

厚生労働科学研究費補助金

免疫・アレルギー疾患政策研究事業

小児から若年成人での生物学的製剤の適正使用に関するエビデンスの創出

令和5年度 総括研究報告書

研究代表者 滝沢 琢己

令和6(2024)年 5月

目 次

I．総括研究報告

小児から若年成人での生物学的製剤の適正使用に関するエビデンスの創出 --- 1

総括 滝沢琢己

分担 藤澤隆夫、足立雄一、長瀬洋之、植木重治

(資料1) 予備調査アンケート調査項目

(資料2) 後方視的調査研究計画書

(資料3) EDC入力項目

(資料4) PRO質問項目

(資料5) 患者向けパンフレット

(資料6) 予備調査結果

(資料7) EDC結果

(資料8) PRO結果

(資料9) 参加施設

厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患政策研究事業）

総括研究報告書

研究代表者 滝沢 琢己 群馬大学大学院医学系研究科 小児科学分野 教授

小児から若年成人での生物学的製剤の適正使用に関するエビデンスの創出

研究要旨

小児から若年成人（6～39 歳）の重症喘息患者に対する生物学的製剤の有効性と適正使用指針の確立を目的とし、多施設共同で後方視的調査「ACAGI スタディ」を行った。250 名の患者を対象とした。患者の年齢分布は小児と若年成人の 2 峰性を示した。2 型炎症マーカー陽性の重症喘息患者が多く、オマリズマブが最多で使用されていた。治療後は急性増悪や運動制限、発作の不安が改善されており、患者からの薬剤に対する評価は高かった。成人では患者と医師の評価には乖離が見られ、製剤の切り替えが多く確認された。今後は縦断的な観察が必要であると考えられた。

A. 研究目的

高用量吸入ステロイド薬でもコントロール困難な重症喘息は、重大な疾病負担であり、多くの医療資源を消費する。これに対して、生物学的製剤が保険適用され、難治性喘息の患者にとっての福音となりつつあるが、エビデンスは未だ十分でなく、以下に掲げる未解決の課題が残る。

- ① 複数の製剤の中から最適な薬剤を選択するための層別化指標：成人では呼気中一酸化窒素濃度（FeNO）、末梢血好酸球数、臨床像などの候補指標が提案されているが、未だ明確でなく、小児においては選択のエビデンスがない。
- ② 投与開始後の中止あるいは変更の指標：奏効後にいつ投与中止が可能か、不応時にどのように変更すべきかが不明である。
- ③ 移行期医療：重症喘息は小児期から成人期にかけて呼吸機能が経年低下、不可逆的気流閉塞に至るとされるが、現在の診療体

制における小児科から成人診療科への移行期はエビデンスが乏しく、「ブラックボックス」とさえ言われている。この時期の生物学的製剤の適正使用の指針もない。

- ④ 長期予後：ライフスパンを通して不可逆的に悪化していく重症喘息に対しては早期介入が予後改善に有効と考えられるが、生物学的製剤がこの自然歴修飾できるか？エビデンスは乏しい。

本研究では、上記の課題にアプローチして、重症喘息の新たな治療手段となった生物学的製剤の有効かつ適正な使用について、ライフスパンを通しての指針として確立することを目的とする。とくに、長期予後改善のために重要である小児期から成人期前半にフォーカスする。

B. 研究方法

- 1) 多施設共同後方視的調査：小児から若年成人喘息における生物学的製剤使用の多施

設共同後方視的調査 Asthma of Children, Adolescents, and Young adults using Biologics (ACAGI) スタディを行った (IRB2022-011、**資料 1**)。あらかじめ群馬大学で作成した研究対象者番号を、各施設へ配布した。各施設の担当医は、施設毎に患者に究対象者番号を振り当て対応表を作成し、Web 上で CRF に直接患者情報を入力した。対応表は各施設での保存とした。データ管理は、群馬大学医学部先端医療開発センター所属のデータマネージャーが行った。患者選択基準は以下の通りとした

患者選択基準：1) 喘息の治療のために生物学的製剤を使用した患者、2) 生物学的製剤開始時の年齢が 6 歳以上 39 歳以下、3) 2009 年以降に生物学的製剤を開始し 1 年以上経過した患者 (使用中止した患者を含む)。

除外基準：1) 本研究の参加に関して不同意の申し入れがあった患者、2) 医師の判断により安全確保が困難と判断した患者。

観察・調査項目は以下の通りとした。

調査時期：生物学的製剤投与開始前、3 か月後、6 か月後、12 か月後、及び投与中止時。

調査項目：**資料 3** を参照。

登録患者に、説明後同意を得て、Google フォーム上で患者報告アウトカム (patient reported outcome: PRO) を入力してもらった (**資料 2**)。Google フォーム上には、CRF で用いた患者登録番号を入力してもらい、医師による入力データと対応可能なものとした。

PRO での調査項目は以下の通りとした。
基本情報 (生年月日、性別、世帯人数、年上の兄弟、世帯構成、職業、世帯者職業、世帯収入、世帯内喫煙者、ペットの有無・種類、家族のアレルギー歴、等、**資料 2** 参照)

生物学的製剤について：これまで使用した生物学的製剤の種類、使用期間、症状が改善するまでの期間、生物学的製剤使用後の感想、満足度、使用継続の希望 (**資料 2** 参照)。

予備調査で協力への意思を表明した医療施設へ依頼し、研究協力機関または共同研究機関として登録した。参加施設へは、研究協力の謝礼として 1 登録症例あたり 3 千円を支払った。Google フォームで PRO を入力したことが確認出来た患者には、謝礼として 2 千円分のクオカードを渡した。クオカードは、該当する研究対象者番号が分かるようにして担当医へ送付し、担当医から患者へ手渡し、領収確認書を患者に記載してもらい、譲渡を確認した。

2) 患者への生物学的製剤のパンフレット作成：主に小児を対象として、生物学的製剤導入のためのパンフレットを作成した。パンフレットはイラストを用いて、小児にも分かり易いものとし、PDF で作成した (**資料 3**)。

(倫理面への配慮)

医師による患者情報登録に関しては、既存情報のみの収集であるため、研究内容をホームページ等で公開し、オプトアウトの機会を設けた。一方、PRO 入力に関しては、担当医により適切な同意を得た上で実施した。結果は研究に参加した患者情報をまとめた形で報告し、個人情報特定できる情報は公開しない。

C. 研究結果

ACAGI スタディ：

EDC 調査 (**資料 4**)

医師による医療情報の入力、内科 17 施設、小児科 29 施設、計 46 施設から行われた (**資料 5**)。登録患者は 250 名で、不適格 1 名、

同意撤回 1 名ずつおり、248 名が解析された。初回導入時のデータは、239 名から得られた（資料 4 図 1）。うち、主要な 2 型炎症マーカーである血中好酸球、通年性吸入抗原への感作、呼気中一酸化窒素（FeNO）が測定されていたのは、78 名（32.6%）であった。EDC 登録時の年齢分布は、13-18 歳を中心としたピークと 37-40 歳をピークとした 2 群に分かれており、それぞれ、小児科、内科が診療していた（資料 4 図 2）。小児のピークは男児が多く（56%）で、16 歳以上は女性が多かった（61%）（資料 4 図 3）。発症時の年齢は、全体では薬半数が 3 歳までであり、22 歳以上の患者に限定しても、39%が 15 歳までに発症しており、若年成人の重症喘息の半数は小児期発症であった（資料 4 図 4）。生物学的製剤導入の年齢は、小児科 11 歳、内科 31 歳であり、それぞれ年齢に即した診療科で導入されていた（資料 4 図 5）。導入時の BMI は、16 歳以上で 28%が 25 以上であった（資料 4 図 6）。喫煙者は、男性 15%、女性 14%であった（資料 4 図 7）。アレルギー免疫療法は、小児科で実施率が高かった（資料 4 図 8）。併存症は、全体で 90%が何らかのアレルギー疾患を併存しており、アトピー素因を有する患者が多いことが示唆された（資料 4 図 9）。同様に、2 型炎症マーカーも 93.6%でいずれかが陽性であり、42.3%は好酸球、FeNO、吸入抗原感作全て陽性であった（資料 4 図 10）。初回導入薬剤はオマリズマブ（OMA）が全ての年齢層で最多であった（資料 4 図 11）。初回導入前は、デュピルマブ（DUPI）で 2 型炎症マーカーが高く、適切な患者が選択されていることが示唆された（資料 4 図 12）。延べ使用件数は 411 件あり、1 剤の

みが 247 件（60%）、2 剤が 92 件（22%）、3 剤が 43 件（11%）だった（資料 4 図 13A）。最初に導入された生物学的製剤は、OMA が 59.4%と最多を占め、次いで DUP18.4%、メボリズマブ（MEMO）15.9%、ベンラリズマブ（BENRA）6.3%であった（資料 4 図 13B）。生物学的製剤導入前の検査・臨床経過では、40%以上の患者で導入 1 年前に急性増悪があった（資料 4 図 14）。経口ステロイド使用率は、BENRA 症例で 43.4%年齢が高いほど経口ステロイド使用率が高いことと関連していると考えられた。BENRA 以外の製剤では、運動誘発気管支収縮が 4-5 割の患者で認められていた。2 型炎症マーカーは製剤間で異なり、製剤の標的分子を勘案して選択されていると考えられた（資料 4 図 14）。効果に関して製剤間での違いが見られたが、全製剤で増悪率の改善を認めた（資料 4 図 15）。医師による薬剤の全般評価である GETE で著効あるいは有効とした回答は、小児症例で 7 割と高い一方、成人ではデュピルマブの 6 割が最も高く、他の薬剤は 3 割程度であった（資料 4 図 16）。継資続率は DUPI が最も高かった（資料 4 図 17）。

PRO 調査（資料 6）

計 184 名が返答した。参加患者の年齢分布は、EDC と同様 2 峰性をしめし、男女比も 16 歳以上で逆転していた（資料 6 図 1、2）。周産期の状況に関しては、帝王切開は喘息発症のリスク因子であるが、一般的な統計と替わらない結果であった（資料 6 図 3）。一方、低出生体重も喘息発症リスクと関係あるが、2500g 未満の低出生体重児は、18.5%と一般的な集団より高い傾向を認め

た(資料 6 図 4)。妊娠中の母の喫煙は 8.2% だった。乳児期の栄養、出生後の人工呼吸器の使用は、一般集団と比較して差はなかった(資料 6 図 4)。乳児期の既往では、喘鳴歴 29.3%、湿疹歴 38.6%、肺炎・気管支炎歴 26.6%であった(資料 6 図 5)。44 名(23.9%)でアトピー性皮膚炎・花粉症・通年性アレルギー性鼻炎・食物アレルギー全ての併存を認めた(資料 6 図 6)。発症年齢は 1-3 歳が最も多かった(資料 6 図 7)。世帯年収では、16 歳以上の患者の世帯の方が高い傾向があった(資料 6 図 8)。習慣性喫煙者のいる世帯は、小児世帯で 40%と高かった(資料 6 図 10)。全身ステロイドを要する急性増悪の既往が 10 回を越える患者が小児、成人ともに 5 割程度いた(資料 6 図 11)。喘息病態・治療への理解(資料 6 図 13)、服薬アドヒアランス(資料 6 図 14)ともに良好であった。

使用薬剤は、デュピルマブ、オマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブの順番に多かった(資料 6 図 15)。また、年代毎に使用された薬剤に違いが見られた(資料 6 図 17)。生物学的製剤開始後の急性増悪・運動制限・発作不安が、開始 4 か月で 7 割が改善しており、1 年以上経過すると 9 割近くに上っていた(資料 6 図 18)。製剤に対して、治療が期待通り、予定外受診が減ったなどの肯定的な意見が 8 割を超えていた(資料 6 図 19)。肯定的な感想に関しては、小児と成人で差を認めなかった。否定的な意見に関しては、注射が痛い、医療費が高い、副作用が心配がそれぞれ 77%、62%、46%を占めた(資料 6 図 21)。成人では、医療費が高いという感想が 77%と小児より多かった(資料 6 図 22)。一方、注射の疼痛に関し

て、小児と成人での差は認めず、両者ともに 8 割近くに上った。96%の患者が、生物学的製剤にとっても満足・やや満足と回答し、継続したいと思うかという質問に対して、96%がとても思う・やや思うと答えた(資料 6 図 23)。

D. 考察

喘息患者数の全体の統計と同様に重症喘息患者の年齢分布は小児と成人に 2 分され、男女比が逆点していた。未だ不明な小児と若年成人の移行期の喘息の実態(Fuchs et al. *Lancet Respir Med.* 2017;5(3):224-234.)を明らかにすることが研究の目的であったが、重症患者も思春期以降 20 代で一旦減少していることが分かった。22 歳以上の患者の 4 割の発症年齢は 15 歳以下であり、移行期には喘息の症状が軽減または寛解するが、成人期に再燃し重症化する患者が一定数存在することが示唆された。

若年成人集団で世帯収入が 1000 万円以上が多く、家計の余裕と生物学的製剤導入の関連が示唆された。服薬アドヒアランスは、吸入、内服ともに高いものの、ペット飼育率や世帯内に喫煙者のいる割合や成人での本人の喫煙率が一般てきな統計に比べて低くなく、これら増悪因子への対策指導の困難さが示唆された。

23.9%の患者がアトピー性皮膚炎、季節性/通年性アレルギー性鼻炎、食物アレルギーの 3 つを合併し、EDC 調査では 42.3%が 3 つの 2 型バイオマーカーが陽性であり、2 型炎症の強い患者に対して生物学的製剤が投与されていた。今回の調査の 4 製剤は何れも 2 型炎症に関連した分子を標的としており、病態に即した薬剤が選択されたと考えられた。また、急性増悪歴 10 回以上が 5 割

以上と重症度が高い適切な患者が選ばれていた。

効果に関して、患者は治療開始後 4-6 か月で 7 割が急性増悪、運動制限、発作への不安が改善したとし、薬剤への満足度が高かった。一方で、特に成人での各使用例ごとの医師による GETE で有効以上の評価は平均 36.8%と低かった。今回、どの点に関して低い評価となったのかは解析できていないが、医師による治療評価と患者の主観的評価に乖離がある可能性が示唆された。一方で、29%が 3 製剤を使用しており、効果があるものの不十分との判断から製剤のスイッチがなされてきた可能性がある。

小児から若年成人を対象にした横断的調査であったが、20 代前半の移行の時期にあたる患者数が少なく、その次期の重症喘息の実態を解明するには不十分であった。今後、医療機関受診にかかわらず、患者を縦断的に観察することが必要であると考えられた。

E. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 該当なし

2. 学会発表

1. 荒川直哉、大谷祐介、高橋駿、内田亨、山田諭、西田豊、八木久子、植木重治、足立雄一、長尾みづほ、藤澤隆夫、長瀬洋之、滝沢琢己。小児から若年成人喘息における生物学的製剤使用の実態調査：ACAGI study ～一次アンケート調査結果～。第75回群馬小児喘息研究会・小児アレルギー研究会（2023年6月29日、前橋市）

2. 大谷祐介、高橋駿、荒川直哉、内田亨、山田諭、西田豊、八木久子、植木重治、足立雄一、長尾みづほ、藤澤隆夫、長瀬洋之、滝沢琢己。小児から若年成人喘息における生物学的製剤使用の実態調査：ACAGI study ～一次アンケート調査結果報告～。第18回群馬気道疾患研究会（2023年10月5日、前橋市）
3. 八木久子、荒川直哉、植木重治、足立雄一、西田敬弘、長尾みづほ、藤澤隆夫、長瀬洋之、滝沢琢己。小児から若年成人喘息における生物学的製剤使用実態のアンケート調査。第72回日本アレルギー学会学術大会（2023年10月20日、東京）
4. 山田諭、八木久子、高橋駿、大谷祐介、荒川直哉、内田亨、西田豊、西田敬弘、長尾みづほ、藤澤隆夫、足立雄一、長瀬洋之、植木重治、滝沢琢己。小児から若年成人における重症喘息での生物学的製剤使用に対する主観的評価（ACAGI study報告）。第60回日本小児アレルギー学会（2023年11月18日、京都市）
5. 内田亨、八木久子、高橋駿、大谷祐介、荒川直哉、山田諭、西田豊、西田敬弘、長尾みづほ、藤澤隆夫、足立雄一、長瀬洋之、植木重治、滝沢琢己。重症喘息で生物学的製剤を使用した小児から若年成人の背景因子の検討（ACAGI study報告）。第60回日本小児アレルギー学会（2023年11月18日、京都市）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

刊行物なし

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長)~~ 殿
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 国立大学法人 群馬大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 石崎 泰樹

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 免疫・アレルギー疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児から若年成人での生物学的製剤の適正使用に関するエビデンスの創出
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授
- (氏名・フリガナ) 滝沢 琢己・タキザワ タクミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	群馬大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長)~~ 殿
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 国立病院機構三重病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 谷口清州

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 免疫・アレルギー疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児から若年成人での生物学的製剤の適正使用に関するエビデンスの創出
3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究部・名誉院長
(氏名・フリガナ) 藤澤隆夫・フジサワタカオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	国立病院機構三重病院倫理審査委員会	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
—(国立保健医療科学院長)

機関名 帝京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 沖永 佳史

次の職員の令和 4 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 免疫・アレルギー疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児から若年成人での生物学的製剤の適正使用に関するエビデンスの創出
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部内科学講座 教授
(氏名・フリガナ) 長瀬 洋之 ・ナガセ ヒロユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長)~~ 殿
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 国立大学法人秋田大学
所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 南谷 佳弘

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 免疫アレルギー疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児から若年成人喘息での生物学的製剤の適正使用に関するエビデンスの創出
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科 総合診療・検査診断学講座 教授
(氏名・フリガナ) 植木 重治・ウエキ シゲハル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	秋田大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☐	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

小児から若年成人喘息における生物学的製剤使用の実 態調査

ACAGI study: Asthma of Children, Adolescents, and Young adults using
Biologics Study

研究代表医師

群馬大学医学部附属病院小児科 滝沢琢己

作成年月日 2023 年 1 月 17 日 版数:2.1 版

文書履歴

文書タイプ	発行日	変更内容の概略
研究計画書 (初版)	2022 年 7 月 11 日	該当せず
研究計画書 (2版)	2022 年 8 月 25 日	共同研究機関の役割・責任を 修正
研究計画書 (2.1 版)	2023 年 1 月 17 日	共同研究機関の追加

目次

文書履歴	2
略語及び用語の定義	5
(1) 研究の背景及び研究実施の意義・必要性	6
(2) 研究の目的	6
(3) 本研究で用いる基準・定義	6
(4) 研究計画・研究デザイン	6
4-1 デザイン名	6
4-2 観察・検査等の概要	7
(5) 研究対象者適格基準	7
5-1 選択基準	7
5-2 除外基準	7
(6) 観察・検査項目と方法	7
6-1 ケース群・コントロール群の設定(ケース・コントロール研究の場合)	7
6-2 観察・調査項目	8
6-3 観察・検査方法	8
6-4 観察・調査スケジュール(観察・調査項目の実施スケジュール)	9
6-5 試験薬、医療機器、医用材料等の概要	10
(7) 安全性について	10
7-1 有害事象及び副作用	10
7-2 重篤な有害事象	10
(8) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の要約	10
8-1 予測される利益	10
8-2 予測される危険と不利益及びそれらを最小化する対策	10
(9) 研究の中止基準	10
9-1 研究対象者ごとの中止基準	10
9-2 研究全体の中止基準	11
(10) 研究対象者の登録方法	11
(11) 研究実施期間	11
(12) 統計学的事項	11
12-1 有効性評価項目	11
12-1-1 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)	11
12-1-2 予定症例数	11
12-1-3 副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント)	12
12-2 安全性評価項目	12
12-3 解析方法	12
(13) 病院長(研究機関の長)への報告内容及びその方法	12
(14) 症例報告書(CRF)の取り扱い	12
(15) 倫理的事項	12
15-1 遵守すべき諸規則	12
15-2 インフォームド・コンセントの手順	12
15-3 研究対象者の個人情報及びプライバシーの保護	13
15-4 研究内容の公開	13

(16)健康被害に対する補償・賠償.....	14
(17)予測される医療費(研究対象者の負担).....	14
(18)研究対象者に対する金銭の支払、医療費の補助.....	14
(19)研究資金の拠出元.....	14
(20)利益相反.....	14
(21)研究計画書の改訂.....	14
(22)研究に係る試料及び情報等の保管.....	14
22-1 研究に係る試料及び情報等の保管.....	14
22-2 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について.....	15
22-3 研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合の研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)の開示について.....	15
(23)特記事項.....	15
(24)研究に関する登録.....	15
(25)研究成果の帰属と結果の公表.....	15
(26)研究組織及び連絡先.....	15
26-1 研究代表医師.....	15
26-2 共同研究機関.....	15
26-3 研究協力機関.....	16
26-4 研究事務局.....	16
26-5 データマネジメント担当責任者.....	16
26-6 個人情報管理者.....	16
26-7 データ管理・保管責任者.....	16
(27)研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応.....	16
(28)参考資料、文献リスト.....	16
(29)付録.....	17

略語及び用語の定義

本研究計画書に使用する略語及び用語を下記に示す。

略語・専門用語	用語の説明
BMI	Body Mass Index 体格指数
BUN	blood urea nitrogen 尿素窒素
Cre	Creatinine クレアチニン
COPD	chronic obstructive pulmonary disease 慢性閉塞性肺疾患
EDC	Electronic Data Capture 電子的臨床検査情報収集
FEV1	Forced Expiratory Volume in one second 1 秒量
FeNO	the fraction of exhaled nitric oxide 呼気中一酸化窒素
FVC	Forced Vital Capacity 努力肺活量
FVC1%	FEV1/FVC 1 秒率
ICS	inhaled corticosteroid 吸入ステロイド薬
%FEV1	FEV1/FEV1(予測値) %1 秒量
V50	50%肺気量位での呼気流量
V25	25%肺気量位での呼気流量
PEF	Peak Expiratory flow rate 最大呼気流量
PRO	Patient Reported Outcome 患者報告アウトカム

(1) 研究の背景及び研究実施の意義・必要性

新規薬剤の開発やガイドラインの普及によって、本邦における喘息のコントロールレベルは劇的に改善し、喘息を主因とする死亡も減少した。一方で、数パーセントの患者は、高用量の吸入ステロイドなどの強度の高い治療にもかかわらず、日常の活動が制限される重症喘息である。

重症喘息の治療に対して複数の生物学的製剤が上市されて数年が経過した。これらの製剤の使用により劇的に改善する重症喘息症例がある一方で、選択した薬剤の有効性が乏しく他の生物学的製剤へ変更する試行錯誤的治療もされている。この一因として最適な製剤選択のためのエビデンスが不足していることがあげられる。本邦における生物学的製剤の使用実態についての報告は少なく、診療ガイドラインでも数種類の生物学的製剤が並記されているのみで、明確な使い分けの基準は示されていない。

小児から若年成人（AYA世代）は、生物学的にも社会的にもダイナミックに変化するが、その世代の喘息、中でも重症喘息の実態は不明な点が多い。喘息の診療ガイドラインは15歳を区切りとして別々に作成されていることなどから、本来、連続的に診療すべき小児から若年成人（AYA世代）における生物学的製剤使用の実態は明らかではなく、使用の指針も示されていない。一方、海外ではすでにAYA世代対象の喘息ガイドライン作成が進んでおり、小児から大人へのシームレスな喘息診療指針策定が着手されている。

本邦においてもこの年代に焦点をあて、生物学的製剤を使用している重症喘息の実態を調査することで、その世代の喘息の特徴と対応策の鍵が明らかになると期待される。本研究では、本邦における小児からAYA世代の重症喘息の実態、中でも生物学的製剤使用例の実態について調査する。その成果は、診療ガイドライン作成の基盤となる、実臨床レベルでのエビデンスの一つとなり、喘息コントロールレベルの向上に寄与すると期待される。

(2) 研究の目的

本邦における喘息診療での生物学的製剤の使用実態を明らかにする。

(3) 本研究で用いる基準・定義

小児における重症喘息の定義は「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020」に従う

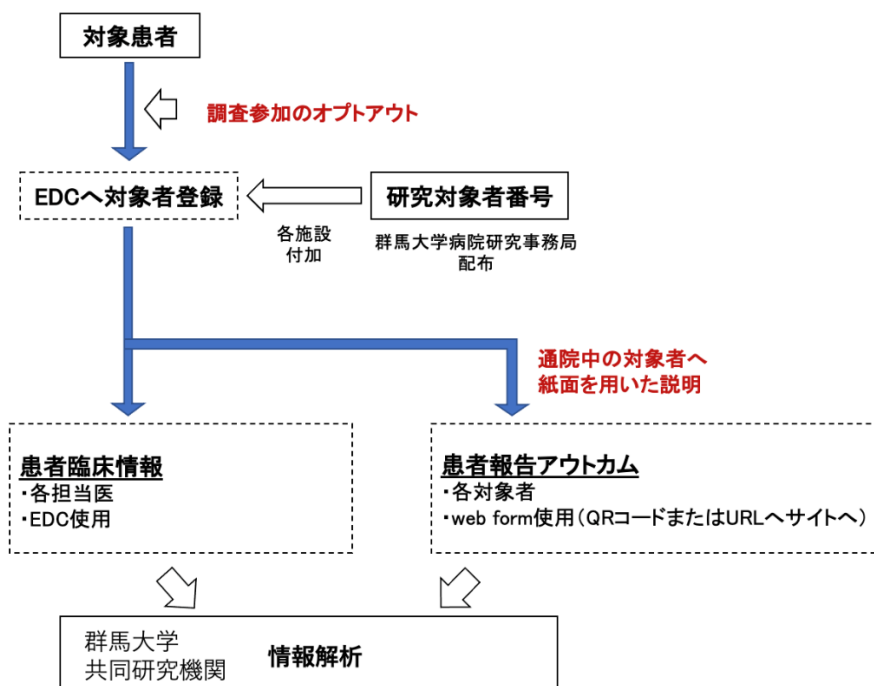
若年成人における重症喘息の定義は「喘息予防・管理ガイドライン 2019」と「難治性喘息診断と治療の手引き」に従う

(4) 研究計画・研究デザイン

4-1 デザイン名

観察研究

4-2 観察・検査等の概要



(5) 研究対象者適格基準

下記の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

5-1 選択基準

- 1) 喘息の治療のために生物学的製剤を使用した患者
- 2) 生物学的製剤開始時の年齢が 6 歳以上 39 歳以下
- 3) 2009 年以降に生物学的製剤を開始し 1 年以上経過した患者 (使用中中止した患者を含む)

【選択基準の設定根拠】

- 1) 対象疾患を明確にするため設定した。
- 2) 小児、若年成人における生物学的製剤の保険適用年齢に設定した。
- 3) 治療効果を判定するために設定した。

5-2 除外基準

- 1) 本研究の参加に関して不同意の申し入れがあった患者
- 2) 医師の判断により安全確保が困難と判断した患者

【除外基準の設定根拠】

- 1) 倫理的配慮の観点から設定した。
- 2) 研究対象者の安全確保性から設定した。

(6) 観察・検査項目と方法

6-1 ケース群・コントロール群の設定 (ケース・コントロール研究の場合)

本研究ではコントロールの設定はない

6-2 観察・調査項目

・ 患者臨床情報

対象時期：

- 1) 喘息に対する生物学的製剤の初回導入時
- 2) 生物学的製剤導入後(3ヶ月時(±1ヶ月)、6ヶ月時(±1ヶ月)、1年時(±2ヶ月))
生物学的製剤を継続中で、導入後2年経過していれば、直近のデータも登録
- 3) 生物学的製剤中止時

調査項目：

① 基本情報

患者背景：生年月日、性別、喫煙歴、喘息発症・診断年齢、生物学的製剤初回導入時の既往歴、生物学的製剤使用歴、紹介歴、免疫療法歴、サーモプラスティー歴

② 導入・経過・変更・中止

生物学的製剤：種類、使用情報(開始日、終了日)、導入時の年齢、身長、体重、BMI、GETE (Global evaluation of treatment effectiveness)、終了理由
臨床情報：急性増悪、運動誘発性喘息症状の有無、喘息コントロールテスト種類・点数、コントロール状態、重症度、定期吸入の有無/種類/量、吸入ステロイドアドヒアランス、他の投薬状況

血液検査：白血球数、好中球数、好酸球数、好塩基球数、尿酸、BUN、Cre、総IgE、特異的IgE 検査方法、抗原特異的IgE 抗体

呼吸生理検査：FVC、FVC 予測値、%FVC、FEV1、FEV1 予測値、%FEV1、FEV1/FVC (1秒量)、%V50、%V25、PEF、%PEF、呼気中一酸化窒素(FeNO)、可逆性試験後FEV1、PC20、Dmin

・ 患者報告アウトカム(patient reported outcome(以下 PRO))

調査項目：

① 基本情報

研究対象者番号、生年月日、性別、世帯人数、年上の兄弟、世帯構成、職業、世帯者職業、世帯収入、世帯内喫煙者、ペットの有無・種類、家族のアレルギー歴、出生様式、在胎週数、出生体重、妊娠期・乳児期情報、人工呼吸器管理について、乳児期栄養、乳児期湿疹、運動習慣、アレルギー既往症、その他併存症、喘息診断年齢、喘息での長期入院歴、発作歴、発作誘引、吸入アドヒアランス、内服アドヒアランス、喘息の理解度

② 生物学的製剤使用について

使用した生物学的製剤の種類、各薬剤共通での質問(何剤目、使用期間、症状改善までの期間、使用後感想、満足度、他者への推奨)、生物学的製剤使用継続の意思

6-3 観察・検査方法

臨床情報及び患者報告アウトカムについて、患者登録後に、後ろ向きに情報の収集を行う。

・ 患者臨床情報

HOPE eACReSS(Electronic Data Capture システム(以下、EDC))を使用

担当医師が下記対象時期・項目について、登録時より後ろ向きに情報収集・登録を行う。

・ 患者報告アウトカム(patient reported outcome: PRO)

文書による概要の説明の上、Google フォームにより患者自身が感じる Patient Reported Outcome(PRO)を患者より回答を得る。

対象者の患者情報を回答者が、Google form を使用し登録時より過去に振り返り回答する。

◇ 対象者:生物学的製剤使用中または使用した患者で通院中かつ紙面での説明で協力していただけの方。

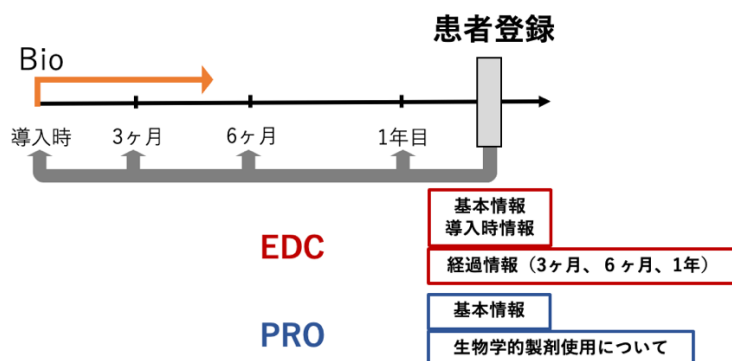
◇ 回答者:本人または代諾者が回答を行う。

6-4 観察・調査スケジュール(観察・調査項目の実施スケジュール)
スケジュール

	初回導入時	導入後3ヶ月時 (±1ヶ月)	導入後6ヶ月時 (±1ヶ月)	導入後1年時 (±2ヶ月)	中止時・直近
基本情報	○				
生物学的製剤情報	○	○	○	○	○
臨床情報	○	○	○	○	○
血液検査	○	○	○	○	○
呼吸生理検査	○	○	○	○	○

・生物学的製剤使用期間による対象者の登録方法

喘息に対する生物学的製剤の使用経験がある患者に対して PRO 実施と EDC 登録を行う。



6-5 試験薬、医療機器、医用材料等の概要

・オマリズマブ（ゾレア®）

効能または効果

- 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）
- 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最重症患者に限る）
- 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）

・メポリズマブ（ヌーカラ®）

効能または効果

- 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）
- 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

・ベンラリズマブ（ファセンラ®）

効能または効果

- 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）

・デュピルマブ（デュピクセント®）

効能または効果

- 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
- 気管支喘息（既存治療で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）
- 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）

(7) 安全性について

7-1 有害事象及び副作用

実施された研究の因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じたすべての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）を「有害事象」とする。

7-2 重篤な有害事象

本研究は、研究対象者に介入を行う研究ではないため、研究による健康被害の発生は原則としてないものと考えている。

(8) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の要約

8-1 予測される利益

本研究により研究対象者が直接受けることができる利益はない。

8-2 予測される危険と不利益及びそれらを最小化する対策

臨床情報や患者情報を収集する研究であり、個人情報の漏洩などのリスクがある。そのため個人情報管理者は、匿名化作業の実施のほか、匿名化作業に当たって作成した対応表等の管理、廃棄を適切に行い、個人情報が含まれている情報が漏えいしないよう厳重に管理する。

(9) 研究の中止基準

9-1 研究対象者ごとの中止基準

* 以下のような場合には研究を中止する。研究を中止した場合は、その理由を明らかにして、症例報告書に記入する。

- 1) 研究対象者及び代諾者からの研究参加取りやめの申し出があった場合
- 2) 研究対象者が追跡不能となった場合
- 3) 研究計画書違反があった場合
- 4) その他主治医が研究続行困難と判断した場合

9-2 研究全体の中止基準

下記に該当した場合は研究全体を中止する。研究責任医師は、研究を中止した場合には、研究対象者に中止したことを速やかに通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講ずる。研究責任医師は、研究を中止したときには、中止及びその理由、結果概要を文書により遅滞なく病院長に報告する。

- 1) 倫理審査委員会が研究を継続すべきでないと判断した場合
- 2) 研究の安全性に疑義が生じた場合
- 3) 研究の倫理的妥当性や科学的妥当性を損なう事実や情報が得られた場合
- 4) 研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合

(10) 研究対象者の登録方法

・患者臨床情報

- 1) 群馬大学病院研究事務局より各病院へあらかじめ研究対象者番号の配布を行う。
- 2) 研究対象者(患者)が選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、EDC により登録する。

・患者報告アウトカム(patient reported outcome: PRO)

- 1) 群馬大学病院研究事務局より各病院へあらかじめ研究対象者番号の配布を行う。
(患者臨床情報で使用する研究対象者番号と同じ。)
- 2) 患者担当医師または病院担当医師より該当患者(代諾者)へ研究の概要説明後、各患者へ研究対象者番号を記載した説明書を配布する。
- 3) 患者または代諾者は各自 URL または QR コードにより Google フォームに移行し、研究対象者番号の登録と患者報告アウトカムの入力を行う。

(11) 研究実施期間

登録期間	2022 年 8 月 1 日から 2023 年 10 月 31 日
研究期間	2022 年 8 月 1 日から 2025 年 3 月 31 日

(12) 統計学的事項

12-1 有効性評価項目

12-1-1 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)

喘息に対して生物学的製剤を使用した患者の内、中止となった患者の割合、中止理由につき調査を行う。

12-1-2 予定症例数

本邦における喘息患者数は約 800 万人と推定されている¹⁾。アドヒアランスは問題なく、併存症が十分に管理されていてもコントロール不良である重症喘息は、喘息患者全体の 5-10%(40-80 万)であると報告されている(ERS/ATS guideline)²⁾。その内他疾患などを鑑別した真の重症喘息は 5%程度と予想され、本邦における重症喘息患者数は 20000 人程度と想定できる。これらの患

者に生物学的製剤の適応があるが、その投与患者数は判明していない。そのため、期間内に可能な限り多くの症例を登録することとし、研究計画全体で 1000 例を目標とした。

12-1-3 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）

喘息に対して生物学的製剤を使用した患者の内、各々の生物学的製剤の有効性を認める患者背景、患者データなどを統合し、フェノタイプ、エンドタイプなどの推定を行う。

12-2 安全性評価項目

生物学的製剤使用による副作用については研究対象外とする。

12-3 解析方法

生物学的製剤を使用し中止となった方の情報を医療情報、患者調査票を評価し中止理由について調査を行う。喘息に対して生物学的製剤を使用した患者の内、各々の生物学的製剤の有効性を認める患者背景（調査票）、患者データ（採血データなど）などを統合し多変量解析を用いて、重症喘息での生物学的製剤の適応を検索する。

（13）病院長（研究機関の長）への報告内容及びその方法

研究責任医師は、以下の項目に該当する場合には、文書により病院長に報告する。

- ① 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられと考えるものを得た場合
- ② 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- ③ 重篤な有害事象が発生した場合
- ④ プロトコールの変更を行う場合
- ⑤ 終了若しくは中止する場合
- ⑥ 研究責任医師、研究分担医師の変更を行う場合
- ⑦ 研究の進捗状況を年 1 回病院長に報告する。
- ⑧ その他

（14）症例報告書（CRF）の取り扱い

症例報告書の取扱いについては、臨床研究支援システム（HOPE eACReSS）を利用して管理する。PRO については(22)の通り。

（15）倫理的事項

15-1 遵守すべき諸規則

本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、研究対象者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、本研究の科学的な質及び成績の信頼性を確保する。

15-2 インフォームド・コンセントの手順

15-2-1 臨床情報調査

本研究は侵襲及び介入を伴わない研究で、利用する情報はいずれも過去の診療情報であり、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 ガイダンス」の第 8 の 1(3) に基づき対応する。すなわち、インフォームド・コンセントを受けることを要しないが、診療情報を提供する

機関及び提供を受ける機関の双方において、掲示あるいは容易に到達できるホームページ等に本研究の実施を公開し、研究対象者に拒否の機会を与える。研究責任医師、研究分担医師及び既存情報の提供のみを行う者は、研究対象者の候補となる患者をスクリーニングし、適格と判断された患者に対して情報公開文書による研究内容が施設もしくは施設のホームページ上に掲載されていることを確認した上で登録し、症例報告書を作成する。

15-2-2 アンケート調査

新たに情報を取得して研究を実施しようとする場合のインフォームド・コンセント「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 ガイダンス」第 8 の 1(1)に基づき対応する。すなわち、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、原則として研究対象者等の適切な同意を受ける。患者担当医師または病院担当医師は、研究対象者の候補となる患者をスクリーニングし、適格と判断された患者に対して研究機関においては適切な同意を得た上でアンケート調査を実施する。研究協力機関においては研究担当者より、適切に取得されたものであることについて確認する。

研究対象者が次に掲げる要件のいずれかに該当している場合には、代諾者からの申し出も受け付ける。

- ① 未成年者であること。
- ② 成年であって、インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される者であること。

1) 代諾者の選定方針

以下に定めるものの中から選定することとする。

- ① 当該研究対象者の法定代理人であって、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者
- ② 研究対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者(未成年者を除く。)とする。

15-3 研究対象者の個人情報及びプライバシーの保護

研究対象者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守する。また、研究対象者の個人情報及びプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報の管理に十分に留意し、漏れることのないようにする。関係者がその職を退いた後も同様とする。個人情報管理者は群馬大学八木久子とする。

15-4 研究内容の公開

研究対象者等に通知し、又は公開する事項

- ① 試料・情報の利用目的及び利用方法(他の機関へ提供される場合はその方法を含む。)
- ② 利用し、又は提供する試料・情報の項目
- ③ 利用する者の範囲
- ④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑤ 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること。
- ⑥ ⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法

(16)健康被害に対する補償・賠償

本研究の参加または終了後に本研究に参加したことが原因となって、重篤な副作用などの健康被害を受けた場合には、通常の診療と同様に適切に治療を行う。その際の医療費は通常の保険診療にて賄い、金銭での補償金の支払いはない。

(17)予測される医療費(研究対象者の負担)

本研究における研究対象者の新たな医療費の負担はない。

(18)研究対象者に対する金銭の支払、医療費の補助

PRO に回答した研究対象者へは負担軽減のため 2000 円分の Quo カードを渡す。

(19)研究資金の拠出元

研究代表医師滝沢琢己を主任研究者とする厚生労働省科学研究費補助金免疫アレルギー疾患政策研究事業「小児から若年成人での生物学的製剤の適正使用に関するエビデンスの創出」の研究費にて行う。

(20)利益相反

本研究の利害関係については、群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得る。また、この研究過程を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告などを行うことにより、この研究の利害関係について公正性を保つ。共同研究機関においては、それぞれの施設において管理する。

(21)研究計画書の改訂

研究計画書の改訂にあたっては、研究代表医師の承認を得る。

以下に研究グループの承認が必要な重大と判断されるプロトコルの改訂内容を示す。改訂後、研究代表医師は改訂内容を共同研究機関の研究責任医師、IRB に送付する。

- 1)研究デザイン
- 2)研究対象(適格基準)
- 3)エンドポイント
- 4)目標症例数

(22)研究に係る試料及び情報等の保管

22-1 研究に係る試料及び情報等の保管

臨床情報の保管方法・場所:

- ・EDC により収集したデータは、HOPE eACReSS 内で管理・保管する。
- ・患者および患者家族により Google フォームに入力された情報(PRO)は、個人情報を含まない形で群馬大学管理のドライブ及びハードディスクへ保存を行い、電子データとして群馬大学小児科学教室の施錠可能なキャビネットで管理する。
- ・保管期間は、研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は研究結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間とし、研究対象者が不同意を表明した場合はその時点までを保存期間とする。保管期間終了後は、紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し廃棄する。その他媒体に関しては、データ抹消ソフトを使用のうえ適切な方法で廃棄する。データの管理・保管の責任者は群馬大学荒川直哉とする。

22-2 研究対象者から取得された試料・情報の二次利用について

今はまだ計画・予想されていないものの、将来重要な検討が必要となる場合、本研究で得られた試料・情報を二次利用する可能性がある。その際は、倫理審査委員会の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形で利用する。

22-3 研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合の研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)の開示について

研究で得られる結果は、研究対象者の健康等にとって重要な事実となるものではないと考えられ、研究対象者に知らせることはない。

(23)特記事項

該当なし

(24)研究に関する登録

本研究はUMIN等に登録する予定ない。

(25)研究成果の帰属と結果の公表

本研究で知的所有権が発生した場合、原則として、その権利は研究実施機関である国立大学法人群馬大学に帰属し、研究対象者には帰属しない。

本研究の最終的な結果は学会や学術雑誌で公表予定とする。結果は研究に参加した患者情報をまとめた形で報告し、個人情報をもとに特定できる情報は公開しない。

(26)研究組織及び連絡先

26-1 研究代表医師

滝沢琢己

群馬大学医学部大学院医学系研究科 教授

住所: 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-22

電話番号: 027-220-8209

26-2 共同研究機関

医療機関名	所属	研究責任 医師	職名	所在地・電話番号	役割・責任
群馬大学医学部 附属病院	大学院医学系研究 科 小児科学	滝沢琢己	教授	群馬県前橋市昭和 町 3-39-15 027-220-8203	研究統括、レジ ストリ構築、デー タ収集・解析
国立病院機構 三重病院	小児科・アレルギー 科	藤澤隆夫	名誉院長	三重県津市大里窪 田町 357 番地	データ収集・解 析
富山大学	学術研究部 医学系小児科	足立雄一	教授	富山県富山市杉谷 2630	データ収集・解 析
帝京大学	医学部内科学講座	長瀬洋之	教授	東京都板橋区加賀 2-11-1	立案、データ収 集・解析
秋田大学	総合診療・検査診 断学講座	植木重治	教授	秋田県秋田市本道 1-1-1	データ収集・解 析
慶應義塾大学	医学部・内科学(呼 吸器)	正木克宜	助教	東京都新宿区信濃 町35	データ収集

山口大学医学部 附属病院	呼吸器・感染症内 科	平野綱彦	准教授	山口県宇部市南小 串1丁目1-1	データ収集
-----------------	---------------	------	-----	---------------------	-------

26-3 研究協力機関・情報の提供のみを行う機関

別紙資料①参照

26-4 研究事務局

八木久子

群馬大学医学部附属病院小児科 助教

住所: 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

電話番号: 027-220-8209

26-5 データマネジメント担当責任者

齋藤悦子

群馬大学医学部附属病院臨床試験部 生物統計・データセンター部門

住所: 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

電話番号: 027-220-8740

26-6 個人情報管理者

八木久子

群馬大学医学部大学院医学系研究科 助教

住所: 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-22

電話番号: 027-220-8209

26-7 データ管理・保管責任者

荒川直哉

群馬大学医学部大学院医学系研究科 医員

住所: 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-22

電話番号: 027-220-8209

(27) 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

この研究に関する相談窓口を以下のとおり設ける。

【相談窓口】

臨床研究代表医師: 滝沢琢己(職名: 教授)

群馬大学医学部附属病院小児科

住所: 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

電話番号: 027-220-8209

(28) 参考資料、文献リスト

- 1) 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 報告書
- 2) 一ノ瀬正和 日本語版監修: 重症喘息—定義、評価、治療に関する ERS/ATS ガイドライン
日本語版— メディカルレビュー社: 東京, 2014

- 3) 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020(日本小児アレルギー学会 2020 年 統括委員長) 喘息予防・管理ガイドライン 2018(日本アレルギー学会 2018 年 作成委員)

(29)付録

PRO アンケート調査項目

基本情報

研究に参加された患者さん自身について、以下の質問にお答えください。成人の方は、可能な範囲で
ご回答ください。

***必須**

- 1。 本研究について説明書を読み理解した上で、対象者さんの情報について回答することを *****
了承していただけますか？一つだけ回答してください。

了承いただけましたら以降の内容について回答してください。研究本部にて了承・回答を確認後に謝金をお渡ししま
す。（謝金には数ヶ月かかる可能性があります）

1つだけマークしてください。

- ☐ 了承する 質問 2 にスキップします
- ☐ 了承しない セクション 2（アンケート終了）にスキップ

アンケート終了

以上でアンケートは終了です。ありがとうございました。

質問

以下の質問にお答えください。

- 2。 研究対象者番号を入力してください。 *****

- 3。 生年月日を入力してください。 *****

例: 2019 年 1 月 7 日

- 4。 性別を選んでください。 *****

1つだけマークしてください。

- ☐ 男性
- ☐ 女性

5. 現在いっしょにお住まいの世帯人数をお答えください（ご本人を含む）。 *

1つだけマークしてください。

- ☐ 1人
☐ 2人
☐ 3人
☐ 4人
☐ 5人
☐ 6人
☐ 7人
☐ 8人
☐ 9人
☐ 10人以上

6. 年上のきょうだいがいますか。 *

同居しているかどうかは問いません。

1つだけマークしてください。

- ☐ いる
☐ いない

7. 現在いっしょに住んでいる方をすべて選んでください。 *

選択肢はご本人からみた場合の続柄です。

当てはまるものをすべて選択してください。

- ☐ 父
☐ 母
☐ 夫
☐ 妻
☐ きょうだい
☐ 祖父
☐ 祖母
☐ お子さん
☐ ご本人のみ
☐ その他: _____

8. ご本人の現在の職業を選んでください。 *

学生でもアルバイトなどをしている場合は「学生」「パート、アルバイト」をどちらも選んでください。

当てはまるものをすべて選択してください。

- ☐ 会社員（正社員）
- ☐ 会社員（契約社員）
- ☐ 公務員
- ☐ 自営業（自由業）
- ☐ 会社経営者
- ☐ パート、アルバイト
- ☐ 専業主婦（主夫）
- ☐ 無職
- ☐ 学生
- ☐ 未就学児
- ☐ その他: _____

9. いっしょにお住まいの方（ご本人以外）で、現在働いている人の職業をすべて選んでください。 *

当てはまるものをすべて選択してください。

- ☐ 会社員（正社員）
- ☐ 会社員（契約社員）
- ☐ 公務員
- ☐ 自営業（自由業）
- ☐ 会社経営者
- ☐ パート、アルバイト
- ☐ 専業主婦（主夫）
- ☐ なし
- ☐ その他: _____

10. 昨年のご家庭全体の年収でおおむね当てはまるものを選んでください。 *

1つだけマークしてください。

- ☐ 125万円未満
- ☐ 125-250万円
- ☐ 250-500万円
- ☐ 500-1000万円
- ☐ 1000万円以上
- ☐ 答えたくない

11。 現在、ご家庭でたばこを吸う人がいますか。 *

1つだけマークしてください。

- ☐ いる
- ☐ いない

12。 現在、ご家庭にペットがいる場合は当てはまるものをすべて選んでください。 *

当てはまるものがない場合は「その他」に記載してください。

当てはまるものをすべて選択してください。

- ☐ ペットはいない
- ☐ イヌ（室内）
- ☐ イヌ（屋外のみ）
- ☐ ネコ（室内）
- ☐ ネコ（屋外のみ）
- ☐ 鳥（室内）
- ☐ その他の毛が生えている動物（室内）
- ☐ その他: _____

13。 患者さんご本人のご家族で当てはまるアレルギー疾患（可能性がある、疑いの場合も含めて）をすべて選んでください。

「兄弟・姉妹」の項目は複数人いてもまとめて答えてもらって大丈夫です。例：姉がぜんそく、弟が花粉症→どちらも同じ欄にマーク。また、ご家族は同居しているかどうかは問いません。

当てはまるものをすべて選択してください。

	父	母	兄弟・姉妹	その他（お子さんを含む）
ぜんそく	☐	☐	☐	☐
アトピー性皮膚炎	☐	☐	☐	☐
花粉症	☐	☐	☐	☐
アレルギー性鼻炎（花粉症以外）	☐	☐	☐	☐
食物アレルギー	☐	☐	☐	☐
なし	☐	☐	☐	☐

14. 患者さんご本人の生まれかたをお答えください。 *

1つだけマークしてください。

☐ 通常分娩（経膣分娩）

☐ 帝王切開

☐ 不明

15. 患者さんご本人の出生週数をお答えください。 *

1つだけマークしてください。

☐ 28週未満

☐ 28～31週

☐ 32～36週

☐ 37週以上

☐ 不明

16. 患者さんご本人の出生体重（g）をお答えください。 *

1つだけマークしてください。

☐ 1000g未満

☐ 1000～1499g

☐ 1500～2499g

☐ 2500g以上

☐ 不明

17. 妊娠中と乳児期（1歳まで）について、あてはまるものを選んでください。 *

人工呼吸器とは、気管挿管、持続陽圧換気（鼻マスク）、ネーザルハイフローのことです。

1行につき1つだけマークしてください。

	あり	なし	不明
妊娠中の母の喫煙	☐	☐	☐
出生時の人工呼吸器の使用	☐	☐	☐
出生時の人工呼吸器使用以外の異常	☐	☐	☐
1歳0か月までのぜいぜい	☐	☐	☐
1歳0か月までの気管支炎、肺炎（医師の診断による）	☐	☐	☐
1歳0か月までの抗菌薬使用	☐	☐	☐
1歳0か月までの湿疹	☐	☐	☐
2歳0か月までの集団保育の利用	☐	☐	☐

18. 人工呼吸器を使用したことがある場合、何日間使用しましたか。 *

1つだけマークしてください。

- ☐ 数日間
☐ 1週間程度
☐ 数週間程度
☐ 1か月程度
☐ 数か月
☐ 使用したが期間は不明
☐ 使用していない

19. 乳児期の栄養についてお答えください。 *

1つだけマークしてください。

- ☐ 母乳のみ
- ☐ ミルクのみ
- ☐ 母乳とミルクの混合栄養
- ☐ 不明

20. 乳児期（1歳0か月まで）に湿疹があった場合、何か月からありましたか。 *

1つだけマークしてください。

- ☐ 湿疹はなかった
- ☐ 生後1か月未満から
- ☐ 1～2か月から
- ☐ 3～4か月から
- ☐ 5～6か月から
- ☐ 7～8か月から
- ☐ 9～10か月から
- ☐ 11か月以降
- ☐ 不明

21. 現在、運動の習慣がありますか。 *

1つだけマークしてください。

- ☐ ある
- ☐ ない

22. 患者さんご本人のアレルギー疾患で当てはまるものをすべて選んでください。 *

現在のみでなく、過去にかかっていたのも含めてご回答ください。

当てはまるものをすべて選択してください。

- ☐ アトピー性皮膚炎
- ☐ 花粉症（スギ、カモガヤなど）
- ☐ アレルギー性鼻炎（花粉症以外、ダニ、動物など）
- ☐ 食物アレルギー
- ☐ ぜんそく以外はない

23. 上記アレルギー疾患以外の持病があればお答えください。

24. ぜんそくと診断された（わかる方は発症した）年齢を選んでください。 *

1つだけマークしてください。

- ☐ 0歳
- ☐ 1-3歳
- ☐ 4-6歳
- ☐ 7-9歳
- ☐ 10～15歳
- ☐ 16～19歳
- ☐ 20歳代
- ☐ 30歳代
- ☐ 不明

25. これまでに喘息で1ヶ月以上の長期間入院をしたことがありますか。 *

1つだけマークしてください。

- ☐ ある
- ☐ ない
- ☐ 不明

26. ぜんそくを発症してから、現在までのぜんそく発作についてお答えください。 *

発作とは、咳が出たり、ぜいぜいしたり、息苦しくなる状態のことです。

この場合のステロイド使用とは、飲み薬か点滴での使用に限り、吸入は含みません。

内服のステロイドはプレドニゾロン（プレドハン、プレハン）、メチルプレドニゾロン（メドロール）、デキサメサゾン（デカドロン）、ベタメサゾン（リンデロン、ハイコート）、セレスタミン（エンベラシン、サクコルチン、セレスターナ、ヒスタブロック、ブラデスミン、ベタセレミン）などを含みます。

1行につき1つだけマークしてください。

	1～3回	4～6回	7～9回	10回以上	なし
発作での緊急受診	☐	☐	☐	☐	☐
発作での入院	☐	☐	☐	☐	☐
発作のためのステロイド使用	☐	☐	☐	☐	☐

27. ぜんそく発作を起こしやすくする原因で思い当たるものをすべて選んでください。 *

当てはまるものをすべて選択してください。

- ☐ なし
- ☐ タバコや煙
- ☐ ホコリ
- ☐ 冷たい空気
- ☐ 花粉
- ☐ 天気や台風
- ☐ 運動
- ☐ ストレス
- ☐ その他: _____

28. 生物学的製剤（ゾレア、ヌーカラ、デュピクセント、ファセンラ）の開始前にステロイドを含む吸入薬を忘れずにどのくらいしていましたか。 *

ステロイドを含む吸入薬とは、パルミコート（ブデソニド）、オルベスコ、キュバール、フルタイド、アドエア、フルティフォーム、アズマネックス、アニューイティ、シムビコート（ブデホル）、レルベア、テリルジー、エナジア、アテキュラ、ビレーズトリのいずれかです。

1つだけマークしてください。

- ☐ ほぼ忘れない
- ☐ 7～8割くらい
- ☐ 半分くらい
- ☐ 3割くらい
- ☐ 症状のあるときのみ
- ☐ 処方なし

29. 生物学的製剤（ゾレア、ヌーカラ、デュピクセント、ファセンラ）の開始前にぜんそく治療の内服薬を忘れずにどのくらい飲んでいましたか。 *

ぜんそく治療の内服薬とは、シングレア、キプレス、モンテルカスト、オノン、برانلカスト、テオフィリン、テオドール、テオロング、ユニフィル、チルミンのいずれかです。

1つだけマークしてください。

- ☐ ほぼ忘れない
- ☐ 7～8割くらい
- ☐ 半分くらい
- ☐ 3割くらい
- ☐ 症状のあるときのみ
- ☐ 処方なし

30。 ぜんそくとはどのような病気か、また、その治療薬はどのような効果があるかについて、どのくらい知っていますか。 *

1 行につき 1 つだけマークしてください。

	ほぼ知らない	あまり知らない	少し知っている	よく知っている
ぜんそく	☐	☐	☐	☐
吸入ステロイド薬	☐	☐	☐	☐
気管支拡張薬（発作時の吸入）	☐	☐	☐	☐

このコンテンツは Google が作成または承認したものではありません。

Google フォーム

バイオ製剤を使った ぜん息治療について知りたい ～V勇者 バイオーマンに聞こう～



監修 滝沢琢己、植木重治、長瀬洋之、藤澤隆夫

このコンテンツは、厚生労働科学研究費補助金 免疫・アレルギー疾患政策研究事業「小児から若年成人での生物学的製剤の適正使用に関するエビデンスの創出」（研究代表者 滝沢琢己）で得られた成果を一般の方向けにまとめたものです。

はじめに



ぜん息の新しい薬である生物学的製剤（バイオ製剤）が開発されて、これまでの治療で十分に良くならなかったぜん息も良くなり、健康な人と変わらない生活が送れるようになってきました。

ぜん息のバイオ製剤について見ていきましょう。

目次

1. ぜん息ってどんな病気なの？
2. ぜん息はどんな治療をするの？
3. ぜん息の治療薬にはどんな薬があるの？
 - 1) 症状がなくても毎日使う「長期管理薬」
 - 2) ぜん息の症状が出たときだけ使う「発作治療薬」
4. 重症ぜん息ってどんなぜん息なの？
5. 通常のぜん息治療薬はどうやって使い分けるの？
6. バイオってどんな薬なの？
 - 1) バイオの種類
 - 2) ぜん息の炎症の起こり方とバイオ
7. バイオを使うときの支援制度はあるの？
8. 患者さんへのアンケート調査でどんなことがわかったの？



ぼくが
バイオーマンに
いろいろ尋ねてみるね

1. ぜん息ってどんな病気なの？

ぜん息って聞いたことある？
息が苦しくなる病気なんだよ



へえ
どうして息が苦しくなるの？

のどの空気の通り道が狭くなる
からだよ。花粉やホコリ、ペット
の毛などのアレルギーがある人
は、それ（アレルゲン）を吸い
込むとぜん息の症状が起こるこ
とがあるんだよ



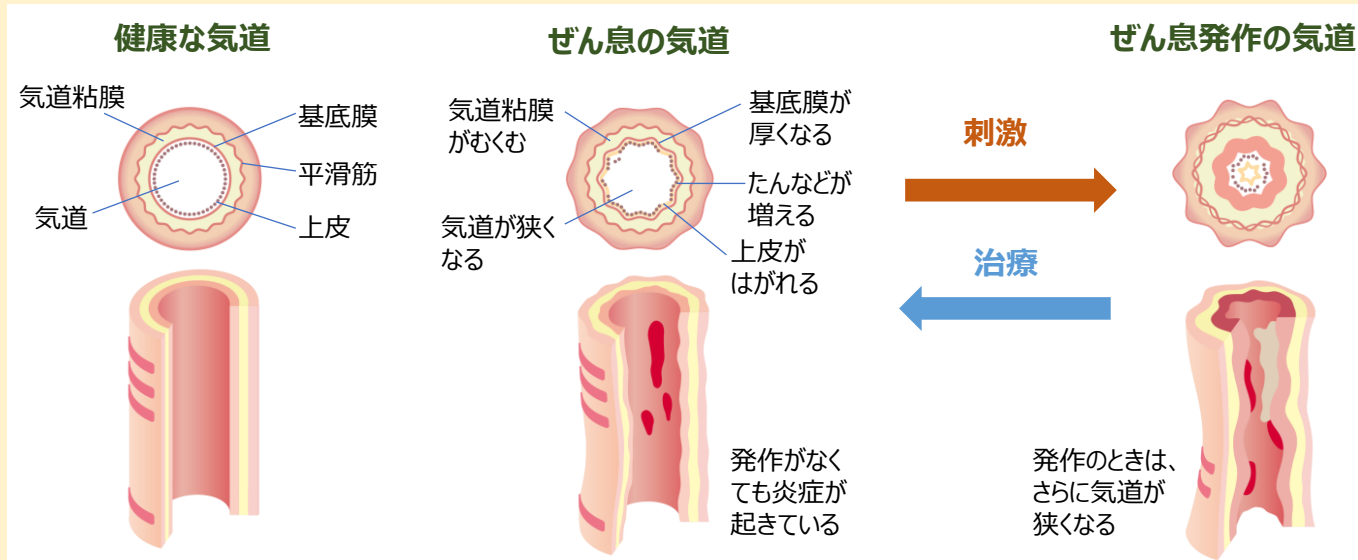
かぜをひいたり、運動をしたり、
急に気温が下がることもぜん息
の症状が起こるきっかけになる
ことがあるんだ



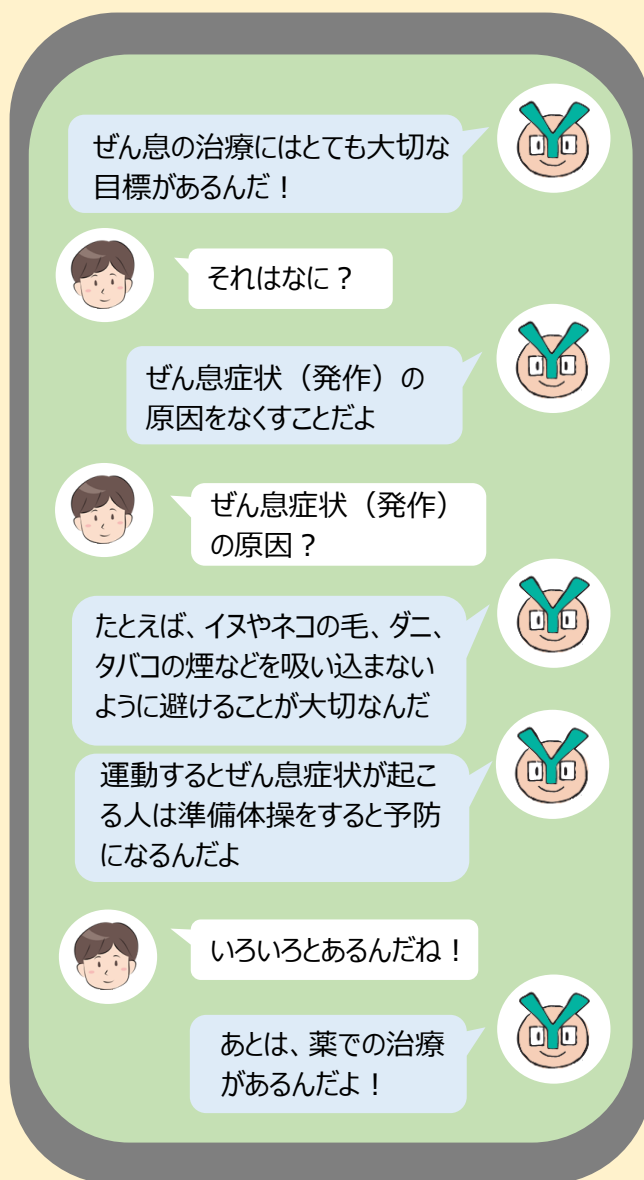
じゃあ
ぜん息はどうやって治すの？

…… つづく

ぜん息の気道 ぜん息の人は気道がいつも（慢性的に）炎症が起きているため、健康な人よりもさまざまな刺激に対して敏感に反応してしまいます。そのため、わずかな刺激でもぜん息症状が起きることがあり、ときには大きなぜん息発作が起きることがあります。

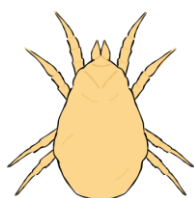


2. ぜん息はどんな治療をするの？

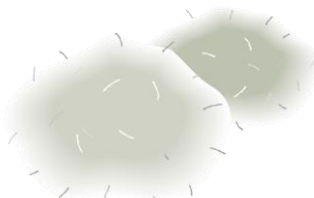


…… つづく

ぜん息症状（発作）の原因



ダニ



ホコリ



タバコの煙



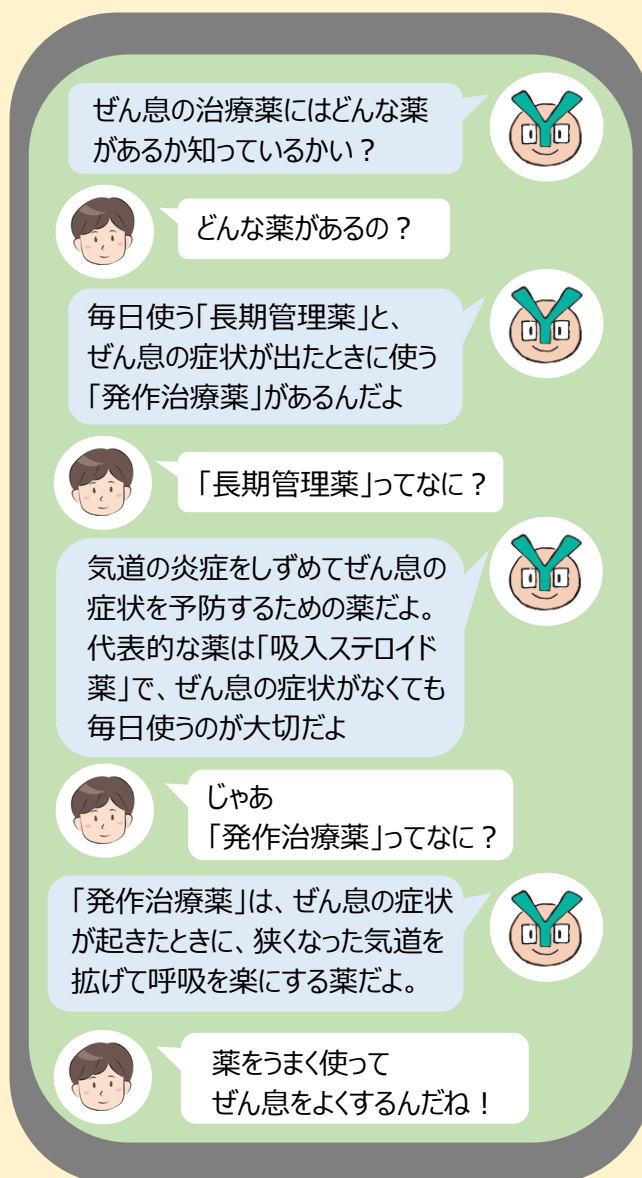
汚れた空気（大気汚染物質）



ペットの毛

など

3. ぜん息の治療薬にはどんな薬があるの？



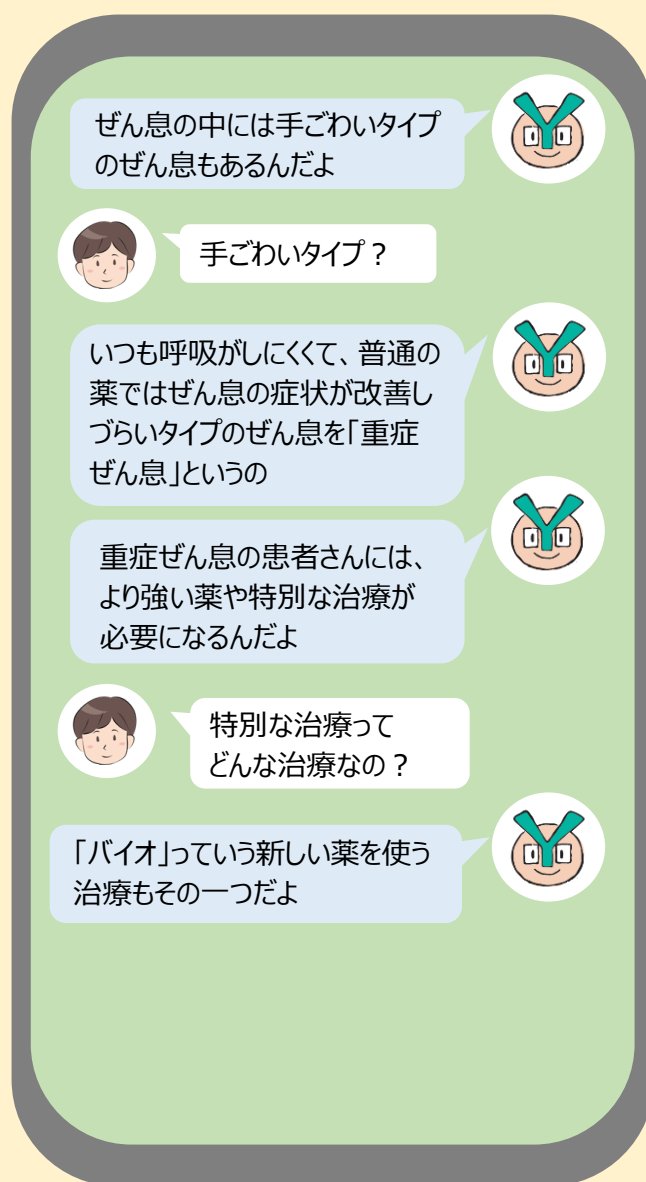
- 1) **症状がなくても毎日使う「長期管理薬」** 気道の炎症をしずめる薬と、狭くなった気道を広げる薬で、ぜん息の症状を予防します。長期間にわたって使い続けて初めて効果があらわれる薬です。ぜん息の症状がないからといって自分の判断でやめずに医師の指示通りに続けてください！

炎症を改善する	ぜん息の症状を改善する
気道の炎症をしずめる薬 ◎吸入ステロイド薬 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 など	狭くなった気道を広げる薬 ◎長時間作用性 β_2 刺激薬 吸入薬（吸入ステロイド薬と一緒に使う）、経口薬、貼付薬 ・テオフィリン徐放製剤 ・長時間作用性抗コリン薬

- 2) **ぜん息の症状が出たときだけ使う「発作治療薬」** ぜん息の症状を速やかに広げて呼吸を楽にします。気道の炎症をしずめる働きはありません。「長期管理薬」を使わずに、ぜん息の症状が出たときだけに「発作治療薬」に頼っていると、ぜん息が悪化します！

ぜん息の症状を改善する		
狭くなった気道を速やかに広げる薬 ◎短時間作用性 β_2 刺激薬 ・テオフィリン薬 ・抗コリン薬		

4. 重症ぜん息ってどんなぜん息なの？



正しく薬を使わないとぜん息症状がコントロールできません 多くのぜん息患者さんは通常の治療で十分にぜん息症状をコントロールすることができます。しかし、一部の患者さんは薬の使い方や毎日の自己管理に問題が見られることがあります。

たとえば、薬を医師の指示に従って正しく使っていない患者さんや、ぜん息の症状がないからと長期管理薬を使っていない患者さん、アレルゲンを避けるなどの環境整備の工夫をしていない患者さん、そして合併症の管理が不十分な患者さんなどが挙げられます。

このような薬の使い方や毎日の自己管理を正しく改善しても、ぜん息の症状をコントロールできない患者さんを「重症ぜん息」といい、「バイオ」の薬が適応となります。

「バイオ」は医療の言葉で「バイオ医薬品」や「生物学的製剤」などと呼ばれ、バイオテクノロジーを用いて作られた薬のことをいう場合があります。従来の薬と異なる特徴を持っているので、これまで得られなかった効果を期待することができます。

5. 通常のぜん息治療薬はどうやって使い分けるの？

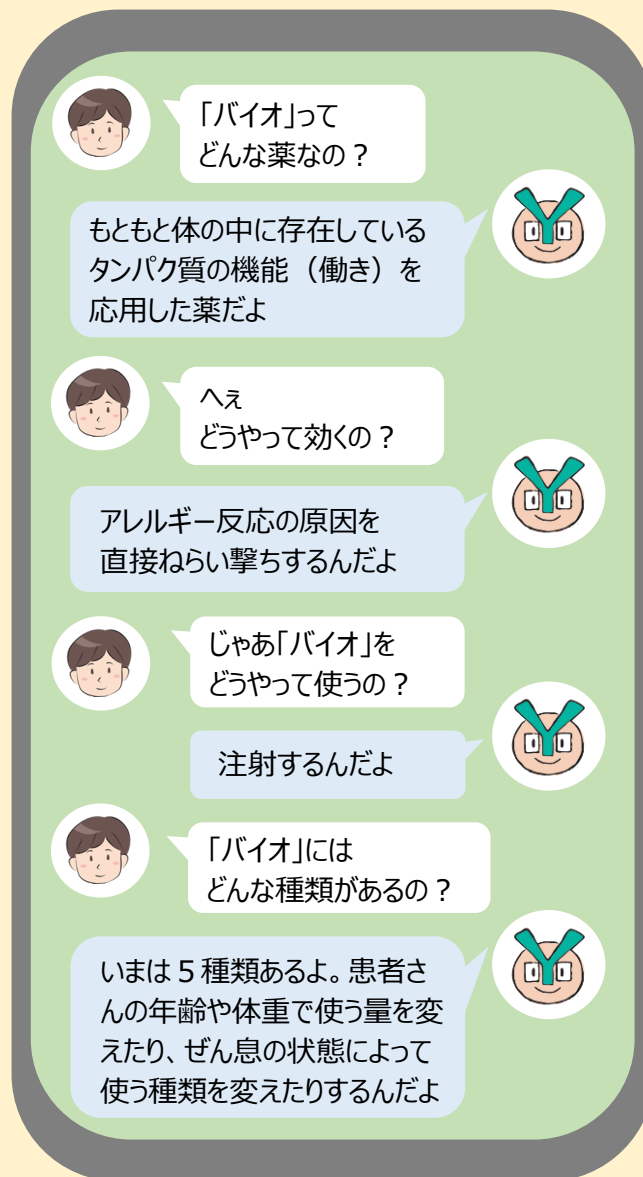
医師は
ぜん息の程度などから
使う薬を決めているよ



ぜん息の程度	軽症	中等症	重症
使用する治療薬 (長期管理薬)	吸入ステロイド薬 (低～中用量)	吸入ステロイド薬 (中～高用量)	吸入ステロイド薬 (中～高用量)
	気管支拡張薬など		
バイオ			長期管理薬を組み合わせても症状が改善しないときに用います
発作治療薬	短時間作用性 β_2 刺激薬		

- * 1 吸入ステロイド薬：ぜん息の治療では長期管理薬「吸入ステロイド薬」が基本の薬です。患者さんの状態によって薬の用量（強さ）を「低用量」「中用量」「高用量」から選択して用います。
- * 2 気管支拡張薬：長期管理薬としては吸入ステロイド薬に加えて、狭くなった気管支を広げる気管支拡張薬「長時間作用性 β_2 刺激薬」を用いることがあります。
- * 3 バイオ：吸入ステロイド薬や気管支拡張薬などの長期管理薬をさまざまに組み合わせても、ぜん息の症状が十分にコントロールできないときには「バイオ」（バイオ医薬品、生物学的製剤）の中から選択することがあります。

6. バイオってどんな薬なの？



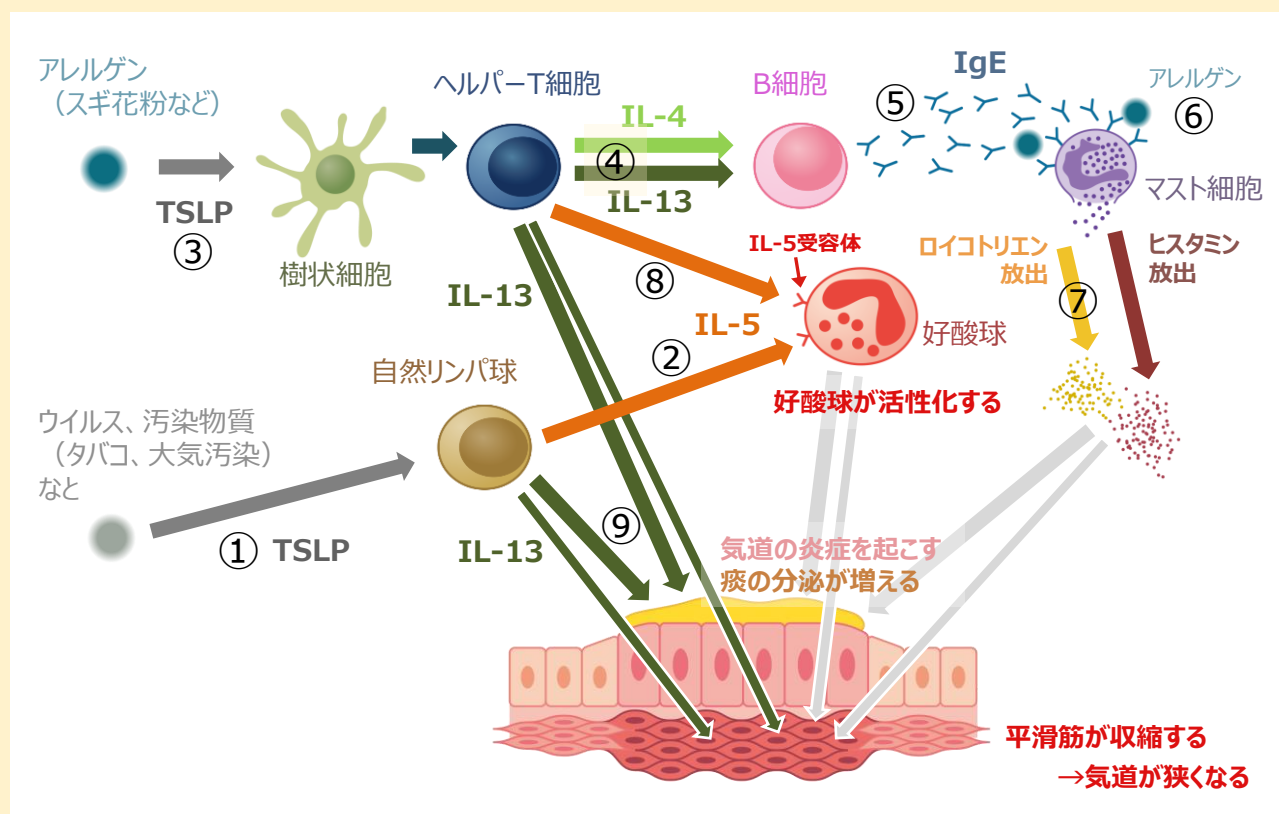
バイオについては
もっとくわしく見ることに
しよう



1) バイオの種類

薬の種類	薬の名前	商品名	機能（働き）
抗IgE抗体	オマリズマブ	ゾレア	IgE抗体の働きを抑えます
抗IL-5抗体	メポリズマブ	ヌーカラ	好酸球という細胞の働きを抑えます
抗IL-5受容体抗体	ベンラリズマブ	ファセンラ	
抗IL-4/13受容体抗体	デュピルマブ	デュピクセント	より上流のアレルギー反応の経路を幅広く抑えます
抗TSLP抗体	テゼベルマブ	テゼスパイア	

2) ぜん息の炎症の起こり方とバイオ

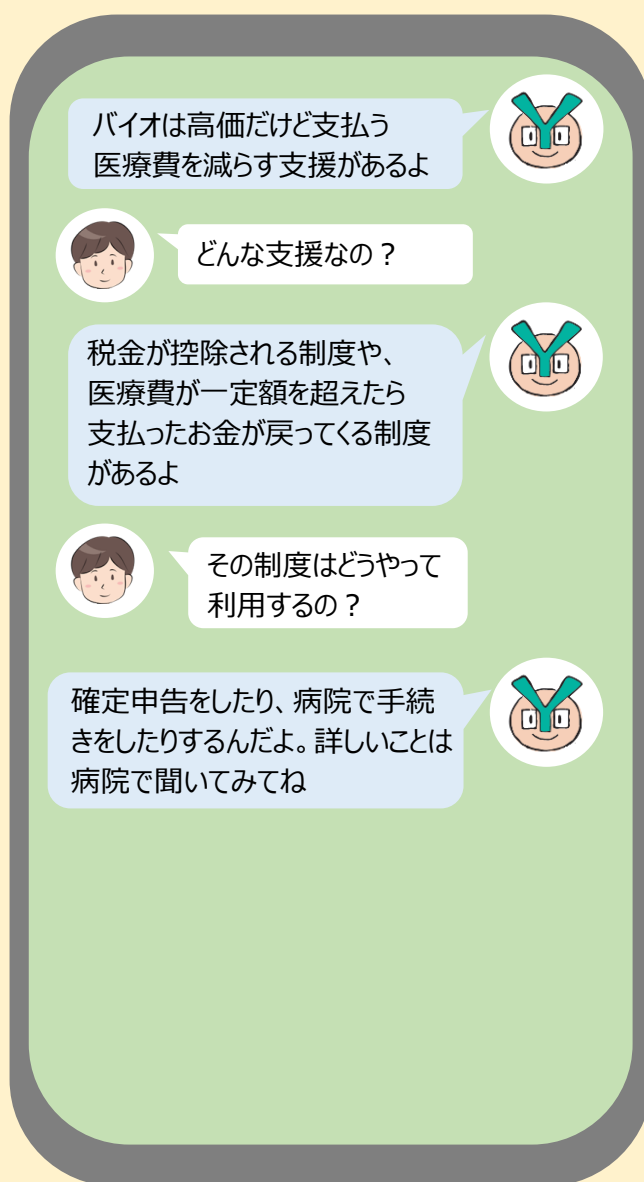


ぜん息は、気道の炎症が起きるメカニズムの違いからいくつかのタイプに分類されます。これらのタイプは、メカニズムの図にあるように、複雑な物質が関与しています。

バイオは、アレルギー反応の経路で特定の物質の働きだけを阻害して炎症を抑える薬です。これらの薬は「〇〇マブ」という名前がついており、抗体医薬と呼ばれます。

これらのバイオは、登場した順に「オマリズマブ」、その後「メポリズマブ」、「ベンラリズマブ」、「デュピルマブ」、「テゼベルマブ」が登場しました。いずれの薬もぜん息の症状を抑える効果は同じですが、作用する物質が異なるため、効果のあらわれ方や使い方が異なります。

7. バイオを使うときの支援制度はあるの？



高額療養費制度

- ・1か月の医療費が一定額を超えると、超えた分が抑えられる制度です。
- ・「多数回該当」制度では、連続して高額な医療費が必要な場合にさらに自己負担額が減額されます。

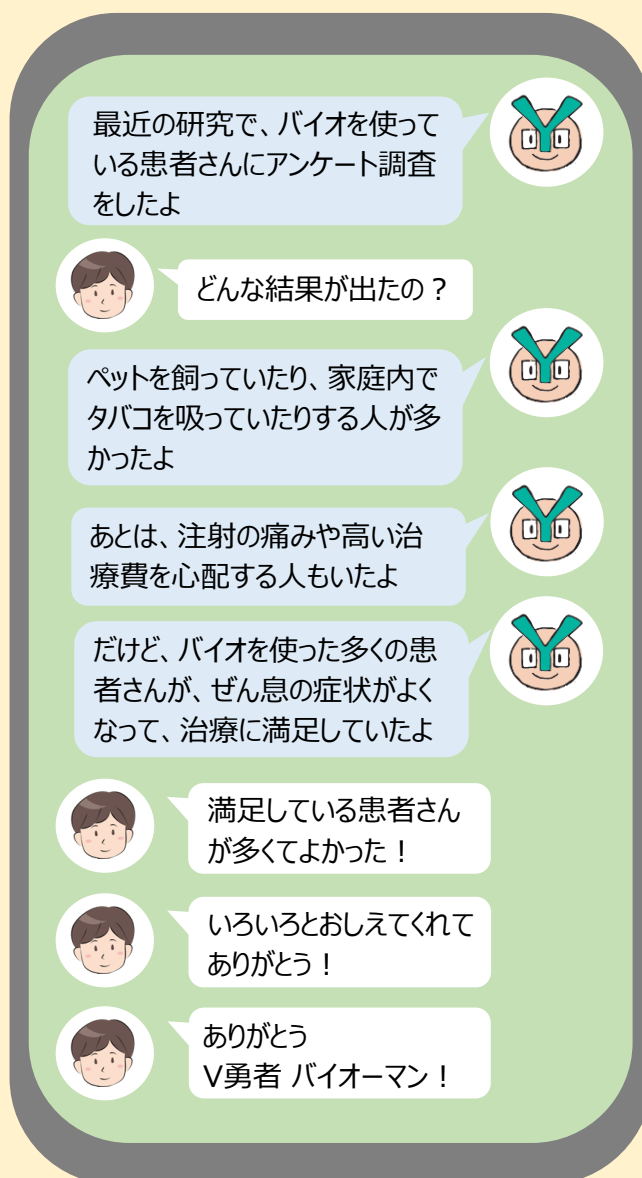
医療費控除

- ・家族全体で1年間に支払った医療費が一定額を超えると所得税の控除を受けられる制度です。
- ・確定申告が必要で、医療機関からの領収書を保管しておく必要があります。

地域や自治体の医療費助成制度

- ・子どもやひとり親家庭など、特定の条件に合致する人に対して医療費助成を行う制度があります。
- ・利用できる条件や助成される内容は自治体により異なるため、詳細は自治体に問い合わせる必要があります。

8. 患者さんへのアンケート調査で どんなことがわかったの？



小児から若年成人喘息における生物学的製剤使用の実態調査

ACAGI study: Asthma of Children, Adolescents, and Young adults using Biologics Study

おわりに



ぜん息は、長い期間にわたる継続した治療が必要です。みんな毎日の治療に頑張っていると思いますが、それでも症状が取れないときや、さらにたくさんの種類の薬を必要とする患者さん、ときおりぜん息症状（発作）が起こる人にはバイオ製剤が有効かもしれません。主治医の先生に相談してみましょう。

厚生労働科学研究費補助金 免疫・アレルギー疾患政策研究事業
「小児から若年成人での生物学的製剤の適正使用に関するエビデンスの創出」研究班

バイオ製剤を使ったぜん息治療について知りたい ～V勇者 バイオーマンに聞こう～

2024年3月31日発行

監修 滝沢琢己、植木重治、長瀬洋之、藤澤隆夫

イラスト作成 植木重治

作成協力 八木久子、荒川直哉

本書の内容を引用する場合は、監修宛に申請してください。無断の引用を禁じます。

登録施設、患者数

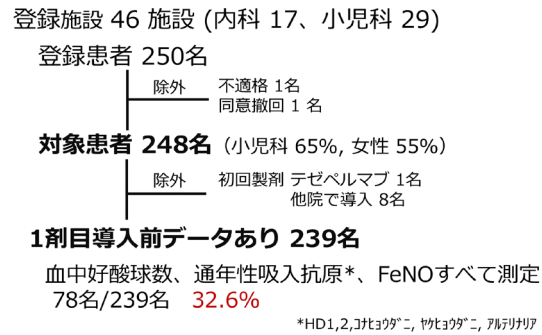


図 1 EDC 登録施設・患者数

登録時の年齢分布 内科・小児科別

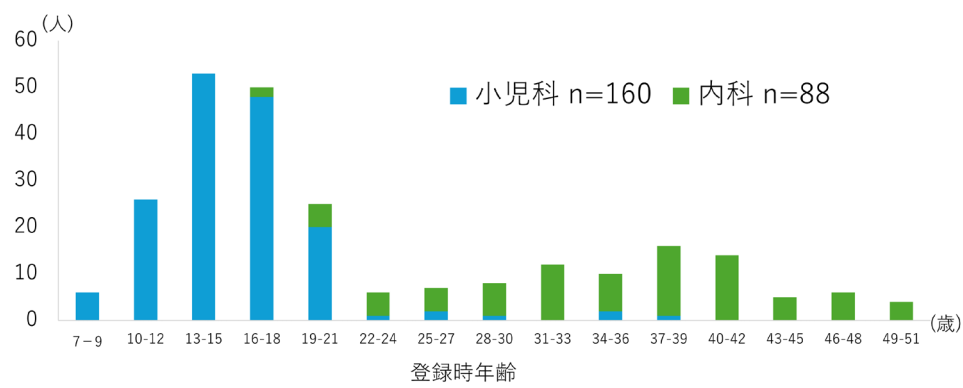


図 2. EDC 登録患者年齢分布 内科・小児科別

男女別登録時年齢

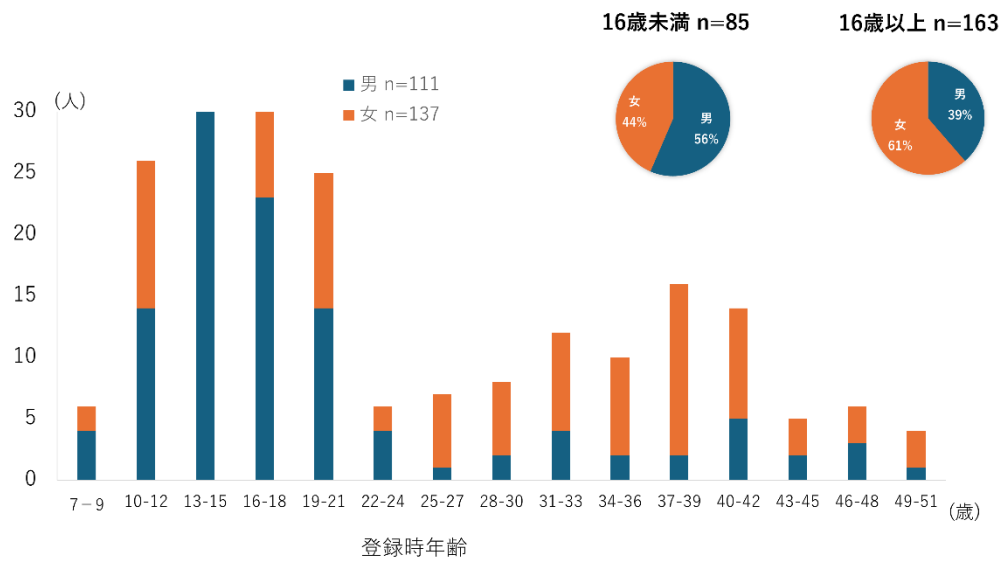


図 3. 登録患者年齢分布 男女別

喘息発症年齢

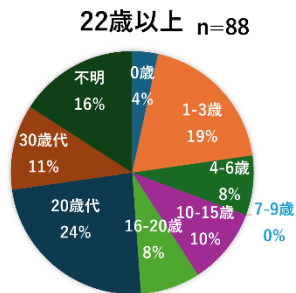
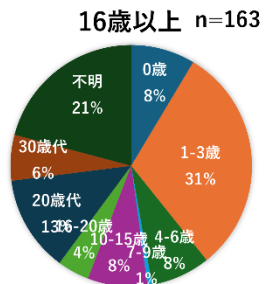
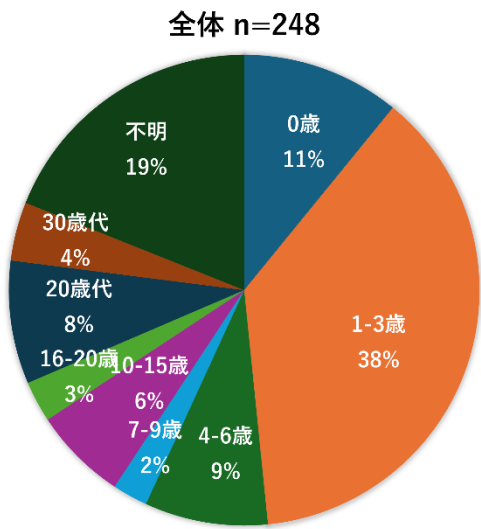


図 4. 喘息発症年齢

生物学的製剤導入時年齢

※他院で初回導入された例を除く

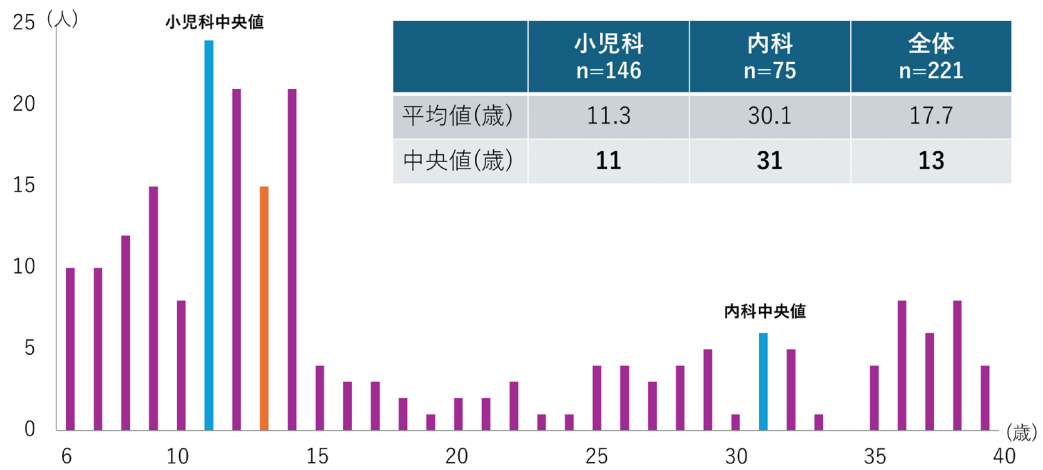


図 5. 生物学的製剤導入年齢 内科・小児科比較

生物学的製剤導入時BMI

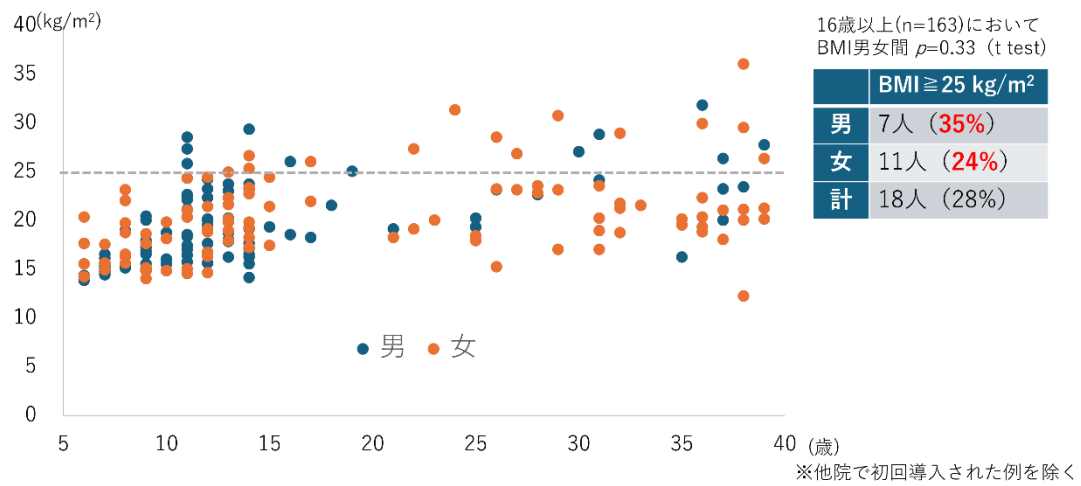


図 6. 年齢性別別 BMI

喫煙の有無

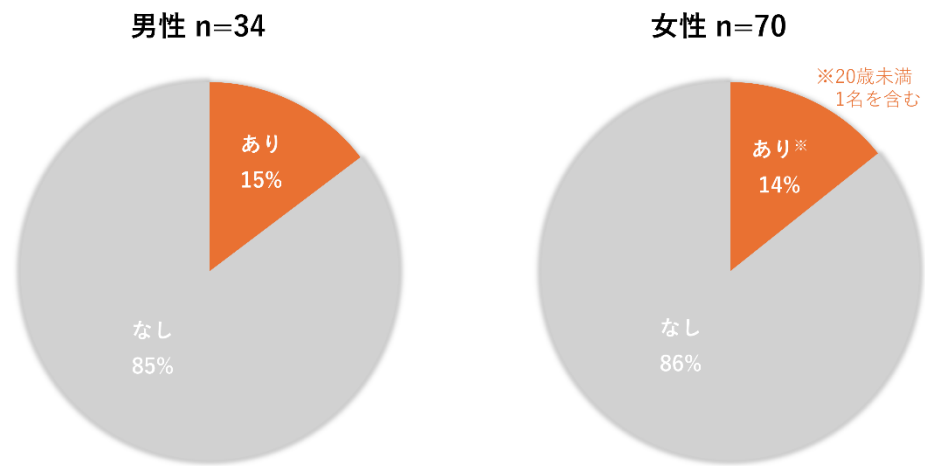


図 7. 成人の喫煙率

皮下免疫療法（SCIT）・舌下免疫療法（SLIT）

現在使用中または使用歴ありの割合 内科 n=88、小児科 n=160

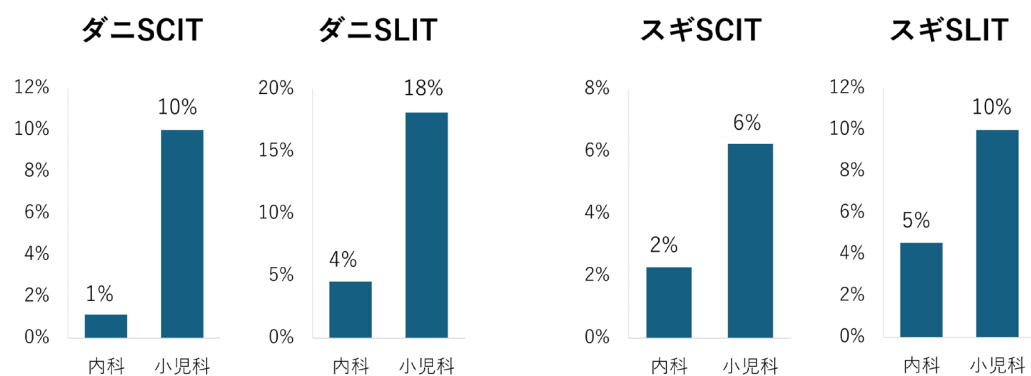
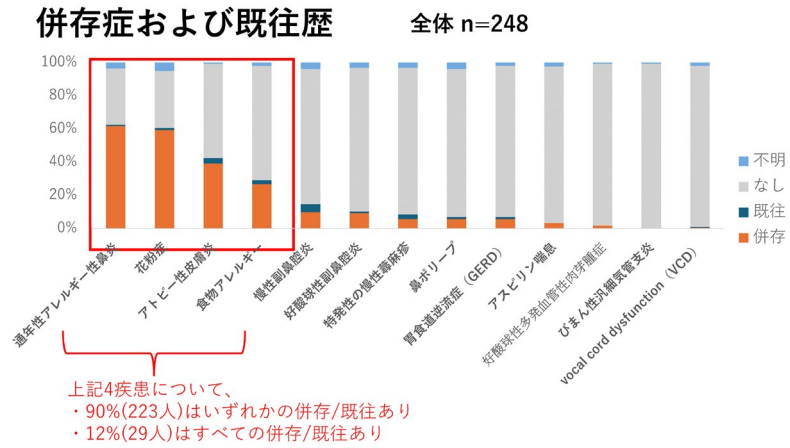


図 8. アレルゲン免疫療法 実施率

A



B

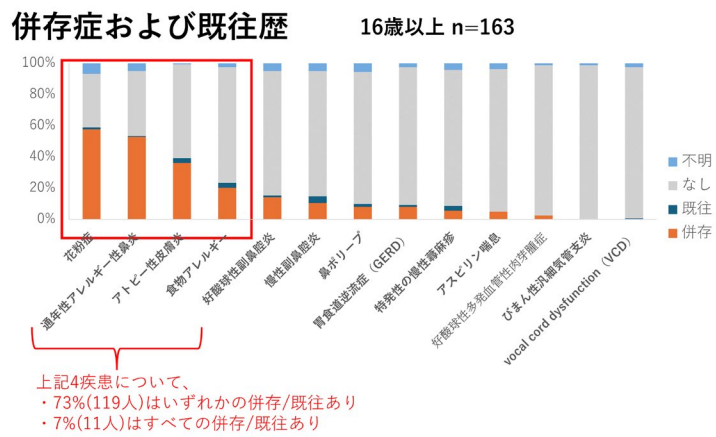
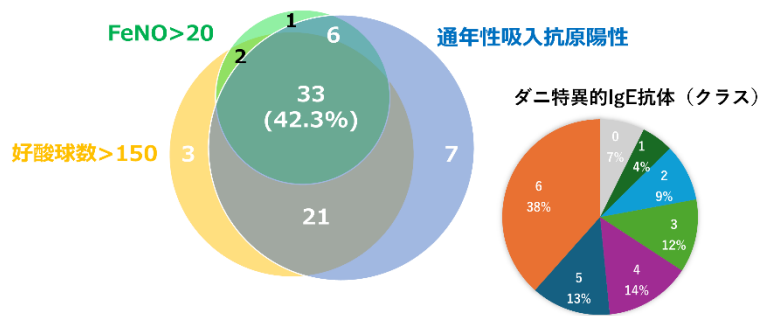


図 9. 併存症の頻度 全体、16 歳以上

初回導入前の2型炎症マーカーについて n=78

いずれか陽性 73 (93.6%)

すべて陰性 5 (6.4%)



多くの患者がいずれかの2型炎症マーカーが陽性であった。

図 10. 生物学的製剤導入前の 2 型炎症マーカー

初回導入の薬剤

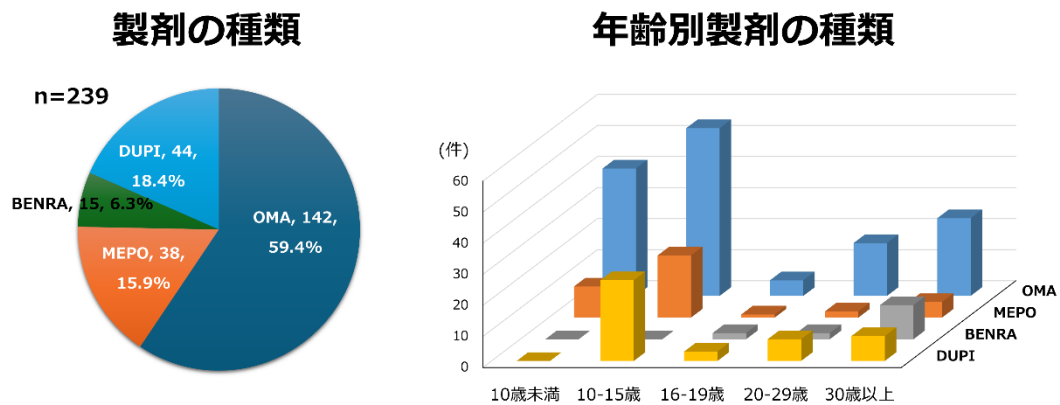


図 11. 初回に導入された生物学的製剤

初回入前のデータ

症例数	n	全体	OMA	MEPO	BENRA	DUPI	p
年齢*	239	13	11	12	35	14	<0.0001 ^a
血中好酸球数 (/μL)*	122	329	238	480	338	462.5	0.044 ^a
Total IgE (IU/ml)*	140	583	413	1344	373	1468	<0.0001 ^a
FeNO (ppb)*	128	28	21	36	20.5	54.5	0.015 ^a

*中央値
^ap values were calculated by the Kruskal-Wallis test.

好酸球数・FeNOと選択製剤

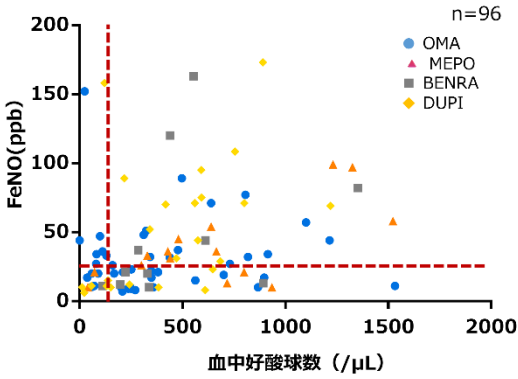
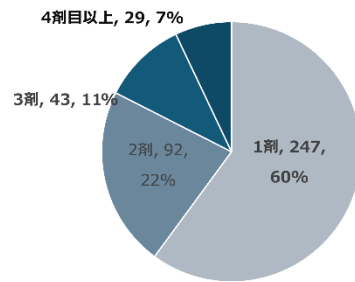


図 12. 生物学的製剤と 2 型バイオマーカーの関連

A

使用生物学的製剤の総数 述べ411件



B

使用製剤すべて（2剤目以降を含む）

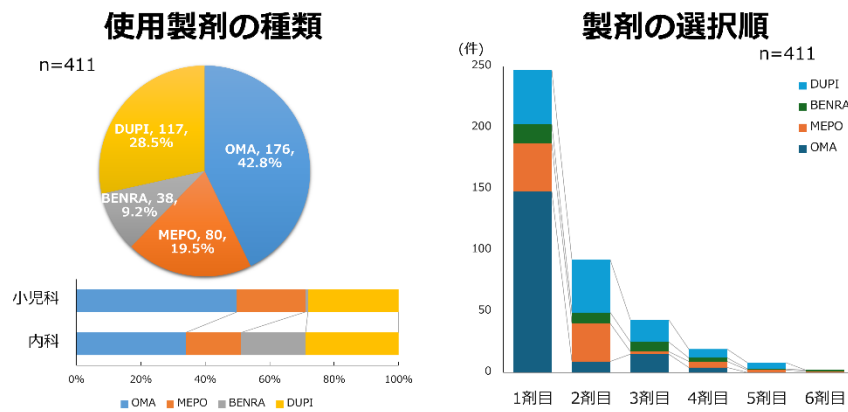


図 13. 生物学的製剤の延べ使用回数と種類

各薬剤導入時の情報（再導入のぞく）

症例数	(n)	全体	OMA	MEPO	BENRA	DUPI	p
年齢*	362	14	12	13	35.5	15	<0.0001 ^a
導入1年前増悪あり(%)	342	45.2	48.9	44.8	45.5	40.0	0.595 ^b
EIBあり(%)	341	44.2	51.8	55.2	6.1	38.6	<0.0001 ^b
コントロール状態(点)							
C-ACT(27点満点)*	50	22	21.5	20	-	23	0.179 ^a
ACT(25点満点)*	112	18	16	20.5	16	19.5	0.333 ^a
経口ステロイド使用率(%)	343	23.0	19.7	23.9	42.4	20.8	0.042 ^b
ICSアドヒアランス(%)	338						0.602 ^b
良好(80%<)		84.0	84.3	78.8	90.9	84.8	
やや不良(50-80%)		10.7	10.0	12.1	6.1	12.1	
不良(≤50%)		5.3	5.7	9.1	3.0	3.0	
血中好酸球数(/μL)*	247	224.0	209.5	400.0	224.0	132.0	0.053 ^a
Total IgE(IU/ml)*	210	471.5	403.0	520.0	352.0	865.0	0.014 ^a
%FEV1(%)*	229	89.7	91.3	84.9	87.0	88.4	0.352 ^a
%V50(%)*	228	73.0	77.2	67.3	58.4	72.9	0.442 ^a
%V25(%)*	228	63.4	66.9	63.4	59.3	60.9	0.442 ^a
FeNO(ppb)*	198	26.5	21.0	33.5	27.5	30.0	0.031 ^a
喘息以外の治療対象疾患(n)							0.0047 ^b
アトピー性皮膚炎			2	3	0	16	
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎			3	3	3	19	
特発性の慢性蕁麻疹			4	1	0	1	
好酸球性多発血管性肉芽腫症			1	4	1	1	
季節性アレルギー性鼻炎			5	3	2	5	

*中央値

^a p values were calculated by the Kruskal-Wallis test. ^b p values were calculated by the chi-square test.

図 14. 薬剤導入前の臨床情報

各製剤の効果

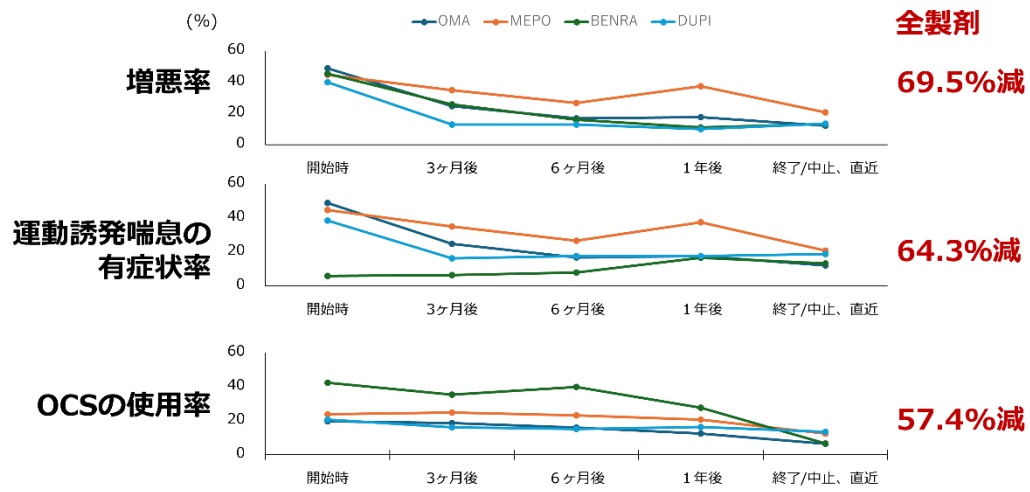


図 15. 生物学的製剤使用後の臨床指標の変化

医師による主観的薬剤評価（GETE） 5段階評価で
著効および**有効**とした割合

n=361

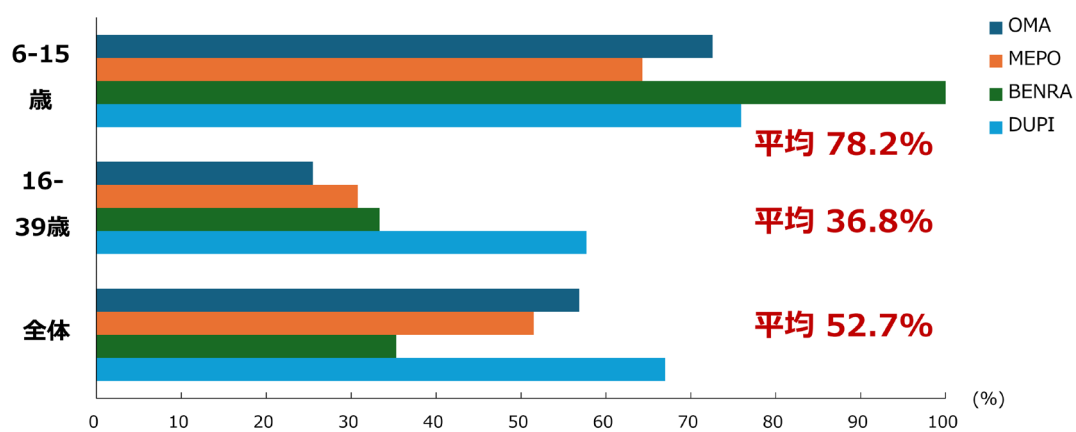


図 16. 医師による患者毎の GETE による薬剤評価

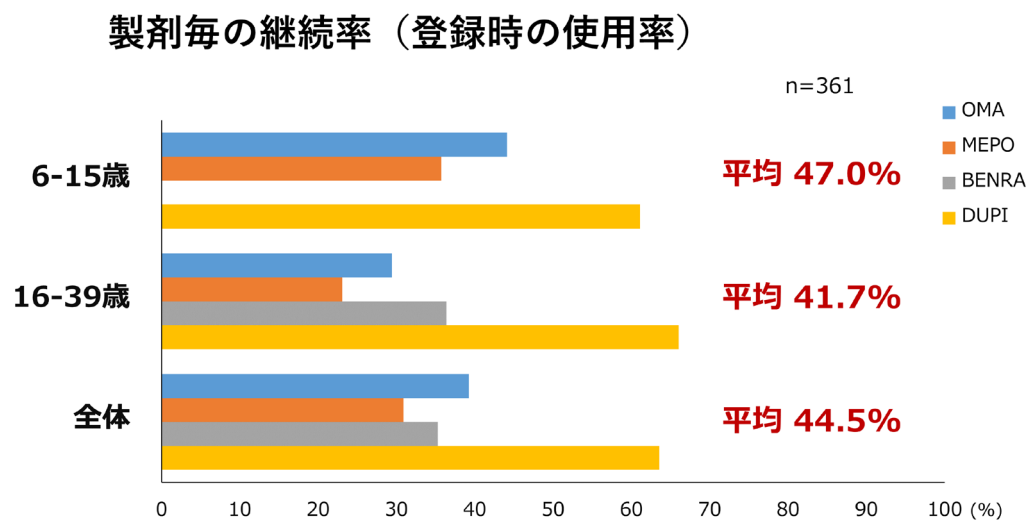


図 17. 製剤毎の継続率（登録時に使用を継続していたか）

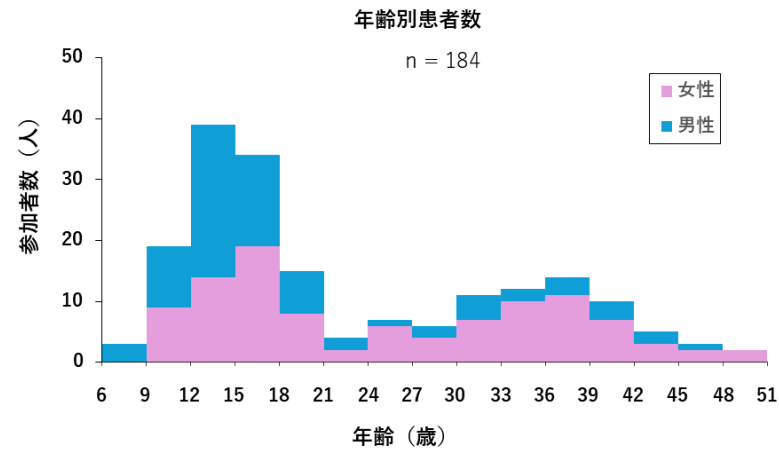
研究参加医療機関リスト（合計 46 施設）

国立大学法人群馬大学医学部附属病院 小児科
国立病院機構三重病院
帝京大学 内科
富山大学 小児科
国立大学法人 富山大学 富山大学附属病院 第一内科
秋田大学
慶應義塾大学 呼吸器内科
東海大学医学部附属病院 小児科
国立研究開発法人国立成育医療研究センター
独立行政法人 国立病院機構 奈良医療センター 内科
大阪医科薬科大学病院 小児科
大阪医科薬科大学病院 呼吸器内科
三菱京都病院 呼吸器・アレルギー内科
兵庫県立こども病院 アレルギー科
長野県立こども病院 小児アレルギーセンター
なんぶ小児科アレルギー科
国立病院機構相模原病院 小児科
社会福祉法人 療育センターきぼう アレルギー科
東京慈恵会医科大学附属第三病院 小児科
久留米大学医学部 内科
あいち小児保健医療総合センター アレルギー科
福井大学医学部附属病院 小児科
金沢大学附属病院 呼吸器内科
杏林大学医学部附属病院 小児科
国際医療福祉大学成田病院 小児科
国立病院機構熊本医療センター 小児科
大阪府立病院機構 大阪はびきの医療センター 小児科
高知大学医学部附属病院 小児科
医療法人社団南州会三浦メディカルクリニック
近畿大学奈良病院 呼吸器・アレルギー内科
徳島大学病院 小児科
近畿大学 呼吸器・アレルギー内科
上武呼吸器内科病院 アレルギー科
大和高田市立病院 小児科
社会医療法人同心会 西条中央病院 小児科

兵庫医科大学病院 呼吸器内科
新潟大学医歯学総合病院 呼吸器感染症内科
福山市民病院 小児科
豊橋市民病院 小児科
千葉県こども病院 アレルギー・膠原病内科
神戸市立医療センター中央市民病院 小児科
JA 長野厚生連佐久総合病院佐久医療センター 小児科
新潟県厚生農業協同組合連合会長岡中央総合病院 小児科
独立行政法人国立病院機構七尾病院 呼吸器内科
国立病院機構福岡病院 小児科
社会福祉法人同愛記念病院財団 同愛記念病院 小児科
国立病院機構災害医療センター 呼吸器内科
愛媛県立今治病院 小児科
東京慈恵会医科大学附属病院 呼吸器内科
市立八幡浜総合病院 小児科
東邦大学医療センター大橋病院 小児科
松戸市立総合医療センター 小児科
東京女子医科大学附属八千代医療センター 小児科
群馬県立小児医療センター アレルギー・リウマチ科
広島大学病院 呼吸器内科
鹿児島大学病院 呼吸器内科
大阪公立大学大学院医学研究科 呼吸器内科
山口大学医学部附属病院 呼吸器・感染症内科
愛知医科大学病院 呼吸器・アレルギー内科
千葉大学医学部附属病院 小児科
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 呼吸器内科
東邦大学医療センター大森病院 呼吸器センター(内科)
独立行政法人福岡市立病院機構福岡市立こども病院 アレルギー・呼吸器科

患者アンケート調査結果

患者アンケート調査 参加者の年齢分布



参加者の年齢分布は、21歳未満と21歳以上で2つのピークが見られた。

図 1 患者アンケート参加者の年齢分布

参加者の年齢分布

	6-15歳	16歳以上
患者数(人)	68	128
男性	42 (61.8%)	47 (36.8%)
女性	26 (38.2%)	81 (63.2%)

女性の比率は、6-15歳では38.2%に対し、16歳以上では63.8%と有意に多かった。（カイ2乗検定、 $P < 0.05$ ）

図 2. 患者の年齢分布

周産期について

分娩様式	人数（％） n = 184	参考値 * 1
経膣分娩	148 (80.4)	
帝王切開	31 (16.4)	21.6％
不明	5 (2.7)	

* 1厚生労働省「医療施設調査」（令和2年）

出生体重	人数（％） n = 184	参考値 * 2
1000g未満	3 (1.6)	0.3％
1000～1499g	2 (1.1)	
1500～2499g	29 (15.8)	9.6％（2500g未満）
2500g以上	140 (76.1)	
不明	10 (5.4)	

* 2厚生労働省「人口動態統計（確定数）」（令和3年）

図 3. 周産期の状況

周産期について

妊娠中の母の喫煙	人数（％） n = 184
あり	15 (8.2)
なし	152 (82.6)
不明	17 (9.2)

乳児期の栄養	人数（％） n = 184
母乳のみ	61 (33.1)
母乳とミルクの混合栄養	81 (44.0)
ミルクのみ	18 (9.8)
不明	24 (13.0)

出生後の人工呼吸器の使用	人数（％） n = 184
あり	11 (6.0)
なし	156 (84.8)
不明	17 (9.2)

図 4. 周産期の状況 2

乳児期の状況

1歳までの喘鳴歴	人数（％） n = 184
あり	54（29.3）
なし	96（52.2）
不明	34（18.5）

1歳までの湿疹歴	人数（％） n = 184
あり	71（38.6）
なし	70（38.0）
不明	43（23.4）

1歳までの肺炎・気管支炎 （医師の診断）	人数（％） n = 184
あり	49（26.6）
なし	106（57.6）
不明	29（15.8）

2歳までの保育利用	人数（％） n = 184
あり	46（25.0）
なし	115（62.5）
不明	23（12.5）

図 5. 乳児期の状況

アレルギー疾患の合併 組み合わせ毎の人数

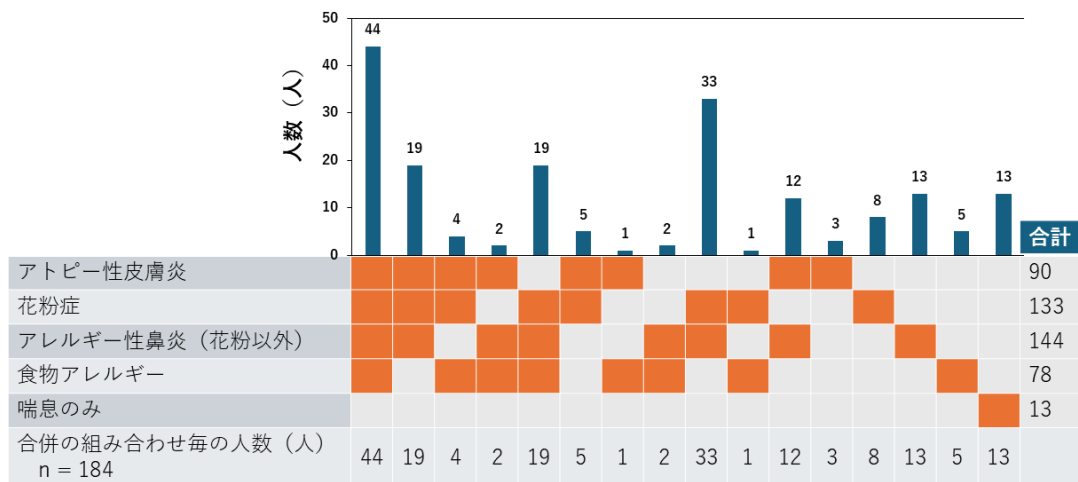


図 6. 他のアレルギー疾患の合併状況

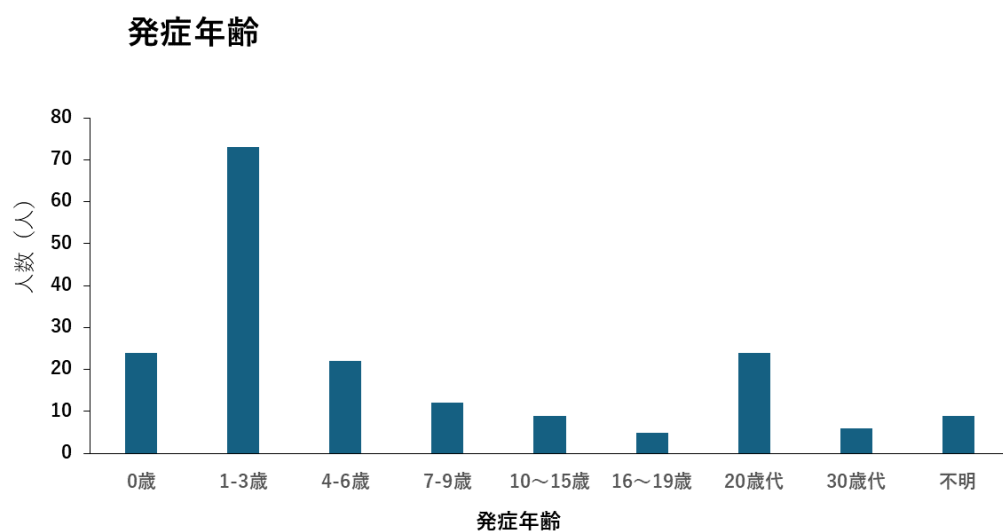


図 7. 気管支喘息の発症時期

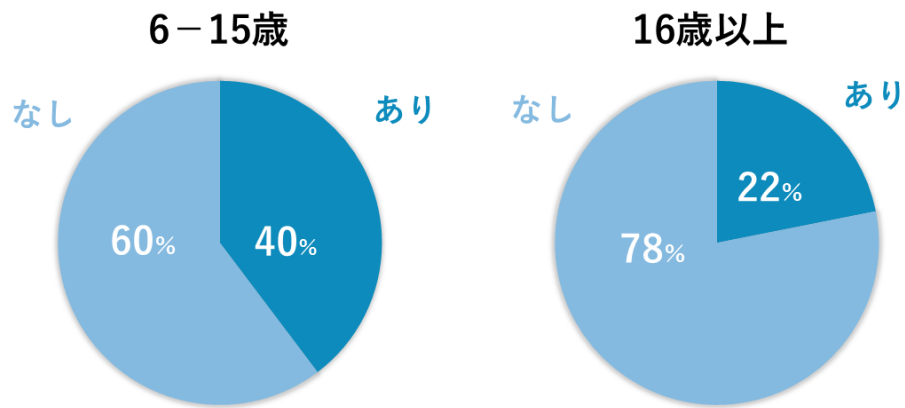
世帯年収

世帯年収 (円)	6-15歳 [人](%)	16歳以上 [人](%)
125万未満	6 (8.8)	12 (9.4)
125万～250万	5 (7.4)	9 (7.0)
250万～500万	14 (20.5)	21 (16.4)
500万～1000万	32 (47.1)	44 (34.4)
1000万以上	5 (7.4)	21 (16.4)
回答なし	6 (8.8)	21 (16.4)

年収1000万以上の世帯の割合は
AYA世代で16.4%と小児7.4%に比べ多かった

図 8. 参加者の世帯収入

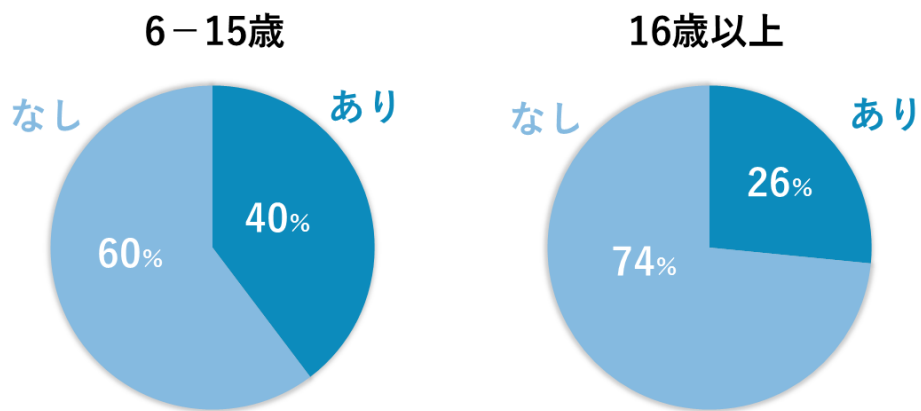
ペットの飼育状況



世帯内のペットの飼育率は6-15歳以上で高かった。
(カイ2乗検定、 $P < 0.05$)

図 9. ペットの飼育状況

習慣性喫煙者のいる世帯の割合



習慣性喫煙者のいる世帯の割合は、6-15歳の方が高かった。

図 10. 習慣性喫煙者のいる世帯の割合

全身ステロイドを要する急性増悪の既往

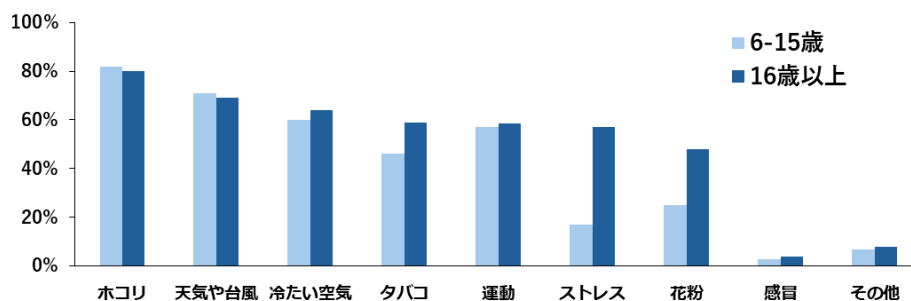
回数（回）	6-15歳【人】（%） n = 68	16歳以上（人） n = 128
なし	7（10）	12（9）
1～3	15（22）	16（13）
4～6	7（10）	12（9）
7～9	5（8）	13（10）
10以上	34（50）	75（59）

全年齢層で5割以上の患者が、10回以上の全身ステロイドを要する急性増悪の既往があった。

図 11, 全身ステロイドを要する急性増悪の既往

急性増悪の契機と思われるもの

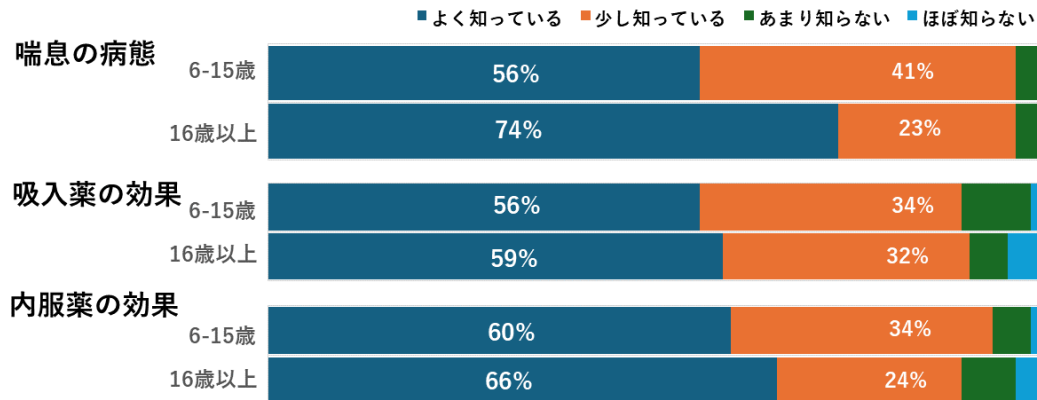
複数解答可



ホコリが最も多く、次いで天気や台風、冷たい空気、タバコが多かった。ストレスは16歳以上で有意に多かった

図 12. 急性増悪の契機

気管支喘息・治療薬に対する理解度



両世代で喘息の病態について16歳以上では74%がよく知っていると答えた。一方、吸入薬や内服薬の効果は、両世代ともによく知っていると答えたのは6割にとどまった。

図 13. 気管支喘息に対する理解度

服薬アドヒアランス 生物学的製剤開始前

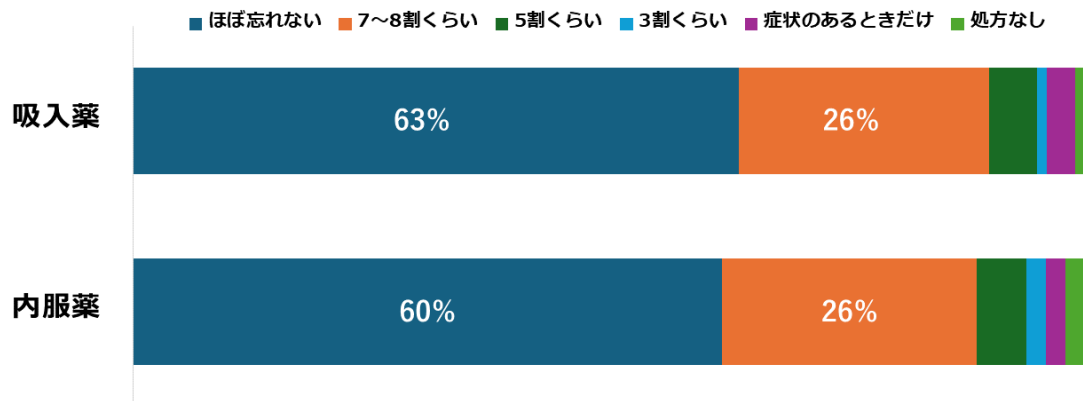


図 14. 服薬アドヒアランス

使用した生物学的製剤の種類

使用中・終了の製剤

使用製剤	回答数 n=256	使用中 (%) n=151	使用終了 n=105
オマリズマブ	104	58 (56%)	44
メボリズマブ	43	22 (51%)	21
デュピルマブ	86	61 (71%)	27
ベンラリズマブ	23	10 (43%)	13

使用中の製剤（151件）

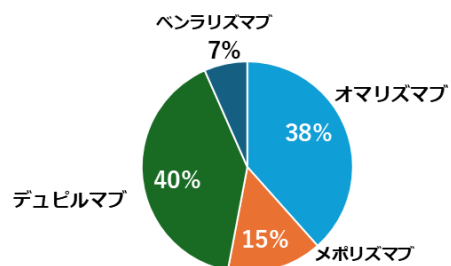


図 15. 使用した生物学的製剤の種類

製剤選択・変更の状況（256件）

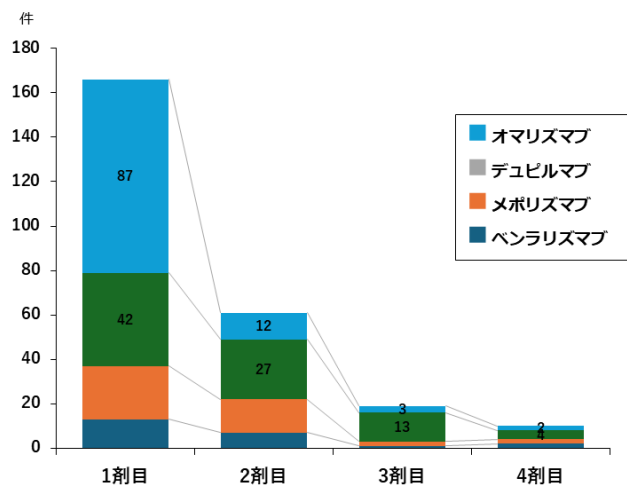


図 16. 製剤洗濯・変更の状況

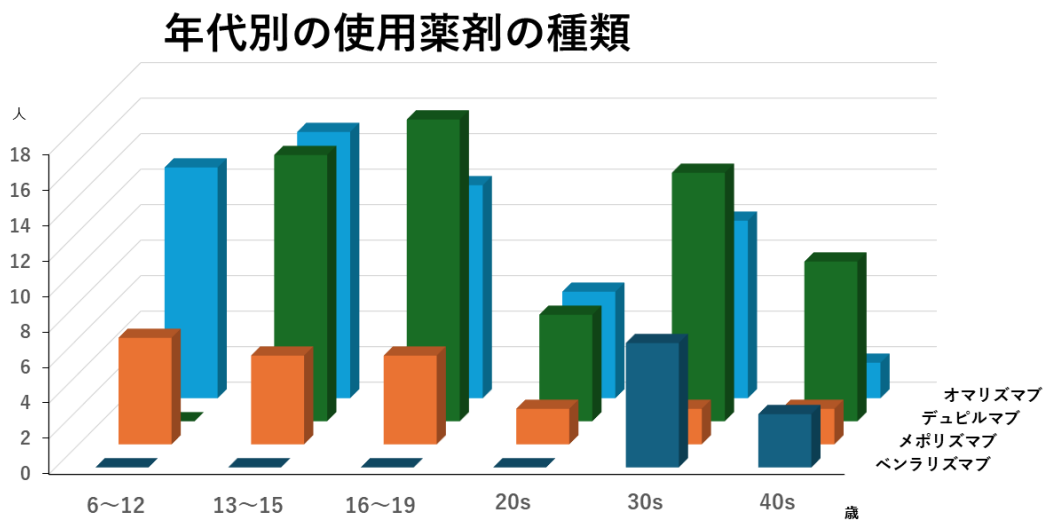


図 17. 年代別使用薬剤

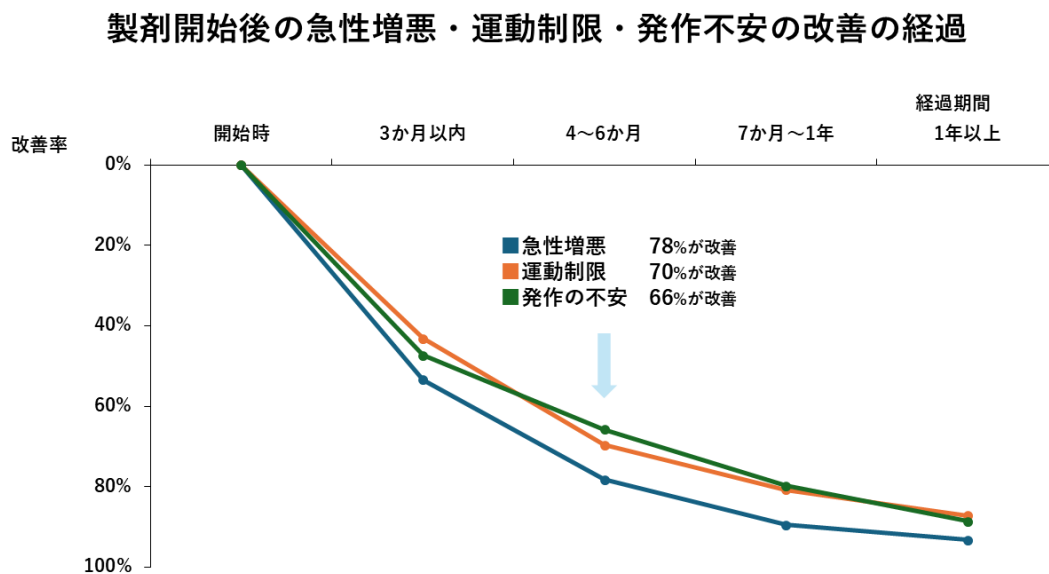


図 18. 生物学的製剤使用開始後の急性増悪、運動制限、発作不安の改善

生物学的製剤使用後の解答の割合 肯定的質問

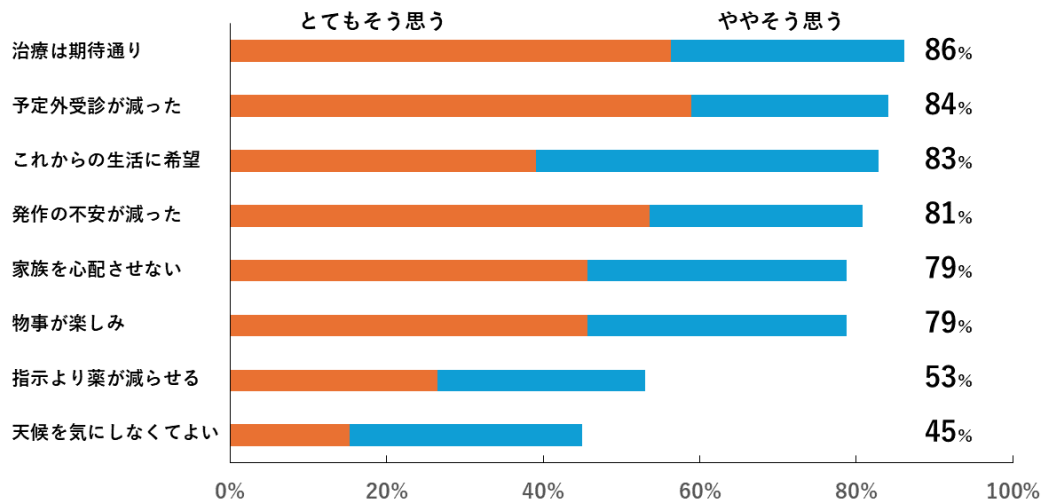


図 19. 製剤開始後の感想 1

生物学的製剤使用後の解答の割合 小児（18歳未満）と成人 とても思う＋やや思う

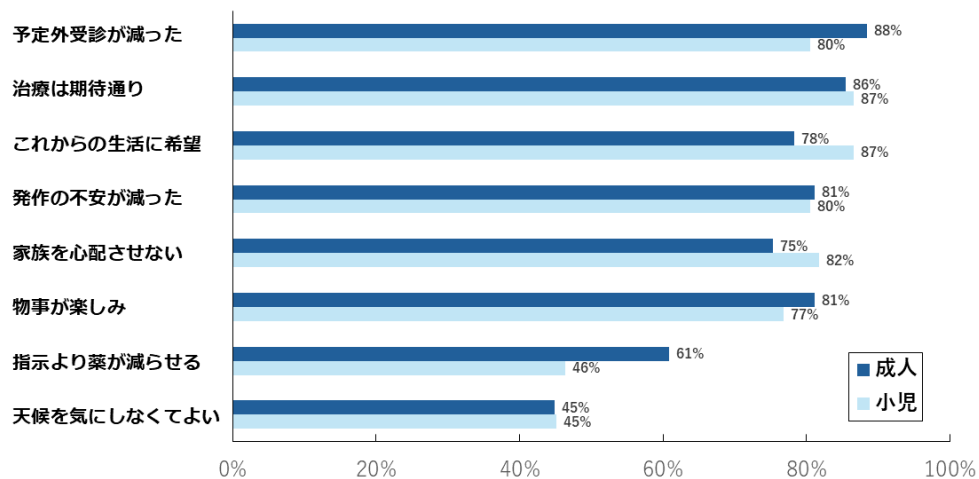


図 20. 小児と成人別製剤開始後の感想

生物学的製剤使用後の解答の割合 否定的質問

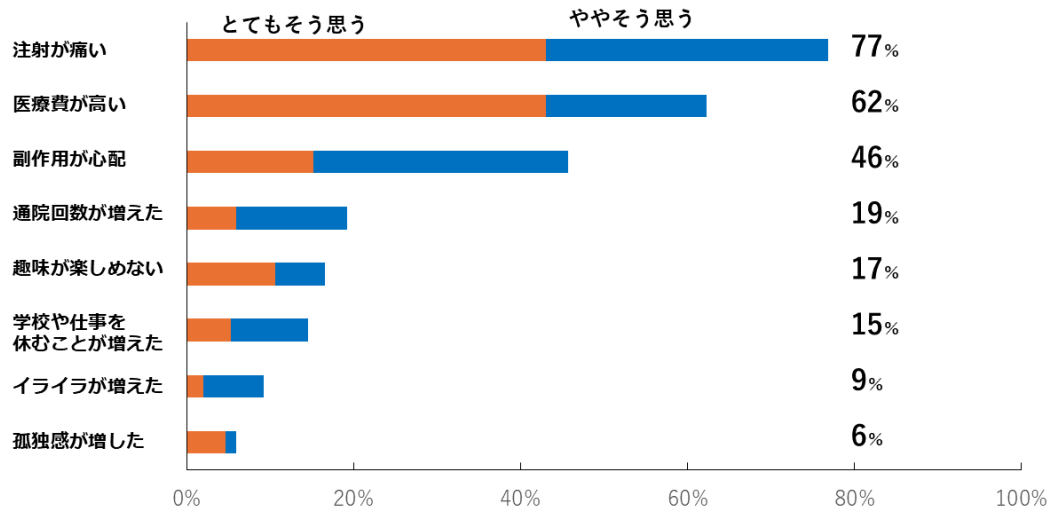


図 21. 製剤開始後の感想 2

生物学的製剤使用後の解答の割合 小児（18歳未満）と成人 とてもそう思う＋ややそう思う

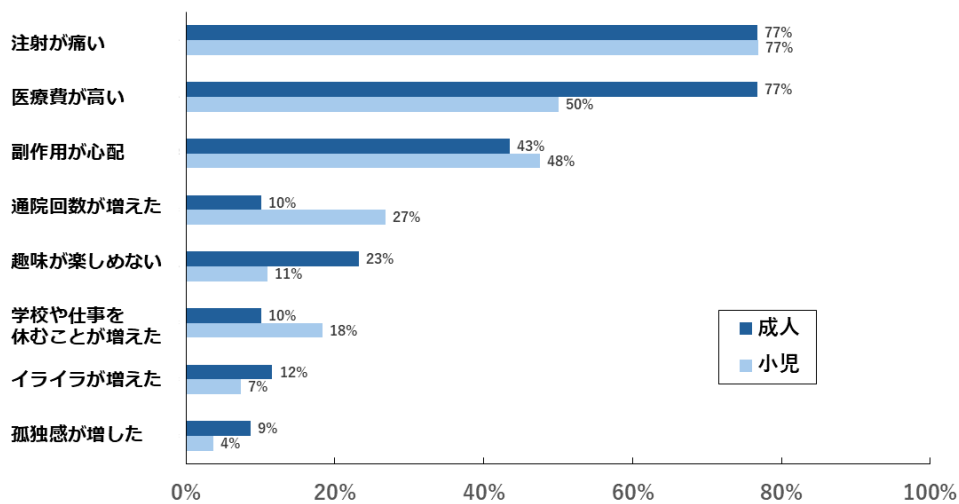


図 22. 小児と成人別製剤開始後の感想 2

満足度と治療継続の希望

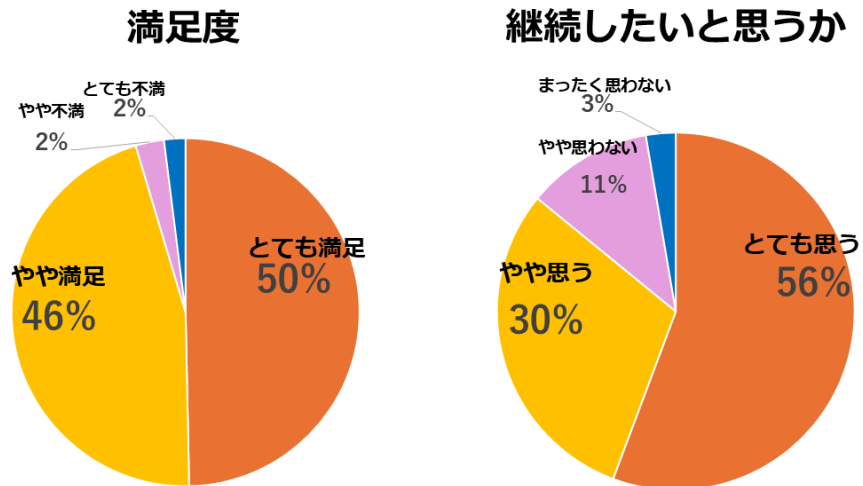


図 23. 製剤への満足度

継続したくない理由（自由回答）

- ・効果や改善が感じられない（7件）
- ・医療費が高い（6件）
- ・注射が痛い（3件）

以下、各1件ずつ

- ・本当に効いているのか心配
- ・以前の薬のほうがあったため戻したい
- ・何か薬（やく）やってみたいになるから
- ・毎月通うのが苦痛
- ・できるだけ早く薬を切りたい
- ・妊娠を控えなければならない
- ・今後ずっと注射に頼る生活になるのかと思うと怖い

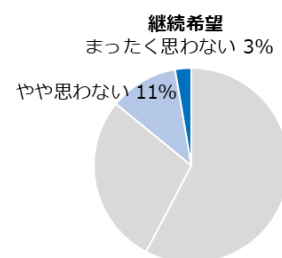


図 24. 製剤を継続したくない理由

