写

医薬薬審発 0219 第２号
令 和 ８ 年 ２ 月 19 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（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）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）製剤を鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎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（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）の一部改正について」（令和６年９月 13 日付け医薬薬審発 0913 第１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、当該ガイドラインについて、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、別添参考のとおりです。

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

鼻茸を伴う慢性副鼻腔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
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 細胞の活性化に寄与し、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）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、Allergy 2014; 69: 1154-61）。また、CRSwNP は、IL-4、IL-5 及び IL-13 の増加に加え、IgE の産生亢進を特徴とした 2 型炎症が優位の炎症性疾患であり（Allergy Asthma Immunol Res 2017; 9: 299-306）、本剤は IL-4Rα結合を介して IL-4/IL-13 シグナル伝達を阻害することから、2 型炎症反応により引き起こされる CRSwNP の症状に対して治療効果を示すことが期待される。	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 型炎症反応及び Th2 細胞の活性化に寄与し、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）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。また、CRSwNP は、IL-4、IL-5 及び IL-13 の増加に加え、IgE の産生亢進を特徴とした 2 型炎症が優位の炎症性疾患であり（Allergy Asthma Immunol Res 2017; 9: 299-306）、本剤は IL-4Rα結合を介して IL-4/IL-13 シグナル伝達を阻害することから、2 型炎症反応により引き起こされる CRSwNP の症状に対して治療効果を示すことが期待される。
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	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)	き事項 5) 参照)。 (略)
5. 投与対象となる患者 【患者選択について】 (略) ① (略) ② 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、手術による治療歴がある 又は 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、全身状態の問題等で手術が施行できない場合は以下のいずれかを満たす i) 過去 2 年以内に全身性ステロイド薬による治療で効果不十分であった ii) 全身性ステロイド薬の禁忌に該当する iii) 全身性ステロイド薬に対する忍容性が認められない ③ (略) 【投与の継続にあたって】(略)	5. 投与対象となる患者 【患者選択について】 (略) ① (略) ② 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、過去 2 年以内に全身性ステロイド薬による治療歴がある 又は 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、手術による治療歴がある 又は 全身性ステロイド薬の禁忌に該当する、若しくは忍容性が認められない ③ (略) 【投与の継続にあたって】(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	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)

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)～7)（略）	3)～6)（略）
（削る）	7) 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。
8)～10）（略）	8)～10）（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
一般社団法人日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会
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
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

最適使用推進ガイドライン
デュピルマブ（遺伝子組換え）
～鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎～

令和 **2** 年 **3** 月（令和 **8** 年 **2** 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 P9
5. 投与対象となる患者 P11
6. 投与に際して留意すべき事項 P12

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、一般社団法人日本耳鼻咽喉科学会及び一般社団法人日本アレルギー学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	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（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。なお、症状安定後には、1 回 300 mg を 4 週間隔で皮下投与できる。
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。

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 細胞の活性化に寄与し、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）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、Allergy 2014; 69: 1154-61）。また、CRSwNP は、IL-4、IL-5 及び IL-13 の増加に加え、IgE の産生亢進を特徴とした 2 型炎症が優位の炎症性疾患であり（Allergy Asthma Immunol Res 2017; 9: 299-306）、本剤は IL-4Rα 結合を介して IL-4/IL-13 シグナル伝達を阻害することから、2 型炎症反応により引き起こされる CRSwNP の症状に対して治療効果を示すことが期待される。

3. 臨床成績

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（既存治療で効果不十分な患者に限る）の承認時及び承認条件解除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（EFC14280 試験）

【試験の概要】

CRSwNP 患者 448 例（日本人 49 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 を 2 週間隔で皮下投与（Q2W 群）、本剤 300 mg を投与 24 週まで 2 週間隔、以降は 4 週間隔で皮下投与（Q2W→Q4W 群）又はプラセボを 2 週間隔で皮下投与（プラセボ群）することと設定され、鼻噴霧用モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物を併用する（1 日 1 回各鼻腔に 2 噴霧〔50 μg/噴霧〕）ことと設定された。

有効性の主要評価項目は、投与 24 週時の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及び CT 画像による Lund-Mackay（LMK）スコア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、18 歳以上の CRSwNP 患者で、以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- ✓ 両側性の鼻茸を有する
- ✓ 以下のいずれかの条件を満たす
  - a) 過去 2 年以内に CRSwNP に対する全身性ステロイド薬の治療歴を有する
  - b) 全身性ステロイド薬に対して禁忌又は忍容性が認められない
  - c) CRSwNP に対する手術歴を有する
- ✓ 内視鏡検査による鼻茸スコアが 5 以上（両側の合計、各鼻腔におけるスコアは 2 以上）
- ✓ スクリーニングの 8 週間以上前から鼻閉重症度スコアが 2 又は 3 の状態が持続している
- ✓ スクリーニングの 8 週間以上前から嗅覚障害や鼻汁（前鼻漏／後鼻漏）等の症状が持続している
- ✓ 無作為化時における週平均の鼻閉重症度スコアが 1 を超える

【結果】

（有効性）

有効性の主要評価項目である投与 24 週時の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアのベースラインからの変化量は表 1 のとおりであり、プラセボ群と 300 mg Q2W 併合群との対比較において、いずれの主要評価項目についても統計学的に有意な差が認められた。また、投与 52 週時までの鼻茸スコア及び鼻閉重症度スコアの経時的推移は図 1 及び図 2 のとおりであった。

表 1　有効性の主要評価項目の成績（EFC14280 試験、ITT 集団）

	全体集団		日本人部分集団	
	300 mg Q2W 併合群 [a]	プラセボ群	300 mg Q2W 併合群 [a]	プラセボ群
鼻茸スコア				
ベースライン	6.18±1.21 (294)	5.96±1.21 (152)	6.14±1.21 (33)	5.63±1.62 (16)
投与 24 週時	4.46±1.89 (283)	6.09±1.19 (145)	3.97±2.20 (32)	6.13±1.09 (15)
ベースラインからの変化量	−1.72±1.77 (283)	0.12±0.95 (145)	−2.22±1.99 (32)	0.37±1.09 (15)
ベースラインからの変化量 [b]	***−1.71 ±0.11 (283)***	***0.10 ±0.14 (145)***	***−2.17 ±0.34 (32)***	***0.44 ±0.48 (15)***
プラセボ群との差 [b] ［95%CI］[b] p 値 [b), c)]	***−1.80*** **[*−2.10, −1.51*]** <0.0001		***−2.61*** **[*−3.70, −1.52*]** −	
鼻閉重症度スコア				
ベースライン	2.46±0.61 (295)	2.38±0.54 (153)	2.26±0.48 (33)	2.23±0.45 (16)
投与 24 週時	1.19±0.90 (289)	2.02±0.77 (147)	0.96±0.70 (33)	2.00±0.77 (15)
ベースラインからの変化量	−1.28±0.95 (289)	−0.36±0.73 (147)	−1.31±0.70 (33)	−0.25±0.54 (15)
ベースラインからの変化量 [b]	***−1.25 ±0.06 (289)***	***−0.38 ±0.07 (147)***	***−1.30 ±0.12 (33)***	***−0.25 ±0.18 (15)***
プラセボ群との差 [b] ［95%CI］[b] p 値 [b), c)]	***−0.87*** **[*−1.03, −0.71*]** <0.0001		***−1.05*** **[*−1.44, −0.65*]** −	
LMK スコア				
ベースライン	18.12±3.75 (289)	17.65±3.76 (150)	19.36±3.48 (33)	17.31±3.03 (16)
投与 24 週時	12.86±3.87 (282)	17.73±3.81 (142)	13.94±4.03 (33)	17.19±3.49 (16)
ベースラインからの変化量	−5.23±4.42 (282)	0.11±1.88 (142)	−5.42±5.17 (33)	−0.13±1.67 (16)
ベースラインからの変化量 [b]	***−5.21 ±0.24 (282)***	***−0.09 ±0.31 (142)***	***−4.80 ±0.71 (33)***	***−0.82 ±1.06 (16)***
プラセボ群との差 [b] ［95%CI］[b] p 値 [b), c)]	***−5.13*** **[*−5.80, −4.46*]** <0.0001		***−3.98*** **[*−6.44, −1.53*]** −	

平均値±標準偏差（例数）、太字斜体部：最小二乗平均値〔±標準誤差〕（例数）、－：該当なし

鼻茸に対する手術又は全身性ステロイド薬の投与（理由は問わない）を受けた被験者の当該治療後のデータは欠測値とされ、当該治療前に得られたベースライン後の最悪値が投与 24 週時の値とされた。当該治療以外で治験薬投与を中止した被験者の欠測値は多重代入法により考慮された。

a) Q2W 群と Q2W→Q4W 群の併合

b) ベースライン値、投与群、喘息／NSAID-ERD の有無、鼻茸に対する手術歴、地域を説明変数とした共分散分析モデル

c) 有意水準両側 5%、鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアのいずれの主要評価項目においても、プラセボ群と 300 mg Q2W 併合群との対比較において統計学的に有意な差が認められた場合に、プラセボ群に対する 300 mg Q2W 併合群の優越性が検証されたと判断する計画とされた。

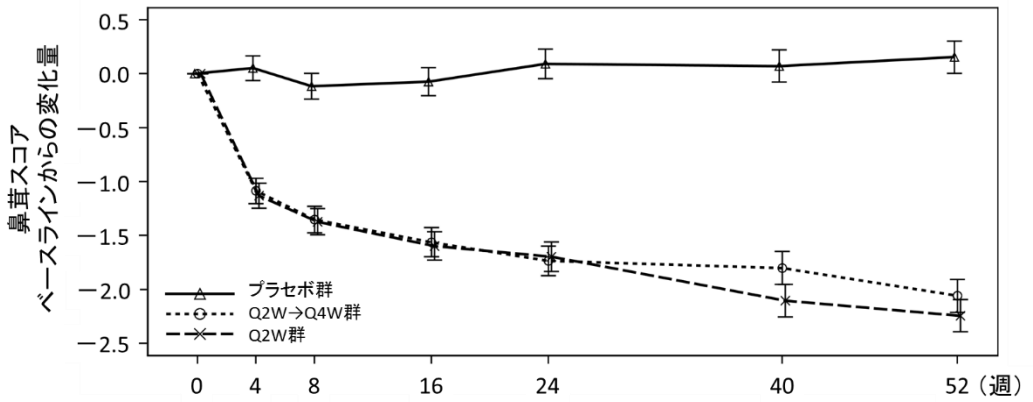

図 1　鼻茸スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）［EFC14280 試験、ITT 集団］

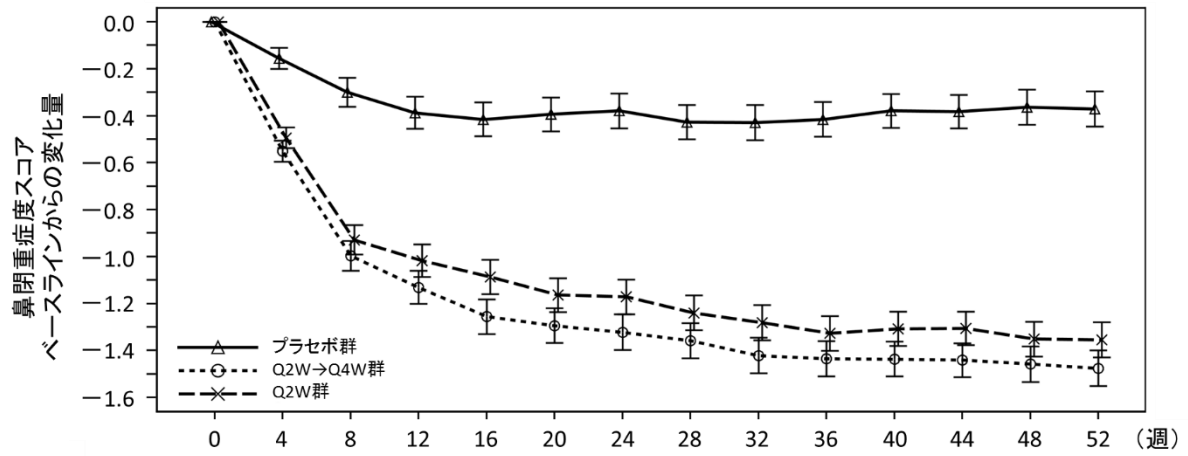

図 2　鼻閉重症度スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）［EFC14280 試験、ITT 集団］

（安全性）

有害事象は、Q2W→Q4W 群 89.2%（132/148 例）、Q2W 群 83.2%（124/149 例）、プラセボ群 90.7%（136/150 例）に認められ、主な事象は表 2 のとおりであった。

死亡は、Q2W→Q4W 群 1 例（外傷性頭蓋内出血）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→Q4W 群 6.8%（10/148 例）、Q2W 群 5.4%（8/149 例）、プラセボ群 10.0%（15/150 例）に認められ、このうち Q2W 群 1 例（好酸球増加症）、プラセボ群 1 例（慢性副鼻腔炎）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、Q2W→Q4W 群 1.4%（2/148 例）、Q2W 群 4.0%（6/149 例）、プラセボ群 11.3%（17/150 例）に認められた。

副作用は Q2W→Q4W 群 27.7%（41/148 例）、Q2W 群 24.2%（36/149 例）、プラセボ群 22.0%（33/150 例）に認められた。

表 2　いずれかの群で 5%以上認められた有害事象（EFC14280 試験、安全性解析対象集団）

事象名	Q2W→Q4W 群 （148 例）	Q2W 群 （149 例）	プラセボ群 （150 例）
上咽頭炎	31 (20.9)	30 (20.1)	36 (24.0)
頭痛	16 (10.8)	14 (9.4)	18 (12.0)
鼻出血	7 (4.7)	13 (8.7)	20 (13.3)
注射部位紅斑	10 (6.8)	11 (7.4)	11 (7.3)
上気道感染	8 (5.4)	10 (6.7)	19 (12.7)
気管支炎	9 (6.1)	9 (6.0)	8 (5.3)
咳嗽	9 (6.1)	9 (6.0)	8 (5.3)
鼻茸	15 (10.1)	8 (5.4)	25 (16.7)
副鼻腔炎	13 (8.8)	8 (5.4)	17 (11.3)
背部痛	6 (4.1)	8 (5.4)	9 (6.0)
関節痛	11 (7.4)	7 (4.7)	2 (1.3)
喘息	13 (8.8)	6 (4.0)	19 (12.7)
偶発的過量投与	12 (8.1)	5 (3.4)	11 (7.3)
注射部位反応	8 (5.4)	5 (3.4)	3 (2.0)
急性副鼻腔炎	5 (3.4)	5 (3.4)	16 (10.7)

例数（%）

国内第Ⅳ相試験（LPS16872 試験）

【試験の概要】

日本人 CRSwNP 患者 25 例を対象に、鼻噴霧用ステロイド薬非併用下における本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検単群試験が実施された。

用法・用量は、本剤 300 mg を 2 週間隔で 52 週間皮下投与することと設定された。なお、投与 16 週及び 24 週の両時点の鼻茸スコアがベースラインから 2 点以上改善した被験者では、投与 24 週以降、本剤 300 mg を 4 週間隔投与に変更することが許容された。

有効性の主要評価項目は、投与 24 週時の鼻茸スコアがベースラインから 1 点以上改善した被験者の割合と設定された。

対象となる患者は、18 歳以上の CRSwNP 患者で、以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- ✓ 両側性の鼻茸を有する
- ✓ 以下のいずれかの条件を満たす
  - a) 過去 2 年以内に CRSwNP に対する全身性ステロイド薬の治療歴を有する
  - b) 全身性ステロイド薬に対して禁忌又は忍容性が認められない
  - c) CRSwNP に対する手術歴を有する
- ✓ 内視鏡検査による鼻茸スコアが 5 以上（両側の合計、各鼻腔におけるスコアは 2 以上）
- ✓ スクリーニングの 8 週間以上前から鼻閉重症度スコアが 2 又は 3 の状態が持続している
- ✓ スクリーニングの 8 週間以上前から嗅覚障害や鼻汁（前鼻漏／後鼻漏）等の症状が持続している
- ✓ 無作為化時における週平均の鼻閉重症度スコアが 1 を超える

【結果】

（有効性）

有効性の主要評価項目である投与 24 週時の鼻茸スコアがベースラインから 1 点以上改善した被験者の割合は 92.0%（23/25 例）であった。また、投与 24 週時の鼻茸スコア、鼻閉重症度スコア及び LMK スコアのベースラインからの変化量は表 3 のとおりであった。なお、投与 24 週以降、本剤 300 mg を 4 週間隔投与に変更された被験者は 3 例であった。

表3　有効性の評価項目の成績（LPS16872 試験、PP 集団）

評価項目		本剤群（25 例 a)）
鼻茸スコア	ベースライン	6.4±1.4
	投与 24 週時点の変化量	−2.4±1.7
	投与 52 週時点の変化量	−2.2±2.0
鼻閉重症度スコア	ベースライン	2.7±0.6
	投与 24 週時点の変化量	−1.6±1.1
	投与 52 週時点の変化量	−1.8±1.2
LMK スコア	ベースライン	18.3±4.2
	投与 24 週時点の変化量	−5.6±4.5
	投与 52 週時点の変化量	−7.0±4.4

平均値±標準偏差

WOCF 法及び多重代入法を合わせた混成手法により解析された

a) 投与 24 週以降、本剤 300 mg を 4 週間隔投与に変更した 3 例を含む

（安全性）

有害事象は 68.0%（17/25 例）に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、COVID-19 5 例、上咽頭炎、注射部位紅斑、発熱、偶発的過量投与、季節性アレルギー各 2 例であった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、8.0%（2/25 例、前庭神経炎、自殺企図各 1 例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、4.0%（1/25 例）に認められた。

副作用は 8.0%（2/25 例）に認められた。

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

a) 投与開始時

- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態、経過と予後、診断、治療を熟知し、本剤についての十分な知識を有する耳鼻咽喉科領域の診療を担当する医師(注1)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。
- 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の調査等が課せられていることから、当該製造販売後の調査等を適切に実施できる施設であること。

（注 1）医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、4 年以上の耳鼻咽喉科診療の臨床研修を行っていること。

b) 投与継続時

「a) 投与開始時」の要件を満たす施設であること

又は

「a) 投与開始時」の要件を満たす施設と連携をとることができ、以下の要件を満たす施設であること。

- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態、経過と予後、診断、治療を熟知し、本剤についての十分な知識を有するアレルギー診療を担当する医師(注2)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。
- 本剤の効果判定を定期的に行った上で、投与継続の是非についての判断を適切に行うことができる医師が所属する施設であること。なお、本剤の効果判定については、「a) 投与開始時」の要件を満たす施設と連携して実施すること。
- 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の調査等が課せられていることから、当該製造販売後の調査等を適切に実施できる施設であること。

（注 2）医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、4 年以上の臨床経験を有し、そのうち 3 年以上は鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。

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】

投与の要否の判断にあたっては、以下に示す①～③のすべてに該当する患者であることを確認する。

① 慢性副鼻腔炎の確定診断がなされている

② 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、手術による治療歴がある

又は

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して、全身状態の問題等で手術が施行できない場合は以下のいずれかを満たす

i) 過去 2 年以内に全身性ステロイド薬による治療で効果不十分であった

ii) 全身性ステロイド薬の禁忌に該当する

iii) 全身性ステロイド薬に対する忍容性が認められない

③ 既存の治療によっても以下のすべての症状が認められる

- 内視鏡検査による鼻茸スコアが各鼻腔とも 2 点以上かつ両側の合計が 5 点以上
- 鼻閉重症度スコアが 2（中等症）以上（8 週間以上持続していること）
- 嗅覚障害、鼻汁（前鼻漏／後鼻漏）等（8 週間以上持続していること）

鼻茸スコア（鼻腔ごとに判定）		鼻閉重症度スコア	
スコア	症状	スコア	症状
0	ポリープなし	0	症状なし
1	小さなポリープを中鼻道に認めるが、中鼻甲介下縁の下には達していない。	1	軽症（症状があり、わずかに認識できるが容易に耐えられる）
2	中鼻甲介下縁の下に達しているポリープを認める。	2	中等症（明らかに症状があり煩わしいが、許容できる）
3	大きなポリープが下鼻甲介下縁に達している、又はポリープを中鼻甲介の内側に認める。	3	重症（症状が耐えがたく、日常生活の妨げとなる）
4	下鼻腔の完全な閉塞を引き起こしている大きなポリープを認める。	－	－

【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 24 週時点）及び試験成績（**3. 臨床成績** 表 1 及び表 3 並びに図 1 及び図 2 参照）を踏まえ、投与 24 週時までの適切な時期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） 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。

8） 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。

9） 本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。

10） 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。