

Ⅱ. 分担研究報告書 (成川 衛)

分担研究報告書

医薬品の安定供給の強化及び医薬品開発環境に関する研究

研究分担者 成川 衛 （北里大学薬学部教授）

研究要旨

我が国における医薬品の適切な開発環境及び安定供給の維持・向上を目的として、後発医薬品の安定供給の強化、革新的な新薬の日本市場への早期導入、外資系企業による国際共同臨床試験への日本の参加状況、海外での保険償還医薬品価格リストの状況、新薬の薬価算定における類似薬効比較方式の適用状況に関する調査・分析を行い、今後の対応の方向性について考察した。医薬品（特に後発医薬品）の安定供給の強化に向けては、本年度の研究結果を基礎情報として用いながら、今後、各企業における医薬品の安定的な供給の確保に向けた対応を評価するための指標を作成することとしたい。新薬の開発及び上市環境の改善に向けては、今後も多面的な情報の収集及び分析を継続するとともに、日本の医薬品市場の魅力を高めるという視点を持ちながら、新薬が有する臨床上の有益性、革新性の適切な評価、価格の予見性の向上に向けた対応策を検討していくこととする。

A. 研究目的

我が国における医薬品の適切な開発環境、安定供給及び流通環境の維持・向上を目的として、医薬品の上市及びその後の安定供給の推進における障壁を調査・分析し、薬価制度を含めた対策を提言することを目的とした。

B. 研究方法

本年度の研究は、以下の調査研究から構成される。

1. 後発医薬品の安定供給の強化に関する研究
2. 革新的な新薬の日本市場への早期導入に向けた対応策の探索
3. 外資系企業による国際共同臨床試験への日本の参加状況に関する調査
4. 海外での保険償還医薬品価格リストに関する調査

5. 新薬の薬価算定における類似薬効比較方式の適用状況に関する調査

以下に、各々の研究方法の概要を示す。

1. 後発医薬品の安定供給の強化に関する研究

個別の後発医薬品企業を対象に、主として以下の事項についてヒアリング調査を実施し、その結果に基づいて後発医薬品の安定供給の強化に向けた方策について考察した。

- (1) ビジネスモデルの概要
- (2) 安定供給に向けた取組み
- (3) 品質確保に向けた取組み
- (4) 透明性確保に向けた取組み
- (5) 不採算について

2. 革新的な新薬の日本市場への早期導入に向けた対応策の探索

革新的な新薬の日本市場への早期導入に係る意思決定に影響を与える要因として、医薬品の価値の評価、価格の予見性、日本先行上市に対するインセンティブに焦点を当てて状況を整理・分析し、改善策の方向について検討した。中でも、医薬品の価値の適切な評価については、薬価算定時の有用性系加算（画期性加算、有用性加算Ⅰ及びⅡ）に着目し、医薬品の新規薬価収載に関する資料（中央社会保険医療協議会総会）に有用性系加算率の定量的算出のための要件項目に関する情報が記載され始めた2014年11月以降、2022年11月までに薬価収載された新薬を対象として、加算率の分布、加算要件項目の適用状況を調査・分析した。

3. 外資系企業による国際共同臨床試験への日本の参加状況に関する調査

臨床試験登録サイト ClinicalTrials.gov において、“Interventional Studies (Clinical Trials)”、“Phase 2” 又は“Phase 3”、Funder が“Industry”、Study Start が“01/01/2008 以降” の条件にて、日本での売上高が多い外資系製薬企業 10 社*が Sponsor である臨床試験を各々抽出した。

* MSD, AstraZeneca, Novartis, Eli Lilly, Pfizer, Janssen, Bayer, GSK, Sanofi, Boehringer Ingelheim

次いで、Locations “Country”（国名）の情報に基づいて国際共同試験**を特定した上で当該試験への日本及び中国の参加有無を調査し、試験開始年ごとの経時推移を確認した。

** 本調査における国際共同臨床試験の定義：

- 国際共同試験（A）
米国に加え欧州 5 カ国（仏、独、英、伊、西）のうち少なくとも 1 カ国が参加した試験
- 国際共同試験（B）
米国に加え欧州 5 カ国（同上）のうち少なくとも 3 カ国が参加した試験

4. 海外での保険償還医薬品価格リストに関する調査

海外での保険償還医薬品価格リストのうち、ドイツの価格リストである Rote Liste（2022 年 3 月発行版）を用いて、近年 EU で承認された新薬の価格情報の掲載状況、並びにドイツにおける新薬の早期有用性評価制度に基づく価格引下げの状況を調査し、整理・分析した。複数の規格又はパッケージがある製品については、最小のものを用いた。

5. 新薬の薬価算定における類似薬効比較方式の適用状況に関する調査

2016 年 4 月から 2021 年 2 月までに薬価基準に収載された新薬を対象とし、厚生労働省の公表情報より、薬価算定方式、最類似薬の有無、新薬（及び最類似薬）の効能・効果、薬理作用、組成・化学構造、投与形態等の情報を収集した。次いで、類似薬効比較方式（Ⅰ）による算定品目について、新薬及び最類似薬の特性（効能・効果、薬理作用、組成・化学構造、投与形態）の異同を分類し、特に、新薬と最類似薬とで効能・効果又は組成・化学構造が「異なる」と分類された品目について詳細を調査した。また、原価計算方式による算定品目について、薬価算定上の最類似薬がない理由として「本剤と同様の『効能・効果』を有する既収載品はない」旨の記載がない品目（つまり類似の効能・効果を有する既収載品があるにも関わらず他の理由によって最類似薬はないと判断されたと考えられる品目）の抽出を行った。

C. 研究結果

1. 後発医薬品の安定供給の強化に関する研究（別添 1）

ヒアリング調査結果を踏まえて、品質の確保された後発医薬品を医療の場に安定的、継続的に供給していくための対応やその活動を

下支えするための方策を検討する際のポイントを以下のとおり整理した。

(1) 安定供給に向けた取組み

- 原薬メーカーの複数ソース化
- 自社製造所（包装・表示・保管のみを行う製造所を除く）の保有
- 発売後短期間（5年以内、5年～8年など）で供給を中止した品目数とその理由、製造販売する医薬品数に占めるその割合
- 在庫数量（月あたりの通常出荷数量の3ヶ月分、6ヶ月分など）
- 製造余力度（増産可能性の程度）
- 1製造ラインあたりの製造品目数
- 最近（過去3年間など）の出荷の停止又は調整を行った品目数、製造販売する医薬品数に占めるその割合
- G1品目に係る増産に対応した品目数
- 最近（過去5年間など）の売上高に占める設備投資額の割合

(2) 品質確保に向けた取組み

- 製造販売する医薬品に係る製造所の人員体制（一人当たりの年間品目数及びロット数、総人員に占める品質部門及び品質保証部門の人員の割合など）
- 最近（過去3年間など）品質不良に起因して市場から回収した品目数、製造販売する医薬品数に占めるその割合
- 製造所（自社及び製造委託先）に対する定期的な監査の実施
- 製造委託元による自社製造所に対する定期的な監査の実施

(3) 透明性確保に向けた取組み

- 製造販売する医薬品の供給停止又は出荷調整の状況に係る医療関係者等への適切な周知の手順・体制の構築、それらの実行
- 製造販売する医薬品に係る原薬の製造国及びソース数、製剤の製造企業に関する情

報の公表

- 製造販売する医薬品の製造計画及び製造数量の公表
- 製造販売する医薬品に係る在庫状況の公表

(4) その他

- 製造販売する基礎的医薬品及び安定確保医薬品の数、製造販売する医薬品数に占めるそれらの割合
- 製造販売する医薬品の市場シェア

2. 革新的な新薬の日本市場への早期導入に向けた対応策の探索

調査対象期間内に新規薬価収載された医薬品のうち117品目に有用性系加算が適用された。加算の内訳は、画期性加算が3品目、有用性加算Ⅰが18品目、有用性加算Ⅱが96品目であり、算定方式の内訳は、類似薬効比較方式Ⅰが72品目、原価計算方式が45品目であった。適用された加算率の分布を下図に示す。

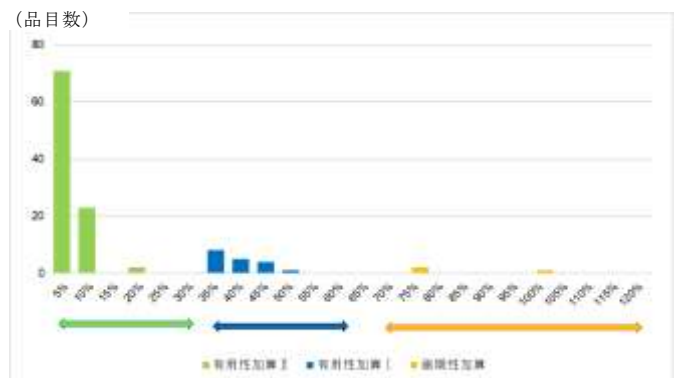


図. 有用性系加算の実際の加算率の分布

(参考) 現行ルールにおける加算率は以下のとおり
有用性加算Ⅱ 5~30%、有用性加算Ⅰ 35~60%、
画期性加算 70~120%

有用性加算Ⅱについては、加算が適用された96品目のうち加算率5%の品目が71品目(74.0%)あり、5%又は10%の品目が全体

の 97.9%を占めた。有用性加算 I については、加算率が 35%又は 40%の品目が加算適用 18 品目中 13 品目（72.2%）であった。

有用性系加算が適用された 117 品目における加算要件項目の適用状況は下図のとおりであった。加算要件として最も多く適用されたのは、①臨床上有用な新規の作用機序の b（薬理作用発現のための薬剤の標的分子（酵素、受容体など）が既記載品目と異なる）であり、次いで③対象疾病の治療方法の改善の b（対象疾病に対する標準的治療法として位置づけられる）、a（既存の治療方法では効果が不十分な患者群、あるいは安全性等の理由で既存の治療方法が使用できない患者群において効果が認められる）の項目であった。ランダム化比較試験以外（単群試験、プラセボ対照試験など）によって類似薬に比した高い有効性が示されたと判断されたものが 4 品目あった。

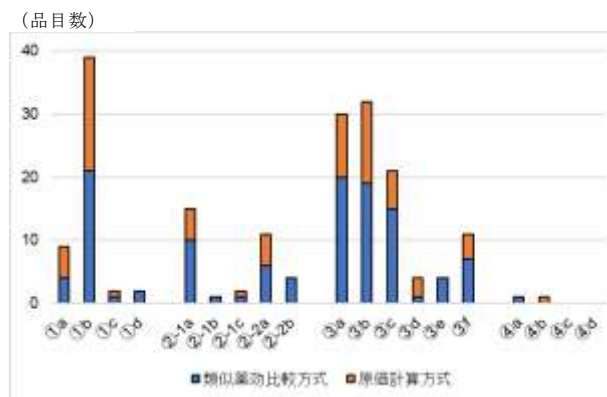


図. 有用性系加算の加算項目の適用状況

(参考) 加算要件項目

① 臨床上有用な新規の作用機序	
a	薬理作用発現のための薬剤の作用点（部位）が既記載品目と大きく異なる
b	薬理作用発現のための薬剤の標的分子（酵素、受容体など）が既記載品目と異なる
c	a 又は b を満たす場合であって、標準的治療法が確立されていない重篤な疾病を適応対象とする
d	a 又は b を満たす場合であって、示された新規の作用機序が臨床上添に著しく有用であると薬価算定組織が認める
② 類似薬に比した高い有効性又は安全性	
②-1 高い有効性又は安全性の内容	
a	臨床的重要な有効性指標において類似薬に比した高い有効性が示される
b	重篤な副作用の発現状況など、臨床的重要な安全性指標において類似薬に比した高い安全性が示される
c	a 又は b を満たす場合であって、高い有効性/安全性が臨床上添に著しく有用であると薬価算定組織が認める
②-2 高い有効性・安全性の示し方	
a	ランダム化比較臨床試験による
b	その他、客観性及び信頼性が確保された方法による
③ 対象疾病の治療方法の改善	
a	既存の治療方法では効果が不十分な患者群、あるいは安全性等の理由で既存の治療方法が使用できない患者群において効果が認められる
b	対象疾病に対する標準的治療法として位置づけられる
c	既存の治療方法に比べて効果の発現が著しく速く若しくは効果の持続が著しく長い、又は使用に際しての利便性が著しく高い（製剤工夫によるものを除く）
d	既存の治療方法との併用により臨床上有用な効果の増強が示される
e	上記の他、特に著しい治療方法の改善が示されていると薬価算定組織が認める
f	a～e のいずれかを満たす場合であって、標準的治療法が確立されていない重篤な疾病を適応対象とする
③ 製剤工夫による高い医療上の有用性	
a	投与時の侵襲性が著しく軽減される
b	投与の簡便性が著しく向上する
c	特に安定した血中薬物濃度が得られる
d	上記の他、特に高い医療上の有用性があると薬価算定組織が認める

3. 外資系企業による国際共同臨床試験への日本の参加状況に関する調査（別添2）

調査対象とした2008年から2022年の間に計2,434の国際共同試験（A）が開始され、このうち日本、中国が参加した試験数（割合）は、各々906試験（37.2%）、533試験（21.9%）であった。

試験開始年ごとの国際共同試験数、並びに当該試験のうち日本及び中国が参加した試験数とその割合は次図のとおりであった。

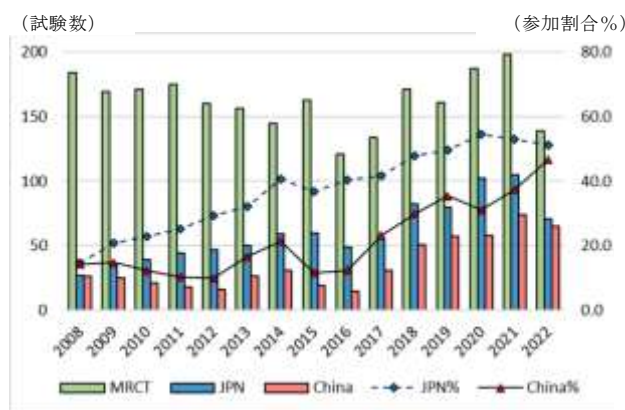


図. 国際共同臨床試験（A）〔米国+欧州1カ国〕、うち日本及び中国が参加した試験数とその割合の経時推移（MRCT: 国際共同試験）

4. 海外での保険償還医薬品価格リストに関する調査（別添3）

2019年1月から2021年12月の間にEUで承認された新薬（新有効成分）107製品のうち、ドイツ Rote Liste（2022年3月発行版）に価格が掲載されていたものは61製品であった。この他、10製品については、製品名は掲載されていたものの価格情報はなかった。承認時期（四半期）ごとの価格情報の掲載状況を下図に示す。

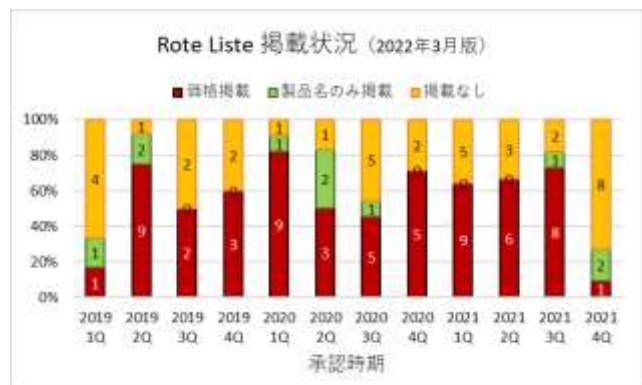


図. EU 承認新薬の Rote Liste への掲載状況

107製品のうち、AMNOG（医薬品市場再編法）の早期有用性評価結果に基づく見直し後の償還価格情報が掲載されていたものは26製品であった。これらの製品における価格の引下げ割合は0%～70.2%（中央値27.5%）であった。

5. 新薬の薬価算定における類似薬効比較方式の適用状況に関する調査（別添4）

研究対象とした新薬254品目（有効成分）に係る薬価算定方式の内訳は、類似薬効比較方式（I）143品目（56%）、類似薬効比較方式（II）27品目（11%）、原価計算方式57品目（22%）、その他（配合剤や規格間調整など）27品目（11%）であった。類似薬効比較方式（I）で算定された品目のうち、新薬と最類似薬で効能・効果が「異なる」と分類された6品目については、新薬と効能・効果が異なる医薬品が最類似薬に選定された場合であっても、両者の効能・効果には症状が重複する、同じ疾患群に属するといった一定の共通性が認められた。新薬と最類似薬で組成・化学構造が「異なる」と分類された7品目については、組成・化学構造の違いに起因して薬理作用及び投与形態は異なる場合が多かったものの、効能・効果は同じであるか又は一部重複するものであった。原価計算方式で算定された品目の中で、類似の効能・効果を有する既収載品

があるにも関わらず他の理由によって最類似薬はないと判断されたと考えられるものが13品目（12成分）あった。

D. 考察

後発医薬品の安定供給の強化に向けた対応については、研究結果に示した事項を基礎情報として用いながら、今後、各企業における医薬品の安定的な供給の確保に向けた対応を評価するための指標を作成することとした。当該企業指標及び（又は）個別医薬品の特徴との組合せに基づいて、要件を満たす品目については、その初回收載時又は薬価改定時に何らかの薬価上の配慮を行うことを検討する意義はあるものと考えられる。

これらに加え、後発医薬品の安定供給の強化に向けた対応についていくつか提案する。

(1) 後発医薬品の共同開発には、製造等に関するノウハウの共有や開発に伴うリスクの低減などのメリットがある一方、単なる品揃えや規格揃えを目的とした共同開発は市場に流通する後発医薬品数を徒に増加させ、卸の負担や過当競争、生産効率の低下を招いていると考えられる。このため、共同開発によって製造販売承認を取得した品目については、研究開発の効率化を反映させた薬価算定ルールを設ける、共同開発の事実が外部で判別できるよう販売名に適切なグループ名称などを付記したり改定時の薬価を同一とするなどの措置を検討する。

(2) いわゆるオーソライズド・ジェネリック

（AG：先発メーカーからの許諾を受けて製造販売される後発医薬品）が後発医薬品市場で大きなシェアを占めるようになっており、後発医薬品全体の健全な競争を阻害している。AG企業と先発企業との関係を考慮すると、当該AG企業に製造販売の許諾を与えた先発医薬品に対する何らかのルールを検討してもよい。

(3) 薬価収載されて数年後には不採算になる品目が増加しており、製造販売を継続するほど不採算になる状況が生じている。複数企業による同一成分の不採算品目が同時期に市場から撤退した場合には、後発品シェアの高い品目ほど医療現場に大きな混乱をきたすことから、供給継続へのインセンティブを含めて、このような状況下での安定供給をサポートするようなルールを検討する余地はある。

さらに、昨今、医薬品の製造業者、製造販売業者に対する行政処分事例が多発していることにも鑑みると、薬機法違反等による重大な供給不安を起こした場合に、第三者的な組織による検証及び当該結果の公表を行う仕組みを設けることも検討の余地があると考えられる。

革新的な新薬の日本市場への早期導入に向けて、医薬品の価値評価の一つの手段である薬価算定時の有用性系加算の加算率の適用状況を調査した結果、有用性加算Ⅱについて、適用された加算率が5%又は10%の品目が全体の97.9%を占めるなど、全体的に低い加算率の適用事例が多かった。これは各薬剤について示された臨床上の有用性等のデータが評価された上での結果ではあるものの、有用性系加算の適用というツールによる革新的な医薬品の価値評価の充実という視点から、いくつかの対応案を示したい。

- 無作為化比較試験の実施が困難である難病・希少疾病に対する薬剤や小児用医薬品など、あるいはプラセボ対照試験により有効性を立証することが標準的に行われる疾患領域の薬剤においては、適切な間接比較データに基づいて加算適用の可否の評価を行う。
- 臨床試験における主要評価項目のみならず、患者のQOL（生活の質）やPRO（患

者報告アウトカム)を含めた重要な副次的評価項目の結果も考慮する。

これらに加え、薬価算定組織による「特に著しい医療上の有用性等」の評価事例を増やしていくという対応も検討の余地があるであろう。

価格の予見性の視点からは、適切な類似薬がなく原価計算方式による算定が想定される場合、これに加えて参照できる外国価格が存在しない場合は、特に予見性が低下することは否めない。これは、特に革新的な新薬について、欧米諸国に先行して（又はこれと同時期に）日本での上市を目指す際のインセンティブを低下させることにつながる。類似薬効比較方式の適用範囲を広げること、薬価算定に関する事前の相談制度を充実させることは有効な手段となると考えられる。外国平均価格調整が新薬の日本先行（又は世界同時）上市のディスインセンティブになっていることを考慮すると、薬価収載後の外国平均価格調整を引上げ調整についても適用すること、さらに直接的な手段として、欧米との同時上市品目に対する何らかの加算（あるいは極端に上市時期が遅れた品目に対する減算）に関するルールについて検討の余地があるかもしれない。これらは、新興バイオフーマに対して日本の医薬品市場の魅力を高めることにもつながるものと考えられる。これらに加えて、希少疾病医薬品や先駆的医薬品の指定タイミングの早期化や対象コンセプトの拡大など、薬事制度の面からの後押しもサポートとなるであろう。

外資系グローバル企業が企画・実施する国際共同臨床試験への日本の参加は、過去10年余の間に数・割合ともに着実に増加し、平成30年度（2018年度）薬価制度抜本改革後の2019年、2020年も同程度の増加を示したものの、2021年及び2022年は参加割合に頭打ちの傾向が見られた。中国について

は、2010年代の初めから参加の数・割合ともに増加がみられ、特に、日本の参加割合に停滞が見られる2021年及び2022年においても増加傾向が継続していることは注目に値する。両国を比較すると、過去、日本の参加割合は中国を大きく上回っていたが、近年は差が縮小しており、2022年開始の試験では、**phase 3**試験への参加割合はほぼ同じ値を示し、**phase 2**試験でもその差が縮小する傾向にある。より多数の症例の組入れが必要となるような試験では、将来の当該薬剤の上市も念頭に、中国も実施国に加えるという状況が強まっているものと推察される。

医薬品の研究開発には長期の時間を要することから、近年の薬価制度の見直しが我が国の新薬開発の動向に明確な影響を与えるまでにはタイムラグがあるものと推察される。外資系グローバル企業が行う国際共同臨床試験への日本の参加状況は、グローバルな医薬品開発の中で日本のポジションや投資順位の変化を表す適切な指標の一つになると考えられ、今後も一定の手法を適用しながら調査・分析を継続していく必要がある。

海外での保険償還医薬品価格リストについて、本年度の調査で対象としたドイツでは、新薬は薬事承認後、速やかに公的保険による償還が開始される。調査において、概ね上市から半年後には、価格リスト（**Rote Liste**）に償還価格情報が掲載されていることが把握できた。また、ドイツでは、新薬は上市后1年間は企業が設定する価格において保険償還がなされるが、AMNOG（医薬品市場再編法）に基づき、並行して当該新薬の既存治療に対する追加的な有用性の有無及びその程度が評価される（早期有用性評価）。そして、上市1年後からは、当該評価結果に基づく企業と保険者との交渉によって合意された価格が償還価格となる。交渉後の価格が**Rote Liste**に掲載されない場合もあり、本調査で

すべての製品に係る早期有用性評価後の償還価格が把握できたわけではないが、製品によっては大きく引き下げられているものもあり、海外価格の参照に当たってはこの点も念頭に置いておく必要があるであろう。今後、個々の薬剤の適応疾患や使用環境も考慮に入れたリスト掲載タイミングの分析を試みることをとしたい。

新薬の薬価算定方式については、近年、類似薬効比較方式（I）で算定された品目のうち、新薬と最類似薬で効能・効果、薬理作用、組成・化学構造、投与形態の全ての項目が同じであったものは約2割の品目にとどまり、多くの品目において、これらの項目の一部に違いがあっても最類似薬として選定されていることが確認できた。これらの中でも、新薬と最類似薬で効能・効果が異なる場合であっても、症状が重複したり、同じ疾患群に属するといった一定の共通性が認められ、さらに、その際には薬理作用、組成・化学構造、投与形態には強い類似性があった。また、新薬と最類似薬で組成・化学構造が異なったケースでは、組成・化学構造の違いに起因して両者間で薬理作用及び投与形態は異なる場合が多かったものの、効能・効果は同じであるか又は少なくとも一部は重複するものであった。これらの情報は、今後、効能・効果又は組成・化学構造が同一の既存薬がない場合であっても、類似薬の範囲や考え方を一定程度拡大して比較薬（最類似薬）の候補となるべき既存薬を拾い上げ、類似薬効比較方式の適用のための検討の遡上に載せるプロセスにおいて有益な情報になると考えられる。

近年、原価計算方式により算定された品目において価格の内訳の開示度が低いものが多く存在することに対する指摘がなされている。開示度向上への取組みは必要である一方、開発や製造のグローバル化により医薬品

の製造は複数国にまたがり、多くの委託先を経て製品化される場合が多く、経費などの詳細を明らかにするには限界がある。このため、薬価算定の透明性・納得性を高めるという観点から、類似薬の対象を拡大する仕組みについても検討していくことが重要と考える。

E. 結論

我が国における医薬品の適切な開発環境及び安定供給の維持・向上を目的として、後発医薬品の安定供給、革新的な新薬の日本市場への早期導入の2つの視点から現在の状況を調査・分析し、対応の方向性について考察した。医薬品（特に後発医薬品）の安定供給の強化に向けては、本年度の研究結果を基礎情報として用いながら、今後、各企業における医薬品の安定的な供給の確保に向けた対応を評価するための指標を作成することとしたい。新薬の開発及び上市環境の改善に向けては、今後も、多面的な情報の収集及び分析を継続するとともに、日本の医薬品市場の魅力を高めるという視点を持ちながら、新薬が有する臨床上的有益性、革新性の適切な評価、価格の予見性の向上に向けた対応策を検討していくこととする。

G. 研究発表

1. 鈴木香菜子、成川衛. 新薬の薬価算定の運用改善に向けた検討：類似薬効比較方式の適用範囲の拡大の視点から. レギュラトリーサイエンス学会誌 2023 (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

- 別添 1. 後発医薬品の安定供給の強化に関する研究
- 別添 2. 外資系企業による国際共同臨床試験への日本の参加状況に関する調査
- 別添 3. Rote Liste 掲載品目リスト
- 別添 4. 新薬の薬価算定における類似薬効比較方式の適用状況に関する調査

後発医薬品の安定供給の強化に関する研究

1. 目的

後発医薬品を中心とした昨今の医薬品供給不安問題を踏まえ、品質の確保された医薬品を市場に安定的に供給していくために必要となる製造販売企業としての対応について情報を収集し、整理する。そして、安定供給に支障が生じた事案も参照しながら、現在の薬価制度に照らして医薬品の市場への安定的な供給を継続していくための対応やその活動を下支えするための方策について検討するための基礎資料を提供する。

2. 方法

個別の後発医薬品企業を対象として、主として以下の事項についてヒアリング調査を実施した。調査結果に基づいて、後発医薬品の安定供給の強化に向けた方策について考察した。

(1) ビジネスモデルの概要

後発品専業／後発品・先発品の混合、後発品取扱品目の概数、製剤工夫した後発品の数や割合、自社製造所の保有、系列の卸売販売業者の保有、新規収載を希望する後発品選定時の考え方、他社との共同開発の状況

(2) 安定供給に向けた取組み

取り扱う基礎的医薬品・安定確保医薬品の品目数、安定供給に向けた対応（従来の対応、最近開始・強化した対応）、備蓄量に関する方針及び状況、発売後短期間で供給を中止した品目

(3) 品質確保に向けた取組み

社内体制（品目数と従業員数の比、部門ごとの人数比など）、最近の品質不良に起因する回収品目数、品質確保に向けた対応（従来の対応、最近開始・強化した対応）

(4) 透明性確保に向けた取組み

供給停止・出荷調整品目の公表や医療関係者への周知の手順、体制など

(5) 不採算について

不採算の背景や具体的な項目（原材料費、人件費、製造経費、流通経費など）

(6) その他、医薬品の安定供給、適切な製造管理・品質管理を行っていく上で、薬価制度の観点から必要と考えられる対応

3. 結果と考察

ヒアリング調査結果の概要を別添に示す。

これらを踏まえて、品質の確保された後発医薬品を医療の場に安定的、継続的に供給していくための対応やその活動を下支えするための方策を検討する際のポイントを以下に示した。

(1) 安定供給に向けた取組み

- 原薬メーカーの複数ソース化
- 自社製造所（包装・表示・保管のみを行う製造所を除く）の保有
- 発売後短期間（5年以内、5年～8年など）で供給を中止した品目数とその理由、製造販売する医薬品数に占めるその割合
- 在庫数量（月あたりの通常出荷数量の3ヶ月分、6ヶ月分など）
- 製造余力度（増産可能性の程度）
- 1製造ラインあたりの製造品目数
- 最近（過去3年間など）の出荷の停止又は調整を行った品目数、製造販売する医薬品数に占めるその割合
- G1品目に係る増産に対応した品目数
- 最近（過去5年間など）の売上高に占める設備投資額の割合

(2) 品質確保に向けた取組み

- 製造販売する医薬品に係る製造所の人員体制（一人当たりの年間品目数及びロット数、総人員に占める品質部門及び品質保証部門の人員の割合など）
- 最近（過去3年間など）品質不良に起因して市場から回収した品目数、製造販売する医薬品数に占めるその割合
- 製造所（自社及び製造委託先）に対する定期的な監査の実施
- 製造委託元による自社製造所に対する定期的な監査の実施

(3) 透明性確保に向けた取組み

- 製造販売する医薬品の供給停止又は出荷調整の状況に係る医療関係者等への適切な周知の手順・体制の構築、それらの実行
- 製造販売する医薬品に係る原薬の製造国及びソース数、製剤の製造企業に関する情報の公表
- 製造販売する医薬品の製造計画及び製造数量の公表
- 製造販売する医薬品に係る在庫状況の公表

(4) その他

- 製造販売する基礎的医薬品及び安定確保医薬品の数、製造販売する医薬品数に占めるそれらの割合
- 製造販売する医薬品の市場シェア

今後、これらの事項を基礎情報として用いながら、各企業における医薬品安定供給の確保に向けた対応を評価するための指標の作成を試みることにしたい。当該企業指標、あるいは

それと個別医薬品の特徴との組合せに基づいて、要件を満たす品目については何らかの薬価上の配慮（初回収載時又は薬価改定時）を行うことを検討する意義はあるものとする。

上述の事項に加え、後発医薬品の安定供給の強化に向けた対応についていくつか提案する。

（ア）後発医薬品の共同開発について

従来、新薬のみに適用されていた共同開発に関する薬事上のルールが 2005 年に後発医薬品にも拡大され、複数企業の共同開発によって市場に供される後発医薬品が増加している。共同開発には、製造等に関するノウハウの共有や開発に伴うリスクの低減などのメリットがある一方、単なる品揃えや規格揃えを目的とした共同開発は市場に流通する後発医薬品数を徒に増加させ、卸の負担や過当競争、生産効率の低下を招いていると考えられる。

このため、共同開発によって製造販売承認を取得した品目については、研究開発の効率化を反映させた特別な薬価算定ルール（例えば先発品の価格の 0.4 倍など）を検討してもよい。また、共同開発の事実が外部で判別できるよう販売名に適切なグループ名称などを付記すること、改定時の薬価を同一とすること（グループに属する品目の実勢価格を加重平均するなど）も併せて提案したい。

これらと併せて、後発医薬品の規格揃えに関する現在のルールについて再検討を行うことも必要と考えられる。

（イ）オーソライズド・ジェネリックについて

いわゆるオーソライズド・ジェネリック（AG：先発メーカーからの許諾を受けて製造販売される後発医薬品）が後発医薬品市場で大きなシェアを占めるようになっており、後発医薬品全体の健全な競争を阻害している。AG に対する特別な薬価算定ルールを定めることは難しい一方で、AG 企業と先発企業との関係を考慮すると、当該 AG 企業に製造販売の許諾を与えた先発医薬品に対する何らかのルール（例えば、後発品への置換えが進まない既収載品の薬価の改定（Z2）、後発品収載後 10 年を経過した長期収載品の後発品価格への引下げ（G1/G2）の前倒し適用など）を検討してもよいと考えられる。

（ウ）供給継続へのインセンティブについて

薬価収載されて数年後には不採算になる品目が増加しており、製造販売を継続するほど不採算になる状況が生じている。複数企業による同一成分の不採算品目が同時期に市場から撤退した場合には、後発品シェアの高い品目ほど医療現場に大きな混乱をきたす。供給継続へのインセンティブを含めて、このような状況下での安定供給をサポートするようなルールを検討してもよいと考えられる。

さらに、昨今、医薬品の製造業者、製造販売業者に対する行政処分事例が多発していることにも鑑みると、薬機法違反等による重大な供給不安を起こした場合に、第三者的な組織による検証及び当該結果の公表を行う仕組みを設けることも検討の余地があると考え

る。

(別添)

後発医薬品企業に対するヒアリング調査結果の概要

2022年9月～10月にかけて、後発医薬品企業5社を対象として、対面又はwebオンライン会議によりヒアリング調査を実施した。その概要を以下に示す。

1. ビジネスモデルの概要

調査対象とした後発品企業は、後発品専門メーカー、後発品を主体としつつも長期収載品や他社からの受託製造を扱う企業であった。

取り扱う後発品は、内用薬が大部分を占め、製剤工夫（形状や苦み防止）などの付加価値を施した製剤も多い。自社製造所を有する企業が多かった。

以下のような状況において他社との共同開発を検討するという回答が得られた。

- ・ 剤形の特性で自社開発が困難なもの
- ・ 単独開発では開発の費用負担が大きいもの
- ・ 規格揃えを行うもの
- ・ 他社から共同開発の依頼があったもの

2. 安定供給に向けた取組み

原薬の安定的な確保に向けて、複数登録（複数の原薬メーカーを承認書に登録すること）を積極的に進めている企業があった。

備蓄量については、製品の標準的な在庫期間として3か月～6か月を確保している企業が多い。製造能力の強化に向けて、設備更新や新たな工場の建設、人員体制の強化が図られている企業が多かった。

各社とも、発売後5～8年で供給をやめてしまった品目をいくつか有していたが、需要の減少、他の規格・剤形製剤での代替、製造設備の老朽化などを背景とするものであった。

3. 品質確保に向けた取組み

品質確保に向けた社内体制については、厚生労働省医薬生活衛生局監視指導・麻薬対策課の事務連絡*にある医薬品製造所における人員確保の考え方に示された数値等は概ね満たされていた。

(*「医薬品の製造業者における製造・品質管理体制について」(令和4年1月31日厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡))

過去3年間における品質不良に起因する回収品目数は、10～20品目程度存在した。

GMPに基づく製造所の定期的な監査が行われていることが重要であり、また、受託製造を行っている製造所では、当該他社による監査を受けることも品質確保につながっていると考えられる。

社内における教育訓練の重要性を指摘する声が多く得られた。

4. 透明性確保に向けた取組み

供給停止・出荷調整品目について、自社ウェブサイトでの公開、医療関係者等への周知など、手順を定めた上で対応が図られていた。

この他、製品の在庫月数、原薬の製造国や製剤の製造企業に関する情報を自社ウェブサイトで公開するなどの対応を行っている企業も存在した。

5. 不採算について

原材料費の高騰、包装材料の値上げ、労務費の上昇などに加え、円安の影響、設備の老朽化に伴う設備投資費などもあり、不採算品目は経時的に増加している。また、計画外の増産対応には、大幅な追加人件費が必要となる。

6. その他

医薬品の安定供給、適切な製造管理・品質管理を行っていく上で、薬価制度の観点から必要と考えられる対応について、以下のような意見があった。

- 医薬品の品質確保、安定供給に対する責任と貢献が明確になるような指標を用いて、信頼できる後発品及び後発品企業を選ぶことができるような制度の構築
- 3価格帯制度ではなく銘柄別の薬価算定
- 初発後発品の薬価算定における特殊な剤形や製剤工夫の考慮
- 毎年薬価改定の見直し
- 最低薬価の見直し
- 卸売販売業者と十分な価格交渉を行うための薬価改定における官報告示時期の早期化
- シェアの大きい安定確保医薬品について長期的視点で安定供給を確保するための設備投資を薬価に反映させる仕組み
- 共同開発品について、グループ名を販売名に示すなどし、グループでの加重平均値で薬価を改定するなどの対応
- 規格揃えの在り方に関する再検討（診療上の位置づけの変化等により販売数量が大幅に減少した非汎用規格であっても、販売を継続せざるを得ないケースがある）
- 先発品の市場撤退に伴い供給義務を負った後発品企業に対する薬価上の十分な配慮

外資系企業による国際共同臨床試験への日本の参加状況に関する調査（2022 年度）

1. 目的

外資系グローバル製薬企業が企画・実施する国際共同臨床試験への日本の参加状況の経時推移を把握し、新薬の国際的な開発戦略に与える近年の薬価制度改革等の影響について考察する。

2. 方法

ClinicalTrials.gov に登録されている臨床試験情報を用いた。（2023 年 1 月 31 日時点）

同サイトの Advanced Search において、Study type を”Interventional Studies (Clinical Trials)”、Phase を”Phase 2” 又は”Phase 3”、Funder Type を”Industry”、Study Start を”01/01/2008 以降” とし、日本国内での医療用医薬品売上高（2020 年）上位 10 位までの外資系企業*が Sponsor である臨床試験を各々検索し、抽出した。

* MSD, AstraZeneca, Novartis, Eli Lilly, Pfizer, Janssen, Bayer, GSK, Sanofi, Boehringer Ingelheim

抽出された臨床試験（医療機器や手技に関する試験を除く）の中から、Locations ”Country”（国名）の情報に基づいて国際共同試験を特定した。そして、当該国際共同試験に日本が参加しているか否かを調査し、試験開始年ごとの経時推移を確認した。併せて、近年、世界の医薬品市場の 10%以上を占めるようになった中国の国際共同試験への参加状況も調査し、日本との比較を試みた。

本調査における国際共同試験の定義については、ClinicalTrials.gov への登録試験数が多い欧州上位 5 カ国（フランス、ドイツ、英国、イタリア、スペイン）を「欧州 5 カ国」とした上で、次のように定めた。

- 国際共同試験（A）
米国に加え、欧州 5 カ国のうち少なくとも 1 カ国が参加する臨床試験
- 国際共同試験（B）
米国に加え、欧州 5 カ国のうち少なくとも 3 カ国が参加する臨床試験

3. 結果

国内での医療用医薬品売上高上位 10 位までの外資系企業が sponsor となり、2008 年以降に開始された国際共同試験数、並びに当該試験への日本及び中国の参加状況は表 1 の通りであった。

表 1 国際共同試験数並びに当該試験への日本及び中国の参加状況
(2008 年～2022 年開始試験の合計)

	国際共同試験 (A) [米国+欧州 1 カ国]		
	国際共同試験数	うち日本が参加した試験数 (割合%)	うち中国が参加した試験数 (割合%)
Ph.2	1,065	279 (26.2%)	96 (9.0%)
Ph.3	1,369	627 (45.8%)	437 (31.9%)
Ph.2+Ph.3	2,434	906 (37.2%)	533 (21.9%)
	国際共同試験 (B) [米国+欧州 3 カ国]		
	国際共同試験数	うち日本が参加した試験数 (割合%)	うち中国が参加した試験数 (割合%)
Ph.2	535	190 (35.5%)	72 (13.5%)
Ph.3	949	517 (54.5%)	364 (38.4%)
Ph.2+Ph.3	1,484	707 (47.6%)	436 (29.4%)

試験開始年ごとの国際共同試験数、並びに当該試験のうち日本及び中国が参加した試験数とその割合を図 1～3 に示す。

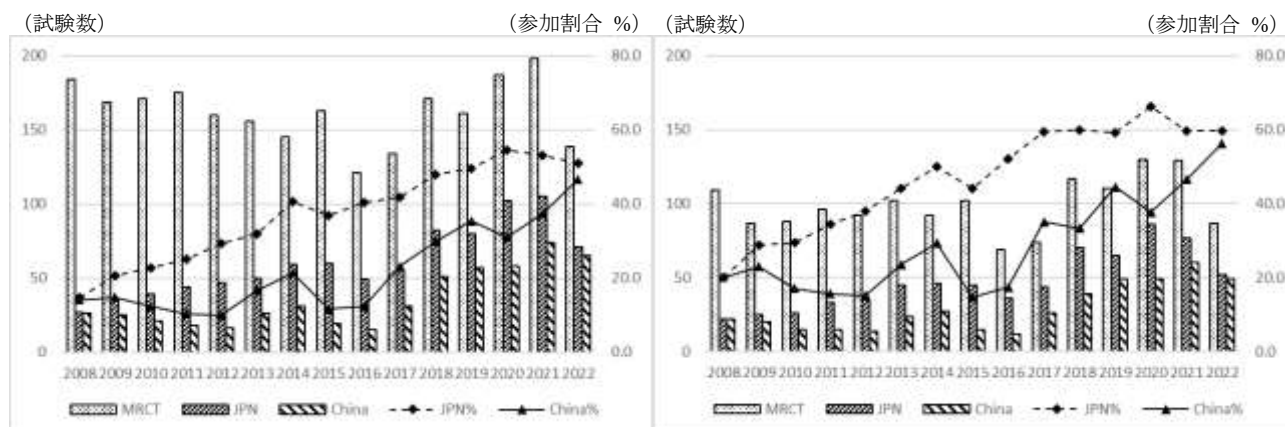


図 1 国際共同試験数 (Phase 2+Phase 3)、うち日本及び中国が参加した試験数とその割合の経時推移 [左: 国際共同試験 (A)、右: 同 (B)]

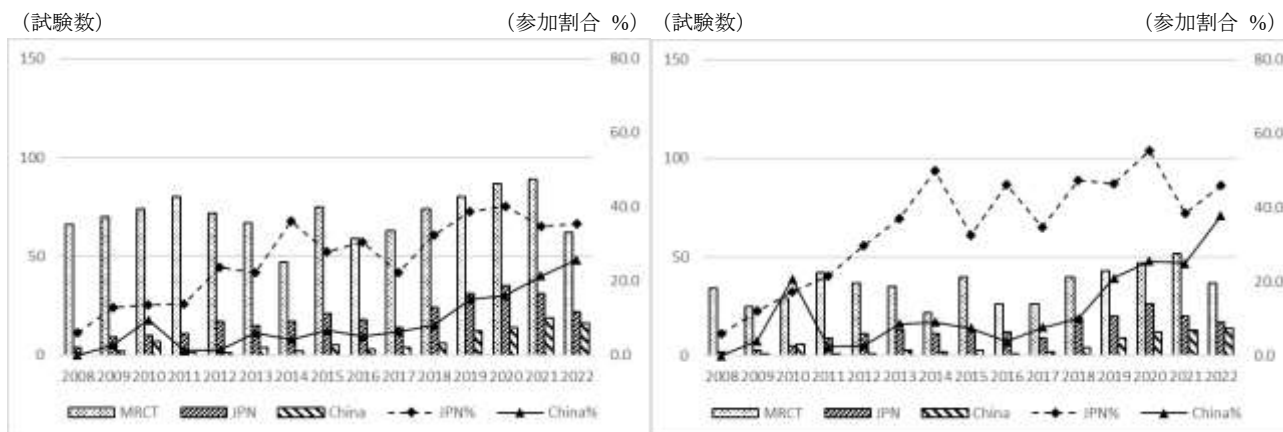


図2 国際共同試験数（Phase 2）、うち日本及び中国が参加した試験数とその割合の経時推移
 [左：国際共同試験（A）、右：同（B）]

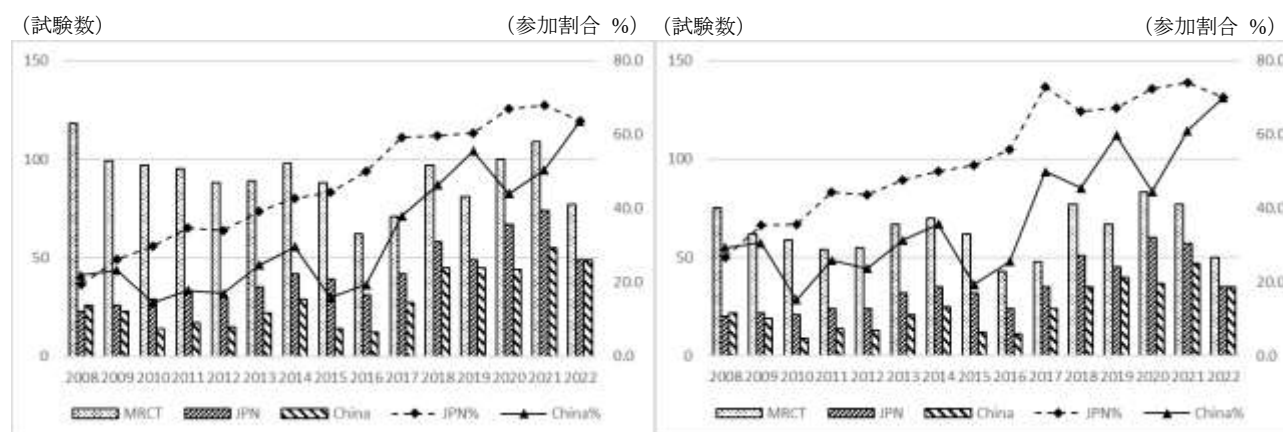


図3 国際共同試験数（Phase 3）、うち日本及び中国が参加した試験数とその割合の経時推移
 [左：国際共同試験（A）、右：同（B）]

4. 考察

外資系グローバル製薬企業が企画・実施する国際共同試験（本調査の定義に基づくもの）は、調査開始年である2008年以降、年ごとの変動はあるもののほぼ一定の数で推移してきたが、2022年は前年と比べて約30%減少した。データのダウンロードが2023年1月末であったことから登録漏れの試験があった可能性、あるいは新型コロナウイルス感染の拡大の影響により臨床試験の実施状況に変化が生じた可能性などが考えられ、登録データが安定した時期に再確認するとともに、今後の推移をフォローしていく必要がある。

そのような中、日本が参加する国際共同試験は、過去 10 年余の間に数・割合ともに着実に増加し、平成 30 年度（2018 年度）薬価制度抜本改革後の 2019 年、2020 年も同程度の増加を示したものの、2021 年及び 2022 年は参加割合に頭打ちの傾向が見られた。本研究では、国際共同試験を（A）米国＋欧州 1 カ国、（B）米国＋欧州 3 カ国の 2 通りに定義し、各々における日本の参加状況を分析したが、欧州からの参加国が多い（B）において日本の参加割合も高くなるとの傾向が示された。また、（A）、（B）のいずれにおいても、試験の相別に見ると、**phase 3** 試験への参加割合は **phase 2** 試験に比べて一貫して高く、これらを考え合わせると、規模や参加国・地域が拡大する試験において日本がより組み入れられやすいことが推測される。

中国については、2010 年代の初めから参加の数・割合ともに増加がみられ、2015 年及び 2016 年にかけて停滞したものの、その後は再び着実な増加が示されている。特に、日本の参加割合に停滞が見られる 2021 年及び 2022 年においても増加傾向が継続していることは注目に値する。日本と同様に、**phase 3** 試験への参加割合は **phase 2** 試験に比べて一貫して高い。

両国を比較すると、過去、日本の参加割合は中国を大きく上回っていたが、近年は差が縮小しており、2022 年開始の試験では、**phase 3** 試験への参加割合はほぼ同じ値を示した。また、**phase 2** 試験でもその差が縮小する傾向にある。より多数の症例の組入れが必要となるような試験では、将来の当該薬剤の上市も念頭に、中国も実施国に加えるという状況が強まっているものと推察される。

医薬品の研究開発には長期の時間を要することから、近年の薬価制度の見直しが我が国の新薬開発の動向に明確な影響を与えるまでにはタイムラグがあるものと推察される。外資系グローバル企業が行う国際共同臨床試験への日本の参加状況は、グローバルな医薬品開発の中での日本のポジションや投資順位の変化を表す適切な指標の一つになると考えられ、今後も一定の手法を適用しながら調査・分析を継続していく必要がある。

Brand name	Generic name	Sponsor	Approval Q	original price	discount price	discount rate
Macimorelin Aeterna Zentaris	Macimorelin Acetate	Aeterna Zentaris GmbH	2019 1Q	-	-	-
Erleada	Apalutamide	Janssen-Cilag International N.V.	2019 1Q	4,144.10 €	2,831.39 €	31.7%
Besremi	Ropeginterferon Alfa-2b	AOP Orphan Pharmaceuticals AG	2019 1Q	-	-	-
Mupleo (Previously Lusutro)	Lusutrombopag	Shionogi B.V.	2019 1Q	-	-	-
Rizmoic	Naldemedine Tosilate	Shionogi B.V.	2019 1Q	-	-	-
Ajovy	Fremanezumab	Teva GmbH	2019 1Q	-	-	-
Vizimpro	Dacomitinib Monohydrate	Pfizer Europe MA EEIG	2019 2Q	4,819.46 €	2,354.53 €	51.1%
Ondexxya	Andexanet Alfa	Portola Netherlands B.V.	2019 2Q	-	-	-
Skyrizi	Risankizumab	AbbVie Deutschland GmbH & Co.	2019 2Q	5,258.66 €	4,956.49 €	5.7%
Zynquista	Sotagliflozin	Sanofi aventis groupe	2019 2Q	-	-	-
Palynziq	Pegvaliase	BioMarin International Limited	2019 2Q	349.02 €	349.02 €	0.0%
Waylivra	Volanesorsen Sodium	Akcea Therapeutics Ireland Limited	2019 2Q	20,281.67 €	12,927.47 €	36.3%
Lorviqua	Lorlatinib	Pfizer Europe MA EEIG	2019 2Q	7,815.69 €	4,071.57 €	47.9%
Zynteglo	Autologous Cd34+ Cell Enriched Pop	bluebird bio (Netherlands) B.V.	2019 2Q	-	-	-
Doptelet	Avatrombopag	Dova Pharmaceuticals Ireland Limited	2019 2Q	1,260.56 €	-	-
Esperoct	Turoctocog Alfa Pegol	Novo Nordisk A/S	2019 2Q	769.87 €	380.69 €	50.6%
Talzenna	Talazoparib	Pfizer Europe MA EEIG	2019 2Q	2,440.74 €	2,044.97 €	16.2%
Libtayo	Cemiplimab	Regeneron Ireland U.C.	2019 2Q	7,623.56 €	4,549.10 €	40.3%
Ultomiris	Ravulizumab	Alexion Europe SAS	2019 3Q	5,695.22 €	5,266.08 €	7.5%
Giapreza	Angiotensin II acetate	La Jolla Pharmaceutical II B.V.	2019 3Q	-	-	-
Vitrakvi	larotrectinib sulfate	Bayer AG	2019 3Q	6,623.86 €	1,972.84 €	70.2%
Trogarzo	Ibalizumab	Theratechnologies International Limited	2019 3Q	-	-	-
Xospata	Gilteritinib fumarate	Astellas Pharma Europe B.V.	2019 4Q	22,733.07 €	19,286.40 €	15.2%
Rhokiinsa	Netarsudil	Aerie Pharmaceuticals Ireland Ltd	2019 4Q	-	-	-
Evenity	Romosozumab	UCB Pharma S.A.	2019 4Q	953.90 €	657.20 €	31.1%
Quofenix	Delafloxacin meglumine	A. Menarini Industrie Farmaceutic	2019 4Q	-	-	-
Rinvoq	Upadacitinib	AbbVie Deutschland GmbH & Co.	2019 4Q	1,494.34 €	1,268.65 €	15.1%
Isturisa	osilodrostat	Recordati Rare Diseases	2020 1Q	1,962.36 €	-	-
Tavlesse	fostamatinib	Instituto Grifols S.A.	2020 1Q	4,592.71 €	2,620.56 €	42.9%
Mayzent	siponimod	Novartis Europharm Limited	2020 1Q	428.96 €	219.11 €	48.9%
Polivy	polatuzumab vedotin	Roche Registration GmbH	2020 1Q	3,288.08 €	2,596.57 €	21.0%
Sunosi	solriamfetol	Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited	2020 1Q	449.49 €	449.49 €	0.0%
Beovu	brolocizumab	Novartis Europharm Limited	2020 1Q	1,136.52 €	1,022.73 €	10.0%
Recarbrio	imipenem, cilastatin, relebactam	Merck Sharp & Dohme B.V.	2020 1Q	-	-	-
Givlaari	givosiran	Alnylam Netherlands B.V.	2020 1Q	43,193.24 €	-	-
Nubeqa	darolutamide	Bayer AG	2020 1Q	4,825.59 €	3,840.81 €	20.4%
Nustendi	bempedoic acid, ezetimibe	Daiichi Sankyo Europe GmbH	2020 1Q	143.68 €	82.37 €	42.7%
Staqvis	crisaborole	Pfizer Europe MA EEIG	2020 1Q	-	-	-
Fetroja	cefiderocol	Shionogi B.V.	2020 2Q	-	-	-
Zolgensma	onasemnogene abeparvovec	Novartis Gene Therapies EU Limited	2020 2Q	-	-	-
Zeposia	ozanimod	Bristol Myers Squibb Pharma EEIG	2020 2Q	2,079.69 €	1,844.11 €	11.3%
Sarclisa	isatuximab	sanofi aventis groupe	2020 2Q	-	-	-
Reblozyl	luspatercept	Celgene Europe Service GmbH	2020 2Q	1,869.20 €	1,421.78 €	23.9%
Daurismo	glasdegib	Pfizer Europe MA EEIG	2020 2Q	13,776.88 €	9,282.10 €	32.6%
Veklury	remdesivir	Gilead Sciences Ireland UC	2020 3Q	-	-	-
Piqray	alpelisib	Novartis Europharm Limited	2020 3Q	-	-	-
Xenleta	lefamulin	Nabriva Therapeutics Ireland DAC	2020 3Q	-	-	-
Hepcludex	bulevirtide	MYR GmbH	2020 3Q	14,212.61 €	-	-
Pretomanid FGK	pretomanid	FGK Representative	2020 3Q	-	-	-
Rozlytrek	entrectinib	Roche Registration GmbH	2020 3Q	1,671.46 €	976.00 €	41.6%
Kaftrio	ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited	2020 3Q	12,867.53 €	12,738.95 €	1.0%
Blenrep	belantamab mafodotin	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited	2020 3Q	8,559.04 €	-	-
Idefirix	imlifidase	Hansa Biopharma AB	2020 3Q	-	-	-
Ayvakyt	avapritinib	Blueprint Medicines (Netherlands)	2020 3Q	-	-	-
Jyseleca	filgotinib	Gilead Sciences Ireland UC	2020 3Q	1,343.95 €	-	-
Adakveo	crizanlizumab	Novartis Europharm Limited	2020 4Q	1,906.96 €	-	-
Calquence	acalabrutinib	AstraZeneca AB	2020 4Q	8,791.99 €	-	-
Obiltoxaximab SFL	obiltoxaximab	SFL Pharmaceuticals Deutschland	2020 4Q	-	-	-
Oxlumo	Lumasiran	Alnylam Netherlands B.V.	2020 4Q	83,240.49 €	-	-

Brand name	Generic name	Sponsor	Approval Q	original price	discount price	discount rate
Leqvio	Inclisiran	Novartis Europharm Limited	2020 4Q	2,896.34 €	-	-
Libmeldy	Autologous CD34+ cells encoding APR	Orchard Therapeutics (Netherlands)	2020 4Q	-	-	-
Vocabria	cabotegravir	ViiV Healthcare B.V.	2020 4Q	709.81 €	-	-
Elzonris	tagraxofusp	Stemline Therapeutics B.V.	2021 1Q	30,162.64 €	-	-
Xofluza	baloxavir marboxil	Roche Registration GmbH	2021 1Q	-	-	-
Enhertu	trastuzumab deruxtecan	Daiichi Sankyo Europe GmbH	2021 1Q	-	-	-
Rukobia	fostemsavir	ViiV Healthcare B.V.	2021 1Q	3,964.53 €	-	-
Inrebic	fedratinib	Bristol Myers Squibb Pharma EEIG	2021 1Q	5,665.20 €	-	-
Retsevmo	selpercatinib	Eli Lilly Nederland B.V.	2021 1Q	3,475.26 €	-	-
Tukysa	tucatinib	Seagen B.V.	2021 1Q	2,838.90 €	-	-
Byfavo	remimazolam	PAION Netherlands B.V.	2021 1Q	-	-	-
Evryssi	risdiplam	Roche Registration GmbH	2021 1Q	10,943.30 €	-	-
Nexpovio	selinexor	Karyopharm Europe GmbH	2021 1Q	-	-	-
Ontozry	cenobamate	Angelini Pharma S.p.A	2021 1Q	152.89 €	-	-
Pemazyre	pemigatinib	Incyte Biosciences Distribution B.	2021 1Q	9,534.73 €	-	-
Vazkepa	icosapent ethyl	Amarin Pharmaceuticals Ireland L	2021 1Q	269.20 €	-	-
Sogroya	somapacitan	Novo Nordisk A/S	2021 1Q	-	-	-
Jemperli	dostarlimab	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited	2021 2Q	5,930.56 €	-	-
Orladeyo	berotralstat	BioCryst Ireland Limited	2021 2Q	-	-	-
Copiktra	duvelisib	Secura Bio Limited	2021 2Q	-	-	-
Drovelis/ Lydisilka	estetrol, drospirenone	Gedeon Richter Plc./ Estetra SPR	2021 2Q	22.66 €	-	-
Ponvory	ponesimod	Janssen-Cilag International N.V.	2021 2Q	1,869.51 €	-	-
Adtralza	tralokinumab	LEO Pharma A/S	2021 2Q	1,482.76 €	-	-
Evkeeza	evinacumab	Regeneron Ireland Designated Act	2021 2Q	-	-	-
Koselugo	selumetinib	AstraZeneca AB	2021 2Q	6,676.40 €	-	-
Enspryng	satralizumab	Roche Registration GmbH	2021 2Q	9,985.79 €	-	-
Bylvay	odevixibat	Albireo	2021 3Q	4,596.62 €	-	-
Imcivree	setmelanotide	Rhythm Pharmaceuticals Netherla	2021 3Q	-	-	-
Klisyri	tirbanibulin	Almirall, S.A.	2021 3Q	120.01 €	-	-
Ryeqo	relugolix, estradiol, norethisterone ac	Gedeon Richter Plc.	2021 3Q	106.10 €	-	-
Skysona	elivaldogene autotemcel	bluebird bio (Netherlands) B.V.	2021 3Q	-	-	-
Verquvo	vericiguat	Bayer AG	2021 3Q	72.35 €	-	-
Abecma	idecabtagenevicleucel	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	2021 3Q	-	-	-
Evrenzo	roxadustat	Astellas Pharma Europe B.V.	2021 3Q	132.65 €	-	-
Bimzelx	bimekizumab	UCB Pharma S.A.	2021 3Q	3,441.87 €	-	-
Minjuvi	tafasitamab	Incyte Biosciences Distribution B.	2021 3Q	999.97 €	-	-
Voxzogo	vosoritide	BIOMARIN INTERNATIONAL LIM	2021 3Q	9,445.80 €	-	-
Regkirona	regdanvimab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	2021 4Q	-	-	-
Ronapreve	casirivimab, imdevimab	Roche Registration GmbH	2021 4Q	-	-	-
Gavreto	pralsetinib	Roche Registration GmbH	2021 4Q	5,082.99 €	-	-
Qinlock	ripretinib	Deciphera Pharmaceuticals (Neth	2021 4Q	-	-	-
Artesunate Amivas	artemunate	Amivas Ireland Ltd	2021 4Q	-	-	-
Brukinsa	zanubrutinib	BeiGene Ireland Ltd	2021 4Q	-	-	-
Trodelyv	sacituzumab govitecan	Gilead Sciences Ireland UC	2021 4Q	-	-	-
Cibinqo	abrocitinib	Pfizer Europe MA EEIG	2021 4Q	-	-	-
Rybrevant	amivantamab	Janssen-Cilag International N.V.	2021 4Q	-	-	-
Aspaveli	pegcetacoplan	Swedish Orphan BiovitrumAB (publ	2021 4Q	-	-	-
Xevudy	sotrovimab	GlaxoSmithKline Trading Services	2021 4Q	-	-	-

新薬の薬価算定における類似薬効比較方式の適用状況に関する調査

研究協力者 鈴木香菜子

研究分担者 成川 衛

1. 目的

近年、薬価基準に掲載された新薬を対象として、類似薬効比較方式による算定品目における類似薬の選定状況について整理・分析し、今後の新薬の薬価算定の運用改善に向けて考察した。

2. 方法

2016年4月から2021年2月までに薬価基準に掲載された新薬254品目（有効成分）を研究対象とした。これらの品目について、厚生労働省のウェブサイト（https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-chuo_128154.html）から入手した中医協総会における薬価算定に関する資料に基づき、販売名、成分名、薬価算定方式、最類似薬の有無、新薬（及び最類似薬）の効能・効果、薬理作用、組成・化学構造、投与形態等の情報を収集した。次いで、類似薬効比較方式（I）によって薬価が算定された品目について、新薬及び最類似薬の特性（効能・効果、薬理作用、組成・化学構造、投与形態）の情報を表1に示すように分類・整理し、新薬と最類似薬とで、イ. 効能・効果が「異なる」と分類された品目及びハ. 組成・化学構造が「異なる」と分類された品目について詳細を調査した。

表1 類似薬効比較方式（I）による算定品目における新薬及び最類似薬の特性の分類法

イ. 効能・効果

①同じ、②新薬と最類似薬の効能・効果が一部重複する、③異なる

ロ. 薬理作用

①同じ、②新薬と最類似薬の薬理作用が一部重複する、③異なる

ハ. 組成・化学構造

①新薬、最類似薬ともに化学合成品又は高分子医薬品である、②異なる

ニ. 投与形態

①新薬と最類似薬の投与経路（内用、注射、外用）が同じ、②異なる

一方、原価計算方式による算定品目については、薬価算定に関する資料に、類似薬がない根拠として、「本剤と同様の効能・効果、薬理作用、組成及び化学構造等を有する既収載品はないことから新薬算定最類似薬はないと判断した」などという記述がなされることが多い。類似薬選定における「効能・効果」の類似性の重要性を踏まえて、原価計算方式による薬価算定品目について、薬価算定上の最類似薬がない理由として「本剤と同様の『効能・効

果』を有する既収載品はない」旨の記載がない品目、つまり類似の効能・効果を有する既収載品があるにも関わらず他の理由によって最類似薬はないと判断されたと考えられる品目の抽出を試みた。

3. 結果

研究対象とした新薬 254 品目に係る薬価算定方式の内訳は、類似薬効比較方式（Ⅰ）143 品目（56%）、類似薬効比較方式（Ⅱ）27 品目（11%）、原価計算方式 57 品目（22%）、その他（配合剤や規格間調整など）27 品目（11%）であった。

類似薬効比較方式（Ⅰ）で算定された 143 品目について、新薬及び最類似薬の特性（効能・効果、薬理作用、組成・化学構造、投与形態）を分類した結果を表 2 に示す。

表 2 類似薬効比較方式（Ⅰ）による算定品目における新薬及び最類似薬の特性の分類

特性の分類	該当品目数
新薬と最類似薬でイ、ロ、ハ、ニの全ての項目が同じ	31
新薬と最類似薬でイ、ロ、ハ、ニのいずれか 1 つ以上の項目が異なる	112
イ. 効能・効果	
① 同じ	56
② 新薬と最類似薬の効能・効果が一部重複する	81
③ 異なる	6
ロ. 薬理作用	
① 同じ	87
② 新薬と最類似薬の薬理作用が一部重複する	41
③ 異なる	15
ハ. 組成・化学構造	
① 新薬、最類似薬ともに化学合成品又は高分子医薬品である	136
② 異なる	7
ニ. 投与形態	
① 新薬と最類似薬の投与経路（内用、注射、外用）が同じ	125
② 異なる	18

これらのうち、新薬と最類似薬でイ. 効能・効果が「異なる」と分類された 6 品目についての詳細を表 3 に示した。新薬と効能・効果が異なる医薬品が最類似薬に選定された場合であっても、両者の効能・効果には症状が重複する、同じ疾患群に属するといった一定の共通性が認められた。また、新薬と最類似薬でハ. 組成・化学構造は共通であり、1 品目を除いてロ. 薬理作用も同じであるか又は一部重複した。新薬と最類似薬で有効成分が同一のものであった 1 品目を除いてニ. 投与形態も同じであった。

表3 効能・効果が異なる医薬品が最類似薬に選定された品目

	新薬の有効成分と 効能・効果	最類似薬の有効成分と 効能・効果	薬理 作用	組成 化学 構造	投与 形態
1	<u>ビガバトリン</u> 點頭てんかん	<u>スチリペントール</u> クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められない Dravet 症候群	一部 重複	共通	同じ
2	<u>ネシツムマブ（遺伝子組換え）</u> 切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌	<u>パニツムマブ（遺伝子組換え）</u> KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	同じ	共通	同じ
3	<u>アベルマブ（遺伝子組換え）</u> 根治切除不能なメルケル細胞癌	<u>ニボルマブ（遺伝子組換え）</u> 根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌	同じ	共通	同じ
4	<u>シロリムス [外用ゲル剤]</u> 結節性硬化症に伴う皮膚病変	<u>シロリムス [内用錠剤]</u> リンパ脈管筋腫症	同じ	共通	異なる
5	<u>ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物</u> 高カリウム血症	<u>クエン酸第二鉄水和物</u> 慢性腎臓病患者における高リン血症の改善	異なる	共通	同じ
6	<u>インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウム臭化物／モメタゾンフランカルボン酸エステル</u> 気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入β2刺激剤及び長時間作用性吸入抗コリン剤の併用が必要な場合）	<u>ビランテロールトリフェニル酢酸塩／ウメクリジニウム臭化物／フルチカゾンフランカルボン酸エステル</u> 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β2刺激剤の併用が必要な場合）	同じ	共通	同じ

次いで、新薬と最類似薬でハ、組成・化学構造が「異なる」と分類された7品目についての詳細を表4に示した。組成・化学構造の違いに起因して薬理作用及び投与形態は異なる場合が多かったものの、効能・効果は同じであるか又は一部重複するものであった。

表4 組成・化学構造が異なる医薬品が最類似薬に選定された品目

	新薬の有効成分	最類似薬の有効成分	効能 効果	薬理 作用	投与 形態
1	イブルチニブ	アレムツマブ（遺伝子組換え）	同じ	異なる	異なる
2	エロツズマブ（遺伝子組換え）	カルフィルゾミブ	同じ	異なる	同じ
3	フォロデシン塩酸塩	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	一部 重複	異なる	異なる
4	マクロゴール 4000/ 塩化ナトリウム/炭酸水素ナ トリウム/塩化カリウム	エロビキシバット水和物	同じ	異なる	同じ
5	イカチバント酢酸塩	乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター	同じ	異なる	同じ
6	パチシランナトリウム [核酸医薬]	タファミジスメグルミン	一部 重複	異なる	異なる
7	ロキサデュスタット	ダルベポエチン アルファ（遺伝子組 換え）	一部 重複	異なる	異なる

一方、原価計算方式で算定された 57 品目の中で、類似の効能・効果を有する既収載品があるにも関わらず他の理由によって最類似薬はないと判断されたと考えられるものが 13 品目（12 成分）あった。それらの概要を表 5 に示す。

表 5 原価計算方式による算定品目のうち最類似薬がない根拠として「類似の効能・効果を有する既収載品がない」旨の記載がなかった品目

	新薬の有効成分	効能・効果
1	エボロクマブ（遺伝子組換え）	家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症
2	塩化ラジウム (^{223}Ra)	骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌
3	ロミタピドメシル酸塩	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
4	ベリムマブ（遺伝子組換え）	既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス
5	ブデソニド [注腸製剤]	潰瘍性大腸炎（重症を除く）
6	イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）	再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病
7	デュピルマブ（遺伝子組換え）	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎
8	ミガーラスタット塩酸塩	ミガーラスタットに反応性のある GLA 遺伝子変異を伴うファブリー病
9	レテルモビル [錠剤、点滴静注剤]	同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制
10	メチロシン	褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善
11	ボロファラン (^{10}B)	切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌
12	セツキシマブ サロタロカンナトリウム（遺伝子組換え）	切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌

4. 考察

本研究では、近年薬価基準に収載された新薬を対象に、類似薬効比較方式（I）による算定品目における最類似薬の特性や選定範囲について整理・分析するとともに、原価計算方式による算定品目における「類似薬がない根拠」の記載を調査した。その結果、類似薬効比較方式（I）で薬価が算定された新薬のうち、新薬と最類似薬で効能・効果、薬理作用、組成・化学構造、投与形態の全ての項目が同じであったものは約 2 割の品目にとどまり、多くの品目において、これらの項目の一部に違いがあっても最類似薬として選定されていることが確認できた。これらの中でも、新薬と最類似薬で効能・効果が異なったケースに着目したところ、両者間で効能・効果が異なる場合であっても、症状が重複したり、同じ疾患群に属するといった一定の共通性が認められ、さらに、その際には薬理作用、組成・化学構造、投与形態には強い類似性があった。また、新薬と最類似薬で組成・化学構造が異なったケース

に着目したところ、組成・化学構造の違いに起因して両者間で薬理作用及び投与形態は異なる場合が多かったものの、効能・効果は同じであるか又は少なくとも一部は重複するものであった。これらの情報は、今後、効能・効果又は組成・化学構造が同一の既存薬がない場合であっても、類似薬の範囲や考え方を一定程度拡大して比較薬（最類似薬）の候補となるべき既存薬を拾い上げ、類似薬効比較方式の適用のための検討の遡上に載せるプロセスにおいて有益な情報になると考えられる。

一方、原価計算方式で薬価が算定された新薬について、薬価算定資料における「類似薬がない根拠」の記載の調査から、類似の効能・効果を有する既収載品があるにも関わらず他の理由によって最類似薬はないと判断された品目の抽出を試み、13品目（12成分）を特定した。これらについて潜在的な比較薬候補の選出を試みたが、薬理作用、組成・化学構造、投与形態の3特性を同時に勘案しながら、一の比較薬（最類似薬）候補を選定することは困難であり、将来の課題としたい。

近年、原価計算方式により算定された品目において価格の内訳の開示度が低いものも多く存在することに対する指摘がなされている。開示度向上への取り組みは必要である一方、開発や製造のグローバル化により医薬品の製造は複数国にまたがり、多くの委託先を経て製品化される場合が多く、経費などの詳細を明らかにするには限界がある。このため、薬価算定の透明性・納得性を高めるという観点から、類似薬の対象を拡大する仕組みについても検討していくことが重要と考える。本研究で得られた、類似度が相対的に低くても比較薬（最類似薬）が選定され、類似薬効比較方式で薬価が算定された品目についての情報は、今後、類似薬効比較方式の適用範囲を拡大しようとする際の議論において参考になると考えられる。