

厚生労働科学研究費補助金

政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業)

医療保険，医療費抑制，医療技術，医療の質の研究  
—医薬品価格規制と研究開発

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 姉川知史

平成20(2008)年 4月

## 目 次

### I. 総括研究報告

「医療保険, 医療費抑制, 医療技術, 医療の質の研究—医薬品価格規制と研究開発—」	1
(資料1) “Price Regulation of Pharmaceutical Products-National Health Insurance and Efficiency of R&D-”	11
(資料2) 「世界の医薬品承認の長期動向分析—日本の医薬品承認のタイムラグの原因—」	45
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	61
III. 研究成果の刊行物・別刷	62

## 研究要旨

公的医療保険の維持、医療費抑制、医療技術の促進、医療の質の向上の4つは、相互に矛盾する可能性のある政策目的である。本研究ではこれらの関係を、日本の医薬品を題材として検証した。本研究は3年をかけて2つの予備的考察、4つの個別研究によって行った。第1年度は予備的考察を行った。まず、第1の産業、公共政策、歴史の間の相互作用に注目して医薬品産業分析を行った。第2の予備的考察として、医療費の地域格差について、日本の都道府県について検討した。予備的考察を受けて、第2年度以降に個別研究を実施した。3年目は、まず、第3の個別研究として、薬価改定と日本の医薬品企業の企業業績との関係を検討した。薬価低下政策は、医薬品企業全体の利益を減少させ、研究開発投資の原資となるキャッシュ・フローを減少させる。また、個々の医薬品販売の利益率を低下させ、医薬品企業が研究開発投資を行う経済的動機を減少させる。薬価低下政策はこの2つの経路を介して研究開発を抑制し、技術革新・普及を停滞させる可能性がある。ここでは2つの経路のうちの1つに注目し、薬価低下政策が、医薬品企業の利益率を実際に低下させたかについて検討した。そこでは1977年以降の薬価改定が、医薬品企業の株式収益率に対する影響を、個別医薬品企業の株式収益率(配当とキャピタルゲインの合計である収益を株価で除した日次株式利益率)を被説明変数とし、市場収益率(東証1部、2部上場企業の日次株式利益率の加重平均値)を説明変数とし、両者を関係づける「Market Model」を推定する分析を行った)。個別企業にMarket Modelを適用して、被説明変数を株式利益率、右辺の説明変数として定数の影響を切片 $\alpha$ 、市場収益率の影響を四半期ごとの係数 $\beta$ として推定した。さらに薬価低下政策をeventとして定義し、それが個別医薬品企業の当該四半期の利益率にどのように影響したかを四半期 $\beta$ の変動によって推定した。期間を区別して推定すると、 $\alpha$ は期間を問わず、ほぼ一定であったが、これに対して、 $\beta$ は四半期ごとに大きく変動することが示された。また、大企業(large)、中企業(middle)はOTC企業よりも高い $\beta$ 値を持つ。とりわけ、1980年代半ばまでそれが当てはまる。その後、大企業、中企業、OTC企業の差は収斂する。また、薬価低下政策が実施された年度ダミーの係数の符号の正負によって薬価低下政策の影響を見ると、1980年代までは、1978年を除いて、それが予想されたように負の効果を持ったが、それが1990年代になると徐々に不明確になり、2002年以降は、逆の効果を持つようになった。さらに、サンプル企業の中で大企業、中企業ダミーと、薬価低下政策の実施された四半期ダミーを用いた推計による分析では、1980年代までの薬価低下政策の効果は、薬価改定ごとに異なり、共通した結果がなかった。これに対して、1992年の新しい薬価改定採用後には、薬価改定が医薬品企業の収益率を逆に上昇させ、それが1998年まで続いたことが判明した。しかし、その効果は年を追うごとに低下し、2000年からは薬価低下政策が収益率を低下させるようになったことがわかった。薬価低下政策は処方薬を中心とする企業に

影響を与え、OTC企業には影響を与えていない。しかし、海外売上比率が高い大企業とそれが低い中企業との間で薬価低下政策の影響は異ならなかった。

さらに、個別研究4として日本の薬価低下政策が医薬品の研究開発にどのように影響したかを日本の医薬品承認数、承認のタイムラグ、疾患領域別の相違によって分析した。1982年から2005年の世界の医薬品承認を、IMS社データを使用して整理し、データベースを作成した。1982年から2005年には、世界全体で1,002件の新規医薬品がNew Chemical Entityとして承認された。そのうちCAS Entry NumberとIMS社の薬効分類であるATC分類によって、同一医薬品グループとして特定されるものが819件であった。これをサンプルとし、各国別の承認時期、タイムラグ日数(当該国での承認と最初の国での承認の日数の差)を使用して、世界の医薬品承認パターンを分析した。その分析によって、日本の医薬品承認の類型的特徴を明らかにし、他の国との異同を明らかにした。医薬品は各国の承認によって消費者に利用可能となる。これによって、日本の医療保険・薬価低下政策が医薬品開発にどのような影響を与え、さらに医薬品承認すなわち医薬品アクセスを介して、医療の質にどのように影響したかを検討することができる。

世界全体の承認数は1987年の52件をピークにして、その後、変動はあるが、長期的には減少し、2005年には20件程度になった。研究開発の枯渇(depletion)が示された。国別には日本は1980年代に多数の新薬承認が行われ、世界でも最も多かったのが、1990年代から傾向として減少した。1997年の薬事法の改正により、治験の規制強化が進み、日本における医薬品開発が停滞したことが原因の1つと考えられる。他方、アメリカ合衆国とイギリスは1994年以降、増加させた。この日本とアメリカ合衆国の場合は1990年代の研究開発費の増加が反映している。また、イギリスを始めとするヨーロッパ各国の承認数の動向は、1994年以降、互いに似てきて、国別の差がなくなる。さらにイギリス以外のヨーロッパ各国とアメリカ合衆国との間にも承認傾向が類似するようになった。日本の医薬品承認数は1982-1989年には「C：循環器用剤」，「J：一般的全身性抗感染剤」の承認数がそれぞれ30件を超えて、他の国を大きく上回っていた。その傾向は1990-1997年にも継続する。その背景には日本で開発された医薬品が、日本市場でのみ承認される医薬品が多かったものと考えられる。1997-2005年になると日本の承認数は、すべての疾患領域で減少する。他方、アメリカ合衆国の承認数は1990-1997年、とりわけ「J：一般的全身性抗感染剤」，「L：抗腫瘍剤及び免疫調節剤」，「N：中枢神経系用剤」が増加する。この傾向は1998-2005年にも続き、アメリカ合衆国の医薬品承認数は、他国を上回る。イギリス、フランスはアメリカ合衆国と同様に、「J：一般的全身性抗感染剤」，「L：抗腫瘍剤及び免疫調節剤」，「N：中枢神経系用剤」が増加する。この結果、日本はアメリカ合衆国、ヨーロッパ各国の医薬品数をほとんどの領域で下回るようになる。

次に承認の時間的遅れを検討した。1982-1989年には世界各国で承認時期に大きなタイムラグがあった。とりわけ、フランス、ドイツ、イタリア、スイスではそれぞれ平均1,500日以上遅れがあった。ところがこのタイムラグは短期化し、1998-2005年にはほとんど遅れがなくなっている。アメリカ合衆国で最初に承

認められた医薬品をサンプルとすると1982-1989年にはイギリスを除いて、その他の国で承認されるまでには平均1,000日ほどの遅れがあった。これが1990年以降は大きく削減され、日本以外では平均1年内に発売されることが多くなった。イギリスで最初に承認された医薬品の傾向はアメリカ合衆国で最初に承認された医薬品と同じであり、EUもイギリスほどではないが、同様の傾向を示している。このように、世界の医薬品承認時期は1990年代以降、日本を除いては世界各国で遅れが縮小し、「世界同時承認」の傾向が強まっている。日本も遅れは短縮化しているが、アメリカ合衆国やイギリス、ヨーロッパ各国が大幅に短縮化したために、日本の相対的遅れが顕著となった。次に、疾患領域別のタイムラグを見る。日本で承認された医薬品の中ではM(骨格筋用)、N(中枢神経系用剤)の承認タイムラグが2000年代に入っても依然として大きい。アメリカ合衆国やイギリスは1990年代後半以降、承認タイムラグが全部の疾患領域で減少している。アメリカ合衆国で最初に承認された医薬品をサンプルして、日本とイギリスにおける承認タイムラグを見ると、C(循環器用剤)、L(抗腫瘍剤及び免疫調節剤)、M(骨格筋用)、N(中枢神経系用剤)の領域で日本のタイムラグがイギリスより大きいことがわかる。また、アメリカ合衆国、イギリスで2000年以降承認された医薬品の相当数がL(抗腫瘍剤及び免疫調節剤)等を中心に、日本では承認されていない。

薬価低下政策は四半期別には薬価比率、需要に大きな影響を与えるが、長期的には既存医薬品への支出額を抑制すると同時に、薬価率の大きな新薬の需要を拡大し、医薬品需要を促進する傾向を持つことが確認された。また、技術革新・普及を促進する効果も持った。しかし、医薬品の研究開発が消費者の必要性ではなく、薬価比率によって歪められた可能性がある。さらに薬価低下政策は、医薬品需要の価格弾力性が小さい限り、医薬品企業の利益を低下させるはずであったが、それは確認されなかった。すなわち医薬品企業は薬価低下の影響を、需要量の増大によって相殺していた可能性がある。さらに、1992年の「加重平均値一定価格幅方式」と「新仕切価制度」によって、薬価低下が企業の利益率低下に直結しない状態を1990年代に作り出した。しかし、その効果は1990年代末に解消し、2000年以降は薬価低下が企業利益に直結するようになった可能性がある。また、薬価低下政策は当該医薬品を市場へ投入することで得られる利益を減少せしめ、そのため、医薬品企業は開発投資を減少し、日本において治験を行わず、結果として承認が遅れるという効果をもたらしている。医薬品開発・承認の遅れは、治験を行う社会資本の不足、規制主体の資源の制約も大きな要因であるが、薬価制度も医薬品企業の利益を介して影響している。

本研究では医療保険の維持、医療費抑制、技術革新・普及、医療の質について、独立して議論するのではなく、相互関係を重視した。このとき、1990年代に構造変化が起きた可能性があり、その前後で政策の効果を区別する必要性、さらには技術革新・普及は長期ダイナミックな現象であり、その視点から長期的効果を短期的効果と区別して検討する必要性が示された。

## A.研究目的

日本の政策担当者は医療保険制度、医療費に比べて、医療技術政策に対して十分な関心を払ってこなかったとして、独立した医療技術政策を主張する意見がある。しかし、本研究では医療保険制度の維持、医療費抑制、医療技術の革新・普及、医療の質の向上という4つの異なる政策課題の関係を重視すべきという立場をとる。ここでは4つの政策目的を個別に追求するのではなく、相互の関係の下で、同時に解決をはかるべく、最適な政策を実施することが望ましい。本研究はこのような政策課題に対して、答えがあるか、あるとすればどのような内容かを明らかにすることを目的として実施した。

Weisbrod(1991)は医療保険、医療費、医療技術、医療の質の4つの問題を相互に矛盾する可能性のある関係として捉え、アメリカ合衆国を題材を中心とする既存研究を概観している。ところがアメリカ合衆国では公的医療保険が十分には普及していないため、分析対象としては必ずしも適さない。これに対して、日本を題材として取り上げると、医療保険の普及した世界第2位の規模の医療市場を対象にした実証研究が可能となる。ところが日本の既存研究ではこのような観点からの分析はほとんどない。そこで本研究は医療保険の維持、医療費抑制、医療技術の革新と普及、医療の質の向上という枠組みに基づいて医薬品を題材に分析した。

Weisbrod, Burton A. "The Health Care Quadrilemma: An Essay on Technological Change, Insurance, Quality of Care, and Cost Containment," *Journal of Economic Literature*, 1991, 523-552.

## B.研究方法

この研究で日本の医薬品市場を対象としてとりあげる利点は次のとおりである。第1は、日本の医療サービス市場のうち医薬品が20%程度を占め、世界全体の医薬品市場でも10%程度と推定される大市場

を分析対象とできることである。第2に、日本では医療費抑制の手段として薬価低下政策が30年以上にわたり継続されてきた。それが医薬品支出額、医療費、医薬品の技術革新・普及にどのような影響を与えたかを分析することができる。第3に、薬価、納入価格、需要量、承認、研究開発や特許取得等の企業行動等の実証研究に必要な客観的データが特定され、データを入手することが原理的に可能である。他の医療サービスでは、サービス自体を特定することが困難であり、本研究の目的である、医療保険、医療費、医療技術、医療の質をマイクロデータに基づいて分析することは容易でない。

本研究は3年をかけて2つの予備的考察、4つの個別研究の体系で行った。第1年度は予備的考察を行った。まず、産業、公共政策、歴史の間の相互作用に注目して医薬品産業分析を行った。多様な公共政策を、安全性・有効性・品質規制、知的財産権、参入規制を含む競争政策、医療保険制度・薬価政策、流通規制、技術政策に分類した。医療保険における薬価低下政策が、医薬品の量的成長を促進し、研究開発自体についてはその方向性を歪めたかを中心的課題として検討した。また、1990年代の日本における公共政策と、医薬品企業自身の対応を重視して、それが日本の医薬品産業の国際競争力にどのように関係したかを検討した。

第2の予備的考察として、医療費の地域格差について、日本の都道府県について検討した。医療費の地域格差は外国、日本においてもその存在が知られている。日本では、医療費がもっとも低い地域をベンチマークとして、医療費支出抑制策が採用されている。この研究では医療費の地域格差が、長期的には収斂しているか、医師数、看護師数、病床数等で表される社会資本蓄積の地域格差が医療費の地域格差とその長期的収斂にどのように影響しているか、また、医療政策と保険政策がこの長期的収斂にどのように影響しているかを検討した。各都道府県別の医療費、薬剤費を、医療供給体制(医療機関数、入院病床数、医師数、看護師数)、地域住民の特性(人口、年齢構成、疾病構成)、その他の変数を、47都道府県、

20年のパネルデータに整理して長期分析を行った。さらにこの研究では医療供給体制を医療の社会資本として捉え、それが長期においてどのように蓄積されるかという社会資本蓄積の観点を強調した。また、医療の社会資本、医療費の成長率の長期的収斂を強調した実証研究を行った。

これらの予備的考察を受けて、第2年度以降に個別研究を実施した。日本の医薬品支出額は医療費支出に対して20%の比率を占めてきた。ところが、1970年代末から日本が採用してきた銘柄別薬価制度においては、個々の医薬品薬価は納入価格を大きく上回り、両者の差である薬価差は、1980年代初頭で、平均して薬価の20%程度あった。政府は個別の医薬品ごとに薬価を納入価格に近づけるという形で、薬価低下政策を30年近く実施し、医薬品支出額・医療費支出額の削減を追求してきた。

日本の薬価制度と薬価低下政策については各種の見解が表明されている。ところが、薬価低下政策を分析するには、それが個々の医薬品について、需要、薬価、納入価格、薬価差、個別属性がどのように関係するかをマイクロデータを使用して明らかにすることが望ましい。ところが個々の医薬品の価格変数、属性変数、時間効果等のマイクロデータを利用した分析例は少ない。これは体系的なデータの入手が困難なためである。本研究は抗菌剤50成分、循環器官用薬50成分を中心にして、その取引データを卸業者その他から入手して作成したデータベースを用いた。そこでは日本での発売の有無、海外の代表的市場で発売の有無を区別し、医薬品別に、薬価、納入価格、薬価差、取引量の変数を作成した。

研究では第1に、医療保険制度における薬価設定方式の決定要因を分析した。具体的には経済学におけるhedonic pricingの手法を用いて、薬価、納入価格、薬価比率の決定要因を分析した。ここでのデータは個別医薬品の四半期データを卸業者から入手した、東京都、千葉、埼玉、神奈川県取引データを使用した。さらに、医薬品卸企業と医療機関・薬局との間の納入取引における寡占的競争を重視し、医療保

険制度と薬価基準制度のもとで、医薬品需要、薬価、納入価格の関係が、医薬品企業による医薬品広告、販売活動、新規参入競争といった寡占的競争の要因とどのように関係するか検討した(個別研究1, 2)。

3年目の平成19年度の個別研究として、薬価改定と日本の医薬品企業の企業業績との関係を検討した。薬価低下政策は、医薬品企業全体の利益を減少させ、研究開発投資の原資となるキャッシュ・フローを減少させる。また、個々の医薬品販売の利益率を低下させ、医薬品企業が研究開発投資を行う経済的動機を減少させる。薬価低下政策はこの2つの経路を介して研究開発を抑制し、技術革新・普及を停滞させる可能性がある。ここでは2つの経路のうちの1つに注目し、薬価低下政策が、医薬品企業の利益率を実際に低下させたかについて検討した。そこでは1977年以降の薬価改定が、医薬品企業の株式収益率に対する影響を、個別医薬品企業の株式収益率(配当とキャピタルゲインの合計である収益を株価で除した日次株式利益率)を被説明変数とし、市場収益率(東証1部、2部上場企業の日次株式利益率の加重平均値)を説明変数とし、両者を関係づける「Market Model」を推定する分析を行った(個別研究3)。個別企業にMarket Modelを適用して、被説明変数を株式利益率、右辺の説明変数として定数の影響を切片 $\alpha$ 、市場収益率の影響を四半期ごとの係数 $\beta$ として推定した。さらに薬価低下政策をeventとして定義し、それが個別医薬品企業の当該四半期の利益率にどのように影響したかを四半期 $\beta$ の変動によって推定した。

さらに、日本の薬価低下政策が医薬品の研究開発にどのように影響したかを日本の医薬品承認数、承認のタイムラグ、疾患領域別の相違によって分析した。1982年から2005年の世界の医薬品承認を、IMS社データを使用して整理し、データベースを作成した。1982年から2005年には、世界全体で1,002件の新規医薬品がNew Chemical Entityとして承認された。そのうちCAS Entry NumberとIMS社の薬効分類であるATC分類によって、同一医薬品グループとして特定されるものが819件であった。これをサンプルとし、各国別の承認時期、タイムラグ日数(当該国での承認と最初の国での承認の日数の差)を使用して、世界の医薬品承認パターンを分析した。その分析によって、日本の医薬品承認の類型的特徴を明らかに

し、他の国との異同を明らかにした。医薬品は各国の承認によって消費者に利用可能となる。これによって、日本の医療保険・薬価低下政策が医薬品開発にどのような影響を与え、さらに医薬品承認すなわち医薬品アクセスを介して、医療の質にどのように影響したかを検討することができる(個別研究4)。

本研究には倫理的な問題はない。

### C.研究結果

本年度の個別研究3においては、期間を区別して推定すると、 $\alpha$  は期間を問わず、ほぼ一定であったが、これに対して、 $\beta$  は四半期ごとに大きく変動することが示された。また、大企業(large)、中企業(middle)はOTC企業よりも高い $\beta$ 値を持つ。とりわけ、1980年代半ばまでそれが当てはまる。その後、大企業、中企業、OTC企業の差は収斂する。また、薬価低下政策が実施された年度ダミーの係数の符号の正負によって薬価低下政策の影響を見ると、1980年代までは、1978年を除いて、それが予想されたように負の効果を持ったが、それが1990年代になると徐々に不明確になり、2002年以降は、逆の効果を持つようになった。

さらに、サンプル企業の中で大企業、中企業ダミーと、薬価低下政策の実施された四半期ダミーを用いた推計による分析では、1980年代までの薬価低下政策の効果は、薬価改定ごとに異なり、共通した結果がなかった。これに対して、1992年の新しい薬価改定採用後には、薬価改定が医薬品企業の収益率を逆に上昇させ、それが1998年まで続いたことが半明した。しかし、その効果は年を追うごとに低下し、2000年からは薬価低下政策が収益率を低下させるようになったことがわかった。薬価低下政策は処方薬を中心とする企業に影響を与え、OTC企業には影響を与えていない。しかし、海外売上比率が高い大企業とそれが低い中企業との間で薬価低下政策の影響は異ならなかった(文献4)。

個別研究4では世界の医薬品承認を分析した。世界全体の承認数は1987年の52件をピークにして、その後、変動はあるが、長期的には減少し、2005年

には20件程度になった。研究開発の枯渇(depletion)が示された。国別には日本は1980年代に多数の新薬承認が行われ、世界でも最も多かったのが、1990年代から傾向として減少した。とりわけ1997年以降の減少が顕著である。これは1997年の薬事法の改正により、治験の規制強化が進み、日本における医薬品開発が停滞したことが原因の1つと考えられる。他方、アメリカ合衆国とイギリスは1994年以降、増加させた。この日本とアメリカ合衆国の場合は1990年代の研究開発費の増加が反映している。また、イギリスを始めとするヨーロッパ各国の承認数の動向は、1994年以降、互いに似てきて、国別の差がなくなる。さらにイギリス以外のヨーロッパ各国とアメリカ合衆国との間にも承認傾向が類似するようになった。

日本の医薬品承認数は1982-1989年には「C:循環器用剤」、「J:一般的全身性抗感染剤」の承認数がそれぞれ30件を超えて、他の国を大きく上回っていた。その傾向は1990-1997年にも継続する。その背景には日本で開発された医薬品が、日本市場でのみ承認される医薬品が多かったものと考えられる。1997-2005年になると日本の承認数は、すべての疾患領域で減少する。他方、アメリカ合衆国の承認数は1990-1997年、とりわけ「J:一般的全身性抗感染剤」、「L:抗腫瘍剤及び免疫調節剤」、「N:中枢神経系用剤」が増加する。この傾向は1998-2005年にも続き、アメリカ合衆国の医薬品承認数は、他国を上回る。イギリス、フランスはアメリカ合衆国と同様に、「J:一般的全身性抗感染剤」、「L:抗腫瘍剤及び免疫調節剤」、「N:中枢神経系用剤」が増加する。この結果、日本はアメリカ合衆国、ヨーロッパ各国の医薬品数をほとんどの領域で下回るようになる。

次に承認の時間的遅れを検討した。医薬品を最初に承認された国によって、日本(jp)、アメリカ合衆国(usa)、イギリス(uk)、フランス(fra)、ドイツ(ger)、イタリア(ita)、スイス(swi)に分類した。さらに上記のヨーロッパ大陸のいずれかで最初に承認された場合に



はこれを EU と表示した。また、最初に承認された年によって 82\_89(1982-1989), 90\_97(1990-1997), 98\_05(1998-2005)の3期間に分類した。ここで各国の承認期日と最初の国の承認期日の差とを日数で表示した。1982-1989年には世界各国で承認時期に大きなタイムラグがあった。とりわけ、フランス、ドイツ、イタリア、スイスではそれぞれ平均1,500日以上遅れがあった。ところがこのタイムラグは短期化し、1998-2005年にはほとんど遅れがなくなっている。アメリカ合衆国で最初に承認された医薬品をサンプルとすると1982-1989年にはイギリスを除いて、その他の国で承認されるまでには平均1,000日ほどの遅れがあった。これが1990年以降は大きく削減され、日本以外では平均1年以内に発売されることが多くなった。イギリスで最初に承認された医薬品の傾向はアメリカ合衆国で最初に承認された医薬品と同じであり、EUもイギリスほどではないが、同様の傾向を示している。このように、世界の医薬品承認時期は1990年代以降、日本を除いては世界各国で遅れが縮小し、「世界同時承認」の傾向が強まっている。日本も遅れは短縮化しているが、アメリカ合衆国やイギリス、ヨーロッパ各国が大幅に短縮化したために、日本の相対的遅れが顕著となった。次に、疾患領域別のタイムラグを見る。日本で承認された医薬品の中ではM(骨格筋用)、N(中枢神経系用剤)の承認タイムラグが2000年代に入っても依然として大きい。アメリカ合衆国やイギリスは1990年代後半以降、承認タイムラグが全部の疾患領域で減少している。アメリカ合衆国で最初に承認された医薬品をサンプルして、日本とイギリスにおける承認タイムラグを見ると、C(循環器官用剤)、L(抗腫瘍剤及び免疫調節剤)、M(骨格筋用)、N(中枢神経系用剤)の領域で日本のタイムラグがイギリスより大きいことがわかる。また、アメリカ合衆国、イギリスで2000年以降承認された医薬品の相当数がL(抗腫瘍剤及び免疫調節剤)等を中心に、日本では承認されていない。

#### D. 考察

以上の個別研究によって次のような研究上の課題が明確になった。

第3の個別研究は薬価低下政策と株式利益率の分析であった。そこでは1992年の薬価算定方式の変更の影響が大きかったこと、それによって、薬価低下にもかかわらず、それが逆に株式利益率を高める効果が示唆された。その原因については、より詳細な因果関係の分析が必要である。

第4の個別研究では、日本の医薬品承認のタイムラグの大きさが、ドラッグ・ラグという言葉で注目を集めたが、それは欧米各国の承認の同時化、迅速化によって、相対的に目立つようになったと考えられる。日本の薬価低下政策によって、医薬品販売の利益率が低下し、それによって医薬品企業は臨床試験を日本で行うことを抑制するようになり、それが承認の遅れになったことが推察される。しかし、この推論を論証するためには医薬品開発の各国別のプロジェクト進行データを集めて分析する必要がある。

#### E. 結論

本研究は、医療において公的医療保険の維持、医療費抑制、医療技術の革新と普及、医療の質の向上という4つの異なる政策課題の関係を分析し、それぞれを実現する最適な政策の組み合わせが可能かという問題設定を行った。本研究では医薬品産業を対象として、予備的考察と個別研究によって、公的医療保険の下で行われた薬価低下政策が、医療費抑制、技術革新・普及、医療の質とどのように関係したかを医薬品、企業のマイクロデータによって分析した。

この点を個別研究3で薬価低下政策が医薬品企業の利益率にどのように影響したかで確認した。薬価低下政策は、医薬品需要の価格弾力性が小さい限り、医薬品企業の利益を低下させるはずであった。しかし、それは確認されなかった。すなわち医薬品企業は薬価低下の影響を、需要量の増大によって相殺していた可能性がある。さらに、1992年の「加重平均値一定価格幅方式」と「新仕切価制度」によって、薬価低下が企業の利益率低下に直結しない状態を1990年代に作り出した。しかし、その効果は1990

年代末に解消し、2000年以降は薬価低下が企業利益に直結するようになった可能性がある。

また、薬価低下政策は当該医薬品を市場へ投入することで得られる利益を減少せしめ、そのため、医薬品企業は開発投資を減少し、日本において治験を行わず、結果として承認が遅れるという効果をもたらしている。医薬品開発・承認の遅れは、治験を行う社会資本の不足、規制主体の資源の制約も大きな要因であるが、薬価制度も医薬品企業の利益を介して影響している。

本研究では医療保険の維持、医療費抑制、技術革新・普及、医療の質について、独立して議論するのではなく、相互関係を重視した。このとき、1990年代に構造変化が起きた可能性があり、その前後で政策の効果を区別する必要性、さらには技術革新・普及は長期ダイナミックな現象であり、その視点から長期的効果を短期的効果と区別して検討する必要性が示された。

#### F. 研究発表

文献1 Anegawa, Tomofumi, 2008, "Price Regulation of Pharmaceutical Products-National Health Insurance and Efficiency of R&D-"

(American Society of Health Economists, 2<sup>nd</sup> Biennial Conference at Durham, June 2008 で発表予定)

文献2 姉川知史, 2008 「世界の医薬品承認の長期動向分析ー日本の医薬品承認のタイムラグの原因ー」

##### 1. 論文発表

準備中

##### 2. 学会発表

文献1 Anegawa, Tomofumi, "Price Regulation of Pharmaceutical Products-National Health Insurance and Efficiency of R&D-" (American Society of Health Economists, 2<sup>nd</sup> Biennial Conference at Durham, June 2008 で発表予定)

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

(資料 1)

**Price Regulation of Pharmaceutical Products**  
**- National Health Insurance and Efficiency of R&D-**

Anegawa Tomofumi

Keio University, Graduate School of Business Administration

2008

## Summary

Japanese government has regulated the official pharmaceutical prices for the purpose of the nation-wide health insurance. It has updated the official prices once in a year or two by lowering them toward the wholesale prices prevailed at market. As a result, the Japanese pharmaceutical prices have declined significantly over the thirty years, which fact is sharply contrasted with the U.S. and other countries. This study analyzes the effects of the “events” of the official price reductions on the firm’s rates of return. Based on a standard “market model” relating the rates of return of an individual firm to the market rates of return, we estimate “quarterly beta” of 31 Japanese pharmaceutical firms listed in the period 1977-2006.

We find that that quarterly beta had declined sharply in the period of 1977-1986 and had become more stable. We also find convergence of beta across firms in later periods. Our interpretation of difference-in-difference indicates that directly after the introduction of the new price regime in 1992, the official priced had increased rates of return. The positive effects have decreased steadily, and turned to be negative around 2000. When compared with the over-the-counter drug firms, both large scale firms and medium scale firms have responded to the official price reductions in a similar fashion. We interpret that prescription drug firms could absorb negative effects by promoting sales volume by lowering wholesale prices, but they could no longer absorb them lately.

There are remaining questions. First, we find the effects of the price regulation are rather short-lived in the same quarter. Second, why there is no difference between large scale firms and medium-scale firms in spite of the fact that large scale firms are less dependent on the existing products in domestic market. In order to answer these questions, we have to compare Japanese pharmaceutical firms with foreign pharmaceutical firms by identifying factors determining the rates of return. We expect success rates of R&D, introduction of new products, and country specific factors may account for the rates of return.

Key words: pharmaceutical, price regulation, share, value, research and development

JEL Code: G14

## 目的

日本政府は、医療保険制度の下で、過去 30 年にわたり、医薬品の薬価低下政策を実施してきた。その政策の結果、日本の医薬品価格は長期的にも大きく低下し、医薬品価格の上昇の顕著なアメリカ合衆国等とは対比される。ところがこの薬価低下政策は、日本において医薬品企業の利益を低下させ、それが R&D を抑制するという批判が経済学を利用してなされる。ところが、実際には日本の医薬品企業は過去 30 年、高い利益率を実現し、R&D 投資を積極的に行ってきた。そこで問題となるのは薬価低下政策が実際にどのように医薬品企業の利益率にどのように影響してきたかという事実の確認である。この報告では 1 あるいは 2 年に一度の間隔で行われてきた薬価低下が、医薬品企業の株式利益率にどのように影響したかを分析する。

## 研究手法

このような目的で使用される研究手法としては、財務理論における“event study”がある。そこでは、個々の企業の利益率に影響を与える現象を event と特定し、その event 発生前の期間の利益率の決定構造によって、event 発生後の期間の利益率を予測し、それが実際の利益率との差によって“abnormal return”を計測し、event の効果を分析する。薬価低下政策を event と特定し、この event study を採用することが考えられる。ところが薬価低下政策は過去 30 年に 17 回行われたため、event は 1 回でなく、多数ある。このとき、event 前、event 後の期間を明確に区分することは困難となる。さらに代表的な event study では abnormal return の企業平均を使用するが、event がすべての企業において同時に生じる場合にはこれが使用できない。そこで別の方法を採用する必要がある。本論文は日本で株式を上場する 31 社の医薬品企業の株式収益率を被説明変数とし、それを市場全体の収益率で説明する Market Model を採用し、その係数を推定して分析する。市場収益率の係数である  $\beta$  は 4 半期ごとに変化すると仮定し、薬価低下政策はその四半期の係数の変動に現れると想定する。また、個々の医薬品ごとに薬価低下率は異なり、さらに薬価低下政策は国外市場販売には及ばない。そこで薬価低下政策の影響は、個々の医薬品企業がどのような製品ポートフォリオを保有するか、海外売上高比率が大きいかなども影響されるはずである。

そこで、ここではサンプル企業を処方薬を売り上げの中核とする 21 社、さらにそれを大規模で海外販売比率の高い大企業(large scale firms)7 社、中小規模で海外販売比率の低い中企業(middle scale firms) 13 社に区分した。また、薬価低下政策の対象とならない店頭販売薬(over-the-counter)や、その他の事業を中核とする企業 10 社を OTC 企業として分類して、企業種別のダミー変数を作成した。さらに、薬価低下政策のあった四半期(T期と表示)し、それがなかった四半期(N 期と表示)と区別したダミー変数を作成した。これらのダミー変数を付加して、ベータを推定し、さらに difference-in-difference の手法により、event の効果を分析できる。これは次の考えを利用する。薬価低下政策は、原理的には OTC 企業には影響せず、処方薬医薬品企業に対して、それも薬価低下政策が実施された四半期に影響するはずである。そこで、薬価低下政策の行われた四半期の処方薬企業の  $\beta$  について、その 1 年前あるいは 1 年後の四半期で、薬価低下政策が行われていない四半期の  $\beta$  との差(A)をとる。さらに薬価低下政策の行われた四半期の処方薬企業と OTC 企業を区別しないサンプル全体の  $\beta$  と、そうでない四半期のサンプル全体の  $\beta$  との差(B)をとる。(A)と(B)の差をとると、理論的には薬価低下政策の影響が抽出できるはずである。

## 研究結果

まず、個別企業ごとに、マーケットモデルを適用して、 $\alpha$  と四半期ごとの  $\beta$  を推定してみた。その結果、 $\alpha$  はほ

ば一定であること、これに対して、 $\beta$  は四半期ごとに大きく変動する。このため  $\beta$  を年度、あるいは数年間単位で一定と仮定する通常の分析手法はこの研究においては望ましくない。また、大企業(large)、中企業(middle)は OTC 企業よりも高い  $\beta$  値を持つ。とりわけ、1980 年代半ばまでそれが当てはまる。大企業の  $\beta$  は中企業のそれよりも 1980 年代末まで高いが、1990 年代にはこれが逆転する。その後、両者ともに 0.5 程度に低下し、大企業、中企業、OTC 企業の差は収斂する。また、薬価低下政策が実施された年度ダミーの係数の符号の正負によって薬価低下政策の影響を見ると、1980 年代までは、1978 年を除いて、それが予想されたように負の効果を持ったが、それが 1990 年代になると徐々に不明確になり、2002 年以降は、逆の効果を持つようになった。

さらに、サンプル企業の中で大企業、中企業ダミーと、薬価低下政策の実施された四半期ダミーを用いた推計による分析では、1980 年代までのその効果は、薬価改定ごとに異なり、共通した結果がないこと、これに対して、1992 年の新しい薬価改定採用後には、薬価改定が医薬品企業の収益率を逆に上昇させるということが 1998 年まで続いたことが判明した。しかし、その効果は年を追うごとに低下し、2000 年からは予想されるように薬価低下政策が収益率を低下させるようになったことがわかった。薬価低下政策は確かに、処方薬を中心とする企業に影響を与え、OTC 企業には影響を与えていない。しかし、海外売上比率が高い大企業とそれが低い中企業との間で薬価低下政策の影響は異ならなかった。

## 結論

薬価低下政策は医薬品企業の株式収益率に影響を及ぼした。時系列では、1980 年代半ばに構造変化があり、その前は  $\beta$  が高いレベルで大きく変動したが、それ以降は低下し、企業間の相違は収斂した。個々の薬価低下政策の影響は個々の event によって影響の方向と大きさがことなる。符号テストでは 1980 年代の薬価低下政策は予想通りに収益率を低下させ、 $\beta$  値を低下させた。他方、1990 年代以降はこれが不明確になる。ところがこれを difference-in-difference の手法を採用して分析すると別の結果が示される。とりわけ 1992 年の薬価改定基準の変更が、構造変化をもたらしたことが判明した。1992 年以降、1998 年まで、薬価低下政策が医薬品企業の  $\beta$  を上昇させるという予想とは逆の効果が生じたことが判明した。

以上の結果は、分析手法によって内容が異なり、次の再検討を必要とする。第 1 は、四半期で  $\beta$  を推計したことに対して、これが半期、年度であった場合にどのように結果が異なるか否かを確認する必要がある。第 2 は、医薬品企業以外のサンプル、あるいは外国企業のサンプルを利用して、日本の医薬品企業と比較することである。薬価低下政策は、必ずしも医薬品企業の収益率を明確に低下させたわけではなかった。また、difference-in-difference の手法がもっとも正確な結論を導いているようであるが、サンプルが少ないため、結論の頑健性を別の手段で確認することである。

## 1. Introduction

This paper examines the economic impact of Japanese pharmaceutical price regulation on shareholders value of the pharmaceutical firms. In the past thirty years, Japanese official pharmaceutical prices have been tightly regulated by the government for the purpose of the universal National Health Insurance Plan (NHI), while the wholesale prices applied to transactions between wholesaler and hospital/pharmacy are left to market competition without direct regulation. The government determines the official price of pharmaceutical products. The wholesalers tend to lower the wholesale prices to gain demand in market competition. In response, the government updates the official prices based on the wholesales prices. Because the wholesale prices are usually deeply discounted from the official prices, the government lowers the official prices in updates. As a result, Japanese pharmaceutical prices have continued to decline in the past thirty years, which phenomena is quite unique among developed countries. Pharmaceutical firms are strongly opposed to the pharmaceutical price reduction by claiming that it would stifle research and development due to restrained profitability of pharmaceutical firms. There is a puzzle, however, that pharmaceutical firms have been profitable and have conducted large scale R&D. If there are no negative effects of the pharmaceutical price reduction on performance of pharmaceutical firms, government can safely pursue the price reduction without worrying about the decline of R&D activities in Japan.

This question is related to a financial economics framework. One approach is to study how firm performance affects firm behavior such as R&D. For example, the literature of investment function theory studies how R&D is determined by firm performance such as profitability, cash flow, and value of the firm or project. The other is to study how firm performance is determined. Although there are number of alternative measurements for firm performance such as profitability and cash flow, the rates of return or the value of the firm are widely used to capture the firm performance.

Because performance of Japanese pharmaceutical firms critically depends on its output price, this study examines the relationship between the events of pharmaceutical price reductions and firm performance. A widely used procedure for estimating the economic effects of “events” is the investigation of “abnormal return” as estimated residual return from a certain model such as market model like CAPM (MacKinlay (1997)). However, there are drawbacks with the method applied to policy change. Schipper and Thompson (1984) discusses (1) multi announcement events for a given policy change; (2) high cross-sectional correlation in the security return of affects companies both because each announcement event occurs on the same calendar date for all affected firms and because the affects firms have industry or other factors in common; (3) relative small sample sizes. They adopt alternative approach to event study by estimating the effects of multiple events on overall firm return. Regression estimation allows straight forward interpretation of event effects.

Pharmaceutical price regulations fall into this category of the policy change. The pharmaceutical price reduction takes multiple events. There are 18 price reductions in the past thirty years in 1977-2006. We are concerned with the changes of effects of a single event as well as the overall effects of the multiple events. We are also concerned with the

effects of multi-stage announcements of an individual policy change. Typically, the goal and its general framework are announced several months ahead of the actual price reduction. Then, the official prices list for each product is announced a couple of months before the event. Finally the new official prices are applied to transactions after the specified date. Because it takes from several months to a year for the regulator to implement policy change, it is difficult to identify the exact date when the effects should be reflected in share prices. In this situation, Schipper and Thompson method allows straight forward interpretation of the effects of events. Also there is high cross-sectional correlation in return because the price regulations affect all pharmaceutical firms at the same time. Hence, estimation by GLS and SURE can be applied to the pooled cross-section and time-series data. Finally when we focus on one specific industry such as pharmaceutical industry, one can rarely enjoy enough sample firms which is required for traditional event study method.

## 2. Pharmaceutical Price Regulation

The National Health Insurance (NHI) plays a central role in Japanese medical services. It is a universal nation-wide public health insurance plan consisting of several different health insurance plans depending on types of the insured's occupations, age groups, and locations. To make payment from the NHI, the government designates physicians who diagnose and treat the insured and prescribe pharmaceutical products for the NHI purpose. The government determines the types of medical services and products covered and paid the NHI. The government also specifies the price list for each individual medical services and pharmaceutical products. The NHI makes payment with the specified fraction of the official prices of medical services and pharmaceutical products, while the insured should make co-payment of the rest. For prescription pharmaceutical products, NHI currently pays around 70-80 percent of the official prices, while the insured pays the 20-30 percent as co-payment depending on their status.

Pharmaceutical distribution consists of the following players including pharmaceutical firms, wholesalers, hospitals/pharmacies, patients, and the regulator. We distinguish different types of prices depending on types of transactions in distribution system (Table1). The price applied to transactions between pharmaceutical firms and wholesalers is "manufacturer's sales price ( $P_{hit}^M$ )" where  $h$  stands for  $h$ -th firm's  $i$ -th product in  $t$ -th period. Firm sells product at market. Each product is distinguished by characteristics including "ingredient", "forms (capsule, tablet, or injective)", "brand", "strength (eg. mg per dose)" and "transaction package (eg. 100 tablets)." The price for transactions between wholesalers and hospitals/pharmacies is the "wholesale price or delivery price ( $P_{hit}$ )". These two prices are applied to upstream transactions and determined by market competition without direct intervention of price regulation. On the contrary, the "official price ( $\bar{P}_{hit}$ )" applied to the NHI transaction purpose is closely regulated by the government. The government determines the official prices by corporation, ingredients, brands, forms, and strength, for the transactions held in certain periods. The wholesale prices have been deeply discounted from the



official prices reflecting market competition. As a result, there have been significant price difference ( $\bar{P}_{hit} - P_{hit}$ ) in Japanese pharmaceutical market. Hospitals and pharmacies can earn this price difference as their income, physicians have economic incentive to prescribe pharmaceutical products that have larger price difference. At the same time, hospitals/pharmacies negotiate with wholesalers by demanding lower wholesale price. Consequently the price difference ratio ( $Dif_{hit} = (\bar{P}_{hit} - P_{hit}) / P_{hit}$ ) plays a critical role in Japanese pharmaceutical regulation.

The Japanese government has attempted to lower the official prices of pharmaceuticals for several reasons. First, the government intends to reduce total pharmaceuticals cost by lowering official prices. Second, the government intends to reduce the price difference to correct distortion of resource allocation. Third, the government attempts to decrease unjustified income for hospitals/pharmacies. Although the regulator seldom admits the existence of the price difference in public, it has resorted to the official price reduction in a way to equate them toward the wholesale price prevalent at market.

The government has updated the official price  $\bar{P}_{hit}$  by lowering them toward the wholesale price prevailed at market. At the same time, the regulator has promoted the institutional separation between prescription by physicians and dispensing by pharmacists. In response, hospitals came to reduce the number of dispensing inside hospitals and transfer them to outside pharmacies.

Prior to 1978, the government regulated the official prices of pharmaceutical products by “ingredients”, “forms” and “formula” irrespective of “brands” under the “unified price list system (*To-itsu syusai-hoshiki*).” The government introduced a new price system in 1978 under the name of “trade name price list system (*Meigara-betsu syusai hoshiki*)”. Under the new system, the government came to determine the official price ( $\bar{P}_{hit}$ ) by brand. Price of a new product is determined by its cost information including manufacturing cost, R&D expense, and fair return or by a comparison with existing similar pharmaceuticals.

For products already marketed, the government determines the official prices based on the wholesale prices. Because the wholesale price differs significantly across products, transactions, and hospitals/pharmacies, the Japanese government conducts a nation-wide survey of the wholesale prices to obtain information on the wholesale prices. Then the government updates the official prices of each product by applying the pre-specified formula to the surveyed average wholesale prices. The government has attempted to equate the official price with the market wholesale price of each product. Since the introduction of the “trade name price list system” in 1977, the regulator came to update the official prices of existing products by using information on the weighted average of the wholesale prices. For example “90 percent bulk line method” uses the wholesale price at the lower 90<sup>th</sup> percentile as a benchmark for the updated wholesale prices. In 1992 the government adopted a new update method called "reasonable zone method" as shown in (1).

$$\bar{P}_{hit} = P_{hit-1}(1 + u_t) + R_t \cdot (\bar{P}_{hit-1} - P_{hit-1}) \quad (1)$$

The rate of  $R_t$  was initially set 0.15 for fiscal year of 1992. It was reduced in stepwise at every update. As of fiscal year of 2000,  $R_t$  was reduced to 0.02. Consumption tax  $u_t$  was 0.03 in the beginning, then it was raised to 0.05 after April 1997. Due to market competition among products, the wholesale prices were usually far below than the official prices, the regulator has continued to reduce the official prices, in turn, the wholesale prices have continued to decline further. Figure 1 shows the wholesale has continued to decline over the periods.

————Table 1 Pharmaceutical Transactions and Prices

————Figure 1 Decline of the Pharmaceutical Price (wholesale prices)

### 3. Effects of the Official Pharmaceutical Price Reductions

The effects of the official pharmaceutical price reductions may differ across products, firms, and the time periods. Demand for an each pharmaceutical product is expected to be inelastic to the official price change when physicians prescribe pharmaceutical products solely on their medical merits for patients. Demand for an individual product, however, has depended on the official price as well as the wholesale price in the past. For an example, it is the difference between both prices that really affect demand for an individual product. Because sales of the pharmaceutical firms depend on manufacturer's price, we should examine the relationship between the manufacturer's price, wholesale price, and official price. When we expect that demand for individual products may be inelastic to the official price reductions, we expect that we will find the negative effects on the rates of return. Although the official price reductions have been applied to most pharmaceutical products at the same time, magnitude of reduction differ significantly across products based on their wholesale prices. The official prices of certain products have even been raised. Consequently, the overall effects of the official price reductions on firm performance depend on product portfolio of an individual firm. For example, a certain firm relies on a few best selling product whose the official price are heavily reduced, the negative effects might be quite large. On the other hand, there are no negative effects when the firms sell their products in foreign countries, or when their products are over-the-counter products that are not subjected to the official price regulation. We can expect that large scale firms with higher foreign sales ratio may be less affected by the official price reductions. Also medium and small-scale firms mainly relying on over-the-counter products may be less affected. The negative official price reductions may last within a short period or last across periods. We wish to know how they differ. Also the official price reductions differ in magnitude significantly. For example, the overall reductions rates were large in 1981, 1984, 1988, 1990, 1992, and 1998 in Table 2. We should account for the variations of the effects of the official price reductions.

#### 4. Model and Data

By assuming a market model for the rates of return, we specify a linear relationship among variables.

$$r_{ht} = \alpha_h + \beta_h \cdot R_t^m + \mu_{ht} \quad (2)$$

where each pharmaceutical firm's daily rate of return is  $r_{ht}$ , market return  $R_t^m$ . Subscripts stand for the  $h$ -th firm and  $t$ -th period. Coefficients  $\alpha_h$  is an intercept,  $\beta_h$  is a coefficient for the market return, and  $\mu_{ht}$  is an error term. By applying the OLS to cross section data,  $\bar{\alpha}_h$  and  $\bar{\beta}_h$  are estimated under the assumption that they differ across firms but are constant over time periods. Traditional "event study" method can be applied when we specify a single event and construct "abnormal return" in the after-event period. Official price reductions took place 17 times in 1978-2006 period and they are applied to all firms at the same time. We cannot apply the traditional event study method to our sample. So we devise our multiple events in a following fashion. We assume that  $\beta_h$  may vary with quarterly periods.

$$r_{ht} = \alpha_h + \sum_{q=1}^K \beta_{hq} \cdot R_t^m + \mu_{ht} \quad (3)$$

where  $\beta_{hq}$  is  $\beta$  coefficients of the  $h$ -th firm in the  $q$ -th quarterly period. We can estimate equation (3) by applying the OLS to individual firm data. We also specify equation (4) by pooling individual data.

$$r_{ht} = \sum_{h=1}^H \left( \alpha_h + \sum_{q=1}^K \beta_{hq} \cdot R_t^m \right) + \varepsilon_{ht} \quad (4)$$

where the subscript of  $q$  is  $q$ -th quarterly period. We assume that  $\alpha_h$  and  $\beta_h$  are constant for the  $h$ -th firm in the  $q$ -th quarterly period. An intercept differs across firms but are constant over time periods, while the slope coefficients vary both with firms and over time periods. The government has updated the official prices once in every one or two year, which effects might be captured by the change in the quarterly variation of the coefficients  $\beta_{hq}$ . Equation (4) is parameterized as follows.

$$\begin{bmatrix} r_{1t} \\ r_{2t} \\ \vdots \\ r_{ht} \\ \vdots \\ r_{Ht} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} j_t & 0 & \dots & 0 & 0 & R_{q,t}^m & 0 & \dots & 0 & \dots & 0 \\ 0 & j_t & \dots & 0 & 0 & 0 & R_{q,t}^m & 0 & \dots & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & j_t & 0 & 0 & 0 & \dots & R_{q,t}^m & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & j_t & 0 & 0 & \dots & 0 & \dots & R_{q,t}^m & \dots & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \alpha_1 \\ \alpha_2 \\ \vdots \\ \alpha_h \\ \vdots \\ \alpha_H \\ \beta_{1q1} \\ \beta_{1q2} \\ \vdots \\ \beta_{Hqn} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \varepsilon_{1t} \\ \varepsilon_{2t} \\ \vdots \\ \varepsilon_{Ht} \end{bmatrix} \quad (5)$$

Next we classify our sample firms into large-scale firm ( $L$ ), medium-scale firm ( $M$ ), and OTC firms (OTC). In our sample firms, there are 20 prescription drug firms most of whose products are prescription drugs that are subject to the price regulation, and 11 OTC firms most of whose products are not subject to the price regulation. We classify prescription drug firms into 7 large scale and 13 medium scale firms. Large scale firms are Sankyo, Takeda, Yamanouchi, Daiichi, Fujisawa, Chugai, and Eisai. Medium scale firms are Dainippon, Shionogi, Tanabe, Yoshitomi/Wellfide, Banyu, Nippon, Toyama, Kaken, Green, Ono, Nikken-kagaku, Mochida, and Taisyo. OTC firms are Wakamoto, Teikoku, Biofermin, Wakodo, Morishita, Riken, Roht, Hisamitsu, Yukigosei, Tokyotanabe and Santen (Table3 and 4).

In order to evaluate the effects of the price reduction, we use a following method. Equation (6) is specified as a relationship between the rates of return and a constant term  $\alpha$ , the slope coefficients of  $\beta_q$ .

$$r_{ht} = \alpha + \sum_{q=1}^K \beta_q R_t^m + v_{ht} \quad (6)$$

Equation (6) differ from (3) in that  $\beta_{hq}$  is common to all firms. Several dummy variables are introduced. The status of large scale firms is  $L = 0, 1$  where 1 indicates large scale prescription drug firm, and 0 otherwise. The status of middle scale firms is  $M = 0, 1$  where 1 indicates medium scale prescription drug firm, and 0 otherwise. Because over-the-counter drugs are not subject to the official price reduction, we assume that small OTC firms are not affected by the official price reduction, while large scale and medium scale firms are affected by the price reduction. The official price reductions usually take place once in one or two year. By assuming that the effects of the price reduction are captured in the rates of return in the same period, we use time dummy  $T = 1, 0$  where 1 indicates the period when the official prices are updated and 0 otherwise. We specify a market model as in equation (7) where an intercept  $\alpha$  is