

厚生労働行政推進調査事業費補助金

免疫・アレルギー疾患政策研究事業

免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築

平成30年～令和2年度 総合研究報告書

研究代表者 玉利 真由美

令和3（2021）年 5月

厚生労働行政推進調査事業費補助金
免疫・アレルギー疾患政策研究事業
免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築
平成30年～令和2年度 総合研究報告書

目 次

I. 総合研究報告

| | | |
|----------------------|-----|---|
| アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築 | --- | 1 |
|----------------------|-----|---|

(資料)

| | | |
|--------------------------------|-----|----|
| 1. 免疫アレルギー疾患研究10か年戦略2030パンフレット | | |
| 2. その他の資料 | | |
| 日本からの国際雑誌への論文掲載状況 | --- | 10 |
| 免疫アレルギー領域の新規承認医薬品 | --- | 15 |
| 3. 研究体制の評価・見直しのための資料（研究班レポート） | | |
| これまでの3年間の日本を含めた世界の動向 | | |
| これからの7年に日本で特に取り組むべき課題 | --- | 23 |

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築

研究代表者 玉利 真由美 東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究要旨

我が国では免疫アレルギー疾患の罹患者は非常に多く社会問題となっている。平成 26 年にアレルギー疾患対策基本法が成立し、これらの推進に関する基本的な指針では長期的かつ戦略的な研究推進の必要性が示されている。免疫アレルギー疾患に対し“安心して生活できる社会の構築”をめざし、免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略が令和元年に示された。本研究班は効果的で有意義な免疫アレルギー疾患の研究を推進するため、研究の現況や国際情勢を正確に把握し、研究戦略を立て、それらの進行状況を随時確認していくことを目的とする。これまで本研究戦略の内容について、国民向け冊子の作成、および国内外に広く周知するための論文や学会への発表、ホームページの作成が行われた。また、本戦略の実装のため、7 つの関連学会より推薦を受けたメンバーによる次世代タスクフォース Empowering Next Generation Allergist/immunologist toward Global Excellence Task Force (ENGAGE-TF) が結成された。免疫アレルギー疾患の診療の現状把握にレセプト情報・特定検診等情報データベース、National Database (NDB) が活用できないか、フィジビリティスタディとしてアレルギー診療に関する医薬品や検査の実態調査・検討を行なった。NDB は戦略の見直しに向けたアレルギーの現状把握に貴重な情報となるとともに、“治療の均てん化”への対策に有用である可能性が示唆された。研究の現状把握のため、日本の研究室からの免疫アレルギー分野に関連する国際雑誌における論文掲載数や、日本における新規承認医薬品等の調査を行った。また、AMED の免疫アレルギー疾患実用化研究事業で採択された課題の成果について、国際的な研究資金配分機関である MRC や NIH を対照として多角的に比較検討したインパクト解析を行った。研究分担者、研究協力者の各専門領域における最近の 3 年間における日本を含めた世界の動向、これから日本で特に取り組むべき課題について報告書としてまとめた。今後も本研究班の実装に向け、ENGAGE-TF を中心に本研究戦略の情報発信、研究の国際化・多様化・有機的連携をめざし活動していく。

研究分担者

松本 健治・国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー感染研究部・部長

海老澤 元宏・国立病院機構相模原病院臨床研究センター・副臨床研究センター長

藤枝 重治・福井大学学術研究院医学系部門・教授

天谷 雅行・慶応義塾大学医学部・教授

貝沼 圭吾・国立病院機構三重病院臨床研究部・研究員（令和 2 年 4 月 1 日より）

足立 剛也・国立研究開発法人日本医療研究開発機構・AMED プログラムオフィサー／戦略推進部難病研究課・主幹（平成 30 年 8 月 31 日まで）京都府立医科大学・特任講師（令和 2 年 10 月 1 日より）

A. 研究目的

日本において、免疫アレルギー疾患の罹患者は非常に多く、社会問題となっている。平成 26 年にアレルギー疾患対策基本法が成立し、長期的かつ戦略的な免疫アレルギー研究推進の必要性が示されている。免疫アレルギー疾患に対し安心して生活できる社会を構築するため、令和元年に免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略が示された。本研究班は効果的で有意義な免疫アレルギー疾患の研究を推進するため、研究の現況や国際情勢を正確に把握し、研究戦略を立て、それらの進行状況を随時確認していくことを目的とする。

B. 研究方法

研究体制

班会議及びウェブミーティングを複数回行い、本戦略の評価方法、工程、本戦略の各アクションプランについての研究体制の構築、NDB の活用、さらに令和 3 年度からの研究計画等について討議した。(平成 30 年度：12 月 5 日第 1 回班会議、2 月 5 日第 2 回班会議、令和元年度：9 月 30 日第 1 回班会議、12 月 10 日第 2 回班会議、令和 2 年度：2 月 10 日第 1 回班会議)

本研究戦略を実装するため、学会の枠を超えて若手研究者を中心とした次世代タスクフォース (ENGAGE-TF) が結成された。関連する 7 つの学会より 11 名のメンバーの推薦をいただいた：日本アレルギー学会 (足立剛也、森田英明)、日本小児アレルギー学会 (佐藤さくら、二村昌樹)、日本皮膚科学会 (中島沙恵子)、日本耳鼻咽喉科学会 (坂下雅文)、日本眼科学会 (猪俣武範、福島敦樹)、日本呼吸器学会 (正木克宜、神尾敬子)、日本免疫学会 (倉島洋介)。令和元年 12 月 10 日第 2 回班会議において、委員長と副委員長を選出した。(委員長 足立剛也、副委員長 森田英明)。ENGAGE-TF のホームページ <https://www.engage-tf.jp>、ENGAGE-TF toward 2030 を作成し、本戦略に関連する情報発信を開始した。

次世代タスクフォース ENGAGE-TF は、ウェブミーティングを 8 回(令和 2 年 4 月 25 日、令和 2 年 6 月 26 日、令和 2 年 8 月 27 日、令和 2 年 11 月 10 日、令和 2 年 12 月 15 日、令和 3 年 1 月 12 日、令和 3 年 2 月 10 日、令和 2 年 3 月 10 日) 開催し、また Slack を活用した情報共有のもと、研究戦略の実装のため、研究の国際化・多様化・有機的連携に繋げるための活動を行った。

1) 免疫アレルギー研究 10 か年戦略の周知について

免疫アレルギー疾患の効果的で有意義な研究を推進するため、平成 29 年度に本研究班において、免疫アレルギー研究 10 か年戦略の報告書が作成された。これをもとに厚生労働省免疫アレルギー疾患研究戦略検討会より、平成 30 年 12 月に報告書(免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略～「見える化」による安心社会の醸成～) が取りまと

められ報告された。この免疫アレルギー 10 か年戦略の内容について、国民に幅広く知っていただくため、班会議及びミーティングにおいて討議を重ね、一般向け日本語冊子を作成した。

さらに国内外の雑誌に本戦略の内容について発表を行い、国内外の学会等で発表を行った。

第 69 回日本アレルギー学会学術大会 (JSA/WAO Joint Congress 2020) でシンポジウム “留学のすゝめ 2020@JSA/WAO” を開催した。

2) 免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略の現状把握及び評価に向けての準備について

令和元年度より日本からの国際雑誌への論文掲載状況の把握のため、PubMed のデータベースより、アレルギー領域では The Journal of Allergy and Clinical Immunology, Allergy, The Journal of allergy and clinical immunology in Practice, Clinical Experimental Allergy, Allergology International、そして免疫学領域では Nature Immunology, Immunity, Science Immunology に著者の所属先として日本 (Japan) と記載のある論文数を集計した。令和 2 年度は Pediatric Allergy and Immunology、さらに一般科学雑誌として Nature, Cell, Science 誌も追加して検討した。

免疫アレルギー領域の新規承認医薬品について把握するため、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 PMDA ホームページ <https://www.pmda.go.jp/index.html> に公表されている承認情報より、平成 27 年 4 月 1 日から令和 3 年 3 月 31 日までの間に承認された医薬品をまとめた。

本戦略の評価及び見直しに資する情報収集のため、インパクト解析を行った。AMED の免疫アレルギー疾患実用化研究事業で採択された課題による成果について、国際的な研究資金配分機関である英国の Medical Research Council (MRC) Human Immunity Unit (HIU)、および米国の National Institutes of Health (NIH) Hypersensitivity, Autoimmune, and Immuno-mediated Diseases Study Section (HAI) を比較対象として検討した。

AMED-find を用いて、全登録課題 → Immunology 分野 → 2013-2018 年開始課題 → AMED から特定の事業のみ（免疫アレルギー疾患実用化研究事業）53 課題を、公開情報をもとに抽出した。助成金あたりのインパクトを評価するため、Interfolio による ResearchFish を用いて、前述の AMED 研究にマッチさせた MRC と NIH による研究成果についてインパクトを比較した。また、PubMed により前述 AMED 事業の成果（2015-2019 年）の 1053 件と MRC118 件と NIH373 件を抽出し、一般的な書誌計量学的指標（FWCI, Top10% など含む）に加え、研究の厚み、産業化（特許）政策的影響、一般社会への貢献、費用便益、研究内容のバランスや戦略性に係るキーワード解析を行った。（NIH, MRC, AMED）の研究成果と 10 年戦略の 12 の戦略との関連性についての比較検討を行った。

本戦略の評価及び見直しに資する情報収集および情報共有のため、および研究分担者、研究協力者によるレポート作成を行った。各専門領域における最近の 3 年間における日本を含めた世界の動向、これからの 7 年間に日本で特に取り組むべき課題について報告書としてまとめた。

3) レセプト情報・特定検診等情報データベース (NDB) 等の免疫アレルギー分野への活用の検討

免疫アレルギー疾患の罹患状況、診療状況の現状把握は今後の研究戦略、政策研究の方針を策定する上で重要である。本研究班では、令和元年度より、レセプト情報・特定検診等情報データベース (NDB) 等のデータベースが免疫アレルギー分野へ活用可能かフィジビリティスタディを行った。当研究班の貝沼圭吾 (ENGAGE-TF NDB 分科会長) が中心となり研究を行った。NDB の集計・解析については、これまで様々な疾患で NDB を用いた疫学研究を行っている奈良県立医科大学公衆衛生学 野田龍也准教授に研究協力者として参画いただいた。抽出・検討する項目について、複数回の班会議および ENGAGE-TF のミーティングにおいて討議し、推計のためのプロトコルの作成を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では研究分担者及び協力者による免疫アレルギー疾患研究における課題の抽出、課題についての現状把握、それらを基盤とした今後に向けての展開について討議を行い、報告書にまとめた。人を対象とする研究は行っておらず、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

1) 免疫アレルギー研究 10 年戦略の周知について

免疫アレルギー疾患の効果的で有意義な研究を推進するため、平成 29 年度に本研究班において、免疫アレルギー研究 10 年戦略の報告書が作成された。これをもとに厚生労働省免疫アレルギー疾患研究戦略検討会より、平成 30 年 12 月に報告書（免疫アレルギー疾患研究 10 年戦略～「見える化」による安心社会の醸成～）が取りまとめられ報告された。

さらにこの免疫アレルギー 10 年戦略の内容について、国民に幅広く知っていただくため、班会議及びミーティングにおいて討議を重ね、一般向け日本語冊子を作成した（資料 1）。

最終的な 3 つの戦略は下記の通りである。

戦略 1: 本態解明

先制的治療等を目指す免疫アレルギーの本態解明に関する基盤研究

- 1) 免疫アレルギー疾患の多様性の理解と層別化に資する基盤研究
- 2) 将来の予防的・先制的治療の実用化を目指す研究開発
- 3) 免疫アレルギー疾患における宿主因子と外的因子の関係に着目した基盤研究
- 4) 臓器連関/異分野融合に関する免疫アレルギー研究開発

戦略 2: 社会の構築

免疫アレルギー研究の効果的な推進と社会の構築に関する横断研究

- 1) 臨床試験への患者・市民参画の推進に関する研究
- 2) 免疫アレルギー研究におけるアンメットメディカルニーズ等の調査研究開発
- 3) 免疫アレルギー研究に係る臨床研究基盤構築に関する開発研究
- 4) 免疫アレルギー研究における国際連携、人材育成に関する基盤構築研究

戦略 3: 疾患特性

ライフステージ等免疫アレルギー疾患の特性に注目した重点研究

- 1) 母子関連を含めた小児および移行期の免疫アレルギー疾患研究
- 2) 高齢者を含めた成人発症免疫アレルギー疾患研究
- 3) 重症・難治性・治療抵抗性の免疫アレルギー疾患研究
- 4) 希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究

国内外の雑誌に論文執筆を行った。令和元年度に国内の医療関係者、研究者に向けて、本戦略の内容を日本語総説論文として日本アレルギー学会誌「アレルギー」2020年69巻(1)23-33に発表した。令和2年度には、本研究戦略の内容を国際的に広く周知し国際連携研究を推進するため、日本アレルギー学会英文誌 Allergology International に Secondary publication として Strategic Outlook toward 2030: Japan's Research for Allergy and Immunology を発表した (Allergol Int. 2020;69:561-570)。

令和2年度には、本研究戦略の研究協力者である浅野が中心となり、研究分担者の藤枝、代表者の玉利が分担執筆を行い、欧州アレルギー学会雑誌 Allergy に成人発症好酸球性気道疾患について、病態解析の現況、臨床上の特徴や治療の現況等について総説をまとめた (Allergy. 2020;75:3087-3099)。

学会や会議で本戦略についての発表を行った。令和元年6月には第68回日本アレルギー学会学術大会(東京国際フォーラム)の会長企画5において、研究協力者の貝沼圭吾が免疫アレルギー疾患研究10か年戦略～「見える化」による安心社会の醸成～について発表した。

令和元年度アレルギー疾患医療全国拠点病院連絡会議(令和元年12月15日パシフィコ横浜 会議センター)において、免疫アレルギー疾患研究10か年戦略について「見える化」による安心社会の醸成についての説明を行なった。

令和3年1月28日、Nature Immunology、東京大学医科学研究所主催で行われた Nature Cafe on Type 2 Immunity: Challenges and Opportunities (Web開催)

では、研究分担者の足立剛也が Scientific Organizing Committee メンバーとして開催を企画し、本研究戦略について発表した(演題: Strategic Outlook toward 2030: Japan's research for allergy and immunology)。また、Nature Cafe に引き続いて行われた Cross-Reality (XR) Social Gathering には、合計26か国から、合計109名の参加登録があった。ENGAGE-TF のメンバーがポスター発表を行った。

令和2年度には、研究分担者の海老澤元宏が会長をつとめた国際学会、第69回日本アレルギー学会学術大会(JSA/WAO Joint Congress 2020)(日本アレルギー学会と世界アレルギー機構[World Allergy Organization: WAO]との共同開催)において、シンポジウム“留学のすゝめ2020@JSA/WAO”を開催した(ZoomによるWeb開催)。学会長のビデオメッセージにつづき、UJA の越田航平氏より留学を志す研究者に送る「留学のすゝめ」の発表があり、その後、留学先の研究環境、苦労したこと、留学後のキャリアパスについて、5名の日本人研究者から発表があった。その後、モデレーターの足立剛也による留学情報、パネルディスカッションが行われた。

ENGAGE のホームページ ENGAGE-TF toward 2030 <https://www.engage-tf.jp> を令和元年度に開設し、10か年戦略に関連する様々な情報発信を行った。

2) 免疫アレルギー疾患研究10か年戦略の現状把握及び評価に向けての準備について

令和元年度より、本戦略の評価に向けて、日本からの国際雑誌への論文掲載状況の調査を開始した(資料2)。PubMed のデータベースより、平成27(2015)年1月より令和2(2020)年12月までの6年間、一般雑誌として Cell, Nature, Science, アレルギー領域では The Journal of Allergy and Clinical Immunology, The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice, Allergy, Pediatric Allergy and Immunology, Clinical Experimental Allergy, Allergology International, そして免疫学領域では Nature Immunology, Immunity, Science Immunology に著者の所属先として日本(Japan)と記載のある論文

数を集計した（資料2）。一般の科学雑誌として、Cell、Nature、Science 誌ではそれぞれ、128 報、552 報、456 報の論文発表があった。アレルギー領域では The Journal of Allergy and Clinical Immunology (JACI) 計 208 報、The Journal of allergy and clinical immunology in Practice 計 80 報、Allergy 計 131 報、Pediatric Allergy and Immunology 計 55 報、Clinical Experimental Allergy 計 51 報、Allergology International 計 559 報の論文の掲載があった。一方、免疫学領域では Nature Immunology 計 85 報、Immunity 計 99 報、Science Immunology（2016 年の創刊であり、5 年間の集計）計 20 報の論文掲載があった。Allergy 誌は 4 年連続して発表論文数の増加が認められ、2020 年は 41 報であり、2016 年の 11 報の 3.7 倍に増加していた。また、JACI practice 誌も 3 年連続で掲載論文数の増加が認められ、2020 年は 25 報で 2017 年の 6 報から 4.2 倍に増加していた。

令和元年度より、医薬品医療機器総合機構の審査、薬事分科会の審議・報告を経て、厚生労働大臣によって承認された薬剤について集計を行った（資料2）。6 年間で新規承認を受けた全分野計 698 件の医薬品のうち、免疫アレルギー領域の薬剤は 129 件（18%）であった。そのうち免疫アレルギー疾患領域において、計 58 件（8%）の生物学的製剤の承認があった。

令和2年度にはインパクト解析を行った（現在投稿準備中）。AMED の免疫アレルギー疾患実用化研究事業で採択された 53 課題を、公開情報をもとに抽出した。その成果についての検討では、国際共同研究や成果のオープンアクセスの面で課題があることが明らかとなった。また、国際的な研究資金配分機関（NIH, MRC, AMED）の研究成果と 10 か年戦略の 12 戦略との関連性について比較検討を行った。3 つの機関の成果で FCWI の高かった上位 50 論文を抽出し、対照群として、免疫アレルギー分野の上位 100 論文を 5 年間分抽出し、MeSH 語をすべての論文より抽出して分布を比較検討した。本戦略との関連性では、疾患層別化研究や宿主外的因子研究に日本の強みがあることが明らかとなった。

研究分担者、研究協力者によるレポート作成を行った。各専門領域における最近の 3 年間における日本を含めた世界の動向、これからの 7 年間に日本で特に取り組むべき課題について報告書としてまとめた（資料3）。

令和3年度より3年間の研究計画について令和2年度、第一回班会議で討議した。戦略の中間評価・見直しが2023年度下半期に予定されており、下記の3つの柱、評価、把握、連携それぞれで活動することとなった。

評価：研究戦略の進捗評価においては、各分野における公募状況や研究進捗/成果の情報を収集し、国際情勢（国際比較）を行う。

把握：医療の現状、経年的変化の把握を行い、研究基盤を構築する。NDB を活用した研究を行う。

連携：異分野連携、産官学民連携を推進し国際的な共同開発研究を行う。これらを推進するしくみとして、VR 空間を活用した国際連携推進、異分野融合ハッカソンイベントを行なっていく。

3) レセプト情報・特定検診等情報データベース（NDB）等の免疫アレルギー分野への活用の検討

免疫アレルギー疾患の罹患状況、診療状況の現状把握は今後の研究戦略、政策研究の方針を策定する上で重要と思われる。平成30年度より本研究班において、NDB が免疫アレルギー分野に活用可能かフィジビリティスタディを開始した。（集計対象期間：2017 年4月～2018 年3月、患者数集計：IDO）について検討を行った。

令和元年度は、アドレナリン自己注射製剤『エピペン注射液』の処方状況、気管支喘息における生物学的製剤の使用状況、気管支喘息における慢性管理の状況、スギ花粉症におけるアレルギー免疫療法の実施状況、ダニアレルギーにおけるアレルギー免疫療法の実施状況、花粉症に対して侵襲的治療の実施状況、食物アレルギー診療における負荷試験の実施状況、食物アレルギー診療における外来栄養食事指導の実施状況についてのデータを抽出した。

エピペン注射液は、0.15mg と 0.3mg の 2

種類の製剤が販売されている。この2種類を合わせて、全国で 87,637 人に対して、116,758 本 (1.33 本/人) が処方され、そのうち、15 歳未満では、42,852 人に対して 67,788 本 (1.58 本/人) であった。また、性別で分類すると、全年齢階級において、男性への処方が多かった (男性: 55,833 人、女性: 31,804 人)。こうした状況は、小児期においては、エピペン注射液を自宅及び学校等に保管するために複数本の処方をされる場合が多いことや、成人男性においては、林業従事者等のハチによるアナフィラキシーへの予防策として処方される場合が多いといった、実臨床との整合性が示される結果となった。これらの視点から男女別、都道府県別、年齢別に評価しデータをまとめ論文として報告する予定である。

気管支喘息に対する生物学的製剤の処方状況については、病院からの処方が約 80%、診療所からの処方が約 20% であった。総処方人数は 8481 名であった。年齢階級別、男女別処方数を取得し、女性への処方全体の 65% で男性よりも多かった。東京都での処方人数が全体の 27% を占めていた。

スギ花粉症治療で、現在唯一の根治治療とされるアレルゲン免疫療法の実施状況については、40122 人がスギに対する免疫療法を受けていた。舌下免疫療法と皮下免疫療法については、舌下免疫療法が 31%、皮下免疫療法が 69% であった。年齢階級別、男女別の集計データを取得した。舌下免疫療法は 40~44 歳が最も受療者が多く、皮下免疫療法は 10~14 歳の受療者が多かった。また、皮下免疫療法の 88% が、舌下免疫療法の 76% が診療所で治療を受けていた。また東京都での実施が多く、全体の 20% を占めていた。

ダニへのアレルギー治療で、アレルゲン免疫療法の実施状況では、8379 人がダニに対する免疫療法を受けていた。男性の方が多く、10~14 歳の受療者が最も多かった。舌下免疫療法が 48%、皮下免疫療法が 52% であった。

令和 2 年度はアトピー 性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性結膜炎の受療者推計のための検討項目について討議した。これらは今後、ブラッシュアップを図る予定である。

D. 考察

令和元年度に研究戦略の実装のため、若手研究者を中心とした次世代タスクフォース (ENGAGE-TF) が結成され、足立剛也委員長、森田英明副委員長のもと、活発に活動を行っている。令和 2 年度は JSA/WAO Joint Congress 2020、Nature Café での発表など、研究戦略 2-4 免疫アレルギー研究における国際連携、人材育成に関する基盤構築研究につながる活動を行なった。

令和元年度より ENGAGE-TF toward 2030 ホームページ <https://www.engage-tf.jp> が開設され、シンポジウムの開催状況、論文の掲載情報、等の情報発信が迅速に行われるようになった。

平成 29 年度に本研究班で作成した本戦略の報告書はやや基礎研究への偏りがあったが、最終版では社会的側面等への記載が追記された。この最終版を受け、この内容を一般の方々に広く知っていただくため、日本語冊子を作成した。さらに平成元年度に日本語総説を発表し、複数分野への周知が図られた。平成 2 年度に英文総説の発表を行なったことにより、国際的に戦略の周知が図られた。

Nature Cafe on Type 2 Immunity: Challenges and Opportunities は国内外の研究者が一同に会し、2 型免疫研究の最先端の報告が行われた。その中で本戦略を紹介することができ、効率的に海外の研究者に情報発信を行うことが出来たと思われる。引き続き行われた Cross-Reality (XR) Social Gathering には、合計 26 か国より参加登録があり、Cross-Reality でのポスター発表は発表者、参加者にとっても貴重な経験となった。異分野連携、産官学民連携を推進し国際的な共同開発研究を行うためにも、国内外への本戦略の周知は必要と考えられた。今後も、ENGAGE-TF が中心となり、アウトリーチ活動、免疫アレルギー公募等実態調査、産官学コンソーシアムの構築、ハッカソンイベントによる異分野連携を行なっていく予定である。

令和 2 年度に ENGAGE-TF が中心となり行われたシンポジウム “留学のすゝめ 2020@JSA/WAO” では、5 名の日本人研究者より留学について、幅広い情報提供がなさ

れた。参加した若手研究者にとっては留学体験記等紙面からの情報のみでは得られない貴重な体験談を聞くことができるよい機会となった。

日本からの国際雑誌への論文掲載状況の把握において、アレルギー領域は5年間の推移として、論文数の堅調な増加傾向が見られた。特にThe Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice、Allergy（欧州アレルギー学会雑誌）で報告の増加が認められた。免疫学領域ではNature Immunology、およびImmunityは2020年度の論文数は前年を下回った。免疫アレルギー領域の論文についてはCovid19や遺伝学を含め、投稿先が多岐にわたることから、様々な視点の評価を考慮する必要があると思われる。今後はこれらの論文の内容についてもテキストマイニング等の手法を用いて検討を行い、日本の研究の強みを明らかにするとともに、国際連携を推進すべき領域等について検討を進めていく必要があると考えられた。さらに、10か年戦略の12の戦略と比較検討した際に、推進がなされてきた戦略、十分には推進されてこなかった戦略を「見える化」する必要があると考えられた。

平成27（2015）～令和2（2020）年度の新医薬品の探索では、新規に承認を受けた全分野計698件の医薬品のうち、免疫アレルギー領域の薬剤は実に1/5に近い129件（18%）であった。6年間で計58件の生物学的製剤の承認があり、全体の8%を占めていた。生物学的製剤の領域では、効能として関節リウマチや強直性脊椎炎等自己免疫疾患に対する薬剤が多く、化膿性汗腺炎や壊疽性膿皮症等希少疾病用医薬品としての承認もみられた。これらの新規治療のコストや再燃等自然史の変化についての検討は、戦略3-3:疾患特性、重症・難治性・治療抵抗性の免疫アレルギー疾患研究において重要と位置付けられており、今後の検討が必要と考えられた。

インパクト解析では10か年戦略の12の戦略について、日本のAMED、英国MRC、米国NIHより支援を受けている研究との関連の特徴が明らかとなった。今後も、免疫アレルギー分野の日本の研究の強みを明らかにし、国際連携の推進を進めていく必要がある。

る。

研究分担者、研究協力者によるレポート作成では本戦略の評価見直しに向け、各専門分野における近年の動向や今後の課題が明らかとなった。今後も情報収集および情報共有を進めていく必要がある。

NDBの活用については、エピペン注射液の処方状況では都道府県別の処方本数に差が認められ、NDBが治療の均てん化の推進のための対策に有用である可能性が示唆された。今後の研究戦略の見直し、政策研究の方針を策定する上で、NDBを活用した現状把握は重要であると考えられた。今回の検討では平成29年度のNDBの抽出データを用いているが、今後、経年的な変化を把握することで、今後の研究戦略の見直し、政策研究の方針を策定に寄与する情報が得られると考えられた。今後、これらのデータを論文にまとめ、国際雑誌に投稿していく。

現在、基本法、基本指針の策定を受け、医療提供体制の整備が進められている。これらの医療機関と研究機関との円滑な連携を構築し、中心拠点病院を活用した疫学情報の定点調査などは、NDBと並行して本研究戦略の評価に有用と考えられた。

E. 結論

関連する7つの学会より推薦を受けた計11名のメンバーによる次世代タスクフォースENGAGE-TFが結成された。ホームページ（ENGAGE-TF toward 2030）が開設され、本戦略に関する情報発信が迅速に行われるようになった。免疫アレルギー疾患研究10か年戦略2030～「見える化」による安心社会の醸成～の内容について、広く一般の方々を知っていただくための日本語冊子を作成した。また、この内容を国内外の研究者に周知し、国際連携を推進するため、10か年戦略の総説を日本語および英語で論文発表した。また、日本アレルギー学会学術大会やNature Cafe on Type 2 Immunityにおいて本戦略について発表を行った。JSA/WAO Joint Congress 2020においてシンポジウム留学のすゝめ2020@JSA/WAOをウェブにて開催した。

平成29（2017）年のNDBよりアドレナリン自己注射製剤の処方状況や気管支喘息における生物学的製剤の使用状況等情報の取

得を行なった。NDB は治療の均てん化推進への対策を講じる際に有用である可能性が示唆された。日本からの国際雑誌への論文掲載状況および新規承認医薬品調査の調査を開始した。インパクト解析を行い、AMEDの免疫アレルギー疾患実用化研究事業の成果について、MRC や NIH を対照として多元的な指標で比較検討を行いその傾向を解析した。また研究協力者および分担者の各研究分野における近年の動向、今後の課題についての報告書をまとめた。これらの情報は、戦略の見直しに向けた免疫アレルギー研究の現状把握に役立つ。これらを将来的に取り組むべき研究課題や戦略の見直しに反映させていく。令和3年度からの方針として、1) 研究戦略の進捗評価においては、各分野における公募状況や研究進捗/成果の情報を収集し、国際情勢の比較を行う、2) NDB 等の活用により医療の現状、経年的変化の把握を行い、研究基盤を構築する、3) 異分野連携、産官学民連携を推進し国際的な共同開発研究、国際連携を推進していくこととなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

令和元年度:

アレルギー 69 巻1号 23-33. 総説 免疫アレルギー疾患研究 10 年戦略 2030: 「見える化」による安心社会の醸成、令和2年2月1日発行、一般社団法人 日本アレルギー学会 足立剛也, 貝沼圭吾, 浅野浩一郎, 天谷雅行, 新井洋由, 石井健, 伊藤浩明, 内尾英一, 海老澤元宏, 岡野光博, 椛島健治, 近藤健二, 今野哲, 佐伯秀久, 園部まり子, 長尾みづほ, 檜澤伸之, 福島敦樹, 藤枝重治, 松本健治, 森田英明, 山本一彦, 吉本明美, 玉利真由美

令和2年度:

Adachi T, Kainuma K, Asano K, Amagai M, Arai H, Ishii KJ, Ito K, Uchio E, Ebisawa M, Okano M, Kabashima K, Kondo K, Konno S, Saeki H, Sonobe M, Nagao M, Hizawa N, Fukushima A, Fujieda S, Matsumoto K,

Morita H, Yamamoto K, Yoshimoto A, Tamari M. Strategic Outlook toward 2030: Japan's research for allergy and immunology - Secondary publication. Allergol Int. 2020;69:561-570.

Asano K, Ueki S, Tamari M, Imoto Y, Fujieda S, Taniguchi M. Adult-onset eosinophilic airway diseases. Allergy. 2020;75:3087-3099.

Miyagawa A, Adachi T, Takamiyagi S, Arakawa H, Matsushita M, Inazumi T: First case of lenvatinib-induced pyoderma gangrenous: possible management with dose reduction. J Dermatol. 2021;48:e221-222.

2. 学会発表

令和元年度:

JEX Program and Beyond: Toward the International/Interdisciplinary Frontier Science. Workshop of the JEX Program in Germany 2019, Berlin, Germany, June 8th, 2019. Takeya Adachi

第68回日本アレルギー学会学術大会 令和元年6月、東京国際フォーラム 会長企画5 免疫アレルギー疾患研究10年戦略～「見える化」による安心社会の醸成～について 貝沼圭吾

令和2年度:

Strategic Outlook toward 2030: Japan's research for allergy and immunology. Nature Cafe on Type 2 Immunity: Challenges and Opportunities. Tokyo, Japan, January 28th, 2021. Takeya Adachi

足立剛也: 研究の展開: 企画-基礎-実用化-実装, 戦略策定に向けたロードマップ. 日本耳鼻咽喉科学会第2回次世代を担う卓越した耳鼻咽喉科専門医育成プログラム, Web開催, 2021年3月13日.

足立剛也: 若手研究者が安心して挑戦できる未来に向けて: 今、問われる”Prepared Mind”とは. Southern California Japanese

Scholars Forum (California Scholars Forum 共催) 第64回オンラインフォーラム, Web 開催, 2021年1月23日.

足立剛也: 時空間を超えて XR (クロスリアリティ) がつなぐ HFSP 深化型イノベーション・エコシステム. 第5回 IoMT サミット, Web 開催, 2020年12月15日.

足立剛也: コロナ禍の日本からイノベーションを育む: HFSP 深化型エコシステムの構築. 日本耳鼻咽喉科学会第一回次世代を担う卓越した耳鼻咽喉科専門医育成プログラム, 東京, 2020年12月5日.

足立剛也: 時空間を超えた連携と研究者と家族の安心が醸成する「HFSP 深化型イノベーション・エコシステム」. 第4回研究大学コンソーシアム (RUC) シンポジウム パラレルセッション1「With コロナ時代の国際人材交流について」, Web 開催, 2020年11月13日.

足立剛也: 免疫アレルギー研究の次世代に向けて: 留学をより良いものにするために. 第69回日本アレルギー学会学術大会 (世界アレルギー機構合同会議), Web 開催, 2020年9月18日.

ポスター発表

Nature Cafe on Type 2 Immunity: Challenges and Opportunities. Cross-Reality (XR) Social Gathering. okyo, Japan, January 28th, 2021.

Masaki K, Ishii M, Terai H, Kabata H, Fukunaga K. Asthma and COVID-19 outcomes.

Nakajima S. Adaptive immunity to commensal fungi promotes skin inflammation.

Kurashima Y. Bringing mast cells over to our side to overcome allergy.

Morita H. Prevention of allergic diseases by anti-IgE injection during pregnancy.

Sato S, Sugizaki C, Yanagida N, Ebisawa M. Nationwide questionnaire-based survey of anaphylaxis related to oral

food challenges in Japan.

3. その他

令和元年度:

足立剛也, 浅野 浩一郎, 天谷雅行, 新井洋由, 石井健, 伊藤浩明, 内尾英一, 海老澤元宏, 岡野光博, 椛島健治, 近藤健二, 今野哲, 佐伯秀久, 園部まり子, 長尾みづほ, 檜澤伸之, 福島敦樹, 藤枝重治, 松本健治, 森田英明, 山本一彦, 吉本明美, 玉利真由美: 免疫アレルギー疾患研究 10 年戦略 2030 ~ 「見える化」による安心社会の醸成 ~. 一般向けパンフレット, 2019年5月.

足立剛也: Science 5.0 に向けて 今問われる”prepared mind”とは?. EMBA 三田会, 東京, 2019年12月13日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

別添4

II 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|---------|-----------|-----|------|-----|-----|-----|
| | 該当なし | | | | | | |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|---------------------------|-------|-----------|------|
| 足立剛也, 貝沼圭吾, 浅野浩一郎, 天谷雅行, 新井洋由, 石井健, 伊藤浩明, 内尾英一, 海老澤元宏, 岡野光博, 椛島健治, 近藤健二, 今野哲, 佐伯秀久, 園部まり子, 長尾みづほ, 檜澤伸之, 福島敦樹, 藤枝重治, 松本健治, 森田英明, 山本一彦, 吉本明美, 玉利真由美 | 総説 免疫アレルギー疾患研究10周年戦略2030 : 「見える化」による安心社会の醸成アレルギー | アレルギー | 69巻1号 | 23-33 | 2020 |
| Adachi T, Kainuma K, Asano K, Amagai M, Arai H, Ishii KJ, Ito K, Uchio E, Ebisawa M, Okano M, Kabashima K, Kondo K, Konno S, Saeki H, Sonobe M, Nagao M, Hizawa N, Fukushima A, Fujieda S, Matsumoto K, Morita H, Yamamoto K, Yoshimoto A, Tamari M. | Strategic Outlook toward 2030: Japan's research for allergy and immunology - Secondary publication | Allergology International | 69 | 561-570 | 2020 |
| Asano K, Ueki S, Tamari M, Imoto Y, Fujieda S, Taniguchi M. | Adult-onset eosinophilic airway diseases | Allergy | 75 | 3087-3099 | 2020 |
| Miyagawa A, Adachi T, Takamiyagi S, Arakawa H, Matsushita M, Inazumi T | First case of lenvatinib-induced pyoderma gangrenosus: possible management with dose reduction. | J Dermatol | 48 | e221-222 | 2021 |

一般向け冊子

免疫アレルギー疾患研究10か年戦略2030～「見える化」による安心社会の醸成～

Pdf ファイル

日本アレルギー学会のアレルギーポータルサイト (<https://allergyportal.jp>) にて公開

免疫アレルギー疾患研究 10か年戦略 2030

～「見える化」による安心社会の醸成～



「免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築」研究班
2018年度厚生労働行政推進調査事業費補助金・難治性疾患等政策研究事業・
免疫アレルギー疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患政策研究分野）

免疫アレルギー疾患の未来へ向けた研究戦略

わが国では現在、実に国民の2人に1人が、花粉症、食物アレルギーなどのアレルギー疾患や、関節リウマチなどの自己免疫疾患を有しているとされています。これらの疾患の多くは、人生の長期にわたり、体の様々な部位にまたがる症状が出ます。また、年齢や体質、生活習慣、環境などによって改善と悪化を繰り返すため、日常生活に多大な影響を与えます。それどころか、アナフィラキシーや薬物アレルギーといった一部の疾患では、命を落とす危険もあるのです。

こうした理由により、家庭、学校、職場など様々な社会生活の場面で、疾患との共生や命に関わる事故を防ぐために様々な配慮や緊急時への備えを社会全体で行うことが必要です。そのためにも、疾患に対する研究を行っていくことが不可欠です。

日本では、これらの疾患への対策を50年近く前から始めてきました。しかしながら、現時点においても、根本的な原因は十分に解明できていません。「アレルギー疾患対策基本法」と「アレルギー疾患対策の推進に関する基本的な指針」に基づいて、免疫アレルギー疾患に対して戦略的に研究を進めるにはどうしたら良いかについての検討会を重ね、この検討会報告書をもとに、日本初の免疫アレルギー疾患研究10か年戦略（以下、研究10か年戦略）が策定されました。

この研究10か年戦略においては、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、花粉症、食物アレルギーの6疾患を中心に、薬剤などのアレルゲンやその他に起因する人体に有害な局所的または全身的反応に関わる疾患、および関節リウマチや皮膚・粘膜臓器の異常に起因する疾患など、何らかの免疫反応が関与する疾患を対象としています。

Keyword

■ アレルギー

アレルギーは免疫反応の一部で、多くの人には無害な物質でも一部の人はそれらに異常な反応を示して、過剰に自分の体を傷つけてしまうことがあります。このような物質をアレルゲン、そしてそれらの免疫反応をアレルギー反応と呼びます。

■ 免疫と自己免疫

自分の体の成分と異なるものを認識するシステム。これにより病原微生物に対する防御反応、がん化した細胞の排除などが起こります。また、自分自身の細胞や組織に対して過剰に反応して攻撃してしまう状態を自己免疫疾患と呼びます。

■ アレルギー疾患対策基本法

2014年6月に成立し、翌年12月に施行されました。アレルギー疾患を有する方々が安心して生活できる社会の構築を目指し、アレルギー疾患対策の総合的な推進を図るために制定されました。

■ アレルギー疾患対策の推進に関する基本的な指針

アレルギー疾患対策の総合的な推進を図るために策定され、2017年3月に告示されました。

■ 厚生労働省における免疫アレルギー疾患対策の主な歩み

| | |
|-------|---|
| 1972年 | ●小児ぜんそく治療研究事業を実施 (1974年より小児慢性特定疾患治療研究事業において医療費助成を開始) |
| 1992年 | ●厚生労働科学研究費補助金によりアレルギー疾患の病院・病態解明および治療法の開発などに関する総合的な研究を開始 ●免疫アレルギー疾患の診療に関するガイドラインなどを随時作成および改訂し、医療関係者に対する適切な診断・治療方法の普及啓発を実施 |
| 2000年 | ●リウマチ・アレルギー疾患に関する診療、研修、研究、情報などに関する高度専門医療施設として、国立相模原病院（現・国立病院機構相模原病院）に臨床研究センターを開設 |
| 2005年 | ●今後のアレルギー対策を総合的・体系的に実施するため「アレルギー疾患対策の方向性等」を策定し、都道府県など関係団体に通知 (「医療提供等の確保」を柱のひとつに掲げ、かかりつけ医を中心とした医療体制の確立を推進) |
| 2006年 | ●リウマチ・アレルギー特別対策事業を開始 ※目標：喘息死の減少。リウマチおよびアレルギー系疾患の新規患者数の減少 ※方法：都道府県を通じて、医療機関、保健所、市町村などの地域医療連携を推進 |
| 2011年 | ●厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会において、報告書を発出 |

「アレルギー疾患対策基本法」成立（2014年）

「免疫アレルギー疾患研究10か年戦略」（2019年）

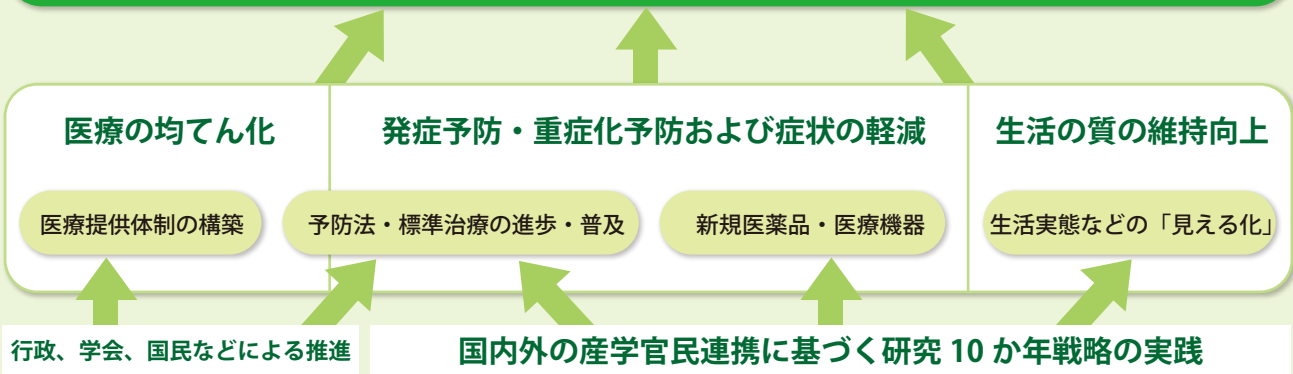
研究 10 か年戦略のビジョンと位置づけ

【ビジョン】

産学官民の連携と患者の参画に基づいて、免疫アレルギー疾患に対して「発症予防・重症化予防による QOL 改善」と「防ぎ得る死の根絶」のために、「疾患活動性や生活満足度の見える化」や「病態の『見える化』」に基づく層別化医療および予防的・先制的医療の実現を通じて、ライフステージに応じて、安心して生活できる社会を構築する。

【位置づけ】

免疫アレルギー疾患に対して、安心して生活できる社会の構築

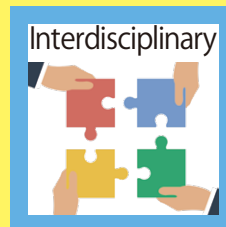


アレルギー疾患医療
提供体制に関する在り方
検討会報告書

戦略 1
本態解明



戦略 2
社会の構築



戦略 3
疾患特性



免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略

Keyword

■ QOL (Quality of Life)

治療や療養生活を送る患者の肉体的、精神的、社会的、経済的活動を含めた、総合的な「生活の質」を意味します。病気による症状や治療の副作用などにより、患者は治療前と同じように生活できなくなることがあります。治療法を選ぶときには、治療効果だけでなく QOL を保てるかを考慮していくことも大切です。

■ 見える化

状況や問題点などを、普段から誰にでも確認できる状況にしておくことで、様々な問題に気づき、改善しやすいようにすることです。

■ 層別化医療 (Precision Medicine)

ある疾患に属する患者を、いくつかの集団に分類し、各集団に適した治療法を選択することを目的とした医療のこと。精密医療ともいいます。

■ 予防的・先制的医療 (Preemptive Treatment)

本報告書では、Preemptive Treatment を予防的・先制的医療と記載しています。ある疾患の発症リスクが高い人に対し、発症前から医学的介入を行うことによって、発症を未然に防ぐことを目的とした医療を指します。

■ 疾患活動性

症状や機能障害の程度であり、病気の勢いのこと。客観的な数値(スコア)などで表すことにより、治療の効果などを評価するのに役立ちます。

2030年までに目指す3つのゴールと戦略

ビジョンの実現に必要とされる3つの目標と戦略

目標1

「革新的な医療技術に基づく層別化医療および予防的・先制的医療」の実現に向けて、基盤となる基礎研究・疫学研究・臨床研究を推進することで、免疫アレルギー疾患の根源的な本態解明を目指す。

目標2

国民一人一人の貢献を重要視し、国内外の産学官民のあらゆる力を結集して国際的な研究開発を進められる仕組み作りを行い、かつ患者を含む国民が参画する研究成果の社会への効果的な還元を目指す。

目標3

ライフステージなどの疾患特性に応じた医療の最適化や、一部の重症免疫アレルギー疾患における「防ぎ得る死」をゼロにするために、各疾患の特性に基づく予防法や治療法を、広く社会に普及させることを目指す。



戦略1 本態解明

先制的 (Preemptive) 医療等を目指す免疫アレルギーの本態解明に関する基盤研究



戦略2 社会の構築

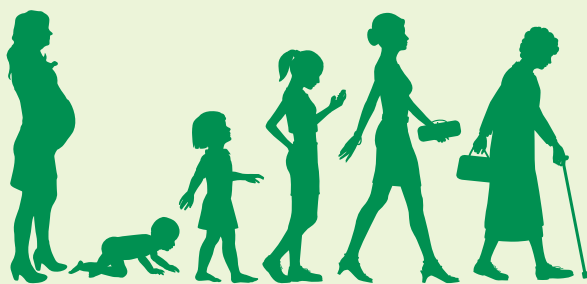
免疫アレルギー研究の効果的な推進と社会の構築に関する横断 (Interdisciplinary) 研究



戦略3 疾患特性

ライフステージ (Life Stage) 等免疫アレルギー疾患の特性に注目した重点研究

■免疫アレルギー疾患における垂直的・横断的な課題



●垂直的課題

免疫アレルギー疾患は、小児期から高齢者まで幅広い年齢で、異なる症状をきたします。たとえば、一人の喘息の患者がいたとします。この患者が子どもの頃にかかっていた小児科と、大人になってかかった呼吸器内科が過去の情報をやりとりしたり、診療における重要な注意事項を共有するなど、連携した診療を行う必要があります。しかし、診療科ごとに病院が違ったり、引越に伴って違う病院にかかったりすると、患者の経過を追跡することが難しくなります。

●横断的課題

免疫アレルギー疾患の多くは、皮膚、口腔、目、鼻、呼吸器、消化器など複数の臓器にまたがって症状が起こります。しかし、アレルギー科といった総合的な診察が可能な施設が少ないため、患者が病院を受診する際には、複数の異なる診療科を受診しているのが現状です。また、近年の研究の進歩により、より多くのデータを集め、これらの莫大なデータを解析することも必要になってきました。これまで免疫アレルギー疾患を専門としていなかった研究者との連携も推進しなければなりません。

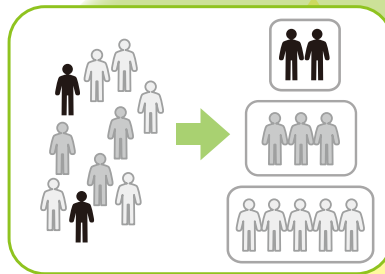


戦略1 本態解明

先制的医療等を目指す免疫アレルギーの本態解明に関する基盤研究

「革新的な医療技術に基づく層別化医療および予防的・先制的医療」の実現に向けて、基盤となる基礎研究・疫学研究・臨床研究を推進することで、免疫アレルギー疾患の根源的な本態解明を目指す。

1-1 免疫アレルギー疾患の多様性の理解と層別化に資する基盤研究



患者や病気に関する基礎研究モデルの個々の細かな症状、生まれてきた背景、生きてきた環境について、基礎研究、疫学研究、応用研究などをもとにどのような情報を収集していくべきかを明らかにし、より詳細な研究推進を可能にする。

1-3 免疫アレルギー疾患における宿主因子と外的因子の関係に着目した基盤研究



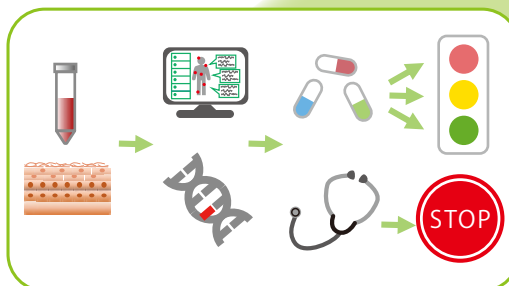
収集された患者やモデルの生まれてきた背景と生きてきた環境のデータをもとに、実際に両者に関係があるのか、関係があれば病気にどのように影響を及ぼしているのかなどを追究する。

1-4 臓器連関・異分野融合に関する免疫アレルギー研究開発



胃や腸、鼻や口腔、気管や肺、皮膚、目などの部位をまたがって症状が出る理由を明らかにする必要がある、特定の科の医師や、特定の分野の研究者にとどまらず、新しい連携によって異なる視点からも研究を進める。

1-2 将来の予防的・先制的医療の実用化を目指す研究開発



実際に症状が明らかになる前に対処したり、重症になるのを未然に防ぐ治療を、グループ分けされた患者や病気のモデルそれぞれについて見つけ出していく。



1-

1

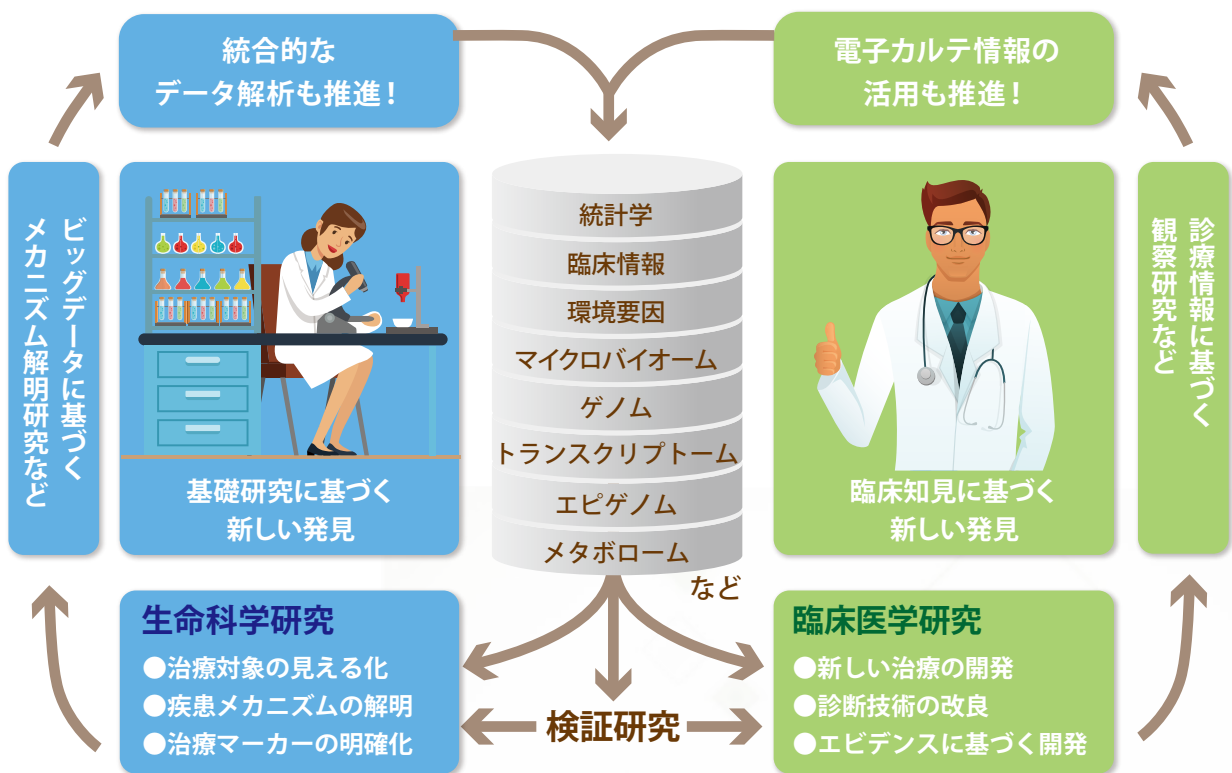
免疫アレルギー疾患の多様性の理解と層別化に資する基盤研究

免疫アレルギー疾患は、発症年齢、重症度、予後など、疾患によって様々です。したがって、経過や治療への効果、副作用にも違いがあります。この特性を理解し、個々に応じた最適な医療を行うためには、まず層別化（同じような病態のグループに分けること）を行う必要があります。そのために、疾患ごとの原因や発症・悪化の機序解明、つまり本態解明が急がれます。この実現には、遺伝学的・分子生物学的な基礎研究や、臨床データを統一された言語を用いて収集し、診断定義を明確にしていくことで、免疫アレルギー疾患を「見える化」していくことが必要です。

Keyword

■米国における精密医療戦略 (Precision Medicine Initiative)

遺伝情報、環境情報、ライフスタイルなど個人の違いを考慮した疾病予防法や治療法を確立することを目的としています。2015年にオバマ大統領の一般教書演説で発表され、大型予算が投じられ、研究実施のための基盤整備やデータベースの構築が行われています。



■マイクロバイオーム

ヒトに共生している微生物（ウイルス、細菌、真菌など）の総体。気管支、皮膚、鼻粘膜、消化管など外界（環境）と接している場所には特徴的な微生物叢が存在しています。

■ゲノム

生命の設計図と言われ、DNAに含まれる遺伝情報全体を指します。遺伝情報は4種類（A、G、C、T）の遺伝暗号（塩基）として書かれ、ヒトのゲノムは約30億の塩基対の配列で構成されています。

■エピゲノム

DNAの塩基配列を変えることなく、遺伝子の働きを調節する仕組みをエピジェネティクスと言います。エピゲノムはその情報を集めたものです。

■トランスクリプトーム

細胞の中に存在している全転写産物（RNA）の総体。タンパク質に翻訳されるmRNAも含まれますが、ほとんどはタンパク質の情報を持たないノンコーディングRNA（ncRNA）であり、それらは細胞の機能に関わっています。

■メタボローム

生命活動によって作られる代謝産物全体を分析し、どのような代謝物がどのくらい存在しているのかを調べます。

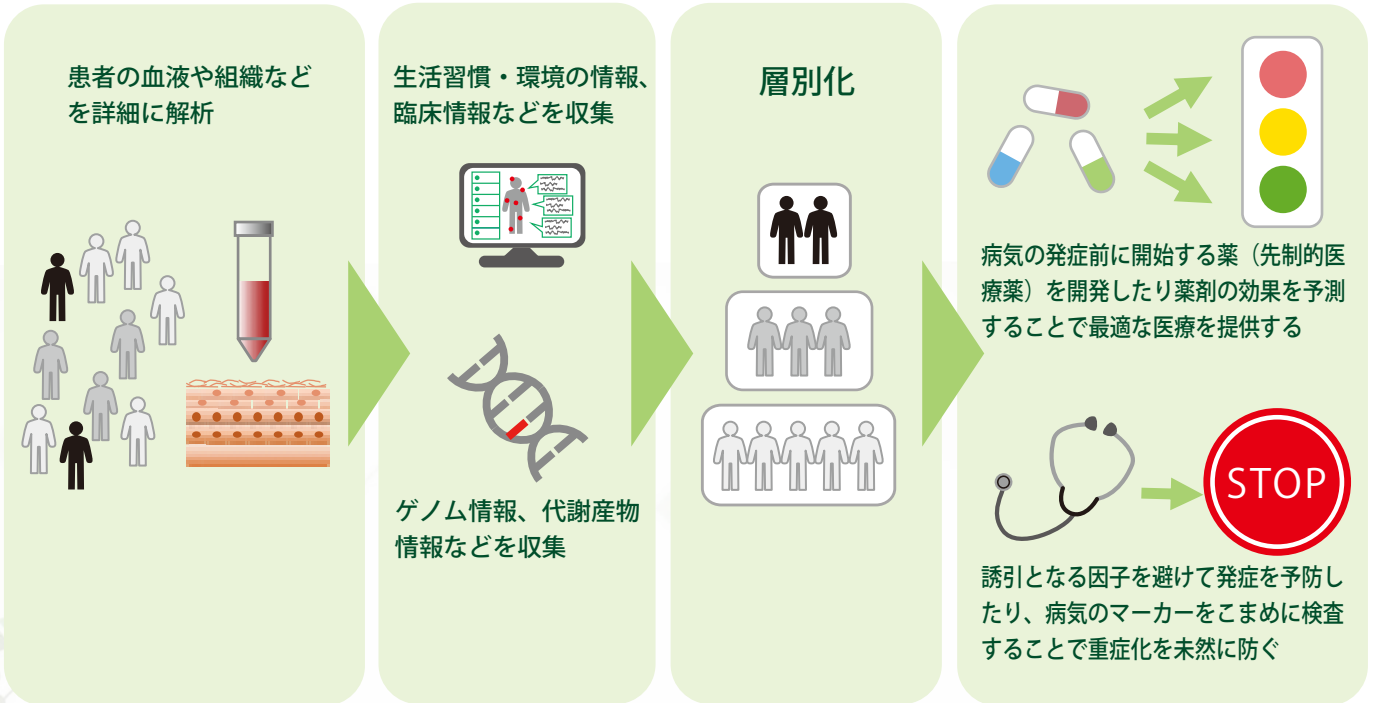


1-2 将来の予防的・先制的医療の実用化を目指す研究開発

発症予防や各々に合わせた治療を提供する層別化医療は、最適な医療を提供する上で優れています。また、近年の進歩により、個人の遺伝情報などが精密かつ迅速に分析され、患者だけでなく健常者についても層別化することが可能となってきました。

そこで、実際にどのような患者を対象に、どのような治療を選択するかなどの治療手段を明らかにするためにも、生活習慣や生活環境などを含めて患者各々の情報を包括的に解析する研究や、これらの研究成果をもとにして、新たなる予防的・先制的医療の開発と実用化を推進する必要があります。

■ 予防的・先制的医療とは・・・



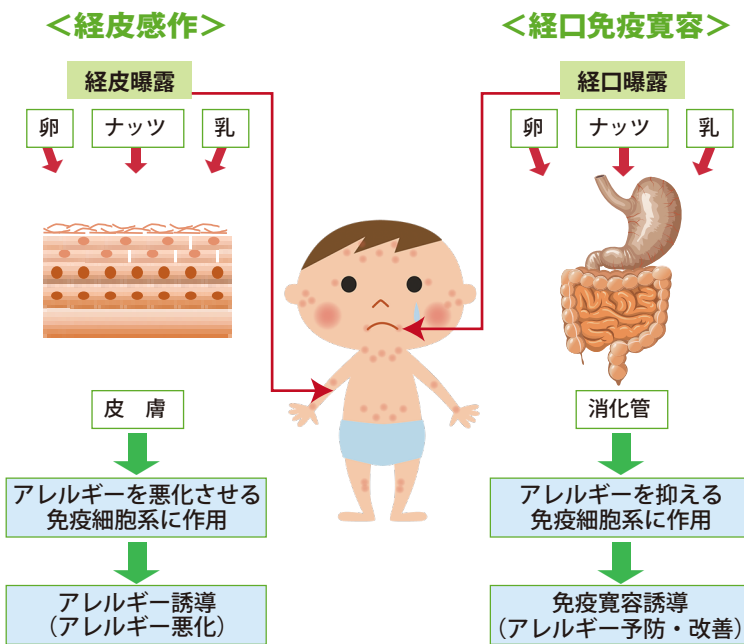


1-3 免疫アレルギー疾患における宿主因子と外的因子の関係に着目した基盤研究

免疫アレルギー疾患は、ヒト自身が持つ様々な因子（宿主因子）に加え、様々な外的因子が関連して発症や経過に影響を及ぼします。そのため、新たな外的因子の同定や対処方法を見つけていくことも重要です。

具体的には、微生物や天候、大気汚染、食品、飲料、化粧品、住宅、家電、ヘルスケアなど、あらゆる専門家と連携することで、発症に影響するメカニズムの解明や、環境モニタリングや適切な環境整備を免疫アレルギー疾患の予防法や治療法につなげ、普及させる必要があります。

■経皮感作と経口免疫寛容



Keyword

■様々な外的因子

アトピー性皮膚炎では皮膚の菌種の偏り、気管支喘息では喫煙、PM2.5 などの大気汚染、黄砂、ウイルス感染、などが疾患の発症や増悪に関連することが報告されています。

■感作

免疫が様々な物質（抗原、アレルゲンなど）を自分の体の成分と違うもの（=非自己）とみなし、再度出会った時に免疫反応できる待機状態になっていること。環境要因など周囲の状況によって待機状態のままであったり、アレルギー炎症が起こったりします。

■免疫寛容

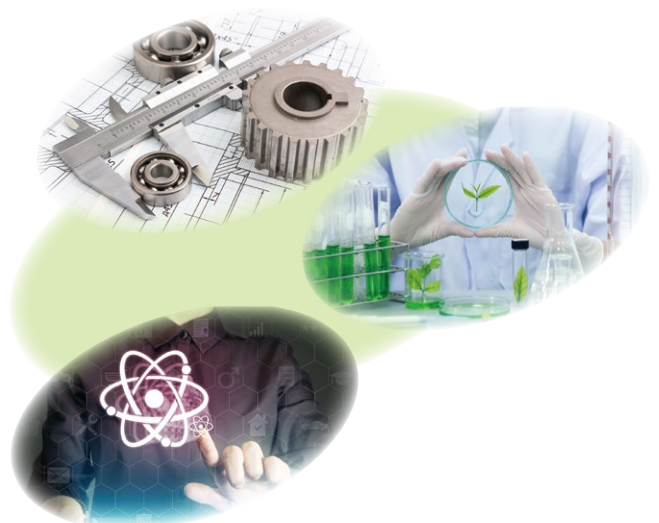
免疫はウイルスなど外来の抗原には反応して排除しますが、自己に対しては免疫応答を起こしません。抗原分子に対して免疫応答が誘導されない状態を免疫寛容といいます。



1-4 臓器連関・異分野融合に関する免疫アレルギー研究開発

免疫アレルギー疾患の多くが、様々な部位にまたがって症状が出るため、特定の診療科や、特定の分野にとどまらず、新しい連携を通じた異なる視点からも研究を進める必要があります。

たとえば、食物アレルギーでは、皮膚と腸との関与が明らかとなり、皮膚科と小児科や内科との連携は不可欠です。また、医学研究には「未来」のために、体の仕組みや外的因子との関係を研究するような基礎研究と、「現在」のために実際に患者を診る臨床研究がありますが、この両者の連携が重要なこというまでもありません。さらに、医学分野内の連携だけでなく、工学、理学、農学などの他分野とも連携していく必要があります。





戦略2 社会の構築

免疫アレルギー研究の効果的な推進と社会の構築に関する横断研究

国民一人一人の貢献を重要視し、国内外の産学官民のあらゆる力を結集して国際的な研究開発を進められる仕組み作りを行い、かつ患者を含む国民が参画する研究成果の社会への効果的な還元を目指す。

2-1 患者・市民参画による 双方向性の免疫アレルギー研究 の推進に関する研究



患者などにも研究グループの一員として主体的に加わっていただき、多様な視点を取り入れることで、特に介入研究などにおいて、効果的な研究開発が進められるようにする。

2-2 免疫アレルギー研究における アンメットメディカルニーズ等の 調査研究開発



現状では見落とされていること、実際の患者に十分に成果が届いていない状況がないかを、アプリやウェアラブルデバイスなども含めた新たな方法も含めて「見える化」する研究も重要となる。

2-3 免疫アレルギー研究に係る 臨床研究基盤構築に 関する開発研究



多くの研究機関が、それぞれの機関で倫理審査などを行うのではなく、本領域を得意とする施設でまとめて行えるようにする。また、データ・サンプルの利活用などについて、患者から得た同意内容や変更点を連動することで、スムーズな利活用につながる。

2-4 免疫アレルギー研究における 国際連携、人材育成に関する 基盤構築研究



日本の得意分野と、海外の得意分野を効果的に連携させたり、お互いに補完することで研究をより推進する。将来の研究開発を担う人材が、世界トップレベルに達することを目指し、積極的に育成する枠組みを学会、研究機関など、様々な方向から支援する。



2-1

患者・市民参画による双方向性の免疫アレルギー研究の推進に関する研究

海外では、人権保護や研究の質の向上といった観点から、患者・市民の意見を取り入れながら、試験のデザインや実施、報告をすることや、様々な疾患を網羅する団体の参画や育成をする取り組みが始まっています。日本でもこれらの検討を行い、その上で、患者の全国調査や臨床検体の収集を行い、介入を伴う臨床試験に対して、患者・市民の参加を進める必要があります。双方向性の研究推進が可能になると、社会が医療を育てることに繋がります。複数の視点を反映させた研究が円滑に遂行されるシステムを確立し、衣食住を含む生活上の管理について、適切な情報がより迅速に国民に伝わる情報網の構築を目指します。

Keyword

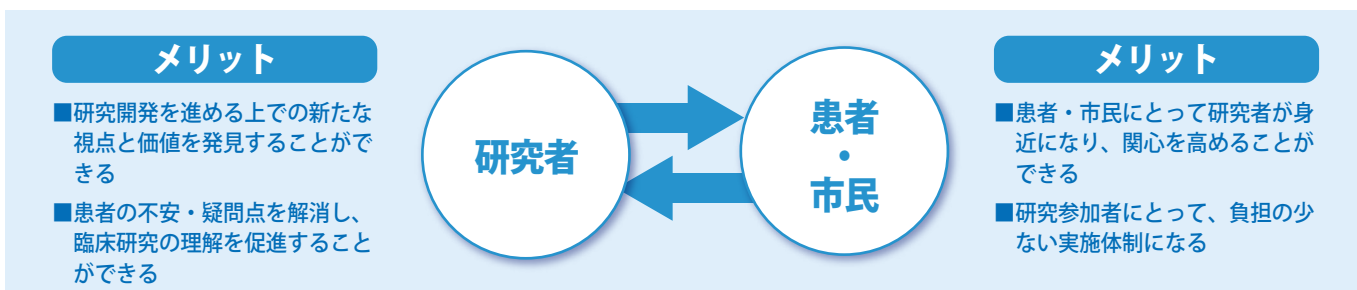
■臨床試験への患者・市民参画

(Patient and Public Involvement: PPI)

臨床試験の実施にあたって、患者の意見を反映させる取り組みを PPI と呼びます。臨床試験のあり方を検討する段階から患者が関与することです。イギリスでは国民保健サービス (NHS) 改革の一環として PPI を促進しており、臨床試験に患者が主体的に関与する環境作りや人材養成に関する取り組みが進んでいます。なお、研究への患者・市民参画 (PPI) については、わかりやすいホームページも公開されています。

<https://www.amed.go.jp/ppi/index.html>

■PPIの実施による研究者、患者・市民の双方へのメリット



※出典：AMED リーフレット「医学研究・臨床試験における患者・市民参画 (PPI) について」より改変



2-2

免疫アレルギー研究におけるアンメットメディカルニーズ等の調査研究開発

多くの免疫アレルギー疾患では、改善と悪化を繰り返すため、治療や生活への満足度が低くなっています。そこで、国民が参画した疫学研究を推進し、患者のニーズを含めた様々な情報について包括的に調査と評価を行い、これらのニーズを充たすための研究が必要です。また、こうした取り組みを検証するために、疾患の活動性や生活満足度を ICT ツールを用いて「見える化」する必要があります。最終的にはそれらの研究成果を社会で実現することで、患者満足度の高い医療を可能とし、職業生活、学校生活などを含め安心して生活できる社会の構築を目指します。

Keyword

■アンメットメディカルニーズ

いまだ満たされていない医療、つまり特定の病気について有効な治療法がない疾患に対するニーズを指します。

■ICT (Information and Communication Technology) ツール

インターネットなどの情報通信技術を活用したコミュニケーションツールです。



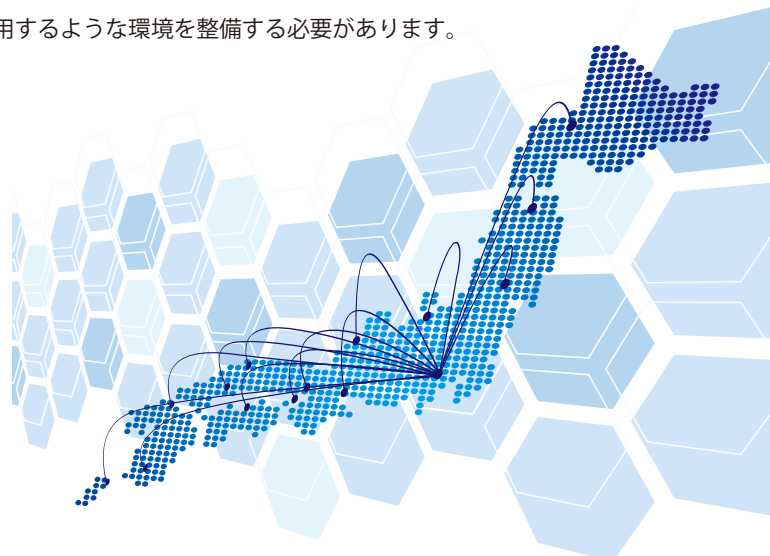
■花粉症予防アプリ

※提供：順天堂大学医学部眼科学講座 猪俣 武範先生



2-3 免疫アレルギー研究に係る 臨床研究基盤構築に関する開発研究

近年の医療の進歩に伴い、これからの医学の発展のためには、単独の施設のみで研究を行うのではなく、多施設で共同で研究を行っていく必要があります。現在、免疫アレルギー疾患においても、各都道府県においてアレルギー疾患医療拠点病院が設置されるなど、医療提供体制の整備が進められています。こうした拠点病院が協力して、大規模な疫学調査や臨床研究を推進する必要があり、これを実現するための基盤を整備する必要があります。さらに、多くの方に研究に参加していただくためにも、研究参加に関する意思表示や患者の情報を連結させるシステムを開発していく必要があります。近年推進されているアプリなどのICTツールを活用するような環境を整備する必要があります。



Keyword

■中央倫理審査委員会

(Central Institutional Review Board: CIRB)

多機関共同研究に参加する複数の研究機関の研究計画について、一括して審査を行う倫理審査委員会。これらが整備されると治験や臨床研究の効率化およびスピード向上につながります。

■臨床研究中核病院

日本発の革新的医薬品・医療機器の開発などに必要となる質の高い臨床研究を推進するため、国際水準の臨床研究や医師主導治験の中心的役割を担います。他の医療機関が実施する臨床研究に対し必要なサポートを行うことができることが基準の一つとされており、次世代のより良質な医療の提供への貢献が期待されています。

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/tyukaku.html>



2-4 免疫アレルギー研究における 国際連携、人材育成に関する基盤構築研究

免疫アレルギー研究には、国際連携も欠かせません。今後は、海外の研究者と連携して研究を進めていく必要があります。そのためにも、年齢・性別・人種などの偏りなく、国際的な研究者を育成し、人材育成が可能な施設を国内に構築していく必要があります。まずは、国際的な人材育成・国際連携研究の支援基盤を有する大学・研究機関との間で、国内留学や連携研究を推進します。また、国際的な人的交流・情報収集を促進して、ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラムやインターステラ・イニシアティブなどの国際的なプログラムへの積極的な参加につなげる必要があります。こうした取り組みを通じて、免疫アレルギー研究の国際化・多様化をさらに進めていきます。



Keyword

■ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム

(Human Frontier Science Program: HFSP)

日本が提唱した国際プロジェクト。異なる大陸の、異なる研究領域の、新しい研究チームもしくは若手研究者を対象とし、革新的な基礎研究を長期的かつ柔軟に支援。過去29年で28人のノーベル賞受賞者を輩出してきました。HFSPの受賞自体、世界的に極めて高い価値を有します。

<https://www.amed.go.jp/program/list/03/01/010.html>

■インターステラ・イニシアティブ

(Interstellar Initiative)

世界各国より医療研究開発に資する幅広い分野から若手研究者を採択し、日本の研究者をリーダーとする3名1組の国際的・学際的チームに編成。ワークショップを通じて、具体的な国際研究グラントへの応募、研究資金獲得、国際共同研究につなげる新しい取り組みです。

<https://www.amed.go.jp/program/list/03/01/011.html>



戦略3 疾患特性

ライフステージ等免疫アレルギー疾患の特性に注目した重点研究

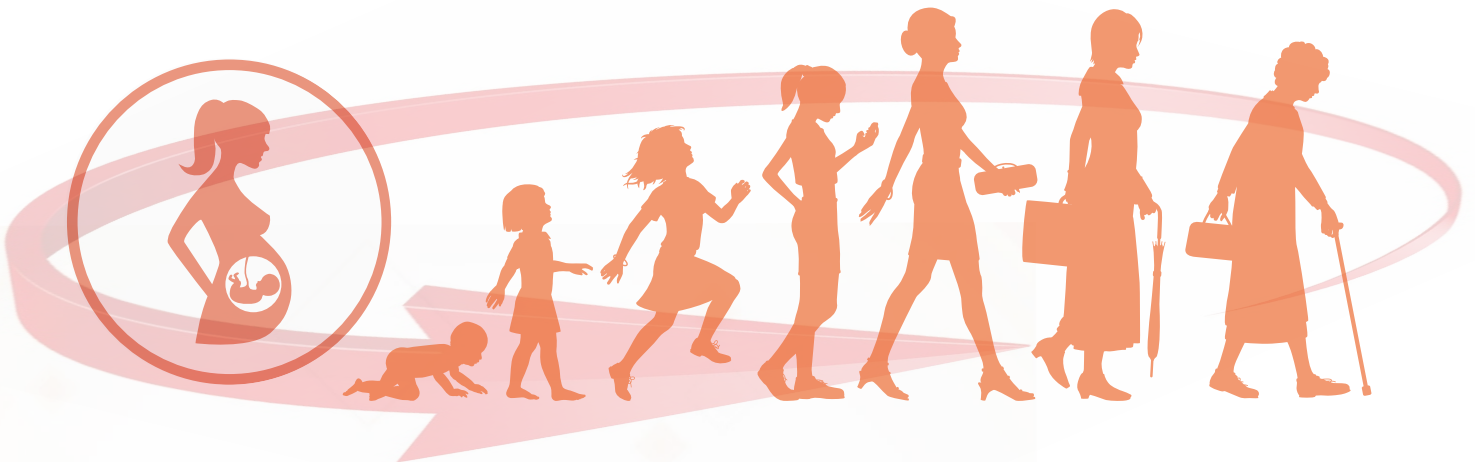
ライフステージなどの疾患特性に応じた医療の最適化や、一部の重症免疫アレルギー疾患における「防ぎ得る死」をゼロにするために、各疾患の特性に基づく予防法や治療法を、広く社会に普及させることを目指す。

3-1 母子関連を含めた小児および移行期の免疫アレルギー疾患研究

乳児→幼児→思春期へと病気や症状が移り変わっていく年齢層の患者を、その母（体）の情報も含めて研究開発を進めることで、新たな診断や治療へとつなげる。

3-2 高齢者を含めた成人発症免疫アレルギー疾患研究

成人になってから新たに病気になったり、高齢者になって症状が変化するような患者にも焦点を当てて、既存の検査や治療とは異なる新しい成果を目指す研究開発を進める。



3-3 重症・難治性・治療抵抗性の免疫アレルギー疾患研究

アナフィラキシーや重症薬剤アレルギーなどの研究開発を進め、既存の診断・治療がより適切に選択され、新しい診断・治療を組み合わさることで、最終的に「防ぎ得る死」をゼロにすることを旨す。

3-4 希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究

患者数が少ない病気（希少疾患）に対する研究推進の枠組み作りが世界的に進んでおり、本領域の患者数が少ない病気についてもその枠組みを活用したり、研究者間の連携を進めることで、治療を可能とする原因の解明や、新規の治療方法の開発を目指す。



3-1 母子関連を含めた小児および移行期の免疫アレルギー疾患研究

免疫アレルギー疾患は、遺伝的な要因や、在胎中の環境などが複雑に絡み合って発症すると考えられています。特に出生前後の環境や、授乳・離乳を含む食物、さらに乳児期の皮膚の発達は、生涯におよぶアレルギー疾患の発症に影響を与える可能性があることが示されています。特に、日本から提唱されたアレルギーマーチという考え方もあります。そこで、遺伝学的要因・環境要因を、母体情報を含めて統合的に解析する研究と、適切なモデル生物などを用いた病態を解明する研究を同時に推進します。こうした取り組みの結果、生活の中で実施可能な発症予防・重症化予防についての治療法や教育資材の開発と普及により、わが国における免疫アレルギー疾患の有症率の低下を目指すことが可能となります。

Keyword

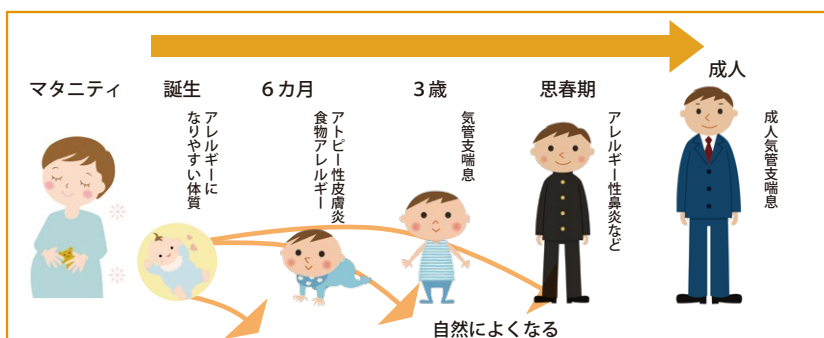
■アレルギーマーチ

小児アレルギーにおいて、加齢とともにアレルギーの原因抗原と症状が次々と変化していく現象。乳幼児期の食物アレルギーによるアトピー性皮膚炎から始まるケースが多く、喘息やアレルギー性鼻炎、花粉症などへと、まるで行進しているかのようになら次から次へと現れていきます。

■乳幼児期におけるアレルギー疾患の傾向

乳幼児～子どものアトピー有症率は1歳6カ月時点でわずかに低下します。

これには、成長過程で免疫システムが変化することと関係があることがわかってきました。また、食物アレルギーは2歳までに発症率が高く、年長児は発症が少なくなります。



3-2 高齢者を含めた成人発症免疫アレルギー疾患研究

気管支喘息や鼻炎、副鼻腔炎、接触性皮膚炎、薬疹などは、高齢者を含め成人期に発症することが少なくありません。また、成人期に発症したアトピー性皮膚炎は、加齢による変化や免疫の低下などの理由により、小児期に発症する場合と比べ、より複雑な病態を持つことがわかってきています。一部の成人気管支喘息は、小児と比較して重症化や致死性が高まること、改善と悪化を繰り返すといった特徴を持つことから、早急な対策が必要とされています。こうした成人発症のアレルギー疾患を包括的に解析し、同時にモデル生物を用いた解析を加えることで、加齢変化や免疫学的老化のメカニズムの解明が可能となります。

Keyword

■アスピリン喘息

一部の解熱鎮痛剤を内服することで喘息発作を主体とする症状が現れる疾患。非ステロイド性抗炎症薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: NSAIDs) が原因で症状が現れます。小児期における発症は稀であり、成人喘息のうちおよそ10%を占めていると考えられています。

■アレルギー性気管支肺真菌症

空気中のカビであるアスペルギルス・フミガタスを長年に吸い込むことで発症します。アスペルギルス以外のカビも原因となることがあり、これらを総称してアレルギー性気管支肺真菌症 (Allergic Bronchopulmonary Mycosis: ABPM) と呼びます。

■アレルギーとなりうる真菌 (カビ)

| | | | |
|-----------|----------------|--------------------------|---------------------|
| 空中浮遊真菌 | 屋外 | 植物 土壌 | クラドスポリウム アルテルナリア |
| | 屋内 | ハウスダスト ハウスダスト | アスペルギルス ペニシリウム |
| 皮膚・粘膜常在真菌 | 皮膚 粘膜 粘膜 | マラセチア トリコフィトン カンジダ | |

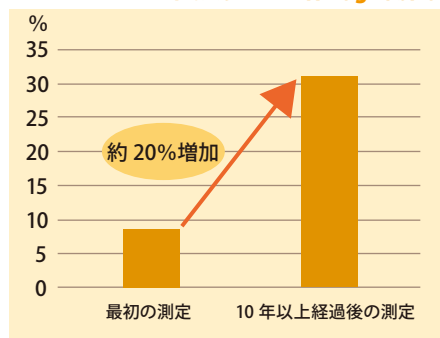
※出典：医学のあゆみ . 2018, 265, 827-31. より改変

■アスペルギルス・フミガタスの写真



※提供：千葉大学真菌医学研究センター
臨床感染症プロジェクト
真菌症研究部門 亀井克彦先生

■アスペルギルス粗抗原への感作 (IgE 陽性) 率



※出典：Allergy. 2018, 73, 2385-8. より作図
カビは喘息の重症化の要因と考えられていますが、成人気管支喘息の約20%が10年以上の経過でアスペルギルスに新たに感作されていました。

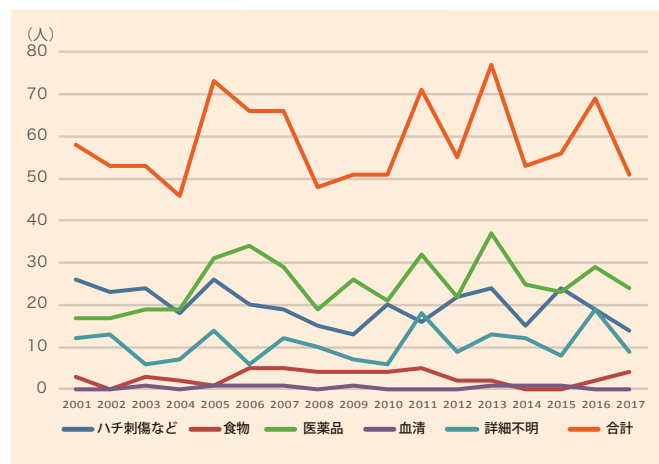


3-3 重症・難治性・治療抵抗性の免疫アレルギー疾患研究

適切な医療や情報に出会えなかったために、難治性・治療抵抗性となるケースは少なからず存在します。また、食物や蜂、薬剤などに対するアナフィラキシーは、急速かつ重篤な症状をきたし、死に至ることも稀ではありません。さらに薬剤に関するアレルギーなどには、重篤な症状を呈するものもあり、社会問題となっています。

このような状況から、長期的な重症・難治性・治療抵抗性の病態解明や、各ライフステージに与える影響を解明する研究を推進する必要があります。また、現在行われているアレルギー免疫療法の有効性や安全性の研究や抗体医薬のコストや治療中止後の再燃についての検討も必要です。これらにより、発症・重症化の予防や「防ぎ得る死」をゼロにするための研究を推進していきます。

■アナフィラキシーショックによる死亡数の推移



※出典：厚生労働省 人口動態統計より改変

Keyword

■アレルギー免疫療法

原因アレルゲンを投与していくことにより、アレルゲンによって引き起こされる症状を緩和する治療法です。アレルゲンを回避する指導とともに行うことにより、疾患の自然経過が改善することが期待されます。

■アナフィラキシー

食物や蜂、薬剤などによるアレルギー反応により、じんましん、腹痛、嘔吐、息苦しさなどの症状が複数の臓器（皮膚や消化管、呼吸器など）に同時あるいは急激に起こること。さらに血圧が下がって意識がはっきりしなかったり、体に力が入らないなどの症状がある場合はアナフィラキシーショックと呼びます。

■薬剤アレルギー

薬剤によって生じるアレルギーの総称です。飲み薬や注射以外に、湿布、塗り薬、目薬、吸入する薬なども原因となります。薬剤アレルギーの多くは皮膚に現れます。特に、薬剤性の Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症、および薬剤性過敏症症候群は重症なものとして知られています。



薬剤性過敏症症候群の皮膚

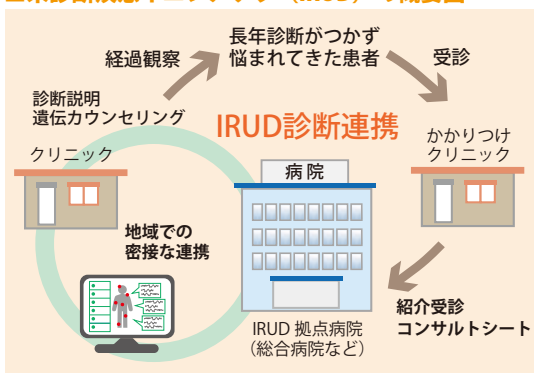
※提供：慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室



3-4 希少疾患と関連する免疫アレルギー疾患研究

単一遺伝子変異を原因とする希少疾患の中には、免疫アレルギー疾患症状を呈するものがあり、その遺伝子の機能や病態の解析をすることによって、免疫アレルギー疾患の治療対象となる分子が判明する可能性が指摘されています。また、希少疾患領域においては、診断がつかない患者に対する遺伝学的診断などにより希少疾患やこれまでに知られていない新しい疾患を診断することを目的とした未診断疾患イニシアチブ (IRUD) や、さらには国際的に患者登録を行い、モデル生物

■未診断疾患イニシアチブ (IRUD) の概要図



などを活用して治療法の開発を目的とした国際コンソーシアム「J-RDMM」といった取り組みが進んでおり、大きな成果を上げています。こうした研究を通じて、免疫アレルギー疾患の治療を可能とする原因解明と新規の創薬に繋がることが期待されます。

Keyword

■未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD)

未診断疾患患者の情報共有と診断確定、そして治療を見据えた病態解明を目的としています。臨床の情報および遺伝学的な解析結果などに基づいて総合的に診断を行う体制や、国際連携が可能なデータベースの構築を行う体制を構築し、研究開発を推進する環境を整備しています。

■モデル生物コーディネーティングネットワークプロジェクト (J-RDMM)

IRUD 研究の推進により、短期間で多くの疾患遺伝子が同定されてきた一方で、原因確定にまで至らないケースも多々あります。そこで、2017 年より J-RDMM が立ち上がりました。作成されたモデル生物によって、遺伝子の生物学的意義を検討し、患者のさらなる確定診断や治療法開発に結びつける研究体制を推進しています。

免疫アレルギー疾患研究の成果を 安心して生活できる社会の構築につなげるために

2030年の日本を見据えた本研究10か年戦略、ビジョン、そして目標は、
免疫アレルギー疾患に悩む患者さんはもちろん、
すべての国民に貢献できるように策定されました。

そのためにも、国内外の産学官民が一体となって、
「本態解明・社会の構築・疾患特性」を柱とする3つの戦略を有機的に結びつけ、
総合的かつ計画的に基礎研究、疫学研究、臨床研究および
治療等研究開発を推進していきます。

そしてエビデンスを有する研究成果の社会実装を目指します。
また、10年という長期間の中で、
進捗状況や、世界の免疫アレルギー疾患研究の全体像、
患者さんをはじめとする国民のニーズを正確かつ継続的に把握し、
中間評価と見直しを行うことで、持続性を担保していきます。



【組織】(50音順)

●2018年度 厚生労働省「免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築」研究班（†研究代表者）

- 足立 剛也* 国立研究開発法人日本医療研究開発機構戦略推進部難病研究課 AMEDプログラムオフィサー
天谷 雅行* 慶應義塾大学医学部長 皮膚科 教授
海老澤 元宏* 独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター 副センター長
玉利 真由美*† 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター分子遺伝学研究部 教授
藤枝 重治* 国立大学法人福井大学医学部感覚運動医学講座耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授
松本 健治* 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー・感染研究部 部長

●2017年度 厚生労働省「アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築」研究協力者

- 浅野 浩一郎 東海大学医学部内科学系呼吸器内科学 教授
石井 健 東京大学 医科学研究所感染免疫部門 ワクチン科学分野 教授
伊藤 浩明 あいち小児保健医療総合センター 副センター長
内尾 英一 福岡大学医学部眼科学教室 教授
岡野 光博 国際医療福祉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科学 教授
椛島 健治 国立大学法人京都大学大学院医学研究科皮膚科学教室 教授
近藤 健二 国立大学法人東京大学耳鼻咽喉科 准教授
今野 哲 国立大学法人北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室 准教授
佐伯 秀久 日本医科大学大学院皮膚粘膜病態学 教授
長尾 みづほ 国立病院機構三重病院臨床研究部アレルギー疾患治療開発研究室 室長
檜澤 伸之 国立大学法人筑波大学医学医療系呼吸器内科 教授
福島 敦樹 国立大学法人高知大学医学部眼科学講座 教授
森田 英明 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー・感染研究部アレルギー研究室 室長
山本 一彦* 国立研究開発法人理化学研究所生命医科学研究センター 副センター長

●厚生労働省 免疫アレルギー疾患研究戦略検討会 構成員

- 新井 洋由 独立行政法人医薬品医療機器総合機構レギュラトリーサイエンスセンター センター長
園部 まり子 特定非営利活動法人アレルギーを考える母の会 代表
吉本 明美 一般社団法人共同通信社 編集委員

* は免疫アレルギー疾患研究戦略検討会 構成員も兼務

●協力学会

- 日本アレルギー学会
日本眼科学会
日本呼吸器学会
日本耳鼻咽喉科学会
日本小児アレルギー学会
日本皮膚科学会
日本免疫学会

～謝辞～

本冊子の作成は、2018年度厚生労働行政推進調査事業費補助金・難治性疾患等政策研究事業・免疫アレルギー疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患政策研究分野）の助成を受けて行われました。適切な情報の収集にあたりご助言いただいた厚生労働省健康局がん・疾病対策課の課長補佐 貝沼圭吾氏に深く感謝いたします。

資料2 研究体制構築に向けた現状把握のための資料

[1] 国際雑誌 論文掲載数

PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) を平成 27 年(2015)1 月 1 日より令和 2 (2020) 年 12 月 31 日で検索集計した

方法

Advanced Search Builder を使用

著者の所属先として日本(Japan)と記載のある論文数を集計した

((("雑誌名"[Journal])) AND Japan[Affiliation])) AND ("2015/01/01"[Date - Publication] : "2020/12/31"[Date - Publication])

結果 (2015. 1. 1～2020. 12. 31)

一般科学領域

| | |
|---------|----------|
| Cell | 計 128 論文 |
| Nature | 計 552 論文 |
| Science | 計 456 論文 |

アレルギー領域

| | |
|--|----------|
| The Journal of Allergy and Clinical Immunology (JACI) | 計 208 論文 |
| The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice | 計 80 論文 |
| Allergy | 計 131 論文 |
| Pediatric Allergy and Immunology | 計 55 論文 |
| Clinical Experimental Allergy | 計 51 論文 |
| Allergology International | 計 559 論文 |

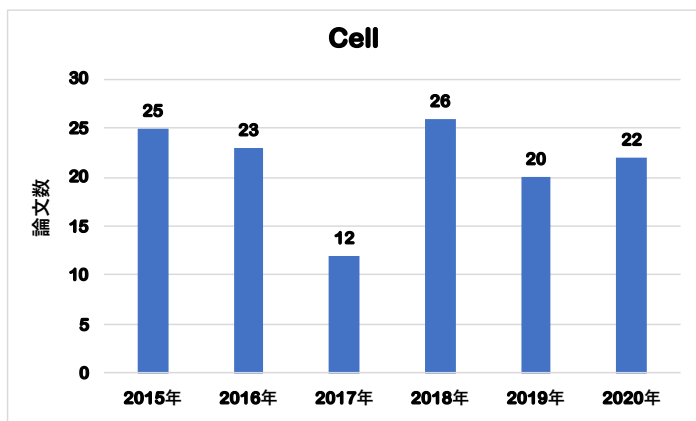
免疫学領域

| | |
|--------------------|---------|
| Nature Immunology | 計 85 論文 |
| Immunity | 計 99 論文 |
| Science Immunology | 計 20 論文 |

一般科学領域 論文数

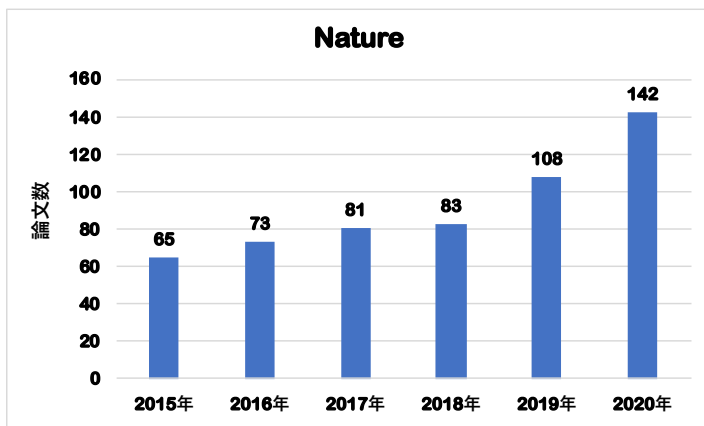
Cell 計 128 論文

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---------|------|------|------|------|------|------|
| 合計(論文数) | 25 | 23 | 12 | 26 | 20 | 22 |



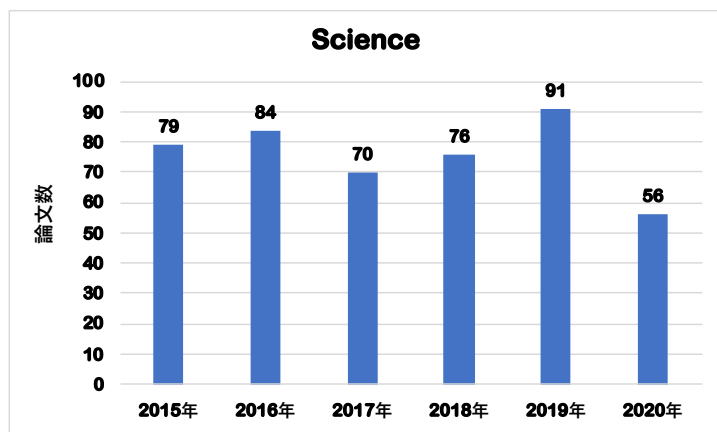
Nature 計 552 論文

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---------|------|------|------|------|------|------|
| 合計(論文数) | 65 | 73 | 81 | 83 | 108 | 104 |



Science 計 456 論文

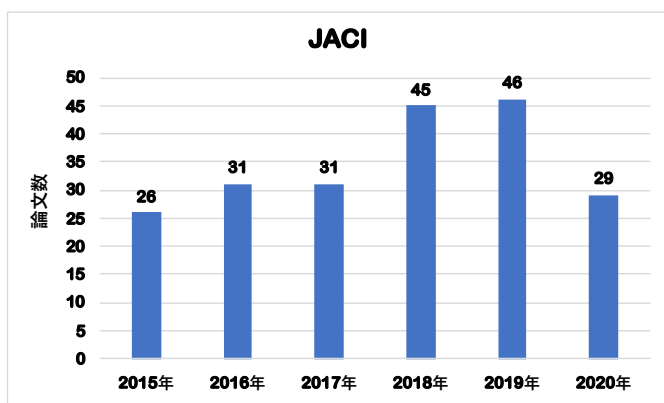
| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---------|------|------|------|------|------|------|
| 合計(論文数) | 79 | 84 | 70 | 76 | 91 | 56 |



アレルギー領域 論文数

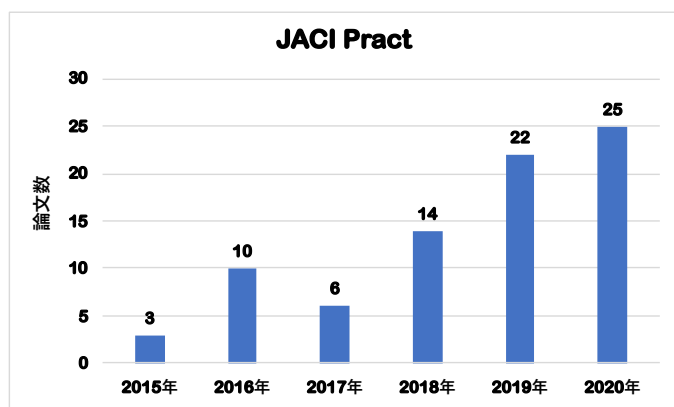
The Journal of allergy and clinical immunology 計 208 論文

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---------|------|------|------|------|------|------|
| 合計(論文数) | 26 | 31 | 31 | 45 | 46 | 29 |



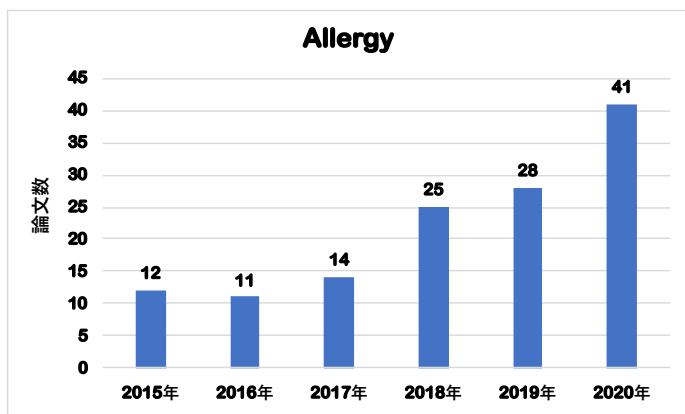
The Journal of allergy and clinical immunology in Practice 計 80 論文

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---------|------|------|------|------|------|------|
| 合計(論文数) | 3 | 10 | 6 | 14 | 22 | 25 |



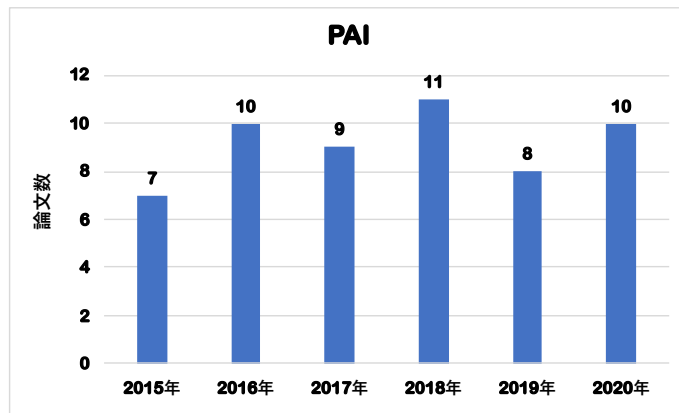
Allergy 計 131 論文

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---------|------|------|------|------|------|------|
| 合計(論文数) | 12 | 11 | 14 | 25 | 28 | 41 |



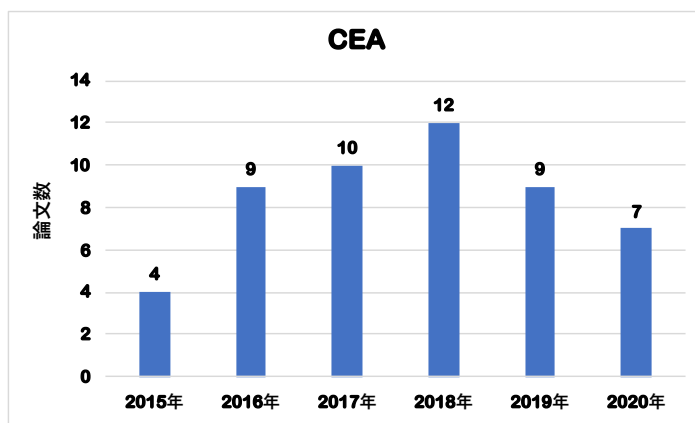
Pediatric Allergy and Immunology 計 55 論文

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---------|------|------|------|------|------|------|
| 合計(論文数) | 7 | 10 | 9 | 11 | 8 | 10 |



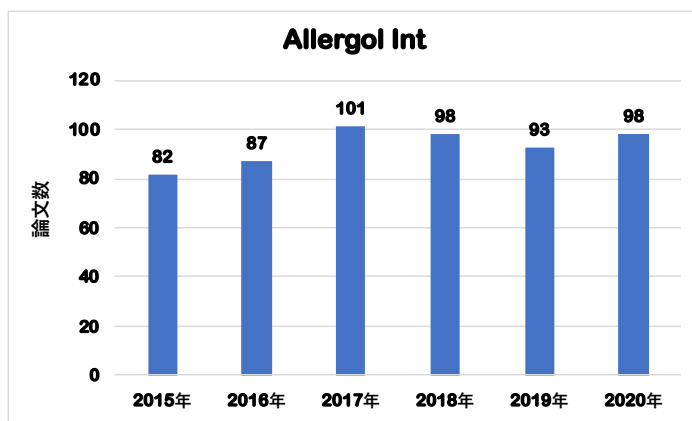
Clinical Experimental Allergy 計 51 論文

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---------|------|------|------|------|------|------|
| 合計(論文数) | 4 | 9 | 10 | 12 | 9 | 7 |



Allergology International 計 559 論文

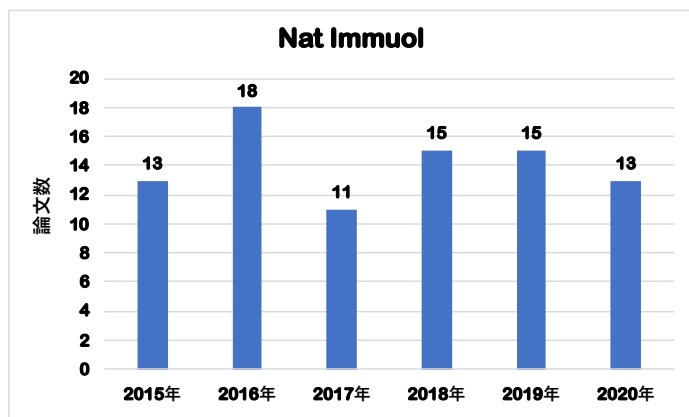
| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---------|------|------|------|------|------|------|
| 合計(論文数) | 82 | 87 | 101 | 98 | 93 | 98 |



免疫学分野 論文数

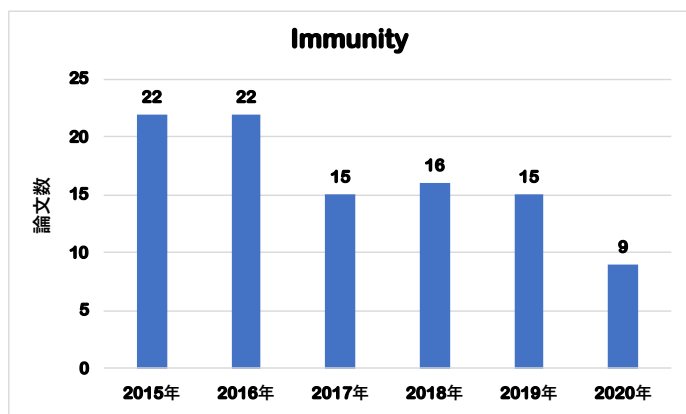
Nature Immunology 計 85 論文

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---------|------|------|------|------|------|------|
| 合計(論文数) | 13 | 18 | 11 | 15 | 15 | 13 |



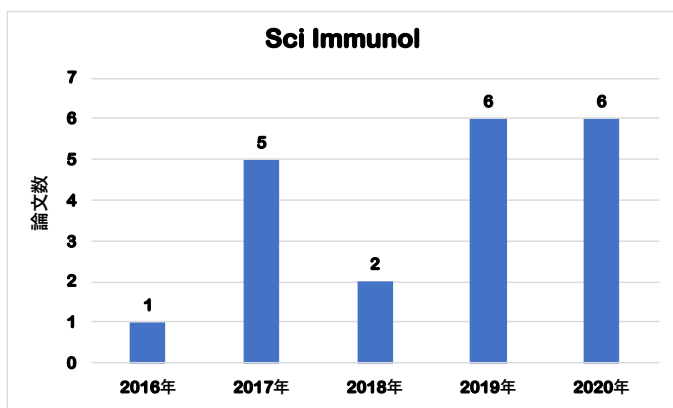
Immunity 計 99 論文

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---------|------|------|------|------|------|------|
| 合計(論文数) | 22 | 22 | 15 | 16 | 15 | 9 |



Science Immunology 計 20 論文 (2016年創刊)

| | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---------|------|------|------|------|------|
| 合計(論文数) | 1 | 5 | 2 | 6 | 6 |



[2]新規承認医薬品リスト

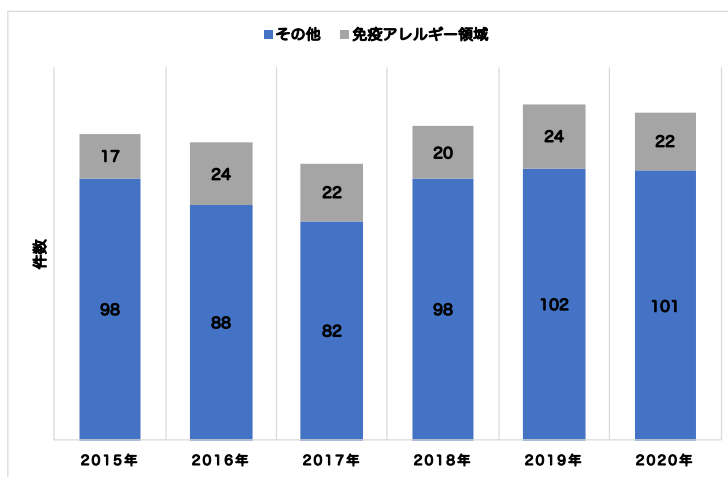
平成 27 年 4 月 1 日から令和 3 年 3 月 25 日までの間に、総合機構の審査、薬事分科会の審議・報告を経て、厚生労働大臣によって承認された「新医薬品」。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0031.html> にて公開されている別表エクセルファイルより、免疫アレルギー疾患研究分野に関連すると思われる「新医薬品」をまとめた

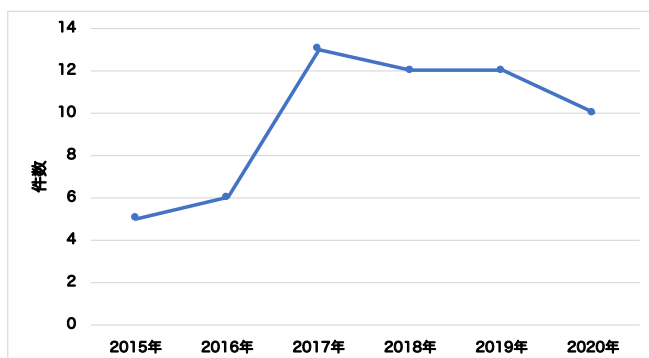
%は総数に対する割合

| 年度 | 総数 | 免疫アレルギー (%) | 免疫アレルギー関連 生物学的製剤 (%) |
|-------------|------------|----------------|-------------------------|
| 2015 | 115 | 17 (15) | 5 (4) |
| 2016 | 112 | 24 (21) | 6 (5) |
| 2017 | 104 | 22 (21) | 13 (13) |
| 2018 | 118 | 20 (17) | 12 (10) |
| 2019 | 126 | 24 (19) | 12 (10) |
| 2020 | 123 | 22 (18) | 10 (8) |
| 計 | 698 | 129 (18) | 58 (8) |

免疫アレルギー領域とその他の領域の年度別新規承認医薬品数



新規に承認された免疫アレルギー疾患領域の生物学的製剤の数



令和2年度(2020)新規承認医薬品

| | 分野 | 承認日 | No. | 販売名 (会社名、法人番号) | 承認 | 成分名 (下線:新有効成分) | 効能・効果等 |
|----|------|----------|-----|---|----------------------|---|--|
| 1 | 第1 | R3.2.24 | 11 | コムクロジャンプ-0.05% (マルホ薬、4120001070786) | 一変 | クロベタゾールプロピオン酸エステル | 頭部の湿疹・皮膚炎を効能・効果とする新効能医薬品 |
| 2 | 第1 | R3.3.23 | 13 | コレクナム軟膏0.25% 同 軟膏0.5% (日本たばこ産業薬、4010401023000) | 承認 一変 | デルコシチニブ | アトピー性皮膚炎を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量・剤形追加に係る医薬品 |
| 3 | 第3の1 | R2.6.29 | 35 | メーゼント錠0.25mg 同 錠2mg (ノバルティスファーマ薬、4010401011491) | 承認 承認 | シボニモド フマル酸 | 二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制を効能・効果とする新有効成分含有医薬品【希少疾病用医薬品】 |
| 4 | 第3の1 | R3.3.23 | 45 | ケシンブタ皮下注20mgペン (ノバルティスファーマ薬、4010401011491) | 承認 | オファツムマブ(遺伝子組換え) | 再発寛解型多発性硬化症患者及び疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症患者における再発予防及び身体的障害の進行抑制を効能・効果とする新投与経路・新効能医薬品【希少疾病用医薬品】 |
| 5 | 第6の1 | R2.5.29 | 53 | オフェブカプセル100mg 同 カプセル150mg (日本ペーリンガーインゲルハイム薬、1010701019774) | 一変 一変 | ニンタダニブエタンズルホン酸塩 | 進行性線維化を伴う間質性肺疾患を効能・効果とする新効能医薬品【優先審査】 |
| 6 | 第6の1 | R2.5.29 | 54 | ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL 同 皮下注80mgシリンジ0.8mL 同 皮下注40mgペン0.4mL 同 皮下注80mgペン0.8mL (アッヴィ(同)、8010003017396) | 一変 一変 一変 一変 | アダリムマブ(遺伝子組換え) | 化膿性汗腺炎を効能・効果とする新用量医薬品【希少疾病用医薬品】 |
| 7 | 第6の1 | R2.6.29 | 55 | イルミア皮下注100mgシリンジ (サンファーマ薬、5010401010253) | 承認 | ギルドラキズマブ(遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な尋常性乾癬を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 8 | 第6の1 | R2.6.29 | 56 | フルチフォーム50エアゾール56吸入用 同 50エアゾール120吸入用 (杏林製薬薬、7010001014792) | 一変 一変 | フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロール fumarate水和物 | 気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入β2刺激剤の併用が必要な場合)を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品 |
| 9 | 第6の1 | R2.6.29 | 57 | アテキュラ吸入用カプセル低用量 同 吸入用カプセル中用量 同 吸入用カプセル高用量 (ノバルティスファーマ薬、4010401011491) | 承認 承認 承認 | インダカテロール酢酸塩/モメタゾンフランカルボン酸エステル | 気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入β2刺激剤の併用が必要な場合)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤 |
| 10 | 第6の1 | R2.6.29 | 58 | エナジア吸入用カプセル中用量 同 吸入用カプセル高用量 (ノバルティスファーマ薬、4010401011491) | 承認 承認 | インダカテロール酢酸塩/グリコピロニウム臭化物/モメタゾンフランカルボン酸エステル | 気管支喘息(吸入ステロイド剤、長時間作用型吸入β2刺激剤及び長時間作用型吸入抗コリン剤の併用が必要な場合)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤 |
| 11 | 第6の1 | R2.8.21 | 59 | コセンティクス皮下注150mgシリンジ 同 皮下注150mgペン (ノバルティスファーマ薬、4010401011491) | 一変 一変 | セクキスマブ(遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を効能・効果とする新効能・新用量医薬品【希少疾病用医薬品】 |
| 12 | 第6の1 | R2.9.25 | 60 | ジセラ錠100mg 同 錠200mg (ギリアド・サイエンシズ薬、9010401102864) | 承認 承認 | フィロゴチニブマレイン酸塩 | 既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)を効能・効果とする新効能・新用量医薬品 |
| 13 | 第6の1 | R2.9.25 | 61 | トルツ皮下注80mgシリンジ 同 皮下注80mgオートインジェクター (日本イーライリリー薬、3140001012176) | 一変 一変 | イクセキスマブ(遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を効能・効果とする新効能・新用量医薬品 |
| 14 | 第6の1 | R2.11.27 | 62 | ①テリルジー200エリプタ30吸入用 ② 同 200エリプタ14吸入用 ③ 同 100エリプタ30吸入用 ④ 同 100エリプタ14吸入用 (グラクソ・スミスクライン薬、2011001026329) | 承認 承認 承認 承認 | フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物/ピランテロールトリフェニル酢酸塩 | ①気管支喘息(吸入ステロイド剤、長時間作用型吸入抗コリン剤及び長時間作用型吸入β2刺激剤の併用が必要な場合)を効能・効果とする新医療用配合剤 ③④気管支喘息(吸入ステロイド剤、長時間作用型吸入抗コリン剤及び長時間作用型吸入β2刺激剤の併用が必要な場合)を効能・効果とする新効能・新用量医薬品 |
| 15 | 第6の1 | R2.11.27 | 63 | ルミセフ皮下注210mgシリンジ (協和キリン薬、7300001006281) | 一変 | プロダリムマブ(遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を効能・効果とする新効能医薬品 |
| 16 | 第6の1 | R2.11.27 | 64 | ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL 同 皮下注80mgシリンジ0.8mL 同 皮下注40mgペン0.4mL 同 皮下注80mgペン0.8mL (アッヴィ(同)、8010003017396) | 一変 一変 一変 一変 | アダリムマブ(遺伝子組換え) | 炎症性腸炎を効能・効果とする新効能・新用量医薬品【希少疾病用医薬品】 |
| 17 | 第6の1 | R2.12.25 | 65 | オルミエント錠4mg 同 錠2mg (日本イーライリリー薬、3140001012176) | 一変 一変 | バリシチニブ | 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎を効能・効果とする新効能医薬品 |
| 18 | 第6の1 | R3.1.22 | 66 | オラデオカプセル150mg (麻オファンパシフィック、4010001000003) | 承認 | ハロトラルスタット塩酸塩 | 遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制を効能・効果とする新有効成分含有医薬品【先駆け審査、希少疾病用医薬品】 |
| 19 | 第6の1 | R3.3.23 | 67 | ジョイクル関節注30mg (生化学工業薬、7120001077374) | 承認 | ジクロフェナクエタリルピロリン酸ナトリウム | 変形性関節症(膝関節、股関節)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 20 | バイオ | R2.6.29 | 113 | アダリムマブBS皮下注40mgシリンジ0.8mL「FKB」 同 BS皮下注40mgペン0.8mL「FKB」 同 BS皮下注20mgシリンジ0.4mL「FKB」 (協和キリン富士フィルムバイオロジクス薬、7300001006281) | 承認 承認 承認 | アダリムマブ(遺伝子組換え) 1) | 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、既存治療で効果不十分下記疾患 多関節に活動性を有する若年性特異性関節炎 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬 強直性脊椎炎 膵管型ペーチェット病 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)を効能・効果とするバイオ後続品 |
| 21 | バイオ | R3.1.22 | 114 | アダリムマブBS皮下注20mgシリンジ0.4mL「第一三共」 同 BS皮下注40mgシリンジ0.8mL「第一三共」 同 BS皮下注40mgペン0.8mL「第一三共」 (第一三共薬、1010001095640) | 承認 承認 承認 | アダリムマブ(遺伝子組換え) 2) | 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)既存治療で効果不十分下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬 強直性脊椎炎 多関節に活動性を有する若年性特異性関節炎 膵管型ペーチェット病 を効能・効果とするバイオ後続品 |
| 22 | バイオ | R3.3.23 | 116 | アダリムマブBS皮下注20mgシリンジ0.2mL「MA」 同 BS皮下注40mgシリンジ0.4mL「MA」 同 BS皮下注80mgシリンジ0.8mL「MA」 同 BS皮下注40mgペン0.4mL「MA」 (特田製薬薬、9011101021173) | 承認 承認 承認 承認 | アダリムマブ(遺伝子組換え) 3) | 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)既存治療で効果不十分下記疾患 多関節に活動性を有する若年性特異性関節炎 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬 強直性脊椎炎 膵管型ペーチェット病 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療を効能・効果とするバイオ後続品 |

令和元年度（2019）新規承認医薬品-1

| 承認年月 | 分野 | 承認日 | No. | 販 売 名 (会 社 名、法 人 番 号) | 承認 | 成 分 名 (下線:新有効成分) | 備 考 | |
|------|---------|------|----------|----------------------------|--|--------------------------|------------------------------------|--|
| 1 | 2019.5 | 第6の1 | R1.5.22 | 1 | アクテムラ点滴静注用80mg 同 点滴静注用200mg 同 点滴静注用400mg (中外製薬株、5011501002900) | 一 変 一 変 一 変 | トリスリズマブ (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な成人スチル病の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 |
| 2 | 2019.5 | 第1 | R1.5.22 | 2 | エンタイビオ点滴静注用300 mg (武田薬品工業株、2120001077461) | 一 変 | ベドリスマブ (遺伝子組換え) | 中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）の効能・効果を追加とする新効能医薬品 |
| 3 | 2019.6 | 第6の1 | R1.6.18 | 13 | ビレストリエアロソフィア56吸入 同 エアロソフィア120吸入 (アストラゼネカ株、9120001073652) | 承認 承認 | ブテソニド/グリコピロニウム塩化物/ホルモテロールフルマル酸塩水和物 | 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β ₂ 刺激剤の併用が必要な場合）を効能・効果とする新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤 |
| 4 | 2019.6 | 第6の1 | R1.6.18 | 14 | ビレストリエアロソフィア28吸入 同 エアロソフィア120吸入 (アストラゼネカ株、9120001073652) | 承認 承認 | グリコピロニウム塩化物/ホルモテロールフルマル酸塩水和物 | 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β ₂ 刺激剤の併用が必要な場合）を効能・効果とする新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤 |
| 5 | 2019.8 | 第3の1 | R1.8.22 | 31 | 靱血ベニロン-Ⅰ静注用500mg 同 静注用1000mg 同 静注用2500mg 同 静注用5000mg (KMバイオロジクス株、6330001025098) | 一 変 一 変 一 変 一 変 | 乾燥スルホ化人免疫グロブリン | 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多発性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善を追加とする新効能・新用量医薬品 |
| 6 | 2019.9 | 第6の1 | R1.9.20 | 48 | オテスラ錠10 mg 同 錠20 mg 同 錠30 mg (セルジーン株、4010001106378) | 一 変 一 変 一 変 | アプレミラスト | 局所療法で効果不十分なパーチェット病による口腔潰瘍を効能・効果とする新効能医薬品 |
| 7 | 2019.9 | 第6の1 | R1.9.20 | 49 | アレジオンX点眼液0.1% (参天製薬株、5120001051819) | 承認 | エビナスチン塩酸塩 | アレルギー性結膜炎を効能・効果とする新用量・剤形追加に係る医薬品 |
| 8 | 2019.9 | 第6の1 | R1.9.20 | 59 | ペンリスタ点滴静注用120 mg 同 点滴静注用400 mg (グラクソ・スミスクライン株、2011001026329) | 一 変 一 変 | ベリムマブ (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデスを効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品 |
| 9 | 2019.11 | 第6の1 | R1.11.22 | 61 | トルツ皮下注80 mgシリンジ 同 皮下注80 mgオートインジェクター (日本イーライリリー株、3140001012176) | 一 変 一 変 | イキセキスマブ (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 |
| 10 | 2019.11 | 第3の1 | R1.11.22 | 62 | ソリリス点滴静注300 mg (アレクシオンファーマ同、1011003002452) | 一 変 | エクリスマブ (遺伝子組換え) | 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防の効能・効果を追加とする新効能医薬品【希少疾病用医薬品】 |
| 11 | 2019.12 | 第6の1 | R1.12.11 | 67 | ソレア皮下注用75mg 同 皮下注用150mg 同 皮下注75mgシリンジ 同 皮下注150mgシリンジ (ノバルティスファーマ株、4010401011491) | 一 変 一 変 一 変 一 変 | オマリズマブ (遺伝子組換え) | 季節性アレルギー性鼻炎（既存治療で効果不十分な重症又は重症患者に限る）の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 |
| 12 | 2019.12 | 第6の1 | R1.12.20 | 68 | シムジア皮下注200mgシリンジ 同 皮下注200mgオートクリックス (ユーシービージャパン株、9011101063273) | 一 変 一 変 | セルトリズマブヘコル (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、腫瘍性乾癬及び乾癬性紅皮症の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 |

令和元年度（2019）新規承認医薬品-2

| 承認年月 | 分野 | 承認日 | No. | 販売名 (会社名、法人番号) | 承認 | 成分名 (下線新有効成分) | 備考 |
|------|---------|------|----------|---|--|-----------------------|--|
| 13 | 2019.12 | 第1 | R1.12.20 | 72 献血ヴェノグロブリンH5%静注0.5g/10mL 同 H5%静注 1g/20mL 同 H5%静注 2.5g/50mL 同 H5%静注 5g/100mL 同 H5%静注 10g/200mL 同 H10%静注0.5g/5mL 同 H10%静注2.5g/25mL 同 H10%静注 5g/50mL 同 H10%静注 10g/100mL 同 H10%静注20g/200mL (社)日本血液製剤機構、6010405010777) | 一変 一変 一変 一変 一変 一変 一変 一変 一変 | ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン | 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品【希少疾病用医薬品】 |
| 14 | 2019.12 | 第3の1 | R1.12.20 | 73 献血ベニロンーI 静注用 500mg 同 静注用1000mg 同 静注用2500mg 同 静注用5000mg (KM/バイオロジクス㈱、6330001025098) | 一変 一変 一変 一変 | 乾燥スルホ化人免疫グロブリン | 視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品【希少疾病用医薬品】 |
| 15 | 2019.12 | 第6の1 | R1.12.20 | 74 オフェブカプセル100mg 同 カプセル150mg (日本ヘーリンガーイングルハイム㈱、1010701019774) | 一変 一変 | ニンテダニブエタンスルホン酸塩 | 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の効能・効果を追加とする新効能医薬品【希少疾病用医薬品】 |
| 16 | 2020.1 | 第1 | R2.1.23 | 85 コレクチム軟膏0.5% (日本たばこ産業㈱、4010401023000) | 承認 | テルゴシチニブ | アトピー性皮膚炎を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 17 | 2020.1 | 第6の1 | R2.1.23 | 87 リンゾック錠7.5mg 同 錠15mg (アヅヴィ(株)、8010003017396) | 承認 承認 | ウバダシチニブ水和物 | 既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 18 | 2020.2 | 血液 | R2.2.21 | 95 ビリヴィジェン10%点滴静注5g/50mL 同 10%点滴静注10g/100mL 同 10%点滴静注20g/200mL (CSLベールリング㈱、5010001077346) | 一変 一変 一変 | αH4処理酸性人免疫グロブリン | 無又は低用量マブグロブリン血症を効能・効果とする新効能・新用量医薬品 |
| 19 | 2020.2 | 第6の1 | R2.2.21 | 98 オレンシア点滴静注用250mg 同 皮下注125mgシリンジ1mL 同 皮下注125mgオートインジェクター1mL (プリストル・マイヤースクイブ㈱、9011101044273) | 一変 一変 一変 | アバタセプト (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）を効能・効果とする新効能医薬品 |
| 20 | 2020.2 | 第2 | R2.2.21 | 100 ネオラル内用液10% (ノバルティスファーマ㈱、4010401011491) | 一変 | シクロスポリン | 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）を効能・効果とする新効能・新用量医薬品 |
| 21 | 2020.2 | 第2 | R2.2.21 | 101 リツキシマン点滴静注100mg 同 点滴静注500mg (全薬工業㈱、8010001048162) | 一変 一変 | リツキシマブ (遺伝子組換え) | 後天性血栓性血小板減少性紫斑病を効能・効果とする新効能・新用量医薬品【事前評価済告知申請】 |
| 22 | 2020.3 | 第1 | R2.3.25 | 119 ①ステララ点滴静注130mg ② 同 皮下注45mgシリンジ (ヤンセンファーマ㈱、4010001089128) | 一変 一変 | ウスデキマブ (遺伝子組換え) | ①中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）を効能・効果とする新効能医薬品 ②中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）を効能・効果とする新効能医薬品 |
| 23 | 2020.3 | 第6の1 | R2.3.25 | 120 デュビクセント皮下注300mgシリンジ (サノフィ㈱、7011101037279) | 一変 | デュビルマブ (遺伝子組換え) | 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）を効能・効果とする新効能・新用量医薬品 |
| 24 | 2020.3 | 第6の1 | R2.3.25 | 123 ヌーカラ皮下注用100mg (グラクソ・スミスクライン㈱、2011001026329) | 一変 | メボリスマブ (遺伝子組換え) | 気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品 |

平成 30 年度 (2018) 新規承認医薬品

| | 分野 | 承認日 | No. | 販売名 (会社名、法人番号) | 承認 | 成分名 (下線:新有効成分) | 備考 |
|----|------|-----------|-----|---|----------------------------------|---|--|
| 1 | 第1 | H30.5.25 | 1 | ゼルヤンツ錠5mg (ファイザー㈱、1011001064627) | 一変 | トファシチニブクエン酸塩 | 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 |
| 2 | 第1 | H30.7.2 | 2 | エンタイビオ点滴静注用300mg (武田薬品工業㈱、2120001077461) | 承認 | <u>ムドリズマブ</u> (<u>遺伝子組換え</u>) | 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 3 | 第1 | H31.2.21 | 6 | イムラン錠50mg (アスペンジャパン㈱、1010401107268) アザニン錠50mg (田辺三菱製薬㈱、9120001077463) | 一変 一変 | アザチオプリン | 自己免疫性肝炎の効能・効果を追加とする新効能医薬品【事前評価済告知申請】 |
| 4 | 第3の1 | H31.3.26 | 24 | ピリフィジェン10%点滴静注5g/50mL 同 10%点滴静注10g/100mL 同 10%点滴静注20g/200mL (CSLベールینگ㈱、5010001077346) | 承認 承認 承認 | <u>pH4処理酸性人免疫グロブリン</u> | 慢性炎症性脱髄性多発神経炎の筋力低下の改善及び慢性炎症性脱髄性多発神経炎の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 5 | 第3の1 | H31.3.26 | 25 | ハイゼントラ20%皮下注1g/5mL 同 20%皮下注2g/10mL 同 20%皮下注4g/20mL (CSLベールینگ㈱、5010001077346) | 一変 一変 一変 | pH4処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射) | 慢性炎症性脱髄性多発神経炎の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)の効能・効果を追加とする新効能医薬品 |
| 6 | 第6の1 | H30.5.25 | 44 | ヌーカラ皮下注用100mg (グラクソ・スミスクライン㈱、2011001026329) | 一変 | ヌボリスマブ (<u>遺伝子組換え</u>) | 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の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品【希少疾病用医薬品】 |
| 7 | 第6の1 | H30.7.2 | 45 | イラリス皮下注用150mg 同 皮下注射150mg (ノバルティスファーマ㈱、4010401011491) | 一変 一変 | カナキマブ (<u>遺伝子組換え</u>) | 既存治療で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品【希少疾病用医薬品】 |
| 8 | 第6の1 | H30.8.21 | 46 | トルツ皮下注80mgシリンジ 同 皮下注80mgオートインジェクター (日本イーライリリー㈱、3140001012176) | 一変 一変 | イクセキズマブ (<u>遺伝子組換え</u>) | 既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を効能効果とする新用量医薬品 |
| 9 | 第6の1 | H30.9.21 | 47 | フィラジル皮下注30mgシリンジ (シャイアー・ジャパン㈱、7010401114861) | 承認 | イカチバント酢酸塩 | 遺伝性血管性浮腫の急性発作を効能・効果とする新有効成分含有医薬品【希少疾病用医薬品】 |
| 10 | 第6の1 | H30.11.21 | 48 | トテムフィア皮下注100mgシリンジ (ヤンセンファーマ㈱、4010001089128) | 一変 | グセクマブ (<u>遺伝子組換え</u>) | 既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症の効能・効果を追加とする新効能医薬品 |
| 11 | 第6の1 | H30.12.21 | 49 | コセンティクス皮下注150mgシリンジ 同 皮下注150mgペン (ノバルティスファーマ㈱、4010401011491) | 一変 一変 | セクキズマブ (<u>遺伝子組換え</u>) | 既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 |
| 12 | 第6の1 | H31.2.21 | 50 | ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL 同 皮下注80mgシリンジ0.8mL 同 皮下注40mgペン0.4mL 同 皮下注80mgペン0.8mL (アッヴィ(同)、8010003017396) | 一変 一変 一変 一変 | アダリムマブ (<u>遺伝子組換え</u>) | 化膿性汗腺炎の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品【希少疾病用医薬品】 |
| 13 | 第6の1 | H31.3.26 | 51 | スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL (アッヴィ(同)、8010003017396) | 承認 | リザンキズマブ (<u>遺伝子組換え</u>) | 既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 14 | 第6の1 | H31.3.26 | 52 | テルリジー100エリフタ14吸入用 同 100エリフタ30吸入用 (グラクソ・スミスクライン㈱、2011001026329) | 承認 承認 | フルチカソニフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物/ヒランテロールトリフェニル酢酸塩 | 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β ₂ 刺激剤の併用が必要な場合)を効能・効果とする新医薬用配合剤 |
| 15 | 第6の1 | H31.3.26 | 53 | スマイラフ錠50mg 同 錠100mg (アステラス製薬㈱、5010001034966) | 承認 承認 | ハフィシチニブ臭化水素酸塩 | 既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 16 | 第6の1 | H31.3.26 | 54 | デュピクセント皮下注300mgシリンジ (サノフィ㈱、7011101037279) | 一変 | デュピルマブ (<u>遺伝子組換え</u>) | 気管支喘息(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又は難治の患者に限る)の効能・効果を追加とする新効能・新用量・その他の医薬品 |
| 17 | 第6の1 | H31.3.26 | 55 | アクテムラ点滴静注用80mg 同 点滴静注用200mg 同 点滴静注用400mg (中外製薬㈱、5011501002900) | 一変 一変 一変 | トシリズマブ (<u>遺伝子組換え</u>) | 腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品【迅速審査】 |
| 18 | 第6の1 | H31.3.26 | 56 | リウマトレックスカプセル2mg (ファイザー㈱、1011001064627) | 一変 | メトトレキサート | 局所療法で効果不十分な尋常性乾癬並びに関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品【事前評価済告知申請】 |
| 19 | バイオ | H30.7.2 | 114 | インフリキシマブBS点滴静注用100mg「ファイザー」 (ファイザー㈱、1011001064627) | 承認 | インフリキシマブ (<u>遺伝子組換え</u>) [インフリキシマブ後続3] | 関節リウマチ、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎を効能・効果とするバイオ後続品 |
| 20 | バイオ | H31.3.26 | 118 | エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「TY」 同 皮下注25mgシリンジ0.5mL「TY」 同 皮下注50mgシリンジ1.0mL「TY」 同 皮下注50mgペン1.0mL「TY」 (YLバイオロジクス㈱、5010001157825) エタネルセプトBS皮下注10mgシリンジ1.0mL「日医工」 同 皮下注25mgシリンジ0.5mL「日医工」 同 皮下注50mgシリンジ1.0mL「日医工」 同 皮下注50mgペン1.0mL「日医工」 (共和薬品工業㈱、2120001054849) | 承認 承認 承認 承認 承認 承認 | エタネルセプト (<u>遺伝子組換え</u>) [エタネルセプト後続2] | 既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎を効能・効果とするバイオ後続品 |

平成 29 年度 (2017) 新規承認医薬品

| | 分野 | 承認日 | No. | 販売名 (会社名、法人番号) | 承認 | 成分名 (下線:新有効成分) | 備考 |
|----|------|----------|-----|--|----------------------------|---------------------------------------|--|
| 1 | 第1 | H29.5.18 | 1 | アサコール錠400mg (ゼリア新薬工業㈱、7010001034790) | 一変 | メサラジン | 潰瘍性大腸炎(重症を除く)を効能・効果とする新用量医薬品 |
| 2 | 第1 | H29.5.18 | 2 | レミケード点滴静注用100 (田辺三菱製薬㈱、9120001077463) | 一変 | インフリキシマブ (遺伝子組換え) | クローン病を効能・効果とする新用量医薬品 【希少疾病用医薬品】 |
| 3 | 第1 | H29.9.27 | 9 | レクタブル2mg注腸フォーム14回 (EAファーマ㈱、6010001129088) | 承認 | ブデソニド | 潰瘍性大腸炎(重症を除く)を効能・効果とする新投与経路医薬品 |
| 4 | 第6の1 | H29.6.26 | 44 | アクテムラ皮下注162mgシリンジ 同 皮下注162mgオートインジェクター (中外製薬㈱、5011501002900) | 一変 一変 | トシリズマブ (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)を効能・効果とする新用量医薬品 |
| 5 | 第6の1 | H29.7.3 | 45 | オルミエント錠4mg 同 錠2mg (日本イーライリリー㈱、3140001012176) | 承認 承認 | バリシチニブ | 既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 6 | 第6の1 | H29.7.3 | 46 | ブラリア皮下注60mgシリンジ (第一三共㈱、1010001095640) | 一変 | テノスマブ (遺伝子組換え) | 関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 |
| 7 | 第6の1 | H29.8.25 | 47 | アクテムラ皮下注162mgシリンジ 同 皮下注162mgオートインジェクター (中外製薬㈱、5011501002900) | 一変 一変 | トシリズマブ (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な高尿酸血症、巨細胞性動脈炎の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 【希少疾病用医薬品】 |
| 8 | 第6の1 | H29.9.27 | 48 | シダキュアス干花粉舌下錠2,000JAU 同 ス干花粉舌下錠5,000JAU (鳥居薬品㈱、4010001052143) | 承認 承認 | スギ花粉エキス馬毛 | スギ花粉症(減感作療法)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 9 | 第6の1 | H29.9.27 | 49 | ケプザラ皮下注150mgシリンジ 同 皮下注200mgシリンジ 同 皮下注150mgオートインジェクター 同 皮下注200mgオートインジェクター (サノフィ㈱、7011101037279) | 承認 承認 承認 承認 | サリルマブ (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な関節リウマチを効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 10 | 第6の1 | H29.9.27 | 50 | ルバフィン錠10mg (帝國製薬㈱、3470001011426) | 承認 | ルバジンフマル酸塩 | アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 11 | 第6の1 | H29.9.27 | 51 | ベンリスタ点滴静注用120mg 同 点滴静注用400mg 同 皮下注200mgオートインジェクター 同 皮下注200mgシリンジ (グラクソ・スミスクライン㈱、2011001026329) | 承認 承認 承認 承認 | バリルマブ (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデスを効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 12 | 第6の1 | H30.1.19 | 52 | アレサガテーフ4mg 同 テーフ8mg (久光製薬㈱、7300001006281) | 承認 承認 | エメダステンフマル酸塩 | アレルギー性鼻炎を効能・効果とする新投与経路医薬品 |
| 13 | 第6の1 | H30.1.19 | 53 | デュピクセント皮下注300mgシリンジ (サノフィ㈱、7011101037279) | 承認 | デュピルマブ (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 14 | 第6の1 | H30.1.19 | 54 | ファセソラ皮下注30mgシリンジ (アストラゼネカ㈱、9120001073652) | 承認 | ハンラリスマブ (遺伝子組換え) | 気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 15 | 第6の1 | H30.2.16 | 55 | ミティキュアダニ舌下錠3,300JAU 同 ダニ舌下錠10,000JAU (鳥居薬品㈱、4010001052143) | 一変 一変 | コナヒョウヒダニ抽出エキス、ヤケヒョウヒダニ抽出エキス | ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法を効能・効果とし、12歳未満の小児用量を追加する新用量医薬品 |
| 16 | 第6の1 | H30.2.16 | 56 | アシテアダニ舌下錠100単位(原) 同 ダニ舌下錠300単位(原) (塩野義製薬㈱、9120001077430) | 一変 一変 | コナヒョウヒダニエキス原末、ヤケヒョウヒダニエキス原末 | ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法を効能・効果とし、12歳未満の小児用量を追加する新用量医薬品 |
| 17 | 第6の1 | H30.2.23 | 57 | オレンシア点滴静注用250mg (フリストル・マイヤース スクイブ㈱、9011101044273) | 一変 | アバセプト(遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 |
| 18 | 第6の1 | H30.3.23 | 58 | トレムフィア皮下注100mgシリンジ (ヤンセンファーマ㈱、4010001089128) | 承認 | グセルクマブ (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 19 | 第6の1 | H30.3.23 | 59 | ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL 同 皮下注40mgシリンジ0.4mL 同 皮下注80mgシリンジ0.8mL 同 皮下注40mgペン0.4mL 同 皮下注80mgペン0.8mL (アッヴィ(同)、8010003017396) | 一変 一変 一変 一変 一変 | アダリムマブ (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 |
| 20 | バイオ | H29.9.27 | 101 | インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」 (日医工㈱、1230001002236) インフリキシマブBS点滴静注用100mg「あゆみ」 (ヤクハン製薬㈱、9430001033625) | 承認 承認 | インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続2] | 関節リウマチ、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎を効能・効果とするバイオ後続品 |
| 21 | バイオ | H29.9.27 | 102 | リツキシマブBS点滴静注100mg「KHK」 同 点滴静注500mg「KHK」 (サンド㈱、5010401010253) | 承認 承認 | リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続1] | CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、ウェグナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎を効能・効果とするバイオ後続品 |
| 22 | バイオ | H30.1.19 | 103 | エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」 同 皮下注用25mg「MA」 同 皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」 同 皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」 同 皮下注50mgペン1.0mL「MA」 (持田製薬㈱、9011101021173) | 承認 承認 承認 承認 | エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続1] | 既存治療で効果不十分な、関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎を効能・効果とするバイオ後続品 |

平成 28 年度 (2016) 新規承認医薬品

| | 分野 | 承認日 | No. | 販売名 (会社名、法人番号) | 承認 | 成分名 (下線:新有効成分) | 備考 |
|----|------|-----------|-----|--|----------------------|---|--|
| 1 | 第1 | H28.5.13 | 1 | セルセフトカプセル250 同 懸濁用散31.8% (中外製薬㈱、5011501002900) ミコフェノール酸モフェチルカプセル250mg「テバ」 (テバ製薬㈱、7180001052842*) ミコフェノール酸モフェチルカプセル250mg「ファイザー」 (マイラン製薬㈱、8010401074139) | 一変 一変 一変 | ミコフェノール酸 モフェチル | ループス腎炎の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 【事前評価済告知申請】 |
| | 2 | H28.6.20 | 2 | ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8mL (アヅヴィ同、8010003017396) | 一変 | アダリムマブ (遺伝子組換え) | クローン病を効能・効果とする新用量医薬品 |
| | 3 | H28.9.28 | 7 | ゼンタコートカプセル3mg (ゼリア新薬工業㈱、7010001034790) | 承認 | ブデソニド | 軽症から中等症の活動期クローン病を効能・効果とする新投与経路医薬品 |
| | 4 | H28.9.28 | 8 | リアルダ錠1200mg (特田製薬㈱、9011101021173) | 承認 | メセラジン | 潰瘍性大腸炎(重症を除く)を効能・効果とする新剤形医薬品 |
| 5 | 第1 | H29.3.30 | 13 | (1)ステララ点滴静注130 mg (2) 同 皮下注45 mgシリンジ (ヤンセンファーマ㈱、4010001089128) | 承認 一変 | ウステキヌマブ (遺伝子組換え) | (1) 中等症から重症の活動期クローン病の導入療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)を効能・効果とする新投与経路医薬品 (2) 中等症から重症の活動期クローン病の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)を効能・効果とする新効能・新用量医薬品 |
| | 第1 | H29.3.30 | 14 | (1)シンボニー皮下注50 mgシリンジ (2) 同 皮下注100 mgシリンジ (ヤンセンファーマ㈱、4010001089128) | 一変 承認 | ゴリムマブ (遺伝子組換え) | 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善および維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)の効能・効果を追加とする新効能・新用量・剤形追加に係る医薬品 |
| 7 | 第1 | H29.3.30 | 15 | コムクロジャンプー0.05% (マルホ㈱、4120001070786) | 承認 | クロベタリールプロピオン酸エステル | 頭部の尋常性乾癬を効能・効果とする新剤形医薬品 |
| 8 | 第3の1 | H28.12.19 | 31 | テクフィテラカプセル120mg 同 カプセル240mg (バイオジェン・ジャパン㈱、7010401046394) | 承認 承認 | コマル酸ジメチル | 多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 【希少疾病用医薬品】 |
| 9 | 第3の1 | H28.12.19 | 32 | サインバルタカプセル20mg 同 カプセル30mg (塩野義製薬㈱、9120001077430) | 一変 一変 | デュロキセチン塩酸塩 | 変形性関節症に伴う疼痛の効能・効果を追加とする新効能医薬品 |
| 10 | 第3の1 | H28.12.19 | 33 | 献血グロベニン-静注用2500mg 同 静注用5000mg 同 静注用5000mg (日本製薬㈱、8010001033346) | 一変 一変 一変 | ポリエチレングリコール処 理人免疫グロブリンG | 慢性炎症性脱髄性多発神経炎(多発性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品【希少疾病用医薬品】 |
| 11 | 第6の1 | H28.5.13 | 60 | レミケード点滴静注用100 (田辺三菱製薬㈱、9120001077463) | 一変 | インフリキシマブ (遺伝子組換え) | 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を効能・効果とする新用量医薬品 |
| 12 | 第6の1 | H28.7.4 | 61 | トルツ皮下注80mgシリンジ 同 皮下注80mgオートインジェクター (日本イーライリリー㈱、3140001012176) | 承認 承認 | イクセキズマブ (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 13 | 第6の1 | H28.7.4 | 62 | ルミセフ皮下注210mgシリンジ (協和発酵キリン㈱、7010001008670) | 承認 | プロダルマブ (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 14 | 第6の1 | H28.9.28 | 65 | ピラノア錠20mg (大鵬薬工業㈱、1010001021927) | 承認 | ピラシチン | アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 15 | 第6の1 | H28.9.28 | 66 | ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL 同 皮下注40mgシリンジ0.4mL 同 皮下注80mgシリンジ0.8mL (アヅヴィ同、8010003017396) | 一変 一変 一変 | アダリムマブ (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な非感染性の中関節部、後部又は汎発性関節炎の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 |
| | 第6の1 | H28.9.28 | 67 | コルヒチン錠0.5mg「タカタ」 (高田製薬㈱、3010501007399) | 一変 | コルヒチン | 家族性地中海熱の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品【事前評価済告知申請】 |
| 17 | 第6の1 | H28.12.2 | 68 | レルベア100エリファタ14吸入用 同 100エリファタ30吸入用 (グラクソ・スミスクライン㈱、2011001026329) | 一変 一変 | ピラントロールトリフェニ ル酢酸塩/フルチカソンプ ランカルボン酸エステル | 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入β ₂ 刺激剤の併用が必要な場合)の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 |
| | 第6の1 | H28.12.19 | 69 | オデスラ錠10mg 同 錠20mg 同 錠30mg (セルジーン㈱、4010001106378) | 承認 承認 承認 | アプレミラスト | 局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 19 | 第6の1 | H28.12.19 | 70 | イラリス皮下注用150mg (ノバルティスファーマ㈱、4010401011491) | 一変 | カナキマブ (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱、TNF受容体関連周期性発熱候群高1gD症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 【希少疾病用医薬品】 |
| 20 | 第6の1 | H29.3.24 | 71 | ゾレア皮下注用150 mg 同 皮下注用75 mg (ノバルティスファーマ㈱、4010401011491) | 一変 一変 | オマリズマブ (遺伝子組換え) | 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)の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 |
| 21 | 第6の1 | H29.3.24 | 72 | ペリナートP静注用500 (CSLベーリング㈱、5010001077346) | 一変 | 乾燥濃縮人C1-インアク テベーター | 慢性的に伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 【事前評価済告知申請】 |
| 22 | 第6の1 | H29.3.30 | 73 | アニューイティ100μgエリファタ14吸入用 同 100μgエリファタ30吸入用 同 200μgエリファタ14吸入用 同 200μgエリファタ30吸入用 (グラクソ・スミスクライン㈱、2011001026329) | 承認 承認 承認 承認 | フルチカソンプランカルボン酸エステル | 気管支喘息を効能・効果とする新用量・その他の医薬品 |
| 23 | 第6の1 | H28.8.26 | 63 | スピリーV2.5μgレスピマット60吸入 同 1.25μgレスピマット60吸入 (日本ペーリンガーインゲルハイム㈱、1010701019774) | 一変 承認 | チオトロピウム臭化物水和物 | 中等症持続型及び軽症持続型の気管支喘息の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解の効能・効果を追加とする新効能・新用量・剤形追加に係る医薬品 |
| 24 | 第6の1 | H28.9.28 | 64 | デザレックス錠5mg (MSD㈱、2010001135668) | 承認 | デスロラタジン | アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |

※テバ製薬㈱については、社名変更後の武田テバファーマ㈱の法人番号を記載。

平成 27 年度 (2015) 新規承認医薬品

| | 分野 | 承認日 | No. | 販 売 名 (会 社 名) | 承認 | 成 分 名 (下線:新有効成分) | 備 考 |
|----|------|-----------|-----|--|--------------------------|---|--|
| 1 | 第1 | H28.3.28 | 9 | マーデュオックス軟膏 (中外製薬株) | 承認 | ※マキサカルシトール / ※※ ベタメタソン酪酸エステルフ ロピオン酸エステル | 尋常性乾癬を効能・効果とする新医薬用配合剤 |
| 2 | 第2 | H27.8.24 | 11 | トラクリア錠62.5 mg (アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株) | 一 変 | ボセンタン水和物 | 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制(ただし 手指潰瘍を現存有している、または手指潰瘍の既往 歴のある場合に限る)の効能・効果を追加とする新 効能医薬品 【希少疾病用医薬品】 |
| 3 | 第4 | H27.5.26 | 40 | クラハモックス小児用配合ドライシロップ (グラクソ・スミスクライン株) | 一 変 | クラブラン酸カリウム/アモ キシシリン水和物 | 副鼻腔炎の効能・効果を追加とする新効能医薬品 |
| 4 | 第6の1 | H27.5.26 | 55 | タリオン錠5 mg 同 錠10 mg 同 OD錠5 mg 同 OD錠10 mg (田辺三菱製薬株) | 一 変 一 変 一 変 一 変 | ヘボタスチンベシル酸塩 | アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚 炎、皮膚掻痒症)に伴う痒痒を効能・効果とし、小 児用量を追加する新用量医薬品 |
| 5 | 第6の1 | H27.5.26 | 56 | シムジア皮下注200mgシリンジ (ユーシービージャパン株) | 一 変 | セルトリスマブ ヘゴル (遺伝子組換え) | 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)を 効能・効果とする新効能医薬品 |
| 6 | 第6の1 | H27.5.26 | 57 | ソル・コーテフ注射用100mg 同 静注用250mg 同 静注用500mg (ファイザー株) | 一 変 一 変 一 変 | ヒドロコルチゾンコハク酸エ ステルナトリウム | 気管支喘息の効能・効果を追加とする新効能・新用 量医薬品 【事前評価済公知申請】 |
| 7 | 第6の1 | H27.7.3 | 58 | ブラケニル錠200 mg (ザノファイ株) | 承認 | ヒドロキシクロロキン硫酸塩 | 皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデスを 効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 8 | 第6の1 | H27.7.3 | 59 | オフエブカプセル100mg 同 カプセル150mg (日本ベーリンガーインゲルハイム株) | 承認 承認 | ニンテダニブエタンスルホン 酸塩 | 特発性肺線維症を効能・効果とする新有効成分含有 医薬品 【希少疾病用医薬品】 |
| 9 | 第6の1 | H27.8.24 | 60 | レミケード点滴静注用100 (田辺三菱製薬株) | 一 変 | インフリキシマブ (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な膵管型パーチエット病、神 経型パーチエット病、血管型パーチエット病の効 能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 【希少疾病用医薬品】 |
| 10 | 第6の1 | H27.9.28 | 61 | スピオルトレスピマット28吸入 同 レスピマット60吸入 (日本ベーリンガーインゲルハイム株) | 承認 承認 | チオトロピウム臭化物水和物 /オロダテロール塩酸塩 | 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の気道 閉塞性障害に基づく諸症状の緩解(長時間作用性吸 入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β2刺激剤の併 用が必要な場合)を効能・効果とする新有効成分含 有医薬品・新医薬用配合剤 |
| 11 | 第6の1 | H27.9.28 | 62 | ロコアテープ (大正製薬株) | 承認 | エスフルルピプロフェン/ ハッカ油 | 変形性関節症における鎮痛、消炎を効能・効果とす る新有効成分含有医薬品・新医薬用配合剤 |
| 12 | 第6の1 | H27.9.28 | 63 | ミティキュアダニ舌下錠3,300 JAU 同 ダニ舌下錠10,000 JAU (鳥居薬品株) | 承認 承認 | コナヒョウヒダニ抽出エキス 、ヤケヒョウヒダニ抽出エ キス | ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療 法を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 |
| 13 | 第6の1 | H27.12.21 | 64 | レミケード点滴静注用100 (田辺三菱製薬株) | 一 変 | インフリキシマブ(遺伝子組 換え) | 川崎病の急性期の効能・効果を追加とする新効能・ 新用量医薬品【希少疾病用医薬品】 |
| 14 | 第6の1 | H27.12.21 | 65 | コセンティクス皮下注150mgシリンジ 同 皮下注用150mg (ノバルティスファーマ株) | 一 変 一 変 | セクキヌマブ (遺伝子組換え) | 既存治療で効果不十分な慢性乾癬の効能・効果を 追加とする新効能医薬品 |
| 15 | 第6の1 | H28.3.28 | 66 | ヌーカラ皮下注用100mg (グラクソ・スミスクライン株) | 承認 | メボリスマブ (遺伝子組換え) | 気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコント ロールできない難治の患者に限る)を効能・効果と する新有効成分含有医薬品 |
| 16 | 体内診 | H27.9.28 | 76 | アレルギースクラッチエキスを陽性対照液 「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩 (日本たばこ産業株) | 承認 | ヒスタミン二塩酸塩 | アレルギー診断を行う際の皮膚反応の陽性対照を効 能・効果とする新効能・新用量・剤形追加に係る医 薬品 |
| 17 | 体内診 | H28.1.22 | 77 | プロボコリン吸入粉末溶解用100 mg (株三和化学研究所) ケンブラン吸入粉末溶解用100 mg (参天製薬株) | 承認 承認 | メタコリン塩化物 | 気道過敏性検査を効能・効果とする新有効成分含有 医薬品 |

資料3 研究体制の評価・見直しのための資料

免疫アレルギー疾患研究10か年戦略

研究班レポート（令和3年5月）

令和6年度（2024年）に免疫アレルギー疾患研究10か年戦略の見直しが予定されている。本戦略の評価および見直しに資する情報収集および情報共有のため、研究分担者および研究協力者を中心に、それぞれの専門分野について、1) これまでの3年間（平成30年より令和2年度）の日本を含めた世界の動向 2) これからの7年に日本で特に取り組むべき課題についてのレポートをまとめた。執筆者とテーマは下記の通りである。

| | |
|------------|--|
| 貝沼圭吾 | 免疫アレルギー疾患研究10か年戦略とNDB |
| 小川靖 | AMED免疫アレルギー疾患実用化研究事業における免疫アレルギー疾患研究10か年戦略の位置付けと利活用について |
| 森田英明 | 免疫アレルギー疾患研究10か年戦略について、ヨーロッパアレルギー学会の取り組み |
| 倉島洋介 | 免疫アレルギー基礎研究各領域の国際的な流れと今後の見通し |
| 松本健治 | 免疫アレルギー疾患研究10か年戦略の今後について |
| 玉利真由美 | ゲノム、オミックス解析について |
| 中島沙恵子 | 皮膚科領域 |
| 天谷雅行、足立剛也 | |
| 藤枝重治 | アレルギー性鼻炎 |
| 坂下雅文 | 増加するアレルギー性鼻炎の予防策と地方自治体との連携による社会実装、Virtual Reality (VR) |
| 海老澤元宏、柳田紀之 | 食物アレルギー領域の展望 |
| 佐藤さくら | 小児食物アレルギーにおける診療の質の向上 |
| 二村昌樹 | 小児アトピー性皮膚炎患者への正しい情報提供 |
| 猪俣武範 | 眼科、患者・市民参画(PPI)、アプリケーションソフトウェア(App) |
| 正木克宜 | 免疫・アレルギー疾患と内科学臨床、デジタル医療 |
| 神尾敬子 | 呼吸器内科領域、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、多様性を中心に |

免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略と NDB

国立病院機構三重病院 臨床研究部 貝沼圭吾

10 か年戦略の現在とこれから

2014年に成立したアレルギー疾患対策基本法に基づき、2017年にアレルギー疾患対策の推進に関する基本的な指針（以下、基本指針）が厚生労働大臣告知された。この基本指針においては、医療提供体制、情報提供と並列する形で、研究推進に関する基本理念が示されており、今後取り組みが必要な事項として、「罹患率低下、重症化予防、症状軽減の推進のための疫学研究による長期的なエビデンスの集積」や「アレルギー患者の生活の質の維持向上や死亡者数を減少させるための本体解明研究や根治療法の開発」が示され、これら諸問題の解決に向け、アレルギー疾患研究の中長期的な戦略として策定することが明記された。

厚生労働省は2018年7月により免疫アレルギー疾患研究戦略検討会を開催し、「免疫アレルギー疾患領域における研究の現状を正確に把握し、疫学調査、基礎病態解明、治療開発、臨床研究等を長期的かつ戦略的に推進すること」を目的として、「先制的医療等を目指す免疫アレルギーの本隊解明に関する基盤研究」、「免疫アレルギー研究の効果的な推進と社会の構築に関する横断研究」、「ライフステージ等免疫アレルギー疾患の特性に注目した重点研究」の3つの戦略に整理し、報告書が取りまとめられた。この報告書を踏まえ、厚生労働省は、2019年1月に「免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略～「見える化」による安心社会の醸成」を策定した。その目指すべきビジョンとして、“産学官民の連携と患者の参画に基づいて、免疫アレルギー疾患に対して「発症予防・重症化予防によるQOL改善」と「防ぎ得る死の根絶」のために、「疾患活動性や生活満足度の見える化」や「病態の『見える化』に基づく層別化医療及び予防的・先制的医療の実現」を通じて、ライフステージに応じて、安心して生活できる社会を構築する”が示された。

この10か年戦略が策定され、2年あまりが経過したが、この10か年戦略に基づく研究課題が実際に進行している。国の公的研究とされる厚生労働科学研究では表1のように10か年戦略に沿った課題が公募され、必要性の高い研究テーマが採択され、現在進められている。また厚労科研指定研究においても、「アレルギー疾患の多様性、生活実態を把握するための疫学研究」のような“生活実態の見える化”を実現するような研究が遂行されている所である。厚労科研においては、10か年戦略の戦略2「免疫アレルギー研究の効果的な推進と社会の構築に関する横断研究」を実現するような課題が多く取り組まれている。一方で、戦略1「先制的医療等を目指す免疫アレルギーの本隊解明に関する基盤研究」と戦略3「ライフステージ等免疫アレルギー疾患の特性に注目した重点研究」については、日本医療研究開発機構（AMED）により管理遂行される実用化研究の中において、着実に課題設定され、推進されている。このように、厚労科研による政策研究とAMEDによる実用化研究を両輪として、10か年戦略に示された内容が進行しつつある3年間であると言え

る。

研究10か年戦略は、令和元年（2019）に始まったばかりであり、その成果が社会の中で普及していくには、一定の時間が必要である。しかしながら、令和元年度から開始された「食物経口負荷試験の標準施行方法の確立（研究代表者：海老沢元宏）」の研究成果として、「食物経口負荷試験の手引き2020」が作成され、国内でこれまでにさまざまな方法で実施されていた食物経口負荷試験の方法が標準化に向けての一步を踏み出したところである。今後も、こうした研究成果が、アレルギー疾患を有する方が居住する地域に関わらず標準的な医療を享受でき、安全安心な社会の醸成に研究成果が寄与していくことを期待したい。

今後も、この10か年戦略に示された目標・ビジョンを達成するための研究が推進されることが期待される。その中で、戦略1に示されたアレルギー疾患の本態解明につながる研究は、発症予防、重症化予防、先制的医療の実現に向け、極めて重要となってくる。10か年戦略策定時にすでに明らかになっていた内容に加え、母体マウスに抗IgE抗体を投与することによって、出生した子マウスにIgEが存在しなかった(Hideaki Morita et al. : J Allergy Clin Immunol. 2019 Mar; 143(3): 1261-1264)といった新たな知見も生み出され始めている。今後、これらの日本発の知見を結集させ、免疫アレルギー疾患の発症メカニズムが解明されることが期待される。そのためにも、AMED実用化研究において、引き続き10か年戦略に基づく課題設定がなされ、必要な予算措置が講じられることを望みたい。

NDBのこれまでとこれから

アレルギー領域におけるNDB（National DateBase）を活用した疫学研究は、2019年度の特別研究事業を用いて開始された。今後、国としてアレルギー対策を充実させるため、診療を標準化していくために、①アレルギー疾患罹患患者数を把握することや②アレルギー診療に用いられる検査や治療方法の実施状況を把握することを目的として、本疫学研究は開始された。本領域の疫学研究としてのNDBの有用性について、feasibility studyとして評価することを目的とし、まずは、②の検査や治療方法の実施状況の把握を行なっているところである。

NDB研究は、これまで他領域におけるNDB研究として実績のある奈良医科大学公衆衛生学教室との共同研究により実施されている。同教室では、これまでも医療計画策定に必要なデータ解析などを実施するなどの実績を有している。現在までに、アレルギー診療に特異性の高い、アナフィラキシー患者に処方するアドレナリン自己注射剤、重症気管支喘息診療で用いられる生物学的製剤、近年特にアレルギー性鼻炎やスギ花粉症での治療が開始された免疫療法などの実施状況について、NDBからのデータ抽出を行い、現在、解析・報告に向けた準備が進んでいるところである。

今後、このような“アレルギー診療に特異性の高い検査治療方法の実施状況”を検討することはもちろん、“アレルギー各疾患の罹患患者数を把握するための疾患定義”の検討

を実施し、順次、患者抽出・解析が行われていくことが予定されている。

表 1：10か年戦略策定後に実施された公募課題名と採択テーマ（厚労科研）

2019年度

公募名：アレルギー疾患医療提供体制を活用した研究体制の構築と診療の標準化のための研究

採択テーマ：「アレルギー拠点病院ネットワークを利用した成人アレルギー難治/診断困難患者の診療・研究システム構築に関する研究」

採択テーマ：「食物経口負荷試験の標準的施行方法の確立」

2020年度

公募名：免疫アレルギー疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究

採択テーマ：「アレルギー疾患患者のアンメットニーズとその解決法の可視化に関する研究」

採択テーマ：「アレルギー疾患の多様性、生活実態を把握するための疫学研究」

公募名：アレルギー疾患患者の大規模災害時の問題の把握とその解決に向けた研究

採択テーマ：「大規模災害時におけるアレルギー疾患患者の問題把握とその解決に向けた研究」

2021年度

公募名：免疫アレルギー疾患における患者の層別化に基づいた生物学的製剤等の適正使用に関する研究（選考中）

AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業における免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略の位置付けと活用について

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 小川靖

【要旨】

- ・AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業では、免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略の発出後早期から、その内容を事業分析に取り入れ公募設計に反映している。
- ・同事業は令和 2 年度までの公募において、10 か年戦略の戦略 1 及び戦略 3 に含まれる具体的研究事項について、網羅的にカバーする方針を採用してきたと推察される。
- ・令和 3 年度以降も同戦略に基づく研究開発効率化を推進するとともに、10 か年戦略自体の PDCA に資する事業運営を行う方針が示されている。

【前置き】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）は医療分野における我が国の代表的な政府系配分機関である。基礎研究を中心として研究者の自由な発想を基とした研究を支援する日本学術振興会（JSPS）とは異なり、AMED は国の方針に沿ったトップダウン型の医療研究開発を支援し、主に実用化研究・開発や基盤整備などを対象としている。

AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業（以下、「AMED 免アレ事業」）は、厚生労働省の免疫アレルギー政策研究事業と共に我が国の免疫アレルギー疾患対策を担う事業として、平成 27 年度の AMED 設立以来、現在まで継続的に実施されている。

本稿では免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略（以下、「10 か年戦略」）の発出が AMED 免アレ事業にもたらした変化について、公開されている情報や資料を基に検証し、その意義について考察する。

【調査方法】

AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業（平成 31 年度以前の旧事業名は「AMED 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患実用化研究分野）」）における公募実績、採択課題については AMED ホームページから、各年度の事業実施方針（案）及びその概要等の厚生科学審議会（科学技術部会）資料、概算要求関連資料、アレルギー疾患対策推進協議会資料、については厚生労働省ホームページから、AMED の令和 3 年度方針に係る資料については健康・医療戦略推進本部ホームページからそれぞれ収集した。

【調査結果】

- ・AMED 免アレ事業における年度当初予算の推移
厚生労働省厚生科学審議会（科学技術部会）の過去数年の資料より事業の年度当初予算を

図1にまとめた。平成31年度及び令和2年度ではそれぞれ前年度より約3千万円及び約1億円増加している（それぞれ前年比105.6%、117.0%）。

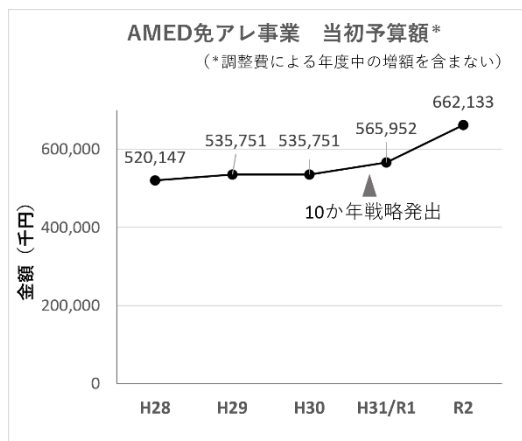


図1 AMED 免アレ事業当初予算の推移

・公募および採択実績

AMED 免アレ事業で平成28年度から現在までに実施された公募とそれぞれの採択課題数を表1に示す。例年「診療の質向上に資する研究」「病態解明研究」「医薬品等開発研究」が実施され、加えてより政策的なフォーカスの絞られた公募が適宜実施されている。特に平成31年度3次公募以降からは10か年戦略の内容を直接反映した公募枠が設けられている。令和2年度は採択課題数が顕著に増加している。

| 公募対象となる範囲 | 公募分野等 | 領域名 | 内容等 | 採択課題数 | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|-------|----|-------|----|-----|--------|-------|----|-------|----|----|-----|-----|
| | | | | H28 | | H29 | | H30 | H31/R1 | | | R2 | | | R3 | |
| | | | | 1次 | 2次 | 1次 | 2次 | 1次 | 1次 | 2次 | 3次 | 1次 | 2次 | 3次 | 1次 | |
| 比較的広い | 診療の質の向上に資する研究 | アレルギー疾患領域 | | 3 | | 1 | | 2 | | 2 | | 2 | | | 公募中 | |
| | | 免疫疾患領域 | | 0 | | 2 | | 0 | | 2 | | 2 | | | 公募中 | |
| | 病態解明治療研究 (ステップ0を含む) | アレルギー疾患領域 | | 4 | | 1 | | | | | | | | | | |
| | | 免疫疾患領域 | | 2 | | 2 | | | | | | | | | | |
| | 病態解明研究 | アレルギー疾患領域 | | | | | | 2 | | 3 | | | 2 | | | 公募中 |
| | | 免疫疾患領域 | | | | | | 1 | 1 | | | 3 | | | | 公募中 |
| | 医薬品等開発研究 (ステップ1,2) | 免疫アレルギー疾患領域 | | | | 0 | | | | | | | | | | |
| 医薬品等開発研究 (ステップ0,1,2) | 免疫アレルギー疾患領域 | | | | | | 0 | | 1 | | | 1 | | | | |
| 病態解明研究 | 若手研究者推進領域 | | | | | | | 3 | | | | 2 | | | | |
| 比較的狭い | 病態解明治療研究 | 革新領域 | ニューロバリオロジー | | 2 | | | | | | | | | | | |
| | 医薬品等開発研究 (ステップ1,2) | 革新領域 | | | 2 | | | | | | | | | | | |
| | 基盤構築研究 | 革新領域 | トランスクリプトーム・エピゲノム | | | | 2 | | | | | | | | | |
| | 基盤的ゲノム・データ研究 | 免疫アレルギー疾患領域 | | | | | | | | | | 2 | | | | |
| | 医薬品等開発研究 (ステップ0,1) | 革新領域 | 免疫療法 | | | | 1 | | | | | | | | | |
| | 病態解明研究 | 重点領域 | | | | | | | | | | | | | 公募中 | |
| | 診療の質の向上に資する研究 | 重点領域 | | | | | | | | | | | | | | |
| | 診療の質の向上に資する研究 | 免疫アレルギー疾患領域 | 患者・市民参画 | | | | | | | | | 1 | | | | |
| | 病態解明研究 | アレルギー疾患領域 | アナフィラキシー等 | | | | | | | | | 2 | | | | |
| | 診療の質の向上に資する研究 / 病態解明研究 | 重点領域 | ライフステージまたは臓器連関・異分野融合 | | | | | | | | | | 2 | | | |
| 血管炎 | 免疫アレルギー疾患領域 | COVID-19を対象とした他事業との合同公募 | | | | | | | | | | | 2 | | | |
| | | | | 計13課題 | | 計12課題 | | 5 | | 計12課題 | | 計18課題 | | - | | |

注 網掛け部は10か年戦略との関連が推測される公募課題

・10 か年戦略の事業設計への反映

10 か年戦略発出当時の AMED 免アレ事業プログラムスーパーバイザー西間三馨氏は「これからは10 か年戦略達成の為、厚労省事業と相互補完した『車の両輪』となる事業展開が必要である」ことを述べている（平成31年3月28日 第11回アレルギー疾患対策推進協議会資料「日本医療研究開発機構（AMED）における免疫アレルギー領域の研究の現状について」）。またこの時の資料では戦略目標と採択課題の対応関係が図示されている。

厚生労働省厚生科学審議会（科学技術部会）資料に収載されている平成31年度 AMED 免アレ事業実施方針案では、当時厚労省内で検討中であった10 か年戦略に対応していく方針が既に示され、令和2年度及び令和3年度と同資料では10 か年戦略に対応した事業運営を実施することが強調されている。また健康・医療戦略推進本部による「令和3年度予算における統合プロジェクトの概要」では、AMED 免アレ事業は疾患基礎研究プロジェクトにおける予算のポイントのなかで拡充対象として特に記載されるとともに、10 か年戦略に基づいた開発効率化と戦略のPDCAの推進を行うこととされた。

【考察】

AMED 発足当初より免アレ事業のポートフォリオは、アレルギー疾患/免疫疾患という疾患領域による分類と、エビデンス創出研究/病態解明研究/医薬品等開発研究という指向性・開発フェーズによる分類の2軸によるマトリクスを基に構成されてきたことが、事業HPや上述の西間氏資料から理解される。このシンプルな枠組みに基づく公募設計により、同事業では免疫アレルギー疾患克服に向けて必要な研究分野を漏れなくカバーするとともに、研究者にとっては自由度の高い提案を可能とすることで、より優れた研究提案を支援することを意図してきたと推察される。これに加え「革新領域」「若手研究者推進」等、その時々必要とされた公募課題が追加的に募集され、ポートフォリオの拡充が図られている。

平成31年1月に10 か年戦略が発出されて以降、公募の基本的な枠組みは変わらないものの、発出後初となる平成31年度3次公募では新たに「重点領域」として「アナフィラキシー等克服」（戦略3-3）「患者市民参画」（戦略2-1）に係る公募が実施され、それぞれ2課題と1課題が採択された。令和2年度の2次公募では「重点領域」としての「ライフステージ/異分野融合・臓器連関」（戦略3-1, 3-2, 1-4）の他、「若手研究者推進」（戦略2-4）として10 か年戦略の戦略目標に沿った形での公募課題が設けられ、それぞれ2課題ずつ採択されている。なお令和2年度からは、第2期健康・医療戦略及び医療分野研究開発推進計画の実施に伴うAMED組織改編により「ゲノム・データ研究」の公募課題が平成29年度の「革新領域」公募を引き継ぐ形で設置された。この時の公募課題名も「疾患多様性理解と層別化に資する基盤的ゲノム・データ研究」であり、10 か年戦略の戦略1-1の趣旨に沿った形で実施されたものと理解される。

第11回アレルギー疾患対策推進協議会における西間プログラムスーパーバイザー（平成

31年度当時)の提出資料は、事業として早期から10か年戦略に対応していたことを明らかにしたものであるが、上述の如く公募実績にこの姿勢が表れている。なお令和3年度1次公募ではアレルギー免疫療法についての公募課題が設けられているが、これは10か年戦略ではなく「アレルギー疾患対策の推進に関する基本的な指針」に基づいていることが説明されている。

AMED 免アレ事業については厚労省から令和2年度当初予算が増額され、健康・医療戦略室の令和3年度資料では10か年戦略に係り特出しされるなど、我が国の医療開発体制の中で調和のとれた強化策が図られており、10か年戦略の発出はその原動力と理解される。

AMED 免アレ事業はこれからも厚労省健康局の所管事業として、中心的な立場で10か年戦略を推進することが期待される。同事業はAMEDの6つの統合プロジェクトのうち、医薬品プロジェクト、ゲノム・データ基盤プロジェクト、疾患基礎研究プロジェクトに配置されており、予算的には後者に大半を割いている。事業の目指す成果として、プロジェクト毎にKPI(key performance indicator)が設定されていると思われるが内容は非公開である。これまでの公募ではAMED 免アレ事業全体として、戦略行動項目を広範に網羅することを意図してきたと推察されるが、今後どのような事業目標の下で、10か年戦略の運用がどのように行われるか、またPDCA推進のための情報をどのように収集するか、注目すべき点は多い。本研究班では10か年戦略に係る多角的な分析を行っており、AMED 免アレ事業の発展に資するエビデンスを供するものとなれば幸いである。

結語として、10か年戦略はその発出以来AMED 免アレ事業の在り方に大きく反映されており、また我が国の健康医療政策においても一定の評価を得ていると考えられる。今後の道筋を確かなものとするために、10か年戦略の利活用における取組の深化とPDCAの推進が期待される。

免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略について、ヨーロッパアレルギー学会の取り組み

国立成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー・感染研究部 森田英明

令和元年（2019）に免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略が策定されたことで、10 年間の間に強化すべき具体的な課題と戦略が明確化された。今後は、戦略に基づき研究が適切に進捗しているかを、客観的且つ比較可能なパラメーターを用いて継続的に評価し、適宜戦略の見直しを行うことが必要である。

10 か年戦略で定められた 10 年間という期間を終えた後にも、免疫アレルギー疾患研究が益々発展し、大きな成果を生み出すためには、10 か年戦略という枠組みが無くなった後にも持続可能で、且つ発展を続けることができるような仕組み作りを進めていく必要があると考える。

そのような仕組みの一例として欧州アレルギー臨床免疫学会（EAACI）の取り組みが挙げられる。EAACI では学会の中に各専門学会を代表する専門家が集まった Research and Outreach Committee（ROC）を設置し、その中で各分野における解決すべき課題を継続的に議論している。学会は課題解決のための研究に対して助成金は付与しないが、ROC で提起された課題を解決するためのプラットフォームやネットワークを提供することでそれらの研究の推進を促している。

更に、特に重要な特定の領域に関しては、その領域の研究/診療を担っている若手研究者/医師と数名のシニア研究者で構成されるタスクフォースチームを作成し、重点的に解決すべき課題を検討している。検討した成果を、学会誌である Allergy 誌に掲載することで、課題を欧州のみならず全世界と共有し、課題解決の促進を促している。

ROC やタスクフォースの構造や目的は、本研究班で行っている活動と共通している部分があるが、学会内部にそのような機関が存在することが特徴である。10 か年計画の期間に囚われず、長期的な視野に立ち、継続的に同様の活動を行っていくためには、学会内にこのような機関を設けることを検討する必要があると考える。

また EAACI では、各専門分野における研究者の情報を集約したネットワークプラットフォームを作成し、研究者間、研究施設間のコミュニケーションを促進し、EU 全土における共同研究の推進を図っている。更に、医療経済学的な評価を行う目的で、EU 加盟各国において標準化されたデータを収集するためのアレルギー疾患の疾患レジストリの作成を行っている。これらの取り組みは、本邦においても今後取り組むべき課題の一つであると考えられる。

免疫アレルギー基礎研究各領域の国際的な流れと今後の見通し

千葉大学 免疫学 倉島洋介

2020年に起きたCOVID-19のパンデミックにより、感染免疫研究やワクチン研究が世界中で飛躍的に加速していることは周知のとおりである。COVID-19パンデミックからわずか1年足らずでmRNAワクチンがヒトに対して接種可能となり、これまでのワクチンの開発に必要なだった時間を考えると開発から接種まで驚異的なスピードである。今後、COVID-19感染による症状の重症度に関わる因子、現行のワクチンや後継ワクチンの有効性に関わる内因性、外因性の因子が徐々に見出されると考えられる。

さらに、現行の筋肉注射型COVID-19ワクチンに加えて、ウイルスが実際に私たちの体に入りこんでくる経路である粘膜面を守る粘膜ワクチンの開発も後継的に進んでおり、ウイルス侵入門戸で感染を防ぐことの重要性についても比較・実証されると考えられる。

基礎研究で得られた成果が新規治療法や診断法へと発展し（トランスレーショナル・リサーチ; TR）に対して、このように、臨床での課題を基礎研究へとフィードバックするリバーストランスレーショナル・リサーチ（rTR）の重要性が再認識されている。

免疫アレルギー研究においても、rTRによって疾患治療メカニズムの理解が深まるとともに、rTRに立脚した新視点からの創薬スクリーニングへの応用によって、より満足度の高い医療提供につなげる新規モダリティの創出が期待されている。例えば、アレルギー領域においては、アレルギー疾患に対する減感作療法や免疫療法についての基礎研究が近年注目されている。例えば、アレルギーの臨床研究段階の治療法である経口免疫療法については、マスト細胞や好塩基球の脱感作、アレルギー特異的Th2型細胞のアナジー、制御性T細胞の増加、IgG4の上昇が起こることは知られているが、それらの点と点を結ぶ治療メカニズムには不明な点が多い。このような疾患治療メカニズムの理解を深めるための解析法や疾患モデルの確立を中心とした基礎研究が起点となり、得られた成果が再び臨床へとフィードバックされるという基礎と臨床のジョイントリサーチが益々発展していくと考えられる。

また、免疫学研究に新たな潮流を生み出した解析技術の一つにシングルセル解析が挙げられる。これまでのバルクでの細胞集団の発現遺伝子の解析から、シングルセル(1細胞)ごとの発現遺伝子を明らかにするシングルセル遺伝子発現解析の導入は免疫学研究に変革を起こした。これにより、免疫細胞新亜群（サブセット）の同定や希少細胞集団の発見、特異性の高い疾患マーカー探索が可能となった。また、シングルセルレベルでのTCR/BCRのレパートアー解析は、疾患の全体像や免疫応答の網羅的な理解の加速につながっている。このようなシングルセル解析を活用した研究成果は、2017年約500報、2018年約600報、2019年約1000報、2020年約1500報と急速に増加しており、2021年も3か月足らずで約650報の論文報告がされている（Single cell RNA-seq: PubMed検索）。また、免疫細胞に限らず、免疫細胞を取り巻く微小環境についての研究もシングルセル解析によって非常に加速しており、がんの微小環境はもとより、様々な病変部位において線維芽細胞や内皮細胞等のニッチを

構成する細胞集団の機能的再分類・再定義が進んでいる。さらに、時空間的位置を加えた細胞間相互作用といった観点から、多次元解析によって免疫システムの把握が加速している。今後は、得られた情報をもとに、組織切片や実験動物、培養細胞等といった wet の実験により免疫学の再定義が進んで行くと考えられる。

免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略の今後について

国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー・感染研究部 松本健治

緒言

今後 10 年間を見越して研究戦略を策定したが、より実効性のある戦略とするためには進捗、更新および継続性を管理することが必須である。以下にその概要を述べる。

1. 進捗管理 (Progress management)

研究の進捗を正しく管理することは 10 か年戦略の完遂のために最も重要な要素の一つである。免疫アレルギー疾患研究 10 か年戦略の過程を継続的に（公正かつ持続的に）進捗管理して行く仕組みが是非とも必要である。具体的に管理すべき点について概説する。

①研究費 (Funding)

研究を遂行するためには研究費が不可欠である。国立研究開発機構 (AMED) が解説されてから、研究費の大半が臨床に直結した、いわゆる「出口のわかりやすい研究」に配分される一方、基礎的な研究（動物実験、細胞培養など）に配分される研究費が明らかに減っており、基礎研究者の不満は高い。「アレルギー関連」に分配された研究費の内訳が臨床研究か基礎研究かについても是非とも検討して貰いたい。

②評価 (Evaluation)

研究の進捗を正しく評価することは、進捗管理における最も重要な要件の一つである。具体的に、どのようにして評価を行うかについては、詳細な議論が必要と考える。たとえば、アレルギー分野で最も評価の高い専門誌である Journal of Allergy and Clinical Immunology 誌への掲載論文数は一つの指標となるが、基礎的な要素が強い研究内容は Journal of Experimental Medicine や Proceedings of National Academy of Science USA など、別の総合科学誌へ掲載される場合もありうる。

③広報 (Publicity)

公的資金の原資は国民の税金であることから、研究の進捗、評価および成果をわかりやすい形で広報することが重要である。現在、公的研究資金として厚生労働科研費、文部科学省研究費、AMED 研究費などがあるが、それぞれの「アレルギー」（免疫を含まない）研究への額を年次的に追跡し、公開することが特に必要である。

2. 更新管理 (Update management)

①研究の進捗や研究手法の進歩を組み入れた、全体計画の見直し (Update in accordance with scientific/methodological progress)

10年もの長期にわたる戦略の遂行にあたっては、研究計画の進捗や研究手法の進歩を組み入れた、全体計画の見直しが必須である。近年で言えば、自然リンパ球の発見に基づく自然免疫応答がアレルギー疾患の発症や病態形成に及ぼす影響が明らかとなったことは大きなParadigm shiftをもたらしたことは記憶に新しい。また、研究手法の発展も目覚ましく、特に一細胞単位での解析手法（Single cell RNA sequence や CyTOF）などによって、これまでバルクでしか検討できなかった病態が極めて詳細に解析することが可能となった。こうした研究計画の進捗や研究手法の進歩を、適宜組み込むための仕組みを作ることが必要であると思う。

②COVID-19 Pandemic における研究の推進 (Update under COVID-19 pandemic)

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、国民生活そのものだけでなく、研究者の生活や研究手法にも大きな影響を及ぼしている。また、COVID-19 や新型コロナウイルスワクチンとアレルギー疾患の関連についても今後更に研究が必要と考えられる。

③地球規模、地域規模等、あらゆる環境の変化に伴う研究方針・計画の更新 (Update in accordance with global environment change)

地球規模、地域規模等、あらゆる環境の変化によって、抗原の分布や感作状況が変化することが知られている。10年間の環境の変化を含めた研究方針・計画の見直しを行う仕組みが必要である。

3. 継続管理 (Sustainability management)

①人的継続性 (Personnel continuity)

「人は城」の言葉の通り、研究に興味を持って携わる人材を継続的に確保することは、10年間にもわたる研究戦略においては極めて重要な意味を持つ。人材の確保のためには、生活が安定して研究に集中できるような勤務ポジションの確保が必須である。来年度から大学院生や大学院を修了したばかりのポストドクを対象とした日本学術振興会特別研究員

(PD・DC2・DC1) 募集などの生活の補助はさらに拡充されるべきと思う。また、その一方で、こうした補助が短期間で終了しない様、また継続的に確保できるようにすることも合わせて強く希望する。

②教育システム (Education system)

大学院入学・研究留学といったこれまでも多くの基礎研究者が育てられてきた仕組み自体が、特に若い医師研究者には受け入れられにくい状況となりつつある。実際に多くの大学が基礎研究から手を引き始めており、国立成育医療研究センター研究所でも多くの大学院生（小児科だけでなく、呼吸器内科、耳鼻咽喉科、皮膚科、産婦人科）を受け入れている。こうした基礎研究の教育システムは一度中断すると再開することが極めて困難である

ことから、研究拠点の集約化などを効率的に行う必要がある。

③学会の取組とのタイアップ (Collaboration with Academic Societies)

多くの若手臨床医・研究者にとって、基礎研究に触れる一番の窓口は学会と思う。現在、日本免疫学会（免疫サマースクール）、日本小児アレルギー学会（臨床研究支援セミナー）、日本研究皮膚科学会（アジアンきさらぎ塾、JSID サマースクールあおば塾）などが行われており、こうした学会の取組とタイアップして若手育成を効率よく勧めることが必要と思われる。

ゲノム、オミックス解析について

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター 玉利真由美

【3年間の動向】

免疫アレルギー研究10カ年戦略の戦略1：本態解明（先制的医療等を目指す免疫アレルギーの本態解明に関する基盤研究）は本戦略の基盤をなすものである。遺伝学的・分子生物学的な解析等を含めた詳細な解析による病態の「見える化」を通じ、患者を層別化して、それぞれのグループに最適な医療を導入することは本戦略の大きな目標のひとつである。本レポートでは、国内外の免疫アレルギー疾患に関係するゲノム研究、オミックス研究を中心に研究の現況をまとめる。

1) 免疫アレルギー疾患のGWASの現況

ゲノムワイド関連解析（genome-wide association study：GWAS）はヒトゲノム全体を網羅する遺伝バリエーションを用いて、ヒト疾患発症や関連形質との関係を網羅的に検討する遺伝統計解析手法である。2018年から2021年の3年間に免疫アレルギー領域に関連する多数のGWASの結果が報告された。主要なものを以下に示す。

気管支喘息では多様な人種の集団の大規模GWASメタ解析（23,948症例、118,538コントロール）の結果が報告された。5つの新規関連領域が同定され、自己免疫疾患と炎症性疾患の形質とのPleiotropy（多面的関連）が認められた。また関連遺伝バリエーションは、免疫細胞のエンハンサー領域に有意な集積が認められた（Nat Genet. 2018;50:42-53）。

気管支喘息は多様性に富む疾患であるが、喘息発症年齢についてのGWASも行われた。興味深いことに2型炎症にかかわる *TSLP*、*IL33*、*GATA3* 近傍の領域は小児期および成人期発症気管支喘息に共通する関連領域であった（Lancet Respir Med. 2019;7:509-22）。

慢性副鼻腔炎、鼻ポリープのGWASも行われ、鼻ポリープのGWAS関連領域の多くは気管支喘息の領域と重複することが報告された。また、15-Lipoxygenases（15-LO）をコードする *ALOX15* 遺伝子の Thr560Met 変異もGWAS水準を満たす関連が認められ、15-LO酵素活性がほぼ消失する変異が鼻ポリープへの易罹患性に対して protective（リスク低下の方向性）であることが示された（Nat Genet. 2019;51:267-76）。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）のGWASにより *BCL2L11*、*TSLP*、*HLA-DQ*、10p14（*GATA3* 近傍）の4つの関連領域が同定された。さらにMPO-ANCAの有無で患者群を層別化したGWASではANCA陽性群（全体の33%）ではHLA-DQとの強い関連が認められた。一方、ANCA陰性群では *TSLP*、*GPA33* 等の関連領域が認められ、上皮粘膜バリアの機能不全をきたすような遺伝的要因が示唆された。また、このGWASでは4つの治療や診断検査のサポートとなる標的分子が同定されている（Nat Comm 2019; 10:5120）。

2019年には、日本でグルパール19S（旧茶のしづく抗原）を含んだ石鹼使用により生じた小麦アレルギーのGWASが行われ、*HLA-DQ*、*RBFOX1* 領域が疾患関連領域として同定された。対

象疾患は、加水分解小麦含有する洗顔石鹸を長期使用による経皮感作を経て小麦アレルギーが誘発されるもので、疫学調査によると、罹患者は2111名であり、石鹸の購入数から概算して発生率は0.1%未満と推定されている。HLA分子は多型性に富み、HLAアレルと多様な抗原との結合能との関係についての解析は不明な点が多かった。しかし、この研究では、タンパク質構造データベースを活用し、アミノ酸多型と遺伝バリエントの情報を組み合わせ、HLA-DQ α タンパク質の抗原結合部位の34番目の部位のアミノ酸との強い関連を同定した。さらに抗原結合ポケットP4に位置するアミノ酸が抗原結合性に重要である可能性が示された(J Allergy Clin Immunol. 2019;144:1354-1363)。

2020年には日本人の21万人のゲノムを用いた42疾患を対象とした大規模GWAS解析の結果が報告された。免疫アレルギー疾患領域では、関節リウマチ、バセドウ病、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症、薬疹が含まれている。全体として27疾患に関連する320の遺伝的変異が同定され、そのうち25変異は欧米人を対象としたGWASでは検出されない変異であった。また、疾患関連変異と生物学的機能との関連については、関節リウマチ、バセドウ病、アトピー性皮膚炎などの免疫関連疾患の疾患関連変異がRELA(NF κ Bの構成要素の転写因子)の結合部位に有意な集積が認められた。この報告でのGWAS解析結果は日本人集団ゲノム関連解析情報データベース(<http://jenger.riken.jp/>)に公開されている。(Nat Genet. 2020;52:669-679)。

アトピー性皮膚炎のレアバリエント(アレル頻度が1%未満)の関連解析がドイツを中心とした研究グループより報告されている。15,574名のアトピー性皮膚炎患者と377,839名の対照群を用いて、*DOK2*と*CD200R1*のミスセンスバリエントでGWAS水準を満たす有意な関連が示された。これまでのアトピー性皮膚のGWASで報告されていた31関連領域で説明できる遺伝率の割合は14.9%と報告であったが、今回の報告では、のコード領域内のレアバリエントにより説明できる割合は12.6%と極めて高い数値が示されている。マルチオミックス(タンパクタンパク相互作用、共発現情報、共有するドメイン情報など)をベースとしたネットワーク解析によると、*DOK2*を中心としたネットワークに、これまでGWASで同定されたアトピー性皮膚炎の関連遺伝子(*STAT3*, *MICB*, *CLEC16A*, *IL6R*)に加え*CD200R1*も含まれていた(J Allergy Clin Immunol. 2020;145:1208-1218)。

2) エピゲノム、トランスクリプトームデータベースの構築

ゲノム多様性の機能に及ぼす影響の解析は、GWASで得られた知見を臨床に応用していく上で必須である。GWASで同定された関連リスクバリエントの多くはトランスクリプトーム異常を介して疾患リスクに関与すると考えられている。また多くのリスクバリエントがエンハンサーに存在することも明らかとなっている。GWASで同定された遺伝バリエントの機能的解釈に有用なエピゲノム、トランスクリプトームのデータベース構築も進んでいる。

エピゲノムは遺伝子配列を変更しない化学的な修飾による遺伝子発現の制御維持機構であり、ヒストン修飾、DNAメチル化、RNA修飾がある。転写制御にかかわるヒストン修飾部

位を、クロマチン免疫沈降法 (Chromatin immunoprecipitation, ChIP) と次世代シーケンサーで網羅的に解析できるようになった。

2型炎症に重要である Th2、2型自然リンパ球 (ILC2) の転写制御領域 (H3K4me2) の ChIP 解析結果が報告されている。Th2の結果は2014年に報告され (Nat Immunol. 2014;15:777-88)、2018年にはヒト ILC2の結果が報告された。末梢血リンパ球より ILC2を単離し、IL-25、IL-33刺激により活性化させ、H3K4me2のエピゲノム領域が解析された。既報のGWASで同定されたアレルギー疾患関連一塩基バリエント (SNV) はより Th2の転写制御領域に、喘息関連 SNV は ILC2の転写制御領域に有意な集積が認められた (J Allergy Clin Immunol. 2018;142:1793-1807)。

2019年には日本を含む国際共同研究グループにより、マウスの免疫細胞アトラスが報告された。マウスの86種類の免疫細胞の遺伝子発現解析とクロマチン構造の大規模解析が行われ、遺伝子発現を制御する50万箇所以上のゲノム領域、200以上の発現制御領域に結合すると推定される転写因子が同定された。これらの知見は今後の自己免疫疾患の病態や治療の解析に貢献することが期待される。(Cell. 2019;176:897-912)。

2021年には、免疫の個人差をつかさどる遺伝子多型の機能カタログが日本の研究グループより報告された。健常ボランティア79例、代表的な免疫疾患10疾患からの416名より、28種類の免疫細胞を単離し、RNAseqによる遺伝子発現データベース、全ゲノムシーケンスデータを取得し、eQTLカタログが作成された。免疫細胞の種類や疾患の多様性では最大規模のデータベースであり、今後、様々な免疫関連病態のゲノム研究に活用されると思われる (Cell. 2021;184:1-18)。

3) 遺伝統計学による解析手法の開発

遺伝統計学は遺伝情報と形質との因果関係を統計学の観点から検討するもので、各種データベースを活用した遺伝統計学による解析手法の開発は、様々な疾患の病態解析に新たな知見をもたらしている。

GWASにより、自己免疫疾患や喘息、ピーナッツアレルギー、EGPA等数多くの免疫アレルギー疾患においてHLA領域との関連が明らかとなっている。一方、HLA領域は多型性に富み、配列構造が複雑で、遺伝子型を決定するにはコストを要していた。近年、遺伝統計学的手法を用いて、HLA領域の遺伝バリエントをイン・シリコで高精度に推定する (HLA imputation)ことが可能となった。2019年には、日本人集団において1120名を対象に33個のHLA遺伝子型を、次世代シーケンスを用いて決定し、広範で精緻な参照データが構築された。また、日本人集団17万人における大規模ゲノム解析データを用いて、この日本人の参照データを用いたimputation法により、100を超える表現型 (疾患の有無や検査値データ等) について PheWAS (phenome-wide association study) が行われた。その結果、関節リウマチ、バセドウ病、1型糖尿病、アトピー性皮膚炎、喘息、花粉症等の免疫アレルギー疾患を含む52の表現型とHLAとの関連が明らかとなっている (Nat Genet. 2019;51:470-480)。

miRNA はヒトゲノム上に数千種類が存在し、標的遺伝子の mRNA と結合し、mRNA の不安定化や翻訳後調節に関与するといわれている。2017 年に日本の理化学研究所が主宰する FANTOM5 より 179 の細胞の miRNA 発現情報が報告されているが、2018 年にこの情報を約 350 万人、49 疾患の GWAS の結果を組み合わせ、疾患に関連する miRNA を同定する手法 MIGWAS (miRNA enrichment in GWAS) が開発された。炎症・自己免疫疾患に関連する miRNA は主に免疫細胞で機能していることも明らかとなり、組織特異的な機能の解明が病態の理解に有用であることが示されている (Nucleic Acids Res. 2018;46:11898-909)。

新たな薬剤開発の手法としてドラッグリポジショニングが注目されている。この手法は既存薬や、開発段階もしくは中止となった医薬品を当初想定していた疾患とは異なる疾患の治療薬として転用して開発するものである。新規に開発された薬剤と比し、安全性や副作用の情報が整っていることから、早期承認・実用化に向け取り組みが進められている。これまでもドラッグリポジショニングについては活用例があったものの、偶然にその効用が発見されたものが多かった。近年、医療ビッグデータの拡充もあり、化合物データ、オミックスデータを活用し、効率的に有効な新規治療薬候補を同定する手法の開発が進んでいる。2019 年に GREP (Genome for REPositioning drugs) という解析ツールが日本の研究グループより発表された。GWAS 結果、遺伝子発現解析、がんの遺伝子変異の結果等で得られた探索したい遺伝子群を入力すると、医薬品データベース (Drug Bank, Therapeutic Target Database)、タンパク質データベース (UniPlot)、既報のゲノム解析等の情報から、臨床適応されている薬剤ターゲットとの関係性やドラッグリポジショニングの候補薬剤情報を得ることができる。蓄積されていくビッグデータを手作業で解析することは困難であり、これらの手法の開発は、ゲノム解析研究で得られた知見を新たな治療法として実用化する上で、大きく貢献していくと思われる (Bioinformatics, 2019; 35:3821-3823)。

4) ポリジェニックリスクスコア (polygenic risk score; PRS)

これまで多数の GWAS でゲノムワイド有意水準 (通常 $P=5 \times 10^{-8}$) を満たした遺伝バリエントが同定されてきたが、それらのみではそれぞれの疾患の遺伝背景の一部しか説明できない (missing heritability) ことが示されていた。

2018 年には UK Biobank のデータを中心とした大規模 GWAS データより、ポリジェニックリスクスコア (polygenic risk score; PRS) を用いて集団を層別化し、関連が示唆された数十から数千の遺伝バリエントを組み合わせ、疾患リスクを評価し、健康の改善、予防医療に役立つ可能性が報告された。GWAS の関連水準の域値をゲノムワイド有意水準よりも緩くして、リスク計算により多くの感受性遺伝バリエントを採用することにより精度が改善することが示された。PRS は、ゲノム全体の無数のコモンバリエントが弱い疾患リスクを有する、というポリジェニックモデルに基づいている (Nat Genetics. 2018;50:1219-1224)。

ポリジェニックリスクスコアの高精度の予測には GWAS のサンプルサイズは重要であり、前述の報告では 25 万人を超える UK Biobank が活用された。一方、日本人集団の GWAS 結果

に基づき、欧米人集団 GWAS データにおける PRS の推定を行ったところ、2 型糖尿病や肥満において異人種間で PRS 予測が困難であることも報告され、人種が異なると、特定の形質では高精度の予測が期待できないことも示された (Nat Genet. 2019;51:584-591)。

2020 年には、日本人集団 17 万人のゲノム情報に機械学習法を適用し、日本人集団の地域による詳細なゲノム多様性の存在が報告された。PRS による疾患リスクの層別化には人種集団内での緻密な多様性を考慮する必要性が示された (Nat Commun. 2020;11:1569)。

現在、PRS により高リスク群を予測し、適切な予防策を講じることにより、疾患発症・進展のリスクを低減させることができるのか、社会実装に向けてその有用性が検討されている。また、日本人集団での PRS による疾患リスクの層別化には日本人集団におけるデータの集積が必要であることが示された。

【今後】

統合的データ解析により、ゲノム解析のみでは不可能な病態のメカニズムの解析が可能になりつつある。今後、ゲノム情報を機軸とし、トランスクリプトーム、miRNA、エピゲノム、メタボロミクス等、オミックス情報を横断的に統合することにより、疾患病態の多面的な理解が進んでいくことが期待される。

日本には、バイオバンクジャパン、東北メディカルメガバンク計画、ナショナルセンターバイオバンクネットワークをはじめ、中核的な大学病院等でバイオバンクが運営されている。AMED により、バイオバンク・ネットワークを構築してバイオバンクの横断的な生体試料・情報の利活用を促進するプロジェクトも進行している。(https://biobank-search.megabank.tohoku.ac.jp/v2/research)。今後もこれらのバイオバンクサンプルを活用した疾患横断的関連解析による疾患ネットワークの解明を進めていく必要がある。

さらに、バイオバンクを活用した大規模な解析に加え、質の高い、詳細な臨床情報に基づく症例の層別化による解析も重要である。現在、アレルギー医療提供体制の整備が進められているが、これらの医療機関と研究機関との円滑な連携を構築し、中心拠点病院を活用した研究推進が必要である。

AMED 先導的 ELSI 研究プログラムのオミックス 研究班によるオミクスデータ共有促進ガイドランス (詳細版) (https://www.amed.go.jp/content/000047950.pdf) には、オミクス データ共有促進にむけた考え方が示されている。国際共同研究の機会も増え、研究成果を公的データベースへ登録することが出版社や研究助成機関から求められるようになっており、研究開始時よりインフォームドコンセントの説明文書において「日本国内の研究機関に所属する研究者だけではなく、製薬企業等の民間企業や海外の研究機関に所属する研究者もデータを利用する可能性がある」旨について記載し、明確な同意を受けておくことが大切である、と記されている。免疫アレルギー領域において、研究の効率化を行い、新たな学術的発見につなげていくため、次世代への研究基盤の橋渡しのためのサンプル収集、臨床情報の収集、データシェアリングへの準備を加速する必要がある。

全ゲノムシーケンシング (whole genome sequencing, WGS) のコストも低下してきており、レアバリエントと疾患との関連についての知見も蓄積されてきている。今後、GWAS、WGS、エピゲノム、トランスクリプトーム、メタボロミクス、プロテオミクス研究等の情報を活用し、遺伝統計学的解析手法の進歩とともに免疫アレルギー疾患の病態解明が進むことが期待される。

これまで遺伝学の知見は疾患メカニズムの理解を深め、新たな予防法や治療法の発達をもたらしてきた。今後も、欧米を中心に個人の遺伝要因に基づいた医療ケアの提供が進む可能性が高い。これまでの非常に早い変化からも、我々はこの分野を注視していく必要がある。

皮膚科領域におけるマイクロバイオーーム、多様性について

京都大学大学院医学研究科 皮膚科 中島沙恵子

慶應義塾大学 皮膚科 天谷雅行、足立剛也

マイクロバイオーーム（主に皮膚科領域）：

1) これまでの3年間の日本を含めた世界の動向

2005年に次世代シーケンサーが登場し、それに伴いメタゲノム解析技術が急速に発展・普及した。2008年には、欧米で微生物叢に関する大型プロジェクトが開始され、微生物叢研究の実施において必須な基盤情報の整備が進み、様々な疾患とヒト微生物叢との相関関係が見出された。2013年には健常人の糞便を患者に移植する便移植治療の有効性が実証され、腸内細菌叢に着目した治療法開発が現実味を帯びた。これまでの3年間では、世界的にはマイクロバイオーームをターゲットにした治療法の有効性を担う微生物集団の同定、更には個々の機能性分子の同定に至る方向性や微生物由来の代謝産物・代謝経路に関する研究の発展も見受けられ、ヒト微生物叢の将来的な創薬シーズ源としてのポテンシャルに期待が持たれる。日本国内では、2016年よりAMED革新的先端研究開発事業の支援を受けて、腸内細菌叢を中心に日本人固有の微生物叢研究基盤の整備が進められている。同時に、日本国内の複数の研究グループから、国際的にも高いインパクトを持つ研究が相次いで報告されている。

皮膚マイクロバイオーーム研究は、2008年米国国立衛生研究所の研究グループからの報告を皮切りに、健常ヒト皮膚マイクロバイオーームについての報告が続き、2012年にはアトピー性皮膚炎患者の皮膚における黄色ブドウ球菌の過剰増殖とディスバイオーシスについての報告がなされている。同時に、マウスを用いた研究により、それぞれの微生物と宿主免疫の相互作用についての報告が相次いでいる。近年ではアトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患における皮膚マイクロバイオーームについての研究報告もなされている。2018年には米国の研究グループが、健常ヒト皮膚細菌そのものをアトピー性皮膚炎患者皮膚に定着させることでアトピー性皮膚炎の皮疹を軽快させる、という菌移植治療の有効性を報告し、皮膚マイクロバイオーームをターゲットとした治療法の開発が現実味を帯びてきている。日本国内でも皮膚マイクロバイオーーム研究はアトピー性皮膚炎を中心に研究が進められており、国際的にも高いインパクトを持つ研究成果が発表されている。一方、腸管マイクロバイオーームと異なり、日本人固有皮膚マイクロバイオーームの研究基盤確立の動きは活発ではなかった。

2) これからの7年に日本で特に取り組むべき問題

腸管マイクロバイオーームで明らかのように、マイクロバイオーームは人種・環境により大きく異なる。皮膚マイクロバイオーームが体表部位や局所の皮膚環境により異なることはこれまでの研究で明らかになっているが、人種や生活環境の違いによる差異については不明な点が多い。

これからの7年に日本人皮膚アレルギー疾患患者を対象にしたマイクロバイオーーム研究を

推進し、かつ質の高い皮膚マイクロバイオーム研究を展開・発信するために、日本人固有皮膚マイクロバイオーム研究基盤の整備を推進すべきである。日本人固有皮膚マイクロバイオーム研究基盤の整備・確立により、日本人患者集団を対象にした皮膚マイクロバイオーム研究が加速し、皮膚疾患の病態解明や新規治療ターゲットの創出に繋がる研究成果がもたらされることが期待される。日本人固有マイクロバイオーム研究基盤の確立はすでに腸管マイクロバイオームで先行して行われているため、この手法を参考に推進すべきである。

これまでの皮膚マイクロバイオーム研究は細菌を中心に行われてきたものが多くを占める。しかしながら、皮膚マイクロバイオームには、真菌やウイルスなど他の微生物も存在する。今後は細菌以外の微生物についての検討や、微生物間の相互作用についての検討も推進していくべきである。

多様性（皮膚科領域）：

1) これまでの3年間の日本を含めた世界の動向

日本研究皮膚科学会では、2020年よりダイバーシティ委員会が設立された。本委員会は、学会員のダイバーシティをより高めることにより学会内で独創性、新規性の高い研究、多領域にまたがる大型のプロジェクトが発展することを目標に設置された。

定期的に委員会を開催し、学会としてダイバーシティを高めるためにどのような取り組みができるのか、様々な視点から検討・立案し、実行している。

具体的には、ジェンダーダイバーシティ、医師資格保有研究者と基礎研究者のダイバーシティなどに着目し、現状の評価および評価に基づいた実現可能なプランの提案などを積極的に行っている。皮膚科アカデミア領域におけるジェンダーダイバーシティについて、日本皮膚科学会キャリア支援委員と共同し全国調査を行い、その成果を国際誌である *Journal of Dermatological Science* に発表した (Kishibe et al., 2021)。

一方、日本皮膚科学会においてはキャリア支援委員会が組織されており、前述のダイバーシティ委員会と共同して日本の皮膚科領域全体におけるダイバーシティの促進に寄与している。本委員会では学会員のライフイベントに伴う勤務形態の動向調査や意識調査を定期的に行い、問題点を抽出・検討している。

また、ゲノム・AI 解析の統合によりアトピー性皮膚炎など多様な臨床症状を示す多因子疾患のフェノタイプの層別化も進んでおり通常の全ゲノム相関解析では検出できない頻度でのバリエーションなど新たな診断・治療標的の発見にもつながっている。

2) これからの7年に日本で特に取り組むべき問題

皮膚科領域におけるダイバーシティ対策は近年、臨床（日本皮膚科学会）・研究（日本研究皮膚科学会）の双方向からなされてきた。今後もこの双方向から多様性にアプローチする体制を維持しつつ、皮膚科領域におけるダイバーシティの促進が実際に独創性・新規性の高い基礎・臨床研究が発展するのか、多施設研究や多領域にまたがる大型研究が創出されるのか、定期的に自己評価を行い、問題点の抽出と対策を行っていくことが期待される。

現在はジェンダーダイバーシティを中心に検討と対策が講じられているが、今後はジェンダー以外のダイバーシティ（基礎研究者、国際化など）についての検討と対策を行っていくべきである。

さらに、これまで分子標的薬や生物学的製剤、ワクチン等新規薬剤の増加とともにこれまで見られなかった新しい副作用・副反応が見られることから、安心してこれらの治療を享受するためにさらなる対策整備・情報収集プラットフォームの構築が望まれる。

アレルギー性鼻炎

福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 藤枝重治

スギ花粉症は、日本人の国民病とも言える疾患であり、最新の研究では成人の40%が発症しているとされる。未成年者においても、発症の低年齢化が起こっており、3歳から5歳の園児がスギ花粉症を発症するという20年前では想像もできない状態が起こっている。この原因は、スギ花粉飛散の増加であるとされているが、それだけではないと多くの臨床家および基礎研究者が考えている。原因として、生活環境、食生活、内服薬、抗菌薬汎用、食品添加物、農薬、養殖魚、家畜の餌、防腐剤、マイクロプラスチックなど様々な候補が挙げられるが、どれも明確な証明はなされていない。おそらくは、一元的な原因ではなく多面的かつ個人差が非常に大きいのであろうと思われる。しかしながら、アレルギー学に従事する者としては、アレルギー性鼻炎発症を増加させている要因を同定し、対策をとる必要性を痛感している。

福井県で行った疫学調査では、この10年間で30歳未満においては、スギ花粉症患者は増加していたが、40歳以降では新規の発症者はかなり限定され患者数は横ばいであった。一方で通年性ダニアレルギー性鼻炎患者は、20歳以降では増加しているが、20歳以降では患者数の増加は認められなかった。これらのことは、日本におけるアレルギー性鼻炎は、未成年者に対して対策を立てることが重要であることを示している。同時に行った食物摂取との関連では、複数のアレルギー感作陽性で発症している患者では、健常人に比べ、複数の発酵食品の摂取量が有意に少ないことが判明した。

発酵食品は、腸内細菌にも関連すると言われている。ヒトの気道・腸管などの粘膜には100兆個以上の微生物が棲息し、微生物集合体（マイクロバイオーーム）を作成している。これらマイクロバイオーームは、粘膜細菌叢（フローラ）とも呼ばれ、主たる細菌の構成によって、様々な病気の発症・状況に影響を及ぼしていると言われている。アトピー性皮膚炎では、腸内細菌叢の組成は変わらずとも、特定の菌が多くなると皮膚の状態が変化したり、アトピー性皮膚炎モデルマウスにおいては、皮膚の細菌叢において黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）とコリネバクテリウムが大半を占めたりすることが報告されている。

鼻副鼻腔疾患の中では、欧米の鼻茸合併慢性副鼻腔炎（Chronic rhinosinusitis with nasal polyp: CRSwNP）において、鼻腔に存在する黄色ブドウ球菌が病態形成に関与していると報告されている。黄色ブドウ球菌が産生するブドウ球菌エンテロトキシン（*Staphylococcal enterotoxins*, SEs）に対するSE特異的IgEを鼻茸中に証明し、SEが慢性副鼻腔炎鼻茸形成のアレルゲン、起因物質であると考えられている。SE自身はスーパー抗原としても働き、抗原非特異的にT細胞を活性化させ、IL-4、IL-5、IL-13などのTh2サイトカインを放出させ、Th2環境下を作ることによって鼻茸形成が起こるとしている。アレルギー性鼻炎においては、特徴的な菌の同定はなされていないが、鼻腔内に存在する菌種の減少が問題ともされている。

我々は、アレルギー性鼻炎および鼻副鼻腔炎患者の鼻腔・口腔・便のサンプル中細菌叢を次世代シーケンサーによって、細菌 DNA の 16S rRNA 遺伝子 V3-V4 領域を PCR 増幅し解析した。その結果、複数感作陽性者とすべて陰性者の間では、鼻腔、口腔、便において有意な細菌叢の違いを認め、複数感作陽性者では、特定の菌の存在に違いがあることが証明された。また特有の細菌が食物繊維やオリゴ糖を発酵することにより生成する短鎖脂肪酸やその他類似物質の影響で様々な効果を誘導する。短鎖脂肪酸は、炭素の数が 6 個以下の脂肪酸で、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸からなる。生成された短鎖脂肪酸は粘膜腔側に存在するが、その後、上皮細胞内に取り込まれ通常エネルギー源として使用される。しかしそれ以外にも、粘膜もしくは粘膜固有層の好中球、樹状細胞、マクロファージ、好酸球など免疫担当細胞に作用し、様々な免疫バランスに影響を及ぼしていると考えられる。それとともに、特定の細菌の成分が、違った細菌の生体への影響を促進したり抑制したりする可能も考えている。

遺伝子多型とアレルギー性鼻炎の関係では、アトピー遺伝子と言われる遺伝子の有意な違いはあったが、アレルギー性鼻炎自身が一遺伝子疾患ではなく、複数遺伝子疾患であると推測されるために、なかなか同定は困難であった。遺伝子発現では、アレルギー性鼻炎患者下鼻甲介の網羅的遺伝子発現と網羅的なメチル化を検討したところ、特定の遺伝子のプロモーター領域において高メチル化が認められた。プロモーター領域の高メチル発現は Type 2 サイトカインで起こり、その領域の遺伝子発現は低下していた。これらのことは、メチル化を操作することで、遺伝子発現が変動し、アレルギー発症予防にシフトさせることができるかもしれない。

増加するアレルギー性鼻炎の予防策と地方自治体との連携による社会実装、Virtual Reality (VR)

福井大学 耳鼻咽喉科 坂下雅文

温暖化、アレルギー性鼻炎の増加と予防の必要性

本邦では、特に**スギ花粉症の有病率の高さ**がしばしば社会問題として取り上げられる。アレルギー性鼻炎増加の原因は不明であるが、**抗原量の増加**が第一と考えるのが妥当である。ダニによるアレルギー疾患の増加の原因には**地球温暖化**も原因の一つである。空調の長時間使用と室内で過ごす時間の増加がダニ暴露増加になる。スギ花粉症の増加は、花粉飛散量増加に負うもので、毎年増減はあるが1995年以前と以降では花粉飛散量が有意に増加している。

2019年に第3回調査を終えた**アレルギー性鼻炎の全国疫学調査**では、耳鼻咽喉科医およびその家族を対象とした疫学調査がある。(ENGAGE-TF 委員 福井大学坂下が事務局担当：松原ら、日本耳鼻咽喉科学会会報 2020、鼻アレルギーの全国疫学調査 2019 (1998年、2008年との比較) 速報 耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として) では、0才から70歳代までの男女およそ2万人のデータを解析した。1998年、2008年と同様の方法で2019年に調査を行った結果、20年間にアレルギー性鼻炎全体では29.8%から49.2%へと増加しており、日本人の2人に1人は何らかの**アレルギー性鼻炎を発症**していた。通年性アレルギー性鼻炎の有病率は18.7%から24.5%となっていたが、高止まりであった。しかし、**スギ花粉症の有病率は、16.2%から38.8%と10年毎に10%ずつ増加**していた。特筆すべきは、スギ花粉症が日本では最も有病率が多く、0~4歳では3.8%であったものが、**5~9才で30.1%となり、10から19歳では49.5%と20才未満が急増**していることが分かり、大変問題と考えられる。全国の小学生疫学調査において**アレルギー性鼻炎は増加**をしていたが、**アトピー性皮膚炎、気管支ぜんそくでは増加は見られず** (Sasaki et. al Allergy 2019)、対策は急務である。疫学コホート研究では、20才以降の発症率は低くなるため**成人以降はより発症しにくい**ことが分かった (Sakashita et. al Allergol Int. 2020)。このコホートでは、成人の発症者を10年間追跡調査した結果、全く自然寛解しないと思われていたスギ花粉症が13%も自然寛解を示したが、**およそ9割の発症者は寛解しなかった**。一方で、成人において感作なし、もしくは感作ありの未発症者からの新規発症は少なかった。これらのことから、**スギ花粉症は発症してしまうとほとんど治らない一方で、20才まで花粉暴露を低く抑えることができれば、新規発症が少ない年齢に達して発症を免れることができる**と考えている。

今後7年間に取り組むべき課題 予防研究

前述の調査において5~9才の**新規発症が急増**するのは、未発症の学童が自覚症状のないままマスクをせずに登下校や戸外活動などの屋外活動を活発にする年齢と一致している。2020年からのコロナ禍では、全国的に学童を含めた日本人が一斉にマスクをして過ごすこ

ととなった。これを介入試験と見立てて、この2年間の学童におけるスギ花粉症新規発症率を調査し、低下していることを実証する試験を2021年5月に行う。福井大学耳鼻咽喉科では、福井県（健康増進課、教育庁）と共同して2021年5月に福井県の全県児童4万人のアンケート調査を行う。コロナ禍での新規発症率がそれ以前と比べて低下していれば、**ポストコロナのマスク着用について保健指導を強化する**。学校保健行政において、3~4月のスギ花粉飛散シーズンに学童が外出する際のマスク着用を毎年指導する。この**静的予防行動**に加えて、後述する**動的予防行動**も検討していく。スギ花粉症は指先からのわずか20 μ L（数滴）の血液で感作されているかを判定できる。これを小学校の**就学前健診において対象児童**に行う。その結果、感作のない児、感作はあるが発症していない児（未発症児）には**重点的に予防行動の指導**を行う。福井大学が地域連携協定を結ぶ永平寺町の8つの小学校（学童およそ700人）において、上記の静的、動的予防行動の実証を行う。このマスク着用と就学前健診での感作状況認識が行動変容を来し、予防効果を示すことができれば、福井市、福井県、**全国へと保健行政範囲を広げていく**。このようにして、研究で得られた知見を**地方自治体との連携により社会実装**していくことができれば、**10年後には学童におけるスギ花粉症の発症を10%抑える**ことができると見込んでおり、その後の**成人の有病率も抑える**こととなる。さらに、行政の負担となっている**医療費の大幅な削減**になると考えられる。この医療費削減は**ナショナルデータベース（NDB）**でのアレルギー性鼻炎の解析からも検証できると考えている。現在 ENGAGE-TF 委員も関わっている NDB からのアレルギー性鼻炎患者抽出の定義付けが功を奏するものと期待される。

ビッグデータ解析は現在多くの研究分野においてその利用が進んでいる。先に挙げた NDB はその最たるものであるが、デジタル化が進んだ社会においてスマートフォンからの多数の利用者から得られたデジタルデータを利用する研究も国際的に注目されている。**スマートフォンのアプリ**から、花粉症のアプリをダウンロードして利用者が**鼻炎症状や服薬状況**を日記のように毎日アップロードする。データはクラウドサーバに保存され、すぐに利用可能なデジタルデータになる。これらのビッグデータは**患者の治療行動**を把握することに役立ち、報道機関との連携により**社会的な情報発信**に利用することもできる。今後7年間に整備、発展していく分野と考えられ、福井大学では筑波大学が開発した「アレルギー性鼻炎レコード」を用いた県内スギ花粉飛散数と地域別の症状予測研究を行う。

(<https://www.tsukuba.ac.jp/journal/medicine-health/20210219140000.html>)

2020年の新型コロナウイルス流行期においては、多くの学会が中止、延期を余儀なくされた。それに代わる有効な手段としてウェブ会議システムの利用が盛んになっている。一方で、対面のような自由な人に行き来は制限されたままであり、その短所を埋める手段として**バーチャルリアリティ（VR）**を用いた**学会**が期待を集めている。2020年7月には一般社団法人海外日本人研究者ネットワーク（UJA）と米国在住日本人研究者会、ENGAGE-TF 委員が連携して日米及びその他の国からの同時参加による世界初のVR空間開催の学会を行った。会場内を自由に行き来してその他の来場者と会話することができる画期的な形態の学

会開催であった。参加者からのアンケートにより、VR めまいの調査を行い今後のVR学会開催の準備も行っている。

食物アレルギー領域の展望

国立病院機構 相模原病院 海老澤元宏、柳田紀之

過去3年間に得られた知見

新生児～乳児期の介入による発症予防

・アレルギー疾患の家族歴を持つ児において、生後3日以内の人工乳の投与が牛乳蛋白を含む人工乳を避けた群と比較して、2歳時の鶏卵、牛乳、小麦アレルギーを増やすことが明らかになった1)。

・ランダム化比較試験により生後1ヵ月以降の人工乳の除去が牛乳アレルギー発症を促進することが明らかになった(0.8% vs 6.8%)2)。ただし、大豆乳を与える群でも生後3日以内に94%が人工乳を与えられており、生後3日以内に人工乳を与えられていない31人からの牛乳アレルギーの発症はなかった。

食物アレルギーと腸内細菌叢

・双子であっても、食物アレルギーの有無で腸内細菌叢が異なり、健常児ではジアシルグリセロールが豊富で、*Phascolarctobacterium faecium* と *Ruminococcus bromii* の2種類の菌が豊富であった3)。

・3-8ヵ月の牛乳アレルギー乳児に対して *Lactobacillus rhamnosus* GG 使用により、他のアレルギー発症予防、牛乳アレルギーの耐性獲得促進効果を認める4)。

・生後早期の酪酸、プロピオン酸のアレルギー疾患発症予防効果がコホート・マウスの実験で検証5)。

・無菌マウスに健康乳児および牛乳アレルギー乳児の便を移植すると、それぞれの由来によりマウスの細菌叢の構造が異なり、*Anaerostipes caccae* が食物アレルギーから守る方向に働いていた6)。

診断精度の向上

・アレルゲンコンポーネントなど様々なバイオマーカーを組み合わせて診断精度が向上した7)。

・様々な検査の活用のエビデンスが蓄積された8)。

・検査の活用や組み合わせにより、ある程度までは重症度や閾値を推定できる9)。

少量からの段階的な食物経口負荷試験

・少ない負荷量の食物経口負荷試験から段階的に行うのが安全である10) 11)。

・少量を摂取出来れば、コンタミネーションのリスクを軽減できる可能性がある12)。

・アレルゲン性が低い順番(マフィン→ピザ→ライスプディング→非加熱牛乳)の負荷により牛乳アレルギー児の多くが3年以内に非加熱乳を摂取出来るようになる13)。

経口免疫療法

・少量でも経口免疫療法の効果が得られる14)。

・ピーナッツ OIT では 300mg(蛋白量)の維持量は 3000mg 連日摂取の経口免疫療法と治療効

果が同等 15)。

- ・鶏卵、牛乳、小麦の OIT において 25%の目標量と 100%の目標量で治療効果に差はない 16)。
- ・FDA (Food and Drug Administration)において世界で初めてピーナッツ粉末を製剤化した経口免疫療法の治療薬が認可された 17)。
- ・ピーナッツ粉末製剤はピーナッツへの強いアレルギー反応がある小児・青年を対象に経口免疫療法を行い、摂取可能なピーナッツ蛋白量を増やし、ピーナッツ曝露時の症状の重症度を低下させた 18)。

抗体製剤併用

- ・オマリズマブ併用の複数抗原に対する経口免疫療法が報告された 19)。
- ・オマリズマブ併用は薬剤のコストとオマリズマブ中止による症状再燃が課題 20)。
- ・デュピルマブによる食物アレルギー治療の初の報告 21)があり、現在複数の臨床研究が行われている。(NCT03793608、NCT03682770、NCT03679676) さらに、IL-33 抗体(Phase 2)等も治験が行われている。

プロバイオティクス併用

- ・プロバイオティクスを併用した経口免疫療法の高い有効性が報告がされている 22-26)。
- ・マウスモデルではオリゴ糖や酢酸併用の経口免疫療法の効果が報告されている 27, 28)。

経皮免疫療法

- ・2019 年にピーナッツの経皮免疫療法の第 3 相試験の結果が報告された 29)。重篤なアナフィラキシー既往がない 4-11 歳のピーナッツアレルギー児に対してピーナッツパッチ群で 35.3%、プラセボ群で 13.6%の有効率で有意差を認めたが、治療効果は限定的であった。アナフィラキシーが 3.4%に発生した。
- ・理論的にはレストラン等で皿に残存するピーナッツ等による意図しない症状が出現するリスクを低下させる可能性がある 30)。米国で承認に向けて FDA で作業が進められている。

これからの 7 年に日本で特に取り組むべき課題

発症予防および介入

- ・生後 3 日以内に人工乳を与えられた症例にその後人工乳の回避を行うと、高い確率で牛乳アレルギーを発症するが、発症予防に関しては質の高いエビデンスが不足しており、今後もエビデンスの蓄積が必要である。生後 3 日以内に人工乳を導入することで抗原特異的ではなく鶏卵や小麦のアレルギーの発症にも影響が出るメカニズムの研究。
- ・プロバイオティクス等の研究は菌種や方法により結果は大きく異なり、解釈に注意が必要である 31, 32)。人種間の相違があるため、腸内細菌叢に関連した日本での研究が望まれる。
- ・特定の菌が食物アレルギーを防御する方向に働く。アメリカで成人のピーナッツアレルギー患者への糞便移植の研究が開始されており NCT02960074) 33)、日本でも行われる可能性がある。

診断効率や予後予測効率の向上

- ・より診断効率を上げる方法、特に AI や機械学習を用いた方法などの研究 34) 35) が必要。
- ・より多い症例数を集めたレジストリが必要である。

食物経口負荷試験の標準化

- ・診断効率が上がれば、食物経口負荷試験のリスクは高くなり、安全性と実効性の両立が急務 36)。
- ・食物経口負荷試験の標準化、標準化された負荷試験結果を用いた診療アルゴリズムの確立が必要。

より安全な経口免疫療法の方法の確立

- ・経口免疫療法は安全性の改善が課題であり、有効性と安全性を両立した治療の確立が望まれる 37)。
- ・経口免疫療法のマテリアルの製剤化が安全性や治療成績向上に寄与するため、急務である。

抗体製剤・プロバイオティクス等の併用

- ・抗体製剤併用により、安全に経口免疫療法を施行出来る可能性があり、今後の研究が必要。
- ・プロバイオティクス併用は安価で安全であり、経口免疫療法への併用の研究が有望である。

経口以外の投与経路

- ・高い安全性の観点から、経皮免疫療法の研究は将来性がある。
- ・安全面の懸念があった皮下注射免疫療法がアメリカで再開され、動向について注視する必要がある。

文責：柳田紀之

Reference

- 1) Urashima M, et al. JAMA Pediatr 2019;
- 2) Sakihara T, et al. J Allergy Clin Immunol 2021; 147: 224-32 e8.
- 3) Bao R, et al. J Clin Invest 2021; 131:
- 4) Berni Canani R, et al. J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1906-13 e4.
- 5) Roudit C, et al. Allergy 2019; 74: 799-809.
- 6) Feehley T, et al. Nat Med 2019; 25: 448-53.
- 7) Patil SU, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8: 2516-24.
- 8) Greenhawt M, et al. J Allergy Clin Immunol 2020; 146: 1302-34.
- 9) Santos AF, et al. J Allergy Clin Immunol 2020; 146: 344-55.
- 10) Yanagida N, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6: 658-60 e10.
- 11) Yanagida N, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 716-8. e6.
- 12) Graham F, et al. Pediatr Allergy Immunol 2020; 31: 601-7.

- 13) Nowak-Wegrzyn A, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 486-95. e5.
- 14) Nagakura KI, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 512-8.
- 15) Vickery BP, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 173-81 e8.
- 16) Ogura K, et al. *World Allergy Organ J* 2020; 13: 100463.
- 17) Investigators PGoC, et al. *N Engl J Med* 2018; 379: 1991-2001.
- 18) Vickery BP, et al. *N Engl J Med* 2018; 379: 1991-2001.
- 19) Andorf S, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 85-94.
- 20) Martorell-Calatayud C, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 544-6.
- 21) Rial MJ, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 673-4.
- 22) Tang MLK, et al. *Immunol Allergy Clin North Am* 2020; 40: 97-110.
- 23) Tang LX, et al. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018;
- 24) Tang MLK, et al. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; 1: e1-e2.
- 25) Hsiao KC, et al. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; 1: 97-105.
- 26) Tang ML, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 737-44 e8.
- 27) Vonk MM, et al. *Mediators Inflamm* 2019; 2019: 9062537.
- 28) Vonk MM, et al. *Front Immunol* 2017; 8: 1230.
- 29) Fleischer DM, et al. *JAMA* 2019; 321: 946-55.
- 30) Remington BC, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126: 208-9.
- 31) Zuccotti G, et al. *Allergy* 2015; 70: 1356-71.
- 32) Qamer S, et al. *Eur J Pediatr* 2019; 178: 1139-49.
- 33) Stephen-Victor E, et al. *Immunity* 2020; 53: 277-89.
- 34) Kuniyoshi Y, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;
- 35) Nachshon L, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;
- 36) Dubois AEJ, et al. *Allergy* 2018; 73: 1383-92.
- 37) Chu DK, et al. *Lancet* 2019; 393: 2222-32.

小児食物アレルギーにおける診療の質の向上

国立病院機構相模原病院臨床研究センター アレルギー性疾患研究部 佐藤さくら

小児食物アレルギー診療における問題点

食物アレルギーの多くは乳幼児期に発症し、その有症率は乳児が 8-10%、2-3 歳児が 5-7%、保育所児が 4%、学童以降が 1-5%と報告されている。食物アレルギーの診療では、「正しい診断に基づいた必要最小限の原因食物の除去」が基本とされ、確定診断および安全摂取可能量の決定・耐性獲得の確認を目的とした食物経口負荷試験（以下、負荷試験）と、それに続く栄養食事指導が診療の柱となる。しかし、負荷試験を実施している医療機関は限られており、血液検査だけで食物アレルギーと診断され、不必要な除去を指示されている患者も多い。負荷試験が広く普及しない要因として、標準化された方法がないことと重篤な症状誘発のリスクを伴うことがあげられる。2018 年に実施された「食物経口負荷試験に関連する重篤な有害事象に関する調査」では負荷試験による症状誘発の約 5%が重篤な症状であった。負荷試験の標準的な施行方法の確立と安全性向上は早急に解決すべき課題である。

乳幼児期に発症した食物アレルギーの多くは加齢とともに自然に耐性獲得するが、一部の重症例では学童期以降も遷延化する。遷延化のリスク因子としてアナフィラキシーなど重篤な症状誘発の既往や特異的 IgE 抗体価の高値が挙げられており、このような重症例への治療介入が求められている。食物アレルギーへの積極的な治療介入として、欧米を中心に臨床研究として最も多く実施されているのは経口免疫療法である。わが国でも 2015 年に実施した「経口免疫療法実施状況調査」では 100 施設以上の医療機関で経口免疫療法が実施されていた。経口免疫療法は患者の症状誘発の閾値を上昇させ、脱感作状態を誘導できることがシステマティックレビューにより示されているが、一方で治療に伴う有害事象は回避し難く、自宅でアナフィラキシーを起こすこともあり、安全性に問題がある。最近では目標量を少量とした方法や生物学的製剤を併用した方法などにより安全性の向上が試みられているが、長期的な有効性や安全性の評価など課題は残されている。

食物アレルギー診療の質の向上への取り組み

小児では食物アレルギーを専門としていない一般の小児科医が食物アレルギー患者の診療にあたることが多い。そのため診療に必要な情報提供や、研修システムの構築は食物アレルギー診療の質の向上に不可欠である。診療に必要な最新の知識に関しては、2021 年 3 月に AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業（研究代表者：海老澤元宏）にて「食物アレルギーの診療の手引き 2020」

(<https://www.foodallergy.jp/wp-content/themes/foodallergy/pdf/manual2020.pdf>) が公開され、エビデンスやエキスパートの意見に基づいた最新の情報が得られるようになっている。また負荷試験の普及および安全性向上のために厚生労働科学研究事業（研究代表者：海老澤元宏）にて「食物経口負荷試験の手引き 2020」

(<https://www.foodallergy.jp/wp-content/themes/foodallergy/pdf/manual-0FC2020.pdf>) も公開された。また 2021 年秋には食物アレルギー診療ガイドラインの改訂も控えている。

研修システムの構築については、2019 年度より中心拠点病院の事業として、地方拠点病院からの 2 週間の短期研修の受け入れを開始した。相模原病院では小児・成人を合わせた総合研修カリキュラムを作成し (図 1)、年単位での研修が難しい施設においても医師の派遣を検討できるようにした。また長期研修の受け入れも引き続き継続しており、研修終了後に地元に戻り、地域の拠点施設として活躍しているケースもある。2020 年度は新型コロナウイルス感染症の影響で研修が難しくなったため、必要なエッセンスをオンラインで勉強できる研修用コンテンツを作成し、2021 年 2 月に地方拠点施設向けにホームページ上に公開した (<https://sagamihara.hosp.go.jp/allergy-center/kensyu/index.html>)。

今後の課題

小児食物アレルギーの診療の質をさらに向上させるためには、専門以外の医師の診断・管理に関するスキルアップが必須と考える。そのためには、簡便に利用できる診断アルゴリズムの確立、負荷試験の標準的施行方法の確立と安全性向上が解決すべき課題となる。また、専門施設においては、免疫療法を含む重症例へのより安全な治療介入法の確立が必要である。

今後、研究により得られた成果が行政における施策や拠点病院事業などに反映され、小児食物アレルギーの診療の質が向上することを期待したい。

図 研修内容(1週目)

| | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 |
|-------------------------|--|---------------------------------------|---|--|--|
| AM | 9:00~ 施設案内 (事務担当者) 10:00~ 共通 耳鼻科外来見学 | 共通 皮膚科外来見学 | 共通 成人食物アレルギー-外来見学 | 共通 小児アレルギー初診外来見学 ・アトピー性皮膚炎 ・食物アレルギー ・気管支喘息 ・アレルギー性鼻炎 | 共通 食物経口負荷試験 栄養食事指導 |
| 経口免疫療法、皮下免疫療法 (実施期間中のみ) | | | | | |
| PM | 小児 講義: アレルギー疾患総論 | 共通 実習: アレルギーエキス作製 ※講義 | 小児 呼吸機能検査 小児アレルギー-外来見学 ・気管支喘息 ・アレルギー性鼻炎 ※講義 | 小児 食物経口負荷試験 小児アレルギー-外来見学 ・アトピー性皮膚炎 ・食物アレルギー ・気管支喘息 ・アレルギー性鼻炎 アレルギー初診カンファレンス ※エビベン指導 | 小児 食物経口負荷試験 小児アレルギー-外来見学 ・アトピー性皮膚炎 ・食物アレルギー ・気管支喘息 ・アレルギー性鼻炎 ※講義 |
| | 成人 講義: アレルギー疾患総論 | | 成人 講義: 免疫学 | 成人 実習+講義: アスピリン喘息とアスピリン負荷試験 | 成人 実習+講義: アレルゲン免疫療法 |

講義:
成人食物アレルギー総論、成人喘息、ABPA、EGPA、AERDなど
小児食物アレルギー、小児喘息、小児アトピー性皮膚炎

研修内容（2週目）

| | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 |
|----|--|--------------------------------------|--|---|-----------------------------------|
| AM | 共通 耳鼻科外来見学 | 共通 皮膚科外来見学 | 共通 成人食物アレルギー外来見学 | 共通 小児アレルギー初診外来見学 ・アトピー性皮膚炎 ・食物アレルギー ・気管支喘息 ・アレルギー性鼻炎 | 共通 食物経口負荷試験 栄養食事指導 |
| | 経口免疫療法、皮下免疫療法（実施期間中のみ） | | | | |
| PM | 小児 食物経口負荷試験 小児アレルギー外来見学 ・アトピー性皮膚炎 ・食物アレルギー ・気管支喘息 ・アレルギー性鼻炎 | 共通 実習： 皮膚プリックテスト ※講義 | 小児 呼吸機能検査 小児アレルギー外来見学 ・気管支喘息 ・アレルギー性鼻炎 ※講義 | 小児 食物経口負荷試験 小児アレルギー外来見学 ・アトピー性皮膚炎 ・食物アレルギー ・気管支喘息 ・アレルギー性鼻炎 アレルギー初診カンファレンス ※エビベン指導 | 小児 総括 修了証明書授与（事務担当者） |
| | 成人 実習＋講義： 呼吸機能検査と気道可逆性試験過敏性試験等 | | 成人 講義：化学物質過敏症、重症喘息 | 成人 講義：抗原同定と抗原回避 | 成人 総括 修了証明書授与（事務担当者） |

小児アトピー性皮膚炎患者への正しい情報提供

国立病院機構名古屋医療センター 二村昌樹

小児のアレルギー疾患として最も有症率が高いと推定されているのがアトピー性皮膚炎であるが、小児の場合は7～8割が軽症患者であるため、医療機関を受診しない潜在患者がさらに多く存在すると予想される。その保護者はアトピー性皮膚炎に関する医療情報を医療者からではなくインターネットや SNS を通じて収集しており、正しい情報が患者まで伝わっていない可能性がある。

現在、インターネット上にはエビデンスに基づいた正しい情報と、いわゆるアトピービジネスといわれる詐欺まがいの情報が玉石混交の状態で見られる。欧米では、これまでに学会が主体となり Website 上で日常生活の注意点など患者など一般向けの情報提供が行われてきたが、わが国でも 2018 年 10 月に日本アレルギー学会と厚生労働省が「アレルギーポータルサイト」を開設して、アレルギーに関する厳選された正確な情報の提供を開始した。

「アレルギーポータルサイト」には患者向けの情報のみならず、アレルギー患者を診療するすべての医療者にとっても有用な情報が掲載されている。今までは、たとえ医療従事者であってもアレルギーを専門としていなければ、これらの情報を入手することは難しく、「アレルギーポータルサイトに掲載されているものであれば安心して患者に勧められる」という安心感が得られるようになった。今後は我が国におけるアレルギーの One-stop shop サイトとしての活用が期待される。

「アレルギーポータルサイト」に掲載される情報については、継続的に更新することが求められている。その更新作業には、最新の医学研究を含めて系統的レビューなどによる科学的な精査が必要で、エビデンスを伴わない内容については基礎研究や臨床研究などの新規の研究を行うことが検討されるべきである。特に末端のエビデンスユーザーである臨床医や患者の声を集め、研究の企画立案をおこなう中心的役割が期待されているのがアレルギー中心拠点病院（以下、中心拠点病院）である。

経皮感作のメカニズムに注目が集まり、これまで食物アレルギーから始まるとされていたアレルギーマーチもパラダイムシフトがもたらされ、乳児期のアトピー性皮膚炎こそがその出発点に位置し、その後のアレルギー疾患の発症に大きく影響すると考えられるようになった。したがって小児、ことに乳幼児期のアトピー性皮膚炎の発症率を低下させることは、アレルギー疾患の有病率を低下させるうえで大変重要な課題となっている。2020 年に海外から報告された大規模な介入試験は、従来有効と考えられていた新生児期からの保湿塗布によるアトピー性皮膚炎の予防効果を否定するものであった。また系統的レビューでもその予防効果がないと結論付けられているため、アトピー性皮膚炎の予防方法は存在しないという現状になっている。今後は、妊娠中、新生児・乳児期の生活指導や食事指導を通じて発症率を低下させる新たな介入方法を見つけ出して検証し、一般市民が日常的に実施できる予防法が確立されることが望まれ、中心拠点病院はその担い手として期待されること

も大きい。

また、中心拠点病院には、正しい情報に基づいて直接患者を指導できる医療者の育成も求められている。その育成方法については、これまで病院や研修会での対面による教育が主であった。しかし 2019 年末からの世界的なコロナ禍で学会や研究会は休会や Web 開催となり、同時に研修会での対面指導も制限されており、現在は研修も Web 上でのオンデマンドやライブでの配信による形を強いられている。Web 配信は双方向型指導におけるコミュニケーションの不自由さなどがある反面、これまで研修に参加できなかった地方在住や育休中の医療者も対象になるというメリットもある。コロナ禍が収束すれば従来通り対面型の研修再開が予想されるが、対面型と Web 型を組み合わせることによって、多くの医療者にとってさらに効率的な研修参加が可能となるであろう。

Web の活用については、診療においても重要な課題となっている。現時点ではアトピー性皮膚炎は保険診療上のオンライン診療料が算定できる適応疾患には含まれていないが、海外からはアトピー性皮膚炎に対するオンライン診療の有用性が複数報告されており、我が国の医療体制においても有用性を早期に検討する必要がある。オンライン診療を行うことは、医療過疎地に居住する患者に対しても容易に専門的な医療提供が可能となり、アレルギー診療の均てん化に大きく貢献することが推測される。

近年、アトピー性皮膚炎の治療薬として生物学的製剤や分子標的薬が次々と開発され、既存治療で改善の乏しい成人の中等症・重症患者に対して日常的に診療で使用されつつある。今後は長期的な安全性が検証されたのち、小児の重症患者に対しても使用されるようになるであろう。そこで中心拠点病院の役割としては、小児アトピー性皮膚炎患者の多くを占める軽症の患児には従来のステロイド薬や保湿薬を中心とした外用療法を行う一方で、炎症が遷延している中等症・重症の患者には既存治療をしっかりと実施した上でこれらの新規薬剤を適切に使用することで、すべての患児とその家族が高い QOL を保ちながら日常生活を過ごせる医療を提供することである。

「良薬」となる情報と「毒薬」となる情報を正確に区別して患者に伝え、適切な医療を提供していくことが、中心拠点病院や都道府県拠点病院、そしてアレルギー診療に携わるすべての医療者に今後期待されていることである。

免疫アレルギー疾患に対するモバイルヘルスの利活用による予防・予測・個別化・参加型医療の実現

順天堂大学医学部眼科学講座・順天堂大学大学院デジタル医療講座 猪俣武範

1. アレルギー性結膜炎の背景とこれまでの問題点

免疫アレルギー疾患は過去数十年で劇的に増加している(1-4)。そのうち、アレルギー性結膜炎は、世界で 15-20%人が罹患する慢性疾患であり、人生の長期にわたり重症化を繰り返す、生活の質(Quality of Life、QOL)の低下や経済損失を起こす(5-7)。アレルギー性結膜炎の原因として、花粉やPM2.5等の環境因子、年齢・人種・遺伝等の宿主因子、食生活・運動・コンタクトレンズの装用・喫煙等の生活習慣が複合的に関連する(8)。しかし、これらの因子は多岐にわたるとともに生活習慣と密接に関わるため、これまでの疫学的調査方法ではこれらの因子の関連性を複合的に明らかにすることは難しかった(9, 10)。さらに、これまでの病院中心の施設医療では、来院回数の制限からリアルタイムデータの取得は難しく、日常の状態を正確に把握することはできなかった。そのため、アレルギー性結膜炎に対する個々人の自覚症状を観察することによる「多様性の理解」やアレルギー性結膜炎と関連する因子の「見える化・層別化」により、個々人にとって最適化されたアレルギー性結膜炎に対する複合的な対策を提案し、アレルギー性結膜炎の発症・重症化を未然に防ぐ予防・予測医療や個別化医療が重要である。

近年、情報通信技術の発展により医療ビッグデータが様々な疾患の病態解明に用いられている。その中でも、ゲノム・オミックス情報やモバイルヘルスから収集した新しい医療ビッグデータは喘息やドライアイ等の慢性疾患にとりわけ有効である(11-14)。アレルギー性結膜炎が発症してから治療するのでは、個人も国も経済的負担が多いが、遺伝的素因と環境・生活習慣要因との相互作用から発症リスクの個別化予測する予測・予防医療や、ゲノム・オミックス情報による発症罹患後の個別化医療、モバイルヘルスを用いた精密医療が実現すれば、疾患の発症率の低下や効果的治療を効率的に行うことが可能となり、医療費抑制や免疫アレルギー疾患の診療の質の向上に寄与することが予想される。

本稿では、免疫・アレルギー性疾患の中でも、アレルギー性結膜炎ならびに花粉症を中心として、予防・予測・個別化・参加型医療の実現に向けた今後取り組むべき課題を述べる。

2. 予測・予防・個別化医療の実現に向けたビッグデータのパラダイムシフト

医療におけるビッグデータの役割は、個々人の患者についてより良い健康プロフィールと、より良い予測モデルを構築して、疾病をより良く診断し治療できるようにすることである(15)。

ビッグデータとは、膨大な量のデータの集まりを指し、データが多量、データの種類・形式が多様、データの発生・更新速度が迅速という三つの特徴を有する(16, 17)。これまでのビッグデータはデータが巨大すぎて管理や分析が困難なため、あまり活用されてこなかった。

しかし、近年の情報通信技術の進歩やコンピューター性能の飛躍的な向上に伴い活用されるようになってきた。これは医療・健康分野においても例外ではなく、人の健康、病気、治療等に関する医療ビッグデータは、医療の質の向上や効率化だけでなく、研究開発等のイノベーションに資するものとして期待されている(18)。

医療においては、電子カルテに記録された診療データや画像データ、診療報酬明細書データ(レセプトデータ)を中心として電子化が進み、医療ビッグデータとして蓄積されるようになってきた。しかし、この医療ビッグデータにおいて「ビッグデータのパラダイムシフト」が起きようとしている。医療情報や疫学調査等の「従来の医療ビッグデータ」から、ゲノム・オミックス情報やIoMT(Internet of Medical Things)デバイスを用いたモバイルヘルスから収集された情報等の「新しい医療ビッグデータ」へとパラダイムシフトを迎えようとしている(19)。これまでの従来の医療ビッグデータは集合的見地から医療事象を見るPopulation Medicineを目的としていた。一方で、スマートフォン、ウェアラブル等のモバイルヘルスやIoMTを利用した生体センシング、ゲノム・オミックスによる網羅的分子情報による新しい医療ビッグデータは予測・予防・個別化医療等を目的として、1個体(個人)に関する多様かつ膨大なデータを取得する。このように、予測・予防・個別化医療を実現するためには、従来の集合的見地を個人に当てはめるOne size fits for allの医療はもはや成り立たず、個別化のパターンを網羅的に調べるといったパラダイムの転換が必要である(20)。

3. アレルギー性結膜炎におけるモバイルヘルスアプリの利活用

高機能化するスマートフォン端末やタブレット端末等の携帯端末(モバイル端末)を利用して行う医療行為や診療サポート行為のことを「モバイルヘルス」という(21)。モバイルヘルスは、個々人の自己管理や意識変容に有用なツールとしてだけでなく、個々人の生活圏から得たライフスタイル情報の収集や治療アプリケーション等へと応用されている(22)。

新しい医療ビッグデータの収集方法の一つとして、モバイルヘルスの中でも多機能性と柔軟性をもつスマートフォンはますます臨床・研究に用いられようとしている。そのブレークスルーとなったのが、2015年12月にリリースされたiPhone用アプリケーション作成のためのResearchKitや2016年4月にリリースされたAndroid用アプリケーション作成のためのResearchStack等のオープンソースフレームワークである(23)。ResearchKitやResearchStackは、大規模なオプトイン調査と観察研究を容易にするとともに、世界中でリクルートされた研究参加者に関する生体情報データを収集する新しい方法を提供する。特にResearchKitは多くのモバイルヘルスアプリケーションに用いられ、医療ビッグデータの取得を可能にしている。これまでアレルギー疾患におけるResearchKitを用いたモバイルヘルスアプリケーションは、Asthma Health(2015)(24-26)、Zensoku-Log(2016)、Itch Tracker(2017)(27)、アレルギーサーチ(2018)(28)、アレルギー性鼻炎レコード(2021)等がある。

アレルギー性結膜炎を含む免疫アレルギー性疾患は、環境因子、生活習慣、宿主因子等が複合的に関連してアレルギーの発症や経過に影響を及ぼす(29)。これらの発症要因は多因子かつ複合的であり、発症年齢や重症度、予後等疾患毎に多様な表現型と病態を持つ疾患であるが、これまで個々人にとって最適化された医療は提供されていない。また、免疫アレルギー疾患は、眼、耳、皮膚、鼻、呼吸器、消化器、腎、中枢神経等様々な臓器に症状を呈する。そのため、診療において複数科に併診する必要があり、科横断的に有機的連携が進みにくかった。また、アレルギーマーチにあげられるように、小児期から成人期まで対応する科が変遷し、コホート調査が困難であった。また、ビッグデータ解析に必須となるデータの標準化や国際化は十分に進んでいない。

これらの問題を解決するためには、モバイルヘルスの利活用が有効である。なぜならば、モバイルヘルスアプリケーションでは位置情報や環境情報との連携による個々人の環境因子情報の収集、リアルタイムならびに生涯を通じた生活週間情報の収集、個々人の宿主因子情報のビッグデータ化が可能、という利点がある。また、スマホアプリは質問紙票形式を多く用いるが、疾患の活動性や生活満足度を客観的に評価する患者報告アウトカム(Patient Reported Outcome)に適している。さらに、モバイルヘルスアプリケーションでは、科横断的な調査が可能であるとともに、これまで病院に受診することが少なかった若年層からのデータを収集することが可能である。モバイルヘルスアプリケーションでは、原則同一の調査が可能あり、国際的なコホート研究も可能である。これらのモバイルヘルスアプリケーションの利点を利活用することで、個々人の免疫アレルギー疾患の多様な症状を観察することによる「多様性の理解」や、免疫アレルギー疾患と関連する多因子の「見える化・層別化」により、個々人にとって最適化された免疫アレルギー疾患に対する複合的な対策を提案し、免疫アレルギー疾患の発症・重症化を未然に防ぐ予防・予測医療や個別化医療が重要である。

そこで、我々は花粉症に関連する個別の自覚症状や生活習慣のリアルワールドデータを継続収集することを目的として、2018年2月にResearchKitを用いて開発したiPhone版スマートフォンアプリケーション「アレルサーチ®」をリリースし、クラウド型大規模臨床研究を実施している。スマートフォンアプリケーションを用いたクラウド型臨床研究は、ドライアイや糖尿病といった慢性疾患の早期発見や管理に適している。(12, 13, 30, 31)。花粉症は、臓器、専門領域、診療科が横断的な上、スマホアプリの研究では、工学、統計学、バイオインフォマティクス、ビッグデータ解析、人工知能等の専門性も必要なため、眼科、耳鼻科、内科、アレルギー科、患者・市民参画、疫学統計家、バイオインフォマティシャン等を含んだ科横断的なチームで連携の上開発をおこなった。アレルサーチ®では、研究参加者情報、花粉症の自覚症状、花粉飛散量、PM2.5等の外的因子、生活環境、習慣、花粉症に対する予防行動、QOL 質問紙票、結膜画像ならびにスマホアプリから収集可能な歩数、位置情報、加速度等の情報を収集している。これにより、個々人の日常生活圏と密接に関連した花粉症医療ビッグデータの継続収集が可能となる。さらに、本研究は国立研究開発法人日本

医療研究開発機構 (AMED) の研究開発委託を受託し、患者・市民参画を取り入れた双方向性の研究を開始している。

このようにモバイルヘルスは、花粉症の個人における多様な自覚症状の収集や、生活習慣のモニタリングに適し、ここから収集した新しい医療ビッグデータにより花粉症に対する予測・予防・個別化・参加型医療を実現することができる可能性がある。

4. 免疫アレルギー研究における患者・市民参画

患者・市民参画 (Patient and Public Involvement, PPI) とは、医学研究・臨床試験のプロセスの一環として、研究者が患者・市民の知見を参考にすることとされる (32, 33)。2000 年代以降、英国を始めとして、臨床研究のデザイン、実施、報告に患者や患者・市民団体が参加できるように制度が整えられ、臨床研究において患者の意見を取り入れながら試験デザインを立案することが研究の質の向上、円滑・迅速な遂行に有用であることが徐々に理解されてきている。しかし、アレルギー・免疫疾患の領域では、がん・希少疾患領域で先行されているような臨床研究への参画は十分でない。

このような点から、患者・市民参画による患者・市民にとって使いやすいモバイルヘルスマートフォンアプリケーション等の開発と、段階別の目標に応じた一貫した患者・市民参画の取り組みは、非常に先進的であり、モバイルヘルスの研究のみならず、様々な研究の効果的な推進と社会構築に貢献する。また、患者・市民参画により医療や社会に求められるアンメットメディカルニーズを探索することで、研究者からの視点だけでなく、患者・市民としての経験に基づく知見をアプリケーションの開発に活用することが可能である。

我々は 2019 年 10 月より国立研究開発法人日本医療開発機構 (AMED) 支援の元、一貫した患者・市民参画に基づいた花粉症に関するスマートフォンアプリケーション「アレルギーサーチ®」の開発・運用を開始している (AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究分野免疫アレルギー疾患領域、患者・市民参画によるスマートフォンアプリケーションを用いた花粉症の自覚症状の見える化と重症化因子解明のための基盤研究、研究代表者：猪俣武範) (34)。本研究では、患者・市民参画を取り入れた双方向性の研究を実施することで、複数の視点を反映された研究が円滑に遂行されるシステムを確立し、衣食住を含む花粉症に関連した生活習慣の管理について、適切な情報がより迅速に患者・市民に伝わる情報網の構築が期待される。さらに、本研究開発提案における患者・市民参画の取り組みを研究コミュニティに共有し、将来の研究の効果的な推進が重要である。

5. 最後に

本稿では、免疫・アレルギー性疾患の中でも、アレルギー性結膜炎ならびに花粉症を中心として、これから取り組むべき課題とモバイルヘルス利活用による将来の予防・予測・個別化・参加型医療に向けた取り組みを概説した。モバイルヘルスやゲノムオミックス情報による 1 個体に関する膨大な新しい医療ビッグデータの取得が蓄積することにより免疫・アレルギー

ギー性疾患の病態理解が進み、診断や治療を向上することが可能になる。

参考文献

1. Rigoli L, Briuglia S, Caimmi S, Ferrau V, Gallizzi R, Leonardi S, et al. Gene-environment interaction in childhood asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(4 Suppl):41-7.
2. Barbee RA, Kaltenborn W, Lebowitz MD, Burrows B. Longitudinal changes in allergen skin test reactivity in a community population sample. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1987;79(1):16-24.
3. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy.* 2003;58(7):572-9.
4. Verlato G, Corsico A, Villani S, Cerveri I, Migliore E, Accordini S, et al. Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2003;111(6):1232-8.
5. Wong AH, Barg SS, Leung AK. Seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2009;3(2):118-27.
6. Fireman P. Treatment of allergic rhinitis: effect on occupation productivity and work force costs. *Allergy Asthma Proc.* 1997;18(2):63-7.
7. Friedlaender MH. Ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(5):477-82.
8. Leonardi S, Miraglia del Giudice M, La Rosa M, Bellanti JA. Atopic disease, immune system, and the environment. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(4):410-7.
9. Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2010;126(4):778-83 e6.
10. Foster G, Taylor SJ, Eldridge SE, Ramsay J, Griffiths CJ. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD005108.
11. Marcano Belisario JS, Huckvale K, Greenfield G, Car J, Gunn LH. Smartphone and tablet self management apps for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(11):CD010013.
12. Inomata T, Nakamura M, Iwagami M, Shiang T, Yoshimura Y, Fujimoto K, et al. Risk Factors for Severe Dry Eye Disease: Crowdsourced Research Using DryEyeRhythm. *Ophthalmology.* 2019;126(5):766-8.

13. Inomata T, Iwagami M, Nakamura M, Shiang T, Yoshimura Y, Fujimoto K, et al. Characteristics and Risk Factors Associated With Diagnosed and Undiagnosed Symptomatic Dry Eye Using a Smartphone Application. *JAMA Ophthalmol.* 2019.
14. Inomata T, Iwagami M, Nakamura M, Shiang T, Fujimoto K, Okumura Y, et al. Association between Dry Eye and Depressive Symptoms: Large-Scale Crowdsourced Research Using the DryEyeRhythm iPhone Application. *Ocul Surf.* 2020.
15. Lee CH, Yoon HJ. Medical big data: promise and challenges. *Kidney Res Clin Pract.* 2017;36(1):3-11.
16. Berman JJ. DEFINITION OF BIG DATA. In: Berman JJ, editor. *Principles of Big Data.* MA: Morgan Kaufmann; 2013. p. 19-26.
17. Laney D. 3D Data Management: Controlling Data Volume, Velocity and Variety: Gartner.; 2001 [Available from: <http://blogs.gartner.com/doug-laney/files/2012/01/ad949-3D-Data-Management-Controlling-Data-Volume-Velocity-and-Variety.pdf>].
18. Hansen MM, Miron-Shatz T, Lau AY, Paton C. Big Data in Science and Healthcare: A Review of Recent Literature and Perspectives. *Contribution of the IMIA Social Media Working Group. Yearb Med Inform.* 2014;9:21-6.
19. 猪俣武範. 新しい医療ビッグデータによる医療のパラダイムシフト. *保健の科学.* 2020;62(1):4-9.
20. Ferrando M, Bagnasco D, Varricchi G, Bernardi S, Bragantini A, Passalacqua G, et al. Personalized Medicine in Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(1):15-24.
21. World Health Organization. mHealth: New horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth 2011 [Available from: https://www.who.int/goe/publications/goe_mhealth_web.pdf].
22. Byambasuren O, Sanders S, Beller E, Glasziou P. Prescribable mHealth apps identified from an overview of systematic reviews. *NPJ Digit Med.* 2018;1:12.
23. Zens M, Grotejohann B, Tassoni A, Duttenhoefer F, Sudkamp NP, Niemyer P. Development of a Modular Research Platform to Create Medical Observational Studies for Mobile Devices. *JMIR Res Protoc.* 2017;6(5):e99.
24. Chan YY, Wang P, Rogers L, Tignor N, Zweig M, Hershman SG, et al. The Asthma Mobile Health Study, a large-scale clinical observational study using ResearchKit. *Nat Biotechnol.* 2017;35(4):354-62.
25. Chan YY, Bot BM, Zweig M, Tignor N, Ma W, Suver C, et al. The asthma mobile health study, smartphone data collected using ResearchKit. *Sci Data.* 2018;5:180096.
26. Genes N, Violante S, Cetrangol C, Rogers L, Schadt EE, Chan YY. From

smartphone to EHR: a case report on integrating patient-generated health data. NPJ Digit Med. 2018;1:23.

27. Ikoma A, Ebata T, Chantalat L, Takemura K, Mizzi F, Poncet M, et al. Measurement of Nocturnal Scratching in Patients with Pruritus Using a Smartwatch: Initial Clinical Studies with the Itch Tracker App. Acta Derm Venereol. 2019;99(3):268-73.

28. Inomata T, Sung J, Nakamura M, Fujisawa K, Muto K, Ebihara N, et al. New medical big data for P4 medicine on allergic conjunctivitis. Allergol Int. 2020;69(4):510-8.

29. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. Ocul Surf. 2017;15(3):334-65.

30. Basatneh R, Najafi B, Armstrong DG. Health Sensors, Smart Home Devices, and the Internet of Medical Things: An Opportunity for Dramatic Improvement in Care for the Lower Extremity Complications of Diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2018;12(3):577-86.

31. Miller JD NB, Armstrong DG. Current Standards and Advances in Diabetic Ulcer Prevention and Elderly Fall Prevention Using Wearable Technology. Current Geriatrics Reports. 2015;27(4(3)):249-56.

32. 臨床研究等における患者・市民参画に関する動向調査委員会. 患者・市民参画 (PPI) ガイドブック～患者と研究者の協働を目指す第一歩として～. 東京: 国立研究開発法人日本医療研究開発機構; 2019.

33. Boivin A, Richards T, Forsythe L, Gregoire A, L'Esperance A, Abelson J, et al. Evaluating patient and public involvement in research. BMJ. 2018;363:k5147.

34. Inomata T. AllerSearch for Pollinosis: Crowdsourced Research using Smartphone application: Juntendo University; 2018 [Available from: <http://allergy-search.com>].

免疫・アレルギー疾患と内科学臨床、デジタル医療

慶應義塾大学医学部内科学（呼吸器） 正木克宜

1) これまでの3年間の日本を含めた世界の動向

20世紀後半、内科学臨床は呼吸器、循環器、消化器、内分泌、腎臓、脳神経など臓器別診療科ごとに疾患モデルを中心とした研究が進むことで進歩を遂げた。しかし、その弊害として内科医でありながらも専門分野しか診療できない医師が増加したことから、今世紀に入り「病気ではなく人を診る医療」の重要性が語られるようになる。さらに臓器別診療科では臨床・研究・教育体制が乏しかった感染症学や腫瘍学、リウマチ・膠原病学、老年医学、集中治療学などの分野においても各大学や医療機関に講座や診療科が設立され、進歩を遂げている。これらの分野と同じく臓器横断的な性格をもつアレルギー学に関して、各都道府県にアレルギー疾患拠点病院が整備される動きに呼応し、この3年間でいくつかの大学病院や総合病院に内科を含めた診療科が協働した「アレルギーセンター」が設立された。

また近年、重症難治性喘息に対して2型炎症を阻害する各種生物学的製剤が使われるようになったが、これらの薬剤は喘息のみならず蕁麻疹、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にも臨床効果と保険適用を有するものがある。さらに、好酸球性肺炎、非ステロイド性抗炎症薬増悪気道疾患（アスピリン不耐症）、好酸球性中耳炎、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎など他のアレルギー関連疾患にも効果を有する可能性が報告されており、内科医（とりわけ呼吸器内科医）がアレルギー疾患を臓器横断的に診療する視点や知識を持つことの重要性が増してきている。

世界的にも重症難治性喘息に対するこれらの薬剤の使い分けについての研究が進んでいるが、「喘息」という1つの疾患に対して検査や評価を行うというよりも「好酸球性気道疾患」あるいは全身性の2型炎症亢進病態と考えて疾患を遺伝子学的、形態学的に分類して治療方針を考えるという姿勢が求められるようになってきている (Asano K, Tamari M, et al. Allergy 2020;75(12):3087)。

2) これからの7年に日本で特に取り組むべき課題

アレルギー疾患拠点病院等に所属する内科医は今後、重症難治性喘息患者に加え、複数のアレルギー疾患の合併患者、小児期のアレルギーが寛解しなかった患者の移行期医療、成人食物アレルギー患者、薬物アレルギー患者、ハチ毒などへのアナフィラキシー患者への対応が求められる。上記の疾患はいずれも先述した臓器別診療科の隙間（ニッチ）に陥ってしまい、患者も受診先に困る状況が少なくない。特に成人食物アレルギーは原因抗原の主体が甲殻類・果物・魚介類・ナッツ類などであり、鶏卵・牛乳・小麦への対応が主となる小児の食物アレルギーと病態や臨床的アプローチが異なる (今井孝成ら. アレルギー 69(8)701-705. 2020)。さらに食物アレルギーは成人喘息患者の約3割に合併し、その1/3以上が花粉症を原因とする果物・野菜へのアレルギー（花粉-食物アレルギー症候群：PFAS）ということが

わかった（富保紗希、正木克宜ら．第 61 回日本呼吸器学会学術講演会．2021 年 4 月）。すなわち、喘息患者を診療する上で合併症として花粉症を含めたアレルギー性鼻炎や食物アレルギーも同時に評価・対応できるような診療・教育体制を構築することが必要である。

また、アレルギー疾患ではその病勢が環境中の抗原量の多寡や、生活習慣・職業における増悪因子・トリガーへの曝露に左右されることも多い。昨今、病院外の患者の行動情報をスマートフォンやデジタルセンサーなどを用いてトラッキング・集積し、それを医療現場の方針決定に活かす取り組みがなされている。国際的には糖尿病の治療アプリ BlueStar（米国 WellDoc 社）や肺がん治療アプリ Moovcare（イスラエル・Sivan Innovation 社）、心房細動への Apple Watch の利用（米国 Apple 社とスタンフォード大）などの取り組みがすでに社会実装されており、国際主要医学雑誌に取り上げられるモバイルヘルス研究も増えてきた。日本でも禁煙治療用アプリ CureApp SC（東京・CureApp 社）が治験において禁煙外来での標準治療への上乗せ効果を証明し（Masaki K, et al. NPJ Digit Med;3:35. 2020）、2020 年に保険承認されて現在医療現場での導入が進んでいる。新型コロナウイルス感染症の拡大で病院受診や呼吸機能検査を含めた各種臨床検査を控える動きもある中、このようなモバイルヘルスツールの利用はアレルギー疾患の診断・管理において重要性を増すと考えられている。喘息では吸入薬のアドヒアランスと正確な吸入手技を保つために吸入器に装着するセンサーと組み合わせるプロペラ（米国・Propeller Health 社）、花粉症では MASK-air（KYomed INNOV）が国際的に広がりを見せており、国内では前者アプリのノバルティス社による社会実装が、後者アプリの千葉大学耳鼻咽喉科による臨床研究が進んでいる（花粉症アプリ・アレルギーの取り組みの詳細は猪俣医師のレポート参照）。

今後の喘息診療および総合アレルギー診療においては、このようなデジタルツールを積極的に利用し、アプリ内に蓄積された行動・睡眠・食事・気象などの情報を「デジタルバイオマーカー」として薬剤選択や治療効果判定などに用いることも検討される。また、成人食物アレルギーなど潜在的患者数に対応できる医師の数が追いついていない分野に関しては、その診療をサポートする目的で、患者が入力した被疑食材から抗原交差性を考慮した検査項目などを自動で提案するアルゴリズムを装填したアプリ（正木ら．特許申請中．特願 2020-167699 号）を医師が利用することで診断精度の標準化・均てん化を図ることも検討される。

呼吸器内科領域、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、多様性を中心に

九州大学 呼吸器内科 神尾敬子

1. 中等症・重症持続型喘息に対するトリプル吸入療法の普及：現状と今後の課題

中等症・重症持続型コントロール不良の成人喘息に対し、2015年の喘息予防・管理ガイドラインより気管支拡張剤である長期作用型抗コリン薬 (Long-acting muscarinic antagonist: LAMA)の使用が適応となった。すなわち、ステップ3以上のコントロール不良成人喘息に対して、吸入ステロイド (Inhaled corticosteroids: ICS)/長時間作用性 β 2刺激薬 (Long-acting β 2 agonist: LABA)に加えLAMAの併用吸入療法が可能となった。しかしながら、当初はICS/LABAとLAMA(ソフトミスト製剤)の別製剤を導入する必要があり、2種類の吸入薬併用の煩雑さ(吸入回数の増加、吸入手技が異なる2つのデバイスの使用)から、喘息に対するLAMA追加治療の非専門医への浸透は不十分であった印象がある。そのため2020年7月に同時吸入可能なICS/LABA/LAMAの3成分配合剤(ブリーズヘラー製剤)が喘息治療薬として初めて製造承認され、また同年末にはトリプル吸入療法可能なエリプタ製剤が成人喘息に対し処方可能となった。トリプル吸入療法(single inhaler triple therapy)はICS/LABA+LAMA吸入と比較し薬価が低い、吸入指導の手間が短縮可能、服薬アドヒアランスの向上が期待できる等の面から、今後は非専門医を介したトリプル吸入療法の導入・普及が期待される。その一方で、喘息治療の適切なステップダウンが行われず、漫然としたトリプル吸入療法の継続が懸念される。そこで今後の課題として、喘息医療に精通したアレルギー・呼吸器専門医の育成ならびに、専門医より各地域の非専門医への指導・教育(トリプル吸入療法導入のタイミング、患者とマッチした吸入デバイスの選択・吸入指導の重要性と方法、ステップダウン考慮のタイミングと実行等)を介した喘息医療の均てん化が必要である。

また同時に、成人喘息に対するトリプル吸入療法普及の割合は、レセプト情報・特定健診等情報データベースを用いて経時的にかつ都道府県別に算出・評価可能と思われ、喘息医療の均てん化の指標とすることが望ましいと考える。

2. 喘息と慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease: COPD) のオーバーラップ：現状と今後の課題

喘息とCOPDの病態を形成する原因・機序は異なっており、気道炎症・気道閉塞の特徴・症状も異なるが、喘息の特徴とCOPDの特徴の両者を併せ持つ場合がある。GINA&GOLDの合同委員会は2014年にそのような病態を「喘息の特徴とCOPDの特徴および持続性気流閉塞を有する特徴を示す」と初めて定義し、Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS)と呼称し、2017年公開のGINAではAsthma and COPD Overlap (ACO)と変更された。それをうけ本邦では2018年に、日本アレルギー学会の協力を得て日本呼吸器学会より「喘息とCOPDのオーバーラップ (Asthma and COPD Overlap :ACO)診断と治療の手引き」が作成・出版された。

ACO の臨床的特徴として、臨床症状を認める頻度が高い、増悪をおこしやすい、QOL の低下、呼吸機能低下が加速される、死亡率が高い、医療機関利用頻度・医療費が高いことが報告されており、喘息あるいは COPD 患者よりも重症度が高く予後不良といえる。よって適切な早期診断・治療介入の必要性があるが、ACO 診断基準には肺機能検査所見、胸部 CT 画像や呼気中一酸化窒素濃度測定が含まれており、非専門医・非専門機関での診断・加療は困難な可能性がある。そのため今後の課題として、非専門医に対し ACO 病態・定義の認識度を高め、必要時に専門機関への紹介がスムーズに行われるように教育普及活動が不可欠と考える。

また高齢者喘息では高頻度に ACO が存在することが報告されており、超高齢化社会を迎え今後も高齢化率の上昇が予想される本邦では、ACO 疫学調査による実態の把握が重要である。前述の日本呼吸器学会 ACO 診断と治療の手引きによると、既報の本邦における ACO 有病率は、COPD 症例のうちの 4.2~49.7%、閉塞性肺疾患と診断された症例のうち 15.4~20.7%、40 歳以上の一般住民のうち 0.9%と差が大きい。これは各研究間での ACO 診断基準の違い、年齢・地域差、症例数の少なさが影響しているためと考えられる。そこで ACO の正確な有病率把握を目的とした全国横断的な大規模疫学調査が必須と思われ、レセプト情報・特定健診等情報データベースの活用により、ACO 有病率の算出が可能であるかの検討が今後必要である。

3. 小児・成人喘息ならびに COPD 増悪を引き起こすウイルスの同定：臨床研究の報告

気道ウイルス感染は喘息、COPD 増悪の主要な原因であり、増悪により全身性ステロイド投与や入院加療を要する。2000 年以降にヒトメタニューモウイルス (human metapneumovirus: hMPV)、ヒトボカウイルスが急性呼吸器感染症を引き起こすウイルスとして新たに報告され、またライノウイルス (human rhinovirus: HRV) の遺伝子群 HRV C が新規同定された。喘息を対象としたゲノムワイド解析により同定された ORMDL3/GSDMB 遺伝子・CDHR3 遺伝子は、小児期の HRV 感染による喘鳴を伴う細気管支炎を介し、後の喘息発症に関連すると考えられている。日本人を対象とした臨床研究からも、HRV C の受容体である CDHR3 変異が early onset の成人喘息や COPD のリスクファクターであることが報告され 1、2)、ウイルス特異的な各発達段階での喘息発症や病態への関与が解明されつつある。一方で、本邦における小児・成人喘息間または成人喘息・COPD 間での増悪原因ウイルスの差を検討した報告はなされておらず、実際の患者群を対象とした調査的臨床研究が必要と思われた。

そこで神尾らは、2018 年 4 月から 2020 年 3 月に外来受診した増悪患者 (6 歳から 16 歳の小児喘息 58 例、成人喘息 64 例、ACO を含む COPD44 例) の鼻腔咽頭ぬぐい液を multiplex PCR 法を用いて解析し、増悪原因ウイルスの同定をおこなった (HRV の遺伝子型、enterovirus D68 の同定は国立感染症研究所 藤本嗣人医師の協力を得て解析)。小児喘息、成人喘息、COPD における multiplex PCR 法によるウイルス検出率は 81.0%、48.4%、38.6%であり、最も検出頻度が高いウイルスはそれぞれ HRV/Enterovirus (65.5%)、HRV/Enterovirus

(32.8%), hMPV (15.9%)であった(表1)。さらにHRV/Enterovirus陽性の61検体をCODEHOP法、VP4法、HRV用リアルタイムPCR、Enterovirus D68特異的リアルタイムPCRの4種類の方法を用いてさらに解析したところ、61件中57件(93.4%)でHRV/Enterovirus陽性が確認された(表2)。HRV/Enterovirus陽性例における各遺伝子群の内訳は、小児喘息:HRV A 47.4%, HRV C 34.2%、成人喘息:HRV A 28.6%, HRV C 47.6%と小児・成人いずれにおいてもHRV AおよびHRV Cが喘息増悪を引き起こす主要な遺伝子群であることが確認された(表2)。またCOPDでは全例HRV C陽性(2/2)であり、HRV CはCOPD増悪にも関与することが確認された(表2)。Enterovirus D68は喘息症状のみならず弛緩性麻痺症状を呈する症例が報告されており、本邦でも2015年秋に流行を認めている。今回の調査では小児喘息1症例からEnterovirus D68が陽性となり、成人喘息・COPDからは検出されなかった(表2)。以上のことから、同時期、同地域での前向き臨床研究の結果、①成人喘息と比較し小児喘息増悪にはウイルス感染がより関与する、②HRV AおよびHRV Cは小児喘息のみならず成人喘息増悪を引き起こす主要ウイルスである、③成人喘息とCOPDでは主要な増悪原因ウイルスが異なる可能性がある、④HRV CはCOPD増悪を引き起こす、⑤Enterovirus D68による喘息増悪は稀ではあるが、流行期以外にも認められることが明らかとなった。

表1. Multiplex PCRによる各検出ウイルス件数および頻度

| | Pediatric asthma (n=58) n (%) | Adult asthma (n=64) n (%) | COPD (n=44) n (%) |
|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| Virus infection | 47 (81.0) | 31 (48.4) | 17 (38.6) |
| Virus type (%) | | | |
| Human Rhinovirus (HRV)/Enterovirus | 38 (65.5) | 21 (32.8) | 2 (4.5) |
| Human metapneumovirus | 1 (1.7) | 4 (6.2) | 7 (15.9) |
| Human parainfluenza virus | 5 (8.6) | 2 (3.1) | 4 (9.1) |
| Influenza A virus | 2 (3.4) | 3 (4.7) | 1 (2.3) |
| Coronavirus | 1 (1.7) | 2 (3.1) | 2 (4.5) |
| Respiratory syncytial virus | 3 (5.2) | 2 (3.1) | 2 (4.5) |
| Adenovirus | 1 (1.7) | 3 (4.7) | 0 |
| human bocavirus | 1 (1.7) | 0 | 0 |
| Two or more type of virus detected | 5 (8.6) | 5 (7.8) | 1 (2.3) |

表2. HRV/Enterovirus陽性例の各遺伝子群件数および頻度

| | Pediatric asthma (n= 38) n (%) | Adult asthma (n= 21) n (%) | COPD (n= 2) n (%) |
|------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| HRV A | 18 (47.4) | 6 (28.6) | 0 |
| HRV B | 0 | 1 (4.8) | 0 |
| HRV C | 13 (34.2) | 10 (47.6) | 2 (100.0) |
| HRV non-typed | 4 (10.5) | 2 (9.5) | 0 |
| Enterovirus D 68 | 1 (2.6) | 0 | 0 |
| non-detected | 2 (5.3) | 2 (9.5) | 0 |

参考文献

- 1) Jun Kanazawa, Hironori Masuko, Yohei Yatagai, Tohru Sakamoto, Hideyasu Yamada, Yoshiko Kaneko, Haruna Kitazawa, Hiroaki Iijima, Takashi Naito, Takefumi Saito, Emiko Noguchi, Satoshi Konno, Masaharu Nishimura, Tomomitsu Hirota, Mayumi Tamari, Nobuyuki Hizawa. Genetic association of the functional CDHR3 genotype with early-onset adult asthma in Japanese populations. *Allergol Int.* 2017;66(4):563-567.
- 2) Rie Shigemasa, Hironori Masuko, Kentaro Hyodo, Haruna Kitazawa, Jun Kanazawa, Yohei Yatagai, Hiroaki Iijima, Takashi Naito, Takefumi Saito, Tomomitsu Hirota, Mayumi Tamari, Tohru Sakamoto, Nobuyuki Hizawa. Genetic impact of CDHR3 on the adult onset of asthma and COPD. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(11):1223-1229.