

テゼスパイア皮下注 210mg シリンジ
に係る
医薬品リスク管理計画書

アストラゼネカ株式会社

テゼスパイア皮下注 210mg シリンジに係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	テゼスパイア皮下注 210mg シリンジ	有効成分	テゼペルマブ(遺伝子組換え)
製造販売業者	アストラゼネカ株式会社	薬効分類	87229
提出年月日		令和 4 年 11 月 16 日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重篤な過敏症	感染症	該当なし
	悪性腫瘍	
	免疫原性	
	心臓障害	

1.2. 有効性に関する検討事項

[該当なし](#)

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
特定使用成績調査(長期)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材(臨床成績と投与に際しての注意事項)の作成、配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：アストラゼネカ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年9月26日	薬効分類	87229
再審査期間	8年	承認番号	30400AMX00402000
国際誕生日	2021年12月17日		
販売名	テゼスパイア皮下注 210mg シリンジ		
有効成分	テゼペルマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 シリンジ（1.91mL）中にテゼペルマブ（遺伝子組換え）210mg を含有する注射剤		
用法及び用量	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。		
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）		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：
2022年9月26日

変更内容の概要：

1. 医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の「実施状況」の変更（軽微変更）
2. 医療従事者向け資材の表紙の変更（軽微変更）

変更理由：

1. 販売開始に伴う記載整備
2. 販売開始に伴う記載整備

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
重篤な過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>コントロール不良な重症喘息患者を対象とした第 III 相試験（以下、NAVIGATOR 試験）及び第 II 相試験（以下、PATHWAY 試験）の 210 mg 4 週間毎 1 回投与（Q4W）群からなる主要安全性併合データにおいて、過敏症は本剤群 57 例（8.6%）、プラセボ群 63 例（9.4%）に認められ、うち重篤な過敏症は本剤群 1 例（0.2%）、プラセボ群 2 例（0.3%）であった。</p> <p>日本人のコントロール不良な重症喘息患者を対象とした長期投与安全性試験（以下、NOZOMI 試験）において、過敏症及びアナフィラキシー反応は認められなかった。</p> <p>重篤な過敏症はタンパク製剤で発現する可能性があり、重篤な過敏症を発症した場合には重篤な転帰に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査において本剤の使用実態下における発現状況を把握し、新たな懸念が生じた場合に、必要に応じ追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の実施を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、「電子添文」）の「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>重篤な過敏症に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促進するため。</p>

重要な潜在的リスク

感染症

重要な潜在的リスクとした理由：
 主要安全性併合データ（NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の 210 mg Q4W 群）において、重篤な感染症は本剤群 14 例（2.1%）、プラセボ群 17 例（2.5%）に認められた。NOZOMI 試験において、重篤な感染症が 3 例（4.6%）認められた。
 なお、これまでに臨床試験プログラムにおいて寄生虫（蠕虫）感染は認められていない。
 本剤の臨床試験から、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、本剤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理論上の可能性があることから、重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 特定使用成績調査

【選択理由】

特定使用成績調査において本剤の使用実態下における発現状況を把握し、本剤との関連性を評価して、新たな懸念が生じた場合に、必要に応じ追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の実施を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」「その他の副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

重篤な感染症に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促進するため。

悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：
 主要安全性併合データ（NAVIGATOR 試験及び PATHWAY 試験の 210 mg Q4W 群）において、悪性腫瘍は本剤群 7 例（1.1%）、プラセボ群 5 例（0.7%）に認められた。NOZOMI 試験において、悪性腫瘍は認められなかった。
 本剤の臨床試験において本剤による悪性腫瘍発現リスク上昇を示唆する成績は得られていないものの、本剤は免疫調節作用を持つ生物学的製剤であることから、重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 特定使用成績調査

【選択理由】

特定使用成績調査において本剤の使用実態下における発現状況を把握し、本剤との関連性を評価して、新たな懸念が生じた場合に、必要に応じ追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の実施を検討するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動：なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点で得られている情報は限られており、本剤と悪性腫瘍との関連性は明確ではないため、電子添文での注意喚起は不要と判断した。</p>
<p>免疫原性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>NAVIGATOR 試験において、治験薬投与後の抗薬物抗体（ADA）の発現は、本剤群で 522 例中 10 例（1.9%）、プラセボ群で 523 例中 20 例（3.8%）に認められた。中和抗体は、両群で各 1 例検出された。PATHWAY 試験において、治験薬投与後の ADA 発現は、本剤 210 mg Q4W 群で 132 例中 1 例（0.8%）、プラセボ群で 138 例中 13 例（9.4%）に認められ、両群ともに中和抗体は認められなかった。</p> <p>NOZOMI 試験において、治験薬投与下に発現した ADA 陽性に該当する患者は認められず、いずれの測定時点においても中和抗体陽性を示した患者は認められなかった。</p> <p>ADA 陽性による本剤の有効性及び安全性に対する影響を示す成績は得られていないものの抗体産生が認められたことから、重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の実薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の実薬品安全性監視活動で収集された免疫原性に関連する副作用の情報を評価し、新たな懸念が生じた場合に、必要に応じ追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の実施を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>免疫原性に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促進するため。</p>
<p>心臓障害</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>長期の海外臨床試験（DESTINATION 試験）において、重篤な心臓障害の有害事象は全本剤群¹⁾840 例中 18 例（1.30/100 人年）、全プラセボ群²⁾607 例中 2 例（0.23/100 人年）に認められた。これらのうち、治験責任医師によって本剤との因果関係ありと判断されたものはなかった。</p> <p>DESTINATION 試験の先行試験である NAVIGATOR 試験及び OCS 依存性重症喘息患者を対象とした第 III 相試験（SOURCE 試験）では、重篤な心臓障害はそれぞれ本剤群 5 例（0.9%）、プラセボ群 1 例（0.2%）、及び本剤群 2 例（2.7%）、プラセボ群 0 例であった。また、PATHWAY 試験においては、210mg Q4W 群で 1 例（0.7%）、プラセボ群 2 例（1.4%）であった。</p> <p>TSLP の阻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ものの、DESTINATION 試験において重篤な心臓障害に数値的な不均衡が認められたこと、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、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>1) 先行試験（NAVIGATOR 試験及び SOURCE 試験）で tezepelumab に無作為に割り付けられたすべての被験者 2) DESTINATION 試験への参加に関わらず、先行試験でプラセボ群に無作為に割り付けられたすべての被験者</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査において本剤の使用実態下における発現状況を把握し、本剤との関連性を評価して、新たな懸念が生じた場合に、必要に応じ追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の実施を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（臨床成績と投与に際しての注意事項）を作成し、配布する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における有害事象の発現状況及び有害事象の発現を軽減させるための情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。</p>

重要な不足情報	
	該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 なお、承認取得日から薬価基準収載前日までの間、本剤の適応患者を対象に倫理的無償提供を行う予定であり、当該期間中は市販直後調査中と同様の体制で情報収集を行う。 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査（長期）	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な過敏症、感染症、悪性腫瘍、心臓障害</p> <p>【目的】 本剤の使用実態下での以下の事項について把握検討し、長期使用における安全性及び有効性について確認する。 (1) 未知の副作用の検出 (2) 副作用発生状況の把握 (3) 安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因</p> <p>【実施計画】 調査対象：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）に対し、本剤を初めて使用した患者 実施期間：6年9ヵ月 登録期間：3年（ただし、予定登録症例数に達した時点で登録を終了する。） 目標症例数：350例（安全性解析対象症例） 実施方法：中央登録方式にて実施する。 観察期間：3年 <ul style="list-style-type: none"> • 3年（156週）間における安全性に関する確認を行う。 • 1年（52週）間における有効性に関する確認を行う。 • なお、本剤の投与を中止した場合、最終投与後4週間を目安に、可能な限り観察を行う。 </p> <p>【実施計画の根拠】 主要安全性併合データ（NAVIGATOR試験及びPATHWAY試験の210mg Q4W群）において、重篤な感染症は本剤群14例（2.1%）に認められた。安全性解析対象例数が350例の場合、真の重篤な感染症の発現割合が5.25%（臨床試験における発現割合2.1%の2.5倍）であったとすると、臨床試験で観察された重篤な感染症の発現割合2.1%を両側有意水準5%、検出力80%以上で棄却できる推定精度を有する。このことから、安全性解析対象例数が350例の製造販売後調査において検討が可能であると考えられる。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p>

- 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。
- 最終報告書作成時：調査終了後、回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成、提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無の検討
- 新たな安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否
- 現状の安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の内容変更要否

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	<p>実施期間：販売開始から6ヵ月間</p> <p>なお、承認取得日から薬価基準取載前日までの間、本剤の適応患者を対象に倫理的無償提供を行う予定であり、当該期間中は市販直後調査中と同様の体制で情報提供を行う。</p> <p>評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内</p>
医療従事者向け資材（臨床成績と投与に際しての注意事項）の作成、配布	
	<p>【安全性検討事項】 心臓障害</p> <p>【目的】 重症喘息の臨床試験における発現状況、及びリスクを軽減するための情報を提供し、本剤の適正使用を医療従事者に周知するため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRが提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。 • 本資材はPMDA及び企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に該当事象の発現状況を確認し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合は、資材の改訂を検討する。</p>

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から6 ヵ月後	実施中	販売開始か ら8ヵ月以 内
特定使用成績調査（長期）	350例/350例	・安全性定期 報告時 ・最終報告書 作成時	計画中	最終報告書 作成時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	<u>実施中</u>
医療従事者向け資材（臨床成績と投与に際しての注意事項）の作成、配布	安全性定期報告時	<u>実施中</u>