

## 分野：（３）気管支ぜん息等の動向等に関する調査研究

調査研究課題名：①生物学的製剤を使用した患者の長期経過等に関する調査研究

委託業務名：生物学的製剤を使用した若年成人・小児ぜん息患者の長期予後改善と生産性向上に関する調査研究

研究代表者：藤澤 隆夫（国立病院機構三重病院）

### 【第 14 期環境保健調査研究の概要】

通常の抗炎症療法（吸入ステロイド薬等）によってもコントロールが困難な気管支ぜん息に対して、近年、分子標的薬である生物学的製剤が使用可能となり、増悪の抑制に加えて臨床的寛解も期待されるようになってきた。一方で、これらの治療が長期予後に及ぼす影響についての知見は依然として十分とは言えない。さらに、高額な薬剤費が医療保険財政に与える影響が懸念される一方で、生産性を含めた包括的な医療経済的評価は十分に議論されていない。とくに、長期予後や生産性への望ましい影響が期待される若年世代を対象とした検証は不十分である。経済的に不利な立場に置かれやすい若年世代が、高額な治療を受けられないことにより重症化し、教育や就業機会を失うことで、生産性のさらなる低下につながる現状は、早急に改善すべき課題である。

本研究の目的は、重症ぜん息に対する生物学的製剤の長期的な有効性および医療経済的価値について、若年層に焦点を当てて検証することである。対象は、生物学的製剤を投与中または投与開始予定の 50 歳未満の重症ぜん息患者、ならびに投与適応があるにもかかわらず、さまざまな要因により投与されていない同年代の患者とする。本研究は前向きコホート研究として長期追跡を行い、臨床的アウトカム（治療中および治療後の寛解）、病態的アウトカム（呼吸機能、気道形態、バイオマーカー）、ならびに医療経済的アウトカム（費用対効果、生産性）を評価し、それらに関連する因子を同定することを目的とする。加えて、約 2,100 万人が加入する健康保険組合のレセプトデータベースを活用し、追加的な医療経済評価も実施する。

本研究により、重症ぜん息における早期寛解導入と生産性向上を導く生物学的製剤の新たな位置づけが明確化され、若年成人患者を対象とした社会的支援プログラムの策定に資するエビデンスの創出が期待される。

そのために、前向きコホート研究として、BRIGHT Study

「Impact of Biologics for Recovering Outcomes and Improving Productivity Goodness in High-risk Trajectory Cohort of Severe Pediatric and Young Adult Asthma」を立ち上げ、全国の医療機関に参加を呼びかけた。2025 年 12 月 31 日時点で、28 施設から施設長承認を取得し、19 施設において 102 例の患者登録を完了した。さらに、レセプトデータベースを用いた医療経済評価については、実データへの応用を見据えた分析枠組みを確定するとともに、バイオマーカーに関する基礎的検討を実施した。

#### 1 研究従事者（○印は研究代表者）

○藤澤 隆夫（国立病院機構三重病院）

西田 敬弘（国立病院機構三重病院）

有馬 智之（国立病院機構三重病院）

長尾 みづほ（国立病院機構三重病院）

長瀬 洋之（帝京大学）  
竹下 裕理（帝京大学）  
海老澤 元宏（国立病院機構相模原病院）  
永倉 顕一（国立病院機構相模原病院）  
滝沢 琢己（群馬大学）  
八木 久子（群馬大学）  
手塚 純一郎（福岡市立病院機構福岡市立こども病院）  
植木 重治（秋田大学）  
後藤 励（慶應義塾大学）  
本多 貴美子（慶應義塾大学）

## 2 研究目的

通常の抗炎症療法（吸入ステロイド薬等）ではコントロールが困難な気管支ぜん息に対し、近年、分子標的薬である生物学的製剤が使用可能となり、増悪の予防に加えて臨床的寛解の達成も期待されるようになってきた。しかしながら、これらの治療が長期予後に及ぼす影響、特に気道リモデリングに起因するとされる呼吸機能低下への影響についての知見は、依然として十分とは言えない。また、寛解達成後に生物学的製剤の中止が可能か否か、さらに中止可能な場合にその判断基準とすべき臨床的・病態的所見についても、明確な指針は確立されていない。加えて、高額な生物学的製剤の使用は医療保険財政を圧迫すると指摘されているが、この問題に対して公的医療費の観点のみから費用対効果を評価することは必ずしも十分ではない。実際、生物学的製剤の導入により医療費が増大している現状に変わりはない。一方で、生物学的製剤によって重症ぜん息が寛解し、生産性が向上することで、医療費の増大に見合う価値が創出される可能性がある。もしこれが実証されれば、生物学的製剤は広義の意味で費用対効果に優れる治療と位置づけることができるだろう。しかし、このような生産性を含めた包括的な医療経済学的評価は、これまで十分に行われていない。

一方、治療対象の観点からみると、現在、生物学的製剤が投与されている患者の多くは高齢の重症ぜん息患者である。長期予後や生産性への望ましい効果を最大限に引き出すためには、若年世代にこそ積極的かつ早期に治療介入を行うことが重要であると考えられる。しかし、経済的基盤が十分に確立していない若年世代では、高額な治療を受けられない場合も少なくない。その結果、重症化の進行によって教育や就業の機会を逸し、さらなる生産性低下や社会経済への負担増大につながることを懸念される。

そこで本研究では、これらの課題解決を目指し、小児から若年成人を対象とした前向きコホートを構築し、長期的な追跡調査を実施する。とくに医療経済評価については、大規模なレセプトデータベース解析を併用することで、実コホートにおける分析を補完する。全体として、本研究は、臨床的、病態的、医療経済的という3つの側面からアウトカムおよび関連因子を包括的に明らかにすることを目的とする。

### 3 研究対象及び方法（令和7年度）

#### 1. 前向きコホート研究

令和6年度に立ち上げた「Impact of Biologics for Recovering Outcomes and Improving Productivity Goodness in High-risk Trajectory cohort of Severe Pediatric and Young Adult Asthma Study」（BRIGHT研究）への症例登録を継続する。登録促進のために、研究参加を表明した施設に対して、研究説明会を数回にわたって実施する。

登録患者の背景情報を集計する。

#### 【対象】

(1) 生物学的製剤を投与中または投与開始する50歳未満のぜん息患者

目標症例数：150例

##### ① ACAGI study 登録患者の再登録

令和3～5年度 厚生労働科学研究「小児から若年成人における生物学的製剤の適正使用に関するエビデンスの創出（ACAGI study）」に登録された患者を、BRIGHT研究に再登録する。ACAGI studyは、本研究班分担研究者である滝沢（群馬大学）を研究代表者として実施され、本研究代表者の藤澤は分担研究者として参画した。全国46施設から、生物学的製剤が投与された40歳未満のぜん息患者221名が登録され、横断的解析が行われた。これらの参加施設に対し、ACAGI study 登録患者のBRIGHT研究への再登録を依頼し、約半数（100例）の登録を目標とする。

##### ② 13期研究SRB（Stop Remodeling with Biologics）コホートの組み入れ

第13期研究として実施されたSRBコホートから、約10例を本研究に組み入れる。

##### ③ 新規患者の組み入れ

分担研究施設およびACAGI study 参加施設において、以下の新規患者を登録する。

- ・すでに生物学的製剤を投与中の患者（目標：20～30例）
- ・生物学的製剤を新たに開始する患者（目標：20～30例）

##### ④ 日本小児アレルギー学会会員への協力依頼

本研究を日本小児アレルギー学会の協力研究として申請し、学会の承認を得たうえで、全会員に対して患者登録への協力を依頼する。

(2) 生物学的製剤を投与していない50歳未満のぜん息患者（比較対照群）

目標症例数：50例

##### ① PDCA（Prevent Decline, Control Asthma）コホートからの組み入れ

第13期研究で構築されたPDCAコホートを活用する。ICSにより臨床的にはコントロールされているものの、呼吸機能の経年的低下が認められた中等症以上のぜん息患者57例のうち、より重症度の高い20例を登録する。

##### ② 経済的事由で生物学的製剤を投与されていない患者の組み入れ

生物学的製剤の投与適応があるにもかかわらず、経済的理由により治療が行われていない50歳未満のぜん息患者を新たに登録する（目標：30例）。

##### ③ 日本小児アレルギー学会会員への協力依頼

日本小児アレルギー学会の協力を得て、対照群となる患者登録についても会員に広く協力を依

頼する。

## 【方法】

### ① Electronic Data Capture (EDC)システム構築

BRIGHT 研究に参加する医師が患者データを登録するためのウェブベースの EDC システムを構築する。本システムは、群馬大学医学部附属病院先端医療開発センター 臨床研究推進部が運用する「HOPE eACReSS」プラットフォーム上に、BRIGHT 研究専用の EDC として構築・運用する。

### ② 倫理審査委員会の承認と実施許可

研究計画について、中央倫理審査委員会（国立病院機構三重病院）の承認を取得した後、各研究参加施設における実施許可を得る。

### ③ 収集する臨床情報

#### 生物学的製剤投与中の患者

研究参加医師が、患者登録時および登録後 1 年、2 年、3 年、4 年の各時点において、以下の臨床情報および基本検査結果を EDC に入力する。

#### 生物学的製剤を開始または中止する患者

上記に加え、生物学的製剤の投与開始 6 か月後または中止 6 か月後の臨床情報についても EDC に入力する。

## 【EDC に登録する臨床情報】

登録時基本情報：生年月日、性別、ぜん息発症年齢、家族歴、

合併症：以下の疾患の有無；季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、即時型食物アレルギー、好酸球性消化管疾患、慢性副鼻腔炎±鼻茸、好酸球性副鼻腔炎、好酸球性多発血管性肉芽腫症、アレルギー性気管支肺真菌症、アスピリンぜん息、特発性慢性蕁麻疹、声帯機能障害、びまん性汎細気管支炎、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、胃食道逆流症、神経発達症（自閉症スペクトラム、注意欠陥多動性障害、学習障害等）、精神疾患（不安障害、うつ病等）、糖尿病、高血圧症、悪性腫瘍

他の治療の既往：アレルギー免疫療法治療歴、サーモプラスティ治療歴

評価時毎に取得する臨床情報：

身長・体重（小児は SD 値）、BMI、喫煙の有無(受動喫煙も含む)

使用中・使用予定の生物学的製剤の種類、生物学的製剤投与後の期間

GETE (Global evaluation of treatment effectiveness)、生物学的製剤中止の有無、

1 年間の急性増悪（急性増悪の有無、急性増悪の回数、全身ステロイド使用（増悪治療）、予定外受診、入院）、

1 年間のぜん息症状（運動誘発ぜん息、ACT・C-ACT $\leq 20$ 、 $\leq 23$ の有無、リリーバー使用、欠勤・欠席の有無）、

BIO 以外のぜん息治療の状況（ICS、ICS アドヒアランス、経口ステロイド連用、その他の長期管理薬、マクロライド、制酸剤、漢方薬）

評価時毎に実施する検査結果：

スパイロメトリー（FVC、%FVC、FEV1、%FEV1、FEV1/FVC、MEF50、%PEF、%V50、%V25）、呼気中一酸化窒素（FeNO）

画像 HRCT 検査(肺)\_\_\_\_登録時、最終評価時のみ  
白血球数、好酸球数、好中球数、  
総 IgE 値、抗原特異的 IgE (吸入抗原、食物抗原)

④ 患者報告アウトカム (Patient-Reported Outcomes, PRO)

上記の医師評価のタイミングで、患者が以下の手段を用いて PRO 質問に回答する。

\*あらかじめ作成した Google Forms へのオンライン入力

\*紙ベースのアンケート (EQ-5D のみ)

【PRO 項目】

アレルギー歴、家族のアレルギー歴

喫煙歴、家族の喫煙歴、

吸入アドヒアランス、

ぜん息症状(運動による症状を含む)、急性増悪の有無、

包括的健康関連 QOL (EQ-5D-5L, EQ-5D-Y, EQ-5D-Y-3L)

WPAI+CIQ:Asthma (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questionnaire: Asthma)、

社会経済的状況に関する質問 (就学状況、就業状況、婚姻状況、こどもの数)

⑤ 新規バイオマーカー用の検体収集

以下の検体を収集する。

血漿・血清

尿 (採尿後、遠心分離した上清\_\_細胞を含まない)

RNA シークエンス解析用検体 (PAXgene RNA 採血管を使用)

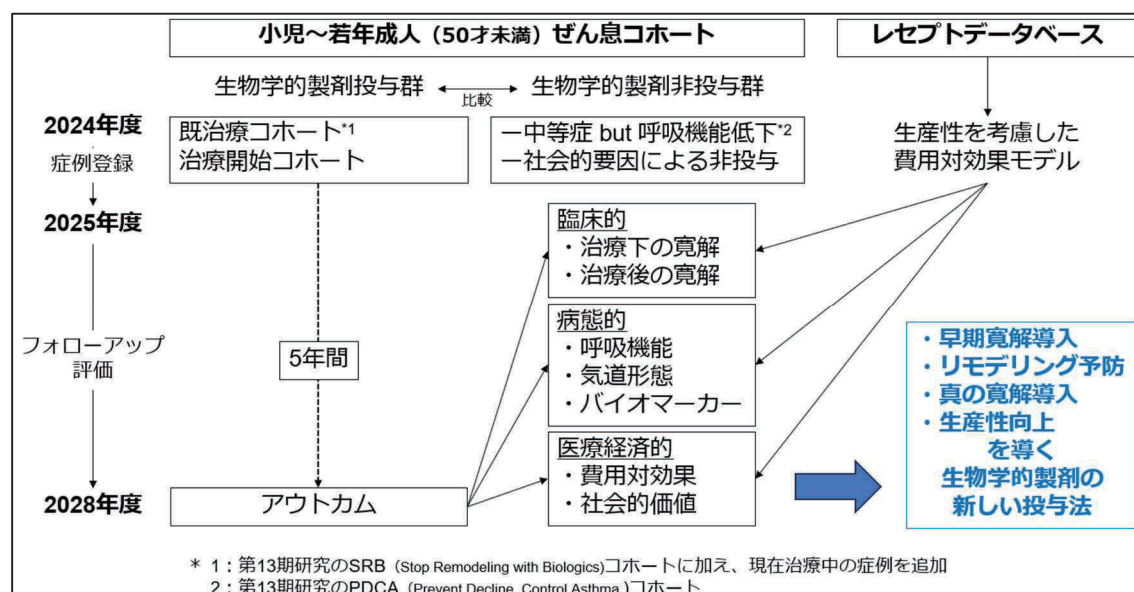


図1 BRIGHT研究の全体像

## 2. レセプトデータベースによる解析

JMDC 保険者データベース（日本全国の保険者から収集されたレセプト情報、健康診断結果、および加入者台帳情報）を用いる。同一の重症度を有する難治性喘息患者集団において、生物学的製剤を若年成人期に導入した場合と高齢期に導入した場合とを比較し、その費用対効果を評価するための分析モデルを構築する。本分析を通じて、現時点で不足しているパラメータやデータ項目を同定し、次年度以降にレセプトデータベースから推定・取得すべきデータを具体化することを目的とする。

【対象】難治性喘息患者

### ①生物学的製剤若年開始群

標準治療（高用量吸入ステロイド薬〔ICS〕、長時間作用性β2刺激薬〔LABA〕、ロイコトリエン受容体拮抗薬〔LTRA〕）に加えて、生物学的製剤を若年成人期に開始した患者

### ②生物学的製剤高齢開始群

同様の標準治療が行われ、生物学的製剤による介入は、高齢期に開始した患者。

【方法】本分析は、公的医療保険の立場を基本としつつ、シナリオ分析として限定された社会的立場（医療費および生産性の一部を考慮）からの評価を行う。

費用効用分析を採用し、分析期間は喘息発症から生涯までと設定する。費用および効果（効用）の割引率はいずれも年率2%とする。分析モデルにはマルコフモデルを用い、疾患状態の推移に基づいて長期的な費用および効用を推定する。

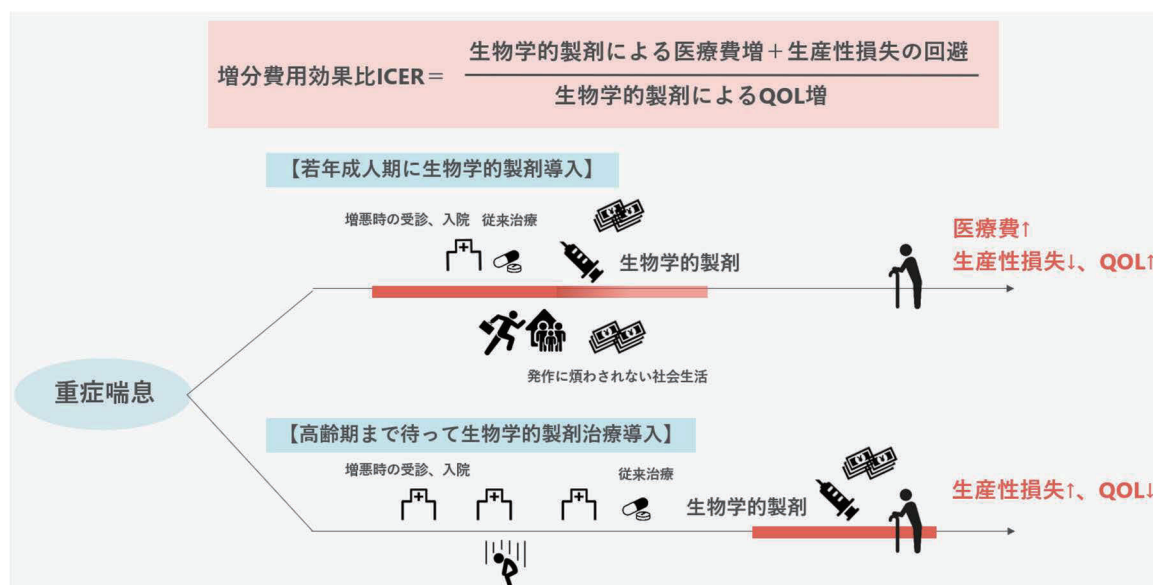


図2 分析イメージ

## 3. 血清 galectin-10 と組織好酸球性炎症の関連検討

次年度以降に計画している喘息患者を対象とした検討に先立ち、組織検体と血清検体の双方が取得可能な疾患モデルとして慢性鼻副鼻腔炎（chronic rhinosinusitis : CRS）を対象に、組織における ETosis と血清 galectin-10 (gal-10) 濃度との関連を明らかにすることを目的とする。

【対象】CRS 患者 28 名

JESREC score に基づき、対象患者を以下の4群に分類する。non-ECRS, mild-ECRS, moderate-ECRS, severe-ECRS。

【方法】血清 gal-10 濃度は、Thermo Fisher Scientific 社製の ELISA キットを用いて測定する。鼻茸組織については、MBP、DNA、および gal-10 に対する免疫染色を実施し、ImageJ を用いて各染色陽性領域を定量化する。これらの組織学的指標と血清 gal-10 濃度との関連を解析し、組織好酸球性炎症および ETosis の血清マーカーとしての gal-10 の妥当性を検討する。

#### 4 研究成果（令和 7 年度）

##### 1. 生物学的製剤投与・非投与の若年成人・小児ぜん息患者の前向きコホート研究 （BRIGHT 研究）

###### 1) BRIGHT 研究の開始と進捗状況

本研究は 2024 年 7 月に中央倫理審査委員会の承認を受け、各研究協力施設において施設長承認を順次取得し、症例登録を開始した。2025 年 12 月 31 日現在、施設長承認を取得した施設は 28 施設であり、そのうち 19 施設で患者登録が実施されている。

登録症例数の推移を次に示す。研究開始初期には月あたりの登録症例数は限られていたが、2025 年 8 月に研究説明会を実施した以降、登録数は増加傾向を示した。累積登録症例数は徐々に増加し、最終的に登録完了症例数は BIO 群 98 例、非 BIO 群 4 例の計 102 例となった。

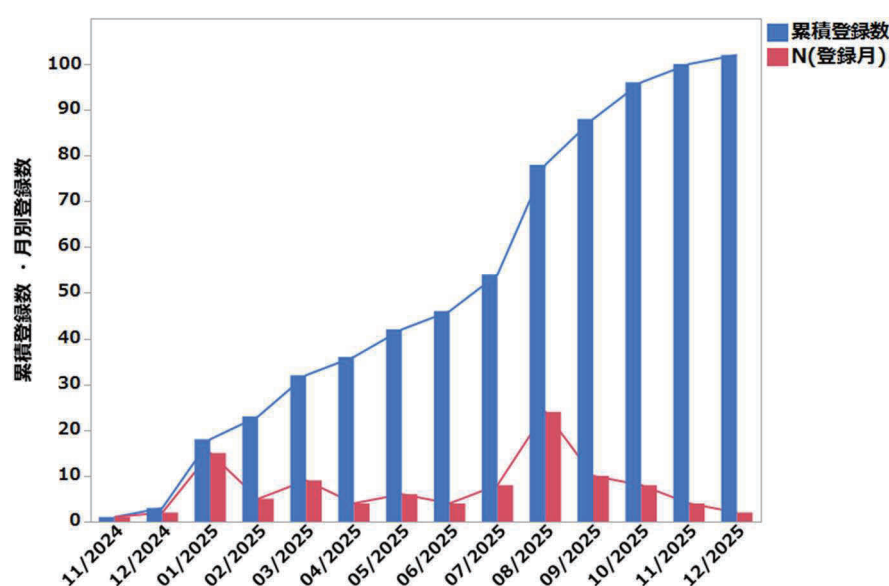


図 3 症例登録数の推移

登録完了症例 102 例のうち、バイオ群は 98 例、非バイオ群は 4 例で、11 例は 2 回目の Visit を完了した。肺 HRCT 検査は、別途同意が得ての実施としたが、現時点で確認可能な 93 例中 53 例（57.0%）で施行されていた。EDC 入力完了している 93 例の背景因子について次の表に示した。小児年齢と成人年齢がほぼ半数ずつであった。多くの例で全身ステロイドが投与されており、コントロールは不良の者が多かった。バイオ投与中の例では開始前より改善していた。

表 1 登録症例の背景

|      |          | バイオ群       |           | 非バイオ群      |
|------|----------|------------|-----------|------------|
|      |          | 投与中        | 登録後に開始    |            |
|      | N        | 82         | 7         | 4          |
|      | 年齢       | 16 (12-41) | 10 (6-12) | 44 (15-49) |
|      | 性別 (男)   | 34 (42%)   | 3 (43%)   | 1 (25%)    |
| 年齢区分 | 6-11     | 18 (22.0%) | 5 (71.4%) | 1 (25%)    |
|      | 12-15    | 19 (23.1%) | 2 (28.6%) | 0          |
|      | 16-29    | 16 (19.5%) | 0         | 0          |
|      | 30-      | 29 (36.4%) | 0         | 3 (75%)    |
| 症状   | 全身ステロイド  | 32 (41%)   | 2 (29%)   | 3 (75%)    |
|      | (バイオ開始前) | 45 (59%)   | —         | —          |
|      | ACT ≤20  | 48 (68%)   | 6 (86%)   | 3 (75%)    |
|      | (バイオ開始前) | 53 (85%)   | —         | —          |
|      | ACT <23  | 54 (76%)   | 7 (100%)  | 3 (75%)    |
|      | (バイオ開始前) | 58 (94%)   | —         | —          |

バイオ群で投与されていた薬剤の内訳は下表の通りであった。年齢区分別でも同様の傾向であった。

表 2 バイオ製剤の内訳

| 生物学的製剤名 | N (%)      |
|---------|------------|
| オマリズマブ  | 22 (27.5%) |
| メボリズマブ  | 13 (16.3%) |
| ベンラリズマブ | 5 (6.3%)   |
| デュピルマブ  | 19 (24.8%) |
| テゼベルマブ  | 21 (26.3%) |
| 合計      | 80         |

表 3 GETE

| GETE | N          |
|------|------------|
| 著明改善 | 17 (22.7%) |
| 改善   | 43 (57.3%) |
| やや改善 | 14 (18.7%) |
| 不変   | 1 (1.3%)   |

GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness) は多くが改善以上であったが、健康関連 QOL である EQ-5D の「あなたの今日の健康が、どれくらい良いか悪いかをお伺いします。」の VAS スコア (100 が最も良い) と GETE の関連では、やや改善・不変群は著明改善群、改善群より有意に低値であった。

p=0.003  
p=0.015

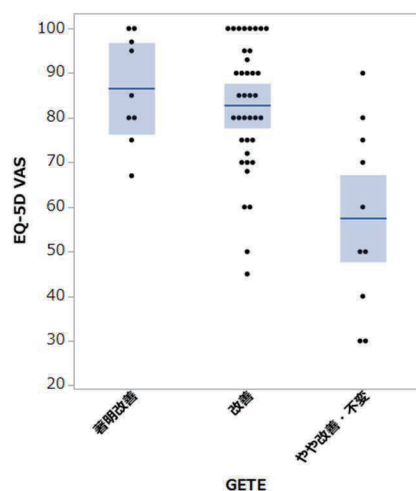


図 4 GETE と EQ-5D VAS スコア

P=0042 p<0.0001  
p<0.0001 (Steel-Dwass 検定)

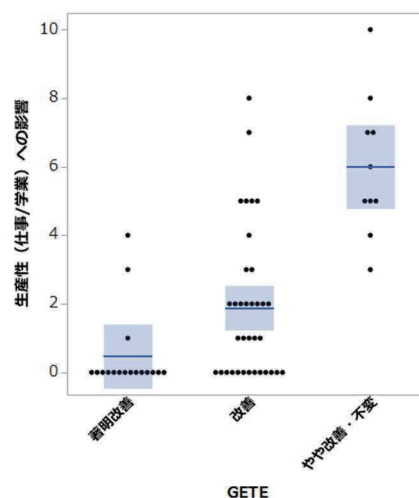


図 5 GETE と生産性への影響

仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：喘息(WPAI:Asthma)と GETE の関係では、GETE のレベルが不良の方向で、生産性への影響（スコアが高いほど影響が大きい＝「仕事の量や種類が制限されたり、やりたかった仕事思ったほど達成できなかったり、普段通り注意深く仕事ができなかったりした（学業も同様の質問）」が大きかった（図 5）。非バイオ群は小数のため、比較はできなかった。

新規バイオマーカー探索を目的として RNA シークエンス解析を実施する予定であるが、解析費用が高額であることから、まずは少数の典型例に限定して探索的解析を行う方針とした。そのため、PAXgene RNA 採血管を用いて検体を採取・保存した。本手法により、約 11 年間の長期保存後においても良質な RNA が取得可能であることが既に確認されており、将来的な包括的解析に向けた検体基盤を整備した。

## 2. レセプトデータベースを用いた費用効果分析モデルの構築及び分析の試行

本モデルは、「喘息非発作状態」「喘息発作状態」「死亡」の 3 つの健康状態から構成した。喘息は 42 歳で発症すると仮定し、介入群（評価対象）では発症後 5 年、比較対照群では発症後 20 年で生物学的製剤を開始すると設定した。GLITTER study に基づき、生物学的製剤の導入により、1 人当たりの年間発作回数は 2.06 回から 0.64 回へ減少するとした。QOL および費用は文献値を用いた。喘息関連死亡率は、生物学的製剤の使用有無にかかわらず 0.6%と設定した。生物学的製剤の継続割合は、先行研究の観察データにワイブル分布を当てはめて推定した。生産性損失は、「年代別平均就業率 × WPAI overall (%) × 年代別平均時給 × 160 時間（1 サイクル＝4 週当たりの労働時間）」として算出した。基本分析（公的医療の立場）では、増分費用は 546,474 円、増分 QALY は 0.004363、ICER は 125,231,644 円/QALY であった。限定された社会の立場では、増分費用は 505,239 円、増分 QALY は 0.004363、ICER は 115,782,194 円/QALY であった。

表 4 基本分析（公的医療の立場）

|                    | Cost       | Incremental cost | QALY   | Incremental QALY | ICER        |
|--------------------|------------|------------------|--------|------------------|-------------|
| Bio使用なし            | 13,180,645 |                  | 24.644 |                  |             |
| late Intervention  | 14,465,609 |                  | 24.653 |                  |             |
| early intervention | 15,012,083 | 546,474          | 24.657 | 0.004363         | 125,231,644 |

表 5 シナリオ分析（社会の立場）

|                                         | Cost       | Incremental cost | QALY   | Incremental QALY | ICER        |
|-----------------------------------------|------------|------------------|--------|------------------|-------------|
| Bio使用なし<br>(生産性損失 2,352,642)            | 13,180,645 |                  | 24.644 |                  |             |
| late Intervention<br>(生産性損失 2,314,502)  | 16,780,111 |                  | 24.653 |                  |             |
| early intervention<br>(生産性損失 2,273,267) | 17,285,350 | 505,239          | 24.657 | 0.004363         | 115,782,194 |

本分析の範囲では、早期に生物学的製剤を開始しても、導入による発作減少効果が比較的小さいと仮定されているため、医療費削減効果および増分 QALY はいずれも限定的となった。生産性損失については早期開始により一定の改善が示唆されたものの、全体の費用対効果（ICER）に与える影響は小さかった。

本分析の限界として、若年期からの炎症制御による疾患修飾効果（気道リモデリング抑制を含む）、経口ステロイド依存および累積ステロイド曝露の軽減効果、ならびに社会経済的影響（離職の抑制、生涯賃金の増加、社会生活の質の向上等）を十分に反映できていない点が挙げられる。

### 3. 血清 galectin-10 と組織好酸球性炎症の関連検討

非 ECRS、各重症度別の ECRS における galectin-10 の組織定量値は重症 ECRS で有意に高値であった。

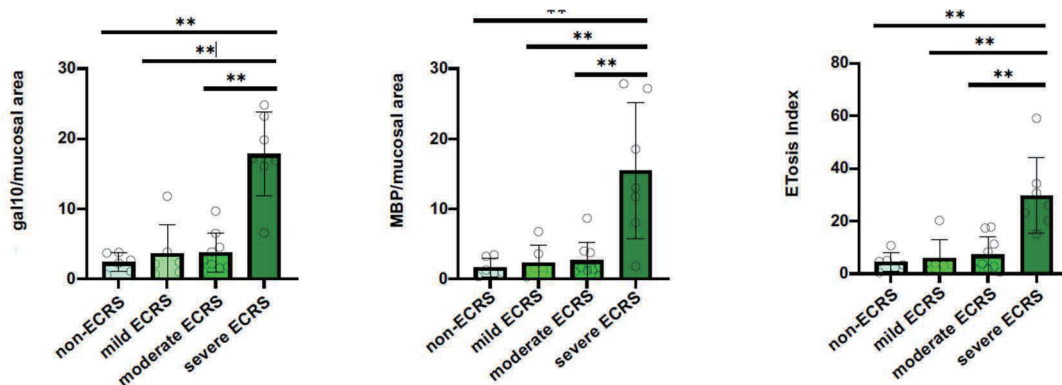


図 6 Galectin-10 組織定量値

血清 galectin-10 は単位粘膜面積当たりの galectin-10、好酸球脱顆粒を示す単位粘膜面積当たりの MBP、組織障害活性を示す単位粘膜面積当たりの ETosis index と有意に相関し、血清中の galectin-10 測定により、組織の好酸球性炎症を評価できる可能性が示された。

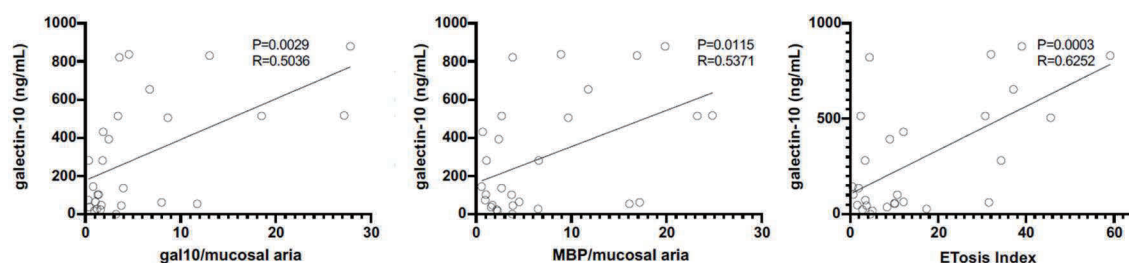


図7 血清 galectin-10 濃度と各種好酸球マーカー組織定量値の相関

## 5 考察（令和7年度）

これまでの研究経過として、本研究は初年度に BRIGHT 研究の企画立案を行い、研究倫理審査および電子データ収集体制の構築など、前向き長期コホート研究として不可欠な基盤整備に十分な時間を要した。その後、研究代表者が参画した若年成人・小児を対象とする生物学的製剤投与患者の全国規模研究である ACAGI 研究の参加施設、ならびに日本小児アレルギー学会の協力を得て全国の関連施設に呼びかけを行い、実質的なリクルート開始から約1年間で102例の登録を達成した。この登録速度は、重症ぜん息を対象とした前向き観察研究としては妥当かつ現実的なものであり、本研究の実行可能性を示すものと考えられる。

本年度は主として登録時点における症例背景の解析を行ったが、増悪エピソード、喘息コントロール状態などの臨床的特徴は、現在の若年重症ぜん息患者集団を概ね代表するものであった。また、本研究の特徴である生産性を含む医療経済的価値の検討において、EQ-5D および WPAI-Asthma といった患者報告アウトカムが、医師評価である GETE と有意な相関を示したことは、これら指標が長期経過解析において有用な評価指標となり得ることを示唆している。さらに、レセプトデータベースを用いた費用対効果分析（ICER）では、生物学的製剤使用に伴う医療費増加の影響が大きく、本分析の範囲では、若年期から生物学的製剤を導入しても、発作減少効果が比較的小さいと仮定されていることから、医療費削減効果および増分 QALY はいずれも限定的であった。生産性損失については、若年期からの導入により一定の改善が示唆されたものの、全体の費用対効果指標（ICER）に与える影響は小さかった。しかしながら、これらの結果は否定的結論を示すものではなく、今後 BRIGHT 研究の実コホートにおいて、どのような要素が長期的な価値創出に寄与するのかを検証するための重要な仮説設定および解析設計に示唆を与えるものであった。

一方で、本研究の課題として、生物学的製剤非使用例の登録が4例にとどまった点が挙げられる。重症ぜん息でありながら生物学的製剤が投与されない主な理由としては経済的事由が想定されるが、本研究対象の年齢層においては、20歳未満では小児慢性特定疾病医療費助成制度などの公的支援が利用可能であり、医学的適応があれば実臨床では多くの症例で生物学的製剤投与に至るという日本の医療制度上の特徴が反映された結果と考えられる。すなわち、本研究に

における非投与例の少なさは、リクルートの不十分さというよりも、若年重症ぜん息患者に対する医療アクセスの改善という現実を反映した結果と解釈すべきである。

また、本費用対効果分析の限界として、若年期から生物学的製剤を開始することによる炎症制御の早期介入がもたらす疾患修飾効果、経口ステロイド依存や累積ステロイド曝露の軽減効果、さらには離職抑制や生涯賃金の増加、社会生活の質の向上といった広範な社会経済的影響を十分に評価できていない点が挙げられる。これらは、短期的な費用対効果指標のみでは捉えきれない重要なアウトカムであり、今後の長期追跡により検証されるべき課題である。

本研究の主目的は長期経過の解析にあることから、次年度以降は新規の生物学的製剤投与患者の登録は終了する予定であるが、非投与例については引き続き登録を継続し、目標症例数である 50 例の確保を目指す。これにより、少なくとも横断的比較解析において、生物学的製剤投与の有無による臨床的および医療経済的差異を検討することが可能となると考えられる。

## 6 次年度に向けた課題

本研究では、BRIGHT 研究として前向き長期コホートの基盤構築と症例登録を進め、実質的なリクルート開始から約 1 年で 102 例の登録を達成した。次年度に向けた最大の課題は、登録済み症例の長期フォローアップを着実に進め、経時的アウトカムを系統的に蓄積することである。とくに、臨床的寛解、増悪頻度、呼吸機能変化、HRCT 所見、生産性指標 (EQ-5D、WPAI-Asthma) について、縦断的解析が可能となるデータ取得体制を維持・強化する。

一方、生物学的製剤非投与例の登録が少数にとどまったことを踏まえ、次年度は非投与例の集中的な登録を継続し、少なくとも横断的比較解析が可能な症例数の確保を目指す。また、非投与に至った背景（年齢、経済的要因、制度的要因）を丁寧に整理し、日本の医療制度下における若年重症ぜん息患者の治療アクセスの実態を明確化する。

さらに、レセプトデータベースを用いた費用対効果分析については、実施したモデル構築および分析の試行では、主として海外の先行研究に基づくパラメータを用いたため、日本の実際の臨床実態を十分に反映できていない可能性がある。来年度は、JMDC レセプトデータベースを活用、日本における実際の生物学的製剤の治療期間、治療継続率、医療費構造などを明らかにすることで、費用効果分析モデルの精緻化を図ることが重要な課題となる。

あわせて、長期追跡で得られる検体を用いた新規バイオマーカー探索を進め、治療効果のモニタリングや予後予測に資する指標の同定を目指す。これにより、臨床的・病態的評価と医療経済的評価を統合した解析が可能となる。

以上を通じて、次年度は BRIGHT 研究を「登録フェーズ」から「縦断解析フェーズ」へと本格的に移行させ、若年重症ぜん息における生物学的製剤治療の医学的価値および社会的価値を、より実証的かつ包括的に示すことを主要な目標とする。

## 7 期待される成果の活用の方角性

BRIGHT 研究から得られる知見は、重症ぜん息に対する生物学的製剤の医学的有効性にとどまらず、公衆衛生や地域保健政策への応用という観点からも重要な意義を有する。若年世代に焦点を当て、生物学的製剤の長期的有効性、医療経済的価値、ならびに社会的生産性への影響を包括的に評価することで、これまで十分に検証されてこなかった治療戦略の最適化に向けたエビデンスを提供することが期待される。また、本研究で探索される新規バイオマーカーは、

治療効果のモニタリングや予後予測の精度向上に寄与し、重症ぜん息における個別化医療の推進に結びつく可能性がある。

医療経済の観点では、若年期から生物学的製剤を適切に導入した場合の費用対効果や、生産性改善による長期的な経済的利益の規模を、実データに基づいて検討することが可能となる。一方で、現時点のデータおよび分析結果のみからは、費用対効果の観点で若年期からの生物学的製剤導入を積極的に推進する十分な根拠を示すには至っていない。この点は、本研究における費用効果分析モデルが、主として短期的な発作減少効果や直接医療費に基づいて構築されていることに起因すると考えられる。すなわち、本分析には、若年期から治療を開始することによる炎症制御の早期介入がもたらす疾患修飾効果、経口ステロイド曝露量の軽減、さらには離職抑制や生涯賃金の増加、社会参加の維持といった広範な社会経済的影響が十分に反映されていない。これらの要因が費用対効果にどの程度影響を及ぼすかは現時点では不明であるが、今後、これらの要素を組み込んだシナリオ分析を行うことにより、若年世代への治療介入の社会的価値を評価するために必要なエビデンスの内容と水準を可視化することが可能になると考えられる。この点において、本研究の費用効果分析は、結論を提示する段階というよりも、今後の検証課題を明確化するための枠組みを提供する役割を担う。

本研究の成果は、地域保健レベルで実施されている公害健康被害予防事業（ソフト3事業）との連携・相乗効果を発揮する可能性がある。ソフト3事業は主として発症予防や健康支援を目的としているが、BRIGHT研究の成果は、重症化予防や適切な治療介入の重要性を定量的に示す根拠となり得る。とくに、本研究で用いられる QOL 指標（EQ-5D）、生産性指標（WPAI-Asthma）、増悪頻度、バイオマーカーなどのアウトカムは、ソフト3事業における介入効果の評価指標としても応用可能であり、事業効果検証の質的向上に寄与することが期待される。

また、ソフト3事業で実施されている機能訓練（呼吸リハビリテーション、水泳教室、自己管理支援等）は、生活習慣改善や発作予防を目的とした支援であるが、BRIGHT研究の成果は、これらの生活支援と専門的治療を組み合わせた統合的介入の有効性を示す科学的根拠として活用できる。地域保健活動と臨床治療の接続を強化することで、ぜん息管理の質向上と医療費負担の抑制を両立させる仕組みの構築が可能となる。

さらに、若年世代への介入効果に関する本研究の成果は、教育現場や労働環境における健康支援施策にも波及する可能性がある。学校保健や職場健康管理の分野において、ぜん息患者の長期的な健康維持と社会参加の促進に関する具体的エビデンスを提供することで、健康格差の是正や労働力の維持・向上といった観点からも政策的意義を持つ。

最後に、得られた知見は学会発表や専門誌への掲載を通じて国内外に発信され、重症ぜん息治療に関する国際的エビデンスの蓄積に貢献するとともに、日本における生物学的製剤の位置づけや保健医療政策の議論に対して、科学的根拠を提供する基盤となることが期待される。

#### 【学会発表・論文】

1) Takahiro Nishida, Myu Ono, Rei Kanai, Yuri Matsuura, Mayuko Gondo, Nami Yamada, Tomoyuki Arima, Fumiko Iwai, Yu Kuwabara, Mizuho Nagao, Takao Fujisawa. Clinical Remission in Pediatric and Young Adult Patients with Severe Asthma Treated with Biologics: A Retrospective Analysis APAPARI2025 (Asia Pacific Academy of Pediatric Allergy, Respiriology & Immunology), Indonesia

2025 年 11 月 22 日