

小児アトピー性皮膚炎に対するネモリズマブ投与後の皮膚症状発現リスク

杉浦 時雄 米山 美月

杉浦こどもクリニック

・要旨・

小児アトピー性皮膚炎に対するネモリズマブの皮膚症状発現リスクを明らかにすることを目的とし、診療録を用いて後方視的に検討した。対象は2022年8月から3年間に当院でネモリズマブを投与した小児アトピー性皮膚炎32例。6歳から17歳。Eczema area and severity index (EASI) は1人の医師が評価した。皮膚症状発現は31% (10/32例) で認められた。皮膚症状は全例で紅斑を認めたが、そう痒は認めなかった。皮膚症状を認めたのは、ネモリズマブ60 mg群で58% (7/12例) と30 mg群の15% (3/20例) よりも有意に多かった ($p < 0.05$)。また、ネモリズマブ開始時にダニ舌下免疫療法を行っていた群では、60% (6/10例) と、ダニ舌下免疫療法なし群の18% (4/22例) よりも有意に多かった ($p < 0.05$)。皮膚症状を認めた群のEASIの中央値は、31.5 (範囲, 20–41) で、認めなかった群の25.5 (16–35) よりも有意に高値であった ($p < 0.05$)。性別、年齢、体重、血清総Immunoglobulin E値、好酸球数、アレルギー性鼻炎の合併、気管支喘息の合併は有意差を認めなかった。皮膚症状発現時期は、1回目投与後が多かった。皮膚症状を認めた60% (6/10例) で中止となった。60 mg, ダニ舌下免疫療法, 重度の湿疹がネモリズマブ投与後皮膚症状発現リスクとなる。

Key Words : アトピー性皮膚炎, 小児, ネモリズマブ, 紅斑, そう痒

はじめに

近年、小児でも投与可能なアトピー性皮膚炎に対する新しい治療薬が増えている¹⁾。Interleukin-31 (IL-31) の受容体抗体であるネモリズマブはアトピー性皮膚炎に伴うそう痒に対して、2022年に13歳以上から²⁾、2024年に6歳以上から保険収載された³⁾。IL-31は主にヘルパーT細胞2型から産生されるサイトカインで、アトピー性皮膚炎のそう痒に関与する⁴⁾。ネモリズマブはIL-31と競合的にIL-31受

容体に結合することによって、IL-31受容体のシグナル伝達を阻害し、IL-31で誘発されるそう痒発現を阻害する⁴⁾。ネモリズマブは投与後、紅斑等の皮膚症状を認めることがある^{5,6)}。小児アトピー性皮膚炎におけるネモリズマブ投与後の皮膚症状発現リスクは不明である。今回、ネモリズマブ投与後の皮膚症状発現リスクを明らかにすることを目的とし、当院でネモリズマブを投与した小児アトピー性皮膚炎症例を後方視的に検討した。

Original Article: Risk Factors for Cutaneous Manifestations Associated with Nemolizumab in Pediatric Atopic Dermatitis
Tokio Sugiura, et al.

著者連絡先: 杉浦時雄 (杉浦こどもクリニック)

〒447-0841 愛知県碧南市塩浜町2丁目22番地

受付日: 2025年12月23日 受理日: 2026年4月8日

対 象

期間は2022年8月からの3年間とした。当院でネモリズマブ投与を行った小児アトピー性皮膚炎。治療開始年齢は6歳から17歳とし、18歳以上は除外した。アトピー性皮膚炎の診断は、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインに基づいた⁷⁾。Eczema area and severity index (EASI)⁸⁾は1人の医師が評価した。Patient oriented eczema measure (POEM)⁹⁾は患者本人の自己申告もしくは、保護者から聴取した。ネモリズマブの適応は厚生労働省の最適使用推進ガイドラインに従った^{2,3)}。既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎に伴うそう痒を認め、導入基準であるそう痒スコアが3日間連続5以上あるいは、そう痒スコアが3日間連続3以上あり、EASI 10以上を満たす症例とした。6–12歳はネモリズマブ30 mg、13歳以上は60 mgを4週に1回皮下注射した。

ネモリズマブ投与前に全例でステロイド外用薬の使用と抗ヒスタミン薬の内服を継続した。ステロイド外用薬は顔面にIV群、顔面以外にIII群を使用した。導入前には、改めて外用療法の徹底を指導した。

方 法

診療録を用いて後方視的に検討した。本研究にあたり、本人もしくは保護者より文書にて同意を得た。日本外来小児科学会倫理委員会承認済み（承認番号2025-03）。統計解析は、ネモリズマブ開始時の年齢、体重、体重あたりの用量(mg/kg)、EASI、POEM、血清総Immunoglobulin E (IgE)値、ダニ特異的IgE値、好酸球数、Thymus and activation regulated chemokine (TARC)値、ネモリズマブ開始時におけるダニ舌下免疫療法の治療期間の各値の中央値を比較するためMann-Whitney's U-testを用いた。また、性別、ネモリズマブ用量(30 mg or 60 mg)、アレルギー性鼻炎の有無、ダニ舌下免疫療法の有無、気管支喘息の有無、ネモリズマブ投与前のデュピルマブの有無、ウパダシチニブの有無、それぞれの分布の差異を比較するためFisher's exact testを用いた。統計ソフトはEZR version 1.68を使用した¹²⁾。p値0.05未満を統計学的に有意差ありとした。

結 果

症例数は32例。年齢の中央値は11歳(範囲, 6–17)。当院では、ステロイド内服、シクロスポリン内服、光線療法は行っていない。ネモリズマブ投与前にデュピルマブを投与していた症例は8例、ウパダシチニブ15 mgを投与していた症例は2例であった。デュピルマブ、ウパダシチニブの適応はそれぞれ、厚生労働省の最適使用推進ガイドラインに従った^{10,11)}。全例で血液検査を勧めたが、同意を得られない症例もあった。皮膚症状発現は31% (10/32例)で認めた(表1)。皮膚症状は全例で紅斑を認めたが、そう痒は認めなかった。浮腫性紅斑を1例、鱗屑を伴う紅斑を1例、紅斑を伴う貨幣状湿疹を1例で認めた。皮膚症状を認めたのは、ネモリズマブ60 mg投与群で58% (7/12例)と30 mg投与群の15% (3/20例)よりも有意に多かった(p<0.05)(表1)。また、ネモリズマブ投与開始時にダニ舌下免疫療法を行っていた群では、60% (6/10例)と、ダニ舌下免疫療法なし群の18% (4/22例)よりも有意に多かった(p<0.05)(表1)。

ネモリズマブ投与前のEASIは、皮膚症状を認めた群で認めなかった群よりも有意に高値であった(p<0.05)(表1)。性別、年齢、体重、体重あたりの用量(mg/kg)、POEM、血清総IgE値、ダニ特異的IgE値、好酸球数、TARC値、ネモリズマブ開始時におけるダニ舌下免疫療法の治療期間、通年性アレルギー性鼻炎の合併、気管支喘息の合併、ネモリズマブ投与前のデュピルマブの有無、ウパダシチニブの有無は、いずれも有意差を認めなかった(表1)。

皮膚症状発現時期は、1回目投与後が5例と最多で、中央値は投与後2.5回(範囲, 1–10)であった(図1)。ネモリズマブ投与11回以降では、皮膚症状は認めなかった。皮膚症状発現部位(皮膚症状)を表2に、写真を図2に示す。皮膚症状発現例は全例II群のステロイド外用薬で対応した。その後もネモリズマブを継続した例は4例、中止は6例であった。皮膚症状は一過性であることを説明したが、全例、本人もしくは保護者の希望により中止となった。そのうち、すぐに中止した例が4例、1回継続後に中止した例が1例、4回継続後に中止した例が1例であった。

表1 結果

	皮膚症状あり	皮膚症状なし	p 値
人数	10	22	
女	4	14	0.267
ネモリズマブ用量30 mg	3	17	0.018
アレルギー性鼻炎あり	6	12	1.000
ダニ舌下免疫療法あり	6	4	0.037
気管支喘息あり	1	1	0.534
デュピルマブあり	3	5	0.681
ウパダシチニブあり	2	0	0.091
年齢 (歳)	13 (6-17)	9.5 (6-15)	0.068
体重 (Kg)	46.3 (18.5-100)	37.5 (18.5-56)	0.051
用量/体重 (mg/Kg)	1.1 (0.6-1.6)	1.0 (0.6-1.6)	0.776
EASI	31.5 (20-42)	25.5 (16-35)	0.017
POEM	15.5 (8-23)	12 (4-26)	0.475
血清総IgE値 (IU/mL) (N = 9, 15)	1,786 (49-90,100)	1,117 (42-5,034)	0.456
ダニ特異的IgE値 (UA/mL) (N = 9, 15)	26.9 (0.1-100)	22.5 (0.1-100)	0.855
好酸球 (μL) (N = 8, 15)	300 (0-613)	377 (125-974)	0.428
TARC (pg/mL) (N = 6, 5)	371.5 (94-14,179)	326 (234-1,599)	0.931
ダニ舌下免疫療法期間 (月) (N = 6, 4)	15.5 (1-40)	7.5 (2-38)	0.915

中央値 (範囲)

EASI: Eczema area and severity index, POEM: Patient oriented eczema measure, IgE: Immunoglobulin E, TARC: Thymus and activation regulated chemokine

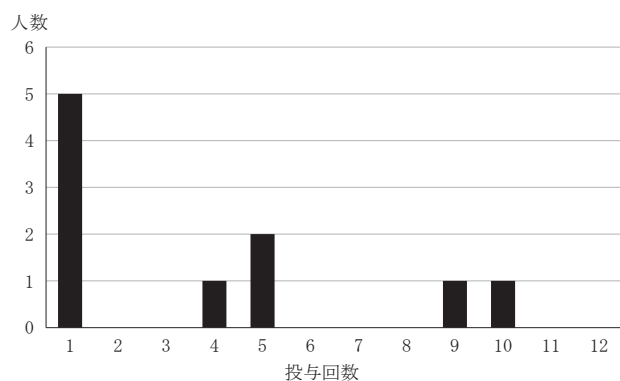


図1 ネモリズマブ投与後の皮膚症状発現時期と人数

考 察

今回の検討では、ネモリズマブ投与後に皮膚症状を認めた群でEASIが有意に高値であった。ネモリズマブ投与開始前のEASIは、交絡因子の一つとして考えられる。性別、年齢、体重、アレルギー性疾患の有無で投与後の皮膚症状発現を予測することは難しい。13歳以上の219人を13施設で検討したSasakiらの報告では、EASIも含め有意差を認めた項目は

表2 皮膚症状発現部位 (皮膚症状)

継続例	中止例
上腕 (紅斑)	顔面 (紅斑)
大腿 (紅斑を伴う貨幣状湿疹)	顔面 (浮腫性紅斑)
前腕, 下腿 (紅斑)	顔面, 前腕 (紅斑)
顔面, 前腕 (紅斑)	顔面, 胸部 (紅斑)
	顔面, 胸部, 背部, 大腿 (紅斑)
	上腕, 前腕, 腹部, 下腿 (鱗屑を伴う紅斑)

なく、年齢、性別、アレルギー疾患の有無等で皮膚症状の発現を予測することはできないと報告している⁶⁾。一方、Sasakiらが指摘する通り、多施設で行うと皮膚症状の評価にはばらつきが生じる。今回の検討では、EASIは1人の医師が評価した。また、13歳未満のデータも含めた報告はこれまでにない。

今回、ネモリズマブ投与後の皮膚症状発現頻度は31% (10/32例)であった。成人の治験では24%¹³⁾、小児の治験では、17%¹⁴⁾と報告されている。三上は41% (7/17例)⁵⁾、Sasakiらは40%⁶⁾と、今回と同様に



図2 ネモリズマブ投与後に発現した皮膚症状(本人と保護者より文書にて写真掲載の同意を得た)
a) 耳に浮腫性紅斑, b) 体幹に紅斑, c) 上腕, 前腕, 腹部に鱗屑を伴う紅斑, d) 大腿に紅斑を伴う貨幣状湿疹。

治験のデータよりも高率に皮膚症状を認めている。Sasakiらの年齢別のデータは13歳から19歳では39%であったが、30歳から39歳では69%とさらに高率であった⁶⁾。今回、60 mg投与群(13歳から17歳)で30 mg投与群(6歳から12歳)よりも皮膚症状発現率が有意に高かった(表1)。ネモリズマブは6-12歳が30 mg, 13歳以上が60 mgと年齢で用量が異なる。一方、デュピルマブは体重によって用量が異なる¹⁰⁾。今回、体重と用量の関係を明らかにするため、既報にはない体重も検討項目に追加した。体重も体重あたりの用量も皮膚症状を認めた群と認めなかった群で有意差を認めなかった(表1)。皮膚症状発現率が異なるのは、年齢によるものか、用量によるものかは、今後症例数を増やして検討する必要がある。

今回、ネモリズマブ開始時にダニ舌下免疫療法中の群で有意に皮膚症状発現率が高かった(表1)。一方、アレルギー性鼻炎の有無、ダニ特異的IgE値は有意差を認めなかった(表1)。これまで、ネモリズマブ投与後の皮膚症状発現リスクとダニ舌下免疫療

法の関連を検討した報告はない。アレルギー免疫療法のアトピー性皮膚炎に対する有効性は、メタアナリシスで報告されている¹⁵⁾。本邦では、ダニ舌下免疫療法はダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に適応があり、アトピー性皮膚炎に対する適応はない。今回ダニ舌下免疫療法は、全例アレルギー性鼻炎に対して行っていた。アトピー性皮膚炎に対しては、ダニ舌下免疫療法を施行していない。ネモリズマブによる皮膚症状発現の機序として、マウスの実験では、IL-31シグナル伝達を阻害すると、IL-4、IL-13が上昇し、湿疹を惹起することが報告されている¹⁶⁾。アレルギー免疫療法は、アレルギー特異的なヘルパーT細胞2型免疫応答の緩和、ヘルパーT細胞1型免疫反応の誘導、制御性T細胞の誘導などの免疫学的変化を引き起こす¹⁷⁾。ダニ舌下免疫療法中にネモリズマブを投与した際のサイトカインを含めた免疫反応の変化は不明である。ダニ舌下免疫療法自体がネモリズマブによる皮膚症状発現リスクとなるかは、今後の症例の集積と病態解明が必要である。

皮膚症状は全例で紅斑を認めた。Sasakiらは、皮膚症状を erythema, coin-shaped red plaques with exudates, dry skin or scaly lesions, papules, edema, vesicles の6つに分類し、それぞれ、69%, 42%, 30%, 22%, 10%, 7%と報告している⁶⁾。三上も水疱を認めた成人例を報告している⁵⁾。今回、水疱は認めなかった。成人と小児では、皮膚症状発現の仕方が異なる可能性がある。また、高齢者では類天疱瘡も報告されている⁶⁾。今回、類天疱瘡が疑われる症例は認めなかったが、今後小児でも同様な副反応がないか、長期に渡るフォローが必要である。

今回、ネモリズマブ投与後皮膚症状発現を認めた60%(6/10例)で中止となった。治験では成人¹³⁾でも小児¹⁴⁾でも中止例は報告されていない。Sasakiらの報告では、皮膚症状発現後、42%で中止となっている⁶⁾。しかし、皮膚症状が発現しても必ずしも中止する必要はない、と述べている⁶⁾。今回皮膚症状発現後に中止となった例では、顔面に紅斑を認める例が多かった(表2)。顔面、前腕等露出部に紅斑を認めると中止となる傾向がある。皮膚症状発現部位はネモリズマブを継続するか中止するかの判断をする上で重要となる。

本研究の限界点をあげる。1. 単施設での後方視的検討であり、症例数が少ない。2. 患者選択バイアス、治療選択バイアスがある。3. 全例で採血の同意が得られておらず、検査データの欠損値が多い。4. 皮膚組織の検討ができていない。5. 皮膚症状発現時の採血ができていない。

アトピー性皮膚炎の領域では、矢継ぎ早に新薬が上梓され、治療選択の複雑さが加速している¹⁾。そのため、患者・家族とともに治療法を選択する shared decision makingが重要となる¹⁾。今回のデータは、ネモリズマブ投与後の皮膚症状発現リスクと発現時期と部位、中止例の傾向を明らかにしたため、患者・家族と治療法を選択する上で、有用な情報となる。また、ネモリズマブ投与後の皮膚症状発現リスクを事前に説明する必要がある。今後、小児アトピー性皮膚炎に対するネモリズマブ投与後の皮膚症状発現リスクを明らかにするためには、多施設前向き研究が必要である。その際には、ダニ舌下免疫療法も検討項目に追加し、皮膚症状の評価を統一することが重要となる。

日本外来小児科学会編集委員会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 大矢幸弘. 最新のエビデンスに基づく小児アトピー性皮膚炎の治療戦略. 小児会誌 2025 ; 129 : 643–653.
- 2) 厚生労働省保険局医療課長. “ネモリズマブ(遺伝子組換え)製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について.”(令和4年5月24日)(保医発0524第4号) https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/tokaihokuriku/iryo_hoken/yakka/000241315.pdf (参照2025年9月12日)
- 3) 厚生労働省保険局医療課長. “ネモリズマブ(遺伝子組換え)製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について.”(令和6年5月21日)(保医発0521第2号) https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc8542&dataType=1&pageNo=1 (参照2025年9月12日)
- 4) 「アレルギー総合診療のための分子標的治療の手引き」作成委員会. アレルギー総合診療のための分子標的治療の手引き. 第1版. 東京：一般社団法人日本アレルギー学会, 2022.
- 5) 三上万理子. ネモリズマブのアトピー性皮膚炎患者の掻痒に対する効果の検討. 日臨皮医誌 2024 ; 41 : 594–603.
- 6) Sasaki W, Saito R, Suzuki K, et al. Clinical characteristics and risk factors for cutaneous manifestations associated with Nemolizumab in atopic dermatitis: a multicenter retrospective study in Japan. J Dermatol 2025; 53: 399–409. doi: 10.1111/1346-8138.17877.
- 7) 佐伯秀久, 大矢幸弘, 荒川浩一, 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2024. アレルギー 2024 ; 73 : 1025–1125.
- 8) Barbier N, Paul C, Luger T, et al. Validation of the eczema area and severity index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. Br J Dermatol 2004; 150: 96–102.
- 9) Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. Arch Dermatol 2004; 140: 1513–1519.
- 10) 厚生労働省. “最適使用推進ガイドライン デュビルマブ(遺伝子組換え)～アトピー性皮膚炎～.”平成30年4月(令和5年9月改訂). <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001167635.pdf> (参照2025年9月12日)
- 11) 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長. “ウバダシチニブ水和物製剤の最適使用推進ガイドライン(既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎)の一部改正について.”(令和6年9月24日)(医薬薬審発0924第2号) https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc8729&dataType=1&pageNo=1 (参照2025年9月12日)
- 12) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use

- software 'EZ R' for medical statistics. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 452–458.
- 13) Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, et al. Trial of Nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. N Engl J Med 2020; 383: 141–150.
- 14) Igarashi A, Katsunuma T, Matsumura T, et al. Efficacy and safety of nemolizumab in paediatric patients aged 6–12 years with atopic dermatitis with moderate-to-severe pruritus: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Br J Dermatol 2023; 190: 20–28.
- 15) Yepes-Nuñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. J Allergy Clin Immunol 2023; 151: 147–158.
- 16) Fassett MS, Braz JM, Castellanos CA, et al. IL-31-dependent neurogenic inflammation restrains cutaneous type 2 immune response in allergic dermatitis. Sci Immunol 2023; 8: eabi6887.
- 17) 「アレルギー免疫療法の手引き 2025」作成委員会. アレルギー免疫療法の手引き 2025. 第1版. 東京: 一般社団法人日本アレルギー学会, 2025.

● Abstract JAGP 29: 1–6 (2026)

Risk Factors for Cutaneous Manifestations Associated with Nemolizumab in Pediatric Atopic Dermatitis

Tokio Sugiura, Mizuki Yoneyama

Sugiura Kids Clinic

Nemolizumab, an anti-interleukin-31 receptor A monoclonal antibody, has been approved in Japan for treatment of atopic dermatitis-associated pruritus. While effective in controlling itch, nemolizumab-associated cutaneous adverse events have been increasingly recognized, though their clinical features remain poorly characterized. This study investigated the incidence, clinical characteristics, and timing of cutaneous manifestations associated with nemolizumab treatment in pediatric atopic dermatitis. We retrospectively analyzed 32 patients aged ≥ 6 years with atopic dermatitis who received nemolizumab at our clinic between August 2022 and July 2025. Cutaneous manifestations occurred in 10 patients (31%), most commonly after the first dose. Erythema was the most frequent presentation (100%) and was not accompanied by pruritus. Cutaneous manifestations were significantly more prevalent in patients receiving nemolizumab 60 mg (7 of 12, 58%) than in those receiving 30 mg (3 of 20, 15%) ($p < 0.05$). Similarly, the prevalence was higher among patients undergoing house dust mite sublingual immunotherapy (6 of 10, 60%) than among those without immunotherapy (4 of 22, 18%) ($p < 0.05$). The median eczema area and severity index scores were significantly higher in patients with cutaneous manifestations (31.5, range 20–41) than in those without (25.5, range 16–35). No significant association was observed with sex, age, body weight, eosinophil counts, serum immunoglobulin E, or thymus and activation-regulated chemokine levels. Despite topical corticosteroid treatment, nemolizumab was discontinued in 60% of affected patients. A 60-mg dose, concurrent sublingual immunotherapy, and severe eczema may represent risk factors for cutaneous manifestations following nemolizumab treatment in pediatric atopic dermatitis.