

特集

医療経済をかんがみた関節リウマチの診療

患者医療費負担を考慮した 関節リウマチの治療*

—安価な conventional DMARDs による治療—

松野 博明**

Key Words : rheumatoid arthritis, biological disease-modifying antirheumatic drugs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, medical cost, combination therapy

はじめに

関節リウマチ(RA)の治療に生物学的製剤(bDMARDs: biological disease-modifying antirheumatic drugs)が導入されすでに10年以上の歳月が経過した。bDMARDsのすぐれた有効性は疑う余地もなく、bDMARDs登場前の治療が主に疼痛の緩和と日常生活の可能な限りの維持をすることに終始していたのに対し、bDMARDs治療ではRA治療のゴールを寛解達成または治癒するまでに大幅に進歩させた。しかし、bDMARDsによる治療にも問題はあつた。その一つが感染症をはじめとするbDMARDs特有の副作用であり、他の一つが高額な薬剤費であらう。リウマチ専門医は患者個々において医療費負担のうえでも経済的に継続可能な治療を選択し、患者の生活面も考慮した全人的治療に専念すべきと思われる。

bDMARDsの高額な薬剤費

bDMARDs開発は従来の低分子化合物の治療薬と比べ多額な開発費が必要となる。また開発

が成功してもその後には高額な生産コストと品質管理のための諸経費が必要となる。このためこうしたコストはすべて薬剤費として患者にのみかかる。1剤で年商10億ドル(約1,000億円)を超える新薬は米国ではブロックバスターと呼ばれているが、RA治療として開発されたbDMARDsはいずれもこれに該当する。RAの有病率は世界的に大差がなく人口の0.4~0.6%程度とされているが、近年の薬剤の売り上げのかなりの部分をRA治療薬が占めている(図1-A)¹⁾。2015年度の世界薬剤売り上げランキング上位7品目のうち3品目がRA治療のbDMARDsであり、日本国内では未承認であるが海外ではRAの適応も有しているリツキシマブも含めると7品目中4品目がRA治療薬となる。上位品目のその他の薬剤は、患者数の多い糖尿病治療薬ならびに抗癌剤とC型肝炎治療薬である。すなわちRA薬以外は患者数が多く使用頻度の高い薬剤か、治療に要する使用期間が限定される薬剤だけである。しかし、bDMARDsは比較的患者数も少なく使用期間の限定もない。わが国において海外のように国民医療薬剤費の大半をRA患者の治療費に割かれるような現状となれば、RAと無縁の多くの国民の理解を得られないのではないかと個人的に懸念している。

現在、本邦における医薬品売上高は年間すでに10兆円を越え(2016年度は10兆6,246億円)

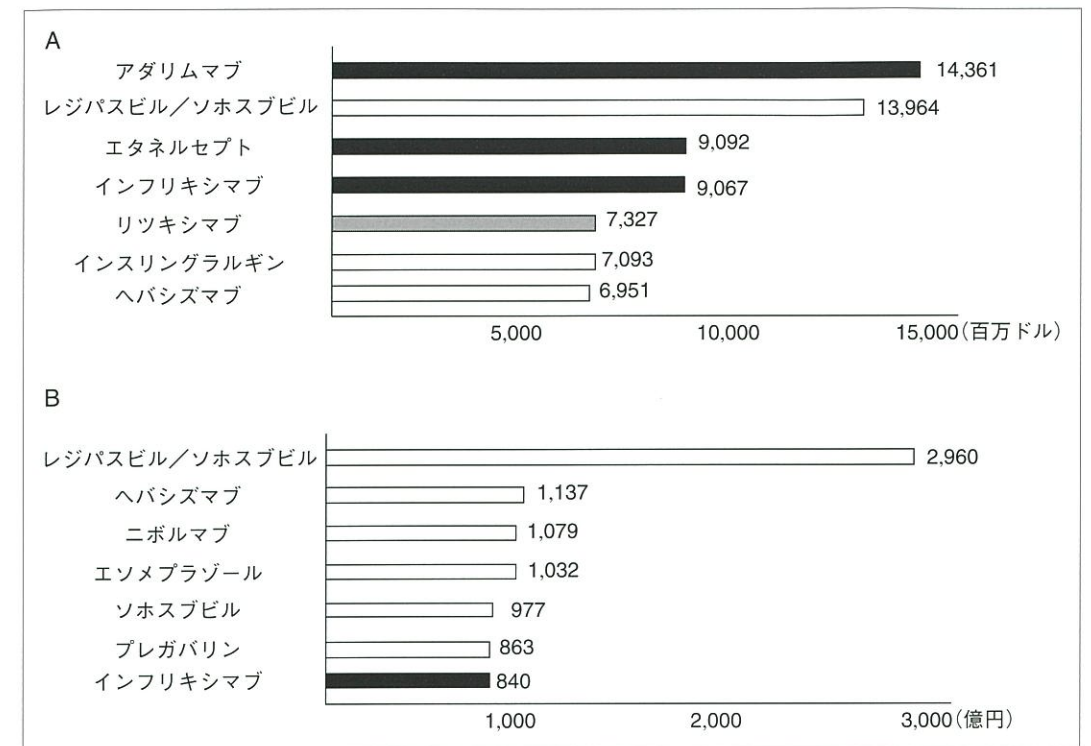


図1 薬剤売り上げランキング(世界・国内)

A : 2015年度世界医薬品売上ランキング上位7品目。B : 2016年度国内医薬品売上ランキング上位7品目。
(文献¹⁾より引用, 一部改変)

社会保険制度の金銭的維持にとって大きな問題とされている。その内訳はIMSなどにより調査されているが、上位品目は患者数の多い消化器治療薬・神経痛治療薬に加えC型肝炎治療薬と抗癌剤であり、bDMARDsは7位以下である(図1-B)。世界における薬剤売上高の順位と比較して本邦のものは、疾患の偏りも少なく患者数や疾病の重症度を考慮して適正ではないかと考えられる。しかし、bDMARDsの売り上げは毎年右肩上がりに増加しており2016年度の調査では市販されているbDMARDs 8剤にJAK阻害薬を加えた9品目の総売上額は2,861億円まで膨れ上がっている。高額な薬剤費は保険診療予算を窮地に追い込むばかりでなく、治療費を自己負担する患者の経済状態も悪化させることから大きな問題である。

世界も注目する高額医療費

欧州リウマチ学会(EULAR)は2010年から3年

ごとに推奨される治療指針を提示している。最新版では(論文報告は2017年)、治療が奏効した場合の治療の継続についてはじめて具体的に記載され、その場合治療薬の減量や投与間隔の延長を支持している(図2)²⁾。薬剤の減量や投与間隔の延長は薬剤費の軽減を促すため、このことが考慮された結果と思われる。bDMARDsによる治療は従来のconventional synthetic DMARDs(csDMARDs)に比べて費用面で20~30倍高額となる³⁾。近年、医療費を患者の自己負担なくほとんど税金で賄う欧州ではbDMARDsによる薬剤費高騰を抑えるためバイオシミラーへの切り替えを推奨している。

高額な薬剤費を抑制する手段

bDMARDsの高額な薬剤費を抑える手段としては①治療奏効者におけるbDMARDsの減量や間隔延長、②バイオシミラーへの切り替え、③より安価な他治療の応用、などがある。このう

* The burden of medical cost of rheumatoid arthritis and access to treatment - Effective and cheap treatment strategy for rheumatoid arthritis -.

** Hiroaki MATSUNO, M.D., Ph.D.: 松野リウマチ整形外科(☎930-0138 富山県富山市呉羽町7187-2); Matsuno Clinic for Rheumatic Diseases, Toyama 930-0138, JAPAN

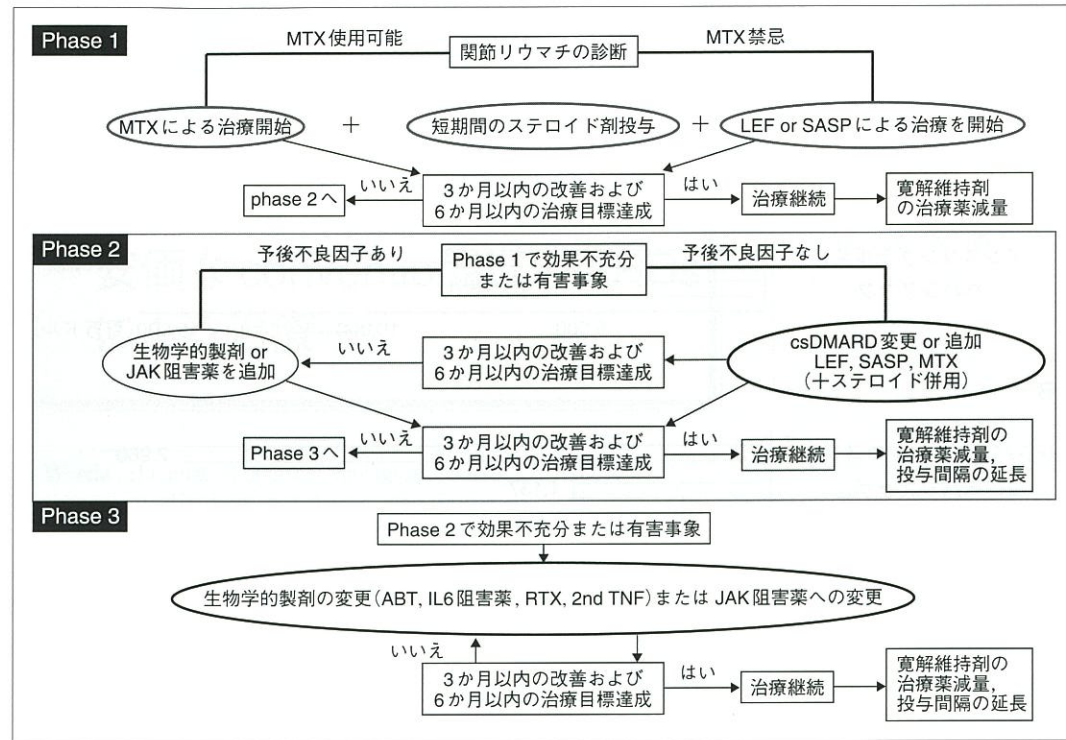


図2 EULARによるRA治療レコメンデーション

MTX: メトトレキサート; リウマトレックス®, LEF: レフルノミド; アラバ®, SASP: スルファサラゾピリジン; アザルフィジン EN®, csDMARD: 従来型合成抗リウマチ薬=経口リウマチ薬, JAK阻害薬: トファシチニブ; ゼルヤンツ®, パリシチニブ; オルミエント®, ABT: アバタセプト; オレンシア®, IL6阻害薬: トシリズマブ; アクテムラ®, サリルマブ; ケプザラ®, シルクマブ; プリベンシア®, RTX: リツキシマブ; リツキサン®, 2nd TNF: 2剤目のTNF阻害薬 (文献²⁾より引用)

ち①②については本誌他稿で論じられるのでここでは③特にcsDMARDsの併用療法について論じてみたい。もちろんメトトレキサート(MTX)は単剤でも十分効果を発揮する薬剤ではあるが、bDMARDsの併用療法を考慮しなければならないような症例は単剤では効果が得られない場合であり、EULARの推奨でも phase IIの phase Iでは治療しきれなかった症例における治療として紹介されている(図2)。

海外におけるcsDMARDs併用療法

海外におけるcsDMARDs併用療法として一般的なものはMTX, サラゾピリン(アザルフィジン EN®, SASP), ヒドロキシクロロキン(HCQ)の3剤療法である。早期活動性RAにおけるMTX+SASP+HCQとTNF阻害薬との比較試験としてエタネルセプトを対照とした

TEAR試験⁴⁾, インフリキシマブ(IFX)を対照としたSWEFOT試験⁵⁾が有名であるが、いずれも長期において3剤併用療法は、bDMARDsとほぼ同等のRA活動性抑制効果を示し医療費抑制効果をもたらしている。ただし3剤併用療法とbDMARDsの効果の違いとしてわずかな差ではあるが、長期において3剤併用療法のほうに関節破壊の進行が認められることも指摘されている⁶⁾⁷⁾。近年、RAの骨びらんに対してdenosumabの効果が示されたが⁸⁾, denosumabはbDMARDsに比べ廉価な薬剤であることからcsDMARDsの併用療法+denosumabによる臨床症状改善と関節破壊抑制効果を合わせたbDMARDs療法と遜色ない安価な治療戦略があるかもしれない。

表1 OECD(経済協力開発機構: Organisation for Economic Co-operation and Development)*加盟国の患者窓口負担

原則無料	イギリス・オランダ・イタリア・スペイン
定額制(低額)	ドイツ(年収の1%以下)・北欧(月1,000円程度)
定率制(低額)	フランス(償還制のため実質小額)・オーストラリア(15%)
定率制(高額)	日本30%(平均15.5%)・韓国(30%:特定疾患軽減制度あり)

・フランスは自己負担分に拠出金償還制度が使われ実質5%以下。
 ・アメリカは全国民を対象とした公的医療保険制度がない。
 →製薬メーカーが自己負担分を支払う制度がある(Remistart, Myhumira, Enbrel support, etc.).

* 米国・欧州などの先進国により国際経済について協議する国際機関。(文献³⁾, 世界の医療制度改革, OECD2004編, 明石書店, 2005より引用改変)

表2 1月のバイオ患者3割窓口自己負担額(高額療養費適用は除く)(標準体重・標準使用量)

投与経路	製品名	投与間隔	自己負担額(円)
DIV	インフリキシマブ BS	4週	16,914
	インフリキシマブ	4週	24,072
	トシリズマブ	4週	27,183
	アバタセプト	4週	32,973
SC	トシリズマブ	1週	23,575
	アバタセプト	4週	33,880
	エタネルセプト	1週	37,282
	ゴリムマブ	4週	37,987
	セリトリズマブペゴル	2週	38,096
	アダリムマブ	2週	39,086
PO	トファシチニブ	1日	46,998/30日

トファシチニブのみ4週薬価でなく30日で計算。

国内におけるcsDMARDs併用療法

国内で開発されたiguratimodの歴史は古く、当初は消炎鎮痛薬として開発がすすめられたが、その後、本剤に免疫調節作用があることがわかれはじめ複数の研究者から検証されたが⁹⁾, RAにおける単剤での有効性は当時使われ始めたMTXやbDMARDsと比べ劣ることが多く承認に時間を要した。しかしiguratimodにMTXを併用することによりMTX単剤より効果があることが示され¹⁰⁾, また副作用面でも市販後調査からワーファリンとの併用は禁忌であることが明らかにされ¹¹⁾, 使用法を遵守すれば安全で有効な薬剤選択の一つとして現在ではRA治療として広く使われている。

ところで国内のRA患者は医療費についてどのように考えているのであろうか? わが国はOECD加盟国の中で韓国とともに数少な

い窓口での医療費患者自己負担が高額な国である(表1)。それゆえ3割負担患者の場合、bDMARDs治療中の患者は高額な医療費が必要となる(表2)。bDMARDsの薬価は、薬剤の種類に関係なくほぼ同じで3割負担患者の場合月額2~3万円となる。患者はこの薬剤費に加え診察料・再診料・処方箋料・検査費などを加算した自己負担が必要となる。しかし、全国のリウマチ専門個人診療所で構成される実地医生物学的研究会ならびに自院での患者アンケート調査では(図3)、患者のほとんどが2万円以下の支払を希望している。現在エタネルセプトについては半量での効果が確認されつつあるが¹²⁾, 他剤についてはまだ十分なエビデンスが少なく薬剤費を抑えるための半量治療は難しい。患者の中に医療費の問題で他の治療を選択せざるをえない症例が少なからず存在するはずである。

そこで実地医生物学的研究会に所属する26

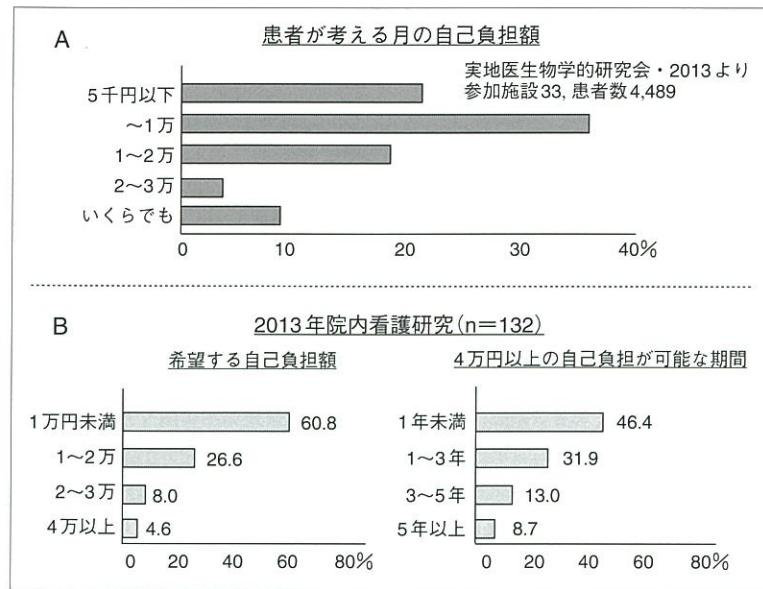


図3 患者が希望する月の自己負担上限額
 A: 実地医生物学的研究会調べ. B: 院内調査資料.

施設に参加してもらいbDMARDsに頼らない安価なcsDMARDs併用療法の可能性を追求してみることにした。ただし、海外で用いられているHCQは、国内では未認可薬であることから国内での使用可能な薬剤bucillamine (BUC)をHCQとおき換えた3剤併用療法(MTX+SASP+BUC)による治療とTNF製剤治療との早期活動性RAにおける比較試験をJaSTAR study (Japanese Strategic Treatment of Aggressive RA study)として行った¹³⁾。対象は発症3年未満で、csDMARDs 1剤もしくは2剤併用の治療によってもなお疾患活動性のコントロールが不良(DAS28 \geq 3.2)で生物学的製剤の処方経験のない115症例とし、1年間の経過観察試験を行った。今回の研究でHCQの代わりにBUCを用いた理由はすでに国内の臨床試験でMTXとBUCの併用がMTX単剤に比べ効果があることが示されていたことと、各csDMARDsにより主に抑制されるサイトカインがMTXはIL-6, SASPはTNFとIL-1, HCQがIFNであり¹⁴⁾、BUCはHCQと同じくIFNを抑制するうえにIL-6も同時に抑制する薬剤であることから同等の効果が得られると期待したからである¹⁵⁾¹⁶⁾。実際パイロット試験として行ったMTX+SASP+BUCの3剤併用試験後

の患者血清ではTNF, IL-6, IL-1の複数サイトカインの同時抑制効果が確認された¹⁵⁾。

さてJaSTAR studyの結果¹³⁾¹⁷⁾であるが、1年後のDAS28による疾患活動性は治療開始前と比べてDMARDs 3剤併用群・TNF治療群とも有意に抑制されていたが、治療法による差はみられなかった(図4-A)。また1年後のEULAR寛解基準においても両治療間において有意な差はみられなかった(図4-B)。治療継続率も両治療間で差はなく、副作用の頻度も差がなかった。なお試験期間中、生じた重篤な副作用は両群ともになかった(図4-C)。またX線による関節破壊の進行も両治療間で差はなかった(図4-D)。これらのことから国内で使用可能なMTX+SASP+BUCの3剤併用療法は、海外で広く応用されているMTX+SASP+HCQ 3剤併用療法と同等に発症早期活動性RAに対してbDMARDsと同等の効果が得られる治療法であると結論づけられた。今後は長期試験による関節破壊の進行について、海外同様に詳細な経過観察が必要であるが、その場合でも関節破壊を特異的に抑制するdenosumab⁸⁾の併用が可能であればbDMARDsによる治療より安価で継続可能な治療法の確立が可能ではないかと思われる。

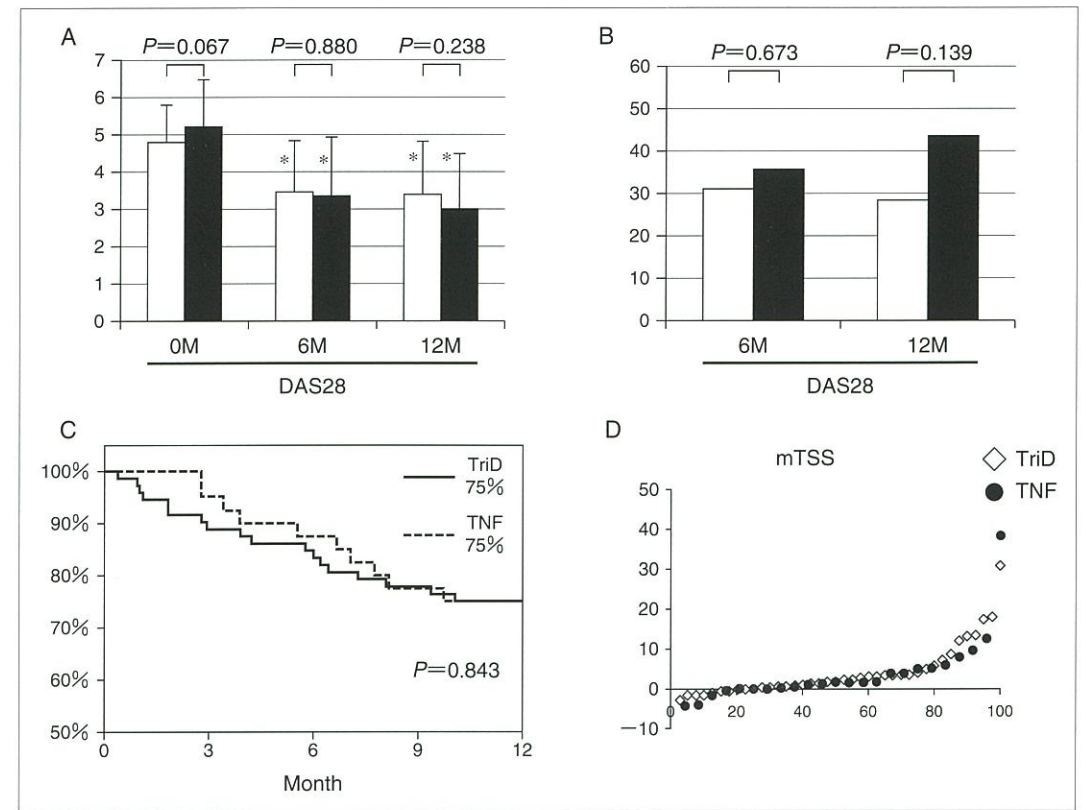


図4 JaSTAR study

A: DAS28. B: EULAR基準による寛解達成率. C: 治療継続率. D: X線による関節破壊の進行(mTSS). TriD: 3剤併用療法, TNF: TNF阻害薬 (文献¹³⁾より引用)

おわりに

RA治療においてbDMARDsは確かに優れた治療法であるが、その高額な薬剤費のため治療を受けられない症例も少なくない。早期であればcsDMARDs単剤が効果不十分な症例であっても、併用療法を行うことで治療できる場合があることも念頭に置いておくべきである。

文献

1) 日経バイオテックONLINE日経BP社. 世界の医薬品売上高トップ50. Available from: URL: http://bizboard.nikkeibp.co.jp/bp_bto/atcl/report/theme/16/04/20/00016/?bzb_pt=0&ST=pharma&SRV=pharma.
 2) Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheuma-

toid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017; 76: 960.

3) 松野博明. 生物学的製剤治療における診療報酬. 臨床リウマチ 2009; 21: 416.
 4) Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. Arthritis Rheum 2012; 64: 2824.
 5) van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. Lancet 2012; 379: 1712.