

|                |       |
|----------------|-------|
| 第1回 リウマチ等対策委員会 | 資料2-2 |
| 平成30年3月26日     |       |

# 「内科からみたリウマチの現状」

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター  
所長 山中 寿

- I. 医療の提供等
- II. 情報提供・相談体制
- III. 研究開発等の推進

2018年3月26日（月）

# 関節リウマチは 身近な難治性疾患である

- 全身の関節に慢性的な炎症が生じ、年余に渡り続く。
- 進行性の関節破壊→機能障害
- 内臓病変 →生命にかかわる
- 罹患率は人口の0.6～1.0%、我が国の患者数は60～100万人と推定される。
  - Yamanaka, et al. Modern Rheumatol 2014 : 24(1):33-40.
- 社会的負担が大きい。
  - 罹患率が高い
  - 治療期間が長い
  - QOL低下を招き、介護対象になりうる

*Care to Cure* →



# I. 医療の提供等の確保

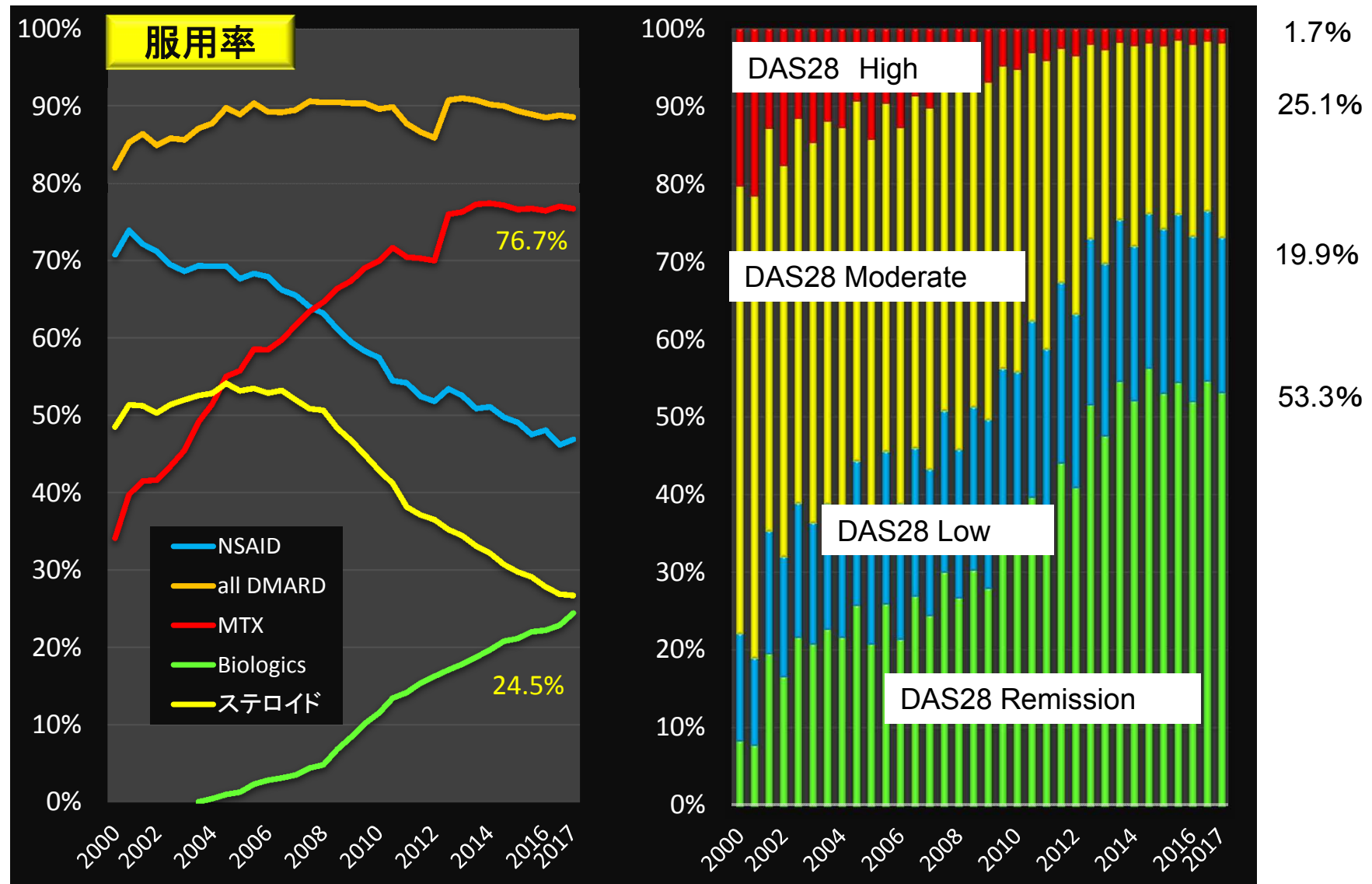
## ■ 現状

- RA薬物治療は進歩し、一般化した。
- 疾患活動性は制御でき、手術例も減少した。

## ■ 問題点として、

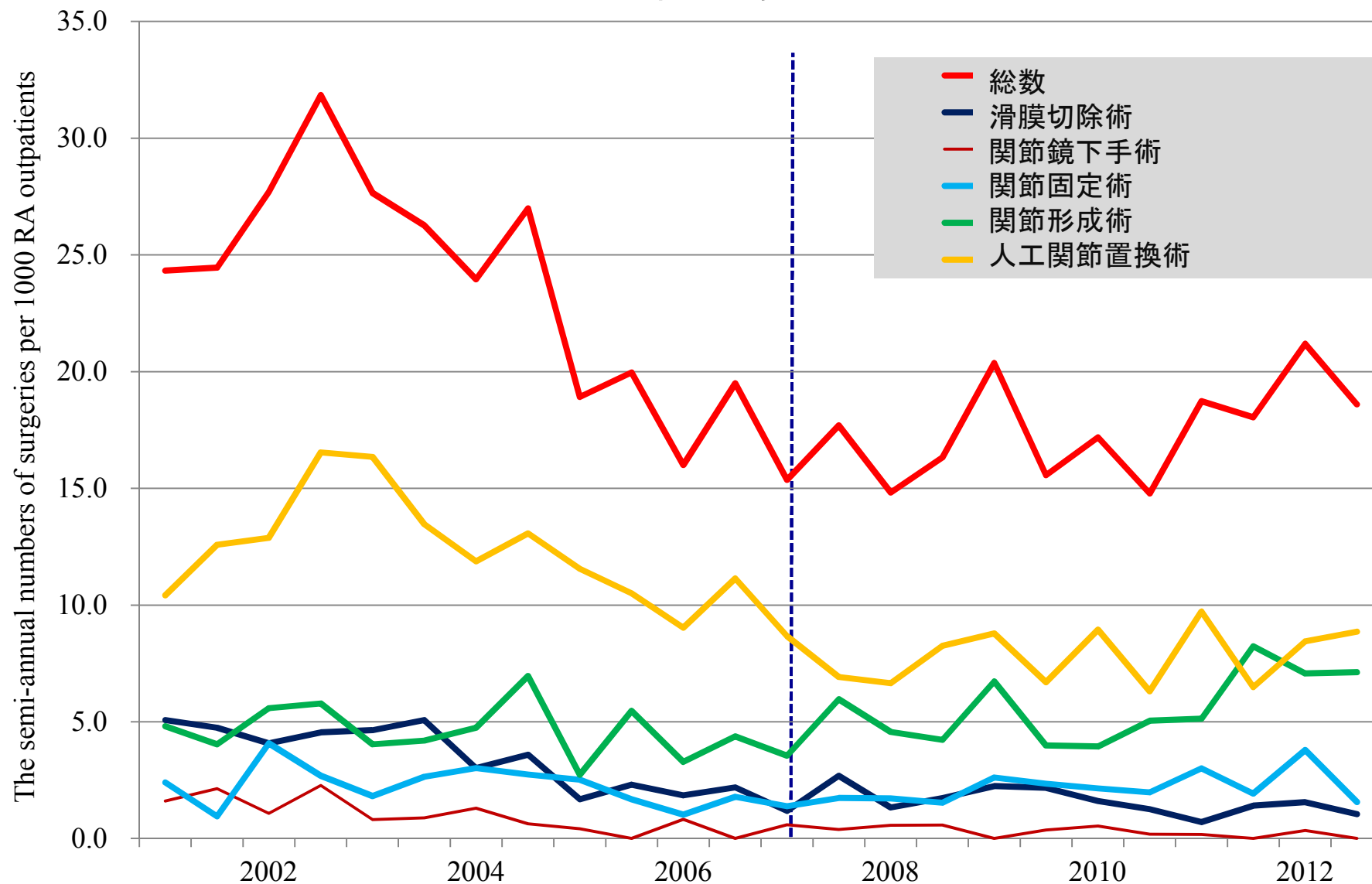
- 治療に不応の患者がいる
- 既存の合併病態により治療できない患者がいる
- 治療中に生じる合併症の予防と対策
- 医療費の増大
  - 生物学的製剤の適正使用、減量中止の可能性など
  - 薬剤経済学的検討の必要性

## RA治療の進歩 IORRA2000～2017



東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センター IORRAデータベースより  
 Yamanaka H, et al. Mod Rheumatol. 2013.; 23(1): 1-7 , updated

# 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 手術部位の変遷



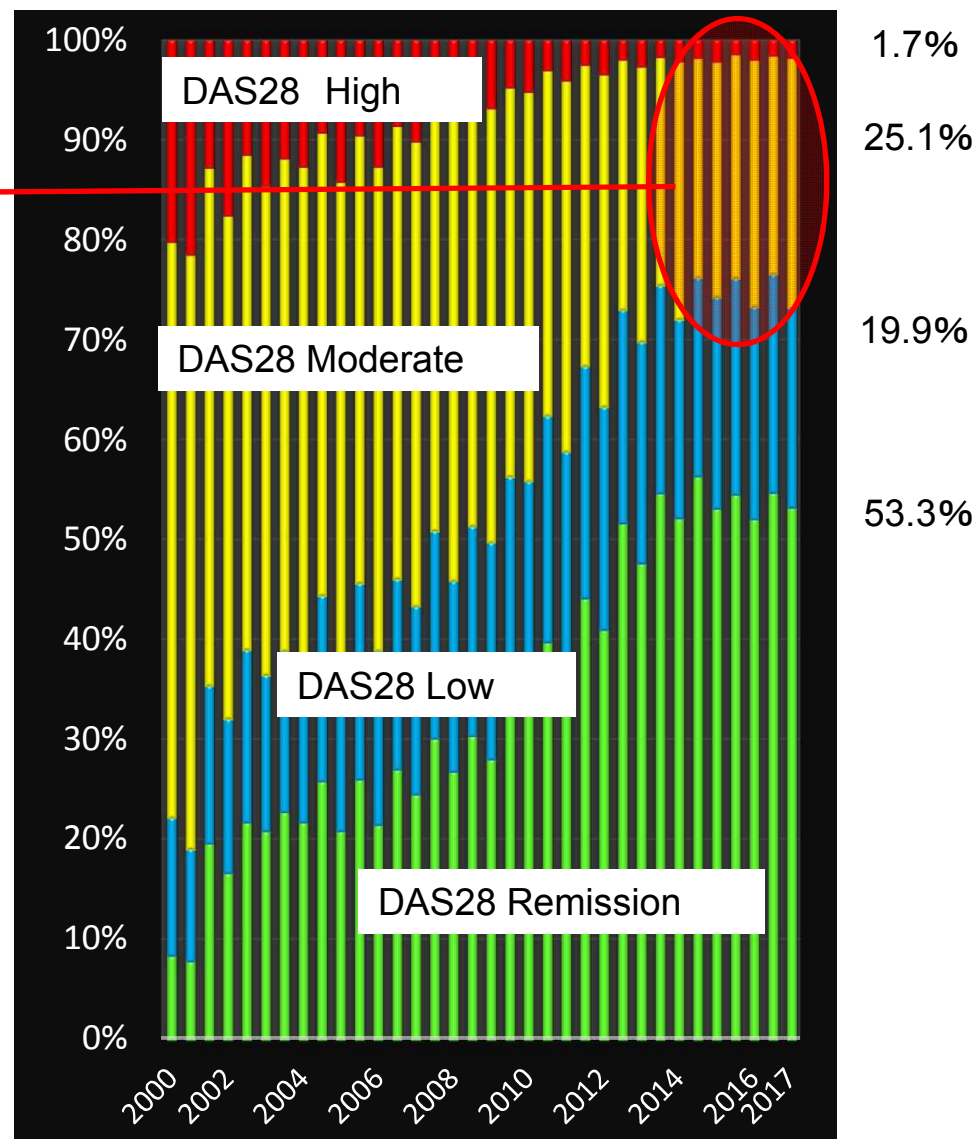
## RA治療の進歩 IORRA2000～2017

いまだに4人に1人は  
中等度以上の疾患活動性である



### Unmet needs

1. 合併症のために十分な治療ができない
2. 治療薬に反応しない



東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センター IORRAデータベースより  
Yamanaka H, et al. Mod Rheumatol. 2013.; 23(1): 1-7 , updated

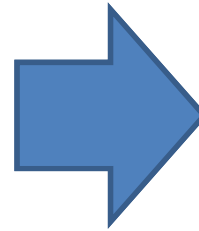
# Toward remission to Beyond remission

## Toward remission

- Treat to target
- 寛解導入を目指す
- 安全性にも配慮
- 適切な治療の選択
  - csDMARDs
  - tsDMARD
  - bDMARD

新しい治療選択肢の開発

合併病態への対策



## Beyond remission

- 減量・休薬は可能か？
  - ステロイドフリー
  - MTXフリー
  - バイオフリー
- 合併病態の防止
- 生命予後の改善
- 外科的治療による改善
- 薬剤経済学的検討
- 患者の視点の重視

# RA患者の患者特性と合併病態

## 合併病態

|                  |                  |
|------------------|------------------|
| 年齢(歳)            | 60.9 (52.6–70.7) |
| RA罹病期間(年)        | 14.8 (7–21)      |
| 女性(%)            | 85.5             |
| DAS28            | 2.6 (1.9–3.2)    |
| J-HAQ            | 0.59 (0–1)       |
| EQ-5D            | 0.77 (0.68–1)    |
| MTX服用率(%)        | 77.4             |
| MTX服用量(mg/week)  | 8.6 (6–10)       |
| ステロイド服用率(%)      | 33.2             |
| ステロイド服用量(mg/day) | 3.9 (2–5)        |
| 生物学的製剤使用率(%)     | 18.8             |

Mean (inter-quartile range) or %

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| 高血圧                        | 19.2  |
| 肺気腫・慢性気管支炎・喘息・気管支拡張症(COPD) | 4.7 % |
| 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・消化管出血(GI)       | 4.5   |
| 糖尿病                        | 4.4   |
| 骨折                         | 3.9   |
| 間質性肺炎                      | 2.8   |
| 狭心症・心筋梗塞(CAD)              | 2.5   |
| がん                         | 2.5   |
| うつ病                        | 2.0   |
| 肝機能障害・ウイルス性肝炎(肝疾患)         | 2.0   |
| 脳出血・脳梗塞・くも膜下出血(脳血管障害)      | 1.1   |
| 心不全                        | 0.8   |

従来より罹患している疾患と  
新に罹患した疾患のいずれも含む

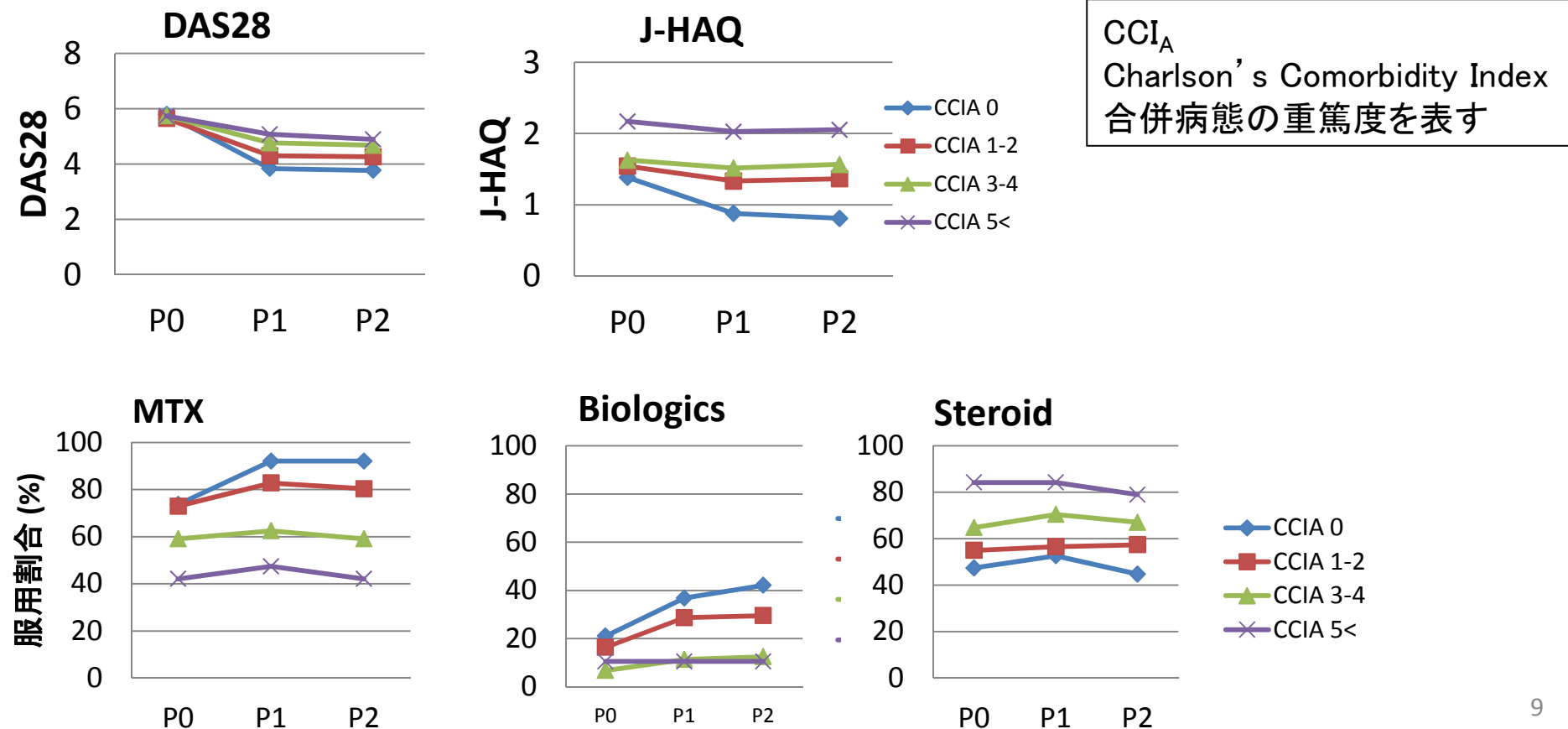
IORRA 2013 N=5,837名

田中榮一他: JCR2016

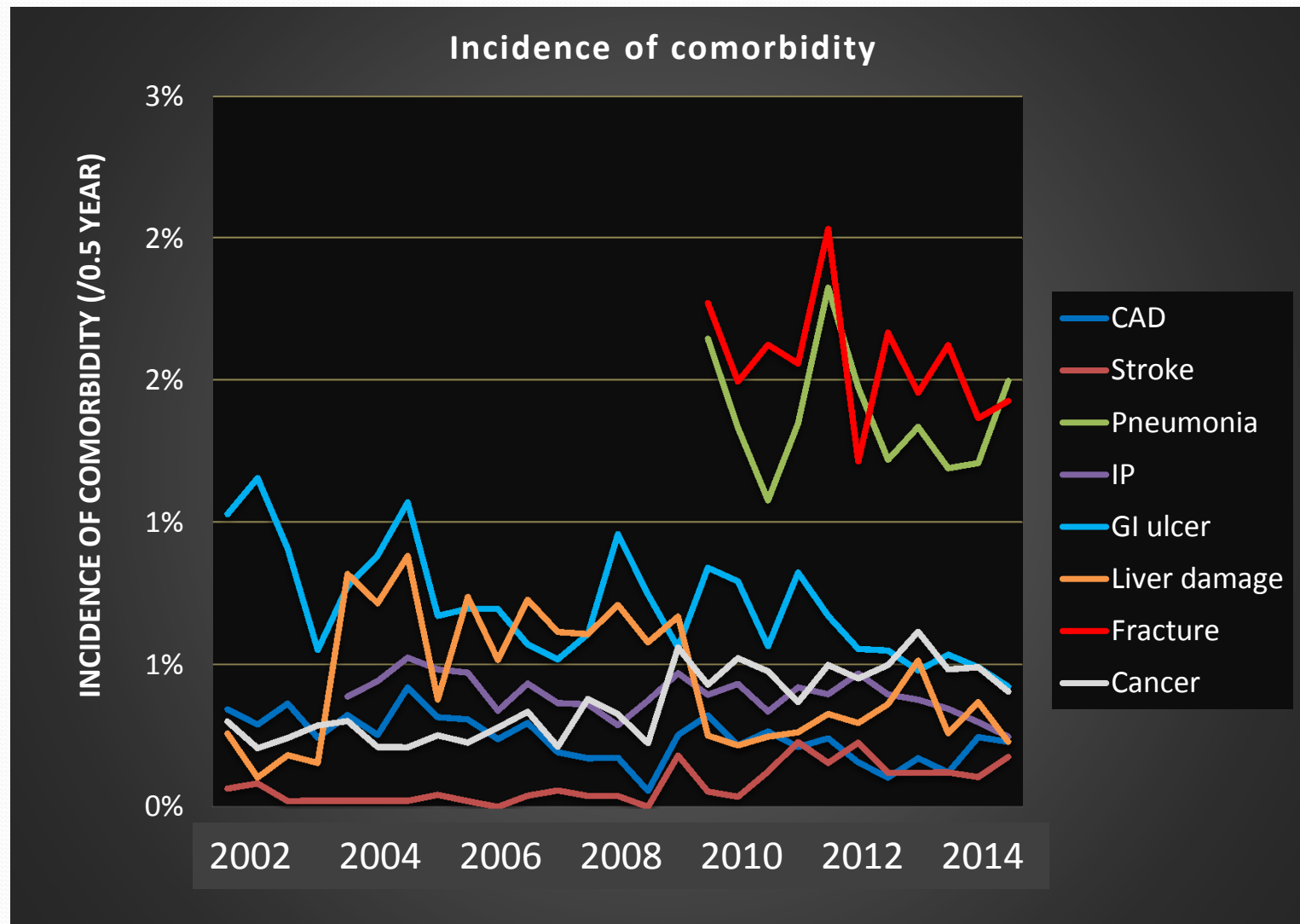


# 有する合併症が重篤な患者ほど、 治療が不十分になり、疾患活動性が改善できない

DAS28>5.1例をCharlson Comorbidity Index (age)で層別化した場合の0.5年、1年後の疾患活動性、機能障害



# RA患者の合併病態の発症頻度の推移 IORRA 2002 ~ 2015

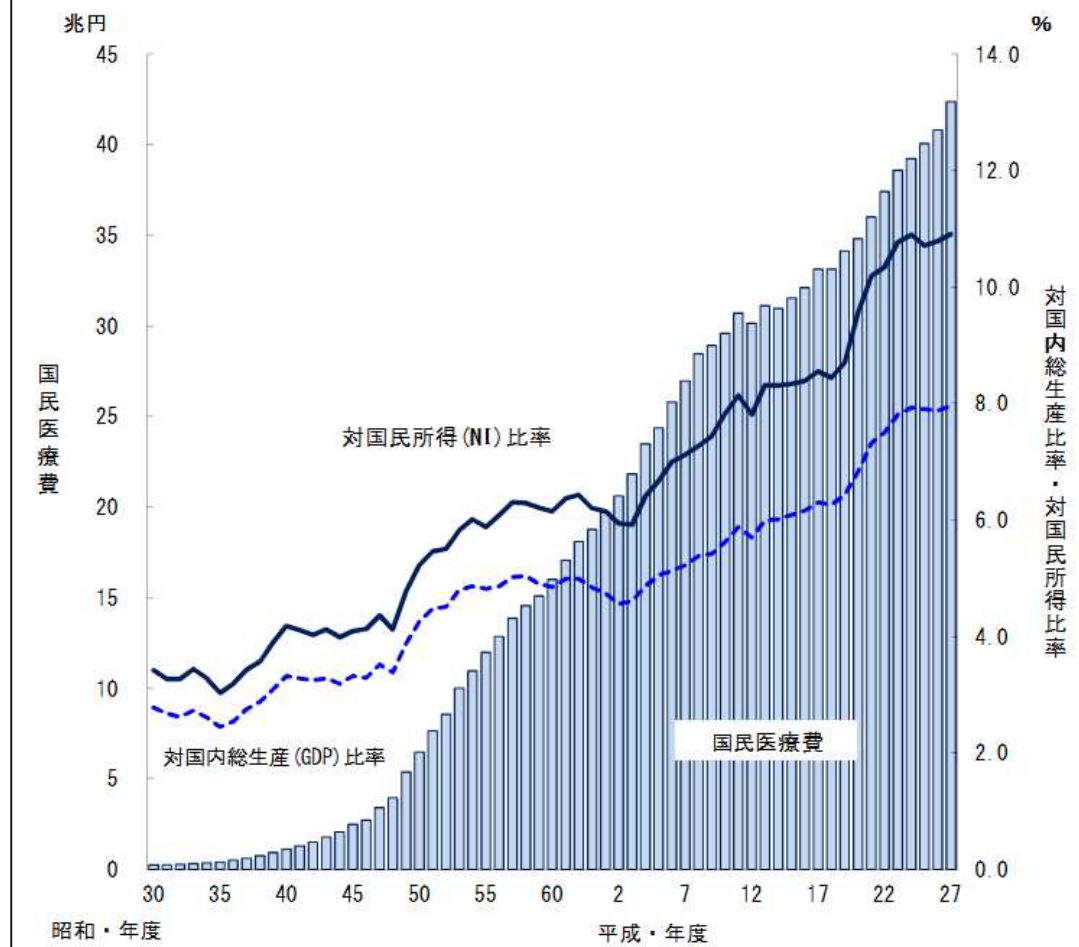


# 国民医療費は増加し続けている

## 国民医療費

- ・平成26年度40兆8,071億円
- ・平成27年度42兆3,644億円  
+1兆5,573億円(3.8%)

図1 国民医療費・対国内総生産・  
対国民所得比率の年次推移

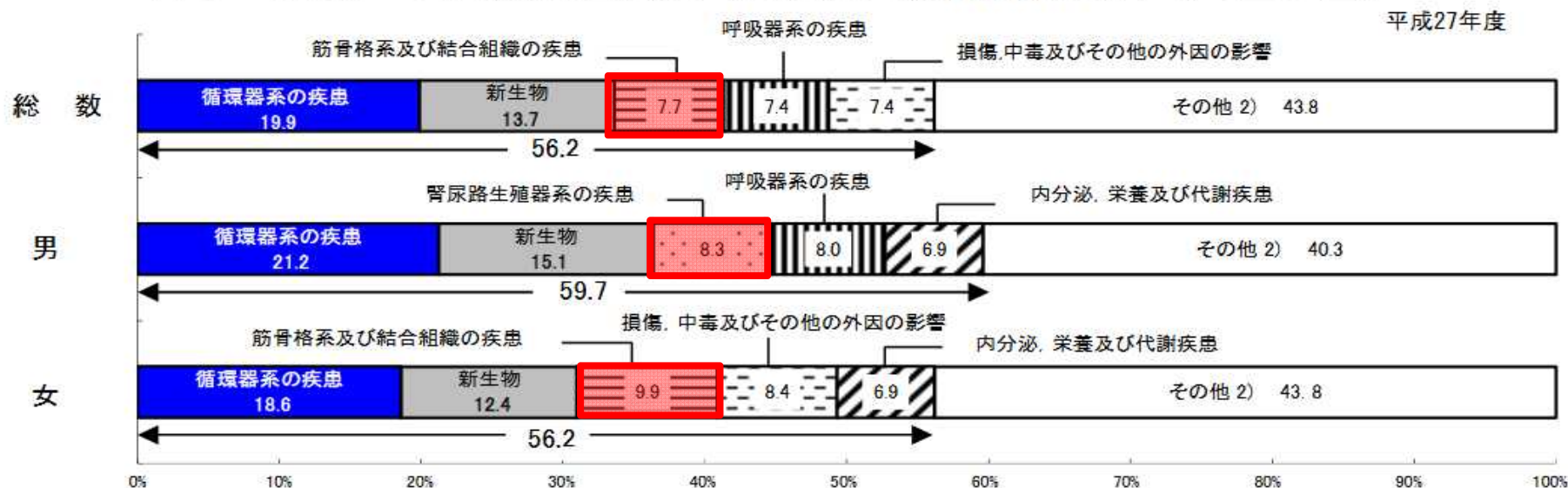


厚生労働省 平成 27 年度 国民医療費の概況

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/15/dl/data.pdf>

# 疾患分類別の医療費

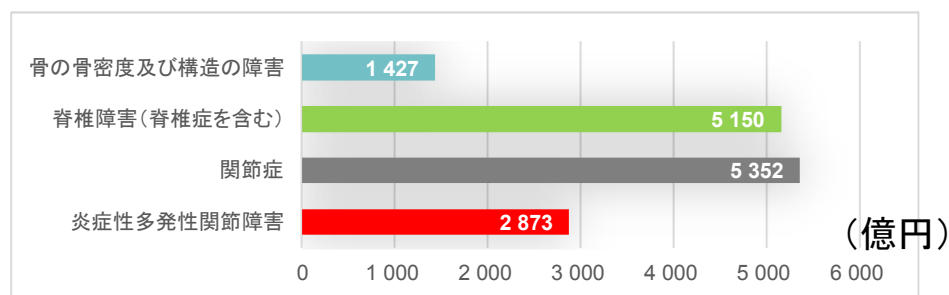
図3 性別にみた傷病分類別医科診療医療費構成割合（上位5位）



注：1) 傷病分類は、ICD-10（2003年版）に準拠した分類による。

2) 上位5傷病以外の傷病である。

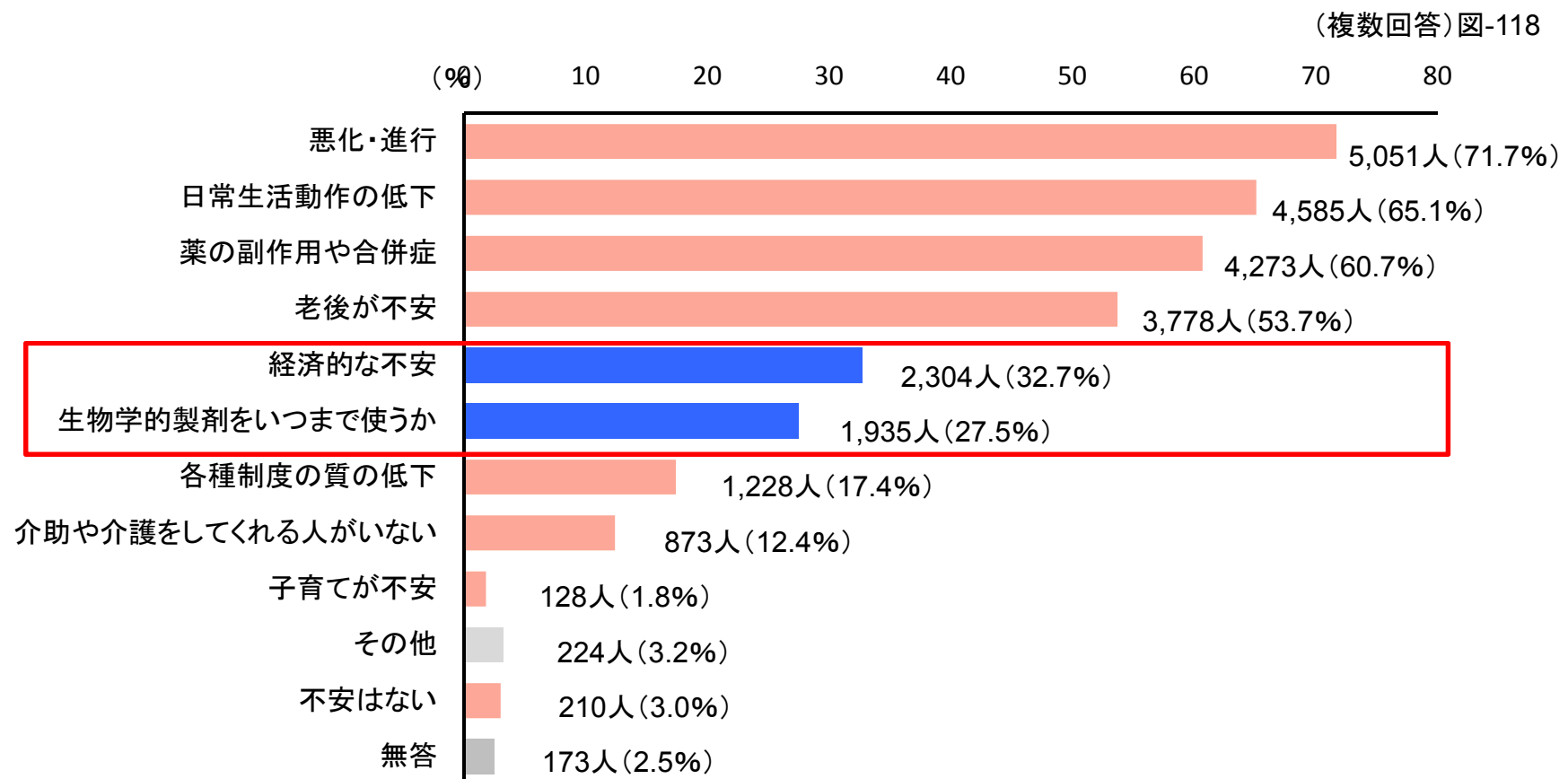
## 筋骨格系及び結合組織の疾患



# 関節リウマチ患者の約3割は経済的不安を抱えている

## 現在、不安に感じていること

関節リウマチ患者にとって「経済的な不安」「生物学的製剤をいつまで使うか」の不安も多い。



# RAを対象としたバイオ医薬品の市場価値は大きい

■ 日本市場(2016年、薬価ベース)と世界市場(2016年)

 バイオ医薬品

|    | 日本市場2016年(単位:億円) <sup>1)</sup> |       | 世界市場2016年(単位:百万米ドル) <sup>2)</sup> |        |
|----|--------------------------------|-------|-----------------------------------|--------|
|    | 商品名                            | 売上高   | 製品名                               | 売上高    |
| 1  | ハーボニー                          | 1,647 | アダリムマブ                            | 16,513 |
| 2  | オプシーボ                          | 1,039 | エタネルセプト                           | 9,245  |
| 3  | オプシーボ                          | 932   | ソホスブビル+レジパスビル                     | 9,081  |
| 4  | アバスチン                          | 921   | インフリキシマブ                          | 8,848  |
| 5  | リリカ                            | 862   | リツキシマブ                            | 8,719  |
| 6  | ネキシウム                          | 840   | レナリドミド                            | 6,974  |
| 7  | ソバルディ                          | 713   | ベバシズマブ                            | 6,879  |
| 8  | ジャヌビア                          | 709   | トラスツズマブ                           | 6,878  |
| 9  | オルメテック                         | 694   | シタグリプチン                           | 6,431  |
| 10 | イグザレルト                         | 673   | インスリングルラルギン                       | 6,317  |

# 生物学的製剤の適正使用に向けて

- 適切な症例選択
  - ガイドラインのアップデートと啓発
- 寛解に達した患者の生物学的製剤をどうするか？
  - 同量で継続：必要十分かどうか？
  - 減量/投与間隔延長：日常診療では広く行われている
  - 中止：早期で著効例では、可能か？
- バイオシミラーの有効活用



# Cost-Effectiveness of TNF-Blocker Injection Spacing for Patients with Established Rheumatoid Arthritis in Remission: An Economic Evaluation from the Spacing of TNF-Blocker Injections in Rheumatoid Arthritis Trial.

Vanier A, Mariette X, et al. Value Health. 2017 Apr;20(4):577-585.

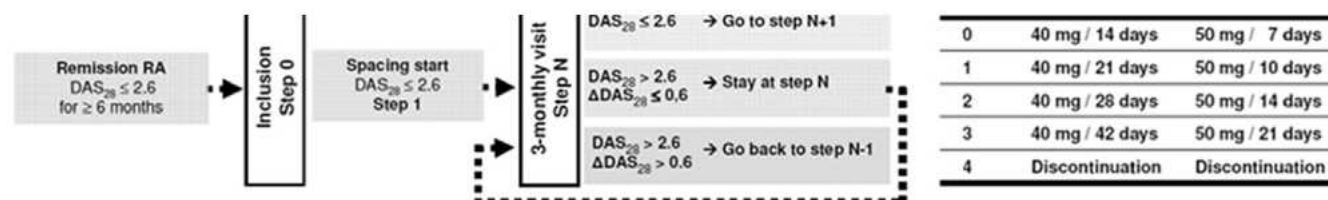


Fig. 1 – Step-down algorithm for spacing subcutaneous injections of TNF-blockers. ADA, adalimumab; DAS, disease activity score; ETA, etanercept; RA, rheumatoid arthritis.

**Table 2 – Overall costs by therapeutic strategies, QALYs gain, and DCER of the spacing strategy.**

| Type of resources               | Overall costs (in 2014 euros)                   |                                                  | Differences mean                      |
|---------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                 | Spacing arm, median [IQR]; mean $\pm$ SD (%)    | Maintenance arm, median [IQR]; mean $\pm$ SD (%) |                                       |
| Total cost                      | 10,930 [7,897–14,788]; 12,452 $\pm$ 6,175 (100) | 20,612 [20,301–21,096]; 20,892 $\pm$ 1,388 (100) | P < 0.001                             |
| QALYs gain                      | 1.196 [1.099–1.220], 1.106 $\pm$ 0.211          | 1.291 [1.192–1.412], 1.264 $\pm$ 0.146           | P < 0.001                             |
| In total costs                  |                                                 |                                                  | –€8,440                               |
| In QALYs                        |                                                 |                                                  | –0.158                                |
| Cost saved per QALY lost (DCER) |                                                 |                                                  | €53,417/QALY; 95% CI €32,230–€104,700 |

DCER : decremental cost-effectiveness ratio

53,417ポンド=785万2,299円

参考：日本におけるICER thresholdは550万円



# 日本で承認取得済みのバイオシミラー

| バイオ後続品           | バイオ医薬品  | 承認日        | 企業               | 主な適応症                              |
|------------------|---------|------------|------------------|------------------------------------|
| ソマトロピン<br>BS     | ジェノトロピン | 2009.6.22  | サンド              | 骨端線閉鎖を伴わない成長<br>ホルモン分泌<br>不全性低身長症等 |
| エポエチンアルファ<br>BS  | エスポー    | 2010.1.20  | JCR              | 腎性貧血等                              |
| フィルグラスチム<br>BS   | グラン     | 2012.11.21 | 富士製薬 / 持田        | 好中球減少症等                            |
|                  |         | 2013.2.28  | 日本化薬 / テバ        | 好中球減少症等                            |
|                  |         | 2014.3.24  | サンド              | 好中球減少症等                            |
| インフリキシマブ<br>BS   | レミケード   | 2014.7.4   | 日本化薬 /<br>セルトリオン | 関節リウマチ、クローン病、<br>潰瘍性大腸炎等           |
|                  |         | 2017.9.27  | 日医工 /<br>ヤクハン製薬  | 関節リウマチ、クローン病、<br>潰瘍性大腸炎等           |
| インスリングルルギン<br>BS | ランタス    | 2015.1.19  | イーライリリー          | 糖尿病                                |
|                  |         | 2016.3.28  | 富士フィルム<br>ファーマ   | 糖尿病                                |
| リツキシマブ<br>BS     | リツキサン   | 2017.9.27  | サンド /<br>協和発酵キリン | B細胞性非ホジキンリンパ腫、<br>B細胞リンパ増殖性疾患等     |
| エタネルセプト<br>BS    | エンブレル   | 2018.1.19  | 持田製薬             | 関節リウマチ、若年性特発性<br>関節炎               |

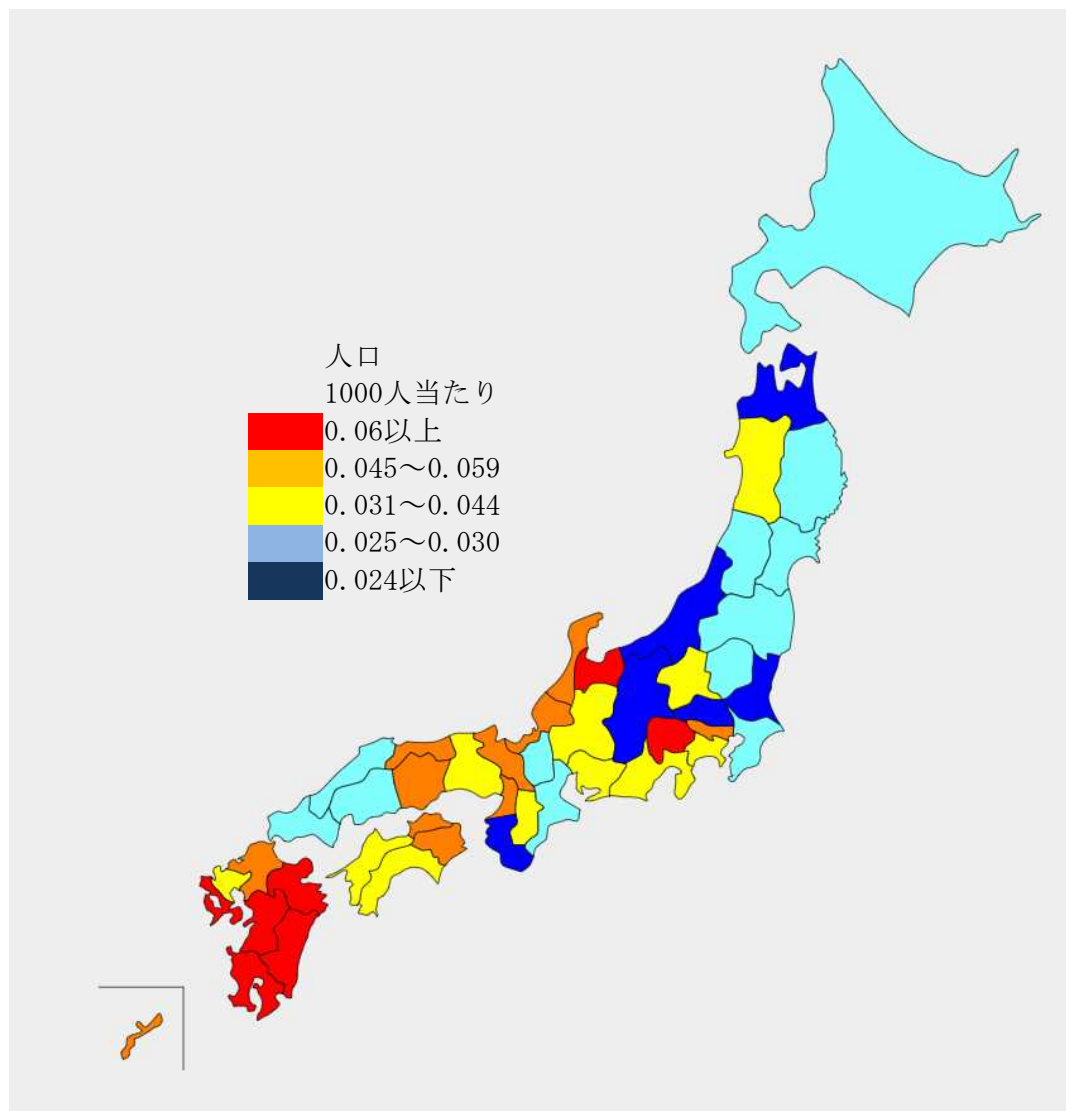
# バイオシミラーの使用を阻む課題

- 医療従事者のバイオシミラーに対する理解不足
  - ✓ 3割超の医師がバイオシミラーの名称を聞いたことが無い
  - ✓ 産官学からの正しい情報提供が十分でない
  - ✓ 患者の自己負担軽減効果を医療従事者が判別しづらい
- 医療費負担制度により、自己負担軽減効果に繋がりにくい
  - ✓ 高額療養費制度や特定疾患医療費助成制度
  - ✓ 複雑な制度により、バイオシミラーの使用で自己負担が逆に増加する場合がある
- 医療機関の経営の観点からバイオシミラーを積極的に利用するための条件が不足
  - ✓ 外来での使用による財政的メリットが生じない
  - ✓ 在庫の制限により、先発品と後続品を同時採用することが困難

## II. 情報提供、相談体制の確保

- 治療の標準化が進捗した。
  - 厚労省研究班で診療ガイドラインを作成した。
  - 引き続き、一般医のためのガイドラインも作成した。
- 問題点として
  - 専門医の地域偏在の改善、均霑化の実現
  - 病診連携の促進
- 早期治療のためには社会の認知度の向上が必要
  - 国民皆保険制度により、早期に専門医を受診できる利点がある。

# 日本リウマチ学会専門医の全国分布



## 専門医

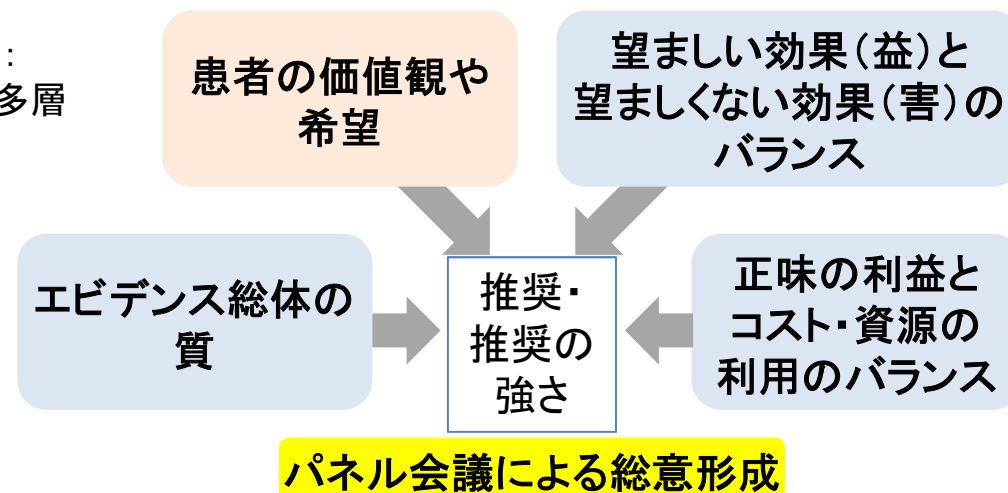
| 人口1000人当たり |     |       |    |     |       |
|------------|-----|-------|----|-----|-------|
| 1          | 大分  | 0.111 | 25 | 愛知  | 0.035 |
| 2          | 長崎  | 0.098 | 26 | 神奈川 | 0.033 |
| 3          | 熊本  | 0.088 | 27 | 静岡  | 0.033 |
| 4          | 宮崎  | 0.079 | 28 | 岐阜  | 0.033 |
| 5          | 鹿児島 | 0.077 | 29 | 秋田  | 0.032 |
| 6          | 富山  | 0.071 | 30 | 島根  | 0.030 |
| 7          | 山梨  | 0.066 | 31 | 山口  | 0.030 |
| 8          | 鳥取  | 0.058 | 32 | 広島  | 0.030 |
| 9          | 京都  | 0.057 | 33 | 千葉  | 0.030 |
| 10         | 岡山  | 0.055 | 34 | 北海道 | 0.030 |
| 11         | 徳島  | 0.053 | 35 | 滋賀  | 0.029 |
| 12         | 香川  | 0.052 | 36 | 岩手  | 0.028 |
| 13         | 東京  | 0.051 | 37 | 三重  | 0.028 |
| 14         | 石川  | 0.050 | 38 | 宮城  | 0.027 |
| 15         | 沖縄  | 0.050 | 39 | 山形  | 0.027 |
| 16         | 福井  | 0.047 | 40 | 福島  | 0.026 |
| 17         | 福岡  | 0.047 | 41 | 栃木  | 0.025 |
| 18         | 大阪  | 0.045 | 42 | 埼玉  | 0.021 |
| 19         | 兵庫  | 0.044 | 43 | 茨城  | 0.017 |
| 20         | 高知  | 0.043 | 44 | 長野  | 0.017 |
| 21         | 愛媛  | 0.041 | 45 | 青森  | 0.017 |
| 22         | 群馬  | 0.040 | 46 | 和歌山 | 0.016 |
| 23         | 奈良  | 0.040 | 47 | 新潟  | 0.014 |
| 24         | 佐賀  | 0.037 |    |     |       |

# 関節リウマチ診療ガイドライン 2014

厚生労働省

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業指定研究：  
我が国における関節リウマチ治療の標準化に関する多層  
的研究（平成23～25年）  
研究代表者：宮坂信之

編集：一般社団法人日本リウマチ学会



推奨の強さを、日本リウマチ友の会役員3名，医療経済専門家2名を迎えて決定した。

# 関節リウマチ診療ガイドライン 2014

厚生労働省

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業指定研究：  
我が国における関節リウマチ治療の標準化に関する多層  
的研究(平成23～25年)

研究代表者:宮坂信之

編集:一般社団法人日本リウマチ学会



『関節リウマチ診療ガイドライン 2014』

(2014 年発行 日本リウマチ学会 編) 評価結果レポート

## 1. 領域別評価と全体評価結果

| 領域         | 領域別標準化スコア |
|------------|-----------|
| ① 対象と目的    | 88%       |
| ② 利害関係者の参加 | 94%       |
| ③ 作成の厳密さ   | 84%       |
| ④ 提示の明確さ   | 99%       |
| ⑤ 適用可能性    | 77%       |
| ⑥ 編集の独立性   | 55%       |
| ⑦ 全体評価     | 83%       |

RA診療ガイドライン2014は日本医療評価機構Mindsから非常に高い評価を得た。(2015年11月)



# 関節リウマチ診療ガイドラインJCR2014に基づく 一般医向け診療ガイドライン

- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等政策研究事業)(宮坂班H26-H28)の活動の一環として実施した。
- RA診療ガイドライン2014に記載された各推奨文が、非専門医である一般医にも推奨できるかどうか、それを一般医が妥当と考えるかどうかを明らかにすることを検討した。

表1：非専門医を含むすべての医師にお願いしたい医療

|        |                                     |
|--------|-------------------------------------|
| 推奨文 4  | MTX投与時には葉酸併用を推奨する。                  |
| 推奨文 12 | RA患者の臨床症状改善を目的としてNSAID投与を推奨する。      |
| 推奨文 21 | 整形外科手術の周術期にはbDMARD（生物学的製剤）の休薬を推奨する。 |
| 推奨文 32 | RA患者に対する運動療法を推奨する。                  |
| 推奨文 33 | RA患者に対する患者教育を推奨する。                  |
| 推奨文 34 | RA患者に対する作業療法を推奨する。                  |
| シナリオ 1 | 薬物治療が奏功して安定した経過をたどっているRA患者の日常的な診療   |

表2：リウマチ専門医に任せていただきたい医療

|        |                                                                       |
|--------|-----------------------------------------------------------------------|
| 推奨文 9  | RA患者の疾患活動性改善を目的としてレフルノミド投与を推奨する。ただし日本人における副作用発現のリスクを十分に勘案し、慎重に投与する。   |
| 推奨文 10 | RA患者の疾患活動性改善を目的としてタクロリムス投与を推奨する。                                      |
| 推奨文 14 | 疾患活動性を有するRA患者に対してインフリキシマブ投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。 |
| 推奨文 15 | 疾患活動性を有するRA患者に対してエタネルセプト投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。  |
| 推奨文 16 | 疾患活動性を有するRA患者に対してアダリムマブ投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。   |
| 推奨文 17 | 疾患活動性を有するRA患者に対してゴリムマブ投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。    |
| 推奨文 18 | 疾患活動性を有するRA患者に対してセルトリズマブ投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。  |
| 推奨文 19 | 疾患活動性を有するRA患者に対してトシリズマブ投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。   |
| 推奨文 20 | 疾患活動性を有するRA患者に対してアバタセプト投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。   |
| 推奨文 36 | 合併症を有するRA患者に対するcsDMARDやbDMARDの投与は、リスクとベネフィットを考慮することを推奨する。             |
| 推奨文 37 | 妊娠・授乳中のRA患者に対するcsDMARDやbDMARDの投与は、リスクとベネフィットを考慮することを推奨する。             |
| シナリオ 1 | 診断が確定していない早期関節炎患者の診断と治療方針の決定                                          |
| シナリオ 2 | RAに起因する関節手術が必要な場合の手術                                                  |
| シナリオ 3 | RAに起因する関節手術実施後の整形外科的な経過観察                                             |

本ガイドラインは日本リウマチ学会のホームページに公開されており、誰でも見ることができる

[http://www.ryumachi-jp.com/info/RA\\_guideline.html](http://www.ryumachi-jp.com/info/RA_guideline.html)



# III. 研究開発等の推進

## ■ 現在までの進歩

- 標的分子の制御によるRA治療手段は概ね確立した。
- 早期治療から始まるRA治療戦略は概ね確立した。
- バイオマーカーによる治療効果予測は限界？

- Smolen JS, Aletaha D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity. Ann Rheum Dis.2013 Jan;72(1):3-6.

## ■ 今後の方向性

- 新たな標的分子の検索とその制御法の開発
- RAの治癒につながる研究を模索する必要性
- RAの予防的医療、先制医療に関する研究体制の確立

# RA発症の予防は可能か？

## ■ RA発症のハイリスク集団

- 患者の近親者
- 抗CCP抗体陽性
- 喫煙者
  - Klareskog L, et al. Arthritis Rheum 2006
- 歯周病
  - Terao, et al. J Autoimmun 2015
- その他

## ■ RA発症に関する仮説

- RA発症に気道病変が関連する？
  - Wilsher M, Respir Med. 2012
- RA未発症の近親者の喀痰中の抗CCP抗体、IgA-抗CCP抗体が上昇
  - Demoruelle, et al. Arthritis Rheum, 2012, 2013, 2017
- その他

## ■ 発症予防は可能か？

- Raza K, Klareskog L, Holers VM. Rheumatology (Oxford). 2016 Jan;55(1):1-3.
- Deane KD, Striebich CC, Holers VM. Arthritis Rheumatol. 2017 May;69(5):873-877.