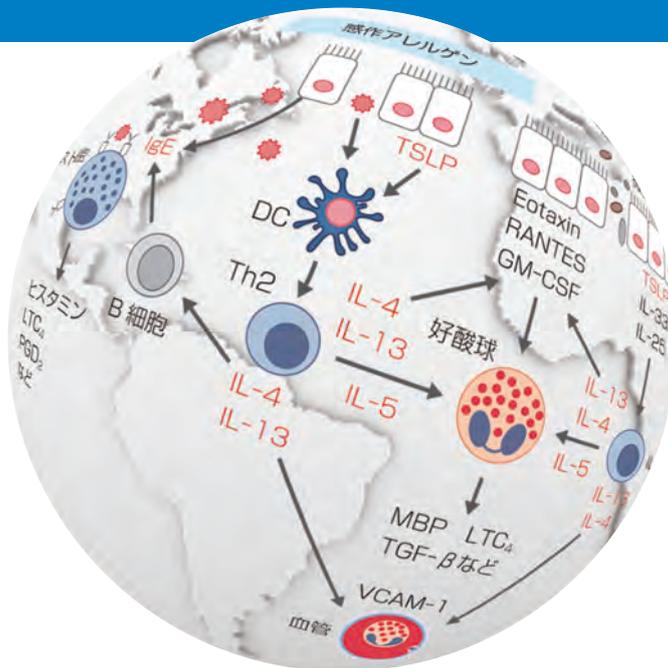


日本アレルギー学会

# アレルギー総合診療のための 分子標的治療の手引き 2025



一般社団法人 日本アレルギー学会

## 序文

日本アレルギー学会では、アレルゲン診断、アレルゲン免疫療法、アナフィラキシー、各領域のアレルギー疾患に関するガイドラインあるいは手引きの発刊に加え、2022年11月に“アレルギー総合診療のための分子標的治療の手引き”を発刊した。

作成した背景として、アレルギー領域での生物学的製剤をはじめとした分子標的薬の開発・上市が進み、日本アレルギー学会会員、特にアレルギー領域の専門医には領域横断的に各領域の分子標的薬治療の最新情報を習得して適応を判断し、必要とする患者に適切に治療を提供することが求められているからである。

発刊してから2年余の間にさらに新しい製剤の上市、適応拡大があり最新情報にアップデートする必要が生じた。

わが国におけるアレルギー総合診療のさらなる推進のためにも、各アレルギー領域の重症患者を担当される日本アレルギー学会会員、特にアレルギー領域の専門医の皆様にお役立て頂きたい。

2025年3月吉日

一般社団法人日本アレルギー学会  
理事長 海老澤元宏

### COI 開示

本手引き作成委員の利益相反に関しては学会 Web サイトに開示している。

---

日本アレルギー学会

『アレルギー総合診療のための分子標的治療の手引き 2025』 作成 WG

---

監修

- 海老澤元宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センター  
永田 真 埼玉医科大学呼吸器内科／埼玉医科大学病院アレルギーセンター  
山口 正雄 帝京大学ちば総合医療センター内科（呼吸器）

作成 WG メンバー（五十音順）

- 猪又 直子 昭和大学医学部皮膚科学講座  
櫻井 大樹 山梨大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座  
関谷 潔史 国立病院機構相模原病院アレルギー科/呼吸器内科  
高林 哲司 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学  
滝沢 琢己 群馬大学大学院医学系研究科小児科学分野  
長瀬 洋之 帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学  
中原 剛士 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

## 目次

序文 ——— 2

作成委員一覧 ——— 3

主な略語一覧 ——— 5

### 第1章 アレルギー疾患の分子病態の基本知識 ——— 6

表 アレルギー疾患に対する主要な分子標的薬 ——— 6

1. アレルギー疾患共通の分子病態 ——— 6

2. 各臓器別の特徴 ——— 7

1) 上気道 ——— 7

2) 下気道～喘息を中心に ——— 9

3) 皮膚 ——— 10

### 第2章 アレルギー領域での各種分子標的治療薬の基礎知識 ——— 12

1. 抗IgE抗体 ——— 12

2. 抗IL-5抗体、抗IL-5R $\alpha$ 鎖抗体 ——— 14

3. 抗IL-4R $\alpha$ 鎖抗体 ——— 16

4. 抗IL-13抗体 ——— 21

5. 抗IL-31RA抗体 ——— 22

6. 抗TSLP抗体 ——— 23

7. JAK阻害薬 ——— 25

8. ラナデルマブ ——— 26

### 第3章 アレルギー関連疾患の各種分子標的薬治療の実際 ——— 27

1. 上気道のアレルギー疾患 ——— 27

1) アレルギー性鼻炎 ——— 27

2) 好酸球性副鼻腔炎 ——— 28

2. 喘息 ——— 30

1) 成人 ——— 30

2) 小児 ——— 33

3. アレルギー性皮膚疾患 ——— 35

1) アトピー性皮膚炎 ——— 35

2) 特発性の慢性蕁麻疹 (CSU) ——— 38

3) 遺伝性血管性浮腫 (HAE) ——— 39

4. 全身性疾患：EGPA ——— 40

5. 開発中の分子標的治療に関する情報 ——— 42

## 主な略語一覧

略称	英文	和文
ABPA	allergic bronchopulmonary aspergillosis	アレルギー性気管支肺アスペルギルス症
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AERD	aspirin-exacerbated respiratory disease	NSAIDs 過敏喘息（アスピリン喘息）
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
CSU	chronic spontaneous urticaria	特発性の慢性蕁麻疹
CRSwNP	chronic rhinosinusitis with nasal polyps	鼻茸を伴う副鼻腔炎
EASI	Eczema Area and Severity Index	皮膚病変の全般的な評価
ECRS	eosinophilic chronic rhinosinusitis	好酸球性副鼻腔炎
EGPA	eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
FeNO	fractional exhaled nitric oxide	呼気中一酸化窒素濃度
FP	fluticasone propionate	フルチカゾンプロピオン酸エステル
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
H1RA	histamine H <sub>1</sub> -receptor antagonist	ヒスタミン H1 受容体拮抗薬
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HES	hypereosinophilic syndrome	好酸球増多症候群
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
IGA	Investigator's Global Assessment	皮疹の重症度評価
ILC2	group 2 innate lymphoid cells	2型自然リンパ球
ISS7	itch severity score 7	癢痒重症度スコア
JESREC Study	Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis Study	好酸球性副鼻腔炎の疫学、診断基準作成等に関する研究
LABA	long-acting $\beta_2$ -agonist	長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬
LTRA	leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MPO	myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
N-ERD	NSAIDs-exacerbated respiratory disease	NSAIDs 過敏喘息（アスピリン喘息）
OSMR	oncostatin M receptor	オンコスタチン M 受容体
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達性転写因子
TARC	thymus and activation-regulated chemokine	CCL17、アトピー性皮膚炎の病勢マーカー
TGF- $\beta$	transforming growth factor $\beta$	形質転換増殖因子 $\beta$
TSLP	thymic stromal lymphopoietin	胸腺間質性リンパ球新生因子
UAS7	urticaria activity score 7	蕁麻疹疾患活動性スコア
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1	血管細胞接着分子 1

# 第1章 アレルギー疾患の分子病態の基本知識

表 アレルギー疾患に対する主要な分子標的薬

疾患分類			気道疾患	皮膚疾患			鼻疾患		全身性疾患
一般名	商品名	標的分子*1	喘息	アトピー性皮膚炎	結節性痒疹	特発性の慢性蕁麻疹	鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎	季節性アレルギー性鼻炎	EGPA*2
オマリズマブ	ゾレア	IgE	○ 6歳以上			○ 12歳以上		○ 12歳以上	
メボリズマブ	ヌーカラ	IL-5	○ 6歳以上				○ 成人		○ 成人
ベンラリズマブ	ファセンラ	IL-5Rα鎖	○ 6歳以上						○ 成人
デュビルマブ	デュビクセント	IL-4Rα鎖	○ 12歳以上	○ 6か月以上	○ 成人	○ 12歳以上	○ 成人		
テゼベルマブ	テゼスパイア	TSLP	○ 12歳以上						
ネモリズマブ	ミチーガ	IL-31RA		○*3 6歳以上	○ 13歳以上				
トラロキヌマブ	アドトラーザ	IL-13		○ 成人					
レプリキズマブ	イブグリース	IL-13		○ 12歳以上					
バリシチニブ	オルミエント	JAK1/2		○ 2歳以上					
ウバダシチニブ	リンヴォック	JAK1		○ 12歳以上					
アプロシチニブ	サイバインコ	JAK1		○ 12歳以上					

\* 1: R: 受容体  
 \* 2: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症  
 \* 3: アトピー性皮膚炎に伴う痒疹

## 1. アレルギー疾患共通の分子病態

- 基礎病態にはしばしば2型免疫系の過剰な反応性に伴うIgE抗体の産生がある。2型サイトカインであるIL-4あるいはIL-13は形質細胞に作用してIgE抗体産生を誘導する。
- 気道上皮や皮膚の角質・表皮など表層のバリア機能障害は感作・発症の背景となる。上皮細胞由来のthymic stromal lymphopoietin (TSLP)は樹状細胞からT細胞への抗原提示とTh2細胞への分化を誘導する。
- IgE抗体存在下で感作アレルゲンに曝露すると高親和性IgE受容体発現細胞であるマスト細胞などの即時型の活性化が生じ、各種の炎症性分子群が放出される。局所では直ちに血管拡張・血管透過性亢進が生じる。
- 即時型反応の数時間後以降には2型サイトカインの諸作用により好酸球集積を主体とした炎症病態が発現する。活性化Th2細胞が産生するIL-4、IL-5、IL-13などの作用が重要である。
- IL-4とIL-13は、血管内皮細胞にVCAM-1発現を誘導し、好酸球の接着反応を誘導する。また、上皮細胞などに作用して好酸球を効果的に組織へ遊走を誘導させるCCケモカインの産生を誘導する。さらに、鼻粘膜では上皮の線溶系抑制に関わり鼻茸組織内でのフィブリン網の形成などに寄与し、IL-31とともに皮膚の痒疹とバリア機能低下を惹起する。
- IL-5の基本的な作用は好酸球の造血であるが、組織でTh2細胞などから産生されると好酸球のエフェクター機能発現や生存延長をもたらす、アレルギー性炎症の増幅や持続に寄与する。
- アレルギー疾患においては感作アレルゲン曝露を経ずに病態が形成される場合がある。その主たる機

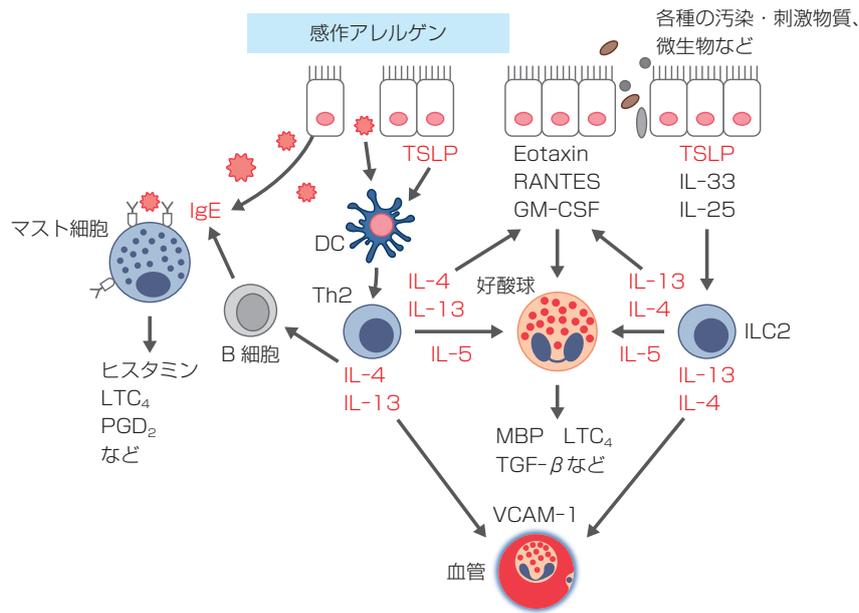


図1 アレルギー疾患の基本的な分子病態

序の一つが、2型自然リンパ球 (group 2 innate lymphoid cells, ILC2) の関与である。

- 病原微生物への曝露あるいは汚染・刺激物質などにより上皮細胞の傷害が生じると、TSLP、IL-25の産生や、貯蔵性分子であるIL-33の放出が誘導され、これらがILC2の刺激あるいは生存延長因子として機能する。活性化したILC2はIL-5、IL-13などを産生し、好酸球を主体とした炎症病態を発現させる。
- Th2、ILC2あるいはこれらの細胞由来の2型サイトカインが関与する炎症は、2型炎症と呼ばれている。
- 図1に喘息など気道アレルギーにおける視点を中心にアレルギー疾患の基本的分子機構をまとめた。

## 2. 各臓器別の特性

### 1) 上気道

#### (1) アレルギー性鼻炎

- 病因アレルゲンの大部分は吸入性であり、家塵ダニ、各種の花粉、真菌類などが主である。
- 血清特異的IgE抗体価の上昇、鼻粘膜局所のマスト細胞の増加、鼻粘膜局所と血液中の好酸球の増加、鼻粘膜の過敏性亢進などの特徴がある。
- アレルゲン曝露により、鼻粘膜内のマスト細胞から放出されるヒスタミンやロイコトリエンなど種々の化学伝達物質が、くしゃみ、水様性鼻漏、鼻粘膜腫脹を誘導し、即時相反応が形成される。
- 即時相反応の形成以降にマスト細胞やTh2細胞から、2型サイトカインあるいはケモカインなどが産生または放出され、Th2細胞、また好酸球や好塩基球など炎症細胞の浸潤を誘導する。炎症細胞から化学伝達物質が産生され、鼻粘膜腫脹などを誘導して遅発相反応が形成される。
- 自然環境下では感作アレルゲンに継続的に曝露されるため、実際の鼻症状では即時相、遅発相の両者が複雑に関与する。

#### (2) 好酸球性副鼻腔炎

- 好酸球性副鼻腔炎は鼻副鼻腔粘膜における著しい好酸球の浸潤を特徴とする2型アレルギー疾患であり、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の中の重要な病型である。

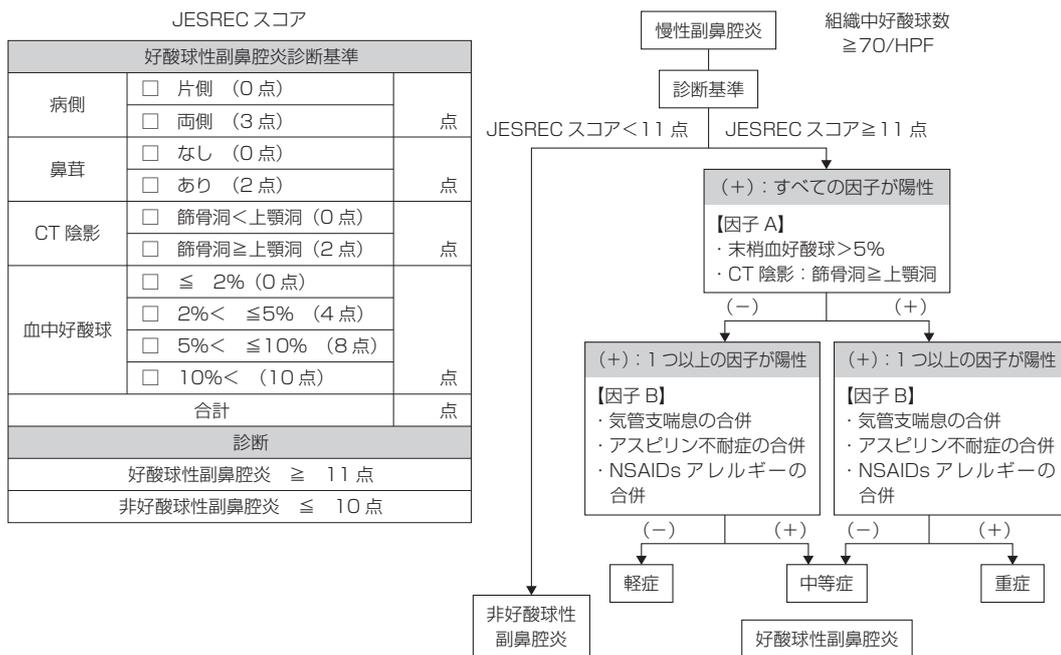


図2 JESREC スコアと診断のフローチャート

- 慢性副鼻腔炎が蓄膿症としても知られ細菌感染による膿汁貯留を主に呈するのに対し、好酸球性副鼻腔炎はアレルギー性炎症による鼻副鼻腔粘膜の粘膜浮腫による鼻茸形成と、非感染性で粘稠性の鼻汁が特徴である。
- 鼻茸や副鼻腔に充満する病的粘膜による鼻閉や頭痛、また嗅裂粘膜への炎症の波及による嗅覚障害が主な症状である。
- 喘息の合併率が高く、特に NSAIDs 不耐症では重症のことが多い。しばしば好酸球性中耳炎が合併し、不可逆性の感音難聴を呈することがある。JESREC スコア (図2) により臨床所見から診断が可能で、鼻粘膜組織における好酸球数が強拡大視野で3視野の平均が70個以上あれば確定診断できる。中等症以上か、軽症でも好酸球性中耳炎を合併する場合は指定難病に認定される。
- プロテアーゼなど外界の刺激を受けて鼻粘膜上皮細胞から上皮系サイトカイン (TSLP、IL-33、IL-25) が産生または放出され、これらが Th2 細胞、ILC2、マスト細胞などに作用して2型サイトカインが産生される。本疾患では ILC2 を中心とした自然免疫の関与が大きいと推定されている。
- 好酸球性副鼻腔炎での主たる治療標的は、鼻茸を含めた病的鼻粘膜と嗅覚障害である。
- 鼻茸の成因は血漿タンパクの貯留による過度の浮腫の遷延であり、好酸球を中心とした炎症細胞の浸潤が認められる。
- 鼻茸組織内にはフィブリン網の過剰な形成が生じ、これが血漿タンパクをゲル化して浮腫を遷延させる。
- フィブリン網の代謝は、凝固系と線溶系によって制御される。凝固系は、好酸球が発現する組織因子 (tissue factor) や、2型炎症で誘導される M2 マクロファージが発現する凝固因子 FXIII-A により亢進する。一方で、IL-4、IL-13 が鼻粘膜上皮の組織型プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) の発現を低下させるため、フィブリン網を分解する線溶系は著しく抑制される (図3)。

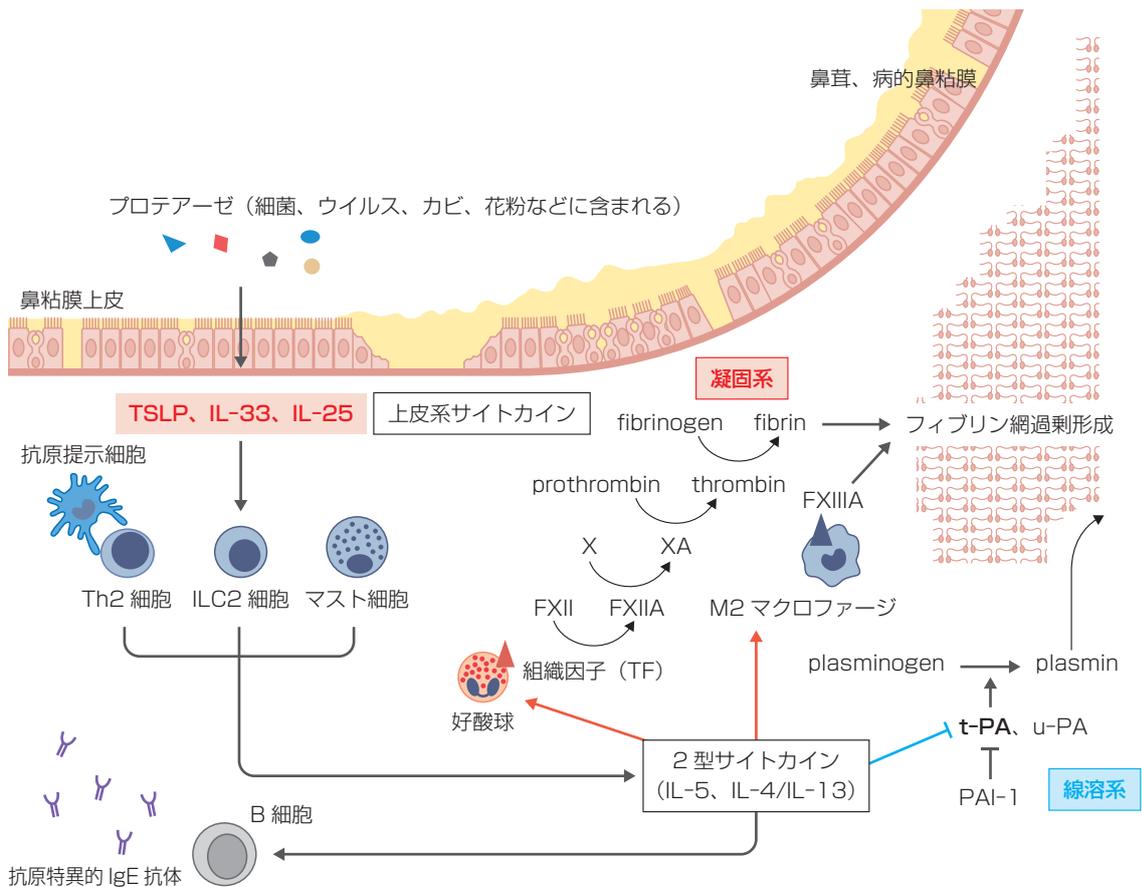


図3 好酸球性副鼻腔炎の炎症病態

## 2) 下気道～喘息を中心に

### (1) 喘息の基礎病態

- 基本病態は慢性の気道炎症であり、樹状細胞、マクロファージ、T細胞、B細胞、自然リンパ球、マスト細胞、好酸球、好塩基球、好中球などの活性化と、気道上皮細胞、線維芽細胞、気道平滑筋細胞、血管内皮細胞などの組織構成細胞による相互作用により制御される。これらの細胞から遊離されるサイトカインやケモカインを含む炎症性分子群が大きく関与する。
- 感作アレルゲンへの曝露により高親和性IgE受容体発現細胞であるマスト細胞が活性化し、ヒスタミンあるいはシステイニルロイコトリエン (CysLT) など各種のメディエーターを放出または新規に産生する。
- 好酸球も CysLTなどを産生する。また、細胞傷害性を有する複数の顆粒タンパクを有する。粘稠な粘液栓形成には、顆粒タンパクである eosinophil peroxidase (EPO) や eosinophil extracellular trap cell death (EETosis) と呼ばれる細胞死の際に放出される粘稠な細胞内DNAなどが関与する。
- 気道平滑筋の収縮、気道の炎症、気道の浮腫、気道粘液の分泌亢進、粘液栓形成、また気道リモデリングにより気流制限がもたらされる。
- 気道平滑筋の収縮は、マスト細胞あるいは好酸球などの貯蔵性あるいは新規合成性のメディエーターや、冷気・煙・運動・心理的ストレスなどの作用、神経反射により放出されるアセチルコリンや神経ペプチドなどにより引き起こされる。
- 気道で産生される TGF- $\beta$ 、IL-13、ロイコトリエンなどは、基底膜下部の肥厚・気管支平滑筋の過形成・杯細胞化生／過形成などを惹起し気道リモデリングをもたらす。

- 小児喘息の特徴として、多くが乳幼児期に発症し、大多数が2型喘息でありアレルギー性炎症が強く関わる。1歳前後までは気道への好酸球浸潤や基底膜下部の肥厚は乏しいが、幼児期以降は好酸球浸潤やリモデリング所見が見られる。乳幼児期は喘息以外でも喘鳴を来すことがあるが、その多くは一過性喘鳴であり、成長とともに消失する。

## (2) 喘息における下気道の慢性炎症

- 喘息における下気道の慢性炎症は、好酸球組織浸潤を主とした2型炎症と、好中球性炎症などを含む低2型炎症に大別されることが多い。
- アレルギー性炎症は、気道にダニなどの感作アレルゲンが侵入し、樹状細胞により捕捉され、TSLPなどの存在下でOX40Lを発現した樹状細胞がナイーブT細胞に抗原提示してTh2細胞への分化を誘導することなどから惹起される。
- Th2細胞はIL-4存在下でB細胞のクラススイッチを誘導し、特異的IgE抗体産生細胞へと分化させて感作を成立させ、IL-5を介した好酸球への作用や、IL-4/IL-13によるCCケモカイン産生や血管内皮細胞VCAM-1発現などを介した好酸球性炎症誘導にも寄与する。
- ILC2は各種刺激により上皮細胞などから放出されるIL-33、TSLP、IL-25などにより活性化あるいは生存が延長し、大量のIL-5やIL-13を産生して炎症が生じる。
- ILC2はTSLPなどの作用でステロイド抵抗性を獲得する機序が推定されている。
- 低2型炎症では、種々の刺激により上皮細胞から産生されたCXCL8などが関わり、好中球が炎症部位に集簇し、またナイーブT細胞から分化したTh1細胞やTh17細胞がIL-17Aやinterferon (IFN)- $\gamma$ を放出することなどを介しても好中球性炎症が形成される。

## 3) 皮膚

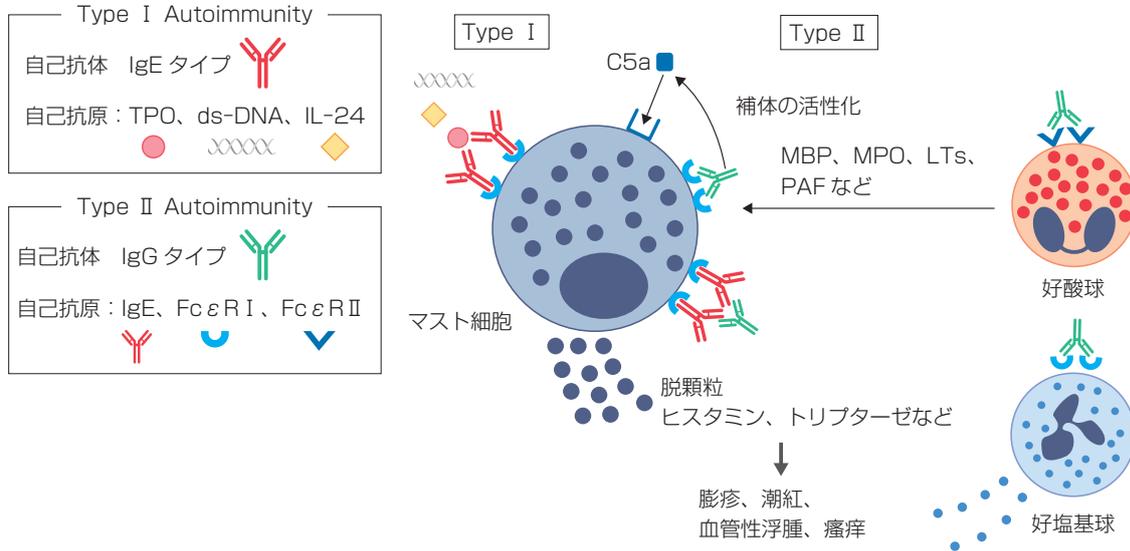
### (1) アトピー性皮膚炎

- アトピー性皮膚炎は、皮膚バリア機能異常、炎症・免疫応答異常、そして痒みが相互作用しながら病態が形成され遷延化する。痒みと引き続く搔破により病態が修飾される。
- 皮膚バリア機能異常を有する表皮からは、TSLP、IL-25、IL-33が産生・放出され、ILC2あるいは樹状細胞・Th2細胞の相互作用を介して2型炎症が惹起される。
- 2型炎症の場で産生されるIL-4/IL-13、IL-31などは、表皮におけるフィラグリン発現低下を介してバリア機能を低下させ、また末梢神経に直接作用して痒みを引き起こす。
- 表皮からのTSLP、IL-33も末梢神経に直接作用して痒みを引き起こす。
- 痒みのため皮膚を搔破すると、皮膚バリア機能のさらなる低下やアレルゲンの易侵入性が生じ、炎症の悪循環を来す。搔破や物理的的刺激により皮膚でのTSLPやTARC発現が誘導され、炎症の悪循環をもたらす。

### (2) 蕁麻疹

- 蕁麻疹は、膨疹すなわち紅斑を伴う一過性、限局性の浮腫が病的に出没する疾患であり、多くは痒みを伴う。
- 膨疹と一緒に、あるいは単独に現れる、皮膚ないし粘膜の深部を中心とした限局性浮腫を血管性浮腫と呼ぶ。
- 皮膚マスト細胞が脱顆粒し、皮膚組織内に放出されるヒスタミンなどが皮膚微小血管と神経に作用して、血管拡張（紅斑）、血漿成分の漏出（膨疹）および痒みを生じる。
- 蕁麻疹におけるマスト細胞活性化の機序としてはI型アレルギーが広く知られているが、実際には原因アレルゲンを同定できることは少ない（図4）。
- 2型サイトカインであるIL-4/IL-13は、IgEやIgGのクラススイッチ促進や、マスト細胞上の

FcεRI 発現を誘導する。また、IL-4/IL-13 は好塩基球や好酸球の皮膚組織への移行を促進し、結果的に好塩基球の脱顆粒や、好酸球由来メディエーターによるマスト細胞の活性化に繋がる可能性がある。



Kolkhir P, et al. JACI. 2017; 139: 1772-81 より引用改変

図4 特発性の慢性蕁麻疹の病態における自己免疫的側面

## 第2章 アレルギー領域での各種分子標的治療薬の基礎知識

### 1. 抗IgE抗体

#### 1) 作用機序 (図5)

- IgEはCε3領域を介してマスト細胞、好塩基球の高親和性IgE受容体(FcεRI)に結合する。オマリズマブ(商品名:ゾレア)は、遊離IgEの重鎖のCε3領域に結合するヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体である。
- オマリズマブは、IgEのFcεRIへの結合を阻害し、感作アレルギーによるマスト細胞や好塩基球の活性化を抑制することでI型アレルギー反応を抑制する。
- 血中のIgE-抗IgE抗体複合体によるアレルギーの捕捉、IgE産生B細胞の減少や、マスト細胞などのFcεRI発現減少も効果発現に寄与していると推定される。

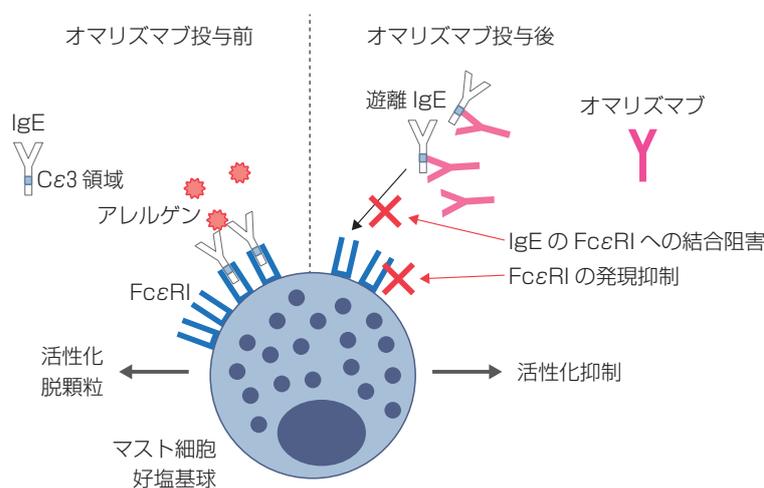


図5 オマリズマブの作用機序

#### 2) 適応疾患

- 喘息、特発性の慢性蕁麻疹、重症季節性アレルギー性鼻炎である。在宅自己注射の保険適用がある。

##### 【喘息】

- 高用量吸入ステロイド薬(ICS)および複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定せず、通年性吸入アレルギーに対して特異的IgE抗体が確認され、血清総IgE濃度が30~1,500 IU/mL、体重が20~150 kgの範囲内で、成人および6歳以上の小児に適応がある。
- 投与量は75~600 mgを、2または4週間毎に皮下投与する(表1)。

##### 【季節性アレルギー性鼻炎】

- 治療歴のない患者に初めて投与する際は、以下の規定を満たすことを確認する。原因アレルギーに対する特異的IgE抗体が確認され、過去に花粉回避をした上で、点鼻ステロイド薬とケミカルメディエーター受容体拮抗薬を併用しても、重症または最重症の症状が認められた場合に、薬物への追加治療として成人および12歳以上の小児に適応がある。
- 上記の規定は、毎シーズンの投与前に確認を求めるものではないとされている。
- 投与量は、喘息と同様に体重と血清総IgE濃度で規定される(表1)。

表1 オマリズマブ投与量換算表 (1回投与量：単位 mg)

4週間毎投与      2週間毎投与

投与前の血清総 IgE 濃度 (IU/mL)	体重 (kg)									
	≥20~25	>25~30	>30~40	>40~50	>50~60	>60~70	>70~80	>80~90	>90~125	>125~150
≥30~100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100~200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200~300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
>300~400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
>400~500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
>500~600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
>600~700	300	225	450	600	375	450	450	525		
>700~800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800~900	225	225	300	375	450	525	600			
>900~1,000	225	300	375	450	525	600				
>1,000~1,100	225	300	375	450	600					
>1,100~1,200	300	300	450	525	600			投与不可		
>1,200~1,300	300	375	450	525						
>1,300~1,500	300	375	525	600						

【特発性の慢性蕁麻疹 (chronic spontaneous urticaria, CSU)】

- 食物、物理的刺激など、症状を誘発する原因が特定されず、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬 (histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonist, H1RA) の増量などを行っても、日常生活に支障を来すほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる、成人および 12 歳以上の小児に対して適応がある。
- 300 mg/回を 4 週間毎に皮下投与する。



Kolkhir P, et al. JACI. 2017; 139: 1772-81 より引用改変

図6 特発性の慢性蕁麻疹におけるオマリズマブの作用ターゲット

3) 各科別の特異的コメント

【内科】

- 基本的な適応は重症のアトピー型喘息である。
- 成人喘息で増悪の減少、呼吸機能の改善、経口ステロイド薬の減量効果が示されている。
- 投与開始 16 週後の主治医による総合評価が、長期効果予測に有用とされている。
- 感作アレルゲン数は有効性と関連せず、プリックテストがすべて陰性でも有効との報告もあり (保険適用外)、気道局所での IgE 依存性反応に対する効果が推定されている。

【小児科】

- 小児喘息において、増悪や入院の減少、呼吸機能低下の抑制効果などが認められる。

- ・ライノウイルスなどの呼吸器ウイルス感染症に伴う季節性増悪を抑制する。
- ・その機序として、抗原提示細胞表面上への IgE 結合により抑制されていたウイルス感染時の同細胞からの IFN- $\alpha$  産生が回復することなどが想定されている。

#### 【皮膚科】

- ・疾患活動性スコア Urticaria Activity Score 7 (UAS7) が 16 以上、週間痒痒スコアが 8 以上の CSU 患者を対象にした臨床試験で、両スコアの改善が見られた。
- ・CSU における作用機序として、マスト細胞の脱顆粒閾値の上昇、好塩基球の減少の改善とその機能回復、Fc $\epsilon$ RI や IgE に対する IgG 自己抗体や、自己抗原に対する IgE 自己抗体の活性化低下などが想定されている (図 6)。

#### 【耳鼻咽喉科】

- ・鼻噴霧用ステロイド薬に加えて経口治療薬を投与しても、コントロール不良な重症または最重症のスギ花粉症患者を対象に、オマリズマブを上乗せ投与したプラセボ対照の臨床試験から、症状ピーク期における鼻症状の有意な改善が示されている。
- ・季節性アレルギー性鼻炎に対する最適使用推進ガイドラインが厚生労働省で作成されている。

### 4) 効果予測因子

- ・喘息では、血中好酸球数や FeNO の高値群で効果が高いとする報告と、差がないとする報告があり、これらのバイオマーカー値と関わりなく有効例があることには注意を要する。血清総 IgE 値は効果予測因子とならない。
- ・重症アトピー型喘息で花粉症合併例では奏効率が高いことが指摘されている。
- ・CSU での効果予測因子 (参考) : Slow responder の予測因子は、自己血清での皮内試験陽性、患者血清と健常者の好塩基球を用いた活性化試験陽性。Poor responder の予測因子は血清総 IgE 値低値 ( $\leq 43$  IU/mL)、投与 4 週後血清総 IgE 値 / 投与前血清総 IgE 値 ( $< 2$ )、好酸球数低値 ( $< 50/\mu\text{L}$ )、好塩基球数低値 ( $< 10/\mu\text{L}$ )。Resistance の予測因子は高感度 CRP 上昇 ( $> 0.3$  mg/dL) など。

### 5) 注意すべき有害事象と注意点

- ・稀にショック、アナフィラキシーが発現する可能性がある。
- ・稀に注射部位の疼痛、腫脹が認められる。
- ・投与中にめまい、疲労、失神、傾眠が現れることがあるため、自動車の運転など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。
- ・寄生虫感染のリスクが高い地域に旅行する場合には注意する。
- ・妊婦および授乳婦に対して、危険性を示す確定的な情報はなく、治療上の有益性を考慮して使用を検討する。

### 6) その他の疾患について

- ・米国では 18 歳以上の成人の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎および重症の食物アレルギーについても適応が認められている。

## 2. 抗 IL-5 抗体、抗 IL-5R $\alpha$ 鎖抗体

### 1) 作用機序

- ・IL-5 は好酸球性炎症を調節する代表的なサイトカインであり、主に Th2 細胞や group 2 innate lymphoid cells (ILC2) から産生され、マスト細胞などからも産生される。
- ・IL-5 は、骨髄中の好酸球前駆細胞に選択的に作用し、好酸球の増殖・分化・浸潤・活性化・生存に

において重要な役割を果たしている。

- 鼻茸組織における IL-5 レベル高値は、鼻茸の独立した再発予測因子となる。
- IL-5 受容体は  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖で構成されており、 $\alpha$  鎖が IL-5 に対して結合特異性を有するサブユニットである。
- IL-5 受容体は好酸球のみならず好塩基球、マスト細胞、形質細胞、気道線維芽細胞、気管支上皮細胞にも発現している。IL-5 は気道線維芽細胞の増殖を増強するのに加えて、気管支上皮細胞のバリア機能を低下させることで好酸球による気道損傷の感受性を亢進させ得る。
- IL-5 に対するヒトモノクローナル中和抗体製剤がメポリズマブ（商品名：ヌーカラ）であり、IL-5 と直接結合して IL-5 受容体  $\alpha$  鎖 (IL-5R $\alpha$  鎖) に結合するのを阻害することにより効果を発揮する (図7)。
- IL-5R $\alpha$  鎖に対するヒトモノクローナル抗体製剤がベンラリズマブ（商品名：ファセンラ）である。
- ベンラリズマブは、好酸球が発現する IL-5R $\alpha$  鎖に直接結合することで、antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC：抗体依存性細胞傷害) 活性を発揮し、NK 細胞が好酸球と結合した本抗体を認識して直接的に好酸球を除去する作用が働くため末梢血あるいは組織における好酸球の除去効率が高い。

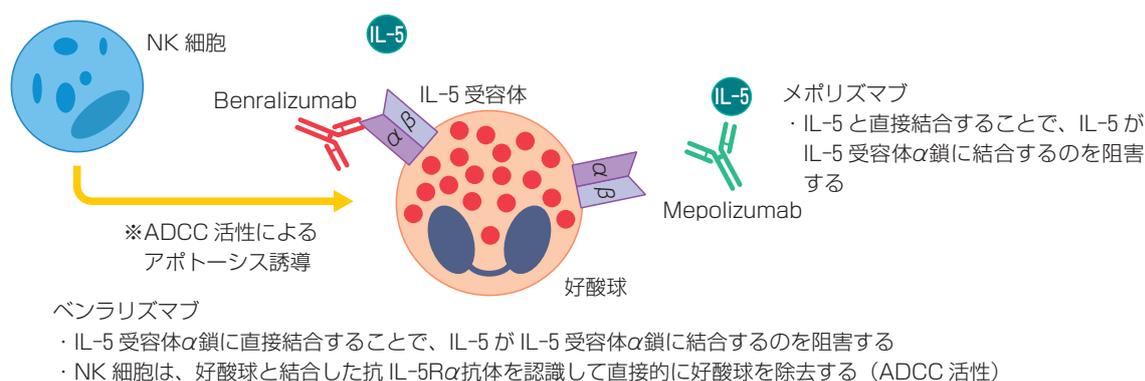


図7 抗 IL-5 および抗 IL-5R $\alpha$  抗体の作用ポイント

## 2) 適応疾患

### 【メポリズマブ】

- 2025年2月現在の保険適用は、既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治性喘息と、既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)、既存治療で効果不十分な鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎であり、6歳以上の小児の喘息にも保険適用がある (表2)。
- 自己注射指導を行うことにより在宅自己注射が可能である。
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する最適使用推進ガイドラインが厚生労働省で作成されている。

### 【ベンラリズマブ】

- 2025年2月現在の適応は、既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治性喘息と既存治療で効果不十分な EGPA で、喘息では6歳以上に保険適用がある (表2)。
- 既存治療で効果不十分な EGPA での第Ⅲ相多施設共同二重盲検無作為化実薬対照非劣性試験 (MANDARA 試験) において、主要評価項目である36週目と48週目の寛解で、メポリズマブとの非劣性が示されている。

表2 2つの抗IL-5療法製剤

一般名	商品名	標的分子	保険適用疾患・年齢	用法・用量
メポリズマブ	ヌーカラ	IL-5	喘息：6歳以上 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：成人	喘息（6歳以上12歳未満）：40 mg/回/4週毎皮下注 喘息（12歳以上）：100 mg/回/4週毎皮下注 EGPA（成人）：300 mg/回/4週毎皮下注 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎：（成人）100 mg/回/4週毎皮下注
ベンラリズマブ	ファセンラ	IL-5R $\alpha$ 鎖	喘息：6歳以上 EGPA：成人	喘息（35 kg未満の6歳以上12歳未満）：10 mg/回を初回、4週後、8週後皮下注、以降8週間隔 喘息（12歳以上、35 kg以上の6歳以上12歳未満）：30 mg/回を初回、4週後、8週後皮下注、以降8週間隔 EGPA（成人）：30 mg/回/4週毎皮下注

### 3) 期待できる効果

#### 【メポリズマブとベンラリズマブに関する共通事項】

- 重症喘息で血中好酸球数が150/ $\mu$ L以上または過去12か月間に300/ $\mu$ L以上を認めた場合に、さまざまな第Ⅲ相試験の結果から症状改善・QoL改善・増悪頻度ならびに重篤な増悪抑制、ステロイド薬減量、呼吸機能改善などが示されている（第3章2. 喘息参照）。
- 重症喘息について、末梢血好酸球数が150/ $\mu$ L未満に対しての効果は十分には証明されていないが、全身性ステロイド薬使用中の場合は、本来の好酸球数よりも低く抑えられている点を考慮して使用の可否を検討する。

### 4) 効果予測因子

- 両薬剤とも投与前の末梢血好酸球数が多いほど、喘息増悪の抑制効果が大きい。
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の合併例および呼吸機能が低い症例は重症喘息に対する効果が高いことが指摘されている。

### 5) 注意すべき有害事象と注意点

- 主な副作用は、注射部位反応・頭痛・過敏症などである。
- 妊婦および授乳婦に対して、危険性を示す確定的な情報はなく、治療上の有益性を考慮して使用を検討する。

## 3. 抗IL-4R $\alpha$ 鎖抗体

### 1) 作用機序

- IL-4は、Th2やILC2の分化、B細胞からのIgE産生などを誘導する（図8）。
- IL-4やIL-13の作用で分化したTh2やILC2は、IL-4、IL-13に加えて、好酸球を活性化するIL-5を産生する（図8）。また、IL-4やIL-13は好酸球遊走性ケモカイン産生や血管内皮細胞接着分子VCAM-1発現も増強する。この結果、好酸球性炎症が増強する。
- IL-13は気道平滑筋増殖や杯細胞過形成を惹起し、気道リモデリングを引き起こす。IL-4/IL-13は皮膚バリア機能低下、痒みの増強、鼻茸形成にも関与している（図8）。

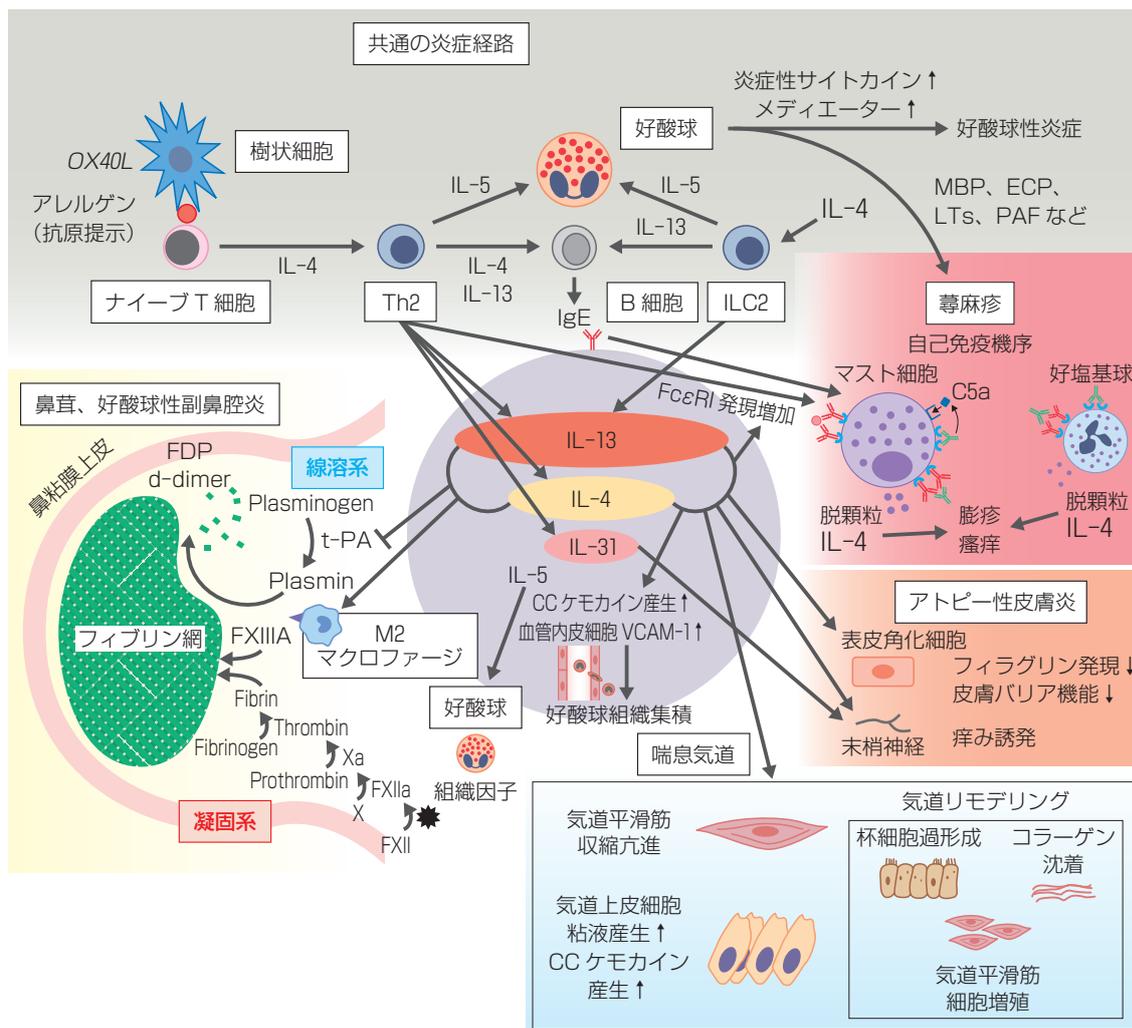
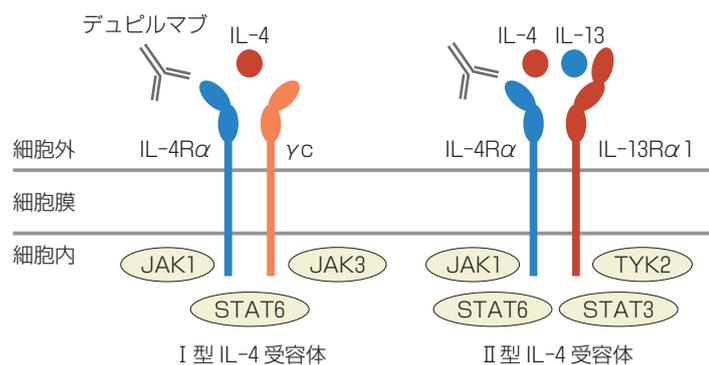


図8 IL-4、IL-13がアレルギー疾患形成に及ぼす影響

- IL-4受容体にはI型とII型が存在する(図9)。デュピルマブ(商品名:デュピクセント)はIL-4受容体 $\alpha$ 鎖(IL-4R $\alpha$ 鎖)サブユニットに特異的に結合する遺伝子組換えIgG<sub>4</sub>モノクローナル抗体である。I型受容体(IL-4R $\alpha/\gamma$ c鎖)では、IL-4シグナル伝達を阻害し、II型受容体(IL-4R $\alpha$ 鎖/IL-13R $\alpha$ 鎖)では、IL-4およびIL-13のシグナル伝達を阻害する。
- デュピルマブ投与後には、血清総IgE濃度は低下する。
- 末梢血好酸球数は一過性に増加するが、炎症局所のケモカイン産生や血管内皮細胞接着分子発現が低下し、炎症局所に動員される好酸球が減少して血中への分布が一過性に増加するためと推定される。喘息では、長期的には好酸球数は投与前より軽度減少する。
- IL-13は誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)の活性化を介してFeNOを上昇させる。デュピルマブ投与後にFeNOは減少する。



<https://healthist.net/medicine/2129/>

図9 IL-4受容体とデュピルマブの作用点

## 2) 適応疾患

- 喘息（既存治療で喘息症状をコントロールできない重症または難治の患者に限る）。
- 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎。
- 既存治療で効果不十分な結節性痒疹。
- 既存治療で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹。
- 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）。

## 3) 保険適用

- 適応となる年齢は、「表 アレルギー疾患に対する主要な分子標的薬」(p6) を参照。
- 喘息では、通常、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 300 mg/回を 2 週間隔で皮下投与する。
- アトピー性皮膚炎では、通常、成人にはデュピルマブとして初回に 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。通常、生後 6 か月以上の小児にはデュピルマブとして体重に応じて以下を皮下投与する。
 

5 kg 以上 15 kg 未満：	200 mg/回を 4 週間隔
15 kg 以上 30 kg 未満：	300 mg/回を 4 週間隔
30 kg 以上 60 kg 未満：	初回に 400 mg、その後は 200 mg/回を 2 週間隔
60 kg 以上：	初回に 600 mg、その後は 300 mg/回を 2 週間隔
- 結節性痒疹では、通常、成人にはデュピルマブとして初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 300 mg/回を 2 週間隔で皮下投与する。
- 特発性の慢性蕁麻疹では、通常、成人にはデュピルマブとして初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 300 mg/回を 2 週間隔で皮下投与する。通常、12 歳以上の小児にはデュピルマブとして体重に応じて以下を皮下投与する。
 

30 kg 以上 60 kg 未満：	初回に 400 mg、その後は 200 mg/回を 2 週間隔
60 kg 以上：	初回に 600 mg、その後は 300 mg/回を 2 週間隔
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎では、通常、デュピルマブとして 300 mg/回を 2 週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には 300 mg/回を 4 週間隔で皮下投与できる。
- デュピルマブは、ペン型製剤とシリンジ型製剤があり、在宅自己注射が認められている。

### 【喘息】

- 中用量または高用量の ICS とその他の長期管理薬を併用しても全身性ステロイド薬が必要な喘息増悪を来す患者に追加して投与する。ただし中用量 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。

- 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、血清総IgE値など）と有効性の関係を十分に理解し、患者の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。

#### 【アトピー性皮膚炎】

- ステロイド外用薬やタクロリムス外用薬などの抗炎症外用薬による適切な治療を一定期間施行しても十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いる。
- アトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて、抗炎症外用薬を併用する。
- 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用する。

#### 【結節性痒疹】

- ステロイド外用薬などによる治療を施行しても、結節性痒疹を主体とする病変が多発し、複数の部位に及ぶ患者に用いる。

#### 【特発性の慢性蕁麻疹】

- 食物、物理的刺激などの蕁麻疹の症状を誘発する原因が特定されず、HIRAの増量などの適切な治療を行っても、日常生活に支障を来すほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に用いる。

#### 【鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎】

- 全身性ステロイド薬、手術などではコントロールが不十分な患者に用いる。

### 4) 各科別の特異的コメント

- 喘息、アトピー性皮膚炎、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する最適使用推進ガイドラインが厚生労働省で作成されている。

#### 【内科】

- 成人喘息において増悪の減少、呼吸機能の改善、経口ステロイド薬の減量効果が示された。
- 長期追跡試験では約3年間にわたって1秒量が維持された。
- 効果判定の時期は確立していないが、呼吸機能やAERD（NSAIDs過敏喘息、N-ERD）における嗅覚の改善が投与4週後に認められることから、12週から24週後には判定可能と考えられる。
- AERDは、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を高率に合併する。AERDで重症喘息の場合、双方に適応を有するデュピルマブは選択肢となる。

#### 【小児科】

- 12～17歳を対象とした解析で、喘息増悪の減少、呼吸機能の改善が示された。
- 本邦では保険適用外であるが、6～11歳の小児喘息において、急性増悪、呼吸機能の改善、コントロール状態の改善が示された。
- 小児アトピー性皮膚炎への投与では、その後の喘息あるいはアレルギー性鼻炎発症リスクが抑制されたとの報告がある。

#### 【皮膚科】

##### アトピー性皮膚炎

- デュピルマブは、アトピー性皮膚炎の主病態である皮膚バリア機能障害、2型炎症、痒みのすべてを改善させることで、高い臨床効果を発揮する。
- 一般に、アトピー性皮膚炎に対する効果は、16週程度投与して判断する。
- 本邦では生後6か月以上の小児に対しても承認されている。

##### 結節性痒疹

- 国際共同第Ⅲ相試験での主要評価項目である投与後24週時点のWI-NRSスコアがベースラインから4点以上改善した患者の割合において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な改善を示した。

##### 特発性の慢性蕁麻疹

- 国際共同第Ⅲ相試験での主要評価項目である投与24週時における7日間の瘙痒重症度スコア（ISS7）

のベースラインからの変化量（減少）において、本剤群はプラセボ群に比べ統計的に有意な改善効果を示した。

#### 【耳鼻咽喉科】

- 好酸球性副鼻腔炎（ECRS）を含めた鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）に対して適応を有する。CRSwNPを対象に行われた国際共同第Ⅲ相試験において、鼻茸の縮小、CTスコアの改善、嗅覚を含めた症状スコアの改善が認められ、日本人集団でも同等の治療効果が得られた。
- 第Ⅲ相試験データを JESREC study の分類に従って解析したところ、非好酸球性副鼻腔炎でも鼻茸縮小効果が認められた。このことは非好酸球性副鼻腔炎にも IL-4/IL-13 が関与することを示唆する。
- デュピルマブの ECRS に対する主な治療効果は、鼻茸の縮小と嗅覚改善である。
- 鼻茸や副鼻腔の病的鼻粘膜は、凝固系の亢進と線溶系の抑制が関与するフィブリン網の過剰形成によって生じている。デュピルマブは M2 マクロファージの分化を抑制することで凝固系の関与を抑えるとともに、t-PA 産生を賦活することで線溶系を稼働させ、フィブリン網を分解し鼻茸を縮小させると考えられる（図 8）。
- 嗅覚改善に関しては、2 型炎症副鼻腔炎のマウスモデルでは未熟な嗅覚神経細胞の減少が報告されている。

### 5) 効果予測因子

#### 【喘息（成人）】

- FeNO 25 ppb 以上で濃度依存的に増悪抑制と 1 秒量改善が認められている。
- 血中好酸球数 150/ $\mu$ L 以上で増悪抑制、300/ $\mu$ L 以上で 1 秒量改善が認められた。
- FeNO 25 ppb 以上かつ血中好酸球数 150/ $\mu$ L 以上の両条件を満たした群で増悪抑制効果が最も高い一方、双方の低値群では増悪抑制効果が認められていない。
- 呼吸機能の経年低下の抑制は FeNO 濃度依存的に認められるが、血中好酸球数への依存性は低いことが指摘されている。
- 血清総 IgE 値については 167 IU/mL 以上で 1 秒量が改善し、449 IU/mL 以上で増悪抑制を認めた。167 IU/mL 以上である場合に投与が考慮される。
- 慢性副鼻腔炎併例では増悪抑制効果が高い傾向がある。
- 他の生物学的製剤からの切り替え時には、FeNO 25 ppb 以上であれば奏効率が高いとする報告がある。
- 経口ステロイド薬依存性喘息では、血中好酸球数 300/ $\mu$ L 未満の場合でも一定の効果を認めている。

#### 【喘息（小児）】

- 12~17 歳において FeNO 20 ppb 以上または血中好酸球数 150/ $\mu$ L 以上で、1 秒量の改善効果が認められた。

### 6) 注意すべき有害事象と注意点

- 稀にアナフィラキシーが発現する可能性がある（0.1%未満）。注射部位の紅斑（5%以上）、腫脹が認められることがある。
- 併存するアレルギー疾患に対する適切な治療を怠った場合には、喘息などの症状が急激に悪化するおそれもあるため、合併するアレルギー疾患を担当する医師と適切に連携する。
- アトピー性皮膚炎患者では、しばしば結膜炎が発症するため注意が必要である。
- 臨床試験において好酸球性肺炎および EGPA の発現が認められている。投与中は、好酸球数の推移ならびに血管炎性皮疹、肺症状の悪化、心臓合併症およびニューロパチーなどに注意する。喘息での臨床試験では、血中好酸球数 1,500/ $\mu$ L 以上の患者は除外されていたため、有効性や安全性は十分に確立していない。

- 妊婦および授乳婦に対して、危険性を示す確定的な情報はなく、治療上の有益性を考慮して使用を検討する。

#### 7) その他の疾患について

- デュピルマブは末梢血好酸球数 300/ $\mu$ L 以上で増悪歴を有する COPD に対して、増悪抑制効果、呼吸機能改善効果が証明されている。本手引書はアレルギー診療を主眼としているため COPD についての詳細は割愛した。

## 4. 抗 IL-13 抗体

### 1) 作用機序

- IL-13 は IL-4 と構造が類似しておりきわめて類似した生理活性をもつ。すなわち IL-13 は IL-4 と同様に、皮膚バリア機能低下、2 型炎症病態の形成、痒みなどに寄与し、アトピー性皮膚炎の病態に重要な役割を果たしている。
- アトピー性皮膚炎の皮膚局所における発現量は、IL-13 が IL-4 よりもはるかに高い。
- 前述の通り、IL-4 受容体には I 型と II 型が存在し、II 型受容体は IL-4R $\alpha$  鎖と IL-13R $\alpha$ 1 鎖で構成され、IL-4 と IL-13 の両者が結合する (図 9)。IL-4 とその主要な受容体である I 型受容体は、主に二次リンパ組織などで発現し、II 型受容体は主に皮膚局所などの末梢で発現する。
- IL-13 受容体にはもう一つ IL-13R $\alpha$ 2 鎖が存在するが、その機能あるいは臨床的意義はまだ明らかではない。
- トラロキヌマブ (商品名: アドトラザー) は、IL-13 を標的とした抗 IL-13 抗体であり、IL-13 の IL-13R $\alpha$ 1 鎖と IL-13R $\alpha$ 2 鎖への結合をいずれも阻害し、IL-13 のシグナル伝達を阻害するヒト IgG<sub>4</sub> モノクローナル抗体である。
- レプリキズマブ (商品名: イブグリース) も同様に、IL-13 を標的とした抗 IL-13 抗体であり、IL-13 に結合して IL-4R $\alpha$  鎖/IL-13R $\alpha$ 1 鎖のヘテロ二量体化を阻害することで IL-13 のシグナル伝達を阻害するヒト化 IgG<sub>4</sub> モノクローナル抗体である。すなわち、IL-13R $\alpha$ 2 鎖を介したシグナル伝達は阻害しない。

### 2) 適応疾患

- 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎。

### 3) 保険適用

- ステロイドやタクロリムスなどの抗炎症外用薬による適切な治療を一定期間施行しても十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いる。
- アトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて、抗炎症外用薬を併用する。
- 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用する。

### 4) 注意すべき有害事象と注意点

- デュピルマブより頻度は低いと考えられるが、しばしば結膜炎が発症するため注意が必要である。
- 最適使用推進ガイドラインが厚生労働省で作成されている。
- 妊婦および授乳婦については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に使用を考慮する。

## 5. 抗 IL-31RA 抗体

### 1) 作用機序

- ネモリズマブ（商品名：ミチーガ）は、IL-31 受容体（receptor：R）A を標的とするヒト化抗ヒト IL-31RA モノクローナル抗体である。
- IL-31 は主に Th2 細胞から産生されるサイトカインでアトピー性皮膚炎の癢痒に関与する。
- IL-31 は、末梢神経を刺激して癢痒を惹起し中枢に伝達するとともに、末梢神経を伸長させて表皮内への神経侵入が起こり、痒み過敏状態を引き起こす（図 10）。なお、IL-4/IL-13 は、IL-31 による癢痒を増強する作用がある。

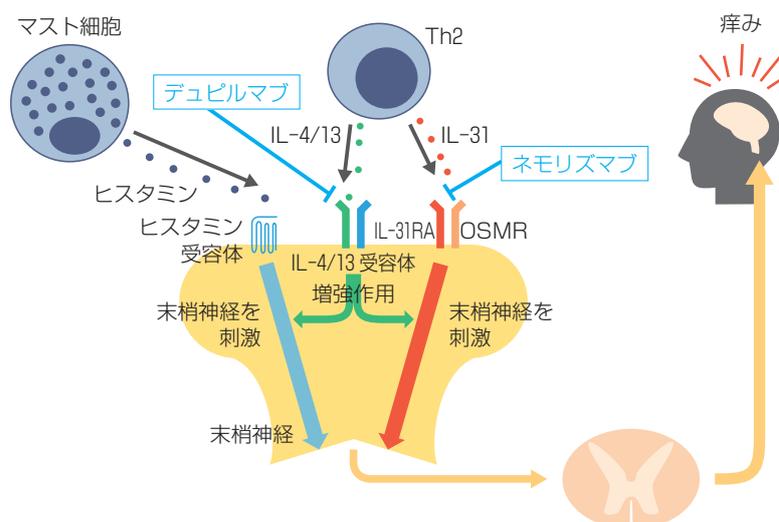


図 10 アトピー性皮膚炎の癢痒と治療薬の作用ターゲット

- IL-31 は IL-31RA に結合すると、オンコスタチン M 受容体（oncostatin M receptor, OSMR）とヘテロ二量体を形成し、下流のヤヌスキナーゼ（Janus kinase, JAK）/シグナル伝達性転写因子（signal transducer and activator of transcription, STAT）系を活性化し細胞内に刺激を伝達する。
- ネモリズマブは、IL-31 と競合的に IL-31RA に結合することによって、IL-31 受容体のシグナル伝達を阻害し、IL-31 で誘発される癢痒発現を阻害する。

### 2) 適応疾患

- 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に伴う癢痒。
- 既存治療で効果不十分な結節性痒疹。

### 3) 保険適用

- アトピー性皮膚炎に伴う癢痒では、通常、成人および 13 歳以上の小児にはネモリズマブとして 60 mg/回を 4 週間の間隔で皮下投与する。また、6 歳以上 13 歳未満の小児にはネモリズマブとして 30 mg/回を 4 週間の間隔で皮下投与する。在宅自己注射について、60 mg（シリンジ製剤）は保険適用があるが 30 mg（バイアル製剤）の保険適用はない。
- 結節性痒疹では、通常、成人および 13 歳以上の小児にはネモリズマブとして初回に 60 mg を皮下投与し、以降 30 mg/回を 4 週間の間隔で皮下投与する。在宅自己注射の保険適用はない。

#### 4) 効果と注意点

##### 【アトピー性皮膚炎】

- 最適使用推進ガイドラインが厚生労働省で作成されている。
- 既存治療にもかかわらず中等度以上の痒痒を有するアトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相比較 / 長期継続投与試験において、投与開始 16 週後のベースラインからの痒痒 VAS 変化率、EASI 変化率は統計学的に有意な差が認められ、痒痒と皮膚の炎症の両者を改善させることが示されている。
- アトピー性皮膚炎では痒痒に伴う搔破が症状を悪化させ、さらに痒痒が増強する悪循環 (itch-scratch cycle) を繰り返す。ネモリズマブは痒みを抑制しこの悪循環を止め、症状を改善させる。
- 本疾患では痒みに伴う睡眠障害などの日常生活への影響や精神的負担は大きく、痒みの抑制により疾病負荷が軽減する。
- ネモリズマブによって痒痒が改善しても、ステロイド薬など抗炎症薬の外用あるいは保湿薬などは中止せず、病変の状態に応じた治療を併用・継続する。
- 主な有害事象は、アトピー性皮膚炎自体の増悪、皮膚感染症（ヘルペス感染、蜂巣炎、膿痂疹、二次感染など）、上気道炎であり、重大な有害事象として、重篤なウイルス、細菌、真菌の感染症、アナフィラキシーなど重篤な過敏症が現れることがある。痒痒が軽減しても皮膚症状が悪化し、両者が分離することがあるため、患者には痒痒が軽減しても外用療法を継続するように指導する。
- 本剤の投与により、アトピー性皮膚炎の症状とは一致しない一過性の血清 TARC 値上昇が生じることがある。病勢マーカーとして血清 TARC 値を短期的には使用できないことに留意する。
- 妊婦および授乳婦については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に使用を考慮する。
- 以前のアトピー性皮膚炎の皮疹とは異なる新たな皮疹が生じることがある。

##### 【結節性痒疹】

- ステロイド外用薬などの抗炎症外用薬、および経口抗アレルギー薬による既存治療を実施したにもかかわらず効果不十分な 13 歳以上の結節性痒疹患者 153 例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験において、既存外用療法との併用下で本剤 60 mg またはプラセボを皮下投与し、以降 4 週間隔で本剤 30 mg またはプラセボをのべ 16 週間皮下投与した結果、痒痒の最大強度 (PP-NRS) および結節性痒疹数の変化率は、統計的に有意な改善効果を示した。
- 本剤の治療効果は通常投与開始から 16 週までには得られるため、16 週までに本剤の治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮する。
- 本剤投与後、浮腫性紅斑、湿疹などの発現を含む、皮膚症状の悪化が現れることがある。その場合には、本剤の使用中止を検討する。

## 6. 抗 TSLP 抗体

### 1) 作用機序

- Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) はウイルス感染やアレルゲン曝露などに伴い気道上皮細胞などから放出される。TSLP 遺伝子多型は喘息発症リスクと関連している。
- TSLP は 2 型炎症の形成に関与する。樹状細胞を介した Th2 分化の増強、ILC2 からの IL-5 や IL-13 などの産生増強とステロイド抵抗性誘導などの関与が推定されている (図 11)。
- 好酸球、好塩基球、マスト細胞は、TSLP 受容体を発現しており、TSLP によって直接活性化される可能性がある。
- TSLP による Th17 分化の増強を介した低 2 型炎症形成への関与も示唆されている (図 11)。好中球は TSLP を産生する可能性がある。
- TSLP は気道平滑筋細胞や線維芽細胞も活性化することが示唆されている。
- 抗 TSLP 抗体テゼペルマブは、喘息増悪を抑制し、症状、1 秒量、マンニトールに対する気道過敏性

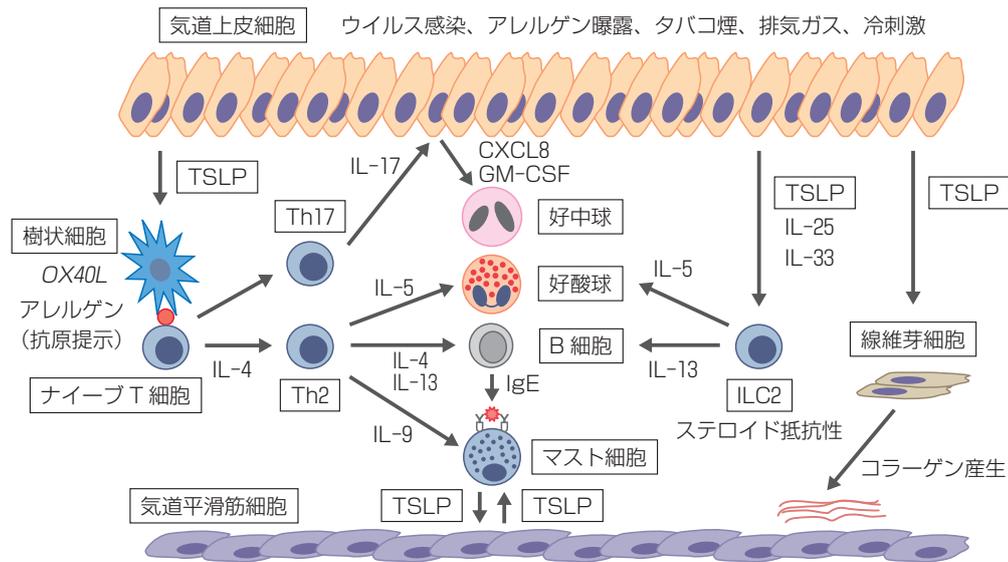


図 11 TSLP の喘息病態への関与

を改善した。投与後に末梢血好酸球数、FeNO、血清総 IgE 濃度は部分的に低下し、気道粘膜下の好酸球浸潤が抑制された。

## 2) 適応疾患

- 喘息（既存治療によって喘息症状をコントロールできない重症または難治の患者に限る）。

## 3) 保険適用

- 通常、成人および 12 歳以上の小児にはテゼペルマブ（商品名：テゼスパイア）として 210 mg/回を 4 週間隔で皮下に注射する。中用量または高用量の ICS と、その他の長期管理薬を併用しても全身性ステロイド薬の投与などが必要な喘息増悪を来す患者に本剤を追加して投与する。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。

## 4) 効果予測因子

- 末梢血好酸球数や FeNO によらず増悪を抑制したが、これらの 2 型炎症マーカーが高値であるほど増悪抑制効果が高い傾向がある。
- 血清総 IgE 値や通年性吸入アレルギー感作の有無は増悪抑制効果と関連しない。
- 経口ステロイド薬の減量効果については、全体解析では有意な効果は認められなかったが、末梢血好酸球数が 150/ $\mu$ L 以上のサブグループでは減量効果が認められた。

## 5) 注意すべき有害事象と注意点

- 長期の海外臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群で冠動脈障害、不整脈、心不全の発現頻度が高かったとの報告がある。
- 最適使用推進ガイドラインが厚生労働省で作成されている。
- 妊婦および授乳婦については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に使用を考慮する。

## 7. JAK 阻害薬

### 1) 作用機序

- JAK-STAT 経路は、細胞内シグナル伝達の主要な経路の一つである。
- JAK ファミリーは JAK1、JAK2、JAK3 および tyrosine kinase 2 (TYK2) の4つのリン酸化酵素から構成される。JAK は種々のサイトカイン受容体に結合しシグナル伝達に関与する。JAK によりリン酸化された STAT は受容体から解離し、核内へ移行することにより遺伝子転写を調節する。
- アトピー性皮膚炎の病態形成に関与する IL-4、IL-13、TSLP、IL-31、IL-22、IFN- $\gamma$  などは受容体

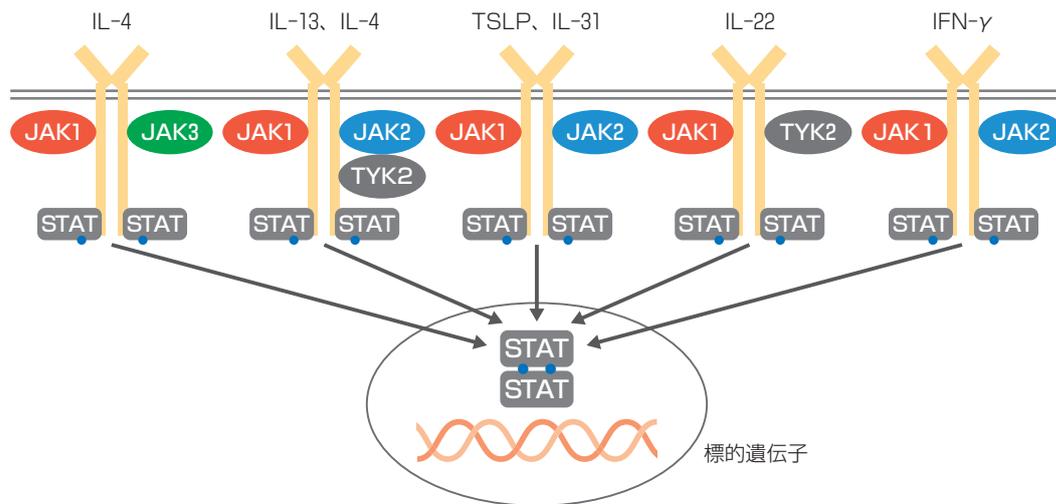


図 12 アトピー性皮膚炎に関連する JAK-STAT 経路

に結合後、JAK-STAT 経路を介してその機能を発揮する (図 12)。

- 各種サイトカイン受容体には特定の JAK が恒常的に結合しており、JAK 阻害薬は JAK の ATP 結合部位に結合することで ATP の結合を阻害して作用を発揮する。
- 各 JAK 阻害薬は阻害活性が異なり、バリシチニブは JAK1、JAK2 を、ウパダシチニブとアプロシチニブは JAK1 をある程度選択的に阻害する。

### 2) 適応疾患

- アトピー性皮膚炎には現在 3 種類の経口 JAK 阻害薬バリシチニブ (商品名：オルミエント)、ウパダシチニブ (商品名：リンヴォック)、アプロシチニブ (商品名：サイバインコ) が使用できる。
- 対象となる効能または効果はすべて、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎である。

### 3) 効果と注意すべき有害事象、注意点

- 各薬剤の最適使用推進ガイドラインが厚生労働省で作成されている。
- アトピー性皮膚炎の病態の中心は 2 型炎症であり、IL-4/IL-13 が重要と考えられるが多様性があり、患者によりさまざまな T 細胞サブセットやサイトカインが病態に関与する。
- 痒みには IL-31 や TSLP、表皮肥厚には IL-22 や慢性期の皮疹における IFN- $\gamma$  が関与する。これらは JAK-STAT 経路を介して、炎症や痒み、皮膚バリア機能障害を引き起こす。
- 経口 JAK 阻害薬は IL-4/IL-13 に加えてそれらのサイトカインを抑制することで痒み、炎症、バリア機能障害を改善し、臨床効果を発揮する。
- 経口 JAK 阻害薬はアトピー性皮膚炎に伴う円形脱毛症にも効果を示すことがある。

- 一方で、JAK-STAT 経路を介して造血機能や感染制御に関わるサイトカインもあるため、副作用としての血球減少や感染症などに注意が必要である。
- 妊娠または妊娠している可能性のある女性には禁忌であり、授乳は控える必要がある。

## 8. ラナデルマブ

### 1) 作用機序

- ラナデルマブは活性化された血漿カリクレインの基質切断活性に対する阻害薬であり、遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema, HAE) の急性発作の原因となるブラジキニンの過剰な放出を抑制する。

### 2) 適応疾患

- HAE の急性発作の発症抑制。

### 3) 保険適用

- 通常、成人および12歳以上の小児には、ラナデルマブとして300 mg/回を2週間隔で皮下注射する。なお、継続的に発作が観察されず、症状が安定している場合は、300 mg/回を4週間隔で皮下注射することもできる。在宅自己注射の保険適用がある。

### 4) 効果予測因子

- HAE は HAE1 型、HAE2 型、HAE with normal C1-esterase inhibitor (C1-INH) の3つのサブタイプがあるが、本邦第Ⅲ相試験は HAE1 型と HAE2 型患者 12 例を対象とした結果であることに留意する。本剤 300 mg を 26 週まで 2 週間に 1 回皮下投与し、26 週間連続無発作の被験者は 41.7% (5/12 例) であった。海外第Ⅲ相試験でも HAE1 型と HAE2 型患者を対象として 26 週まで 2 週間に 1 回皮下投与し、プラセボに対する HAE 発作発現頻度の変化率は、 $-86.92\%$  [ $-92.83$ 、 $-76.15$ ] ( $p < 0.001$ ) と有意に減少した。

### 5) 注意すべき有害事象と注意点

- 副作用発現頻度は 66.7% (8/12 例) で、主な副作用は注射部位反応 50.0% (6/12 例) であった。
- HAE with normal C1-INH では、メカニズムによっては血漿カリクレインの関与がない場合もあるため、有効性は個々の症例で判断する必要がある。
- 妊婦および授乳婦に対して、危険性を示す確定的な情報はなく、治療上の有益性を考慮して使用を検討する。

## 第3章 アレルギー関連疾患の各種分子標的薬治療の実際

### 1. 上気道のアレルギー疾患

#### 1) アレルギー性鼻炎

##### (1) オマリズマブの適応基準

- 重症季節性アレルギー性鼻炎に対して使用する場合は患者の選択および投与継続の判断が適切に行われる必要があり、最適使用推進ガイドラインで適切に使用できる医師を配置するなど満たすべき施設基準および投与対象となる患者が定められている。
- 治療責任医師要件としては、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あるいは4年以上の臨床経験のうち3年以上は季節性アレルギー性鼻炎を含むアレルギー診療の臨床研修（小児は、さらに3年以上の小児科診療の臨床研修も）を行っている。
- 院内の医薬品情報管理は製薬企業などから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などを速やかに行うなどの医薬品情報管理、活用の体制が整っている必要がある。
- 合併症および副作用への対応については、喘息など他のアレルギー性疾患を有する患者に投与する場合に当該担当医と連携体制が整っていると同時に、アナフィラキシーなどの使用上の注意に記載された副作用に当該または近隣施設の専門医師と連携し直ちに適切に対応できる必要がある。
- 投与対象となる患者には、原因花粉アレルゲンの除去と回避も重要であること、本剤を含む薬物療法は対症療法であるが、アレルゲン免疫療法は長期寛解も期待できる治療であり、長期展望に立った治療法選択について患者に十分に説明する。
- 症例の基準として、「鼻アレルギー診療ガイドライン」を参考にスギ花粉による季節性アレルギー性鼻炎が診断されていて初回投与前のスギ花粉に対する血清特異的IgE抗体がクラス3以上（FEIA法で3.5 U<sub>A</sub>/mL以上またはCLEIA法で13.5 ルミカウント以上）であり、過去にスギ花粉の回避と鼻噴霧用ステロイド薬およびケミカルメディエーター受容体拮抗薬による治療を受けたものの、コントロール不十分な鼻症状が1週間以上持続したことが診療録、問診などで確認できる必要がある。なお、コントロール不十分な鼻症状とは、くしゃみ、鼻汁および鼻閉のすべての症状が発現し、そのうち1つ以上の症状が、同ガイドラインにおける重症度分類から重症以上、すなわち鼻閉が非常に強く口呼吸が1日のうちかなりの時間あるか、1日中完全に詰まっている状態あるいはくしゃみ発作または鼻漏による鼻かみ回数が1日平均で11回以上の状態である。
- 投与期間については、スギ花粉の飛散時期（概ね2~5月）に限定し、症状発現初期に投与を開始することが望ましい。日本人を対象とした臨床試験において12週以降の使用経験はなく、さらに継続することについては必要性を慎重に判断する。

##### (2) 用法および用量

- 成人および12歳以上の小児にはオマリズマブとして75~600 mg/回を2または4週間毎に皮下に注射する。1回あたりの投与量並びに投与間隔は、初回投与前の血清総IgE濃度および体重に基づき投与量換算表により設定する（表1）。投与量換算表に該当しない患者への投与は行わない。
- 投与中に大幅に体重が変化した場合には、投与量換算表に基づいて投与量ならびに投与間隔を再設定する。特に小児では、成長に伴う体重の増加に注意する。
- 本剤投与によりIgE抗体の消失半減期が延長し、血清総IgE濃度が上昇するため、投与中に測定した血清総IgE濃度による用法・用量の再設定は行わない。1年以上の投与中断後に再開する場合は、血清総IgE濃度を再測定し用量を設定し直してもよい。

**(3) 重要な基本的注意**

- 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。また、投与中に稀に EGPA が現れることがあるとされ、好酸球数の推移および発疹、肺症状の悪化、心臓合併症、ニューロパチーなどの血管炎症状に注意する。

**(4) アレルギー性鼻炎への臨床効果**

- 本邦においてプラセボ対照二重盲検比較試験で臨床効果と安全性が示されている。
- 対象は既存治療で鼻症状が効果不十分な 12 歳以上のスギ花粉症患者（前スギ花粉シーズンに鼻噴霧用ステロイド薬に加え、経口治療薬を投与しても、くしゃみ、鼻汁および鼻閉のすべての症状が発現し、そのうち 1 つ以上の鼻症状が重症または最重症の患者）で、12 週間オマリズマブを histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonist (H1RA) に上乘せ投与し、うち 4 週間では鼻噴霧用ステロイド薬も投与された。その結果、症状ピーク期の鼻症状と薬物スコアは、プラセボ群に比べてオマリズマブ群で有意に低下した。

**2) 好酸球性副鼻腔炎**

- HIRA、LTRA、局所ステロイド薬の投与によって改善することがあるが、多くは難治性であり、全身性ステロイド薬が効果を発揮する。経口ステロイド薬の投与が長期に及ぶ場合は糖尿病や骨粗鬆症など全身性副作用のリスクが高まるため、内視鏡手術によって鼻茸を含めた病的鼻副鼻腔粘膜を除去する。手術後に再発し、保存的な治療にてコントロールが不十分な場合には生物学的製剤の使用を検討する。また、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎であれば、好酸球性副鼻腔炎でなくても基準を満たす場合は、生物学的製剤の適応になる。

**(1) 生物学的製剤使用における基準**

- 2025 年 2 月の時点で、好酸球性副鼻腔炎を含めた鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対してはデュピルマブとメボリズマブの 2 種類の薬剤を使用できる。生物学的製剤の使用にあたっては施設基準が定められており、厚生労働省が定める最適使用推進ガイドラインを遵守する。また、投与対象患者は以下の①～④のすべてに該当することを確認する。
  - 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。または、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。または、全身性ステロイド薬の禁忌に該当する、もしくは忍容性が認められない。
  - ③既存の治療によっても各生物学的製剤の基準に該当する症状が認められる（表 3）。
  - ④内視鏡による鼻茸スコアが各鼻腔 2 点以上かつ両側の合計が 5 点以上（図 13）。

鼻茸スコア（各鼻腔ごとに判定）	
スコア	内視鏡による鼻茸の所見
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、また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。

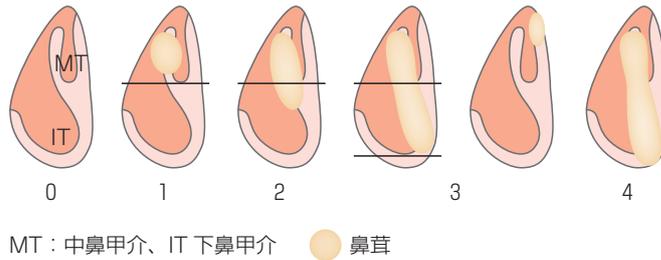


図13 生物学的製剤使用のための鼻茸スコア

表3 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する生物学的製剤の使用

一般名 (商品名)	抗IL-4受容体α鎖抗体	抗IL-5抗体
	デュピルマブ (デュピクセント)	メポリズマブ (ヌーカラ)
患者基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鼻閉重症度スコアが2（中等度）以上（8週間以上持続していること）</li> <li>・嗅覚障害、鼻汁（前鼻漏／後鼻漏）など（8週間以上持続していること）</li> </ul> <p>*鼻閉重症度スコア</p> <p>0：症状なし</p> <p>1：軽症（症状があり、わずかに認識できるが容易に耐えられる）</p> <p>2：中等症（明らかに症状があり煩わしいが、許容できる）</p> <p>3：重症（症状が耐え難く日常生活が妨げられる）</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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）</li> <li>・「鼻づまり／鼻閉塞感／鼻閉」または「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」または「嗅覚の減弱もしくは消失」の計2つ以上の症状を有する（12週間以上持続している）</li> <li>・血中好酸球数が5%以上の場合、CTで篩骨洞<math>\geq</math>上顎洞の陰影が認められている、または喘息、アスピリン不耐症もしくはNSAIDs不耐症を合併している</li> </ul> <p>*鼻閉のVAS重症度スコア</p> <p>鼻閉の程度についてVASを用いて0（症状なし）～100（想像し得る最悪の状態）で評価し、0～10.0のスケールに変換したスコア</p>
用法・用量	<p>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ず、効果が認められる場合は2週間隔で皮下投与する。なお、症状安定後には300mg/回を4週間隔で皮下投与できる</p>	<p>通常、成人にはメポリズマブとして100mg/回を4週間ごとに皮下に注射する</p>

- ・好酸球性副鼻腔炎の重症例は指定難病に定められ、認定されれば収入に応じた助成を受けられる（第1章参照）。自己注射の導入や医療費助成については各医療機関の在宅療養相談部やソーシャルワーカーとの連携が重要である。

## (2) 本疾患における各薬剤の用法と注意点

## デュピルマブ

- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して投与され、2週間毎に300 mgの皮下投与を行い、症状が安定した後は、担当医の判断によって4週間毎の投与に変更する。
- 慢性副鼻腔炎に対する投与で重篤な副作用は報告されていないが、投与初期に見られる血中好酸球数の増加は注意すべきである。国際共同第Ⅲ相試験では投与開始16週までは血中好酸球が増加傾向を示し、その後減少に転じ52週では投与前と比較して有意に減少していた。特に投与初期は好酸球数をモニターしつつ、好酸球性肺炎やEGPAで見られる肺症状の悪化、血管炎性皮疹、心臓合併症およびニューロパチーがないことなどは確認する。投与前の末梢好酸球数が1,000/ $\mu$ L以上、EGPAや好酸球性肺炎の既往がある患者に対してはより慎重な対応が必要と考えられる。
- 大部分の症例で投与初期から鼻茸の縮小、嗅覚の改善が認められるため、投与開始後24週の時点で4週間毎に投与を減量するか、または投与継続期間の判断を慎重に行う。過去のデータでは52週まで2週間毎に投与を継続した群が24週以降4週間毎に投与を減量した群と比較して治療成績は優れていた。また24週で投与を中止した場合は速やかに鼻茸の再増大が認められ、症状スコアも悪化する。2型炎症によって生じた凝固・線溶系のバランスの不均衡や、鼻・副鼻腔粘膜における生理機能の著しい低下の回復には一定以上の期間を要すると推測される。
- デュピルマブは完全ヒト型モノクローナル抗体で抗薬物抗体産生のリスクは低いと考えられるが、間欠的な薬剤の投与は抗薬物抗体産生を促す可能性も指摘され、現時点では安易な投与間隔の延長や中断からの再開反復は慎むべきである。

## メポリズマブ

- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して投与され、投与法は4週間毎に100 mgの皮下注射を行う。
- 鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎を対象に行われた国際共同第Ⅲ相試験（SYNAPSE試験）では、投与52週で鼻茸の縮小、鼻閉を含めたVAS症状スコアの統計学的に有意な改善が認められ、日本人集団でも同等の治療効果が得られた。
- 作用機序としてメポリズマブによる鼻副鼻腔粘膜における好酸球、および活性化好酸球の減少による、eosinophil extracellular trap cell death（EETosis）の減少や組織因子を起点とした凝固系抑制などによる効果が推定される。  
なお本剤投与による重篤な有害事象は認められなかった。

## (3) 生物学的製剤の使い分け

- 好酸球性副鼻腔炎を含め、難治性の鼻茸を含む慢性副鼻腔炎に対して現在2種類の生物学的製剤を使用することができる。今後は特性を生かした薬剤の使い分けが好酸球性副鼻腔炎治療の鍵になるが明確な指標は臨床データの蓄積と解析を待つ必要がある。
- 使い分けのポイントとして、前述の通りデュピルマブ投与によって数か月間は血中好酸球数が増加し、好酸球性肺炎やEGPA発症のリスクに注意を要することから、例えば投与前の末梢血好酸球数が1,000/ $\mu$ L以上、EGPAや好酸球性肺炎の既往がある患者に対しては好酸球を主標的としたメポリズマブも選択肢となり得る。
- デュピルマブは2型炎症遺伝子発現の乏しいエンドタイプでも鼻茸サイズ、CT所見と嗅覚を改善させたなどの報告があり、特に嗅覚改善作用が優れていることが指摘されている。

## 2. 喘息

## 1) 成人

- 重症喘息患者を対象として、生物学的製剤の投与を検討する。

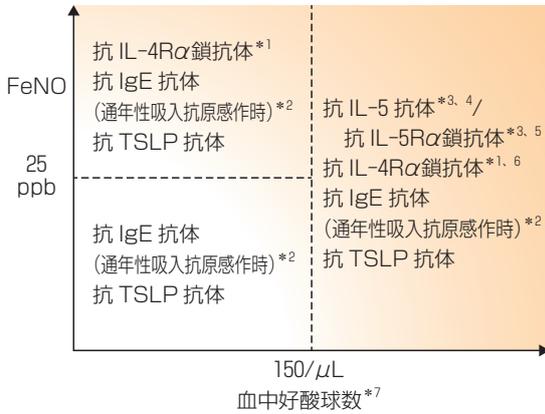
- 重症喘息とは「高用量 ICS に加えて他の抗喘息長期管理薬による治療を要するあるいはそれらを用いてもコントロール不能な喘息」と定義されている。
- 重症喘息の診断前に、①喘息診断の妥当性、②吸入手技と治療アドヒアランス、③増悪因子の回避（感作アレルゲン、刺激物、喫煙など）を評価し、対応することが重要である。
- 経口ステロイド薬を連用している場合、平均使用量がプレドニゾロン（PSL）5 mg/日に満たない場合でも、糖尿病などの全身性副作用のリスクが高まるため、生物学的製剤の使用を検討する。また、全身性ステロイド薬（経口投与と静脈投与）を年に2回以上追加使用する場合も生物学的製剤の使用を検討する。
- 重症喘息に対して、表4に示す生物学的製剤が使用可能である。IgE、IL-5、IL-4/IL-13、thymic stromal lymphopoietin（TSLP）など、主に2型炎症と関連する分子を標的としている。成人喘息において、増悪の減少、呼吸機能の改善、経口ステロイド薬の減量効果、胸部CTでの粘液栓所見の改善効果が示されている。
- 薬剤の選択にあたっては、2型炎症の発現状況によって効果が異なるため、2型炎症のバイオマーカーの測定が必須である。末梢血好酸球数、FeNO、アレルゲン特異的IgE抗体、血清総IgEを測定する。
- 薬剤選択に際しては併存症の評価が重要である。喘息に対する生物学的製剤は、併存する鼻・皮膚疾患にも適応を有する（表4）。喘息患者の約70%がアレルギー性鼻炎を、5~10%が慢性副鼻腔炎やアトピー性皮膚炎を合併し、重症喘息ではいずれも合併率が高い。鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、特発性の慢性蕁麻疹、EGPAなどの評価を行う。
- アレルギー性鼻炎や好酸球性副鼻腔炎は、喘息の重症化や増悪の危険因子であり、その治療が喘息による入院を減少させるなど、さらなるコントロール改善が期待される。Total Allergistの視点で喘息と併存疾患を同時に治療できる生物学的製剤の選択を考慮する。
- 適応は血中好酸球数とFeNOを軸として分類されるが（図14A）、複数の薬剤が適応となり得るため、併存疾患、費用、投与間隔、自己注射の可否も考慮して選択する（表4）。図14Bに鼻疾患や皮膚疾患に適応を有する製剤を抜粋して示す。

表4 重症喘息に対する生物学的製剤の特徴

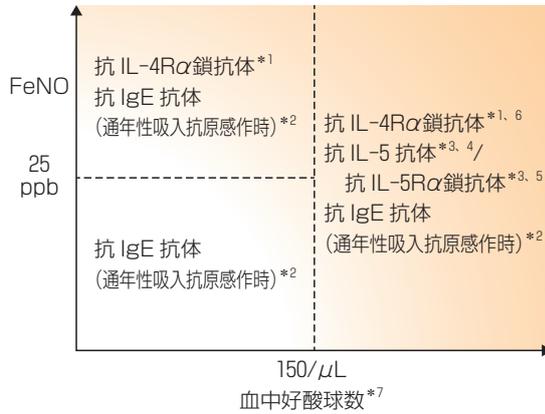
	抗 IgE 抗体	抗 IL-5 抗体	抗 IL-5 受容体 α鎖抗体	抗 IL-4 受容体 α鎖抗体	抗 TSLP 抗体
一般名 (商品名)	オマリズマブ (ゾレア)	メボリズマブ (ヌーカラ)	ベンラリズマブ (ファセンラ)	デュピルマブ (デュピクセント)	テゼペルマブ (テゼスパイア)
喘息における 適応年齢	6 歳以上	6 歳以上	6 歳以上	12 歳以上	12 歳以上
基本的な 投与対象	アトピー型重症喘息 (通年性吸入抗原感 作例) で血清総 IgE 値 30~1,500 IU/mL	重症喘息で血中好酸 球 150/μL 以上、ま たは過去 12 か月間 に 300/μL 以上	重症喘息で血中好酸 球 150/μL 以上、ま たは過去 12 か月間 に 300/μL 以上	重症喘息で血中好酸 球 150/μL 以上、ま たは FeNO 25 ppb 以上	重症喘息
効果と関連す るバイオマー カー	確立していない	末梢血好酸球数	末梢血好酸球数	末梢血好酸球数 FeNO	末梢血好酸球数 FeNO
併存疾患への 保険適用	特発性の慢性蕁 麻疹*、季節性アレルギー性鼻炎	EGPA*、鼻茸を伴 う慢性副鼻腔炎	EGPA*	アトピー性皮膚 炎*、鼻茸を伴う慢 性副鼻腔炎*、結節 性痒疹、特発性の慢 性蕁麻疹*	なし
重症喘息への 投与方法	体重と血清総 IgE 値から投与量と間隔 を決定	12 歳以上：100 mg、 4 週毎 6~11 歳：40 mg、 4 週毎	12 歳以上および体 重 35 kg 以上の 6~ 11 歳：30 mg 体 重 35 kg 未 満 の 6~11 歳：10 mg 8 週毎 (初回から 3 回目まで 4 週毎)	300 mg、2 週毎 (初回のみ 600 mg)	210 mg、4 週毎
投与経路	皮下注	皮下注	皮下注	皮下注	皮下注
剤形 (喘息に適用 のあるもの)	75 mg シリンジ 150 mg シリンジ 75 mg ペン 150 mg ペン 300 mg ペン	100 mg ペン 100 mg シリンジ 40 mg シリンジ	30 mg シリンジ 10 mg シリンジ	300 mg シリンジ 300 mg ペン	210 mg シリンジ 210 mg ペン
自己注射	可	可	不可	可	可

\*：投与方法が喘息とは異なる（デュピルマブについてはアトピー性皮膚炎と特発性の慢性蕁麻疹は小児のみ異なる）  
EGPA：eosinophilic granulomatosis with polyangiitis、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

A：バイオマーカーで分類した成人重症喘息の治療選択



B：重症喘息と鼻・皮膚・関連疾患に重複適応を有する薬剤の治療選択



- \*1 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎、アトピー性皮膚炎、結節性痒疹、特発性の慢性蕁麻疹に適応を有する。
- \*2 血清総IgEが低値の場合は、安価に投与できる。重症季節性アレルギー性鼻炎、特発性の慢性蕁麻疹に適応を有する。
- \*3 相対的に血中好酸球数高値の場合は、優先的に使用を考慮する。
- \*4 抗IL-5抗体はEGPA、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に適応を有する。
- \*5 抗IL-5Rα鎖抗体はEGPAに適応を有する。
- \*6 相対的にFeNOが高値の場合や、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を有する場合は、優先的に使用を考慮する。血中好酸球数1,500/μL以上では、安全性や効果は十分検討されていない。
- \*7 血中好酸球数1,500/μL以上の場合、血液疾患、寄生虫感染症、その他の好酸球増加症を除外する。

図14 成人重症喘息に対する薬剤治療選択

## 2) 小児

- 小児喘息では、6歳以上で小児気管支喘息治療・管理ガイドライン (JPGL) 2023 の治療ステップ4の基本治療を行ってもコントロール不良の場合に生物学的製剤を考慮する。ICSではFP換算で400μg/日あるいはICS/LABAではFP換算で200μg/日に加え、複数の治療薬併用でコントロール不良の症例が対象となる。
- 対象症例には喘息以外の疾患であるゆえに治療が無効の例も混入し得るので、あらためて鑑別診断を行って喘息以外の疾患を除外する。
- JPGL2023では上記で喘息以外の疾患が否定されたものを「難治性喘息」、さらにその中で、服薬アドヒアランスや不適切な吸入手技、劣悪な環境などコントロール不良にさせる要因が認められるものを「治療困難な喘息」、要因が見当たらないものを「真の重症喘息」と定義している (図15)。
- 治療困難な喘息の悪化要因の解決を試みてもコントロール状態が改善しない場合や、真の重症喘息と判断される場合に、生物学的製剤が考慮される。
- 生物学的製剤使用にあたっては、導入時ならびに導入後は定期的に、JPGL2023第5章を参考に、急性増悪、症状コントロール、呼吸機能、好酸球数などの項目を評価する。
- 小児喘息に保険適用がある製剤はオマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブ、テゼベルマブであり、前3者は6歳以上に、後2者は12歳以上に使用可能である。
- 小児難治性喘息の多くが2型炎症を主要病態としており、抗2型炎症作用をもつこれらの生物学的製剤の有効性が期待できる。
- 血清総IgE値、末梢血好酸球数、FeNOなどに加え、アレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎など併存症の有無を考慮して選択する。小児喘息における生物学的製剤の使用は「小児慢性特定疾病医療費助成」の対象となる。

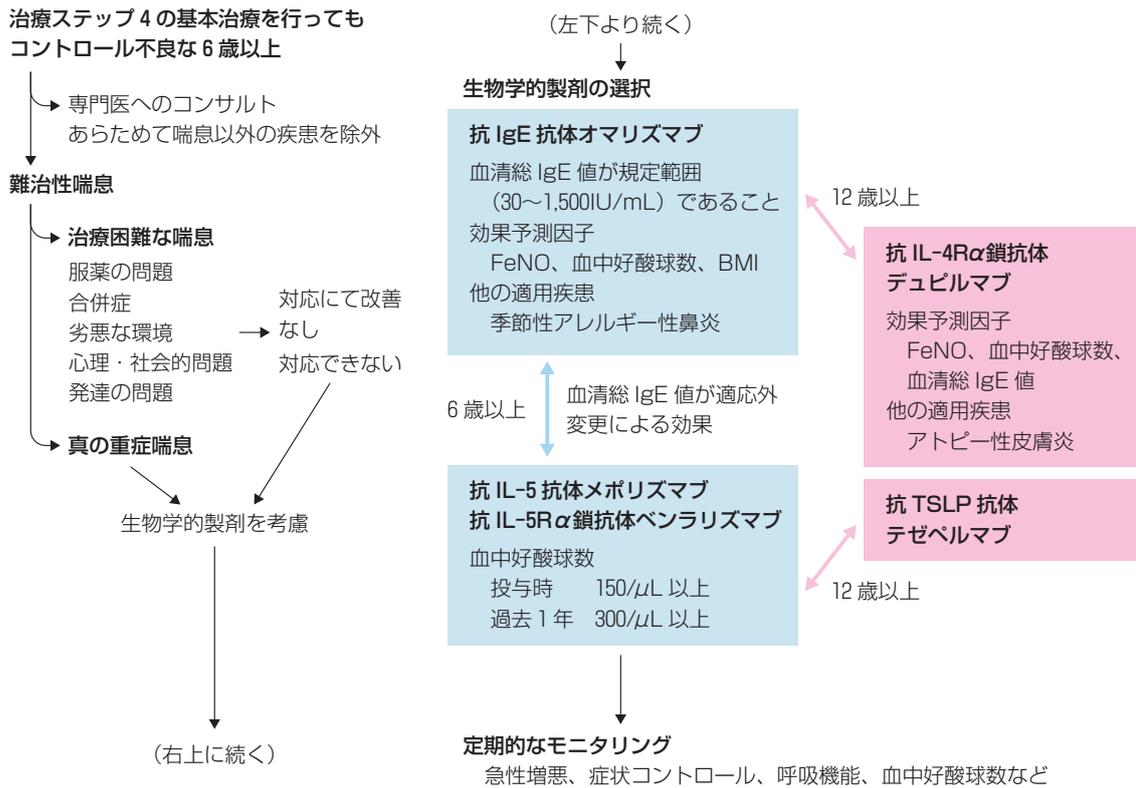


図 15 小児喘息生物学的製剤投与のフロー図

(1) オマリズマブ

- 小児を対象とした複数の無作為化比較試験のメタ解析で、急性増悪の回数、急性増悪による入院を減少させることが示されている。
- リアルワールドデータでも、急性増悪の減少に加え、FeNO 値の低下、末梢血好酸球数の減少、呼吸機能低下の抑止効果などが認められる。
- ウイルス感染に伴う季節性の急性増悪を予防する効果が報告されている。
- 小児を対象とした試験の post-hoc 解析で、効果予測因子として、好酸球増多、FeNO 高値、BMI 高値が指摘されている。

(2) メボリズマブ

- 6~17 歳を対象とした無作為化比較試験において、急性増悪の減少、季節性の増悪抑制が報告されている。
- オマリズマブで改善が乏しい小児喘息で、メボリズマブへの変更が有効な例が報告されている。
- 効果予測因子は末梢血好酸球数増多とされるが、小児を対象とした検討は不十分である。小児期は生理的に好酸球数が多く、小児喘息が 2 型炎症を基本としているため、生物学的製剤投与の候補患者の多くが該当する。

(3) ベンラリスマブ

- 6~14 歳を対象とした薬物動態試験において、投与後の好酸球数の減少、症状スコアの改善、急性増悪回数の減少が認められている。
- 小児を対象とした無作為化比較試験は報告されていない。

#### (4) デュピルマブ

- 成人を対象とした無作為化比較試験における12～17歳の患者の評価において、呼吸機能の改善、増悪頻度の減少が指摘されている。
- 本邦では保険適用外年齢となるが、6～11歳を対象とした無作為化比較試験で、急性増悪の抑制、呼吸機能、コントロール状態の改善が認められている。
- 血清総IgE値、末梢血好酸球数、FeNOのいずれの高値でも効果が期待される。
- 小児の難治性喘息で合併頻度が高いアトピー性皮膚炎への効果も期待できる。

#### (5) テゼペルマブ

- 12歳以上の小児および成人に対する無作為化比較試験での有効性は示されているが、小児のみを対象とした無作為化比較試験は報告されていない。

#### (6) 中止時期

- 生物学的製剤の中止時期について小児での前向き検討は存在せず、明確な基準はない。
- オマリズマブを2年以上投与して中止した症例の後方視的検討では、食物アレルギーやアトピー性皮膚炎の合併、短い治療期間が再増悪のリスクと報告されている。

## 3. アレルギー性皮膚疾患

### 1) アトピー性皮膚炎

- 治療の基本は、①保湿スキンケア、②抗炎症外用薬、③悪化因子の検索とその対策である。しかし、それらの治療を適切に行っても症状が改善しない中等症以上のアトピー性皮膚炎患者に対しては、以下の新規治療薬を含む治療強化の検討が必要となる。
- 使用の際は各薬剤について作成されている最適使用推進ガイドラインに従って使用する。同ガイドラインには施設要件や対象患者の条件が記載されており正確に理解しておく。
- デュピルマブ、トラロキヌマブ、レプリキズマブ、経口JAK阻害薬の対象患者の条件（一部抜粋）は「既存治療で効果が不十分で、IGAスコア3以上、EASIスコア16以上あるいは顔面の広範囲に強い炎症を伴う皮疹（目安として頭頸部のEASI 2.4以上）があって、BSA 10%以上のすべてを満たす患者」とされている。さらに、投与中もステロイド外用薬などの抗炎症外用薬および保湿剤の外用は継続するよう記載されている。
- ネモリズマブの患者選択（一部抜粋）は、「適切な外用治療を4週間以上継続し、かつHIRAまたは抗アレルギー薬による内服治療を2週間以上継続しても、以下のいずれの基準も満たすアトピー性皮膚炎に伴う掻痒（掻痒VASが50以上または掻痒NRSが5以上、痒みスコアが3以上）が本剤投与開始2日前から本剤投与開始までの3日間持続している」、かつ「EASIスコア10以上」とされている。
- アトピー性皮膚炎の病態と生物学的製剤の作用ターゲットを図16に示す。
- 薬剤選択に際しては併存疾患の評価も重要である。デュピルマブは併存する気道疾患にも適応を有する。デュピルマブから他剤への変更を行う場合、喘息あるいは鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎が併存する場合にはその悪化の有無に注意する。

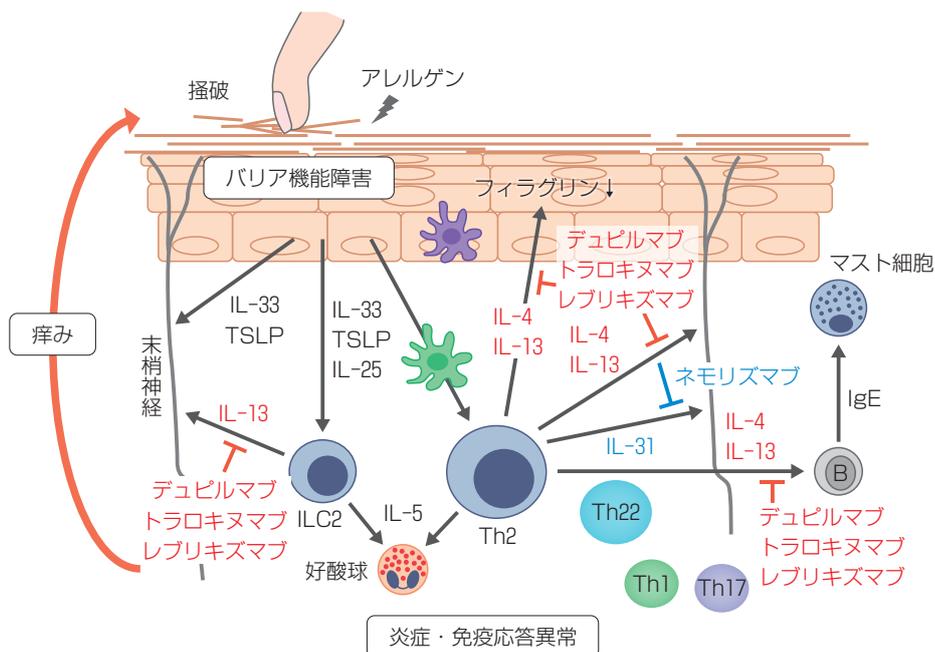


図 16 アトピー性皮膚炎の病態と生物学的製剤の作用ターゲット

### (1) デュピルマブ治療の実際

- 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対して、通常、成人にはデュピルマブとして初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 300 mg/回を 2 週間隔で皮下投与する。通常、生後 6 か月以上の小児にはデュピルマブとして体重に応じて表 5 の通り皮下投与する。
- 投与開始前には特別な検査は必要としない。
- 投与の継続について、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中止する。ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬などとの併用によりある程度の期間（6 か月が目安）寛解の維持が得られた場合は、これらが適切に使用されていることを確認し、本剤投与の一時中止などを検討する。
- 実臨床では、寛解を維持するため継続投与が必要となる例も多い。「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2024」において、本剤は効果が高く重大な副作用も少なく安全性も高いことから、寛解維持にも適した薬剤と位置づけられている。
- 副作用としては結膜炎がある。アトピー性皮膚炎患者でのみ見られる現象で、発症機序は不明確である。多くは軽度～中等度であり、投与を継続している間に改善することもあり、または結膜炎の治療を行えば投与を継続できることが多い。

### (2) 抗 IL-13 抗体（トラロキヌマブ、レブリキズマブ）治療の実際

- 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に対して、  
 トラロキヌマブ：アトピー性皮膚炎では、通常、成人にはトラロキヌマブとして初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 300 mg/回を 2 週間隔で皮下投与する。  
 レブリキズマブ：アトピー性皮膚炎では、通常、成人および 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、レブリキズマブとして初回および 2 週後に 500 mg/回、4 週以降、250 mg/回を 2 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、4 週以降、250 mg/回を 4 週間隔で皮下投与することができる。
- 投与開始前には特別な検査は必要としない。
- 投与の継続について、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中止する。ステロイ

ト外用薬やカルシニューリン阻害外用薬などとの併用によりある程度の期間（6か月が目安）、寛解の維持が得られた場合は、これらが適切に使用されていることを確認し、本剤投与の一時中止などを検討する。

- 副作用としてはデュピルマブと同様に結膜炎がある。多くは軽度～中等度であり、投与を継続している間に改善することもあり、または結膜炎の治療を行えば投与を継続できることが多い。

### (3) ネモリズマブ治療の実際

- アトピー性皮膚炎に伴う痒痒（既存治療で効果不十分な場合に限る）に対して、通常は成人および13歳以上の小児には60 mg/回を4週間隔で皮下投与する。6歳以上13歳未満の小児には30 mg/回を4週間隔で皮下投与する。
- 使用の際には最適使用推進ガイドラインに従う。
- 同ガイドラインでは投与開始から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を確認することとされている。
- ステロイド外用薬、カルシニューリン阻害外用薬、抗アレルギー薬などとの併用である程度の期間（6か月が目安）痒痒の改善が維持できた場合、これらが適切に併用されていることを確認した上で本剤投与の一時中止などを検討する。
- 本剤投与時には原則として、アトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用薬を併用する。また、本剤投与時も保湿外用剤を継続使用する。本剤は痒痒を治療する薬剤であり、痒痒が改善した場合も含めて、本剤投与中はアトピー性皮膚炎に対して必要な治療を継続する。
- 本剤投与後に皮膚症状の悪化、以前の皮疹とは異なる新たな皮疹の新生が認められることがあるので、皮膚症状が悪化した場合には本剤の継続の可否について慎重に検討する。

表5 アトピー性皮膚炎に対する生物学的製剤

薬剤名 (商品名)	デュピルマブ (デュピクセント)	トラロキヌマブ (アドトラザ)	レブリキズマブ (イブグリース)	ネモリズマブ (ミチーガ)
特性	ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体	ヒト抗ヒトIL-13モノクローナル抗体	抗ヒトIL-13モノクローナル抗体	ヒト化抗ヒトIL-31受容体Aモノクローナル抗体
適応疾患	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎の痒痒
適応年齢	6か月以上	成人	12歳以上	6歳以上
用法・用量	5～15 kgの小児：200 mg/回を4週間に1回投与 15～30 kgの小児：300 mg/回を4週間に1回投与 30～60 kgの小児：初回は400 mg/回を投与、2回目以降は200 mg/回を2週間に1回投与 60 kg以上の小児および成人：初回は600 mg/回を投与、2回目以降は300 mg/回を2週間に1回投与	初めに600 mgを皮下投与し、その後は300 mg/回を2週間隔で皮下投与	初回および2週目に500 mg/回を投与 4週目以降は250 mg/回を2週間に1回投与 状態に応じて250 mg/回を4週間に1回投与可	6歳以上13歳未満：30 mg/回を4週間に1回投与 13歳以上および成人：60 mg/回を4週間に1回投与
在宅自己注射	可	可	不可	可

### (4) 経口JAK阻害薬治療の実際

- アトピー性皮膚炎には本手引き発行時点で3種類の経口JAK阻害薬が使用できる。それぞれの最適

使用推進ガイドラインが作成されており、遵守する必要がある。日本皮膚科学会により、「アトピー性皮膚炎におけるヤヌスキナーゼ（JAK）阻害内服薬の使用ガイダンス」も作成されており内容を理解しておくことが望ましい。

- バリシチニブでは2歳以上、ウパダシチニブでは12歳以上で小児の場合は体重30kg以上、アプロシチニブでは12歳以上が対象患者となる。
- 用法・用量は表6の通りである。

表6 アトピー性皮膚炎に対する各経口JAK阻害薬

薬剤名 (商品名)	バリシチニブ (オルミエント)	ウパダシチニブ (リンヴォック)	アプロシチニブ (サイバインコ)
主要な選択性	JAK1/2	JAK1	JAK1
適応年齢	2歳以上	12歳以上 (小児では体重30kg以上)	12歳以上
用法・用量	30kg未満の小児：2mg1日1回 経口投与 状態に応じて1mgに減量 30kg以上の小児および成人： 4mg1日1回経口投与	成人および12歳以上かつ体重 30kg以上の小児：15mgを1日 1回経口投与 状態に応じて30mgを1日1回 投与	成人および12歳以上の小児： 100mgを1日1回経口投与 状態に応じて200mgを1日1回 投与

- 注意すべき有害事象で、重篤な感染症、帯状疱疹、単純ヘルペス、好中球・リンパ球・血小板数・ヘモグロビン値減少、B型肝炎ウイルス再活性化などがあり、投与前に関連する問診、投与前検査、胸部画像検査が必要である。投与後も定期的に問診と検査を行う（詳細は最適使用推進ガイドライン、使用ガイダンスを参照）。
- 投与の継続について、投与開始から8週後（バリシチニブ）もしくは12週後（ウパダシチニブとアプロシチニブ）までに治療反応が得られない場合は、本薬剤の投与を中止、また投与中は定期的に効果を確認し、投与継続、減量および中止を検討する。
- ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬などとの併用で6か月程度の期間寛解の維持が得られた場合、これらが適切に使用されていることを確認した上で一時中止などを検討する（投与継続を要する場合は継続できる）。

## 2) 特発性の慢性蕁麻疹（CSU）

- CSUに対して第2世代HIRAで完全に抑制できない場合は、他の1~2種類のHIRAに変更ないし追加するか、通常量で一定の効果の得られたHIRAを増量する。
- それでも十分な制御が得られない場合は、H2RAまたは／およびLTRAを併用し、適宜その他の補助的治療薬を併用してもよい。
- しかし、症状が重篤な場合、または以上の併用療法でも強い症状が続く場合は、上記に併用して、オマリズマブ、デュピルマブ、低用量経口ステロイド薬、シクロスポリン（保険未承認）を検討する。
- 実臨床では、エビデンスレベルや安全性が高く、保険収載されているオマリズマブが選択されることが多い。
- オマリズマブに次ぐ分子標的治療として、デュピルマブが使用可能となっている。両者を直接比較した報告は本手引書発行時点で存在しないものの、第Ⅲ相試験の結果においては、オマリズマブは12週時点における週間痒疹スコアと週間膨疹スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、いずれもプラセボ群との間に有意な差が認められた（ $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、反復測定混合モデル）。さらに、12週のUrticaria Activity Score 7（UAS7）=0の患者の割合は、オマリズマブ（商品名：ゾレア）300mg群（35.6%）でプラセボ群（4.1%）に比べて有意に高かった（ $p < 0.001$ 、ロジスティック回帰モデル）。一方、デュピルマブでは、オマリズマブより改善はやや緩徐で評価は24

週時点で実施されている。24週時点において、オマリズマブ未治療群では UAS7 と週間癢痒スコアは、デュピルマブでプラセボと比較して改善していた ( $p=.0005$ )。しかしオマリズマブ不耐容/不完全反応者では、UAS7 と週間癢痒スコアでの効果は有意ではなかった。

- なお、良好な制御の目安として、Urticaria Control Test (UCT) で 16 点満点中 12 点以上を用いることが推奨されている。

#### (1) オマリズマブ治療の実際

- CSU において HIRA の増量など適切な治療を行っても、日常生活に支障を来すほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合、オマリズマブを追加する。
- 通常、成人および 12 歳以上の小児には 300 mg/回を 4 週間毎に皮下に注射する。
- 反応性は個々の例で異なり、early responder と late responder が存在する。そのため効果の判定の目安としてまず 3 回程度投与することとし、本剤開始後 12 週間経過しても効果が認められない場合には、漫然と投与を続けない。
- アナフィラキシーが発現する可能性があることから、アレルギー専門医または皮膚科専門医が当該施設あるいは近隣医療機関と連携して、有害事象に対応できる体制で使用する。
- 有害事象として気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下、失神、蕁麻疹、舌浮腫、口唇浮腫、咽・喉頭浮腫などが現れることがある。投与後 2 時間以内が多いが、2 時間以上経過してからのこと、長期間の定期的投与後においても発現することがある。
- 投与開始前には特別な検査は必要としない。
- オマリズマブ投与中は、オマリズマブが血中 IgE と複合体を形成するため、IgE の消失半減期が延長し、血清総 IgE 濃度が上昇する。
- 本剤投与で喘息やアレルギー性鼻炎など他のアレルギー疾患の症状が変化する可能性がある。適切な治療を怠った場合は症状が急激に悪化し、喘息などでは死亡に至るおそれもある。患者に対して主治医の指示なく、それらの疾患に対する治療内容を変更しないように指導する。

#### (2) デュピルマブ治療の実際

- CSU 患者のなかで、HIRA の増量などの適切な治療を行っても、日常生活に支障を来すほどの痒みを伴う膨疹が繰り返して継続的に認められる場合に本剤を追加して投与する。
- 通常、成人にはデュピルマブとして初回に 600 mg を皮下投与し、その後は 300 mg/回を 2 週間隔で皮下投与する。12 歳以上の小児の場合、体重に応じて皮下投与する（詳細は第 2 章を参照）。
- 在宅自己注射の保険適用がある。
- 投与開始前には特別な検査は必要としない。
- 用法および用量どおり 24 週間使用しても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注意する。
- 血清総 IgE 濃度は治療反応性に影響がないとの報告がある。
- 主な副作用は注射部位反応で、アトピー性皮膚炎と異なり結膜炎は指摘されていない。

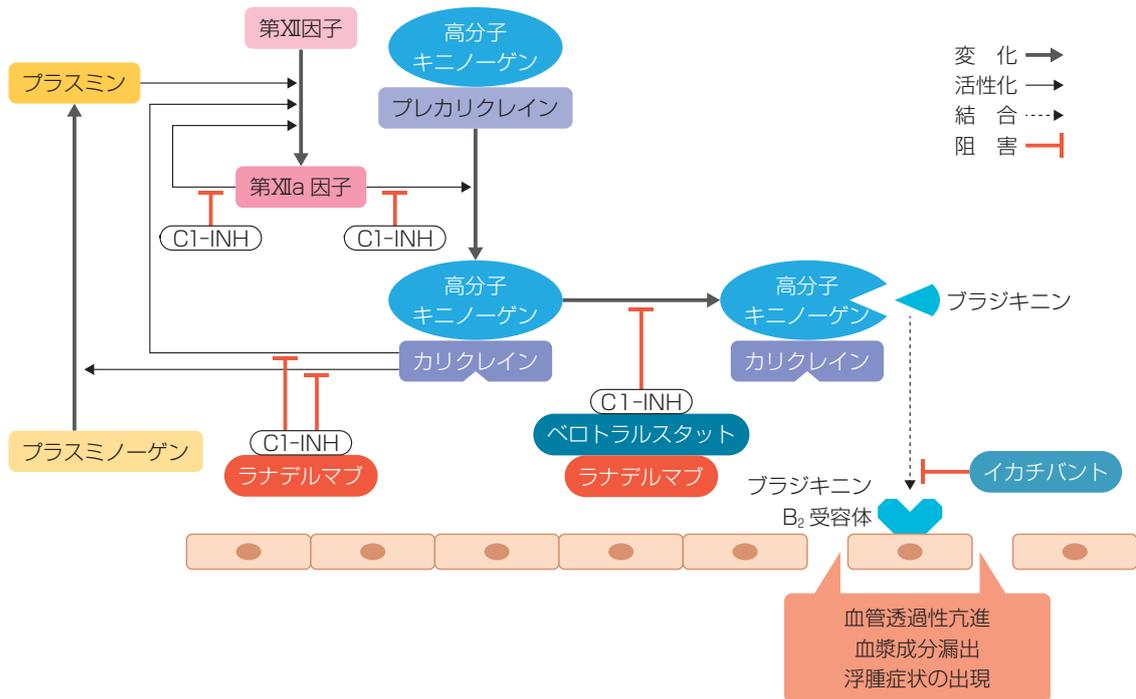
#### 3) 遺伝性血管性浮腫 (HAE)

- 遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema, HAE) は C1-esterase inhibitor (C1-INH) をコードする *SERPING1* 遺伝子の欠損・変異またはその他の遺伝的背景のために生じる血管性浮腫である。
- HAE はブラジキニンが発症に寄与する。ブラジキニンは血管内皮細胞に発現するブラジキニン B<sub>2</sub> 受容体に結合し、血管の拡張や透過性亢進をもたらして局所の浮腫形成に至る。
- HAE の治療は、on-demand 治療、短期予防、長期予防の 3 つに分けられる。分子標的薬としては、長期予防薬であるラナデルマブ (商品名：タクザイロ) がある。なおその他の長期予防薬に、経

口ベトロラルスタット（商品名：オラデオ）、皮下注射による C1-INH 補充療法がある。

【ラナデルマブ治療の実際】

- ラナデルマブは完全ヒト型抗ヒト血漿カリクレインモノクローナル抗体であって、血漿カリクレインに対する阻害治療薬である。
- 通常、成人および 12 歳以上の小児には 300 mg/回を 2 週間隔で皮下に注射する。なお、継続的に発作が観察されず症状が安定していれば 4 週間隔とすることもできる。
- 血漿カリクレインは、高分子量キノーゲンを切断するセリンプロテアーゼであり、高分子量キノーゲンを開裂させてブラジキニンを遊離する。ラナデルマブは血漿カリクレイン活性を低下させ、HAE 患者における過剰なブラジキニン生成を制御する（図 17）。



大澤 勲, 他. 新薬と臨床. 2021; 70: 875-94 より引用改変

図 17 遺伝性血管性浮腫の病態と治療薬の作用ターゲット

#### 4. 全身性疾患：EGPA

- EGPA は、通常、喘息など気道アレルギー疾患が先行したのちに発症する小～中型血管主体の血管炎症状と、好酸球浸潤を伴う臓器障害を主徴とした全身壊死性血管炎である。
- ANCA 関連血管炎に分類されているが、MPO-ANCA 陽性率は 30～50%、PR3-ANCA 陽性率は 3%程度である。
- 診断には厚生労働省の診断基準（表 7）が有用である。

表7 厚生労働省難治性血管炎分科会による EGPA の診断基準 (2024 年改訂)

<p>Definite、Probable を対象とする</p> <p>1. 主要臨床所見</p> <p>(1) 喘息あるいはアレルギー性鼻炎</p> <p>(2) 好酸球増加 (末梢血白血球の 10%以上、または 1,500/<math>\mu</math>L 以上)</p> <p>(3) 血管炎による症状：発熱 (38°C以上、2 週間以上)、体重減少 (6 か月以内に 6 kg 以上)、多発性単神経炎、消化器出血、多関節痛 (炎)、筋肉痛 (筋力低下)、紫斑のいずれか 1 つ以上</p> <p>2. 臨床経過の特徴</p> <p>主要臨床所見 (1)、(2) が先行し、(3) が発症する</p> <p>3. 主要組織所見</p> <p>(1) 周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫性、またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在</p> <p>(2) 血管外肉芽腫の存在</p> <p>4. 診断のカテゴリー</p> <p>(1) Definite</p> <p>(a) 1. 主要臨床所見 3 項目を満たし、かつ 3. 主要組織所見の 1 項目を満たす場合</p> <p>(b) 1. 主要臨床項目 3 項目を満たし、かつ 2. 臨床経過の特徴を示した場合</p> <p>(2) Probable</p> <p>(a) 1. 主要臨床所見 1 項目を満たし、かつ 3. 主要組織所見の 1 項目を満たす場合</p> <p>(b) 1. 主要臨床所見 3 項目を満たすが、2. 臨床経過の特徴を示さない場合</p> <p>5. 参考となる検査所見</p> <p>(1) 白血球増加 (<math>\geq 1</math> 万/<math>\mu</math>L)</p> <p>(2) 血小板数増加 (<math>\geq 40</math> 万/<math>\mu</math>L)</p> <p>(3) 血清 IgE 増加 (<math>\geq 600</math> U/mL)</p> <p>(4) MPO-ANCA 陽性</p> <p>(5) リウマトイド因子陽性</p> <p>(6) (画像所見上の) 肺浸潤陰影</p>
---

- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業難治性血管炎の医療水準・患者 QoL 向上に資する研究班から「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023」が発刊され、EGPA における治療レジメン選択の手順が示されている。
- 予後不良因子・致死的な病変併存の有無・各種臓器障害の程度を考慮し、全身性ステロイド薬・免疫抑制薬により寛解導入療法を行い、その後寛解維持療法に移行する。
- 抗 IL-5 抗体メボリズマブおよび抗 IL-5R $\alpha$  鎖抗体ベンラリズマブが EGPA に保険適用のある分子標的薬である。
- 治療効果不十分あるいは治療抵抗性の場合には、メボリズマブ 300 mg/回/4 週毎併用またはベンラリズマブ 30 mg/回/4 週毎併用を考慮する。
- 難治性の末梢神経障害が残存する場合、 $\gamma$ -グロブリン大量療法を考慮する。
- 国際共同第Ⅲ相試験 MIRRA 試験において、メボリズマブ群では、36 週目と 48 週目時点で 32%が寛解を達成、28%が 24 週以上寛解維持を達成、44%が PSL を 4.0 mg/日以下に減量可能、18%が経口ステロイド薬を中止でき、再燃頻度は 50%減少した。
- ベンラリズマブは、既存治療で効果不十分な EGPA における第Ⅲ相多施設共同二重盲検無作為化実薬対照非劣性試験 (MANDARA 試験) の主要評価項目である 36 週目と 48 週目の寛解でメボリズマブとの非劣性が示されており、48~52 週目で経口ステロイド薬を中止できていた患者比率はメボリズマブより高かったと報告されている。
- 寛解導入治療においてメボリズマブあるいはベンラリズマブを併用した場合、寛解維持治療にも必要であればそのまま継続する。
- 「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023」では、「EGPA の寛解導入治療では、どのようなレジメ

ンが有用か？」というクリニカルクエスチョンが設定されており、「グルココルチコイド単独あるいはグルココルチコイドに免疫抑制薬を併用しても、寛解とならなかったか、寛解後に再発した治療抵抗性 EGPA の寛解導入治療では、メボリズマブを併用することを推奨する」として、エビデンスの確実性（中）、推奨の強さ（強い）と評価されている。本手引きにおいてはベンラリズマブについても同様のことを提言する。

- 2021 年の ACR のガイドラインでは、活動性の高い非重症 EGPA の寛解導入療法および非重症の EGPA 寛解維持療法でメボリズマブが推奨されていた。
- 国際的なコンセンサスとしては、ANCA の陽性／陰性の違いは、治療薬決定のための指標にはならないとされている。
- その他の治療として、抗 CD20 抗体リツキシマブは、B 細胞に発現している CD20 に結合することにより B 細胞起因性炎症を抑制する機序を有し、治療抵抗性の顕微鏡的多発血管炎（MPA）や多発血管炎性肉芽腫症（GPA）に対する効果が示されており、ANCA 陽性 EGPA に対する有効性も期待されているが本邦では保険適用はない。
- 補体 C5a 受容体阻害薬アバコパンは、治療抵抗性の顕微鏡的多発血管炎（MPA）や多発血管炎性肉芽腫症（GPA）に対する効果が示されているが、EGPA における補体の関与は明らかにされておらず、今後の研究結果が待たれる。

## 5. 開発中の分子標的治療に関する情報

- 特発性の慢性蕁麻疹に対して、ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬の治療が進行中であり、レミブルチニブは第Ⅲ相の試験中である。
- ベンラリズマブは好酸球性副鼻腔炎患者を対象に、第Ⅲ相試験が進行中である。
- デュピルマブは、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）、好酸球性食道炎、アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎、寒冷蕁麻疹、水疱性類天疱瘡に関する第Ⅲ相試験が進行中か、あるいは計画されている。
- テゼベルマブは特発性の慢性蕁麻疹に対する第Ⅱ相試験は終了している。また好酸球性食道炎、鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対する第Ⅲ相試験、EGPA に対する第Ⅱ相試験が進行中である。
- ヒト型抗 OX40 モノクローナル抗体ロカチンリマブのアトピー性皮膚炎に対する第Ⅲ相臨床試験が終了し、臨床的な有効性が示されている。
- 抗 IL-5 抗体であり投与間隔が 6 か月と超長時間作用型製剤であるデペモキマブの、重症喘息に対する第Ⅲ相臨床試験が終了し、臨床的な有効性が示されている。



## アレルギー総合診療のための分子標的治療の手引き 2025

2025年3月11日 第1版 第1刷発行

監修 一般社団法人日本アレルギー学会  
編集 「アレルギー総合診療のための分子標的治療の手引き 2025」作成委員会  
発行者 一般社団法人日本アレルギー学会（代表）海老澤 元宏  
発行所 一般社団法人日本アレルギー学会  
〒110-0005 東京都台東区上野1-13-3 MYビル4階  
TEL：03-5807-1701 FAX：03-5807-1702  
URL：<https://www.jsaweb.jp/>E-mail：[info@jsaweb.jp](mailto:info@jsaweb.jp)  
制作 株式会社協和企画  
印刷 株式会社アイワード

本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込み、および送信（送信可能化権を含む）・上映・譲渡に関する許諾権は一般社団法人日本アレルギー学会が保有しています。  
© 日本アレルギー学会 -2025/Printed in Japan

定価 1,000円（税込）