

気管支喘息患者を対象とした テゼペルマブ特定使用成績調査

—中間報告—

浅野 浩一郎¹⁾ 檜澤 伸之²⁾ 福永 興壱³⁾
多久美 裕子⁴⁾ 林 暢哉⁴⁾ 坂本 慶⁴⁾
権 寧博⁵⁾

要 約

背景：ヒト抗 TSLP (thymic stromal lymphopoietin) モノクローナル抗体テゼペルマブ（以下、本剤）は、「気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る）」を効能または効果としてわが国で2022年9月に承認されたが、実臨床下での安全性は十分に検討されていない。

目的：特定使用成績調査から使用早期の処方患者像と安全性について、2024年12月16日までに回収された調査票に基づく中間解析の結果を報告する。

方法：本剤を初めて投与した重症喘息患者を対象とし、調査票が回収された222例中221例の安全性解析対象症例において、患者背景や観察期間中の有害事象について調査した。

結果：平均年齢は64.6±14.6歳、女性65.6%、連用経口ステロイド薬使用患者が37例（16.7%）、過去1年以内に喘息増悪の既往のある症例が154例（69.7%）であった。本剤投与開始前の各バイオマーカーの中央値は、血中好

酸球数が141/μL、FeNO（fractional exhaled nitric oxide）が24.0 ppb、血清総IgEが146.0 IU/mLであり、生物学的製剤による治療歴のある患者は76例（34.4%）であった。平均観察期間は173.3±114.1日であった。副作用は21例（9.5%）に発現し、2例以上発現したものは、喘息4例、肺炎3例、湿疹2例であった。重篤な有害事象は20例（9.0%）に発現し、2例以上発現したものは、喘息11例、肺炎4例、上咽頭炎2例、糖尿病2例であった。安全性検討事項のうち感染症が6例（2.7%）、心臓障害が2例（0.9%）発現したが、いずれも回復した。重篤な過敏症、悪性腫瘍の発現はみられなかった。

結論：本中間報告時点で、わが国の実臨床下における本剤の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

はじめに

重症喘息は、「コントロールに高用量の吸入ステロイド薬（ICS）及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）、加えてロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）、テオフィリン徐放薬、長時間作用

Key words：気管支喘息，TSLP，生物学的製剤，テゼペルマブ，特定使用成績調査，安全性

¹⁾東海大学 医学部医学系 内科学系呼吸器内科学 ²⁾筑波大学 医学医療系呼吸器内科 ³⁾慶應義塾大学 医学部呼吸器内科 ⁴⁾アストラゼネカ株式会社 研究開発本部 ⁵⁾日本大学 医学部内科学系呼吸器内科学分野

性抗コリン薬 (LAMA)、経口ステロイド薬、生物学的製剤の投与を要する喘息、又はこれらの治療でもコントロール不能な喘息」と定義される¹⁾。重症喘息の頻度は報告によって差があるが^{2~5)}、喘息予防・管理ガイドラインでは喘息患者の約4~10%が重症に該当するものと述べている^{1~5)}。重症喘息の治療は、近年著しい進歩を遂げているものの、依然コントロール不良の患者が存在する²⁾。

ヒト胸腺間質性リンパ球新生因子 (TSLP) に対するモノクローナル抗体製剤テゼペルマブ (以下、本剤) は、アレルゲン、ウイルス、細菌、たばこ煙などにより気道上皮が刺激されることで気道上皮から産生される TSLP に結合し、ヘテロ二量体の TSLP 受容体との結合を阻害する^{6,7)}。本剤による TSLP 活性の阻害は、喘息の気道炎症に関わる幅広い免疫細胞の活性化を抑制し、さらに気道過敏性を改善することで重症喘息の増悪を抑制する。重症喘息の維持療法に本剤を追加した際の有効性が、第Ⅱ相国際共同試験の PATHWAY 試験⁸⁾ および第Ⅲ相国際共同試験 NAVIGATOR 試験⁹⁾、第Ⅲ相国際共同試験の延長試験 DESTINATION 試験¹⁰⁾ で検証されている。NAVIGATOR 試験では、中用量から高用量 ICS に長期管理薬 1 剤以上を併用しているにもかかわらずコントロール不良な重症喘息患者に対して、本剤 1 回 210 mg の 4 週ごとの皮下投与はプラセボと比較して年間喘息増悪率を 56% 低下させ、この効果はベースラインの血中好酸球数にかかわらず観察された。臨床試験の結果に基づき、本剤は「気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)」を効果または効果としてわが国で 2022 年 9 月に承認され、「喘息予防・管理ガイドライン 2024」では治療ステップ 3、4 における基本治療薬の選択肢として追記、推奨されている¹⁾。なお、本剤の承認された用法および用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはテゼペルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 210 mg を 4 週間隔で皮下に注射する」である。

薬剤承認後の実臨床下では、使用される患者の範囲が開発試験で設定された基準よりも広がることが予想される。そのため、実臨床下の患者に対する安全性および有効性について検討する必要がある。そこで本剤製造販売後の実臨床下において、本剤を長期間使用した場合の未知の副作用や副作用発現状況、安全性および有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握を目的とした特定使用成績調査が 2023 年 3 月より開始され、進行中である。本論文では、2024 年 12 月 16 日 (データカットオフ日) までに回収された調査票の情報に基づく中間解析の結果から、本剤使用早期の処方患者像および安全性情報に焦点をあてて中間報告を行う。

I 対象と方法

1 調査デザイン、対象患者

本調査は、本剤の医薬品リスク管理計画書 (RMP) における、医薬品安全性監視活動として策定され、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」に則った特定使用成績調査として実施された (ClinicalTrials.gov 登録番号: NCT05729711)。

本剤の効能・効果に該当し、本剤を初めて投与された患者を対象とした。調査予定症例数は 350 例とし、症例登録は中央登録方式により行った。観察期間は本剤投与開始から 3 年間とし、2023 年 3 月より調査を開始した。調査は、投与開始 16 週後 (調査票 1)、投与開始 1 年後 (調査票 2)、投与開始 2 年後 (調査票 3)、投与開始 3 年後 (調査票 4) の 4 回に分けて実施することとした。

安全性解析対象症例において、年齢、性別、罹病期間、喫煙習慣、各バイオマーカーの値、合併症、喘息に対する前治療薬などの患者背景および観察期間中に発現したすべての有害事象を調査した。有害事象のうち、本剤との関連性を否定できないものを副作用とした。RMP に基づき、感染症、心臓障害、重篤な過敏症、悪性腫瘍を安全性検討事項に設定した。重篤とは、(1) 死亡、(2) 障害、(3) 死亡または障害

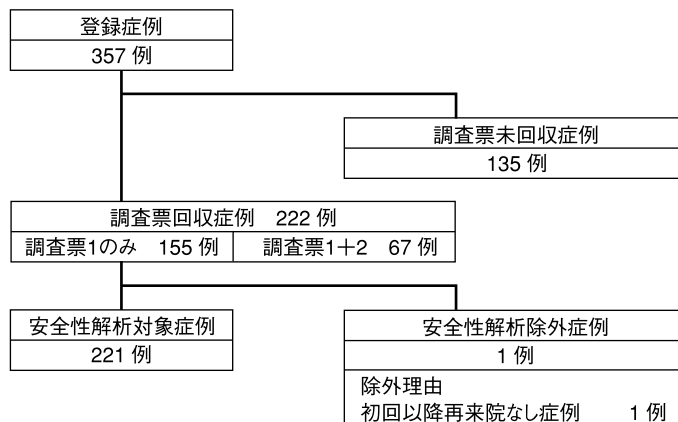


図 1 症例構成

につながるおそれのある症例，(4) 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例，(5) (1) から (4) までに掲げる症例に準じて重篤である症例，(6) 後世代における先天性の疾病または異常に該当する場合と定義した。本中間報告では本剤投与16週時点およびデータベースロック時点での結果を示した。

2 統計解析

おもに記述統計を用い，連続変数は平均値，標準偏差，中央値，最大値および最小値で示し，カテゴリカル変数は頻度および割合で示した。副作用については，MedDRA/J version 27.1 の器官別大分類 (SOC) 別，基本語 (PT) 別に発現症例数と安全性解析対象症例数に対する割合を算出した。同様に患者背景因子別に集計を行い，探索的な解析として各背景因子の水準間の副作用発現症例割合の差について Fisher's Exact 検定を実施した。なお，探索的な解析のため，検定を行う際に多重性の調整は実施せず，名目上の有意水準は 0.05 とした。

II 結 果

1 患者数

2023 年 3 月の登録開始からデータベースロック日 (2024 年 12 月 16 日) までの期間に 128 施設から 357 例の登録があった。調査票 1 の回収

症例数は 222 例であり，67 例で調査票 2 を回収した。安全性解析対象症例は，初回以降再来院なしの 1 例を除く 221 例とした (図 1)。データベースロック時点での平均観察期間は 173.3 ± 114.1 日であった。

2 患者背景

安全性解析対象症例の平均年齢は 64.6 ± 14.6 歳，75 歳以上が 66 例 (29.9%)，女性が 145 例 (65.6%)，平均罹病期間は 17.6 ± 14.7 年，平均 BMI は $25.2 \pm 4.9 \text{ kg/m}^2$ であった。喫煙習慣を有する症例は 15 例 (6.8%)，過去に喫煙習慣を有する症例は 66 例 (29.9%) であった (表 1)。

本剤投与開始前 4 週間以内の各種バイオマーカーの中央値は，血中好酸球数が $141/\mu\text{L}$ ，FeNO が 24.0 ppb，血清総 IgE が 146.0 IU/mL であり，実施率は，それぞれ 162 例 (73.3%)，126 例 (57.0%)，133 例 (60.2%) であった。血中好酸球値別の患者割合は， $150/\mu\text{L}$ 未満が 83 例 (37.6%)， $150/\mu\text{L}$ 以上 $300/\mu\text{L}$ 未満が 39 例 (17.6%)， $300/\mu\text{L}$ 以上が 40 例 (18.1%)，未測定が 59 例 (26.7%) であった。

生物学的製剤による治療歴のある患者は 76 例 (34.4%) であり，その内訳はオマリズマブ 21 例 (9.5%)，メボリズマブ 11 例 (5.0%)，ベンラリズマブ 18 例 (8.1%)，デュピルマブ 27 例 (12.2%) であった。

合併症のある患者は 190 例 (86.0%) であり，

表 1 患者背景

項目	カテゴリ	安全性解析対象症例 (<i>n</i> = 221)
年齢 (歳)	平均値±SD	64.6±14.6
	30 歳未満	3 (1.4)
	30 歳以上 40 歳未満	8 (3.6)
	40 歳以上 50 歳未満	24 (10.9)
	50 歳以上 60 歳未満	51 (23.1)
	60 歳以上 70 歳未満	36 (16.3)
	70 歳以上 80 歳未満	66 (29.9)
	80 歳以上	33 (14.9)
	75 歳以上	66 (29.9)
性別	女性	145 (65.6)
罹病期間 (年)	<i>n</i>	139
	平均値±SD	17.6±14.7
BMI (kg/m ²)	<i>n</i>	206
	平均値±SD	25.2±4.9
喫煙習慣	なし	136 (61.5)
	あり	15 (6.8)
	過去にあり	66 (29.9)
	不明	4 (1.8)
本剤の剤形	シリンジ	191 (86.4)
	ペン	30 (13.6)
呼吸機能検査 FEV ₁ 値 (L) (投与開始前 4 週間以内)	<i>n</i>	138
	平均値±SD	1.70±0.70
喘息の悪化による 3 日間連続する ステロイド薬の投与/維持用量の増量 (本剤投与開始前 1 年間)	あり	154 (69.7)
	なし	62 (28.1)
	不明	5 (2.3)
増量回数 (回/年)	<i>n</i>	133
	平均値±SD	3.2±3.0
全身性ステロイド薬の投与を必要とする 喘息が原因である救急処置室の受診 (本剤投与開始前 1 年間)	あり	80 (36.2)
	なし	136 (61.5)
	不明	5 (2.3)
喘息による入院 (本剤投与開始前 1 年間)	あり	46 (20.8)
	なし	172 (77.8)
	不明	3 (1.4)
本剤投与開始時の好酸球数 (/μL) (投与開始前 4 週間以内)	<i>n</i>	162 (73.3)
	平均値±SD	280±490
	最小値-最大値	0~4077
	中央値	141
	150/μL 未満	83 (37.6)
	150/μL 以上 300/μL 未満	39 (17.6)
	300/μL 以上	40 (18.1)

症例数 (%) (記述統計量は除く), 「頓用」や「発作時」に使用された薬剤は除いて集計した。

表 1 患者背景 (つづき)

項目	カテゴリ	安全性解析対象症例 (<i>n</i> =221)
本剤投与開始時の FeNO (ppb) (投与開始前 4 週間以内)	<i>n</i> 平均値±SD 最小値-最大値 中央値	126 (57.0) 44.3±52.7 5~300 24.0
本剤投与開始時の血清総 IgE (IU/mL) (投与開始前 4 週間以内)	<i>n</i> 平均値±SD 最小値-最大値 中央値	133 (60.2) 578.7±1705.7 0~17400 146.0
アトピー素因	あり なし 不明	86 (38.9) 126 (57.0) 9 (4.1)
生物学的製剤による前治療	なし あり オマリズマブ メポリズマブ ベンラリズマブ デュビルマブ その他	145 (65.6) 76 (34.4) 21 (9.5) 11 (5.0) 18 (8.1) 27 (12.2) 0 (0.0)
合併症	なし あり COPD アレルギー性鼻炎 慢性副鼻腔炎 好酸球性副鼻腔炎 鼻茸 好酸球性中耳炎 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 アレルギー性皮膚炎 逆流性食道炎 気管支拡張症 心臓障害 虚血性心疾患 心不全 弁膜症 心房細動 大動脈弁狭窄 頻脈性不整脈 血栓症 高血圧 脂質異常症 糖尿病	31 (14.0) 190 (86.0) 29 (13.1) 68 (30.8) 12 (5.4) 15 (6.8) 5 (2.3) 3 (1.4) 2 (0.9) 16 (7.2) 44 (19.9) 5 (2.3) 20 (9.0) 6 (2.7) 7 (3.2) 4 (1.8) 6 (2.7) 1 (0.5) 1 (0.5) 1 (0.5) 79 (35.7) 50 (22.6) 35 (15.8)

症例数 (%) (記述統計量は除く), 「頓用」や「発作時」に使用された薬剤は除いて集計した。

表 1 患者背景 (つづき)

項目	カテゴリ	安全性解析対象症例 (<i>n</i> = 221)
肺炎の既往 (本剤投与開始前 1 年間)	あり なし 不明	17 (7.7) 200 (90.5) 4 (1.8)
アスピリン喘息の既往	あり なし 不明	8 (3.6) 200 (90.5) 13 (5.9)
併用薬剤の投与状況: ICS	あり ICS ICS/LABA ICS/LABA/LAMA	221 (100) 12 (5.4) 88 (39.8) 128 (57.9)
本剤投与開始時の ICS 用量 (重複投与症例含む)	高用量 中用量 低用量	155 (70.1) 61 (27.6) 5 (2.3)
本剤投与開始時の経口ステロイド薬	あり なし	37 (16.7) 184 (83.3)
プレドニゾロン換算の平均 1 日投与量	平均値±SD (mg) 0 mg 超 5 mg 未満 5 mg 以上 10 mg 未満 10 mg 以上	8.5±7.2 11 (5.0) 12 (5.4) 14 (6.3)
併用薬剤の投与状況	LTRA LAMA LABA LAMA/LABA マクロライド系抗菌薬	172 (77.8) 44 (19.9) 5 (2.3) 1 (0.5) 39 (17.6)
併用薬剤の投与状況: 喘息治療薬以外	マクロライド系抗菌薬以外の抗菌薬 降圧薬 糖尿病用薬 抗血栓薬 脂質異常症治療薬	11 (5.0) 35 (15.8) 21 (9.5) 7 (3.2) 42 (19.0)

症例数 (%) (記述統計量は除く), 「頓用」や「発作時」に使用された薬剤は除いて集計した。

ICS: 吸入ステロイド薬, LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬, LAMA: 長時間作用性抗コリン薬, LTRA: ロイコトリエン受容体拮抗薬

高血圧が 79 例 (35.7%), アレルギー性鼻炎が 68 例 (30.8%), COPD が 29 例 (13.1%), 心臓障害が 20 例 (9.0%) であった。

本剤投与前 1 年間で肺炎の既往がある症例は 17 例 (7.7%) であった。

221 例全例が ICS を併用しており, おもな併用薬は ICS/LABA/LAMA 128 例 (57.9%), ICS/LABA 88 例 (39.8%), LAMA 44 例 (19.9%), LTRA 172 例 (77.8%), マクロライド系抗菌薬

39 例 (17.6%) であった。本剤投与開始時に 155 例 (70.1%) が高用量の ICS を処方されており, 喘息の長期管理薬として経口ステロイド薬が投与されていた症例は 37 例 (16.7%) で, その平均 1 日投与量はプレドニゾロン換算で 8.5 ± 7.2 mg であった。マクロライド系抗菌薬以外の抗菌薬が投与された症例は 11 例 (5.0%) であった。

過去 1 年以内に喘息増悪歴を有する患者は

表 2 本剤投与の継続・中止および中止理由一覧（16 週後または投与中止時）

	安全性解析対象症例 (<i>n</i> = 221)
継続	183 (82.8)
中止（16 週未満で調査中止または来院なし）	38 (17.2)
中止理由*	
有害事象	3 (7.9)
効果不十分	13 (34.2)
症状改善	5 (13.2)
本剤投与開始日以降、一度も来院せず	0 (0.0)
途中から来院せず（転院、転居等）	6 (15.8)
その他の中止理由	11 (28.9)

症例数（%）

*：患者割合は中止症例数を分母として算出

154 例（69.7%），平均増悪回数は 3.2 ± 3.0 回/年，喘息増悪による入院を有した患者は 46 例（20.8%）であった。投与開始時の FEV₁ の平均値は 1.70 ± 0.70 L であった。

3 投与状況

本剤の平均投与期間は 164.1 ± 121.8 日，平均投与回数は 6.3 ± 4.0 回であった。本剤投与開始 16 週時点における本剤投与中止症例は 38 例（17.2%）であり，中止理由の内訳は，「効果不十分」13 例（34.2%），「その他の中止理由」11 例（28.9%），「途中から来院せず（転院，転居等）」6 例（15.8%），「症状改善」5 例（13.2%），「有害事象」3 例（7.9%）であった（表 2）。

4 副作用および重篤な有害事象の発現状況

データベースロック時点で，安全性解析対象症例 221 例中 21 例（9.5%）に副作用が認められた（表 3）。2 例以上発現した副作用は喘息が 4 例（1.8%），肺炎 3 例（1.4%），湿疹が 2 例（0.9%）であった。重篤な有害事象の発現は 20 例（9.0%）に認められ，2 例以上発現した重篤な有害事象は，喘息が 11 例（5.0%），肺炎が 4 例（1.8%），上咽頭炎が 2 例（0.9%），糖尿病が 2 例（0.9%）であり，このうち細菌性肺炎の 1 例が死亡に至った。死亡に至った症例は 75 歳男性で，COPD，高血圧，不眠症を合併し，肺炎

の既往歴を有していた。本剤投与開始から約 4 ヶ月後に発熱，呼吸困難により緊急受診し，左下葉に浸潤影が認められ細菌性肺炎と診断され，抗菌薬が投与されたが改善せず，入院から約 1 ヶ月後に死亡した。本剤の最終投与は入院の 3 週間前であった。主治医により，本剤との因果関係は否定された。

本剤投与開始 16 週時点で，副作用は 19 例（8.6%），重篤な有害事象は 14 例（6.3%）に認められた。

データベースロック時点で，各患者背景で副作用発現割合に有意差が認められた因子は，アトピー素因（あり：14/86 例 [16.3%]，なし：7/126 例 [5.6%]， $p=0.017$ ），アスピリン喘息の既往（あり：4/8 例 [50.0%]，なし：16/200 例 [8.0%]， $p=0.003$ ），本剤投与開始前 1 年間の肺炎の既往（あり：6/17 例 [35.3%]，なし：14/200 例 [7.0%]， $p=0.002$ ）であった（表 4）。アトピー素因を有する症例でのおもな副作用は皮疹などの非重篤なアレルギー反応が 7 例であった。アスピリン喘息の既往を有する 8 例で認められた副作用の内訳は，喘息入院 1 例，非重篤の喘息増悪 1 例，非重篤の皮疹 3 例であった（重複含む）。本剤投与開始前 1 年間に肺炎の既往歴のある 17 例で認められた副作用の内訳

表 3 副作用・重篤な有害事象一覧（データベースロック時点）

	副作用	重篤な有害事象
安全性解析対象症例数	221	
発現症例数（％）	21 (9.5)	20 (9.0)
副作用等の種類	副作用の種類別発現症例数（％）	
感染症および寄生虫症	6 (2.7)	8 (3.6)
丹毒	1 (0.5)	1 (0.5)
上咽頭炎	0 (0)	2 (0.9)
肺炎	3 (1.4)	4 (1.8)
細菌性肺炎	0 (0)	1 (0.5)
乳頭腫ウイルス感染	1 (0.5)	1 (0.5)
気道感染	1 (0.5)	0 (0)
COVID-19	1 (0.5)	0 (0)
内分泌障害	0 (0)	1 (0.5)
クッシング症候群	0 (0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	3 (1.4)
食欲減退	1 (0.5)	0 (0)
糖尿病	0 (0)	2 (0.9)
コントロール不良の糖尿病	0 (0)	1 (0.5)
眼障害	3 (1.4)	0 (0)
眼精疲労	1 (0.5)	0 (0)
結膜出血	1 (0.5)	0 (0)
眼瞼腫脹	1 (0.5)	0 (0)
耳および迷路障害	1 (0.5)	0 (0)
耳そう痒症	1 (0.5)	0 (0)
心臓障害	2 (0.9)	2 (0.9)
心房細動	0 (0)	1 (0.5)
心不全	1 (0.5)	1 (0.5)
動悸	1 (0.5)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.3)	12 (5.4)
喘息	4 (1.8)	11 (5.0)
気胸	0 (0)	1 (0.5)
鼻出血	1 (0.5)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	5 (2.3)	0 (0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0 (0)
湿疹	2 (0.9)	0 (0)
発疹	1 (0.5)	0 (0)
丘疹性皮疹	1 (0.5)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.8)	0 (0)
注射部位反応	1 (0.5)	0 (0)
倦怠感	1 (0.5)	0 (0)
末梢性浮腫	1 (0.5)	0 (0)
発熱	1 (0.5)	0 (0)
臨床検査	1 (0.5)	0 (0)
体重増加	1 (0.5)	0 (0)

MedDRA/J version 27.1

表 4 患者背景因子別副作用・感染症発現状況

項目	カテゴリ	安全性解析 対象症例 (<i>n</i> =221)	副作用発現 症例* (<i>n</i> =21)	副作用発現 件数	Fisher's Exact 検定 <i>p</i> 値
年齢	65 歳未満	102 (46.2)	12 (11.8)	15	0.510
	65 歳以上 75 歳未満	53 (24.0)	3 (5.7)	6	
	75 歳以上	66 (29.9)	6 (9.1)	11	
本剤の剤形 (投与開始時)	シリンジ	191 (86.4)	20 (10.5)	31	0.322
	ペン	30 (13.6)	1 (3.3)	1	
喫煙習慣	なし	136 (61.5)	10 (7.4)	16	0.206
	あり	15 (6.8)	1 (6.7)	1	
	過去に有	66 (29.9)	10 (15.2)	15	
	不明	4 (1.8)	0 (0.0)	0	
アトピー素因	あり	86 (38.9)	14 (16.3)	23	0.017
	なし	126 (57.0)	7 (5.6)	9	
	不明	9 (4.1)	0 (0.0)	0	
アスピリン喘息の既往	あり	8 (3.6)	4 (50.0)	9	0.003
	なし	200 (90.5)	16 (8.0)	21	
	不明	13 (5.9)	1 (7.7)	2	
肺炎の既往 (本剤投与開始前 1 年間)	あり	17 (7.7)	6 (35.3)	10	0.002
	なし	200 (90.5)	14 (7.0)	21	
	不明	4 (1.8)	1 (25.0)	1	
本剤投与開始時の好中球数 (投与開始前 4 週間以内)	5000/ μ L 未満	105 (47.5)	8 (7.6)	13	0.766
	5000/ μ L 以上	55 (24.9)	5 (9.1)	7	
	未測定	61 (27.6)	8 (13.1)	12	
本剤投与開始時の好酸球数 (投与開始前 4 週間以内)	150/ μ L 未満	83 (37.6)	5 (6.0)	7	0.401
	150/ μ L 以上 300/ μ L 未満	39 (17.6)	5 (12.8)	6	
	300/ μ L 以上	40 (18.1)	4 (10.0)	8	
	未測定	59 (26.7)	7 (11.9)	11	
本剤投与開始時の血清総 IgE (投与開始前 4 週間以内)	150 IU/mL 未満	67 (30.3)	7 (10.4)	9	0.531
	150 IU/mL 以上	66 (29.9)	4 (6.1)	5	
	未測定	88 (39.8)	10 (11.4)	18	
本剤投与開始時の FeNO (投与開始前 4 週間以内)	50 ppb 未満	95 (43.0)	6 (6.3)	8	0.260
	50 ppb 以上	31 (14.0)	4 (12.9)	8	
	未測定	95 (43.0)	11 (11.6)	16	

症例数 (%)

*：患者割合は安全性解析対象症例の同カテゴリの患者数を分母として算出

は、肺炎 2 例、気道感染 1 例、発熱 1 例、乳頭腫ウイルス感染 1 例、喘息増悪 1 例であった。なお、年齢、本剤投与開始前 4 週間以内の血中好酸球数、喘息に対する生物学的製剤投与歴で

は、いずれも副作用発現割合に有意差は認められなかった。

5 安全性検討事項

データベースロック時点までに発現した感染

表 4 患者背景因子別副作用・感染症発現状況（つづき）

項目	カテゴリ	安全性解析 対象症例 (n=221)	副作用発現 症例* (n=21)	副作用発現 件数	Fisher's Exact 検定 p 値
合併症	なし	31 (14.0)	0 (0.0)	0	0.051
	あり	190 (86.0)	21 (11.1)	32	
	COPD	29 (13.1)	4 (13.8)	5	—
	アレルギー性鼻炎	68 (30.8)	8 (11.8)	9	
	慢性副鼻腔炎	12 (5.4)	1 (8.3)	1	
	好酸球性副鼻腔炎	15 (6.8)	0 (0.0)	0	
	鼻茸	5 (2.3)	0 (0.0)	0	
	好酸球性中耳炎	3 (1.4)	0 (0.0)	0	
	アレルギー性気管支肺 アスペルギルス症	2 (0.9)	0 (0.0)	0	
	アレルギー性皮膚炎	16 (7.2)	3 (18.8)	4	
	逆流性食道炎	44 (19.9)	3 (6.8)	3	
	気管支拡張症	5 (2.3)	1 (20.0)	1	
	虚血性心疾患	6 (2.7)	0 (0.0)	0	
	心不全	7 (3.2)	1 (14.3)	1	
	弁膜症	4 (1.8)	0 (0.0)	0	
	血栓症	1 (0.5)	0 (0.0)	0	
	高血圧	79 (35.7)	11 (13.9)	19	
	脂質異常症	50 (22.6)	6 (12.0)	7	
	糖尿病	35 (15.8)	3 (8.6)	6	
	その他	105 (47.5)	15 (14.3)	25	
生物学的製剤による前治療	なし	145 (65.6)	17 (11.7)	28	0.150
	あり	76 (34.4)	4 (5.3)	4	
	オマリズマブ	21 (9.5)	0 (0.0)	0	—
	メボリズマブ	11 (5.0)	1 (9.1)	1	
	ベンラリズマブ	18 (8.1)	2 (11.1)	2	
	デュピルマブ	27 (12.2)	1 (3.7)	1	
	その他	0 (0.0)	—	—	

症例数 (%)

*：患者割合は安全性解析対象症例の同カテゴリの患者数を分母として算出

症の副作用は6例（2.7％）であり、その内訳は、肺炎3例（1.4％）、丹毒、乳頭腫ウイルス感染、気道感染およびCOVID-19が各1例（0.5％）であった。このうち重篤な副作用は5例で、肺炎が3例、丹毒および乳頭腫ウイルス感染が各1例であり、いずれも転帰は回復であった。肺炎3例のうち1例は70代男性で、事象発現から9日後に回復したものの、その約3ヵ月後、偶発症とされる細菌性肺炎により死

亡した（副作用発現状況で示した症例と同一）。他の肺炎2例は60代女性および70代男性で、2例ともに本剤の投与は継続している。いずれも本剤投与開始前1年以内に肺炎の既往があった。丹毒を発症した症例は重症持続型喘息を有する30代女性で、アレルギー性皮膚炎および不安障害を合併していた。本剤投与開始約8ヵ月後に、耳介後部痛出現、翌日発熱、その2日後に発赤腫脹疼痛が出現し、丹毒（重篤）と診断

された。抗菌薬治療により回復したが、約2ヵ月後に再度丹毒に罹患し、数日後に回復した。本剤は投与中止となった。乳頭腫ウイルス感染を発症した症例は、現在詳細を調査中である。

データベースロック時点までに発現した心臓障害の副作用発現は2例(0.9%)であった。内訳は、心不全および動悸が各1例(0.5%)で、転帰はいずれも回復であった。心不全の症例は、中等症持続型喘息を有する70代男性で、合併症として心不全、発作性心房細動、高血圧、脂質異常症、COPD、アレルギー性鼻炎があった。本剤2回目投与3日後に呼吸苦で受診、心不全の増悪と診断され、さらにその5日後に症状が悪化、その後、発作性心房細動に対してカテーテルアブレーションを施行し、回復した。原疾患の影響とともに本剤投与3日後の事象発現であったことから本剤との因果関係は否定できないと判断されたが、本剤投与は継続した。動悸の症例は、40代女性、合併症として不安障害があり、喘息の治療薬はICS/LABA/LAMA、プロカテロール、サルブタモール、LTRAであった。本剤投与開始から5ヵ月後に動悸を訴え、本剤の投与を中止した。本中間報告では、基礎疾患で心臓障害を有する症例が20例登録された。このうち、前述の心不全、発作性心房細動の合併があり、本剤投与開始後に心不全をきたした1例以外には心臓障害をきたした症例はなかった。データベースロック時点までに重篤な過敏症あるいは悪性腫瘍の副作用の発現はなかった。

Ⅲ 考 察

本中間報告の対象患者は、第Ⅲ相 NAVIGATOR 試験⁹⁾と比較して平均年齢が高く(本調査:64.6±14.6歳, NAVIGATOR 試験:49.5±16.1歳), 合併症を有する患者が86.0%と, NAVIGATOR試験で除外されたCOPDを有する患者を含め, 併存疾患を有する患者が多く含まれた。

NAVIGATOR 試験とくらべて, 投与開始時の経口ステロイド薬使用(本調査:16.7%, NAVI-

GATOR 試験:9.4%)やICS/LABA/LAMAを併用する割合(本調査:57.9%, NAVIGATOR 試験:11.8%)が高かった。既存の生物学的製剤は, おもに2型炎症陽性の患者を対象としているが¹¹⁾, 本調査では本剤開始時の血中好酸球数が150/ μ L未満であった患者は37.6%であり, 生物学的製剤の治療機会の拡大が認められた。一方で, 本剤投与開始までに生物学的製剤による治療歴を有していた患者は34.4%で, 生物学的製剤の内訳はオマリズマブが9.5%, メボリズマブが5.0%, ベンラリズマブが8.1%, デュピルマブ12.2%と幅広い生物学的製剤からの切り替えが認められた。

本中間報告時点で, 安全性解析対象症例221例中21例(9.5%)に副作用が認められ, おもな副作用は喘息の悪化(1.8%), 肺炎(1.4%), 湿疹(0.9%)であった。重篤な有害事象の発現割合は9.0%であり, おもな有害事象は喘息の悪化(5.0%), 肺炎(1.8%)であった。

本剤群において NAVIGATOR 試験では528例中13例(2.5%), 第Ⅱ相 PATHWAY 試験⁸⁾では412例中11例(2.7%)に重篤な感染症の発生が認められた(各試験のプラセボ群:13/531例[2.4%], 4/138例[2.9%])。臨床試験において本剤と感染症(寄生虫感染を含む)との関連性を示す結果は認められていないものの, 作用機序から宿主の感染症に対する防御反応を減弱する可能性が考えられることから, 本剤のRMPでは感染症を重要な潜在的リスクに設定した。本中間報告では, 肺炎が3例, 丹毒, 乳頭腫ウイルス感染, 気道感染およびCOVID-19が各1例で発現し, うち5例が重篤であったが, 転帰はいずれも回復であった。重篤な肺炎発症患者3例の全例が65歳以上で本剤投与開始前1年以内に肺炎の既往を有し, 高用量のICSを使用しており, 2例がCOPDを合併していた。これらの背景因子は, 既報の市中肺炎のリスク因子と同様であった¹²⁾。観察期間中, 重篤な副作用として肺炎を複数回発現した症例はなかった。一方で丹毒, 乳頭腫ウイルス感染発症患者2例のうち, 2例が高用量のICSを使用しており, 1例

が65歳以上であった。

WHOの副作用データベースを解析した研究では、重症喘息治療に用いられる生物学的製剤(オマリズマブ、メポリズマブ、レスリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブ)を重症喘息患者に使用した場合の心臓障害リスクは、他の適応症に使用した場合と比較してオッズ比が3.09と高いことを報告している¹³⁾。TSLPの障害が心臓の病態生理につながるメカニズムは知られていないが、PATHWAY試験、NAVIGATOR試験、DESTINATION試験、第Ⅲ相SOURCE試験¹⁴⁾および第Ⅲ相国内長期投与安全性試験NOZOMI試験¹⁵⁾を併合した解析では、本剤群1042例中20例(1.24/100人年)、プラセボ群745例中4例(0.39/100人年)で重篤な心臓障害の有害事象が認められている¹⁶⁾。報告された有害事象のうち、本剤との因果関係ありと判断されたものはなかったが、本剤群で重篤な心臓障害の発現頻度が高かったこと、また心臓関連事象は、入院、持続する症状による障害、致死的な転帰等の重大な結果につながる可能性があることから、本剤のRMPでは心臓障害を重要な潜在的リスクに設定した。本中間報告では、基礎疾患で心臓障害を有する症例が20例登録され、そのうち1例で観察期間中に重篤な心臓障害の副作用として心不全の悪化が認められた。また、心臓障害の基礎疾患をもたない症例で非重篤の動悸が1例で認められた。これらの症例の転帰はいずれも回復であった。

本中間報告において、本剤投与開始1年前の肺炎の既往、アトピー素因、アスピリン喘息の既往の背景因子を有する患者は、それらをもたない患者にくらべて副作用発現割合が有意に高かった。なお、肺炎の既往を有する症例でのおもな副作用は、肺炎を含む感染症であり、アトピー素因を有する症例では皮疹などの非重篤なアレルギー反応、アスピリン喘息既往例での副作用は、喘息増悪、非重篤の皮疹であった。

本調査の限界として、日本人を対象とした単群の観察研究であり対照群を設定していないこと、報告された有害事象の因果関係について

は、報告医による評価である点や背景となる疾患の影響などを考慮する必要がある。また、実臨床下での調査であり、欠測値が含まれていること、転院等で追跡のデータ入手に協力が得られなかった症例があることにも留意すべきである。中間報告であり現段階でデータが固定された症例には偏りがある可能性がある。

結 論

特定使用成績調査の中間解析結果から、本剤使用早期の処方患者像および安全性情報について報告した。本中間報告時点で、実臨床下において本剤を初めて投与された患者に対する本剤の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。引き続き本調査を継続し、最終解析結果についても報告予定である。

【利益相反】 浅野浩一郎はアストラゼネカ株式会社から講演料を受領している。檜澤伸之は、アストラゼネカ株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、サノフィ株式会社、杏林製薬株式会社から講演料を受領している。福永興吉は、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社、アストラゼネカ株式会社、杏林製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、サノフィ株式会社から講演料を受領している。権寧博は、アストラゼネカ株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、サノフィ株式会社、杏林製薬株式会社から講演料を、アストラゼネカ株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社から研究費および助成金を受領し、株式会社フィリップス・ジャパン、レスメド株式会社からの寄付講座を主宰している。多久美裕子、林暢哉、坂本慶は、アストラゼネカ株式会社の社員である。

【謝 辞】 本調査にご協力賜りました患者様とご家族様、調査担当医師、調査施設関係者の皆様、ならびに論文作成にあたりご支援いただいたアストラゼネカ株式会社 薮田忠孝氏に深く感謝申し上げます。本調査は、アストラゼネカ株式会社およびアムジェン株式会社の資金提供により実施されました。また、本稿の作成は、アストラゼネカ株式会社の資金提供のもと、Springer Health+の疋田紫 (DVM)、堀田美紗 (PhD)、株式会社リテラメッドにより支援されました。

文 献

- 1) 喘息予防・管理ガイドライン 2024 作成委員、喘息

- 予防・管理ガイドライン 2024. 一般社団法人日本アレルギー学会 喘息予防・管理ガイドライン 2024WG (監). 株式会社協和企画; 2024. p.264.
- 2) Nagase H, Oka H, Uchimura H, Arita Y, Hirai T, Makita N, et al. Changes in disease burden and treatment reality in patients with severe asthma. *Respir Investig* 2024;62:431-7.
 - 3) Matsunaga K, Oka H, Uchimura H, Arita Y, Hirai T, Makita N, et al. Management of severe asthma during the COVID-19 pandemic: a retrospective study using a Japanese database. *Allergol Int* 2025;74: 327-9.
 - 4) Kimura Y, Suzukawa M, Jo T, Hashimoto Y, Kumazawa R, Ishimaru M, et al. Epidemiology of patients with severe asthma in Japan: a nationwide descriptive study. *ERJ Open Res* 2024;10:00122.
 - 5) Rönnebjerg L, Axelsson M, Kankaanranta H, Backman H, Rådinger M, Lundbäck B, et al. Severe asthma in a general population study: prevalence and clinical characteristics. *J Asthma Allergy* 2021;14:1105-15.
 - 6) 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. *N Engl J Med* 2014;370:2102-10.
 - 7) Verstraete K, Peelman F, Braun H, Lopez J, Van Rompaey D, Dansercoer A, et al. Structure and antagonism of the receptor complex mediated by human TSLP in allergy and asthma. *Nat Commun* 2017;8:14937.
 - 8) 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;377:936-46.
 - 9) Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021;384:1800-9.
 - 10) Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med* 2023;11:425-38.
 - 11) Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Updated May 2024. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/05/GINA-2024-strategy-report_24_05_22-WMSA.pdf (2025 年 7 月 29 日閲覧)
 - 12) Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J* 2008;31:1274-84.
 - 13) Cutroneo PM, Arzenton E, Furci F, Scapini F, Bulzomi M, Luxi N, et al. Safety of biological therapies for severe asthma: an analysis of suspected adverse reactions reported in the WHO pharmacovigilance database. *BioDrugs* 2024;38:425-48.
 - 14) Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022;10:650-60.
 - 15) Shinkai M, Ebisawa M, Fukushima Y, Takeuchi S, Okada H, Tokiyo T, et al. One-year safety and tolerability of tezepelumab in Japanese patients with severe uncontrolled asthma: results of the NOZOMI study. *J Asthma* 2023;60:616-24.
 - 16) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA). 審査結果報告書 (令和 4 年 9 月 1 日). https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220929001/670227000_30400AMX00402_A100_1.pdf (2025 年 8 月 25 日閲覧)

Interim Report of a Specific Clinical Experience Investigation of Tezepelumab in Patients with Asthma

Koichiro Asano¹⁾, Nobuyuki Hizawa²⁾, Koichi Fukunaga³⁾, Yuko Takumi⁴⁾,
Nobuya Hayashi⁴⁾, Kei Sakamoto⁴⁾ and Yasuhiro Gon⁵⁾

¹⁾ *Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Tokai University School of Medicine*

²⁾ *Department of Pulmonary Medicine, Institute of Medicine, University of Tsukuba*

³⁾ *Pulmonary Division, Department of Medicine, Keio University School of Medicine*

⁴⁾ *AstraZeneca K.K., Research and Development*

⁵⁾ *Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine*

Background: Tezepelumab, a humanized anti-TSLP monoclonal antibody, was approved in Japan in September 2022 for the treatment of asthma, with its use limited to patients with severe or refractory disease whose symptoms remain uncontrolled despite existing therapies.

Objective: This interim analysis aims to report on the characteristics of patients prescribed tezepelumab during the early treatment phase and to evaluate its safety based on data from case report forms collected up to December 16, 2024, as part of a specified clinical experience investigation.

Methods: This analysis included patients with severe asthma who received tezepelumab for the first time. Among the 222 patients for whom survey data were collected, 221 were included in the safety analysis. Patient demographics and adverse events observed during the follow-up period were analyzed.

Results: The mean age was 64.6 ± 14.6 years, and 65.6% of the patients were female. Thirty-seven patients (16.7%) were receiving maintenance oral corticosteroids, and 154 patients (69.7%) had experienced asthma exacerbations within the past year. The mean observation period was 173.3 ± 114.1 days. Drug-related adverse events occurred in 21 patients (9.5%); events reported in ≥ 2 patients included asthma ($n=4$), pneumonia ($n=3$), and eczema ($n=2$). Serious adverse events occurred in 20 patients (9.0%), with ≥ 2 reports of asthma ($n=11$), pneumonia ($n=4$), nasopharyngitis ($n=2$), and diabetes mellitus ($n=2$). Among safety specifications, infections were reported in 6 patients (2.7%) and cardiac disorders in 2 patients (0.9%), all of whom recovered. No cases of serious hypersensitivity or malignant tumors were observed.

Conclusion: As of this interim report, no new safety concerns associated with tezepelumab have been identified in real-world clinical practice in Japan.

<2025 年 10 月 16 日 受稿>