

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（経ロステロイド薬（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⁾を定期的に使用（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週までの年間喘息増悪発現率 (Full Analysis Set)

	本剤群	プラセボ群
中用量ICS	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]	
高用量ICS	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週までの年間喘息増悪発現率 (Full Analysis Set)

	本剤群	プラセボ群
150/μL未満	39	15
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]	
150/μL以上 300/μL未満	66	44
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]
プラセボ群との比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.41 [0.21, 0.78]	
300/μL以上	147	69
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 $150/\mu\text{L}$ 以上又は過去12カ月以内に血中好酸球数が $300/\mu\text{L}$ 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（ FEV_1 及び PEF）が予測値又は自己最良値の80%未満
- PEFの日（週）内変動が20%以上

【患者選択について（小児）】

投与の要否の判断にあたっては、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 $150/\mu\text{L}$ 以上又は過去12カ月以内に血中好酸球数が $300/\mu\text{L}$ 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) 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」