

表：最近の主な小児医薬品の開発状況

	承認年	成分名	試験の種類
1	2001	メルフェラン	オープン試験 15 例
2	2001	タゾバクタム	オープン試験 332 例 (薬物血漿中濃度測定 内 26 例)
3	2001	アザチオプリン	なし(適応外使用通知)
4	2001	シングレア	反復薬物動態試験 9 例 オープン試験 39 例
5	2001	フルチカゾン	第 3 相オープン試験 120 例
6	2001	オセルタミビル(ドライシロップ)	PH1/2 試験 10 例 PH2 試験 71 例
7	2001	ヴィーン	オープン試験 25 例・29 例
8	2001	ノルフロキサシン	なし(適応外使用通知)
9	2001	スプラタスト	前期第 2 相オープン試験・22 例 後期第 2 相封筒法試験 193 例 第 3 相二重盲検試験 190 例 長期オープン試験 65r 例
10	2001	ノルフロキサシン	なし(テロ対策による承認)
11	2002	ミノサイクリン	なし(テロ対策による承認)
12	2002	シタラピン	なし(適応外使用通知)
13	2002	サルメテロール	オープン群間比較試験 125 例
14	2002	ダカルバジン	なし(適応外使用通知)
15	2002	ソマトロピン	市販後調査 19 例
16	2002	アセチルシステイン	なし(適応外使用通知)
17	2002	バリビズマブ	第 2 相オープン試験 31 例
18	2002	チオプロニン	なし(適応外使用通知)
19	2002	スクロメクトール	なし
20	2003	セフジトレンピボキシル	オープン試験 63 例
21	2003	タクロリムス	第 3 相プラセボ対照二重盲検試験 213 例 第 3 相長期観察試験 214 例
22	2003	フルチカゾン(新投与経路)	非盲検群間比較試験 101 例
23	2003	グロブリン	なし(適応外使用通知)
24	2003	テイコプラニン	オープン試験 17 例(市販後臨床試験)
25	2004	テオフィリン	なし(適応外使用通知)
26	2004	プレオ	なし(適応外使用通知)

27	2004	ガチフロ(点眼)	二重盲検試験 3名(成人に組み入れ) オープン試験 21名
28	2004	バンコマイシン	第3相オープン試験 8例
29	2004	オセルタミビル(効能追加)	成人の試験(プラセボ対照)に組み入れ 4例
30	2004	プラルモレリン	第2相用量反応性検討試験 39例 第3相単回投与静脈内投与試験 2名
31	2004	メロペネム	第3相オープン試験 52例 (血漿中薬物濃度測定実施)
32	2005	エピナスチン	二重盲検用量反応試験 135例 実薬対照二重盲検試験 151例 二重盲検用量反応試験 162例 オープン試験 62例
33	2005	ベクロメタゾン	オープン試験 107例
34	2005	麻しんワクチン	オープン試験 202例
35	2005	麻しんワクチン	第2相オープン試験 21例 第3相オープン試験 327例
36	2005	クラブラン酸/アモキシシリン	なし(適応外使用通知)
37	2005	クラリスロマイシン	なし(適応外使用通知)
38	2005	バリビズマブ	第3相オープン試験 71例 (血漿中薬物濃度測定 71例)
39	2005	アスピリン(バイアスピリン)	なし(適応外使用通知)
40	2005	アスピリン(バファリン)	なし(適応外使用通知)
41	2005	イベルメクチン	なし(適応外使用通知)
42	2006	トスフロキサシン	第3相オープン試験 79例
43	2006	リレンザ	第3相オープン試験 145例 (血漿中薬物濃度測定 内10例)
44	2006	エポエチン	前期第2相試験 67例 第3相非盲検群間比較試験 83例 第3相オープン試験 30例
45	2006	ミカファンギン	第3相オープン試験 20例 (血中濃度測定実施)
46	2006	ブスルファン	成人を対象とした試験で実施 18歳未満3例
47	2006	ブデゾニド	非盲検並行群間比較試験 61例
48	2006	フェキシフェナジン	実薬対照二重盲検試験 146例 実薬対照二重盲検試験 174例
49	2006	アザチオプリン	なし(適応外使用通知)
50	2006	リレンザ	効能追加(予防)
51	2006	フェンタニル	103例 医師主導治験
52	2007	バクロフェン(ギャバロン)	第3相オープン試験 30例(小児5例)

53	2007	Hib ワクチン(アクトヒブ)	第3相試験(ブリッジング試験)122例
54	2007	コンサータ	第2相オープン試験25例、長期投与オープン試験99例 第3相 治療中止試験92例
55	2007	クラリチンドライシロップ	第3相二重盲検比較試験 アレルギー性鼻炎96例、アトピー性皮膚炎101例
56	2007	シングレア細粒	第3相オープン試験78例
57	2007	アラノンジー(ネララビン)	小児海外第2相151例(21歳以下)非盲検非対象試験
58	2007	トピラマート(トピナ)	第3相二重盲検比較試験62例
59	2007	マイオザイム(アルグルコシダーゼ)	Pompe 病
60	2007	エラプレース(イディルスルファーゼ)	MPS 症候群

表2:小児領域で承認された主な医薬品の薬価

商品名 剤型・包装 規格単位 単位 注	会社名	成分名	承認区分	算定薬価	算定方式	補正加算等	薬効分類
エラプレン点滴静注 6mg3ml1瓶 50mg1瓶	ジェンザイム・ジャパン ジェンザイム・ジャパン	イデヨルスルファアゼ(遺伝子組み換え) アルグロコンダンゼα(遺伝子組み換え)	新有効成分 新有効成分	385,303円 93,994円	原価計算方式 原価計算方式		酵素製剤(ムコ多糖症II型用薬)希少疾患用医薬品 酵素製剤(糖原病II型治療薬)希少疾患用医薬品
コンサータ錠 18mg コンサータ錠 27mg トピナ錠50mg	ヤンセンファーマ ヤンセンファーマ 協和発酵工業	塩酸メチルフェニデート 塩酸メチルフェニデート トピラマート	新効能 新有効成分	336.60円 373.00円 104.80円	原価計算方式 原価計算方式 類似薬効比較方式(I)		精神神経剤(小児期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)治療薬) 抗てんかん剤(他の抗てんかん剤で十分な効果が認められていないてんかん患者の部分発作に対する抗てんかん薬との併用薬)
トピナ錠100mg シンアラア細粒4mg	廣有製薬	モンテルカストナトリウム	新剤型、 新用量	171.60円 268.80円	類似薬効比較方式(I)		その他のアレルギー用薬(1歳以上6歳未満の気管支喘息治療薬)
キプロレス細粒4mg アレグラ錠30mg1錠	杏林製薬 サノフィ・アベンティス	塩酸フェキソフェナジン		94.60円	規格間調整		その他の抗アレルギー用薬(アレルギー性結膜炎、悪性痒疹等)
バルミコート吸入液 0.25mg 2mL 1管 バルミコート吸入液 0.5mg 2mL 1管 ガバペン錠200mg	アストラゼネカ ファイザー	ブテゾニド ガバペンチン		263.30円 346.80円	類似薬効比較方式(I)	有用性加算(II)	その他の呼吸器器官用薬(気管支喘息用薬)
ガバペン錠300mg ガバペン錠400mg				39.70円	類似薬効比較方式(I)	有用性加算(II)	抗てんかん薬(てんかん部分発作用薬)
クラバモックス小児用点 滴(63.5mg) 1g ライシロップ 【名称変更前】 オウガメンチンES小児 用ドラッグ錠 トラクリア錠62.5mg	グラクソ・スミスクライン アクトリアオンファーマ シュンテーカイカルズジャパ	クラバブラン酸カリウム・アモキシシリン ボセンタン水和物		225.40円 4496.60円	類似薬効比較方式(I)	有用性加算(II) 市場性加算(II) 外国平均価格調整(引き上げ) 有用性加算(II) 市場性加算(II) 外国平均価格調整(引き上げ)	主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの (βラクタマーゼ阻害剤配合抗生剤)
アレジオン インゾップ1% プロトピック軟膏0.03% 小児用 アレスモブレン・スブ レニ10錠和 小児用フルナーゼ点 滴25 トコンシロップ ムラ タミフルドライシロ ップ3% シナジス筋注用50mg シナジス筋注用100mg	日本ペーリンガーイン ケルハイム 富士フジサワ 協和発酵工業 グラクソ・スミスクライン ツムラ 日本ロシュ ダイナポット	塩酸エピナスチン タクロリムス水和物 酢酸デスマメブレン プロピオン酸フルチカゾン トコンシロップ リン酸オセルタミビル バリビズマブ(遺伝子組換え)		141.80円 151.10円 7719.50円 1202.10円 1582.80円 288.30円 83196円 165449円	類似薬効比較方式(I) 規格間調整 類似薬効比較方式(I) 規格間調整 原価計算方式 類似薬効比較方式(I) 原価計算方式		その他のアレルギー用剤(抗アレルギー用剤) その他の外皮用薬(アトピー性皮膚炎用) 脳下垂体ホルモン剤(夜尿症用剤) 耳鼻科用剤(ステロイド系アレルギー性鼻炎用剤) その他の消化器器官用剤(健吐用剤) 抗ウイルス剤(インフルエンザ用剤) 抗ウイルス剤(RSウイルス感染症用剤)
フルタイト50デイスカ ス フルタイト100デイスカ ス アイピーデイドライ シ シナグレアアチュア ブル錠 5 キプレスネアチュア ブル錠5	グラクソ・スミスクライン プリスター1 プリスター1 大腸薬品工業	プロピオン酸フルチカゾン トルシロ酸スチラタスト		1998.00円 2676.00円	規格間調整		その他の呼吸器器官用薬(気管支喘息用剤)
ヒューマログ注 パ バイアル フロモックス錠100mg フロモックス小児用 細 粒100mg	廣有製薬 杏林製薬 日本イーライリリー 福野製薬	モンテルカストナトリウム インスリンリスプロ (遺伝子組換え) 塩酸セカパベンピボキシル		88.70円 307.20円 307.20円 449円 100.10円	類似薬効比較方式(I) 類似薬効比較方式(I) 類似薬効比較方式(I) 類似薬効比較方式(I)	有用性加算(II) 外国調整(引き下げ) 有用性加算(II)	その他のアレルギー用薬(気管支喘息用剤) その他のアレルギー用薬(気管支喘息用剤) その他のホルモン剤(抗ホルモン剤を含む) (速效型インスリンアナログ製剤) 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの (セフェム系抗生物質)

平成 20 年度薬価制度改革の骨子（案）

（中医協 総-1、薬-1 平成 19. 12. 14）

I. 基本的な考え方

革新的医薬品・医療機器創出のための5ヵ年戦略（平成 19 年 4 月 26 日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省）を踏まえ、革新的新薬の適切な評価に重点を置き、特許の切れた医薬品については、後発品への置き換えが着実に進むような薬価制度をしていく事とする。

具体的には、新規収載医薬品及び既収載医薬品に係る現行の薬価算定方式を基本とし、これまで薬価専門部会で審議してきた以下の点を踏まえ、平成 20 年度薬価制度改革を行うこととする。

具体的内容

第 1 新規収載医薬品の薬価算定

1 類似薬効医薬品の薬価算定

- (1) 新薬の算定薬価が外国平均価格と比べてまだ低い現状にかんがみ、類似薬効比較方式 (I) の場合の比較薬は、原則として薬価収載後 10 年以内の新薬であって後発品が薬価収載されていないものを用いることとするとともに、画期性加算及び有用性加算について、加算率を引き上げることとする。【平成 20 年度実施】
- (2) 臨床上有用な新規の作用機序を有するものについて、有用性加算 (II) の対象として追加することとする【平成 20 年度実施】
- (3) 小児加算及び市場性加算について、加算率を引き上げることとする。また、薬理採用類似薬がある場合でも、比較薬についてこれらの加算が適用されていない場合には、これらの加算を適用することとする。【平成 20 年度実施】
- (4) 画期性加算、有用性加算、小児加算等の傾斜配分については、1 日薬価ではなく市場規模で考えることが適切と考えられることから、新薬算定時のこれら加算の傾斜配分は廃止することとする。【平成 20 年度実施】

原価計算方式

革新性にかかわらずほぼ外国平均価格の算定になっている状況にかんがみ、既存治療と比較した場合の革新性や有効性、安全性の程度に応じて、営業利益率（現在 19.2%）を±50%の範囲内でメリハリをつけた算定方式とする。【平成 20 年度実施】

規格間調整

平成 18 年度薬価制度改革で導入した規格肝費の上限ルール適用対象から、注射薬及び外用薬を除外することとする。【平成 20 年度実施】

その他

- (1) 他のキット製品と比較して、キットの構造・機能に関する新規性が認められないものについては、キット加算の対象外とすることとする。また新規性が認められるものについては、加算率を引き上げることとする。

する。【平成 20 年度実施】

- (2) 補正加算の希望がない場合であっても、企業が比較薬の選定などに係る意見陳述を希望する場合には、第 1 回目の薬価算定組織における企業の意見陳述を認めることとする。【平成 20 年度実施】

第 2 既記載医薬品の薬価改訂

1 再算定

- (1) 市場で競合している医薬品について公平な薬価改訂を行う観点から、薬価収載の際の比較薬が市場拡大再算定対象品である既記載品等だけでなく、市場拡大再算定対象医薬品のすべての薬理作用類似薬について、市場拡大再算定類似品として扱い、再算定を行うこととする。【平成 20 年度実施】
- (2) 市場拡大再算定における補正加算の傾斜配分について、対象となる医薬品の市場規模で行うこととする。なお、標準額となる年間販売額は、内用薬及び外用薬は 50 億円、注射薬は 20 億円とする。【平成 20 年度実施】
- (3) これらのルール改正に伴う激変緩和の観点から、平成 20 年度薬価改訂においては、市場拡大再算定の対象となるすべての品目について、その薬価会定率として、以下の①または②のうち、いずれか小さい法を用いることとする。【平成 20 年度実施】
- ①市場拡大再三手痛い商品の市場規模拡大率から計算される改定率（補正加算率は含まないものとする。）と市場実勢価格から計算される改定率の平均値
 - ②市場拡大再算定対象品の市場規模拡大率及び上記 (2) の傾斜配分を用いた補正加算率から計算される改定率
- (4) なお、現行の薬価算定ルールでは、多くの場合、効能追加によって市場拡大再算定の対象となっており、
- ・このことがイノベーションの阻害になっているのではないかとの指摘がある
 - 一方で
 - ・市場拡大再算定が、公的保険制度における薬剤費の適切な配分メカニズムとして機能していることにかんがみ、

例えば、以下の①②の場合には市場拡大再算定の対象とするなど、市場拡大再算定の在り方について、使用実態の著しい変化ということをどのように判定するかを含め、平成 20 年度薬価制度改革以降、引き続き検討し、次々期薬価制度改革までに結論を得るよう検討を行うこととする。【次々期薬価制度改革までに検討】

- ①販売後 10 年間は、年間販売額が、新薬算定時の予想年間販売額の 2 倍を超え、かつ、一定額を超える場合
- ②販売後 10 年を超えても、なお毎年一定割合以上販売額が増加する場合

併せて、市場規模の伸びは、個別銘柄の伸びだけではなく、薬理作用類似薬を含めた伸びを勘案することについて、次々期薬価制度改革までに検討を行うこととする。【次々期薬価制度改革までに検討】

2 後発品のある先発品の薬価改訂

後発品が初めて薬価収載された先発品の薬価改定については、市場実勢価格により算定される額から、さらに追加で引下げを行っており、平成 18 年度薬価制度改革においては、その追加の引下げ率（4～6%）を 2 ポイント拡大したところであるが、

- ・平成 20 年度薬価制度改革等においては、後発品使用促進のための諸施策を総合的に講じる等、後発品使

用促進を主要政策課題の1つとして取り組んでいること、

- ・一方、この先発品薬価の引下げが、後発品との薬価差を縮小させ、後発品への置き換えが進みにくくなる
との指摘があること

を踏まえ、先発品薬価の追加の引下げ率を4～6%にとどめることとする。【平成20年度実施】

その他

- (1) 不採算品再算定を行う場合、当該企業の経営効率を精査した上で、製造業の平均的な営業利益率（現在5%程度）まで認めることとする【平成20年度実施】
- (2) 最低薬価品目について、剤形区分別（みなし最低薬価品目は、みなし最低薬価別）で見た場合に、乖離率が薬価収載品目全体の平均乖離率を超える区分については、平均乖離率を越える部分に相当する最低薬価の価格の引下げを行うこととする【平成20年度実施】
- (3) 平成20年4月以降、小児適応又は希少疾病の効能追加又は用法・容量追加を行った場合や、市販後に当該医薬品の真の臨床的有用性を検証したデータが公表された場合には、次々期薬価制度改革時に市場実勢価格に基づく算定地に加算することとする。【次々回の薬価改定時に実施】

第3 その他

- (1) 現在の薬価制度においては、競合品のない新薬でも薬価が下落する状況にかんがみ、特許期間中の新薬の薬価改定方式について、新薬や特許期間終了後の薬価の在り方も含め、平成20年度薬価制度改革以降、引き続き総合的な検討を行うこととする。
- (2) 薬価改定の頻度については、「医療用医薬品の流通改善に関する懇談会」の緊急提言を踏まえた流通改善の状況に関して適宜報告を受け、平成20年度薬価制度改革以降、引き続き検討を行うこととする。
- (3) 後発品の薬価基準収載頻度については、今度の後発品使用の普及状況を見つつ、平成20年度薬価制度改革以降、引き続き検討を行うこととする。
- (4) 今後、後発品の流通量が増大すると想定されることから、その価格及び数量を的確に把握できるよう、薬価調査を充実させることとする。【平成20年度実施】

現行の要件及び加算率	改正案
<p>●画期性加算(50～100%)</p> <p>次の要件を全て満たす新規収載品</p> <p>イ 臨床上有用な新規の作用機序を有すること。</p> <p>ロ 類似薬に比して、高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。</p> <p>ハ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること。</p>	<p>●画期性加算(70～120%)</p> <p>次の要件を全て満たす新規収載品</p> <p>イ 臨床上有用な新規の作用機序を有すること。</p> <p>ロ 類似薬に比して、高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。</p> <p>ハ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること。</p>

現行の要件及び加算率	改正案
<p>●有用性加算(I) (25～40%) 画期性加算の3つの要件のうち2つの要件を満たす新規収載品</p>	<p>●有用性加算(I) (35～60%) 画期性加算の3つの要件のうち2つの要件を満たす新規収載品</p>

現行の要件及び加算率	改正案
<p>●有用性加算(II) (5～20%) 次のいずれかの要件を満たす新規収載品</p> <p>イ 類似薬に比して高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。</p> <p>ロ 製剤における工夫により、類似薬に比して、高い医療上の有用性を有することが、客観的に示されていること。</p> <p>ハ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療法法の改善が客観的に示されていること。</p>	<p>●有用性加算(II) (5～30%)</p> <p>イ <u>臨床上有用な新規の作用機序を有すること。</u></p> <p>ロ 類似薬に比して高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。</p> <p>ハ 製剤における工夫により、類似薬に比して、高い医療上の有用性を有することが、客観的に示されていること。</p> <p>ニ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療法法の改善が客観的に示されていること。</p>

現行の要件及び加算率	改正案
<p>●有用性加算(II) (5～20%) 次のいずれかの要件を満たす新規収載品</p> <p>イ 類似薬に比して高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。</p> <p>ロ 製剤における工夫により、類似薬に比して、高い医療上の有用性を有することが、客観的に示されていること。</p> <p>ハ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療法法の改善が客観的に示されていること。</p>	<p>●有用性加算(II) (5～30%)</p> <p>イ <u>臨床上有用な新規の作用機序を有すること。</u></p> <p>ロ 類似薬に比して高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。</p> <p>ハ 製剤における工夫により、類似薬に比して、高い医療上の有用性を有することが、客観的に示されていること。</p> <p>ニ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療法法の改善が客観的に示されていること。</p>

現行の要件及び加算率	改正案
<p>●小児加算(3~10%)</p> <p>次のいずれかの要件を満たす新規収載品</p> <p>イ 当該新規収載品の主たる効能及び効果又は当該効能及び効果に係る用法及び用量に小児(洋史、乳児、新生児及び鄭出生体重時を含む。)に係るものが明示的に含まれていること。</p> <p>ロ 当該新規収載品の主たる効能及び効果にかかる薬理作用類似薬(当該効能及び効果に係る用法及び用量に小児にかかるものが明示的に含まれているものに限る。)がないこと。</p>	<p>●小児加算(5~20%)</p> <p>次のいずれかの要件を満たす新規収載品</p> <p>イ 当該新規収載品の主たる効能及び効果又は当該効能及び効果に係る用法及び用量に小児(洋史、乳児、新生児及び鄭出生体重時を含む。)に係るものが明示的に含まれていること。</p> <p>ロ <u>当該新規収載品の比較薬が小児加算の適用を受けていないこと。</u></p>

<p>●市場性加算(I)(10%)</p> <p>次の要件を全て満たす新規収載品</p> <p>イ 薬事法第77条の2の規定に基づき、希少疾病用医薬品として指定された新規収載品であって、対象となる疾病または負傷に係る効能及び効果が当該新規収載品の主たる効能及び効果であること。</p> <p>ロ 当該新規収載品の主たる効能及び効果にかかる薬理作用類似薬がないこと。</p>	<p>●市場性加算(I)(10~20%)</p> <p>次の要件を全て満たす新規収載品</p> <p>イ 薬事法第77条2の規定に基づき、希少疾病用医薬品として指定された新規収載品であって、対象となる疾病または負傷に係る効能及び効果が当該新規収載品の主たる効能及び効果であること。</p> <p>ロ <u>当該新規収載品の比較薬が市場性加算の適用を受けていないこと。</u></p>
--	---

<p>●市場性加算(II)(3%)</p> <p>次の要件を全て満たす新規収載品</p> <p>イ 当該新規収載品の主たる効能及び効果が、日本標準商品分類に定められている薬効分類のうち、市場規模が小さいものとして別に定める薬効に該当すること。</p> <p>ロ 当該新規収載品の主たる効能及び効果にかかる薬理作用類似薬がないこと。</p>	<p>●市場性加算(II)(5%)</p> <p>次の要件を全て満たす新規収載品</p> <p>イ 当該新規収載品の主たる効能及び効果が、日本標準商品分類に定められている薬効分類のうち、市場規模が小さいものとして別に定める薬効に該当すること。</p> <p>ロ <u>当該新規収載品の比較薬が市場性加算の適用を受けていないこと。</u></p>
---	--

<p>●キット加算(3%)</p> <p>当該キット製品が次のいずれかの要件を満たす場合</p> <p>(イ) 既記載品(キット製品である既記載品を除く。以下この号において同じ。)を患者に投与する場合に比して、感染の危険を軽減すること</p> <p>(ロ) 既記載品を患者に投与する場合に比して、調剤時の過誤の危険を軽減すること</p> <p>(ハ) 既記載品を患者に投与する場合に比して、救急時の迅速な対応が可能となること</p> <p>(ニ) 既記載品を患者に投与する場合に比して、治療の質を高めること</p>	<p>●キット加算(5%)</p> <p>当該キット製品が次のいずれかの要件を満たす場合(既記載品のキット製品と比較して、キットの構造、機能に新規性が認められるときに限る)</p> <p>(イ) 既記載品(キット製品である既記載品を除く。以下この号において同じ。)を患者に投与する場合に比して、感染の危険を軽減すること</p> <p>(ロ) 既記載品を患者に投与する場合に比して、調剤時の過誤の危険を軽減すること</p> <p>(ハ) 既記載品を患者に投与する場合に比して、救急時の迅速な対応が可能となること</p> <p>(ニ) 既記載品を患者に投与する場合に比して、治療の質を高めること</p>
---	---

小児用医薬品の薬価算定ルール現状と課題並びに今後の方向性

研究協力者 塩野義製薬株式会社
業務部 加茂谷 佳明

〔はじめに〕

平成19年10月3日に開催された中央社会保険医療協議会（以下、中医協）薬価専門部会において、「小児適応の開発促進について」と題する資料が厚生労働省より提示され、担当官から「小児用医薬品については、小児における治験がなかなかやり難いため、小児用医薬品の開発が進んでいない状況にある。小児の関係学会から延べ99の医薬品について具体的に小児の効能追加要望があり、これらのうち、実際に小児適応の承認を取得したものがアザチオプリン（イムラン）とアセトアミノフェンの2つのみである」との報告があり、小児領域の効能追加が進んでいない実態が明らかにされた。

また、薬価についても言及があり、「小児適応を取得する通常のパターンは、最初に大人の効能を取得した後に、ある程度使ってから、小児適応を追加する場合が多い。ただし、このような効能追加については、薬事承認上は優先的な審査を行う仕組みがあるが、薬価上のインセンティブはない」との現状も報告された。

平成18年度薬価制度改革において新薬の算定における「小児加算」が新設され、小児用医薬品の開発に対する薬価上の評価が初めて明確にされたところであるが、更に平成20年度薬価制度改革に際し、中医協という場において、小児領域の適応追加の現状が、上述のように詳細に報告され、議論されたのは過去になかったことであり、厚生労働省も小児用医薬品の開発促進に向けて、いよいよ本腰を上げてきたという状況になっている。

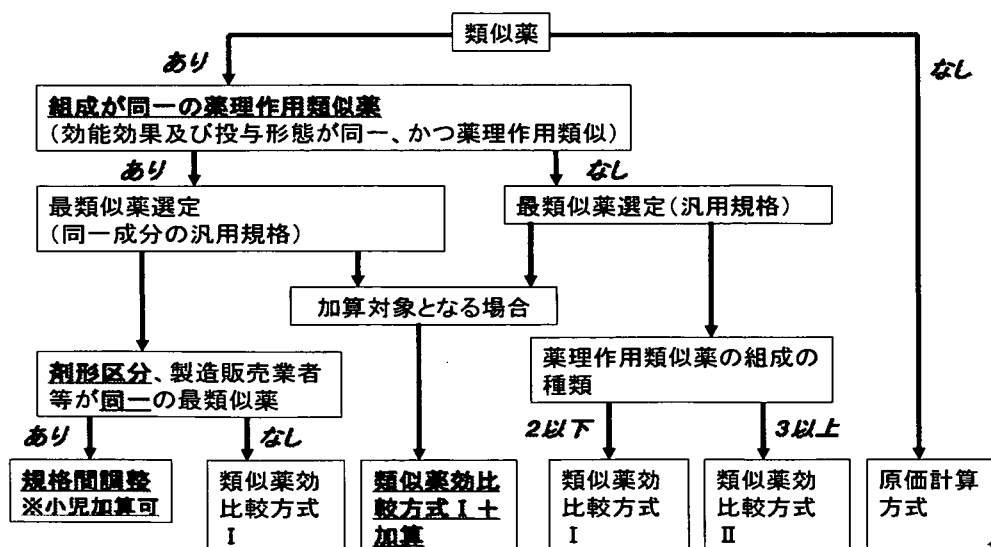
本稿では、小児用医薬品の薬価算定ルール現状と課題について報告するとともに、今後の方向性について医薬品業界の考えを報告する。

なお、本稿において、意見に係わる部分はあくまでも筆者の個人的見解であることをお断りしておく。

〔小児用医薬品の薬価算定の現状と課題〕

新薬の薬価は、原則として「類似薬効比較方式」にて算定され、類似薬が存在しない場合は、当該医薬品の原価を基に算定されることになる。新薬の算定方式の基本的な流れは以下の通りである。

新医薬品の薬価算定方式の基本的な流れ



小児領域の効能を新たに追加する際、「新規の小児用製剤を薬価収載する場合」と「既存製剤に効能のみ追加する場合」があるが、それぞれの事例において、平成19年度時点ではどのような薬価算定が行われるかを以下に示す。

①小児用製剤を新規に薬価収載する場合

- ・新たに剤形を追加する事例（例：新規に小児用ドライシロップを収載）

【算定】 類似薬効比較方式（I）×剤形間比（既存の錠剤等をベースに算定）
薬理作用類似薬に小児の効能が無い場合、小児加算（3～10%）を適用

- ・既存製剤に別規格を追加する事例（例：新規に低容量錠剤を収載）

【算定】 規格間調整（既存の高容量錠剤をベースに算定）
薬理作用類似薬に小児の効能が無い場合、小児加算（3～10%）を適用

②既存製剤に小児に対する効能又は用法等を追加する場合

- ・新たな剤形・規格を収載する訳ではないため、新たな薬価算定は行われない。

この②の事例が、〔はじめに〕で述べた「薬事承認上は優先的な審査を行う仕組みがあるが、薬価上のインセンティブはない」、即ち、「既存製剤に対する薬価上の評価方法が存在していない」という事例である。平成17年4月以降に小児の承認を追加した成分は、10成分（そのうち5成分は優先審査対象品目）に及ぶが、既存製剤への追加であり、薬価上のメリットは享受できていない。

小児の効能を追加した品目の例（17年4月以降承認分）

小児の効能の追加について評価する仕組みがない

販売名	成分名	薬価収載日	効能追加承認日	効能追加の内容	優先的な審査
コスメゲン	アクチノマイシンド	S45.8.1	H17.9.15	小児悪性固形腫瘍に対する他の抗がん剤との併用療法の効能・効果及び用法・用量の追加	○
ランダ注 他	シスプラチン	S59.3.17	H17.9.15	悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍に対する他の抗がん剤との併用療法の効能・効果及び用法・用量の追加	○
注射用/バラプラチン150mg 他	カルボプラチン	H2.5.25	H17.9.15	小児悪性固形腫瘍に対する他の抗がん剤との併用療法の効能・効果及び用法・用量の追加	○
シナジス筋注用50mg他	バリピズマブ (遺伝子組換え)	H14.4.26	H17.10.14	24ヶ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CTD)の効能・効果の追加	○
バイアスピリン錠100mg 他	アスピリン	H12.11.24	H17.10.31	「川崎病」の効能・効果及び用法・用量の追加	
エポジン注シリンジ750 他	エポチン ベータ (遺伝子組換え)	H12.7.6	H18.4.11	「未熟児貧血における貧血症状改善」の効能・効果の追加	
リレンザ	ザナミビル水和物	H13.2.2	H18.4.11	小児に係る用法・用量の追加	
イムラン錠	アザチオプリン	S45.8.1	H18.6.15	クローン病の緩解導入及び緩解維持、潰瘍性大腸炎の緩解維持の効能・効果の追加	
バルトレックス顆粒50%	塩酸バラシクロビル	H14.6.14	H19.4.18	「水痘」の効能・効果の追加	
日本薬局方アセトアミノフェン 他	アセトアミノフェン	S34.3.1	H19.9.28	小児の用法・用量の追加	○

平成19年10月3日 中医協薬価専門部会提出資料

また、小児加算の要件が厳しく、適用される品目が極端に少ないことも課題として挙げられる。平成18年4月から小児加算の対象となった品目は、オゼックス点眼液0.3%/トスフロ点眼液0.3%とファンガード点滴用25mgの2製剤のみというのが実態である。

このような小児用医薬品の薬価算定における現状に対して、昨年6月の中医協薬価専門部会の席上で、薬価算定組織加藤治文委員長（東京医科歯科大学）から、「小児用医薬品の開発促進に向けて」、下記の問題提起が行われた。

- ① 小児加算については、薬理作用類似薬の有無に拘らず加算を適用する（ただし比較薬に当該加算が適用され

ている場合を除く) など、加算要件の見直しを検討してはどうか。

- ② 特に、小児用医薬品については、成人における有効性、安全性が確認されてから開発されることが多く、類似薬が長期間収載され薬価が低くなっている場合は、小児加算を適用しても評価が十分でないことがあるため、加算率の引上げ又は原価計算方式の採用を検討してはどうか。
- ③ 市販後に小児適応等、臨床上の有用性が高い効能等の追加を行った医薬品は、基準を設けた上で、再度薬価を評価する仕組みを検討してはどうか。

また、製薬業界からも、本件について、同部会にて下記の要望を行っている。

- ① 小児加算については、加算適用範囲の拡大並びに加算率の引上げを行うべきである。
- ② 類似薬が属する薬効群の薬価が著しく低いなど、新薬の価値を適正に評価できない場合には、加算付与による有用性評価が可能な原価計算方式により算定されるべきである。

〔今後の方向性〕

上述の議論を踏まえて、12月14日に公表された「平成20年度薬価制度改革の骨子」において「小児用医薬品の評価拡充」の方策が提案され、了承された。その内容は、以下の通りである。

①小児加算について

- ・加算率を引上げる（現行3～10% ⇒ 5～20%）。
- ・薬理作用類似薬がある場合でも、比較薬が当該加算を適用されていない場合には、加算を適用する。

②既収載品の薬価改定

- ・平成20年4月以降、小児の適応等を追加した場合は、次々期薬価改定時に通常の改定薬価に加算することとする。

①では、加算率の引上げと対象品目の拡大が提案され、②では「薬価上のインセンティブがない」既存製剤に対しても該当加算分を薬価引下げ分より控除するとの見解が示された。特に②は、具体的な方法等は今後の議論となるものの、これまでにない施策であり、小児用医薬品の開発促進に向けての大きな一歩と評価できるものである。

〔おわりに〕

小児領域の適応を追加するためには、動物実験から始まり製剤開発、臨床試験、更には市販後調査等が求められるが、それらに掛かる企業負担は一説では10～15億円とも言われている。製薬企業として、小児領域の適用拡大の必要性は認識しつつも、株主に対する説明責任等を考慮すると、求めに応じて軽々に追加適用の行動をとることは、躊躇せざるを得ない現状となっている。効能追加を行うにあたっては、利益の確保はともかく、少なくとも掛かった費用の大半が回収できる担保が必要である。

上述したように、厚生労働省も小児領域の効能追加に「薬価算定上のインセンティブ」を与える施策を打ち出しているところであるが、併せて、欧米で実施されているような既存の成人用製剤の独占期間延長等、当該成分や開発企業に対するインセンティブの充実についても検討が必要であろう。

中医協という診療報酬・薬価制度を検討する場において、小児用医薬品の拡充方策について真摯な議論が交わされたのはこれまでにないエポックな出来事であり、この議論の火を消すことなく、引き続き、小児用医薬品の開発促進に向けた検討が進むことを望むものである。

以上

小児薬価算定制度への要望
—企業の立場から—

研究協力者

ノーベルファーマ株式会社
塩村 仁

1. 日本の医薬品産業の問題点

1.1 医薬品産業に求められるもの

厚労省の「新医薬品産業ビジョン」で、日本の医薬品産業に求められるものとして、以下の3項目を挙げている。

1. アンメット・メディカル・ニーズへの対応
2. 収益性は低いものの開発が重要な医薬品（治療法のない難病の治療薬、オーファン・ドラッグ、ワクチンなど）や国内・アジアのニーズに合った医薬品の開発・供給
3. 発展途上国への人道的支援、新型インフルエンザ・災害・バイオテロ等に対する危機管理など社会的・国際貢献

また、同ビジョンで、ベンチャー企業が少ないことを問題点のひとつとして指摘し、その対策のひとつとしてイノベーションの適切な評価が重要であり、そのために、薬価制度等における革新的な製品に対するより適切な評価を検討するべきである、としている。

1.2 薬価基準（保険薬価）算定方式

平成20年度薬価制度改革（平成19年11月21日中薬協資料「平成20年度薬価制度改革の骨子（たたき台）」）では、イノベーションを評価するための様々な工夫がなされている。特に、小児用医薬品、オーファン・ドラッグについて、インセンティブを考慮するとしている。新しい算定方式の特徴は以下の3項目である。

1) 類似薬効比較方式（主たる方式）

新薬の算定価格が外国平均価格と比べてまだ低い点に鑑み、画期性、有用性、小児加算方式の見直しを実施。

2) 古い医薬品を薬価算定上の参照薬としない

薬価収載後10年以内の新薬から選定

3) 原価計算方式の採用が増加する可能性

特に、小児用医薬品、オーファン・ドラッグは、原価計算方式適用が増加することになるが、結果として外国薬価平均価格となる可能性が高い。

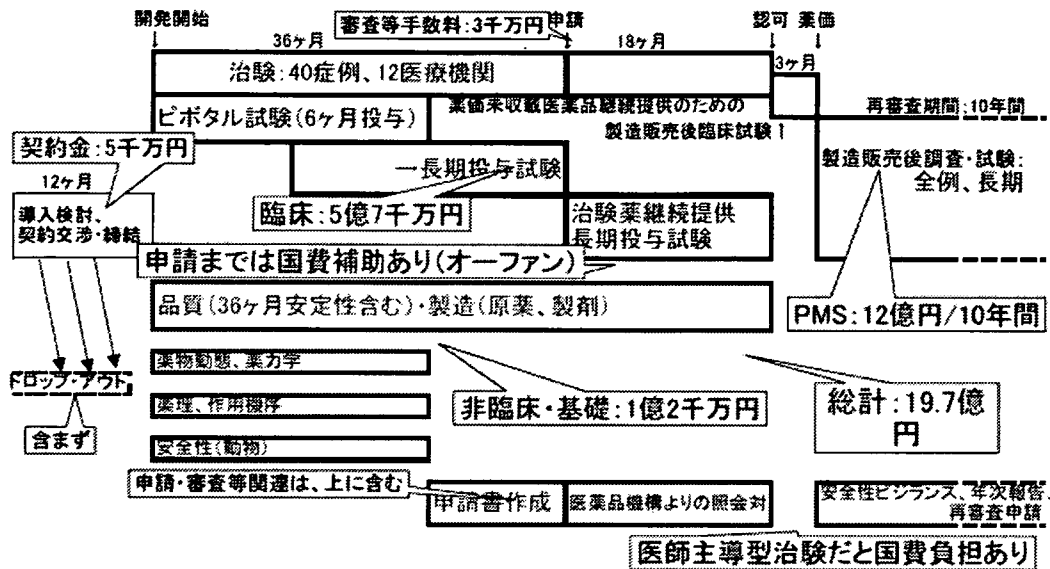
2. 小児用医薬品等での医薬品開発での問題点

市場規模が大きい小児用、婦人科用やオーファン・ドラッグでは、医薬品開発の原価構成の要素である開発経費、製造経費、販売経費（適正使用情報伝達）、市販後調査（PMS：Post Marketing Surveillance）経費のうち、開発・PMS経費の原価に占める割合が大きくなる。以下、モデル・ケースで説明する。

2.1 モデル・ケースでの経費（小児用医薬品、オーファン・ドラッグ開発とPMS）

有効成分（海外から導入）、患者数千人のケースの開発及びPMS（市販後安全性調査）の経費として開発（5年）、PMS（10年）での経費合計が、約20億円と試算される。

小児用を含む希少疾病用医薬品の開発(海外からの導入)



1) 開発経費が大きい理由

非臨床試験：小児では、製剤上の工夫、薬物動態検討も必要である。

臨床試験：小児での同意取得が困難、また、臨床試験中のドロップ・アウトによる有効症例の確保が困難である。対照的に、米国では、NIH (National Institutes of Health) が丸抱えして開発している場合もあり、企業の開発経費負担は少ない。

2) PMS 経費が大きい理由

PMS 経費：小児用医薬品、オーファン・ドラッグでは、症例数を設定せずに市販後使用される全症例について追跡調査を行うことを承認条件として要求されることが多い。売上額が限定されているので、相対的な比率が高くなる。

2.2 モデル・ケースでの医薬品コストの試算 (患者 1人1日あたり)

医薬品の開発、製造、販売、流通などで必要な患者1人1日あたりのコストを試算した。

1) 開発・PMS 経費

開発・PMS 経費が20億円で、患者数を1000名x10年間と仮定すると、
 $20 \text{億} \div (1000 \times 10 \times 365) = 5 \sim 600 \text{円/人} \cdot \text{日}$

2) 製造経費

$50 \sim 100 \text{円/錠} \times 3 \text{回/日} = 150 \sim 300 \text{円/人} \cdot \text{日}$

3) 販売経費

適正使用情報伝達 2~300円/人・日

4) 流通経費、利益、消費税

5~600円/人・日

5) 合計

1)~4)より、患者1人1日あたりのコストは、1,350~1,800円/人・日と試算される。

2.3 インセンティブと感ずる売上

前項のコスト試算より、製薬企業がインセンティブと感ずる売り上げは、下記計算式より、5億円/年以上で

あると試算される。

1400～1800円/人・日 x 365日 x 1000人 ≒ 5～7億円/年

2.4 原価計算による薬価算定でのインセンティブについて

平成20年度薬価制度改革により、原価計算方式による算定が増える可能性があるが、結果的に外国薬価平均価格の算定になることが予測される。ところが、小児用医薬品では、医薬品として開発する成分が古い場合が多い。この場合、外国平均薬価も低いことがある。

ドラッグ・ラグ解消のため、欧米で古くから使用され医療上必要性が高いものをわが国へ導入するような場合、薬価算定上の「外国平均価格」が低水準にあるならば、これに直接合わせるようなことはせず、特別のインセンティブがあつてしかるべきではないかと考える。

特に、負担の大きいPMS（市販後の安全性調査）では、オーファン・ドラッグについてわが国では全例調査が承認条件として要求されるが、欧米ではそうではない。さらには、品質への要求度として、国民感情として、非常に高いものがある。このため、外国平均価格が安い場合、開発インセンティブどころか安定供給に支障が出かねない。

古い医薬品で医療上必須の薬剤について採算割れを防ぐため、政策的な薬価引き上げを行ったラボナール®や局方品の例がある。

今後、市場規模が大きい小児用、婦人科用医薬品やオーファン・ドラッグについて外国平均価格より高く算定することへの国民的理解が必要であると考ええる。

3. 小児用医薬品等での医薬品審査・承認での問題点

昨今の審査体制は、着実に整備され、改善されていることを実感するが、再審査と販売独占期間（いわゆる先発権）についての問題点を指摘したい。

3.1 販売独占期間（いわゆる先発権）と再審査の現状

わが国には、医薬品の販売独占期間は、なく、その代わりに再審査期間がその間、後発品が事実上認可されないで販売独占期間となっている。平成19年3月20日薬食審第0320001号において、「新規有効成分含有医薬品については、その安全対策の更なる充実強化の観点から、再審査期間を8年とすることが妥当である」とされている。しかし、本来の意味合いは、先発品に販売独占期間を与えるためのものではない。

3.2 再審査指定のメリット・デメリット

現状の医薬品の市販後の再審査指定は、膨大なPMS（市販後の安全性調査）費用がかかることとなり、医療費が増大する要因となっている。もし、再審査指定を受けなかった場合は、PMS費用は、かからないが、小児用等では、ほとんどが医薬品の物質特許が切れていることが多いため、製薬企業の販売独占期間はない。また、新薬とみなされない場合では、原価計算方式は、採用されないで、10年以上古い医薬品でも薬価算定上の参照薬として採用されうる。

再審査期間とは別に、販売独占期間（先発権）を設けることを考える必要がある。

4. 結論

1) インセンティブと感ずる売上は、ベンチャー会社でも5億円/年以上である。

- 2) 市場規模が大きい小児用、婦人科用医薬品やオーファン・ドラッグについてのコストを上げる要因として、PMS（市販後安全性調査）費用は、大きい。
- 3) 独占販売期間は、インセンティブである。
- 4) PMS（再審査期間）と販売独占期間を分離して考えることの検討が必要である。
- 5) 品質に極端にこだわる国民感情は、コスト・アップ要因である。

「小児薬物療法の実態調査の研究 剤形変更、特に錠剤の粉碎化使用に係る情報の調査」

分担研究者 中川雅生 滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター

研究要旨

錠剤の内服ができない乳幼児に対し、散剤や水剤などの適切な剤形がないと錠剤の粉碎化による処方となされる。剤形変更が臨床現場において問題となるのは、適応外使用ということと同時に粉碎時の薬物の安定性や薬物動態に関する情報がなく、服薬指導や投与法の決定が適切に行えないことにある。そこで、剤形変更にかかる医薬品情報、特に錠剤を粉碎化した場合の薬物の安定性および薬物動態に関する情報の有無とそれを入手することが可能かどうかを調査した。

2006年7月～2007年6月に滋賀医科大学医学部附属病院において錠剤を粉碎化する処方があった医薬品を対象に、各医薬品を製造あるいは販売する製薬会社に対し、①粉碎時の医薬品情報の有無、②粉碎時の安定性情報の有無、③粉碎時の薬物動態に関する情報の有無、④粉碎時の医薬品情報提供の可否、についてアンケート調査を実施した。

当該医療機関において錠剤を粉碎化する処方が出されたのは85医薬品であった。これら85の医薬品を製造あるいは販売する製薬会社28社にアンケート調査表を送付したところ、28社すべてから回答が得られた。粉碎時の情報が得られたのは68品目（80.0%）、粉碎時の安定性情報が得られたのは66品目（77.6%）であったのに対し、粉碎時の薬物動態に関する情報が得られたのは2品目（2.4%）にすぎなかった。

錠剤粉碎時の薬物動態に関する情報は極めて少なく、用法・用量を決める上で問題となると考えられた。

研究協力者 藤田彩子 滋賀医科大学医学部附属
病院薬剤部薬剤情報室

A. 研究目的

昨年度の厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）（主任研究者：松田一郎）の分担研究として小児科病棟における適応外使用の実態調査を実施し、処方された医薬品237種類のうち64%が適応外使用であることを明らかにした¹⁾。適応外使用のうち、錠剤の粉碎化や散剤の懸濁化などの剤形変更による使用が多くを占めたが、この理由は、錠剤の内服ができない乳幼児に対し、散剤や水剤などの適切な剤形がないためである。剤形変更が臨床現場において問題となるのは、その場合の薬物動態に関する情報がなく、服薬指導や投与法の決定が適切に行えないことにある。そこで、今年度

は剤形変更にかかる医薬品情報がどの程度収集できるかということの研究テーマに取り上げ、特に錠剤を粉碎化した場合の薬物の安定性および薬物動態に関する情報の有無とそれを入手することが可能かどうかを調査した。

B. 研究方法

対象と方法

2006年7月～2007年6月に滋賀医科大学医学部附属病院において錠剤を粉碎化する処方が指示された医薬品を対象に、各医薬品を製造あるいは販売する製薬会社に対し、①粉碎時の医薬品情報の有無、②粉碎時の安定性情報の有無、③粉碎時の薬物動態に関する情報の有無、④粉碎時の医薬品情報提供の可否、の4点に関するアンケート調査（図1）を実施した。

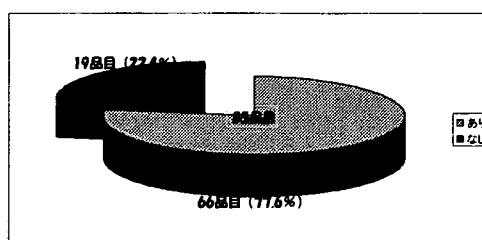
図1. アンケート調査内容

- 錠剤粉砕時の情報
- 1) 粉砕時の情報

あり	なし
----	----
 - 2) ありの場合

どのような情報ですか	
①安定性	
②薬物動態 (特に吸収)	
③その他	
 - 3) 情報を提供いただくことは可能ですか

図3. 粉砕時の安定性情報の有無



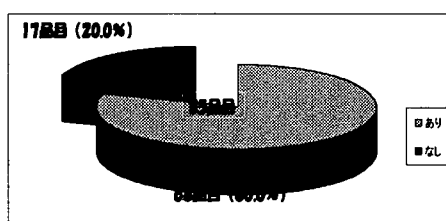
C. 研究結果

2006年7月～2007年6月に当該医療機関において錠剤を粉砕化する処方が出されたのは85医薬品であった。これら85の医薬品を製造あるいは販売する製薬会社28社に図1のアンケート調査表を送付したところ、28社すべてから回答が得られた(アンケート回収率: 100%)。

① 粉砕時の医薬品情報の有無

85医薬品のうち、粉砕時の情報があると回答されたのは68医薬品(80.0%)、ないと回答されたのは17医薬品(20.0%)であった(図2)。

図2. 粉砕時の情報の有無



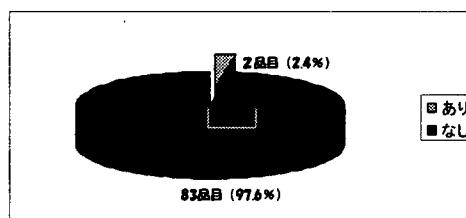
② 粉砕時の安定性情報の有無

85医薬品のうち、粉砕時の安定性情報があると回答されたのは66医薬品(77.6%)、ないと回答されたのは19医薬品(22.4%)であった(図3)。

③ 粉砕時の薬物動態に関する情報の有無

85医薬品のうち、粉砕時の薬物動態に関する情報があると回答されたのは2医薬品(2.4%)、ないと回答されたのは83医薬品(97.6%)であった(図4)

図4. 粉砕時の薬物動態情報の有無



④ 粉砕時の医薬品情報提供の可否

85医薬品のうち、粉砕時の医薬品情報提供が可能かという質問に対し、粉砕時の情報があるとされた68医薬品すべてにおいて提供が可能であるという回答が得られた。

なお、錠剤粉砕時のその他の情報提供として、1医薬品において、粉砕時に胃酸により失活するため、制酸剤と併用して使用した報告があるという情報提供があった。

D. 考案

錠剤粉砕時の情報があると回答された68医薬品のうち、粉砕時の安定性情報があるとされたのは66医薬品であったのに対し、薬物動態に関する情報があると回答されたのは2医薬品のみと極めて少なかった。安定性に関する情報は粉砕化された錠剤の保存や最長処

方日数を決める上で必要な情報であるが、粉碎時の情報が比較的多く得られることの理由として、製剤化する前の原沫の情報があるためと推測される。一方、吸収をはじめとする薬物動態が粉碎によりどう変化するかに関する情報が得られないと、投与回数や投与量が推測できないため、用法・用量を決める上で臨床的に問題となると考えられた。

E. 結論

小児用の散剤や水剤が積極的に開発されない状況において、錠剤の粉碎化は適応外使用ながら不可避であり、錠剤粉碎時の薬物動態に関する情報入手は小児の安全性を確保するため、可及的速やかに取り組むべき課題と考えられた。

F. 参考論文

- 1) 藤田彩子、千葉幹夫、山路昭、中川雅生、小児科病棟における適応外薬剤の使用状況、日本小児臨床薬理学会誌 2007 ; 20 : 94-97.

G. 研究発表

- ・藤田彩子、千葉幹夫、山路昭、中川雅生、小児科病棟における医薬品適応外使用の問題点～服薬指導の立場から～、第34回日本小児臨床薬理学会、2007、11、16-17、熊本