気管支喘息を中心とした アレルギー性疾患における分子標的治療: 現状と将来

本間 哲也 桑原 直太 相良 博典

要 旨

近年、アレルギー疾患の増加と疾患機序の解明と共に、分子標的薬の登場により、治療戦略は新たなステージに突入している。特に気管支喘息は、2012年に発売されたomalizumab（ゾレア®）に始まり、2016年にはmepolizumab（ヌーカラ®）が上市され、難治性喘息患者はその恩恵を享受しているが、未だ分子標的治療には課題も多い。本稿では、主に気管支喘息を対象とした分子標的治療の現状と将来について、基礎的検討から臨床治験や臨床試験の結果も含めて概説する。

〔日内会誌 107: 771~778, 2018〕

Key words asthma, eosinophils, IL-4, IL-5, IL-13, IgE

1. 重症気管支喘息における分子標的薬

「喘息予防・管理ガイドライン2015」(日本アレルギー学会, 2015年)では、喘息の重症度は、現在行っている治療とその治療下において発生する日中や夜間の喘息症状、喘息による日常生活の制限の頻度により定義される¹⁾。従って、中等量以上の吸入ステロイド薬と長時間作用性 β 刺激薬、長時間作用性抗コリン薬等の複数の喘息治療薬の併用下においても、治療効果が十分とはいえない喘息症状が現れた場合は、重症度の高い喘息と診断される。重症気管支喘息と診断する際には、的確な喘息診断(表1)や服薬アドヒアランス、吸入手技の確認、合併症の診断や管理の適正化、増悪因子の確認と排除

等を行う必要がある(表2)。国内の各種調査によると、喘息患者のなかで有症状者が約50%、また、重症喘息は5~10%前後存在することが報告されている。喘息による死亡や入院数が減ってきたにもかかわらず、国民の喘息治療への要求は高いものと推察される。omalizumabやmepolizumabを代表とする分子標的薬は、重症喘息患者に健康上の利益をもたらしつつも、バイオマーカーに基づいた有効症例の選定や高額な治療薬価、適正な治療アルゴリズムの策定等、今後とも取り組むべき課題も多い。

2. 気管支喘息の病態

典型的なアレルギー性気管支喘息では、気道

昭和大学内科学講座呼吸器・アレルギー内科学部門

The Cutting-edge of Medicine ; Prospective for biologics in the fields of asthma and related allergic disorders.

Tetsuya Homma, Naota Kuwahara and Hironori Sagara : Division of Allergology and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine, Japan.

上皮細胞の間隙を縫って侵入してきたアレルゲンは、樹状細胞に取り込まれる(図)。そして、樹状細胞から抗原提示をされた未分化なヘルパーTリンパ球 (type 0 helper : Th0) は、アレルギー反応に関与するTh2細胞や好中球活性化に関与するTh17細胞、感染制御に関与するTh1細胞等に分化する。喘息では、主にTh2細胞とTh2細胞が分泌するIL (interleukin)-5, IL-4, IL-13等のいわゆるTh2型サイトカインが病態を形成すると考えられている。分泌されたIL-5は好酸球を活性化, IL-4はB細胞に作用しIgE (immunoglobulin E) 産生を促進, そして, IL-13は線維芽細胞や気道上皮細胞に作用して, 気道リモデリングを惹起する。一連の反応により,

喘息の病態が形成される。最近, 新規の炎症性細胞である自然リンパ球 (innate lymphoid cells : ILCs) が同定された。喘息でもgroup 2 ILCs (ILC2) が存在し, ILC2がTh2型サイトカインを分泌することが確認された。樹状細胞を介さずに, 抗原刺激やウイルス感染を受けた気道上皮細胞が放出するIL-25やIL-33がILC2を直接刺激する。特筆すべきことは, 活性化したILC2がIL-4以外のIL-5やIL-13等のTh2型サイトカインを大量に産生することであり, Th2型サイトカインはTh2細胞のみに依存していないことがわかった。さらに興味深いことに, Th2型サイトカインを分泌するTh2細胞とILC2は共にGATA-3を発現しており, 魅力的な治療ターゲットでもある。

気道上皮細胞も喘息では重要な役割を担っている。気道上皮細胞は単なる物理的バリアではなく, 炎症性サイトカインやケモカインを産生し気道局所の免疫の一端を担っている。先に述べたIL-25 (IL-17E) やIL-33以外にも, thymic stromal lymphopoietin (TSLP) を分泌し, 樹状細胞を活性化しTh2細胞への分化を促進する(図)。

IgEやIL-5を標的とした分子標的薬が既に臨床で使われており, IL-4やIL-13, TSLP, GATA-3

表 1 喘息診断の目安

1. 発作性の呼吸困難, 喘鳴, 胸苦しさ, 咳 (夜間, 早朝に出現しやすい) の反復
2. 可逆性の気流制限
3. 気道過敏性の亢進
4. アトピー素因の存在
5. 気道炎症の存在
6. 他疾患の除外

- ・上記 1, 2, 3, 6 が重要。
- ・4, 5 の存在は症状と共に喘息の診断を支持する。
- ・通常, 5 は好酸球性である。

表 2 治療によっても良好なコントロールが得られない場合の評価項目

1. 鑑別診断 (喘息の診断は正しいか) ・喘息と間違えやすい疾患が鑑別されているか? 声帯機能不全 (VCD), 気管支結核や肺癌による気道狭窄, 気管軟化症, 気管支拡張症, COPD, 心不全, 誤嚥, アンジオテンシン変換酵素阻害薬など薬物による咳嗽等
2. 薬物療法の確認 (服薬アドヒアランスや吸入手技) ・吸入手技や服薬回数等の用法に誤りがないか? ・長期管理の必要性が理解され, 服薬アドヒアランスが良好か? ・重症度やコントロール状態に応じた用量で薬剤が選択されているか?
3. 合併症の管理 ・喘息の重症化と関連する合併症の診断と治療が適切に行われているか? 鼻炎, 副鼻腔炎, COPD, 逆流性食道炎, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, アレルギー性肺真菌症, 睡眠時無呼吸症候群, 肥満, うつ病, 不安症等
4. 増悪因子の確認と排除 ・増悪させ得る薬剤が服薬されていないか? NSAIDs, β 遮断薬等 ・職場, 学校及び家庭における増悪因子は適切に回避・除去されているか? 喫煙, ダニ・真菌・ペット等の感作アレルゲン等

COPD : chronic obstructive pulmonary disease, NSAIDs : nonsteroidal anti-inflammatory drugs

図 気管支喘息の病態と治療標的
DC：樹状細胞，Eo：好酸球，Neu：好中球，Th：ヘルパー T 細胞

等を標的とした分子標的薬の臨床試験が現在進行中である。

3. 重症気管支喘息における分子標的治療

1) IgE標的治療

血中IgEや好酸球性気道炎症を認めることがアレルギー性喘息患者の特徴である。omalizumabはヒト化されたマウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体で、世界初の喘息を対象とした分子標的薬である。IgEの受容体として高親和性受容体 (FcεRI) と低親和性受容体 (FcεRIIもしくはCD23) の2つが知られており、主にマスト細胞や好塩基球、好酸球等の炎症性細胞に発現している。IgE刺激により活性化されたマスト細胞は、予め貯蔵されているサイトカインやロイコトリエン等の炎症性物質を放出することにより、喘息の病態形成に重要な役割を果たす。omalizumabは遊離しているIgEと結合することにより、IgEによる炎症性細胞の活性化を阻止す

る。本邦では2012年に発売され、成人重症喘息患者において有用性を認めている。omalizumabの適応条件は、ダニ等の通年性吸入抗原に対してアレルギー反応が陽性であり、患者の体重にもよるが、血清中IgE濃度が1,500 IU/ml未満の症例に限られる。最近では、小児重症喘息や特発性の慢性蕁麻疹に対しても適応が拡大された。また、喘息における投与前の効果予測因子として、末梢血好酸球数高値 (260/ul以上) や、呼気一酸化窒素 (FeNO) 高値 (19.5 ppb以上)、血清ペリオスチン高値 (50 ng/ml以上；保険未収載) 等が報告されている。

高用量吸入ステロイド薬と長時間作用性β刺激薬を使用しているコントロール不良喘息患者を対象とした試験 (INNOVATE試験) ではomalizumab群はプラセボ群と比較して喘息発作を有意に減少させた²⁾。重症喘息315人を対象とした国内の試験でも良好な認容性のもと同様な結果が得られた³⁾。さらに、2015年のLaiらによるメタ解析では、omalizumabを継続的使用することにより52週以上にわたり有効性が持続し、

安全性も確認されている⁴⁾。最近, omalizumabの約50倍の親和性を持つ抗IgE抗体 (ligelizumab) や抗CD23抗体 (lumiliximab), 抗M1 prime抗体 (quilizumab) が開発され, 臨床試験に応用されたが, omalizumabを上回る臨床効果が得られなかったため, 開発は中断されている⁵⁾。omalizumabは高価な薬剤であり, 適時, 有効性判定を行う必要がある。日常臨床では16週間時点で効果判定を行い, 継続の必要性を検討する。効果判定に用いる項目として, AQLQ (asthma quality of life questionnaire, 喘息に関するQOL (quality of life) 質問表) 等による問診や喘息発作頻度, 発作による全身性ステロイドの投与回数, 入院回数, FeNO, 末梢血好酸球数等が挙げられ, 総合的に効果判定を行う。なお, omalizumabとの結合により, 投与後の血清IgEの半減期は延長するため, 一般的にIgEは効果判定項目としては用いられていない。omalizumabの臨床的課題としては, 小児喘息で適応が拡大したが, 未だ文献的考察が不足しており, 今後とも知見の集積が必要である。また, 薬価が高く, 必要な患者に届けられていない可能性もある。しかしながら, IgEはアレルギー性喘息の病態形成の中心的な役割を果たしていることから, 引き続き, omalizumabは重要な分子標的薬であり続けると考えられる。

2) IL-5 標的治療

mepolizumabとreslizumabは抗IL-5中和抗体である。mepolizumabの代表的な治験の1つにMENZA試験がある⁶⁾。無作為化二重盲検の国際共同第III相試験で, 好酸球性気道炎症を有する喘息患者を対象にmepolizumabの有効性を検討した。対象は高用量吸入ステロイド薬使用中にもかかわらずコントロール不良で, かつ末梢血好酸球数が150/ μ l以上を認める12~82歳の喘息患者576例が試験に参加した。mepolizumab 75 mgを静注, 100 mg皮下注, もしくはプラセボを4週毎に投与し, 32週間にわたって投与お

よび観察した。主要評価項目は喘息増悪の頻度であり, 副次評価項目として1秒量 (FEV_{1.0}) や呼吸器関連QOL質問表 (St. George's Respiratory Questionnaire: SGRQ), 喘息コントロール質問票 (Asthma Control Questionnaire: ACQ), そして安全性の評価を行った。その結果, 年間の増悪発生率は, 静注群で0.93回/年, 皮下注群が0.81回/年, プラセボ群は1.75回/年であり, プラセボ群に比べて静注群で47%, 皮下投与群で53%の統計学的に有意な減少を認めた。しかし, 入院もしくは救急外来受診を必要とする増悪の回数は, プラセボ群と比較し, 皮下注群のみで有意な減少を認めた。副次評価項目ではFEV_{1.0}のベースラインからの増加は, プラセボ群よりも静注群で100 ml, 皮下注群で98 mlの有意な上昇を認めた。呼吸器症状の指標であるACQやSGRQによる評価では, ベースラインからの改善は, プラセボ群と比較して静注群と皮下注群でいずれも有意に改善した。そして, 治療期間中の有害事象は, プラセボ群とmepolizumab群で差はなく, 重篤な治療関連有害事象は認めなかった。なお, mepolizumabの投与量は異なるが, MENSA試験の前に行われたDREAM試験においても同様な結果が得られている⁷⁾。

また, 末梢血好酸球数が400/ μ l以上の12~75歳の中等量以上の吸入ステロイド薬でコントロール不良な喘息患者に対してのreslizumab (ヒト抗IL-5モノクローナル抗体) の効果と安全性を第III相試験で検討した⁸⁾。方法は患者をreslizumab群 (0.3 mg/kgと3.0 mg/kg) とプラセボ群にランダムに割りつけ, 4週間に1回投与し, 合計16週間にわたって投与および観察した。主要評価項目はベースラインから16週までの気管支拡張薬使用前のFEV_{1.0}の変化とした。副次評価項目としてFVCやACQ, AQLQ, 安全性等を評価した。結果は, プラセボ群と比較してreslizumab群 (0.3 mg/kg) で115 ml, reslizumab群 (3.0 mg/kg) で160 mlとFEV_{1.0}を改善した。reslizumab群 (3.0 mg/kg) では臨床的に意義の

あるFVCの増加が認められた (130 ml). reslizumab群のACQとAQLQの評価はプラセボ群と比較して改善した. 臨床における最小重要差はAQLQに関してreslizumab群 (3.0 mg/kg) にて達成したが, ACQでは達成しなかった. 有害事象は喘息の増悪や頭痛, 鼻咽頭炎であり, いずれも許容できる範囲であった. reslizumabは呼吸機能の改善を伴った喘息コントロールの安定化が見られた.

benralizumabはIL-5受容体 α 鎖に対する抗体であり, IL-5シグナルを抑制する. 高用量の吸入ステロイド薬と長時間作用性 β 2刺激薬による治療でコントロールが不良な重症喘息患者を対象とした, benralizumabの有効性と安全性を評価した第III相臨床試験 (SIROCCO試験とCALIMA試験) の成績が, 2016年の欧州呼吸器学会で発表された^{9, 10}. 重症喘息患者計約2,500例を対象とした両試験では, プラセボ群に比べ, benralizumab群で年間の増悪率が最大で約50%低下. 肺機能や喘息症状の改善も認められ, 安全性も確認された.

3) IL-4標的治療

気管支喘息分野では, dupilumab (抗IL-4受容体抗体) やpascolizumab (抗IL-4抗体), AMG317 (抗IL-4受容体抗体), altrakincept (可溶性IL-4受容体), pitrakinra (IL-4 α 受容体拮抗薬) 等のIL-4関連分子標的薬が開発されてきたが, dupilumabの臨床応用への進捗が良好であり, 本稿ではdupilumabのみを取り上げる.

dupilumabは抗IL-4 α /IL-13 α 受容体抗体である. 現在, 好酸球増多を伴った喘息やポリープ合併の慢性副鼻腔炎, アトピー性皮膚炎で試験が進行しており, 他の抗IL-4治療薬と比較して有望な治療成績を残している.

中等量以上の吸入ステロイド薬と長時間作用性 β 刺激薬を併用し, 末梢血好酸球 (300/ μ l以上) もしくは喀痰好酸球増多を伴っている中等症から重症成人喘息患者を対象にプラセボ対照

二重盲検比較第III相臨床試験が行われた¹¹. dupilumab群 (毎週300 mgを皮下投与) をプラセボ群と比較した. その結果, 主要評価項目である喘息悪化の頻度や副次的評価項目であるFEV_{1.0}やACQの改善等を認め, 良好な結果が得られた. さらに, 血中CCL17 (TARC: thymus and activation-regulated chemokine) やCCL26 (eotaxin-3), FeNO等のTh2関連マーカーやIgEの減少を認めたものの, 血中好酸球数の減少は認めなかった. 12週間の試験を通じて忍容性は良好であり, 試験薬に関連する重篤な副作用はなかった.

その後, 規模を拡大したプラセボ対照二重盲検比較第IIb相臨床試験が日本を含む16カ国で行われた¹². 前試験との違いとして, 末梢血好酸球数が300/ μ l未満の喘息症例もエントリーされたことや24週間投与した後の16週間を追加観察したことが挙げられる. さらに, dupilumab治療群は4週間もしくは2週間毎に200 mgもしくは300 mgの皮下注射が行われ, プラセボ群も含めて合計5群設定され, 多様な投与量を計画した. 合計769人にdupilumabもしくはプラセボが投与された. 期待どおり, 末梢血好酸球数が300/ μ l以上の群では, 投与前と比較してFEV_{1.0}や喘息の増悪回数の改善を認めた. しかし, 200 mgを4週間毎に投与した群では, 評価項目の一部で有意な結果が得られなかった. 末梢血好酸球数が300/ μ l未満の群では概して良好な結果ではあったが, 患者数の少なさから300/ μ l以上の患者群と直接比較はできないものの, dupilumabによる改善はやや少なかった. 本試験結果から, dupilumabの4週間投与群よりも, 2週間投与群の試験結果が投与用量にかかわらず良好であった. 24週観察においても同様の傾向が見られ, 長期投与の有効性を確認すると共に, 前試験結果同様に試験薬による重篤な有害事象は認めなかった.

この2試験の結果を踏まえて^{11, 12}, 52週間に亘るプラセボ対照二重盲検比較第III相臨床試験が

進行中である(ClinicalTrials.gov; NCT02414854)。本試験の主要評価項目は、長期間に亘る重度の喘息発作頻度とFEV_{1.0}の変化量である。割付けはdupilumab皮下投与群で2群、プラセボ群で2群が設定され、対象年齢を12歳まで下げている点、試験対象国として我が国が含まれている点は特筆に値する。

4) IL-13標的治療

IL-13は気管支喘息やアトピー性皮膚炎、ポリープ合併慢性副鼻腔炎(chronic rhinosinusitis with nasal polyp: CRSwNP)等の病変組織に高発現している。IL-13は1989年にマウスTh2細胞株から分泌される蛋白として同定されたが、現在ではILC2も産生することが明らかになった。ヒトにおけるIL-13の遺伝子領域は、IL-4やIL-5と同じ5番q31領域に存在する。同領域は、アトピー性疾患との関連性の強さが過去に報告されている。IL-13とIL-4のアミノ酸一致率は約25%であり、高い類似性を示している。そのため、IL-13固有の受容体(IL-13R α 1とIL-13R α 2)以外にIL-4受容体(IL-4R α)も共有している。よって、IL-13はIL-4と類似性が高いサイトカインではあるが、近年はその違いについても注目されている。

現在、IL-13関連治療薬として抗IL-13抗体(tralokinumabとlebrikizumab)や前項で述べた抗IL-4R α 抗体(dupilumab)等の開発が中等症から重症の喘息やアトピー性皮膚炎の領域で進行している^{11~16)}。tralokinumabについては、高用量吸入ステロイド薬を使用している年間2回以上の喘息発作を認める成人喘息患者を対象とした第II相臨床試験が実施された¹³⁾。ACQ評価の改善は認めなかったが、FEV_{1.0}の改善を認めた。また、効果予測因子としてペリオスチンの可能性を示唆する結果も得られた。

そして、lebrikizumabについては、難治性喘息を対象とした2つの第III相臨床試験(LAVOLTA I試験とII試験)が行われた¹⁶⁾。同一試験デザイ

ンを並行実施し、合計2,100人を超える喘息患者において薬剤有効性や効果再現性を観察したのが本試験の特徴である。LAVOLTA I試験では、気道炎症の主要なバイオマーカーである血清中periostin、または血中好酸球数の高い喘息患者において主要評価項目である増悪頻度の低下やFEV_{1.0}の改善を認めた。しかし、その効果は、第II相臨床試験より低いものであった。一方、同時並行実施したLAVOLTA II試験では、増悪頻度の低下について統計学的な有意差は認められず、一貫して有意な結果を示せなかった。その他、COPD(chronic obstructive pulmonary disease)や特発性肺線維症、CRSwNP等のIL-13やその受容体が高発現している疾患においても、分子標的療法の開発が進んでいるが、喘息ではlebrikizumabの開発は行われていない。現時点では、IL-13やIL-4の単独抑制では疾患制御が得られていない。

5) TSLP標的治療

TSLPはIL-33やIL-25と共に、気道上皮細胞由来のアラーミンと総称され、気管支喘息やアトピー性皮膚炎において重要な役割を果たす。なかでも、TSLPは喘息の病態形成に重要なTh2細胞やILC2、肥満細胞、好塩基球等を活性化し、アラーミンのなかでも注目を集めている。AMG157(抗TSLP中和抗体)を用いた検討では、アレルギー性軽症喘息患者31例を対象に二重盲検プラセボ対照第II相臨床試験がある¹⁷⁾。AMG157群(700 mg/monthを3カ月間; 16例)とプラセボ群(15例)に割り付けた。主要評価項目は、アレルゲン吸入後のAMG157による気道収縮抑制作用の観察であり、AMG157投与により即時型及び遅発型の喘息反応は有意に抑制された。さらに、AMG157群では、アレルゲン吸入前後の血中や喀痰好酸球数やFeNOが有意に低下した。なお、AMG157による重大な有害事象は認めなかった。

6) GATA-3 標的治療

GATA-3はTh2細胞やILC2に発現しており、Th2細胞への分化やTh2型サイトカインの分泌に必須である。SB010は吸入GATA-3選択性DNAzyme (DNA (deoxyribonucleic acid) 酵素) である。アレルギー性成人喘息患者40人を対象とした第II相臨床試験が実施された¹⁸⁾。症例をSB010群 (10 mg/dayを吸入; 21例) とプラセボ群 (19例) にランダムに割り付け、治療期間は4週間であった。主要評価項目として、アレルギー吸入後の即時型と遅発型喘息反応抑制の程度を観察した。SB010もしくはプラセボ吸入後にアレルギー吸入負荷試験を行い、4~7時間後のFEV_{1.0}の量的変化を観察した。結果、即時型と遅発型の喘息反応においてSB010による有意な抑制を認めた。さらに、試験終了時の喀痰好酸球の増加はプラセボ群と比較してSB010群で抑制傾向を認めた。今後とも開発への期待が高まる結果であった。

7) その他の分子標的治療

Th2細胞やILC2, 好酸球が発現するchemoattractant receptor-homologous molecule on Th2 cells (CRTH2; CD294) やB細胞が発現するCD20, 好中球が発現するCXC type chemokine receptor 2 (CXCR2), Th17細胞が主に分泌するIL-17, そして、種々の細胞が分泌し喘息患者での増加を認めているTNF (tumor necrosis factor) - α やIL-1, GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) 等も分子標的薬の候補として挙げられている。なかでも、CRTH2阻害薬の喘息を対象とした臨床試験の進捗状況は良好である。

4. アレルギー疾患における分子標的治療

本稿で記載したいいくつかの分子標的薬は、ポリプ合併の副鼻腔炎 (omalizumabやmepolizumab, reslizumab, dupilumab等) や慢性蕁麻疹 (omalizumabやquilizumab等) において開発が進んでおり、一部は既に国内外で承認されている。アトピー性皮膚炎やアナフィラキシー、食物アレルギー、薬剤アレルギー、アレルギー性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎や好酸球性食道炎、好酸球性肺炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症等の好酸球関連疾患等治療が限られる疾患や重症難治例が存在する領域では、分子標的治療への期待がますます高まっていくものと思われる。

おわりに

アレルギー疾患において、重症気管支喘息を対象とした分子標的薬の開発は進んでいる。恩恵を享受しつつも、課題は多く残されている。喘息は多様性を含む疾患であり、好中球性喘息や低Th2喘息, non-atopic喘息, 非アレルギー性喘息等と形容されるアレルギー機序が前面に出ていない喘息も存在する。現状では、分子標的治療はアレルギー性機序を有している患者のみが主な対象となっており、分子標的薬の裾野が広がることを期待する。また、簡便かつ安価に測定できる治療予測因子 (バイオマーカー) の開発や今後登場する多種多様な分子標的薬の治療選択アルゴリズムの策定、高額薬価における医療費助成制度の発展等が分子標的薬の開発と共に必要であり、最終的に疾患治癒を望める分子標的薬の開発が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修：喘息予防・管理ガイドライン2015，協和企画，東京，2015.
- 2) 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* 60 : 309–316, 2005.
- 3) Ohta K, et al : Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology* 14 : 1156–1165, 2009.
- 4) Lai T, et al : Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma : a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 5 : 8191, 2015.
- 5) Casale TB : Biologics and biomarkers for asthma, urticaria, and nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 139 : 1411–1421, 2017.
- 6) Ortega HG, et al : MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 371 : 1198–1207, 2014.
- 7) Pavord ID, et al : Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM) : a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 380 : 651–659, 2012.
- 8) Bjermer L, et al : Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels : a randomized phase 3 study. *Chest* 150 : 789–798, 2016.
- 9) Bleecker ER, et al : Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO) : a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 388 : 2115–2127, 2016.
- 10) FitzGerald JM, et al : Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 388 : 2128–2141, 2016.
- 11) Wenzel S, et al : Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 368 : 2455–2466, 2013.
- 12) Wenzel S, et al : Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist : a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 388 : 31–44, 2016.
- 13) Piper E, et al : A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 41 : 330–338, 2013.
- 14) Corren J, et al : Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 365 : 1088–1098, 2011.
- 15) Brightling CE, et al : Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 3 : 692–701, 2015.
- 16) Hanania NA, et al : Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II) : replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 4 : 781–796, 2016.
- 17) Gauvreau GM, et al : Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 370 : 2102–2110, 2014.
- 18) Krug N, et al : Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNase. *N Engl J Med* 372 : 1987–1995, 2015.