg Q4W N = 203 | Placebo N = 205 | Total N = 408 |
|---|---|---|---|---|
| | Max | 8 | 40 | 40 |
| Number of prior NP surgeries | | | | |
| 0 | n (%) | 59 (29.1) | 58 (28.3) | 117 (28.7) |
| 1 | n (%) | 73 (36.0) | 77 (37.6) | 150 (36.8) |
| 2 or more | n (%) | 71 (35.0) | 70 (34.1) | 141 (34.6) |
| Time since last NP surgery (years) | Nobs [c] | 144 | 147 | 291 |
| | Mean | 7.71 | 7.68 | 7.70 |
| | SD | 6.536 | 6.242 | 6.378 |
| | Min | 0.2 | 0.5 | 0.2 |
| | Q1 | 3.30 | 3.50 | 3.40 |
| | Median | 6.30 | 6.50 | 6.30 |
| | Q3 | 9.90 | 9.90 | 9.90 |
| | Max | 42.7 | 36.8 | 42.7 |
| Time since last NP surgery | Nobs [c] | 144 | 147 | 291 |
| < 3 years | n (%) | 32 (22.2) | 33 (22.4) | 65 (22.3) |
| > = 3 years | n (%) | 112 (77.8) | 114 (77.6) | 226 (77.7) |
| Any prior SCS use for NP | | | | |
| Yes | n (%) | 130 (64.0) | 137 (66.8) | 267 (65.4) |
| No | n (%) | 73 (36.0) | 68 (33.2) | 141 (34.6) |
| Number of SCS treatment for NP in past 12 months | n | 203 | 205 | 408 |
| | Mean | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| | SD | 0.67 | 0.91 | 0.80 |
| | Min | 0 | 0 | 0 |
| | Q1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | Median | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| | Q3 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| | Max | 4 | 7 | 7 |
| Number of SCS treatment for NP in past 12 months | | | | |
| 0 | n (%) | 83 (40.9) | 90 (43.9) | 173 (42.4) |
| 1 | n (%) | 101 (49.8) | 90 (43.9) | 191 (46.8) |
| 2 or more | n (%) | 19 (9.4) | 25 (12.2) | 44 (10.8) |
| Baseline staphylococcus aureus colonization in nasal culture | | | | |
| Yes | n (%) | 74 (36.5) | 58 (28.3) | 132 (32.4) |
| No | n (%) | 104 (51.2) | 119 (58.0) | 223 (54.7) |
| Missing | n (%) | 25 (12.3) | 28 (13.7) | 53 (13.0) |

[a] JESREC score is assessed only for China participants. Nobs is number of subjects from China. The JESREC percentages are based on Nobs.

[b] Yes indicates subjects with a diagnosis of asthma or AERD or NSAID-ERD. 3 subjects (1 in placebo and 2 in tezepelumab) with AERD/NSAID-ERD but without diagnosis of asthma reported.

[c] Subjects with any prior NP surgery.

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; 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; NPIF Nasal peak inspiratory flow (L/min); NPS Nasal polyposis score; NPSD Nasal polyposis symptom diary; NSAID-ERD Non-steroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease; Q1 Lower quartile; Q3 Upper quartile; Q4W Every 4 weeks; SCS Systemic corticosteroid; SD Standard deviation; SNOT-22 SinoNasal Outcome Test, 22 item; Teze Tezepelumab; TSS Total symptom score.
Source: derived from CSR Table 14.1.10

## 2.7.6.2.1.3 有効性の結果

共主要評価項目である Week 52 時点における総 NPS 及び NCS のベースラインからの変化量は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（有意水準 0.01）に改善された。主な estimand に基づく結果を以下に要約した。FDA の主な estimand 及び補足的 estimand に基づいた結果は主な estimand と一貫していた。全ての p 値について調整は行っていない。

- 総 NPS の変化量はテゼペルマブ群では-2.458、プラセボ群では-0.380 であり、投与群間で平均-2.078（95% CI：-2.399～-1.757、$p < 0.0001$）の差が認められた。
- NCS（2 週間毎の平均）の変化量はテゼペルマブ群では-1.743、プラセボ群では-0.703 であり、投与群間で平均-1.039（95% CI：-1.214～-0.865、$p < 0.0001$）の差が認められた。
- 有効性の共主要評価項目に対する補足的解析及び感度分析の結果は主要解析の結果と一貫していた。
- 総 NPS 及び NCS における改善は、ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性に基づいて事前に規定した全ての部分集団間でも同様であった。

喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者の BD 投与前の $FEV_1$ を除く全ての重要な副次評価項目において、テゼペルマブ群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善（有意水準 0.01）が認められた。

- 嗅覚の評価として NPSD で報告された嗅覚消失スコア（2 週間毎の平均）についてベースラインからの変化量を算出したところ、Week 52 時点においてプラセボ群との間に平均-1.005（95% CI：-1.177～-0.834、$p < 0.0001$）の差として示される改善が認められた。
- 副鼻腔症状の評価として SNOT-22 スコアについてベースラインからの変化量を算出したところ、Week 52 時点においてプラセボ群との間に平均-27.441（95% CI：-32.512～-22.370、$p < 0.0001$）の差として示される改善が認められた。
- 副鼻腔混濁度の評価として CT で評価した LMK についてベースラインからの変化量を算出したところ、Week 52 時点においてプラセボ群との間に平均-5.700（95% CI：-6.371～-5.030、$p < 0.0001$）の差として示される改善が認められた。
- テゼペルマブ群は、プラセボ群と比較して Week 52 までに鼻茸に対する手術（手術実施の決定に基づく）及び／又は鼻茸に対する SCS 投与の必要性を低下させた（HR：0.08［95% CI：0.03～0.16］、$p < 0.0001$）。Week 52 までに鼻茸に対する手術を要した及び

／又は鼻茸に対する SCS 投与を受けた患者の割合は、テゼペルマブ群では 5.7%、プラセボ群では 31.4%であった。

- テゼペルマブ群は、プラセボ群と比較して Week 52 までに鼻茸に対する手術（手術実施の決定に基づく）の必要性を低下させた（HR：0.02［95% CI：0.00～0.09］、$p < 0.0001$）。Week 52 までに鼻茸に対する手術を要した患者の割合は、テゼペルマブ群では 0.5%、プラセボ群では 22.0%であった。
- テゼペルマブ群は、プラセボ群と比較して Week 52 までに鼻茸に対する SCS 投与の必要性を低下させた（HR：0.11［95% CI：0.04～0.25］、$p < 0.0001$）。Week 52 までに鼻茸に対する SCS 投与を受けた患者の割合は、テゼペルマブ群では 5.2%、プラセボ群では 19.3%であった。
- 鼻茸の症状の評価として NPSD TSS（2 週間毎の平均）についてベースラインからの変化量を算出したところ、プラセボ群との間に平均-6.959（95% CI：-8.085～-5.833、$p < 0.0001$）の差として示される改善が認められた。

喘息／AERD／NSAID-ERD の合併を伴う患者における Week 52 時点の BD 投与前の $FEV_1$ について、プラセボ群との差は認められなかった。ベースラインから Week 52 時点までの BD 投与前の $FEV_1$ 変化量は、テゼペルマブ群では 0.022 L、プラセボ群では 0.027 L であった（最小二乗平均の差：-0.005 L［95% CI：-0.121～0.111］、$p = 0.9362$）。

**表 6　Week 52 時点における有効性評価項目の概要 - 主な estimand（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** |

表 6 Week 52 時点における有効性評価項目の概要 - 主な estimand（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 | -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** |
| | 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 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; N Number of subjects per treatment group; NCS Nasal congestion score; NPS Nasal polyposis score; NPSD Nasal polyps 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: CSR Errata (Appendix A) Table 14.2.1.1

## 2.7.6.2.1.4 安全性の結果

安全性解析対象集団は治験薬を 1 回以上投与された 408 例で構成され、テゼペルマブ群 203 例、プラセボ群 205 例であった。テゼペルマブ群及びプラセボ群の曝露期間の平均はプラセボ群と比較してテゼペルマブ群の方が長く、テゼペルマブ群が 367.5 日（範囲：97～554 日）、プラセボ群が 313.4 日（範囲：34～433 日）であった。

CRSwNP を有する患者におけるテゼペルマブの忍容性は良好であった。

- On-treatment 期（治験薬の初回投与から治験薬の最終投与日＋33 日又は試験中止までの期間）における有害事象の発現割合は、テゼペルマブ群及びプラセボ群で同程度であった。On-treatment 期に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%）であった。テゼペルマブ群において、重症度が軽度の有害事象は 38.9%、中等度の有害事象は 31.5%の患者に認められた。On-treatment 期にテゼペルマブ群で認められた有害事象の大部分が治験責任（分担）医師により治験薬に関連がないと判断され、治験薬に関連すると判断された有害事象は 13.8%の患者に認められた。発現割合（%）で区切らない因果関係を問わない全ての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の集計結果は、CSR Table 14.3.2.9 及び Table 14.3.2.14 を参照のこと。
- On-treatment 期における重篤な有害事象の発現割合は、テゼペルマブ群及びプラセボ群で同程度であった。On-treatment 期における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、テゼペルマブ群及びプラセボ群でいずれも低く同程度であった。On-treatment 期にテゼペルマブ群及びプラセボ群で最もよく見られた器官別大分類別の重篤な有害事象は「感染症および寄生虫症」であった（それぞれ 2.5%及び 2.0%）。テゼペルマブ群では 1 例（0.5%）より多くの患者に報告された基本語別の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち重篤な有害事象と判断された事象を発現した患者は 2 例であった（テゼペルマブ群 1 例［肺結核 1 件］及びプラセボ群 1 例［アナフィラキシーショック 1 件］）。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、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事象はこの 2 件のみであった。
- 死亡に至った有害事象はテゼペルマブ群では報告されなかったが、プラセボ群では on-treatment 期に 1 例報告された。
- 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の一覧表については、CSR Table 14.3.3.3 及び Table 14.3.4.4 を参照のこと。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の個別患者の詳細については、CSR 14.4 項を参照のこと。

**表 7　　有害事象の概要 - On-treatment 期（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; SAE Serious AE; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.

Source: CSR Table 14.3.2.1

表 8　最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 3%超）基本語別の有害事象 - On-treatment 期（安全性解析対象集団）

| | Teze 210 mg Q4W (N=203) | | | Placebo (N=205) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Preferred Term (MedDRA Version 27.0) | 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)** |
| COVID-19 | 47 (23.2) | 178.0 | 26.4 | 40 (19.5) | 153.8 | 26.0 | 0.4 (-11.0, 11.5) |
| 上咽頭炎 | 36 (17.7) | 183.5 | 19.6 | 20 (9.8) | 165.0 | 12.1 | 7.5 (-1.0, 16.2) |
| 上気道感染 | 19 (9.4) | 194.4 | 9.8 | 11 (5.4) | 170.2 | 6.5 | 3.3 (-2.8, 9.6) |
| 頭痛 | 17 (8.4) | 189.7 | 9.0 | 15 (7.3) | 167.0 | 9.0 | -0.0 (-6.8, 6.4) |
| 鼻出血 | 12 (5.9) | 195.4 | 6.1 | 7 (3.4) | 171.5 | 4.1 | 2.1 (-3.0, 7.2) |
| 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 | 11 (5.4) | 200.1 | 5.5 | 47 (22.9) | 156.8 | 30.0 | -24.5 (-34.7, -16.1) |
| 背部痛 | 10 (4.9) | 199.8 | 5.0 | 5 (2.4) | 172.8 | 2.9 | 2.1 (-2.3, 6.7) |
| 咽頭炎 | 9 (4.4) | 197.9 | 4.5 | 1 (0.5) | 174.9 | 0.6 | 4.0 (0.9, 8.1) |
| インフルエンザ | 8 (3.9) | 200.2 | 4.0 | 2 (1.0) | 175.0 | 1.1 | 2.9 (-0.6, 6.9) |
| ウイルス性上気道感染 | 8 (3.9) | 198.4 | 4.0 | 6 (2.9) | 173.1 | 3.5 | 0.6 (-4.0, 4.9) |
| 関節痛 | 7 (3.4) | 199.9 | 3.5 | 3 (1.5) | 174.1 | 1.7 | 1.8 (-1.9, 5.7) |
| 注射部位疼痛 | 7 (3.4) | 198.4 | 3.5 | 3 (1.5) | 173.7 | 1.7 | 1.8 (-1.9, 5.8) |
| 高血圧 | 6 (3.0) | 201.2 | 3.0 | 7 (3.4) | 171.9 | 4.1 | -1.1 (-5.7, 3.0) |
| 喘息 | 1 (0.5) | 204.2 | 0.5 | 12 (5.9) | 170.3 | 7.0 | -6.6 (-11.9, -3.1) |

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 are counted once per Preferred Term regardless of the number of occurrences.
Most common AEs are defined as > 3% in either treatment group.
Table is sorted by decreasing number of subjects based on the tezepelumab 210 mg group.
CI Confidence interval; EAIR Exposure-adjusted incidence rate, on a scale of 100 person-years; IP Investigational product; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group; Q4W Every 4 weeks; Teze Tezepelumab.
Source: derived from CSR Table 14.3.2.7 and Table 14.3.2.11

- 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。
- 追跡調査解析集団における有害事象の評価から、追跡調査期間中（Week 64 から Week 76）に懸念される特定の有害事象の発現及び発現傾向は示唆されなかった。
- テゼペルマブの薬力学的作用として予想される血中好酸球数の減少を除き、いずれの投与群でも臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）の臨床的に意味のある経時的変動又は傾向はなく、投与群間に臨床的に意味のある差異は認められなかった。
- いずれの投与群でもバイタルサイン又は心電図の臨床的に意味のある経時的変動はなく、投与群間に臨床的に意味のある差異は認められなかった。
- テゼペルマブの新たな安全性上の懸念は認められなかった。CRSwNP を有する患者において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。

## 2.7.6.2.1.5 結論

- CRSwNP を有する患者に対してテゼペルマブを投与することにより、プラセボと比較して NPS 及び NCS の統計学的に有意な改善が認められた。更に、鼻茸に対する補足的な作用として、嗅覚、副鼻腔症状（SNOT-22 スコア）及び副鼻腔混濁度が改善し、鼻茸に対する手術及び SCS 投与の必要性の低下、並びに患者が報告した鼻茸症状の改善が認められた。

- CRSwNP を有する患者においてテゼペルマブ投与時の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。CRSwNP を有する患者において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。