医薬薬審発 0828 第３号
令 和 ６ 年 ８ 月 28 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　）

メポリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（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、メポリズマブ（遺伝子組換え）製剤について、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎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
一般社団法人日本アレルギー学会
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

最適使用推進ガイドライン
メポリズマブ（遺伝子組換え）
～鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎～

令和６年８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 P14

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：メポリズマブ（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、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 100 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する。
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

メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、SmithKline Beecham Limited（現GlaxoSmithKline 社）が創製したヒト化抗ヒト 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）があり、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（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主な臨床試験の成績を示す。

国際共同第Ⅲ相試験（209692 試験）

【試験の概要】

CRSwNP 患者 163 例（日本人 85 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、スクリーニング以降、試験期間を通じて CRSwNP 治療（鼻腔内ステロイド〔INCS〕、吸入ステロイド薬経鼻呼出法〔ICS/ETN〕、ロイコトリエン受容体拮抗薬、アレルゲン免疫療法等）を継続した上で、本剤 100 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 52 週間皮下投与することとされた。

試験期間を通じて全身性ステロイド薬の短期投与及び抗生物質の併用が許容された。

主要評価項目は投与 52 週時の鼻茸スコアのベースラインからの変化量及び鼻閉の Visual analog scale（VAS）症状スコア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、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
- ✓ スクリーニング時に以下の①～③のうち 1 つ以上に該当する
  - ① 鼻茸除去手術を受けたことがある
  - ② 過去 2 年以内に鼻茸治療を目的とした連続 3 日以上の全身性ステロイド薬の使用歴がある
  - ③ 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
- ✓ プレスクリーニング[1)]（スクリーニング前 2 週以内又はスクリーニング当日に実施）前 12 カ月以内に血中好酸球数が 2%を超えた記録がある又はプレスクリーニング時の血中好酸球数が 2%を超えている
- ✓ スクリーニング時の鼻閉の VAS 症状スコアが 5 を超える
- ✓ スクリーニング前 12 週以上にわたり、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 つ以上症状を有する
  - ① 鼻づまり／鼻閉塞感／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）

無作為化日に以下の基準をいずれも満たす被験者を無作為化した。

1) 同意の取得及び血中好酸球数の測定が必要な場合は採血を行う。

- ✓ スクリーニングから無作為化日までに実施する検査により、JESREC スコア（Allergy 2015; 70: 995-1003）が 11 以上と判定された
- ✓ 以下の①又は②のいずれかを満たす
  - ① プレスクリーニング前 12 カ月以内又はプレスクリーニング時の血中好酸球数が 2～5%の患者では、気管支喘息、アスピリン不耐性又は NSAIDs 不耐性を合併している
  - ② プレスクリーニング前 12 カ月以内又はプレスクリーニング時の血中好酸球数が 5%超の患者では、CT で篩骨洞≧上顎洞の陰影が認められている又は気管支喘息、アスピリン不耐性若しくは NSAIDs 不耐性を合併している
- ✓ 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
- ✓ 無作為化日直前 7 日間（無作為化日当日を除く）の鼻閉の VAS 症状スコアの平均値が 5 を超える

【結果】

（有効性）

主要評価項目である投与 52 週時の鼻茸スコアのベースラインからの変化量及び鼻閉の VAS 症状スコアのベースラインからの変化量は表 1[2)]のとおりであり、鼻茸スコアでは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は認められなかったが、鼻閉の VAS 症状スコアについては統計学的に有意な差が認められた。また、主な有効性評価項目の成績は表 2 のとおりであり、いずれの評価項目についても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が、投与期間を通じて認められた。

表 1　有効性の主要評価項目の成績（mITT 集団）

		本剤群	プラセボ群
鼻茸スコア			
	ベースライン	5.9±1.3 (80)	6.1±1.3 (83)
	投与 52 週時	5.3±1.8 (72)	5.9±1.8 (71)
	ベースラインからの変化量 a)	***−0.62±0.16***	***−0.19±0.16***
	プラセボ群との差［95%CI］a) p 値 b)	***−0.43 [−0.89, 0.03]*** 0.067	
鼻閉の VAS 症状スコア			
	ベースライン（直前 7 日間の平均値）	8.60±1.25 (80)	8.59±1.26 (83)
	投与 52 週時（直前 4 週間の平均値）a)	5.33±3.09 (68)	6.82±3.11 (66)
	ベースラインからの変化量 a)	***−3.23±0.34***	***−1.80±0.33***
	プラセボ群との差［95%CI］a) p 値 b)	***−1.43 [−2.37, −0.50]*** 0.003	

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***

投与 52 週時までに鼻腔内又は副鼻腔の手術を受けた場合、術後のすべての時点で各スコアの最悪値を補完した。なお、COVID-19 流行に関連した治験薬投与の早期中止、標準治療の変更及び併用禁止薬の使用が生じた後のスコアは欠測とした。

a) 投与群、ベースライン値、ベースライン時の血中好酸球数の対数値、ベースライン時の INCS の使用、国・地域及び時点を共変量とし、ベースライン値と時点及び投与群と時点の交互作用を考慮した MMRM、分散共分散構造には Unstructured を用いた。

b) 有意水準両側 5%

[2)] 複数の臨床試験において医薬品 GCP に不適合な事項を行っていた治験施設支援機関に本試験に係る業務委託がなされていた一部の治験実施医療機関の被験者を除外した集団が評価対象とされた。

表 2　主な有効性評価項目の成績（mITT 集団）

		本剤群	プラセボ群
鼻茸スコア	ベースライン	5.9±1.3 (80)	6.1±1.3 (83)
	投与 8 週時	5.4±1.5 (80)	5.8±1.5 (83)
	投与 16 週時	5.4±1.6 (78)	5.9±1.6 (80)
	投与 24 週時	5.4±1.7 (77)	5.9±1.6 (75)
	投与 52 週時	5.3±1.8 (72)	5.9±1.8 (71)
鼻閉の VAS 症状スコア [a)]	ベースライン	8.60±1.25 (80)	8.59±1.26 (83)
	投与 8 週時	7.35±2.19 (79)	7.65±2.32 (83)
	投与 16 週時	6.61±2.63 (76)	7.09±2.76 (80)
	投与 24 週時	6.20±2.96 (76)	6.98±2.79 (74)
	投与 52 週時	5.33±3.09 (68)	6.82±3.11 (66)
LMK CT スコア	ベースライン	20.3±3.3 (80)	20.7±3.4 (83)
	投与 52 週時	16.8±4.6 (72)	18.6±4.9 (71)
全般的な VAS 症状スコア	ベースライン	8.65±1.58 (80)	8.52±1.55 (83)
	投与 8 週時	7.54±2.31 (79)	7.70±2.42 (83)
	投与 16 週時	6.70±2.82 (76)	7.20±2.66 (80)
	投与 24 週時	6.17±3.09 (76)	6.98±2.87 (74)
	投与 52 週時	5.30±3.15 (68)	6.81±3.18 (66)
嗅覚消失の VAS 症状スコア	ベースライン	9.37±1.21 (80)	9.48±1.00 (83)
	投与 8 週時	8.93±1.98 (79)	9.16±1.84 (83)
	投与 16 週時	8.64±2.28 (76)	8.98±2.03 (80)
	投与 24 週時	8.23±2.69 (76)	8.88±2.14 (74)
	投与 52 週時	7.50±3.13 (68)	8.71±2.41 (66)
SNOT-22	ベースライン	56.9±18.9 (79)	55.6±20.2 (83)
	投与 8 週時	39.5±19.9 (80)	45.4±22.0 (83)
	投与 16 週時	37.9±22.3 (78)	43.7±24.3 (81)
	投与 24 週時	37.2±23.7 (77)	45.1±26.0 (77)
	投与 52 週時	37.4±25.3 (72)	47.9±29.6 (72)

平均値±標準偏差（例数）
各時点までに鼻腔内又は副鼻腔の手術を受けた場合、術後のすべての時点で各スコアの最悪値を補完した。なお、COVID-19 流行に関連した治験薬投与の早期中止、標準治療の変更及び併用禁止薬の使用が生じた後のスコアは欠測とした。
a) ベースラインは直前 7 日間の平均値、各時点は直前 4 週間の平均値

（安全性）

有害事象は、本剤群 81%（65/80 例）、プラセボ群 78%（65/83 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、プラセボ群 5%（4/83 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。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2%（2/83 例）に認められた。

副作用は本剤群 3%（2/80 例）、プラセボ群 6%（5/83 例）に認められた。

表 3　いずれかの群で 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	本剤群 （80 例）	プラセボ群 （83 例）	事象名	本剤群 （80 例）	プラセボ群 （83 例）
COVID-19	15 (19)	15 (18)	急性中耳炎	2 (3)	1 (1)
上咽頭炎	7 (9)	9 (11)	気道感染	2 (3)	1 (1)
頭痛	6 (8)	6 (7)	腹痛	2 (3)	1 (1)
免疫反応	5 (6)	3 (4)	気管支炎	2 (3)	0
下痢	4 (5)	1 (1)	鼻茸	2 (3)	0
背部痛	3 (4)	5 (6)	筋肉痛	2 (3)	0
発熱	3 (4)	4 (5)	慢性胃炎	2 (3)	0
ワクチン接種部位疼痛	3 (4)	2 (2)	齲歯	2 (3)	0
関節痛	3 (4)	2 (2)	ワクチン接種部位反応	2 (3)	0
咳嗽	3 (4)	1 (1)	アレルギー性結膜炎	2 (3)	0
呼吸障害	3 (4)	1 (1)	喘息	1 (1)	5 (6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (4)	0	急性副鼻腔炎	0	3 (4)
浮動性めまい	2 (3)	5 (6)	口内炎	0	3 (4)
ワクチン接種後発熱	2 (3)	4 (5)	胃腸炎	0	2 (2)
高血圧	2 (3)	4 (5)	上気道感染	0	2 (2)
湿疹	2 (3)	3 (4)	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	0	2 (2)
中耳炎	2 (3)	2 (2)	鼻閉	0	2 (2)
口腔咽頭痛	2 (3)	2 (2)	投与部位反応	0	2 (2)
結膜炎	2 (3)	1 (1)	挫傷	0	2 (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

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。
- 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の調査等が課せられていることから、当該製造販売後の調査等を適切に実施できる施設であること。

（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。
- 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の調査等が課せられていることから、当該製造販売後の調査等を適切に実施できる施設であること。

（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

- 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. 投与に際して留意すべき事項** 3）参照）。

- アナフィラキシー等の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、過去 2 年以内に全身性ステロイド薬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、手術による治療歴がある

又は

全身性ステロイド薬の禁忌に該当する、若しくは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
- 鼻閉の VAS 重症度スコアが 5 を超える（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）」のいずれかを有し、さらに「顔面痛／顔面圧迫感」又は「嗅覚の減弱若しくは消失」の計 2 つ以上の症状を有する（12 週間以上持続している）
- 血中好酸球数が 5%超の場合は、CT で篩骨洞≧上顎洞の陰影が認められている又は気管支喘息、アスピリン不耐性若しくは NSAIDs 不耐性を合併している
- 血中好酸球数が 2～5%の場合は、CT で篩骨洞≧上顎洞の陰影が認められ、かつ気管支喘息、アスピリン不耐性若しくは NSAIDs 不耐性を合併している

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、中鼻甲介下縁の下には達していない。
2	中鼻甲介下縁の下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。

鼻閉の VAS 重症度スコア
鼻閉の程度について VAS を用いて 0（症状なし）～100（想像しうる最悪な状態）で評価し、0～10.0 のスケールに変換したスコア

【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 24 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）が報告されている。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。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現れることがある。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. 電子添文に加え、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。
9. 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。