

別添

最適使用推進ガイドライン

テゼペルマブ（遺伝子組換え）

～鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎～

令和8年2月

（厚生労働省）

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P7
5. 投与対象となる患者	P9
6. 投与に際して留意すべき事項	P10

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、電子化された添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用する事が重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会及び一般社団法人日本アレルギー学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：テゼペルマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）

対象となる用法及び用量：通常、成人にはテゼペルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を
4 週間隔で皮下に注射する。

製造販売業者：アストラゼネカ株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

テゼペルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、Amgen Inc.が創製した、胸腺間質性リンパ球新生因子（以下、「TSLP」）に結合するヒト IgG2 λ モノクローナル抗体である。

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の一種であり、アレルギー性及び非アレルギー性の刺激により産生誘導され、主に樹状細胞、2 型自然リンパ球等に作用してアレルギー性炎症反応を誘発する。TSLP は主に 2 型炎症を制御することで鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（以下、「CRSwNP」）の発症機序に関与するといわれており（Allergol Int 2015; 64: 121-30）、CRSwNP 患者の鼻茸中では、TSLP 及び TSLP 受容体が増加していると報告されている（Int J Immunopathol Pharmacol 2011; 24: 761-8）こと等から、本剤は TSLP シグナル伝達の抑制による炎症の抑制を介して CRSwNP の症状を改善することが期待される。

3. 臨床成績

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）の承認時に評価を行った臨床試験の成績を示す。

国際共同第Ⅲ相試験（D5242C00001 試験）

【試験の概要】

手術や全身性ステロイド薬によっても効果不十分な CRSwNP 患者 410 例（日本人患者 33 例を含む）を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 210 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 52 週間皮下投与することと設定され、本邦の患者を除き、試験期間を通じて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¹⁾を一定用量で併用することと規定された²⁾。

有効性の主要評価項目として、投与 52 週時の鼻茸スコア及び鼻閉スコアのベースラインからの変化量が設定され、2 つの主要評価項目とともに本剤群とプラセボ群の対比較において統計学的に有意な差が認められた場合に本試験は成功とされた。

対象となる患者は、18 歳以上の CRSwNP 患者で、以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- スクリーニング前 12 カ月以上にわたり、CRSwNP と診断され、以下の状態である
 - スクリーニング時及び無作為化時に中央読影者が判定した要手術の状態〔鼻茸スコアが 5 以上（各鼻腔におけるスコアは 2 以上）と定義〕と重症度が一致する
 - スクリーニング時及び無作為化時の鼻閉スコアが 2 以上
 - スクリーニング前 8 週間超にわたり、鼻漏や嗅覚の減少又は消失といった鼻茸の症状が継続して記録されている
- スクリーニング時及び無作為化時の副鼻腔評価テスト-22 質問票（以下、「SNOT-22」）の合計スコアが 30 以上
- スクリーニング前 30 日以上にわたり、CRSwNP に対して何らかの標準治療を安定的に受けている
- スクリーニング前 3 カ月以内を除くスクリーニング前過去 12 カ月以内に、鼻茸増悪に対する全身性ステロイドの 3 日以上連続した投与若しくは筋肉内デポ注射剤の単回投与による治療歴の記録が確認できるか禁忌若しくは忍容性不良である、又は鼻茸手術歴が確認できるか禁忌若しくは忍容性不良である
- 無作為化前 14 日間のうち 8 日以上で評価可能な日誌の日次データが得られている（Day -13 から Day 0 までに収集された、ベースラインとなる 2 週間ごとの値）

【結果】

（有効性）

有効性の主要評価項目である投与 52 週時の鼻茸スコア及び鼻閉スコアのベースラインか

¹⁾ CRSwNP に対して各国又は地域で承認された鼻噴霧用ステロイドの最高用量

²⁾ 本邦の患者は試験期間中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の投与は必須とされなかった。

らの変化量の結果は表 1 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の対比較においていずれも統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、主な有効性評価項目の成績は表 2 のとおりであった。

表 1 有効性の主要評価項目の成績 (Full Analysis Set)

		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
鼻茸スコア					
ベースライン		6.1±1.2 (202)	6.1±1.3 (205)	6.2±1.0 (17)	6.5±1.3 (16)
投与 52 週時		3.6±1.9 (191)	5.1±1.8 (147)	3.9±1.8 (17)	4.9±2.0 (15)
ベースラインからの変化量 ^{a)}		-2.46±0.11	-0.38±0.12	-2.30±0.42	-1.24±0.44
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}		-2.08 [-2.40, -1.76]		-1.06 [-2.32, 0.19]	
p 値 ^{b)}		<0.0001		—	
鼻閉スコア ^{c)}					
ベースライン		2.6±0.5 (203)	2.6±0.5 (203)	2.5±0.6 (17)	2.5±0.5 (16)
投与 52 週時 ^{a)}		0.8±0.7 (180)	1.4±0.9 (143)	0.9±0.5 (17)	1.3±0.9 (15)
ベースラインからの変化量 ^{a)}		-1.74±0.06	-0.70±0.07	-1.63±0.19	-1.08±0.19
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}		-1.04 [-1.21, -0.87]		-0.55 [-1.10, 0.00]	
p 値 ^{b)}		<0.0001		—	

平均値±標準偏差 (例数)、**太字斜体部：最小二乗平均値±標準誤差**

鼻茸手術後の全ての時点のスコア是最悪値を割り当てることとされ、鼻茸に対する全身性ステロイド (3 日以上連続の全身性ステロイド投与又は同等量の筋肉内注射 1 回) 又は生物製剤を使用後はこれらの薬剤投与前に観測された最も低い値を割り当てることとされた。鼻茸手術又は鼻茸に対する全身性ステロイド及び生物製剤の投与を受けることなく試験を中止した患者は、多重代入法により 52 週時の欠測値が補完された。

a) 投与群、ベースラインのスコア、ベースラインの併存疾患 (喘息、アスピリン増悪呼吸器疾患又は非ステロイド性抗炎症薬増悪呼吸器疾患) の有無、地域 (日本/中国/その他の地域)、鼻茸に対する手術歴の有無を共変量とした共分散分析モデル

b) 有意水準両側 5%

c) 連続する過去 14 日間の合計スコアを欠測以外であった日数で除した値による評価結果

表 2 主な有効性評価項目の成績 (Full Analysis Set)

		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
鼻茸スコア	ベースライン	6.1±1.23 (202)	6.1±1.25 (205)	6.2±0.95 (17)	6.5±1.32 (16)
	投与 4 週時	4.5±1.82 (192)	5.9±1.50 (197)	5.0±1.27 (17)	6.0±1.69 (15)
	投与 12 週時	4.2±1.83 (195)	5.7±1.59 (195)	4.9±1.50 (17)	6.1±1.69 (16)
	投与 24 週時	4.0±1.82 (196)	5.7±1.64 (181)	4.6±1.86 (16)	5.9±1.95 (16)
	投与 52 週時	3.6±1.86 (191)	5.1±1.79 (147)	3.9±1.83 (17)	4.9±2.00 (15)
鼻閉スコア ^{a)}	ベースライン	2.59±0.469 (203)	2.55±0.539 (203)	2.46±0.569 (17)	2.54±0.497 (16)
	投与 4 週時	1.80±0.757 (198)	2.23±0.674 (201)	1.70±0.635 (17)	2.34±0.494 (16)
	投与 12 週時	1.31±0.806 (198)	1.91±0.802 (191)	1.29±0.528 (17)	1.70±0.834 (16)
	投与 24 週時	1.06±0.778 (190)	1.67±0.889 (175)	1.04±0.558 (17)	1.64±1.104 (15)
	投与 52 週時	0.78±0.725 (180)	1.38±0.909 (143)	0.86±0.475 (17)	1.30±0.862 (15)
嗅覚消失スコア ^{a)}	ベースライン	2.86±0.400 (203)	2.85±0.377 (203)	2.72±0.533 (17)	2.72±0.469 (16)
	投与 4 週時	2.44±0.710 (198)	2.80±0.459 (201)	2.55±0.622 (17)	2.68±0.585 (16)
	投与 12 週時	1.95±0.991 (198)	2.65±0.635 (191)	2.20±0.925 (17)	2.50±0.937 (16)
	投与 24 週時	1.78±1.041 (190)	2.51±0.791 (175)	2.07±1.058 (17)	2.45±1.078 (15)
	投与 52 週時	1.55±1.066 (180)	2.43±0.832 (143)	1.79±1.068 (17)	2.42±0.760 (15)
Lund-Mackay CT スコア	ベースライン	18.92±3.739 (200)	18.45±3.851 (204)	18.09±4.048 (17)	18.00±3.799 (16)
	投与 52 週時	12.47±3.715 (193)	17.69±4.196 (182)	12.06±3.499 (17)	17.38±3.663 (16)
SNOT-22	ベースライン	68.2±18.44 (203)	69.2±18.39 (205)	60.4±18.25 (17)	62.2±20.91 (16)
	投与 4 週時	41.1±19.37 (192)	54.3±19.71 (195)	34.3±15.74 (17)	51.4±17.85 (16)
	投与 12 週時	30.3±19.63 (192)	46.5±21.21 (193)	25.5±15.68 (17)	46.0±19.29 (16)
	投与 24 週時	27.0±19.12 (192)	41.8±19.60 (167)	26.1±14.82 (16)	42.7±19.85 (16)
	投与 52 週時	22.2±18.86 (180)	36.7±22.21 (149)	23.8±16.82 (17)	38.3±20.89 (15)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 連続する過去 14 日間の合計スコアを欠測以外であった日数で除した値による評価結果

(安全性)

有害事象は、本剤群 78.3% (159/203 例)、プラセボ群 77.1% (158/205 例) に認められ、主な有害事象は表 3 のとおりであった。

死亡は、プラセボ群 1 例 (細菌性敗血症) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 4.9% (10/203 例)、プラセボ群 5.9% (12/205 例) に認められ、このうち本剤群 1 例 (肺結核) 及びプラセボ群 3 例 (心房細動、心筋心膜炎及びアナフィラキシーショック) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 0.5% (1/203 例)、プラセボ群 1.5% (3/205 例) に認められ、このうち本剤群 1 例 (肺結核) 及びプラセボ群 1 例 (アナフィラキシーショック) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤群 13.8% (28/203 例)、プラセボ群 10.2% (21/205 例) に認められた。

表 3 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (203 例)	プラセボ群 (205 例)
COVID-19	47 (23.2)	40 (19.5)
上咽頭炎	36 (17.7)	20 (9.8)
上気道感染	19 (9.4)	11 (5.4)
頭痛	17 (8.4)	15 (7.3)
鼻出血	12 (5.9)	7 (3.4)
CRSwNP	11 (5.4)	47 (22.9)
背部痛	10 (4.9)	5 (2.4)
咽頭炎	9 (4.4)	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	8 (3.9)	6 (2.9)
インフルエンザ ²	8 (3.9)	2 (1.0)
関節痛	7 (3.4)	3 (1.5)
注射部位疼痛	7 (3.4)	3 (1.5)
高血圧	6 (3.0)	7 (3.4)
喘息	1 (0.5)	12 (5.9)

例数 (%)

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われることが求められる。

また、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

a) 投与開始時

- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態、経過と予後、診断、治療を熟知し、本剤についての十分な知識を有する耳鼻咽喉科領域の診療を担当する医師^(注1)が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

(注1) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、4年以上の耳鼻咽喉科診療の臨床研修を行っていること。

b) 投与継続時

「a) 投与開始時」の要件を満たす施設であること。

又は

「a) 投与開始時」の要件を満たす施設と連携をとることができ、以下の要件を満たす施設であること。

- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態、経過と予後、診断、治療を熟知し、本剤についての十分な知識を有するアレルギー診療を担当する医師^(注2)が当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。
- 本剤の効果判定を定期的に行った上で、投与継続の是非についての判断を適切に行うことができる医師が所属する施設であること。なお、本剤の効果判定については、「a) 投与開始時」の要件を満たす施設と連携して実施すること。

(注2) 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、4年以上の臨床経験を有し、そのうち3年以上は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

- 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

③ 合併症及び副作用への対応について

- 合併する他のアレルギー性疾患を有する患者に本剤を投与する場合に、当該アレルギー性疾患を担当する医師と連携し、その疾患管理に関して指導及び支援を受ける体制が整っていること（6. 投与に際して留意すべき事項、6)参照）。

- アナフィラキシー等の電子化された添付文書に記載された副作用に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

投与の要否の判断にあたっては、以下に示す①～③のすべてに該当する患者であることを確認する。

- ① 慢性副鼻腔炎の確定診断がなされている
- ② 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、手術による治療歴がある
又は
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、全身状態の問題等で手術が施行できない場合は以下のいずれかを満たす
 - i) 過去 12 カ月以内に全身性ステロイド薬による治療で効果不十分であった
 - ii) 全身性ステロイド薬の禁忌に該当する
 - iii) 全身性ステロイド薬に対する忍容性が認められない
- ③ 既存の治療によっても以下のすべての症状が認められる
 - ・ 内視鏡検査による鼻茸スコアが各鼻腔とも 2 以上かつ両側の合計が 5 以上
 - ・ 鼻閉スコアが 2（中等症）以上（4 週間を超えて持続していること）
 - ・ 鼻漏や嗅覚減少又は消失といった鼻茸の症状が 8 週間を超えて持続している

鼻茸スコア（鼻腔ごとに判定）	
スコア	症状
0	ポリープなし
1	小さなポリープを中鼻道に認めるが、中鼻甲介下縁には達していない。
2	中鼻甲介下縁に達するポリープを認める。
3	ポリープが下鼻甲介下縁に達している、又は中鼻道にスコア 2 のポリープを有し、さらに中鼻甲介の内側にもポリープを認める。
4	大型のポリープにより下鼻道が完全又はほぼ完全に閉塞している。

鼻閉スコア
鼻閉症状について、過去 24 時間で症状が最もひどかったときの重症度を 4 段階（0：症状なし、1：軽症、2：中等症、3：重症）で評価したスコア

【投与の継続にあたって】

本剤の臨床試験における試験成績（3. 臨床成績 表 1 及び表 2 参照）を踏まえ、投与 24 週時までの適切な時期に効果の確認を行い、効果が認められない場合には漫然と投与を続けられないようにすること。

6. 投与に際して留意すべき事項

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者については本剤の投与が禁忌であるため、投与しないこと。
- 2) 重篤な過敏症（頻度不明）が報告されている。本剤投与時には観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等の異常がみられた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 重症喘息患者を対象とした長期の海外臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群で、冠動脈障害、不整脈、心不全の発現頻度が高かったとの報告がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。
- 5) 本剤は TSLP に結合し、TSLP と TSLP 受容体との相互作用を阻害する。TSLP は、一部の寄生虫（蠕虫）感染に対する免疫応答に関与している可能性がある。寄生虫感染患者に対しては、本剤を投与する前に寄生虫感染の治療を行うこと。患者が本剤投与中に寄生虫感染を起こし、抗寄生虫薬による治療が無効な場合には、寄生虫感染が治癒するまで本剤の投与を一時中止すること。
- 6) 本剤の投与によって合併する他のアレルギー性疾患の症状が変化する可能性があり、当該アレルギー性疾患に対する適切な治療を怠った場合、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。本剤の投与間隔変更後及び投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併するアレルギー性疾患を担当する医師と適切に連携すること。患者に対して、医師の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないよう指導すること。
- 7) 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤の投与開始後にステロイド薬を急に中止しないこと。ステロイド薬の減量が必要な場合には、医師の管理下で徐々に行うこと。
- 8) 電子化された添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分理解してから使用すること。
- 9) 本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。
- 10) 自己投与の実施に当たっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。