

成人気管支喘息における生物学的製剤の適正使用ステートメント

[令和2年(2020)5月11日]

一般社団法人日本呼吸器学会
理事長 横山 彰仁

一般社団法人日本アレルギー学会
理事長 出原 賢治

目次

1. はじめに
2. 施設について
3. 投与対象患者
4. 投与期間、継続の判断
5. 投与に際して留意すべき事項

1. はじめに

1990年代より成人気管支喘息に対して吸入ステロイド薬(ICS)による治療が普及し、患者の症状は目覚ましく改善するとともに喘息死も減少してきた。しかしながら現在なお、高用量のICS/LABA(長時間作用性 β_2 刺激薬)に加えて他剤の併用を要したり、経口ステロイド薬を連用したりしなければならぬ難治性/重症の症例が約5~10%存在する。難治性/重症喘息患者は頻回の入院や予定外受診のために社会生活に支障をきたし、全身性ステロイド薬長期使用による副作用の出現や、さらには医療経済的にも問題になっている。

このような中、気管支喘息のメカニズム解明研究の進展により、種々の生物学的製剤が開発され、難治性/重症喘息患者に応用されるようになってきた。同剤使用の主たる目的は、喘息増悪の抑制のみならず全身性ステロイド薬の減量/中止による糖尿病や骨折などの重篤な副作用予防である。これらの生物学的製剤の有効性は高く、難治性/重症喘息治療は大きな変革を遂げたと言えよう。

しかしながら、生物学的製剤の適応や使い分け、投与期間などについて現時点で必ずしも十分に定まったものはない。2019年3月に、IL-4受容体アルファ(IL-4R α)抗体であるデュピルマブの発売と同時にその最適使用推進ガイドラインが厚生労働省から発表になり、投与施設、対象となる患者、留意すべき事項などが明記された。

この度、デュピルマブも含めた本邦で使用可能な成人難治性/重症喘息に対する生物学的製剤全体(オマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブ)について、

それらの有効性・安全性の確保ならびに高額な薬剤であることも踏まえ、適正使用のステートメントを作成した。

本ステートメントは、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協力のもと作成した。

2. 施設について

生物学的製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は適切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）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）が当該診療科のこれらの製剤に関する治療の責任者として配置されていること。
- 呼吸器専門医あるいはアレルギー専門医、または3年以上の気管支喘息に関する内科診療の臨床研修を終了していること。
- 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

- 合併する他のアレルギー性疾患を有する患者にこれらの製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および支援を受ける体制が整っていること。
- 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、当該施設また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。

3. 投与対象患者

【全生物学的製剤必須項目：患者選択について】

すべての生物学的製剤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。

- 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。
- 薬剤選択、吸入手技、治療アドヒアランスに問題がなく、合併症の診断と治療が適切に行われており、かつ、増悪因子（喫煙、NSAIDsなど）が回避されている。
- 高用量のICSに加えて、その他の長期管理薬（LABA、LAMA、LTRA、テオフィリン徐放製剤）を複数併用していてもステロイド薬の全身投与を要する増悪をきたすなど、コントロールが不十分な難治性の患者。なお、デュピルマブについては、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医師によって判断された場合に限り、中用量のICSと複数の併用療法薬の使用下でコントロールが不十分な患者でも選択可能である。

【オマリズマブ（抗IgE抗体）：患者選択について】

上記の必須項目に加え、以下の両項目を満たす患者であることが望ましい。

- 通年性吸入アレルゲンに対して皮膚テストまたは特異的 IgE 抗体が陽性を示す。
- 体重及び初回投与前の血清総 IgE 濃度が投与量換算表で定義される基準を満たす。

既報では血清総 IgE 値 76 IU/mL 以上で有意な増悪抑制効果を認めたが、明確な濃度依存性は示されていない¹⁾。また、FeNO（呼気一酸化窒素濃度）や血中好酸球数と増悪抑制効果との関連については、高値群（ ≥ 19.5 ppb, $\geq 260/\mu\text{L}$ ）で効果が高いとする報告²⁾と、関連がないとする報告³⁾にわかれている。現時点では、オマリズマブの効果予測因子として、総 IgE 値、FeNO、血中好酸球数を参照する意義は明確には確立していない。

【メポリズマブ（抗IL-5抗体）とベンラリズマブ（抗IL-5受容体 α 鎖抗体）：患者選択について】

上記の必須項目に加え、以下の項目を満たす患者であることが望ましい。

- 血中好酸球数が $150/\mu\text{L}$ 以上、または過去 12 か月間に $300/\mu\text{L}$ 以上を認める患者。

メポリズマブとベンラリズマブは、投与前の血中好酸球数が多いほど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。メポリズマブについては、血中好酸球数が試験開始時に $150/\mu\text{L}$ 以上の患者、または過去12か月間に $300/\mu\text{L}$ 以上が認められた患者を対象として、有意な増悪抑制効果が示されたことが記載されている⁴⁾。また、投与開始時及び投与開始1～6週間前に、血中好酸球数が $150/\mu\text{L}$ 未満の群では、有意な増悪抑制効果は認められていない⁴⁾。ベンラリズマブについても、血中好酸球数が $150/\mu\text{L}$ 未満の群では、有意な増悪抑制効果が認められな

かったことが記載されている^{5, 6)}。以上のように、メボリズマブとベンラリズマブについて、血中好酸球数が150/ μ L未満の患者に対する有効性は示されていないことに注意を要する^{7, 8)}。これらの薬剤については効果予測因子として、血中好酸球数測定の意義が確立していると考えられる。一方、投与前の血清総IgE値⁹⁾やFeNO¹⁰⁾は、これらの薬剤の効果と関連しないことが示唆されている。

【デュピルマブ（抗IL-4受容体 α 鎖抗体）：患者選択について】

上記の必須項目に加え、以下の項目いずれかを満たす患者であることが望ましい。

- 血中好酸球数が150/ μ L以上、またはFeNOが25 ppb以上である患者。
- 血清総IgE値が167 IU/mL以上である患者。

デュピルマブは、IL-4及びIL-13シグナル伝達を阻害することにより、喘息の病態に関与する2型炎症反応を抑制することから、臨床試験で認められた本剤投与前の2型炎症に関連するバイオマーカー（血中好酸球数、FeNO、IgE等）の値と有効性の関係を十分に理解し、患者の当該バイオマーカーの値を考慮した上で、適応患者の選択を行うことが求められる。血中好酸球数については、150/ μ L以上で有意な増悪抑制を認め、300/ μ L以上で気管支拡張薬投与前FEV₁の有意な改善を認めている¹¹⁾。FeNOについては、25 ppb以上で有意な増悪抑制と気管支拡張薬投与前FEV₁改善を認めている¹¹⁾。これらの効果は血中好酸球数やFeNO依存的に認められた¹¹⁾。また、FeNO 25 ppb未満かつ血中好酸球数150/ μ L未満の患者では、増悪抑制効果が認められなかったため¹¹⁾、いずれかのバイオマーカーの上昇を確認することが望ましい。これらと比較して、総IgE値と効果との関連には濃度依存性が乏しいが、167 IU/mL以上で有意な気管支拡張薬投与前FEV₁の改善を認め、449 IU/mL以上で有意な増悪抑制を認めている¹¹⁾。

【知見：経口ステロイド薬内服中の患者に対する有効性】

メボリズマブによる経口ステロイド薬減量効果を示した報告では、血中好酸球数が試験組み入れ時に150/ μ L以上、または過去12か月間に300/ μ L以上が認められた患者を対象としている¹²⁾。ベンラリズマブによる経口ステロイド薬減量効果を示した報告では、血中好酸球数が150/ μ L以上の患者が組み入れられている¹³⁾。これらの薬剤について、150/ μ L未満における減量効果は不明である。デュピルマブの経口ステロイド薬減量効果を示した報告では、バイオマーカーの制限なく組み入れられ¹⁴⁾、血中好酸球数300/ μ L以上、未満の双方で、またFeNO 25 ppb以上で有意なステロイド減量効果が示されている。

【患者選択についてのまとめ】

以上のように、これらの生物学的製剤投与前の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、生物学的製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明確な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、適応するに相応しいと考える患者にのみ投与することが必要である。

4. 投与期間、継続の判断

国際的な喘息診療指針 (GINA 2019) を参照すると、生物学的製剤は最低4か月間投与して効果判定をするよう推奨されている。その後、投与開始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。

デュピルマブについては、厚生労働省版デュピルマブ最適使用推進ガイドラインを参照すると、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と定められている。

5. 投与に際して留意すべき事項

【全生物学的製剤共通：オマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブ】

- 1) 本剤の投与は、各適応疾患の治療に精通している医師のもとで行うこと。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良また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。
- 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) 2型免疫応答は寄生虫感染に対する生体防御機能に、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。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。
- 7) 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。
- 8) 本剤の医薬品リスク管理計画 (RMP) を熟読し、安全性検討事項を確認すること。

【追記事項】

・オマリズマブ

- 1) 本剤の投与によりショック、アナフィラキシーが発現する可能性があるため、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。なお、ショック、アナフィラキシーは本剤投与後2時間以内に発現することが多いが、2時間以上経過してから発現することもある。また、長期間の定期的投与後においても発現することがある。本剤投与後にショック、アナフィラキシーが発現する可能性があること、及びその徴候や症状について患者に十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう、患者を指導すること。
- 2) 本剤投与中に、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症があらわれることがあり、これらの多くは経口ステロイド薬の減量・中止時に発現している。本剤使用時は、好酸球数の推移及び発疹、肺症状の悪化（肺の浸潤等）、心臓合併症（心筋炎等）、ニューロパシー等の血管炎症状に注意すること。
- 3) 本剤の投与中止により、通常、遊離IgE濃度及び症状が治療前の状態に戻る。
- 4) 本剤投与中にめまい、疲労、失神、傾眠があらわれることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には十分に注意させること。

・ベンラリズマブ

- 1) 本剤の投与により過敏症反応（蕁麻疹、発疹、喉頭浮腫等）が発現する可能性がある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

・デュピルマブ

- 1) 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る。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。
- 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、悪心、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。
- 4) 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。

- 5) 在宅自己注射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。

・在宅自己注射について

- 1) これらの生物学的製剤は、すべて皮下注射製剤であり、注射のために患者は定期的に医療機関を受診しなければならない。特に、オマリズマブは2～4週間毎、メポリズマブは4週毎、デュピルマブは2週毎と、頻回の受診を要するため患者の負担が大きい。また就労・就学者では頻繁な受診ができない場合もあり、適切な間隔で投与できない場合、喘息コントロールの悪化につながる可能性が高い。上記薬剤のうち、デュピルマブは令和元（2019）年5月より在宅自己注射管理料の対象製剤となっており、患者の負担軽減、服薬遵守に役立っている。
- 2) オマリズマブではプレフィルドシリンジが、メポリズマブではプレフィルドシリンジとオートインジェクターがそれぞれ発売されている。海外では、両薬剤ともに在宅自己注射が行われており、それらの有用性や患者負担軽減が報告されている^{15, 16)}。

引用文献

- ・日本アレルギー学会「喘息予防・管理ガイドライン2018」。
 - ・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。
1. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2007;101(7):1483–92.
 2. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):804–11.
 3. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):156–64 e1.
 4. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198–207.
 5. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 2016;388(10056):2128–41.

6. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;388(10056):2115–27.
7. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*. 2018;6(1):51–64.
8. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(7):549–56.
9. Chippis BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(5):504–11 e4.
10. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, Ortega H, Bates S, Bleecker ER, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1509–18.
11. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–96.
12. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189–97.
13. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448–58.
14. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–85.
15. Liebhaber M, Dyer Z.. Home Therapy with subcutaneous anti-immunoglobulin-E antibody omalizumab in 25 patients with immunoglobulin-E-mediated (allergic) asthma. *J Asthma* 2007; 44(3):195–196.
16. Shaker M, Briggs A, Dbouk A, Dutille E, Oppenheimer J, Greenhawt M. Estimation of health and economic benefits of clinic versus home administration of omalizumab and mepolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):565–572.

作成者

一般社団法人日本呼吸器学会 アレルギー・免疫・炎症部会

西村善博（部会長）、岩永賢司、松本久子、長瀬洋之、佐野安希子

一般社団法人日本アレルギー学会 JGL2018 専門部会

中村陽一（部会長）、永田 真、堀口高彦、横山彰仁、足立雄一