155
1.5.9

福県医発第329号（地）
令和元年５月８日

各　医　師　会　長　　殿

福　岡　県　医　師　会
会長　松　田　峻一良
（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）について

標記の件につきまして、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長より福岡県保健医療介護部薬務課監視係を通じて別添のとおり通知がありました。

厚生労働省は、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、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しています。

今般、デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：デュピクセント皮下注300mgシリンジ）の、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）に対して使用する際の留意事項について別添のとおり最適使用推進ガイドラインが取りまとめられました。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了知いただくとともに、デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤の使用に当たっては、本ガイドラインについてご留意いただくよう、貴会会員への周知方よろしくお願い申し上げます。

また、これに伴い、「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）について」（平成30年４月17日付け薬生薬審発0417第５号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）の別添の一部が別表のように改正されることを申し添えます。

小郡三井医師会より

医療保険担当理事　肥山淳一郎
会長　島田昇二郎

３０薬第４４１７号
平成３１年３月２８日

公益社団法人福岡県医師会会長　殿

福岡県保健医療介護部長
（薬務課監視係）

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）について

このことについて、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長から別添のとおり通知がありましたので、御了知の上、貴会会員に対して周知をお願いします。

各医師会通知

福岡県医師会
受付
31.4.01
0058

薬生薬審発 0326 第 7 号
平 成 31 年 3 月 26 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・生活衛生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）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しています。

今般、デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ）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）に対して使用する際の留意事項について別添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。

また、これに伴い、「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）について」（平成 30 年４月 17 日付け薬生薬審発 0417 第５号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）の別添の一部を別表のように改正しますのであわせて周知をお願いします。

別表

（下線部は改正部分）

改正後	改正前
6. 投与に際して留意すべき事項	6. 投与に際して留意すべき事項
1)　（略）	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。	2) ショック、アナフィラキシーがあらわれる可能性があるので、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。
3)・4)　（略）	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、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。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。	5) 本剤の投与によって喘息等の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、喘息等の症状が急激に悪化し、死亡に至るおそれもある。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)　（略）	6)　（略）
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。	
9)　（略）	7)　（略）
10)　本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。	8)　本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項確認すること。
11) 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。	

別添

最適使用推進ガイドライン

デュピルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：デュピクセント皮下注 **300 mg** シリンジ）

～気管支喘息～

平成 **31** 年 **3** 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 P9
5. 投与対象となる患者 P10
6. 投与に際して留意すべき事項 P11

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、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	：デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ（一般名：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。
製造販売業者	：サノフィ株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ（一般名：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〕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）

【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。

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 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

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

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

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。

認められた。

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 の測定は平成 31 年 3 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 の測定は平成 31 年 3 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（%）

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

- 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

- 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. 5) 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（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、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、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）】

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、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、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
- 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（3.参照）。

【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） 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。

4） 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。

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） 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） 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。

8） 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。

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） 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】

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」

（参考）改正後のデュピルマブ（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）
下線部は、改正後のデュピルマブ（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）における、「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）について」（平成 31 年３月 26 日付け薬生薬審発 0326 第７号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）による改正箇所である。

別添

最適使用推進ガイドライン

デュピルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：デュピクセント皮下注 **300** ㎎シリンジ）

～アトピー性皮膚炎～

平成３０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 P10
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、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及び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：	デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ（一般名：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 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 週間隔で皮下投与する。

2 本剤の特徴、作用機序

デュピクセント皮下注 300mg シリンジ（一般名：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〕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 [1)]。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れる。

3. 臨床成績

製造販売承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

（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（初回のみ 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）

	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）

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（初回のみ 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
- 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。

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。

（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 25 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 5　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 6　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）

	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（%）

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

・ 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。

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

・ 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. 5)**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. 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)]を有する成人アトピー性皮膚炎患者、又はステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、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)]を有する成人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（ストロングクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬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）
      ・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 ヵ月を目安とする。）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、**5.2.**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）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。

4）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。

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、症状が急激に悪化し、喘息等では死亡に至るおそれもある。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）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。

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。

9）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。

11）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。

参考文献）

1. 日本皮膚科学会ガイドライン. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 年版