

分野：（１）小児・成人ぜん息に関する調査研究

調査研究課題名：②重症ぜん息患者の増悪予防策

委託業務名：成人重症ぜん息における生物学的製剤の治療実態と効果予測因子に関する長期的検討

研究代表者：長瀬 洋之（帝京大学）

【第14期環境保健調査研究の概要】

成人重症ぜん息に使用可能な生物学的製剤は5種まで増加したが、最も高い効果（ベストレスポンス（BR））が得られる薬剤は患者ごとに異なり、複数薬の使用を経る症例が経験される。本研究では、後ろ向き検討によって、BR薬を初回治療前に予測する背景因子を同定する。さらに近日、治療下での「臨床的寛解」が新たな治療目標となりつつあるが、生物学的製剤によるその達成・持続状況や、寛解予測因子に関する情報は十分でない。また、気道リモデリングをHRCT画像で詳細に評価可能となったが、生物学的製剤の長期効果については不明な点が多い。本研究では、5年間にわたる前向き観察を行い、臨床的寛解、呼吸機能、HRCT所見の経時的推移を明らかにし、薬剤の長期的効果を比較検討する。

主要評価項目として、BR薬を予測するための、初回治療前のベースライン因子を同定する。さらに、臨床的寛解達成状況と、達成に寄与するベースライン因子を明らかにする。副次評価項目として、生物学的製剤の使用フローの実態、BR薬の種類を調査する。また、5年間にわたる長期観察で、臨床的寛解、呼吸機能、HRCT所見の経時的推移を明らかにする。探索的項目として、BR薬と遺伝的背景との関連、薬剤使用前後のsingle cell RNA sequence (scRNAseq)を用いた網羅的遺伝子発現解析を行う。

本年度（令和6年度）は、帝京大学病院症例（N=76）で後ろ向き検討を行い、計画の妥当性を評価した。生物学的製剤の使用フロー、BRを得た生物学的製剤の頻度、BRに関連する初回生物学的製剤開始時（ベースライン）の因子、スイッチを要した時点での臨床的寛解達成状況を調査した。

1 研究従事者（○印は研究代表者）

● 症例集積施設

○長瀬洋之、井本早穂子、竹下裕理（帝京大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー学）

井上博雅、高木弘一（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・呼吸器内科学）

東田有智、岩永賢司（近畿大学病院）

永田 真、中込一之、柚 知行（埼玉医科大学 呼吸器内科）

原田紀宏（順天堂大学医学部呼吸器内科学講座）

相良博典、田中明彦、宮田祐人（昭和大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科学）

檜澤伸之、増子裕典（筑波大学医学医療系 呼吸器内科）

槇田広佑、三上 優、三谷明久（東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学）

鈴川真穂（独立行政法人国立病院機構東京病院 臨床研究部）

斎藤純平（福島県立医科大学付属病院呼吸器内科）

● 解析支援施設

中村裕之（金沢大学医薬保健研究域医学系衛生学・公衆衛生学）

植木重治（秋田大学大学院医学系研究科病態制御医学系総合診療・検査診断学）

（施設名 50 音順）

2 研究目的

成人重症喘息に使用可能な生物学的製剤は5種まで増加したが、最も高い効果（ベストレスポンス（BR））が得られる薬剤は患者ごとに異なり、複数薬の使用を経て最適薬に到る症例が経験される。しかしながら、BR薬の予測因子は確立しておらず、個々の薬剤の効果判定には3ヶ月以上を要することから、その予測因子を確立することは重要である。

さらに近日、生物学的製剤の高い効果を背景として、「臨床的寛解」が新たな治療目標として世界的に受け入れられ、無増悪、症状コントロール、経口ステロイド薬（OCS）連用なし、呼吸機能最適化の全てを満たすものと定義されている。しかしながら、生物学的製剤による臨床的寛解の達成・持続状況や、寛解予測因子に関する情報は十分でない。

さらに、重症喘息の気道リモデリングは、HRCT画像の気道壁肥厚や粘液栓で詳細に評価可能となったが、生物学的製剤の長期効果については、不明な点が多い。

そこで、本研究では、以下の点を明らかにすることを目的とした。

主要評価項目としては、BR薬を予測するベースライン因子を同定する。さらに、臨床的寛解達成状況と、達成に寄与するベースライン因子を明らかにする。

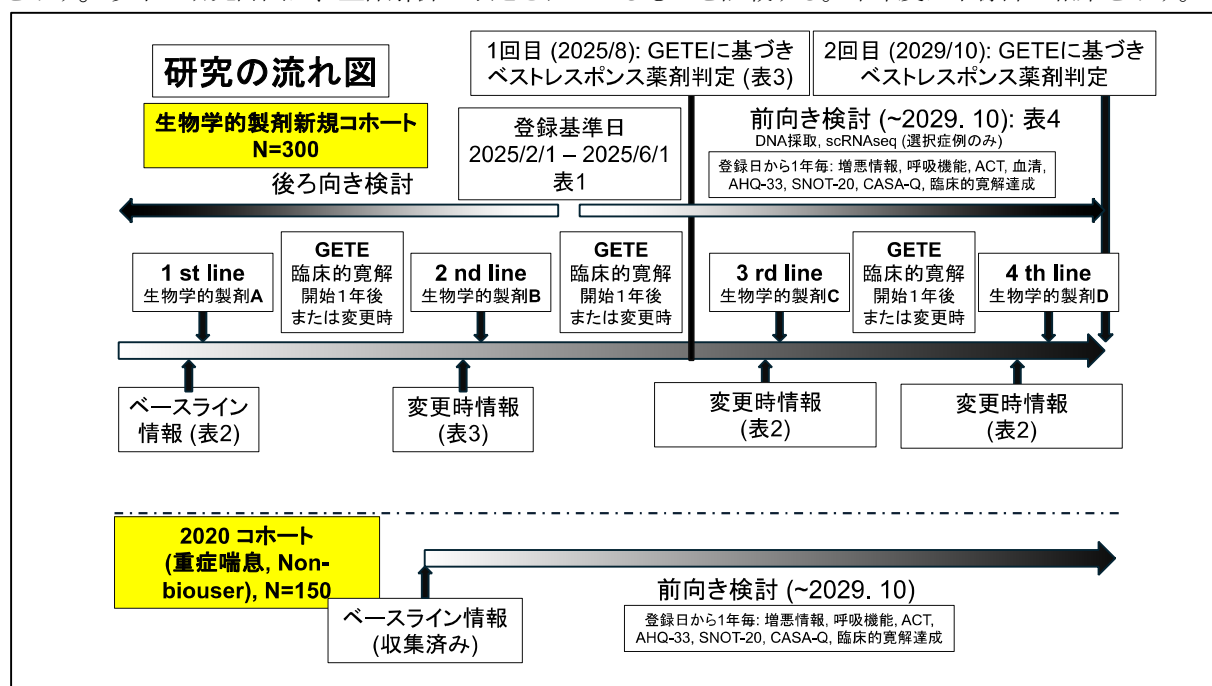
副次評価項目としては、生物学的製剤の使用フローの実態、BR薬の種類を調査する。また、5年間にわたる長期観察を行い、臨床的寛解、呼吸機能、HRCT所見の経時的推移を明らかにする。

探索的項目として、BR薬と遺伝的因子との関連、薬剤使用前後のsingle cell RNA sequence（scRNAseq）を用いた網羅的遺伝子発現解析を行う。

本検討により、最短期間で最適治療薬を選択し、臨床的寛解に導く診療体系を樹立できる可能性がある。また、探索的検討により、新規バイオマーカーや、薬剤の効果の機序や責任細胞に関する新たな知見が得られる可能性がある。

3 研究対象及び方法（令和6年度）

本年度は、後ろ向き調査部分について、帝京大学医学部附属病院症例（N=76）で予備的検討を行った結果を示す。以下の研究計画は、全体解析で予定されているものを記載する。本年度は下線部の結果を示す。



- **研究デザイン:** 多機関共同観察研究。研究基準日を設定し、初回生物学的製剤開始時までの臨床情報を後ろ向きに収集し、研究基準日から前向きに経過を追跡する。
- **組入基準:** 18 才以上 80 才以下で、生物学的製剤使用例では、初回製剤治療開始時のベースラインにおける情報を入手できる症例。
- **除外基準:** 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、アレルギー性気管支肺真菌症、特発性好酸球増多症、好酸球性肺炎、好酸球性細気管支炎、全身性ステロイド薬や分子標的治療薬を要する膠原病、間質性肺炎などの併存症例、悪性腫瘍の治療中である症例。
- **調査項目、検査項目**
 検討対象薬剤は Oma (Omalizumab, IgE 抗体), Mepo (Mepolizumab, IL-5 抗体), Benra (Benralizumab, IL-5Rα 抗体), Dupi (Dupilumab, IL-4Rα 抗体), Teze (Tezepelumab: TSLP 抗体) である。
 - **後ろ向き情報収集:** カルテ情報から収集する
 - ・ 登録基準日の臨床情報
 - ・ 初回生物学的製剤開始時 (ベースライン) の臨床情報
 - ・ 生物学的製剤変更/中止時の調査項目
 - **前向き情報収集:** 次年度以降経年的に行う
- **エンドポイント:** 本年度の解析項目について記載する。
 - **主要評価項目**
 - ・ BR 薬であることに関連するベースライン因子
 - ・ BR 薬による臨床的寛解達成状況: R7 年度に行う
 - ・ BR 薬による臨床的寛解達成に寄与するベースライン因子: R7 年度に行う
 - **副次評価項目:** 本年度の調査事項を記載する
 - ・ 生物学的製剤の使用フロー
 - ・ BR を得た生物学的製剤の頻度
- **解析方法**
 - **BR を得た薬剤の定義**
 - ・ 治療効果は、主治医の総合的判断である GETE (Global evaluation of treatment effectiveness) で評価し、著効 (Excellent)、良好 (Good)、まずまず (Moderate)、無効 (Poor)、悪化 (Worsening) の 5 段階で評価した。本検討では、GETE Good 以上を得た場合を「奏効」と表現する。
 - ・ 初回治療で奏効した場合は (GETE Good 以上)、同薬剤を BR 薬とする。
 - ・ 複数薬剤使用後に奏効し (GETE Good 以上)、それ以前の薬剤が Moderate 以下に止まる場合は、GETE Good 以上を得た薬剤を BR 薬とする。
 - ・ いずれの薬剤も奏効していない場合は、未到達例とする。
 - ・ 複数の薬剤が奏効した場合は、主治医の総合的判断に基づき、BR 薬を決定する。

● 臨床的寛解の定義

- ・ 臨床的寛解は、以下の i)～iii)または、i)～iv)を満たすものと定義する。探索的に i)～v)を満たす症例についても検討する。
- ・ 評価日から過去1年間にわたり、i) 全身性ステロイド薬を要する増悪、ii) OCS 連用がない。
- ・ 評価日および、評価日から過去1年 ± 6ヶ月の1時点以上において、iii) ACT ≥ 20 点または 23 点、iv) 呼吸機能の正常化 (FEV₁/FEV₁ 予測値 ≥ 80%)または、安定化 (気管支拡張薬投与前 FEV₁/FEV₁ 予測値が、評価日/過去1年 ± 6ヶ月の1時点で ≥ 0.90)。
- ・ v) FeNO < 25 ppb かつ、血中好酸球数 < 150 /μl

4 研究成果 (令和6年度)

1. 帝京大学症例の検討による試験デザインの検証

今年度は、全体検討に先行して帝京大学症例にて後ろ向き部分を解析し、試験デザインを検証した。
2024 年 12 月時点から後ろ向きにデータを収集した。

1-1. 患者背景

初回生物学的製剤開始前の患者背景を **Table 1** に示す。年齢は 57.7 才、BMI は 24.5 kg/m²、FeNO は 57.3 ppb、血中好酸球数は 471.4 /μl と、Type 2 マーカーが高値であった。併存症では、季節性・通年性アレルギー性鼻炎 (AR)、胃食道逆流症 (GERD)、慢性副鼻腔炎 (CRS)を高率に合併した。

1-2. 生物学的製剤の使用シーケンス：複数薬使用可能な時代の治療シーケンスの実態はどうか？

現在 5 種の生物学的製剤が使用可能である。**Fig. 1** に個別の患者に使用された薬剤数を示す。1 剤で管理された症例は 58.0%にとどまり、4 剤以上使用された症例は 7.4%存在した。使用薬剤数ごとの治療シーケンスを **Table 2** に示す。複数薬使用の場合、薬剤承認順に使用された症例が 26/34 例 (76.5%) と多数を占めた。

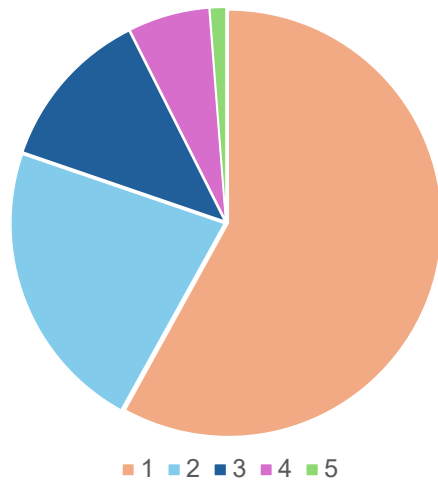
Fig. 2, 3 に、1st line の治療薬別に治療シーケンスを示す。1st line の使用症例数は、Oma 29 例, Mepo 19 例, Dupi 19 例, Benra 5 例, Teze 5 例の順であった (**Table 2, Fig. 2**)。2nd line 以降に進んだ率は (**Fig. 2, 3**)、Oma 72.4%, Mepo 35.0%, Benra 50.0%, Dupi 10.5%, Teze 0%で、Dupi は 2nd line 以降に進む率が低かった。Teze の承認は 2022 年であり、観察期間が短く、今後の観察が必要と考えられる。

Table 1. Patient background at baseline (Teze 以外)

Total	N = 76
Age	57.7 ± 13.2
Sex, Female	56.8%
BMI, kg/m ²	24.5 ± 3.7
Smoking index	298 ± 524
Age of onset, years	33.9 ± 21.1
Adult-onset asthma	68.8%
Atopic asthma	81.8%
FEV ₁ , L	2.20 ± 0.71
FEV ₁ / FVC, %	68.0 ± 14.4
FEV ₁ , %predicted	90.2 ± 25.8
V ₂₅ , %predicted	38.6 ± 33.3
MMF, %predicted	51.6 ± 37.1
FeNO, ppb	57.3 ± 64.0
Blood Eosinophils, μ l	471.4 ± 583.4
Blood Neutrophils, μ l	4776.3 ± 2125.7
Total serum IgE, IU/ml	1140.8 ± 2740.7
Comorbidities	
Seasonal AR	60.3%
Perennial AR	44.7%
GERD	40.0%
CRS	38.0%
Hypertension	23.4%
Atopic Dermatitis	22.2%
ECRS	20.3%
AERD	13.0%
Depression	3.7%

AR: allergic Rhinitis, CRS: Chronic Rhinosinusitis, ECRS: Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis,
AERD: Aspirin Exacerbated Respiratory Disease

Fig. 1 使用した生物学的製剤数



	n	%
1	47	58.0
2	18	22.2
3	10	12.4
4	5	6.2
5	1	1.2

Table 2. Treatment sequence stratified by number of used biologics

Number of used drugs		Treatment Sequence			
1 (N=47, 58.0%)	O (8)	M (13)	B (4)	D (17)	T (5)
2 (N=18, 22,2%)	O→M (4)	M→D (2)	B→O (1)	D→M (1)	
	O→D (1)	M→B (1)	B→D (1)	D→T (1)	
	O→B (1)	M→T (1)	B→T (1)		
	O→T (5)				
3 (N=10, 12.4%)	O→D→T (3)	M→B→M (1)	B→D→O (1)		
	O→B→D (2)	M→B→D (2)			
	O→B→T (1)				
4 (N=5, 5.2%)	O→M→O→B (1)	O→D→M→T (1)			
	O→M→B→D (2)	O→D→T→D (1)			
5 (N=1, 1.2%)	O→M→D→M→B (1)				

O: Omalizumab, M: Mepolizumab, B: Benralizumab, D: Dupilumab, T: Tezepelumab. The treatment sequence shown in red character indicates that the drug was used retroactively to the date of approval.

Fig. 4 Best response薬に至った治療ライン

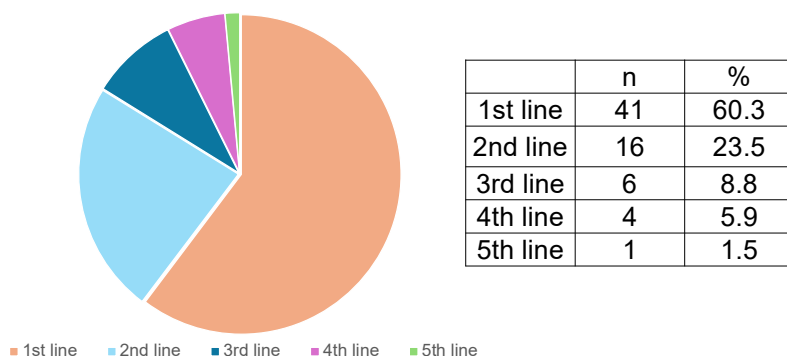


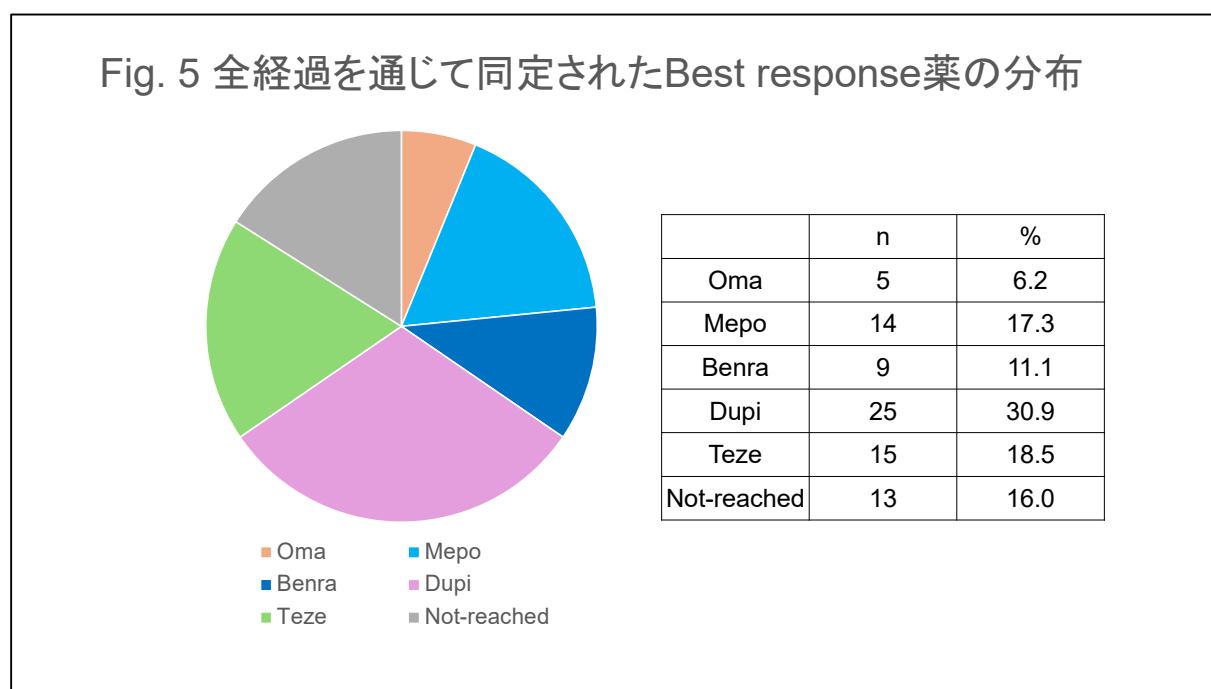
Table 3. Clinical background of patients with best response by 1st line therapy

	Omalizumab	Mepolizumab	Benralizumab	Dupilumab	<i>P</i>
Best response by 1 st line therapy, N, %	5/29 (17.2%)	11/20 (55.0%)	4/8 (50.0%)	15/19 (79.0%)	< 0.001
Age, years	57.6 ± 13.4	66.9 ± 7.6	60.3 ± 10.1	53.3 ± 13.1	< 0.05
Female Sex, %	60.0	72.7	25.0	60.0	0.43
Age of Onset	36.0 ± 22.6	43.4 ± 19.8	32.5 ± 22.2	36.3 ± 20.2	0.76
Smoking index	0.0 ± 0.0	275.0 ± 43.3	293.3 ± 220.3	181.1 ± 182.2	0.072
FEV ₁ , L	2.74 ± 0.76	1.52 ± 0.45	2.17 ± 0.00	2.27 ± 0.77	0.078
FEV ₁ , %predicted	110.1 ± 16.2	74.7 ± 21.2	78.1 ± 0.0	91.3 ± 30.0	0.25
MMF, %predicted	104.0 ± 52.5	21.2 ± 13.2	33.2 ± 0.0	54.2 ± 37.0	< 0.05
FeNO, ppb	21.8 ± 9.8	105.0 ± 106.3	150.0 ± 166.9	76.2 ± 39.3	0.16
Blood Eosinophils, /μl	191 ± 331	942 ± 875	720 ± 519	452 ± 360	0.089
Serum total IgE, IU/ml	313 ± 415	430 ± 365	3303 ± 2748	3018 ± 4909	0.11
Comorbidities					
Perennial AR, %	40.0	36.4	0	41.7	0.48
Seasonal AR, %	80.0	45.5	25.0	76.9	0.14
Atopic dermatitis, %	0	9.1	0	40.0	0.078
CRS, %	0	45.5	25.0	64.3	0.11
AERD, %	0	9.1	0	41.7	0.076
Hypertension, %	0	45.5	25.0	0	< 0.05

AR: allergic Rhinitis, CRS: Chronic Rhinosinusitis, AERD: Aspirin Exacerbated Respiratory Disease

1-5. 全経過でのベストレスポンスの疫学と薬剤別の患者背景の差異：薬剤別に達成率や達成患者の背景に差異はあるか？

全経過において BR 薬と判定された薬剤の分布を **Fig. 5** に示す。Dupi が 30.9%と最多であり、Teze (18.5%), Mepo (17.3%), Benra (11.1%), Oma (6.2%)の順であった。全経過の中で奏効を得ていない、未到達症例は 16.0%存在した。



次に、BR を示した薬剤別に、初回薬剤投与前のベースライン因子を比較した (**Fig. 6A - C, Table 4**)。まず非到達症例 (Not-reached)では、若年発症で (**Fig. 6A**)、成人発症が少ない傾向にあり (**Table 4**)、喫煙指数が高く (**Fig. 6A**)、FeNO は低値 (**Fig. 6C**) であった。

- Oma が BR となった症例では、喫煙指数が 0 であり (**Fig. 6A**)、FEV₁や末梢気道指標は保たれ (**Fig. 6B**)、好酸球数や FeNO は低値であった (**Fig. 6C**)。
- Mepo では、FEV₁が低値傾向 (**Fig. 6B**)、%V₂₅やMMF は低値で (**Table 4**)、好酸球数が最多であった (**Fig. 6C**)。
- Benra では、好酸球数が Mepo 群について多かった (**Fig. 6C**)。
- Mepo や Benra では高血圧症合併率が高かった (**Fig. 6A**)。
- Dupi では、CRS や好酸球性副鼻腔炎 (ECRS)の合併率が高かった (**Fig. 6A**)。
- Teze では、成人発症喘息が高率に見られた (**Table 4**)。

Fig. 6A Best response薬剤別の臨床背景の比較

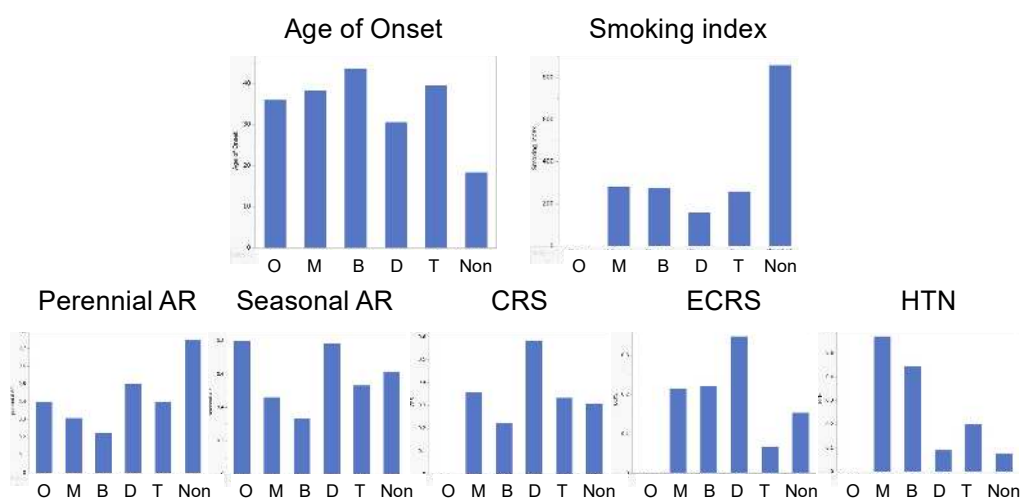


Fig. 6B Best response薬剤別の臨床背景の比較

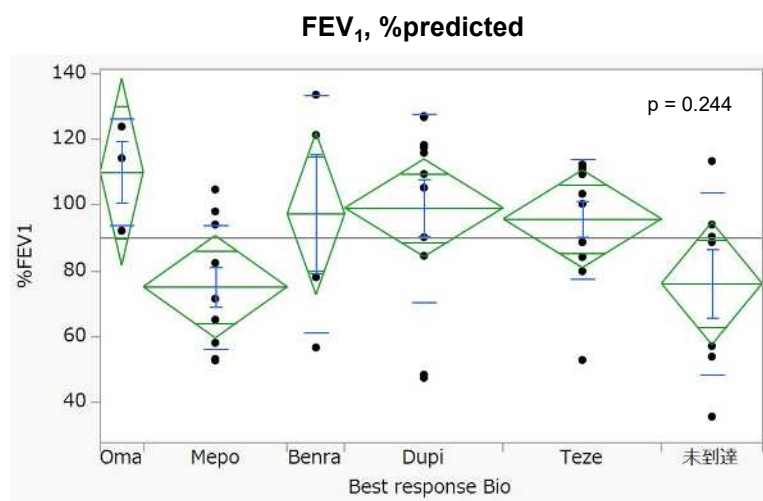


Fig. 6C Best response薬剤別の臨床背景の比較

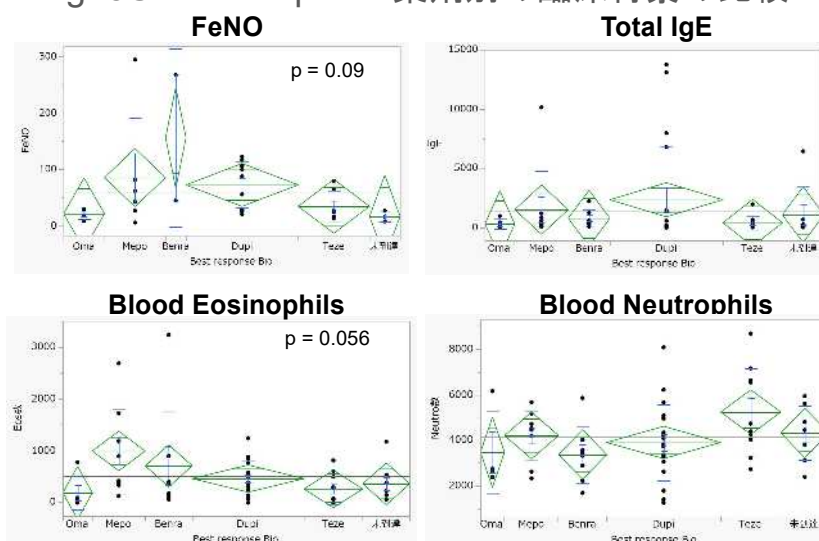


Table 4: Patient backgrounds stratified by best response drug

	Omalizumab	Mepolizumab	Benralizumab	Dupilumab	Tezepelumab	Not- Reached	<i>P</i>
N	5	14	9	25	15	13	
Age	57.6 ± 13.4	64.0 ± 9.7	62.2 ± 13.7	55.6 ± 12.8	56.4 ± 13.7	53.3 ± 3.6	0.33
Sex, Female	60.0%	64.3%	22.2%	60.0%	60.0%	61.5%	0.41
BMI	21.9 ± 2.3	24.0 ± 3.2	26.1 ± 5.3	23.9 ± 2.5	24.1 ± 3.4	24.1 ± 3.4	0.35
Age of onset	36.0 ± 22.6	38.3 ± 20.8	43.6 ± 22.4	30.6 ± 20.6	39.5 ± 15.5	18.4 ± 23.8	0.15
Adult onset	60.0%	78.6%	66.7%	66.7%	93.3%	38.5%	0.059
SI	0	281 ± 378	276 ± 162	158 ± 173	258 ± 595	858 ± 1051	<0.05
Atopic asthma	100.0%	88.9%	85.7%	73.7%	80.0%	100.0%	0.57
FEV ₁ , L	2.74 ± 0.76	1.78 ± 0.68	2.48±0.94	2.30±0.73	2.32±0.57	2.03±0.70	0.30
FEV ₁ , %pred	110.1 ± 14.0	75.1 ± 18.9	97.4±36.1	99.2±28.6	95.8±18.2	76.2±27.6	0.086
V ₂₅ , %pred	94.6 ± 56.7	16.8 ± 13.0	32.4±29.8	36.9±26.4	50.3±32.9	33.7±30.7	<0.05
MMF, %pred	104.0 ± 52.5	23.1 ± 13.6	43.5±46.3	55.6±34.1	67.6±33.6	42.8±29.9	<0.05
FeNO, ppb	21.8 ± 19.8	85.8 ± 105.8	156.5 ± 157.7	72.8 ± 41.0	34.9 ± 26.8	17.0 ± 9.5	<0.05
Eos, /μl	191 ± 31	998 ± 818	711 ± 1052	465 ± 334	266 ± 291	365 ± 361	<0.05
Neu, /μl	3490 ± 1797	4226 ± 1093	3387 ± 1256	3919 ± 1664	5255 ± 1913	4335 ± 1193	0.16
IgE, IU/ml	313 ± 415	1518 ± 3258	792 ± 728.	2355 ± 4521	410 ± 598	1095 ± 2366	0.34
Comorbidities							
GERD	50.0%	30.8%	33.3%	42.9%	46.7%	38.5%	0.95
Perennial AR	40.0%	30.8%	22.2%	50.0%	40.0%	75.0%	0.17
Seasonal AR	80.0%	46.2%	33.3%	78.3%	53.3%	61.5%	0.15
AD	0%	28.6%	0%	28.0%	13.3%	38.5%	0.19
CRS	0%	35.7%	22.2%	58.3%	33.3%	30.8%	0.15
ECRS	0%	21.4%	22.2%	34.8%	6.7%	15.4%	0.29
AERD	0%	7.1%	0%	27.3%	7.1%	15.4%	0.22
Depression	0%	0%	0%	4.0%	13.3%	0%	0.36
HTN	0%	57.1%	44.4%	9.1%	20.0%	7.7%	<0.01

AR: Allergic rhinitis, AD: Atopic dermatitis, CRS: Chronic Rhinosinusitis, ECRS: Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis,

Eos: Eosinophils, GERD: Gastroesophageal reflux disease, HTN: hypertension, Neu: Neutrophils, SI: Smoking

Index. As for biomarkers, patients not using continuous oral corticosteroids were analyzed.

1-6. IL-5 標的薬が奏効せず、Dupilumab への変更が奏効することに寄与するベースラインの患者背景：IL-5 標的薬を経ずに、最初から Dupilumab を使用した方が良い症例の特徴は？

実臨床では、IL-5 標的治療である Mepo や Benra と、IL-4/13 阻害薬である Dupi について、血中好酸球数が双方の効果予測マーカーとなっており、薬剤選択の指針は確立していない。

そこで、IL-5 標的治療が 1st line で奏効した症例と、IL-5 標的治療が奏効せず Dupi へのスイッチが奏効した症例を比較した。IL-5 標的治療が奏効することに対して、IL-5 標的治療が無効で Dupi へのスイッチが奏効することに寄与するオッズ比を、単変量解析で解析した。2 群の比較で $p < 0.2$ となったベースライン指標について（データ示さず）、単変量解析で寄与を検討した。

Dupi へ変更後に奏効することに有意に寄与した因子は、若年発症で、増悪が多いことであった（Fig. 7, Table 5）。また、CRS, 通年性 AR, GERD の併存も寄与傾向であった。

Fig. 7 IL-5標的治療が奏効せずDupiへの変更が奏功することへの寄与因子 (単変量解析)

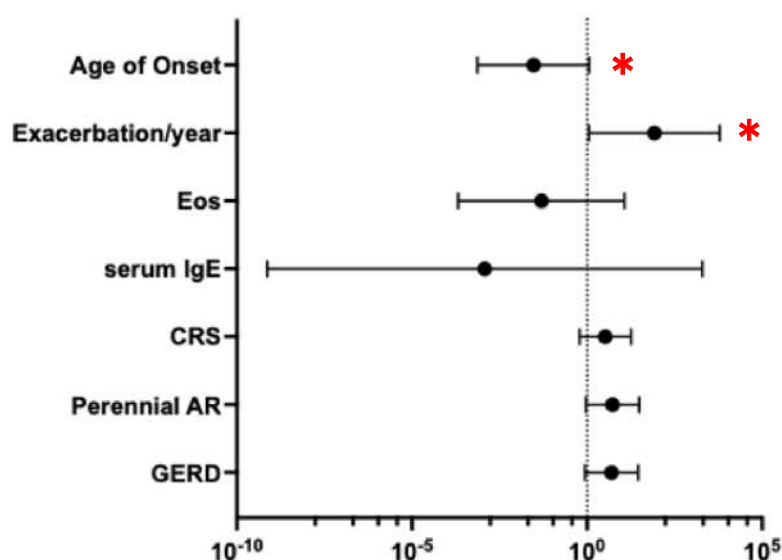


Table 5. Baseline factors contributing to the effectiveness of switching from IL-5-targeted therapy to dupilumab

	Odds Ratio	95% CI	p
Age of Onset	0.0292	0.0007 -1.148	<0.05
Exacerbation / year	84.043	1.144 -6174.186	<0.01
Blood Eosinophils	0.0493	0.0002 -11.595	0.2041
Serum total IgE	0.0012	0.0000 -1961.981	0.1969
CRS	3.333	0.612 -18.150	0.1555
Perennial AR	5.333	0.928 -30.644	0.0536
GERD	5.000	0.866 -28.861	0.0644

AR: Allergic rhinitis, CRS: Chronic Rhinosinusitis, GERD: Gastroesophageal reflux disease

2. 臨床的寛解達成状況 –薬剤スイッチを行った時点での達成状況の検討–：臨床的寛解は評価可能か？薬剤のスイッチを要した症例での臨床的寛解達成状況は？

臨床的寛解達成率については、Teze を中心として、最終投与中の薬剤の投与期間が短く、次年度以降の解析を予定している。本年度は、臨床的寛解評価が可能かどうかを検証するために、複数薬使用症例を対象として、最終投与薬へスイッチする直前における臨床的寛解達成状況を評価した (Fig. 8)。

臨床的寛解の構成因子の中では、ACT ≥ 23 点の達成率が 16.7%と最も低く、20 点の閾値では 41.7%が達成した。次いで無増悪達成率が 35.3%と低かった (Fig. 8)。%FEV₁ $\geq 80\%$ は 63.2%で、OCS 連用なしは 73.5%で達成できていた。臨床的寛解達成率は、最も厳格な JGL 2024 定義では 3.2%、PGAM 2024 定義でも 12.1%にとどまった。

次に、ベースラインと、最終薬剤へのスイッチ直前における臨床指標を比較した (Table 6)。ACT, FEV₁, 増悪, OCS 量のいずれも有意に改善しておらず、管理状況が不十分であるために、最終薬剤へスイッチされたことが示唆された。

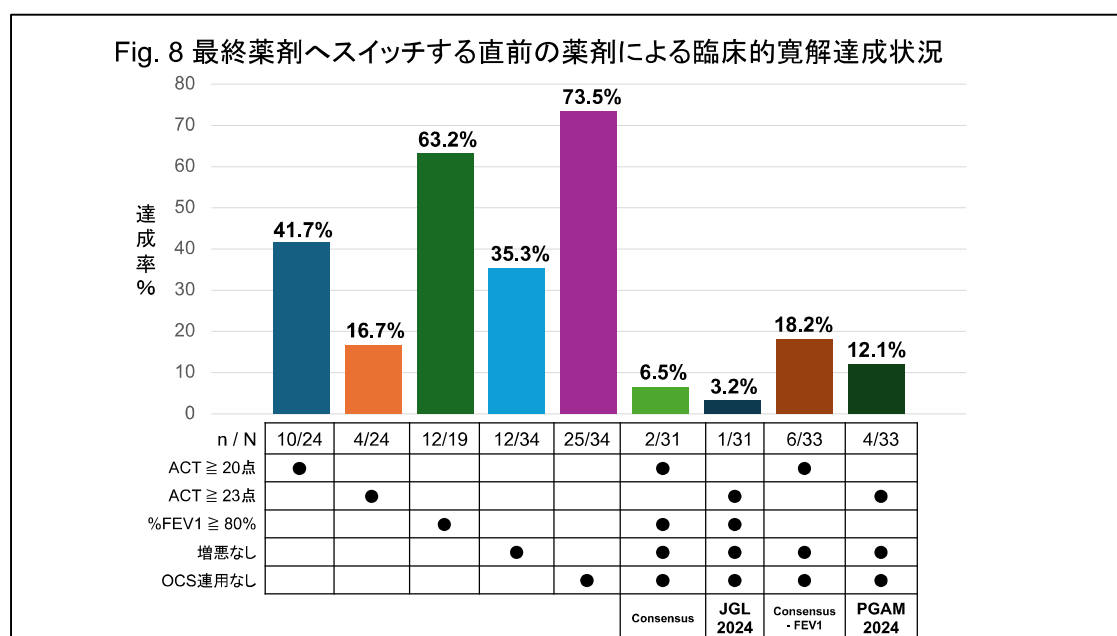


Table 6. Comparison of index between at the time of baseline and last switching

	Baseline	At the time of last switching	<i>p</i>
ACT, score	15.2 $\pm$ 1.3	16.6 $\pm$ 1.1	0.500
FEV ₁ , %predicted	94.7 $\pm$ 5.9	86.1 $\pm$ 6.4	0.700
Exacerbation, /year	3.88 $\pm$ 0.69	2.72 $\pm$ 0.70	0.411
OCS dose, mg/day	2.65 $\pm$ 0.90	3.49 $\pm$ 1.29	0.547
Blood Eosinophils, / μ L	407.6 $\pm$ 106.1	157.9 $\pm$ 54.4	0.036
Serum total IgE, IU/ml	581.9 $\pm$ 317.7	280.5 $\pm$ 83.7	0.333
FeNO, ppb	27.9 $\pm$ 5.6	34.1 $\pm$ 6.3	0.637

Data are shown as Mean $\pm$ SEM, paired t-test. Oma (N=10), Mepo (N = 6), Benra (N =11), Dupi (N = 6), Teze (N = 1).

5 考察 (令和6年度)

現在は、重症ぜん息に対して、5種の生物学的製剤が使用可能である。今回、1剤の使用患者は58.0%にとどまり、3剤以上使用された症例が19.8%存在した (Fig. 1)。薬剤の中では、Dupi が1st line で使用された場合、79.0%がBRを達成したが (Table 2)、全体としては、60.3%の症例しか1st line でBRに至っていなかった (Fig. 4)。このため、最短期間で最も高い効果を得るためには、生物学的製剤の初回導入の際に、複数の薬剤を経ることなくBR薬を選択するための指標が必要である。

これまで、2剤間において、薬剤のスイッチが奏効するかどうかに関する研究は複数認められる。たとえば、50例以下の検討であるが、生物学的製剤が奏効せずDupiに変更する場合、変更時にFeNO高値であればスイッチの成功率が高い、などの知見がある。一方本研究は、複数薬剤を使用後のBR薬剤を同定し、生物学的製剤を未使用時のベースライン情報から、BR薬剤を予測しようとしている。すなわち、生物学的製剤の初回治療の段階でBR薬を予測し、1st line から効果が期待できる薬剤を選択することを目的としており、このような研究はこれまで認められない。

今回、1st line でBRを得られるかどうか、また、全経過の中で同定されたBR薬における患者背景はどうか、の2つの視点で解析を行い、薬剤別の患者背景をTable 7にまとめた。各薬剤でBRを期待できる患者像は、Omaは季節性ARを合併し、呼吸機能が保たれ、Type 2 バイオマーカーが低めの患者、Mepo や Benra は、高齢で喫煙歴や高血圧症合併があり、低肺機能で好酸球が多い患者、Dupi は若年でAR, AD, CRS などのType 2 疾患の合併が多い患者、Teze は成人発症で、Type 2 疾患の併存が少なく、Type 2 バイオマーカーも低値である患者、といった特徴づけがなされた。次年度は、全施設症例を追加して、さらに確度の高い結果を得たい。

本研究は、臨床現場での薬剤選択に対して具体的な知見を提供できる可能性がある。今回は一つのシーケンスとして、IL-5 標的治療薬であるMepo や Benra を使用すべきか、IL-4/13 を標的としたDupi を使用すべきか判断に苦慮するケースが多いため、IL-5 標的薬を経ずに、最初からDupi を使用した方が良い症例の特徴を検討した。IL-5 標的治療が奏効せずにDupi へのスイッチが奏効した症例は、若年発症で増悪が多く、CRS, 通年性AR, GERD の併存が多い傾向にあった (Fig. 7, Table 5)。すなわち、初回治療としてDupi を選択する臨床判断につながりうる臨床的特徴が明らかとなった。なお、Dupi では投与後に、肺局所への好酸球動員の減少のために、血中好酸球数が増加することが多い。今回の検討では、35例にDupi が投与されたが、投与前の好酸球数は、 $231.3 \pm 53.3 / \mu\text{l}$ (中央値 128 (0-1242) / μl) であり、 $1,000 / \mu\text{l}$ 以上で投与された症例は1例のみであった。投与後1年間の最大好酸球数は、 $607.8 \pm 133.2 / \mu\text{l}$ (中央値 268 (0-3744) / μl) と増加していたが、新規好酸球性疾患の発症は認められなかった。好酸球性肺炎の発症も報告されているが、好酸球数 $1,000 / \mu\text{l}$ 以下であれば、概ねDupi を安全に使用できることが示唆された。また、そのような症例は抗IL-5療法の効果が高い可能性が高く、治療選択肢として考慮できる。

現状では、生物学的製剤同士のhead-to-headの比較試験は行われておらず、多くの薬剤が承認された現在、今後も実施は困難と想定される。従って、本研究で多様な臨床経過を蓄積することで、実臨床に有用な判断材料を、さらに提供できると考える。

Table 7. ベストレスポンスと関連するベースラインにおける患者背景のまとめ

		Oma	Mepo	Benra	Dupi	Teze	Not - reached
1 st line 使用での BR 達成	BR 達成率	17.2%	55.0%	50.0%	79.0%		
	患者背景	喫煙指数 0 季節性 AR 多	高齢 HTN 多い	喫煙指数高	若年 季節性 AR, AD, CRS 多	未解析	NA
	呼吸機能 (FEV ₁ , MMF)	保たれる	低値	低値			
	バイオ マーカー	好酸球数や FeNO 低値	好酸球数多	好酸球数多	総 IgE 高値		
全経過の 中での BR 達成	全薬剤に 占める比率	6.2%	17.3%	11.1%	30.9%	18.5%	16.0%
	患者背景		HTN 多	HTN 多	季節性 AR, CRS, AD 多	発症年齢高 成人発症多 ECRS 少	若年発症 喫煙指数高
	呼吸機能 (FEV ₁ , MMF)	1 st line 症例と 同一	低値				
	バイオ マーカー		好酸球数多	好酸球数多	総 IgE 高値	好中球最多 好酸球数 FeNO 低値	

AR: Allergic rhinitis, AD: Atopic dermatitis, CRS: Chronic Rhinosinusitis, ECRS: Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis, HTN: hypertension.

6 次年度に向けた課題

本年度 (R6)は、Table 8の赤字部分について帝京大学症例の解析を行い、計画全体の潜在的な問題点を検証したが、一定の知見を得られており、次年度は全施設情報を入手し、確度の高い結果をまとめる。

Table 8 本研究のエンドポイントと報告予定年次

評価項目	Q	内容	報告予定年度
主要評価項目	Q1	ベストレスポンスを得た生物学的製剤の分布とその背景因子の比較	R7, 10
副次評価項目			
臨床的寛解	Q2	生物学的製剤使用例における臨床的寛解の達成率	R7, 10
	Q3	臨床的寛解達成に寄与するバイオマーカーと臨床背景	R8
変更の効果	Q4	生物学的製剤変更の治療シーケンスの実態	R6
	Q5	生物学的製剤変更の効果とその予測因子	R8
中断	Q6	生物学的製剤中断の実態と中断理由、中断後の経過	R9
新規開始	Q7	生物学的製剤開始時の効果予測因子	R10

組入可能症例数についての調査を 2024 年 12 月に行ったところ、後ろ向き調査のエントリー可能症例は 360 例以上、呼吸機能、HRCT 所見を追跡するための前向き調査可能症例は約 300 例であった。計画遂行に必要な症例数の集積が見込まれた。

表: 組入可能症例数調査結果

施設名	後ろ向き調査	前向き調査
帝京大学	81	81
近畿大学	42	42
福島県立医科大学	40-47	30-40
東京大学	40	38
順天堂大学	50	30
昭和大学	30	30
東京病院	16	16
筑波大学	20	11
埼玉医科大学	35	10
鹿児島大学	9	11
合計	363-370	299-309

令和 6 年度の研究実施計画において進行中の内容は、帝京大学アカデミックリサーチセンター (TARC) 内の EDC 設定であり、2025 年度の全施設登録に向けて構築中である。本 EDC は、すでに第 13 期の調査研究でも使用実績がある。DNA 採取については、まず帝京大学症例から着手する。

2025 年の登録期間後の新規開始症例については、複数の臨床試験が進行している時代に入り、薬剤選択にバイアスが入る可能性があり、本研究では登録時点で生物学的製剤を使用中の症例に限定して前向きに情報を集積し、新規開始症例は、scRNAseq の候補として、帝京大学内で探索することとしたい。

直接本検討との関連はないが、第 13 期研究で進めてきた、2020 コホートにおける増悪情報収集を最終年度として完了し、Type 2 low 喘息の 3 年間の長期経過についての知見をまとめる。また、2014 コホート由来の 286 例の 10 年間にわたる増悪の経過をまとめ、解析を完了する。

7 期待される成果の活用の方向性

環境再生保全機構による公害健康被害予防事業の中で、直轄で行う事業の一つが調査研究であり、「重症ぜん息患者の増悪予防策の確立」が本調査研究に与えられたテーマである。これまで、表現型により時期には差が認められたものの、喘息増悪が減少してきたことを、第 11 期から第 13 期にかけての検討で示した。そして、第 13 期には、治療選択肢が少なく、増悪頻度が多かった Type 2 low 喘息の多様性について検討し、IL-6 をひとつの治療標的候補分子として同定した。

成人重症ぜん息に使用可能な生物学的製剤は 5 種まで増加し、これまで治療選択肢が限られていた Type 2 low ぜん息も Teze の承認によりカバーされたことから、全表現型が生物学的製剤の治療対象となった。治療選択肢が増加した一方で、BR が得られる薬剤は患者ごとに異なり、複数薬の使用を経て最適薬に到る症例が経験される。本研究は、主要評価項目として、BR 薬を予測するベースライン因子を同定するこ

とを目的としている。

このような背景因子が同定された場合は、その情報を、治療選択を行うぜん息専門医や、ぜん息患者を多数診療している一般診療医に届けることが望ましい。その手段としては、論文発表、ガイドラインへの記載反映、学会の教育講演やアレルギー疾患講習会での周知が想定される。論文化された場合、そのエッセンスを冊子やWeb上でまとめ、成果の普及に繋げることも考えられる。この点は、得られた成果によりさらに周知の方法を検討していきたい。

探索的研究としては、遺伝子多型とBR薬の関連を検討する。これまで、多くの遺伝子多型とぜん息診断や薬剤治療反応性に関する研究が行われてきたが、ぜん息の臨床現場に遺伝子多型検査を実装することは、いまだに実現していない。しかしながら、 β_2 受容体の遺伝子多型や β_2 刺激薬に対する反応性についてはいくつかの知見がある。生物学的製剤に関する知見は少ないが、Mepoについての検討では、現状では効果と関連する遺伝子多型は同定されていない。

本研究では、BR薬と遺伝子多型との関連を検討しようとしており、アプローチには新規性がある。また、遺伝子多型のみではなく増悪の原因が感染によるものか、気道炎症の増悪によるものかなど、増悪の質についても前向き部分で情報収集を行い、薬剤反応性との相互作用を含めて検討する予定である。もし、明確な遺伝子多型が同定されれば、より簡易な薬剤選択が可能となる。

さらに近日、生物学的製剤の高い効果を背景として、「臨床的寛解」が新たな治療目標として世界的に受け入れられ、治療下で、無増悪、症状コントロール、経口ステロイド薬 (OCS) 連用なし、呼吸機能最適化の全てを満たすものと定義されている。既報では、20~40%程度の重症ぜん息患者が臨床的寛解を達成しうることが報告されているが、生物学的製剤による臨床的寛解の持続状況や、寛解予測因子に関する情報は十分でない。臨床的寛解は高い目標であるが、我々はその達成はQoLと関連することを見出している (竹下 裕理. アレルギー. 2023;72:904)。本研究では、臨床的寛解達成状況を検討し、いかなる要素が達成困難であるかを明らかにし、達成のためにいかなる介入を行うべきかを考察する。ひとつの方法として、臨床的寛解の評価ツールをHPに作成し、未達成の要素への対応を記載することが考えられる。臨床的寛解達成を意識した診療を行うことで、より高いコントロールレベルを目指すことができる可能性がある。

【学会発表・論文】

● 診療ガイドライン

1. 喘息診療実践ガイドライン作成委員会. 喘息診療実践ガイドライン 2024. 4-1. 喘息患者の治療目標 (臨床的寛解), p. 25. 2024. 7. 協和企画.
2. 喘息予防・管理ガイドライン 2024 作成委員会. 喘息予防・管理ガイドライン 2024. 1-9. 臨床的寛解 (Clinical Remission), p. 13-15. 2024. 10. 協和企画.

● 論文

1. Lommatzsch M, Buhl R, Canonica GW, Ribas CD, **Nagase H**, Brusselle GG, Jackson DJ, Pavord ID, Korn S, Milger K, Taube C, Virchow JC. Pioneering a paradigm shift in asthma management: remission as a treatment goal. **Lancet Respir Med**. 2024;12:96-99.
2. **Nagase H**, **Kobayashi K**, Toma-Hirano M, **Suzukawa M**, **Harada N**, Masaki K, Miyata Y, Mayoko Tsuji M, Terada-Hirashima J, Komatsuzaki K, Sasano H, Mizumura K, Kagoya R, Shimizu Y, Yoshihara S, Kihara N, Miyazaki Y, Koya T, Sugihara N, Ishikawa N, Hojo M, Tagaya E, **Tanaka A**, Fukunaga K, Gon Y, J-Real-Mepo Investigators. Real-World Effectiveness of Mepolizumab in

Japanese Asthma Patients with Diverse Backgrounds: Improvements in Rhinosinusitis Imaging (J-Real-Mepo). *Allergol Int.* 2025, *in press*

3. Ishizuka M, Sugimoto N, **Kobayashi K, Takeshita Y, Imoto S**, Koizumi Y, Togashi Y, Tanaka Y, Nagata M, Hattori S, Uehara Y, Suzuki Y, Toyota H, **Ishii S, Nagase H**. Clinical Remission of Mild-to-Moderate Asthma: Rates, Contributing Factors, and Stability. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2025, *in press*.

- 学会発表

- 第 64 回 日本呼吸器学会学術講演会

1. 服部 沙耶, 小林このみ, 田中 悠太郎, 永田 真紀, 石塚 眞菜, 上原 有貴, et al. 生物学的製剤使用中の喘息患者における咳嗽・喀痰症状残存の頻度とその臨床背景. 日本呼吸器学会誌. 2024;13(増刊):251.
2. 石塚 眞菜, 杉本 直也, 田中 悠太郎, 永田 真紀, 上原 有貴, 服部 沙耶, et al. 喘息 臨床的寛解 喘息の臨床的寛解定義における呼吸機能の有無と長期経過の関連についての後ろ向き検討. 日本呼吸器学会誌. 2024;13(増刊):214.
3. 石井 聡, 鈴木 有季, 永田 真紀, 中原 拓海, 田中 悠太郎, 石塚 眞菜, et al. 喘息 病理・病態生理 喘息における粘液栓形成と気道壁肥厚に寄与する分子病態の差異についての臨床的検討. 日本呼吸器学会誌. 2024;13(増刊):180.

- 第 72 回・73 回 日本アレルギー学会学術大会

1. 竹下 裕理, 杉本 直也, 田中 悠太郎, 永田 真紀, 上原 有貴, 服部 沙耶, et al. 生物学的製剤導入, 臨床的寛解 喘息の臨床的寛解は QoL と関連し, QoL には症状が寄与する. アレルギー. 2023;72(6-7):904.
2. 小林このみ, 長瀬 洋之, 岩永 賢司, 田中 明彦, 増子 裕典, 斎藤 純, et al. 気管支喘息(成人):疫学 COVID-19 流行開始から 5 類移行期までの喘息表現型別の増悪頻度の年次推移 環境再生保全機構コホート研究. アレルギー. 2024;73(6-7):861.
3. 小林このみ, 長瀬 洋之, 岩永 賢司, 田中 明彦, 増子 裕典, 斎藤 純平, et al. 気管支喘息(成人):臨床的寛解 1 喘息における臨床的寛解の Stability 環境保全コホートにおける 9 年間の寛解維持状況. アレルギー. 2024;73(6-7):834.
4. 石井 聡, 長瀬 洋之, 岩永 賢司, 田中 明彦, 増子 裕典, 斎藤 純平, et al. 気管支喘息(成人):診断・評価 3 喘息における表現型別の粘液栓スコアと寄与するバイオマーカーの比較. アレルギー. 2024;73(6-7):841.
5. 長瀬 洋之, 小林このみ, 岩永 賢司, 田中 明彦, 鈴木 真穂, 斎藤 純平, et al. 気管支喘息(成人):管理とバイオマーカー 喘息増悪の長期持続に関連する表現型別の臨床背景とバイオマーカー 環境再生保全コホート研究. アレルギー. 2024;73(6-7):823.
6. 長瀬 洋之, 田中 明彦, 岩永 賢司, 斎藤 純平, 鈴木 真穂 原田 紀宏, et al. 気管支喘息(成人):診断・評価 2 Type 2 low 喘息の多様性と背景病態の検討 環境保全コホートにおけるクラスター解析. アレルギー. 2024;73(6-7):833.