

厚生労働行政推進調査事業費補助金
難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策研究事業
（免疫アレルギー疾患政策研究分野））
分担研究報告書

診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 中山健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授

研究要旨 診療ガイドラインの推奨を決定する要因は、重大なアウトカムに関するエビデンス総体の質（不確実性）、益と害のバランス、患者の価値観や希望、コストや利用可能な資源とされる。平成 28 年度以降、国内でも新規医薬品・医療機器の保険適用・価格決定に費用対効果分析の結果を参照する方針が明らかとなり、診療ガイドラインの推奨決定にも影響していくことが予想される。本課題では関節リウマチ領域の費用対効果分析の文献の動向を明らかにし、最近の文献における費用対効果への言及を検討した。

A. 研究目的

診療ガイドラインとは「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量し、最善の患者アウトカムを目指した推奨を提示することで、患者と医療者の意思決定を支援する文書」であり、作成法は Minds 2014 や GRADE システムのようにエビデンスの活用と総意形成の統合が一般的となりつつある。

診療ガイドラインの核心である推奨は 1.重大なアウトカムに関するエビデンス総体の質（不確実性） 2.益と害のバランス 3.患者の価値観や希望 4.コストや利用可能な資源 を考慮して決定する。推奨決定における総意形成に際しては、専門医だけではなく、他領域の専門家や医療を受ける立場の人々も交えた学際的パネルによることが望ましいとされている。4.コストや利用可能な資源の視点は、費用対効果の視点をどのように診療ガイドラインの推奨に反映させるか、という大きな問題を提起するものである。

平成 27 年 6 月 30 日閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針 2015」では、医療の高度化への対応として、医薬品や医療機器等の保険適用に際して費用対効果を考慮することについて、平成 28 年度

診療報酬改定において試行的に導入した上で、速やかに本格的な導入をすることを目指す方針が明示された。

本課題では、診療ガイドラインにおける推奨に影響する要因として関心の高まりつつある費用対効果分析について、関節リウマチ診療領域における近年の研究の動向を概観し、今後の展望を述べる。

B. 研究方法

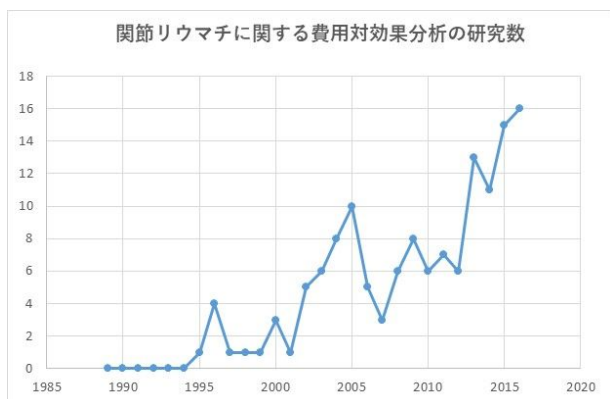
PubMed を用いた文献計量学的検討。

「関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis)」と「費用対効果 (cost-effectiveness)」をタイトルに含む論文の経年推移を明らかにし、近年の論文における費用対効果への言及の内容を検討する。

C. 研究結果 & D. 考察

論文数の経年数値を図に示す。「関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis)」で「費用対効果 (cost-effectiveness)」を主題とした論文は 1989 年に Helewa らの "Cost-effectiveness of inpatient and intensive outpatient treatment of rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial" (Arthritis Rheum. 1989) が最初期の報告であり、2000 年以降

は若干の増減はあるが、概ね増加傾向にある。



以下、Melckebeke らが 2016 年に Lancet に発表した TNF 阻害薬に対する生物製剤・リツキシマブの非劣性試験に対する Seror らのレター論文から、関節リウマチ治療での生物製剤における費用対効果への言及を検討する。

TNF 阻害薬に対し生物製剤・リツキシマブが有効性で劣らず、かつ費用対効果に優れている結果を示した Melckebeke らの報告を、Seror は「英国の医療システムにおける知見」ではあるが、非常に説得力のある内容と述べている。リツキシマブを通常の半量で用いればさらに費用対効果は望ましいものとなる。経済的なメリットに加え、長期にわたる感染症の副作用のリスクも減じる。

ロシュによる RCT では、通常の半量のリツキシマブでも通常量の効果に劣らないことが示された(関節障害の進行の抑制は治療の初期サイクルのみで 4 サイクル後に消失)。仏の SMART 試験は、通常量に続いて半量のリツキシマブを用いた場合でも通常量に比べて非劣性を示した。

症例登録による観察研究も同様の知見を示した。国際共同 CERRERA レジストリでは、通常量に対して半量でも 6 ヶ月時点の有効性に大きな差はなく、仏の AIR レジストリでは、SMART 試験と同じく導入時のみ通常量でその後は半量とする処方で、5 年間の効果は同等で、リツキシマブ累積量は 40% 少なく、感染症のリスクも少ない結果を示した。リツキシマブの使用のたびに IgG 濃度は低下しており、リツキシマブを減ら

せば、この免疫反応による感染症のリスクを減らせる可能性が示唆されている。Huizinga らは、リツキシマブの副作用は TNF 抑制剤と異なり、理論的には多病巣性白質脳症のリスクが高まることを指摘したが、その発生は非常に稀で、他の薬剤でも起こり得る。リツキシマブとは対照的に、TNF 阻害薬では、抗結核薬の予防的内服でも結核のリスクは無視できない。

以上から、低用量リツキシマブは、治療開始から、または通常量での服薬開始後に減量する方策でも、特に医療費の制約が強く、結核のリスクのある発展途上国では、関節リウマチに対する生物製剤治療の第一選択となり得る。またバイオシミラーの開発が進めば、経済負担が減り、世界中の慢性関節リウマチ患者が、この処方戦略を広く利用できるようになるだろう。

参考文献:

- ・Seror R, Mariette X. Cost-effectiveness of rituximab strategies in rheumatoid arthritis. Lancet. 2017 Jan 28;389(10067):365-366.
- ・van Melckebeke J, Dale J, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomized controlled, non-inferiority, trial. Lancet 2016;388: 239-47.
- ・Huizinga TW, Gröndal G. Drivers of costly treatment strategies in rheumatoid arthritis. Lancet 2016; 388: 213-14.

E. 結論

関節リウマチ診療における費用対効果の研究の推移を概観し、生物製剤の使用法に関する最近のトピックを検討した。今後の関節リウマチ診療ガイドラインの改訂において、費用対効果の知見を適切な形で反映させていくために、国内外の議論の動向をフォローし、関係者間で慎重な検討を続けていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Kojima M, Nakayama T, Otani T, Hasegawa M, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Miyasaka N, Yamanaka H. Integrating patients' perceptions into clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis in Japan. **Mod Rheumatol**. 2017 Jan 25;1-6. doi: 10.1080/14397595.2016.1276511.

2: Kojima M, Nakayama T, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H. The process of collecting and evaluating evidences for the development of Guidelines for the management of rheumatoid arthritis, Japan College of Rheumatology 2014: Utilization of GRADE approach. **Mod Rheumatol**. 2016;26(2):175-9.

2. 学会発表

中山健夫. 患者と医療者の協働意思決定と診療ガイドラインについて. 公益財団法人日本医療機能評価機構 Minds フォーラム 2017 (日本医師会館) 2017年1月28日(土)

H. 知的財産権の出願・登録

なし