

日本臨床 増刊号

最新関節リウマチ学(第2版)

寛解・治癒を目指した研究と最新治療

序文

- 総論
- 病因と病態
- 関節リウマチの検査・診断
- 関節リウマチの治療
- 関節リウマチの臓器障害と合併症・薬剤副作用対策
- 特論

IV. 関節リウマチの治療

治療総論

関節リウマチ治療と保険制度

Effectiveness and medical insurance among rheumatoid arthritis patients treated with biological and targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs

松野 博 明

Key words : 関節リウマチ, 医療費, 生物学的製剤, JAK 阻害薬, 保険制度

はじめに

関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)の治療効果は生物学的製剤(biological disease modifying anti-rheumatic drugs: bDMARDs)とJAK阻害薬(targeted synthetic DMARDs: tsDMARDs)により飛躍的に進歩した。これらの治療薬の登場により、近年では過去には困難とされたRAの寛解が当たり前のように達成できるようになった。しかし、この2剤の薬剤費はいずれも高額で、医療費の一部負担を強いられる患者の中には高額な医療費を支払いきれないため治療を断念しなければならない場合がある。また、高齢となり収入が減ったことにより治療の継続が困難となった症例も日常しばしば遭遇する。有効な薬剤であっても金銭問題により sustainability が損なわれることは問題である。

1. RA 治療の変遷

RA 治療にとって大きな転換期は1989年(国内は1999年)に承認されたMTX(methotrexate)であった。MTXはRAの症状を改善させ

るばかりでなく、それまで困難とされた関節破壊の進行もある程度抑制し、人工関節へ移行する患者の比率を下げることに寄与したが、薬価は高額ではなく(1,963~1,219円/4週; 8mg/週×4週)、3割負担であれば月額600円未満であることから、MTXの治療を必要とする万人が受け入れ可能な治療であった。

その後、1998年(国内2003年)に承認されたbDMARDsは、MTXより強力にRAをコントロールすることが可能な薬剤で、MTX不応例に対しても有効性が示され、現在では治療による寛解(臨床的・構造的・機能的)を目指すのが当たり前となっている。さらに2012年に承認されたtsDMARDsは3つの寛解に加えアンメットニーズ(例えば朝のコワバリの消失など)の解消にも有用なことが知られている¹⁾。

2. RA における高額な医療費負担

効果面は素晴らしいbDMARDs, tsDMARDsであるが、両薬剤の薬価はいずれも高額である。一般にbDMARDsの場合、医療費の自己負担を3割として、標準体重・標準使用量の場

合、月額3万円以上が必要となる(例外的にIL-6阻害薬とバイオシミラー(BS: biosimilar)は3万円未満である)。tsDMARDsはさらに高額で、月額4万円以上が必要となる²⁾。この薬剤費に加え、その他の併用薬の薬代・X線や血液検査などの諸費用を合わせると、bDMARDsやtsDMARDsにより治療されている3割自己負担患者は年間で40~50万円の医療費が必要となる。令和2年9月に発表された国税庁の民間給与実態調査によると、日本人の平均年収は436万円(手取りは約350万円)であることから年収の1割以上が医療費のために必要という計算になる。女性に多いRAであるが、女性の年収は一般に男性の8割程度であることから、高額医療費の自己負担は家計にいっそう重くのしかかる。

3. 高額な医療費に対する海外の制度

先進的医薬品であるbDMARDsやtsDMARDsは主に先進国で普及している薬剤であるが、OECD(経済協力開発機構; Organization for Economic Co-operation and Development)加盟国の患者窓口負担をみると、先進国の中で唯一公的医療保険制度のない米国(高齢者・障害者を対象としたメディケア、低所得者を対象としたメディケイドを除く)を除けば、世界の各国は税金による医療費自己負担分の補助政策をとっている²⁾。英国・オランダ・イタリア・スペインは原則窓口負担を必要としない。窓口定額制をとっているドイツは年収の1%以下、北欧は月1,000円程度に自己負担を抑えている。定率制をとっているフランスの窓口負担は5%以下(拠出金償還制度のため)、オーストラリアは15%である。これにより、諸外国で患者はほとんど窓口自己負担なしに高額な医療費の治療を受けることができる。同じ定率制でも、日本・韓国は30%と高い自己負担金を必要としている(日本の場合、一部に自己負担金0~2割の患者がいるため平均では15.5%)。

わが国は世界でも類をみない国民皆保険制度をもつ医療保険制度優良国ではあるが、窓口自

己負担金については高い国である。またRAに限っていえば、日本と同じ3割負担の韓国にはリウマトイド因子陽性RAについて特定疾患軽減制度(1割負担)があるため、日本より金銭的問題は少ない。

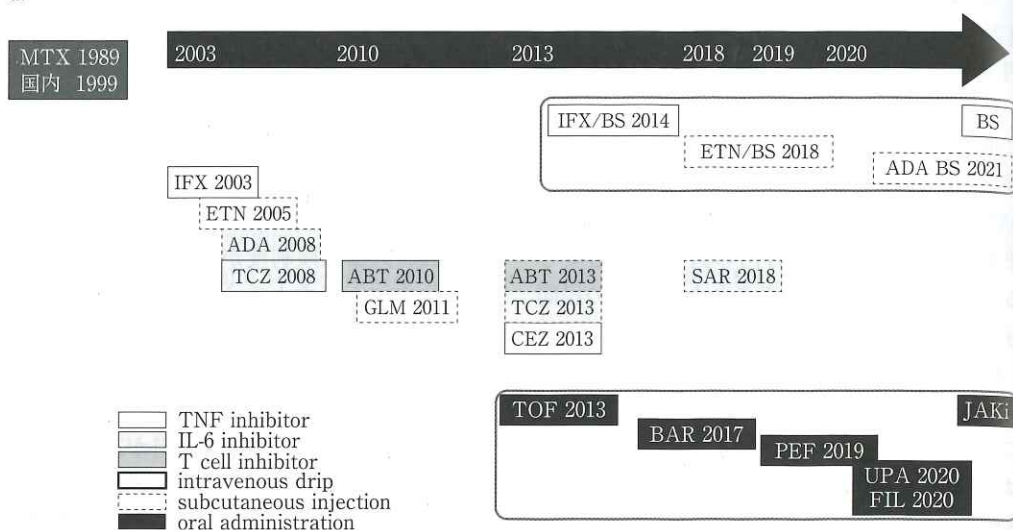
世界でbDMARDsやtsDMARDsの普及率が最も高い国は米国であるが、全国民を対象とした公的医療保険制度がなく、4,600万人もの医療保険未加入者がかかえている(民間保険会社によるHealth maintenance organization(HMO)やPreferred Provider Organization(PPO)などが医療保険として用いられている)。民間保険会社による医療保険では保険料が高額となるため、保険加入者との間に高額医薬品の使用が契約上結ばれていない場合もあるが、その代わり各製薬企業が自社の製品を使用することを承諾した患者に対して医薬品代金の一部を支払うことがあり(RemiStart, MyHUMIRA, ENBREL Supportなど)、これにより患者は低い自己負担で高額な薬剤の治療を受けることができる。このように考えると、RAにおける高額な医療費を最も考えなければならないのはわが国ではないと思われる。

4. 高額医療費抑制のためのバイオシミラー(BS)

新しいRA治療としてbDMARDsが使われるようになって20年弱が経過した(図1-a)。最初のbDMARDsとして承認されたinfliximab(IFX)から10年後に最初のtsDMARDsであるtofacitinibが登場した。時ほぼ同じ頃、RA最初のBSであるIFX-BSが承認された。BSはbDMARDsのRP(先行品, reference product)と比較して同等/同質の品質の安全性・有効性を有する医薬品で、RP特許満了後に開発承認される医薬品である。前臨床試験としてアミノ酸配列の一次構造やその組成・不純物混入などによる毒性・PK(臨床薬物動態試験)/PD(薬理学試験)・抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性・免疫学的性質・生物活性などがRPと比較して差がないことが要求される。RA治療に

IV

a.



b.

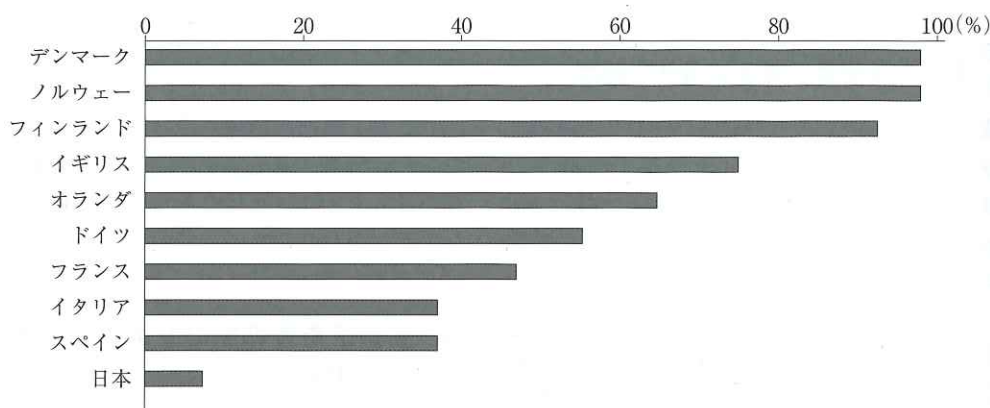


図1 近年のRA治療薬(bDMARDs, tsDMARDs)開発の歴史(a)およびBSの各国普及率(b)(文献3より引用, 一部改変)

bDMARDsではBSの開発が, JAKiでは新製品の開発が進んでいる。

MTX: methotrexate, IFX: infliximab, ETN: etanercept, ADA: adalimumab, TCZ: tocilizumab, ABT: abatacept, GLM: golimumab, CEZ: certolizumab pegol, SAR: sarilumab, BS: biosimilar, TOF: tofacitinib, BAR: baricitinib, PEF: peficitinib, UPA: upadacitinib, FIL: filgotinib, JAKi: JAK inhibitor.

用いられる bDMARDs-BS の分子量は 14~15 万 g/mol と巨大であり, 精製された BS が RP と全く同じ製剤となることはない。そこで, 精製された BS は可能な限り RP と類似していることを比較臨床試験で証明しておかなければならない^{3~7)}。高騰化する医療費抑制のため, RP から BS への切り替えも推奨されている⁸⁾。

BS の魅力はなんといってもその薬価の安さ

である。わが国の BS 薬価は発売時 RP の 70% と定められている(発売後の期間が長くなれば薬価改訂により一層廉価となり, 同一薬効の BS が複数ある場合, 発売が新しいものはより低価格に抑えられる)。しかし, 実際には RP-bDMARDs の薬価にはあらかじめ 10% の新薬創出加算(製薬企業が次世代の新しい革新的新薬を開発促進するための費用)が上乗せされて

いるため、BS ではこの新薬創出加算を除いた RP 薬価の 90% に対して 70% が掛けられることから、BS 薬価は RP に比較しておよそ 45~70% 未満(多くは 65% 程度)に抑えられる。RP と BS の有効性・安全性がほぼ同一であるならば、BS の普及は医療費抑制の大きな柱になる。令和 3 年の閣議決定(経済財政運営と改革の基本方針)では、2023 年までにジェネリック医薬品のシェアを全ての都道府県で 80% 以上にすることと、BS の医療費適正化効果を踏まえた目標設定の検討が審議されている。

医療費(bDMARDs 治療患者の場合、薬剤費がかなりのウエートを占める)の抑制は患者個々にとっても sustainability 可能な有益性の高いものであるが、国家的にも重要な課題である。平成 29 年度の国民医療費は 43.7 兆円であり、国税が総額で 58.7 兆円(主要 3 税総額 48.4 兆円: 所得 18.9 兆、消費 17.5 兆、法人 12.0 兆)であることを考えると、税金の大半が医療費に費やされている。医薬品費用は 10.6 兆円、bDMARDs 費用は 1.4 兆円である。近年、毎年 1 兆円規模で増加し続けていた医療費の増加は、平成 23 年以降やや抑えられている。この医療費の抑制には国によるジェネリック医薬品の啓蒙が寄与している。ジェネリック医薬品の薬価は先発品の 5 割であり、発売銘柄が 11 以上の場合は 4 割、20 を超える場合は、一番安い後発品の 9 割の価格となるため、後発品によっては先発品の 3 割ほどの価格になる。これにより大幅な医薬品費用の抑制が可能となった²⁾。bDMARDs においても、BS により患者自己負担の軽減と国民医療費の抑制効果が期待される。

5. BS 普及率と各国の取り組み

図 1-b に RA の治療に使われる TNF 阻害薬の BS における RP に対する使用割合の国際比較を示す。BS の使用割合の高い国は 90% 以上が BS に置き換わっているのに対し、日本の BS 普及率は 10% 程度である³⁾。欧州で BS の市場が拡大する理由の一つは、EULAR(欧州リウマチ学会; European Alliance of Associations

for Rheumatology) が RA 治療として RP と BS の区別をしていないことである⁹⁾。別の理由として、各国独自の BS への取り組みがある。BS 先進国ノルウェーでは国が年次入札により最も安い薬剤を一括購入し、その薬剤を医療機関に提供している。ノルウェーでは BS の信用を高め BS への切り替えをスムーズにするため品質保証臨床研究(NOR SWITCH)が政府により行われ、BS の有効性と安全性に問題がないことを国内に広く紹介し BS の普及に努めている⁸⁾。

インセンティブにより BS の普及を進めている国もある。英国では NICE(National Institute for Health and Care Excellence)により最も安価な生物学的製剤を推奨し、処方した医師には高額医薬品の税別 1% のボーナスを与えている。ドイツやフランスは病院ごとの参照価格制度があり、これにより安価な薬剤が好まれる。フランスは薬局で BS への処方変更を可能にしているが、この政策では BS への切り替えは進まないようである。一方、ドイツでは州ごとに BS 比率の目標値を設定しており、予算の 125% を超える医師は、正当な理由がない限り、115% を越えた金額を医療機関側が負担するばかりでなく、目標値を達成した医師にはインセンティブとして BS により減額されたコストの一部を受け取ることができるようにしている³⁾。日本は、一般名処方加算の導入によりジェネリック医薬品のシェアを急速に拡大した実績がある。bDMARDs では令和 2 年から 3 カ月の期間限定のバイオ後続品導入初期加算が承認されたが、相変わらず BS 後進国であることから、普及には今後さらなる診療報酬改定が必要ではないかと思われる。

6. 国内外における RA の適応を有する BS

2013 年に RA に対する最初の BS が適応承認を受けて以来、今日まで世界では多数の BS が承認を得ている(国内 5 剤、海外 18 剤)。今のところ RA の適応承認を得ている BS は全て TNF に対する抗体であるが、non TNF 製剤の

IV

関節リウマチの治療

BS の開発も進められている。これまで国内で承認されている TNF 阻害薬の BS の効果は臨床試験から RP と比較して差はなく、RP から変更しても効果は持続し³⁻⁷⁾、同一薬効の BS から他の BS に切り替えてもその効果に差はみられない¹⁰⁾。BS の有効性・安全性が RP とほぼ同一であるならば、医療費の観点から日本も BS 普及の政策を進めることが望ましいと考えられるが、その前提として製薬企業による BS 製剤の安定供給と徹底した品質管理は必須である。

7. 医療機関側が bDMARDs 治療時に受け取れる診療報酬

高額薬剤費となる bDMARDs や tsDMARDs であるが、tsDMARDs は内服薬であるため一般の処方箋料と変わらず医療機関側が受け取れる診療報酬は、院外処方の場合、内服薬 6 種類以下で 68 点(7 種類以上で 40 点のみである。14 日以内の臨時的投薬は除かれるため、1 種類には含まれない)。

しかし bDMARDs については、施設基準を地方厚生局により認可された施設では、患者に対して注射の必要性、副作用、用法、用量、その他の留意点などについて文書で説明し同意を得た上であれば、点滴製剤の場合、外来化学療法加算 2-B として 370 点/日を加算できる(1 回につき点滴手技料(49 点)と合わせて 419 点)。点滴専任の常勤医師の勤務や化学療法委員会などの施設基準を満たす医療施設では、外来化学療法加算 1-B として 450 点+点滴手技料を受け取ることができる。

点滴以外の bDMARDs 投与法に皮下注射がある。院内で注射する場合は再診料 73 点(200 床以上の病院では外来診療料 74 点)と皮下注射手技料 20 点の計 93 点/回を受け取れる。入院または 2 回以上の外来で医師による十分な指導を行い、指導内容を詳細に記載した文書を作成し、患者に交付してからは在宅による皮下注射が認められ、在宅自己注射指導管理料 650 点(月 28 回以上の皮下注射では 750 点)を算定できる。また、新たに在宅自己注射を導入した場

合には、連続した 3 カ月に限り月に 1 回、導入初期加算(580 点)を算定できる。一般名の薬剤に変更があった場合(1 年以内の薬剤変更と BS への変更は不可)、1 回に限り導入初期加算が算定できる。BS の皮下注射を在宅で行った場合には、連続した 3 カ月に限り月に 1 回、バイオ後続品導入初期加算として 150 点を算定できる。すなわち、最初に BS による在宅自己注射療法を導入した患者には、最初の 3 カ月に限り 650+580+150 点を算定することができる。

8. 患者の負担を軽減するための保険制度

他にも RA の医療を助成する公的制度がある(図 2-a)¹¹⁾。

1) 付加給付制度

大手企業の健康保険組合(組合健保)、公務員や私立学校職員が加入している共済組合が独自に行っている医療費給付制度で、自営業や中小企業は対象外である。1 カ月の医療費自己負担額の上限は各組合保険により異なるが、15,000~25,000 円ほどで高額な医療費が必要な患者にとって有益な制度である。

2) ひとり親家庭等医療費助成制度

対象は母子・父子家庭の一定収入以下の家族で、市役所に申請し医療証の発行を経た後、医療証提示により医療費の自己負担分が免除される。期間は児童が 18 歳になる年度の 3 月 31 日までとする地域が多い。

3) 高額療養費制度

公的医療保険制度である。医療費の自己負担額が 1 カ月で一定額を超えた場合に、超えた金額分が支給される制度。支給条件は、1 カ月の始まりから終わりまでで、指定された額は年間の給与所得・年齢に応じて異なる(図 2-b)。

4) 生活保護法による医療扶助制度

生活保護者は国民健康保険から除外され、保険料の負担はなく国民健康保険証は交付されない代わりに医療券が交付され、医療費は全額公費で負担される。

a.

- | | |
|-----------------------|-------------|
| 1. 付加給付制度 | 6. 傷病手当金 |
| 2. ひとり親家庭等医療費助成制度 | 7. 障害年金 |
| 3. 高額療養費制度 | 8. 自立支援医療制度 |
| 4. 生活保護法による医療扶助制度 | 9. 介護保険サービス |
| 5. 身体障害者福祉法による医療費助成制度 | |

b.

70歳未満

適用区分	月の上限(世帯ごと)
1. 年収約 1,160 万～	25 万 2,600 + (医療費-84 万 2,000 円) × 1%
2. 年収約 770～1,160 万	16 万 7,400 + (医療費-55 万 8,000 円) × 1%
3. 年収約 370～770 万	8 万 1,000 + (医療費-26 万 7,000 円) × 1%
4. 年収～約 370 万	5 万 7,600
5. 住民税非課税者	3 万 5,400

多数回該当

- | | |
|----|-----------|
| 1. | 140,100 円 |
| 2. | 93,000 円 |
| 3. | 44,400 円 |
| 4. | 44,400 円 |
| 5. | 24,600 円 |

70歳以上

適用区分	月の上限(世帯ごと)
現役並み 適用区分の年収分類は現役(70歳未満1～3と同じ)	
外来	
一般 年収 156～約 370 万円	1 万 8,000 円(年 14 万 4 千円) 5 万 7,600 円
a. 住民税非課税世帯	8,000 円 2 万 4,600 円
b. 住民税非課税世帯(年金 80 万円以下など)	8,000 円 1 万 5,000 円

多数回該当

現役並み年収 1～3 は
70歳未満と同じ
一般年収 370 万円まで
は 44,400 円
住民税非課税の多数回
該当適用なし

c. その他の公的助成制度

特別障害者(身体障害者 1, 2 級 : 地域によっては 3 級)	1. 医療費助成
	2. 手当(特別障害者手当) : 月額最大 2 万 7,200 円
	3. 税の減免(贈与税非課税・所得/住民税の減免(特別障害者控除)・ 相続税の軽減)
	4. NHK 受診料 50% 免除
1～4 級	障害基礎年金の受給
1～6 級	1. 所得/住民税の減免・相続税の軽減(障害者控除)
	2. マル優制度(利子の非課税) : 月額最大 2 万 7,200 円
	3. 自動車税/自動車取得税の減免
	4. 障害厚生年金
	5. 交通運賃の割引 : 50% : JR・バス・有料道路, 25% : 航空運賃・10% : タクシー

図 2 RA に対する国内の医療助成(文献 11 より引用)

医療費ならびに生活を支援する公的助成制度(a), 高額療養費制度(b), 身体障害者福祉法による医療費助成制度(c)

5) 身体障害者福祉法による医療費助成制度

医療費助成制度は, 自治体単位で行われるので全国一律ではない。多くの自治体では, 身体障害者手帳 1, 2 級(特別障害者)に適用され医療費が無料とされるが, 年齢制限や所得制限がある自治体もあり無料化されない場合もある。また, 自治体によっては 3 級から医療費助成を適用する地域もある。医療費の助成を受けるには, 重度心身障害者医療費助成の手続きをし

て, 医療証の交付を受ける必要がある。その他, 身体障害者は等級によりさまざまな助成を受けることができるが(図 2-c), 7 級の特典はほとんどない。

6) 傷病手当金

連続 3 日以上疾病のため業務不能となった場合, 最大 1 年 6 カ月の期間に金銭的援助として標準月額報酬の 2/3 を受け取れる。

7) 障害年金

傷病手当金の受給期間 1 年 6 カ月を過ぎても

IV

関
節
リ
ウ
マ
チ
の
治
療

まだ就業できない場合の年金扶助であり、加入者(厚生または国民年金)に受給資格がある。障害基礎年金(国民年金加入者で1~3級に分けられる)と障害厚生年金(厚生年金加入者)があり、65歳未満で就労中でも受け取ることができる。

8) 自立支援医療制度

手術などにより確実に障害を取り除く効果が期待される治療に対し、医療費自己負担額の上限を所得に応じて決める制度で、RAでは人工

関節や関節形成術が適応となるが、一定所得以上の患者には適用されない。

9) 介護保険サービス

原則65歳以上に適応されるが、RAは15の特定疾患に入るため40~64歳であっても適応される。なお、障害福祉サービスの中に介護保険サービスと重複するサービスがある場合、介護保険を優先する。

文 献

- 1) Smolen JS, et al: Rheumatoid arthritis. *Lancet* **388**: 2023-2038, 2016.
- 2) 松野博明: 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. *リウマチ科* **58**: 600-606, 2017.
- 3) Matsuno H: Role of biosimilars in rheumatoid arthritis—Process from R & D to marketing and trends in the world. *Clinical Case Reports and Reviews* **7**: 1-5, 2021.
- 4) Matsuno H, Matsubara T: A randomized double-blind parallel-group phase III study to compare the efficacy and safety of NI-071 and infliximab reference product in Japanese patients with active rheumatoid arthritis refractory to methotrexate. *Mod Rheumatol* **29**: 919-927, 2019.
- 5) Matsuno H, et al: Phase III, multicentre, double-blind, randomised, parallel-group study to evaluate the similarities between LBEC0101 and etanercept reference product in terms of efficacy and safety in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate. *Ann Rheum Dis* **77**: 488-494, 2018.
- 6) Matsuno H, et al: A Comparison of the efficacy and safety of LBAL, a candidate adalimumab biosimilar, and adalimumab reference product in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate: a 52-week phase III randomised study. *Clin Exp Rheumatol*, 2021. (Online ahead of print)
- 7) Park MC, et al: Long-term efficacy, safety and immunogenicity in patients with rheumatoid arthritis continuing on an etanercept biosimilar (LBEC0101) or switching from reference etanercept to LBEC0101: an open-label extension of a phase III multicentre, randomised, double-blind, parallel-group study. *Arthritis Res Ther* **21**: 122, 2019.
- 8) Jørgensen KK, et al: Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* **389**: 2304-2316, 2017.
- 9) Smolen JS, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* **79**: 685-699, 2020.
- 10) 松野博明: 関節リウマチ患者におけるエタネルセプトバイオシミラーから別のバイオシミラーへ切り替えた場合の有効性と安全性. *臨床リウマチ* **32**: 245-250, 2020.
- 11) 松野博明: 療養生活を支える社会福祉制度. よくわかる最新医学 関節リウマチ(松野博明 監), p151-157, 主婦の友社, 2020.