

令和4年度厚生労働科学研究費補助金 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))  
難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究  
分担研究報告書

アンメットニーズ検証を目的とした、JMDC claim database による医療実態の把握に関する研究 1

30歳未満の関節型若年性特発性関節炎・関節リウマチの比較検討

研究分担者

井上 永介 昭和大学 統括研究推進センター 教授  
井上 祐三朗 千葉大学大学院 医学研究院総合医科学 特任講師  
酒井 良子 明治薬科大学 公衆衛生・疫学研究室 准教授  
盛一 享徳 国立成育医療センター 小児慢性特定疾病情報室 室長

研究協力者

川邊 智宏 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科 助教

研究要旨

関節型若年性特発性関節炎(aJIA)と比較的年代の近い, Adolescent and young adult (AYA)の関節リウマチ(aya-RA)のアンメットニーズの検証を目的として診療実態の検討をレセプトデータベース JMDC claim database を用いて解析した。

方法: aJIA, RAともに疾患定義(抽出条件)は30歳以下で、ICD-10コードで確定病名を有し、DMARDsの処方が年度内に2回以上あった症例とした。2015年度から2020年度までのDMARDs、GCの処方割合と医療費を抽出し、年度ごとの推移を比較検討した。

結果: aJIA, RAともにcsDMARDs、GCsの処方割合は緩徐に減少し、差はみられなかった。aJIAのb/tsDMARDsの処方割合は2016年度から増加が続き、20代のaJIAにおいて2018年度からその傾向は顕著であった。aJIA全体の医療費は2016年度以降RAの1.4-2.5倍で推移した。薬剤費に限定すると、一人当たりのcsDMARDs、b/tsDMARDs、GCsの薬剤費(中央値)は2018年度まではaJIAとRAに有意差はなかったが、2019年度からは有意にaJIAの薬剤費が増加し、2020年度はaJIAがaya-RAの3.3倍であった。aJIA診療はb/tsDMARDs処方割合が大きく増加し、20代のaJIA患者でその変化は顕著であった。aJIA, aya-RA診療における今後の課題を抽出し、小児科、非小児科それぞれの見解を踏まえ、解決策を明らかとする予定である。

A. 研究目的

本邦における関節型若年性特発性関節炎(aJIA)のリアルワールドデータの報告は乏しく、診療実態の把握が十分になされていない。また、aJIAはこれまでの小児慢性特定疾病制度に加えて、2018年度に指定難病に承認されたことより、病態が類似するRAと比較して医療助成制度が整備されている。しかし、aJIAではRAですでに承認されている抗リウマチ薬(DMARDs)に適用がないものが少なからずあることより、治療選択の制限という問題がある。関節型若年性特発性関節炎(aJIA)と比較的年代の近い, Adolescent and young adult (AYA)の関節リ

ウマチ(aya-RA)のアンメットニーズの検証を目的として診療実態の検討をレセプトデータベース JMDC claim database を用いて解析した。

B. 研究方法

JMDC claims database を用いてレセプトデータの解析を行なった。期間は2010年度から2020年度の10年度で、対象は30歳以下とした。

患者の抽出条件(疾患定義)は、ICD-10コードでaJIAはM08の確定病名、RAはM05、M06の確定病名を有し、aJIA, RAともにM082(全身型JIA)、M062(成人発症スチル

病)、(強直性脊椎炎)の確定病名を有する例は除外とした。病型不明の(若年性特発性関節炎)、(若年性関節リウマチ)は解析から除外とした。

確定病名を有する例のうち、DMARDs (csDMARDs はメトトレキサート、ブシラミン、サラゾスルファピリジン、レフルノミド、タクロリムス水和物、イグラチモド、オーラノフィン、金チオリンゴ酸ナトリウム、アクタリット、ミゾリビン)、b/tsDMARDs はエタネルセプト、アバタセプト、インフリキシマブ、セルトリズマブペゴル、サリルマブ、アダリムマブ、トシリズマブ、ゴリムマブ、バリシチニブ、ウパダシチニブ水和物、トファチニブクエン酸、ペフィチニブ臭化水素酸塩)の処方年度内に2回以上あった例と定義した。なお、aJIA 病名を有さず RA 病名のみを有する16歳未満の例はaJIA として解析をおこなった。

各年度ごとに患者を抽出し、csDMARDs、b/tsDMARDs、グルココルチコイド(内服薬のみ; メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、フルドロコルチゾン酢酸エステル、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン)の処方割合、医療費を調べた。処方割合に関しては、処方期間に関わらず、年度内に一度でも処方があった場合は処方ありとして処方割合に組み入れた。

## C. 結果

### 1. 患者数

抽出されたaJIA と aya-RA の患者数を示す(表1)。JMDC claims database の母数は年々増加しており、抽出できた患者数は増加している。aJIA は2016年度から、RA は2015年度から100例を超えた。年代別には、aJIA における20代の患者が2011-2015年度までは0-2名と抽出数が少なかった。aJIA, RA ともにいずれの年度も約75%が女性で、観察期間中央値[IQR]はaJIA で3.3 [3.5]年間、RA では1.6 [1.9]年間であった。2010年度から2014年度は抽出患者数が少なく、処方割合や医療費の誤差が大きくなったため、以下に示す処方割合や医療費は2015年度から2020年度の6年度分を

示す。

### 2. csDMARDs 処方割合

各年度のcsDMARDs 処方割合を示す(図1)。aJIA は、2015年度の93%から2016年度には84%まで低下し、2018年度に88%まで増加したが、その後減少して2020年度には84%となった。Aya-RA も2015年度の93%から徐々に減少し、2020年度には86%となった。

内訳としてはaJIA, aya-RA ともにメトトレキサートが最多であり、処方割合(csDMARDs の処方全体に占める割合)は、RA は2015年度67.1%(58.1%)から2020年度59.3%(52.6%)、aJIA は2015年度78.6%(74.2%)から2020年度67.8%(64.2%)と処方割合が減少した。aJIA では全て適応外となるその他のcsDMARDs は2020年度のみ挙げると、RA でタクロリムス水和物19.1%、サラゾスルファピリジン16.6%、イグラチモド11.3%、ブシラミン4.4%、その他(ミゾリビン、アクタリット、レフルノミド)2.1%であり、aJIA ではタクロリムス水和物16.7%、サラゾスルファピリジン8.8%、ミゾリビン4.4%、イグラチモド1.7%と、RA と比較してタクロリムス水和物以外は処方割合に差がみられた。

aJIA でcsDMARDs が処方された患者のうち、適用外のcsDMARDs (MTX 以外のcsDMARDs)が処方された患者は25-36%であった。

2015年から2020年度までの1人の患者に処方されたcsDMARDs の種類数は大きな変化はなく、aya-RA で1剤処方が75-79%、2剤処方が17-20%、3剤以上が2-5%であり、aJIA で1剤処方が89-90%、2剤以上が9-12%と、RA と比較してaJIA では1剤の処方が多かった。

### 3. b/tsDMARDs 処方割合

各年度のb/tsDMARDs 処方割合を示す(図3)。RA は2015年度37.6%、2016年度35.5%であったが、2017年度から41%で推移し、大きな変化はなかった。これに対しaJIA は、2015年度40.5%から2016年度に45.5%、2018年度に49.3%、2020年度に54.2%と階段状に増加し、2018-2020年度まではaya-RA と比較して有意に処方割合が大きかった。

aJIA の年代別の処方割合(図 2)は、10 歳未満では 2016 年度に 25%から 40%台に、10 代では 2020 年に 50%から 59%に、20 代では 2018 年度に 29%から 52%へと大きく増加しており、年代ごとに処方割合が増加した年度が異なっていた。

b/tsDMARDs の内訳を示す(図 4)。Aya-RA ではトシリズマブが 25%、エタネルセプトとアダリムマブが 15%前後とほぼ変わらず、2017 年度から JAK 阻害薬が増加傾向となった。aJIA では 2016 年度に半数近く処方されていたトシリズマブが年々減少し、アダリムマブの処方割合が増加して 2019 年度からトシリズマブを抜いて 2020 年度には 40%を占めて最多となった。

aJIA で b/tsDMARDs の処方がある例のうち、剤型も含めた保険適応外処方 は 2015 年度 33.3%であったが、2017 年度からは 42.7-54.8%となっていた。剤型を除いた適用外処方(セルトリズマブ ペゴル、ゴリムマブ、JAK 阻害薬)は合計すると 2017 年度から 14.8-20.8%の処方割合があり、保険適用外の剤型(アクテムラのペン製剤、エタネルセプトのペン製剤、アダリムマブのペン製剤)の処方割合は 2017 年度から 25.0-31.5%であり、2018 年度からはトシリズマブ、エタネルセプトは保険適用となっているバイアル製剤よりもペン製剤の処方割合の方が高くなっていた。

b/tsDMARDs 処方例に占めるバイオシミラーの処方割合は、aya-RA は 2017 年度 1.2%から増加を続け、2020 年度には 15.0%となっているのに対し、aJIA は 2016 年度から 1.0-3.1%と変化がなかった。

#### 4. Glucocorticoids 処方割合

各年度の GCs 処方割合を示す(図 5)。RA は 2015 年度 45.6%から 2020 年度 41.9%に、aJIA は 2015 年度 51.2%から 2020 年度 39.6%に低下した。aJIA は年代別にみると、10 歳未満は 2015 年度 56.3%から 2016 年度に 34.9%に低下した以降は 35%前後で推移し、10 代は 2015 年度 48.1%から緩徐に減少して 2020 年度には 43.6%に、20 代は 2016 年度の 71.4%から 2017 年度には 42.9%に、2020 年度には 29.3%まで減少した。

2017-2020 年度の PSL の内服期間は、20 代の RA で 4 ヶ月未満 56.1-65.4%、4 ヶ月

以上 8 ヶ月未満 26.1-34.4%、8 か月以上 8.5-10.7%であるのに対し、20 代の aJIA で 4 ヶ月未満 35.7-45.5%、4 ヶ月以上 8 ヶ月未満 45.5-58.3%、8 か月以上 9.1-14.3%(2020 年度は 0%)であった。

#### 5. 処方パターン

csDMARDs, b/tsDMARDs, GC の 3 種の薬剤がどのような組み合わせで処方されたか、処方パターンを示す(図 6)。GC 単剤は抽出条件に合致しないため含まれない。aJIA, RA とともに 2015 年度は csDMARDs+GCs 2 剤が約 35%と最多であったが、以降は減少が続き、2020 年度には aya-RA 20.4% (-8.2%)、aJIA 26.0% (-15.3%)と低下した。2015 年度と比較して、RA は csDMARD 単剤が +4.4%、b/tsDMARD 単剤が +3.5%、b/tsDMARDs+GSs 2 剤が +3.0%、3 剤が +0.9%、csDMARDs+b/tsDMARDs 2 剤が -3.7%と大きな変化はみられなかった。これに対して、aJIA は 2015 年度と比較して、csDMARD 単剤が +2.2%、b/tsDMARD 単剤が +6.9%、b/tsDMARDs+GSs 2 剤が +3.1%、3 剤が +1.9%、csDMARDs+b/tsDMARDs 2 剤が +3.1%と、b/tsDMARDs を含む処方割合の増加がみられた。2015-16 年度は aJIA と aya-RA の処方パターンに有意差はなかったが、2020 年度には aJIA は RA と比較して有意に csDMARDs 単剤の割合が低く、csDMARDs+b/tsDMARDs 2 剤と 3 剤の処方割合が高かった。

20 代の aJIA と aya-RA を比較すると(図 7)、全体と同様の傾向であるが、csDMARD+GCs 2 剤の処方割合の低下が目立ち、2019 年度から RA と比較して有意に低かった。3 剤処方は 2018-19 年度で aJIA に多い傾向であったが、2020 年度には同等となっていた。

#### 6. 医療費

医療費はすべてレセプト 1 点を 10 円で換算した。一人当たりの医療費の推移を示す(図 8)。Aya-RA の一人当たりの総医療費中央値は、2015 年度は 51 万円、2017 年度は 68 万円へ増加したが、2018 年度は 56 万円に減少して 2020 年度からは 51 万円で横ばいに推移した。aJIA の一人当たりの総医療費中央値 2015 年度は 83 万円で aya-RA と有意差はなかったが、2016 年度は 104 万円と

増加し、2017年度は107万円、2019年度は120万円、2020年度は105万円と、RAと比較して2016年度以降は1.4-2.5倍でaya-有意な差が生じた。

b/tsDMARDs 処方がない例の一人当たりの医療費中央値は2020年度でaya-RA 44万円、RA 91万円と有意差がみられた( $p<0.05$ )。b/tsDMARDs 処方がある例は2020年度でaya-RA 135万円、aJIA 173万円とaJIAが高額な傾向にあった( $p=0.060$ )。

一人当たりのcsDMARDs、b/tsDMARDs、GCsの薬剤費(中央値)は2018年度まではaJIAとRAに有意差はなかったが、2019年度からは有意にaJIAが高額であり、2020年度はaJIA 46万円、aya-RA 14万円とaJIAがaya-RAの3.3倍になっていた。薬剤別にみると、2020年度はcsDMARDがRA 3.4万円、aJIA 2.6万円、GCsがRA 4.0千円、aJIA 4.4千円と有意差はなかったが、b/tsDMARDsがRA 94万円、aJIA 109万円と有意差がみられた( $p<0.05$ )。

#### D. 考察

RA診療と比較して、aJIA診療は大きな変化がみられた。aJIAにおける2016年度と2018年度における20歳未満のb/tsDMARDs処方割合の増加は『若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015』『若年性特発性関節炎診療ハンドブック2017』の刊行でbDMARDs導入の指針が示されたこと、また2018年度の20代のb/tsDMARDs処方割合の増加は2018年の指定難病に承認されたこと起因すると考えられる。

30歳以下のaJIA全体とaya-RAを比較すると、GCsの処方割合に差はないが、aJIAはcsDMARDs単剤での加療が少なく、b/tsDMARDsの処方割合が大きいことが分かった。csDMARDsの適用外処方はないのに対し、b/tsDMARDsは剤型を含めた適用外使用の割合が大きいことから、aJIA診療はcsDMARDsよりもb/tsDMARDsが治療の主体となっていると考えられる。

aJIAの医療費・薬剤費は高額となっており、重症度や障害度、合併症、QOL、労働生産性などを含めた費用対効果などによる妥当性を明らかにすることが望まれる。

一方aya-RAについて、重症度に見合った適切な受療ができていないというアンメ

ットニーズの存在が考えられる。aJIA, aya-RA診療における今後の課題を抽出し、小児科、非小児科それぞれの見解を踏まえ、解決策を明らかとする予定である。

Limitationとしては、aJIAの患者定義に用いたICD-10コードの問題が挙げられる。aJIAや全身型JIAを除いた病型不明のM080(若年性特発性関節炎、若年性関節リウマチ)のみを有する例が2020年度は約300例あり、今回は解析対象から除いている。また、JMDC claims databaseの対象は、組合管掌健康保険に加入している例であり、大企業の被用者とその家族となっている。就職が困難である例や経済的な理由でb/tsDMARDs導入が困難である例は少ないと考えられる。

#### E. 結論

Aya-RA診療に大きな変化がなかったのに対し、aJIA診療はこの5-6年間でb/tsDMARDs処方割合が増加し、20代のaJIA患者でその変化は顕著であった。医療経済を含めたaJIA, aya-RAの医療の妥当性についてさらなる検討が求められる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

2022年10月15日(土) 第31回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 新潟

2023年4月26日(水) 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会, 福岡

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

年度	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
計	22	27	41	47	84	131	168	209	236	240	18	32	52	71	149	287	402	545	757	922
0-9歳	10	14	18	23	32	43	55	61	67	66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-19歳	12	13	21	22	52	81	99	125	133	133	14	20	23	35	43	68	84	88	104	99
20-29歳	0	0	2	2	0	7	14	23	36	41	4	12	29	36	106	219	318	457	653	823
女性(%)	86	78	81	79	80	78	75	74	71	71	78	78	79	72	66	75	75	77	78	79
年齢中央値	10	9	8	9	11	12	13	13	13	14	18	19	20	20	21	22	23	23	24	25
観察期間*	平均 3.6 年間 中央値 3.3 年間										平均 2.1 年間 中央値 1.6 年間									

表 1. 年度ごとの抽出患者図 2. csDMARDs 処方割合の推移

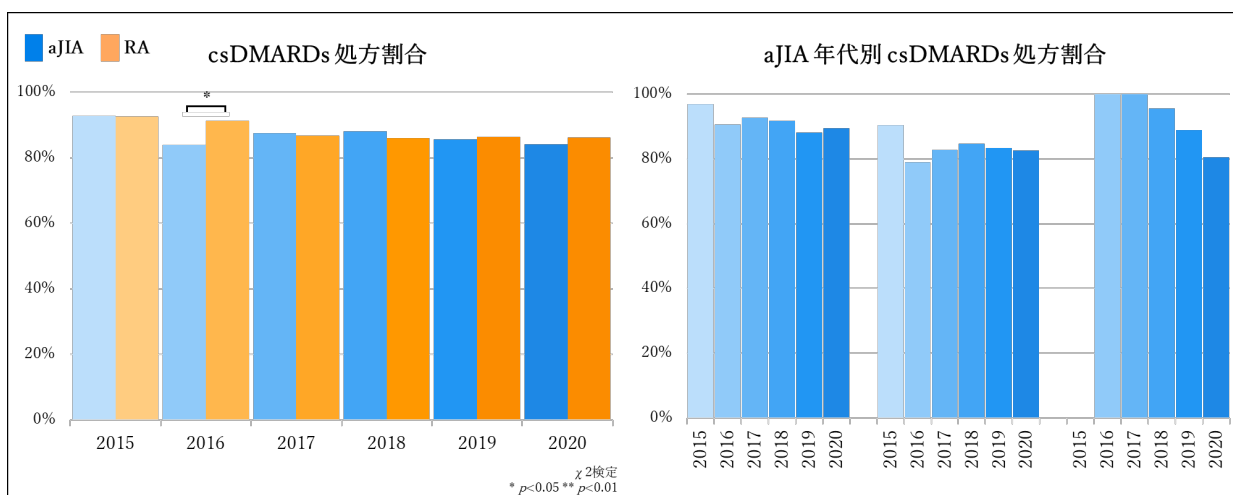


図 2. csDMARDs 処方割合の推移

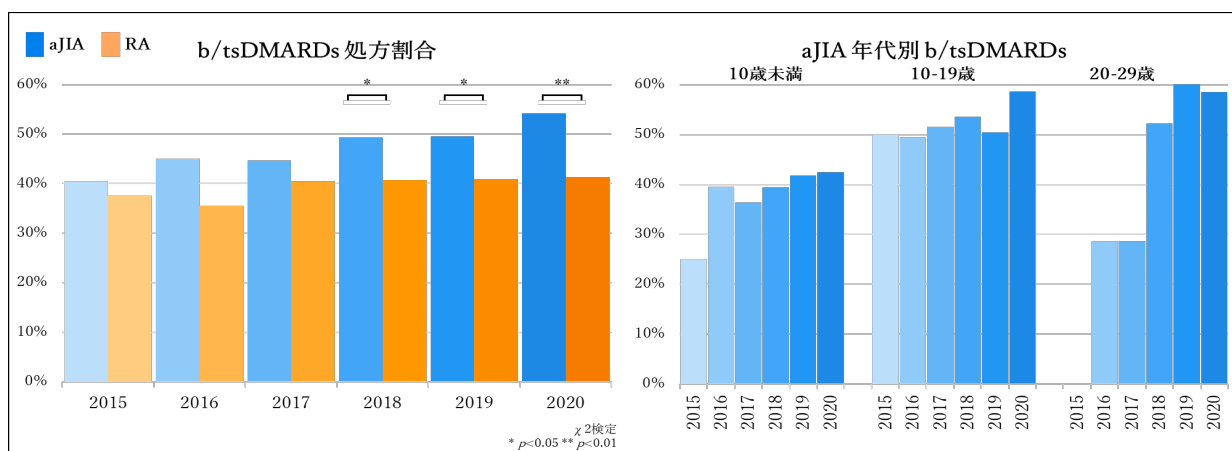


図 3. b/tsDMARDs 処方割合の推移

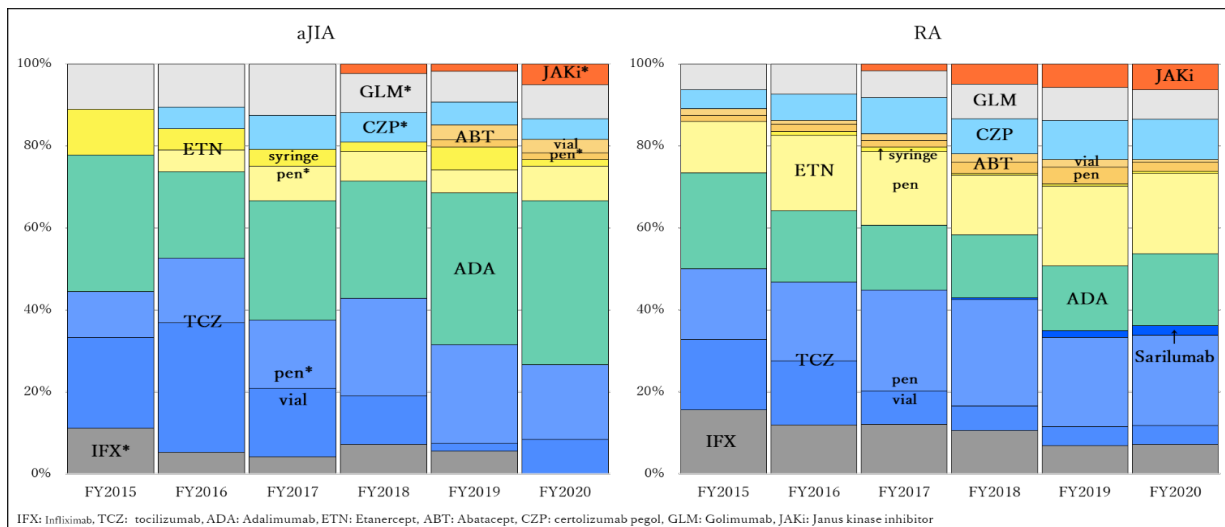


図 4. b/tsDMARDs の内訳の推移

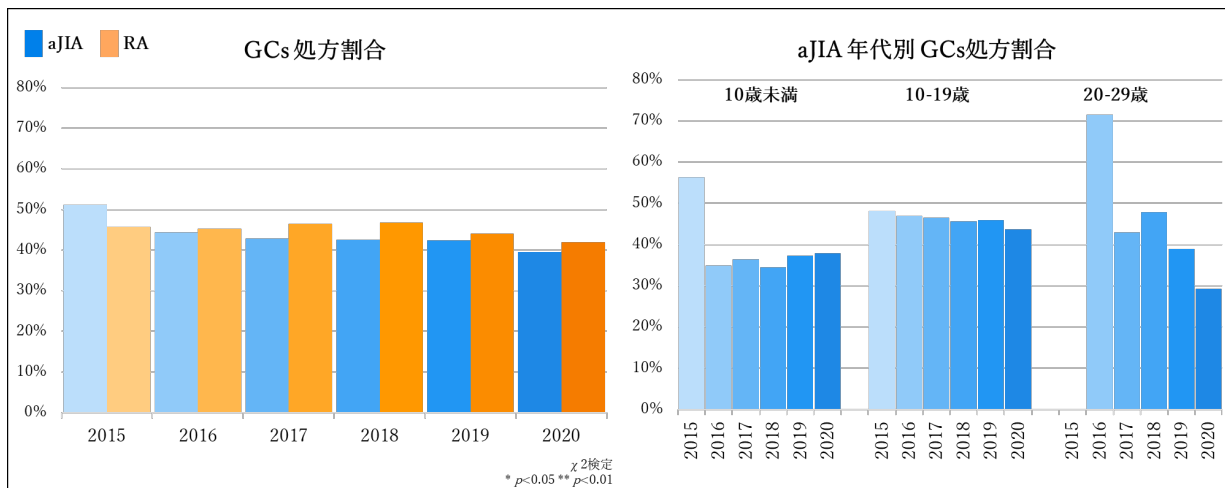


図 5. GCs 処方割合の推移

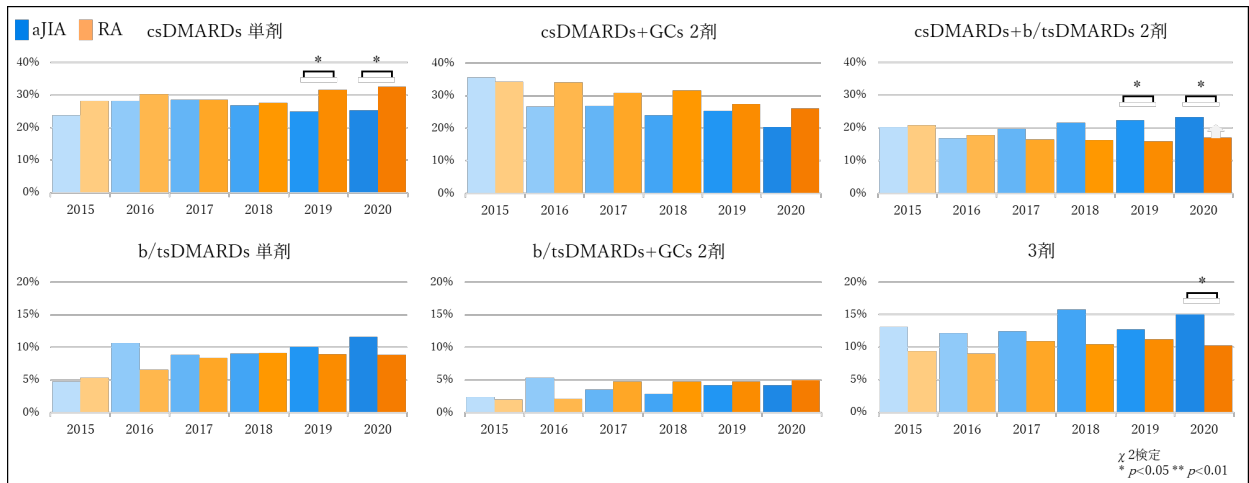


図 6. 処方パターンの推移 (全年代)

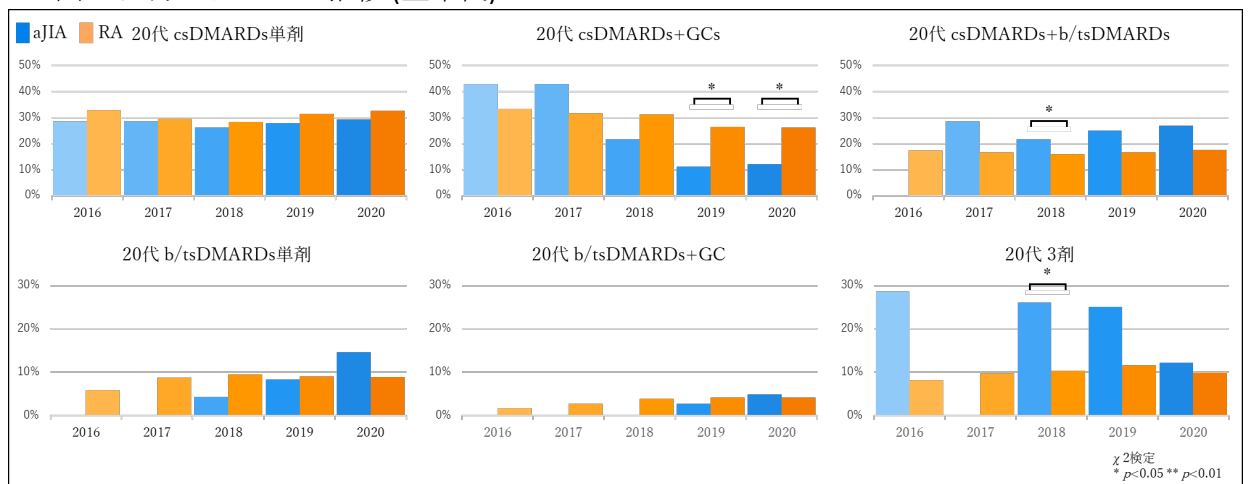


図 7. 処方パターンの推移 (20代)

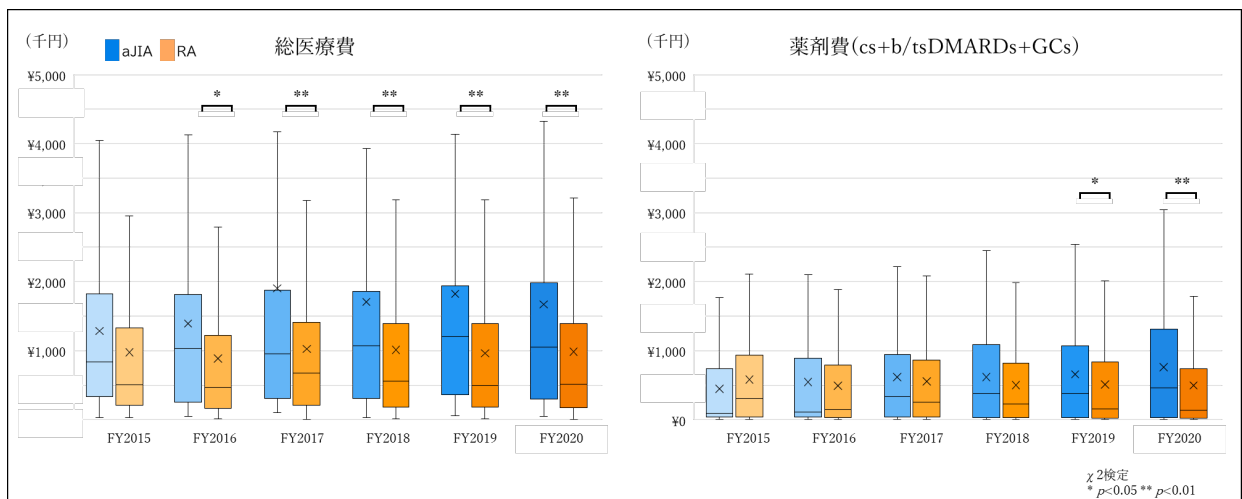


図 8. 総医療費と主要薬剤費の推移