

# 難治性喘息患者への 生物学的製剤使いわけ



坂本慶太, 出雲雄大\* (日本赤十字社医療センター呼吸器内科 \*部長)

本コンテンツはハイブリッド版です。PDFだけでなくスマホ等でも読みやすいHTML版も併せてご利用いただけます。

▶ HTML版のご利用に当たっては、PDFデータダウンロード後に弊社よりメールにてお知らせするシリアルナンバーが必要です。

▶ シリアルナンバー付きのメールはご購入から3営業日以内にお送り致します。

▶ 弊社サイトでの無料会員登録後、シリアルナンバーを入力することでHTML版をご利用いただけます。登録手続きの詳細は <https://www.jmedj.co.jp/page/resistration01/> をご参照ください。

▶ 登録手続

summary	p2
1. はじめに	p3
2. 難治性喘息の治療	p4
3. 生物学的製剤5剤の特徴	p7
4. 各薬剤の使いわけ	p15
5. 実例から考える薬剤選択	p17
6. 患者にとっての「最適解」を探し続ける	p21
7. おわりに	p22

▶ 販売サイトはこちら

日本医事新報社では、Webオリジナルコンテンツを制作・販売しています。

▶ Webコンテンツ一覧

# summary

## 1 気管支喘息(喘息)とは

- 慢性の気道炎症を本態とし，主な症状は喘鳴，咳嗽，呼吸困難などである。夜間から早朝に生じやすく，自然に，あるいは治療によって改善する可逆的な性質を持つ。

## 2 喘息の治療

- 治療の基本は吸入ステロイド (ICS) である。症状に合わせて治療ステップを見きわめ，気管支拡張薬や長時間作用性抗コリン薬 (LAMA)，ロイコトリエン受容体拮抗薬などを追加していく。

## 3 難治性喘息とは

- コントロールに高用量ICSおよびLAMA，その他の薬剤や生物学的製剤の投与を要し，かつ増悪因子に対応してもなおコントロール不良で，治療強度を弱めると悪化する喘息を指す。難治性喘息は，喘息患者全体の約5%を占める。

## 4 難治性喘息の治療

- 「治療ステップ4」に準じて全身性ステロイドや気管支熱形成術，生物学的製剤などによる加療を検討する。生物学的製剤は全身性ステロイドより優先して導入されるべき長期管理薬に位置づけられている。

## 5 生物学的製剤の種類

- 難治性喘息に使用可能な生物学的製剤には，オマリズマブ (抗IgE抗体)，メポリズマブ (抗IL-5抗体)，ベンラリズマブ (抗IL-5受容体 $\alpha$ 抗体)，デュピルマブ (抗IL-4受容体 $\alpha$ 抗体)，テゼペルマブ (抗TSLP抗体) の5種類がある。

## 6 5剤の使いわけ

- 主に2型炎症優位な病態での有用性が期待されるが、抗TSLP抗体は2型炎症以外の病態でも一定の効果が期待できる。使いわけには、末梢血好酸球数や血清総IgE値、特異的IgE値などに加えFeNOを測定することが重要で、併存症への適応も考慮するとよい。

### 1. はじめに

1990年代に入って、気管支喘息(喘息)に対する治療は吸入ステロイド(inhaled corticosteroid:ICS)の普及とともに大きく進歩した。しかし、いまだにわが国での喘息死は年間1000人前後を推移している。難治性喘息は喘息患者の約5%を占めていると言われ<sup>1)</sup>、その治療の重要性は高まる一方である。

わが国の『喘息予防・管理ガイドライン2021』(JGL2021)では、難治性喘息を「コントロールに高用量ICSおよび、長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬(long-acting  $\beta_2$  agonist:LABA)、加えてロイコトリエン受容体拮抗薬(leukotriene receptor antagonist:LTRA)、テオフィリン徐放製剤(sustained-release theophylline:SRT)、長時間作用性抗コリン薬(long-acting muscarinic antagonist:LAMA)、経口ステロイド(oral corticosteroid:OCS)、生物学的製剤の投与を要する喘息、またはこれらの治療でもコントロール不能な喘息」と定義している<sup>2)</sup>。また、喘息管理の国際指針(Global Initiative for Asthma:GINA)2021では、これを重症喘息と位置づけている。

各国のガイドラインにおいて共通しているのは「適切な診断、アレルゲン・薬剤・タバコなどの増悪因子の回避や排除、合併症の治療、吸入手技およびアドヒアランスの確認を行った上で、高用量ICS+LABAによる治療によってもコントロール不良な喘息、または高用量ICS+LABAからステップダウンできない喘息」ということである。

これらをふまえて『難治性喘息診断と治療の手引き（第2版）2023』では、難治性喘息を「コントロールに、高用量ICSおよびLABA、必要に応じてLTRA、SRT、LAMA、OCS、生物学的製剤の投与を要する喘息、またはこれらの治療でもコントロール不良な喘息」かつ「コントロールを不良にさせる因子に充分対応するにもかかわらず、なおコントロール不良であるか、治療を減少させると悪化する喘息」と定義しており、本稿でもこの定義を用いる。

## 2. 難治性喘息の治療

---

JGL2021では、難治性喘息の薬物治療として、治療ステップ4(図1)の治療強度で良好な喘息コントロールをめざすように推奨している<sup>2)</sup>。しかし、吸入薬には様々な粒子径、吸入デバイスが用いられているため、実地臨床で瞬時に治療状況を理解するのはなかなか難しく、その場合には表1を参考にして患者ごとの治療ステップを判断するとよい<sup>2)</sup>。その上で、JGL2021では日常の喘息コントロールを表2のように評価・判断することを勧めており<sup>2)</sup>、難治性喘息においてもこの評価表の「コントロール良好」をめざして治療が行われるべきである。また、もし標準治療下でコントロール不良なら、OCSより優先して生物学的製剤の併用を考慮すべきである。

図1 喘息治療ステップ

		治療ステップ 1	治療ステップ 2	治療ステップ 3	治療ステップ 4
長期管理薬	基本治療	ICS (低用量)	ICS (低～中用量)	ICS (中～高用量)	ICS (高用量)
		上記が使用できない場合、以下のいずれかを用いる	上記で不十分な場合に以下のいずれか1剤を併用	上記に下記のいずれか1剤、あるいは複数併用	上記に下記の複数併用
	LTRA テオフィリン徐放製剤 ※症状が稀なら必要なし	LABA (配合剤使用可 <sup>*5</sup> ) LAMA  LTRA テオフィリン徐放製剤	LABA (配合剤使用可 <sup>*5</sup> ) LAMA (配合剤使用可 <sup>*6</sup> ) LTRA テオフィリン徐放製剤 抗IL-4Rα抗体 <sup>*7, 8, 10</sup>	LABA (配合剤使用可 <sup>*5</sup> ) LAMA (配合剤使用可 <sup>*6</sup> ) LTRA テオフィリン徐放製剤 抗IL-4Rα抗体 <sup>*7, 8, 10</sup>	LABA (配合剤使用可) LAMA (配合剤使用可 <sup>*6</sup> ) LTRA テオフィリン徐放製剤 抗IgE抗体 <sup>*2, 7</sup> 抗IL-5抗体 <sup>*7, 8</sup> 抗IL-5Rα抗体 <sup>*7</sup> 抗IL-4Rα抗体 <sup>*7, 8</sup> 経口ステロイド薬 <sup>*3, 7</sup> 気管支熱形成術 <sup>*7, 9</sup>
追加治療	アレルギー免疫療法 <sup>*1</sup> (LTRA以外の抗アレルギー薬)				
増悪治療 <sup>*4</sup>	SABA	SABA <sup>*5</sup>	SABA <sup>*5</sup>	SABA	

ICS：吸入ステロイド薬，LABA：長時間作用性β<sub>2</sub>刺激薬，LAMA：長時間作用性抗コリン薬，LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬，SABA：短時間作用性吸入β<sub>2</sub>刺激薬，抗IL-5Rα抗体：抗IL-5受容体α鎖抗体，抗IL-4Rα抗体：抗IL-4受容体α鎖抗体

- \* 1：ダニアレルギーで特にアレルギー性鼻炎合併例で、安定期%FEV<sub>1</sub> ≥ 70%の場合にはアレルギー免疫療法を考慮する。
- \* 2：通年性吸入アレルギーに対して陽性かつ血清総IgE値が30～1500IU/mLの場合に適用となる。
- \* 3：経口ステロイド薬は短期間の間欠的投与を原則とする。短期間の間欠投与でもコントロールが得られない場合は必要最小量を維持量として生物学的製剤の使用を考慮する。
- \* 4：軽度増悪までの対応を示し、それ以上の増悪については「急性増悪（発作）への対応（成人）」の項を参照。
- \* 5：ブデソニド/ホルモテロール配合剤で長期管理を行っている場合は同剤を増悪治療にも用いることができる（ガイドライン本文参照）。
- \* 6：ICS/LABA/LAMAの配合剤（トリプル製剤）
- \* 7：LABA，LTRAなどをICSに加えてもコントロール不良の場合に用いる。
- \* 8：成人および12歳以上の小児に適応がある。
- \* 9：対象は18歳以上の重症喘息患者であり、適応患者の選定の詳細はガイドライン本文参照。
- \* 10：中用量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などにより困難であると判断された場合に限る。

(文献2より転載)

**表1** 各ICS/LABA配合薬の投与量の目安

薬剤名	低用量	中用量	高用量
FP/SM (DPI)	100 $\mu$ g 製剤 1 吸入1日2回 200 $\mu$ g/100 $\mu$ g	250 $\mu$ g 製剤 1 吸入1日2回 500 $\mu$ g/100 $\mu$ g	500 $\mu$ g 製剤 1 吸入1日2回 1000 $\mu$ g/100 $\mu$ g
BUD/FM (DPI) *	1 吸入1日2回 320 $\mu$ g/9 $\mu$ g	2 吸入1日2回 640 $\mu$ g/18 $\mu$ g	4 吸入1日2回 1280 $\mu$ g/36 $\mu$ g
FP/SM (pMDI)	50 $\mu$ g 製剤 2 吸入1日2回 200 $\mu$ g/100 $\mu$ g	125 $\mu$ g 製剤 2 吸入1日2回 500 $\mu$ g/100 $\mu$ g	250 $\mu$ g 製剤 2 吸入1日2回 1000 $\mu$ g/100 $\mu$ g
FP/FM (pMDI)	50 $\mu$ g 製剤 2 吸入1日2回 200 $\mu$ g/20 $\mu$ g	125 $\mu$ g 製剤 2 吸入1日2回 500 $\mu$ g/20 $\mu$ g	125 $\mu$ g 製剤 4 吸入1日2回 1000 $\mu$ g/40 $\mu$ g
FF/VI (DPI)	100 $\mu$ g 製剤 1 吸入1日1回 100 $\mu$ g/25 $\mu$ g	100 $\mu$ g 製剤 1 吸入1日1回 100 $\mu$ g/25 $\mu$ g または 200 $\mu$ g 製剤 1 吸入1日1回 200 $\mu$ g/25 $\mu$ g	200 $\mu$ g 製剤 1 吸入1日1回 200 $\mu$ g/25 $\mu$ g
MF/IND (DPI)	吸入用カプセル低用量 1日1回1カプセル 80 $\mu$ g/150 $\mu$ g	吸入用カプセル中用量 1日1回1カプセル 160 $\mu$ g/150 $\mu$ g	吸入用カプセル中用量 1日1回1カプセル 320 $\mu$ g/150 $\mu$ g

FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル, SM：サルメテロールキシナホ酸塩, BUD：ブデソニド, FM：ホルモテロール  
 フマル酸塩水和物, FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル, VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩, MF：モ  
 メタゾンフランカルボン酸エステル, IND：インダカテロール酢酸塩

\*：delivered dose で表記

(文献2より転載)

**表2** 喘息コントロール状態の評価

	コントロール良好 (すべての項目が該当)	コントロール不十分 (いずれかの項目が該当)	コントロール不良
喘息症状 (日中および夜間)	なし	週1回以上	コントロール不十分の 項目が3つ以上 当てはまる
増悪治療薬の使用	なし	週1回以上	
運動を含む活動制限	なし	あり	
呼吸機能 (FEV <sub>1</sub> およびPEF)	予測値あるいは 自己最良値の80%以上	予測値あるいは 自己最良値の80%未満	
PEFの日(週)内変動	20%未満* <sup>1</sup>	20%以上	
増悪(予定外受診, 救急 受診, 入院)	なし	年に1回以上	月に1回以上* <sup>2</sup>

\*1: 1日2回測定による日内変動の正常上限は8%である。

\*2: 増悪が月に1回以上あれば他の項目が該当しなくてもコントロール不良と評価する。

(文献2より転載)

### 3. 生物学的製剤5剤の特徴

本稿では、難治性喘息における生物学的製剤の使いわけについて述べるため、[図2](#)<sup>3)</sup>に示す気管支喘息の基本病態を参考にしながら、オマリズマブ(ゾレア<sup>®</sup>)、メポリズマブ(ヌーカラ<sup>®</sup>)、ベンラリズマブ(ファセンラ<sup>®</sup>)、デュピルマブ(デュピクセント<sup>®</sup>)、テゼペルマブ(テゼスパイア<sup>®</sup>)の5つの製剤の特徴について説明する。