

DI 委員会トピックス

ヒト抗 TSLP モノクローナル抗体「テゼスパイア®皮下注」について

気管支喘息は、「気道の慢性炎症を本態とし、変動性を持った気道狭窄(喘鳴、呼吸困難)や咳などの臨床症状で特徴付けられる疾患」と定義されている(喘息予防・管理ガイドライン 2018)。治療は吸入薬を用いた薬物療法が基本で、国内のガイドラインでは基本治療薬として、抗炎症作用を有する吸入ステロイド(ICS)が推奨され、重症度に応じて長時間作用性β2刺激薬(LABA)、長時間作用性抗コリン薬(LAMA)などを併用する。また、これらの治療で効果不十分な患者に対しては、生物学的製剤として抗IgE抗体のオマリズマブ、抗IL-5抗体のメポリズマブ、抗IL-5受容体α抗体のベンラリズマブ、抗IL-4/13抗体のデュピルマブが使用されている。しかし、重症喘息は多くの患者では不明確あるいは複数の炎症機序を有しており、既存の生物学的製剤に適さない場合、良好に反応しない可能性も指摘されている。

今回新たな生物学的製剤、テゼペルマブ(商品名:テゼスパイア®皮下注)の製造販売が承認された。テゼペルマブの標的分子である胸腺間質性リンパ球新生因子(thymic stromal lymphopoietin:TSLP)は、主に上皮細胞から産生されるサイトカインであり、呼吸器感染症、アレルゲン、タバコ、排気ガス、冷氣などの外的因子の刺激によってその産生が亢進される。産生されたTSLPは、獲得免疫細胞への作用(Th2細胞の分化)及び自然免疫細胞への作用を介して複数の炎症経路を活性化するとともに、気道過敏性を誘導し、重症喘息患者の増悪に関与する。炎症カスケードの上流に作用することで、特定の炎症経路やサイトカインではなく複数の炎症経路をブロックし、重症喘息治療を目的とした生物学的製剤である。

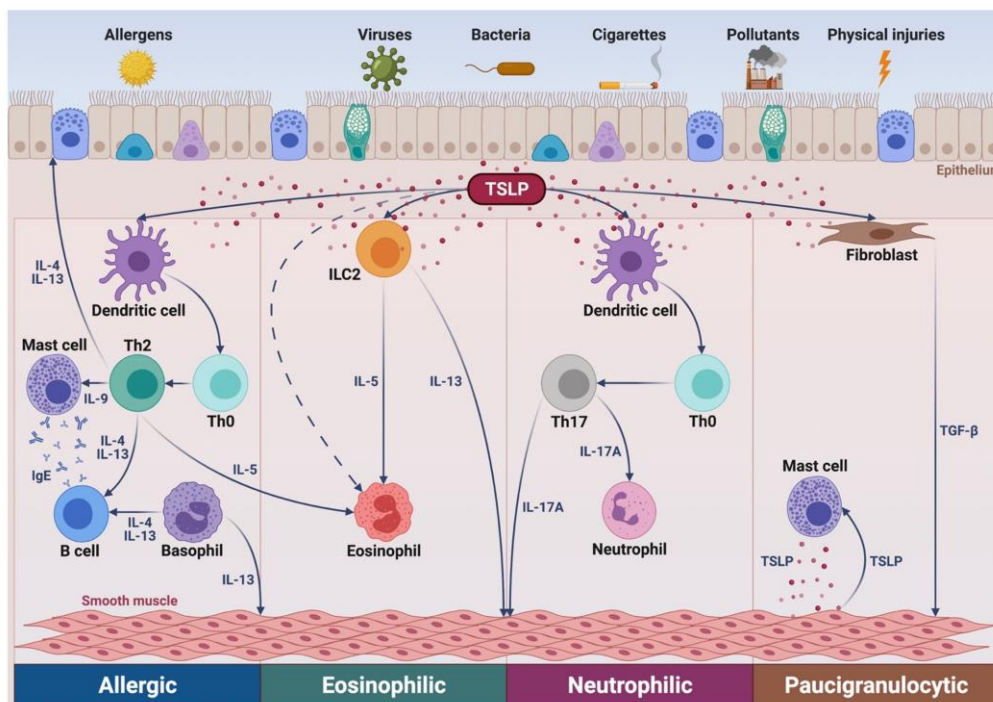


図. 喘息経路における TSLP の推定上の役割 (Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 4369.)

表. 喘息治療に使用される生物学的製剤の作用点

薬剤	オマリズマブ	メポリズマブ	ベンラリズマブ	デュピルマブ	テゼペルマブ
作用点	IgE	IL-5	IL-5 受容体 α	IL-4/13	TSLP

長期ステロイド療法を受けている患者においては、テゼペルマブの投与開始後にステロイド薬を急に中止しないよう喚起されている。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必要があるため、注意が必要である。

【Drug information】

テゼスパイア®皮下注 210mg シリンジ	
効能又は効果	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）
効能又は効果に関連する注意	<ul style="list-style-type: none"> 最新のガイドライン等を参考に、中用量又は高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しても、全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪をきたす患者に本剤を追加して投与すること。 本剤は既に起きている気管支喘息の発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないため、急性の発作に対しては使用しないこと。
用法・用量	通常、成人及び12歳以上の小児にはテゼペルマブ（遺伝子組換え）として1回210mgを4週間隔で皮下に注射する。
警告	本剤の投与は、適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
重大な副作用	重篤な過敏症（頻度不明） 心臓障害（頻度不明）
薬価	176,253 円/筒

【安全性情報】

PATHWAY 試験、NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験、DESTINATION 試験、NOZOMI 試験の5試験併合集団において、テゼスパイア（テゼペルマブ）群の重篤な心臓障害（有害事象）の報告数がプラセボ群と比べて多く認められた。

● 5試験併合集団*の試験期間中における心臓障害(有害事象)の発現状況

※ PATHWAY試験、NAVIGATOR試験、SOURCE試験、DESTINATION試験、NOZOMI試験

	テゼスパイア群 ^a (n=1,042)		プラセボ群(n=745)	
	例数(%)	100人年あたりの発現例数	例数(%)	100人年あたりの発現例数
重篤な心臓障害	20(1.9)	1.24	4(0.5)	0.39
冠動脈障害	8(0.8)	0.50	0(0.0)	0.00
不整脈	6(0.6)	0.37	1(0.1)	0.10
心不全	6(0.6)	0.37	2(0.3)	0.19
心筋障害	1(0.1)	0.06	0(0.0)	0.00
心臓弁膜障害	1(0.1)	0.06	0(0.0)	0.00
心障害、徴候および症状NEC ^b	0(0.0)	0.00	1(0.1)	0.10

MedDRA version 24.1

重篤な心臓障害の事象名は、MedDRA HLTG(高位グループ語)で記載した。

^a DESTINATION試験において先行試験から移行する際にプラセボ群からテゼスパイア群へ切り替えられた患者を含む。

^b NEC: not elsewhere classified(他に分類されない)

観察を十分に行い、心臓障害が疑われる徴候などの異常が認められた場合は、本剤の使用を中止するなど適切な処置を行う必要がある。

【臨床成績】

NAVIGATOR 試験：重症喘息患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験

目的 | コントロール不良な重症喘息を有する成人及び12歳以上の小児を対象として、喘息増悪に対するテゼスパイアの有効性をプラセボと比較して評価する。

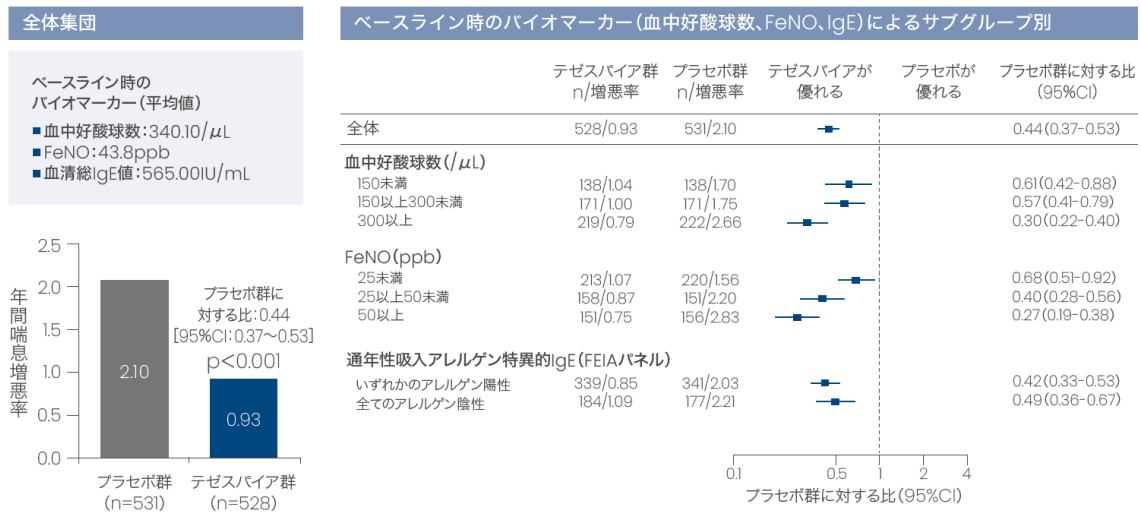
試験デザイン | 多施設国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第Ⅲ相試験

方法 | 患者を層別化した後、テゼスパイア群（テゼベルマブとして1回210mgを4週間隔で皮下注射）及びプラセボ群（プラセボを4週間隔で皮下注射）に1：1で無作為に割付け、52週間投与。

◆52週間における年間喘息増悪率

52週間の年間喘息増悪率は、テゼスパイア群では0.93であり、プラセボ群の2.10と比較して56%有意に低下（年間喘息増悪率比：0.44）し、テゼスパイアのプラセボに対する優越性が検証された（ $p < 0.001$ ）。

52週間における年間喘息増悪率(FAS)

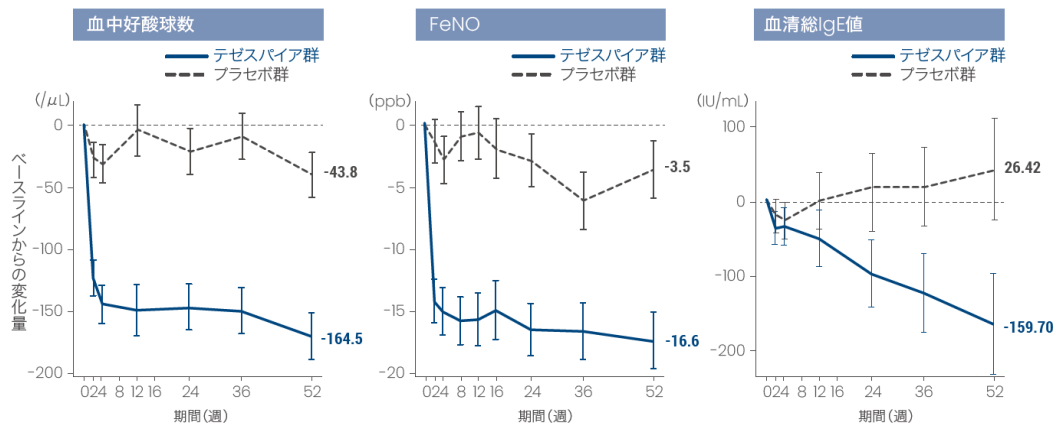


主要評価項目：負の二項モデル（因子：治療、地域、年齢、喘息増悪歴、オフセット変数：増悪リスク期間の対数）
サブグループ解析：負の二項モデル（因子：治療、地域、年齢、喘息増悪歴、該当するサブグループの変数、サブグループと治療の交互作用、オフセット変数：増悪リスク期間の対数）

◆血中好酸球数、FeNO、血清総IgE値のベースラインからの変化量

テゼスパイアは、Type 2 炎症の3つのバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、血清総IgE値）の低下効果を示した。

血中好酸球数/FeNO/血清総IgE値のベースラインからの変化量の推移(FAS)



反復測定混合モデル（因子：治療、来院、地域、年齢、治療と来院の相互作用、連続共変量：対応する評価項目のベースライン値）

平均値 \pm 95%CI

<参考資料>

- ◇ テゼスパイア®皮下注 210mg シリンジ インタビューフォーム
- ◇ テゼスパイア®皮下注 210mg シリンジ 臨床成績と投与に際しての注意事項
- ◇ 関連薬 インタビューフォーム