写

医薬薬審発 1222 第５号
令 和 ７ 年 12 月 22 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　　）

デュピルマブ（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、アトピー性皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患）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ために「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。

デュピルマブ（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。以下同じ。）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「デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（アトピー性皮膚炎、気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）の一部改正について」（令和５年９月 25 日付け医薬薬審発 0925 第２号厚生労働省医薬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、デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤について、気管支喘息に対する小児の用法・用量の追加に係る承認事項の一部変更が承認されたこと等に伴い、当該ガイドラインを別紙１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、別添参考１のとおりです。

また、デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤の添付文書の改訂等を踏まえ、「デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（アトピー性皮膚炎、気管支喘息、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）の一部改正について」の別添１を別紙２のとおり、そして「デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（慢性閉塞性肺疾患）について」（令和７年３月 27 日付け医薬薬審発 0327 第１号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）の別添の一部を別紙３のとおり改正しますので、あわせて周知をお願いします。改正後のこれらの最適使用推進ガイドラインは、別添参考２及び別

添参考３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１

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）

（傍線部分は改正部分）

新	旧
1．はじめに （略） 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。 （略） 対象となる用法及び用量：通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600 mgを皮下投与し、その後は1回300 mgを2週間隔で皮下投与する。 通常、6歳以上12歳未満の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。 15 kg以上30 kg未満：1回300 mgを4週間隔 30 kg以上：1回200 mgを2週間隔 （略）	1．はじめに （略） 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、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。 （略） 対象となる用法及び用量：通常、成人及び12歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に600 mgを皮下投与し、その後は1回300 mgを2週間隔で皮下投与する。 （略）
2．本剤の特徴、作用機序 （略） IL-4及びIL-13を介したシグナル伝達経路は、2型炎症反応（2型ヘルパーT〔Th2〕細胞及び2型自然リンパ球〔ILC2〕による反応を含む）及びTh2細胞の活性化等に寄与し、気管	2．本剤の特徴、作用機序 （略） IL-4及びIL-13を介したシグナル伝達経路は、2型炎症反応（2型ヘルパーT〔Th2〕反応を含む）及びTh2細胞の活性化等に寄与し、気管支喘息及び他の関連するアトピー性／アレ

支喘息及び他の関連するアトピー性／アレルギー性疾患の病態に重要な役割を果たすと考えられている（Nat Rev Immunol 2015; 15: 57-65、Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 388-95）。また、Th2 細胞や ILC2 が産生するサイトカインは気道上皮の粘液産生や好酸球活性化等を誘導し、気管支喘息では気道炎症に関与すると考えられている。以上より、本剤は、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達経路を阻害することにより、気管支喘息に対して治療効果を示すことが期待される。	ルギー性疾患の病態に重要な役割を果たすと考えられている（Nat Rev Immunol 2015; 15: 57-65、Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 388-95）。また、Th2 細胞が産生するサイトカインは気道上皮の粘液産生や好酸球活性化等を誘導し、気管支喘息では気道炎症に関与すると考えられている。以上より、本剤は、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達経路を阻害することにより、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 （略） 国際共同第Ⅲ相試験（EFC13579 試験）（成人及び 12 歳以上の小児） 【試験の概略】 中用量又は高用量の吸入ステロイド薬（以下、「ICS」）及びその他の長期管理薬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 1,902 例（日本人 114 例を含む）を対象に、ICS 及びその他の長期管理薬 [1)]1～2 剤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。 （略） 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） （略） ➢ ACQ-5 スコアが 1.5 以上 （略）	3．臨床成績 （略） 国際共同第Ⅲ相試験（EFC13579 試験） 【試験の概略】 中用量又は高用量の吸入ステロイド薬（以下、「ICS」）及びその他の長期管理薬を使用してもコントロール不良の 12 歳以上の気管支喘息患者 1,902 例（日本人 114 例を含む）を対象に、ICS 及びその他の長期管理薬 [1)]1～2 剤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。 （略） 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） （略） ➢ ACQ スコアが 1.5 以上 （略）

脚注 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」）、長時間作用性抗コリン薬（以下、「LAMA」）、メチルキサンチン類 脚注 2）次の①又は②の対応が必要な喘息の悪化を重度喘息増悪と定義した：①全身ステロイド薬の 3 日間以上の投与、②全身ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診	脚注 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」）、メチルキサンチン類 脚注 2）次の①又は②の対応が必要な喘息の悪化を重度喘息増悪と定義した：①全身ステロイド薬の 3 日間以上の投与、②全身ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は ER の受診
（略）	（略）
表 5　各バイオマーカーの区分別[a)]の投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率（ITT 集団[b)]） （表　略）	表 5　各バイオマーカーの区分別[a)]の重度喘息増悪の年間発現率（ITT 集団[b)]） （表　略）
表 6　各バイオマーカーの区分別[a)]の投与 12 週後における気管支拡張薬投与前 FEV_1（L）の変化量（ITT 集団[b)]） （表　略） （略）	表 6　各バイオマーカーの区分別[a)]の投与 12 週後における気管支拡張薬投与前 FEV_1（L）の変化量（ITT 集団[b)]） （表　略） （略）
表 7　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） （表　略）	表 7　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） （表　略）
海外第Ⅲ相試験（EFC14153 試験）（6 歳以上 12 歳未満の小児） 【試験の概要】 中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬（高用量 ICS の場合は任意）を使用してもコントロール不良な 6 歳以	（新設）

上 12 歳未満の気管支喘息患者 408 例を対象に、ICS 及びその他の長期管理薬 1 剤（高用量 ICS の場合は任意）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 100 mg（無作為化時の体重が 30 kg 以下）若しくは 200 mg（無作為化時の体重が 30 kg 超）又はプラセボを 2 週間隔で 52 週間皮下投与することと設定され、ICS 及びその他の長期管理薬 1 剤（高用量 ICS の場合は任意）をスクリーニング時に確認された用量で併用することと設定された。 有効性について、主要評価項目は投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率、重要な副次評価項目は投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 FEV_1 の予測値に対する割合（以下、「$ppFEV_1$」）のベースラインからの変化量と設定された。 対象となる患者は、6 歳以上 12 歳未満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） ➢ 中用量又は高用量の ICS[4]及び長期管理薬 1 剤、又は高用量 ICS のみをスクリーニング時の 3 カ月以上前から使用かつスクリーニング時の 1 カ月以上前から一定用量で継続して使用している ➢ 気管支拡張薬投与前の FEV_1 が予測値の 95%以下、又は気管支拡張薬投与前の FEV_1/FVC が 0.85 未満 ➢ サルブタモール 200～400 μg 投与後の FEV_1 に 10%以上の可逆性が認められる ➢ 1 年以内に喘息悪化に対して全身性ステロイド薬の投与	

を 1 回以上受けた又は喘息悪化により入院若しくは救急外来を受診した ➢ スクリーニング期間に、以下の 1 つ以上を満たす • ACQ-5 スコアが 1.5 以上 • 週に 3 日以上の発作治療薬（サルブタモール等）の使用 • 1 回以上の発作治療薬の使用を要する喘息症状による睡眠覚醒 • 週に 3 日以上の喘息症状 脚注 4）GINA2015（Global initiative for asthma 2015）に基づく用量 【結果】 （有効性） 主要評価項目である投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率は表 8 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、統計学的な有意差が認められた。また、重要な副次評価項目である投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 $ppFEV_1$ のベースラインからの変化量は表 9 のとおりであった。 表 8　投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率 （表　略） 表 9　投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 $ppFEV_1$（%）	

のベースラインからの変化量 （表　略） 　ベースライン時の ICS 用量別の部分集団解析結果は表 10、ベースライン時の各バイオマーカーの区分別の部分集団解析結果は表 11 のとおりであった。 表 10　ベースライン時の ICS 用量別の投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率 （表　略） 表 11　各バイオマーカーの区分別の投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率（ITT 集団） （表　略） （安全性） 　有害事象は、本剤群 83.0%（225/271 例）、プラセボ群 79.9%（107/134 例）に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。 　死亡は、認められなかった。 　重篤な有害事象は、本剤群 4.8%（13/271 例）、プラセボ群 4.5%（6/134 例）に認められ、このうち本剤群に認められた肺炎、霧視/頭痛/好酸球増加症各 1 例については、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 1.8%（5/271 例）、プラセボ群 1.5%（2/134 例）に認められた。	

副作用は、本剤群 21.8%（59/271 例）、プラセボ群 15.7%（21/134 例）に認められた。 表 12　いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団） （表　略） 国内第Ⅲ相試験（LTS14424 日本サブ試験）（6 歳以上 12 歳未満の小児） 【試験の概要】 中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬（高用量 ICS の場合は任意）を使用してもコントロール不良な 6 歳以上 12 歳未満の日本人気管支喘息患者 13 例を対象に、ICS 及びその他の長期管理薬 1 剤（高用量 ICS の場合は任意）併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照部分無作為化試験が実施された。 用法・用量は、本剤 100 mg を 2 週間隔若しくは 300 mg を 4 週間隔（ベースライン時の体重が 15 kg 以上 30 kg 以下）又は 200 mg を 2 週間隔（ベースライン時の体重が 30 kg 超）で 52 週間皮下投与することと設定され、ICS 及びその他の長期管理薬 1 剤（高用量 ICS の場合は任意）をスクリーニング時に確認された用量で併用することと設定された。 有効性について、主要評価項目は投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 $ppFEV_1$ のベースラインからの変化量と設定され、治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発現率は副次評価項目と設定された。	

対象となる患者は、6 歳以上 12 歳未満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） ➢ 中用量又は高用量の ICS[5)]及び長期管理薬 1 剤、又は高用量 ICS のみをスクリーニング時の 3 カ月以上前から使用かつスクリーニング時の 1 カ月以上前から一定用量で継続して使用している ➢ 気管支拡張薬投与前の FEV_1 が予測値の 95%以下、又は気管支拡張薬投与前の FEV_1/FVC が 0.85 未満 ➢ 1 年以内に喘息悪化に対して全身性ステロイド薬の投与を 1 回以上受けた又は喘息悪化により入院若しくは救急外来を受診した ➢ ACQ-5 スコアが 1.5 以上 ➢ 血中好酸球数が 150/μL 以上又は FeNO が 20 ppb 以上 脚注 5）小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020 に基づく用量 【結果】 （有効性） 主要評価項目である投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 $ppFEV_1$ のベースラインからの変化量は表 13、副次評価項目である治験薬投与期間中の重度喘息増悪の発現状況は表 14 のとおりであった。 表 13　投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 ppFEV1（%）	

のベースラインからの変化量（ITT 集団） （表　略） 表 14　治験薬投与期間中の重度喘息増悪の発現状況（ITT 集団） （表　略） （安全性） 　有害事象は本剤投与例全例に認められ、主な有害事象は表 15 のとおりであった。 　死亡及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。 　重篤な有害事象は、本剤投与例 30.8%（4/13 例）（100 mg Q2W 群 33.3%（1/3 例）、300 mg Q4W 群 33.3%（1/3 例）、200 mg Q2W 群 28.6%（2/7 例））に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。 副作用は、本剤投与例 30.8%（4/13 例）（100 mg Q2W 群 33.3%（1/3 例）、300 mg Q4W 群 0%（0/3 例）、200 mg Q2W 群 42.9%（3/7 例））に認められた。 表 15　本剤投与例で 2 例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団） （表　略）	
4. 施設について （略） ①　施設について （略）	4. 施設について （略） ①　施設について （略）

（削る） ②　（略） 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）。 （略）	• 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　（略） 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、5) 参照）。 （略）
5. 投与対象となる患者 本剤の投与については、吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬のアドヒアランスや吸入手技が良好であることを確認した上で判断すること。 【患者選択について（成人）】 1.　（略） 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 1 回以上きたす場合。ただし、中用量の ICS との併用は、医師により ICS を高用量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。	5. 投与対象となる患者 （新設） 【患者選択について（成人）】 1.　（略） 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、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 1 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及びピークフロー（以下、「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	（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、緊急受診、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 • 発作治療薬の使用が週 1 回以上 • 運動を含む活動制限がある • 呼吸機能（気管支拡張薬投与前の 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）】 1. （略） 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 1 回以上きたす場合。ただし、中用量の ICS を投与しており、その他の長期管理薬として LABA を併用していない患児への投与については、医師により LABA を併用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。	【患者選択について（小児）】 1. （略） 2. 中用量又は高用量の ICS とその他の長期管理薬（LABA、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 1 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（運動や大笑い、啼泣後に一過性に認められ	（注 2）小児気管支喘息治療・管理ガイドラインでは、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

る咳や喘鳴、夜間の咳込みなど）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（夜間の覚醒、運動ができないなど）が月に1回以上 • β_2刺激薬の使用が週に1回以上 【患者選択について（成人・小児共通）】 本剤投与前の2型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、血清中総IgE等）の値が高い場合は本剤の有効性が大きい傾向にある一方で、低い場合には本剤の有効性が十分に得られない可能性が示唆されている。現時点では、本剤が適応となる患者を選択するためのバイオマーカーの基準値は存在しないが、本剤による治療開始に当たって、当該バイオマーカーを1つ以上測定し、その値と臨床成績を考慮した上で、適応するにふさわしいと考える患者にのみ投与すること。なお、本剤の喘息患者を対象とした検証的試験における有効性の主要な解析対象集団は以下のとおりである（3. 臨床成績参照）。 6歳以上12歳未満（EFC14153試験）：2型炎症性喘息集団（血中好酸球数が150/μL以上又はFeNOが20 ppb以上） 12歳以上（EFC13579試験）：ITT集団（2型炎症に関連するバイオマーカーは規定されていない）	• 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 【患者選択について（成人・小児共通）】 本剤投与前の2型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、血清中総IgE等）の値が高い場合は本剤の有効性が大きい傾向にある一方で、低い場合には本剤の有効性が十分に得られない可能性が示唆されている。現時点では、本剤が適応となる患者を選択するためのバイオマーカーの基準値は存在しないが、本剤による治療開始に当たって、当該バイオマーカーを1つ以上測定し、その値と臨床成績を考慮した上で、適応するにふさわしいと考える患者にのみ投与すること（3. 臨床成績参照）。 （新設）

（略）	（略）
6．投与に際して留意すべき事項 1）　（略） 2）　アナフィラキシー（0.1%未満）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、血管性浮腫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）　好酸球増加症（0.9%）があらわれることがあり、特に喘息治療中の患者では、好酸球性肺炎（0.1%未満）や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（頻度不明）等の臨床症状を伴う好酸球増加症の発現も認められている。これらは経口ステロイド薬の減量・中止時以外にも認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。 4）・5）（略） 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、症状が急激に悪化するおそれもある。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）～9）（略）	6．投与に際して留意すべき事項 1）　（略） 2）　アナフィラキシー（0.1%未満）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。 （新設） 3）・4）（略） 5）　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、症状が急激に悪化するおそれもある。本剤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。 6）～8）（略）

（削る）	9）本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。
10）～12）（略）	10）～12）（略）
【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 2024」 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 2023」	【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 2018」 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 2017」

別紙２

アトピー性皮膚炎の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部分は改正部分）

新	旧
1．はじめに （略） 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、公益社団法人日本皮膚科学会、一般社団法人日本アレルギー学会、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皮膚科医会の協力のもと作成した。 （略）	1．はじめに （略） 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、公益社団法人日本皮膚科学会、一般社団法人日本アレルギー学会、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日本臨床皮膚科医会の協力のもと作成した。 （略）
2．本剤の特徴、作用機序 （略） IL-4 及び IL-13 を介したシグナル伝達経路は、2 型炎症反応（2 型ヘルパーT〔Th2〕細胞及び 2 型自然リンパ球〔ILC2〕による反応を含む）及び Th2 細胞の活性化等に寄与し、アトピー性皮膚炎及び他の関連するアトピー性／アレルギー性疾患の病態に重要な役割を果たすと考えられている（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2024（公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会 編）、Nat Rev Immunol 2015; 15: 57-65、J Dermatol Sci 2017; 88: 167-74）。また、Th2 細胞や ILC2 が産生するサイトカインは正常表皮分化過程を障害し、表皮最終分化タンパク質の発現を阻害することから、アトピー性皮膚炎では皮膚バリア欠損を引き起こしたり、増大させたりすると考えられている。以上より、本剤	2．本剤の特徴、作用機序 （略） IL-4 及び IL-13 を介したシグナル伝達経路は、2 型炎症反応（2 型ヘルパーT〔Th2〕反応を含む）及び Th2 細胞の活性化等に寄与し、アトピー性皮膚炎及び他の関連するアトピー性／アレルギー性疾患の病態に重要な役割を果たすと考えられている（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021（公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会編））。また、Th2 細胞が産生するサイトカインは正常表皮分化過程を障害し、表皮最終分化タンパク質の発現を阻害することから、アトピー性皮膚炎では皮膚バリア欠損を引き起こしたり、増大させたりすると考えられている。以上より、本剤は、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を阻害することにより、アトピー性皮膚炎に対して治療効果を示すことが期待さ

は、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を阻害することにより、アトピー性皮膚炎に対して治療効果を示すことが期待される。	れる。
4．施設について （略） ①・②（略） ③　合併症及び副作用への対応について • 喘息等の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）。 （略）	4．施設について （略） ①・②（略） ③　合併症及び副作用への対応について • 喘息等の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、5）参照）。 （略）
6．投与に際して留意すべき事項 1）　（略） 2）　アナフィラキシー（0.1%未満）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、血管性浮腫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）　好酸球増加症（0.9%）があらわれることがあり、特に喘息治療中の患者では、好酸球性肺炎（0.1%未満）や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（頻度不明）等の臨床症状を伴う好酸球増加症の発現も認められている。これらは経口ステロイド薬の減量・中止時以外にも認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症	6．投与に際して留意すべき事項 1）　（略） 2）　アナフィラキシー（0.1%未満）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。 （新設）

状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。	
4)・5)（略）	3)・4)（略）
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、症状が急激に悪化するおそれもある。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。	5) 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、症状が急激に悪化するおそれもある。本剤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)～9)（略）	6)～8)（略）
（削る）	9) 本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。
10)～12)（略）	10)～12)（略）
参考文献） アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2024（公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会 編）	参考文献） アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021（公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会 編）

別紙３

慢性閉塞性肺疾患の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部分は改正部分）

新	旧
4．施設について （略） ①・②（略） ③　合併症及び副作用への対応について • 喘息等の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）。 （略）	4．施設について （略） ①・②（略） ③　合併症及び副作用への対応について • 喘息等の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、5）参照）。 （略）
6．投与に際して留意すべき事項 1）　（略） 2）　アナフィラキシー（0.1%未満）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、血管性浮腫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）　好酸球増加症（0.9%）があらわれることがあり、特に喘息治療中の患者では、好酸球性肺炎（0.1%未満）や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（頻度不明）等の臨床症状を伴う好酸球増加症の発現も認められている。これらは経口ステロイド薬の減量・中止時以外にも認められている。本	6．投与に際して留意すべき事項 1）　（略） 2）　アナフィラキシー（0.1%未満）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。 （新設）

剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。	
4)・5)（略）	3)・4)（略）
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、症状が急激に悪化するおそれもある。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。	5) 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、症状が急激に悪化するおそれもある。本剤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)～9)（略）	6)～8)（略）
（削る）	9) 本剤の臨床試験において、好酸球性肺炎及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の発現が認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。
10)～12)（略）	10)～12)（略）
（略）	（略）

別記

公益社団法人日本医師会
日本医学会
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
公益社団法人日本皮膚科学会
一般社団法人日本臨床皮膚科医会
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
サノフィ株式会社
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
各地方厚生局

参考１

最適使用推進ガイドライン

デュピルマブ（遺伝子組換え）

～気管支喘息～

平成 **31** 年 **3** 月（令和 **7** 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 P13
5. 投与対象となる患者 P14
6. 投与に際して留意すべき事項 P16

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	デュピルマブ（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 歳以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。 通常、6 歳以上 12 歳未満の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。 15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔 30 kg 以上：1 回 200 mg を 2 週間隔
製造販売業者	サノフィ株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、Regeneron Pharmaceuticals, Inc.が創製した、Interleukin（IL）-4 受容体及び IL-13 受容体を構成している IL-4 受容体アルファ（IL-4Rα）サブユニットに結合し、リガンドである IL-4 及び IL-13 を介したシグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体である。

IL-4 及び IL-13 を介したシグナル伝達経路は、2 型炎症反応（2 型ヘルパーT〔Th2〕細胞及び 2 型自然リンパ球〔ILC2〕による反応を含む）及び Th2 細胞の活性化等に寄与し、気管支喘息及び他の関連するアトピー性／アレルギー性疾患の病態に重要な役割を果たすと考えられている（Nat Rev Immunol 2015; 15: 57-65、Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 388-95）。また、Th2 細胞や ILC2 が産生するサイトカインは気道上皮の粘液産生や好酸球活性化等を誘導し、気管支喘息では気道炎症に関与すると考えられている。以上より、本剤は、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達経路を阻害することにより、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（EFC13579 試験）（成人及び 12 歳以上の小児）

【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」）及びその他の長期管理薬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 1,902 例（日本人 114 例を含む）を対象に、ICS 及びその他の長期管理薬[1)]1～2 剤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 200 mg（初回のみ 400 mg）、300 mg（初回のみ 600 mg）又はプラセボを 2 週間隔で 52 週間皮下投与することと設定され、ICS 及びその他の長期管理薬 1～2 剤をスクリーニング時に確認された用量で併用することと設定された。

有効性の主要評価項目は、投与 52 週後までの重度喘息増悪[2)]の年間発現率及び投与 12 週後における気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量の co-primary endpoint 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）

- 中用量又は高用量の ICS[3)]及び長期管理薬 1～2 剤をスクリーニング時の 3 カ月以上前から使用かつスクリーニング時の 1 カ月以上前から一定用量で継続して使用している
- 気管支拡張薬投与前の FEV_1 が予測値の 80%以下（17 歳以下は 90%以下）
- ACQ-5 スコアが 1.5 以上
- サルブタモール 200～400 μg 投与後の FEV_1 に 12%以上かつ改善量が 200 mL 以上の可逆性が認められる
- 1 年以内に喘息悪化に対して全身性ステロイド薬の投与を 1 回以上受けた又は喘息悪化により入院若しくは救急外来を受診した

【結果】

承認用量が投与された本剤 300 mg/2 mL 群（以下、「本剤群」）と、解析に際して当該用量群と対比較することとされたプラセボ/2 mL 群（以下、「プラセボ群」）の成績のみ提示する。

（有効性）

有効性の主要評価項目である投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率及び投与 12 週後における気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量は表 1 及び表 2 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、両主要評価項目で共に統計学的な有意差が認められた。

---

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」）、長時間作用性抗コリン薬（以下、「LAMA」）、メチルキサンチン類

2) 次の①又は②の対応が必要な喘息の悪化を重度喘息増悪と定義した：①全身ステロイド薬の 3 日間以上の投与、②全身ステロイド薬の投与が必要な喘息による入院又は救急外来の受診

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 2,000 μg/日以下相当。本邦からの被験者では、18 歳以上は FP 400 μg/日以上 2,000 μg/日以下相当、17 歳以下は FP 200 μg/日以上 2,000 μg/日以下相当とされた。なお、本邦における FP の承認用量は、成人で最大 800 μg/日、小児で最大 200 μg/日である。

表 1　投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率（ITT 集団）

投与群	本剤群 （633 例）	プラセボ群 （321 例）
総観察期間（人･年）	612.5	313.2
喘息増悪発現件数（回）	343	342
年間増悪発現率（回/人･年）	0.560	1.092
年間増悪発現率 a)（回/人･年）［95%信頼区間］	0.524［0.450, 0.611］	0.970［0.810, 1.160］
プラセボ群との比 a)［95%信頼区間］ p 値 a)	0.540［0.430, 0.680］ <0.0001	

a) 投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時の ICS 用量、1 年以内の重度喘息増悪の発現回数を説明変数とし、観察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

表 2　投与 12 週後における気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）のベースラインからの変化量（ITT 集団）

投与群	本剤群	プラセボ群
ベースライン時	1.78±0.60 (633)	1.75±0.57 (321)
投与 12 週後	2.09±0.70 (610)	1.93±0.68 (313)
ベースラインからの変化量	0.31±0.43 (610)	0.18±0.39 (313)
プラセボ群との差 a)［95%信頼区間］ p 値 a)	0.13［0.08, 0.18］ <0.0001	

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時の ICS 用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数とした Mixed-effect model with repeated measures（MMRM）法、相関構造には unstructured を仮定した。

ベースライン時の ICS 用量別の部分集団解析結果は表 3 及び表 4、ベースライン時の各バイオマーカーの区分別の部分集団解析結果は表 5 及び表 6 のとおりであった。なお、血中好酸球数、FeNO 濃度、血清中ペリオスチン濃度、血清中総 IgE 濃度及び血漿中エオタキシン-3 濃度は、いずれも 2 型炎症マーカーとされている。

表 3　ベースライン時の ICS 用量別の投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率（ITT 集団）

	投与群	本剤群 （323 例）	プラセボ群 （167 例）
高用量 ICS	総観察期間（人･年）	310.7	162.7
	喘息増悪発現件数（回）	210	193
	年間増悪発現率（回/人･年）	0.676	1.186
	年間増悪発現率 a)（回/人･年）［95%信頼区間］	0.639［0.523, 0.780］	1.038［0.818, 1.317］
	プラセボ群との比 a)［95%信頼区間］	0.615［0.456, 0.830］	
	投与群	本剤群 （303 例）	プラセボ群 （151 例）
中用量 ICS	総観察期間（人･年）	295.2	147.4
	喘息増悪発現件数（回）	131	147
	年間増悪発現率（回/人･年）	0.444	0.997
	年間増悪発現率 a)（回/人･年）［95%信頼区間］	0.414［0.325, 0.527］	0.879［0.667, 1.160］
	プラセボ群との比 a)［95%信頼区間］	0.471［0.329, 0.674］	

a) 投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時の ICS 用量、1 年以内の重度喘息増悪の発現回数を説明変数とし、観察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

表 4　ベースライン時の ICS 用量別の投与 12 週後における気管支拡張薬投与前 FEV_1（L）の変化量（ITT 集団）

	投与群	本剤群	プラセボ群
高用量 ICS	ベースライン時	1.70±0.60 (323)	1.65±0.50 (167)
	投与 12 週後	2.00±0.68 (309)	1.85±0.64 (162)
	ベースラインからの変化量	0.32±0.43 (309)	0.20±0.40 (162)
	プラセボ群との差 a)［95%信頼区間］	0.12［0.04, 0.19］	
	投与群	本剤群	プラセボ群
中用量 ICS	ベースライン時	1.87±0.59 (303)	1.86±0.62 (151)
	投与 12 週後	2.16±0.72 (294)	2.02±0.73 (148)
	ベースラインからの変化量	0.29±0.43 (294)	0.16±0.39 (148)
	プラセボ群との差 a)［95%信頼区間］	0.14［0.06, 0.22］	

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時の ICS 用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数とした MMRM 法、相関構造には unstructured を仮定した。

表 5　各バイオマーカーの区分別 a)の投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率（ITT 集団 b)）

マーカー	区分（ベースライン時）	年間増悪発現率〔回/人･年（例数）〕		プラセボ群との比 c)［95%信頼区間］
		本剤群	プラセボ群	
血中好酸球数	150/μL 未満	0.805 (181)	0.779 (83)	1.149［0.747, 1.767］
	150/μL 以上 300/μL 未満	0.475 (175)	0.845 (95)	0.557［0.350, 0.888］
	300/μL 以上 500/μL 未満	0.496 (136)	1.393 (68)	0.366［0.225, 0.596］
	500/μL 以上	0.413 (141)	1.486 (74)	0.287［0.184, 0.449］
FeNO	25 ppb 未満	0.639 (317)	0.863 (144)	0.792［0.572, 1.098］
	25 ppb 以上 50 ppb 未満	0.489 (186)	1.183 (97)	0.442［0.282, 0.693］
	50 ppb 以上	0.485 (124)	1.444 (75)	0.305［0.188, 0.494］
総 IgE 濃度	61 IU/mL 未満	0.681 (149)	0.792 (83)	0.817［0.511, 1.307］
	61 IU/mL 以上 167 IU/mL 未満	0.535 (156)	1.344 (74)	0.420［0.275, 0.641］
	167 IU/mL 以上 449 IU/mL 未満	0.616 (164)	1.008 (84)	0.685［0.424, 1.106］
	449 IU/mL 以上	0.402 (157)	1.291 (77)	0.375［0.232, 0.606］
参考（ペリオスチン及びエオタキシン-3 の測定は令和 7 年 12 月時点で保険適用外である。）				
ペリオスチン濃度	53.9 ng/mL 未満	0.660 (155)	1.024 (78)	0.657［0.420, 1.026］
	53.9 ng/mL 以上 69.4 ng/mL 未満	0.501 (145)	0.985 (71)	0.521［0.333, 0.814］
	69.4 ng/mL 以上 92.3 ng/mL 未満	0.656 (157)	1.133 (77)	0.605［0.373, 0.982］
	92.3 ng/mL 以上	0.426 (139)	1.327 (75)	0.307［0.184, 0.512］
エオタキシン-3 濃度	24.0 pg/mL 未満	0.657 (151)	1.101 (89)	0.603［0.393, 0.925］
	24.0 pg/mL 以上 38.2 pg/mL 未満	0.600 (160)	0.904 (73)	0.733［0.459, 1.172］
	38.2 pg/mL 以上 60.8 pg/mL 未満	0.525 (171)	0.895 (70)	0.599［0.364, 0.987］
	60.8 pg/mL 以上	0.474 (143)	1.336 (86)	0.360［0.226, 0.574］

a) 総 IgE 濃度、ペリオスチン濃度、エオタキシン-3 濃度については四分位別

b) ペリオスチン濃度の区分別の部分集団解析は、18 歳以上の集団を対象に実施

c) 投与群、年齢、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時の ICS 用量、1 年以内の重度喘息増悪の発現回数を説明変数とし、観察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

表 6　各バイオマーカーの区分別 [a]の投与 12 週後における気管支拡張薬投与前 FEV_1（L）の変化量（ITT 集団 [b]）

マーカー	区分 （ベースライン時）	投与 12 週後のトラフ FEV_1（L）のベースラインからの変化量		プラセボ群との差 [c] ［95%信頼区間］
		本剤群	プラセボ群	
血中 好酸球数	150/μL 未満	0.19±0.37 (176)	0.11±0.41 (83)	0.09［−0.01, 0.18］
	150/μL 以上 300/μL 未満	0.22±0.45 (168)	0.22±0.36 (90)	−0.00［−0.10, 0.10］
	300/μL 以上 500/μL 未満	0.36±0.39 (131)	0.17±0.39 (66)	0.18［0.07, 0.30］
	500/μL 以上	0.50±0.45 (135)	0.22±0.41 (73)	0.30［0.19, 0.42］
FeNO	25 ppb 未満	0.20±0.37 (309)	0.17±0.36 (141)	0.03［−0.04, 0.10］
	25 ppb 以上 50 ppb 未満	0.32±0.40 (182)	0.18±0.37 (94)	0.12［0.03, 0.21］
	50 ppb 以上	0.59±0.51 (113)	0.20±0.48 (73)	0.39［0.26, 0.52］
総 IgE 濃度	61 IU/mL 未満	0.21±0.36 (143)	0.19±0.39 (78)	0.05［−0.04, 0.14］
	61 IU/mL 以上 167 IU/mL 未満	0.28±0.38 (151)	0.23±0.40 (73)	0.05［−0.05, 0.15］
	167 IU/mL 以上 449 IU/mL 未満	0.34±0.47 (156)	0.08±0.31 (83)	0.26［0.15, 0.36］
	449 IU/mL 以上	0.39±0.49 (154)	0.24±0.46 (76)	0.13［0.01, 0.25］
参考（ペリオスチン及びエオタキシン-3 の測定は令和 7 年 12 月時点で保険適用外である。）				
ペリオスチン 濃度	53.9 ng/mL 未満	0.23±0.45 (149)	0.19±0.35 (74)	0.06［−0.04, 0.16］
	53.9 ng/mL 以上 69.4 ng/mL 未満	0.26±0.42 (138)	0.14±0.39 (69)	0.10［−0.01, 0.21］
	69.4 ng/mL 以上 92.3 ng/mL 未満	0.35±0.43 (157)	0.20±0.42 (77)	0.10［−0.01, 0.22］
	92.3 ng/mL 以上	0.35±0.41 (131)	0.17±0.38 (73)	0.22［0.11, 0.33］
エオタキシン-3 濃度	24.0 pg/mL 未満	0.26±0.40 (147)	0.15±0.39 (85)	0.09［−0.00, 0.19］
	24.0 pg/mL 以上 38.2pg/mL 未満	0.23±0.38 (157)	0.22±0.38 (70)	0.03［−0.06, 0.13］
	38.2 pg/mL 以上 60.8 pg/mL 未満	0.30±0.41 (164)	0.18±0.36 (70)	0.12［0.01, 0.23］
	60.8 pg/mL 以上	0.45±0.52 (135)	0.17±0.44 (85)	0.27［0.16, 0.39］

平均値±標準偏差（例数）

a) 総 IgE 濃度、ペリオスチン濃度、エオタキシン-3 濃度については四分位別

b) ペリオスチン濃度の区分別の部分集団解析は、18 歳以上の集団を対象に実施

c) 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースライン時の血中好酸球数区分、ベースライン時の ICS 用量、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用を説明変数とした MMRM 法、相関構造には unstructured を仮定した。

（安全性）

有害事象は、本剤群 81.5%（515/632 例）、プラセボ群 84.1%（270/321 例）に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。

死亡は、本剤群 4 例（心肺停止、心肺停止/呼吸抑制、急性心筋梗塞、うっ血性心不全/心室性頻脈/多臓器機能不全症候群各 1 例）に認められたが、いずれも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 8.7%（55/632 例）、プラセボ群 8.4%（27/321 例）に認められ、このうち本剤群 4 例（好酸球増加症、慢性好酸球性肺炎、アナフィラキシー反応、注射部位紅斑/注射部位炎症/注射部位浮腫各 1 例）、プラセボ群 1 例（好中球減少症）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 7.0%（44/632 例）、プラセボ群 3.1%（10/321 例）に認められた。

副作用は、本剤群 22.6%（143/632 例）、プラセボ群 14.0%（45/321 例）に認められた。

表 7　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 （632 例）	プラセボ群 （321 例）
ウイルス性上気道感染	111 (17.6)	64 (19.9)
注射部位紅斑	98 (15.5)	22 (6.9)
上気道感染	77 (12.2)	49 (15.3)
気管支炎	71 (11.2)	42 (13.1)
頭痛	40 (6.3)	25 (7.8)
注射部位浮腫	40 (6.3)	5 (1.6)
インフルエンザ	38 (6.0)	22 (6.9)
偶発的過量投与	33 (5.2)	16 (5.0)
注射部位そう痒感	31 (4.9)	3 (0.9)
副鼻腔炎	26 (4.1)	29 (9.0)
胃腸炎	25 (4.0)	15 (4.7)
背部痛	25 (4.0)	7 (2.2)
咽頭炎	24 (3.8)	16 (5.0)
尿路感染	19 (3.0)	12 (3.7)
関節痛	19 (3.0)	11 (3.4)
アレルギー性鼻炎	18 (2.8)	15 (4.7)
悪心	13 (2.1)	10 (3.1)
急性副鼻腔炎	10 (1.6)	15 (4.7)

例数（%）　　MedDRA ver. 20.0

海外第Ⅲ相試験（EFC14153 試験）（6 歳以上 12 歳未満の小児）

【試験の概要】

中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬（高用量 ICS の場合は任意）を使用してもコントロール不良な 6 歳以上 12 歳未満の気管支喘息患者 408 例を対象に、ICS 及びその他の長期管理薬 1 剤（高用量 ICS の場合は任意）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 100 mg（無作為化時の体重が 30 kg 以下）若しくは 200 mg（無作為化時の体重が 30 kg 超）又はプラセボを 2 週間隔で 52 週間皮下投与することと設定され、ICS 及びその他の長期管理薬 1 剤（高用量 ICS の場合は任意）をスクリーニング時に確認された用量で併用することと設定された。

有効性について、主要評価項目は投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率、重要な副次評価項目は投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 FEV_1 の予測値に対する割合（以下、「$ppFEV_1$」）のベースラインからの変化量と設定された。

対象となる患者は、6 歳以上 12 歳未満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）

- 中用量又は高用量の ICS[4)]及び長期管理薬 1 剤、又は高用量 ICS のみをスクリーニング時の 3 カ月以上前から使用かつスクリーニング時の 1 カ月以上前から一定用量で継続して使用している
- 気管支拡張薬投与前の FEV_1 が予測値の 95%以下、又は気管支拡張薬投与前の FEV_1/FVC が 0.85 未満
- サルブタモール 200～400 μg 投与後の FEV_1 に 10%以上の可逆性が認められる
- 1 年以内に喘息悪化に対して全身性ステロイド薬の投与を 1 回以上受けた又は喘息悪化により入院若しくは救急外来を受診した

[4)] GINA2015（Global initiative for asthma 2015）に基づく用量

- スクリーニング期間に、以下の 1 つ以上を満たす
  - ACQ-5 スコアが 1.5 以上
  - 週に 3 日以上の発作治療薬（サルブタモール等）の使用
  - 1 回以上の発作治療薬の使用を要する喘息症状による睡眠覚醒
  - 週に 3 日以上の喘息症状

【結果】

（有効性）

主要評価項目である投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率は表 8 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、統計学的な有意差が認められた。また、重要な副次評価項目である投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 $ppFEV_1$ のベースラインからの変化量は表 9 のとおりであった。

表 8　投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率

解析対象集団	2 型炎症性喘息集団 a)		全体集団（ITT 集団）	
投与群	本剤群（236 例）	プラセボ群（114 例）	本剤群（273 例）	プラセボ群（135 例）
総観察期間（人･年）	229.6	112.7	266.0	133.9
喘息増悪発現件数（回）	82	81	92	86
年間増悪発現率 b)（回/人･年）［95%信頼区間］	0.305［0.223, 0.416］	0.748［0.542, 1.034］	0.278［0.208, 0.372］	0.608［0.447, 0.826］
プラセボ群との比 b)［95%信頼区間］	0.407［0.274, 0.605］		0.458［0.313, 0.671］	
p 値 b)	<0.0001		－	

a) ベースライン時の血中好酸球数が 150/μL 以上又は FeNO が 20 ppb 以上と規定され、有効性の主要な解析対象集団とされた。

b) 投与群、年齢、ベースライン時の体重、地域、ベースライン時の血中好酸球数、ベースライン時の FeNO、ベースライン時の ICS 用量、1 年以内の重度喘息増悪の発現回数を説明変数とし、観察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

表 9　投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 $ppFEV_1$（%）のベースラインからの変化量

解析対象集団	2 型炎症性喘息集団		全体集団（ITT 集団）	
投与群	本剤群（236 例）	プラセボ群（114 例）	本剤群（273 例）	プラセボ群（135 例）
ベースライン時	77.66±14.38 (236)	78.36±14.51 (114)	77.63±14.72 (273)	78.98±14.74 (135)
投与 12 週時	87.84±14.65 (228)	83.25±15.49 (111)	87.81±14.53 (264)	83.80±15.36 (132)
ベースラインからの変化量	10.26±16.07 (228)	4.68±13.13 (111)	10.30±16.41 (264)	4.62±13.09 (132)
プラセボ群との差 a)［95%信頼区間］	5.21［2.14, 8.27］		4.68［1.87, 7.49］	

平均値±標準偏差（例数）又は最小二乗平均値

a) 投与群、ベースラインの体重群、地域、民族、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO、ベースラインの ICS 用量、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの $ppFEV_1$、ベースラインの $ppFEV_1$ と時点の交互作用を共変量とした MMRM、相関構造には unstructured を仮定した。

ベースライン時の ICS 用量別の部分集団解析結果は表 10、ベースライン時の各バイオマーカーの区分別の部分集団解析結果は表 11 のとおりであった。

表 10　ベースライン時の ICS 用量別の投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率

重度喘息増悪の年間発現率 a)（回/人･年）		2 型炎症性喘息集団			全体集団（ITT 集団）		
		本剤群	プラセボ群	プラセボ群との比	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との比
GINA2015 に基づく ICS 用量	中用量	0.194 (134) ［0.116, 0.323］	0.479 (64) ［0.289, 0.794］	0.405 ［0.227, 0.725］	0.188 (153) ［0.117, 0.301］	0.409 (75) ［0.252, 0.666］	0.459 ［0.262, 0.803］
	高用量	0.420 (102) ［0.280, 0.630］	1.145 (50) ［0.736, 1.780］	0.367 ［0.211, 0.637］	0.362 (120) ［0.246, 0.533］	0.844 (60) ［0.553, 1.288］	0.429 ［0.252, 0.732］

（）は例数、［］は 95%信頼区間を示す。

a) 投与群、年齢、ベースラインの体重群、地域、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO 及び試験開始前 1 年以内の重度喘息増悪の発生回数を共変量とし、観察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

表 11　各バイオマーカーの区分別の投与 52 週後までの重度喘息増悪の年間発現率（ITT 集団）

バイオマーカー／ベースライン時の区分		重度喘息増悪の年間発現率 a)（回/人･年）		
		本剤群	プラセボ群	プラセボ群との比
血中好酸球数	150/μL 未満	0.178 (50) ［0.072, 0.441］	0.113 (27) ［0.034, 0.381］	1.568 ［0.509, 4.833］
	150/μL 以上 300/μL 未満	0.297 (48) ［0.155, 0.569］	0.705 (24) ［0.361, 1.375］	0.422 ［0.205, 0.871］
	300/μL 以上 500/μL 未満	0.205 (49) ［0.101, 0.415］	0.550 (36) ［0.318, 0.951］	0.373 ［0.169, 0.819］
	500/μL 以上	0.249 (126) ［0.156, 0.397］	0.749 (48) ［0.453, 1.239］	0.332 ［0.177, 0.622］
FeNO	20 ppb 未満	0.274 (124) ［0.179, 0.420］	0.465 (69) ［0.301, 0.717］	0.591 ［0.338, 1.032］
	20 ppb 以上 35 ppb 未満	0.292 (63) ［0.151, 0.565］	0.453 (37) ［0.213, 0.962］	0.646 ［0.290, 1.436］
	35 ppb 以上	0.215 (78) ［0.102, 0.452］	0.814 (25) ［0.381, 1.737］	0.264 ［0.134, 0.522］
総 IgE 濃度	100 IU/mL 未満	0.048 (55) ［0.009, 0.243］	0.101 (36) ［0.022, 0.453］	0.474 ［0.174, 1.288］
	100 IU/mL 以上	0.278 (212) ［0.199, 0.390］	0.660 (97) ［0.462, 0.943］	0.422 ［0.280, 0.635］

（）は例数、［］は 95%信頼区間を示す。

a) 投与群、年齢、ベースラインの体重群、地域、ベースラインの血中好酸球数、ベースラインの FeNO、ベースラインの ICS 用量及び試験開始前 1 年以内の重度喘息増悪の発生回数を共変量とし、観察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 83.0%（225/271 例）、プラセボ群 79.9%（107/134 例）に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 4.8%（13/271 例）、プラセボ群 4.5%（6/134 例）に認められ、このうち本剤群に認められた肺炎、霧視/頭痛/好酸球増加症各 1 例については、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 1.8%（5/271 例）、プラセボ群 1.5%（2/134 例）に認められた。

副作用は、本剤群 21.8%（59/271 例）、プラセボ群 15.7%（21/134 例）に認められた。

表 12　いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（271 例）	プラセボ群（134 例）	事象名	本剤群（271 例）	プラセボ群（134 例）
上咽頭炎	50 (18.5)	29 (21.6)	気管支炎	17 (6.3)	14 (10.4)
上気道感染	35 (12.9)	18 (13.4)	注射部位結節	17 (6.3)	3 (2.2)
注射部位紅斑	35 (12.9)	13 (9.7)	アレルギー性鼻炎	16 (5.9)	16 (11.9)
ウイルス性上気道感染	33 (12.2)	13 (9.7)	好酸球増加症	16 (5.9)	1 (0.7)
注射部位浮腫	28 (10.3)	7 (5.2)	咳嗽	15 (5.5)	9 (6.7)
咽頭炎	24 (8.9)	14 (10.4)	副鼻腔炎	9 (3.3)	7 (5.2)
インフルエンザ	20 (7.4)	12 (9.0)	偶発的過量投与	3 (1.1)	7 (5.2)
頭痛	19 (7.0)	10 (7.5)	例数（%）		MedDRA ver. 23.0

国内第Ⅲ相試験（LTS14424 日本サブ試験）（6 歳以上 12 歳未満の小児）

【試験の概要】

中用量又は高用量の ICS 及びその他の長期管理薬（高用量 ICS の場合は任意）を使用してもコントロール不良な 6 歳以上 12 歳未満の日本人気管支喘息患者 13 例を対象に、ICS 及びその他の長期管理薬 1 剤（高用量 ICS の場合は任意）併用下での本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照部分無作為化試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 mg を 2 週間隔若しくは 300 mg を 4 週間隔（ベースライン時の体重が 15 kg 以上 30 kg 以下）又は 200 mg を 2 週間隔（ベースライン時の体重が 30 kg 超）で 52 週間皮下投与することと設定され、ICS 及びその他の長期管理薬 1 剤（高用量 ICS の場合は任意）をスクリーニング時に確認された用量で併用することと設定された。

有効性について、主要評価項目は投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 $ppFEV_1$ のベースラインからの変化量と設定され、治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年間発現率は副次評価項目と設定された。

対象となる患者は、6 歳以上 12 歳未満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）

- 中用量又は高用量の ICS[5]及び長期管理薬 1 剤、又は高用量 ICS のみをスクリーニング時の 3 カ月以上前から使用かつスクリーニング時の 1 カ月以上前から一定用量で継続して使用している
- 気管支拡張薬投与前の FEV_1 が予測値の 95%以下、又は気管支拡張薬投与前の FEV_1/FVC が 0.85 未満
- 1 年以内に喘息悪化に対して全身性ステロイド薬の投与を 1 回以上受けた又は喘息悪化により入院若しくは救急外来を受診した
- ACQ-5 スコアが 1.5 以上
- 血中好酸球数が 150/μL 以上又は FeNO が 20 ppb 以上

【結果】

（有効性）

主要評価項目である投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 $ppFEV_1$ のベースラインからの変化量は表 13、副次評価項目である治験薬投与期間中の重度喘息増悪の発現状況は表 14 のとおりであった。

[5] 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020 に基づく用量

表 13　投与 12 週時における気管支拡張薬投与前 $ppFEV_1$（%）のベースラインからの変化量（ITT 集団）

投与例／投与群	本剤投与例			
		100 mg Q2W 群	300 mg Q4W 群	200 mg Q2W 群
ベースライン	87.00±8.01 (13)	89.67±9.02 (3)	83.67±5.51 (3)	87.29±9.05 (7)
投与 12 週時	94.08±6.33 (13)	97.00±4.58 (3)	89.67±2.52 (3)	94.71±7.52 (7)
ベースラインからの変化量 ［95%信頼区間］	7.08±6.78 (13) ［2.98, 11.17］	7.33±4.51 (3) ［−3.87, 18.53］	6.00±4.36 (3) ［−4.83, 16.83］	7.43±8.83 (7) ［−0.74, 15.59］

平均値±標準偏差（例数）

表 14　治験薬投与期間中の重度喘息増悪の発現状況（ITT 集団）

投与例／投与群		本剤投与例 （13 例）	100 mg Q2W 群 （3 例）	300 mg Q4W 群 （3 例）	200 mg Q2W 群 （7 例）
総観察期間（人･年）		13.0	3.0	3.0	7.0
喘息増悪 発現患者数 （例数（%））	0 回	10 (76.9)	3 (100)	2 (66.7)	5 (71.4)
	1 回	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)
	2 回	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)
	3 回	1 (7.7)	0	1 (33.3)	0
	≧4 回	0	0	0	0
年間増悪発現率（回/人･年）		0.462	0	1.001	0.430

喘息増悪発現件数を総観察期間で除した数値を年間増悪発現率として記載した。

（安全性）

有害事象は本剤投与例全例に認められ、主な有害事象は表 15 のとおりであった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤投与例 30.8%（4/13 例）（100 mg Q2W 群 33.3%（1/3 例）、300 mg Q4W 群 33.3%（1/3 例）、200 mg Q2W 群 28.6%（2/7 例））に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤投与例 30.8%（4/13 例）（100 mg Q2W 群 33.3%（1/3 例）、300 mg Q4W 群 0%（0/3 例）、200 mg Q2W 群 42.9%（3/7 例））に認められた。

表 15　本剤投与例で 2 例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 （13 例）	100 mg Q2W 群 （3 例）	300 mg Q4W 群 （3 例）	200 mg Q2W 群 （7 例）
インフルエンザ	6 (46.2)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)
発熱	6 (46.2)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (42.9)
上咽頭炎	5 (38.5)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)
咽頭炎	5 (38.5)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)
気管支炎	3 (23.1)	0	0	3 (42.9)
COVID-19	2 (15.4)	0	0	2 (28.6)
関節痛	2 (15.4)	0	0	2 (28.6)
喘息	2 (15.4)	0	1 (33.3)	1 (14.3)
上気道感染	2 (15.4)	1 (33.3)	0	1 (14.3)
下痢	2 (15.4)	1 (33.3)	0	1 (14.3)
湿疹	2 (15.4)	1 (33.3)	1 (33.3)	0

例数（%）　　MedDRA ver. 27.1

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、診断、治療（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 年の初期研修を終了した後に、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 年の初期研修を終了した後に、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

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使用上の注意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

本剤の投与については、吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬のアドヒアランスや吸入手技が良好であることを確認した上で判断すること。

【患者選択について（成人）】

投与の要否の判断にあたっては、以下に該当する患者であることを確認する。

1. 喘息予防・管理ガイドラインを参考に、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 1 回以上きたす場合。ただし、中用量の ICS との併用は、医師により ICS を高用量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 及びピークフロー（以下、「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、以下に該当する患児であることを確認する。

1. 小児気管支喘息治療・管理ガイドラインを参考に、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 1 回以上きたす場合。ただし、中用量の ICS を投与しており、その他の長期管理薬として LABA を併用していない患児への投与については、医師により LABA を併用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 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（運動や大笑い、啼泣後に一過性に認められる咳や喘鳴、夜間の咳込みなど）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（夜間の覚醒、運動ができないなど）が月に 1 回以上
- β_2 刺激薬の使用が週に 1 回以上

【患者選択について（成人・小児共通）】

本剤投与前の 2 型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、血清中総 IgE 等）の値が高い場合は本剤の有効性が大きい傾向にある一方で、低い場合には本剤の有効性が十分に得られない可能性が示唆されている。現時点では、本剤が適応となる患者を選択するためのバイオマーカーの基準値は存在しないが、本剤による治療開始に当たって、当該バイオマーカーを 1 つ以上測定し、その値と臨床成績を考慮した上で、適応するにふさわしいと考える患者にのみ投与すること。なお、本剤の喘息患者を対象とした検証的試験における有効性の主要な解析対象集団は以下のとおりである（3. 臨床成績参照）。

6 歳以上 12 歳未満（EFC14153 試験）	12 歳以上（EFC13579 試験）
2 型炎症性喘息集団 （血中好酸球数が 150/μL 以上又は FeNO が 20 ppb 以上）	ITT 集団 （2 型炎症に関連するバイオマーカーは規定されていない）

【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） アナフィラキシー（0.1%未満）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、血管性浮腫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） 好酸球増加症（0.9%）があらわれることがあり、特に喘息治療中の患者では、好酸球性肺炎（0.1%未満）や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（頻度不明）等の臨床症状を伴う好酸球増加症の発現も認められている。これらは経口ステロイド薬の減量・中止時以外にも認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。

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IL-4及びIL-13の阻害作用により2型免疫応答を抑制する。2型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能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、症状が急激に悪化するおそれもある。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） 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。

8） 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に指導すること。

9） 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤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。

10）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。

11）本剤のRMPを熟読し、安全性検討事項を確認すること。

12）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、患者又はその保護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2024」
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2023」

参考２

最適使用推進ガイドライン

デュピルマブ（遺伝子組換え）

～アトピー性皮膚炎～

平成 30 年 4 月（令和 7 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 P12
5. 投与対象となる患者 P14
6. 投与に際して留意すべき事項 P15

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、公益社団法人日本皮膚科学会、一般社団法人日本アレルギー学会、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皮膚科医会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：	デュピルマブ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果：	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
対象となる用法及び用量：	通常、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。 通常、生後 6 カ月以上の小児にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として体重に応じて以下を皮下投与する。 5 kg 以上 15 kg 未満：1 回 200 mg を 4 週間隔 15 kg 以上 30 kg 未満：1 回 300 mg を 4 週間隔 30 kg 以上 60 kg 未満：初回に 400 mg、その後は 1 回 200 mg を 2 週間隔 60 kg 以上：初回に 600 mg、その後は 1 回 300 mg を 2 週間隔
製造販売業者：	サノフィ株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、Regeneron Pharmaceuticals, Inc.が創製した、Interleukin（IL）-4 受容体及び IL-13 受容体を構成している IL-4 受容体アルファ（IL-4Rα）サブユニットに結合し、リガンドである IL-4 及び IL-13 を介したシグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体である。

IL-4 及び IL-13 を介したシグナル伝達経路は、2 型炎症反応（2 型ヘルパーT〔Th2〕細胞及び 2 型自然リンパ球〔ILC2〕による反応を含む）及び Th2 細胞の活性化等に寄与し、アトピー性皮膚炎及び他の関連するアトピー性／アレルギー性疾患の病態に重要な役割を果たすと考えられている（アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2024（公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会 編）、Nat Rev Immunol 2015; 15: 57-65、J Dermatol Sci 2017; 88: 167-74）。また、Th2 細胞や ILC2 が産生するサイトカインは正常表皮分化過程を障害し、表皮最終分化タンパク質の発現を阻害することから、アトピー性皮膚炎では皮膚バリア欠損を引き起こしたり、増大させたりすると考えられている。以上より、本剤は、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を阻害することにより、アトピー性皮膚炎に対して治療効果を示すことが期待される。

3. 臨床成績

1) 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（成人）及び 2) 同（小児）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

1) 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（成人）

（1）ステロイド外用薬併用 国際共同第Ⅲ相試験（R668-AD-1224 試験）

【試験の概要】

Medium potency（日本の分類ではストロングクラスに相当する）以上のステロイド外用薬（以下、「TCS」）で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者（目標例数 700 例）を対象に、TCS 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日本、米国等の 14 カ国で実施された。

本試験は、投与期（52 週）及び追跡調査期（12 週）より構成され、用法・用量は、本剤 300 mg（初回 600 mg）を 2 週若しくは 1 週間隔又はプラセボを 52 週間皮下投与することと設定された。ベースライン時の 7 日以上前から一定用量の保湿外用薬を併用することと設定され、ベースライン時より TCS 治療を開始し、その後、病勢が収束した場合には中止することとされた[1)]。2 週目以降に耐え難い症状が出現した場合には、救済治療[2)]が可能とされた。

投与 16 週後の医師による全般評価スコア（以下、「IGA」）が 1 以下かつベースラインから 2 以上減少した被験者の割合（以下、「IGA≦1 達成率」）及び Eczema area and severity index（以下、「EASI」）スコアがベースラインから 75%以上改善した被験者の割合（以下、「EASI-75 達成率」）が co-primary endpoint とされた。

対象となる患者は、18 歳以上のアトピー性皮膚炎患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- 米国皮膚科学会統一診断基準で 3 年以上前に診断
- IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上、体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合 10%以上、及びそう痒数値評価スケール（以下、「NRS」）スコアの最高値の平均値 3 以上
- 6 カ月以内に、TCS で効果不十分である旨の記録がある：効果不十分とは、Medium potency 以上の TCS（必要に応じてカルシニューリン阻害外用薬（以下、「TCI」）を追加）を少なくとも 28 日間又は添付文書で推奨される最長期間のいずれか短い方の期間、連日投与しても寛解又は疾患活動性が低い状態（IGA スコア 0～2）を維持できないことと定義された。過去 6 カ月間にアトピー性皮膚炎に対する全身性治療の記録がある患者も TCS で効果不十分とみなされた。

---

1) 皮膚炎の活動性が高い部位に対して Medium potency の TCS を 1 日 1 回外用し、病勢が収束した後に Low potency（日本の分類ではウィーク～ミディアムクラスに相当する）の TCS に切り替え 1 日 1 回 7 日間外用後、中止することとされた。再燃した場合は、Medium potency の TCS から再開することとされた。Medium potency の TCS でも軽快しない場合は、安全性を考慮の上、High potency（日本の分類ではベリーストロングクラスに相当する）以上の TCS を使用することとされた。

2) 救済治療は、High potency 以上の TCS、経口ステロイド薬及び非ステロイド性免疫抑制薬が医師の裁量で使用可能とされた。救済治療として経口ステロイド薬若しくは非ステロイド性免疫抑制薬の投与又は光線治療が行われた場合、治験薬の投与は中止され、当該救済治療薬の最終投与から半減期の約 5 倍以上又は光線治療の実施から 1 カ月以上経過した後に治験薬投与を再開することが可能とされた。

【結果】

有効性の解析対象集団は、2 週間隔投与群（Q2W 群）106 例、1 週間隔投与群（QW 群）319 例及びプラセボ群 315 例の計 740 例であった。また、安全性の解析対象集団は、Q2W 群 110 例、QW 群 315 例及びプラセボ群 315 例であった。

（有効性）

有効性の co-primary endpoint である投与 16 週後の IGA≦1 達成率及び EASI-75 達成率は表 1 のとおりであり、プラセボ群と各本剤群との対比較において、いずれの評価項目において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 300 mg の 1 週間隔投与及び 2 週間隔投与の優越性が検証された。

表 1　投与 16 週後のIGA≦1 達成率及びEASI-75 達成率（FAS、NRI）

	Q2W 群	QW 群	プラセボ群
IGA≦1 達成率	38.7 (41/106)	39.2 (125/319)	12.4 (39/315)
プラセボ群との差［95%信頼区間］ p 値 a) b)	26.3 [16.3, 36.3] <0.0001	26.8 [20.3, 33.3] <0.0001	
EASI-75 達成率	68.9 (73/106)	63.9 (204/319)	23.2 (73/315)
プラセボ群との差［95%信頼区間］ p 値 a) b)	45.7 [35.7, 55.7] <0.0001	40.8 [33.7, 47.8] <0.0001	

%（例数）
中止例又は救済治療例は Non-responder とした。
a) 地域及びベースライン時の重症度（IGA スコア 3 又は 4）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
b) プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側 2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

また、主な有効性評価項目の推移は表 2 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められ、投与 16 週後以降、投与 52 週後まで大きな変動は認められず、本剤投与継続により有効性は概ね維持するものと考えられた。

表 2　主な有効性評価項目の推移（FAS、NRI）

評価項目	評価時期	Q2W 群	QW 群	プラセボ群
IGA≦1 達成率	4 週	15.1 (16/106)	15.0 (48/319)	7.0 (22/315)
	8 週	26.4 (28/106)	29.8 (95/319)	11.7 (37/315)
	16 週	38.7 (41/106)	39.2 (125/319)	12.4 (39/315)
	52 週	34.9 (37/106)	37.3 (119/319)	12.4 (39/315)
EASI-75 達成率	4 週	37.7 (40/106)	37.0 (118/319)	17.1 (54/315)
	8 週	53.8 (57/106)	57.7 (184/319)	24.1 (76/315)
	16 週	68.9 (73/106)	63.6 (203/319)	23.5 (74/315)
	52 週	62.3 (66/106)	63.9 (204/319)	21.9 (69/315)
EASI-90 達成率a)	4 週	11.3 (12/106)	13.2 (42/319)	5.1 (16/315)
	8 週	25.5 (27/106)	32.0 (102/319)	10.2 (32/315)
	16 週	39.6 (42/106)	43.3 (138/319)	11.4 (36/315)
	52 週	48.1 (51/106)	47.6 (152/319)	14.3 (45/315)
そう痒 NRS スコア改善を認めた被験者の割合b)	4 週	37.3 (38/102)	27.1 (80/295)	16.4 (49/299)
	8 週	46.1 (47/102)	45.8 (135/295)	18.7 (56/299)
	16 週	58.8 (60/102)	50.5 (149/295)	19.7 (59/299)
	52 週	48.0 (49/102)	38.6 (114/295)	13.4 (40/299)

%（例数）
中止例又は救済治療例はNon-responder とした。
a) EASI スコアがベースラインから90%以上改善した被験者の割合
b) そう痒NRS スコアの日内最高値の週平均がベースラインから4 点以上低下した被験者の割合

（安全性）

有害事象は、Q2W 群 91.8%（101/110 例）、QW 群 88.3%（278/315 例）、プラセボ群 88.3%（278/315 例）

に認められ、主な事象は表 3 のとおりであった。

死亡は、QW 群 1 例（交通事故）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、Q2W 群 3.6%（4/110 例）、QW 群 3.8%（12/315 例）、プラセボ群 6.3%（20/315 例）に認められ、主な事象はアトピー性皮膚炎（Q2W 群 1 例、QW 群 1 例、プラセボ群 1 例）であった。

中止に至った有害事象は、Q2W 群 2.7%（3/110 例）、QW 群 2.9%（9/315 例）、プラセボ群 8.3%（26/315 例）に認められた。

副作用は、Q2W 群 33.6%（37/110 例）、QW 群 35.2%（111/315 例）、プラセボ群 30.2%（95/315 例）に認められた。

表 3　いずれかの群で5%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	Q2W 群 （110 例）	QW 群 （315 例）	プラセボ群 （315 例）
アトピー性皮膚炎	51 (46.4)	111 (35.2)	179 (56.8)
鼻咽頭炎	26 (23.6)	66 (21.0)	64 (20.3)
注射部位反応	16 (14.5)	61 (19.4)	25 (7.9)
アレルギー性結膜炎	12 (10.9)	48 (15.2)	17 (5.4)
上気道感染	11 (10.0)	49 (15.6)	35 (11.1)
眼瞼炎	7 (6.4)	12 (3.8)	3 (1.0)
喘息	6 (5.5)	7 (2.2)	19 (6.0)
頭痛	5 (4.5)	26 (8.3)	19 (6.0)
口腔ヘルペス	4 (3.6)	17 (5.4)	10 (3.2)
インフルエンザ	4 (3.6)	9 (2.9)	16 (5.1)
副鼻腔炎	2 (1.8)	19 (6.0)	9 (2.9)

例数（%）

（2）本剤単独投与国際共同第Ⅲ相試験（R668-AD-1334 試験）

【試験の概要】

Medium potency（日本の分類ではストロングクラスに相当する）以上の TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されないアトピー性皮膚炎患者を対象に、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日本、米国等の 10 カ国で実施された。

本試験は、投与期（16 週）及び追跡調査期（12 週）より構成され、用法・用量は、本剤 300 mg（初回 600 mg）を 2 週若しくは 1 週間隔又はプラセボを 16 週間皮下投与することと設定された。ベースライン時の 7 日以上前から一定用量の保湿外用薬を併用することと設定され、耐え難い症状が出現した際には救済治療[3)]が可能とされた。

投与 16 週後の IGA≦1 達成率及び EASI-75 達成率が co-primary endpoint とされた。対象となる患者は、18 歳以上のアトピー性皮膚炎患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- 米国皮膚科学会統一診断基準で 3 年以上前に診断
- IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上、体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合 10%以上、及び NRS スコアの最高値の平均値 3 以上

3) 救済治療は、外用薬より開始し、7 日間以上継続しても十分に反応しない場合にのみ全身性治療薬を投与する段階的救済治療が推奨された。重症度又は他の健康上の理由により段階的救済治療が許容できない場合は、High potency（日本の分類ではベリーストロングクラスに相当する）以上の TCS 又は全身性治療薬による救済治療を可能とした。救済治療として経口ステロイド薬又は全身性非ステロイド性免疫抑制薬が投与された場合、治験薬の投与は中止され、当該救済治療薬の最終投与から半減期の約 5 倍以上経過した後に治験薬を再開することが可能とされた。

- 6 カ月以内に、TCS で効果不十分又は安全性上の理由等から TCS が推奨されない旨の記録がある：効果不十分とは、Medium potency 以上の TCS（必要に応じて TCI を追加）を少なくとも 28 日間又は添付文書で推奨される最長期間のいずれか短い方の期間、連日投与しても寛解又は疾患活動性が低い状態（IGA スコア 0～2）を維持できないことと定義された。過去 6 カ月間にアトピー性皮膚炎に対する全身性治療の記録がある患者も TCS で効果不十分とみなされた。安全性上の理由とは、治療によるベネフィットを上回るリスク（治療不耐容、過敏症反応、顕著な皮膚萎縮、全身性の影響等）と定義された。

【結果】

有効性の解析対象集団は、Q2W 群 224 例、QW 群 223 例及びプラセボ群 224 例の計 671 例であった。安全性の解析対象集団は、Q2W 群 229 例、QW 群 218 例及びプラセボ群 222 例の 669 例であった。

（有効性）

有効性の co-primary endpoint である投与 16 週後の IGA≦1 達成率及び EASI-75 達成率は表 4 のとおりであり、プラセボ群と各本剤群との対比較において、いずれの評価項目において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 300 mg の 1 週間隔投与及び 2 週間隔投与の優越性が検証された。

表 4　投与 16 週後のIGA≦1 達成率及びEASI-75 達成率（FAS、NRI）

	Q2W 群	QW 群	プラセボ群
IGA≦1 達成率	37.9 (85/224)	37.2 (83/223)	10.3 (23/224)
プラセボ群との差［95%信頼区間］ p 値 a) b)	27.7 [20.2, 35.2] <0.0001	27.0 [19.5, 34.4] <0.0001	
EASI-75 達成率	51.3 (115/224)	52.5 (117/223)	14.7 (33/224)
プラセボ群との差［95%信頼区間］ p 値 a) b)	36.6 [28.6, 44.6] <0.0001	37.7 [29.7, 45.8] <0.0001	

%（例数）
中止例又は救済治療例は Non-responder とした。
a) 地域及びベースライン時の重症度（IGA スコア 3 又は 4）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定
b) プラセボ群と各本剤群の比較における有意水準をそれぞれ両側 2.5%と設定することで、検定の多重性を調整

また、主な有効性評価項目の推移は表 5 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表 2　主な有効性評価項目の推移（FAS、NRI）

評価項目	評価時期	Q2W 群	QW 群	プラセボ群
IGA≦1 達成率	4 週	12.9 (29/224)	12.1 (27/223)	2.7 (6/224)
	8 週	24.1 (54/224)	23.3 (52/223)	3.1 (7/224)
	16 週	37.9 (85/224)	37.2 (83/223)	10.3 (23/224)
EASI-75 達成率	4 週	27.2 (61/224)	28.7 (64/223)	6.3 (14/224)
	8 週	45.1 (101/224)	48.0 (107/223)	10.7 (24/224)
	16 週	51.3 (115/224)	52.5 (117/223)	14.7 (33/224)
EASI-90 達成率[a)]	4 週	10.7 (24/224)	9.0 (20/223)	2.7 (6/224)
	8 週	20.5 (46/224)	27.8 (62/223)	4.0 (9/224)
	16 週	35.7 (80/224)	33.2 (74/223)	7.6 (17/224)
そう痒NRSスコア改善を認めた被験者の割合[b)]	4 週	16.0 (34/213)	23.4 (47/201)	6.1 (13/212)
	8 週	33.3 (71/213)	33.8 (68/201)	8.5 (18/212)
	16 週	40.8 (87/213)	40.3 (81/201)	12.3 (26/212)

%（例数）
中止例又は救済治療例はNon-responderとした。
a) EASIスコアがベースラインから90%以上改善した被験者の割合
b) そう痒NRSスコアの日内最高値の週平均がベースラインから4点以上低下した被験者の割合

（安全性）

有害事象は、Q2W 群 74.7%（171/229 例）、QW 群 69.3%（151/218 例）、プラセボ群 66.7%（148/222 例）に認められ、主な事象は表 6 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、Q2W 群 3.1%（7/229 例）、QW 群 0.9%（2/218 例）、プラセボ群 5.4%（12/222 例）に認められ、主な事象はアトピー性皮膚炎（Q2W 群 2 例、プラセボ群 3 例）であった。

中止に至った有害事象は、Q2W 群 1.7%（4/229 例）、QW 群 1.8%（4/218 例）、プラセボ群 0.9%（2/222 例）に認められた。

副作用は、Q2W 群 29.3%（67/229 例）、QW 群 31.2%（68/218 例）、プラセボ群 18.9%（42/222 例）に認められた。

表 3　いずれかの群で 5%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	Q2W 群 （229 例）	QW 群 （218 例）	プラセボ群 （222 例）
アトピー性皮膚炎	36 (15.7)	21 (9.6)	68 (30.6)
鼻咽頭炎	27 (11.8)	26 (11.9)	22 (9.9)
頭痛	21 (9.2)	11 (5.0)	13 (5.9)
注射部位反応	19 (8.3)	41 (18.8)	13 (5.9)
アレルギー性結膜炎	12 (5.2)	8 (3.7)	3 (1.4)
上気道感染	7 (3.1)	12 (5.5)	7 (3.2)

例数（%）

2)　既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（小児）

（1）ステロイド外用薬併用　国内第Ⅲ相試験（EFC16823 試験）

【試験の概要】

ミディアム又はストロングクラスの TCS で効果不十分な生後 6 カ月以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者（目標例数 60 例）を対象に、TCS 併用下でのプラセボに対する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。

本試験は、二重盲検投与期（投与 16 週まで）及び非盲検延長投与期（投与 16 週以降、本邦における承認又は 3 年間のいずれか早い時点まで）から構成され、二重盲検投与期の用法・用量は、ベースライン時

の体重に応じた用法・用量（表 7）で本剤又はプラセボを皮下投与することと設定された。非盲検延長投与期では、二重盲検投与期の投与群によらず、本剤を体重に応じた用法・用量（表 7）で皮下投与することとされた[4]。ベースラインの 14 日以上前から試験期間中一定用量の保湿外用薬を使用することとされ、ベースラインの 14 日前から規定された TCS 治療[5]を開始し、病変の改善状況に応じて漸減、中止することとされた[6]。また、治験責任（分担）医師の判断により救済治療[7]が可能とされた。

表 7　体重別の本剤の用法・用量

体重	用法・用量
5 kg 以上 15 kg 未満	200 mg Q4W
15 kg 以上 30 kg 未満	300 mg Q4W
30 kg 以上 60 kg 未満	200 mg Q2W（初回 400 mg）
60 kg 以上	300 mg Q2W（初回 600 mg）

投与 16 週時の EASI-75 達成率が主要評価項目とされた。

対象となる患者は、生後 6 カ月以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者で、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- 1 年以上前（生後 6 カ月以上 1 歳未満の場合は 3 カ月以上前）にアトピー性皮膚炎と診断され、スクリーニング時に米国皮膚科学会統一診断基準に基づき診断
- IGA スコア 3 以上、EASI スコア 16 以上、体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合 10%超及び各年齢層に応じたそう痒に係るスコア[8]週平均値の平均値が 4 以上
- 6 カ月以内に、TCS で効果不十分である旨の記録がある：効果不十分とは、ミディアム又はストロングクラスの TCS（必要に応じて TCI を併用）を少なくとも 28 日間又は添付文書で推奨される最長投与期間、毎日使用しても寛解の達成及び維持、若しくは疾患活動性が低い状態（IGA スコア 2 以下）を達成できないことと定義された。過去 6 カ月間にアトピー性皮膚炎に対する全身性治療の記録がある患者も TCS で効果不十分とみなされた。

【結果】

（有効性）

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における EASI-75 達成率は表 8 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

[4] 投与 16 週の非盲検延長投与期への移行時及び投与 32 週以降の各施設来院時においては、体重測定結果に応じた用法・用量で投与することとされ、施設来院時に体重が閾値（15、30 又は 60 kg）を上回る又は連続する 2 回下回る場合は用法・用量が変更された。

[5] 活動性病変部位にミディアムクラスの TCS を 1 日 1 回塗布することとされ、皮膚の薄い部位（顔面、首、間擦部、生殖器部、皮膚萎縮部位等）又はミディアムクラスの TCS の継続使用が安全ではないと考えられる部位には、治験担当医師の判断に基づき、TCI を 1 日 1 回塗布することが許容された。

[6] IGA スコアが 2 以下になった場合は、ミディアムクラスの TCS の使用頻度を週 3 回に減らし、病変が消失（IGA スコアが 0）した時点で中止することとされた。病変が再燃した場合は、ミディアムクラスの TCS の使用を再開することとされた。

[7] ミディアムクラスの TCS を連日使用しても病変が継続又は悪化する場合には、ストロング又はベリーストロングクラスの TCS（顔面、屈曲部及び鼠径部に対しては TCI）を使用することが許容された。ストロング又はベリーストロングクラスの TCS による救済治療を 7 日間継続しても症状の改善がない場合には、全身性ステロイド薬又は全身性非ステロイド性免疫抑制薬（シクロスポリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸　モフェチル、アザチオプリン等）の使用が許容されたが、全身性治療薬を投与した場合は、治験薬の投与を中止することとされた。治療完了後、全身性治療薬の最終投与から 4 週間又は 5 半減期のいずれか長い方の期間が経過した後に治験薬投与の再開が可能とされた。

[8] 生後 6 カ月以上 6 歳未満：掻破／かゆみ NRS スコア、6 歳以上 12 歳未満：かゆみ NRS スコア、12 歳以上 18 歳未満：そう痒 NRS スコア。いずれも 0～10 の 11 段階の数値評価スケール。

証された。

表 8　有効性の主要評価項目の成績（ITT 集団、NRI-MI）

	本剤群	プラセボ群
投与 16 週時における EASI-75 達成率	43.3 (13/30)	18.8 (6/32)
プラセボ群との差［95%CI］[a)] p 値 [b)]	25.1 [3.3, 46.9] 0.0304	

%（例数）、投与 16 週以前に併用禁止薬及び併用禁止療法又は救済治療を受けた被験者、有害事象により治験を中止した被験者並びに被験者又は保護者による同意撤回により治験を中止した被験者はノンレスポンダーとされ、その他の理由（COVID-19 を含む）で投与 16 週時のデータが欠測となった場合は、多重補完法により補完された。

a) ベースライン時の年齢（生後 6 カ月以上 6 歳未満／6 歳以上 12 歳未満／12 歳以上）及び 6 歳以上 12 歳未満の患者のベースライン時の IGA スコア（3／4）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

b) ベースライン時の年齢（生後 6 カ月以上 6 歳未満／6 歳以上 12 歳未満／12 歳以上）及び 6 歳以上 12 歳未満の患者のベースライン時の IGA スコア（3／4）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

また、主な有効性評価項目の推移は表 9 のとおりであった。

表 9　主な有効性評価項目の推移（ITT 集団、NRI-MI）

	EASI-75 達成率		IGA (0/1)達成率	
	本剤群	プラセボ→本剤群 [a)]	本剤群	プラセボ→本剤群 [a)]
4 週	16.7 (5/30)	0 (0/32)	3.3 (1/30)	3.1 (1/32)
16 週	43.3 (13/30)	18.8 (6/32)	10.0 (3/30)	9.4 (3/32)
52 週	62.9 (19/30)	56.3 (18/32)	37.8 (11/30)	43.8 (14/32)

%（例数）

併用禁止治療若しくは救済治療を開始、又は有害事象、有効性欠如若しくは同意撤回により試験を中止した被験者は以降ノンレスポンダーとされた。その他の理由（COVID-19 を含む）による欠測値は多重補完法により補完され、算出されたレスポンダーの割合を Rubin's rule より統合し、反応が得られた被験者数が算出された。

a) 投与 16 週以降（非盲検延長投与期）は体重に応じた用法・用量で本剤が投与された。

（安全性）

二重盲検投与期における有害事象は、本剤群 63.3%（19/30 例）、プラセボ群 59.4%（19/32 例）に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は本剤群 3.3%（1/30 例、末端回腸炎）、プラセボ群 3.1%（1/32 例、COVID-19）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 16.7%（5/30 例）、プラセボ群 9.4%（3/32 例）に認められた。

表10　いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（二重盲検投与期、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 （30 例）	プラセボ群 （32 例）
アレルギー性結膜炎	4 (13.3)	0
上咽頭炎	3 (10.0)	7 (21.9)
発熱	3 (10.0)	0
口腔ヘルペス	2 (6.7)	0
失神	2 (6.7)	0
便秘	2 (6.7)	0
齲歯	1 (3.3)	2 (6.3)
アトピー性皮膚炎	0	2 (6.3)
節足動物咬傷	0	2 (6.3)

例数（%）

投与 52 週まで[9]の本剤投与例における有害事象は、85.5%（53/62 例）に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、3.2%（2/62 例、末端回腸炎、注意欠如・多動性障害）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、25.8%（16/62 例）に認められた。

表 11　2 例以上に認められた有害事象（投与 52 週まで、安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 （62 例）	事象名	本剤投与例 （62 例）
上咽頭炎	22 (35.5)	帯状疱疹	2 (3.2)
発熱	12 (19.4)	口腔ヘルペス	2 (3.2)
COVID-19	10 (16.1)	副鼻腔炎	2 (3.2)
アレルギー性結膜炎	10 (16.1)	胃腸炎	2 (3.2)
齲歯	5 (8.1)	麦粒腫	2 (3.2)
便秘	3 (4.8)	膿痂疹	2 (3.2)
皮膚乳頭腫	3 (4.8)	伝染性軟属腫	2 (3.2)
ざ瘡	3 (4.8)	好中球減少症	2 (3.2)
蕁麻疹	3 (4.8)	頭痛	2 (3.2)
関節痛	3 (4.8)	失神	2 (3.2)
足骨折	3 (4.8)	接触皮膚炎	2 (3.2)
手骨折	3 (4.8)	四肢痛	2 (3.2)
靱帯捻挫	3 (4.8)	処置後発熱	2 (3.2)

例数（%）

[9] 二重盲検投与期に本剤群であった被験者は投与開始から投与 52 週まで、二重盲検投与期にプラセボ群であり非盲検延長投与期で本剤が投与された被験者は投与 16 週以降投与 52 週までに認められた有害事象等が集計された。

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

・ 本剤の投与対象は IGA スコアや EASI スコア等の基準で一定以上の疾患活動性を有するアトピー性皮膚炎患者となることから、アトピー性皮膚炎に関する適正な自覚的、他覚的重症度評価ができることが重要であり、アトピー性皮膚炎の病態、経過と予後、診断、治療（参考：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン）を熟知し、本剤についての十分な知識を有し、アトピー性皮膚炎の診断及び治療に精通する医師（下表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。

＜医師要件＞

以下のいずれかの基準を満たすこと。

【成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合】

（ア） 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、5 年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

（イ） 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 6 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、アトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

【小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合】

（ア） 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、5 年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。

（イ） 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 6 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 年以上のアトピー性皮膚炎を含む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　合併症及び副作用への対応について

・ 喘息等の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使用上の注意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、以下に該当する生後 6 カ月以上の小児又は成人患者であることを確認する。また、小児の場合は体重 5 kg 以上であることをあわせて確認する。

1. アトピー性皮膚炎診療ガイドラインを参考にアトピー性皮膚炎の確定診断がなされている患者であること。
2. 抗炎症外用薬による治療 [a)]では十分な効果が得られず、一定以上の疾患活動性 [b)]を有する、又はステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬等に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難で、一定以上の疾患活動性 [b)]を有するアトピー性皮膚炎患者であること。
   a) アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（成人：ストロングクラス以上、小児：ミディアムクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬等による適切な治療を直近の 6 カ月以上行っている。
   b) 以下のいずれにも該当する状態。
      - IGA スコア 3 以上
      - EASI スコア 16 以上又は顔面の広範囲に強い炎症を伴う皮疹を有する場合（目安として頭頸部の EASI スコアが 2.4 以上、7 歳以下の場合は 4.8 以上）
      - 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合 10%以上

【投与の継続にあたって】

本剤の臨床試験における有効性評価時期（投与開始後 16 週時点）を踏まえ、投与開始から 16 週後までに治療反応が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。また、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。

さらに、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬等との併用によりある程度の期間（6 カ月を目安とする）寛解の維持が得られた場合には、これら抗炎症外用薬や外用保湿薬が適切に使用されていることを確認した上で、本剤投与の一時中止等を検討すること。

なお、症状が寛解し本剤投与を一時中止した患者のアトピー性皮膚炎の再燃に際し、患者の状態を総合的に勘案して本剤投与を再開する場合は、【患者選択について】の 2 を満たす必要はない。

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) アナフィラキシー（0.1%未満）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、血管性浮腫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) 好酸球増加症（0.9%）があらわれることがあり、特に喘息治療中の患者では、好酸球性肺炎（0.1%未満）や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（頻度不明）等の臨床症状を伴う好酸球増加症の発現も認められている。これらは経口ステロイド薬の減量・中止時以外にも認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。
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 IL-4 及び IL-13 の阻害作用により 2 型免疫応答を抑制する。2 型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能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) ステロイド外用薬等に不耐容の患者を除き、治療開始時にはステロイド外用薬等の抗炎症外用薬及び外用保湿薬と併用して用いること。
8) 小児においてはミディアムクラスのステロイド外用薬で効果不十分の患者に対しては、本剤の投与を開始する前にストロングクラスのステロイド外用薬での治療も考慮すること。
9) 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤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。
10) 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。
11) 本剤の医薬品リスク管理計画書を熟読し、安全性検討事項を確認すること。
12) 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、患者又はその保護者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。

参考文献）

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2024（公益社団法人日本皮膚科学会／一般社団法人日本アレルギー学会 編）

参考３

最適使用推進ガイドライン

デュピルマブ（遺伝子組換え）

～慢性閉塞性肺疾患～

令和７年３月（令和７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 P8
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、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、一般社団法人日本呼吸器学会、一般社団法人日本アレルギー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：デュピルマブ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果：慢性閉塞性肺疾患（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、成人にはデュピルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 2週間隔で皮下投与する。
製 造 販 売 業 者：サノフィ株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

デュピルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、Regeneron Pharmaceuticals, Inc.が創製した、Interleukin（IL）-4 受容体及び IL-13 受容体を構成している IL-4 受容体アルファ（IL-4Rα）サブユニットに結合し、リガンドである IL-4 及び IL-13 を介したシグナル伝達を阻害する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体である。

血中好酸球数の増加をはじめとする 2 型炎症反応や、線維化、リモデリング、上皮バリア機能障害等の、慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）患者における重要な病理学的プロセスには IL-4 及び IL-13 が関与するとされており、特に IL-13 は、慢性の咳、痰及び気流閉塞の原因となる杯細胞過形成及び粘液分泌亢進を引き起こすことが報告されている（ERJ Open Res 2022; 8: 00576-2021）。本剤は、IL-4 及び IL-13 のシグナル伝達を阻害することにより、2 型炎症を有する COPD に対して治療効果を示すことが期待される。

3. 臨床成績

慢性閉塞性肺疾患（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主な臨床試験の成績を示す。

国際共同第Ⅲ相試験（EFC15804 試験）

【試験の概要】

長時間作用性抗コリン薬（以下、「LAMA」）、長時間作用性 β2 刺激薬（以下、「LABA」）及び吸入ステロイド薬（以下、「ICS」）の併用療法で効果不十分な COPD 患者 931 例（日本人 13 例を含む）を対象に、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 300 mg 又はプラセボを 2 週間隔で 52 週間皮下投与することとされ、スクリーニングの 1 カ月以上前から試験期間を通じて LAMA、LABA 及び ICS（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA）を一定用量で併用することとされた[1)]。

有効性の主要評価項目は、中等度[2)]又は重度[3)]の COPD 増悪イベントの年間発現率とされた。

対象となる患者は、40 歳以上 80 歳以下の COPD 患者で、以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する
- 気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC 比が 0.70 未満かつ気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 30%超 70%以下の気流閉塞を伴う
- スクリーニング時の MRC 息切れスケールで Grade 2 以上
- 組入れ前 1 年以内に中等度の COPD 増悪イベントが 2 回以上（うち 1 回は全身性ステロイド薬の投与が必要であった）又は重度の COPD 増悪イベントが 1 回以上記録されていて、少なくとも 1 回の COPD 増悪イベントは LAMA、LABA 及び ICS（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA）の併用中に発現した
- 無作為化前の 3 カ月間に LAMA、LABA 及び ICS（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA）の併用療法を受けており、スクリーニング前 1 カ月以上は一定用量で投与されている
- スクリーニング時の血中好酸球数が 300/μL 以上

---

1) 1 回の重度又は 2 回の中等度の COPD 増悪イベント後は、基本治療薬の用量調整が許容された。急性増悪の場合には、マクロライド系抗生物質の最長 28 日間の使用及び全身性ステロイド薬の最長 6 週間の使用が許容された。ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬（roflumilast）及びテオフィリンはスクリーニング前 6 カ月を超えて一定用量で投与されていた場合、選択的 β1 遮断薬はスクリーニング前 1 カ月一定用量で投与されていた場合、それぞれ使用が許容された。また、急性増悪時の治療薬として、必要に応じてサルブタモール、levosalbutamol、イプラトロピウム、イプラトロピウム／短時間作用性 β2 刺激薬配合剤又はテルブタリンの投与が可能とされた。

2) 全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内、経口投与等）又は抗菌薬の投与を必要とする、治験責任医師により記録された COPD 増悪イベント

3) 入院若しくは救急治療部／救急処置室での 24 時間を超える観察を必要とする又は死亡に至った、治験責任医師により記録された COPD 増悪イベント

【結果】

（有効性）

有効性の主要評価項目である中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率は表 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 のとおりであり、本剤群では、プラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

表 1　中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率 a)（ITT 集団）

投与群	本剤群（463 例）	プラセボ群（468 例）
年間発現率	0.788	1.113
プラセボ群との比［95.1%信頼区間］ p 値 b)	0.708 [0.583, 0.861] 0.0005	

a) 投与群、地域、ベースライン時の ICS 高用量の使用有無、スクリーニング時の喫煙状況（現喫煙者／それ以外）、ベースライン時の疾患重症度（気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合）及びスクリーニング前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの回数（2 回以下／3 回／4 回以上）を説明変数とし、対数変換した観察期間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 4.9%

表 2　主な有効性評価項目の成績（ITT 集団）

評価項目		本剤群 （463 例）	プラセボ群 （468 例）
気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）	ベースライン	1.28±0.45 (462)	1.32±0.46 (468)
	投与 12 週時における ベースラインからの変化量	0.14±0.37 (444)	0.06±0.30 (437)
	投与 52 週時における ベースラインからの変化量	0.14±0.39 (421)	0.05±0.32 (418)
	投与 64 週時 a)における ベースラインからの変化量	0.08±0.36 (410)	0.03±0.32 (415)
SGRQ 総スコア	ベースライン	48.64±16.95 (456)	48.52±17.77 (458)
	投与 52 週時における ベースラインからの変化量	−9.44±18.38 (410)	−6.22±17.61 (398)
SGRQ 総スコアが 4 以上改善した 被験者の割合（NRI）	投与 52 週時	51.2 (237/463)	43.4 (203/468)

変化量：平均値±標準偏差（例数）、割合：%（例数）

a) 治験薬の最終投与から 14 週後

2 型炎症に関連するバイオマーカーの区分別の部分集団の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率及び投与 12 週時における気管支拡張薬投与前の FEV_1 のベースラインからの変化量は表 3 及び表 4 のとおりであった。

表 3　2 型炎症に関連するバイオマーカーの区分別の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率（ITT 集団）

2 型炎症に関連するバイオマーカーの区分		本剤群	プラセボ群	プラセボ群との比 a) ［95%信頼区間］
全体集団		0.79 (463)	1.11 (468)	0.708 [0.583, 0.860]
スクリーニング期間の 最大血中好酸球数	500/μL 未満	0.78 (307)	0.98 (295)	0.797 [0.637, 0.997]
	500/μL 以上	0.40 (156)	0.85 (173)	0.512 [0.350, 0.748]
ベースラインの FeNO	20 ppb 未満	0.71 (238)	0.85 (253)	0.854 [0.663, 1.100]
	20 ppb 以上	0.60 (190)	1.00 (186)	0.639 [0.460, 0.888]
ベースラインの 血清中総 IgE 濃度	100 IU/mL 未満	0.73 (194)	0.80 (211)	0.908 [0.689, 1.195]
	100 IU/mL 以上	0.59 (244)	1.10 (230)	0.574 [0.432, 0.762]
ベースラインの 血漿中エオタキシン-3 濃度	中央値（151 pg/mL）未満	0.71 (233)	1.00 (223)	0.702 [0.538, 0.915]
	中央値（151 pg/mL）以上	0.61 (223)	0.88 (242)	0.720 [0.540, 0.960]
ベースラインの 血清中 PARC	中央値（72.3 ng/mL）未満	0.70 (222)	0.99 (231)	0.669 [0.512, 0.876]
	中央値（72.3 ng/mL）以上	0.63 (230)	0.90 (228)	0.762 [0.573, 1.014]

回/人･年（例数）

a) 投与群、地域、ベースライン時の ICS 高用量の使用有無、スクリーニング時の喫煙状況（現喫煙者／それ以外）、ベースライン時の疾患重症度（気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合）及びスクリーニング前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの回数（2 回以下／3 回／4 回以上）（対象とする部分集団に関する変数を除く）を説明変数とし、対数変換した観察期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

表 4　2 型炎症に関連するバイオマーカーの区分別の投与 12 週時における気管支拡張薬投与前の FEV_1（L）のベースラインからの変化量（ITT 集団）

2 型炎症に関連するバイオマーカーの区分		本剤群 （463 例）	プラセボ群 （468 例）	プラセボ群との差 ［95%信頼区間］a)
全体集団		0.14±0.37 (444)	0.06±0.30 (437)	0.080 [0.038, 0.122]
スクリーニング期間の 最大血中好酸球数	500/μL 未満	0.10±0.32 (295)	0.05±0.28 (274)	0.051 [0.004, 0.098]
	500/μL 以上	0.23±0.44 (149)	0.07±0.34 (163)	0.137 [0.056, 0.219]
ベースラインの FeNO	20 ppb 未満	0.09±0.29 (226)	0.02±0.23 (236)	0.066 [0.019, 0.112]
	20 ppb 以上	0.22±0.45 (183)	0.10±0.37 (175)	0.114 [0.035, 0.194]
ベースラインの 血清中総 IgE 濃度	100 IU/mL 未満	0.10±0.29 (187)	0.06±0.30 (194)	0.039 [−0.017, 0.095]
	100 IU/mL 以上	0.19±0.43 (234)	0.07±0.30 (217)	0.105 [0.040, 0.170]
ベースラインの 血漿中エオタキシン-3 濃度	中央値（151 pg/mL）未満	0.14±0.35 (224)	0.07±0.30 (204)	0.063 [0.006, 0.119]
	中央値（151 pg/mL）以上	0.16±0.38 (213)	0.05±0.30 (230)	0.097 [0.035, 0.159]
ベースラインの 血清中 PARC	中央値（72.3 ng/mL）未満	0.14±0.37 (213)	0.05±0.30 (210)	0.092 [0.031, 0.152]
	中央値（72.3 ng/mL）以上	0.15±0.36 (220)	0.07±0.30 (219)	0.068 [0.008, 0.128]

平均値±標準偏差（例数）、データカットオフ日：2023 年 1 月 19 日

a) 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースラインの ICS 用量、スクリーニング時の喫煙状況、来院時点及びベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1、並びに交互作用として投与群－来院時点、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 －来院時点を説明変数とした MMRM

（安全性）

有害事象は、本剤群 77.8%（361/464 例）、プラセボ群 76.4%（357/467 例）に認められ、主な有害事象は表 5 のとおりであった。

死亡は、本剤群 2.2%（10/464 例、急性呼吸不全、COVID-19、肺新生物、脳出血、遠隔転移を伴う胃癌、膀胱移行上皮癌、肺の悪性新生物、肺炎／急性呼吸不全、肺癌第 4 期（細胞タイプ不明）、心原性ショック各 1 例）、プラセボ群 1.7%（8/467 例、急性腎障害／不整脈、呼吸不全／うっ血性心不全、COVID-19 肺炎、肺腺癌、遠隔転移を伴う膵癌、頻脈、敗血症性ショック、心突然死各 1 例）に認められたが、いずれも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 14.0%（65/464 例）、プラセボ群 15.6%（73/467 例）に認められ、このうち本剤群 2 例（肺炎、横紋筋融解症各 1 例）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 3.0%（14/464 例）、プラセボ群 3.2%（15/467 例）に認められた。

副作用は、本剤群7.5%（35/464例）、プラセボ群3.9%（18/467例）に認められた。

表 5　いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 （464 例）	プラセボ群 （467 例）	事象名	本剤群 （464 例）	プラセボ群 （467 例）
上咽頭炎	44 (9.5)	45 (9.6)	高血圧	17 (3.7)	28 (6.0)
頭痛	38 (8.2)	33 (7.1)	肺炎	14 (3.0)	19 (4.1)
上気道感染	37 (8.0)	46 (9.9)	関節痛	12 (2.6)	12 (2.6)
COPD	28 (6.0)	28 (6.0)	歯痛	12 (2.6)	5 (1.1)
偶発的過量投与	26 (5.6)	30 (6.4)	胃炎	11 (2.4)	2 (0.4)
下痢	25 (5.4)	17 (3.6)	鼻炎	9 (1.9)	12 (2.6)
背部痛	25 (5.4)	16 (3.4)	下気道感染	6 (1.3)	11 (2.4)
尿路感染	22 (4.7)	10 (2.1)	転倒	6 (1.3)	10 (2.1)
COVID-19	19 (4.1)	26 (5.6)	胃腸炎	4 (0.9)	11 (2.4)
気管支炎	19 (4.1)	23 (4.9)	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

- COPD の病態、経過と予後、診断、治療（参考：COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン（以下、「診療ガイドライン」））を熟知し、本剤についての十分な知識を有し、COPD の診断及び治療に精通する医師（以下に該当する医師）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。

  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 COPD に関する呼吸器科診療の臨床研修
    又は
  - 3 年以上の COPD に関連するアレルギー診療の臨床研修

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使用上の注意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、以下に該当する患者であることを確認する。

1. 診療ガイドライン等を参考に、COPD の確定診断がなされている。
2. 気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 30%超 70%以下の気流閉塞を伴う。
3. LAMA、LABA 及び ICS（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA）を 3 カ月以上併用している。
4. 中等度の増悪（注 1）（注 2）を年 2 回以上（うち 1 回は全身性ステロイド薬の投与が必要であった）又は重度の増悪（注 1）（注 2）を年 1 回以上認め、このうち少なくとも 1 回の増悪は LAMA、LABA 及び ICS（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA）の併用中に発現している。
5. 血中好酸球数が 300/μL 以上である。
6. 禁煙、呼吸リハビリテーション等の非薬物療法に関する管理計画が作成され、適切に実施されている。

（注 1）診療ガイドラインでは、増悪について、「息切れの増加、咳や痰の増加、胸部不快感・違和感の出現あるいは増強などを認め、安定期の治療の変更が必要となる状態をいう。ただし、他疾患（肺炎、心不全、気胸、肺血栓塞栓症など）が先行する場合は除く。症状の出現は急激のみならず、緩徐の場合もある」とされている。

（注 2）中等度の増悪：全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内、経口投与等）又は抗菌薬の投与を必要とする増悪。

重度の増悪：入院若しくは救急治療部／救急処置室での 24 時間を超える観察を必要とする増悪。

【投与の継続にあたって】

最新の診療ガイドライン等を参考に、本剤投与中も禁煙、呼吸リハビリテーションをはじめとした適切な非薬物療法を継続すること。処方の都度、禁煙をはじめとした生活習慣の改善を含む非薬物療法の継続状況を確認するとともに、投与開始後少なくとも 12 週及び 52 週を目安に、肺機能及び健康状態の改善、急性増悪の発現状況等を確認し、患者の状態を総合的に勘案して、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) アナフィラキシー（0.1%未満）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、血管性浮腫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) 好酸球増加症（0.9%）があらわれることがあり、特に喘息治療中の患者では、好酸球性肺炎（0.1%未満）や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（頻度不明）等の臨床症状を伴う好酸球増加症の発現も認められている。これらは経口ステロイド薬の減量・中止時以外にも認められている。本剤投与中は、好酸球数の推移、並びに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症及びニューロパチー等に注意すること。
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 IL-4 及び IL-13 の阻害作用により 2 型免疫応答を抑制する。2 型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能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、症状が急激に悪化するおそれもある。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) 本剤は既に起きている COPD の増悪や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の増悪に対しては使用しないこと。
8) 本剤の投与開始後に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に指導すること。
9) 長期ステロイド療法を受けている患者において、本剤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。
10) 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。
11) 本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。
12) 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】

COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第 6 版 2022　一般社団法人日本呼吸器学会　編