

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



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を通して、学会員および医療関係者にアレルギー領域の診療に関する最新かつ必要な情報を提供してきた。

近年、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。

そこで、今回、各領域のアレルギー疾患における分子標的薬治療の理解を深め、アレルギー総合診療の場で活用していただくことを目的に、日本アレルギー学会の新進気鋭のメンバーによる『アレルギー総合診療のための分子標的治療の手引き』を作成した。

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。

2022 年 9 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』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第三内科（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・呼吸器科
- 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・アレルギー分野
- 中原 剛士 九州大学医学部皮膚科学教室

目次

序文	1
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

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
(1) アレルギー性鼻炎	7
(2) 好酸球性副鼻腔炎	7
2) 下気道～喘息を中心に	9
(1) 喘息の基礎病態	9
(2) 喘息における下気道の慢性炎症	9
3) 皮膚	9
(1) アトピー性皮膚炎	9
(2) 蕁麻疹	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 11

1. 抗IgE抗体	11
2. 抗IL-5抗体、抗IL-5R α 抗体	13
3. 抗IL-4R α 抗体	15
4. 抗IL-31RA抗体	19
5. 抗TSLP抗体	20
6. JAK阻害薬	21

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 23

1. 上気道のアレルギー疾患	23
1) アレルギー性鼻炎	23
2) 好酸球性副鼻腔炎	24
2. 喘息	26
1) 成人	26
2) 小児	27
3. アレルギー性皮膚疾患	30
1) アトピー性皮膚炎	30
2) 蕁麻疹（HAEを含める）	32
4. 全身性疾患 EGPA	34
5. 開発中の分子標的治療に関する情報	36

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
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
CSU	chronic spontaneous urticaria	特発性慢性蕁麻疹
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
GPA	granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
H ₁ RA	histamine H ₁ -receptor antagonist	ヒスタミン H ₁ 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 cell	2 型自然リンパ球
IVIG	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン療法
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
JGL		喘息予防・管理ガイドライン
JPGL		小児気管支喘息治療・管理ガイドライン
LABA	long-acting β_2 -agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
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 不耐症
OSMR	oncostatin M receptor	オンコスタチン M 受容体
SABA	short-acting β_2 -agonist	短時間作用性 β_2 刺激薬
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達性転写因子
TARC	thymus and activation-regulated chemokine	アトピー性皮膚炎の病勢マーカー
TGF- β	transforming growth factor β	形質転換増殖因子 β
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

1. アレルギー疾患共通の分子病態

- 基礎病態には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が一部の症例で感作・発症の背景となる。
- 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、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強力に誘導する。また、IL-4とIL-13は上皮細胞などに作用して好酸球の効果的な組織への遊走を誘導できるCCケモカインを産生させる。
- 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し、アレルギー性炎症の増幅や持続に貢献する。
- 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、貯蔵性分子であるTSLP、IL-25、IL-33などが放出され、これらがILC2の刺激因子として機能する。活性化したILC2はIL-5あるいはIL-13を産生し、好酸球を主体とした炎症病態を発現させる。

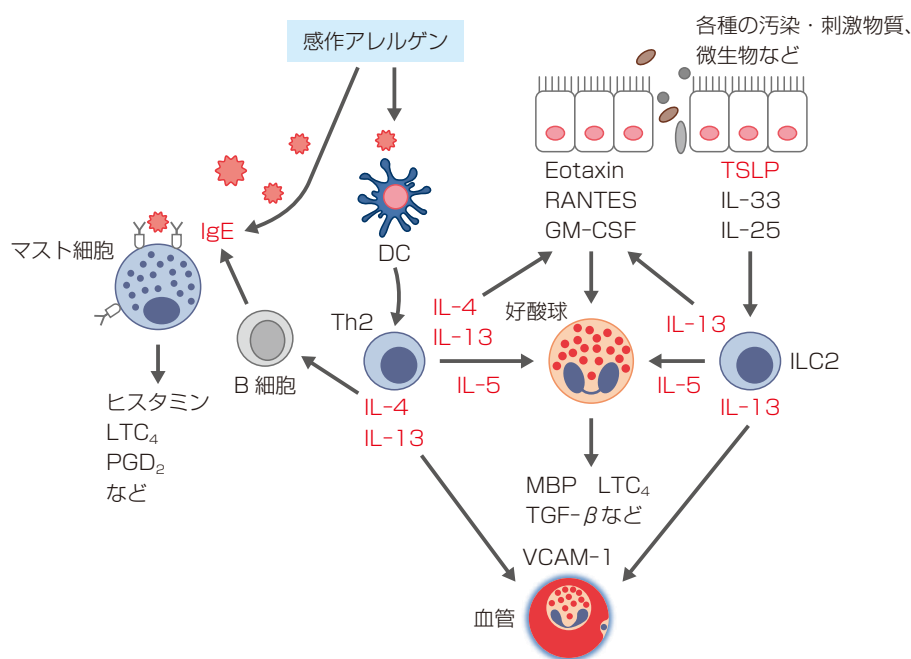


図1 アレルギー疾患の基本的な分子病態

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、各種の花粉やダニ、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をもつ。
- ・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。
- ・以降にマスト細胞や Th2 細胞から、2 型サイトカイン、化学伝達物質、あるいはケモカインが産生され、Th2 細胞、好酸球、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した非アトピー性のアレルギー疾患である。
- ・蓄膿症として知られる慢性副鼻腔炎は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 不耐症では重症であることが多い。好酸球性中耳炎がしばしば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

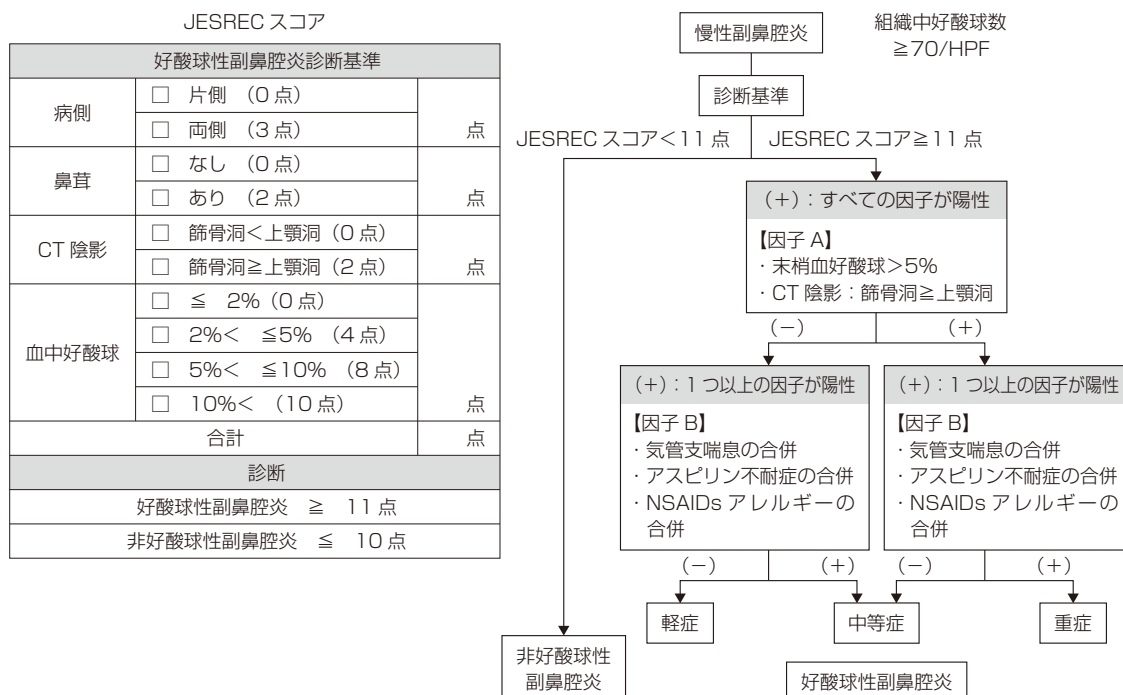


図 2 JESREC スコアと診断のフローチャート

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サイトカイン（TSLP、IL-33、IL-25）が放出され、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。

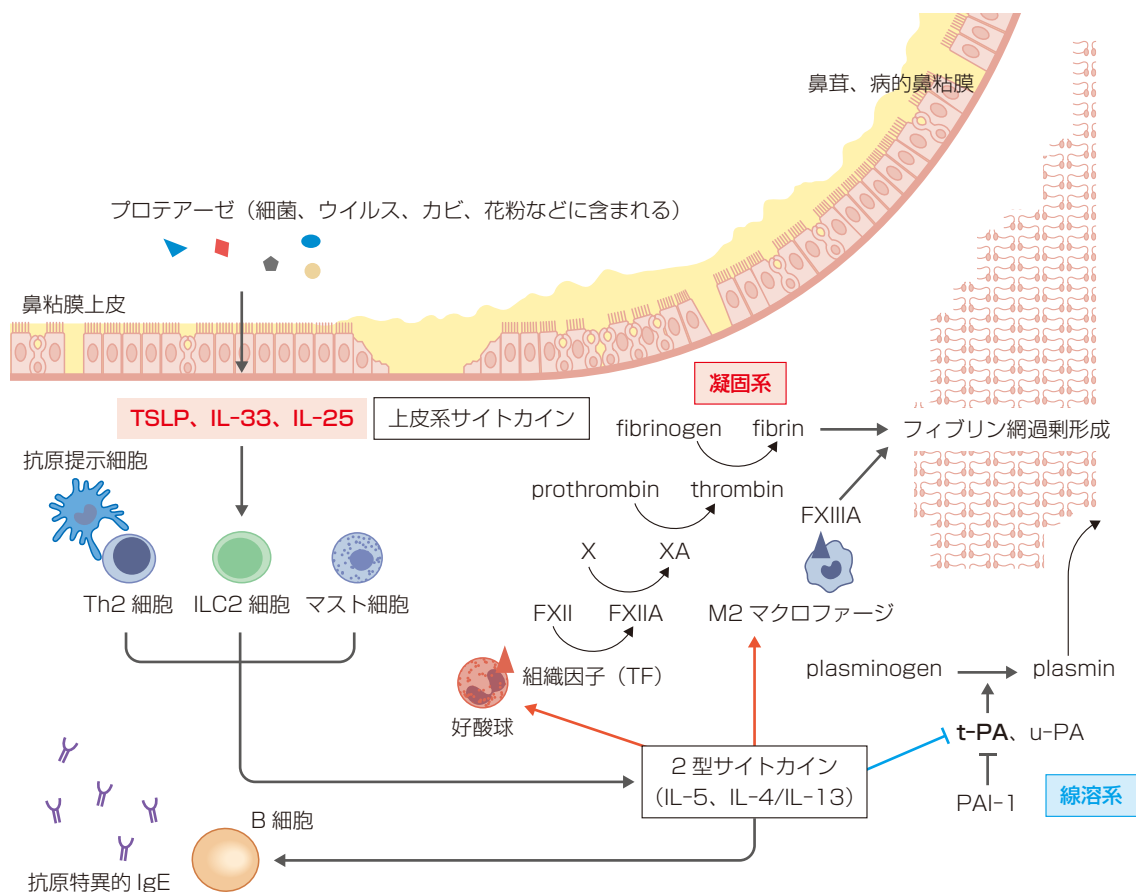


図3 好酸球性副鼻腔炎の炎症病態

- 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質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を認める。
- 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質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、凝固系は好酸球が発現する組織因子（tissue factor）と、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、線溶系は抑制されるが、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）を著しく抑制するためである。

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、好酸球、好中球、好塩基球、マスト細胞などの活性化と、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。
- 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、冷氣・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- β 、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。
- 小児における特徴としては、多くが乳幼児期に発症し、大多数がアトピー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が見られる。乳幼児期は喘息以外でも喘鳴を来し、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非 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 存在下で OX40 リガンド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 産生細胞へと分化させて感作を成立させるだけでなく、IL-5 を介した好酸球への作用や IL-4/IL-13 による CC ケモカイン産生誘導あるいは血管内皮細胞 VCAM-1 発現などを介した好酸球性炎症誘導にも寄与する。
- 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 ILC2 が活性化し、大量の IL-5 や IL-13 を産生して炎症が生じる。
- ILC2 は TSLP の作用で生存が延長し、ステロイドに抵抗性を獲得する。
- 非 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 IL-8 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 IFN (interferon)- γ を放出することを介しても好中球性炎症が形成される。

3) 皮膚

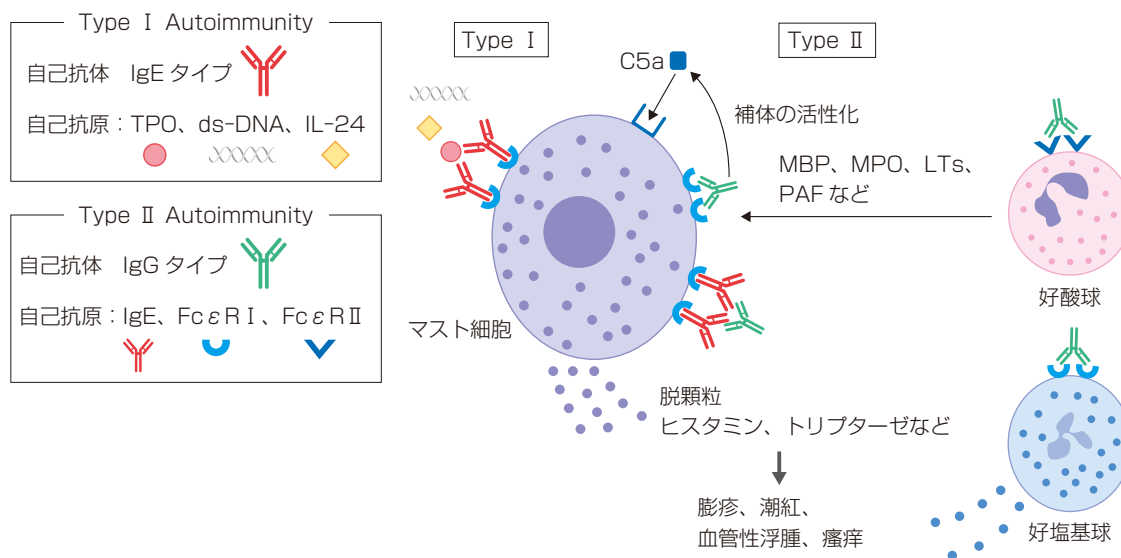
(1) アトピー性皮膚炎

- 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-4/13、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て炎症

の悪循環を来す。搔破や物理的刺激によって皮膚での 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現する疾患であり、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）。



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

図 4 慢性特発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

- 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モノクローナル抗 IgE 抗体製剤である。
- オマリズマブは、IgE の FcεRI への結合を阻害し、感作アレルゲン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ゲンの捕捉、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。

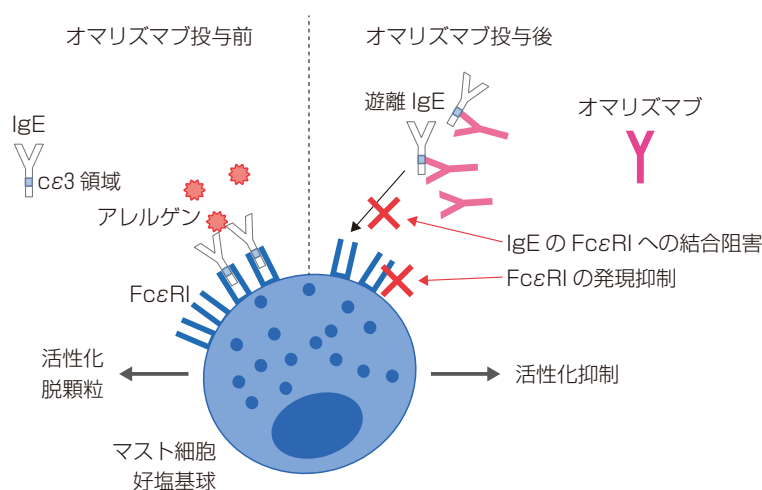


図5 オマリズマブの作用機序

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認められている。

【喘息】

- 高用量の吸入ステロイド薬 (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、通年性吸入アレルゲンに対して陽性を示し、血清中総 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 歳以上の小児に適用がある。
- 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】

- 原因アレルゲンに対する特異的 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化学伝達物質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 歳以上の小児に適用がある。
- 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)。

【特発性慢性蕁麻疹 (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 (hista-

表1 オマリズマブ投与量換算表

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					
>1,200~1,300	300	375	450	525						
>1,300~1,500	300	375	525	600						

mine H₁-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。

- 1回 300 mg を4週間毎に皮下投与する。

3) 各科別の特異的コメント

【内科】

- 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-α産生が回復することが想定されている。

【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に特異的な作用機序として、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、FcεRI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。

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関連がないとする報告があ



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

図6 慢性特発性蕁麻疹におけるオマリズマブの作用ターゲット

り、これらの意義は明確には確立されていない。また、血清総 IgE 値は効果予測因子とならない。

- 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（ ≤ 43 IU/mL）、投与 4 週後総 IgE 値/投与前総 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

- 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、腫脹が認められるが、他に注意すべき有害事象の報告はない。

6) 新規適応の開発状況

- 米国では 18 歳以上の成人の鼻茸に対して適応が認められている。

2. 抗 IL-5 抗体、抗 IL-5R α 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 2 型自然リンパ球から産生され、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・生存において重要な役割を果たしている。
- IL-5 受容体は α 鎖と βc 鎖で構成されており、 α 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 に対する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 α 鎖（IL-5R α ）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 α に対する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 α に直接結合することで、ADCC（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity：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好酸球の除去効率が高い。

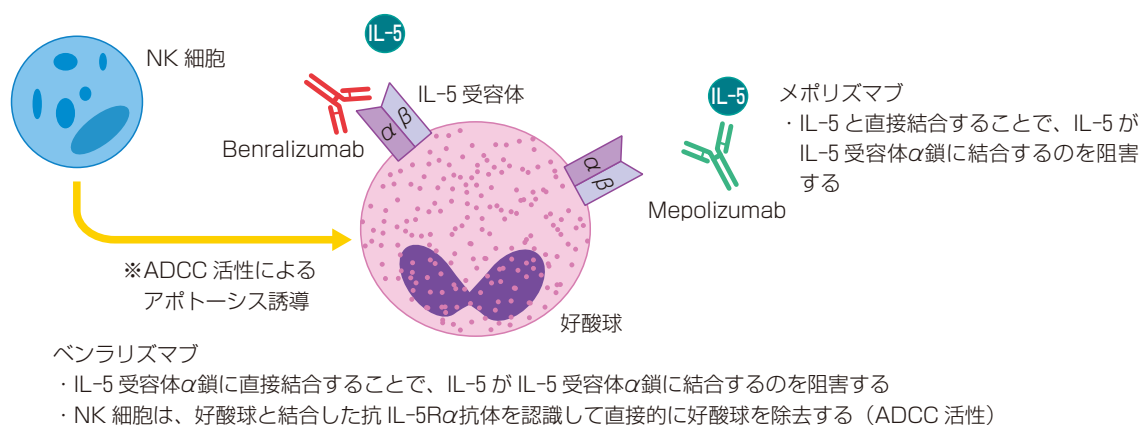


図7 抗IL-5および抗IL-5Rα抗体の作用ポイント

2) 適応疾患

【メポリズマブ】

- ・2022年9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）であり、6歳以上12歳未満の小児の喘息にも適応がある（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。

【ベンラリズマブ】

- ・2022年9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で、15歳以上に保険適用がある（表2）。

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/μL以上または過去12か月間に300/μL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. 喘息の項参照）。
- ・どちらの薬剤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。
- ・鼻ポリープのある患者と呼吸機能が低い症例で有効性が高いことが報告されている。
- ・末梢血好酸球数が150/μL未満に対して明確な効果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) 注意すべき有害事象

- ・主な副作用は、注射部位反応・頭痛・過敏症などである。催奇形性の報告はないが、妊婦への投与の安全性は確立されていない。

表2 2つの抗IL-5療法製剤

	生物学的製剤名		使用可能年齢	投与量	保険適応疾患
	一般名	商品名			
抗IL-5抗体	メポリズマブ	ヌーカラ	喘息：6歳以上 EGPA：成人	12歳以上：100 mg/回/4週毎皮下注 6歳以上12歳未満：40 mg/回/4週毎皮下注 EGPA：300 mg/回/4週毎皮下注	気管支喘息 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）
抗IL-5Rα抗体	ベンラリズマブ	ファセンラ	15歳以上	初回：4週後・8週後に30 mg/回皮下注射 その後30 mg/回/8週毎皮下注射	気管支喘息

3. 抗 IL-4R α 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、好酸球性炎症も増強する。
- IL-13 は気道リモデリングを惹起する。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)。
- 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 α (IL-4R α) サブユニットに特異的に結合する遺伝子組換え IgG₄ モノクローナル抗体である。I 型受容体 (IL-4R α / γ c) では、IL-4 シグナル伝達を阻害し、II 型受容体 (IL-4R α /IL-13R α) では、IL-4 および IL-13 の両方のシグナル伝達を阻害する。
- デュピルマブ投与後に血清総 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。

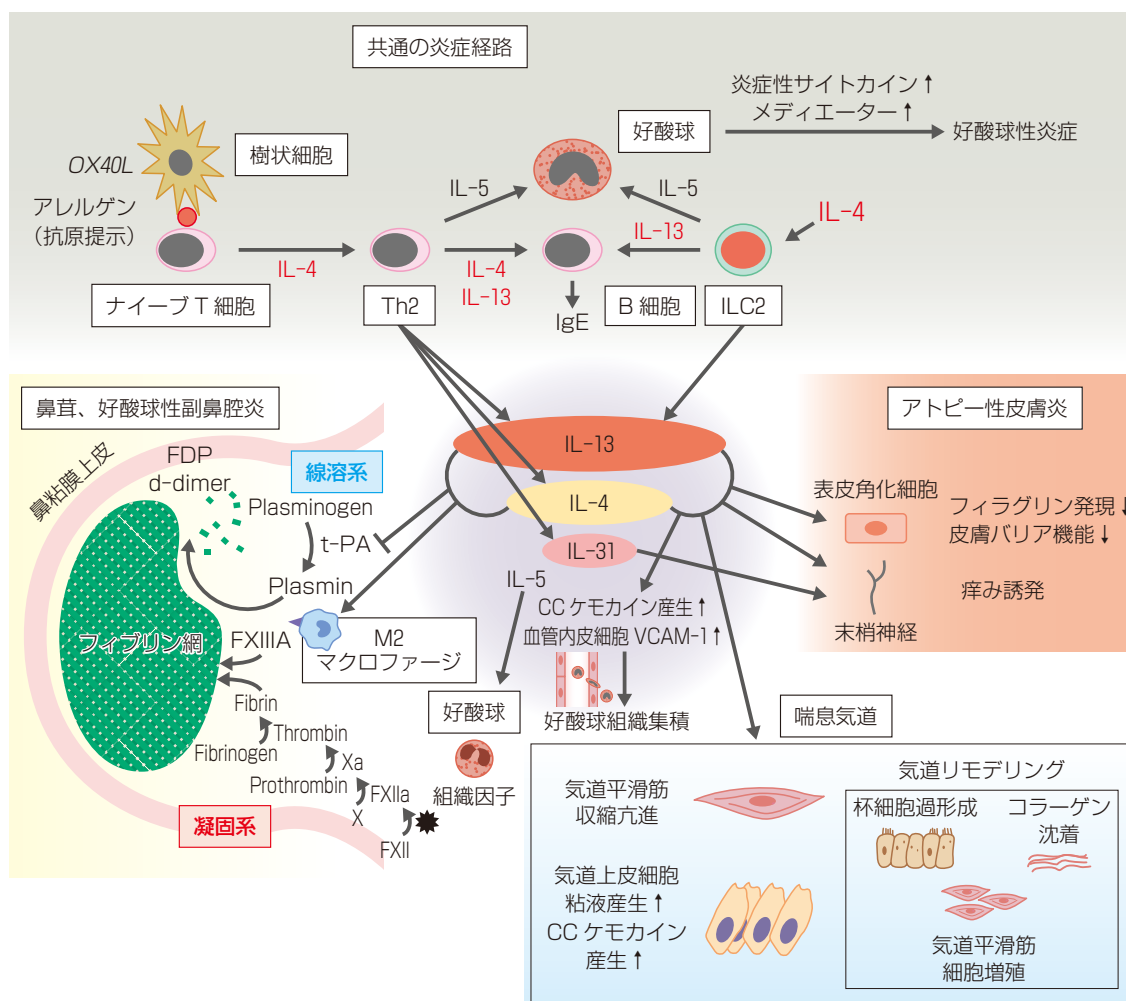
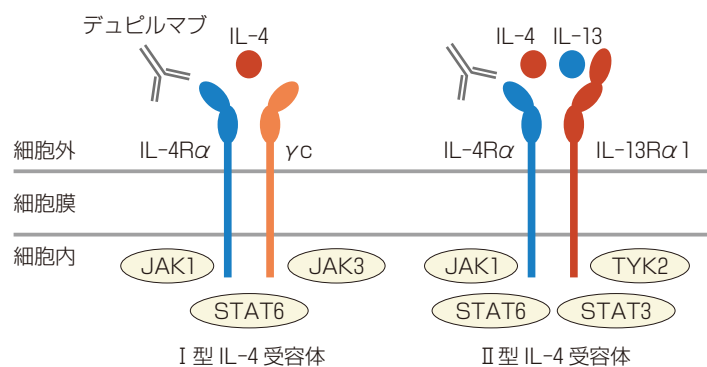


図 8 IL-4、IL-13 がアレルギー疾患形成に及ぼす影響



<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（既存治療によっても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。
- 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

- 喘息およびアトピー性皮膚炎では、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 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。
- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎では、通常、デュピルマブとして 1 回 300 mg を 2 週間隔で皮下投与する。
なお、症状安定後には 1 回 300 mg 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。

【気管支喘息】

- 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。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、IgE など）の値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剤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。

【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

【内科】

- 成人喘息においてデュピルマブによる増悪の減少、呼吸機能の改善効果、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。
- IL-13 は、気道平滑筋増殖や杯細胞過形成を惹起し、気道リモデリングにも関与する。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。

- 効果判定の時期は確立していないが、呼吸機能や NSAIDs 過敏喘息（AERD、N-ERD）における嗅覚の改善は、投与4週後には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。

【小児科】

- 12～17歳を対象とした解析で、増悪の減少、呼吸機能の改善が示された。
- 本邦では適用外であるが、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。

【皮膚科】

- 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。

【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。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損なわれている。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、マウスモデルで、未熟な嗅覚神経細胞の減少が報告されている。
- 一般に、ECRS に対する効果は24週程度投与して判断する。

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た。
- 血中好酸球数 150/ μ L 以上で増悪抑制、300/ μ L 以上で1秒量改善が認められた。
- FeNO 25 ppb 以上でかつ血中好酸球数 150/ μ 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。
- 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。
- 慢性副鼻腔炎合併例では増悪抑制効果が高い傾向がある。

【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/ μ 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

- 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性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性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。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 $1,500/\mu\text{L}$ 以上の患者は除外されていたため、有効性及安全性は十分に確立していない。

7) 新規適応の開発状況

- デュピルマブについては、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、特発性蕁麻疹、COPD 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。
- 他の IL-13 抗体であるレブリキズマブでアトピー性皮膚炎に対する第Ⅲ相試験が行われている。

4. 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痒痒に関与する。
- IL-31 は、末梢神経を刺激して痒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、痒痒過敏状態を引き起こす（図 10）。なお、IL-4/13 は、IL-31 による痒痒を増強する作用がある。

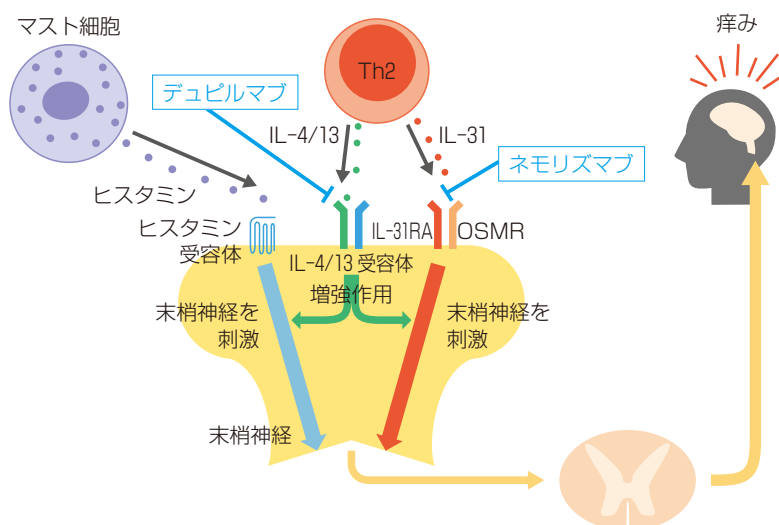


図 10 アトピー性皮膚炎の痒痒と治療薬の作用ターゲット

- 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 で誘発される痒痒発現を阻害する。

2) 適応疾患

- 効能・効果は、アトピー性皮膚炎に伴う痒痒で、既存治療で効果不十分な場合に限る。
- 通常、成人および 13 歳以上の小児にはネモリズマブ 1 回 60 mg を 4 週間の間隔で皮下投与する。

3) 効果と注意点

- 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、ネモリズマブは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掻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。ネモリズマブは痒痒を抑制しこの悪循環を止め、症状を改善させる。
- 本疾患では痒痒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、痒痒の抑制により疾病負担が軽減する。

- ・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、膿疱疹、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。
- ・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。血清 TARC 値を短期病勢マーカーとして使用できないことに留意する。
- ・妊婦または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。授乳婦は、治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討することが必要である。

5. 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って気道上皮細胞などから放出される。TSLP 遺伝子の多形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 の産生増強とステロイド抵抗性の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非 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 抗体テゼパルマブは、喘息増悪を抑制し、症状、1 秒量、気道過敏性を改善した。投与後に末梢血好酸球数、FeNO、血清総 IgE 濃度は低下し、気道粘膜下の好酸球浸潤が抑制された。

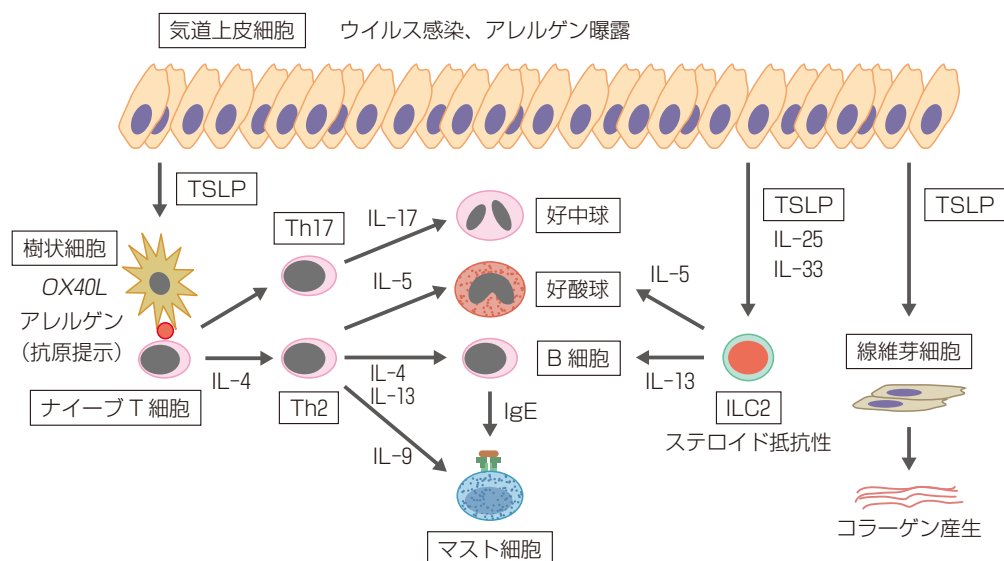


図 11 TSLP の喘息病態への関与

2) 適応疾患

- 喘息（既存治療によっても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（要確認）にテゼベルマブ（商品名：テゼスパイア）（遺伝子組換え）として1回210 mgを4週毎に皮下投与する。中用量または高用量ICSと、その他の長期管理薬を併用してもコントロール不良で、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/ μ 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

- 第Ⅲ相試験では注射部位の局所反応を3.6%で認めた。

6) 新規適応の開発状況

- テゼベルマブに関して、鼻茸を伴う鼻副鼻腔炎に対する第Ⅲ相試験、特発性の慢性蕁麻疹、COPDに対する第Ⅱ相試験が進行中である。

6. 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かかわるIL-4、IL-13、TSLP、IL-31、IL-22、IFN- γ などは受容体に結合後、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阻害薬には阻害活性の違いがあり、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。

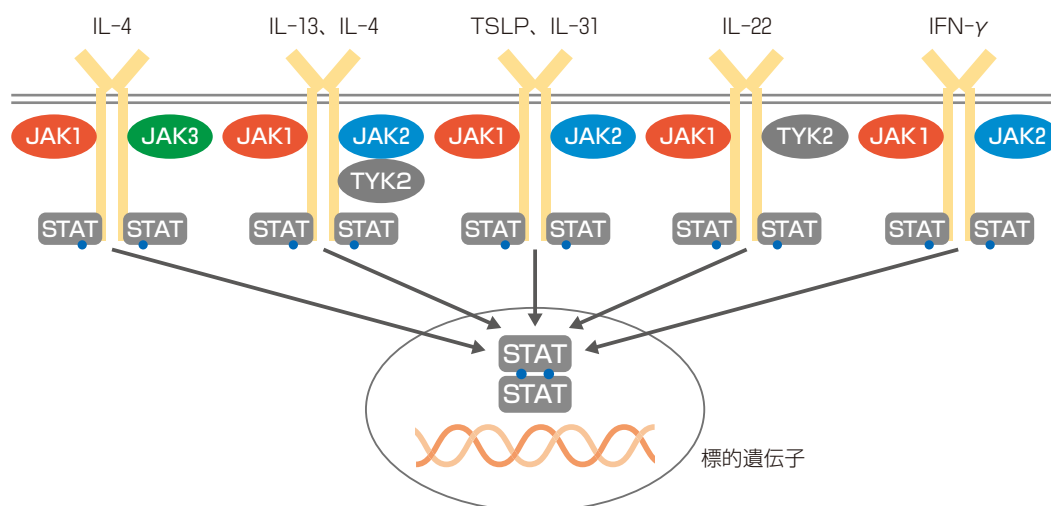


図 12 アトピー性皮膚炎に関連する JAK-STAT 経路

3) 効果と注意すべき有害事象

- アトピー性皮膚炎の病態の中心は 2 型炎症であり、IL-4/13 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-γ 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-4/13 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。
- 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、また授乳は控える必要がある。

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。他の分子標的治療薬についても最適使用推進ガイドラインに要件が定められている。
- 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ともに、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 UA/mL以上またはCLEIA法で13.5 ルミカウント以上）である、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1回75～600 mg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、初回投与前血清中総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並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なおしてもよい。

(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、投与中に稀に好酸球性多発血管炎性肉芽腫症が現れることがあり、好酸球数の推移および発疹、肺症状の悪化、心臓合併症、ニューロパシーなどの血管炎症状に注意する。
- 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。
- 妊婦または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。授乳婦には、治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討する。

(4) アレルギー性鼻炎への臨床効果

- わが国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抗ヒスタミン薬に上乗せ投与し、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

(1) デュピルマブの適応基準

- 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して投与され、投与法は「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」とされている。
- 症例の基準として、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎が確定診断されており、その手術歴がある、または既存の治療ではコントロールが不十分で何らかの理由で手術が適応とならない症例であること。そして既存の治療を行っても以下のすべての条件を満たす場合、投与が認められる。
 - 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。
 - 鼻閉重症度スコアが2（中等度）以上で8週間以上持続している。
 - 嗅覚障害、鼻汁などの症状が8週間以上持続している。
- 特に鼻茸スコアは正しく理解しておく必要があり、非好酸球性副鼻腔炎であっても基準を満たせば適応になることも注意すべき点である。（[図 13](#)）

鼻茸スコア（鼻腔ごとに判定）	
スコア	所見
0	鼻茸なし
1	鼻茸を中鼻道に認めるが、中鼻甲介下線を超えていない
2	鼻茸が中鼻甲介下線を超えている
3	鼻茸が下鼻甲介下線に達している、または中鼻甲介下線を超える鼻茸に加えて嗅裂にも鼻茸を認める
4	鼻茸が鼻底に達しており鼻腔が閉塞している

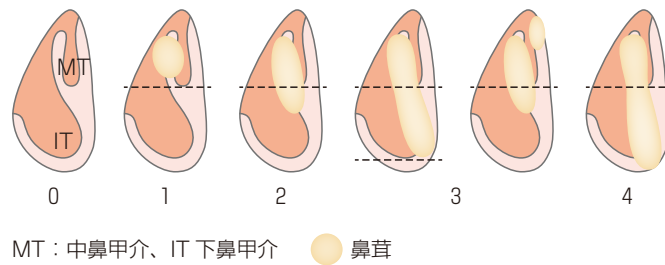


図 13 鼻茸スコア

(2) デュピルマブ投与に関する注意点

- 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、好酸球性肺炎や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（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 $1,000/\mu\text{L}$ 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。
- 投与の期間や間隔については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ものと推測される。
- 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。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。

(3) 今後適応の可能性がある分子標的治療薬

- 抗 IL-5 受容体 α 抗体ベンラリズマブは好酸球性副鼻腔炎患者を対象に、国際共同第Ⅲ相試験が進行中である。第Ⅱ相試験で投与後 12 週では実薬投与群とプラセボとの間に有意差がなかったが好酸球数が多い症例では鼻茸の縮小効果が高い傾向にあり、結果次第で認可される可能性がある。

2. 喘息

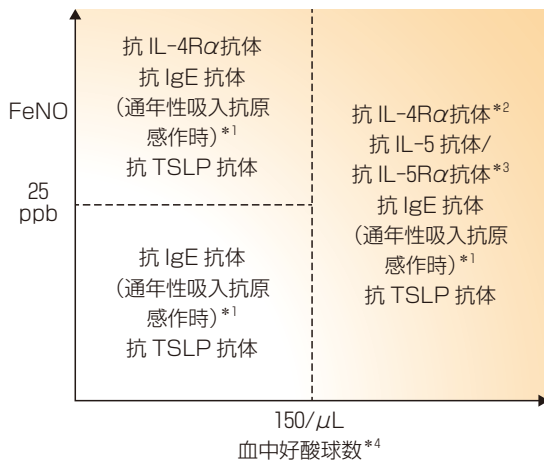
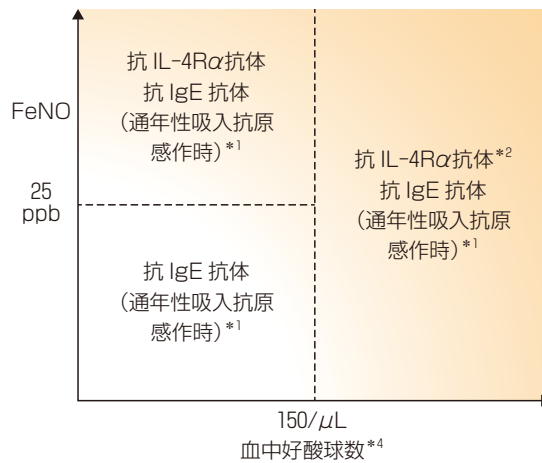
1) 成人

- 生物学的製剤の投与を検討すべき対象は、重症喘息患者である。
- 重症喘息とは「コントロールに高用量 ICS および LABA に加えて、その他の長期管理薬（および/または全身性ステロイド薬）による治療を要する喘息、またはこれらの治療によってもコントロール不良である喘息」と定義されている。
- 重症喘息と診断する前に、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3に示す生物学的製剤が使用可能である。IgE、IL-5、IL-4/IL-13、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が示されている。

表3 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抗体	抗 IL-4 受容体 α抗体	抗 TSLP 抗体
一般名	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
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 25ppb 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	血中好酸球数	血中好酸球数	血中好酸球数 FeNO	血中好酸球数 FeNO
併存症への 保険適用	特発性慢性蕁麻疹・ 季節性アレルギー性 鼻炎	好酸球性多発血管炎性 肉芽腫症		アトピー性皮膚炎・ 鼻茸を伴う副鼻腔炎	
重症喘息への 投与法	体重と血清総 IgE 値 から投与量と間隔を 決定 (表1参照)	成人: 100 mg、4 週毎 小児: 40 mg	30 mg を当初3回 4 週毎、その後は8 週毎	初回 600 mg、その 後は 1 回 300 mg を 2 週毎	210 mg、4 週毎
自己注射	可	可		可	

- 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、アレルゲン特異的 IgE 抗体を測定する。FeNO も可能な限り測定する。
- 薬剤選択にあたり、併存疾患の評価は重要である。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3)。喘息患者の約 70% がアレルギー性鼻炎を、5~10% が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、長期安全性も考慮して選択する (表3)。図 14B には、鼻疾患や皮膚疾患に適応を有する製剤を抜粋して示す。

A: バイオマーカーで分類した成人重症喘息の治療選択^{*1}B: 成人重症喘息と鼻疾患・皮膚疾患に重複適応を有する薬剤の治療選択^{*1}

- *1 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、慢性特発性蕁麻疹に適応を有する。
 *2 相対的にFeNOが高値の場合や、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎あるいはアトピー性皮膚炎を有する場合は、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。
 *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。抗IL-5抗体はEGPAに適応を有する。
 *4 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JPGL2020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/日に加えて、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ため喘息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。
- JPGL2020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)。

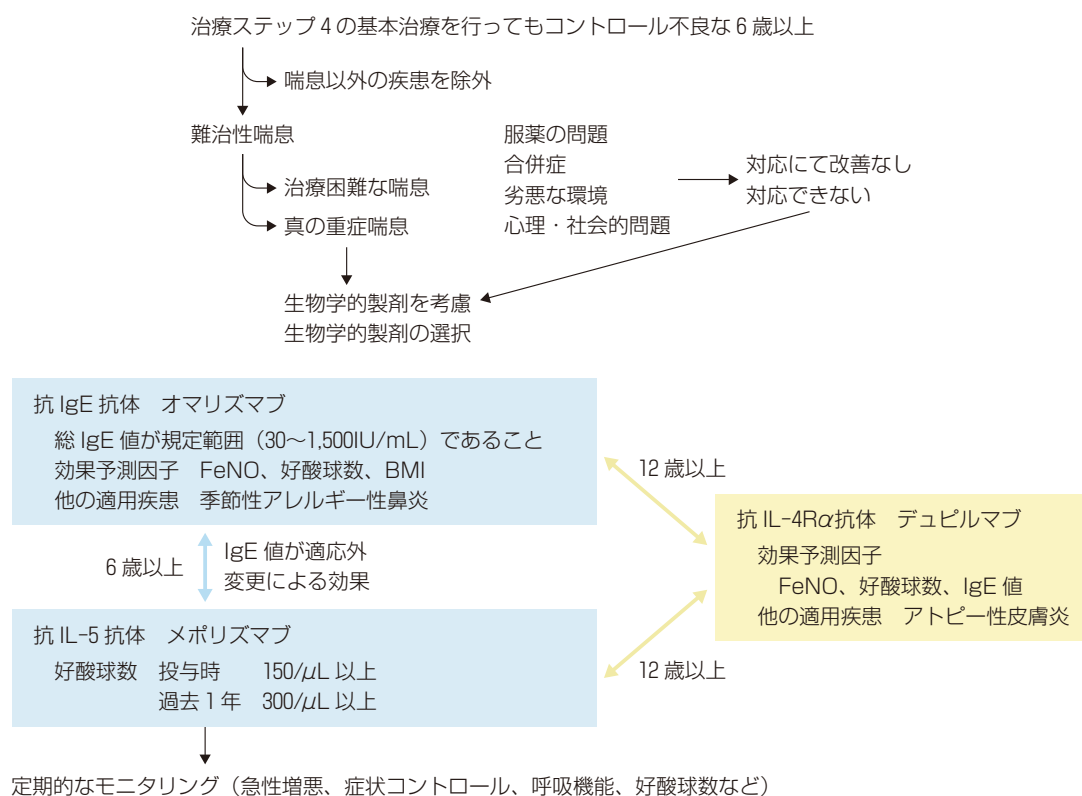


図15 小児喘息生物学的製剤投与のフロー図

- 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、JPGL2020 第7章を参考に、急性増悪、症状コントロール、呼吸機能、好酸球数などの評価項目をチェックする。
- 小児喘息で保険適用のある製剤はオマリズマブと、メポリズマブ、デュピルマブであり、前者は6歳以上に、後者は12歳以上に使用可能である。
- 小児難治性喘息のほとんどが、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、末梢血好酸球数に加えて、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。

(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て、FeNOの改善、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

- 小児を対象とした無作為化比較試験はないが、6～11歳を対象とした観察試験で、喘息のコントロール指標の改善、急性増悪の減少、末梢血好酸球の減少が指摘されている。
- 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) 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。
- わが国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。

(4) 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。

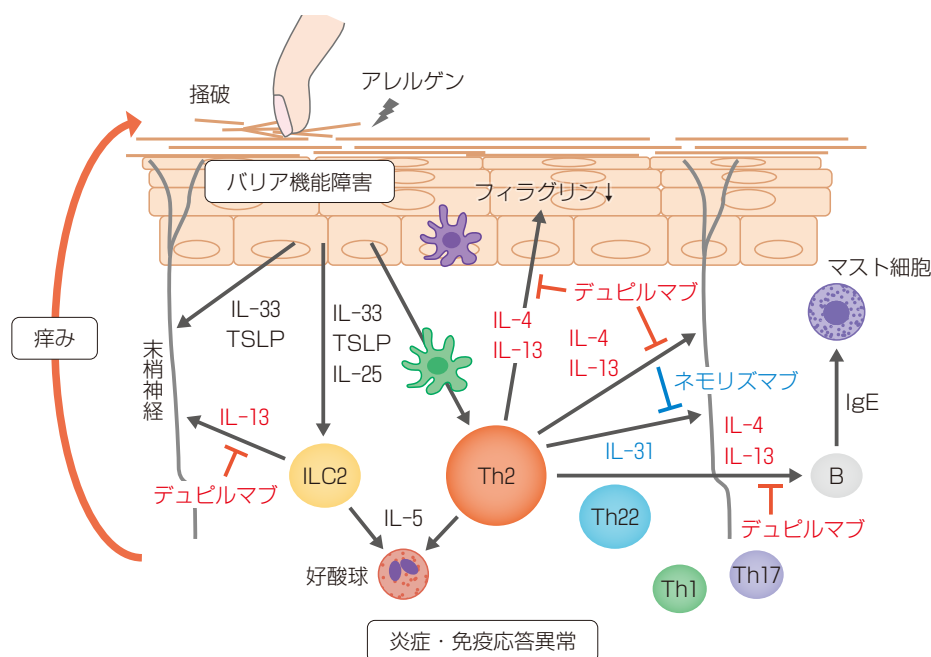


図16 アトピー性皮膚炎の病態と生物学的製剤の作用ターゲット

(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、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。
- 使用の際は「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。
- 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、BSA10%以上のすべてを満たす患者」とされている。さらに、デュピルマブの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。
- 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とされている。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等を検討するとの記載がある。
- 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2021』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。

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。

- 妊婦または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。授乳中の女性に投与することは避けて、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させる。

(2) 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。
- バリシチニブでは成人、ウパダシチニブでは12歳以上で小児の場合は体重30 kg以上、アプロシチニブでは12歳以上が対象患者となる。
- 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 EASI2.4 以上）があって、BSA10%以上のすべてを満たす患者」とされている。用法・用量は、表4の通りである。
- 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週間（バリシチニブ）もしくは12週間（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）。『アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021』でバリシチニブは寛解導入に適した薬剤と位置づけられている。

表4 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)
主要な標的	JAK1/2	JAK1	JAK1
用法・用量	成人には4 mgを1日1回経口投与する。患者の状態に応じて2 mgに減量する	成人には15 mgを1日1回経口投与する。患者の状態に応じて30 mgを1日1回投与することができる。12歳以上かつ体重30 kg以上の小児には15 mgを1日1回経口投与する	成人および12歳以上の小児には100 mgを1日1回経口投与する。患者の状態に応じて200 mgを1日1回投与することができる

(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1回60 mgを4週間の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」に従って使用する。
- 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H₁RA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痒痒（痒痒VASが50以上または痒痒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。

- 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)、掻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との記載がある。
- 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。本剤は掻痒を治療する薬剤であり、掻痒が改善した場合も含め、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。
- 妊婦または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとされている。授乳婦に関しては、治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討する必要がある。

2) 蕁麻疹 (HAE を含める)

(1) 慢性特発性蕁麻疹 (CSU)

- CSU に対して第2世代 H₁RA で完全に抑制できない場合は、他の1~2種類の H₁RA 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 H₁RA を増量する。
- それでも十分な制御が得られない場合は、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬または/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、オマリズマブ、低用量ステロイド内服、シクロスポリンを検討する。
- 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。なお、良好な制御の目安として、Urticarial Control Test (UCT) で16満点中12点以上を用いることが推奨されている。

【オマリズマブ治療の実際】

- CSU において H₁RA の増量等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1回300mg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で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、血清中総 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性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。

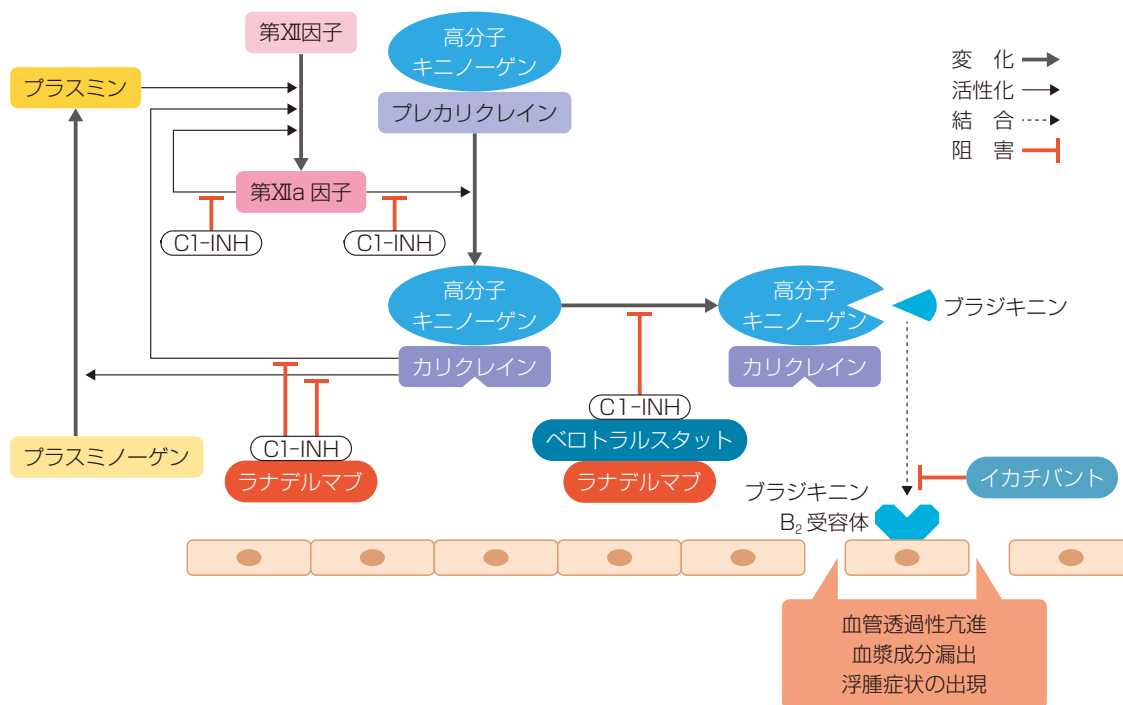
- 妊婦または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。授乳婦は、治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討する。

(2) 遺伝性血管性浮腫

- 遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema, HAE) は C1-esterase inhibitor (C1-INH) 遺伝子の欠損、変異またはその他の遺伝的背景のため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 B₂ 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、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。

【ラナデルマブ治療の実践】

- 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1回300mg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、高分子量キニノーゲンを切断するセリンプロテアーゼであり、高分子量キニ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)。



大澤勲ら：新薬と臨床 2021；70：875-894 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

1) 疾患概要

- EGPA は、通常では喘息など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。
- 病理学的には、細小血管の肉芽腫性血管炎および血管外肉芽腫所見を来す。
- 診断には厚生労働省の診断基準（表 5）が有用である。
- EGPA は他の血管炎あるいは好酸球増多症候群（HES）・NSAIDs 不耐症（N-ERD）と重複する症候を併せ持っており、鑑別を要する。
- 典型的には成人期以降に喘息や鼻ポリープを伴う好酸球性副鼻腔炎・アレルギー性鼻炎が先行し、好酸球数増多やそれに伴う好酸球増多性疾患が発症あるいは増悪する時期を経て、数年以内に多臓器に好酸球浸潤性血管炎症状が出現する。10 年以上の経過を経て発症することもある（図 18）。
- 併存する喘息は重症難治例が多い。
- 臓器障害には、全身諸臓器の血管炎に伴う虚血障害と好酸球性臓器障害が混在するが、手袋-靴下型の分布を示す多発単神経障害に伴うしびれや疼痛の出現頻度が高い。知覚障害だけでなく、運動障害も引き起こし、治療を開始後も症状はしばしば遷延する。

表 5 厚生労働省難治性血管炎分科会による EGPA の診断基準（1998 年）

(1) 主要臨床所見
①気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎
②好酸球増加
③血管炎による症状：発熱（2 週間以上、38℃以上）、体重減少（6 ヶ月以内に 6 kg 以上）、多発単神経炎、消化管出血、紫斑、多関節痛、筋肉痛・筋力低下
(2) 臨床経過の特徴
主要臨床所見①、②が先行して③が発症
(3) 主要組織所見
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またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在
②血管外肉芽腫の存在
(4) 判定
①確実
(a) (1) の 3 項目を満たし、(3) の 1 項目を満たす場合
(b) (1) の 3 項目を満たし、(2) を満たす場合
②疑い
(a) (1) の 1 項目及び、(3) の 1 項目を満たす場合
(b) (1) の 3 項目を満たすが、(2) を満たさない場合
(5) 参考となる所見
①白血球増多（ ≥ 1 万/ μ L）、②血小板増多（ ≥ 40 万/ μ L）、③血清 IgE 増加（ ≥ 600 U/mL）、④ MPO-ANCA 陽性、⑤リウマトイド因子陽性、⑥肺浸潤陰影

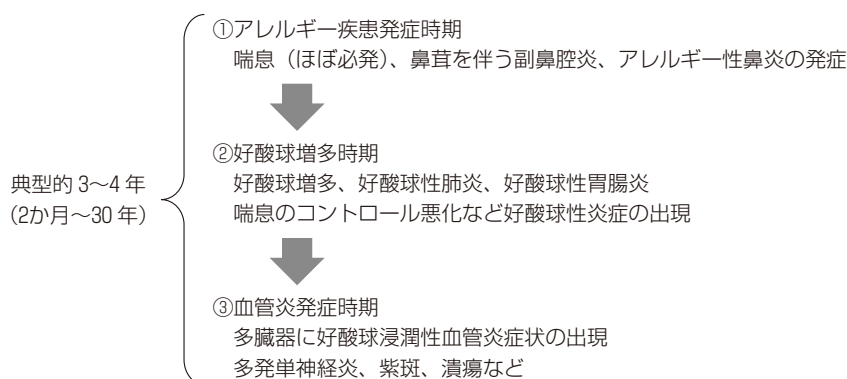


図18 EGPAの典型的な発症経過

2) 治療

- 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。
- 治療抵抗性の場合には、抗IL-5抗体製剤メボリズマブ300 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、 γ -グロブリン大量療法を考慮する。

3) メボリズマブの効果（国際共同試験第Ⅲ相試験の概要および結果）

- 国際共同試験第Ⅲ相試験 MIRRA 試験は、9か国31施設において18歳以上のEGPA患者を対象として、既存治療に追加してメボリズマブ300 mgまたはプラセボを4週間毎に皮下投与し、52週間の投与期間とその後8週間の観察を行う多施設共同無作為化二重盲検比較試験である。
- 対象は6か月以内の再燃性または難治性の病歴があり、コントロールのためプレドニゾロンを7.5〜50 mg/日内服している不安定な症例で、免疫抑制剤併用の有無は問われなかった。
- 136症例が無作為化され実薬投与群とプラセボ群68例ずつが解析対象となり、実薬群では32%で寛解を達成、28%で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%で経口ステロイド薬が中止でき、再燃頻度は50%減少した。参加者のANCA陽性割合が一般的頻度より少なかったとの指摘はあるが頻度の高い疾患でないこともあり、EGPAに対する高い有効性が示されたエビデンスレベルの高い報告とされる。
- 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る。
- 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。
- EGPA症例において100 mg/回を4週毎で効果があるかないかの結論は出ていない。
- 抗IL-5 α 製剤であるベンラリズマブについては、2022年9月現在、EGPAに対する効果に関するエビデンスレベルの高い報告はなく、保険適用もない。
- リツキシマブの有効性が報告されているが、2022年9月現在保険適用はない。

5. 開発中の分子標的治療に関する情報

- 食物アレルギーの領域においてもリゲリズマブ（抗 IgE 抗体）の第Ⅲ相の日本も含めたグローバル治験が進行中である。
- 対象は 6 歳から 55 歳までのピーナッツアレルギーを対象として 2022 年から開始され、続いて鶏卵・牛乳も行われる予定である。
- 誤食による症状誘発を抑制することを目的としており完全除去状態リゲリズマブ投与を行いプラセボ対照との比較における食物経口負荷試験での閾値上昇を主要評価項目としている。
- 米国においてはオマリズマブ（抗 IgE 抗体）の食物アレルギー（誤食防止に引き続いて経口免疫療法との組み合わせ）に対する臨床試験が進行中である。
- アトピー性皮膚炎に対して抗 IL-13 抗体トラロキヌマブが承認予定である。
- 好酸球性副鼻腔炎を対象にベンラリズマブ（抗 IL-5 受容体抗体）第Ⅲ相、メポリズマブ（抗 IL-5 抗体）第Ⅲ相の試験が進行中である。
- 鼻茸を伴う重度の慢性鼻副鼻腔炎を対象にテゼベルマブ（抗 TSLP 抗体）第Ⅲ相も進行中である。

アレルギー総合診療のための分子標的治療の手引き

非売品

2022年9月26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」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

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-2022/Printed in Japan