

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）

（総合

（総合）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を行った。予備調査では、日本小児アレルギー学会と日本呼吸器学会の協力のもと、生物学的製剤の使用状況や効果に関するアンケートを実施した。ゾレア、ヌーカラ、ファセンラ、デュピクセントが使用されており、使用継続や医療費負担に関する懸念が報告された。本格的調査である横断的調査「ACAGI スタディ」では、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) **予備調査**：令和3年度に、予備調査として、日本小児アレルギー学会、ならびに日本呼吸器学会の許可を得て、両学会員に対して、6歳から40歳未満の喘息患者に対する生物学的製剤使用に関して**資料1**の項目についてアンケート調査を行った。同時に、使用経験のある施設に対しては本研究への参加意思を問い、Googleフォームにて回答を収集した。

2) **本格的調査**：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を Asthma of Children, Adolescents, and Young adults using Biologics スタディ：通称 ACAGI スタディ命名し、研究計画書を作成し、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、**資料2**)。群馬大学先端医療開発センターにて、データ管理システム HOPE eACReSS を用いて、clinical research form (CRF) を作成した (**資料3**)。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4**)。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4**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4**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。

3) 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、小児にも分かりやすいものとし、PDF で作成した（資料 5）。

（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、個人情報を持定できる情報は公開しない。

C. 研究結果

1) 予備調査

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（資料 6 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（資料 6 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

（資料 6 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（資料 6 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（資料 6 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（資料 6 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（資料 6 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（資料 6 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（資料 6 図 9）。

2) 本格的調査：ACAGI スタディ EDC 調査（資料 7）

医師による医療情報の入力は、内科 17 施設、小児科 29 施設、計 46 施設から行われた（資料 9）。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 7 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 7 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 7 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 7 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 7 図 5)。導入時の BMI は、16 歳以上で 28% が 25 以上であった (資料 7 図 6)。喫煙者は、男性 15%、女性 14% であった (資料 7 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 7 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 7 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 7 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 7 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 7 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 7 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%、メポリズマブ (MEMO) 15.9%、ベンラリズマブ (BENRA) 6.3% であった (資料 7 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 7 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 7 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 7 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 7 図 16)。継資続率は DUPI が最も高かった (資料 7 図 17)。

PRO 調査 (資料 8)

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 8 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 8 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8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8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8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8図6)。発症年齢は1-3歳が最も多かった(資料8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8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8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8図11)。喘息病態・治療への理解(資料8図13)、服薬アドヒアランス(資料8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8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8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8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8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8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8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8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