

医薬薬審発 0414 第 1 号
令和 8 年 4 月 14 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）

デペモキマブ（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、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎）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。

今般、デペモキマブ（遺伝子組換え）製剤について、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）及び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）に対して使用する際の留意事項をそれぞれ別添 1 及び別添 2 のとおり「最適使用推進ガイドライン」として取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、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。

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

一般社団法人日本呼吸器学会

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

一般社団法人日本臨床内科医会

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

グラクソ・スミスクライン株式会社

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 1

最適使用推進ガイドライン
デペモキマブ（遺伝子組換え）
～気管支喘息～

令和 8 年 4 月
（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	P7
5. 投与対象となる患者	P8
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、電子化された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、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：デペモキマブ（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ペモキマブ（遺伝子組換え）として 1 回 100 mg を 26 週間ごとに皮下注射する。

製造販売業者：グラクソ・スミスクライン株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

デペモキマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、GlaxoSmithKline 社が創製した、26 週間間隔投与のヒト化抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体である。

気管支喘息の病態には、IL-4、IL-5 等のサイトカインを産生する 2 型ヘルパーT 細胞等により引き起こされる 2 型炎症反応が関与することが報告されている。IL-5 は好酸球の骨髄での成熟及び分化、並びに組織への浸潤等に関与する主要なサイトカインであり、IL-5 を介したシグナル伝達を阻害する薬剤は気管支喘息の治療において有用であると報告されていること（Front Physiol 2019; 10: 1514）から、本剤は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（213744 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成人及び12歳以上の小児の気管支喘息患者で、血中好酸球数が試験開始時に150/ μ L以上又は過去12カ月以内に300/ μ L以上であった患者380例（日本人59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100 mg又はプラセボを26週間間隔で2回皮下投与することと設定され、ベースライン時に受けていた気管支喘息の標準治療（ICS及びICS以外の1剤以上の長期管理薬（経口ステロイド薬（以下、「OCS」）の使用の有無は問わない））は試験期間を通じて一定用量で継続することと規定された。試験期間中、救済薬として、アルブテロール／サルブタモール定量噴霧式吸入器の使用が許容された。

主要評価項目は投与52週時までの年間喘息増悪発現率²⁾とされた。

対象となった患者は、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）

- スクリーニング前の12カ月間に中用量又は高用量のICS³⁾を定期的使用（OCSの使用は問わない）かつICSの他に1剤以上の長期管理薬¹⁾を3カ月以上使用している
- スクリーニング時に以下に示す気流閉塞が認められる
 - ✓ 18歳以上：気管支拡張薬投与前のFEV₁が予測値の80%未満
 - ✓ 17歳以下：気管支拡張薬投与前のFEV₁が予測値の90%未満、又はFEV₁/FVC比が0.8未満
- 血中好酸球数に関する基準（スクリーニング前12カ月以内に血中好酸球数が300/ μ L以上又はスクリーニング時の血中好酸球数が150/ μ L以上）を満たす
- スクリーニング前12カ月以内に全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内又は経口）を必要とする喘息増悪が2回以上確認された

【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、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た。

¹⁾ 長時間作用性 β_2 刺激薬、長時間作用性抗コリン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン等

²⁾ 次の①～③の対応が必要な喘息の悪化を喘息増悪と定義した。①全身性ステロイド薬（静脈内又は経口）の3日以上の使用、②全身性ステロイド薬（筋肉内）の使用、③入院又は救急外来の受診。なお、維持療法として全身性ステロイド薬を投与中の患者は維持用量の2倍以上の用量を3日間以上投与した場合に「全身性ステロイド薬の使用」と取り扱った。

³⁾ フルチカゾンプロピオン酸エステル（以下、「FP」）440 μ g/日以上相当。（本邦から参加した患者ではFP 400 μ g/日以上相当。15歳以下はFP 200 μ g/日以上相当）

表1 投与52週時までの年間喘息増悪発現率 (Full Analysis Set)

	本剤群	プラセボ群
例数	252	128
年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%信頼区間] ^{a)}	0.56 [0.44, 0.70]	1.08 [0.83, 1.41]
プラセボ群との比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.52 [0.36, 0.73]	
p値 ^{a)b)}	<0.001	

COVID-19 のパンデミックに関する理由による治験薬の投与中止が生じた後のデータは解析に用いないこととされた

- a) 投与群、ベースラインのICS用量 (中用量/高用量)、治験参加前12カ月間の喘息増悪歴 (2回/3回/4回以上)、地域 (全体集団の解析のみ) 及びベースラインの気管支拡張薬投与前のFEV₁の予測値に対する割合を共変量、総観察期間 (年) の対数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5%

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週時までの年間喘息増悪発現率 (Full Analysis Set)

	本剤群	プラセボ群
例数	94	60
年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%信頼区間] ^{a)}	0.44 [0.29, 0.66]	1.00 [0.67, 1.51]
プラセボ群との比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.43 [0.24, 0.77]	
例数	158	68
年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%信頼区間] ^{a)}	0.64 [0.49, 0.84]	1.13 [0.78, 1.62]
プラセボ群との比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.57 [0.37, 0.88]	

COVID-19 のパンデミックに関する理由による治験薬の投与中止が生じた後のデータは解析に用いないこととされた

- a) 投与群、ベースラインのICS用量 (中用量/高用量)、治験参加前12カ月間の喘息増悪歴 (2回/3回/4回以上)、地域、ベースラインの気管支拡張薬投与前のFEV₁の予測値に対する割合及び投与群とベースラインのICS用量 (中用量/高用量) との交互作用を共変量、総観察期間 (年) の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

また、ベースライン時の好酸球数別の部分集団解析結果は表3のとおりであった。

表3 ベースライン時の好酸球数別の投与52週時までの年間喘息増悪発現率 (Full Analysis Set)

	本剤群	プラセボ群
例数	39	15
150/μL未満 年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%信頼区間] ^{a)}	0.41 [0.21, 0.78]	0.56 [0.23, 1.36]
プラセボ群との比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.72 [0.24, 2.17]	
例数	66	44
150/μL以上 年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%信頼区間] ^{a)}	0.49 [0.32, 0.77]	1.21 [0.76, 1.91]
300/μL未満 プラセボ群との比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.41 [0.21, 0.78]	
例数	147	69
300/μL以上 年間喘息増悪発現率 (回/人・年) [95%信頼区間] ^{a)}	0.62 [0.47, 0.82]	1.12 [0.78, 1.60]
プラセボ群との比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.55 [0.35, 0.86]	

COVID-19 のパンデミックに関する理由による治験薬の投与中止が生じた後のデータは解析に用いないこととされた

- a) 投与群、ベースラインのICS用量 (中用量/高用量)、治験参加前12カ月間の喘息増悪歴 (2回/3回/4回以上)、地域、ベースラインの気管支拡張薬投与前のFEV₁の予測値に対する割合、ベースラインの血中好酸球数及び投与群とベースラインの血中好酸球数との交互作用を共変量、総観察期間 (年) の対数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71.7% (180/251例)、プラセボ群78.3% (101/129例) に認められ、主な事象は表4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7.2% (18/251例) (喘息4例、骨軟骨炎、COVID-19、卵巣癌/腹膜転移、狭窄性腱鞘炎/喘息、大腸ポリープ、てんかん、偶発的製品曝露、腹痛、アラニ

ンアミノトランスフェラーゼ異常／血中ビリルビン異常、基底細胞癌、脳梗塞、足変形、喘息／頭痛／痙攣発作、小腸腺癌各1例)、プラセボ群 10.1% (13/129 例(喘息4 例、肺炎2 例、敗血症、アナフィラキシー反応、腎結石症／尿管結石症、冠動脈疾患、喘息／良性前立腺肥大症、喘息／脊椎すべり症、包茎各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。

投与中止又は試験中止に至った有害事象は、本剤群 0.8% (2/251 例)、プラセボ群 0.8% (1/129 例) に認められた。

副作用は、本剤群 4.4% (11/251 例)、プラセボ群 0.8% (1/129 例) に認められた。

表4 いずれかの群で3%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 (251 例)	プラセボ群 (129 例)	事象名	本剤群 (251 例)	プラセボ群 (129 例)
COVID-19	37 (14.7)	19 (14.7)	浮動性めまい	8 (3.2)	1 (0.8)
上咽頭炎	33 (13.1)	27 (20.9)	背部痛	7 (2.8)	6 (4.7)
上気道感染	21 (8.4)	6 (4.7)	鼻炎	7 (2.8)	5 (3.9)
頭痛	20 (8.0)	10 (7.8)	高血圧	6 (2.4)	7 (5.4)
アレルギー性鼻炎	18 (7.2)	3 (2.3)	尿路感染	6 (2.4)	4 (3.1)
関節痛	14 (5.6)	5 (3.9)	インフルエンザ	5 (2.0)	9 (7.0)
気管支炎	12 (4.8)	10 (7.8)	気道感染	5 (2.0)	4 (3.1)
副鼻腔炎	11 (4.4)	6 (4.7)	下気道感染	4 (1.6)	5 (3.9)
咽頭炎	10 (4.0)	1 (0.8)	口腔咽頭痛	3 (1.2)	5 (3.9)
喘息	8 (3.2)	9 (7.0)	悪心	1 (0.4)	4 (3.1)
下痢	8 (3.2)	3 (2.3)	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、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、4）参照）。
- アナフィラキシー等の電子化された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

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、以下のすべて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（長時間作用性 β_2 刺激薬（以下、「LABA」）（配合剤を含む）、長時間作用性抗コリン薬（以下、「LAMA」）（配合剤を含む）、ロイコトリエン受容体拮抗薬（以下、「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、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。
3. 投与開始時に血中好酸球数が150/ μ L以上又は過去12カ月以内に血中好酸球数が300/ μ L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、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（FEV₁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、以下のすべて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、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、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。
3. 投与開始時に血中好酸球数が150/ μ L以上又は過去12カ月以内に血中好酸球数が300/ μ L以上。

（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

【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（頻度不明）があらわれることがある。本剤投与時には観察を十分に行之、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) 本剤は IL-5 と結合し、IL-5 の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（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ため、蠕虫感染患者に対しては、本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。
- 4) 本剤の投与によって合併する他の好酸球関連疾患の症状が変化する可能性があり、当該好酸球関連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。本剤の投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併する好酸球関連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) 投与前の血中好酸球数が多いほど本剤の気管支喘息増悪発現に対する抑制効果が大きい傾向が認められている。また、データは限られているが、投与前の血中好酸球数が少ない患者では、十分な気管支喘息増悪抑制効果が得られない可能性がある。本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解し、患者の血中好酸球数を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 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) 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) 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化があらわれることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。
- 9) 電子化された添付文書に加え、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。

【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」

別添 2

最適使用推進ガイドライン

デペモキマブ（遺伝子組換え）

～鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎～

令和 8 年 4 月

（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	P7
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、電子化された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事が重要である。

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頭頸部外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：デペモキマブ（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、成人にはデペモキマブ（遺伝子組換え）として 1 回 100 mg を
26 週間ごとに皮下注射する。

製造販売業者：グラクソ・スミスクライン株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

デペモキマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、GlaxoSmithKline 社が創製した、26 週間間隔投与のヒト化抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体である。

鼻茸組織中では正常鼻腔粘膜と比較して IL-5 及び好酸球数が増加しているとの報告（*J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 837-42）、並びに血中及び鼻茸組織中の好酸球数と鼻茸の重症度が相関しているとの報告（*Multidiscip Respir Med* 2017; 12: 21）がある。本剤は、好酸球表面に発現している IL-5 受容体を構成する α 鎖と IL-5 の結合を阻害することで、IL-5 シグナル伝達を阻害し、好酸球の増殖等を抑制することから、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（以下、「CRSwNP」）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）の承認時に評価を行った臨床試験の成績を示す。

国際共同第Ⅲ相試験（217095 試験及び 218079 試験）

【試験の概要】

手術又は全身性ステロイド薬の投与によっても効果不十分な、CRSwNP 患者 528 例（日本人患者 54 例を含む）を対象に、同一デザインのプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が 2 試験実施された。

用法・用量は、スクリーニング以降、試験期間を通じて各国又は地域の標準治療（鼻腔内ステロイド (INCS)、吸入ステロイド経鼻呼出法 (ICS/ETN)、生理食塩水による鼻腔内洗浄、全身性ステロイド薬の短期投与、抗生物質）を継続した上で、本剤 100 mg 又はプラセボを 26 週間ごとに 52 週間皮下投与することとされた。

有効性の主要評価項目は投与 52 週時の鼻茸スコア及び投与 49 週から 52 週時までの鼻閉言語式評価スケール (VRS) 症状スコアの平均値のベースラインからの変化量とされ、両主要評価項目においてプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた場合に試験は成功とされた。

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）

- スクリーニング時の治験責任医師等による鼻腔内視鏡検査における鼻茸スコアが片側 2 以上、かつ両側 5 以上
- スクリーニング時点で以下のうち 1 つ以上に該当する
 - 鼻茸除去手術を受けたことがある
 - 過去 2 年以内に鼻茸治療を目的とした連続 3 日以上全身性ステロイド薬の使用歴がある
 - 全身性ステロイド薬の投与が医学的に不適切又は不耐である
- 治験責任医師等の臨床的評価に基づく重症の鼻茸症状（中等度又は重度の鼻づまり／鼻閉塞／鼻閉の症状及び嗅覚消失又は鼻漏（鼻汁））を有する
- スクリーニング前 12 週間以上にわたり①又は②のいずれかを有し、さらに③又は④のいずれかの計 2 つ以上の症状を有する
 - ①鼻づまり／鼻閉塞／鼻閉
 - ②鼻汁（前／後鼻漏）
 - ③顔面痛／顔面圧迫感
 - ④嗅覚の減弱又は消失

（主な無作為化基準）

- スクリーニング時の鼻茸スコアが中央判定で片側 2 以上、かつ両側 5 以上
- 無作為化直前 7 日間（無作為化日当日を除く）の鼻閉 VRS 症状スコアの平均値が 2 以上

【結果】

(有効性)

それぞれの試験における主要評価項目は投与 52 週時の鼻茸スコア及び投与 49 週から 52 週時までの鼻閉 VRS 症状スコアのベースラインからの変化量とされ、両主要評価項目においてプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた場合に試験は成功とされた。結果は表 1 のとおりであり、本剤群とプラセボ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。

表 1 有効性の主要評価項目の成績 (Full Analysis Set)

	217095 試験		218079 試験	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
鼻茸スコア				
ベースライン	5.9±1.34 (143)	6.0±1.37 (128)	5.9±1.21 (129)	5.8±1.37 (128)
投与 52 週時	5.4±2.01 (128)	6.1±1.67 (120)	5.3±1.95 (120)	5.9±1.75 (115)
ベースラインからの 変化量 ^{a)}	-0.6±0.14	0.2±0.15	-0.5±0.14	0.1±0.15
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{b)}	-0.7 [-1.1, -0.3] <0.001		-0.6 [-1.0, -0.2] 0.004	
鼻閉 VRS 症状スコア				
ベースライン	2.55±0.49 (143)	2.53±0.47 (128)	2.62±0.43 (129)	2.57±0.42 (128)
投与 49~52 週時 ^{a)}	1.78±0.97 (125)	1.98±0.90 (116)	1.80±0.90 (119)	2.09±0.83 (111)
ベースラインからの 変化量 ^{a)}	-0.76±0.08	-0.53±0.08	-0.77±0.08	-0.53±0.08
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{b)}	-0.23 [-0.46, 0.00] 0.047		-0.25 [-0.46, -0.03] 0.025	

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**

鼻茸の手術を受けた又は CRSwNP の疾患経過に影響を及ぼす可能性のある生物製剤、長期間の全身性ステロイド薬及び INCS の使用を開始した参加者について、鼻茸手術又は薬剤使用開始後のすべての時点の値にはスコアの最悪値を用いた

- a) 投与群、ベースラインのスコア、ベースラインの血中好酸球数の対数値、国・地域、鼻茸の手術歴、来院時点、ベースラインのスコアと来院時点の交互作用、投与群と来院の交互作用を共変量とし、共分散構造に無構造を仮定した MMRM (Mixed effects models for repeated measures)
- b) 有意水準両側 5%

また、投与 52 週時までの各症状スコアの経時的推移は表 2 のとおりであった。

表 2 投与 52 週時までの各症状スコアの経時的推移 (Full Analysis Set)

			217095 試験		218079 試験	
			本剤群 (143 例)	プラセボ群 (128 例)	本剤群 (129 例)	プラセボ群 (128 例)
鼻茸スコア	ベースライン値		5.9±1.3 (143)	6.0±1.4 (128)	5.9±1.2 (129)	5.8±1.4 (128)
	ベースラインからの変化量	投与 26 週時	-0.7±1.6 (132)	0.1±1.6 (125)	-0.5±1.6 (125)	-0.1±1.2 (120)
投与 52 週時		-0.5±2.0 (128)	0.2±1.6 (120)	-0.5±1.7 (120)	0.1±1.5 (115)	
鼻閉 VRS 症状スコア	ベースライン値		2.6±0.5 (143)	2.5±0.5 (128)	2.6±0.4 (129)	2.6±0.4 (128)
	ベースラインからの変化量	投与 21~24 週時	-0.7±0.9 (133)	-0.6±0.9 (124)	-0.8±0.8 (127)	-0.5±0.8 (118)
投与 49~52 週時		-0.8±1.0 (125)	-0.5±1.0 (116)	-0.8±0.9 (119)	-0.5±0.9 (111)	
鼻汁 VRS 症状スコア	ベースライン値		2.2±0.7 (143)	2.2±0.7 (128)	2.3±0.7 (129)	2.3±0.6 (128)
	ベースラインからの変化量	投与 21~24 週時	-0.7±0.9 (133)	-0.6±0.8 (124)	-0.7±0.9 (127)	-0.6±0.8 (118)
投与 49~52 週時		-0.7±1.0 (125)	-0.5±1.1 (116)	-0.8±1.0 (119)	-0.5±0.9 (111)	
嗅覚消失 VRS 症状スコア	ベースライン値		2.7±0.5 (143)	2.7±0.6 (128)	2.9±0.4 (129)	2.8±0.4 (128)
	ベースラインからの変化量	投与 21~24 週時	-0.5±0.8 (133)	-0.3±0.7 (124)	-0.5±0.7 (127)	-0.3±0.6 (118)
投与 49~52 週時		-0.5±0.9 (125)	-0.3±0.7 (116)	-0.6±0.8 (119)	-0.3±0.7 (111)	
Lund Mackay CT スコア	ベースライン値		18.4±4.2 (139)	19.0±4.0 (127)	19.6±3.8 (129)	18.2±4.5 (128)
	ベースラインからの変化量	投与 52 週時	-2.7±5.5 (127)	-0.9±4.9 (119)	-3.6±5.1 (121)	-0.2±4.2 (111)
SNOT-22 総スコア	ベースライン値		58.2±22.6 (140)	56.6±21.7 (125)	60.1±21.5 (126)	60.1±18.3 (126)
	ベースラインからの変化量	投与 26 週時	-18.0±29.6 (130)	-11.6±31.1 (120)	-19.6±27.5 (121)	-12.3±27.1 (116)
投与 52 週時		-13.8±37.6 (125)	-5.6±39.5 (116)	-15.4±32.4 (119)	-6.0±34.4 (113)	

平均値±標準偏差 (例数)

(安全性)

217095 試験及び 218079 試験において、有害事象は、本剤群 74.6% (203/272 例)、プラセボ群 79.3% (203/256 例) に認められ、主な有害事象は表 3 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 3.3% (9/272 例)、プラセボ群 6.3% (16/256 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。

中止に至った有害事象は、プラセボ群 1.2% (3/256 例) に認められた。

副作用は、本剤群 6.3% (17/272 例)、プラセボ群 3.5% (9/256 例) に認められた。

表 3 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (CRSwNP 併合解析、安全性解析対象集団)

	本剤群 (272 例)	プラセボ群 (256 例)
上咽頭炎	49 (18.0)	38 (14.8)
上気道感染	28 (10.3)	29 (11.3)
COVID-19	22 (8.1)	20 (7.8)
頭痛	17 (6.3)	21 (8.2)
鼻茸	15 (5.5)	20 (7.8)
鼻出血	11 (4.0)	5 (2.0)
鼻閉	9 (3.3)	18 (7.0)
気管支炎	9 (3.3)	7 (2.7)
急性副鼻腔炎	9 (3.3)	6 (2.3)
咳嗽	8 (2.9)	14 (5.5)
副鼻腔炎	7 (2.6)	9 (3.5)
インフルエンザ	6 (2.2)	15 (5.9)
背部痛	6 (2.2)	12 (4.7)
関節痛	6 (2.2)	8 (3.1)
高血圧	6 (2.2)	8 (3.1)
喘息	4 (1.5)	9 (3.5)

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

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。

(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。

(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

- 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、4)参照)。

- アナフィラキシー等の電子化された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
 - ・ 医師による臨床評価に基づく鼻閉 VRS 症状（鼻づまり／鼻閉塞感／鼻閉）スコアが2（中等症）以上（4週間以上持続している）
 - ・ 「鼻づまり／鼻閉塞感／鼻閉」又は「鼻汁（前鼻漏／後鼻漏）」のいずれかを有する（12週間以上持続している）
 - ・ 「顔面痛／顔面圧迫感」又は「嗅覚の減弱若しくは消失」のいずれかを有する（12週間以上持続している）

鼻茸スコア（鼻腔ごとに判定）	
スコア	症状
0	ポリープなし
1	小さなポリープを中鼻道に認めるが、中鼻甲介下縁には達していない。
2	中鼻甲介下縁に達しているポリープを認める。
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。
4	下鼻腔のほぼ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。

鼻閉 VRS 症状スコア
鼻閉症状について、過去24時間で症状が最もひどかったときの重症度を0：症状なし、1：軽度の症状、2：中等度の症状、3：重度の症状の4段階で評価したスコア

【投与の継続にあたって】

本剤の臨床試験における試験成績（3. 臨床成績 表1及び表2参照）を踏まえ、投与26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られ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（頻度不明）があらわれることがある。本剤投与時には観察を十分にを行い、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) 本剤は IL-5 と結合し、IL-5 の機能を阻害することにより血中好酸球数を減少させる。好酸球は一部の寄生虫（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ため、蠕虫感染患者に対しては、本剤投与開始前に蠕虫感染を治療すること。患者が本剤投与中に蠕虫類に感染し、抗蠕虫薬による治療が無効な場合には、本剤投与の一時中止を考慮すること。
- 4) 本剤の投与によって合併する他の好酸球関連疾患の症状が変化する可能性があり、当該好酸球関連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。本剤の投与中止後の疾患管理も含めて、本剤投与中から、合併する好酸球関連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) 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。
- 6) 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化があらわれることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。
- 7) 電子化された添付文書に加え、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。
- 8) 本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。