

Topics 4

治療の進歩 3
—分子標的治療薬—

大田 健

要旨：喘息の分子標的治療薬としては、生物学的製剤であるヒト化抗ヒト IgE 抗体 [抗 IgE：オマリズマブ (omalizumab)] が最初に認可された。そして抗 IgE 療法は、アレルギー性喘息を対象に重症喘息への新しい治療法として適応が認められ、これまでに約 60%の有効率を示している。引き続き開発されているヒト化抗 IL-5 抗体メポリズマブ (mepolizumab) は、気道に好酸球増多を伴うステロイド依存性の喘息において有効性を認めている。また、IL-4 と IL-13 の受容体となる IL-4R α や IL-13 を標的とするヒト化抗体、IL-5 受容体に対するヒト化抗体でも臨床研究が進行している。

キーワード：ヒト化抗ヒト IgE 抗体, JGL2012, 難治性喘息,
ヒト化抗 IL-5 抗体, ヒト化抗 IL-13 抗体
Humanized anti-human IgE antibody, JGL2012,
Refractory asthma, Humanized anti-IL-5 antibody,
Humanized anti-IL-13 antibody

連絡先：大田 健
〒204-8585 東京都清瀬市竹丘 3-1-1
独立行政法人国立病院機構東京病院
(E-mail: kenohta@tokyo-hosp.jp)

はじめに

気管支喘息（喘息）は可逆性の気道閉塞を特徴とする疾患であり，適切な治療により症状の消失とともに呼吸機能についても正常化することが期待される．喘息のなかでも重症喘息は，無治療では症状が毎日出現し日常生活が制限される状態であり，治療されている場合には，重症度に合わせた吸入ステロイド（ICS）の連用を含む適切な治療をしても症状が毎日出現している状態である．一方，喘息患者の約3/4でチリダニに対するIgE抗体が陽性である事実は，喘息の重症度にかかわらずアレルギー反応が気道炎症や喘息症状の発現に重要な役割を演じていることを示唆している．このような背景のもとに開発されたヒト化抗ヒトIgE抗体〔抗IgE：オマリズマブ（omalizumab）〕は，我が国を含めて多くの国で発売され，重症喘息のなかでも最重症の難治性喘息で有効性を示している．喘息を対象とする分子標的治療薬は，抗IgEの成功を受けて，いっそう盛んに研究され開発が進められている．そして，動物実験を通じて機能的な関与が明らかになった分子標的に対して，ヒト化抗体，リコンビナント抗体，可溶性受容体蛋白などが作製され検討されている．現在臨床開発が進んでいるのは，IL-4，IL-5，IL-13などを標的とする生物学的製剤である．本稿では，抗IgEを中心に，成人喘息に対する生物学的製剤の有用性について，現状と問題点も含めて概説する．

ヒト化抗ヒトIgE抗体

1. 免疫グロブリンE（IgE）と喘息

1966年石坂らによりIgEが発見されて以来，それまで混沌としていたアレルギーの研究が，免疫学の進歩とともに飛躍的に進展した．IgEは，IgGと同様に2本のheavy chain（H鎖）と2本のlight chain（L鎖）とからなるが，定常領域（C domain）がIgGの3領域に対して4領域からなり，分子量はIgGの150 kDaに対してIgEは190 kDaである¹⁾．またIgE受容体との結合は，高親和性のFcεRIと低親和性のFcεRIIのいずれの場合にも，3番目のC domainであるCe3で起こる．そしてIgEは，マスト細胞の表面で高親和性のIgE受容体すなわちFcεRIを介して存在し，該当する抗原と結合することにより，マスト細胞からの化学伝達物質およびサイ

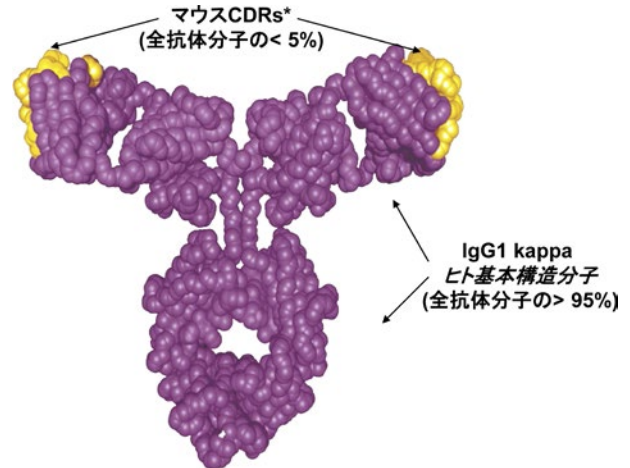


図1 ヒト化抗IgE抗体：オマリズマブ（omalizumab）²⁾。
*CDRs：complementarity-determining regions（抗原への結合特異性決定領域）。

トカインの産生遊離を惹起するのである¹⁾．一方，マスト細胞がアレルギー性喘息で重要であることを示す結果は，途絶えることなく報告されてきた．気道過敏性を指標にしてマスト細胞の役割を検討した結果では，マスト細胞欠損マウスW/W^vで抗原吸入後の気道過敏性の発現が抑制された．ただしマスト細胞が欠損してもIgE抗体産生と気道への好酸球浸潤には影響なく，抗原の吸入量を増量することにより気道過敏性が誘導された．すなわち，IgE抗体とマスト細胞の経路のほかに，好酸球を介した経路も気道過敏性の発現に関与することが示唆された．さらに，非アレルギー性喘息においてもマスト細胞の増加が示され，その組織への出現は，アレルギー性喘息と同様に気道粘膜および平滑筋内に及ぶことが報告され注目されている．

2. 抗IgE抗体療法の作用機序と臨床効果

1) ヒト化抗ヒトIgE抗体とは

ヒト化抗体とは，遺伝子組換え技術により，抗原特異的な結合部位のみ残してあとはヒトの免疫グロブリンの分子構造に置換したものであり，理論的にはヒトに投与しても異種蛋白として認識されない．米国のGenentech社で1991年に作製されたヒト化抗ヒトIgE抗体（抗IgE抗体）は，オマリズマブ（omalizumab）と呼ばれる．これは，ヒトIgE分子のCe3に特異性をもつマウス単クローン抗体をベースとして，遺伝子組換え技術によりヒトIgE Ce3に特異的な結合部位のみ残して，あとの95%はヒトのIgG1κの分子構造に置換したものである

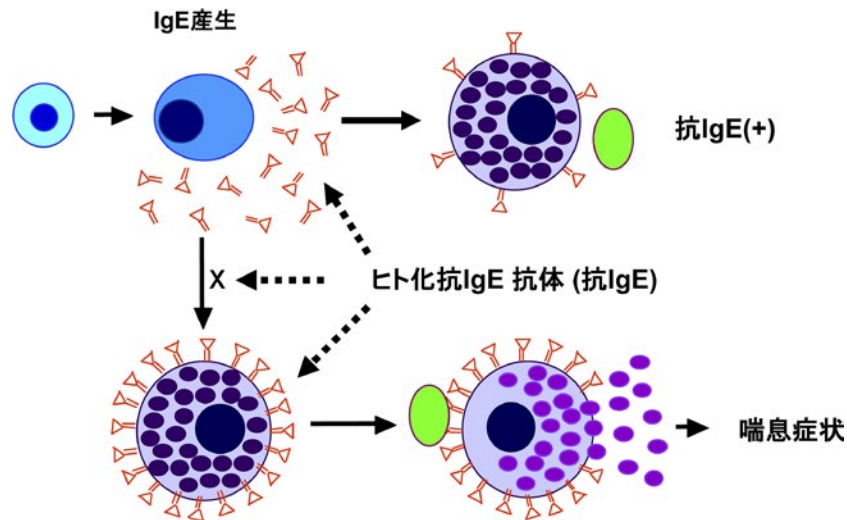


図2 ヒト化抗IgE抗体療法の作用機序.

(図1)²⁾.

2) 作用機序

抗IgE抗体は、Cε3と結合することにより、IgEがマスト細胞や好塩基球の表面にあるFcεRIに結合することをブロックする。その結果、抗原曝露が起こっても、IgEを介したマスト細胞や好塩基球での一連の反応が阻止されて、アレルギー反応による喘息の症状の発現を抑制すると考えられている(図2)。

この抗IgE抗体は、すでにマスト細胞や好塩基球にFcεRIを介して固着しているIgEとは反応しないため、架橋によりアレルギー反応を惹起する心配がない。さらに、B細胞上の膜結合型IgEとは反応し、ε chainのmRNAの発現を抑制する。

受容体に未結合のフリーのIgEとの反応では、IgE-抗IgE抗体免疫複合体を産生する。免疫複合体は、一般には血清病などを惹起して悪玉と考えられるが、IgE-抗IgE抗体複合体は少量で可溶性であり、補体結合能がなく、炎症や血清病を惹起しない。さらに、アレルゲンを捕捉して、アレルゲンがマスト細胞に固着したIgEと反応するのを阻害する作用もある。しかもIgEの半減

期が1~2日であるのに比べ免疫複合体の半減期が約14日であることから、この効果は持続する。また、受容体に結合できるフリーのIgEが抗IgE抗体と結合して減少するため、FcεRI発現の抑制効果も期待できる。これは、抗IgE抗体の効果発現メカニズムのなかで一番即効性が期待できるもので、抗IgE抗体投与後3日で50%のFcεRI発現が抑制され、90日目には、好塩基球表面のFcεRIが細胞あたり約20万個から8千個と約96%の減少を示した。

近年抗IgE療法により総IgE値が低下することが明らかとなり、IgE抗体の産生抑制効果についても注目が集まっている。また、推測の域を出ないが、抗IgE抗体によりIgEが低親和性受容体であるFcεRIIに結合することも阻止されて、FcεRIIを介して活性化される好酸球やリンパ球などの炎症細胞の機能にも影響を及ぼしている可能性が考えられる。

3) 抗IgE抗体の臨床効果

抗原誘発で惹起される喘息反応に対する抗IgE療法の効果を検討したところ、即時型反応および遅発型反応が有意に抑制された³⁾。

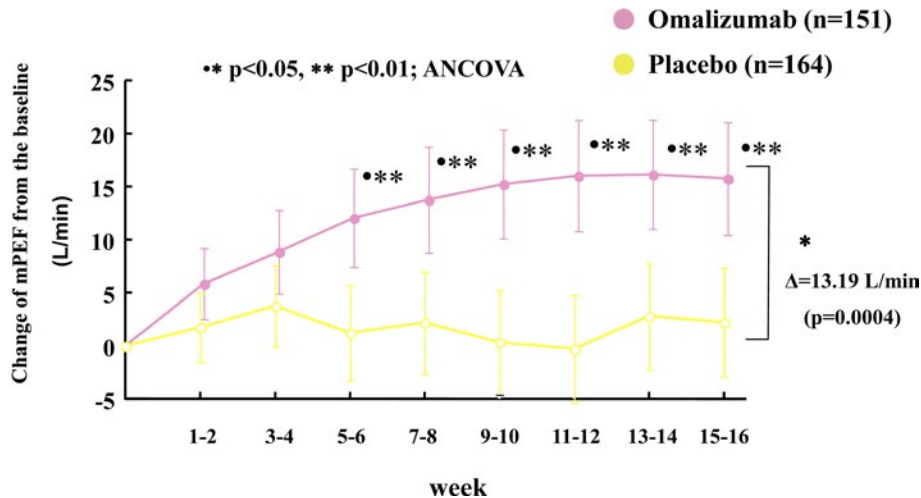


図3 抗IgE：オマリズマブ (omalizumab) による朝のPEF (mPEF) の改善⁵⁾。●：LS Mean, 95% CI. (文献5)より引用)

表1 ハイリスクグループの定義

ハイリスクグループ	<ul style="list-style-type: none"> ・気管挿管の既往がある ・過去1年間に救急外来の受診、入院、集中治療室での治療などの経験がある ・これらのいずれかに該当する
-----------	--

欧米で実施された第III相試験では、市販後と同様に抗IgE抗体は皮下注射で投与され、投与量は150~750mgの範囲で体重と血清IgEにより決定された。吸入ステロイド薬のベクロメタゾン (beclomethasone: BDP) を減量しながら、2週あるいは4週ごとに28週間注射投与し、喘息症状の悪化頻度を主評価項目として検討した。米国では525人、欧州では546人の重症のアレルギー性喘息患者を対象に、同一のプロトコールに従って実施された。その結果、発作回数、 β_2 刺激薬の頓用回数、吸入ステロイドの用量いずれもが減少し、有効と評価できる結果が、米国では525例中257例に、欧州では546例中272例に認められた。また、副作用として重篤なものはなく、その頻度はプラセボ群と同等であった。

さらに投与の適応を検討するため、上述のプロトコールで研究された欧米の中等症と重症のアレルギー性喘息症例1,412例についてさらに解析された⁴⁾。喘息のハイリスクグループは、表1のように定義され、254例(抗IgE抗体: 135例、プラセボ: 119例)が該当した。主評価項目は、吸入ステロイド薬の倍量への増量やステロイドの全身投与を必要とするような悪化のエピソードの頻度で、1年間あたりの回数に換算したものをを用いている。その結果、ハイリスクグループでは、抗IgE抗体の投与により悪化のエピソードが有意に減少し、朝のピークフロー (mPEF)、喘息症状点数、QOLについても、症例全体での解析以上に有意に改善した。したがって抗IgE抗体療法は、ハイリスクグループの重症の患者群で有用であることが示唆された⁴⁾。抗IgE抗体は我が国でも2009年3月にゾレア[®] (Xolair[®])の商品名で発売されたが、臨床試験の結果は海外のデータに合致するものであった。すなわち、高用量の吸入ステロイドと1剤以上のコントローラー (長時間作用性 β_2 刺激薬、テオフィリン徐放製剤、ロイコトリエン受容体拮抗薬) を併用してもコントロールが不十分で通年性吸入抗原に対する

表2 喘息治療ステップ

		治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
長期管理薬	基本治療	吸入ステロイド薬 (低用量)	吸入ステロイド薬 (低～中用量)	吸入ステロイド薬 (中～高用量)	吸入ステロイド薬 (高用量)
		上記が使用できない場合以下のいずれかを用いる LTRA テオフィリン徐放製剤 ※症状がまれであれば必要なし	上記で不十分な場合に以下のいずれか1剤を併用 LABA (配合剤の使用可 ^{*5}) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記のいずれか1剤、あるいは複数併用 LABA (配合剤の使用可 ^{*5}) LTRA テオフィリン徐放製剤	上記に下記の複数併用 LABA (配合剤の使用可) LTRA テオフィリン徐放製剤 上記のすべてでも管理不良の場合は下記のいずれかあるいは両方を追加 抗IgE抗体 ^{*2} 経口ステロイド薬 ^{*3}
	追加治療	LTRA以外の抗アレルギー薬 ^{*1}	LTRA以外の抗アレルギー薬 ^{*1}	LTRA以外の抗アレルギー薬 ^{*1}	LTRA以外の抗アレルギー薬 ^{*1}
発作治療 ^{*4}		吸入SABA	吸入SABA ^{*5}	吸入SABA ^{*5}	吸入SABA

LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬，LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬，SABA：短時間作用性 β_2 刺激薬。

^{*1} 抗アレルギー薬とは、メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミン H_1 拮抗薬、トロンボキサン A_2 阻害薬、Th2サイトカイン阻害薬を指す。

^{*2} 通年性吸入抗原に対して陽性かつ血清総IgE値が30～700IU/mlの場合に適用となる。

^{*3} 経口ステロイド薬は短期間の間欠的投与を原則とする。他の薬剤で治療内容を強化し、かつ短期間の間欠投与でもコントロールが得られない場合は、必要最小量を維持量とする。

^{*4} 軽度の発作までの対応を示し、それ以上の発作については文献6)の7-2「急性増悪への対応」を参照。

^{*5} ブデソニド/ホルモテロール配合剤を長期管理薬と発作治療薬の両方に使用する方法で薬物療法を行っている場合には、ブデソニド/ホルモテロール配合剤を発作治療薬に用いることもできる。長期管理と発作治療を合わせて1日8吸入までとするが、一時的に1日合計12吸入(ブデソニドとして1,920 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54 μ g)まで増量可能である。ただし、1日8吸入を超える場合は速やかに医療機関を受診するよう患者に説明する。

(文献6)より改変)

IgEが陽性の症例315例(抗IgE抗体：151例，プラセボ：164例)を対象に無作為化二重盲検比較試験で検討した結果，mPEFの有意な改善(図3)と発作頻度の有意な低下がみられた⁵⁾。また市販後調査の途中経過では，有効性の判定に供した466例中投与4ヶ月後に明らかに有効性を認めた患者は約59%であった。

3. ガイドラインにおける位置づけ

1) 新しいガイドライン

我が国の喘息予防・管理ガイドライン(JGL)は、2012年11月にJGL2012が発刊された⁶⁾。JGL2012では、急性発作に対する段階的薬物療法におけるステップが、重症度ではなく治療内容の強弱に沿ったステップとなり、発作治療ステップと呼ばれ4段階に分類された(表2)。長期管理に関してはJGL2009を踏襲し、治療内容の強弱による治療ステップが4段階に提示されている(表3)。そして治療の目標は、理想として無症状を完全なコントロール状態として位置づけ、コントロールの達成と維持であることが強調されている。

2) JGL2012に沿った難治性喘息の診断

無治療の状態、日々の生活を妨害するような症状が毎日出現する重症持続型の患者が、難治性喘息の可能性をもっている。そのなかで、高用量の吸入ステロイド薬(ICS)と他のコントローラーの長時間作用性 β_2 刺激薬(LABA)、テオフィリン徐放製剤、ロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)を併用する治療ステップ4の内容(表3)でコントロールできない状態が、最重症持続型喘息である⁶⁾。ただし、治療のアドヒアランスが保たれていることが前提である。服薬回数、吸入薬の場合は吸入手技、禁煙の実行をはじめとする危険因子の回避などについてチェックする。また喘息の状態に悪影響を及ぼすアスピリン喘息(NSAIDs過敏喘息)の存在や鼻炎、好酸球性副鼻腔炎、好酸球性中耳炎、胃食道逆流症(GERD)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの合併についてチェックする。喘息に類似した呼吸困難をきたす心不全や、喘息が症状の一部に含まれるChurg-Strauss症候群(CSS)やアレルギー性気管支肺アスペルギルス症(allergic

表3 喘息の発作治療ステップ

治療目標：呼吸困難の消失，体動・睡眠正常，日常生活正常，PEFが予測値または自己最高値の80%以上，酸素飽和度>95%（気管支拡張薬投与後の値を参考とする），平常服薬，吸入で喘息症状の悪化なし ステップアップの目安：治療目標が1時間以内に達成されなければステップアップを考慮する		
	治療	自宅治療可，救急外来入院，ICU管理 ^{*1}
発作治療 ステップ1	β ₂ 刺激薬吸入，頓用 ^{*2} テオフィリン薬，頓用	自宅治療可
発作治療 ステップ2	β ₂ 刺激薬ネブライザー吸入反復 ^{*3} アミノフィリン点滴静注 ^{*4} ステロイド薬点滴静注 ^{*5} 酸素吸入（鼻カニューレなどで1~2L/分） ボスミン®（0.1%アドレナリン）皮下注 ^{*6} 抗コリン薬吸入考慮	救急外来 ・1時間で症状が改善すれば帰宅 ・2~4時間で反応不十分 ・1~2時間で反応なし 入院治療→高度喘息症状治療として発作治療ステップ3を施行
発作治療 ステップ3	アミノフィリン持続点滴 ^{*7} ステロイド薬点滴静注反復 ^{*5} 酸素吸入（PaO ₂ 80 Torr 前後を目標に） ボスミン®（0.1%アドレナリン）皮下注 ^{*6} β ₂ 刺激薬ネブライザー吸入反復 ^{*3}	救急外来 1時間以内に反応なければ入院治療 悪化すれば重篤症状の治療へ
発作治療 ステップ4	上記治療継続 症状，呼吸機能悪化で挿管 ^{*1} 酸素吸入にもかかわらず PaO ₂ 50 Torr 以下および/または意識障害を伴う急激な PaCO ₂ の上昇 人工呼吸 ^{*1} ，気管支洗浄 全身麻酔（イソフルラン・セボフルラン・エンフルランなどによる）を考慮	直ちに入院，ICU管理 ^{*1}

^{*1} ICUまたは，気管挿管，気管支洗浄などの処置ができ，血圧，心電図，パルスオキシメーターによる継続的モニターが可能な病室。重症呼吸不全時の挿管，人工呼吸装置の装着は，時に危険なので，緊急処置としてやむを得ない場合以外は複数の経験ある専門医により行われることが望ましい。

^{*2} β₂刺激薬 pMDI：1~2パフ，20分おきに2回反復可。無効あるいは増悪傾向時β₂刺激薬1錠，またはアミノフィリン200mgを頓用。

^{*3} β₂刺激薬ネブライザー吸入：20~30分おきに反復する。脈拍を130/分以下に保つようにモニターする。

^{*4} アミノフィリン6mg/kgと等張補液薬200~250mlを点滴静注，1/2量を15分間程度，残量を45分間程度で投与し，中毒症状（頭痛，吐き気，動悸，期外収縮など）の出現で中止。発作前にテオフィリン薬が十分に投与されている場合は，アミノフィリンを半量もしくはそれ以下に減量する。通常，テオフィリン服用患者では可能な限り血中濃度を測定。

^{*5} ステロイド薬点滴静注：ヒドロコルチゾン200~500mg，メチルプレドニゾロン40~125mg，デキサメタゾン，あるいはベタメサゾン4~8mgを点滴静注。以後ヒドロコルチゾン100~200mgまたはメチルプレドニゾロン40~80mgを必要に応じて4~6時間ごとに点滴静注，あるいはデキサメタゾンあるいはベタメサゾン4~8mgを必要に応じて6時間ごとに点滴静注，またはプレドニゾロン0.5mg/kg/日，経口。ただし，アスピリン喘息の場合，あるいはアスピリン喘息が疑われる場合は，コハク酸エステル型であるメチルプレドニゾロン，水溶性プレドニゾロンの使用を回避する。

^{*6} ボスミン®（0.1%アドレナリン）：0.1~0.3ml皮下注射20~30分間隔で反復可。原則として脈拍は130/分以下に保つようにモニターすることが望ましい。虚血性心疾患，緑内障 [開放隅角（単性）緑内障は可]，甲状腺機能亢進症では禁忌，高血圧の存在下では血圧，心電図モニターが必要。

^{*7} アミノフィリン持続点滴：最初の点滴（上記*6参照）後の持続点滴はアミノフィリン250mg（1筒）を5~7時間（およそ0.6~0.8mg/kg/時）で点滴し，血中テオフィリン濃度が10~20μg/ml（ただし最大限の薬効を得るには15~20μg/ml）になるように血中濃度をモニターし中毒症状の出現で中止。

（文献6）より改変）

bronchopulmonary aspergillosis：ABPA）などとの鑑別診断も必要である。通常は両疾患ともコントロールに経口ステロイドの継続投与が必要である。

3) JGL2012に沿った抗IgE抗体療法

これまでの臨床研究の結果から抗IgE抗体療法は，治療ステップ4に含まれる。そして，高用量の吸入ステ

ロイドと通常の併用薬（長時間作用性β₂刺激薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，テオフィリン徐放製剤）でコントロール不良な最重症持続型の難治性喘息でアレルギーの関与を示唆する場合の選択薬として位置づけられている（表3）。抗IgE抗体療法の有効率は約60%といわれており，重症喘息に対する新しい治療手段として大

いに期待されている⁷⁾。

4. 抗IgE抗体療法の限界と展望

抗IgE療法の限界としてあげられるのは、以下のよう
な事項である。

1) 適用条件の限界

投与の対象が難治性喘息であることのほかに、通年性
吸入抗原に対してIgEが陽性であることが条件となっ
ている。さらに、抗IgE抗体の投与量は総IgE値と体
重で決定されるが、総IgE値が30~700 IU/mlの範囲
にない場合には投与量換算表から外れてしまい投与量
が得られない。しかも体重が60 kgを超えると総IgE値が
700 IU/mlよりもさらに低値であること、が換算表で投
与量を決定する必要条件であった。その後2012年12月
に総IgE値の適応範囲が30~1,500 IU/mlまで拡大され
ているが、まだこの範囲を超える場合はまれではなく、
その効果を考慮するとさらに適応範囲が広がることが望
まれる。

2) 治療期間および投与量

高価な薬剤なので必要最小限の用量でしかも最短で効
果を上げて中止後も有効性が持続するのが望ましい。し
かしこれまでの報告では、3年までの治療期間で中止す
ると効果が失われることが報告されている。6年間の投
与中止後3年経過した時点で18例を追跡調査した報告
があるが、12~16例は3年後でも喘息症状、夜間喘息
発作、治療薬の内容などについていずれかの治療効果を
保持していた⁸⁾。したがって、今後研究が進めば、効果
がみられた後もずっと継続するのではなく、適切な検査
により、減量あるいは中止の適切なタイミングが明らか
になることが期待される。用量調節についても適切な検
査法により、可能になることが期待できると考えられる。

3) 今後の展望

抗IgE抗体療法は、難治性のアレルギー性喘息にお
ける新しい治療薬としてガイドラインで位置づけられた。
また、小児喘息での検討や大規模な市販後調査から有効
性と安全性が明らかにされ、小児気管支喘息でも認可さ
れた。今後薬剤の単価を下げるのが可能となれば、適
応範囲の拡大が期待できる。たとえば難治性のアレ
ルギー性鼻炎や皮膚炎、さらに抗原特異的な減感作療法と
の併用などである。減感作療法では、抗原とともに抗
IgEを投与することにより抗原注射によるアナフィラキ
シー反応を含む副作用が軽減できるものと推測される。

いずれにせよ抗IgE抗体療法は、喘息をはじめとす
るアレルギー疾患の病態メカニズムの解明に基づいた根

本療法の一つとして、今後さらに発展が期待される。ま
た抗IgE抗体療法が有効であることは、喘息に生物学的
的製剤を用いる治療戦略が有望であることを示唆し今後
の開発を後押しするものである。特に、通常の治療薬で
十分なコントロールが得られない難治性喘息では、新し
い作用機序で有効性を発揮する治療薬の開発が待たれて
いる。

分子標的治療薬をめぐる 最近の動向

分子標的治療薬の開発では、ヒト化抗IL-5抗体〔メ
ポリズマブ (mepolizumab)〕が、気道に好酸球増多を
伴うステロイド依存性の喘息において、有効性を示して
いる。さらに、IL-4とIL-13の受容体となるIL-4R α や
IL-13を標的とするリコンビナント抗体、IL-5受容体
に対するヒト化抗体 (anti-IL-5R α)でも臨床研究が進行中
であり、今後の発展が期待される。とくに抗IL-13抗体
として開発されたレブリキズマブ (lebrikizumab)では、
その効果を示す指標としてperiostin高値に注目が集まり、
コンパニオン診断薬という概念でとらえられている⁹⁾。
さらにアレルギーの枠を超えた、たとえば細胞内シグナ
ル伝達系や転写因子に対する分子標的治療薬についても
研究が進められており、新たな進展が期待される。我が
国では、ガイドラインが常に改訂できる体制にあり、種々
の進歩がJGLの進化を通じて臨床に反映されると考え
られる。

おわりに

ヒト化抗IgE抗体療法で実現した生物学的製剤によ
る分子標的治療は、喘息をはじめとするアレルギー疾患
の病態メカニズムの解明に基づいた根本療法として、今
後さらに発展が期待される。

引用文献

- 1) 大田 健. マスト細胞と好塩基球~基礎編~. 分子
呼吸器病 2000; 4: 229-33.
- 2) Presta LG, et al. Humanization of an antibody di-
rected against IgE. J Immunol 1993; 151: 2623-32.
- 3) Fahy JV, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal

antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1828-34.

- 4) Holgate S, et al. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 233-40.
- 5) Ohta K, et al. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology* 2009; 14: 1156-65.
- 6) 「喘息予防・管理ガイドライン 2012」作成委員会.
- 喘息予防・管理ガイドライン 2012 (日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監). 2012.
- 7) Humbert M, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment) : INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-16.
- 8) Nopp A, et al. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010; 65: 6-60.
- 9) Corren J, et al. Lebrilikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1088-98.

Abstract

Molecular-targeting drugs

Ken Ohta

National Hospital Organization Tokyo National Hospital

A humanized anti-human IgE antibody (anti-IgE: omalizumab) was first approved for clinical use as a molecular targeting drug for asthma treatment. It has been used as a new treatment for patients with severe allergic asthma and found to be effective in about 60% of the patients. One of the developing agents following anti-IgE is a humanized anti-IL-5 antibody (mepolizumab), which showed efficacy in severe asthmatics with eosinophilia in the airways. Moreover, recombinant antibodies targeting the receptor, IL-4Ra, shared by IL-4 and IL-13 or IL-13 itself, and a humanized antibody against the IL-5 receptor have been under investigation.