2.2 緒言

1 緒 言

蕁麻疹は最もよくみられる皮膚疾患のひとつである。日本皮膚科学会による蕁麻疹診療ガイドライン 2011（以下「日皮会ガイドライン 2011」）では，蕁麻疹は特発性蕁麻疹と刺激誘発性型の蕁麻疹に分類され，特発性蕁麻疹はさらに，発症後の期間によって急性蕁麻疹と慢性蕁麻疹（chronic urticaria，CU）に分けられる。CU は「直接的原因なく自発的に膨疹が出現するもののうち，発症後 1 ヵ月以上経過したもの」と定義され（日皮会ガイドライン 2011），すべての蕁麻疹の約 5 割を占めるとされる（田中 他 2006）。

CU の最も大きな臨床上の問題は，ほぼ毎日みられるそう痒と膨疹である。これに加えて，CU 患者の約 20%に血管性浮腫が併発する（田中 他 2006）。そう痒及び膨疹は CU 患者にとって最も辛い症状で，仕事や学業の能率を著しく低下させ，欠勤・欠席を余儀なくさせる等，日常・社会生活上の問題となって患者の生活の質（quality of life，QOL）を大きく損なう（Maurer et al. 2011）。

国内外の治療ガイドラインで推奨される蕁麻疹に対する第一選択薬は第二世代ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬（H1 antihistamine，H1AH）である（Hide and Hiragun 2012，Zuberbier et al. 2014）。しかし，第二世代 H1AH による治療を受けている患者でも，全体としておよそ半数はいまだ十分な症状の改善は得られていない（Maurer et al. 2011）。第二世代 H1AH で効果不十分な患者に対しては，ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬（H2AH）やロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）等の補助的治療薬との併用，さらに，副腎皮質ステロイドの短期的な使用や試行的治療として免疫抑制薬が使用される場合がある。しかし，これらの薬剤は，有効性の科学的なエビデンスが不十分（Khan 2013，Fedorowicz et al. 2012），または，薬剤の副作用の問題を有する（日皮会ガイドライン 2011）。さらに，上記に挙げられた薬剤の中で，蕁麻疹，又は蕁麻疹に伴うそう痒を効能・効果として承認されている薬剤は，H1AH 及び副腎皮質ステロイド（重症例に限る）のみである。H2AH，LTRA，及び免疫抑制薬は蕁麻疹の効能・効果として承認されておらず，蕁麻疹に対する適応を持つ薬剤は限られている。したがって，第二世代 H1AH で効果不十分な CU 患者に対する治療薬として，安全に投与でき，かつ有効性が検証された薬剤はなく，有効な治療薬が望まれてきた。

オマリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される，マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体の相補性決定領域，並びにヒト IgG_1 に由来する定常部及びフレームワーク部からなるヒト化抗ヒト IgE モノクローナル抗体（分子量約 149,000，アミノ酸 1,338 残基からなる糖蛋白質）である。オマリスマブは 2016 年 6 月現在，世界 90 ヵ国以上でアレルギー性喘息の治療薬として承認されている。また，近年，オマリズマブの CU に対する有用性が示され，2016 年 6 月現在，世界 80 ヵ国以上で慢性特発性蕁麻疹の治療薬として承認されている。

オマリズマブの作用機序の全容は解明されていないが，一つの仮説として，オマリズマブが血中及び皮膚中組織の遊離 IgE 濃度を低下させることにより，肥満細胞及び好塩基球表面の FcεRI

の発現を低下させる。その結果，FcεRI の下流シグナル経路が制御されることで，肥満細胞及び好塩基球の活性化，並びにこれらの細胞からの脱顆粒を抑制し，膨疹・そう痒といった症状の発現抑制効果を示すことが挙げられている（Kaplan and Greaves 2009，Saavedra and Sur 2011）。

以上を踏まえ，本邦にて既存治療で効果不十分な CU 患者に対する慢性蕁麻疹を目標適応症とした臨床開発計画に着手した。日本・韓国の国際共同治験として実施した検証試験の結果，第二世代 H1AH で効果不十分な CU 患者に対し，オマリズマブの臨床症状改善効果はプラセボに比べて優れることが確認でき，得られた効果の臨床的意義も明らかとなった。また，安全性もアレルギー性喘息患者でみられた事象と同様で，新たな問題はみられなかった。したがって，オマリズマブは，現在の CU 治療の医療ニーズに合致した，臨床上意義の高い新規治療薬であると考え，「特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）」の適応追加を目的として，承認事項の一部変更申請を行うこととした。

2 参考文献

Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Hu N (2012) Histamine H2-receptor antagonists for urticaria (Review). Cochrane Database Syst Rev; 3:1-37.

Hide M and Hiragun T (2012) Japanese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Urticaria in Comparison with Other Countries. Allergol Int; 61(4):517-27.

Kaplan AP and Greaves M (2009) Pathogenesis of chronic urticaria. Clin Exp Allergy; 39(6):777-87.

Khan DA (2013) Alternative Agents in Refractory Chronic Urticaria: Evidence and Considerations on Their Selection and Use. J Allergy Clin Immunol Pract; 1(5):433-40.

Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. (2011) Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. Allergy; 66(3):317-30.

Saavedra MC and Sur S (2011) Down regulation of the high-affinity IgE receptor associated with successful treatment of chronic idiopathic urticaria with omalizumab. Clin Mol Allergy; 9(1):2.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. (2014) The EAACI/GA^{2}LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy; 69(7):868-87.

田中稔彦，亀好良一，秀道広 (2006) 広島大学皮膚科外来での蕁麻疹の病型別患者数．アレルギー; 55(2):134-9. (available upon request)