

医療費を考慮した関節リウマチの治療

松 野 博 明

臨床リウマチ（日本臨床リウマチ学会雑誌）別刷

令和4年12月発行

Vol.34/No.4

総 説

医療費を考慮した関節リウマチの治療

Key words: rheumatoid arthritis (RA),
DMARDs,
janus kinase (JAK)inhibitor,
medical cost,
medical Insurance

松野リウマチ整形外科
松 野 博 明

は じ め に

現在我が国の世帯平均所得は、2019年度の中
央値で437万円であるが関節リウマチ (RA) の先
進的治療である bDMARDs (biological disease
modifying anti-rheumatic drugs) や tsDMARDs
(targeted synthetic DMARDs: JAK 阻害薬; JAKi
(JAK inhibitor)) の治療に必要な薬剤費は高額で、

標準体重・標準使用量の場合、3割自己負担が
必要な患者では bDMARDs の場合月額 3万円以
上が必要で、tsDMARDs では 4万円以上にもな
る。この医療費自己負担額は患者の家計にとっ
て大きな負担であり、アンケート調査から患者
はたとえ RA が寛解するにしても 92% の患者は
月額 3万円以下の自己負担を希望している¹⁾ (表
1)。高額な医療費の自己負担は bDMARDs や

表1 高額なRA治療薬の薬価 (体重50kg, 4週)

薬価			
ETN-BS 25mg/週	7,275/A	8,730	1 万 <
IFX-BS	29,872/V	8,962	
ETN-RP 25mg/週	11,252/A	13,502	
ETN-BS 50mg/週	13,879/A	16,655	
TCZ-IV	56,073/400mgV	16,822	1 ~ 2 万
IFX-RP	64,480/V	19,344	
TCZ-SC	32,485/A	19,491	
ADA-BS	34,712/A	20,827	
ETN-RP 50mg/週	22,062/A	26,474	2~3 万
SAR	47,777/A	28,666	
ABT-IV	54,459/V	32,675	
ADA-RP	54,948/A	32,969	
OZR	112,476/A	33,743	
GLM	113,149/A	33,945	3~4 万
ABT-SC	28,375/A	34,050	
CZP	59,251/A	35,551	
PEF	4,771/2T(150mg)	40,078	
FIL	4,894/T	41,106	
UPA	5,089/T	42,749	
BAR	5,275/T(4mg)	44,309	≥ 4 万
TOF	5,320/2T	44,686	

ETN : etanercept, BS : biosimilar, IFX : infliximab, RP : reference product, TCZ : tocilizumab, ADA : adalimumab, SAR : sarilumab, ABT : abatacept, OZR : ozoralizumab, GLM : golimumab, CZP : certolizumab pegol, PEF : peficitinib, FLG : filgotinib, UPA : upadacitinib, BAR : baricitinib, TOF : tofacitinib, IV: intra-venous, SC: subcutaneous, A : ample, V : vial, T : tablet

Treatment of rheumatoid arthritis considering medical costs

Hiroaki Matsuno

Matsuno Clinic for Rheumatic Diseases

DOI: 10.14961/cra.34.268

tsDMARDs治療の導入を困難にするのみならず、たとえ治療が奏功しても金銭的理由から治療の持続が得られないこともありこれはRAのフレアの原因ともなる。

現在、我が国は円安に見舞われているが、ほぼ輸入品である高額なりウマチ薬の低価格化には為替相場の観点から限界がある。また財政的にも我が国の総医療費は43.4兆円（平成30年：薬剤費10.6兆・バイオ医療費1.4兆）であり、全ての税収58.7兆の7割以上を占めている。こうした理由から高額な治療費が必要となるRA医も自ら医療費を抑制するよう努力すべきと思われる。

世界の医療費

患者にとって高額医療費の問題は窓口で払うべき自己負担額である。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と保険制度を図1に示す。bDMARDsやtsDMARDsといった高額薬剤は主にこれらの国で使われているが、米国を除く欧州各国は医療費の自己負担額はほぼ無い。これは税金による公的医療保険によりサポートされているためであり、多く

は消費税により賄われている（この保険システムをベヴァリッジ方式という）。しかし、我が国で採用されている積み立て型の社会保険（ビスマルク方式）には財源に上限が出来るため、一部を窓口自己負担に依存していることとなるため窓口では医療費の30%が必要となる。ドイツやフランスもビスマルク方式を一部採用しているが、自己負担分については消費税による補助も併用しているため実際の患者窓口負担は少額である。韓国も日本と同じく30%の自己負担を必要としているが、リウマチ因子陽性RA患者は特定疾患の扱いとなっているため患者窓口自己負担は10%に抑えられている。ゆえに高額な患者の窓口自己負担については我が国が最も考えなければならない課題である。米国は先進国の中で唯一公的医療保険のない国であり（例外として高齢者や障害者を対象としたmedicare、低所得者を対象としたmedicadeが州により決められている）、民間の医療保険であるHMO（Health maintenance organization）やPPO（Preferred Provider Organization）などにより健康保険がまかなわれているが民間保険の保険料が高額であることから医療薬保険費

	公的保険			民間保険
	ビスマルク方式	ベヴァリッジ方式	medicare（高齢・障害者） medicade（低所得者）	HMO（1973年） PPO（1983年）
創設	1883年・独	1935年・英	1965年・米	
採用国	独・仏・日	英・北欧・蘭		
財源	積み立て社会保険	租税（消費税）	税金	自己負担金
保険料	定率（比較的安い）	ない～安い		高い

➤ 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
民間保険会社（HMO, PPO等）による医療保健（4,600万人が保健未加入）
製薬企業による薬剤費補助システム（Remistart, Myhumira, Enbrel support等）
原則無料
定額制（低額）
定率制（低額）
定率制（高額）
イギリス・オランダ・イタリア・スペイン
ドイツ（年収の1-2%以下）・北欧（月1000円程度）
フランス（償還制のため実質小額）・オーストラリア（15%）
日本 30%（平均15.5%）・韓国（30%：特定疾患軽減制度あり）

図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と保険制度（文献2より引用）

用が払えない約4,600万人の保健未加入者がいる²⁾。しかし、米国では高額な患者の自己負担金を製薬企業が肩がわりして支払うシステムがあるため実際の患者負担は少額に抑えられている。

日英薬価決め方の違い

日本では薬剤承認時に厚生労働省により薬価が決められ、その後は薬価改定時に厚生労働省により薬価の見直しが行われる。英国では薬事承認後、薬価が決められるがその価格は企業から提出されたもので決められる(図2)。日本と大きく異なるのは市販後に行われる技術評価で、英国の執行型非政府部門公共機関の一つNICE(National Institute for Health and Care Excellence、国立医療技術評価機構)により各薬剤の臨床的有用性のみならず医療経済性をアカデミアにより市販後薬価を再検討し、薬の価格が適正かどうかを評価することで薬価の見直しや薬のガイドライン作成を行っている。

国内で行えることの出来るRA医療費の抑制

我々医師が行うことの出来る医療費抑制の方法としては①バイオやJAKiに頼らない治療法と

して薬剤費の安価なcsDMARDs(conventional synthetic DMARDs)併用療法の応用、②患者に最も適した薬剤の選択、③症状が安定した患者に対する薬剤の投与間隔の延長や減量、④BS(biosimilar)の応用等があげられる。

発症早期のRAであれば安価なMTX(メトトレキサート)、サラゾスルファピリジン(SASP)、ヒドロキシクロロキン(HCQ)の3剤併用療法でTNFi(tumor necrosis factor inhibitor)阻害薬と同等の効果が得られることが海外より報告されている。しかし、国内ではRA治療薬としてHCQは認可されていないため、国内で承認されているブシラミン(BUC)に変更したMTX、SASP、BUCの3剤併用療法とTNFiの比較試験が行われた。3剤目をBUCにしたのは、csDMARDsで抑えられるサイトカインはMTXが主にIL-6(インターロイキン-6)、SASPがTNFとIL-1、HCQがIFN(インターフェロン)であることから、IL-6とIFNに抑制作用のあるBUCをHCQの代わりに用いた。その結果、MTX、SASP、BUCの3剤併用療法は海外の報告と同様TNFiと同程度の効果があることが示された(JaSTAR Study)³⁾。

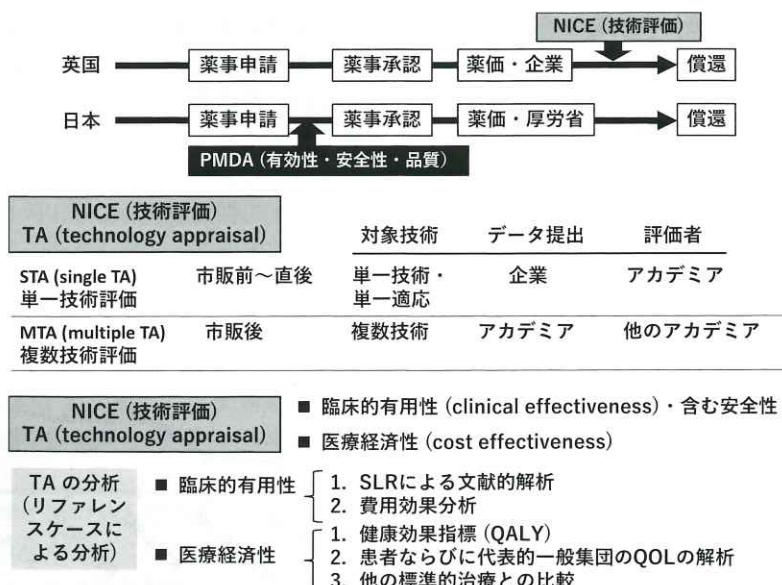


図2 日英薬価決め方の違い

患者に最も適した薬剤選択は治療期間を短縮し、各薬剤の効果を発現しやすくするため治療費用を抑制することに役立つ。例えば、間質性肺病変を有するRAは多くのbDMARDsでは効果が疑問視されているが、アバタセプトには効果が期待されている⁴⁾。また、TNFとIL-6はいずれも代表的な炎症性サイトカインであるが、IL-6は骨髄巨核球に働き血小板を増加させる作用があることから血小板が40万/ μl 以上の症例に対して、TNFiとIL-6i(IL-6 inhibitor)の効果を比較したところ血小板の多い例ではIL-6iが有効であることが示された⁵⁾。1剤目のTNFiの効果が減弱した場合の2剤目のTNFiまではまだ効果に期待が持てるが、3剤目になると効果を望みにくいことが示されている⁶⁾。また1剤目のbDMARDsの効果が不十分であった場合は2剤目のbDMARDsは作用機序の異なるbDMARDsに変更するほうが効果が得られやすいことも明らかになってきている^{7, 8)}。

RAの症状がbDMARDsによって軽快し安定化した場合、EULAR(欧州リウマチ学会)はbDMARDsの中止ではなく薬剤の減量や投与期間の延長を推奨している⁹⁾。しかし、全てのbDMARDsの減量が同じ効果の持続を維持出来るかについてはまだ不明な点もあり薬剤によっては減量後の効果維持は困難な場合もあるため安易な減量は注意すべきかもしれない¹⁰⁾。

国内のBSの薬価は先行品の7割と決められ

ているが、実際は先行品には新薬創出加算としてあらかじめ薬価に10%が上乗せされているので、BSの薬価はこの加算を引いた9割の薬価に70%が掛けられ、先行品と比較して約63%となる(表1)。現在RAで用いられるBSは3種のTNFi(インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ)である¹¹⁻¹³⁾。BSは承認時に先行品と比較して効果や有害事象に差がないことが要求されることからその臨床成績は証明されている。また現在国内でRAに認可されているTNFiのBSは全て先行品から切り替えても効果が維持されることが確認されている^{11), 13, 14)}。

国内でのBSに対する意識としてRA患者と糖尿病患者では43.2%に使用意向があり、これは使用意向がないとする16%より明らかに多い。また処方する病院側のBS採用を促進するために望む対応で多いのは、バイオ後続品の供給が安定すること(63.1%)、診療報酬上の評価(58.4%)を高くすることである。RA治療薬のBS使用割合の推移は、図3のごとく近年増加傾向にある¹⁵⁾。しかし、まだ日本では諸外国に比べBSの処方割合は低い(図4)。デンマークやノルウェーではBSのある薬剤は、ほぼ100%BSに置き換わっている。ノルウェーでは政府によりBSの臨床試験(Nor Switch Study)が国家レベルで行われBSの信用性を確保するとともに、数あるBSの中でも入札により最安値のBSを採用し医療費の抑制につなげている。英国で

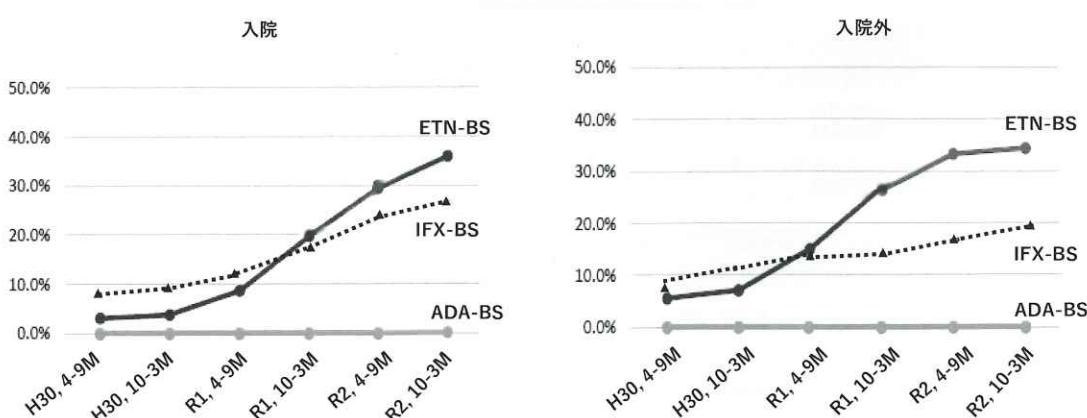


図3 国内RA認可BSの普及率の推移(文献15より一部改変)

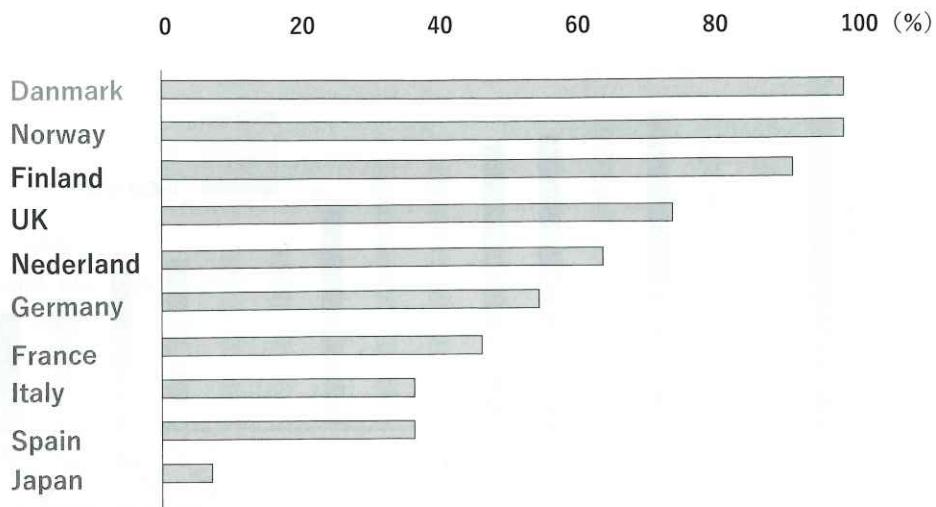


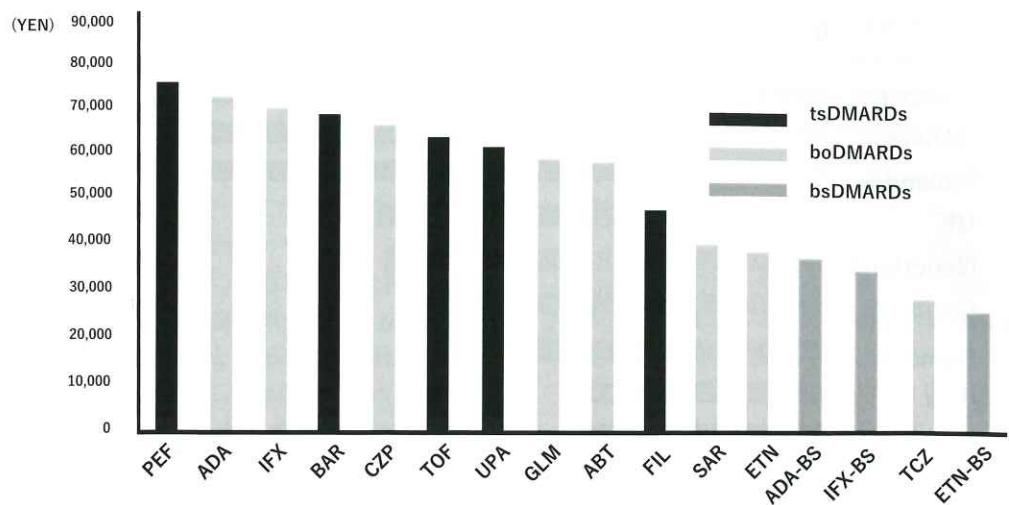
図4 各国のRA治療TNFi-BSの普及割合(2021)（文献16より引用）

はNICEがガイドラインによりBSを推奨とともに、BSを使用した医療機関には薬価の1%を医療機関に還元している。ドイツでは州ごとに決められた医療費があり、予算の125%を超えた場合は115%を超えた金額を医療機関が返却させられる。その一方でBSにより減算された差額を医療機関に還元する制度がある。フランスでは薬局でBSへの切り替えを可能にしている。このようにBSの普及が進んでいる各国では国家レベルでのBS誘導制度が使われている¹⁶⁾。日本でもBS普及の政策として、バイオ後続品導入初期加算をもうけBSを開始した最初の3か月に限り月150点が医療機関に支払われる制度が導入された。しかし、この加算は3か月に限られているため医療機関が望む診療報酬上の評価とギャップがあることがBS普及率の伸び悩みにつながっているように思われる。またBSの普及を抑える要因にはノセボ効果がある。患者は安価な治療薬を使われたことによりBSでは効果がないと感じたり、有害事象が出るのではないかと思い込んだりする根拠のない予期せぬ悪い反応が出ることがある。このノセボ効果の頻度は、0-46%と報告によりバラツキがあるが、BSの利点と特徴を十分患者に説明

してから治療を開始すればノセボ効果の出現を減らすことが出来る¹⁷⁾。

費用対効果からみた薬剤の選択

国内にはNICEのような国家規模の費用対効果からみた薬剤選択の臨床研究はない。そこでこれまで報告してきたランダム化比較試験(RCT: randomized controlled trial)で、主に薬剤申請時に使われた論文で、かつ治療開始後のDAS28-CRPのデータ(各薬剤により臨床評価法が異なるため統一可能な評価法にした)がある論文を選択し、治療1年後のDAS28-CRPを1低下させるのに幾ら必要かを体重50kgの患者が標準使用量・標準使用期間により薬価から算出した¹⁸⁾。その結果、薬価の最も高額な薬剤はtsDMARDs, boDMARDs (biological original DMARDs), bsDMARDs (biosimilar DMARDs)の3剤の中でtsDMARDsであるが、費用対効果でみるとtsDMARDsは必ずしも高額ではないことが判明した。またboDMARDsの中では薬価を反映してかIL-6iはTNFiよりDAS28-CRPを1低下させるのに安価であった。また他剤と比較して最も安価であったのはBSであった。



tsDMARDs : targeted synthetic DMARDs, boDMARDs : biological original DMARDs, bsDMARDs : biosimilar DMARDs, PEF : peficitinib, ADA : adalimumab, IFX : infliximab, BAR : baricitinib, CZP : certolizumab pegol, TOF : tofacitinib, UPA : upadacitinib, GLM : golimumab, ABT : abatacept, FIL : filgotinib, SAR : sarilumab, ETN : etanercept, ADA-BS : adalimumab-BS(biosimilar), IFX-BS : infliximab-BS, TCZ : tocilizumab, ETN-BS : etanercept-BS

references

tsDMARDs

1. Tofacitinib (ORAL strategy) Fleischmann R. Lancet 29, 2017
2. Baricitinib (RA-BEAM study) van Vollenhoven R. Rheumatol Ther 5(2), 2018
3. Peficitinib (RA13) Tanaka Y. Ann Rheum Dis 78(10), 2019
4. Upadacitinib (SELECT-MONOTHERAPY) Smolen JS. Lancet 393, 2019
5. Filgotinib (FINCH-3) Westhovens R. Ann Rheum Dis. 80(6), 2021

bsDMARDs

1. Infliximab-BS (NI-071) Matsuno H. Mod Rheumatol. 29(6), 2019
2. Etanercept-BS (LBEC0101) Matsuno H. Ann Rheum Dis 77(4), 2018
3. Adalimumab-BS (LBAL) Matsuno H. Clin Exp Rheumatol 2021

boDMARDs

1. Infliximab Matsuno H. Mod Rheumatol. 29(6), 2019
2. Etanercept Matsuno H. Ann Rheum Dis 77(4), 2018
3. Adalimumab (MONARCH) Burmester GR. Ann Rheum Dis. 76(5), 2017
4. Golimumab (GO-FORTH) Tanaka Y. Ann Rheum Dis. 71(6), 2012
5. Certolizumab pegol (C-EARLY) Emery P. Ann Rheum Dis. 76(1), 2017
6. Tocilizumab (CHARISMA study) Maini RN. Arthritis Rheum 54(9), 2006
7. Sarilumab (MONARCH) Burmester GR. Ann Rheum Dis. 76(5), 2017
8. Abatacept (ATTEST) Schiff M. Ann Rheum Dis. 67(8), 2008

図5 DAS28-CRPを1低下させるのに必要な経費（文献18より引用）

ま　と　め

新しいRAの治療薬であるtsDMARDや生物学的製剤は、RA治療に対して革新的な治療効果をもたらした。しかし、高額な薬価は世界共通の問題でありそれに対抗する処置については患者を治療する医師一人一人が考えなくてはならない課題と思われる。

文　　献

- 1) 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; (6), 600-6, 2017.
- 2) Matsuno H. Small molecule DMARD therapy and its position in RA treatment. Innovative

rheumatology, (Matsuno H. Edt.), Intech Co., P165-188, 2013.

- 3) Matsuno H, Okada M, Sakai Y, et al. The usefulness of a new triple combination treatment utilizing methotrexate, salazosulfapyridine, and bucillamine in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 26 (1): 51-6, 2016.
- 4) Laria A, Lurati AM, Zizzo G, et al. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Practical Review. Front Med (Lausanne), 9: 1-14, 2022.
- 5) Matsuno H. Remarkable efficacy of tocilizumab for treating rheumatoid arthritis in patients with high platelet counts. Mod Rheumatol. 25 (1): 38-42,

- 2015.
- 6) Gomez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADAS-ER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther.* 8 (1): R29, 2006.
 - 7) Favalli EG, Biggioggero M, Marchesoni A, et al. Survival on treatment with second-line biologic therapy: a cohort study comparing cycling and swap strategies. *Rheumatology (Oxford).* Jul; 54 (7): 1337, 2015.
 - 8) Matsuno H, Katayama K. Effectiveness of golimumab for rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 27 (2): 246-251, 2017.
 - 9) Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 82 (1): 3-18, 2023.
 - 10) Matsuno H, Katayama K, Funahashi K, et al. Choice of the most appropriate biological disease-modifying anti-rheumatic drug for injection spacing: results from a multicentre observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 38 (3): 398-404, 2020.
 - 11) 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 (6): 919-27, 2019.
 - 12) Matsuno H, Tomomitsu M, Hagino A, 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 (4): 488-94, 2018.
 - 13) Matsuno H, Kang YM, Okada M, et al. 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.* 40 (5): 1025-1033, 2022.
 - 14) Park MC, Matsuno H, Kim J, 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 (1): 122, 1-11, 2019.
 - 15) 中央社会保険医療協議会(中央社会保険医療協議会総会); 第504回(2021年12月10日)資料 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-chuo_128154old2.html
 - 16) 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.
 - 17) Cantini F, Niccoli L, Franchi G, et al. The Nocebo Effect in Rheumatology: An Unexplored Issue. *Isr Med Assoc J.* 22 (3): 185-90, 2020.
 - 18) 陶山慎晃. 先進的抗リウマチ薬、費用対効果高いのは? DAS28-CRP の改善を指標に比較検証: Medical Tribune 2022. 5/13: <https://medical-tribune.co.jp/news/2022/0513545551/>