

医薬薬審発 0327 第 1 号

令和 7 年 3 月 27 日

各 $\left(\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 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（慢性閉塞性肺疾患）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、デュピルマブ（遺伝子組換え）製剤について、慢性閉塞性肺疾患に対して使用する際の留意事項を別添のとおり「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。

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

一般社団法人日本臨床内科医会

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

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）
～慢性閉塞性肺疾患～

令和7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	P8
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、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、一般社団法人日本呼吸器学会、一般社団法人日本アレルギー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：慢性閉塞性肺疾患（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。

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。

血中好酸球数の増加をはじめとする 2 型炎症反応や、線維化、リモデリング、上皮バリア機能障害等の、慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）患者における重要な病理学的プロセスには IL-4 及び IL-13 が関与するとされており、特に IL-13 は、慢性の咳、痰及び気流閉塞の原因となる杯細胞過形成及び粘液分泌亢進を引き起こすことが報告されている（ERJ Open Res 2022; 8: 00576-2021）。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、2 型炎症を有する COPD に対して治療効果を示すことが期待される。

3. 臨床成績

慢性閉塞性肺疾患（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主な臨床試験の成績を示す。

国際共同第Ⅲ相試験（EFC15804 試験）

【試験の概要】

長時間作用性抗コリン薬（以下、「LAMA」）、長時間作用性 β_2 刺激薬（以下、「LABA」）及び吸入ステロイド薬（以下、「ICS」）の併用療法で効果不十分な COPD 患者 931 例（日本人 13 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 又はプラセボを 2 週間隔で 52 週間皮下投与することとされ、スクリーニングの 1 カ月以上前から試験期間を通じて LAMA、LABA 及び ICS（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA）を一定用量で併用することとされた¹⁾。

有効性の主要評価項目は、中等度²⁾又は重度³⁾の COPD 増悪イベントの年間発現率とされた。

対象となる患者は、40 歳以上 80 歳以下の COPD 患者で、以下の基準を満たすこととされた。

（主な選択基準）

- 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する
- 気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比が 0.70 未満かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測値の 30%超 70%以下の気流閉塞を伴う
- スクリーニング時の MRC 息切れスケールで Grade 2 以上
- 組入れ前 1 年以内に中等度の COPD 増悪イベントが 2 回以上（うち 1 回は全身性ステロイド薬の投与が必要であった）又は重度の COPD 増悪イベントが 1 回以上記録されていて、少なくとも 1 回の COPD 増悪イベントは LAMA、LABA 及び ICS（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA）の併用中に発現した
- 無作為化前の 3 カ月間に LAMA、LABA 及び ICS（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA）の併用療法を受けており、スクリーニング前 1 カ月以上は一定用量で投与されている
- スクリーニング時の血中好酸球数が 300/ μ L 以上

¹⁾ 1 回の重度又は 2 回の中等度の COPD 増悪イベント後は、基本治療薬の用量調整が許容された。急性増悪の場合には、マクロライド系抗生物質の最長 28 日間の使用及び全身性ステロイド薬の最長 6 週間の使用が許容された。ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬（roflumilast）及びテオフィリンはスクリーニング前 6 カ月を超えて一定用量で投与されていた場合、選択的 β_1 遮断薬はスクリーニング前 1 カ月一定用量で投与されていた場合、それぞれ使用が許容された。また、急性増悪時の治療薬として、必要に応じてサルブタモール、levosalbutamol、イプラトロピウム、イプラトロピウム／短時間作用性 β_2 刺激薬配合剤又はテルブタリンの投与が可能とされた。

²⁾ 全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内、経口投与等）又は抗菌薬の投与を必要とする、治験責任医師により記録された COPD 増悪イベント

³⁾ 入院若しくは救急治療部／救急処置室での 24 時間を超える観察を必要とする又は死亡に至った、治験責任医師により記録された COPD 増悪イベント

【結果】

(有効性)

有効性の主要評価項目である中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率は表 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、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、主な有効性評価項目の成績は表 2 のとおりであり、本剤群では、プラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

表 1 中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率^{a)} (ITT 集団)

投与群	本剤群 (463 例)	プラセボ群 (468 例)
年間発現率	0.788	1.113
プラセボ群との比 [95.1%信頼区間] p 値 ^{b)}	0.708 [0.583, 0.861] 0.0005	

a) 投与群、地域、ベースライン時の ICS 高用量の使用有無、スクリーニング時の喫煙状況（現喫煙者／それ以外）、ベースライン時の疾患重症度（気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合）及びスクリーニング前 1 年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの回数（2 回以下／3 回／4 回以上）を説明変数とし、対数変換した観察期間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 4.9%

表 2 主な有効性評価項目の成績 (ITT 集団)

評価項目		本剤群 (463 例)	プラセボ群 (468 例)
気管支拡張薬投与前の FEV ₁ (L)	ベースライン	1.28±0.45 (462)	1.32±0.46 (468)
	投与 12 週時における ベースラインからの変化量	0.14±0.37 (444)	0.06±0.30 (437)
	投与 52 週時における ベースラインからの変化量	0.14±0.39 (421)	0.05±0.32 (418)
	投与 64 週時 ^{a)} における ベースラインからの変化量	0.08±0.36 (410)	0.03±0.32 (415)
SGRQ 総スコア	ベースライン	48.64±16.95 (456)	48.52±17.77 (458)
	投与 52 週時における ベースラインからの変化量	-9.44±18.38 (410)	-6.22±17.61 (398)
SGRQ 総スコアが 4 以上改善した 被験者の割合 (NRI)	投与 52 週時	51.2 (237/463)	43.4 (203/468)

変化量：平均値±標準偏差（例数）、割合：％（例数）

a) 治験薬の最終投与から 14 週後

2 型炎症に関連するバイオマーカーの区分別の部分集団の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの年間発現率及び投与 12 週時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 3 及び表 4 のとおりであった。

表3 2型炎症に関連するバイオマーカーの区分別の中等度又は重度のCOPD増悪イベントの年間発現率 (ITT 集団)

2型炎症に関連するバイオマーカーの区分		本剤群	プラセボ群	プラセボ群との比 ^{a)} [95%信頼区間]
全体集団		0.79 (463)	1.11 (468)	0.708 [0.583, 0.860]
スクリーニング期間の 最大血中好酸球数	500/ μ L 未満	0.78 (307)	0.98 (295)	0.797 [0.637, 0.997]
	500/ μ L 以上	0.40 (156)	0.85 (173)	0.512 [0.350, 0.748]
ベースラインの FeNO	20 ppb 未満	0.71 (238)	0.85 (253)	0.854 [0.663, 1.100]
	20 ppb 以上	0.60 (190)	1.00 (186)	0.639 [0.460, 0.888]
ベースラインの 血清中総 IgE 濃度	100 IU/mL 未満	0.73 (194)	0.80 (211)	0.908 [0.689, 1.195]
	100 IU/mL 以上	0.59 (244)	1.10 (230)	0.574 [0.432, 0.762]
ベースラインの 血漿中エオタキシン-3 濃度	中央値 (151 pg/mL) 未満	0.71 (233)	1.00 (223)	0.702 [0.538, 0.915]
	中央値 (151 pg/mL) 以上	0.61 (223)	0.88 (242)	0.720 [0.540, 0.960]
ベースラインの 血清中 PARC	中央値 (72.3 ng/mL) 未満	0.70 (222)	0.99 (231)	0.669 [0.512, 0.876]
	中央値 (72.3 ng/mL) 以上	0.63 (230)	0.90 (228)	0.762 [0.573, 1.014]

回/人・年 (例数)

a) 投与群、地域、ベースライン時の ICS 高用量の使用有無、スクリーニング時の喫煙状況 (現喫煙者/それ以外)、ベースライン時の疾患重症度 (気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合) 及びスクリーニング前1年以内の中等度又は重度の COPD 増悪イベントの回数 (2回以下/3回/4回以上) (対象とする部分集団に関する変数を除く) を説明変数とし、対数変換した観察期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

表4 2型炎症に関連するバイオマーカーの区分別の投与12週時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)

2型炎症に関連するバイオマーカーの区分		本剤群 (463 例)	プラセボ群 (468 例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}
全体集団		0.14 $\pm$ 0.37 (444)	0.06 $\pm$ 0.30 (437)	0.080 [0.038, 0.122]
スクリーニング期間の 最大血中好酸球数	500/ μ L 未満	0.10 $\pm$ 0.32 (295)	0.05 $\pm$ 0.28 (274)	0.051 [0.004, 0.098]
	500/ μ L 以上	0.23 $\pm$ 0.44 (149)	0.07 $\pm$ 0.34 (163)	0.137 [0.056, 0.219]
ベースラインの FeNO	20 ppb 未満	0.09 $\pm$ 0.29 (226)	0.02 $\pm$ 0.23 (236)	0.066 [0.019, 0.112]
	20 ppb 以上	0.22 $\pm$ 0.45 (183)	0.10 $\pm$ 0.37 (175)	0.114 [0.035, 0.194]
ベースラインの 血清中総 IgE 濃度	100 IU/mL 未満	0.10 $\pm$ 0.29 (187)	0.06 $\pm$ 0.30 (194)	0.039 [-0.017, 0.095]
	100 IU/mL 以上	0.19 $\pm$ 0.43 (234)	0.07 $\pm$ 0.30 (217)	0.105 [0.040, 0.170]
ベースラインの 血漿中エオタキシン-3 濃度	中央値 (151 pg/mL) 未満	0.14 $\pm$ 0.35 (224)	0.07 $\pm$ 0.30 (204)	0.063 [0.006, 0.119]
	中央値 (151 pg/mL) 以上	0.16 $\pm$ 0.38 (213)	0.05 $\pm$ 0.30 (230)	0.097 [0.035, 0.159]
ベースラインの 血清中 PARC	中央値 (72.3 ng/mL) 未満	0.14 $\pm$ 0.37 (213)	0.05 $\pm$ 0.30 (210)	0.092 [0.031, 0.152]
	中央値 (72.3 ng/mL) 以上	0.15 $\pm$ 0.36 (220)	0.07 $\pm$ 0.30 (219)	0.068 [0.008, 0.128]

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)、データカットオフ日: 2023年1月19日

a) 投与群、年齢、性別、身長、地域、ベースラインの ICS 用量、スクリーニング時の喫煙状況、来院時点及びベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁、並びに交互作用として投与群-来院時点、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV₁-来院時点の説明変数とした MMRM

(安全性)

有害事象は、本剤群 77.8% (361/464 例)、プラセボ群 76.4% (357/467 例) に認められ、主な有害事象は表5のとおりであった。

死亡は、本剤群 2.2% (10/464 例、急性呼吸不全、COVID-19、肺新生物、脳出血、遠隔転移を伴う胃癌、膀胱移行上皮癌、肺の悪性新生物、肺炎/急性呼吸不全、肺癌第4期 (細胞タイプ不明)、心原性ショック各1例)、プラセボ群 1.7% (8/467 例、急性腎障害/不整脈、呼吸不全/うっ血性心不全、COVID-19 肺炎、肺腺癌、遠隔転移を伴う膵癌、頻脈、敗血症性ショック、心突然死各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 14.0% (65/464 例)、プラセボ群 15.6% (73/467 例) に認められ、このうち本剤群2例 (肺炎、横紋筋融解症各1例) 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 3.0% (14/464 例)、プラセボ群 3.2% (15/467 例) に認められた。

副作用は、本剤群7.5% (35/464例)、プラセボ群3.9% (18/467例) に認められた。

表 5 いずれかの群で 2%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 (464 例)	プラセボ群 (467 例)	事象名	本剤群 (464 例)	プラセボ群 (467 例)
上咽頭炎	44 (9.5)	45 (9.6)	高血圧	17 (3.7)	28 (6.0)
頭痛	38 (8.2)	33 (7.1)	肺炎	14 (3.0)	19 (4.1)
上気道感染	37 (8.0)	46 (9.9)	関節痛	12 (2.6)	12 (2.6)
COPD	28 (6.0)	28 (6.0)	歯痛	12 (2.6)	5 (1.1)
偶発的過量投与	26 (5.6)	30 (6.4)	胃炎	11 (2.4)	2 (0.4)
下痢	25 (5.4)	17 (3.6)	鼻炎	9 (1.9)	12 (2.6)
背部痛	25 (5.4)	16 (3.4)	下気道感染	6 (1.3)	11 (2.4)
尿路感染	22 (4.7)	10 (2.1)	転倒	6 (1.3)	10 (2.1)
COVID-19	19 (4.1)	26 (5.6)	胃腸炎	4 (0.9)	11 (2.4)
気管支炎	19 (4.1)	23 (4.9)	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

- COPD の病態、経過と予後、診断、治療（参考：COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン（以下、「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、COPD の診断及び治療に精通する医師（以下に該当する医師）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 年の初期研修を修了した後に、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 COPD に関する呼吸器科診療の臨床研修
又は
- 3 年以上の COPD に関連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 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. 診療ガイドライン等を参考に、COPD の確定診断がなされている。
2. 気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測値の 30%超 70%以下の気流閉塞を伴う。
3. LAMA、LABA 及び ICS（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA）を 3 カ月以上併用している。
4. 中等度の増悪^{（注1）（注2）}を年 2 回以上（うち 1 回は全身性ステロイド薬の投与が必要であった）又は重度の増悪^{（注1）（注2）}を年 1 回以上認め、このうち少なくとも 1 回の増悪は LAMA、LABA 及び ICS（ICS が禁忌の場合は LAMA 及び LABA）の併用中に発現している。
5. 血中好酸球数が 300/ μ L 以上である。
6. 禁煙、呼吸リハビリテーション等の非薬物療法に関する管理計画が作成され、適切に実施されている。

（注 1）診療ガイドラインでは、増悪について、「息切れの増加、咳や痰の増加、胸部不快感・違和感の出現あるいは増強などを認め、安定期の治療の変更が必要となる状態をいう。ただし、他疾患（肺炎、心不全、気胸、肺血栓塞栓症など）が先行する場合は除く。症状の出現は急激のみならず、緩徐の場合もある」とされている。

（注 2）中等度の増悪：全身性ステロイド薬（筋肉内、静脈内、経口投与等）又は抗菌薬の投与を必要とする増悪。

重度の増悪：入院若しくは救急治療部／救急処置室での 24 時間を超える観察を必要とする増悪。

【投与の継続にあたって】

最新の診療ガイドライン等を参考に、本剤投与中も禁煙、呼吸リハビリテーションをはじめとした適切な非薬物療法を継続すること。処方都度、禁煙をはじめとした生活習慣の改善を含む非薬物療法の継続状況を確認するとともに、投与開始後少なくとも 12 週及び 52 週を目安に、肺機能及び健康状態の改善、急性増悪の発現状況等を確認し、患者の状態を総合的に勘案して、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 COPD の増悪や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の増悪に対しては使用しないこと。
- 7) 本剤の投与開始後に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】

COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第6版 2022 一般社団法人日本呼吸器学会 編