

・Tetsuji Sawada, Shiori Hashimoto, Ryo Yamada, Akari Suzuki, Wakako Sato, Yasunobu Takizawa, Masakazu Nagashima, Tetsufumi Inoue, Kazuhiko Yamamoto. Identification of Citrullinated p53 as Novel Autoantigen in Rheumatoid Arthritis. ACR Poster Session A (419/419) (14) RA: Human Etiology and Pathogenesis I. The 70th ACR/ARHP Annual Scientific Meeting Washington, D.C. November 10-15 2006

H. 知的財産権の出願・登録

なし

関節リウマチに対する TNF 阻害剤の効果・肺障害・医療経済学に関する研究

分担研究者 中島敦夫 日本医科大学大学 医学部 リウマチ科 助教授

研究要旨 現在我が国で使用できる2剤の TNF 阻害剤（インフリキシマブ・エタネルセプト）の効果を検討するとともに、肺障害のリスクファクターを検討した。DAS28 による評価では、いずれの薬剤も関節リウマチの活動性を有意に抑制したが、エタネルセプトのほうが有効性ならびに継続率でインフリキシマブより優れていた。肺障害の危険因子として、年齢では60才以上、ステロイド剤・高用量 MTX 併用例、糖尿病併用例で肺炎のリスクが高かった。マルコフモデルを用いた医療経済学的検討では、エタネルセプトは非常に高価な薬剤ではあるが、その費用対効果は従来の治療である MTX と比較しても、許容範囲内であることが推察された。

A. 研究目的

近年、生物学的製剤の導入により関節リウマチ（RA）の治療に変化が生じつつある。すなわち RA の病態に炎症性サイトカインである TNF $\alpha$ や IL-6, IL-1 $\beta$ などが重要であることが明らかにされ、滑膜炎から骨破壊へと病態が進行する過程において、その上流にあると考えられる TNF $\alpha$ をターゲットとした治療が世界的に主流になりつつある。事実、抗 TNF $\alpha$ 抗体もしくは可溶性 TNF 受容体ヒト免疫グロブリンキメラ蛋白の投与が TNF $\alpha$ を中和することにより非常に劇的な改善をみせるケースも多く、また RA 治療の究極的な目標である骨破壊までも抑制できる可能性が示唆されている。しかし TNF などのサイトカインは RA のみならず種々の正常免疫反応においても非常に重要なサイトカインであり、その抑制により関節炎のコントロールが可能であっても、日和見感染やウイルス感染に由来する悪性腫瘍の発生など問題点も多い。実際、欧米では抗 TNF $\alpha$ 抗体による結核の発生や再燃が問題になっている。このように RA においてより有効な治療は結果として免疫抑制を伴うこととなり、臨床上問題になることも多い。また患者の観点からは常に日和見感染などの副作用への

不安や新しい治療にかかる医療費の問題などがあり、QOL の改善をもとめるにはまだまだ超えなければならないハードルが多い。今後、サイトカインのみならず細胞表面分子をターゲットにした新たな生物学的製剤も導入されると考えられ、副作用を最小限に抑え、最大限の効果をもたらすような本国における治療ガイドラインが早急に必要と考えられる。そこではじめに、現在日本で認可されている生物学的製剤であるインフリキシマブ（キメラ型抗 TNF $\alpha$ 抗体）ならびにエタネルセプト（ヒト型 TNF 受容体免疫グロブリン融合蛋白）の重大な合併症のひとつである肺障害を中心に、危険因子を検討した。

先に述べたように本邦では現在2剤の TNF 阻害剤が、関節リウマチへの適応を有しているが、今後も数剤の生物学的製剤が使用可能になる予定である。しかしながら、2つの TNF 阻害剤のいずれを治療の第一に選択すべきかの基準がなく、現状では投与方法ならびに管理方法の差異により選択されていることが多いと予想される。そこで次の検討では有効性や継続率の面から、いずれの薬剤が有効であるか比較検討した。

最後の検討であるが、2剤の TNF 阻害剤は従来の

治療と比べ、より有効であることが明らかである。しかしその反面、非常に高価であり、関節リウマチ患者の負担のみならず、日本の医療費の高騰にも拍車をかける可能性がある。そこで、高額な TNF 阻害剤を使用する価値があるか医療経済学的側面から検討する必要がある。エタネルセプトと MTX を中心とした抗リウマチ薬と医療費の比較のみならず、有効性や継続性と其の結果もたらされる日常生活の改善・社会復帰による経済効果についても検討をおこなった。

## B. 研究方法

肺障害の危険因子の検討：平成16年11月までに当科でインフリキシマブを投与された24例は、幸いなことに肺障害の発生は観察されていない。そこで、当科症例でインフリキシマブを4回以上投与された患者を対象に、平成15年7月17日より平成16年11月12日までに全例調査で登録された4672例中で報告されたインフリキシマブによると考えられている肺障害（肺炎<P群>・カリニ肺炎<C群>・結核<Tb群>・間質性肺炎<IP群>）の例との背景因子の差異に関して検討した。また当科にて自己輸入によりエタネルセプトの投与を受けている患者は13例あり、副作用の有無に関して、同様に背景因子を検討した。また KL-6 の推移が、TNF 阻害剤の重大な合併症のひとつである間質性肺炎の発症予測因子となりえるか検討した。

2種類の TNF 阻害剤の有効性の比較：生物学的製剤であるインフリキシマブもしくはエタネルセプトの投与を3ヶ月以上受けた患者において、インフリキシマブとエタネルセプトの効果と副作用を比較検討した。エタネルセプト群では日本で認可される以前より、自己輸入によりエタネルセプトの投与を受けていた患者がおり、それらの患者群と認可後に投与を受けた患者群にもわけた。

エタネルセプトの医療経済学効果：MTX を対照とした臨床効果・薬価・薬剤による HAQ の改善率・継続率などを考慮し、マルコフモデルを用いたシュミレーションを行い、QALY(quality adjusted life

year) で評価した。

## (倫理面への配慮)

当科でのインフリキシマブならびにエタネルセプト投与患者に対しては、その予想される効果・副作用に関し、田辺製薬ならびにワイス製薬からの参考資料にもとづき充分説明をおこない、了承を得た上で投与をおこなっている。肺障害患者背景因子の検討は、全例調査資料にもとづき、個人名などの個人情報漏洩が決してないように配慮し、年齢・性別・併用薬の種類および投与量のみを資料を得ている。

## C. 研究結果

肺障害の危険因子：年齢は自験例で平均56才、P群64才、C群65才、Tb群65才、IP群63才と自験例でやや若い傾向を認めた。そのうち併用薬に関して解析可能な症例ではステロイドの投与量はプレドニゾン (PSL) 換算で、自験例で  $6.91 \pm 3.37$  mg/日 (n=17)、P群  $7.79 \pm 10.3$  mg/日 (n=49)、C群  $5.91 \pm 3.1$  mg/日 (n=11)、Tb群  $8.64 \pm 7.12$  mg/日 (n=11)、IP群  $4.75 \pm 3.79$  mg/日 (n=22) と、P群およびTb群で有意に高かった。MTX は自験例で  $6.24 \pm 0.97$  mg/週 (n=17)、P群  $7.28 \pm 2.12$  mg/週 (n=63)、C群  $8.19 \pm 3.54$  mg/週 (n=13)、Tb群  $6.91 \pm 1.38$  mg/週 (n=11)、IP群  $6.95 \pm 1.61$  mg/週 (n=28) と、P群、C群65才およびIP群で有意に高かった。興味深いことに、P群、Tb群は適切な治療により全例、軽快～改善したのに対し、IP群では4例の死亡が確認されていた。全例調査結果ではさらに糖尿病が肺合併症の危険因子であることが明らかにされた。

肺障害による死亡例はそのほとんどが間質性肺炎であったため、関節リウマチに合併する間質性肺炎の発症ならびに予後予測因子に関する検討をおこなった。KL-6 は II 型肺胞上皮細胞や呼吸細気管支上皮細胞などで産生される肺細胞抗原クラスター9 (ムチンの MUC1) に分類される高分子膜貫通糖蛋白であり、間質性肺炎の指標として有用視されている。そこで我々は当科の TNF 阻害剤投与群において、

KL-6 を経時的に測定した。その結果、間質性肺炎発症/増悪症例では KL-6 の上昇が観察されたが、KL-6 の上昇がみられた患者の中には、胸部 HR-CT 上無変化であった症例も多く、KL-6 のみで間質性肺炎発症を予測することは困難であった。

TNF 阻害剤の有効性に関する比較検討：平成17年11月時点で、自己輸入によりエタネルセプトの投与を受けている患者群は平均年齢59才、PSL 5.54±2.38mg/日、MTX 4.15±1.28mg/週が投与されているが、当科でのインフリキシマブ投与群のそれと比べ、併用薬の量が少ない傾向がみられた。まずその時点での有効性を比較検討した。投与前の DAS28 はインフリキシマブ群で平均6.5、エタネルセプト群で平均6.3であった。自覚できる効果の発現時期に関しては、インフリキシマブ群は投与開始後、平均3.4日と非常に早く、それに対し、エタネルセプト群は投与開始後、平均10.4日とややゆっくりと効果が発現した。24週時点での DAS28 はインフリキシマブ群で平均4.9、エタネルセプト群で平均4.6で、54週時点での DAS28 はインフリキシマブ群で平均4.5、エタネルセプト群で平均4.4であった。しかしインフリキシマブ群では投与開始6週以下で2例、22週以下で3例、30週以降で4例が注射後反応ならびに効果不十分などのため投与を中止したが、エタネルセプト群は1例で満足感が得られなかったため投与を中止した。エタネルセプト自己輸入群では MTX の併用量が少なく、それが有効性に影響を与えた可能性がある。そこでさらに症例を増やして検討をおこなった。

平成18年11月の調査時に DAS28 で Moderate response 以上であったのは、インフリキシマブ群 (n=41) で65%、それに対しエタネルセプト群 (n=40) では88%であった。MTX の併用量は両群とも 6~7mg/week で有意な差はみられなかった。DAS28 での寛解を達成した比率もエタネルセプト群では高かった (インフリキシマブ10% vs エタネルセプト17%)。継続率もエタネルセプト群のほうが高かった。以上の結果より、MTX を増量することにより、エタネルセプトの効果が増強されること

が示唆された。

薬剤経済学的効果の検討：マルコフモデルを用いたシミュレーションからは、エタネルセプトは MTX と比較して、より高い QALY を得られた。それにかかる費用は英国で設定された許容の範囲内であることより、ETN の費用対効果は従来の治療と比較しても、十分許容範囲内であると考えられた。

#### D. 考察

以上の結果より、インフリキシマブによる肺障害の危険因子としては、68%の患者が60才以上であることから、年齢(60才以上)が考えられた。併用薬としては、ステロイドを高用量併用している場合には、肺炎・結核に対する注意が必要であり、MTX を高用量併用している場合には肺炎・カリニ肺炎に対する管理を厳重にするべきと考えられる。市販後全例調査においてさらに糖尿病の有無が危険因子として抽出されており、これらの危険因子をもつものでは十分注意して投与をおこなう必要がある。それに対し、間質性肺炎の発症に関しては、興味深いことにステロイド剤が少ない傾向がみられた。現在、間質性肺炎の危険因子に関しては、さらなる検討を行っている。

有効性に関しては、インフリキシマブとエタネルセプトはいずれも有効であるが、長期的にみるとエタネルセプトのほうが有効率ならびに継続率で優れていた。これは一つには欧米と同じ量のエタネルセプトが本邦で使用できること、そして本邦では欧米より少ない量のインフリキシマブしか使用できないことが関与しているものと考えられる。しかし、併用薬 (MTX) をうまく使用することにより、インフリキシマブとエタネルセプトの有効性を高められる可能性があり、今後さらなる検討が必要である。

医療経済学的検討では、エタネルセプトは標準治療薬である MTX と比較すると、非常に高価ではあるが、より優れた HAQ の改善効果より、医療費以外の経済損失が少なくなり、結果として費用対効果があらわれたものと考えられる。生物学的製剤は人工関節手術などの外科的治療の減少も期待されており、

より高い医療経済的効果が得られるものと想像され、今後長期的な検討が必要である。

#### E. 結論

インフリキシマブとエタネルセプトはいずれも有効であるが、エタネルセプトのほうが有効率ならびに継続率で優れていた。我々の症例の検討では肺合併症に関してはエタネルセプト群でやや多い傾向がみられたが、有意な差はみられなかった。肺障害の危険因子として年齢（60才以上）、ステロイドやMTXの併用、さらに糖尿病の有無が明らかにされ、これら危険因子をもつ患者に対してTNF阻害剤を投与する際には厳重な観察が必要である。またエタネルセプトの費用対効果は従来の治療と比較して、許容範囲であることが推察された。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) F Kanamaru, H Iwai, To Ikeda, A Nakajima, I Ichikawa, M Azuma. Expression of membrane-bound and soluble receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) in human T cells. *Immunol. Let.* 94 : 239-46. 2004.

2) M Tanno, A Nakajima, T Ishiwata, Z Naito, S Yoshino. Effect of general anesthesia on the abnormal immune response in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 22: 727-732. 2004.

3) S Ishigami, A Nakajima, T Matsuzaki, M Tanno, H Suzuki, S Yoshino The effects of mirthful laughter on growth hormone axis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 23: 651-657. 2005.

4) K. Miyake, N. Ueki, K. Suzuki, Y. Shinji, M.

Kusunoki, T. Hiratsuka, H. Nishigaki, A. Tatsuguchi, S. Futangami, K. Wada, T. sukui, A. Nakajima, S. Yoshino, C. Sakamoto. Preventive therapy for non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers in Japanese patients with rheumatoid arthritis: the current situation and a prospective controlled-study of the preventive effects of lansoprazole or famotidine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005. 21: 67-72.

5) T Matsuzaki, A Nakajima, S Ishigami, M Tanno, S Yoshino. Mirthful laughter differentially affects serum pro- and anti-inflammatory cytokine levels depending on the level of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. (Oxford)* 2006. 45:182-6.

6) 中島 敦夫、高橋 央、吉野 慎一管理不良関節リウマチのコントロール：リウマチ内科医への提言。モダンフィジシャン 25. 697-699. 2005

7) 中島 敦夫. TNF ファミリーの制御による関節リウマチ治療の可能性。日本医科大学医学会雑誌 1: 204-206. 2005

1) Kamata, S Kamijo, A Nakajima, A Koyanagi, H Kurosawa, H Yagita, K Okumura.

Involvement of TNF-like weak inducer of apoptosis in the pathogenesis of collagen-induced arthritis. *J. Immunol.* 2006. 177: 6433-6439.

8) M Tanno, I Nakamura, K Ito, Hi Tanaka, H Ohta, M Kobayashi, A Tachihara, M Nagashima, S Yoshino, A Nakajima. Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan- A preliminary analysis. *Mod Rheumatol.* 2006. 16: 77-84.

9) A Nakajima. Application of cellular gene therapy in rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2006. 16: 269-334.

10) S Kamijo, A Nakajima, K Ikeda, K Aoki, K Ohya, H Akiba, H Yagita, K Okumura. Amelioration of bone loss in collagen-induced arthritis by

neutralizing anti-RANKL monoclonal antibody.  
Bioch. Biophys. Res. Com. 2006, 347: 124-132.

11) A Nakajima, S Kamiyo, T Yoshioka.  
Visualization of antigen-specific T cell in  
living arthritic mice. J. Nippon Med. Sch. 2006.  
73: 298-299.

## 2. 学会発表

1) 竹之内 研二、坂根 学、中島 敦夫、吉野 慎  
一：Infliximab 無効で Etanercept が有効であった  
関節リウマチの一症例。第15回日本リウマチ学会  
関東支部学術集会

2) 坂根 学、中島 敦夫、吉野 慎一：関節リウ  
マチにおける生物学的製剤（infliximab、  
etanercept）の効果について。第49回日本リウマ  
チ学会総会・学術集会/第14回国際リウマチシン  
ポジウム

3) 坂根 学、中島 敦夫、吉野 慎一：関節リウ  
マチにおける生物学的製剤（infliximab、  
etanercept）の効果について。第49回日本リウマ  
チ学会総会・学術集会/第14回国際リウマチシン  
ポジウム2005

4) 中島敦夫、岩川賀世、竹之内研二、永島正一、  
石神伸、高橋央：関節リウマチに対するインフリキ  
シマブとエタネルセプトの1年成績の比較。第50  
回日本リウマチ学会総会・学術集会/第15回国際  
リウマチシンポジウム

5) 岩川賀世、竹之内研二、石神伸、高橋央、中島  
敦夫：当科におけるインフリキシマブの治療成績の  
有効例と無効例の背景因子の比較。第50回日本リ  
ウマチ学会総会・学術集会/第15回国際リウマチ  
シンポジウム

## H. 知的財産権の出願・登録

特になし。

RA 治療に用いられる生物製剤の医薬経済学的評価研究に関する研究

分担研究者	津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学客員教授
研究協力者	福田 敬	東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学客員助教授
研究協力者	五十嵐 中	東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学博士課程
研究協力者	成 倫慶	東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学研究生

研究要旨 関節リウマチの年間疾病コストを明らかにした上で、生物学的製剤の承認・保険収載にまつわる諸問題を日本及び韓国について調査した。さらに、韓国で行った臨床経済評価モデルを改良した上で日本での生物学的製剤の費用効果分析・費用効用分析を実行し、生物学的製剤の臨床経済的な課題を明らかにした。

A. 研究目的

第1年度 (平成16年度)

日本における関節リウマチ (RA) の年間疾病コストの推計を行う。

第2年度(平成17年度)

(1)日韓での生物製剤の抗リウマチ薬、すなわちエタネルセプト (etanercept: ETA, エンブレル®) とインフリキシマブ (infliximab: IFX, レミケード®) などの承認・保険収載状況と適応外使用の現状と問題点を調査する。

(2) 韓国でモデルを用いて抗リウマチ薬の薬剤経済評価を行うとともに、日本での経済評価モデルを構築する。

第3年度(平成18年度)

RA 生物学的製剤に関して、MTX に代表される既存の抗リウマチ薬との費用効果分析 (cost-effectiveness analysis, CEA)を、モデルを使って実行する。

B. 研究方法

第1年度 (平成16年度)

(1) 保険医療費の推計: 2002年度の患者調査の傷病小分類別患者数と、同年の社会医療

診療行為別調査報告から医療費と薬剤費を算出した。

(2) 保険外医療費の推計: 代替医療のコストをリウマチ友の会発行の『リウマチ白書』(2000) から推計した。

(3) 直接非医療費の推計: 解析に加えるコストとして、通院時にかかる患者と介助者の交通費と介護のコストとを同定した。双方ともに『リウマチ白書』と、2003年に厚生労働科学研究「関節リウマチの難治性病態に対する新規治療法の開発研究に関する研究」班 (主任研究者: 宮坂信之) の分担研究として行った生物学的製剤の薬剤経済学的評価 (五十嵐中, 福田敬, 津谷喜一郎. 生物学的製剤 etanercept の自己注射・通院治療の費用効果分析. 第18回日本臨床リウマチ学会年会, 札幌, 2003.10.3. 第18回日本臨床リウマチ学会年会講演要旨集, p.70.) のデータを用いて推計した。

(4) 間接コストの推計: 上記より得られた直接コストと、欧米の10編の研究をまとめた論文 (Pugner KM et al. The costs of rheumatoid arthritis: An international long term

review. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29 305-20.) をもとに推計した。

## 第2年度 (平成17年度)

### (1) 日韓抗リウマチ薬の保険収載・使用状況

専門家へのインタビューと文献調査による現状の把握と問題点の抽出。

### (2) 韓国での抗リウマチ薬の薬剤経済評価と日本でのモデル構築

決定樹 (decision tree) モデルを作成の上、米国での臨床試験データと韓国のコストデータとを用いて解析を行った。その上で、日本のデータを援用してモデルを改訂した。

## 第3年度 (平成18年度)

メトトレキサート (methotrexate: MTX, リューマトレックス®) 抵抗性の RA 患者に対して、MTX に加えてインフリキシマブ (レミケード®) を投与した群と、MTX を継続投与する群の2群について、費用と治療効果とを比較する費用効用分析を行うための判断樹モデルを構築するために必要なコストとアウトカムを確定・収集した。

分析は社会の立場をとった。つぎにあげる費用と効果を吟味する判断樹モデルを構築した。分析期間は RA の治療効果判定期間として適当な6ヶ月をとり、専門医の意見と生物学的製剤の使用ガイドラインとをもとに標準治療を仮定してコストを算出した。治療効果については、国内臨床試験 (2006) の結果を用いた。

### (1) コストデータ

1) 直接コスト: 初診料・再診料・検査料・薬剤費 (診療報酬より算出)、外来診療費 (患者及び介助者の交通費を含む。一部のデータは「リウマチ友の会」データによる)、有害事象の治療費 (DPC および疾患別医療費の推計データによる)。

2) 間接コスト: 患者と介助者の労働損失。

### (2) アウトカムデータ

プライマリ・アウトカムとして ACR50 を、セカンダリ・アウトカムとして ACR20 と質調整生存年 (Quality-Adjusted Life Years: QALY) を用いた。QALY は HAQ スコアの変化から換算して算出した。それぞれについて増分費用効果比 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER) を算出した。

### (倫理面への配慮)

個人情報が含まれるデータソースは用いないため、配慮する必要はない。

## C. 研究結果

### 第1年度 (平成16年度)

#### (1) 直接コストの推計

1) 保険医療費の推計: 2002 年の患者調査による RA の患者数は 32 万人で、患者 1 人当たりの保険医療費は年間 37 万円、薬剤費は年間 10 万円となった。年間の保険医療費は 1,170 億円、そのうち薬剤費は 320 億円と推計された。

2) 保険外医療費の推計: ほぼ半数の RA 患者が代替医療を使用しており、1 人あたりの年間コストは、一定の仮定をおいて 1 人あたり 17 万円と推計された。全体では 17 万円<sub>50%</sub> 32 万 = 270 億円と推計された。

3) 直接非医療費の推計: 『リウマチ白書』(2000) から、交通費は 1 人 9 万円 (総額 290 億円) と推計された。介護保険に関しては、20% の患者が介護保険の適用を受け、かつ年間の 1 人当たりのコストが 100 万円 (居宅介護の平均値) として全体平均 1 人 20 万円 (総額 640 億円) と推計された。

直接コスト全体では 1 人 74 万円 (総額 2,370 億円) と推計された。



(2) 間接コストの推計

Pugner らの研究 (2000) によると、欧米では間接コストは直接コストの約 2 倍となっている。これを日本に外挿し、上記直接コストの値から 1 人 148 万円 (総額 4,740 億円) と推計された。

以上から、日本における RA の年間疾病コストは 7,110 億円 (1 人あたり 222 万円) と推計された。

第 2 年度 (平成 17 年度)

(1) 日韓の承認・保険収載・使用状況

Fig. 1 に、承認・保険償還状況を示す。承認・保険収載ともに time lag が存在している。

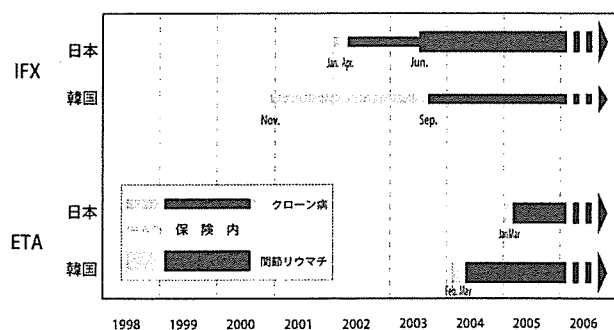


Fig.1 日韓の抗リウマチ生物学的製剤の承認・保険償還状況

1) 日本

原則的には承認後 3 か月以内に保険償還の対象になり、承認後、生物学的製剤を適応外で使用することは少ない。ただし MTX の上限用量が 8mg と諸外国に比べて低いため、MTX を海外での標準用量 10-15mg まで増量した場合は全て適応外使用となる。

2) 韓国

RA で承認・保険償還されているのは ETA のみで、承認から保険償還開始までも時間がかかる。医療制度上、混合診療が可能である。適応外医薬品のみを自己負担とすることも制度上問題ない。IFX が RA では未

承認のままであるが、適応外の自己負担で使用していることが多い。

3) 日韓共通

日韓ともに未承認薬を輸入して使うケースがある。

(2) 韓国での抗リウマチ薬の薬剤経済評価と日本でのモデル構築

1) MTX 単剤療法の継続, 2) MTX+レフルノミド, 3) レフルノミド 20mg, 4) シクロスポリン + MTX, 5) ETA 単剤, 6) MTX+ETA。観察期間は 6 か月とした。主要なアウトカムとして ACR20 をとり、ICER を算出した。

最も費用対効果が良いのは 2) の MTX+レフルノミド、次点は 6) の MTX+ETA であった。

この結果を踏まえて、日本での経済評価モデルの構築を行った。暫定的にインフリキシマブを対象とし、わが国の臨床試験データを援用した。具体的には、有効性については第 1 相の長期投与試験のデータを、安全性については長期投与試験に加えて市販後特別調査のデータを組み込んだ。

第 3 年度 (平成 18 年度) :

1) コスト

IFX +MTX と MTX 継続投与両群のコストの集計結果を、費用の分類別に Table 1 に示す。

Table 1 IFX+MTX vs MTX 両群のコスト(種類

	IFX+MTX	MTX	差分
直接医療費 (薬剤費)	930,454	67,723	862,731
直接医療費 (薬剤以外)	51,983	28,151	23,832
直接非医療費 (交通費)	12,000	12,000	0
合計	982,437	95,874	886,563

(2) アウトカム

IFX +MTX と MTX 継続投与両群のアウトカムの集計結果を、アウトカム指標別に Table 2

に示す。

Table 2 IFX+MTX vs MTX 両群のアウトカム

	IFX+ MTX	MTX	差分
ACR50	30.60%	8.50%	22.10%
ACR20	61.20%	23.40%	37.80%
QALY 変化	0.064	0.021	0.043

### (3) ICER

IFX+MTX の MTX 継続投与に対する ICER を、アウトカム指標ごとに Table 3 に示す。

Table 3 アウトカム指標ごとの ICER

	コスト差分	アウトカム差分	ICER
ACR50	886,563 円	22.10%	401 万円/ 1 人増加
ACR20	886,563 円	37.80%	234 万円/ 1 人増加
QALY 変 化	886,563 円	0.043	2,061 万円/ 1QALY 増加

## D. 考察

### 第 1 年度 (平成 16 年度)

疾病コストの 2/3 を占める間接コストを今回は欧米データからの直接コストと間接コストの比の外挿によって推計した。日本における間接コストのさらに正確な推計が今後の課題となる。

生物学的製剤は薬剤費そのものは高額になるものの、その他の治療 (外科治療や代替医療) にかかる医療費や間接コストを削減することで、トータルの疾病コストの伸びを抑制できる可能性がある。

### 第 2 年度 (平成 17 年度)

抗リウマチ薬の適応外使用には、医薬品の承認制度や保険償還制度など様々な問題が関与する。今回の研究で、両国での承認と保険収載それぞれの time lag が明らかになった。今回は制

度的分析と医療従事者からのインタビューを主として情報収集したものである。

高額ではあるが有効性の高い抗リウマチ薬をより迅速・合理的に使用していくためには、以下が今後必要である。

#### 1) 承認制度

日韓の国民は genetically また ethnically に共通性が多い。医薬品承認において日韓共通の審査システムの導入が望まれる。それにより、日韓共通のプロトコールによる臨床試験が普及し、患者リクルートが容易になり、治験期間が短縮され、より早い承認が可能となろう。

#### 2) 経済分析による効率性分析

日韓で共通な clinical evidence が得られれば、よりより分析モデルが開発され、両国でのコストを用いることにより、より質のよい経済分析が可能になる。

#### 3) 情報源としての患者団体

上記経済分析にあたってコストを算定する際には患者の実際の自己負担額データを得る必要がある。代替医療に対する支払額などのデータなどは、患者団体によるアンケート調査などから得ることができる。韓国には「ペンギン会」なる RA 患者組織が存在する。現在のところ日韓の患者会の協力関係はないが、これを開始し、日本で行われている患者実態調査のシステムの韓国での展開などが期待される。患者中心の医療が叫ばれている現在、日韓の患者同士の交流には多方面にわたる大きな潜在的可能性がある。

### 第 3 年度 (平成 18 年度)

費用効果分析と費用効用分析の結果、生物学的製剤インフリキシマブの既存薬に対する ICER の値は、ACR50 では達成患者 1 人増加あたり 400 万円、ACR20 では 234 万円、1QALY

増加あたりでは 2,000 万円を超えた。世界的には 1QALY 増加あたり 500 万円から 600 万円が受け入れ可能な上限とされており、2,000 万円はこの水準を大きく超過してしまう。

ただ、この分析の結果をのみをもって、「生物学的製剤は既存の DMARD と比べて費用対効果が良くない」と結論づけるのは早計である。

まず、今回の解析は直接費用（医療費並びに交通費）のみを算定しており、解析期間も 6 ヶ月と短い。直接医療費のかんりの部分を薬剤費が占めているため、薬剤費の高いインフリキシマブにとっては不利な解析となる。骨破壊の抑制がもたらす長期的な医療費削減・QOL 改善効果、さらに仕事に復帰できることに伴う労働損失の減少などは、現状では国内のデータが存在しないため解析には組み込めなかった。海外データで代用する方法もあるが、MTX 用量の上限が諸外国と日本とで大きく異なっていることなどを勘案すると、海外のデータを日本の状況にそのまま当てはめるのは少し危険であろう。

生物学的製剤は短期的には薬剤費を高騰させるが、長期の医療費および間接費用の削減、さらには QOL 改善を通してトータルでは費用対効果が改善される可能性がある。今回のような短期的かつ直接医療費のみを考慮した解析は、生物学的製剤にとっては極めて不利なものとなる。

また、今回 QALY 算出に用いた HAQ スコアは主に能力障害の評価を主眼としており、短期間での QALY 改善の評価は若干困難な部分がある。疾患活動性を評価する DAS28、患者の主観的満足度を反映する VAS スコアなども視野に入れた、適切な QoL 評価尺度の確立が望まれる。このようなデータを組み込んで初めて、生物学的製剤の正当な評価が可能になると考える。

## E. 結論

### 第 1 年度（平成 16 年度）：

日本の RA の年間疾病コストは 7,110 億円と推計され、2/3 が間接コストである。生物学的製剤により間接コストが削減される可能性もあるが、より正確な推計が今後期待される。

### 第 2 年度（平成 17 年度）

日韓での生物製剤を主とした抗リウマチ薬の適応外使用の現状が明らかになった。承認・保険償還それぞれに time lag が存在する。日韓共通の承認審査制度、共通プロトコールによる臨床試験、さらによりよいモデルを用いた経済分析、患者会の日韓交流への側面からのサポートなどが今後の課題である。

### 第 3 年度（平成 18 年度）

直接費用のみを考慮した短期間の経済分析では、生物学的製剤の費用対効果は悪くなる。正当な評価のためには、コスト・アウトカム共に広範かつ長期間のデータを組み込んだ解析が望まれる。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Tamaoki M, Gushima H, Tsutani K. Pharmacogenomics in Japan. *The Pharmacogenomics Journal* 2004, (4): 288-90.
- (2) Tamaoki M, Gushima H, Tsutani K. Pharmacogenomics in Asia. *Pharmacogenomics* 2004; 5(8): 1023-7.
- (3) Ono S, Kato O, Tsutani K, Kodama Y. Utilisation of Foreign Clinical Data in Japanese New Drug Approval Review- On What Basis Did the Regulatory Agency Accept Them?. *Int*

*Pharm Med* 2004; 18(3): 159-65.

- (4) 津谷喜一郎, 五十嵐中. 生物学的製剤と薬剤経済評価. *日本臨床* 2005; 63(suppl.): 711-8.
- (5) 津谷喜一郎. 免疫学的ツールと経済評価. *日本臨床免疫学会会誌* 2004; 26(4): 180-1.
- (6) 津谷喜一郎, 五十嵐中. リウマチ治療薬の経済評価. *medicina* 2005; 42(5): 750-4.
- (7) 津谷喜一郎, 五十嵐中, 成倫慶. 関節リウマチ治療の費用対効果. *内科* 2007; 99 (4) (刊行予定).

## 2. 学会発表

- (1) 津谷喜一郎. 生物学的製剤の薬剤経済学. 第 48 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 岡山, 2004.4.17. 抄録集 p.134.
- (2) Igarashi A, Fukuda T, Miyasaka N, Tsutani K. Economic evaluation of self-injection vs ambulatory care of anti-rheumatoid biologics (etanercept) in Japan. ISPOR 9th annual

international meeting, Arlington, USA, 17 May 2004. *ISPOR 9th annual international meeting abstracts*. p.322.

- (3) 津谷喜一郎, 五十嵐中, 福田敬. 生物学的製剤の薬剤経済学分析の現状と今後. 第 25 回日本炎症・再生医学会. 東京, 2004.7.14. *炎症・再生* 2004; 24(4): 371
- (4) 成倫慶, 五十嵐中, 辻香織, 津谷喜一郎. 日韓の抗リウマチ薬適応外使用の現状. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 別府, 2005.12.2. *臨床薬理* 2005; 36 (Suppl): S203.
- (5) 津谷喜一郎, 五十嵐中. リウマチ治療薬の経済評価. 第 3 回レミケード適正使用検討会, 鹿児島, 2006.5.19.

H. 知的財産権の出願・登録  
なし。

関節リウマチ診療における生物学的製剤の適応に関する薬剤経済学的評価

分担研究者 山中 寿 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター・膠原病リウマチ内科 教授

**研究要旨** 東京女子医科大学で実施中の関節リウマチ（RA）患者に対する観察研究 IORRA（J-ARAMIS）を解析することにより、RA 患者に対する生物学的製剤の適正使用に関する検討を、特に薬剤経済学的視点から実施した。その結果、1）現在の生物学的製剤使用ガイドラインにある選択基準を満たす症例は必ずしも多くなく、RA 患者全体のアウトカム向上のためには柔軟な見直しが必要である、2）一方で、医療経済学的見地からは RA 診療に費やされる医療費は増加している、3）外来直接医療費は RA 患者の重症度に応じて増加する、4）RA 患者の疾患活動性を低下させることが医療費を削減させる効果を有する、5）生物学的製剤は、疾患活動性や機能障害の改善をアウトカム指標とする限り費用対効果は他の抗リウマチ薬に劣るため、より高位のアウトカム指標を治療目標に設定するべきである、などが明らかになった。これらは今後の RA 診療の枠組みを考える上で、非常に貴重な実績であると考えられる。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の治療薬として生物学的製剤インフリキシマブ、エタネルセプトが認可された。リウマチ炎症を有効に抑制し、進行性の関節破壊に対しても防止効果があるこれらの薬剤は RA 患者の予後を改善し、RA 診療の枠組み自体を大きく変貌させる可能性を有する。しかしながら、薬剤の安全性に対する懸念に加えて従来薬とは桁違いに高額な薬剤費から、生物学的製剤の投与は一定のルールのもとに制限されている。これらの薬剤が日本の多くの RA 患者に投与され、その有効性や安全性に対して一定の評価が定まるまではこれらのルールは必要である。ただし、RA は進行性の疾患であり、著しい機能障害を生ずる疾患であることを考えれば、可能な限り多くの患者が有効な薬剤の投与を受ける機会が開かれるべきであることも考慮すべき重要な点である。RA 患者における生物学的製剤の適正使用を考える上において、議論の元になるべきデータが必要であるが、生物学的製剤のランダム化比較試験や生物学的製剤投与例の登録試験のみでは、日常診療における多くの RA 患者におけるこれら薬剤の意義付けを明

確に示すことはできないと我々は考える。日本で行われている RA 患者に対する日常診療を客観的に評価し、より良い医療につなげることが必須であり、そのためには長期観察研究が必要である。

我々は、2000 年から東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターに通院中のすべての RA 患者を対象とした前向き観察研究 IORRA（旧 J-ARAMIS）を実施中である。本研究においては、我が国の日常診療における生物学的製剤の適正使用を評価する目的で IORRA データベースの解析を実施した。特に、今後必須になると考えられる薬剤経済学的検討を行い、RA 患者における生物学的製剤投与の目的は何かを考えた。

B. 研究方法

当センターでは 2000 年から関節リウマチ患者を対象とした大規模観察研究 IORRA（旧 J-ARAMIS）を実施している。これは、当センターに通院中の RA 患者全員を対象として、患者評価、医師評価、臨床検査値の 3 つのドメインからなる調査を年に 2 回実施し、コホートとして前向きに追跡調査しているものであ

る。すでに約8,000名のRA患者の6年間の臨床データが蓄積されている。本研究においては、このデータベースを統計学的に解析することにより、上記の目的を達成することを企画した。

(倫理面への配慮)

関節リウマチ患者を対象とした大規模観察研究IORRA (旧 J-ARAMIS) は、東京女子医科大学ゲノム倫理審査委員会にて承認されており、個人情報取り扱いがガイドラインに準拠した。患者調査時には毎回文書同意を得ており、またデータの処理は匿名化の上で行っている。

平成16年度～平成18年度の3年間において、以下の研究を実施した。

平成16年度:RA患者の大規模データベースJ-ARAMISを用いたRAにおける生物学的製剤の適応症例の検討

J-ARAMIS phase 7 (2003年10月)を用い、患者の臨床症状を治療により改善しえた場合の、患者のRA活動性の変動をシミュレーションした。総解析症例は4,404例である。RA活動性評価は、Disease Activity Score 28 (DAS28)を用いた。これは、欧州リウマチ学会EURAで頻用されるRA疾患活動性指標であり、28関節の評価により、以下の計算式で算出される。

$$\text{DAS 28} = 0.56\sqrt{\text{TJC}} + 0.28\sqrt{\text{SJC}} + 0.70 \ln \text{ESR} + 0.014 \text{GH}$$

TJC (Tender joint count) 圧痛関節数、SJC (Swollen joint count) 腫脹関節数、ESR: 赤沈値 (1時間)、GH (Global health) 患者の全般状態

その上で、疾患活動性を次のように分類することができる。High = DAS28 > 5.1、Moderate =  $\geq 3.2$  DAS28  $\leq 5.1$  Low = DAS28 < 3.2

シミュレーションは、以下の2つのモデルを作成して実施した。

モデル1: SJC  $\geq 6$ , TJC  $\geq 6$ , CRP  $\geq 2.0$  を満たす症例に投与した場合

モデル2: SJC  $\geq 3$ , TJC  $\geq 3$ , CRP  $\geq 1.0$  を満たす症例に投与した場合

各々のモデルにおいて、DAS28の要素であるSJC, TJC, ESR, GHが各々20%, 50%, 70%改善した場合のDAS28分布の変化を検討した。

平成17年度: 関節リウマチ患者の医療経済学的検討-疾患活動性制御と医療費

コホート研究 J-ARAMIS 調査に一度でも参加したことがあるRA患者7,151名、24681.5人年(女性率81.7%、年齢55.7 $\pm$ 13.5歳、平均RA罹病期間9.1 $\pm$ 8.8年)を対象とした。

1. RA患者の2000年4月から4.5年間のリウマチ外来における医療費の推移を検討。尚、リウマチ外来医療費は当センターの診療報酬記録を用いた。
2. J-ARAMISデータを基に、外来医療費に影響を与える因子につき、治療内容・RA活動性・機能障害との関わりも含め分散分析を用いて検討した。

平成18年度: RA治療における生物学的製剤の費用対効果に関する検討

2006年までに蓄積されたデータを解析し、医療費の推移とその内訳、疾患活動性や機能障害が医療費に及ぼす影響を検討した。さらに薬剤経済学的検討として生物学的製剤と抗リウマチ薬の効果と医療費の関連を検討した。Infliximab, Methotrexateなどの薬剤投与を開始した前後の6か月におけるDAS28、JHAQと実際に発生した外来医療費の変化を調査し、Increment Cost-Effectiveness Ratio (ICER)を算出した。

### C. 研究結果

平成16年度: J-ARAMIS phase 7 (2003年10月)に参加したRA患者4,678例中、DAS28を算出できたのは4,404 (94.1%)例であった。このうち、インフリキシマブ投与マニュアルにあるSJC  $\geq 6$ , TJC  $\geq 6$ , CRP  $\geq 2.0$  を満たす症例は127例 (2.9%)にすぎなかった。一方、この条件を緩和したSJC  $\geq 3$ , TJC  $\geq 3$ , CRP  $\geq 1.0$  を満たす症例は441例 (10.0%)であった。前者をモデル1、後者をモデル2とし、各々のモデルにおいて、DAS28の要素であるSJC, TJC,

ESR, GH が各々20%, 50%, 70%改善した場合の DAS28 分布の変化を検討した。その結果、レミケード投与マニュアルにある  $SJC \geq 6$ ,  $TJC \geq 6$ ,  $CRP \geq 2.0$  を満たす症例 (モデル1、127例) は DAS28 も大きく、93.7%が高活動性群、6.3%が中等度活動性群であり、低活動性群は1例もなかった。この127例の SJC, TJC, ESR, GH を各々20%, 50%, 70%改善させ、DAS28 の分布がどのように変化するかを検討したところ、20%改善ではほとんどの症例が高活動性群のままであり、50%改善では大部分が中等度活動性群に移行した。さらに70%改善させると、高活動性群はなくなり、ほとんどが中等度活動性群に分類できた。

次に、モデル1の選択基準を緩和し、 $SJC \geq 3$ ,  $TJC \geq 3$ ,  $CRP \geq 1.0$  を満たす症例 (モデル2、441例) を対象に検討した。モデル2では、66.0%が高活動性群、33.3%が中等度活動性群であり、0.7%が低活動性群であった。モデル1と同様に、この441例の SJC, TJC, ESR, GH を各々20%, 50%, 70%改善させ、DAS28 分布の変化を検討したところ、20%改善で57.1%、50%改善では85.7%が中等度活動性群に移行した。さらに70%改善させると、高活動性群はなくなり、46.5%が低活動性群に移行した。つまり、各々のモデルにおけるコホート全体の DAS28 分布をみると、モデル1では全体の DAS28 分布は70%改善によってもほとんど変化としてみることができない。モデル2では高活動性群の活動性制御により70%改善で全体の分布がわずかに変貌していることがわかった。すなわち、RA 活動性の高い患者のみを対象とした現在の投与基準では、RA 患者全体の活動を低下させることは困難であることが示された。

平成17年度：RA 患者の外来直接医療費は、2000年時の267,259円/人年から2004年時の289,375円/人年に4.5年間で8%増加した。この内訳では投薬料が約50%と最も大きく、年々増加した。注射料はインフリキシマブ導入に伴い増加した(+223%/4.5年)。直接医療費は、高齢者ほど、罹病期間が長いほど、機能障害がある (HAQ が高い) ほど、疾患活動性が

ある (DAS28 が高い) ほど高額であった。積極的な治療が疾患活動性を制御するかどうかを検討するために、DAS28 の変化量 ( $\Delta DAS28 = \text{治療後 DAS28} - \text{治療前 DAS28}$ ) を目的変数、年齢、性、RA 発症年齢、RA 罹病期間、年時変化、各 DMARD 治療有無、ステロイド治療有無を説明変数とする線形モデルを作成した後、分散分析を施行し、各説明変数が  $\Delta DAS28$  に及ぼす寄与の大きさを検定した。その結果、 $\Delta DAS28$  には薬剤使用の寄与度が最も大きく、ステロイド薬、インフリキシマブ、メトトレキサートを使用すると有意に  $\Delta DAS28$  が低下し、RA の活動性が改善することが明らかになった。さらに、積極的な治療が直接医療費の減少につながるかどうかを検討するために、外来医療費の変化量 ( $\Delta \text{Cost} = \text{治療後医療費} - \text{治療前医療費}$ ) を目的変数、 $\Delta DAS28$ 、年齢、性、RA 発症年齢、年時変化、RA 罹病期間、 $\Delta DAS28$  と年時変化の交互作用を説明変数とする線形モデルを作成した後、分散分析を施行して、各説明変数が  $\Delta \text{Cost}$  に及ぼす寄与の大きさを検定した。その結果、 $\Delta \text{Cost}$  に最も大きく寄与しているのは  $\Delta DAS28$  であることが示され、疾患活動性を制御すれば医療費が減少することが示された。

平成18年度：RA 患者ひとりあたりの外来医療費をさらに追跡したところ、総額は、2000年の320,800円から2006年の422,922円まで増加した。これは主として薬剤費の増加によるもので、2004年では薬剤費が全体の51.3%を占めた。一方、外来医療費は、年齢、罹病期間が長くなるほど増加し、疾患活動性 (DAS28)、機能障害度 (JHAQ) が悪化するほど増加した。2006年において低活動性群 ( $DAS28 < 3.2$ ) に比して高活動性群 ( $DAS28 > 5.1$ ) では1.30倍の医療費を要し、機能障害がない群 ( $JHAQ < 0.5$ ) に比して機能障害が高度な群 ( $JHAQ > 2.5$ ) では1.71倍の医療費を要していた。今回は、薬剤経済学的検討として、生物学的製剤と抗リウマチ薬の効果と医療費の関連を検討することを試みた。インフリキシマブ、メトトレキサートなどの薬剤投与を開始した前後の6か月における DAS28、JHAQ と実際に発生した外来医療

費の変化を調査し、Increment Cost-Effectiveness Ratio (ICER)を算出した。インフリキシマブ 投与群、エタネルセプト投与群は他に比して DAS28, JHAQ が有意に高く、明らかに重症患者に投与されていた(表 1)。しかし、生物学的製剤は薬剤費が高額であり、インフリキシマブ (n=122), エタネルセプト (n=34), メトトレキサート (n=262), プシラミン (n=94), スルファサラジン (n=124)が DAS28=1 を改善するのに要する医療費は、各々 1,333,678、1,288,600、-6,608、4,429、3,990 円、JHAQ=1 を改善するのに要する医療費は、83,861、87,414、250、-174、-705 円であった。

#### D. 考察

EBM の重要性が強調され、何よりもエビデンスが重視される現在であるが、無作為対象試験 (以後 RCT) の結果は万能ではない。RA の臨床研究においては高活動性群のみを試験組み入れの選択基準とする場合が多く、日常診療の患者から構成された 2 つのコホート集団の症例は、生物学的製剤の治験選択基準にほとんど該当しないとの報告もある (Sokka T, et al. J Rheumatol. 2003;30(6):1138-46.)。EBM の前提は対象患者の同等性であり、RA に対する生物学的製剤の有効性をみた多くの RCT のデータ解釈は限界があるが、日常臨床に基づき作成されたデータベースは研究によって得られた成果を臨床に還元することができ、臨床研究の最大の目的である日常診療の改善に貢献しうる。このような背景から、我々は RA の観察研究 IORRA (当初は J-ARAMIS) を立ち上げた。

IORRA (J-ARAMIS) は、東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センターに在籍する全ての医師が、当科に通院する全ての RA 患者を対象に年 2 回のデータ蓄積を行って作成中の患者コホートである。患者調査、医師評価、臨床検査所見の 3 つを統合したデータベースであり、このデータベースを軸にさまざまな臨床研究を推進中である。

平成 16 年度の検討では、現実の RA 患者 4,404 例のデータを用い、DAS28 の構成要素の各々が 20, 50, 70%改善した場合に DAS28 の分布がどのよう

に変化するかを検討することによって、生物学的製剤の適応を再検討することを試みた。その結果、厚労省 3 班作成の生物学的製剤使用ガイドラインにある選択基準を満たす症例はわずか 4,404 例中わずか 127 例 (2.7%) であり、これらの例の活動性は高く、DAS28 の構成要素の各々が 70%改善しても、DAS28<3.2 で定義される低活動群に導入することは出来なかった。そこで、基準を緩和した選択をすると 4,404 例中わずか 441 例 (10.0%) が該当したが、これらの例では DAS28 の構成要素の各々が 70%改善すると、約半数の例が DAS28<3.2 で定義される低活動群に導入しえた。RA に対する生物学的製剤投与の主要な目的は、患者の症状緩和とともに骨関節破壊の防止である。後者は現時点における RA 治療の究極の目標であるが、これを達成するためには関節炎を可及的に鎮静化させることが必要である。安全性、経済性などの問題も考慮せねばならないことは自明であるが、優れた治療手段が幅広い患者に提供されることはこれまた自明の理である。最近、欧州では生物学的製剤の選択基準が次第に緩和されている傾向が示されている。RA に対する生物学的製剤の意義が確立されるに従い、我が国のガイドラインも再検討する必要があることを示唆した。

生物学的製剤の投与に際して考慮すべき重要な問題が高価な薬剤費である。そこで、平成 17 年度、18 年度においては、IORRA (J-ARAMIS) コホートを医療経済学的見地から解析することにより、RA 診療における経済的問題に取り組んだ。その結果、1) RA 診療に費やされている医療費は増加している、2) RA 患者の重症度に応じて医療費は増加する、3) RA 患者の疾患活動性を低下させることが医療費を削減させる効果を有する、4) 生物学的製剤は、疾患活動性や機能障害の改善をアウトカム指標とする限り費用対効果は他の抗リウマチ薬に劣るため、より高位のアウトカム指標を治療目標に設定すべきである、などが明らかになった。これらの一連の成果を同一のコホート研究で証明したことは我が国で初めてのことであり、今後の RA 診療の枠組みを考える上で、非常に貴重な実績であると考えられる。



生物学的製剤の導入により薬剤費は増加するが、間接コストや非医療コストが減少し、総医療費は減少する可能性が示されている。外来医療費は、年齢、罹病期間が長くなるほど増加し、疾患活動性、機能障害度が悪化するほど増加した。したがって、発病早期に疾患活動性を制御することは医療経済学的にも妥当である。今回の検討は外来医療費のみを対象とし、間接コストに関しては解析していない予備的なものではあるが、治療効果に対する所要費用が、生物学的製剤が著しく高いという結果であった。すなわち疾患活動性(DAS28)、機能障害度(JHAQ)の改善を目的とした生物学的製剤の投与は、費用対効果において他の抗リウマチ薬に劣る可能性が高い。現時点における実地診療において、生物学的製剤は関節痛などの症状の改善を目的として投与されることが多いが、費用対効果を考慮した場合には、QOL改善、骨関節破壊の防止、治癒、生命予後の改善など、より高位のアウトカム指標の改善を目的とした投与が求められると考える。また、効果不十分例に漫然と投与することを回避することや、有効、無効例の予測手段の開発も必要であると考えられる。

先進的な医療の導入により患者の予後やQOLを改善することは医療の大きな目標であり、すべての医療者の目標である。しかしながら医療資源に限りがあることもまた事実であり、今後の医療はこの二つの相克の中で進んでいかざるを得ないことは想像に難くない。このような環境にあつて重要なことは、客観的、論理的に解析された資料に基づく議論であり、非論理的、非客観的な意見を排除することである。今回は、外来診療に係わる直接医療費のみの解析であるが、実際には入院費や間接医療費も考慮する必要があり、今回の研究には限界があることは認識する必要がある。しかしながら、我々の研究により示された結果は、RA診療においても薬剤経済学的検討が今後は必須になることを強く示唆している。

今後の展望として、関節破壊抑制やQOL長期維持等の高位のアウトカム指標を用いた費用対効果の検討に発展させる予定である。

## E. 結論

生物学的製剤の適応は一定のルールにより制限されているが、薬剤の有効性、安全性が十分認識された後は進化した医療技術がより多くの患者に適応できるような柔軟性が必要である。しかしながら生物学的製剤の高額な薬剤費は医療資源の利用の見地からも考慮すべき問題であり、生物学的製剤を投与する目的を明確にする必要がある。加えて、これらの重要な問題の議論には客観的、論理的に解析された資料に基づく議論が必須であることを強調したい。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Yamanaka H, Tohma S. Potential impact of observational cohort studies in Japan on rheumatoid arthritis research and practice. *Mod Rheumatol*. 2006;16(2):75-6.

Iikuni N, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Okamoto H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. What's in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jan 29; [Epub ahead of print]

Iwatani M, Inoue E, Nakamura T, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Efficacy profile of bucillamine in rheumatoid arthritis patients in a large observational cohort study, IORRA. *Mod Rheumatol*. 2006;16(6):376-80. 3:

Kajiyama H, Akama H, Yamanaka H, Shoji A, Matsuda Y, Tanaka E, Nakajima A, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Saitoh T, Kamatani N. One third of Japanese patients with rheumatoid arthritis use complementary and alternative medicine. *Mod Rheumatol*. 2006;16(6):355-9.

Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, Ichikawa N, Tanaka E, Momohara S,

Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Kamatani N. Risk Factors Associated with Incident Clinical Vertebral and Nonvertebral Fractures in Japanese Women with Rheumatoid Arthritis: A Prospective 54-month Observational Study. *J Rheumatol.* 2007 Feb;34(2):303-10.

Tanaka E, Singh G, Saito A, Syouji A, Yamada T, Urano W, Nakajima A, Taniguchi A, Tomatsu T, Hara M, Saito T, Kamatani N, Yamanaka H. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and risk of upper gastrointestinal ulcer in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Mod Rheumatol.* 2005 Oct;15(5):340-5.

Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28-erythrocyte sedimentation rate and DAS28-C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis.* 2007 Mar;66(3):407-409.

Tanaka E, Inoue E, Kawaguchi Y, Tomatsu T, Yamanaka H, Hara M, Kamatani N. Acceptability and usefulness of mizoribine in the management of rheumatoid arthritis in methotrexate-refractory patients and elderly patients, based on analysis of data from a large-scale observational cohort study. *Mod Rheumatol.* 2006;16(4):214-9.

Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2006;Dec;65(12):1661-3.

Nakajima A, Kamitsuji S, Saito A, Tanaka E, Nishimura K, Horikawa N, Ozaki N, Tomatsu T, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H. Disability and patient's appraisal of general health contribute to depressed

mood in rheumatoid arthritis in a large clinical study in Japan. *Mod Rheumatol.* 2006;16(3):151-7.

Tanaka E, Saito A, Kamitsuji S, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Kamatani N. Impact of shoulder, elbow, and knee joint involvement on assessment of rheumatoid arthritis using the American College of Rheumatology Core Data Set. *Arthritis Rheum.* 2005 Dec 15;53(6):864-71.

## 2. 学会発表

・田中栄一、上辻茂男、井上永介、田野原紀代子、山田徹、中島亜矢子、谷口敦夫、原まさ子、戸松泰介、山中 寿、鎌谷直之：大規模コホート J-ARAMIS における RA 患者 7,151 名 4.5 年間のリウマチ医療費に関する検討 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2005 年 4 月、横浜

・山中寿、井上永介、田中栄一、中島亜矢子、原まさ子、戸松泰介、鎌谷直之 RA 治療における生物学的製剤の費用対効果に関する検討 (第 1 報)。第 50 回日本リウマチ学会総会学術集会。2006 年 4 月、長崎

・山中寿、井上永介、田中栄一、中島亜矢子、原まさ子、戸松泰介、鎌谷直之 生物学的製剤の有効性と費用対効果。第 21 回日本臨床リウマチ学会。2006 年 11 月、東京

## H. 知的財産権の出願・登録

IORRA は商標登録申請中である。

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

# 研究成果の刊行に関する一覧表（平成16年度～平成18年度）

分担研究者氏名： 針谷 正祥

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
			書籍名	出版地	ページ
1	針谷正祥	LIGHT(TNFスーパーファミリーメンバー)	笠倉新平・松島綱治	日本医学館	2004
			サイトカイン・ケモカインのすべてー基礎から最新情報までー	東京	70-78
2	針谷正祥	Q37.今後の生物学的製剤の基本情報と使い方	川合眞一、山本一彦、田中良哉編	日本医学出版	2005
			DMARDs抗リウマチ薬Q&A 5 5	東京	130-134
3	針谷正祥	Q38.抗リウマチ薬開始のタイミング	川合眞一、山本一彦、田中良哉編	日本医学出版	2005
			DMARDs抗リウマチ薬Q&A 5 5	東京	135-139
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					