980
5.12.25

福県医発第2407号（地）
令和５年12月25日

各医師会長　殿

福岡県医師会
会長　蓮澤浩明
（公印省略）

テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
（気管支喘息）の一部改正について

標記の件につきまして、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課より日本医師会及び福岡県保健医療介護部薬務課監視係を通じて、別添のとおり連絡がありました。

厚生労働省では、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）において革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供することを目的に最適使用推進ガイドラインを作成することとしております。

テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤を気管支喘息（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）に対して使用する際の留意事項については、最適使用推進ガイドラインとして「テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（気管支喘息）について」（令和４年11月24日付福県医発第2367号（地））をもってご連絡しております。

今般、テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤の電子化された添付文書の改訂に伴い、当該最適使用推進ガイドラインが別紙のとおり改正されました。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了知いただくとともに、貴会会員への周知方よろしくお願いいたします。

小郡三井医師会より　　医療保険担当理事　肥山淳一郎
会長　島田昇二郎

日医発第1548号（技術）
令和５年１２月５日

都道府県医師会　担当理事　殿

公益社団法人日本医師会常任理事
宮川　政昭
（公印省略）

テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（気管支喘息）の一部改正について

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて今般、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長より各都道府県等衛生主管部(局)長宛に標記の通知が発出されるとともに、本会に対しても周知方依頼がありました。

テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定については、「テゼペルマブ（遺伝子組換え）に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（令和４年１１月２２日付け日医発第１６５６号（保険）（技術））を以て貴会宛てにお送りしております。

本通知は、今般、テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤の電子化された添付文書の改訂に伴い、最適使用推進ガイドラインを一部改正したことの周知を依頼するものです。

具体的な改正内容につきましては、別紙の新旧対照表をご参照いただきますようよろしくお願い申し上げます。

つきましては、貴会におかれましても本件に関してご了知いただきますとともに、貴会会員への周知方につきご高配賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

事　　務　　連　　絡
令 和 5 年 12 月 4 日

各団体等　御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（気管支喘息）の一部改正について

今般、標記について、別添写しのとおり都道府県、保健所設置市及び特別区の衛生主管部（局）長宛て通知しましたので、御了知の上、関係者への周知方よろしくお願いします。

写

医薬薬審発 1204 第１号
令 和 ５ 年 12 月 ４ 日

各 都道府県 保健所設置市 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（気管支喘息）の一部改正について

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、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供することを目的に「最適使用推進ガイドライン」を作成することとしています。

テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤を気管支喘息（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）に対して使用する際の留意事項については、最適使用推進ガイドラインとして「テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（気管支喘息）について」（令和４年 11 月 15 日付け薬生薬審発 1115 第１号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示してきたところです。

今般、テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤の電子化された添付文書の改訂に伴い、当該最適使用推進ガイドラインを別紙のとおり改正しましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添のとおりです。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等に事務連絡するので、念のため申し添えます。

別紙

気管支喘息の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
1．はじめに （略） 対象となる医薬品：テゼペルマブ（遺伝子組換え） （略）	1．はじめに （略） 対象となる医薬品：テゼスパイア皮下注 210 mg シリンジ（一般名：テゼペルマブ（遺伝子組換え）） （略）
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 IgG2λモノクローナル抗体であり、TSLP と TSLP 受容体との相互作用を阻害することにより TSLP のシグナル伝達を阻害する。 （略）	2．本剤の特徴、作用機序 テゼスパイア皮下注 210 mg シリンジ（一般名：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 IgG2λモノクローナル抗体であり、TSLP と TSLP 受容体との相互作用を阻害することにより TSLP のシグナル伝達を阻害する。 （略）
6．投与に際して留意すべき事項 （略） 10）本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。 11）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。	6．投与に際して留意すべき事項 （略） 10）本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。

別記

公益社団法人日本医師会
日本医学会
公益社団法人日本薬剤師会
一般社団法人日本病院薬剤師会
一般社団法人日本アレルギー学会
一般社団法人日本呼吸器学会
一般社団法人日本小児アレルギー学会
公益社団法人日本小児科学会
一般社団法人日本臨床内科医会
アストラゼネカ株式会社
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
各地方厚生局

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）
～気管支喘息～

令和 **4** 年 **11** 月（令和 **5** 年 **12** 月改訂）

（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 P6
5. 投与対象となる患者 P7
6. 投与に際して留意すべき事項 P8

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、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ことが重要である。

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、一般社団法人日本アレルギー学会、一般社団法人日本呼吸器学会、一般社団法人日本小児アレルギー学会、公益社団法人日本小児科学会及び一般社団法人日本臨床内科医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	：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）
対象となる用法及び用量	：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 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 IgG2λ モノクローナル抗体であり、TSLP と TSLP 受容体との相互作用を阻害することにより TSLP のシグナル伝達を阻害する。

TSLP は気管支喘息における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、樹状細胞並びに他の自然免疫細胞及び獲得免疫細胞を介して気道バリア表面における免疫反応を促進し、下流の炎症プロセスを亢進させることで、気道過敏性を誘導すると考えられており、気管支喘息における気道炎症の開始及び持続において中心的な役割を果たすとされている。本剤は TSLP と結合することで TSLP と TSLP 受容体との相互作用を阻害し、炎症に関するバイオマーカー及びサイトカインの濃度を低下させることにより、気管支喘息に対して治療効果を示すことが期待される。

3. 臨床成績

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）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

国際共同第Ⅲ相試験（D5180C00007 試験）

【試験の概要】

中用量又は高用量の吸入ステロイド薬（以下、「ICS」）及びその他の 1 剤以上の長期管理薬[1)]を使用してもコントロール不良な 12 歳以上の気管支喘息患者 1,061 例（日本人 97 例を含む）を対象に、ICS 及びその他の長期管理薬併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、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、無作為化の 5 週前から試験期間を通じて ICS 及びその他の長期管理薬を一定用量で併用することと規定された。

有効性の主要評価項目は、投与 52 週時までの年間喘息増悪[2)]発現率と設定された。

対象となる患者は、12 歳以上の気管支喘息患者で、以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- スクリーニングの 1 年以上前に喘息と診断され、1 年以上前から中用量又は高用量の ICS 及び長期管理薬を使用し、かつ 3 カ月以上前から中用量又は高用量の ICS[3)]及びその他の 1 剤以上の長期管理薬[1)]を使用している記録がある
- 気管支拡張薬投与前の FEV_1 が予測値の 80%未満（17 歳以下は 90%未満）
- ACQ-6 スコアが 1.5 以上
- 気管支拡張薬投与後の FEV_1 に 12%以上かつ 200 mL 以上の可逆性が認められる
- スクリーニング前 1 年以内に全身性ステロイド薬の投与を必要とする喘息増悪が 2 回以上

【結果】

（有効性）

有効性の主要評価項目である投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率は表 1 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

---

1) 長時間作用性 β_2 刺激薬（以下、「LABA」）、ロイコトリエン受容体拮抗薬（以下、「LTRA」）、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（以下、「LAMA」）、テオフィリン、クロモグリク酸等のクロモン等

2) 喘息が悪化し、以下のいずれかに至った場合が喘息増悪とされた。
①3 日間以上連続した全身性ステロイド薬の投与（又は全身性ステロイド薬用量の一時的な増量）
②全身性ステロイド薬の投与を必要とする緊急処置室又は緊急外来の受診（24 時間未満の滞在）
③喘息による入院（24 時間以上の滞在）

3) フルチカゾンプロピオン酸エステル（以下、「FP」）500 μg/日以上相当。本邦からの参加した 15 歳以下の被験者では FP 200 μg/日以上相当とされた。

表 1　投与 52 週時までの年間喘息増悪発現率（FAS）

	本剤群 （528 例）	プラセボ群 （531 例）
年間喘息増悪発現率[a]（回/人・年） ［95%CI］	0.93 ［0.80, 1.07］	2.10 ［1.84, 2.39］
プラセボ群との比[a] ［99%CI］ p 値[b]	0.44 ［0.34, 0.57］ <0.001	

a) 投与群、地域、年齢（青少年／成人）、喘息増悪歴（過去 12 カ月に 2 回以下／超）を共変量とし、喘息増悪の at-risk 期間（総観察期間から喘息増悪発現期間及びその後 7 日間を除いた期間）の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル
b) 有意水準両側 1%

ベースライン時の ICS 用量別の部分集団解析結果は表 2 のとおりであった。

表 2　ベースライン時の ICS 用量別の投与 52 週後までの年間喘息増悪発現率（FAS）

中用量 ICS	投与群	本剤群	プラセボ群
	例数	131	132
	年間喘息増悪発現率[a]（回/人・年）［95%CI］	0.85［0.63, 1.15］	1.33［1.01, 1.74］
	プラセボ群との比[a]［95%CI］	0.64［0.43, 0.95］	
高用量 ICS	投与群	本剤群	プラセボ群
	例数	397	398
	年間喘息増悪発現率[a]（回/人・年）［95%CI］	0.95［0.80, 1.12］	2.38［2.06, 2.75］
	プラセボ群との比[a]［95%CI］	0.40［0.32, 0.49］	

a) 投与群、地域、年齢（青少年／成人）、喘息増悪歴（過去 12 カ月に 2 回以下／超）、ICS 用量（中用量 ICS／高用量 ICS）、投与群と ICS 用量の交互作用を共変量とし、喘息増悪の at-risk 期間（総観察期間から喘息増悪発現期間及びその後 7 日間を除いた期間）の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

（安全性）

有害事象は、本剤群 77.1%（407/528 例）、プラセボ群 80.8%（429/531 例）に認められ、主な事象は表 3 のとおりであった。

死亡は、プラセボ群 2 例（死亡、心不全）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 9.8%（52/528 例）、プラセボ群 13.7%（73/531 例）に認められ、このうち本剤群 5 例（喘息、喘息/上気道感染、片頭痛、表皮内悪性黒色腫、筋炎）、プラセボ群 5 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加、肺膿瘍、筋壊死、多発性関節炎、痙攣発作）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤群 2.1%（11/528 例）、プラセボ群 3.6%（19/531 例）に認められた。

副作用は、本剤群 8.7%（46/528 例）、プラセボ群 8.1%（43/531 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 （528 例）	プラセボ群 （531 例）	事象名	本剤群 （528 例）	プラセボ群 （531 例）
上咽頭炎	113 (21.4)	114 (21.5)	関節痛	20 (3.8)	13 (2.4)
上気道感染	59 (11.2)	87 (16.4)	副鼻腔炎	19 (3.6)	40 (7.5)
頭痛	43 (8.1)	45 (8.5)	インフルエンザ様疾患	19 (3.6)	22 (4.1)
喘息	27 (5.1)	59 (11.1)	胃腸炎	17 (3.2)	16 (3.0)
気管支炎	25 (4.7)	33 (6.2)	咽頭炎	17 (3.2)	15 (2.8)
細菌性気管支炎	24 (4.5)	17 (3.2)	ウイルス性上気道感染	17 (3.2)	14 (2.6)
高血圧	23 (4.4)	22 (4.1)	アレルギー性鼻炎	16 (3.0)	17 (3.2)
尿路感染	22 (4.2)	22 (4.1)	鼻炎	14 (2.7)	17 (3.2)
背部痛	21 (4.0)	15 (2.8)	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

- 気管支喘息の病態、経過と予後等（参考：喘息予防・管理ガイドライン又は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン）を熟知し、本剤についての十分な知識を有し、気管支喘息の診断及び治療に精通する医師（以下のいずれかに該当する医師）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。

  【成人気管支喘息患者に投与する場合】

  医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、以下の研修を含む 4 年以上の臨床経験を有していること。

  - 3 年以上の気管支喘息に関する呼吸器科診療の臨床研修

    又は
  - 3 年以上の気管支喘息に関するアレルギー診療の臨床研修

  【小児気管支喘息患者に投与する場合】

  医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、以下の研修を含む 4 年以上の臨床経験を有していること。

  - 3 年以上の小児科診療の臨床研修

    かつ
  - 3 年以上の気管支喘息に関するアレルギー診療の臨床研修

- 本剤の製造販売後の安全性と有効性を評価するための製造販売後調査等が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設であること。

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 副作用への対応について

- 重篤な過敏症等の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（成人）】

投与の要否の判断にあたっては、喘息予防・管理ガイドラインを参考に、以下に該当する患者であることを確認する。

1. 気管支喘息の確定診断がなされている。
2. 中用量又は高用量の ICS とその他の長期管理薬（LABA〔配合剤を含む〕、LAMA〔配合剤を含む〕、LTRA、テオフィリン徐放製剤）を併用してもコントロール不良 (注1) で、かつ全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪を年に 2 回以上きたす場合。ただし、併用する ICS が中用量の場合には、医師により ICS を当該用量以上に増量することが副作用等により困難であると判断された場合に限る。

（注 1）喘息予防・管理ガイドラインでは、以下の項目のうち 3 つ以上該当する場合、又は予定外受診、救急受診、入院を伴う増悪が月に 1 回以上の場合、コントロール不良と定義されている。

- 喘息症状（日中及び夜間）が週 1 回以上
- 増悪治療薬の使用が週 1 回以上
- 運動を含む活動制限がある
- 呼吸機能（FEV_1 及び PEF）が予測値又は自己最良値の 80%未満
- PEF の日（週）内変動が 20%以上

【患者選択について（小児）】

投与の要否の判断にあたっては、小児気管支喘息治療・管理ガイドラインを参考に、以下に該当する患児であることを確認する。

1. 気管支喘息の確定診断がなされている。
2. 中用量又は高用量の ICS とその他の長期管理薬（LABA〔配合剤を含む〕、LTRA、テオフィリン徐放製剤）を併用してもコントロール不良 (注2) で、かつ全身性ステロイド薬の投与等が必要な喘息増悪を年に 2 回以上きたす場合。

（注 2）小児気管支喘息治療・管理ガイドラインでは、最近 1 カ月の状態での評価において、以下のいずれかの項目が該当する場合、コントロール不良と定義されている。

- 軽微な症状が週に 1 回以上
- 明らかな急性増悪（発作）が月に 1 回以上
- 日常生活の制限が月に 1 回以上
- β_2 刺激薬の使用が週に 1 回以上

【投与の継続にあたって（成人・小児共通）】

本剤の臨床試験における有効性評価期間（投与開始後 52 週間）を踏まえ、投与開始後 1 年程度を目安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 a)）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。

a) 有害事象に基づく発現割合は0.3%であった。

3） 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ので、急性の発作に対しては使用しないこと。

7） 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良又は悪化した場合には、医師の診療を受けるよう患者を指導すること。

8） 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。

9） 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。

10） 本剤のRMPを熟読し、安全性検討事項を確認すること。

11） 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。

【引用文献】

1. 日本アレルギー学会「喘息予防・管理ガイドライン2021」

2. 日本小児アレルギー学会「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2020」

公印省略

５薬第６３６号－８
令和５年１２月５日

公益社団法人福岡県医師会会長　殿

福岡県保健医療介護部長
（薬務課監視係）

テゼペルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
（気管支喘息）の一部改正について

このことについて、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長から別添のとおり通知がありましたので、御了知の上、貴会会員に対して周知をお願いします。