

抗菌薬研究開発のプル型インセンティブに関する
中間報告書

令和5年3月

目次

はじめに.....	1
1. 抗菌薬に関するプル型インセンティブ	2
1.1 プル型インセンティブ導入の背景.....	2
1.2 プル型インセンティブの概要.....	4
1.3 海外で導入されたプル型インセンティブ	6
(1) 英国.....	6
(2) スウェーデン	8
(3) 米国.....	12 ¹²
1.4 日本におけるプル型インセンティブの導入の動き	14 ¹⁴
1.5 プル型インセンティブ導入のための課題.....	16
小括	16 ¹⁶
研究体制	16 ¹⁶

はじめに

これまで国内外において数多くの抗菌薬が開発されてきたが、感染症治療のために抗菌薬が使われることにより、新たな薬剤耐性菌が生み出されることが繰り返され、画期的な抗菌薬を開発することは困難になってきている。

しかし、薬剤耐性菌の増加や蔓延が進む中で、抗菌薬の開発を停滞させてしまうと、薬剤耐性菌による被害はより拡大し続けることが懸念されるため、新規の抗菌薬の研究開発は企業、研究機関及び政府が連携して取り組む必要がある。

以上の背景から日本では、企業での新規抗菌薬の研究開発を促進するためにプル型インセンティブの導入を検討している。

本調査では、先行してプル型インセンティブ導入・検討が進められている英国やスウェーデン、米国の現状を調査し、日本におけるプル型インセンティブの導入可能性や検討すべき課題（費用対効果、社会スキーム等）をまとめた。

1. 抗菌薬に関するプル型インセンティブ

1.1 プル型インセンティブ導入の背景

薬剤耐性菌の増加及び蔓延が懸念される中、新たな抗菌薬の開発が進まない状況が深刻な問題となっている。日本における抗菌薬の承認数は減少の一途にあり、医薬品の承認数に対する抗菌薬の承認数の割合も減少傾向にある¹。(図 1-1)

米国では、2010~2020年までの約10年間に10品目の新規抗菌薬を開発する「The 10 x '20 Initiative」キャンペーンが行われ、その結果、2010~2019年の抗菌薬開発数はそれまでの期間と比較して増加した。また、2011年には、AMRに有効な抗菌薬開発に対し、製品上市後5年間の市場独占期間の延長、米国食品医薬品局(FDA: Food and Drug Administration)による迅速な審査・承認への対応等を盛り込んだ法律である Generating Anti Biotic Incentives Now Act (GAIN)法が成立した²。

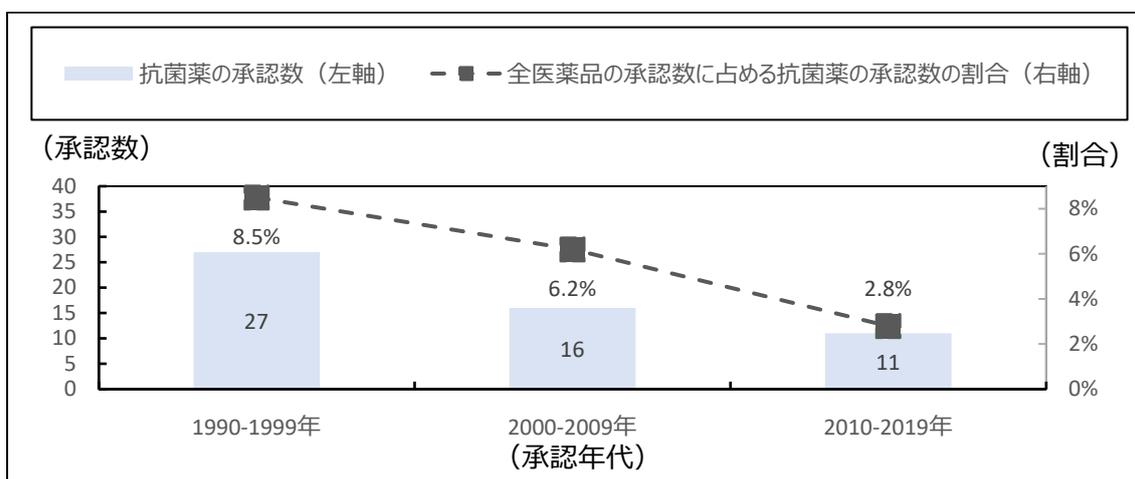


図 1-1 日本における抗菌薬の承認数とその割合の推移

政府が抗菌薬の開発を活性化させるための方法の一つにインセンティブ制度の導入がある。インセンティブ制度には、「プッシュ型インセンティブ制度」と「プル型インセンティブ制度」に大別でき、抗菌薬の製造販売承認取得前のインセンティブ制度を前者、製造販売承認取得後のインセンティブ制度を後者として区別している³。(図 1-2)

2018年に米国FDAがPlazomicinを新規抗菌薬として承認したが、開発に携わったバイオベンチャーAchaogen社などが2019年に相次いで倒産した。ベンチャー企業にとっては、新規抗菌薬の製造承認取得後における資金不足(安定供給のための生産体制への投資など)が大きな課題となっている²。

¹ 日本と欧米の抗菌薬開発の状況と課題, 日本製薬工業協会(製薬協)等, 政策研ニュース, No. 65, 2022年3月

² 日本発の抗菌薬開発の歴史と今後の展望について, 平井敬二, 日本化学療法学会雑誌, 68(4)

³ 感染症治療薬・ワクチンの創製に向けた製薬協提言 ―新型コロナウイルス感染症発生を契機として―, 2020年, 日本製薬工業協会

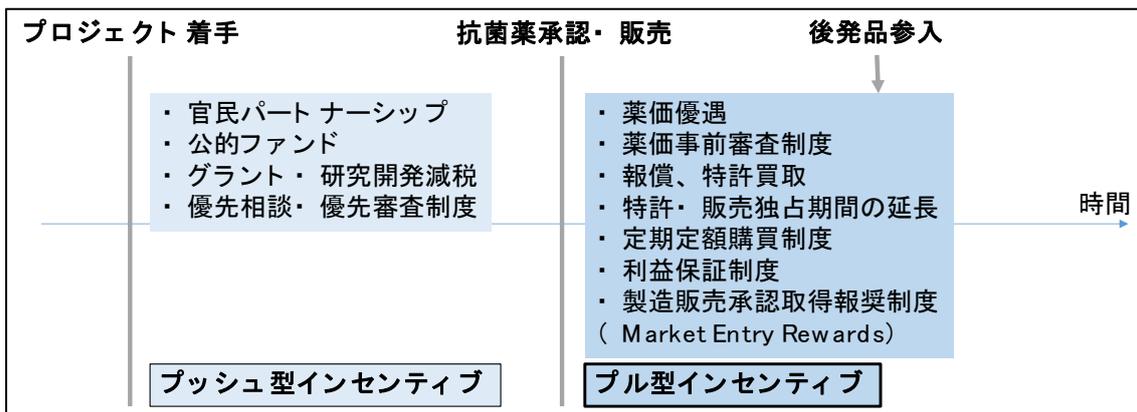


図 1-2 プッシュ型インセンティブとプル型インセンティブのモデル

1.2 プル型インセンティブの概要

「プル型インセンティブ」とは、抗菌薬を上市することに成功した場合に企業に報酬を与える仕組みのことである。

これまで日本では、AMR 政策に関する政策提言を目的として、2018 年 11 月に AMR アライアンス・ジャパンが設立され、2019 年 7 月に「7 つの提言」を発表し、その中で「プル型インセンティブを付与すべき」としている⁴。

製薬協(日本製薬工業協会)は、プル型インセンティブ(製造販売承認取得報奨制度、他製品に適用できる市場独占期間の延長制度)の導入検討を提案している⁵。以下に、代表的なプル型インセンティブの概要をまとめた⁶。

- 薬価優遇、薬価事前審査制度
 - ・ 薬価に対する補正加算
 - ・ 薬価制度の優遇政策として、新薬創出・適応外薬解消等促進加算制度

- 事前買取り保証制度(備蓄)
 - ・ 製造販売承認を取得した薬を、国の責任において一定量を買取る制度
 - ・ 備蓄量は国が決定するが、取引価格については、その備蓄量に応じて国と当該企業の間で可能なかぎり透明性をもって決定される必要がある

- 他製品に適用できる市場独占期間の延長制度(Transferable exclusivity extensions)
 - ・ 新規 AMR 感染症治療薬またはワクチンの製造販売承認を取得した場合に、当該企業が、希望する薬剤の市場独占期間を延長することができる(後発品参入が延期される)権利を得る制度。
 - ・ AMR 感染症治療薬またはワクチンの市場性は限定的で、当該薬剤の市場独占期間延長は企業のインセンティブにはならないため、企業が望む他の薬剤(他社の薬剤を含む)で行使できることを条件とする。
 - ・ 権利を得た当該企業は、承認要件となるステュワードシップ、適正プロモーション等に関する条件に同意し、安定供給並びに適切な販売活動を行う。

- 定期定額購買制度(SM: Subscription Model)
 - ・ 政府等の公的機関が、抗菌薬ごとに購入金額を支払うのではなく、一定期間の利用権として定額料金を支払う制度である。契約期間中は定められた商品を自由に利用できるが期間が

⁴ AMR アライアンス・ジャパン HP より(<https://www.amralliancejapan.org/goals/>)

⁵ 日本製薬工業協会 HP より(https://www.jpma.or.jp/thema/stop_amr/02.html)

⁶ 感染症による健康危機対応としての AMR 対策、抗菌薬市場におけるプル型インセンティブ制度の導入に関する政府向け提言書ー持続可能な抗菌薬開発のエコシステム構築により国民の命を守るー, AMR アライアンス・ジャパン, 2021.

経過すれば利用できなくなるのが一般的である。

- ・ 当該企業は、定額料金を受け取る代わりに、一定の供給量(上限あり)を適時に供給できる体制を整える。

- 利益保証制度
 - ・ 利益保証制度は、政府等の公的機関が、優先度の高い病原菌に対する抗菌薬の製造販売企業に対して、抗菌薬以外の他の医薬品と同程度の年間利益を保証する制度である。

- 製造販売承認取得報奨制度(MER: Market Entry Reward)
 - ・ 優先度の高い病原菌に対する新規の抗菌薬の製造販売企業に対して、研究開発を経て製造販売承認を取得した際に、当該抗菌薬の売り上げとは別に投資に対する適切な利益が保証されるように、政府等の公的機関が適切な報奨(補償)を支払う制度
 - ・ 報奨を受ける企業は、承認要件となるスチュワードシップ、適正プロモーション等に同意し、安定供給と適切な販売活動を行う
 - ・ 本制度の該当性基準、報奨金額や支払方法は、国と当該企業間で透明性をもって定める必要がある

1.3 海外で導入されたプル型インセンティブ

(1) 英国

英国では、2019年7月に抗菌薬のための定期定額購買制度(SM)を制定した⁷。

2020年12月に塩野義製薬(株)及びPfizer Inc.社から2種類の抗菌薬(塩野義製薬(株)のFETCROJA(セフィデロコール)とPfizer Inc.社のZAVICEFTA(セフトジジム・アビバクタム配合、ザビセフタ)を対象抗菌薬に選定した⁸。

■ 塩野義製薬(株)のFETCROJA(セフィデロコール)⁹

- ・ 世界保健機関(WHO)により最優先の対応が必要であると考えられているカルバペネム系抗菌薬に耐性を示すアシネトバクター・バウマニ、緑膿菌、腸内細菌目細菌の全てに有効性を示す薬剤である。
- ・ セファロスポリン系のシデロフォア型抗菌薬でペニシリン結合たんぱく質に結合して多剤耐性菌を含むグラム陰性菌の細胞壁合成を阻害する。

■ Pfizer Inc.社のZAVICEFTA(ザビセフタ、セフトジジム・アビバクタム配合)¹⁰

- ・ 2016年に欧州医薬品庁(European Medicines Agency:EMA)によって重篤なグラム陰性菌感染症に対して配合剤(ZAVICEFTA)の販売が承認された。
- ・ セファロスポリン系のセフトジジムと、カルバペネマーゼ酵素を不活性化する非βラクタム系のβラクタマーゼであるアビバクタムとの配合剤である。

英国のプル型インセンティブの適用・報酬プロセスは図1-3に示すとおりである¹¹。

対象抗菌薬の選定基準は、「WHOの優先病原体に対して有効である」という質の基準を満たすほか、2021年までに英国において承認され発売されたものであり、最低限の臨床的及び非臨床的基準を満たし、かつ総合スコア(臨床ポイント、非臨床ポイント、コストに関するポイントの合計)が最高である薬剤(新薬パイプライン)が選定される。

また上記の2種類の薬剤に対しては、2021年に、NHS(National Health Service)及びNICE(The National Institute for Health and Care Excellence)による医療技術評価

⁷ World-first scheme underway to tackle AMR and protect UK patients

⁸ Antibiotic resistance -- How many more final warnings before it's too late?

<https://www.eurekalert.org/news-releases/687050>

⁹ 塩野義製薬株式会社 HP より

(<https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2020/12/201221.html>)

¹⁰ Pfizer Launches Zavicefta™ (ceftazidime-avibactam) in the U.K. and Germany, a New Antibiotic to Treat Complicated Infections

(<https://www.bloomberg.com/press-releases/2017-03-14/pfizer-launches-zavicefta-ceftazidime-avibactam-in-the-u-k-and-germany-a-new-antibiotic-to-treat-complicated-infections>)

¹¹ Developing and testing innovative models for the evaluation and purchase of antimicrobials: subscription-based payment model.

(<https://amr.solutions/wp-content/uploads/2020/03/2020-03-25-NHS-AMR-Market-Engagement-Briefing-Final.pdf>)

(Health Technology Assessment: HTA)が行われた¹²。

HTA のプロセスでは、調達プロセスの完了後、評価グループの参加者 (EPRU: Economic Evaluation of Health and Care Interventions、NICE 及びステークホルダー企業など)を招待し、スコーピングワークショップ及びミーティングを行い、NICEのガイダンス文書を完成させる¹¹⁴⁹。

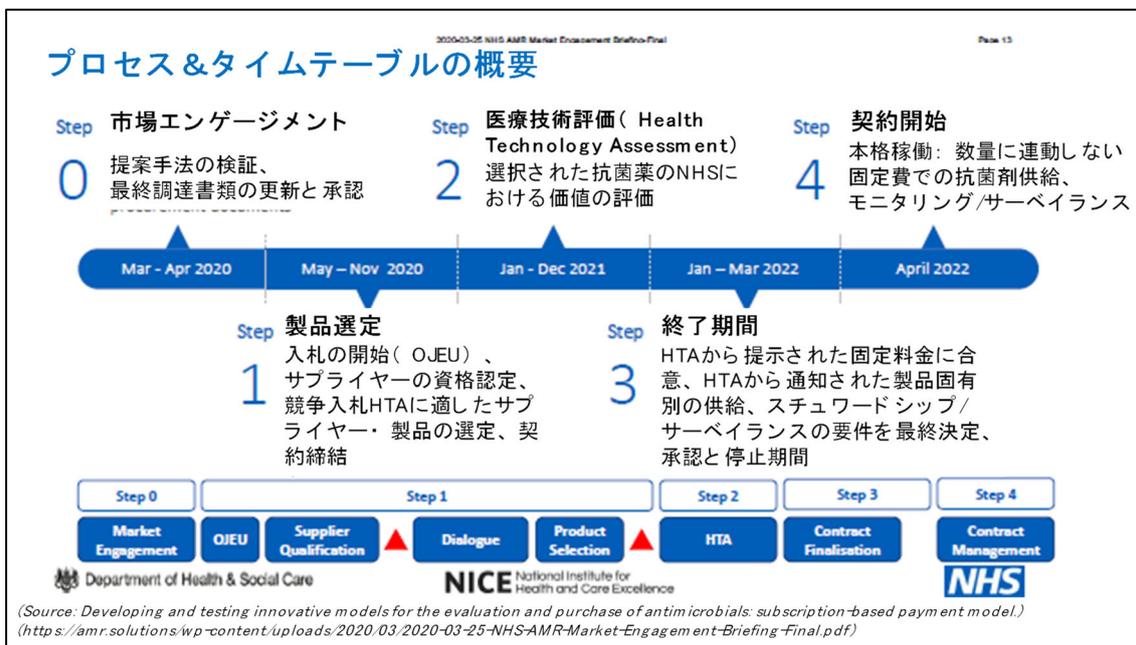


図 1-3 英国のプル型インセンティブのプロセス及びタイムテーブルの概要

英国と契約した製品の支払いモデルに関しては、最終ガイダンス¹²¹¹に詳細に記載されている。

上記の 2 種類の薬剤に対しては 10 年間に企業が得る一般的な報酬と同程度にすべきとして、10 年間に 1 製品当たり年間 1,000 万ポンド (NHSE&I が設定した最大契約額) の支払いに合意する予定であり、新規抗菌治療薬を無制限に供給できるようにする予定である。

企業は供給量に連動しない支払を四半期ごとに受け、その支払額は、NICE によりベネフィットの推定値 (QALYs: 質調整生存年により測定) により決定した。また、10 年間の契約期間の各年に割り当てられるべき QALY の割合は 60%以上とした。

塩野義製薬(株)の FETCROJA (セフィデロコール) は、1 年あたり 970QALY 以上、Pfizer 社の ZAVICEFTA (ザビセフタ、セフトジジム・アビバクタム配合) は、1 年あたり 530QALY 以上とするのが望ましいと結論付けた。

また、英国の支払いモデルに関して、国家、企業及び医療機関間のフローを図 1-4 にまとめた。

国家の支払機関である NHS E&I (NHS England and NHS Improvement) から契約企業に支払いが行われるが、その金額は、(最大契約額×契約企業のパフォーマンス) から医療供給者

¹² NICE: NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE
Antimicrobial health technology evaluation Final guidance
Cefiderocol for treating severe drug-resistant gram-negative bacterial infections,
Ceftazidime–avibactam for treating severe drug-resistant gram-negative bacterial infections

からの収入を差し引いた額とした。契約企業は取次店を介して、医療供給者(病院あるいは医師)に医薬品を供給し、医療供給者側からは、対価が支払われる。医薬品の流通のメカニズムと価格には、様々なケースがあり、契約企業が取次店への販売価格を個別に決定する。

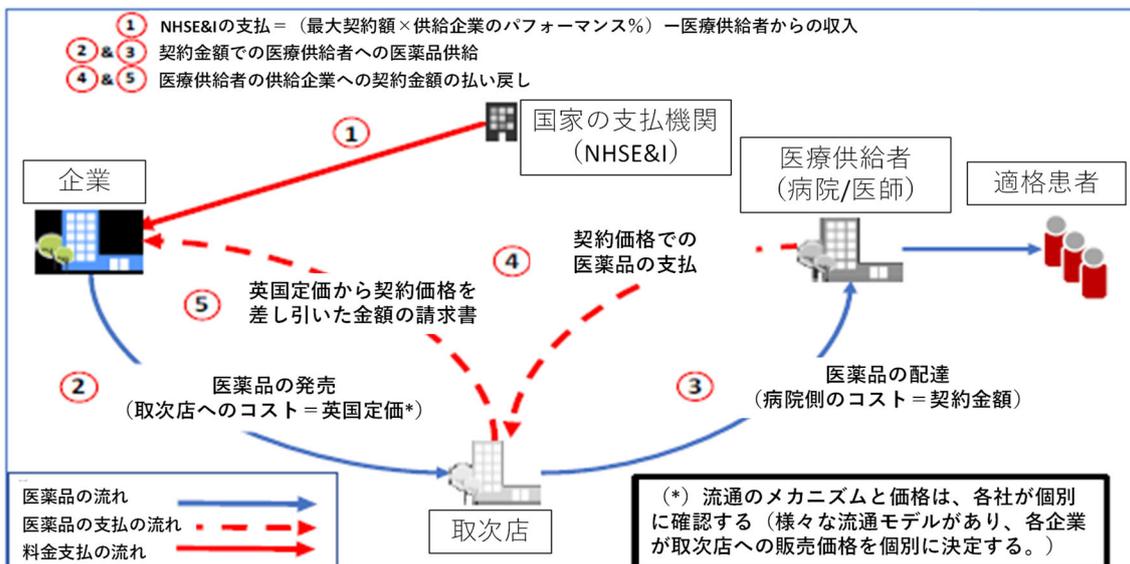


図 1-4 英国のプル型インセンティブの適用・報酬プロセス

また英国のプル型インセンティブの契約の様式(NHS Standard Contract for the Supply of Goods and the Provision of Services (Contract version))を表 1-1 に示す^{11,10, 13}。

契約者は、NHS England 及び供給業者で、契約期間は、初期は 3 年間で 10 年間まで延長でき、契約開始日は 2022 年 4 月 1 日とした。

表 1-1 英国のプル型インセンティブの契約

機関	NHS委員会 (英国NHS)、主要オフィスはリーズLS2 7UE, Quarry House, 4階
供給者	[供給者の名称、住所、及び場合により会社番号を入力する]
日付	[両者によって署名したときに日付を入力する]
商品の種類	サブスクリプション型支払いモデルによる英国NHSへの[新規]または[既存]の抗菌薬の提供

(2) スウェーデン

スウェーデンでは、Public Health Agency of Sweden (PHAS) がプル型インセンティブのパイロットスタディを指揮している^{14,13}。

スウェーデンにおけるプル型インセンティブのパイロット試験では、4社(1. MSD、2. 塩野義製薬(株)、3. Pharmaprim、4. Unimedica Pharma)と契約を締結し、5種類の抗菌薬(1. Zerbaxa (セフトロザン・タゾバクタム)、2. Recarbrio (イミペネム・シラスタチン・レレバクタム)、3. Fetcroja

¹³ NHS Standard Contract for the Supply of Goods and the Provision of Services (Contract version)

(セフィデロコル)、4. Vaborem (メロペネム・バボルバクタム)、5. Fosfomycin infectopharm (フオスホマイシン))を対象とした¹⁴。

PHAS では、「WHO 優先病原体リスト(PPL)の優先順位1のグループ」に対する有効な抗菌薬を公募しており、第一次調達 は 2020 年初頭を予定しており、パイロットスタディを 2022 年までに実施予定である ^{1412, 1613}。

スウェーデンでは、選定された各抗菌薬に対して「セキュリティストック」(推定安全在庫量)のコストに基づき、欧州における平均定価の 150% (「1 包当たりの価格(推定平均価格)」×「パッケージ数(医療上の必要性に基づく)」×「1.5(追加の間接管理経費と物流費をカバーするための 150 パーセント)」¹⁵)の「最低年間収益保証」を設定した。この計算の結果、年間 400 万クローネ(約 40 万ユーロ)の収益を保証することとなった(実際に支払われる予定の保障額は、400 万クローネから年間売上高を差し引いた額である)。抗菌薬製造業者には、年間売上が保証され、保証額と実際の年間売上との差額が新たな奨励金として支払われる¹⁶。予想外に多くの商品の売り上げがあり、保障された年間収益を超えた場合、企業には、年間に「セキュリティストック」の 10%を購入する額あるいは 40 万クローネに相当するボーナスが支給される¹⁷。

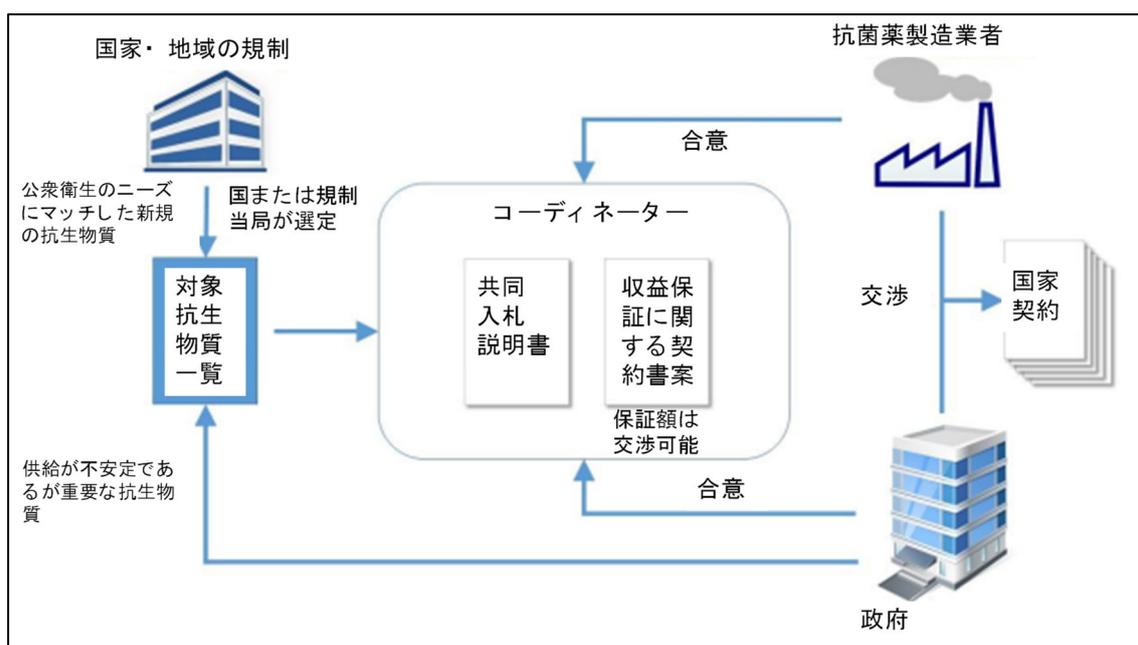


図 1-5 スウェーデンのプル型インセンティブに基づく適用・報酬プロセス

¹⁴ Public Health Agency of Sweden, Availability of antibiotics (<https://www.folkhalsomyndigheten.se/the-public-health-agency-of-sweden/communicable-disease-control/antibiotics-and-antimicrobial-resistance/availability-of-antibiotics/>)

¹⁵ Questions and Answers on Procurement in pilot study for new reimbursement model

¹⁶ D. Gotham et al, Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials: Approaches taken in France, Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States, Health Policy, 125, 296-306, 2021.

¹⁷ C. Ardal et al., National Facilitators and Barriers to the Implementation of Incentives for Antibiotic Access and Innovation, Antibiotics, 10, 749, 2021.

スウェーデンのプル型インセンティブの適用・報酬プロセスを多国間のインセンティブに拡張して各国が共通の契約書のテンプレートを用いて共同入札に参加できるように検討したモデルを図 1-5 に示す ¹⁷¹⁶。

まず対象となる抗菌薬は、その国家の政府機関または規制当局の勧告に基づき選択される。

ほとんどの国家は公開入札を要求しているため、これらの入札募集において、対象となる抗菌薬の特性（例えば、多剤耐性菌による感染症に承認された抗菌薬、特定のグラム陰性菌に承認された抗菌薬、肺炎球菌感染症治療用のナローズペクトラム抗菌薬など）を特定する必要がある。

入札資格要件が定義されると、共同入札が行われ、政府においてアクセス要件とスチュワードシップ要件を含む契約様式が作成される。契約書には、収入保証の計算案も記載される。保証額は交渉可能であり、民間資金で開発された重要な新規抗菌薬については、保証額を増額させることができる。

入札参加者が合意した後、国家は生産者（抗菌薬製造業者）と個別に交渉し、最終的に契約を締結する。

スウェーデンの公衆衛生局 (PHAS) は、以下の 10 の資金インセンティブモデルを検討した¹⁸。

1. 補助金
2. 完全独立型 MER (Market Entry Reward)
3. 部分独立型 MER
4. マイルストーン賞
5. 販売抗菌薬の単価増
6. 規制の簡素化
7. 加速度的なパイプライン・コーディネーター (PiCoor)
8. 研究開発における PiCoor
9. 非営利な目的の研究開発プロジェクトを運営する非営利デベロッパーにおける PiCoor
10. 完成した研究開発プロジェクトの実施に関心を持つ民間主体がいない場合、研究開発活動に対する政府の顧客または実行者として行動する公的な研究開発委託者における PiCoor

PHAS は、このうち次の4つのインセンティブモデルを候補とした ¹⁸¹⁵。

1. 補助金(プッシュ型インセンティブ)
2. マイルストーン賞(プル型インセンティブ)
3. 研究開発協力と非営利デベロッパーにおける PiCoor (プッシュ型/プル型インセンティブ)
4. 規制の簡素化

¹⁸ Economic incentives for the development of new antibiotics, Report commissioned by the Public Health Agency of Sweden, 2019.

スウェーデンの公衆衛生局(PHAS)は、以下の基準でインセンティブモデルを評価した¹⁸¹⁵。

- ・ 必要な投資額及び予算の制約
- ・ 導入・効果発現に要するターンオーバー時間とそのため時間の制約
- ・ インセンティブの世界的知名度
- ・ 独自性(現時点で存在しないインセンティブであること)
- ・ 必要性(抗菌薬の研究開発における重要な障壁に取り組むインセンティブであること)
- ・ スウェーデンの貢献(スウェーデンが運用開始時に決定的な役割を果たす機会があること)
- ・ 相補性(様々なインセンティブが研究開発パイプラインの異なる部分に及ぼす効果)
- ・ スチュワードシップ及びアクセス(抗菌薬耐性への対処に関わる2つの中心的な側面)

スウェーデンでは、医薬品は地域ごとに償還される。PHAS の抗菌薬モデルでは、地域の保健局が選択した抗菌薬の定価を支払い、地域調達によって保証された年間収益に達しない場合は、その差額は国家レベルで補填する(図 1-6)¹⁵¹³。

また製造業者が市場から撤退する可能性がある収益が低く古い医薬品に対しては、製造業者は償還当局(TLV)に価格引き上げの許可を申請することができる¹⁶¹⁴。

スウェーデンは、抗菌薬製造業者と2年間(2020年7月15日～2022年7月15日)の契約を結び、国家のアクセス及びスチュワードシップの規定、収入保証の計算案を盛り込んだ契約を結んだ。プロジェクト期間は最長24か月の延長が可能であり、延長は複数回行うことができる¹⁹。

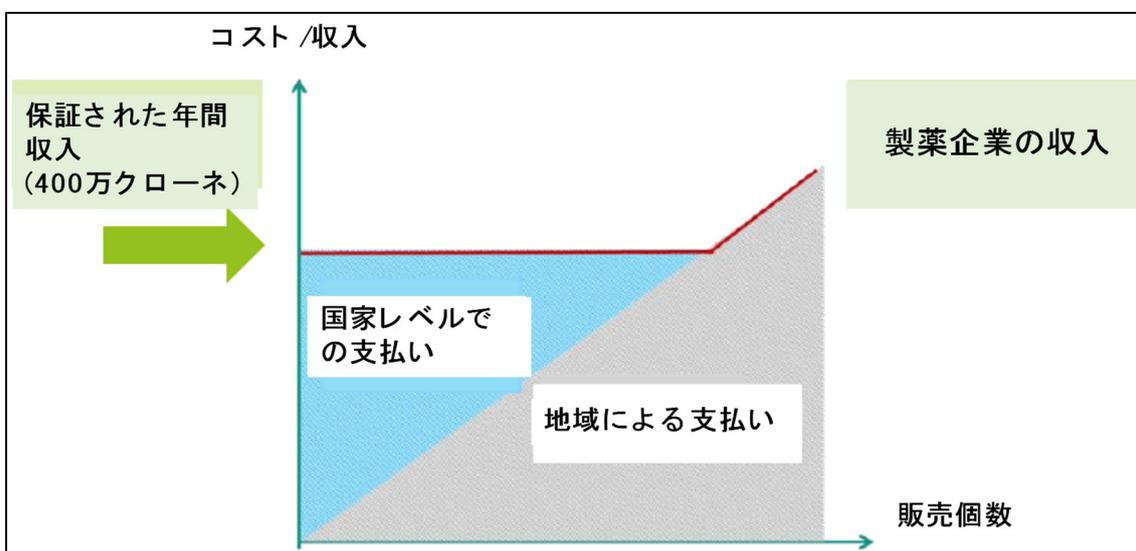


図 1-6 スウェーデンのプル型インセンティブでの支払いプロセス

また新たな診療報酬モデルの Q&A¹⁹¹⁶にパイロットスタディで締結される契約の条件が記載されている。

¹⁹ Questions and answers – Agreements signed for a pilot study of a new reimbursement model

- ・ 製品の条件は、特別な医療価値を持ち、スウェーデン市場で入手できないものであること
- ・ 製品の年間販売額が、前年度(2019年)に400万クローネを超えないこと
- ・ 既存のβラクタム系抗菌薬と同様の殺菌効果があり、安全性プロファイルを有すること
- ・ カルバペネム産生株、カルバペネム耐性緑膿菌、カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニを含む多剤耐性腸内細菌に対して優れた抗菌スペクトルを有していること
- ・ “WHO’s critical priority pathogens 2017”において、以下の適応症のうち少なくとも2つの治療薬として承認されている必要がある。
 - A) 合併症性腹腔内感染症
 - B) 急性腎盂腎炎を含む合併症性尿路感染症
 - C) 院内肺炎
 - D) 選択肢の少ない患者における好気性グラム陰性菌による感染症
- ・ スウェーデンまたは欧州市場での納入実績があること
- ・ 供給業者が以下の条件を満たしていること
 - ① スウェーデンに倉庫を持っている必要がある。
 - ② 四半期ごとの現行製品の在庫規模が前四半期の売上高の2倍に相当することを保証しなければならない。
 - ③ 契約締結から3か月以内に在庫を準備しなければならない。
 - ④ 保証額は必要な在庫が構築されたときにのみ支払われる。
 - ⑤ 抗菌薬製剤の受注次期と納期について、四半期ごとに報告する必要がある。

(3) 米国

米国では、2011年にGAIN法が世界で初めてプル型インセンティブの取組として導入された。ところが、冒頭で述べたように、新規抗菌薬の開発を目指すベンチャー企業にとっては、市販後に必要な資金調達、安定供給のための生産体制への投資など製造承認取得後における資金不足が大きな課題であることが浮き彫りとなった²。

そこで、米国では新規抗菌薬の承認後における資金調達にも有効な新たなプル型インセンティブの導入が検討され、2020年4月には、連邦議会に「PASTEUR Act (The Pioneering Antimicrobial Subscriptions To End Up Surging Resistance Act of 2021の略)」が提出された⁶。

PASTEUR法は、HHS(United States Department of Health and Human Services)の長官が「重要なニーズのある抗菌薬」の資格と申請のプロセスを遂行し、指定された幅広いパラメータの範囲内で価格と契約方法を設定することとしている。

また、PASTEUR法は、新規抗菌薬を開発し、優先的なR&D(研究開発)ギャップの解決や重要な臨床的価値の付加など、一定の条件を満たした製薬企業に「サブスクリプション契約」を付与する「Critical Need Antimicrobials委員会」を設立する。

PASTEUR法は、このモデルの実施のために、10年間で110億米ドルの予算を提供する(契

約額に応じて、3～14 件の契約に十分対応しうる)。

PASTEUR 法の契約には、利用可能性、薬剤耐性サーベイランス、適切な使用の保証に関する要件が含まれ、医薬品の特性に応じて、7 億 5000 万米ドルから 30 億米ドルの範囲で、5～10 年、または特許が切れるまで継続的に支払われる。この範囲内の参加資格基準や契約金額などの重要な要素の決定は委員会(が開発する方法論)に委ねられる。

また契約額は最低保証収益として提供され、抗菌薬販売による収入が差し引かれる。この点が、英国モデルなどほかの「サブスクリプションモデル」(年額料金を支払う代わりに製品の提供に制限がない)との大きな違いである。

表 1-2 米国のプル型インセンティブ (PASTEUR 法) の資金インセンティブモデル

プログラムの期間	プログラムの全費用	救助される人数	救助される DALYs	DALYs の価値	医療費の節約額	DALY + 医療費の節約額	費用対効果の比率
10年	\$5.4 bn	20,000	340,000	\$30.0 bn	\$2.0 bn	\$32.0 bn	6:1
30年	\$17.9 bn	383,000	6,510,000	\$470.7 bn	\$24.0 bn	\$494.8 bn	28:1

1.4 日本におけるプル型インセンティブの導入の動き

日本は世界標準となる抗菌薬の研究開発に化学修飾による創薬技術により大きな貢献をしてきたとされる²⁰。カルバペネム系抗菌薬であるメロペネム、マクロライド系抗菌薬のエリスロマイシンやクラリスロマイシン、グラム陰性菌に対するコリスチン、ペニシリン耐性ブドウ球菌に対するカナマイシンなどが日本起源の抗菌薬とされる²。

抗菌薬の開発数は、1980年代をピークに減少し、2010年代に日本で承認された抗菌薬はわずか11品目であった(図表1-1)。抗菌薬の研究開発は収益性が低いとされるが、その主な理由は、抗がん剤や生物製剤のような高薬価が望めないこと、新規に開発される抗菌薬にはさらなる薬剤耐性を生まないために適正使用が推奨されることが考えられる。また、従来進められた化学修飾手法による新規抗菌薬の創薬研究が困難になっていることが指摘されている²。

このような状況で、日本においても抗菌薬の研究開発に関して国際的な議論で主導的な役割を果たすため、市場インセンティブの事業(企業が国の薬剤耐性対策(販売量を適正使用の水準に維持)に協力することで生じる減収に対して、一定額の収入を国が支援すると同時に、抗菌薬の開発を促す仕組み)を実施することとしている(図1-7~1-8)。

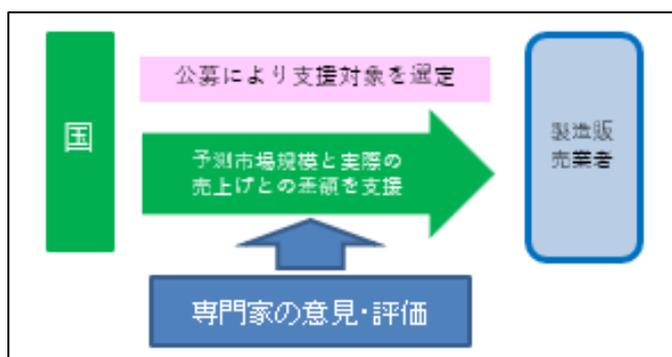


図 1-7: 抗菌薬に対する市場インセンティブの選定モデル

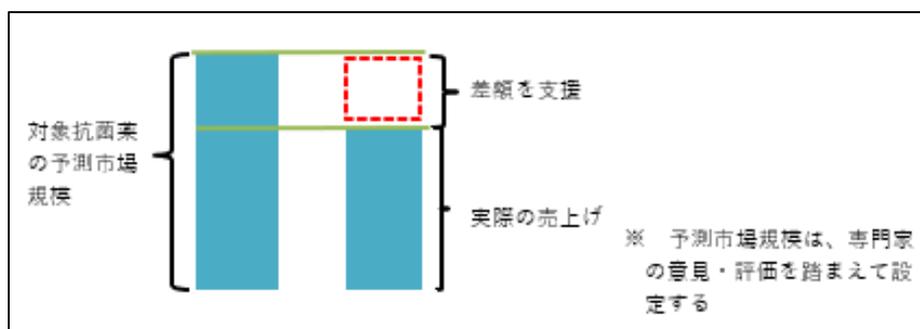


図 1-8: 抗菌薬に対する市場インセンティブの支援モデル

市場インセンティブの導入においては、国が作成する「抗微生物薬適正使用の手引き」を遵守し

²⁰ 抗菌薬開発の現状と展望, 八木澤守正, 日化療会誌, 52, 761-770, 2004.

たことによる売り上げ減少分を保証するが、「抗微生物薬適正使用の手引き」が遵守されず、過剰販売になった場合には、一定の費用を抗菌薬の研究開発費に充当するように促す仕組みを検討しているところである。

1.5 プル型インセンティブ導入のための課題

プル型インセンティブを導入することになった場合、いくつか検討を要する課題が考えられる。その一つは、HTA の費用対効果の分析に関するプロセスである。

2016 年には製薬協から、HTA における費用対効果分析の方法についてガイダンス²¹が公開され、2022 年には中央社会保険医療協議会(中医協)から関連のガイドライン(以下、「ガイドライン」という。)²²が公表された。

厚生労働省では、2012 年から医療技術の費用対効果評価の制度化が政府内で議論され、2016 年度に試行的導入が実施され、2017 年度末までに、中医協では 13 品目(製薬及び医療機器企業が実施した医薬品 7 品目、医療機器 6 品目)の費用対効果評価の本評価される対象として選定された。これらの製品は、メーカーから経済評価データが提出され、国立保健医療科学院による審査調整、学術団体による提出データの査定、専門委員会によるレポートの査定というプロセスを経て、本評価された(図 1-9)²³。そして、2019 年度には本格的に費用対効果評価制度²⁴が導入された²⁵。

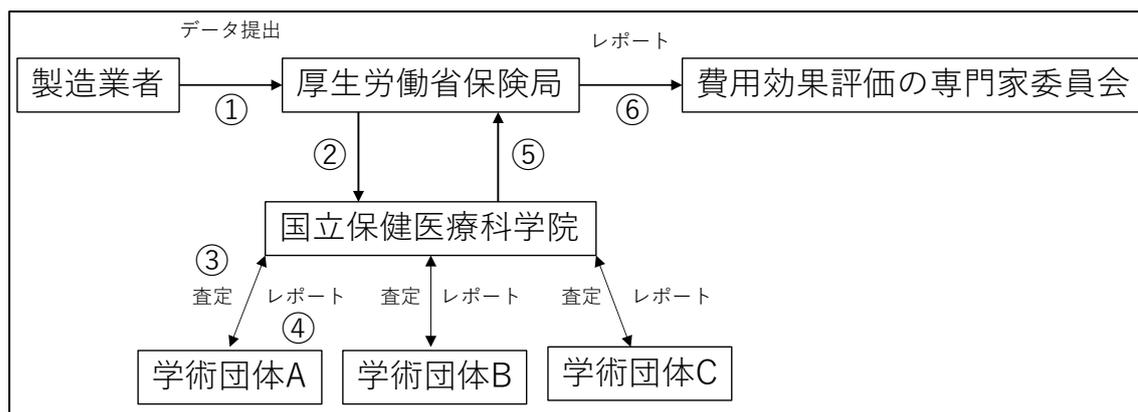


図 1-9 費用対効果本評価のプロセス

抗菌薬の費用対効果評価の流れについては、データを分析して総合評価を行うのが一般的である(図 1-10)。

費用データは、国内のレセプトのデータベースを用いることが推奨されており(ガイドライン

²¹ 「医薬品の価値の科学的な評価—データサイエンス担当者のための費用対効果評価の現状と手法の解説—

²² 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第 2 版
(https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf)

²³ Shirowa T. et al., New decision-making processes for the pricing of health technologies in Japan: the FY 2016/2017 pilot phase for the introduction of economic evaluations, Health Policy, 2017;121(8):836-841.

²⁴ 厚生労働省「費用対効果評価制度について」
(<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000808909.pdf>)

²⁵ C2H(保健医療経済評価研究センター)ホームページより
(<https://c2h.niph.go.jp/results/item.html>)

10.4)、レセプトデータベースを用いることが困難であれば、標準的な診療プロセス等に基づき積み上げ算定を行うことが示されている(ガイドライン 10.5)。

一方、疫学データなどのその他のデータは、日本における臨床試験や専門家意見に基づく値などエビデンスレベルの高いデータを優先的に用いる(ガイドライン 9.1)。

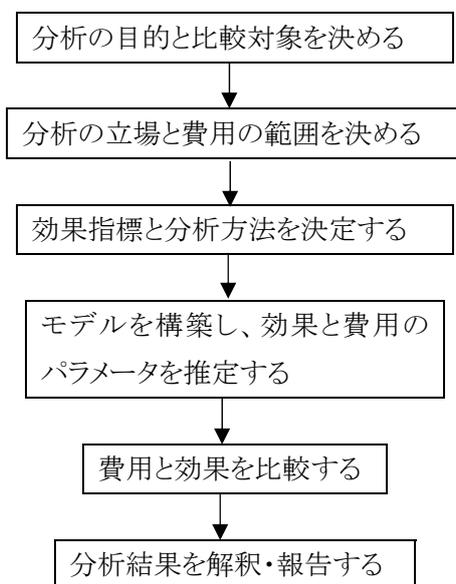


図 1-10: 費用対効果評価のフレームワーク [2122](#)

また、ガイドライン [2122](#)によると、費用対効果の検討に当たっては評価対象技術の比較対象技術に対する RCT(Randomized controlled trial: ランダム化比較試験)による SR(Systematic Review: システマティックレビュー)を用いて行うことが示されている(ガイドライン 5.2)。

また費用対効果の分析では、効果を金銭換算せず、費用と効果を別々に推計する ICER (Incremental cost-effectiveness ratio: 増分費用効果比)を算出するのが一般的である(ガイドライン 6.2)。

ICER は以下の式で表される。

$$ICER = \frac{\text{費用}_{\text{新治療}} - \text{費用}_{\text{対照治療}}}{\text{効果}_{\text{新治療}} - \text{効果}_{\text{対照治療}}}$$

費用は、基本的には最初から総額を計算するのではなく、薬剤などの医療資源の消費量と単価を区分して集計することが推奨されている(ガイドライン 10.5.2)。

日本では、新薬の公定価格は「類似薬効比較方式」及び「原価計算方式」で決定される²⁶。前者は、効能や薬理作用の面で類似した医薬品がリストアップされている場合に適用される。

また効果指標には、QALY (Quality-adjusted life year: 質調整生存年)を用いることを原則とし、QALY を算出する際の QOL 値は、PBM (Preference-based measure: 選考に基づく尺度)により測定したものをを用いることを原則とする(ガイドライン 8.1、8.2)。

なお、QALY は、QOL (生活の質)から変換した効用値 (Utility) に生存年数を乗ずることで調整した指標であり(以下の式で表される)、インセンティブ等の介入により、どれだけ QOL が改善するかの質的改善(図表 1-10 の④の範囲)に加え延命による量的改善(図表 1-10 の⑤の範囲)を考慮した数値である²⁷。この時、QOL は死亡を 0 として、完全な健康を 1 とした時、その間のどれかの数値を取る。

$$QALY = \int_{t_1}^{t_2} \text{効用値}_t$$

例えば、図 1-11 において、従来の治療を行うケース(①介入なし)と、新薬を投与したケース(②介入あり)を考慮する。①のケースである時点から QOL (効用値)の平均が 0.5 の状態で 10 年間生存したとする。一方、②のケースでは、ある時点から QOL の平均が 0.8 の状態で 15 年間生存したとする。

その時①のケースの QALY は、 10×0.5 で 5QALY であるのに対し、②のケースでは、 15×0.8 で 12QALY となり、その差は 7QALY であり、新薬の介入により、完全な健康状態で 7 年間生存することに相当する効用を得られる、というように解釈できる。

また QALY などの分析の方法については、将来費用を予測するために、決定木モデルやマルコフモデルなどを用いてもよいが、モデルを構築する際には、使用した仮定、パラメータやデータソース、以下のモデルの妥当性について示さなければならない(ガイドライン 13.1~13.4)

- A) 内的妥当性:なぜそのような構造のモデルを構築したのか、病態の自然経過を十分にとらえられているか、使用しているパラメータは適切なものかなど
- B) 外的妥当性:既存の臨床データ等と比較して、モデルから得られた推計が適切なものであるかなど

分析の設定条件が複数考えられる場合には、不確実性を考慮するために、複数のシナリオに基づいた分析を行うこととする。特に確率的感度分析 (Probabilistic Sensitivity Analysis: PSA) を合わせて実施することが望ましい(ガイドライン 14.1、14.6)。

²⁶ 厚生労働省ホームページより、新医薬品の薬価算定方式
(<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000044424.pdf>)

²⁷ 保健医療の経済的評価—その方法と適用—, Drummond Michael F.ら著, 2003.

割引率については、費用・効果ともに年率2%を適用するが、感度分析を行う場合には、同率で年率0%～4%の範囲で変化させる(ガイドライン 12.2、12.3)。

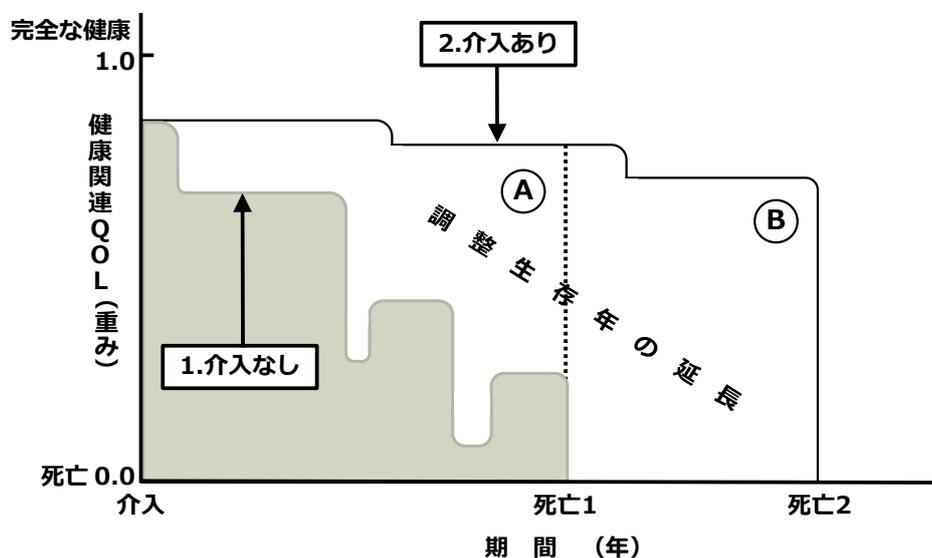


図 1-11: QALY の模式図 ²⁷²⁴

抗菌薬に対する費用対効果分析において、ガイドラインに沿って実際に計算できるかという課題がある。費用及び効果それぞれのデータに基づき分析を行うが、費用に関するデータは取得可能であるものの、効果、すなわち QALY への換算が難しい可能性がある。

具体的には、RCT による SR を実際に行うと仮定して、まず、対照群(介入なしの群)、介入群(介入ありの群)を設定し、QOL 及び QALY を算出する必要があったとしても、QOL に関しては日本人を対象とした研究結果が乏しく、現状では、諸外国のデータで代替するケースがほとんどである ²¹²²。本来であれば、日本人と外国人では、身長、体重などのデータ、食生活などの生活習慣などが異なるため、日本人のデータを用いて QOL や QALY を算出すべきと考える。

C2H(保健医療経済評価研究センター)では、QOL を算出するため、「選好に基づく尺度(PBMs)」を用いることを必須としており、表 1-1 に示す 10 種類の尺度を紹介している。

表 1-1 QOL の尺度²⁸

QOL 尺度	対象集団	質問項目
EQ-5D-3L ²⁹	—	「移動の程度」「身の回りの管理」「普段の活動」「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」の 5 問
EQ-5D-5L ³⁰	—	「移動の程度」「身の回りの管理」「普段の活動」

²⁸ Core to Evidence-Based Health Policy ホームページより
<https://c2h.niph.go.jp/tools/pbm/>

²⁹ <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-about/>

³⁰ <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>

		「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」の 5 問
EQ-5D-Y ³¹	8 歳から 15 歳までの小児	「歩き回る事」「体を洗ったり、着がえをすること」「いつもしていること」「体の痛みやつらさ」「心配な気持ちや、悲しい気持ちや、落ち込む気持ち」の 5 問
HUI 2/3 ³²	成人	「視力」「聴力」「会話」「歩行」「器用さ」「感情」「認知」「痛み」の 8 領域で 15 問
SF-6D ³³	日本人	SF-36 の 36 問を 6 領域の回答に変換した後に、QOL 値を算出
15D ³⁴	16 歳以上の大人 (8～11 歳用:17D、12～15 歳用:16D のものもある)	15 問 (移動、視覚、聴覚、呼吸、睡眠、食事、会話、排せつ、普段の活動、精神機能、不快感や症状、うつ、苦痛、生命力、性行為)
AQoL ³⁵	—	8 次元 (自立生活、幸福、メンタルヘルス、対応、人間関係、自己価値、苦痛、感覚)、35 問 (他にも 4 次元 12 問、5 次元 20 問、6 次元 26 問がある。)
ASCOT ³⁶	【SCT4】: 介護等のソーシャルケアを受けている方々 【Carer】: 介護者	【SCT4】「日常生活の制御」「個人の清潔さと快適さ」「飲食」「個人の安全」「社会参加と関与」「職業」「宿泊、清潔さと快適さ」「尊厳」(2 項目)の 9 問。ただし、8 問目(「尊厳」の1問目)は QOL 値を換算するためには使用しない。 【Carer】「職業」「日常生活の制御」「自分の世話」「個人の安全」「社会参加と関与」「自分らしくいられる空間と時間」「支援と奨励を感じる」の 7 問。
ICECAP ³⁷	成人用の ICECAP-A と高齢者用の ICECAP-O	4 水準、5 問 (愛着、安心感、役割、楽しみ、自立)
EORTC QLU C-10	—	QLQ C-30 の 30 問を、10 領域の回答に変換した後に、QOL 値を算出する。

³¹ <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-y-about/>

³² <http://www.healthutilities.com/>

³³ Brazier J, Fukuhara S, Roberts J, Yamamoto Y, Ikeda S, Doherty J, Kurokawa K. Estimating a preference-based index from the Japanese SF-36. *Journal of Clinical Epidemiology* 2009;62(12):1323-31.

³⁴ <http://www.15d-instrument.net/15d/>

³⁵ <http://aqol.com.au/>

³⁶ <https://www.pssru.ac.uk/ascot/>

³⁷ <https://www.birmingham.ac.uk/research/activity/mds/projects/HaPS/HE/ICECAP/index.aspx>

増分効果を横軸、増分費用を縦軸にして ICER をプロットした図を費用効果平面(図 1-11)と呼び、第 1 象限での傾きが ICER となる。閾値の範囲内に分析結果が含まれていれば費用対効果が良いと視覚的に判断できる。

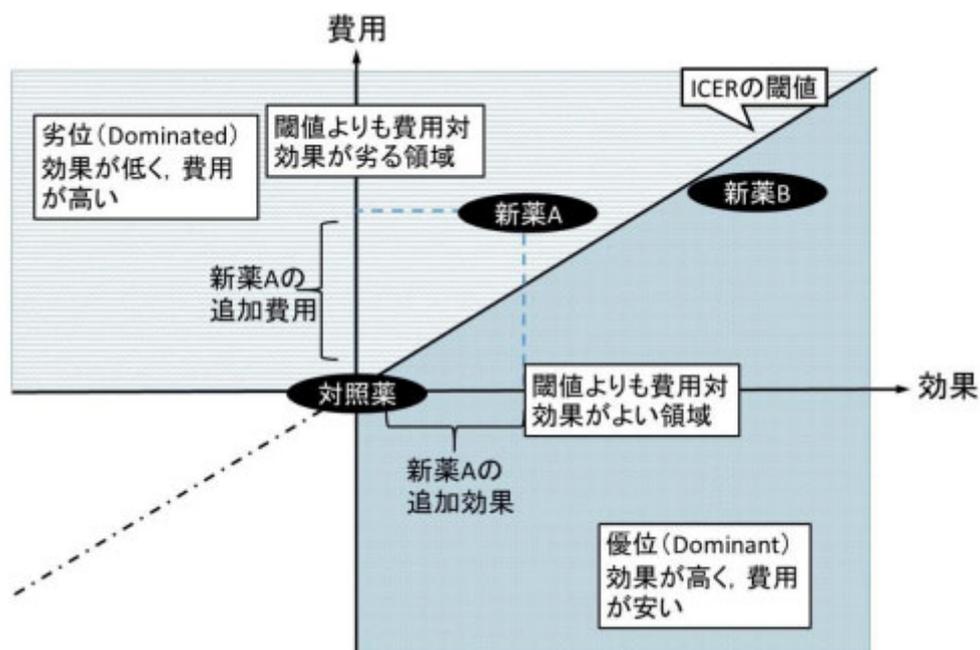


図 1-12: 費用対効果の分析結果の解釈 [2122](#)

費用対効果評価における ICER(一つの効率性の指標)の算出過程はプル型インセンティブ制度の設計の際に参考になる点が多い。しかし、プル型インセンティブ制度では、ICER を求めることはその主眼ではなく、国全体で得られる効果の総量(通常 QALYs で表される)を推計し、その値を基盤として、スチュワードシップや適正プロモーション等の付帯条件とともに、製薬企業への支払いの額や方法(最低保証額やそれを超える場合の対応等)を設計することが求められる。先述のような欧米の取り組みを参考に、本邦のプル型インセンティブの費用対効果のあり方について、検討を進めていくことが必要であろう。

小括

G7 などにおいて新規抗菌薬の研究開発を進めるためには企業と政府の連携が求められ、プル型インセンティブの導入が求められている。具体的なプル型インセンティブとしては、薬価優遇や事前買取り保証制度、市場独占期間の延長制度、定期定額購買制度、利益保証制度、製造販売承認取得報奨制度などがある。これらの制度を実施するためには、公的機関と企業間で透明性をもった取り決めが必要であり、また、企業には安定した供給と適切な販売活動が求められる。

英国は 2019 年に抗菌薬の定期定額購買制度を制定し、2020 年に対象薬剤を選定した。対象薬剤は WHO の優先病原体に有効、英国で承認・発売済み、最低限の臨床・非臨床基準を満たし、総合スコアが最高のものが選ばれる。2021 年には NHS と NICE による医療技術評価が行われた。支払いモデルは企業が得る一般的な報酬と同程度の 10 年間に 1 製品当たり年間 1,000 万ポンドで、新規抗菌治療薬の無制限供給を目指している。支払いは供給量に連動せず、四半期ごとに行われ、NICE により質調整生存年により測定されたベネフィットの推定値により決定される。契約期間は最初の 3 年を基本とし、最大で 10 年まで延長可能とした。

スウェーデンでは、公衆衛生局が抗菌薬のプル型インセンティブのパイロット試験を指揮しており、四社と契約し五種類の抗菌薬を対象にしている。英国と同様に WHO 優先病原体リストに対する有効な抗菌薬を公募している。選定された各抗菌薬に対しては「セキュリティストック」のコストに基づき、最低年間収益保証(年間 400 万クロネ)が設定された。また、予想外に多くの商品が売れた場合、保障された年間収益を超えた場合は、企業にボーナスが支払われる。

また、プル型インセンティブの適用・報酬プロセスを多国間のインセンティブに拡張することを検討しており、対象となる抗菌薬は、その国家の政府機関や規制当局の勧告に基づいて選択され、公開入札が行われる。入札参加者が合意した後に、国家と生産者との間で最終的な契約が結ばれる。抗菌薬製造業者とは 2 年間の契約を結び、契約期間は最長 24 か月の延長が可能である。

米国では、2011 年に GAIN 法を通じて初めてプル型インセンティブが導入されたが、市販後の資金調達や安定供給への資金不足が問題となった。2020 年に「PASTEUR 法」が連邦議会に提出され、新規抗菌薬の資金調達を支援する新しいプル型インセンティブの導入が計画された。PASTEUR 法では、「重要なニーズのある抗菌薬」の資格と申請プロセスを実施し、価格と契約方法を設定する。新規抗菌薬を開発し、特定の条件を満たした製薬企業には「サブスクリプション契約」が与えられる。この法案では 10 年間で 110 億米ドルの予算が提供され、利用可能性、薬剤耐性監視、適切な使用の保証などに関する要件が含まれる。この契約は 5～10 年または特許が切れるまで継続され、最低保証収益が提供される。

日本は多くの抗菌薬開発に貢献してきたが、その数は 1980 年代をピークに減少し、収益性の低さや薬剤耐性の問題などが要因となっている。これに対応するため、国際的な議論で主導的な役割を果たすために、国が企業の抗菌薬開発を支援する「プル型インセンティブ」を実施することとしている。

導入される場合、医療技術評価 (HTA: health technology assessment) が重要な課題となる。

費用対効果評価では、費用と効果を別々に推計する ICER を用い、費用データはレセプトのデータベースを用い、疫学データなどはエビデンスレベルの高いデータを優先的に用いる。また、評価対象技術の比較対象技術に対するランダム化比較試験によるシステマティックレビューを用いることが推奨されている。

日本の新薬の公定価格は「類似薬効比較方式」及び「原価計算方式」で決定される。効果指標には、質調整生存年 (QALY) を用い、QOL 値は選考に基づく尺度 (PBM: preference-based measure) により測定することが原則とされている。これらの評価により、抗菌薬の開発と使用の適切さを確保するとともに、薬剤耐性問題の解決を目指す。

費用対効果評価における ICER (一つの効率性の指標) の算出過程はプル型インセンティブ制度の設計の際に参考になる点が多い。しかし、プル型インセンティブ制度では、ICER を求めることはその主眼ではなく、国全体で得られる効果の総量 (通常 QALYs で表される) を推計し、その値を基盤として、スチュワードシップや適正プロモーション等の付帯条件とともに、製薬企業への支払いの額や方法 (最低保証額やそれを超える場合の対応等) を設計することが求められる。これら欧米の取り組みを参考に、本邦のプル型インセンティブの費用対効果あり方について、検討が必要である。

研究組織

研究代表者

国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター センター長 大曲貴夫

研究協力者

京都大学 大学院医学研究科 医療経済学分野 教授 今中雄一

国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター 薬剤疫学室長 都築慎也
臨床疫学室長 松永展明