

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-4R α) 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 週間までの重度喘息増悪²⁾の年間発現率及び投与 12 週間における気管支拡張薬投与前の FEV₁ 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 ICS³⁾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 FEV₁ 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 FEV₁ 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 週間までの重度喘息増悪の年間発現率及び投与 12 週間における気管支拡張薬投与前の FEV₁ 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 β₂ 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]	0.540 [0.430, 0.680]	
p 値 ^{a)}	<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 FEV₁ (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]	0.13 [0.08, 0.18]	
p 値 ^{a)}	<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)

高用量 ICS	投与群	本剤群 (323 例)	プラセボ群 (167 例)
	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]	
中用量 ICS	投与群	本剤群 (303 例)	プラセボ群 (151 例)
	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FEV₁ (L)の変化量 (ITT 集団)

高用量 ICS	投与群	本剤群	プラセボ群
	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]	
中用量 ICS	投与群	本剤群	プラセボ群
	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 ^{a)} [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 FEV₁ (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 38.2 pg/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 FEV₁ の予測値に対する割合（以下、「ppFEV₁」）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 ICS⁴⁾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 FEV₁ が予測値の 95%以下、又は気管支拡張薬投与前の FEV₁/FVC が 0.85 未満
- サルブタモール 200～400 µg 投与後の FEV₁ 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 ppFEV₁ 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] p 値 ^{b)}	0.407 [0.274, 0.605] <0.0001		0.458 [0.313, 0.671] —	

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 ppFEV₁（%）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ppFEV₁、ベースラインのppFEV₁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	0.297 (48) [0.155, 0.569]	0.705 (24) [0.361, 1.375]	0.422 [0.205, 0.871]
	300/μL 未満	0.205 (49) [0.101, 0.415]	0.550 (36) [0.318, 0.951]	0.373 [0.169, 0.819]
	300/μL 以上	0.249 (126) [0.156, 0.397]	0.749 (48) [0.453, 1.239]	0.332 [0.177, 0.622]
	500/μL 以上	0.274 (124) [0.179, 0.420]	0.465 (69) [0.301, 0.717]	0.591 [0.338, 1.032]
FeNO	20 ppb 未満	0.292 (63) [0.151, 0.565]	0.453 (37) [0.213, 0.962]	0.646 [0.290, 1.436]
	20 ppb 以上	0.215 (78) [0.102, 0.452]	0.814 (25) [0.381, 1.737]	0.264 [0.134, 0.522]
	35 ppb 以上	0.048 (55) [0.009, 0.243]	0.101 (36) [0.022, 0.453]	0.474 [0.174, 1.288]
総 IgE 濃度	100 IU/mL 未満	0.278 (212) [0.199, 0.390]	0.660 (97) [0.462, 0.943]	0.422 [0.280, 0.635]
	100 IU/mL 以上			

() 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 ppFEV₁ 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 ICS⁵⁾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 FEV₁ が予測値の 95%以下、又は気管支拡張薬投与前の FEV₁/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 ppFEV₁ 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 ppFEV₁ (%) 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)
	1 回	1 (7.7)	0	0
	2 回	1 (7.7)	0	1 (14.3)
	3 回	1 (7.7)	0	1 (14.3)
	≥4 回	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）】

投与の可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（FEV₁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）】

投与の可否の判断にあたっては、以下に該当する患儿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儿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/ μ L 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」