

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。令和3年度には、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。

令和4年度は ACAGI スタディの研究計画書を完成させて、群馬大学人を対象とする医学系研究倫理審査委員会で承認された。予備調査で ACAGI スタディへの参加意思

を示した医師または医療施設に依頼し研究協力施設として登録した。令和4年12月から EDC による患者情報の登録が開始された。各研究協力施設と契約を締結し、研究協力費用として登録症例1例につき3000円の支払いを設定した。群馬大学医学部附属病院の臨床試験部で所有するシステムを利用し EDC (electric data capture) を作成、各担当医が Web 上で入力し、データ管理は群馬大学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：

EDC 登録時に、患者へアンケート調査を依頼した。適切な同意取得後、患者には、Google フォームへのアクセスコードならびに ID 番号を付与し、患者自らがアクセスし、質問表へ回答した。回答が確認できたら、Quo カード 2000 円分を郵送にて患者を診療する医療機関へ送付し、アンケートへの謝礼として渡した。アンケートは、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を含む。

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、対応するクリニカル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

令和4年7月15日に群馬大学人を対象とする医学系研究倫理審査委員会で承認された(IRB2022-011)(参考資料1)。令和3年度に実施した日本小児アレルギー学会、日本呼吸器学会を通じて会員に予備調査としてのアンケート調査を元に、参加可能施設へ連絡し、57施設の参加が得られた(参考資料2)。

群馬大学のシステムを用い、ACAGI スタディ用の electric data capture (EDC) シートを作成した(参考資料3)。EDCは、各施設からオンラインでアクセスし、エクセルシートのテンプレートで記入し、群馬大学臨床試験部のデータマネージャーが管理した。これまでに174例の登録があり、それらのうち内科9施設、小児科17施設からの計142例が詳細登録を終えている。詳細な結果のまとめは、ACAGI スタディ終了後にオープンとなる予定である。

現登録者142名のうち、女性54%、男性46%であり、男女比はほぼ1対1であった。また、78%が小児科から、22%が内科からの登録であった(参考資料4;図1)。また、これまでに生物学的製剤1製剤のみを使用した症例は62%、2剤が25%、3剤9%、4剤4%であった(参考資料4;図2)。薬剤選択の割合は、ゾレア(一般名 オマリズマブ)が47%と最も多く、次いでデュピクセント(一般名 デュピルマブ)29%、ヌーカラ(一般名 メポリズマブ)19%、ファセンラ(一般名 ベンラリズマブ)5%であ

った(参考資料4;図2)。ファセンラは小児適用がないことから最も少ないと考えた。また、本研究計画の適格基準として、西部学的製剤使用開始後1年を条件としているため、発売後1年未満であるテゼスパイア(一般名 テゼベルマブ)は、今回は取り扱われていない。多剤が使用されている場合の導入1剤目の製剤は、ゾレアが90件(64%)と最多であり、次いでヌーカラ23件(16.3%)、デュピクセント22件(15.6%)と上市された順番の影響が伺えた。

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

患者への Google フォームを用いた patient reported outcome (PRO) 質問票を作成した(参考資料5)。これまでの回答は、患者基本情報の入力のみが111名、詳細の入力まで済んでいるのが100名であった。これまでの結果のまとめとして、男女比はほぼ1対であった。世帯収入の分布では、500万円以下が32.5%であり、2019年の全国調査の500万円以下55.9%に比べて少なかった(参考資料6;図1)。これには、今回の研究参加者あるいはその保護者が、年代的に比較的収入の高い年齢層であることも影響している可能性や、相対的に収入に余裕のある層が選択的に生物学的製剤による治療を受けている可能性も考えられた。

家庭内に喫煙者がいる割合は33.3%であり、全国平均16.7%より高かった(参考資料6;図2)。一方、全国調査では年齢階級別にみると、30~60歳代男性の約3割が習慣的に喫煙しており、今回の喫煙者のいる

家庭の割合はそのことを反映している可能性が考えられた。重症喘息の患者がいる家庭でも喫煙率は、全国調査に比べて決して低くないことは、重要なポイントであると言える。ペット飼育に関しては、イヌを室内で飼育している割合が 15.3%であり、全国調査より高い結果であった(参考資料 6; 図 3)。

本人の喘息以外のアレルギー疾患の合併率は、アトピー性皮膚炎 45.9%、花粉症 68.5%、アレルギー性鼻炎 75.7%、食物アレルギー 39.6%と高く、アトピー素因の存在が強く示唆された(参考資料 6; 図 4)。服薬アドヒアランスに関して、吸入薬は、ほぼ忘れないが 63.1%、7~8 割程度の遵守率が 27%で、一般的な吸入ステロイドの遵守率が 5 割程度であるのに比較するとアドヒアランスは良好であると考えられた(参考資料 6)。

薬剤に関する患者の主観的評価に関して、生物学的製剤投与後に症状が改善するまでの時間を質問した(参考資料 6; 図 6)。例としてゾレアとデュピクセントを提示した。発作の回数に関しては、ゾレアでは 3 か月以内と、4~6 か月以内が 15%弱で同程度であったのに対して、デュピクセントでは、3 か月以内が約 25%と最も多く、早期に効果を実感している可能性が示唆された。夜間覚醒、運動による発作誘発、日常生活の制限、発作への不安などについても、改善までの時間に両者で違いが認められた。

次に、各製剤に関する心理・生活面などへの影響を確認した(参考資料 6; 図 7)。ここでも例として、ゾレアとデュピクセントを提示する。両製剤ともに、「通院回数が増えた」、「イライラすることが増えた」、「趣

味が楽しめないことが増えた」、「仕事や学校を休むことが増えた」というネガティブな設問に対しては、「全く思わない」の回答が最も多かった。「発作の不安が減った」、「物事を楽しみに待つことが増えた」、「家族に喘息の心配をかけることが減った」、「気分が晴れることが増えた」、「これからの生活に希望を持てる」などのポジティブな内容を問う設問に対しては、「とてもそう思う」、「ややそう思う」が多く、生物学的製剤に関して評価が高く、いい印象を持っていることが示唆された。一方、「とてもそう思う」と「ややそう思う」の割合は、製剤間で違いが認められた。また、「医療費が高い」という設問に関しては、両製剤ともに「とてもそう思う」が最多であった。

全般的な満足度としては、4 製剤ともに「やや満足」と「とても満足」が大半を占め、患者の満足度が高いことが伺えた(参考資料 6; 図 8)。中でもデュピクセントは、とても満足が最も多く、満足度が高いことが示された。他の人に勧めたいかという設問に関しては、前製剤で「ややそう思う」が最も多かった(参考資料 6; 図 9)。

継続したくない理由としては、医療費が高いことや、効果の減弱が挙げられていた。

PRO は、EDC への登録と並行して行われており、今後人数が増加する予定である。また、ここで得られた情報を参考に、患者向け情報を掲載した冊子を作成することとした。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。

③生物学的製剤に関連した研究のシステム

チェックレビュー：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(薬物名)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、システムチェ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結果を元に、生物学的製剤使用する喘息患者の実態に関する国内57施設が参加する後方視的調査を開始する

ことができた。医師が入力する医療情報に関しては EDC を介した収集が進んでいるが、開示されておらず、開示後に解析予定である。

患者が直接入力する PRO に関して、その結果の一端を報告した。こちらは今後入力件数が増加する予定であり、詳細な結果解析は最終登録終了後に行う予定である。これまでの解析では、生物学的製剤を使用する重症喘息であるが、家庭内喫煙率や室内でのペット飼育率は、全国調査と同程度であった。増悪因子からの回避は、より一層強調して指導する必要があると考えられた。一方、アドヒアランスに関しては、喘息患者を対象とした既報よりも良好であり、治療に対する取り組みは高いことが伺えた。

患者の主観的薬剤評価では、効果発現を実感できるまでの時間が製剤毎に異なる可能性が示された。ゾレアは投与開始後16週間で効果があれば、長期的な効果が期待できるとされている一方、デュピクセントは投与開始4週間後から呼吸機能改善を認め、12週以降に効果が判定できるとされている。患者の主観的評価でも、デュピクセントの方が早く効果を実感している可能性があり、客観的な評価と一致する結果であると考えられた。

生活面や心理面での評価は、どの製剤も概ね良好であり、生物学的製剤の使用が、喘息症状の改善を通じて、患者の生活の質を改善していることが示唆された。特に、生活、心理面でも評価が高いデュピクセントが、総合的な満足度でも高かった。一方で、注射の痛み、や医療費の高さに関しては、とてもそう思うが多く、生物学的製剤の課題であると考えられた。また、多くの患者が総

合的に満足している一方で、少なからぬ割合の患者が、やや不満、とても不満であると回答しており、これらの患者の解析は重要である。本研究では、EDC と PRO の結果を照合することができるので、この様な評価をした患者の医療情報を検討することで、特定の製剤に対する全般的な効果が期待できない条件が見いだせると期待できる。

E 結論

生物学的製剤を使用する小児から若年成人喘息患者の後方視的調査を開始した。医療情報と患者の主観的評価を並行して収集しており、生物学的製剤の総合的な評価が明らかにされることが期待される。

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