

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

研究要旨

初年度は、生物学的製剤の使用実態調査の前段階として、小児アレルギー学会、呼吸器学会の会員へのアンケート調査を行った。両学会合わせて、1298名の生物学的製剤投与中の6-39歳の患者がいることが分かった。本格的調査は、ACAGIスタディ（Asthma of Children, Adolescents, and Young adults using Biologics スタディ）として、研究計画書を作成し、倫理審査委員会に申請した。患者が抱える問題を Patient Reported Outcome として収集するための質問紙を作成した。患者への情報提供冊子、システムチェックレビューについての予備的検討を開始した。次年度の本格的な研究開始に向けて予備的検討が概ね終了した。

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を修飾できるか？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

下記の3点について総合的に推進することで、研究目的達成を目指した。

①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

②重症喘息患者に対して、適切な治療に必要な情報を興味のもてる形で提供すること、ならびに患者が抱える問題を Patient Reported Outcome として収集

③生物学的製剤に関連した研究のシステムマチックレビュー

下記にそれぞれの点に関する方法の詳細を記す。

① 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：使用実態横断的後方視調査研究の呼称を ACAGI スタディ (Asthma of Children, Adolescents, and Young adults using Biologics スタディ) とした。まず、小児と成人喘息の専門性の高い医師が所属する日本小児アレルギー学会と日本呼吸器学会に依頼し、予備調査を行った。各学会に所属する学会員全員に対して、メールにて、Google フォームでのアンケート調査への回答を依頼した。アンケートは、回答者の居住地、6歳～39歳の患者への生物学的製剤の使用経験、各製剤の使用人数、回答者の各製剤への総合評価 (GETE: global evaluation of treatment effectiveness)、今後1年以内での生物学的製剤導入予定の患者の有無、本調査への参加意思の有無などの項目を設定した (詳細は参考資料1参照)。

本格的調査は、予備的調査で参加意思を示した医師または医療施設に依頼し、生物学的製剤の使用の既往または現在使用中の

6歳から39歳の患者情報を収集することとした。患者情報は、群馬大学医学部附属病院の臨床試験部で所有する EDC (electric data capture) システムを利用し、各担当医が Web 上で入力し、データ管理は同臨床試験部で行うこととした。

② 重症喘息患者に対して、適切な治療に必要な情報を興味のもてる形で提供すること、ならびに患者が抱える問題を Patient Reported Outcome として収集：

重症喘息患者の治療に関する情報を、患者がアクセスしやすく分かりやすい形式で冊子にまとめる。また、患者自身が抱える問題、生活、環境背景、生物学的の使用に関する患者自身の評価などの詳細は、ACAGI スタディへの対象患者に対し、Web フォームのアドレスを提示し、Web フォーム上で入力してもらうこととした。

③ 生物学的製剤に関連した研究のシステムマチックレビュー：

生物学的製剤の使用にあたり重要な課題を検討し、対応する臨床クエスチョンを設定し、システムマチックレビューを実施することとした。システムマチックレビューに際しては、検索式を設定し、外部業者に検索を委託し、その結果を研究代表者ならびに分担者で検討し、エビデンス総体の評価を行うこととした。得られた結果は、学術論文として公表し、ガイドライン作成時に引用されることで、成果がエビデンスとして組み入れられる予定である。

C 研究結果

① 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 スタディ 日本小児アレルギー学会、日本呼吸器学会

に依頼し、学会を通じて会員に予備調査としてのアンケート調査への協力を依頼した。メールで依頼し、Google フォーム上で参考資料 1 の項目についての回答を収集した。回答は個人または施設(診療科)毎とした。

日本小児アレルギー学会からは 67 名の個人、63 箇所の施設、合計 160 の回答を得た。現在、生物学的製剤を使用している患者数は 265 名で、今後 1 年以内に 90 名に同製剤を使用する可能性のある患者が存在した。現在使用中の生物学的製剤の割合は、6-15 歳では、ゾレア 57%、ヌーカラ 19%、ファセンラ 3%、デュピクセント 21%であった。16-39 歳では、ゾレア 44%、ヌーカラ 22%、ファセンラ 11%、デュピクセント 23%であった(参考資料 2 図 1)。また、各製剤に対する GETE で有効以上と返答した割合は、デュピクセント 87.2%、ゾレア 81.8%、ヌーカラ 79.5%であった(参考資料 2 図 2)。6-15 歳で、生物学的製剤を導入する際に、懸念する点としては、いつまで継続すべきか不明が 28%と最も高く、次いで医療費の増加(23%)、受診回数の増加(25%)と続いた(参考資料 2 図 3)。

都道府県別に見ると回答数が最も多かったのが東京都で、秋田、茨城、鳥取、佐賀、長崎、大分、宮崎はゼロであった(参考資料 2 図 4)。これは概ね小児科を標榜するアレルギー専門医の分布と一致している(参考資料 2 図 5)。この専門医と回答数を反映して、今回の検討から得られた小児人口 10 万人あたりの生物学的製剤使用小児患者数にも地域による偏りが見られた(参考資料 2 図 6)。

日本呼吸器学会からは、108 名の個人と 28 箇所の医療機関で、合計 136 の回答を得

た。現在、生物学的製剤を使用している患者の合計は 1033 名であった。6-15 歳への生物学的製剤投与経験があったのは 9 名の医師のみであり、患者数は 40 名であった。16-39 歳の患者への生物学的製剤使用経験があると答えた医師数は 72 名で、患者数は 900 名以上であった。使用製剤の内訳は、6-15 歳では、ゾレア 52%、ヌーカラ 30%、デュピクセント 18%で、16-39 歳では、ゾレア 35%、ヌーカラ 23%、ファセンラ 17%、デュピクセント 25%であった(参考資料 2 図 7)。また、各製剤に対する GETE で有効以上と返答した割合は、全て 90%以上であった(参考資料 2 図 8)。16-39 歳の患者に対して、生物学的製剤を導入する際に、懸念する点としては、医療費の増加が 50%と最も高く、次いでいつまで継続すべきか不明瞭(22%)であった(参考資料 2 図 9)。

以上に加えて、使用に関するいくつかの設問への回答を得た。加えて、ACAGI スタディへの本格的調査への参加意思が、小児アレルギー学会からは 66 施設、呼吸器学会からは 55 施設から示された。

ACAGI スタディの本格的調査に関しては、研究計画書を作成し、群馬大学の臨床倫理審査に申請中であり(参考資料 3)、次年度以降研究の実施に至る予定である。

②重症喘息患者に対して、適切な治療に必要な情報を興味のもてる形で提供すること、ならびに患者が抱える問題を Patient Reported Outcome として収集:患者への情報提供として患者向けウェブページの作成を検討していたが、本研究計画終了後も内容を継続的にアップデートする必要があることから、患者向け情報を掲載した冊子を

作成することとした。これまで、使用可能な生物学的製剤全てをまとめて、患者に情報提供するための冊子は存在しておらず、作成の意義があると考えられた。PDF版で作成し、アレルギー情報用Webサイトであるアレルギーポータルへの掲載、並びに印刷して主要施設へ配布することとし、具体的な内容の検討、作成は次年度以降に実施することとなった。

生物学的製剤を使用された患者からの Patient Reported Outcome (PRO) の収集は、ACAGI スタディの対象者に、Google フォーム上の回答サイトへアクセスしてもらい回答を得ることとした。PRO の具体的な質問項目について、検討し、回答フォームを作成した (参考資料 4)。

③生物学的製剤に関連した研究のシステムチックレビュー：喘息における生物学的製剤を用いた診療における重要課題について、検討し、以下のような課題をあげた。

- ①難治性喘息に対して、まずどの生物学的製剤を選択すべきか？
- ②生物学的製剤をどの程度の期間継続し、どのタイミングで終了すべきか？
- ③生物学的製剤を使用した難治性喘息の治療・管理の評価に何をを用いるか？
- ④生物学的製剤を変更する際の指標はなにか？

これに対し、複数のクリニカルクエスチョンを挙げた。代表的なものを以下に提示した。

1. 生物学的製剤選択に際して指標となるバイオマーカーは存在するか。
2. コントロール良好な生物学的製剤(薬剤名)使用中の難治性喘息患者に対して、生物

学的製剤(薬剤名)の中止は推奨されるか？

3. 生物学的製剤を使用中の小児及び若年成人の難治性喘息長期管理について呼気一酸化窒素測定(スパイロメーター、PEF)は有用か？

4. 生物学的製剤(薬剤名)を使用中の小児及び若年成人の難治性喘息に対して生物学的製剤(薬剤名)への変更は推奨されるか？

次年度以降、これらのクリニカルクエスチョンを、選定し、システムチックレビューを実施することとした。

D 考察

日本小児アレルギー学会、日本呼吸器学会へのアンケート調査では、処方医から生物学的製剤の有効性が高く評価されていることが分った。使用薬剤に関しては、どちら両学会の会員(前者は小児科医、後者は内科医が主たる構成員)ともに、小児期、成人期ともにゾレアの処方割合が最も高かった。これは、ゾレアが上市されてからの期間が最も長いことが影響しているのかも知れない。一方、デュピクセントの適応年齢は12歳以上であるが、日本小児アレルギー学会の回答で、6-15歳でもゾレアについて処方が多かった。年齢的に適応のある患児は最も少ないにもかかわらず、選択が多いが、その理由としては、小児に使用可能な生物学的製剤として最初に在宅自己注射が認められたことが挙げられる。加えて、小児の難治性喘息ではアトピー性皮膚炎を合併していることが多いが、デュピクセントがアトピー性皮膚炎への適応を有することも影響していると考えた。一方処方をためらう理由としては、医療費の増加が、小児期では2番

目に、成人では最も高く、生物学的製剤の価格が治療への障壁となる可能性が改めて示された。

小児アレルギー学会へのアンケートによる都道府県別の対象患者の数には、大きな地域差が存在した。学会員を対象としたアンケートであるため、会員の偏在、専門医の偏在の影響があると思われる。喘息のコントロール状態の地域差は、不明であるが、生物学的製剤を使用するような患者がいない地域は存在しないと類推される。従って、今回の調査からは、投与が必要な幹事に十分な治療を届けられていない可能性が示唆された。

今回、ACAGI スタディの対象者として約1000名いることが分った。今後、その患者がいる施設に研究参加を依頼するが、これ間に小児から若年成人まで同じ EDC を用いて生物学的使用について調査した研究は少なく、ACAGI スタディで得られる結果は臨床的に重要となると考えられる。

E 結論

学会へのアンケート調査により、今後の本格的調査のための、基礎となるデータを得ることができた。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

未実施

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし