

政策研ニュース No.53

OPIR Views and Actions

2018年3月

目次

Points of View

- 新薬の初期価格と価格ダイナミクス：日米パネルデータからの最初の知見
医薬産業政策研究所 客員研究員、学習院大学准教授 西村 淳一
医薬産業政策研究所 所長、東京経済大学教授 長岡 貞男
リクルートワークス研究所 アシスタントリサーチャー 孫 亜文……1
- 日本における費用対効果評価の導入と課題 – 海外事例から示唆されること –
東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学 特任准教授 五十嵐 中
医薬産業政策研究所 主任研究員 廣實万里子……10
- 医薬品の革新と価格推移 – C型肝炎を例に –
医薬産業政策研究所 主任研究員 廣實万里子……17
- NDB オープンデータの分析と課題 – 薬剤データについて –
医薬産業政策研究所 主任研究員 佐藤 一平……22
- 低分子医薬品の物質特許の公開件数 – 出願人分類と標的分子分類に基づく調査 –
医薬産業政策研究所 主任研究員 戸邊 雅則……28

Topics

- 薬剤給付のあり方を考える – 給付と負担の観点から –
医薬産業政策研究所 主任研究員 田村 浩司……35
- 診療データの二次活用に向けた課題と対策 – 電子カルテテンプレートの活用を中心に –
『医療健康分野のビッグデータ活用・研究会』レポート
医薬産業政策研究所 統括研究員 森田 正実
医薬産業政策研究所 主任研究員 杉浦 一輝……42
- Digital Therapeutics の動向と可能性 – 治療効果のエビデンスを有した「治療アプリ」 –
医薬産業政策研究所 主任研究員 杉浦 一輝……48
- バイオ医薬品の特許権の存続期間延長に関する分析 – 抗体医薬品を中心に –
医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽 宏友……54
- 医薬品モダリティから探る指定難病の臨床試験の傾向
医薬基盤・健康・栄養研究所 研究員 坂手 龍一
技術補助員 深川 明子
医薬産業政策研究所 主任研究員 戸邊 雅則
主任研究員 赤羽 宏友……59
- 日本における新医薬品の承認状況と審査期間 – 2017年承認品目に関する調査 –
医薬産業政策研究所 主任研究員 栗村真一郎……66

政策研だより

- 主な活動状況（2017年11月～2018年2月）、レポート・論文紹介（2017年11月～）……72

新薬の初期価格と価格ダイナミクス： 日米パネルデータからの最初の知見¹⁾

医薬産業政策研究所 客員研究員、学習院大学准教授 西村 淳一
医薬産業政策研究所 所長、東京経済大学教授 長岡 貞男
リクルートワークス研究所 アシスタントリサーチャー 孫 亜文

創薬イノベーションの促進において、薬価制度の在り方を検討することは重要な研究課題である。しかし、日本の薬価制度自体を説明した文献は過去にもあるが²⁾、日本の薬価が医薬品の革新性をどの程度反映しているのか、あるいは、反映していないのか、について実証的な研究は乏しい³⁾。日本の薬価制度では、上市時に全ての医薬品は薬価算定ルールに基づき価格付けされ、その後の価格上昇は見込めない。上市後の価格は実勢価格を反映するように調整されているが、それはこのような制度の下での競争であり、革新性を反映した合理的な価格形成が行われているとは限らないだろう。

本稿では、日本で上市された新薬について、(1)日本の薬価が医薬品の革新性をどの程度反映してきたのか、(2)上市後のライフサイクルにおける価格調整は革新性を反映して合理的な価格形成へと近づくのか、(3)価格算定における類似薬効比較方式と原価計算方式では革新性の反映において異なる

のか、についての出発点となる基礎的分析を行う。医薬品の革新性の1つの判断指標として、当該新薬が日本市場において類似薬効比較方式が採用された場合に、有用性加算の対象となったかどうかを利用している⁴⁾。日本の薬価制度の影響を明らかにするため、自由薬価である米国を比較対象とし、データの得られる範囲で一定のルールに従って、日米のマッチされた薬価パネルデータを構築する。このデータを用いて、上市時の初期価格と上市後の価格調整による価格ダイナミクスの二つの側面から全体像を把握するとともに、日本の薬価制度の影響を分析する。

データソースと日米マッチトデータの構築

日本における新薬のデータソースとして『IMS, JPM, Japan』を利用した。このデータを利用して、1996～2010年の日本におけるブランド、成分、剤形、販売会社別の売上金額、数量、薬価、上市年、薬効領域のデータが得られる。このデータを利用

- 1) 本研究は、独立行政法人科学技術振興機構の「科学技術イノベーション政策のための科学研究開発プログラム」からの支援を受けて実施した「イノベーションの科学的源泉とその経済効果の研究」のプロジェクトにおいて基礎的なデータ構築を行った。本稿の作成にあたっては、医薬産業政策研究所の研究員各位から貴重なコメントを頂いたことに感謝申し上げたい。
- 2) 例えば、Iizuka, Toshiaki, “The Economics of Pharmaceutical Pricing and Physician Prescribing in Japan” (July 2, 2008). Available at SSRN : <https://ssrn.com/abstract=1156608> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.1156608>
- 3) 例えば、Danzon et al. (2000) の研究では、G7諸国の横断面データを構築し薬価の比較分析をおこなっている。この分析によれば、日本では米国と比較して参入後の価格の低下が大きいという、近年でも成立している点を指摘すると共に、米国と異なり、医薬品の価格がその価値（上市国の数で計測）と負の相関があること、また後発品企業等の参入数と正の相関がある旨を指摘している。しかし、パネルデータによる推計ではないため、後者の知見は欠落変数バイアスを反映している可能性が高い。Danzon Patricia, Li-Wei Chao, 2000. “Cross-national price differences for pharmaceuticals : how large, and why?”, Journal of Health Economics 19, pp.159-195.
- 4) 原価計算方式も、医薬品の革新性の程度に応じて売上高営業利益率を基準に加算されるが、サンプルサイズの制約もあり、本稿では加算があったかどうかで分けて分析していない。原価計算方式が採用された医薬品は、上市時に比較薬が無いと予想されるため、一定の新規性がある医薬品と想定される。

する留意点として、1996年からの薬価データしかとれないため、それより前に上市した医薬品の上市時の薬価データが得られないことである。ただし、本稿のサンプルのほぼすべては1996年以降に日本で上市した新薬である。

次に、『REDBOOK ONLINE, US』を利用して、米国におけるブランド、成分、剤形、販売会社別の薬価（AWP：平均卸売価格）のデータを入手した。このデータベースでは薬価は最初に観測された上市時点から得られる（本稿の米国マッチトサンプルのデータ期間は1977～2013年であった）。

日本の薬価（薬価基準価格）は公定価格であり、医療機関や薬局等から保険者への請求に対して支払われる（償還される）価格である。日本の医療医薬品の流通では通常、メーカーより卸に販売され、更に卸より医療機関に納入されるが、この医療機関納入価格は薬価基準を元にそれより低い価格で納入されている。米国の薬価は AWP（卸販売価格＝医療機関等納入価格）でとらえているが、これは製薬メーカーが REDBOOK にて公開する希望販売価格である。一般に、AWP は実際に取引されている価格より割高であり、米国での実売価格は AWP の 4 分の 3 程度と言われている⁵⁾。本稿ではデータの入手可能性から、日本の薬価（薬価基準表）と米国の AWP（REDBOOK）での比較分析を行う。なお、比較の際には、日米の物価水準を考慮すべきであり、米国 AWP 価格は米国 GDP デフレーターによって2010年時点に実質化し、その後で2010年時点の購買力平価（PPP）によって円換算され（1ドル＝約112円）、価格を計算している。また、日本の薬価（薬価基準価格）は日本 GDP デフレーターによって2010年時点基準で実質化している。

次に、これらのデータソースを用いて、日米マッチトデータを構築した。分析対象は『IMS.JPM, Japan』に記載がある新薬（先発品）を母集団とする。この母集団をベースに、成分・剤形の両面でマッチする新薬を『REDBOOK ONLINE, US』

から抽出した。この時点では、1成分複数剤形の医薬品データが含まれているが、本稿では成分単位での分析を行うため、1成分1剤形にすることで日米比較分析のためのマッチトデータを構築した。1成分1剤形とするために、日本における売上金額のデータから最も市場規模が大きい製剤規格（中心用量対応製剤規格）を一つ取り上げ、その製剤規格を以って日米の価格比較をした（メインマーケット方式）。結果として日米において188成分がマッチされた。

この188成分について、医薬産業政策研究所の承認品目データベース、中医協薬価専門部会の公表資料、および日薬連保険薬価研究委員会（薬価研）の年次報告書を参考に、新薬（薬価基準収載時）の薬価算定方式（類似薬効比較方式か原価算定方式か、および、有用性系加算の有無）に関するデータを収集した。その結果、適用された薬価算定方式について現時点でデータがとれている126成分（初期価格の比較分析では118成分）を主な分析対象とする。なお、薬価基準未収載の成分は分析から除外した。

日米マッチトサンプルの概要

上記の手順で抽出された126成分について、2010年時点における売上金額（ここでの売上金額は後発品も含む）からみた市場シェアは約25%であり、市場において重要なプレゼンスをもつ医薬品群を対象としている。

次に、少なくとも1年、日米両国において同様の年の薬価リスト表（日本：薬価基準表、米国：REDBOOK）データが得られる118成分について、初期価格と上市年に関する基本統計量を表1にまとめた。ここで、米国薬価1と日本薬価1は日米それぞれの国のサンプル期間で初めて価格が観測された時点の初期発売価格である。一方、米国薬価2と日本薬価2は日米両国揃ってサンプル期間において初めて価格が同年に観測された時点の販売価格である。米国薬価1と日本薬価1がそれぞれの国における本来の初期発売価格と考えられる

5) 医療経済研究機構（2016）「薬剤使用状況等に関する調査研究報告書」によると、Medicare Part D の調達価格が AWP の約 4 分の 3 である。

表1 日米マッチトサンプルの初期価格と上市年の基本統計量

	液体系					錠剤系				
	観測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	観測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値
米国薬価1(円)	36	78,348	143,266	191	695,358	82	1,614	2,572	33	13,177
日本薬価1(円)	36	60,052	113,296	40	577,229	82	1,314	2,495	24	12,521
米国薬価2(円)	36	84,137	149,647	191	710,264	82	2,120	4,058	35	25,672
日本薬価2(円)	36	59,904	113,377	37	577,229	82	1,317	2,502	24	12,521
米国上市年	36	2,000	5	1,989	2,010	82	2,001	5	1,989	2,011
日本上市年	36	2,004	4	1,996	2,010	82	2,004	4	1,993	2,009
米国リード年	36	-4	4	-14	10	82	-3	4	-15	16

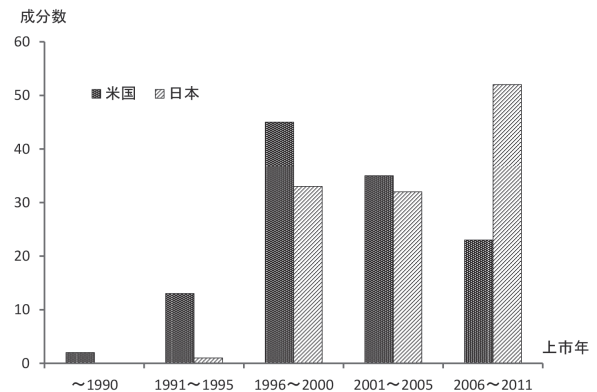
が、日米で上市年が異なるため、時点が異なる価格を比較することになる。日本における薬価算定ルールでは、ほぼ同時点の外国薬剤価格リスト収載価格を参照して、外国平均価格調整をしていること等を踏まえ、また、頑健さのチェックのため米国薬価2と日本薬価2も集計に用いた。上市年について、米国リード年も計算している。これは米国上市年から日本上市年を引いたものであり、マイナスの数値はその年数だけ米国で先行して上市したことを意味する。

図1では118成分の上市年ごとの日米成分数を示している。米国の分布の方が左側にあり、米国の方が先行して上市されている成分が多いことが明確である。日本においては117成分が1996年以降に上市されており、日本薬価1は多くの場合、真の初期発売価格を反映している。

初期価格の日米比較

表2では、米国薬価1と日本薬価1、米国薬価

図1 上市年別の日米成分数



2と日本薬価2の区分に従って、それぞれの価格比の平均値、中央値、標準偏差を示している。ここで薬価比(米国薬価/日本薬価)とは、同じ成分及び同じ製剤規格の医薬品について、日本の薬価を1とした場合の米国の薬価の水準である。薬価比が1を超えていれば米国の薬価の方が高いことを示す。米国は錠剤系(錠剤とカプセル剤)を中心にフラットプライスであり、用量の差によ

表2 初期価格の日米価格比

医薬品タイプ	サンプル期間において日米別々に初めて価格が観測された時点の価格比		サンプル期間において日米両国で初めて価格が観測された時点の価格比	
	米国薬価1/日本薬価1 (平均値)	米国薬価1/日本薬価1 (中央値)	米国薬価2/日本薬価2 (平均値)	米国薬価2/日本薬価2 (中央値)
液体系 (成分数36)	1.54	1.27	1.77	1.39
	標準偏差 = 1.10		標準偏差 = 1.26	
錠剤系 (成分数82)	1.97	1.47	2.30	1.83
	標準偏差 = 2.21		標準偏差 = 2.22	
総計 (成分数118)	1.84	1.38	2.13	1.68
	標準偏差 = 1.94		標準偏差 = 1.99	

注) 日本価格(薬価)はIMS,JPMより1996~2010年までのデータを得ている(117成分は1996年以降に上市された成分)。米国価格(AWP)はREDBOOK ONLINEより最初に価格が観測された時点からデータを得ている。比較のため、米国価格は米国GDPデフレーターによって2010年時点の価格に実質化し、2010年時点の購買力平価(PPP)によって円換算している。日本価格はGDPデフレーターによって2010年時点の価格に実質化している。

表3 薬価算定方式別の日米価格比

算定方式	成分数	サンプル期間において日米別々に 初めて価格が観測された時点の価格比		サンプル期間において日米両国で 初めて価格が観測された時点の価格比	
		米国薬価1／日本薬価1 (平均値)	米国薬価1／日本薬価1 (中央値)	米国薬価2／日本薬価2 (平均値)	米国薬価2／日本薬価2 (中央値)
原価計算方式	23	1.27	1.10	1.53	1.25
類似薬効比較方式	95	1.97	1.51	2.27	1.85

表4 競合度別の日米価格比

同成分競合度	成分数	サンプル期間において日米別々に 初めて価格が観測された時点の価格比		サンプル期間において日米両国で 初めて価格が観測された時点の価格比	
		米国薬価1／日本薬価1 (平均値)	米国薬価1／日本薬価1 (中央値)	米国薬価2／日本薬価2 (平均値)	米国薬価2／日本薬価2 (中央値)
低い	92	1.58	1.34	1.88	1.59
高い	26	2.73	1.54	3.00	1.94

て価格比が大きく変動するので、日米比較の頑健性を確認するために、中央値での価格比較の結果も示している。液体系（錠剤系以外の剤形）36成分と錠剤系82成分で分けて集計し、かつ総計118成分の結果も示した。フラットプライスが多い錠剤系の方で平均値と比較した標準偏差は大きい。

総計の平均値でみると、薬価1では米国薬価は日本薬価の約1.8倍であり、中央値でみても約1.4倍と高くなっている。薬価2では米国薬価は日本薬価の2.2倍であり、中央値でみても約1.7倍と高くなっている。上市は米国で早く、また、後の価格ダイナミクスの分析で確認するが、米国薬価は上市后経過年数とともに上昇する傾向にあるため、米国薬価2と日本薬価2の比較において、価格比がより高い数値になっている。このような日米の価格比が1より大きいことは、t検定によっても1%未満の水準で有意であることを確認しており、また、補論で示しているように、クロスセクション回帰分析を行っても有意な結果であった。米国の実売価格はAWPの4分の3程度であるとされているが、米国についてのみこのようなディスカウントを考慮しても、米国の方が価格は高い。このような傾向は液体系と錠剤系にサンプルを分割しても大きくは変わらない。なお、以下の比較表では液体系と錠剤系をまとめた表で示していくが、分割しても大きな差は無い。

表3では、上記の118成分を、日本での上市時の

薬価算定方式の種類により類似薬効比較方式（95成分）と原価計算方式（23成分）に分類し、それぞれの日米価格比（米国薬価／日本薬価）を示している。類似薬効比較方式、原価計算方式のいずれも日米価格比が1を超えており米国の方が日本より高いが、その日米価格比の平均値、中央値はともに、類似薬効比較方式が原価計算方式と比べて大きな値となっている。その要因として、①類似薬効比較方式の場合、類似薬を比較薬としてその価格を参考に価格が算定されるが、類似薬の薬価が薬価改定によって引き下げられており、米国の類似薬効薬の価格ベースより低下していること、②承認番手が遅れたものは有効性の向上等があっても有用性加算が認められにくい可能性があること、③原価計算方式は類似薬が存在しない場合に利用されるが、その方式の場合の方が革新性をより反映する結果となっていること等が可能性として考えられる。

表4では、1996年以降日本で最初に発売価格が観測された時点において、同成分に異なる販売会社によるブランド品がある場合（競合度高いと予想）とない場合（競合度低い）で分けて、日米価格比を計算した結果を示している。競合度が高い場合は、低い場合と比べて日米価格比が大きな値となっている。このことは競合度が高いほど、日本の価格が相対的に低くなったと考えられる。

表5は日本における類似薬効比較方式による薬

表5 有用性加算の有無別の日米価格比（類似薬効比較方式のみで集計）

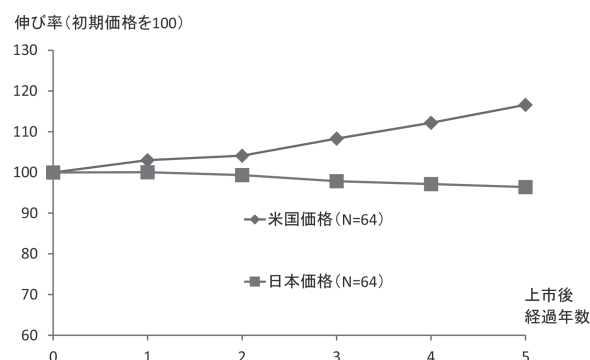
有用性加算	成分数	サンプル期間において日米別々に初めて価格が観測された時点の価格比		サンプル期間において日米両国で初めて価格が観測された時点の価格比	
		米国薬価1／日本薬価1 (平均値)	米国薬価1／日本薬価1 (中央値)	米国薬価2／日本薬価2 (平均値)	米国薬価2／日本薬価2 (中央値)
加算有り	35	1.90	1.38	2.18	1.69
加算無し	60	2.01	1.67	2.32	1.91

価算定時の有用性加算の有無別に、日米価格比を計算した結果を示している（対象となる成分数は95）。日米価格比の平均値と中央値をみると、平均値では有用性加算の有無別では日米価格比に大きな違いはないが、中央値では加算有りの成分が加算無しの成分と比べて、価格比が小さくなっている。サンプルでは有用性加算があった成分は約4割であるが、日本で有用性加算がある医薬品はイノベーティブな医薬品と予想されるため、米国においてもその評価が高く、米国の発売時価格も高くなる可能性がある。一方で、日本での新薬収載価格も当然、加算がある方が、無い場合と比べて高くなる。表5を見る限り、価格比の絶対値は1を超えているため、米国薬価の方が日本薬価と比べて依然として高いが、有用性加算が付くことによって、その価格差はある程度緩和されているものと予想される。このことは日本における有用性加算が、医薬品の革新性を価格に反映させるのに重要であることを示している。しかし、次の価格ダイナミクスでみるように、有用性加算対象の医薬品の価格は米国では上市後に有意に上昇するが、日本ではそうではないのが日米の大きな差である。

上市後の価格ダイナミクスの日米比較

図2は日米両国で初めて価格が観測された時点を基準とし、その後、日米ともに5年間の価格データが入手可能で、かつ、薬価算定方式の情報も利用可能な64成分に絞って価格ダイナミクスを計算した結果を示している（補論において計量経済学

図2 価格ダイナミクスの日米比較



注) GDP デフレーターを基準とする実質価格にて伸び率を計算している。

の手法によるパネルデータ固定効果推計の結果も示している)。価格ダイナミクスにおいても、日米で医薬品のバランストマッチを作成し分析する必要があると判断したため、上市後5年間という期間に限定している（上市後7年間43成分による日米比較も行ったが基本的な結果に違いはない）。図から日本価格は薬価改定の影響ゆえに、GDPデフレーターを基準とした実質価格は下落傾向にあるが（年率で約1.4%下落）、米国の実質価格は上昇基調にあることがわかる（年率で約4.7%上昇）。米国で何故上市後に価格が上昇するかであるが、新薬の実際の投与実績が、新薬の効果を医師や患者が認識する上で非常に重要であるとすると、投与を促すために発売初期には価格を低く抑えること（浸透価格）が合理的になることが重要な要因だと考えられる⁶⁾。新薬の効果への認識が医師や患者の間で確立すると、このような投資としての低価

6) 米国市場における医薬品の浸透価格については以下の文献を参照。

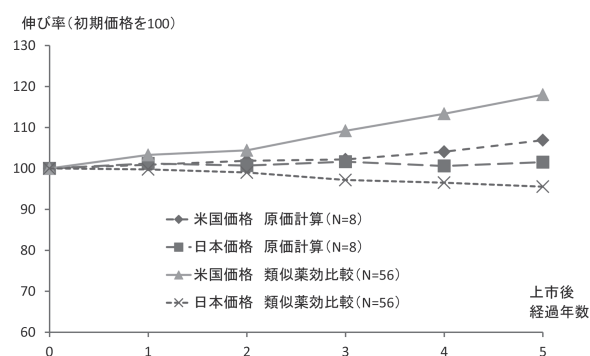
Bhattacharya Jayanta and William B. Vogt, 2003. "A simple model of pharmaceutical price dynamics", The Journal of Law & Economics, Vol. 46, pp.599-626.

Lu Z. John and William S. Comanor, 1998. "Strategic pricing of new pharmaceuticals", The Review of Economics and Statistics, Vol. 80, pp.108-118.

格の必要性は無くなり、競合品との価格バランスで価格は上昇する。

図3は図2と同様に、日米ともに上市後5年間の価格ダイナミクスが入手可能な成分に絞って、原価計算方式と類似薬効比較方式別に示している。日本価格については、類似薬効比較方式の医薬品の価格ダイナミクスが、原価計算方式の対象医薬品と比べて経年的に下降傾向にあるのに対し、米国価格では逆に上昇傾向にあり、興味深い。日本では類似薬効の既存薬の価格が低く、それらとの競争がより激しいため、価格が経年的に下降している可能性が考えられる。一方、米国にも類似薬効の既存薬はあると想定されるが、浸透価格の考えにより、当初既存薬よりも低い価格を設定し、当該新薬の有用性が認識された段階で、価格が上昇していくと考えられる。

図3 薬価算定方式別の価格ダイナミクスの日米比較

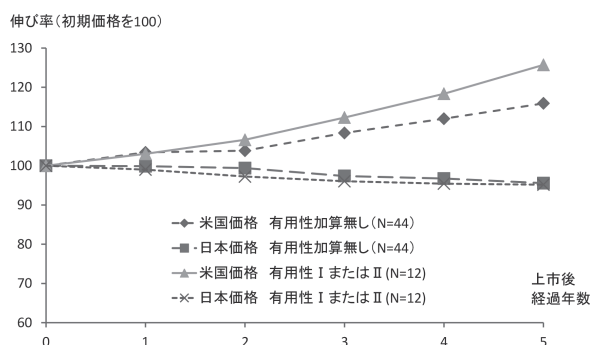


注) GDP デフレーターを基準とする実質価格にて伸び率を計算している。

図4は類似薬効比較方式の対象となった56成分に絞って有用性加算の有無別に日米価格ダイナミクスをみている。米国では、日本で有用性加算有りの医薬品の価格の上昇が最も大きくなっており、医薬品の価値が市場で評価されるにつれて、その評価が価格に反映されて上昇している可能性を示唆する。医薬品の有用性（効能・効果）は情報の非対称性が大きく、経験財であり、当初は販売促進のため薬価を低く抑え、市場の評価が得られた段階で、価格を高くする戦略（浸透価格）をとる場合があり、これは新薬の普及促進とイノ

ベーションへのインセンティブを高めるうえで合理的な価格戦略だと考えられる。一方で、日本においても革新性が高い医薬品は価格の下落率が低いものと予想されるが、現実には有用性加算がある成分について、価格の低下傾向は加算が無い場合と比べても大きな違いはみられない。

図4 有用性加算有無別の価格ダイナミクスの日米比較（類似薬効比較方式のみで集計）



注) GDP デフレーターを基準とする実質価格にて伸び率を計算している。

おわりに

本稿の日米薬価比較分析の結果、米国の発売時価格は日本の発売時価格より高く、加えて米国では上市後も継続的に実質価格が上昇する傾向にあるが、日本では低下する傾向にあることがわかった。なお、米国の実売価格は AWP の4分の3程度であるとされているが、米国についてのみ、このようなディスカウントを考慮しても、米国の方が初期価格は高い。

日本で用いられた薬価算定方式で医薬品を分けて分析すると、初期価格と上市後の価格ダイナミクスに違いがみられた。特に、類似薬効比較方式対象の医薬品については、日本では、初期価格が当該医薬品の米国価格より大幅に低く、加えて上市後の価格ダイナミクスにおいても、類似薬効比較方式の医薬品は原価計算方式と比べて、下落率が大きくなっていった。一方、米国では、上市後の価格の上昇率が類似薬効比較方式の対象医薬品でより高かった。このような原価計算方式の対象医薬品と類似薬効比較方式の対象医薬品の差が初期価格でもダイナミクスでも発生する原因の検証

は、今後の分析課題である。また、類似薬効比較方式の有用性加算対象医薬品で、日米での価格差が医薬品上市後に有意に拡大していく程度はより大きいこともわかった。米国市場では医薬品の有用性が上市後に市場で評価され価格に反映されると考えられるが、日本ではそのようなメカニズムがないことが原因だと考えられる。

以上の結果から、限定されたサンプルであり、日本の薬価（公定価格）と米国の AWP という差異はあるものの、特に類似薬効比較方式の医薬品において、有用性加算の対象となっている医薬品を、加算の対象となっていない医薬品と比較すると、初期価格の日米価格差はある程度緩和されるものの依然として米国価格が大幅に高く、特に、価格ダイナミクスにおいて日本価格の方が相対的に下落する傾向は有用性加算の対象医薬品の方が有意に大きかった。こうした意味において、1990年代後半から2010年時点まで日本の薬価制度が、医薬品の価値を合理的に反映してきたとは言い難いだろう。なお、本稿で用いたサンプルは新薬創出・適応外薬解消等促進加算（2012年から試行的に実施）がまだ導入されていない時期であり、2010年以降のデータを利用することで、この制度の影響を分析することができる。

本稿では分析における幾つかの限界が残されている。まず、『IMS.JPM, Japan』に収載されている医薬品を母集団としており、日本において必ず上市されている医薬品が分析対象となっている。また、メインマーケット方式（中心用量規格）によって価格比較分析を行っているが、米国の売上金額等のデータは入手できないため、必ずしも米国市場において最も市場規模が大きい製剤規格とは限らない。価格比較分析では、日米それぞれにおいて、当該医薬品の含有量の違いがあり、今回の日米価格差はこの含有量の違いも反映しているかもしれない（日本の場合は用量が2倍になれば

薬価算定ルールに基づき薬価も概ね2倍弱になる）。今後の日米比較分析では、分析の頑健さをチェックするため、1日当たり薬価等の各国で標準化された価格データをもって比較する必要があるだろう。なお、本稿ではメインマーケット方式以外に、日本での各成分における製剤規格ごとの売上金額シェアから加重平均した日米価格データも作成し同様の価格比較分析を行った（バスケット方式⁷⁾。その結果、本稿に示したメインマーケット方式の結果とほぼ同じ傾向が確認されている。さらに、有用性加算が必ずしも医薬品の革新性に基づき付与されているものではないことから、医薬品の革新性と薬価の関係を評価するためには、今後代替的な指標による検証も必要である。更に、外国平均価格調整、原価計算方式における加算の影響も今後の分析課題である。

補論

初期価格の日米比較について、表6と表7において、クロスセクション推計による結果も示した。表6では最小二乗法による推計結果、表7では分位点回帰による推計結果を示している。表7の50%分位点の結果が中央値の水準についての結果である。表6と表7の被説明変数には米国薬価1（対数値）と日本薬価1（対数値）の差をとっている。表6の結果で、第一列の定数値のみの結果が、日米の平均的な薬価差を示しており（価格に差が無く価格比が1の場合に対数値は0）、その結果は有意にプラスであり、かつ係数値は大きい。表6と表7の結果をみると、類似薬効比較方式ダミーが安定して統計的に強く有意であり、類似薬効比較方式の成分ではやはり価格比が大きくなる傾向がみられた。この結果は表2と表3の結果と整合的である。一方で、有用性加算ダミーは統計的に有意ではなかった。

上市後の価格のダイナミクスの日米比較につい

7) 米国の売上金額データは無いため、バスケット方式においても、日本市場での売上金額データを用いて米国の加重平均薬価を計算している。米国で1996年よりも先行販売している場合と米国で2011年以降販売している場合、最も近い年の日本の売上金額シェアを用いている。例えば、米国において1994～2004年の価格データがあり、日本の売上金額データが1996～2000年までのデータしかない場合、米国の1994～1995年は、日本の1996年の売上金額シェアを用い、米国2001～2004年は、日本の2000年の売上金額シェアを用いて計算している。

表6 クロスセクション推計：
ln（米国薬価1）－ln（日本薬価1）

類似薬効比較方式ダミー	0.384*** <i>0.141</i>	
有用性加算ダミー	0.022 <i>0.125</i>	
定数項	0.384*** <i>0.056</i>	0.068 <i>0.116</i>
サンプルサイズ	118	118
決定係数	0.000	0.066

最小二乗法（OLS）による推計結果を示す。

***は1％有意、**は5％有意、イタリックは頑健な標準誤差。

表7 クロスセクション推計：
ln（米国薬価1）－ln（日本薬価1）

	25%分位点	50%分位点	75%分位点
類似薬効比較方式ダミー	0.192 <i>0.171</i>	0.405*** <i>0.147</i>	0.432*** <i>0.104</i>
有用性加算ダミー	-0.082 <i>0.164</i>	-0.178 <i>0.224</i>	0.246 <i>0.223</i>
定数項	-0.171 <i>0.125</i>	0.097 <i>0.108</i>	0.319*** <i>0.087</i>
サンプルサイズ	118	118	118
Pseudo 決定係数	0.009	0.039	0.104

分位点回帰の推計結果を示す。

***は1％有意、**は5％有意、*は10％有意、イタリックは頑健な標準誤差。

て、本稿ではグラフによる視覚的な分析を行ったが、より頑健な分析のため、パネルデータにおける各医薬品の成分ごとの固定効果分析を行った。固定効果分析によって、図では考慮できなかった

多様な要因（例えば疾病分野の差）を考慮でき、かつ、成分特有の個別要因も取り除いたうえで、薬価規制の影響を測定することが出来る。分析の基本手順として、米国データと日本データで利用可能な期間が大きく異なるので、日本、米国それぞれで分析し、最後に共通サンプルで日米の差を分析した。

表8が日本実質価格（対数値）を被説明変数とした固定効果推計結果である。日本では、実質価格は薬価改定の影響により上市後に低下傾向（1年経過ごとに約1％程度低下）にあり、有用性加算のある医薬品で価格の下落率が小さい傾向にはない。一方で、日本で類似薬効比較方式にて認可された医薬品と原価計算方式にて認可された医薬品では、前者の方が価格の下落率はより大きい（追加的に1年経過するごとに約0.8％低下）。

表9では表8と同様に、米国実質価格（対数値）を被説明変数に推計を行った。米国実質価格は図2でみたように、上市後に上昇傾向（1年経過することで米国実質価格は約4～5％上昇）にある。日本で有用性加算の対象となっている医薬品で価格はより上昇（追加的に1～2％程度上昇）し、類似薬効比較方式で認可された医薬品と原価計算方式で認可された医薬品では、前者の方がやや価格の上昇率は大きい。なお、いずれの表にも示し

表8 固定効果推計：ln（日本実質価格）

日本上市後経過年数	-0.014*** <i>0.002</i>	-0.008*** <i>0.003</i>	-0.002 <i>0.003</i>	-0.009*** <i>0.002</i>	-0.003 <i>0.003</i>	-0.002 <i>0.003</i>
日本上市後経過年数 × 類似薬効比較方式ダミー		-0.008*** <i>0.002</i>	-0.007*** <i>0.002</i>		-0.008*** <i>0.002</i>	-0.007*** <i>0.003</i>
日本上市後経過年数 × 有用性加算有りダミー		-0.000 <i>0.003</i>			0.000 <i>0.003</i>	
ln（医薬品売上金額）1期ラグ			-0.000 <i>0.002</i>			0.000 <i>0.002</i>
日本上市後経過年数 × ATC 薬効領域ダミー	含む	含む	含む	含む	含む	含む
年ダミー	含む	含む	含む	含まない	含まない	含まない
定数項	6.747*** <i>0.007</i>	6.743*** <i>0.007</i>	6.681*** <i>0.035</i>	6.683*** <i>0.004</i>	6.683*** <i>0.004</i>	6.643*** <i>0.036</i>
サンプルサイズ	962	962	840	962	962	840
成分数	126	126	126	126	126	126
決定係数（within）	0.704	0.684	0.687	0.570	0.591	0.590

***は1％有意、*は10％有意、イタリックは頑健な標準誤差。

表9 固定効果推計：ln（米国実質価格）

米国上市後経過年数	0.047*** 0.010	0.039*** 0.014	0.042*** 0.013	0.048*** 0.008	0.040*** 0.012	0.049*** 0.009
米国上市後経過年数 × 類似薬効比較方式ダミー		0.008 0.011	0.020* 0.011		0.005 0.011	0.019* 0.011
米国上市後経過年数 × 有用性加算有りダミー		0.014 0.009			0.017* 0.009	
ln（医薬品売上金額）1期ラグ			0.010 0.007			0.012* 0.007
米国上市後経過年数 × ATC 薬効領域ダミー	含む	含む	含む	含む	含む	含む
年ダミー	含む	含む	含む	含まない	含まない	含まない
定数項	2.283*** 0.040	2.282*** 0.046	2.037*** 0.150	2.233*** 0.023	2.232*** 0.023	1.874*** 0.122
サンプルサイズ	1,357	1,357	702	1,357	1,357	702
成分数	126	126	121	126	126	121
決定係数（within）	0.556	0.565	0.424	0.525	0.537	0.384

*** は1%有意、イタリックは頑健な標準誤差。

表10 固定効果推計：ln（米国実質価格）－ln（日本実質価格）

日米上市後経過年数	0.075*** 0.008	0.051*** 0.012	0.044*** 0.013	0.073*** 0.006	0.052*** 0.010	0.050*** 0.010
日米上市後経過年数 × 類似薬効比較方式ダミー		0.023* 0.012	0.027** 0.012		0.022* 0.012	0.028** 0.012
日米上市後経過年数 × 有用性加算有りダミー		0.025* 0.014			0.031** 0.015	
ln（医薬品売上金額）1期ラグ			0.013** 0.006			0.016** 0.006
日米上市後経過年数 × ATC 薬効領域ダミー	含む	含む	含む	含む	含む	含む
年ダミー	含む	含む	含む	含まない	含まない	含まない
定数項	0.466*** 0.034	0.484*** 0.028	0.254* 0.132	0.439*** 0.018	0.437*** 0.017	0.112 0.121
サンプルサイズ	786	786	684	786	786	684
成分数	118	118	118	118	118	118
決定係数（within）	0.482	0.506	0.504	0.454	0.483	0.477

***は1%有意、**は5%有意、*は10%有意、イタリックは頑健な標準誤差。

ていないが、ATC薬効領域別に価格ダイナミクスの傾向は異なっていた。

最後に表10では米国実質価格から日本実質価格を引くことで日米の相対価格の変化を被説明変数としている。よって、日米ともに価格データがとれるサンプルに限って分析をしている。表10をみると、日本市場と比較して米国市場では上市後、年間約5～7%価格が上昇している。さらに、日

本の薬価算定において、類似薬効比較方式にて認可されている医薬品ほど、有用性加算の対象となっているような革新的な医薬品ほど、また、売上金額が増加するような医薬品ほど、日本価格と比べて、米国価格の上昇率が高いことがわかった。これらの結果は図2～4の結果と整合的な結果となっている。

日本における費用対効果評価の導入と課題

－海外事例から示唆されること－

東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学 特任准教授 五十嵐 中
 医薬産業政策研究所 主任研究員 廣實万里子

2012年4月より中央社会保険医療協議会（中医協）に専門の委員会として費用対効果評価専門部会（専門部会）が設置された。医療財政が逼迫する中で、医療保険制度の中に費用対効果評価の考え方をどのように応用していくかの議論がなされて、当面は薬価収載された医薬品や医療機器の価格調整に用いる見込みである。本稿では、費用対効果の閾値と分析結果の価格調整への適用に焦点を当てつつ、海外の事例などを踏まえてその課題と解決策を探る。

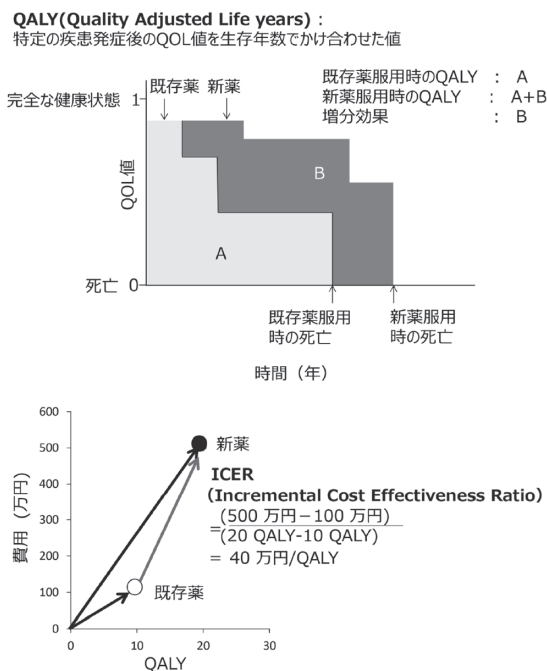
費用対効果評価のこれまで

日本では1992年から、医薬品の承認後の薬価申請の際に有用性加算を申請する品目などに任意で費用対効果のデータを添付することが奨励された。世界で初めて費用対効果のデータを国レベルで政策応用したのはオーストラリア（HTA（医療技術評価）機関はPBAC）の1993年であり、著名な英国 NICE の設立も1999年である。その意味では、日本は非常に早い段階から費用対効果評価の可能性は議論されていたことになる。

任意でのデータ添付が可能になった直後の数年間は、30%以上の医薬品に経済評価データが添付されていた。しかし2000年代以降、添付割合は5%を下回る。下火になった大きな理由の一つに、「データを添付するメリットが見あたらないこと」

が挙げられていた^{1)、2)}。複数の研究で、費用対効果のデータ添付の有無と、「原価計算方式で算定される」もしくは「類似薬効方式で加算がつく」可能性の関連性が分析されたが、結果はいずれも「関連性なし」であった^{3)、4)}。あわせて、医療経済評価の方法論自体も当時は国内で共通のガイドラインもなく、報告された研究水準にもばらつきがあり、薬価算定への活用などは困難な状況であった。

図1 QALY、ICER の概念



出所：脚注5）に記載

- 1) リサーチペーパーシリーズ No.19 医薬品の価格算定と薬剤経済学－応用への道筋－（2004）
- 2) リサーチペーパーシリーズ No.44 薬剤経済学的評価に関する製薬企業へのアンケート調査（2008）
- 3) 坂巻弘之等、我が国の新薬薬価算定における薬剤経済学資料の現状と政策利用における課題、薬剤疫学、6（2001）
- 4) 池田俊也等、製薬企業における薬剤経済学への取り組み状況：薬価算定時の利用における現状と課題、医療と社会、14（2004）
- 5) 政策研ニュース No.52 医療経済評価における生産性損失の取扱い方（2017）

提出するメリットが見あたらない中で敢えて費用と労力を投じて費用対効果評価を実施することそのものが「費用対効果が悪い」と判断され、次第に下火になっていった。

費用対効果評価専門部会の設立

一度下火になった費用対効果の政策応用だが、医療財政の逼迫、高額な医薬品の問題が表面化した2010年代になって、再び議論が活発になり、冒頭に触れたとおり2012年4月に中医協に専門部会が設置され、政策応用に向けた議論が始まる。これに付随して日本での研究ガイドラインも定められ、効果指標としては図1に示す原則QALY（質調整生存年）を用いて、1 QALY獲得あたりの費用増分である ICER（増分費用効果比）で評価することが推奨された。当初から費用対効果評価を導入することが前提だったわけではなく、初期の頃は積極的な導入を主張する支払側（保険者など）委員と、導入そのものを疑問視する診療側（医師など）委員・企業側専門委員との間で活発な議論が交わされた。費用対効果評価の導入に対して挙げられた懸念事項の中には、いくつか矛盾や誤解を含むものも存在する。例えば、「費用対効果の導入により、医薬品のアクセスが制限される」「QALYを使っているのは英国だけで、アメリカでは法律で禁止されている」「ドイツで費用対効果評価が導入されたことで、市場から撤退した医薬品が出た」などである。

日本の場合は上市された医薬品は全て保険適用されることからアクセス自体の確保はされる。「アクセス制限論」については、皆保険制度をとる国でも全ての医薬品を一律に給付する国はまれで、もともと何らかの制限が存在する。取捨選択の一基準として費用対効果評価を使っているのであり、費用対効果評価をアクセス制限と批判することは因果が逆である。アメリカにおける「QALY使用は法律で禁止されている」という意見は、政策に直結していない研究支援機関である PCORI の例に過ぎず、アメリカ全体を代表するポリシー

では全くない。「ドイツ市場撤退論」に関しては、ドイツの HTA 機関 IQWiG が行っている医療技術の評価は有用性評価（評価対象とする治療法が既存の治療法と比べて追加的な有用性を有するかどうかの評価）であり、薬剤経済学的な評価を行っているわけではない。つまり、費用対効果が導入された結果として、市場から撤退したのは誤解である。

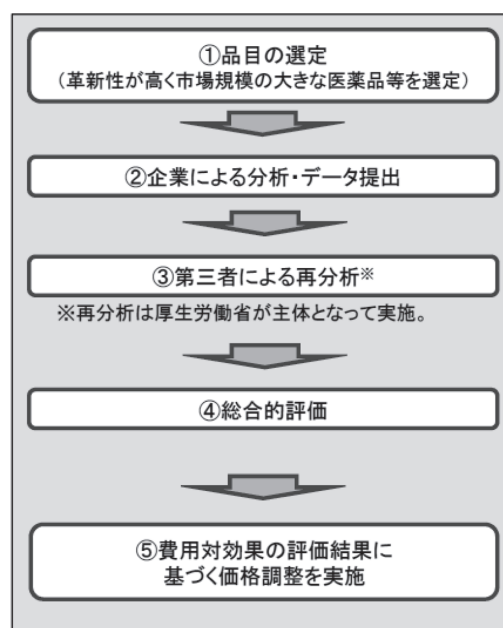
日本では、2014-2015年頃から高額薬剤が複数上市され、国民医療費の圧迫、国民皆保険制度の持

図2 試行的導入の対象品目

	医薬品（7品目）		医療機器（6品目）	
類似薬効 (機能区分) 比較 方式	ソバルディ (ギリアド・サイエンシス)	C型慢性 肝炎	カフスミNajuta胸部ステントグラフ トシステム (川澄化学工業)	胸部大動 脈瘤
	ハーボニー (ギリアド・サイエンシス)		アクティバRC (日本メトロニック)	振戦等
	ヴィキラックス (アヴィア合同会社)		バーサイズDBSシステム (ボストン・サイエンティフィック ジャパン)	
	ダクルインザ (アリスト・マイヤーズ)		Brio Dual 8ニューロステイミュレー タ (セント・ジュード・メディカル)	
	スンベブラ (アリスト・マイヤーズ)			
原価計算 方式	オブジーボ (小野薬品工業)	悪性黒色 腫瘍等	ジヤック (ジャパン・テック・エンジニアリング)	外傷性軟 骨欠損症
	カドサイラ (中外製薬)	HER2 陽性の再 発乳癌等	サビエンXT (エドワーズライフサイエンス)	重度大動 脈弁狭窄 症

出所：脚注6）に記載

図3 費用対効果評価のプロセス



出所：脚注6）に記載

6) 薬価制度の抜本的改革、http://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/minutes/2017/1221/shiryo_04.pdf (2018年2月参照)

続可能性に対する懸念が高まり、費用対効果評価を「導入すべきかどうか」ではなく「どのように導入するか」が、積極的に専門部会で議論されるようになった。そして2016年4月、費用対効果評価の試行的導入が開始される。予測売上げ規模や加算率を参考に、すでに保険適用されているものの中から革新性、有効性が高いものの財政的な影響が大きいと考えられた図2に示す医薬品7品目と医療機器6品目が指定された。

これらの品目について、図3に示す評価プロセスが定められた。対象品目の選定後、企業による費用対効果の分析・データが提出され、提出された結果をもとに第三者機関により再分析が実施された。その後、企業からの提出データと、再分析の結果の双方を検討したうえで、費用対効果以外の種々の要素を考慮するアプレイザル（総合的評価）を実施しつつ、最終結果を2018年4月の改訂薬価に反映させる予定であった。

試行的導入の現状

試行的導入は2016年改定から2018年改定までの2年間で完了する予定で、2018年4月からの本格導入が見込まれていた。しかし試行的導入で対象となった品目の分析結果について、複数の品目で企業から提出されたものと再分析の結果とで大きな差が見られた。企業側の結果と再分析の結果が大きく乖離すること自体は、英国NICEでも見られる現象である。ただ、英国の場合は複数回のアプレイザルを経て、十分に議論を重ねた上で最終的な判断を下すことが通例である。最近の高額な分子標的薬などでは、アプレイザルが一回で済むことのほうがむしろまれで、例えばオプジーボの非小細胞性肺がんへの適応の場合、第一回のアプレイザルから最終的な結果が出るまで2年近くかかっている。

このような「アプレイザルは十分に時間をかけて複数回実施する」体制は、日本では未整備であった。結果的に、試行的導入の「延長戦」として

分析を再実施しつつ、本格導入は1年間延期して2019年4月を目指すことになった。2018年4月の薬価改定時には、企業側の結果と再分析側の結果のうち、より影響の小さい（実質的には、より費用対効果がよい＝ICERの値が低い）結果を用い、企業分析と再分析の結果が概ね一致する場合は、再分析の値を用いて価格調整を実施する予定である。

費用対効果を導入するならば、閾値は不可欠？

現状の日本のスタイルは、費用対効果（すなわちICER）の良し悪しを保険給付の可否には使わずに、価格調整に用いる。まず「費用対効果の良し悪しを決める」ということは、教科書的な知識を用いれば、ICERの上限値（閾値、threshold）を定め、その値との大小比較を行うことになる。実際2017年の秋口には、支払意思法（WTP）の調査を用いて単一の閾値を設定しつつ、費用対効果を「とても良い」から「とても悪い」までの5段階で判定することが提案されていた。その際専門部会では、WTPの調査そのものにさまざまな問題提起がなされ、結局新規の調査は延期された。専門部会の議論においては、費用対効果の評価を導入することとあらかじめ閾値を設定することが重要視され、「国として費用対効果を導入する際には、閾値の設定が必要である」といった方向で議論がなされた。

海外HTA機関における閾値の取り扱い

数多くの国や地域が費用対効果のデータを医療システムに応用しているが、現段階で費用対効果の閾値を明示している国は、少数派である。10カ国の12のHTA機関のシステムをまとめたSchwarzerら（2015）のシステマティック・レビューの結果では、閾値を明示している機関は英国NICE・タイHITAPの2機関のみであることが示されている⁷⁾。このうちタイHITAPの「閾値」は、設立当初は1人当たりGDPの3倍だったのが、実

7) Schwarzer R. et al. "Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents." *J Comp Eff Res*. 5 (2015)

際の運用開始後には GDP の 1 倍に引き下げられた。さらに近年は GNI（国民総所得）の 1.2 倍を経て、現在は 20 万ポンド程度に落ち着いている。GDP・GNI などの経済指標の伸び率は、先進諸国に比して高いため変動幅が大きい。

英国 NICE では、2013 年に更新された現行のガイドラインにおいて、2 万～3 万ポンドが「基準」と設定されている⁸⁾。しかし、ICER の基準に言及する章（6.3 章 意思決定）の冒頭で「特定の介入の ICER として、費用対効果に優れる・劣るが自動的に定まるような上限値は設けない」としており、公式には「閾値（threshold）」の表現は使われていない⁸⁾。2 万～3 万ポンドは、あくまで「推奨の可否に影響を及ぼしうる基準」とされているのである。

「2 万～3 万ポンド」の数値そのものについては、NICE 設立当初からこの数値が確定されていたわけではない。Towse らが 2002 年に出版した書籍 “Cost-Effectiveness thresholds economic and ethical issues” の中で、「NICE 自身が、単一の閾値を設定してはいいないこと」を紹介しつつ、2002 年 5 月までの 40 件の評価結果を総合して、2 万ポンド以下ならば許容・2 万～3 万ポンドならば制限的・3 万ポンドならば通常は拒否という基準を「推定」している。多くの HTA 機関、例えばフランスの HAS やオーストラリアの PBAC などは、現在に至るまで明確な閾値を設定していない。むしろ HAS、PBAC とともに、「他の要素を含めて総合的に判断するために費用対効果に関して閾値は設定しない」ことを逆に明示している。他国の導入事例の分析結果では、評価結果を一定期間蓄積したうえで、後ろ向きにおおその「閾値」を推定することが一般的である。「あらかじめ閾値を明確にしておくこと」は、「費用対効果を政策応用する」ために必須ではなく、むしろ稀なケースである。

英国 NICE における判断基準の柔軟性

NICE の基準では、ICER が 2 万ポンドを超えた場合給付が推奨されるためには費用対効果以外に「見るべき要素」が必要で、3 万ポンドを超えればよほど大きな「見るべき要素」がなければ非推奨とされる。代表的な「見るべき要素」は終末期特例で、「余命 2 年未満」「介入による延命 3 ヶ月以上」の 2 つの要件を満たした場合、延命分には元氣な人と同等の QOL 値をあてはめて ICER を計算できる⁹⁾。なお延命 3 カ月以上の条件は比較的柔軟に扱われており、「1 カ月でも余命が伸びれば非常に価値がある」と判断される疾患であれば、3 カ月の延命がなくても適応の対象となる。QOL 値の上乗せよりも重要な点として、この終末期特例が適用されると、「費用対効果に優れる」と判断するための ICER の閾値も引き上げられる。これまでの実績をみると、本来 2～3 万ポンド/QALY とされてきた閾値は、実質的には 5 万ポンド/QALY まで引き上げられている。2009 年から 2013 年までに終末期特例の対象になった 20 件の評価結果をまとめた Steward ら（2014）の研究によれば、給付が認められた 12 件の ICER はすべて 3～5 万ポンドの範囲であった¹⁰⁾。QOL 値だけでなく閾値も大幅に緩和することで、重要度の高い終末期の医薬品へのアクセスが確保されているのである。

終末期特例その他、個別の事情を考慮したアプレイザルを経ると、実質的な閾値は 2 万～3 万ポンドの公表値からずれるものも存在する。前述した Towse らの書籍と同様に、2011 年までの評価結果から、この時点での閾値を再評価したのが Dakin ら（2015）の研究¹¹⁾である。2011 年までの評価結果をまとめると、給付を拒否される確率が 50% となるポイントは 4 万ポンド/QALY 付近であり、「3 万ポンド/QALY を超えたらよほど強い理由がなければ給付を推奨しない」という公式見解よりもやや柔軟に運用されていることがわか

8) Guide to the methods of technology appraisal 2013, <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword> (2018 年 2 月参照)

9) 終末期特例導入当初は 3 つめの条件として「適応患者数 7,000 人以下」があったが、2017 年に削除されている。

10) Stewart G. et al. The Impact Of Nice's End-Of-Life Threshold On Patient Access To New Cancer Therapies In England And Wales *Value Health*. 17 (2014)

11) Dakin H. et al. “The Influence of Cost-Effectiveness and Other Factors on Nice Decisions” *Health Econ*. 24 (2015)

表1 疾患領域ごとの NICE の実質的「閾値」¹⁾

疾患	ICER (cost/QALY)
呼吸器疾患	20,356
心疾患	37,950
癌	46,082
感染症	49,292
筋骨格系疾患	55,512
その他	32,263

1) ここで示す閾値は、非推奨の確率が50%を上回るポイントとする。

る。さらに、給付を拒否される50%ポイントを疾患別に見た場合、表1に示すように呼吸器系(20万ポンド)から筋骨格系(5.6万ポンド)まで、疾患領域によっても判断が異なる。がん領域は4.6万ポンドで、全疾患を平均した4万ポンドよりもやや高い。

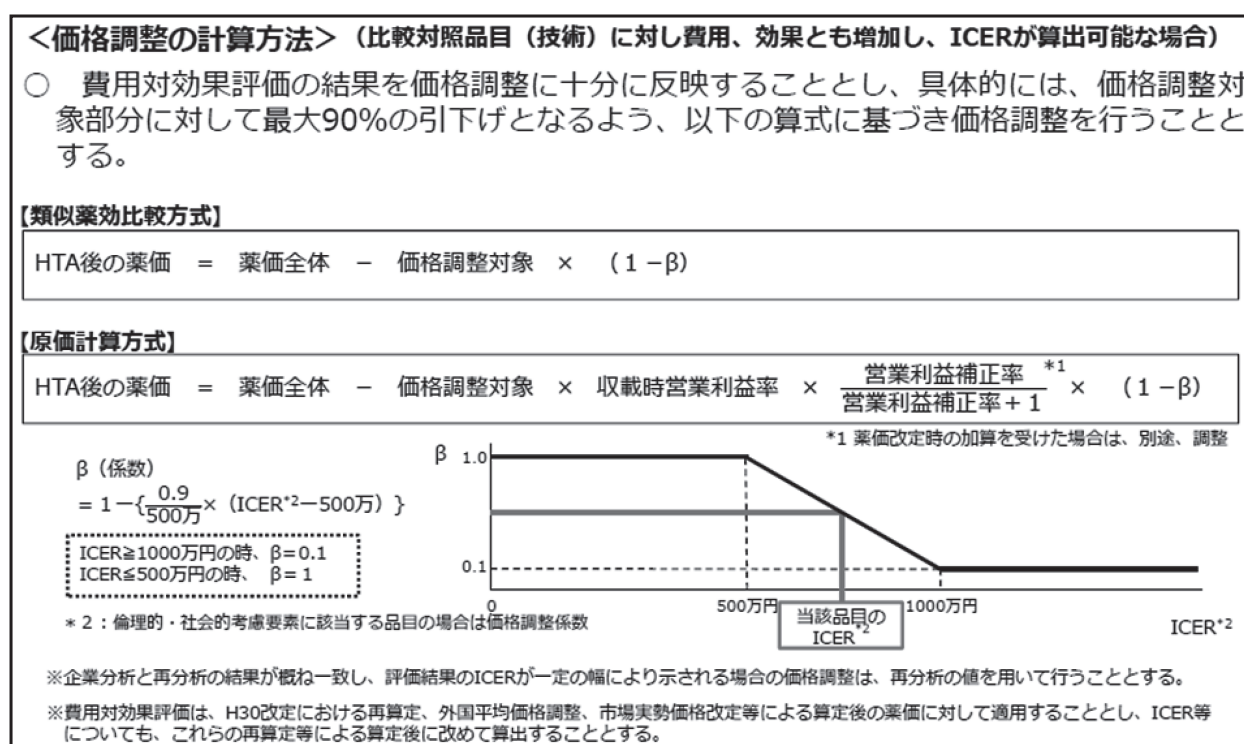
「費用対効果評価を政策に使う以上、まず基準値＝閾値を決めるべきである」は教科書的には理に適っているが、各国の事例を見れば、閾値を初めから定めていない国がほとんどで、英国すらも導入当初は閾値をおいていなかった。

費用対効果評価の価格調整への適用

日本の費用対効果評価の試行的導入の大きな特徴は、「すでに保険適用されている医薬品」に対して費用対効果評価の結果を「価格調整に用いる」ことである。

現在実施されている専門部会における試行的導入では、ICER と価格の「調整係数」の間を対応させる直線を設定した上で、ICERが500万円以下ならば据え置き・それ以上ならば数値に応じて引き下げ幅を拡大(ただし、1,000万円で打ち止め)

図4 日本における費用対効果評価の価格調整



出所：脚注14) と同じ

- 12) Mondher, T. et al. "Current process and future path for health economic assessment of pharmaceuticals in France" / *Mark Access Health Policy*. 3 (2015)
- 13) 追加的有用性(相対的有用性): 既存の薬剤に比べて優れているかどうか、絶対的有用性: 無治療やプラセボに比べて優れているかどうか
- 14) 中央社会保険医療協議会 薬価専門部会 資料<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000188612.pdf> (2017年2月参照)

するルールが設けられた。引き下げの対象になるのは薬価全体ではなく加算分（原価計算の場合の営業利益率加算、類似薬効比較の場合の有用性、画期性などの加算）に限定され、ICER が1,000万円を超える場合の最大引き下げ幅は、加算で得られた金額の90%と設定された（図4）。

ICER と価格そのもの、もしくは調整幅を 1 対 1 対応させることはシンプルかつ一般的な「価格への活用法」に見えるが、このような直接 ICER の数値を対応させるようなシステムをとる国は、少なくとも主要国では存在しない。

フランスにおける運用例

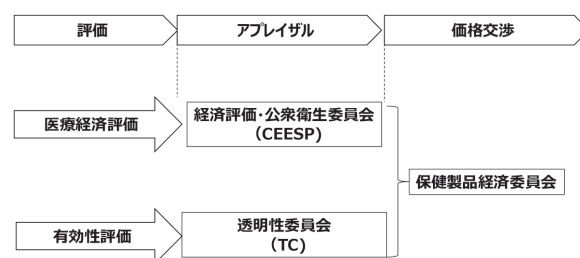
フランスは、費用対効果評価を価格に活用する代表的な国であり、追加的な医療上の有効性を評価する ASMR（医薬品の改善度・類似薬の価格・予想販売数・売上予測を評価）と有効性評価SMR（疾患の重篤性・医薬品の有効性および副作用・既存治療法における位置づけ・予防、治療、症状改善・公衆衛生における影響度を評価）を行ったうえで、価格交渉がされる¹²⁾。ASMR は、既存の薬剤に対して追加的な有用性を評価する指標であり、5段階のレベルで評価され、そのレベルによって、給付価格が変化する¹³⁾。5段階の ASMR レベルのうち ASMR 1-3 の上位 3 レベルが認定されれば、価格交渉が簡略化され、さらに高めの給付価格が保証される。具体的には、欧州 4 カ国（英国・ドイツ・イタリア・スペイン）の平均価格から 4 カ国中の最高価格の間に設定される。すなわち、「既存の薬剤よりも優れていれば、価格交渉の優先権を得る」という仕組みだ。日本の有用性加算のように、レベルと加算率がリンクしているわけではない。

上位 3 レベルの ASMR の認定を希望し、なおかつ一定以上の売上げが見込まれる場合には、2013 年10月から経済評価の添付が必須となった。ただし、ASMR レベルそのものはあくまで臨床の有用性をもとに透明性委員会（TC）で評価され、経済評価・公衆衛生委員会（CEESP）が評価する費用対効果（ICER の数値）は影響しない。CEESP の「評価」は、ICER の高低そのものより、提出され

た経済評価の妥当性に対してなされる。経済評価のガイドラインに従っているかどうかや、特定された問題点が最終結果に影響しうかどうかを評価した上で、問題（reservation）の大きさを「Minor」「Important」「Major」の三段階で判断する。「Major」と判定された場合、仮に TC の認定する ASMR が上位 3 レベルだったとしても、下位 2 レベルと同様の「厳しめな交渉」を強いられることになる。このように、「問題点の大小」についてはある程度その後の価格交渉への反映法が定まりつつあるが、「費用対効果そのものの良し悪し（ICER の大小）」については、閾値そのものも、良し悪しの結果の反映のさせ方も、十分に決まっていないのが現状である。

以上を要約すると、ASMR レベルは有効性・安全性を基にして、HTA 機関である HAS の TC が決定する。一方、費用対効果のデータおよびその「方法論の問題点レベル」は、CEESP が評価する。TC と CEESP の評価は独立しており、なおかつ同時期に実施される（図5）。有用性の評価を待って費用対効果のレビューをせず、同時期に実施するのは、費用対効果評価の導入によるアクセス遅延（保険償還の遅延）を回避する目的もある。CEESP の評価結果は ASMR レベルとは無関係である。そして CEESP は ICER の高低ではなく分析の問題点の多寡を評価するので、ICER の数値と価格そのものは対応していないのである。

図5 フランスにおける医薬品の価格交渉スキーム



価格調整への適用の困難性

なぜ、シンプルな 1 対 1 対応をとる国がこれまで存在しなかったのか？理由はいくつか挙げられる。

まずは、費用対効果評価の不確実性の問題であ

る。どのような分析であれ、有効性データそのもの・有効性データからの QOL 値の推計・モデルを使った長期推計・費用のパラメータなど多くの不確実性を含む。だからこそ、不確実性の大きさが最終結果にどの程度影響するかを評価する感度分析の実施が不可欠なのである。

ICERの値そのものは、不確実性がある以上、どうしてもある程度の変動幅を持つ。費用対効果の結果（すなわち、ICER の数値）を英国のように給付の可否に用いるのであれば、点推定値と変動幅の大きさの双方を考え、最終判断を下すことができる。しかし価格決定（算出）に用いる際に、ICER と価格との 1 対 1 対応をつけると、価格そのものには幅を持たせることができない以上、不確実性にともなう変動幅を考えに入れることは非常に難しくなる。

又、2つ以上の患者集団（異なる病気や、同じ病気でも重症・軽症者など）に使われる医薬品の場合、不確実性から派生するもう一つの問題である。使われる患者集団が異なれば、有効性は異なることが自然である。ICER は増分効果÷増分費用で算出するため、比較対照の有効性や比較対照そのものの価格が患者集団ごとに変化すると、当然 ICER の数値も変わる。

では、価格の決定・調整に費用対効果評価を用いる場合の運用はどうなるだろうか？給付の可否と同じ論理を適用すれば、費用対効果のよい集団 A では値段を引き上げ、悪い集団 B では引き下げとなりうるが、同じ医薬品の公定価格を患者によって変動させることは不可能である。海外のようにリベート（製薬会社から保険者へ薬剤費の一部を払い戻す）の設定ができる国であれば、集団 B に使う場合はリベートを引き上げるような対応も可能だが（イタリアの HTA 機関 AIFA は、こ

のスタイルをとる）、現行の日本のシステムはリベートのような値引きに対応していないため、実現はやはり難しくなる。

フランスのように、費用対効果の結果（ICER の数値）と価格を直接リンクせずに交渉を挟む手法は、この点で一考の余地がある。1 対 1 対応では難しい不確実性の問題を、価格決定プロセスにある程度の柔軟性をはさむことで、解決を図る方法である。

おわりに

今回の議論では詳しくは触れなかったものの、英国のように給付の可否に用いる国と、日本のように価格調整に用いることを試みる国とでは、アプレイザルの位置付けも当然異なってくる。前者の場合は「アプレイザルで認められなければアクセス手段がほぼなくなる」ため、十二分に議論を尽くす必要がある。一方で価格調整であれば、フランスの HAS のように、個別事例に関するアプレイザルは行わずに、後ほどの価格交渉の場で議論するやり方もありうるだろう。もっとも現時点では、フランスのように「費用対効果評価のレビューをしたのちに、あらためて価格交渉」というスタイルではなく、「アプレイザルの結果として出した最終的な ICER を、価格に 1 対 1 対応させる」という世界でも類を見ない手法を日本は目指している。価格と ICER を 1 対 1 対応させる場合、最終的には数値を一意に定めざるをえないため、ICER がもつ不確実性の考慮は困難である。

2019 年 4 月以降の本格的導入に向けて、日本は当面は「価格への」「直接的応用」という難しい方法を選んだことになる。さまざまな問題点が出てくるのはある意味当然であり、十分議論を尽くした上でのよりよい制度設計を望みたい。

医薬品の革新と価格推移

－C型肝炎を例に－

医薬産業政策研究所 主任研究員 廣實万里子

近年のライフサイエンス分野の発展より、新たな疾患メカニズムの理解や、低分子医薬品だけではない様々なモダリティーによる治療が可能になってきた。このことにより、新規作用機序の医薬品開発が進み、再生医療、遺伝子治療といった新たな治療法も現実化してきている。その一方で、現在の日本は世界一の高齢化が進みさらに人口が減少していることから、国民医療費の増大が大きな社会問題となっている。平成28年より政府による薬価制度の抜本改革が進められており、イノベーションの推進と国民皆保険制度の持続性の両立が大きな課題とされている。又、最適使用推進ガイドラインの運用も開始され、医師が医薬品を処方する際にもコスト意識を持った処方が啓蒙されてきている。

本稿では、日本でも高額薬剤の1つとして認識され、中央社会保険医療協議会の費用対効果評価専門部会においても試行導入の対象品目に選択されたC型肝炎治療薬にフォーカスし、過去からの有効性の進歩と収載時の薬価との関連性を検証した。

C型肝炎治療薬の効果と価格変遷の解析

初めに表1に示す通り、時代ごとに行われていた薬剤療法を、C型肝炎治療ガイドライン（第6版）¹⁾を参考にして、5つのグループに分けた。本検証では、日本人の肝炎患者の中で最も多いゲノタイプ1型の高ウィルス量症例のC型肝炎初回治療患者を対象とした治療法を取り上げる。又、医薬品の有効性は、SVR（ウイルス学的著効達成）

表1 C型肝炎に対する各種治療の変遷

カテゴリー	薬剤療法	医薬品	使用開始年	投与期間(週)	患者数(SVR達成/総例数)	SVR率(%)	総費用(円) ¹⁾
1	IFN- α 単独療法	IFN- α	1992	24	1/43	2	3,118,045
		IFN- α -2b		24	2/25	8	1,850,152
2	IFN- α 、RBV 併用療法	IFN- β + RBV	2002	24	17/91	19	5,770,285
		IFN- α -2b + RBV		24	7/45	16	1,510,614
		IFN- α -2b + RBV		24	9/31	29	1,510,614
		IFN- α -2b + RBV		48	65/139	47	2,975,344
3	peg-IFN、RBV 併用療法	peg-IFN- α -2a + RBV	2004	48	57/96	59	2,542,596
		peg-IFN- α -2b + RBV		48	59/137	43	2,884,905
4	peg-IFN、RBV、 第1世代DAA 併用療法	TVR + peg-IFN + RBV	2011	24	92/126	73	2,328,782
		SMV + peg-IFN- α -2a + RBV		24	109/123	89	2,078,346
		VPR + peg-IFN- α -2b + RBV		24	82/98	84	2,069,952
5	第2世代DAA 療法	DCV/ASV	2014	24	106/119	89	2,736,063
		SOF/LDV		12	83/83	100	6,801,733
		PTV/r/OBV		12	140/148	95	4,548,979
		GLE/PIB		8	131/132	99	4,067,347

1) 薬価収載時の薬価より一回の治療にかかる総費用を算出し、その時のインフレ率を加味し算出している。
IFN：インターフェロン、RBV：リバビリン、DAA：直接作用型抗ウイルス薬（Direct Acting Antivirals）、TVR：テラプレビル、
SMV：シメプレビル、VPR：パニプレビル、DCV/ASV：ダグラタスビル/アスナプレビル、SOF/LDV：ソホスブビル/レジパスビル、
PTV/r/OBV：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル、GLE/PIB：グレカプレビル/ピブレンタスビル

1) C型肝炎治療ガイドライン（第6版）https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV_GL_ver6_Dec13.pdf（2018年1月参照）

図1 各カテゴリーにおけるSVR率と総費用

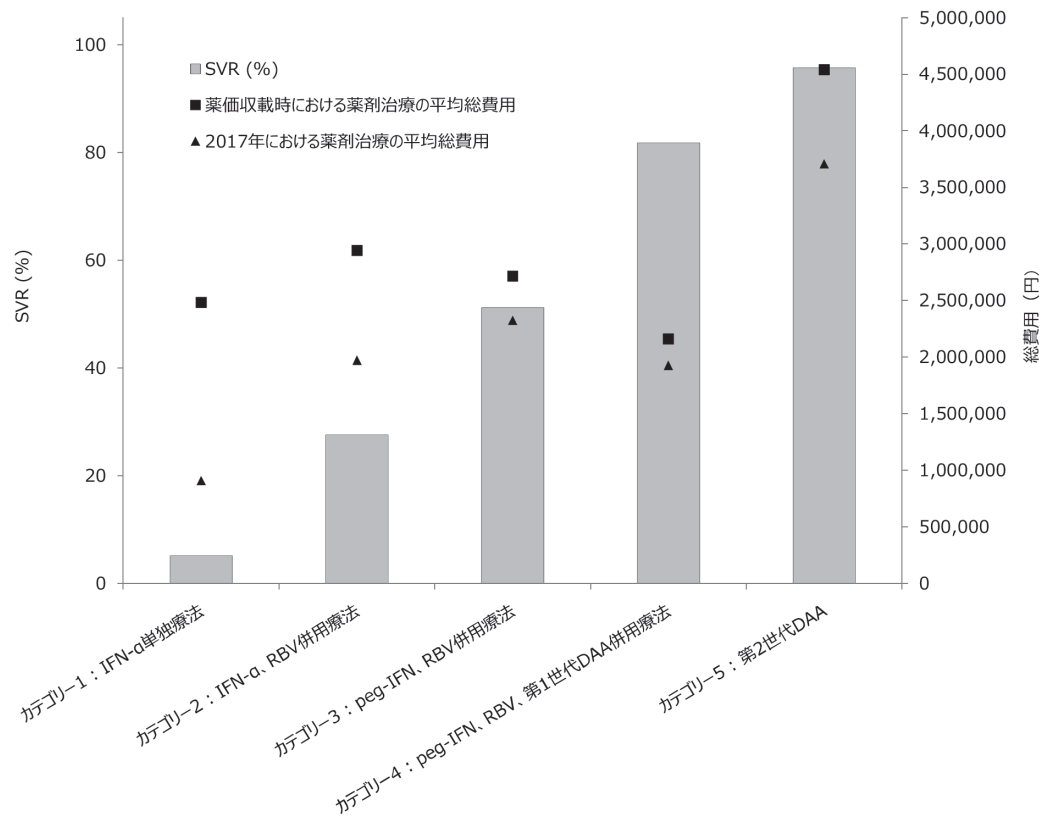
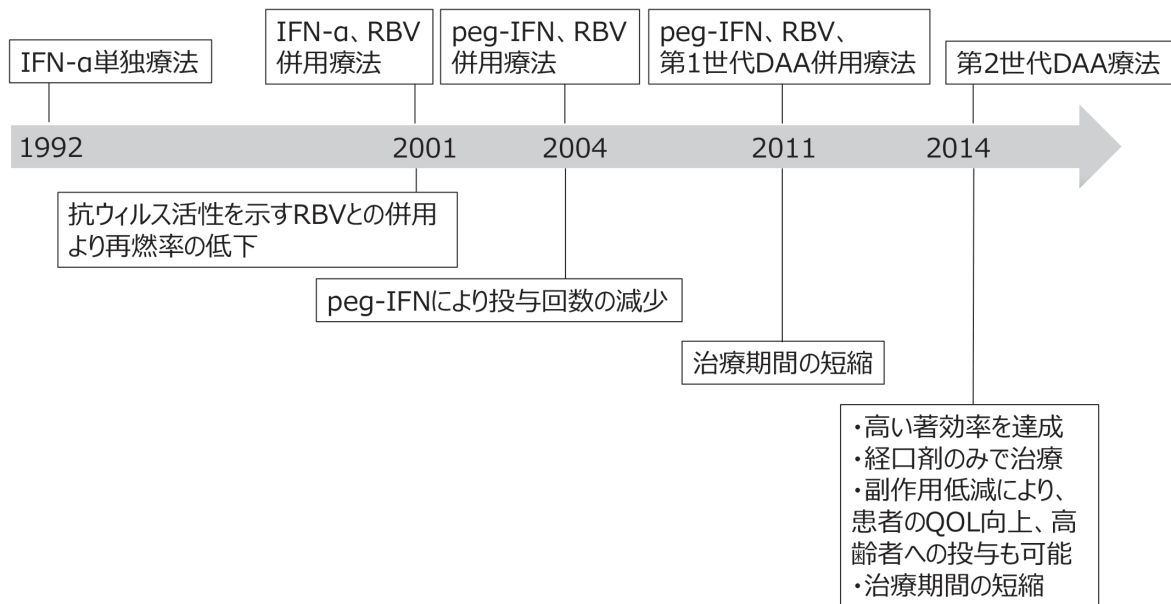


図2 C型肝炎治療薬の進歩



sustained virological response) 率より評価した。SVRは、抗ウイルス治療終了後24週時点におけるC型肝炎ウイルスRNAの陰性化と定義される。本稿のSVR率の値は、各医薬品の添付文書に記載されているフェーズ3の臨床試験結果のデータを使

用した。さらに、各医薬品の価格は、IFN（インターフェロン）、peg-IFN（ペグインターフェロン）に関してはC型肝炎への適用が認められた際の薬価基準価格をそれ以外の医薬品は薬価基準収載時の価格を用い、医薬品ごとに用法用量で定められ

た治療期間の薬剤費を算出しインフレ調整をした²⁾。

図1には、日本における各カテゴリーの薬剤治療法でのSVR率とワンクルの治療期間にかかる平均総費用を各医薬品の収載時の価格と2017年における価格を示している。各世代に複数の薬剤があり、その単純平均値であるSVR率は、時代ごとに顕著な向上がみられ現在はSVR率がほぼ100%の著効率達成が可能となっている。又、図2に示すように新たな医薬品により、効果だけではない複数のメリットが生み出されていることが分かる。1990年代では治すことが出来ずに肝がんにより死亡を引き起こす可能性のあったゲノタイプ1型の高ウィルス量症例は、現在ではほぼ全ての患者が完治することが出来るようになった。

C型肝炎薬の薬価収載の解析

カテゴリー3以降に上市された医薬品は、C型肝炎を対象として薬価収載されている。そこで、カテゴリー3以降の医薬品の薬価算定について表2に示す。表2の医薬品は、全て類似薬効比較方式（I）で算定されている。初めに、C型肝炎治療において大きな革新がおきた第一世代DAA（カ

テグリー4）と第二世代DAA（カテゴリー5）が上市された際の薬価収載についてふれる。カテゴリー4とカテゴリー5の一番手であるTVR（テラプレビル）とDCV/ASV（ダクラタスビル/アスナプレビル）は、共に対照薬に対して40%の有効性加算（I）がつけられている。TVRに関しては、既存類似薬であったRBVと比較し、新規の作用機序を有し、臨床上高い有効性、安全性が示されたことから加算がつけられた。又、DCV/ASVは、新規作用機序、臨床上の高い有効性、安全性に加えて、C型肝炎治療の歴史上初めての経口剤という面で加算がつけられた。一番手以外の医薬品に関しても、表2に示す通りそれぞれのカテゴリーでほぼ類似薬と横並びの薬価が付いている。これらカテゴリー4、5に属する一部の医薬品については、費用対効果評価も実施されており、その結果、いずれの医薬品も費用対効果が優れると評価されている^{3)、4)}。

総費用が最も高額であるSOF/LDVは配合剤であるSOFが画期性加算100%、外国平均価格調整引き上げを受けており、最も高い価格がついた。本稿では、SOF/LDVは薬価収載時の価格で治療にかかる総費用を示しているが、薬価収載後約7

表2 各医薬品の薬価収載の薬価算定

カテゴリー	薬剤療法	薬価収載品	薬価算定時の類似薬	補正加算	外国調整	最初に承認された国	総費用(円) ¹⁾
3	peg-IFN、RBV併用療法	peg-IFN- <i>a</i> -2a	IFN- <i>a</i> -2a	有用性加算（II）5.6%	引き上げ	スイス	2,542,596
		peg-IFN- <i>a</i> -2b	peg-IFN- <i>a</i> -2a	有用性加算（II）2.7%	引き上げ	欧州	2,884,905
4	peg-IFN、RBV、第1世代DAA併用療法	TVR ²⁾	RBV	有用性加算（I）40%	なし	日本 ³⁾	2,328,782
		SMV	TVR	有用性加算（II）5%	なし	日本	2,078,346
		VRP	SMV	なし	なし	日本	1,279,286
5	第2世代DAA療法	DCV/ASV	SMV	DCVのみ 有用性加算（I）40%	なし	日本	2,736,063
		SOF/LDV ⁴⁾	DCV、SOF	なし	なし	米国	6,801,733
		PTV/r/OBV	DCV/ASV	なし	引き上げ	スイス	4,548,979
		GLE/PIB	PTV/r/OBV	有用性加算（II）5%	なし	欧州	4,067,347

1) 薬価収載時の薬価より一回の治療にかかる総費用を算出し、その時のインフレ率を加味し算出している。

2) 新薬創出・適応外薬解消等促進加算の対象品目

3) 他の規格は既に米国で販売されていた。

4) 配合剤の1つであるSOFは、画期性加算100%、外国平均価格調整引き上げを受けた。SOFの効能、効果はゲノタイプ1型は含まれていない。IFN：インターフェロン、RBV：リバビリン、DAA：直接作用型抗ウイルス薬（Direct Acting Antivirals）、TVR：テラプレビル、SMV：シメプレビル、VRP：パニプレビル、DCV/ASV：ダクラタスビル/アスナプレビル、SOF/LDV：ソホスブビル/レジパスビル、PTV/r/OBV：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル、GLE/PIB：グレカプレビル/ピブレンタスビル

2) Inflation calculator <http://fxtop.com/en/inflation-calculator.php?A=100&C1=JPY&INDICE=JPCPI2010&DD1=&MM1=01&YYYY1=1997&DD2=13&MM2=11&YYYY2=2017&btnOK=Compute+actual+value>（2017年1月参照）

3) 厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）、ウイルス性肝炎に係る各種対策の医療経済評価に関する研究分担研究報告書（2014）

4) Igarashi A et al. "Cost-utility analysis of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in Japan." *Curr Med Res Opin.* 33（2017）

か月後に総販売額が予想よりも高かったことから特例拡大再算定の導入より、31.7%の価格引き下げが行われている。経口剤による治療が可能になったのはカテゴリー5の上市があった2014年であり、わずか4年の間に新規医薬品が4品目も上市されており、競争が激化している。C型肝炎の治療対象者は今後急激に減少することが予測されることから、次世代の医薬品研究開発に対する投資予測が困難になっていることがうかがえる。

新規医薬品の多面的な価値

第2世代DAA（カテゴリー5）の時代に入り、それまで注射による医薬品の投与が経口剤になりさらに治療期間を半減させることも可能となり、利便性が大きく向上した。カテゴリー4までに使用が続けられていたpeg-IFN、RBVは、副作用による患者のQOL低下が起きていたが、新規作用機序の経口剤では副作用が低減され、安全性も向上している。その一つの例として、Younossi等⁵⁾が報告しているSOF/LDVにpeg-IFNあるいはRBVを併用した際に、実際に精神的、肉体的QOLの低下や労働生産性の低下が起きており、SOF/LDVのみの投与では、これらの値が投与前と変わらないか向上していることが海外の患者を対象とした実証的な研究で明らかにされている。また、IFNを使用した治療では副作用の問題より高齢者への投与が限定的であったものの、第2世代DAA（カテゴリー5）の経口薬は高齢者への治療も可能となった^{6), 7)}。以上のように、C型肝炎を例に医

薬品のコストと有効性について検証したが、有効性だけではなく安全性、利便性、社会性という側面でも医薬品が進化していることが明らかになった。厚生労働科学研究³⁾における日本の患者アンケート調査の結果では、慢性肝炎では、年間患者1人あたり約30-80万円、肝硬変にかかる400万円に上る生産性損失が起きていることが明らかにされている。又、それ以外の調査⁸⁾においても、C型肝炎ウィルスの感染に起因する肝疾患に伴う経済的損失の間接費用（C型肝炎ウィルスに伴う早期死亡、就業率及び労働量の低下に伴う生産性の損失）が日本全体で1,950億円にも及ぶことが推計されている。これより、医薬品によるC型肝炎治療の進展は、死亡率の低下、将来の医療費の抑制、患者の生産性の維持にもつながり、社会に与える経済的価値、医療の効率化への寄与も大きい。

現在、薬価制度の改革により医薬品の評価がより厳しいものになっている。本稿で例に挙げたC型肝炎治療薬は、この10年間に様々なイノベーションを経て、治療効果が高いだけでなく多面的な便益を生みだしてきた。医薬品の価値を評価する際に効果と費用を解析することが最も重要であるが、複数の発展が組み合わさることでおきたイノベーションにより、もたらされる医薬品の多面的な価値の評価も重要と考える。今後も上記のような価値を見出すことが出来る革新的な医薬品を製薬企業が創製していくことが必要であることと同時に、社会において適正に理解、評価されることを期待したい。

5) Younossi ZM et al. "An In-Depth Analysis of Patient-Reported Outcomes in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Different Anti-Viral Regimens." *Am J Gastroenterol*. 111 (2016)

6) Yatsushashi H, Past, Present, and Future of Viral Hepatitis C in Japan, *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 6 (2016)

7) Rheem J et al. Antiviral Therapy in Elderly Patients With Hepatitis C Virus Infection, *Gastroenterol Hepatol*. 11 (2015)

8) <http://www.janssen.com/japan/press-release/20140919> (2017年12月参照)

..... コラム ー医薬品の価値の評価法についてー

本稿では、C型肝炎の医薬品を例に挙げ、過去から現在までの研究開発により新たに生みだされてきた多面的価値について取り上げた。新規医薬品は、有効性、安全性、品質のみではなく、患者に投与され効果をもたらすプロセスの中で様々な価値を生み出している。これらの価値を既存薬などと比較しどれだけ患者さん、社会に対して影響を与えているのかを定量的に評価し示すことも、受益者の医薬品に対する理解促進につながると考える。それが適切に薬価等にも反映されていくことが、革新的な創薬誘因の形成にもつながる。別表1に医薬品の多面的な価値の例とその定量的な評価法を示す。これらの評価法は、海外諸国のHTA機関に提出される解析資料などでも使用されており今後日本でも対象とする医薬品の特徴次第で、このような解析を実施していく可能性がある。

別表1 医薬品の評価とその方法例

評価の分類	評価の対象と方法例
有効性	臨床試験の結果
安全性	副作用、QOL(EQ-5D、SF-6D、HUI)
利便性	投与期間、投与間隔、投与形態、QOL(EQ-5D、SF-6D、HUI)
社会性	患者の生産性(WPAI)、介護負担(ZBAI、WPAI、EQ-5D etc.)、疾病負担(DALY)
経済性 ¹⁾	費用対効果評価(ICER)

- 1) 本表に示す経済性は医療費の経済性を示す
- EQ-5D : EuroQol 5 dimension
- SF-6D : short form 6 dimension
- HUI : health utility index
- WPAI : work productivity and activity impairment
- ZBI : Zarit Burden Interview
- DALY : disability-adjusted life year
- ICER : Incremental cost-effectiveness ratio

NDB オープンデータの分析と課題 ー薬剤データについてー

医薬産業政策研究所 主任研究員 佐藤一平

はじめに

レセプト情報・特定健診等データベース（NDB；National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan）は、2009年より厚生労働省が電子化されたレセプト情報並びに特定健診・特定保健指導情報をもとに作成を開始したデータベースであり¹⁾、世界でも有数の規模と悉皆性を有している。2011年以降、高いレベルのセキュリティ要件を課した上で、公益性の高い学術研究に限定してデータの提供が行われ、その成果は学会や論文で発表されている²⁾。公益性の観点から民間ではNDBの利活用ができない状況であったが、民間への試行的提供が2件実施され、そのうちの1件を日本製薬工業協会が実施している³⁾。この試行を含めた民間模擬申出において、「全体的なデータを見た上で、何をするか考えたい」という抽象的なデータ利用の要望が多く見られた。そこで厚生労働省はこれに応える形で、「汎用性が高く様々なニーズに一定程度応えうる基礎的な集計表を作成」することとなり、NDBオープンデータの作成、提供が行われることとな

った⁴⁾。

このように、NDBオープンデータは、NDBデータの一部を基礎的な集計表にまとめたデータであり、広く一般の人々にNDBデータに基づいた保健医療の実態把握を可能にするという目的を合わせて持っている。第1回NDBオープンデータ（以下、第1回NDB）は2016年10月に、また第2回NDBオープンデータ（以下、第2回NDB）は2017年9月に、それぞれ公表されている。

第1回NDBのデータ対象項目には①医科診療報酬点数表項目②歯科傷病③特定健診集計結果④薬剤データが含まれ、第2回NDBでは①医科診療報酬点数表項目②歯科診療報酬点数項目表③歯科傷病④特定健診集計結果⑤薬剤データ⑥特定健診検査項目⑦特定健診質問票項目と対象項目の追加が行われた⁵⁾。診療報酬点数や、特定健診結果等、非常に有用なデータが含まれるが、特に本稿では、NDBオープンデータで公表された薬剤データに注目し、第1回NDBと第2回NDBの薬剤データを比較・分析した結果を報告する。

1) 厚生労働省ホームページ(HP)：http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryouhoken/reseputo/index.html Accessed on 25 Jan 2018

2) 第36回レセプト情報等の提供に関する有識者会議資料：<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000155475.pdf> 及び、第37回レセプト情報等の提供に関する有識者会議資料：<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000165139.pdf>、第40回レセプト情報等の提供に関する有識者会議資料：<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000193086.pdf>、Accessed on 5 Feb 2018

3) 製薬協ニューズレター 2017年7月号 No.180「本邦における医療データベースを用いた薬剤疫学研究の環境整備」

4) 第25回レセプト情報等の提供に関する有識者会議資料：<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000092959.pdf>、Accessed on 22 Jan 2018

5) 厚生労働省HP：<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177182.html>、第1回NDBの集計項目：<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000139560.pdf>、第2回NDBの集計項目：<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000177200.pdf>、Accessed on 25 Jan 2018

NDB オープンデータの薬剤データの概要

NDBオープンデータ中の薬剤データは、「外用」「注射」「内服」の各剤形につき、「外来院内」「外来院外」「入院」ごとに、薬価収載の基準単位に基づいて薬効分類別（3桁）の処方数量を薬価とともに公表している。薬価収載の基準単位の為、基本的に医薬品名（以下、薬剤）は「製品名＋規格」で示される。

第1回 NDB は処方数量の上位30位まで、第2回 NDB は同100位までの薬剤の処方数量が公表されており、第2回 NDB では公表の対象範囲は広がった。データの対象期間は、第1回 NDB は2014年度分、第2回 NDB は2015年度分である。2017年9月に2015年度（2015年4月から2016年3月）のデータが公表されていることから、約1年半のラグがある。また、これら薬剤データに「都道府県別」「性・年齢階級別」の集計データが付随しており、都道府県別や性・年齢別での処方数量も公表されている。NDBオープンデータの集計単位に関して、最少集計単位についての原則が定められ、薬剤データの最少集計単位は1,000であり、処方数量が1,000未満の項目は空欄となる。また、1項目のみが最少集計単位未満となる場合は、総数のみが公表され、他の項目はすべて空欄となる、といった対応がされている。

薬剤データ中の薬剤数

先述の通り、薬剤データは「外用」「注射」「内服」の各剤形につき、「外来院内」「外来院外」「入院」ごとに、薬価収載の基準単位に基づいた薬効分類別の処方数量が公表されている。

薬剤データには薬剤がそれぞれのリストに記載されている場合がある。例えば、ある薬剤 A が「外用」の「外来院内」と「外来院外」の二つのリストにそれぞれ対応する処方数量が記載されている場合があり、薬剤データ全体で見ると薬剤 A は重複して記載されている。

初めに、これらの重複データを除き、薬剤データに含まれる薬剤数を集計した。また、後発品分類として「後発品」「後発品以外」が示されていることから、合わせてこれら分類の内訳を示す。さらに、厚生労働省が公表する「薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について」⁶⁾から、2014、2015年度末時点で上記リストに記載されている薬剤数に対しての NDB オープンデータのカバー率を示した（表1）。

公表される薬剤数について、第1回 NDB では薬効別処方数量の上位30位までであったが、第2回 NDB では同100位までに範囲が広がっている。結果、公表された薬剤数は重複削除前では第1回 NDB が13,471、第2回 NDB が27,698であった。重複を削除した場合の薬剤数は第1回 NDB が5,973、第2回 NDB が11,419であり、カバー率は36%から66%に増加した。

薬効分類別の公表率

第2回 NDB の薬剤データは薬効分類別に処方数量の上位100位が公表され、薬効分類別の薬剤公表率を見ることができる。つまり、上位100位まで公表されている薬効分類では、薬剤数が100以上あることから公表率は低くなり、公表された薬剤数が100以下の薬効分類では、処方された薬剤すべてを公表していることになる。第2回 NDB において「外用」「注射」「内服」各剤形の「外来院内」「外来院外」「入院」の区分で、すべて上位100位まで公表されている薬効分類をまとめた（表2）。解熱鎮痛消炎剤、血圧降下剤、高脂血症用剤や消化性潰瘍用剤などの市場規模の大きい分類が含まれている。

一方、100位まで公表されていない薬効分類の薬剤についても、すべてのデータが公表されている訳ではなく、処方数量が1,000以下、つまり最少集計単位以下の薬剤は処方数量が公表されていない（表3）。重複削除前の27,698薬剤中で、11.8%にあ

6) 厚生労働省 HP : <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000078916.html>, Accessed on 29 Jan 2018. 第1回 NDB は平成27年3月25日～平成27年3月31日の期間における算出、第2回 NDB は平成27年12月11日～平成28年3月31日の期間における算出を用いた。

表1 薬剤データ中の薬剤数

	全薬剤数	後発品数	後発品 以外数	薬価基準収載品目 リスト掲載数	カバー率
第1回 NDB	5,973	2,118	3,855	16,446	36%
第2回 NDB	11,419	5,156	6,263	17,421	66%

出所：NDB オープンデータ、薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について
(平成27年3月25日～平成27年3月31日の期間における算出、および平成27年12月11日
～平成28年3月31日の期間における算出)

表2 処方数量上位100位まで公表されている薬効分類

注射薬		内服薬			
薬効 分類	薬効分類名称	薬効 分類	薬効分類名称	薬効 分類	薬効分類名称
331	血液代用剤	112	催眠鎮静剤、抗不安剤	234	制酸剤
342	腹膜透析用剤	113	抗てんかん剤	239	その他の消化器官用薬
外用薬		114	解熱鎮痛消炎剤	259	その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬
114	解熱鎮痛消炎剤	116	抗パーキンソン剤	311	ビタミン A 及び D 剤
131	眼科用剤	117	精神神経用剤	339	その他の血液・体液用薬
261	外皮用殺菌消毒剤	119	その他の中枢神経系用薬	396	糖尿病用剤
264	鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤	212	不整脈用剤	399	他に分類されない代謝性医薬品
265	寄生性皮膚疾患用剤	214	血圧降下剤	429	その他の腫瘍用薬
		217	血管拡張剤	449	その他のアレルギー用薬
		218	高脂血症用剤	510	生薬
		219	その他の循環器官用薬	520	漢方製剤
		223	去たん剤	613	主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの
		225	気管支拡張剤	614	主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの
		232	消化性潰瘍用剤	624	合成抗菌剤
		233	健胃消化剤	625	抗ウイルス剤

出所：第2回 NDB オープンデータ

表3 第2回 NDB における最少集計単位以下の薬剤の集計

		区分 ^{注)}	薬剤数	最少集計単位 以下の薬剤数 (割合)			区分 ^{注)}	薬剤数	最少集計単位 以下の薬剤数 (割合)
外用薬	外来 (院内)	全薬剤	1,491	143 (9.6%)	内服	外来 (院内)	全薬剤	5,045	156 (3.1%)
		<100	991	138 (13.9%)			<100	2,045	155 (7.6%)
	外来 (院外)	全薬剤	1,414	108 (7.6%)		外来 (院外)	全薬剤	4,995	112 (2.2%)
		<100	814	92 (11.3%)			<100	1,895	109 (5.8%)
	入院	全薬剤	1,472	253 (17.2%)		入院	全薬剤	5,006	384 (7.7%)
		<100	972	237 (24.4%)			<100	2,006	321 (16.0%)
注射薬	外来 (院内)	全薬剤	3,487	798 (22.9%)	合計		全薬剤	27,698	3,278 (11.8%)
		<100	2,087	602 (28.8%)			<100	13,995	2,792 (19.9%)
	外来 (院外)	全薬剤	1,314	742 (56.5%)			注) <100：処方数量100位以下まで公表されている薬効分類に含まれる薬剤数		
		<100	1,011	642 (63.5%)					
	入院	全薬剤	3,474	582 (16.8%)					
		<100	2,174	496 (22.8%)					

出所：第2回 NDB オープンデータ

たる3,278の薬剤データが最少集計単位以下のため公表されておらず、その中でも上位100位まで公表されていない薬効分類の薬剤については、約20%の2,792の薬剤データが公表されていない。さらに、もともと処方数量の少ない（処方数量については後述）注射剤においては、非公表の割合が高く、外来（院外）では50%以上の薬剤の処方数量が最少集計単位の制限のため公表されていない⁷⁾。

薬剤費の集計結果

NDBの薬剤データは処方数量と薬価が合わせて公表されているため、薬価ベースの薬剤費を計算することが出来る。表4に結果をまとめた。

第1回NDBの薬剤費合計は約7.25兆円、第2回NDBでは約9.30兆円となった。これは薬剤費の単純な増加というよりも、薬剤データの公表範囲の増加分の影響が大きいと考えられる。IQVIA社（旧 QuintilesIMS 社）のトップライン市場データ⁸⁾によると2014年度、2015年度の医薬品売上高はそ

れぞれ9.96兆円、10.8兆円となっており、第2回NDBで公表範囲を広げたことで、両者の差が縮まったと言える。

処方数量の集計、および後発品置換率の計算結果

表5に処方数量の集計結果を示す。全体の数量は第1回NDBと第2回NDBで比較して約16%増加している。これも薬剤費の増加と同様、薬剤データの公表範囲が増加したことによると考えられる。

「薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について」は「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」(厚生労働省平成25年4月5日)⁹⁾に基づく後発医薬品の数量シェア(置換率)を計算する際にも使用されるリストであり、NDBオープンデータの処方数量を組み合わせることで後発品置換率が計算可能である。このリストを用いてNDBオープンデータ内の各薬剤を「後発品」と「後発医薬品がある先発医薬品」に分

表4 NDB オープンデータから得られる薬剤費（単位：百万円）

		第1回 NDB（2014年度）			第2回 NDB（2015年度）		
		薬剤費 合計	うち後発品 合計	うち後発品 以外合計	薬剤費 合計	うち後発品 合計	うち後発品 以外合計
外用薬	外来（院内）	147,545	11,938	135,607	184,545	19,668	164,877
	外来（院外）	522,880	37,658	485,222	652,974	58,699	594,275
	入院	47,961	4,228	43,733	51,201	7,077	44,125
注射薬	外来（院内）	1,133,312	40,634	1,092,678	1,381,325	63,573	1,317,752
	外来（院外）	208,247	2,990	205,257	233,883	4,433	229,450
	入院	668,006	77,131	590,875	769,073	110,028	659,045
内服	外来（院内）	1,016,059	67,421	948,638	1,318,351	142,979	1,175,372
	外来（院外）	3,337,406	286,313	3,051,093	4,494,722	578,193	3,916,529
	入院	171,964	11,616	160,349	212,682	21,373	191,309
合計		7,253,381	539,929	6,713,452	9,298,756	1,006,023	8,292,733
IQVIA		9,959,687	—	—	10,837,785	—	—

出所：NDB オープンデータ、Copyright ©2018 IQVIA. トップライン市場データ（無断転載禁止）

7) 注射剤の最少集計単位については既に厚生労働省に要望が出されており、検討がなされている。第38回レセプト情報等の提供に関する有識者会議資料：<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000174513.pdf> 第39回レセプト情報等の提供に関する有識者会議資料：<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000185147.pdf>、Accessed on 29 Jan 2018

8) Copyright ©2018 IQVIA. トップライン市場データ（無断転載禁止）

9) 厚生労働省 HP：<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002z7fr.html>、Accessed on 29 Jan 2018

表5 NDB オープンデータから得られる処方数量（単位：百万）と後発品置換率

		第1回 NDB（2014年度）				第2回 NDB（2015年度）			
		処方 数量 合計	うち 後発品	うち 後発品以外	うち後発医 薬品がある 先発医薬品	処方 数量 合計	うち 後発品	うち 後発品以外 数量	うち後発医 薬品がある 先発医薬品
外用薬	外来(院内)	3,750	957	2,793	1,646	4,350	1,215	3,135	1,857
	外来(院外)	10,623	2,800	7,823	4,317	12,699	3,687	9,012	4,909
	入院	1,176	247	929	192	1,189	310	879	163
注射薬	外来(院内)	705	72	633	79	732	90	642	88
	外来(院外)	38	1	37	2	42	2	40	7
	入院	737	202	535	71	856	281	575	71
内服	外来(院内)	26,357	5,003	21,354	7,480	29,412	7,822	21,591	7,490
	外来(院外)	102,201	20,574	81,627	19,466	120,161	31,584	88,577	21,202
	入院	7,627	998	6,629	853	7,914	1,434	6,480	762
合計		153,214	30,853	122,361	34,105	177,355	46,423	130,931	36,549
後発品置換率		47.4%				55.6%			
後発品置換率 (厚生省公表値)		56.4%				60.1%			

注) NDB オープンデータの後発品と薬価基準収載品目リストの後発品の区分は一致している。

出所：NDB オープンデータ、薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について（平成27年3月25日～平成27年3月31日の期間における算出、および平成27年12月11日～平成28年3月31日の期間における算出）、調剤医療費の動向調査（平成27年度および平成28年度版）

類し、置換率を計算した（表5）。後発品置換率は、〔後発医薬品の数量〕 / （〔後発医薬品のある先発医薬品の数量〕 + 〔後発医薬品の数量〕）で算出した。NDBオープンデータの後発品と薬価基準収載品目リストの後発品の区分は一致している。

厚生労働省が調剤医療費の動向調査で公表する後発品の置換率（新指標）¹⁰⁾は2014年度で56.4%、2015年度で60.1%である。今回の結果は2014年度が47.4%、2015年度が55.6%であり、公表範囲が広がったことで厚生労働省の公表値に近付いているものの、まだ差があることが分かった。

NDB オープンデータの薬剤データの課題

第2回 NDB において公表する薬剤を処方数量上位30位から100位に変更することでカバー率が向上している。ただ依然として、他の公表データ（売上高や後発品置換率）と比較すると、まだ十分

であるとは言えず、上位100位の撤廃、最少集計単位の見直しなど、改善の余地があると考ええる。

また、速報性という点が大きな課題の一つである。前記のとおり、第2回 NDB では公表まで約1年半のラグがある。第3回 NDB オープンデータ（2016年4月から2017年3月）は2018年の5月頃までに公表される予定となっているため¹¹⁾、第2回 NDB と比較すると大幅なラグの短縮が見込まれる。しかし、1年単位での公表では速報性に欠けることに変わりはない。月・四半期単位で公表することで、速報性は向上すると考えるが、この場合、一度に公表される処方数量が減少することから、合わせて最少集計単位の見直しも必要になるであろう。速報性の向上が、タイムリーな医療の現状把握を可能にし、NDBオープンデータの価値をさらに高めると考える。

更に、厚生労働省がデータの収集を開始した

10) 厚生労働省 HP：http://www.mhlw.go.jp/topics/medias/year/16/gaiyou.html、Accessed on 29 Jan 2018

11) 第38回レセプト情報等の提供に関する有識者会議 資料4：http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000174513.pdf、Accessed on 29 Jan 2018

2009年以降の薬剤データも第2回と同様の形式で公表されることで経年比較のデータを厚くすることが可能と考える。第1回NDBと第2回NDBの比較でも公表数の差が大きく、単純な経年比較が困難であることから、少なくとも第1回NDBについて100位まで公表範囲を広げた修正版が公表されることが望まれる。

まとめ

今回 NDB オープンデータの薬剤データについての分析を報告した。NDBオープンデータは広く国民・患者に提供されており、日本の医療の現状を把握する非常に良い医療ビッグデータである。薬剤データと今回分析の対象としなかった医科診

療報酬点数表項目や歯科傷病、特定健診集計結果等のデータと組み合わせることで、地域医療の現状分析、年齢別分析等、NDBオープンデータから得られる情報の価値は大いに高まるであろう。このように、NDBオープンデータが医薬品産業界のみならず、広く一般の国民の健康・医療に関する理解を深める一助となることには疑う余地が無い。更に、日本の医療費の増加は国民の注目を集めていることもあり、今後、公表されるデータの包括性、正確性、速報性そしてパネルデータとしての連続性がより一段高いレベルで求められると考える。そのことで国民のより一段高い理解が得られ、結果として、それが国民・患者の利益につながると考える。

低分子医薬品の物質特許の公開件数 — 出願人分類と標的分子分類に基づく調査 —

医薬産業政策研究所 主任研究員 戸邊雅則

これまでの調査研究において、低分子医薬品の現状分析を俯瞰的に行うために、新薬開発の一連のプロセスを、上市段階、開発段階、研究段階の3つの段階に分類し、各々の段階において、独自に設定した調査項目に基づく現況調査を詳細に実施してきた。

上市段階では、低分子医薬品のデータセットを作成し、新規標的分子数の年代推移を基にした標的分子のトレンド分析を行い¹⁾、さらに創薬化学の側面から低分子医薬品の分子量に視点を置き、分子量と疾患領域や分子量と標的分子との関連性についての分析^{2, 3)}を行った。開発段階では、低分子医薬品の創出品目数と起源企業の地域別・国籍別の現況について調査した⁴⁾。そして研究段階では、学会発表・論文発表の情報を基にした企業における創薬化学研究の状況⁵⁾や日本企業の低分子医薬品の公開特許件数の調査を基に企業における研究活動状況について調査した⁶⁾。

今回、さらなる研究段階の現況調査として、新薬の候補となる低分子化合物の技術的特徴を示す物質特許を抽出し、出願人分類による特許公開件数から企業・大学での研究活動状況や標的分子分類による特許公開件数から標的分子のトレンドについての調査を試みた。

調査方法

Clarivate Analytics 社の協力のもと、Derwent InnovationTM とそれに搭載されている DWPI⁷⁾ を用いて、低分子医薬品の物質特許に関する公開公報と特許公報のデータセットを抽出した。

具体的には、国際特許分類 (IPC: International Patent Classification) コードから作成した検索式⁸⁾と DWPI の抄録情報を基に標的分子群抽出のために独自で作成した検索式を基に抽出した⁹⁾。抽出した公報の中で、特許協力条約 (PCT: Patent Cooperation Treaty) を利用した国際出願に基づ

1) 政策研ニュース No.50 2017年3月「低分子医薬品の標的分子のトレンド分析」

2) 政策研ニュース No.49 2016年11月「低分子医薬品の上市品数と分子量」

3) 政策研ニュース No.51 2017年7月「低分子医薬品の標的分子と分子量」

4) 政策研ニュース No.48 2016年7月「低分子医薬品の創出品目数と起源企業」

5) 政策研ニュース No.46 2015年11月「企業における創薬化学研究者の研究活動状況」

6) 政策研ニュース No.47 2016年3月「国内製薬企業の低分子化合物特許の公開件数の推移」

7) Derwent InnovationTM (2017年5月 Thomson InnovationTM より名称変更) は Clarivate Analytics 社が提供する包括的特許情報データベース。DWPI (Derwent World Patents Index) は、「活性・作用機序・用途」等の項目に対して各分野の専門家が詳細分析した内容を含むオリジナルな抄録情報が記載されている。

8) IPC コード A 群に該当する特許から IPC コード B 群に該当する特許を除き、さらに、抗体等の高分子医薬品に関する検索キーワードを Clarivate Analytics 社が設定し、該当する特許を除いた上で、低分子医薬品の物質特許のデータセットを抽出した。IPC コード A 群「有機低分子薬品 (A61K/31系統)・有機低分子 (C07系統)・医薬品の疾患 (A61P 系統)」; IPC コード B 群「製剤 (A61K/9系統)・抗体医薬品 (A61K/39系統)・添加剤 (A61K/47系統)・遺伝子治療薬 (A61K/48系統)」

9) DWPI で作用機序が「記載なし」の公報は除外した。標的分子は、①受容体、②酵素、③イオンチャネル/トランスポーター、④転写因子、⑤ CD 等の細胞表面抗原及びサイトカイン類、⑥タンパク質間相互作用 (PPI: Protein-Protein Interaction) の6項目を調査対象として選定した。各々の分類項目に関連する独自の検索キーワード・検索式を Clarivate Analytics 社と共同で作成し、それらを用いて分類項目ごとに公報を抽出した。

く国際公開公報（以下、公開特許）を今回の調査対象とし、1999年から2014年までの出願年を対象期間とした¹⁰⁾。

抽出した公開特許を、出願人の視点から企業と大学・研究機関に分類し、企業の公開特許は日本企業と海外企業に分類した。さらに海外企業は海外大企業¹¹⁾とそれ以外の海外中小企業として分類した¹²⁾。また、標的分子の視点からは、「受容体・酵素・イオンチャネル/トランスポーター・タンパク質相互作用等（以下、PPI等）¹³⁾」の4つの標的分子群に公開特許を分類した。

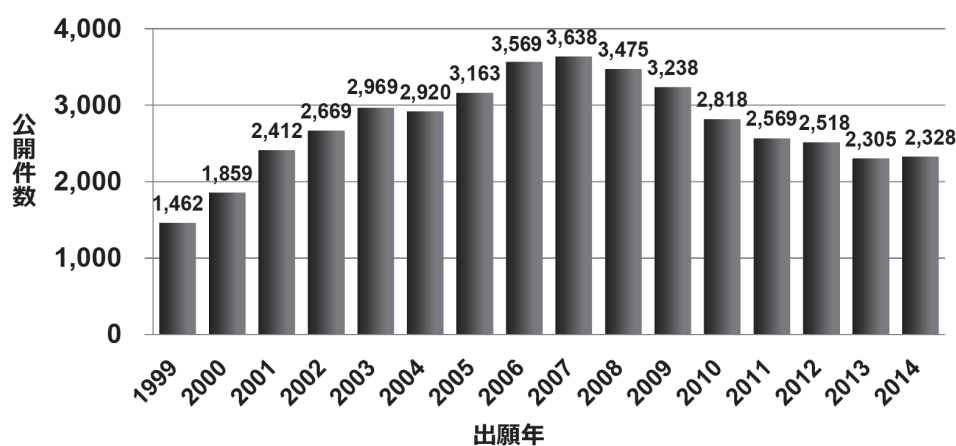
低分子医薬品の物質特許の公開特許件数

調査対象にした公開特許のうち、1999年から2014年までの出願年の低分子医薬品の物質特許の公開件数は43,912件であり、図1にそれらの年次推移を示した。1999年から公開件数は増加しており、ピークは2007年の3,638件、1999年比で149%

増であった。その後は2013年まで減少しており、2014年は微増したが2007年比で36%減であった。

これらの増減の推移は、ベスト・イン・クラスの医薬品創製の創薬モデルでの物質特許出願の状況が変化していることが一因として考えられる。1990年代後半から2000年代は、世界中の製薬企業がファースト・イン・クラスの低分子医薬品の物質特許を基にして、ベスト・イン・クラスの医薬品創製のための改良研究を盛んに推進していた。その過程で競合他社の権利化を防ぐ目的から、数多くの防衛出願を含めた物質特許が出願されていた。2000年代後半から、海外大企業を中心に、ベスト・イン・クラスの低分子医薬品を改良研究によって創製する創薬モデルから、抗体医薬品等の他の医薬品モダリティの創薬モデルにシフトしてきている。それに伴い低分子医薬品での防衛出願件数が減少していることが予想され、公開件数にも影響が及んでいる可能性が考えられる。

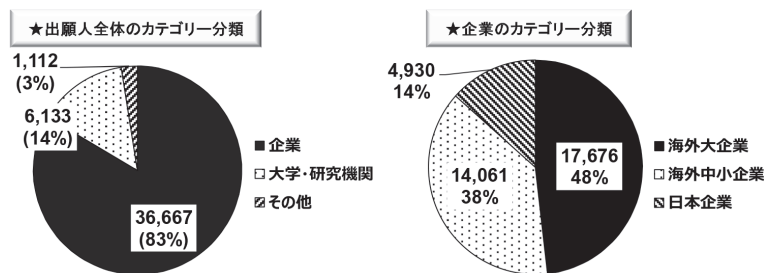
図1 低分子医薬品の物質特許の公開特許件数の年次推移（1999～2014年）



出所：Clarivate Analytics 社の Derwent Innovation™ をもとに作成

- 10) DWPI は1999年から作成されたことと、今回の調査時期は2017年5月～8月であり、2015年以降の出願特許は未公開、もしくは公開されていてもDerwent Innovation™には未登録の特許が多いことから、出願年の期間は1999年から2014年までとした。
- 11) 医薬品世界売上げ上位25社（日本企業は除く）を「海外大企業」とした。該当する製薬企業は次の通り。「ファイザー、ノバルティス、ロシュ、メルク & Co、サノフィ、ジョンソン & ジョンソン、ギリアド・サイエンシズ、グラクソ・スミスクライン、アッヴィ、アムジェン、アストラゼネカ、アラガン、テバ、ブリストル・マイヤーズ スクイブ、イーライ・リリー、バイエル、ノボ・ノルディスク、バーリンガー・インゲルハイム、セルジーン、シャイアー、メルク（独）、バイオジェン、バリアント、マイラン、CSL」以上25社。
- 12) 企業に分類した公開特許は大学以外の共願を含む。大学・研究機関に分類した公開特許は企業以外の共願を含む。企業間の共願は、日本企業と海外企業では日本企業として、海外大企業と海外中小企業では海外大企業として集計した。
- 13) 標的分子の6つの分類項目のうち、転写因子とCD等の細胞表面抗原及びサイトカイン類、は、広義の意味でタンパク質間相互作用の範疇に含まれることから、本稿では「タンパク質間相互作用等（PPI等）」として一つのカテゴリーにまとめて集計した。

図2 出願人のカテゴリー分類での占有率



注1:「その他」個人名のための所属不明特許と大学と企業の共願;
出所:図1に同じ

出願人分類での低分子医薬品の公開特許件数

出願人のカテゴリー分類による占有率を図2に示した。企業の公開件数が36,667件で全体の83%を占めており、物質特許の出願人の主体は企業であることが示唆された。大学・研究機関は14%を占め、これら2分類で97%となっている。企業の内訳は、海外大企業が48%、海外中小企業が38%、日本企業が14%の占有率であった。

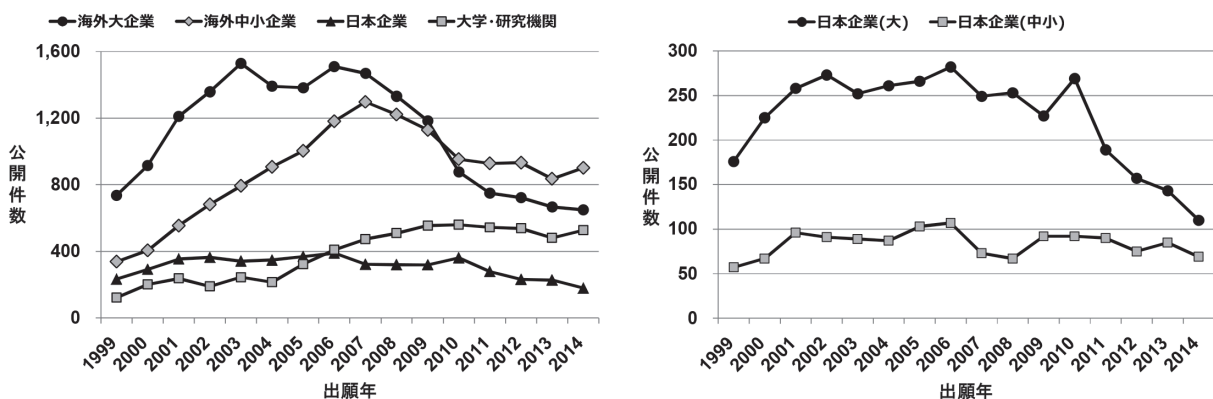
次に、企業及び大学・研究機関の特許公開件数の年次推移を調査した。図3に示すように、海外大企業の公開件数は1999年から2002年まで増加し、その後、増減をしながら2007年以降は減少を続けている。2014年は649件であり、2003年のピーク時1,528件と比較して58%減となっている。

一方、海外中小企業の公開件数は海外大企業と同様に1999年から増加し、ピーク時の2007年は

1999年比で284%増であった。その後、減少はするものの海外大企業ほど急激な減少はなく、2010年からは海外大企業に代わり公開件数のトップとなった。大学・研究機関の公開件数は2005年から緩やかに増加をしており、2013年は減少したものの550件前後で推移している。

日本企業の公開件数は2011年から減少しており2014年は179件まで減少した。ここで日本企業について、売上高1,000億円以上の15社を日本企業（大）として¹⁴⁾、それ以外の中小企業を日本企業（中小）として分類し、それらの年次推移を調査した。日本企業（大）の公開件数は、1999年から2002年まで増加し、その後2010年まで250件前後で増減を続けていたが、2011年以降は減少の一途を辿っている。日本企業全体で確認された2011年以降の減少は、日本企業（大）の減少に起因していることが

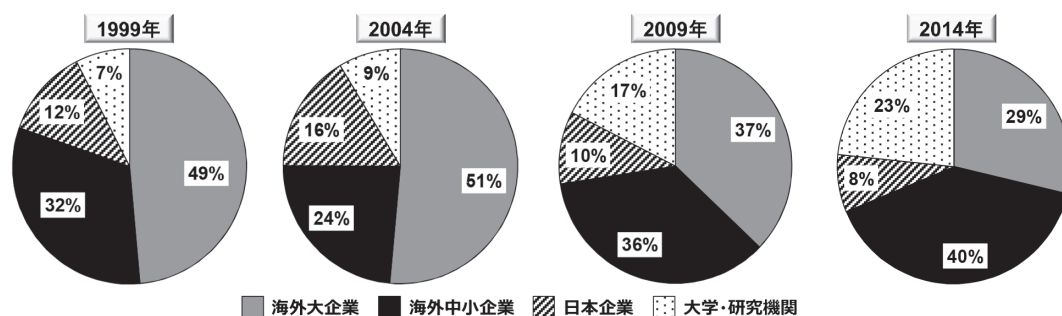
図3 企業及び大学・研究機関の特許公開件数の年次推移（1999～2014年）



出所:図1に同じ

14) 医療用医薬品連結売上高が1,000億円以上の企業15社を「日本企業（大）」として選定した。選定した企業は次の通り。「武田薬品工業、アステラス製薬、大塚HD、第一三共、エーザイ、中外製薬、田辺三菱製薬、大日本住友製薬、協和発酵キリン、塩野義製薬、大正製薬HD、小野薬品工業、参天製薬、Meiji Seika ファルマ、キョーリン製薬HD」以上15社。

図4 企業及び大学・研究機関の特許公開件数の5年ごとの占有率推移



出所：図1に同じ

示唆された。一方、日本企業（中小）は50～100件を維持しており、2014年では日本企業（大）が110件に対し69件であり、その差は年々縮小していることが確認された。

企業及び大学・研究機関の公開件数の占有率を5年ごとの推移について図4に示した。1999年と比較して2004年は海外大企業と日本企業の占有率は上昇したが、その後は低下し、2014年では海外大企業は29%、日本企業は8%まで低下した。一方、海外中小企業の占有率は、1999年の32%から2004年は24%まで低下したが、その後は上昇し、2014年は40%となっており、海外大企業を上回る占有率を示した。低分子医薬品の物質特許の出願人の主体が変化していることが確認された。

標的分子分類での低分子医薬品の公開特許件数

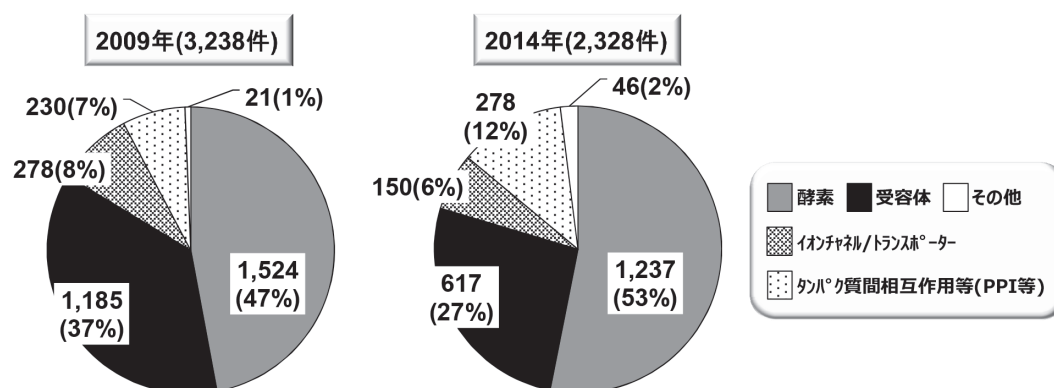
標的分子分類による公開件数と占有率を2009年と2014年で比較した結果を図5に示した。5年間で全体の公開件数は28%減少しており、それに伴

い受容体標的やイオンチャネル/トランスポーター標的の占有率も各々減少している。一方、酵素標的の占有率は上昇し、PPI等の標的の占有率も2009年の7%から2014年には12%まで上昇している。研究段階での標的分子のトレンドが変化してきている状況が窺える。

次に標的分子分類ごとの特許公開件数の年次推移と出願人占有率の5年ごとの推移を調査した。受容体標的と酵素標的の結果を図6に示した。受容体標的の公開件数は1999年より増加を続け、ピーク時の2008年は1,215件であり、1999年比で178%増であった。その後、2010年より急激な減少を辿り、2014年は595件であり、ピーク時の51%減となっている。

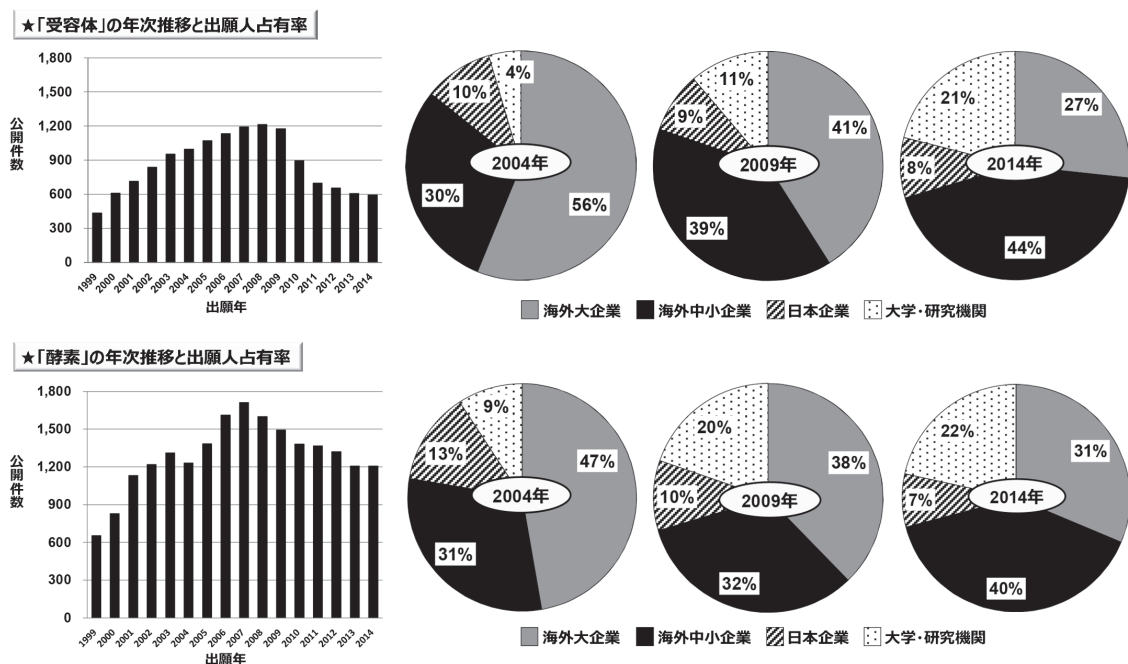
出願人の占有率の推移では、海外大企業が2004年時点では56%であったが、2014年では27%まで低下している。受容体標的の主体はGPCRであり^{1, 3)}、ベスト・イン・クラスの中心とも言える標的分子群である。2010年代は、海外大企業を中

図5 標的分子分類での公開件数と占有率



出所：図1に同じ

図6 受容体標的と酵素標的の特許公開件数の年次推移と出願人占有率の推移

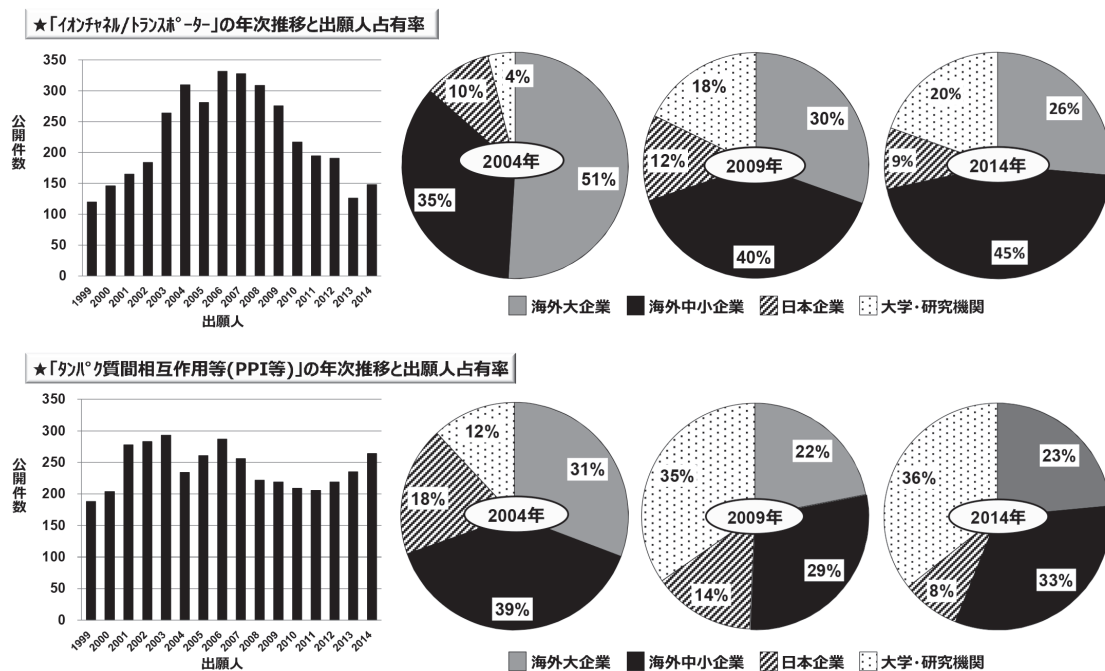


出所：図1に同じ

心に、ベスト・イン・クラスだけでなくファースト・イン・クラスの医薬品の研究開発が積極的に行われている。その結果、ベスト・イン・クラスの創薬研究が衰退してきており、その状況が今回

確認された受容体標的の物質特許の急激な減少の一因として考えられる。一方、海外中小企業や大学・研究機関の占有率は高まっており、受容体標的の出願人のトレンドが変化していることも確認

図7 イオンチャネル/トランスポーター標的とPPI等の標的の特許公開件数の年次推移と出願人占有率の推移



出所：図1に同じ

された。

酵素標的の公開件数は2004年以外を除き増加を続け、ピーク時の2007年は1,711件であり、1999年比で162%増であった。その後は減少しているが、受容体標的までの減少はなく、2014年は1,207件であり、ピーク時の29%減で留まっている。酵素標的の出願人の占有率は、2009年は2004年と比較して、大学・研究機関の占有率が20%まで高まり、2014年では海外中小企業の占有率が40%となり、酵素標的のトップとなっている。

次に、イオンチャネル/トランスポーター標的とタンパク質間相互作用等（PPI等）の標的の結果を図7に示した。イオンチャネル/トランスポーター標的の公開件数は2006年をピークに減少しており、2013年は126件でピーク時の62%減であった。出願人の占有率の推移では、受容体標的の様に海外大企業の占有率が低下しており、2014年では26%である。海外中小企業や大学・研究機関の占有率が高まっていることも受容体標的と酵素標的と同様の傾向である。

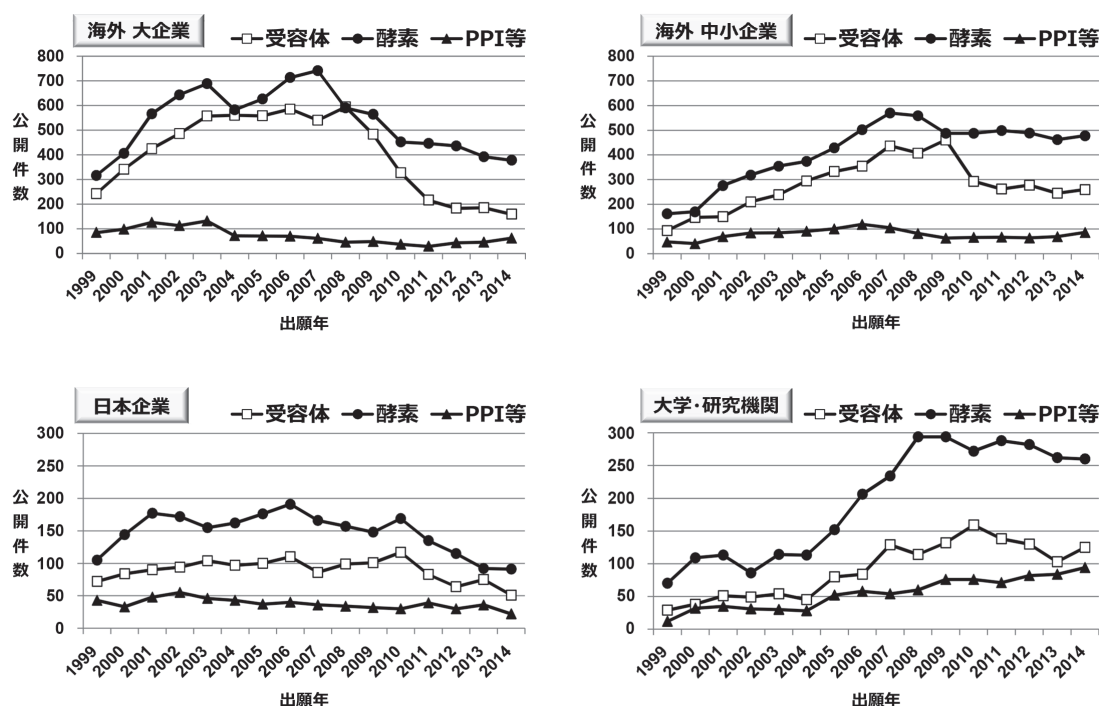
PPI等の標的の公開件数の推移は、2000年代に200～300件の範囲で増減を繰り返しており、2010

年代に入ると減少から増加に転じており、他の3種の標的分子群とは異なる傾向を示した。出願人の占有率の推移でも他の3種の標的分子群とは異なる傾向を示した。2004年の時点で海外中小企業がトップの占有率であり、その後、大学・研究機関がトップとなり、2014年では36%の占有率であった。PPI等の標的分子群では、大学・研究機関の基礎研究が近年活発になっていることが窺える。

最後に、企業及び大学・研究機関での公開件数を標的分子ごとに分類し、それらの年次推移を調査した。結果を図8に示した。海外大企業の公開件数では、受容体標的と酵素標的は2000年代半ばまでは増減を繰り返しながら推移したが、受容体標的は2009年から、酵素標的は2008年から各々公開件数が減少した。特に受容体標的は劇的に減少し、2014年は159件でピーク時の73%減であった。

海外中小企業の公開件数では、受容体標的と酵素標的ともに1999年より増加を続けており、酵素標的は2007年の570件をピークとして、2009年以降は480件前後を推移している。受容体標的は2010年で減少したが、それ以降は260件前後を推移してい

図8 企業及び大学・研究機関での標的分子ごとの特許公開件数の年次推移



出所：図1に同じ

る。2011年以降のこれらの標的の公開件数は海外大企業を上回っている。

日本企業の公開件数では、受容体標的と酵素標的は2010年まで増減を繰り返しながら、2011年以降は減少している。大学・研究機関の公開件数では、受容体標的は2005年より増加し、その後、増減を繰り返しており、酵素標的は2000年代半ばから増加し、2007年以降は50～100件の範囲を推移している。PPI等の標的は、2004年以降、増加傾向を示している。

まとめと今後の物質特許の動向

国際公開公報より低分子医薬品の物質特許を抽出し、出願人分類と標的分子分類での特許公開件数の年次推移より、企業・大学における研究活動状況や標的分子のトレンドについての調査を行った。

その結果、世界における低分子医薬品の物質特許件数が、2000年代半ばまでの増加から、2000年代後半より減少に転じていることを確認した。この増減の推移は、1990年代後半から2000年代にかけて、メガファーマを含む海外大企業を中心に盛んに行われたベスト・イン・クラスの創薬研究の隆盛と衰退の経緯と重なる。

ベスト・イン・クラスの創薬研究では、ファースト・イン・クラスの医薬品の物質特許を基にした改良研究を行っており、1990年代より極めて激しい他社との競合が生じていた。従って、企業は一刻も早く他社排除の観点から、最終的に無駄を承知の上で、防衛出願を含む物質特許を数多く出願した。その後、2000年代後半より、海外大企業は、低分子医薬品のベスト・イン・クラスを改良研究によって創製する創薬研究だけではなく、ゲノム創薬を主体としたファースト・イン・クラスの抗体医薬品等の他のモダリティの創薬研究へとシフトしてきており、それに伴い、企業における特許戦略の変化も考えられる。以前のように、中心となるコアな物質特許のクレーム近傍に存在する多くの防衛出願の物質特許が、現在では減少している可能性があり、2000年代後半からの物質特許全体の減少に影響していることが考えられる。

標的分子分類による特許公開件数の推移から、

受容体標的が2000年代半ばまでの増加に加え、2000年代後半からの大幅な減少を示したことから、ベスト・イン・クラスの創薬研究の中心が、受容体標的であることが示唆された。また、出願人分類の観点では、2000年代半ばまでは、海外大企業が受容体標的の物質特許出願の中心であったが、2010年代はベンチャーを含む海外中小企業にその中心が移行している。酵素標的やイオンチャネル/トランスポーター標的でも出願人の主体は、海外中小企業であった。このように、創薬研究のプレーヤーが年代とともに変遷していることが示唆された。

標的分子のトレンドは、1999年以降、酵素標的が占有率トップであるが、PPI等の標的の占有率が近年向上しており、さらに大学・研究機関でのPPI等の公開件数の上昇も確認されたことは興味深い。PPI等は、受容体標的や酵素標的の公開件数にはまだ及ばないものの、次世代の標的分子として注目されていることから、今後、大学・研究機関だけでなく企業からの物質特許の出願動向にも注目したい。

日本企業も世界のトレンドに合わせて、ベスト・イン・クラスの創薬研究を精力的に行ってきた。現在はそれらに加えて、PPI等の標的分子に対するファースト・イン・クラスの創薬研究にも取り組んでいる。しかしながら、これらの創薬研究は、望ましいリード化合物を創出する難易度が高いことから、物質特許の出願までの道程は容易ではないことが予想される。従って、年次推移で公開件数の上昇が確認できるまでには時間を要するであろう。

今回の調査は、受容体標的や酵素標的という機能別大分類の範囲に限定して実施したものである。GPCRや転移酵素等の機能別小分類、さらには具体的な個々の標的分子へと調査範囲を拡充することで、より有用な低分子医薬品の物質特許のデータセットとなっていくであろう。そして、物質特許の件数だけでなく、ファースト・イン・クラスの標的分子に対して出願される物質特許の価値についての調査が、創薬研究のトレンドを把握する上で重要である。今後とも継続的に、出願人と標的分子に関する低分子医薬品の物質特許の年次動向を探っていくことが必要である。

薬剤給付のあり方を考える

－給付と負担の観点から－

医薬産業政策研究所 主任研究員 田村浩司

1. 薬価制度の抜本改革を振り返る

2016（平成28）年12月20日、塩崎厚労相、麻生財務相、菅官房長官、石原経済・財政担当相の4大臣（当時）により「薬価制度の抜本改革に向けた基本方針」¹⁾が決定され、同方針を踏まえた薬価制度抜本改革の具体的な内容が昨年1年間をかけて中医協を中心に議論が進められた。特許期間中の薬価原則維持の下に次の創薬研究開発原資を捻出し、創薬イノベーションサイクルの駆動力にするという製薬業界側の主張に反する、極めて厳しい薬価制度改革の結果となったこと、また2018（平成30）年度診療報酬改定においても、薬価引下げ分を診療報酬本体の引上げの原資に事実上充当するという帳尻合わせ策が繰り返されたことは、甚だ遺憾と言わざるをえない。今回の薬価制度改革の結果（影響）を、基本方針で示されているように「PDCAを重視しつつ」適切に評価し、薬価制度の再修正・改善の検討が遅滞なく実施されるべきであろう。

さて、上記基本方針では『「国民皆保険の持続性」と「イノベーションの推進」を両立し、国民が恩恵を受ける「国民負担の軽減」と「医療の質の向上」を実現する観点から、薬価制度の抜本改革に向け、PDCAを重視しつつ、以下のとおり取り組むものとする。（以下略）』とされている。文言のとおり、「国民皆保険の持続性」と「イノベーションの推進」を両立させることにより「国民負担の軽減」と「医療の質の向上」という国民の受益が実現されるとするならば、「国民皆保険の持続性」についても、薬価制度関連以外の諸要素を含めて多角的に考えるべきではないだろうか。そこ

で本稿では国民皆保険制度における薬剤給付のあり方について、これまでの各所での検討を踏まえつつ、給付と負担のあり方の観点から改めて概観したい。

なお、本稿で取り上げる論点については、厚生労働省や財務省の審議会や経済財政諮問会議など、既に各所で提案されたことがある内容の中から薬剤給付に関係すると考えられるものについて独断で選択し、紹介している。また、本稿の内容や意見はすべて筆者個人に属し、日本製薬工業協会や医薬産業政策研究所の公式見解を示すものではない旨お断りしておく（図1、図2）。

2. 「国民皆保険制度」における二つの原理

国民皆保険の定義については議論のあるところだが、一般的には、全国民が支払い可能な範囲の費用で健康増進、予防、治療、リハビリテーションなどの主要な保健介入サービスを利用できることとされている^{2) 3)}。

日本では公的医療保険制度で国民皆保険が成立しているが、各自のリスクと保険数理に基づく保険料を原資に顕在リスクへ保障を行う純粋な保険制度ではなく、リスク分散（保険）と扶助（福祉）の二つの原理が混在している⁴⁾。すなわち、現在の国民皆保険制度は、社会保険方式をベースにしながら、生活安定・向上機能、所得再分配機能、経済安定機能が包含されており、これらのために税の投入や一部自己負担等における応能負担の仕組みなどが組み込まれている。国民皆保険について考える際にはその良し悪しはさておき、この「二つの原理の混在」を念頭に置く必要がある。

以下では、このシステムが基本的に維持されていることを前提に議論することにする。

3. 国民皆保険制度の範囲における薬剤給付制度

医薬品の法律上の定義は「人または動物の疾病の診断、治療または予防に使用されることが目的とされている物であって、機械器具、歯科材料、医療用品および衛生用品でないもの（医薬部外品を除く。）」（医薬品医療機器等法第2条）であり、実際に治療等の効能・効果を与える本質である。そして、薬剤給付の基本原則は「医療上の適正な評価に基づき薬剤の使用が必要とされる患者に対しては、当該薬への適切なアクセスを保障すること」と考えられる。したがって国民皆保険の定義に鑑みれば、薬剤給付制度は現在のように、基本的には国民皆保険制度の中で運用されるべきであろうが、「国民皆保険の持続性」を考慮する場合には、給付と負担のあり方について二つの原理それぞれの観点から以下に述べるような工夫の余地があると考えられる。

4. 給付と負担に関する論点

(1) コスト、アクセス、クオリティ

「Cost, Access, Quality. Pick any two (コストとアクセスと医療の質。このうち、二つまでなら選んでもよい)」、すなわち、「価格が安い (low cost)、容易なアクセス (easy access)、高品質 (high quality) の三つすべてを叶えるのは無理だ」という、いわゆるオレゴン・ルールは言い得て妙である^{5) 6)}。

これまで日本では、上記三つのバランスについて必ずしも大きな問題として顕在化していなかったかもしれないが⁷⁾、例えば対象疾患の種類などに応じて三者の“バランスの支点を移動させる”というのも一つの方法であろう。

(2) 医療における保険給付対象について

現行制度では健康保険法第六十三条で『被保険者の疾病又は負傷に関しては、次に掲げる療養の給付を行う』としており、第一項の二において『薬剤又は治療材料の支給』を定めている。これに基づき、疾病や負傷の治療のための医薬品に関す

る薬剤給付は、原則的に国民皆保険制度の下で現物給付されることになっており、男性型脱毛症やEDの治療薬、低用量ピルなど一部の「いわゆる生活改善薬や治療目的以外で使用する薬剤」を除いてすべて保険償還対象となっている。つまり、かぜなどの軽度の体調不良状態（休息をとることで自然治癒が期待される場合）に対する症状緩和用薬剤から、生命に重篤な影響を与える疾患に対する革新的新薬まで、幅広く給付対象となっているが、個々の疾患等の性質などを考えた場合、保険給付の必要度は全て同様とは言えないのではないだろうか。例えば、患者が自分の病状を認識できOTC医薬品として治療薬を入手可能な、いわゆる「軽医療」⁸⁾については、セルフメディケーションを優先させるスタンスに基づき給付を制限するなど、国民皆保険の維持に資するために効率的給付（メリハリのある給付）を行うよう、保険給付の対象範囲は議論の余地があるのではないだろうか^{9) 10) 11)}。

(3) 対象疾患等による保険償還の重点化について

(2)とも関連するが、現在一律7割（＝3割自己負担）¹²⁾となっている保険給付率に関して、どんな病気に対しても一律の給付率である必然性はないのではないか。

国民皆保険の定義もしくは原理を踏まえて慎重な検討が必要であるが、保険償還の重点化として、例えば希少疾病、難病、遺伝的要因が大きい疾病、比較的重篤な疾病などは高い給付率とし、軽医療や生活習慣病の一部などは低い給付率にする¹³⁾など、国民が健康を維持、増進するインセンティブを高めつつ、国民皆保険制度の持続性維持とのバランスの中で、必要な治療のための適正な薬剤給付を保障することにつながると考えられる¹¹⁾（図3）。

(4) 自助、共助、公助のバランスとセーフティネット機能

自助＝一部自己負担金、共助＝保険料負担、公助＝公費（税）負担のバランスについても、国民皆保険制度全体を一律、一括りで考えるのではなく、保障内容や負担の応能性などに応じて柔軟に考えることもできるのではないか。

① 日常生活への影響緩和の観点

例えば自動車保険加入に対する考え方である、「偶然の事故で生じる損害額が被保険者の通常の支払能力を超えてしまう場合に対する備え」を医療保険へ転用すると、「罹患した疾病の治療費用等が通常の支払能力を超えてしまう場合に対する保障」となるだろう。現行制度では「高額療養費制度」¹⁴⁾がこれに対応する仕組みではあるが、これに基づく毎月の支払上限額に達しない場合においても、世帯によっては日常生活にかなり制約がかかる可能性も考えられる¹⁵⁾(図4)。国民皆保険の定義もしくは原理を踏まえて慎重な検討が必要であるが、各世帯の日常生活への実質的影響度を考えた場合、一部負担額が比較的低額である場合には保険給付率(または額)を低くする、一方で一部負担金が比較的高額で日常生活に相当程度影響を及ぼすような場合には保険給付率(または額)を高くするという考え方もできるのではないか。また類似の考え方として、1回の診療あたり若干の自己負担額を別途徴収する受診時定額負担制度や、一般の保険でいうところの免責額制度という考え方もありうる^{16) 17)}。

② 別途財源の活用など

健康・医療関連の目的税による別途特定財源の確保も検討の余地があるのではないか^{18) 19)}。

また、セーフティネット機能の一部については、皆保険の外へ移すという考え方もありうるだろう。例えば難病法を根拠とする指定難病患者の認定にもとづく医療は、現在保険優先の公費医療(医療保険による一部負担金を公費が負担するしくみ)となっているが、指定難病に対する特定財源として別途財源を充てることで保険負担部分の割合を低下させ、国民皆保険の社会保険制度(共助)としての位置づけを高めることも考えられるのではないか。

5. おわりに

今回は給付と負担の観点に絞って要点を記述したが、国民皆保険あるいは薬剤給付制度のあり方については、例えば先進的医療、予防的医療、終末期医療、高齢者医療など、あるいは効率化の観

点や世代間負担問題など、さまざまな検討課題がある。国民皆保険が「二つの原理の混在」で成り立っていることから制度のあり方については“総合的”評価が求められ、その際には国民の価値判断に基づく評価²⁰⁾と制度設計が必要となる。これまで国民皆保険については、もっぱら“その道のプロ”による検討になっていたが、経済成長の鈍化や高齢化の進展などによる「経済的持続可能性への危機」により国民皆保険制度の持続性にいよいよ赤信号が灯りそうな状況の今、薬価制度のみならず国民皆保険制度についても抜本改革の検討を開始する時期に来ているのではないだろうか。

(注)

- 1) 平成28年第22回経済財政諮問会議(12月21日開催)資料(http://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/minutes/2016/1221_2/shiryo_01.pdf)
- 2) 『ランセット』日本特集号「国民皆保険達成から50年」(<http://www.jcie.or.jp/japan/pub/publst/1447.htm>)
- 3) 国連開発計画(UNDP)においては、ユニバーサル・ヘルス・カバレッジ(Universal Health Coverage:UHC)を、『世界中のすべての人々が、必要な保健医療サービスを、負担可能な費用で受けられるであり、健康増進、疾病予防、治療や回復に必要な保健医療サービスが含まれる』としている。
- 4) 前者は、受益(保険給付)に対応した負担(保険料が「保険数理的に公平」であること)が公平に適っているといえる。後者は、国民の相互扶助と社会連帯の思想をベースに「能力に応じて負担をし、必要に応じて給付をするという仕組み」、具体的には(累進的)所得税・所得依存の社会保険料など所得再分配を実現する(「応能原則」による)財源調達手段が公平であるといえる。佐藤主光「医療保険制度改革の課題」(www.jbaudit.go.jp/koryu/study/mag/pdf/j35d02.pdf)
- 5) 患者中心の医療に鑑みた場合に、4つめの要素として「Choice」が挙げられる場合もある。

- (<https://medium.com/more-health/what-is-the-iron-triangle-of-health-care-9ce6f5276077>)
- 6) 同様の考え方として、ユニバーサルヘルスカバレッジ (UHC) がある。UHC はすべてのケースにおいて最善の形態が存在する概念ではなく、万人のすべてのケースに対応できるものでもない。「誰をカバーするか」「どのようなサービスまでカバーするか」「どの価格までカバーするか」という、三つの要素によって形態が定義づけられる。(http://www.who.int/whr/2010/en/)
- (http://www.jp.undp.org/content/tokyo/ja/home/library/fastfact/fast_facts/fastfacts_91/)
- 7) 頻発する医療事故が、日本の医療の質の「お粗末さ」を示しているという主張もある。李啓充「理念なき医療『改革』を憂える」(http://www.igaku-shoin.co.jp/nwspapr/n2002dir/n2469dir/n2469_03.htm)
- 8) 「軽医療」は確たる定義はないと思われるが、医学的に対処方法が確立し、費用もそれほど高くなく、OTC医薬品や自然治癒等との代替性があるもの、例えば、風邪、肩こり、腰痛、便秘や下痢等が想定される。参考:井伊雅子、大日康史「軽医療における需要の価格弾力性の測定」(医療経済研究 vol.6、1999)
- 9) 例えば、いわゆる OTC 類似薬を給付対象から外すという案は、財務省などから提案されている。(http://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/special/reform/wgl/281013/shiryoul.pdf)
- 10) 欧州ビジネス協会在日欧州 (連合) 商工会議所「医療政策白書2017年版」
- 11) 保険償還の範囲や重点化の方法については、診療全体でという考え方や、薬剤給付のみでという考え方など、各種バリエーションが考えられる。
- 12) 75歳以上 1 割負担 (現役並み所得者は 3 割負担)、70歳から74歳 2 割負担 (現役並み所得者は 3 割負担、平成26年 3 月末までに70歳に達している者 1 割負担)、義務教育就学前 2 割負担。
- 13) フランスの制度が有名。薬剤については、薬効や薬価に応じて償還率は 5 段階に分かれる (100、65、30、15、0 %)。基本的な薬剤の場合、償還率は65%である。しかし、他に代替的な効能をもつものがなく、しかも極めて高価な薬剤で、社会保障及び保健を担当する大臣の定める命令に収載された品目については費用の100%が償還される。逆に、精神安定剤あるいは軽度の疾病の治療に使用される薬剤は費用の30%しか償還されない。なお、費用に関する患者の意識を喚起するため、医療保険の償還の対象とならない定額の負担金が、診療 (毎回 1 ユーロ)、入院 (日額18ユーロ) や薬剤 (一箱0.5ユーロ) といった区分ごとに設定されている。医療経済研究機構「フランス医療保障制度に関する調査研究報告書 2016年版」、厚生労働省「2016年 海外情勢報告」
- 14) 医療費の家計負担が重くならないよう、医療機関や薬局の窓口で支払う医療費が 1 か月 (暦月: 1 日から末日まで) で上限額を超えた場合、その超えた額を支給する仕組み。厚生労働省 HP「高額療養費制度を利用される皆さまへ」(http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu-hoken/juuyou/kougakuiryou/index.html)
- 15) 高額療養費制度では (保険加入者が69歳以下の場合)、加入者の所得水準 (年収) に応じてひと月の上限額 (世帯ごと) が決まっているが、扶養家族の数やライフステージなどは上限額設定に考慮されていないため、名目上の年収が相当程度あっても支出必須の家計負担額が大きい場合は、日常生活への影響が大きくなってしまうことになる。
- 16) 受診時定額負担制度については日本医師会が、高齢者や低所得者の受診の不適切な抑制につながるとして、反対している。(http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001ngpw-att/2r9852000001nhhx.pdf)
- 17) 免責制や受診時定額負担制度については、2005

年の経済財政諮問会議以降、継続的に提案されてきた。2011年10月の厚労省社会保障審議会医療保険部会で、基本的に全患者に対する受診時定額負担制度について保険局から提案がされたが制度改定には至らず、現在はいかりつけ医以外などへの受診に限って定額負担を求めるかたちの提案になっている。

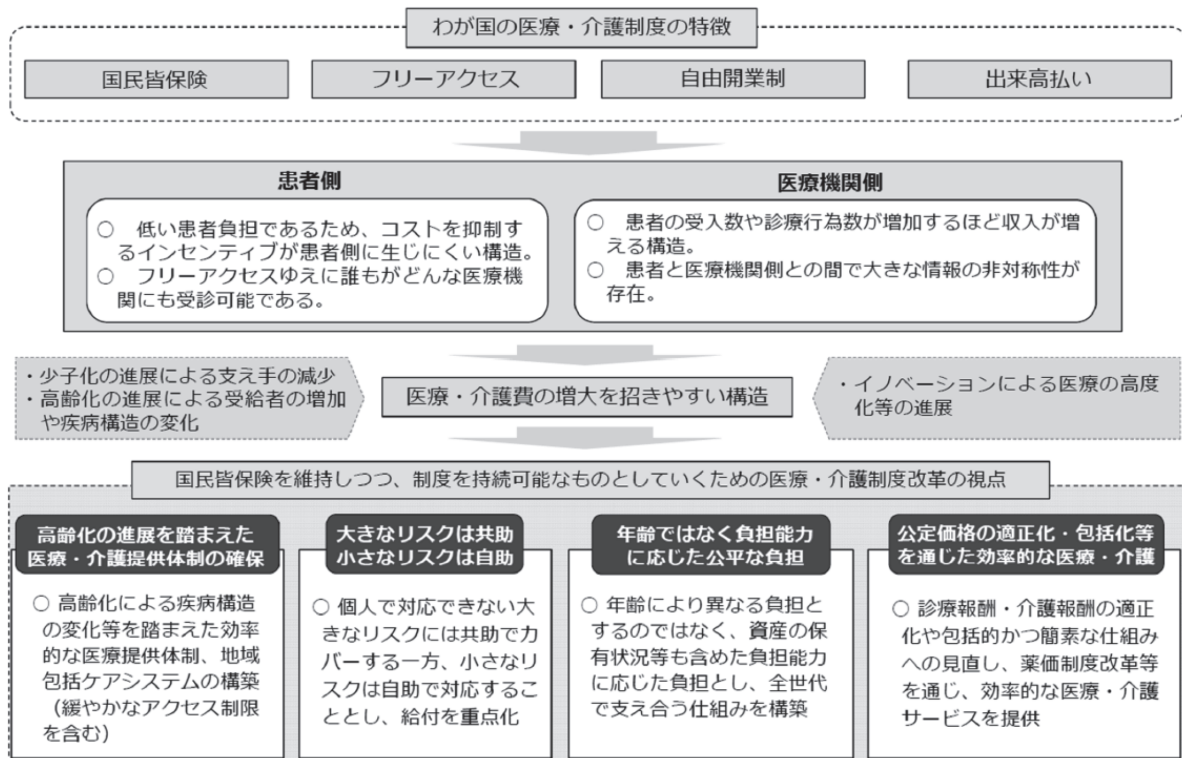
- 18) WHO は生活習慣病などの病気とその予防のための政策についてまとめた報告書のなかで、糖分が多い清涼飲料水に「20%以上の課税をすれば人々の摂取量を大きく減らせる」と指摘、「医療費を削減することにもつながる」としている。(2016年10月11日)(<http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/fiscal-policies-diet-prevention/en/>)
- 19) 厚労省「保健医療2035」では、『公費（税財源）の確保については、既存の税に加えて、社会環境における健康の決定因子に着眼し、たばこ、アルコール、砂糖など健康リスクに対する課税、また、環境負荷と社会保障の充実の必要性とを関連づけて環境税を社会保障財源とすることも含め、あらゆる財源確保策を検討していくべきである。』とされている。

- 20) 十分な情報提供による理解に基づく、丁寧な議論が必要なことは、言うまでもない。

(その他参考資料)

- ・医療経済研究機構「今後の医療保険制度の在り方に関する調査研究報告書」2017.03
- ・健保連「医療費適正化に向けた給付と負担のあり方に関する調査研究」報告書 2016.10.31
- ・内閣府「政策課題分析シリーズ」【第13回】調剤・薬剤費の費用構造や動向等に関する分析－薬剤費と医薬品開発－（平成29年8月25日）
- ・経済財政運営と改革の基本方針2017（平成29年6月9日閣議決定）
- ・財政健全化計画等に関する建議（財務省財政制度等審議会、2015年6月）
- ・高額療養費の見直しと受診時定額負担について（20111012_厚労省社会保障審議会医療保険部会、保険局）
- ・医療保険制度見直しの方向性―組合と協会けんぽにおける世代会計の試算結果を踏まえて―（飛田英子／JRI レビュー Vol. 9、No.48、2017.06）

図1 我が国の医療・介護制度の特徴と改革の視点



出所：「経済・財政再生計画」の着実な実施に向けた建議（財務省財政制度等審議会、平成29年5月25日）

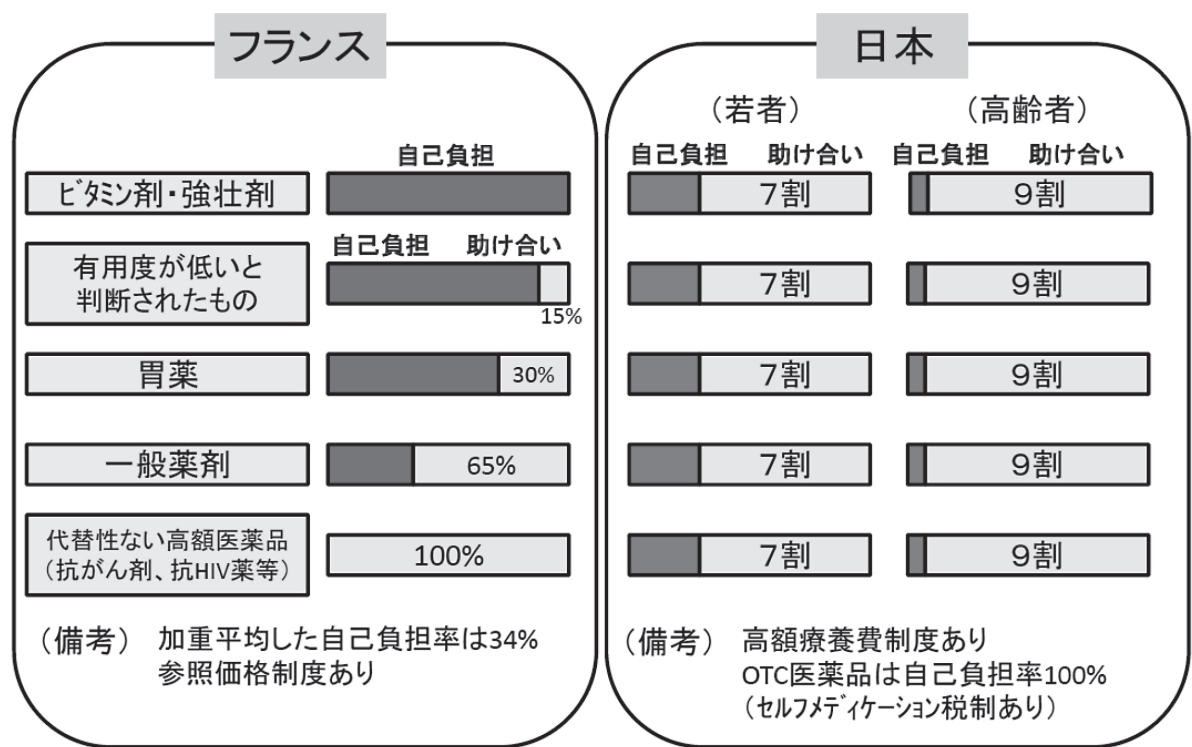
図2 医療・介護制度改革の視点と具体的な検討項目

視点	高齢化の進展を踏まえた医療・介護提供体制の確保	大きなリスクは共助 小さなリスクは自助	年齢ではなく負担能力に応じた公平な負担	公定価格の適正化・包括化等を通じた効率的な医療・介護
今後の検討事項※	○ 地域医療構想に沿った医療提供体制の実現 ○ 医療費適正化計画の策定・実現（外来医療費に係る地域差の是正等） ○ 医療費適正化に向けた診療報酬の特例の活用（～29年度末） ○ 病床再編等に向けた都道府県の体制・権限の整備（～32年央） ○ かかりつけ医の普及の観点からの外来時の定額負担（～29年末／～30年度末） ○ 介護療養病床等の効率的なサービス提供体制への転換	○ 入院時の光熱水費相当額に係る負担の見直し ○ 市販品類似薬に係る保険給付の見直し（～30年度末） ○ 軽度者に対する生活援助サービスその他の給付のあり方（30年度改定／～31年度末）	○ 高額療養費の見直し ○ 後期高齢者の保険料軽減特例の見直し ○ 金融資産等を考慮に入れた負担を求める仕組みの医療保険への適用（～30年度末） ○ 後期高齢者の窓口負担のあり方（～30年度末） ○ 高額介護サービス費の見直し ○ 介護保険における利用者負担 ○ 介護納付金の総報酬割導入	○ 診療報酬・介護報酬の適正化 ○ オブジーボの薬価引下げ ○ 薬価制度の抜本改革（毎年薬価調査・改定、費用対効果評価の本格導入等）（具体的内容等につき29年中に結論） ○ 先発品価格のうち後発品に係る保険給付を超える部分の負担（～29年央） ○ 生活習慣病治療薬等の処方あり方（～29年度末） ○ 介護の福祉用具貸与価格の見直し
「工程表」の整理	医療・介護提供体制改革	負担能力に応じた公平な負担、給付の適正化		診療報酬、医薬品等に係る改革

※ 緑字は計画等を踏まえて現在改革を実施中の事項、青字は29年度編成に当たって一定の結論を得た事項、赤字は今後検討する事項。（括弧書きは検討期限）

出所：「経済・財政再生計画」の着実な実施に向けた建議（財務省財政制度等審議会、平成29年5月25日）

図3 フランスおよび日本における医薬品に関する保険償還制度（出所：財務省資料より一部簡略化）



出所：財務省資料（一部改変）

図4 高額療養費制度の上限額（69歳以下の場合）（出所：厚労省資料より一部組み合わせて作成）

適用区分		ひと月の上限額（世帯ごと）	多数回該当
ア	年収約1,160万円～ 健保：標額83万円以上 国保：旧ただし書き所得901万円超	252,600円＋（医療費－842,000）×1％	140,100円
イ	年収約770～約1,160万円 健保：標額53万～79万円 国保：旧ただし書き所得600万～901万円	167,400円＋（医療費－558,000）×1％	93,000円
ウ	年収約370～約770万円 健保：標額28万～50万円 国保：旧ただし書き所得210万～600万円	80,100円＋（医療費－267,000）×1％	44,400円
エ	～年収約370万円 健保：標額26万円以下 国保：旧ただし書き所得210万円以下	57,600円	44,400円
オ	住民税非課税者	35,400円	24,600円

注 1つの医療機関等での自己負担（院外処方代を含みます。）では上限額を超えないときでも、同じ月の別の医療機関等での自己負担（69歳以下の場合は2万1千円以上であることが必要です。）を合算することができます。この合算額が上限額を超えれば、高額療養費の支給対象となります。

多数回該当の場合：過去12か月以内に3回以上、上限額に達した場合の4回目から

出所：厚生労働省 HP「高額療養費制度について」（一部改変）

診療データの二次活用に向けた課題と対策

ー電子カルテテンプレートの活用を中心にー

医薬産業政策研究所 統括研究員 森田正実
医薬産業政策研究所 主任研究員 杉浦一輝

前回のニュースにおいて、患者レジストリの活用を中心にして、リアルワールドデータ（RWD）活用をどのように進めていくかというレポートをまとめた。その中で、ICHを始めとして国際的な議論が進みつつあり、日本においても、クリニカルイノベーションネットワークなどによる患者レジストリによる医薬品の有効性安全性の評価を含めた、種々の活用検討が始まっていることを報告した。

平成30年度より本格稼働を迎える MID-NET も RWD の活用を目的としたシステムであり、医薬品の安全対策等を中心に活用されることになる。また、昨年5月に次世代医療基盤法が成立して、オプトアウトでの診療情報の収集を行い、認定事業者による適切な匿名化により、「匿名加工医療情報」を研究者や製薬企業が二次活用する仕組みが具体的に議論されているところであり、今年の5月頃から実施され、2020年を目途に本格実施を行う計画が示されている。

さらに、平成29年10月20日より導入された「医薬品条件付き早期承認制度」でも、承認条件として求められる調査に、MID-NET などの医療情報データベースや患者レジストリ等を活用することも可能とされている。

このように一般診療情報の幅広い活用が期待されている一方で、こうしたデータを二次活用する上では、多くの課題が指摘されている。今回は、

大阪大学での取り組みを踏まえ、この診療データの二次活用に向けた課題と対策について報告する。

診療データの構造化や標準化の課題

診療データを解析するためには、データが構造化されている必要があり、多施設のデータを用いる際には、それらが標準化されていることが望ましいが、このデータの『構造化』や『標準化』は大きな課題である。

一般に、標準化・構造化されているデータとして、レセプトデータがある。しかし、このレセプトデータはあくまで診療報酬請求のための情報であり、アウトカム情報を含んでいないなど、正確な病状を示す情報ではない。

検体検査結果や処方データ等は、施設内データとしては構造化や標準化の問題は一般にクリアされているが、多施設のデータを解析しようとする場合、各施設独自のコードで管理されていたり、単位が異なるなど、構造化、標準化に課題が残る。MID-NET においても、この品質管理にかなりの労力を要したとされている。

また、同一施設のアーカイブのデータを解析する場合でも、必要な情報に関する記載がなかったり、必要な検査が行われていないことも少なからず生じている。

カルテのテキストデータについても、自由記載

※) 医薬産業政策研究所ではビッグデータの医薬産業に関する課題を研究するために、所内に『医療健康分野のビッグデータ活用・研究会』を2015年7月発足させた。今回の報告は、大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座医療情報学 教授 松村泰志先生の講演など、『研究会』の調査研究に基づいてまとめたものである。

図1 電子カルテテンプレートの例

動的な画面遷移による入力効率の向上

未入力状態

入力状態

「過剰心音」を選択することで下位項目が動的に展開

「心雑音」を選択することで下位項目が動的に展開

入力完了後の自然言語変換結果

電子カルテの記載イメージ

心音
I音：純 II音：減弱
過剰心音：心臓摩擦音 第2肋間胸骨左縁
収縮早期雑音 最強点：第2肋間胸骨左縁
II/V度 低音 regurgitant 体位性変化あり

出所：NEC

で多彩な表現がされているため、重要な情報があっても解析は困難（非構造化データ）である。フリーテキストで記載されている電子診療録から必要なデータを取り出すのは簡単ではない。海外では自然言語処理によって、テキストデータを構造化して解析を行うシステムも見られるが、日本語は表記の揺れも大きく、言葉の切れ目もないなど自然言語処理も難しいと言われている。

電子カルテテンプレート

診療データを構造化し、必要な情報を漏れなく入手するためのツールの一つとして、電子カルテテンプレートがある。このテンプレートは、あらかじめ用意された項目に対して、チェックボックスやリストなどを選択したり、数値等を入力するものである（図1）。これを用いることで、必要な情報を漏れなく、かつ構造化された状態で記録することが可能となる。

テンプレートの使用については「選択肢が多いと煩雑」、「微妙なニュアンスが表現できない」などの問題を指摘されているが、それを解消するた

めに階層構造を持つテンプレートも考案されている。例えば、心音についての情報を記録する際、「雑音がある」をチェックすると、その詳細な情報を入力する項目が表示される仕組みとなっている。このような階層によるチェックというアイデアによって、記載漏れを無くし、入力の効率化と詳細情報の記録も容易となっている。

また、人が見て読みやすいかという点も、医療現場で使われる診療録としては重要な点である。この点についても、コンピュータの中では構造化された形で保存しつつ、人が見る画面上は人が書いたような形式で表現できるようにシステムが構築されている。つまり、単なる入力支援ツールではなく、コンピュータが処理できて、同時に人が見やすい表現で出力するツールとなっている。

こうして記録された診療データは、構造化データであるため、臨床研究などにおける分析などの二次利用において解析が可能となる。さらにテンプレート利用によるメリットは、医療現場での一次利用においてもある。

一例として、がんの放射線治療をオーダーする

図2 テンプレートへのデータ自動取り込み例
食塩摂取量評価

食塩摂取量評価

生年月日(西暦): 1970 / 09 / 25 年齢 43歳

身長: 170 cm 体重: 65 kg

尿Na: 76 mEq/L

尿Cr: 189 mg/dL

検体検査結果からのデータ引用

引用データから計算

Pr/Ucr24 (24時間Cr排泄量推定量): 1379.5 mg/日

24時間Na排出量: 261.6 mEq/日

摂取食塩量: 15.3 g/日

摂取Na量: 6 g/日

Pr/Ucr24 (24時間Cr排泄量推定量) = $-2.04 \times \text{年齢} + 14.89 \times \text{体重} + 16.14 \times \text{身長} - 2244.45$

24時間Na排出量 = $21.98 \times ((\text{尿Na}/\text{尿Cr} \times \text{Pr. Ucr24}) \div 0.392)$

摂取食塩量 = $24\text{時間Na排出量} \div 0.0585$

摂取Na量 = $24\text{時間Na排出量} \div 0.023$

際のテンプレートがある。このテンプレートではTNM分類やPS (Performance Status) といった情報を入れなければオーダーができないように設計されており、自然と詳細な疾患情報が入力されるようになっている。これにより放射線科医が治療計画を作成する際に、主治医に問い合わせなくても必要な情報が得られるようになる。

テンプレートによって入力されたデータは、要素ごとに分解されて保存されており、データの自動取り込みを行うようにシステム化されているため、テンプレート間の引用（過去の記録データの取り込み）などもできる。例えば、食塩摂取量を推定計算する際にも、身長などの基本データと尿中ナトリウムのようなパラメーターは過去のデータからテンプレートへの自動取り込みができることから、外来での患者への指導などに活用されている（図2）。こうした仕組みを通して、病院内の各部署でデータの共有化も行うことができ、医療現場の業務効率化にも繋がっている。

このように、臨床研究の分析などの二次利用目的としてだけでなく、医療現場の業務効率化や診療支援といった一次利用目的でも有用なことが理解されれば、様々な場面で活用が促進されることが期待される。

テンプレートを用いた前向きデータ収集

この電子カルテテンプレートを、多施設での臨

床研究ネットワークにおける前向きデータ収集に活用する取り組みが大阪大学を中心に行われている。

多施設共同で臨床研究を行う場合、以前は、カルテから紙の症例報告書にデータを書き写したものをデータセンターに集めて、そこでデータベース化していた。その後、EDC (Electronic Data Capture) が導入されて、入力時にエラーチェックが可能になったり、データセンター側で経過をモニターできたり、データ作成が効率化されるなどの効果があった。ただし、現在のEDCでも、電子カルテからの転記作業が依然として必要であったり、データがデータセンターに吸い上げられてしまうことにより、他のプロジェクトで同じ症例を必要とする際、再入力する必要があるなど、作業の効率化は十分進んでいなかった。

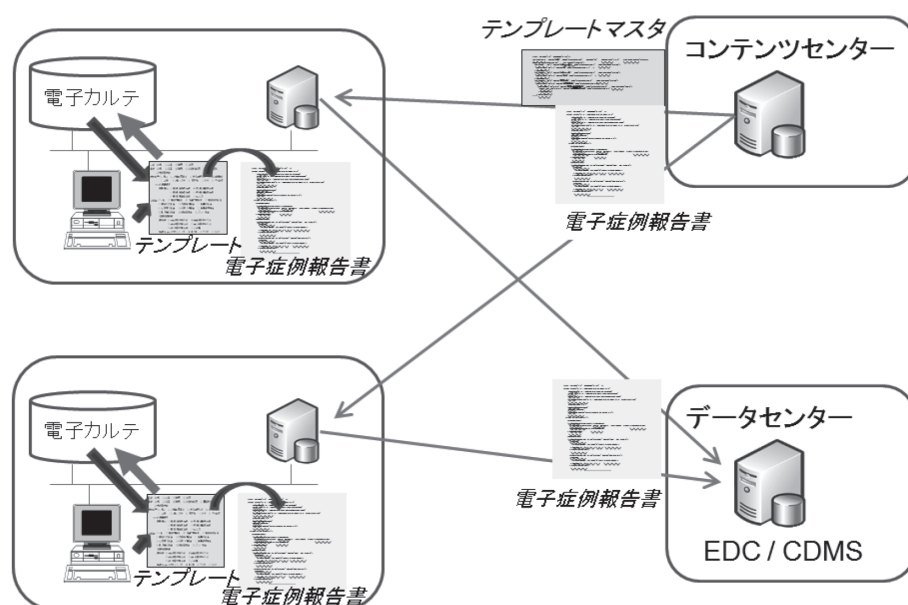
これを解決するために、医師が入力したデータを自動で電子症例報告書 (CRF) に取り込み、データセンターに送付する仕組みが構築されている。この仕組みが、電子カルテテンプレートを利用したCDCS (Clinical Data Collection System) である。

CDCS は以下の流れで運用される（図3）。まず、中央のコンテンツセンターから臨床研究参加医療機関に対して、その臨床研究に合わせた電子カルテテンプレートマスタと電子症例報告書のフォーマットが配布される。各医療機関では、受け取ったテンプレートにデータを入力することで、電子症例報告書のフォームに自動でデータが転記される。また、電子カルテの検査値等のデータをテンプレートに取り込むこともできるため、医療機関側の省力化にも繋がる。こうして多施設で共通のテンプレートを用いることで、標準的な形式で記録された電子症例報告書を各医療機関から収集し、データベースに取り込むことができる。

なお、電子症例報告書の標準については、国際的な団体である CDISC¹⁾ の ODM (Operational Data Model: 医療機関と製薬企業間のデータ構造・項目の標準) を用いているため、今後の拡張

1) Clinical Data Interchange Standards Consortium. 国際的な臨床研究データ交換基準を提供している NPO 法人。

図3 CDCS（Clinical Data Collection System）の概要



性も期待できる。

このCDCSは、臨床試験のエントリー時にも活用でき、対象に合致した患者が受診した際に登録を促し、臨床研究の選択や必要なチェック項目が表示され、エントリーを簡便に行うことができる。また、その後のフォロー時にも各Visit²⁾に応じたテンプレートが開くようになっており、経過記録も作成しやすくなっている。カルテの記載と研究データ送信が一連の操作でできるため、まさに診

療しながら臨床研究を行うことが可能となっている。大阪大学を中心に、多施設臨床研究の関連施設においても、臨床研究にて活用されている（表1）。

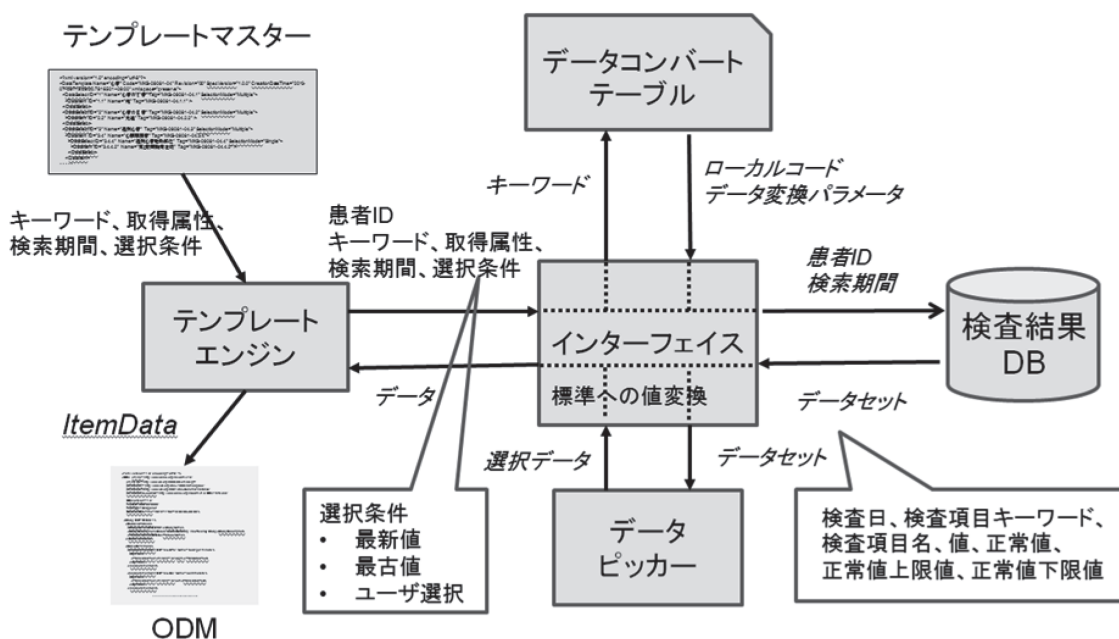
この大阪大学での取り組みは、国からも支援が行われている。厚労省の「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」の中でもEDCと電子カルテの連動がテーマとして掲げられていることもあり、平成25-27年度の厚労科研/AMED補助金によって「臨床研究・治験のIT化推進のための実施プラン策定に関する研究」が行われた。この研究には、PMDAや製薬協のメンバーが参画し、多数の電子カルテベンダーと協議しながらシステムの検討が行われた。その後、このシステムが実際に役立つかを実証するために、AMEDの平成28-30年度の研究事業「CDISC標準の利用による診療情報入力を省力化する臨床研究エコシステムの構築」により、大阪府内の病院をネットワーク化する事業（OCR-net; Osaka Clinical Research Network）が進められている。この事業には、大阪大学関連15病院や、電子カルテベンダーのNEC、富士通、IBMも参加しており、さらに他の電子カルテベンダーとも現在調整中である。これらのプロジェクトを通して、各ベンダーのシステムに対応できる

表1 CDCSによる臨床研究実績

依頼診療科	疾患	割付	イベント数	参加施設数	登録症例数	運用開始日
皮膚科	悪性黒色腫		1	10	248	2013/9
乳腺外科	乳がん		26	17	124	2013/12
消化器内科	大腸ポリープ	あり	5	10	1,047	2013/12
循環器内科	心筋梗塞		3	5	199	2014/3
婦人科	卵巣がん		1	1	13	2014/4
婦人科	子宮体癌		6	13	119	2014/6
神経内科	ALS		1	1	33	2014/9
乳腺外科	乳がん		11	12	1,119	2014/12
整形外科	骨変形		23	2	17	2015/4
循環器内科	心房細動		2	4	114	2015/4
老年内科学	皮膚潰瘍		1	1	4	2015/8
呼吸器外科	肺癌	あり	20	1	331	2015/9
眼科	AMD		2	1	482	2015/9
循環器内科	心房細動	あり	11	7	424	2016/3
循環器内科	心不全		10	33	236	2016/5

2) 臨床試験の計画に定められた来院日

図4 多施設臨床研究における共通マスタへの変換



ようにするなど、各種システムの改良も行われている。

多施設でデータ収集を行う際の大切なポイントは、検査結果などのデータを取り込む際に、単位や施設特有のコードなどの問題への対応である。OCR-Netでは、各病院のデータを共通マスタに変換する「データコンバートテーブル」を病院ごとに設定する方法がとられている(図4)。これにより、検査値の単位が異なっていたり、様々なコードが各病院独自に設定されていても、対処可能である。

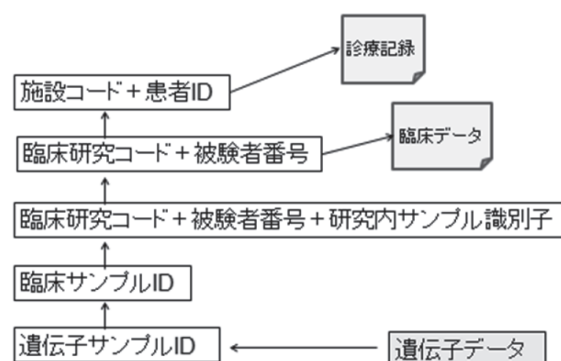
OCR-Netでは、画像の収集についても取り組みを進めている。画像を収集する際の課題は、患者の個人情報を除いた形で収集しつつ、他の臨床データと共有の被験者番号で集めることができるかという点である。現在、DICOM、非DICOMともに画像データの患者IDを被験者番号に変換してデータセンターに送信する仕組みを開発中であり、これが完成すれば、目的に応じた画像が被験者番号を付加された状態で収集される工程も自動化が可能となる。

もう一つ重要な点がサンプル（生体試料）の収集・管理である。サンプルIDは、匿名化について十分考慮しなければならないが、サンプルIDと

「臨床研究+被験者番号+研究内サンプル識別子」が紐づくように管理することで、サンプルデータと臨床研究として集めたデータを紐づけることができる。また、当該施設において「施設コード+患者ID」との紐づけを許すことで、診療記録データを参照することが可能となる(図5)。遺伝子解析をする際には、二重匿名化を行い、別番号にもう一度変換して遺伝子データを登録し、対応テーブルを管理する。これにより、遺伝子データから、対応する臨床データにも被験者番号によって紐づくことになり、患者を特定せずにデータを取り出すことも可能となる。

このように、まず臨床データを集め、それに紐

図5 サンプルのデータ管理



づく画像データや組織サンプル、遺伝子データも集め、それぞれが被験者番号によってリンケージされたデータベースの構築が目指されている。

現在は観察研究を支援するレベルではあるが、今後、治験への応用も目標とされている。データを送るという点に加えて、「Transactionalモード」として修正分のみを送信する機能、クエリーを送受信する機能や、コメントを付加する機能など、監査証跡を残す機能を備えることも計画されている。

今後の発展に向けて

これから医薬品の有効性・安全性評価などに対してRWDを活用していくためには、多施設における標準化・構造化されたデータが必要となる。さらに、創薬研究などへの活用も視野に入れると、画像データや遺伝子データなどとも紐づいている統合データの構築が望まれる。

今回、紹介した電子カルテテンプレート、およびテンプレートを用いた前向きデータ収集の仕組みであるCDCSは、治験や市販後調査などの二次活用データを構築するための有用なツールであり、このようなシステムが、広く医療施設で活用が進むことを期待したい。

CDCSの活用例として期待される用途の一つは、市販後調査であるが、前向きデータ収集のツールとして、CDCSは医療従事者の負担を軽減し、効率的・効果的なデータ収集が可能となることに寄与できると考える。今後、条件付き早期承認制度などにより、市販後の有効性・安全性評価が重要となった際には、このようなシステムの活用の場面はより広がると予想する。

もう一つの活用用途としては、レジストリの診療情報の収集や解析である。現在、クリニカルイノベーションネットワークを始め、様々なレジス

トリの検討や構築が進められている。レジストリは、その疾患の診断、治療など様々な評価や支援に必要な情報が蓄積されるため、二次利用者の立場である製薬企業としても、バリューチェーン全般にわたる様々な目的での活用が期待されている。このレジストリの構築にはコストと医療現場への負担が問題となるが、今回のテンプレートのシステムを活用すれば、その負担も軽減されることが期待される。

このようなテンプレートシステムが標準的に電子カルテシステムに組込まれるということも、データの構造化や標準化といった大きなハードルを越える方法の一つかもしれない。OCR-Netをはじめとして、成功例を積み上げていくとともに、各医療機関のシステム更新のタイミングに合わせて段階的に普及を進めていくといったステップが考えられる。次世代医療基盤法の施行と本格実施に呼応して、構造化、標準化された診療情報を広く収集・活用していく手法を普及させていかなければならない。

その際、欠かせないスタンスは、「医療現場の視点」と「二次利用者の視点」を両立させることである。臨床の現場で二次利用のことのみを考慮して、データ項目を決めたり、業務フローを変えることは現実的ではない。ただし、今回紹介したテンプレートシステムは、医療現場としても様々なメリットが考えられる。医療現場の効率化や、医療現場でのデータ活用を促進するためのツールとして普及させる姿勢が重要だと考える。

次のステップとして、医療情報活用の大きなエコシステムの構築を目指すためには、「二次利用者の視点」も重要である。継続的にメリットが増大していくエコシステムとして運用・維持されるために、全てのステークホルダーの意見と協力が得られる体制を創っていく必要がある。

Digital Therapeutics の動向と可能性

ー治療効果のエビデンスを有した「治療アプリ」ー

医薬産業政策研究所 主任研究員 杉浦一輝

第四次産業革命の時代が到来し、IoT・BigData・AIを活用した「デジタルライゼーション」によって、様々な産業に変化が起り始めており、医薬ヘルスケア産業も例外ではない。

最近は、「Digital Medicine」、「Digital Therapeutics」という分野にも注目が集まりつつある。これらの言葉は様々な意味で使われているが、本稿の中では以下の意味で用いることとする。

「Digital Medicine」:

医薬品とデジタルソリューションの組み合わせ「Digital Therapeutics」:

治療効果を有したデジタルソリューション

Digital Medicine については、政策研ニュースNo.50「IoTを活用した服薬管理」でも取り上げた。最近、特に注目を集めたのが、FDAより承認を取得した大塚製薬とProteus社の「Abilify MyCite[®]」である。他にもFDAの認可を取得したものとして、Adherium社やPropeller社のSmart Inhaler(IoT化された薬剤吸入器)や、最適なインスリン量を提示するVOLUNTIS社の「Insulia[®]」というアプリなどがある。このように、薬剤とデジタル技術を組み合わせ、価値を高めるソリューションが登場している。

一方、Digital Therapeuticsについては、同じく政策研ニュースNo.50「Personal Health Recordの活用」の中でも、米国および日本の状況について一部報告した。そこからこの一年で様々な進展があり、薬との組み合わせではなく、単独で治療ア

ウトカム向上のエビデンスを有したソフトウェアの報告が増えている。さらには、治療効果を有した「Digital Therapeutic」として、FDAより承認を受けるソフトウェアも登場してきた。日本でも「治療アプリ」として薬事承認を目指した治験も開始されている。

今回は、単独利用あるいは付加的利用によって治療アウトカム向上のエビデンスを有するDigital Therapeuticsについて、最近の動向を報告する。

海外における主な Digital Therapeutics

米国を中心に海外の主な企業のソリューション事例を紹介する。

・WellDoc社 BlueStar[®]

2型糖尿病の自己管理を補助するための「処方されるアプリ」として、2010年に初めてFDAより承認を取得したモバイルアプリ。入力された血糖値などの情報を元に疾患や生活習慣等に関して個人に最適なアドバイスを提示する機能や、入力した情報を医療従事者とリアルタイムに共有する機能を持つ。医療従事者より得たアクセスコードを入力すると利用できるようになり、約30日ごとに利用継続するかユーザーに確認する仕組みとなっている。

アプリ使用によるHbA1cの低下効果もRCTによって証明されており¹⁾、最近では医療費削減に繋がるとの報告もされている²⁾。

1) Charlene C. Quinn et al. Cluster-Randomized Trial of a Mobile Phone Personalized Behavioral Intervention for Blood Glucose Control *Diabetes Care* 2011 Sep ; 34 : 1934-1942

2) <https://www.welldoc.com/images/uploads/WellDoc-Truven-Release.pdf> (2018/01/26参照)

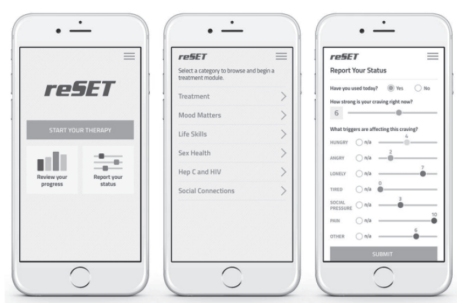
・ Pear Therapeutics 社 reSET[®]

特に注目を集めたものが、2017年9月FDAにおいて、「治療するために処方する Digital Therapeutic」として初めて認可された reSET[®]である(図1)。アプリによる認知行動療法³⁾を通して、薬物乱用・依存に対する治療効果を示す。上述の BlueStar[®]は自己管理を補助するものとして承認されたものだが、reSET[®]は治療手段として承認された点に違いがある。承認された適応症は、外来治療を受けている18歳以上の大麻、コカイン、アルコールなどの依存症である(オピオイド依存症は適応外)⁴⁾。12週(90日)の治療期間が設定されており、全部で61種類のコンテンツ(therapy lesson)が用意されているが、自分の症状に関連するものや医師から勧められたものを、週に4つほどのペースで進めることが推奨されている。利用するには医療従事者からアクセスコードを処方してもらう必要がある。

多施設非盲検ランダム化比較試験が行われ、オピオイド依存症を除いた集団(399例)において、標準的な対面カウンセリングを受けた群(対照群)と、対面カウンセリングを減らして reSET[®]を利用した群(reSET[®]利用群)で比較したところ、reSET[®]利用群が対照群の2倍、薬物中断成功率が高いというエビデンスを示した(reSET[®]利用群40.3%、対照群17.6%)。また、この臨床試験中、reSET[®]利用による副作用の報告はなかった。

この Pear Therapeutics 社は、他にも多くの

図1 reSET[®]の患者用画面



出所：Pear Therapeutics

Digital Therapeutics のパイプラインを有しており、オピオイド依存症など承認申請中のものから、統合失調症や戦闘による PTSD、がんや呼吸器疾患など開発中のものがある。

・ Akili Interactive Labs (Akili 社)「AKL-T01」

Project:EVO[™]という特定の脳領域を活性化させる技術を搭載したビデオゲームをプレイすることで治療・診断を行うソリューションを開発している(図2)。

小児ADHD(注意欠陥/多動性障害)患者を対象とした「AKL-T01」というプロダクトは、RCTの主要評価項目を達成し、FDAへの承認申請を予定している。他にも、ASD(自閉症スペクトラム)、大うつ病性障害、多発性硬化症などの疾患に対するソリューションを開発中である。

また、治療手段としてだけでなく、「デジタルバイオマーカー」として開発しているものもある。その一つが、アルツハイマー病の早期におけるアミロイド沈着をスクリーニングするツールであり、Pfizer と共同で開発が行われている。

図2 Akili 社のソリューション



出所：Akili 社

・ SIVAN Innovation 社 MoovCare[™]

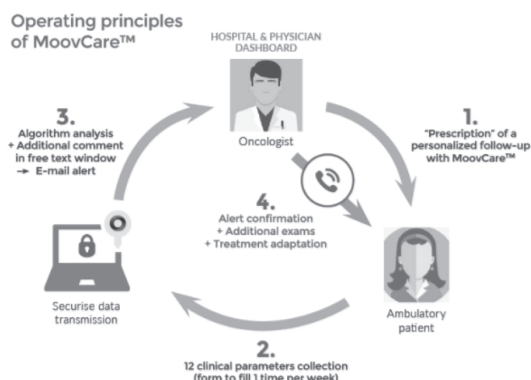
2016年6月のASCO(米国臨床腫瘍学会)にて、肺癌患者を対象に、全生存期間を有意に延長したとの臨床成績が発表され注目を集めたのが、イスラエル企業SIVAN Innovation社のMoovCare[™]である。PRO(Patient Reported Outcome)を医

3) ものの受け取り方や考え方に働きかけ、気持ちを楽にする精神療法の一種 出所：国立精神・神経医療研究センター

4) https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN160018.pdf (2018/02/02参照)

療従事者にタイムリーに共有し、適切な治療・ケアを促すことで、再発や合併症の早期発見に繋げる仕組みである（図3）。MoovCare™は、EUのCEマークを取得したクラスⅠの医療機器に認定されている。また、肺がん以外にも15種のがんに対する開発を進めており、悪性リンパ腫についてはTakeda Franceと共同開発を進めている。

図3 MoovCare™の仕組み



出所：SIVAN Innovation

・ノースカロライナ大学「STAR」

2017年6月のASCOにて、ノースカロライナ大学のBasch氏により、がん患者に対する全生存期間延長効果について発表されたのが「STAR (Symptom Tracking and Reporting)」である。12の症状（食欲不振、呼吸困難、疲労、ホットフラッシュ、吐き気、痛みなど）を5段階で自己評価し、悪化した場合は看護師に自動で連絡がいく仕組みとなっている。MoovCare™の報告と比べて、症例数も多く（133例、766例）、対象も肺がんだけでなく、様々な固形がんの患者を対象としている。

・my mHealth 社「myCOPD」

英国のmy mHealth 社が提供している「myCOPD」は、COPD患者に対し、疾患に関する教育コンテンツや吸入器の使用法の動画、自宅での自己リハビリプログラムを提供するWebベースのソフトウェアであり、医療従事者との情報共有ツールとしても利用できる。EUのCEマークを取得

したクラスⅠの医療機器に認定されている。my mHealth社は、他にも「myAsthma」「myDiabetes」「myHeart」というソリューションを提供している。

通常、20£で購入することができるが、NHSによる「Innovation and Technology Tariff」⁵⁾という制度の対象に「myCOPD」が選定されており、重症のCOPD患者に対しては、NHSからの補助によって無料で提供されている。

このようにDigital Therapeuticsとしてのソリューションが多数登場する中で、これらの理解や普及を進めることを目的とした「Digital Therapeutics Alliance (DTA)」という業界団体も2017年10月に結成された。創設企業としては、Akili社、Propeller社、Voluntis社、WellDoc社の4社が名を連ねている。

FDAにおける関連制度・ガイドライン

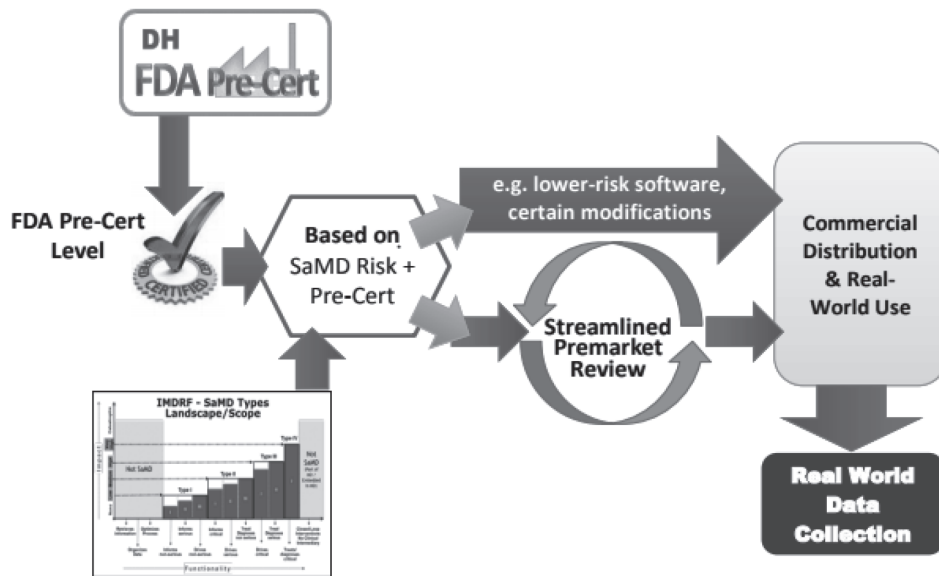
2013年9月、医療ヘルスケア分野でのモバイルアプリの増加に伴い、FDAは「Mobile Medical Application (MMA)」というガイダンスを公開した。これは、「医療機器に該当するアプリ」と「医療機器に該当しないアプリ」、および「医療機器の定義に該当するかもしれないが、リスクが低いのでFDAの裁量によって決められるアプリ」について、例示を踏まえて示している。こうして、規制の基準を明確に示すことで、安全性・有効性を保持しながら、モバイルアプリの開発を促進しようとしてきた。

さらにFDAは「Software as a Medical Device (SaMD) : Clinical Evaluation」というガイダンスを、2017年12月に公開している。これはIMDRF（国際医療機器規制当局フォーラム）が作成した文書に基づいている。SaMDの定義および、利用目的とリスクに応じたクラス分類を示し、その分類によって異なるエビデンスのレベルの違いなども示している。

一般にソフトウェアは、利用者のデータを元に

5) <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/05/innovation-tech-tariff-technical-notes.pdf>（2018/01/30参照）

図4 Pre-Cert プログラムで検討されているソフトウェア規制のコンセプト



出所：FDA

アップデートを繰り返してプログラムを改善していくことが多い。特に、今後増えてくると予想される AI 搭載プログラムの場合は、さらにその傾向が強まると考えられる。FDAは、このようなソフトウェアの特性に合わせた規制のあり方を検討する「Digital Health Software Precertification (Pre-Cert) Pilot Program」を開始した。これは、プロダクトからではなく、最初に開発企業に対して、ソフトウェアの設計や検証、メンテナンスの仕組みを評価し、認可を得た企業に対しては、その後のプロダクトに関する審査を簡略化しようとする試みである(図4)。2017年9月に公表されたパイロット企業としては、Apple、Fitbit、Johnson & Johnson、Pear Therapeutics、Phosphorus、Roche、Samsung、Tidepool、Verilyという大企業やスタートアップ企業まで、様々な医療デバイスや医療ソフトウェアを開発している9社が選定されている。

日本における Digital Therapeutics の取り組み

国内においてもスタートアップ企業やアカデミアを中心に取り組みが始まっている。

・Cure App 社「CureApp 禁煙」

CureApp社は、医薬品、医療機器で対応しきれない疾病に対して、医学的エビデンスに基づいた

ソフトウェア医療機器「治療アプリ」の開発を目指しているスタートアップ企業である。

同社が慶應義塾大学と共同開発するニコチン依存症治療アプリ「CureApp禁煙」は、日本で初めての「アプリの治験」を2017年10月より開始し、薬事承認および保険償還を目指している。同社は、在宅・院外でも定期的に呼気CO濃度をモニタリングできるよう、小型・ポータブル・低コストな呼気CO濃度測定デバイスも開発した。このように「IoT デバイス×治療アプリ一体型のソリューション」の提供を目指している(図5)。

他にも、非アルコール性脂肪肝炎NASH治療として「CureApp脂肪肝」を東京大学と共同開発し

図5 CureApp 禁煙アプリと呼気CO濃度測定デバイス



出所：CureApp

ている。

・サスメド社「yawn」

医師が処方する不眠症の治療アプリとして開発しているのが、サスメド社の「yawn」である。これは、不眠症治療として米国の指針では第一選択となっている認知行動療法を、アプリに実装したアルゴリズムによって行うものである。認知行動療法は、医師が対面で行う場合、一人ひとりに時間を要するが、治療アプリであれば、自宅等で実施も可能であり、医療機関と患者の双方にとってメリットがある。治療開始時など、日中の眠気が強まる可能性もあるため、医師の指示の下、使用することが望ましいと考え、医師が処方するアプリとして開発している。

2016年より開始している臨床試験では、認知行動療法を実装しないプラセボアプリも用意した比較試験を実施している。

・東京大学大学院医学系研究科 健康空間情報学講座・NTT ドコモ共同開発「DialBetics」

糖尿病患者の生活習慣改善を支援するシステム。患者が記録・自己測定した食事、運動、血圧・血糖などのデータを自動的に解釈、リスクが高い状態の患者のデータを医療者に報告し、生活習慣改善をサポートする仕組み。臨床試験の結果、HbA1cの改善効果も認められている。

2016年6月の先進医療技術審査部会において、「先進医療B」として「適」と評価され、臨床試験が行われている。最終的には、保険収載も視野に入れ、開発が進められている⁶⁾。

国内における「医療機器プログラム」

2014年に施行された「医薬品医療機器等法（薬機法）」において、疾病の診断・治療・予防を目的とした「医療機器プログラム」が規制の対象となった。それまでソフトウェアはハードウェアとセットで規制の対象とされていたが、医療機器プログラムとしてソフトウェア単体で流通させること

が可能となった。

医療機器プログラムとして承認を受け、日本で保険診療の適応が認められたモバイルアプリとしては、アルム社の「Join」があるが、これは「治療アプリ」ではなく、「医療関係者間のコミュニケーションアプリ」である。セキュリティ対策が行われた環境下で、メッセージのやり取りや動画、医用画像の共有なども可能なアプリである。「脳卒中ケアユニット入院医療管理料」の施設基準要件に記載のある「神経内科又は脳神経外科の経験を5年以上有する担当の医師に常時連絡が可能であり、診療上必要な情報を直ちに送受信できる体制」を満たすためのツールである。つまり、アプリを使用するという行為自体に保険点数が加算される仕組みではない。

Digital Therapeuticsの可能性

このように欧米を中心に、日本においても、スタートアップ企業やアカデミアが主体となってDigital Therapeuticsの開発が進んでいる。製薬企業としても、それらの企業やアカデミアとの提携や出資といった形で関与するケースも増えている。このDigital Therapeuticsについて、メリット・デメリットを以下の表にまとめた（表1）。

ソフトウェア単独のソリューションであれば、インターネットを介して提供するため、ユーザーあたりの供給コストは非常に低く、また異なる国や地域に提供を広げても輸送コストは実質不要である。ただし、このメリットは、インターネット環境があることや、ユーザーがデバイス（スマートフォンやPC等）を所有していることが前提となる。また、グローバルに展開することを考えると、言語や慣習・文化等に合わせた改良が必要であったり、その国の規制やビジネスモデルに合わせる必要もある。

また、先に述べたようにソフトウェアのソリューションは、ユーザーの利用データを元に機能をアップデートしたり、ユーザーに合わせた介入なども可能となる。そのため、同じ製品であって

6) 厚生労働省 第43回 先進医療技術審査部会 資料

表1 Digital Therapeutics（ソフトウェア）のメリット・デメリット

メリット		デメリット
供給コストが安い (製造・流通など変動費率が低い)	⇔	ユーザーのデバイス所有が前提 (スマートフォン、PC など)
グローバルにも拡大しやすい (輸送コストがほぼ不要)		(グローバル拡大には) 言語や慣習・文化に合わせた改良も必要 各国の制度・ビジネスモデルの整備が必要
機能のアップデートが可能		(承認対象とした場合には) アップデート・個別化を前提とした承認・ 規制が必要
個別化に対応しやすい		個人情報保護・セキュリティへの対応
副作用は少ない		効果・疾患は限定的な可能性

も、リリース後の期間や使用ユーザーによって、仕様が異なってくる可能性もあるため、承認対象とする場合には、どのように判断するかも課題となる。また、個人の健康医療に関わるデータを管理することになるため、個人情報保護やセキュリティへの対策は十分に行う必要がある。

このような特徴を踏まえて考えると、デメリットとして対処すべき点もあるが、デジタライゼーションの進展、新興国を含めたビジネスのグローバル化、医療ヘルスケアの個別化など、グローバル・メガトレンドに即したソリューションとして、Digital Therapeutics は大きく成長する可能性を秘めていると考える。

このようなソリューションを、日本においてどのような制度・規制・支援のもとで、国民の健康

医療や産業の発展に繋げていくかは、重要な課題である。「健康経営」や「データヘルス計画」などの政策の一環で、保険診療以外の自費診療・ヘルスケアビジネスとして普及させていくことで、保険医療費を削減するという方向性もある。一方、治療効果が認められたソリューションを、専門的知識を有した医療従事者を介して提供する環境を整備することも、患者にとって非常に有益だと考える。開発企業にとっては、承認を必要とするソリューションを開発するのはコストとリスクを伴うため、国内においても規制や保険償還など、開発を促す環境整備が求められる。そして、このようなDigital Therapeuticsという新しい概念が、医療従事者や患者などに受け入れられるためにも、啓発活動が重要となるだろう。

バイオ医薬品の特許権の存続期間延長に関する分析 ー抗体医薬品を中心にー

医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽宏友

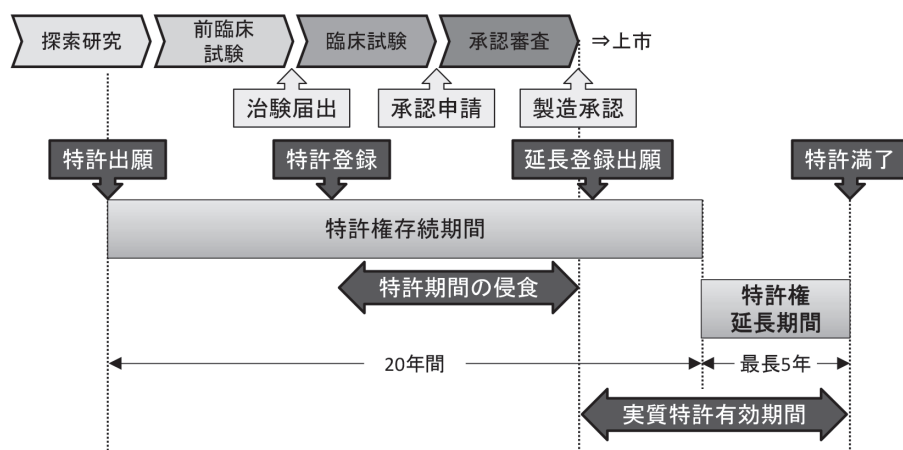
新薬創出においては、創薬研究を開始し、開発を経て実用化・発売に至るまでには、臨床試験の実施や承認審査のプロセスを経るために、長い期間が必要となる。通常新薬候補品に対しては研究段階において特許出願を行い、特許登録されれば、出願日より20年間の特許権の存続期間が確保される。現状の医薬品の研究開発においては、長い期間と多大の投資が必要で、かつ、上市成功確率が極めて低い状況である。そのため特許権の確保は、その期間の市場を独占して多大な研究開発投資を回収し、さらなる投資を確実にするという点で、革新的な医薬品を開発する者にインセンティブを与え、イノベーションを促進するという意味合い

を持つ。

しかし、医薬品においては、特許登録後にすぐに上市できる訳ではなく、臨床試験の実施や承認審査が必要となり製造承認を得るまでは医薬品を販売できず、特許発明の実施をすることができない期間が生じてしまう。そのためこのような特許期間の侵食という期間があったときは、特許法第67条第2項¹⁾においては5年を限度として、延長登録の出願により当該特許権の存続期間を延長することができることとされている（図1）。

現在、日本においても売上が拡大しつつあるバイオ医薬品市場においても、その中心となる抗体医薬品は、2001年以降承認品目が増加し始めて20

図1 新薬開発プロセスと特許期間



出所：「特許権の存続期間の延長登録制度について」特許庁資料をもとに作成

1) 医薬品等一部の分野では、安全性の確保等を目的とする法律の規定による許可等を得るにあたり所要の試験・審査等に相当の長期間を要し、その間はたとえ特許権が存続していても権利の専有による利益を享受できない。そのため、特許発明の実施をすることができない期間があったときは、5年を限度として、延長登録の出願により当該特許権の存続期間を延長することができることとされている。

年近く経過している。近年、先発品の特許保護期間が満了してバイオ後続品が上市され始めたこともあり、バイオ医薬品の特許の状況は興味が持たれるところである。そこで今回、バイオ医薬品の特許調査として、特許権の存続期間の延長に関し抗体医薬品を中心に分析を行った。

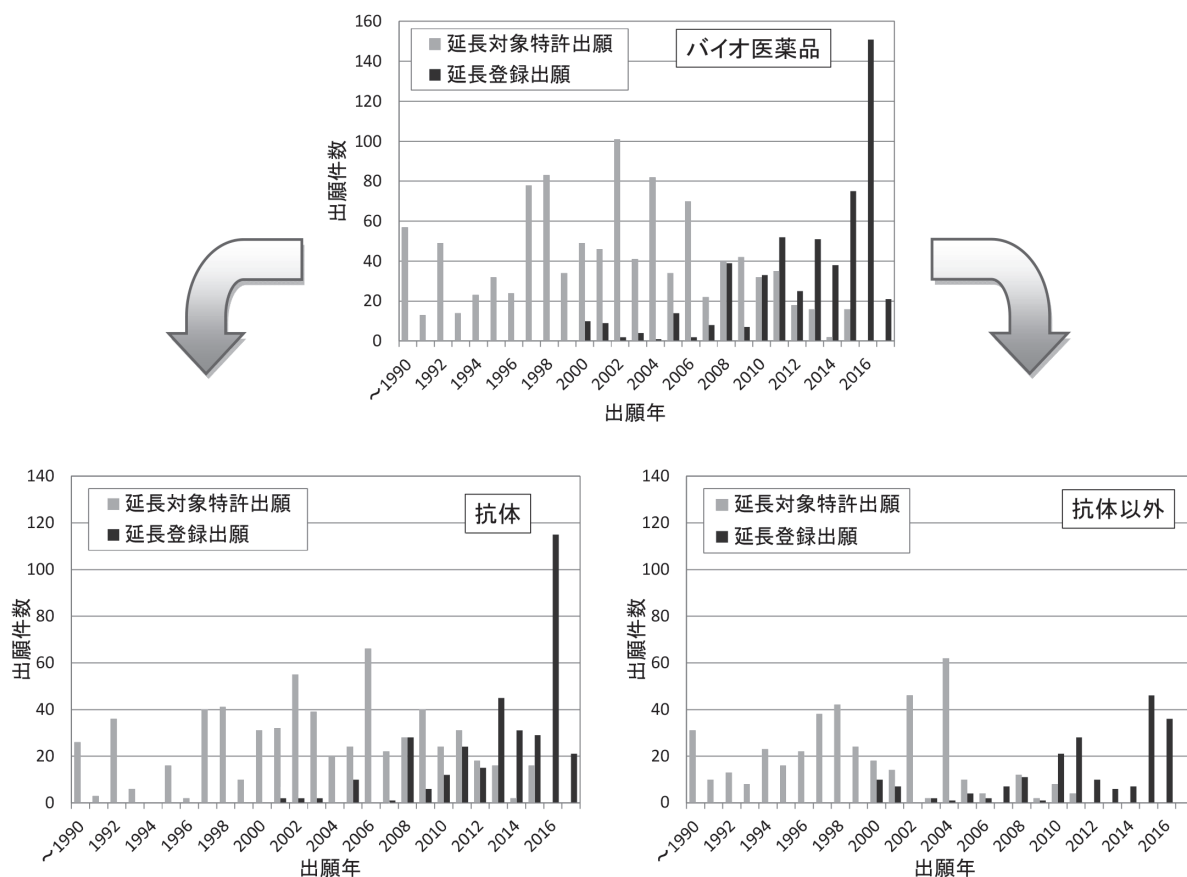
バイオ医薬品の特許延長出願

日本で承認されたバイオ医薬品について、JP-NETおよびサンエイレポートを用いて、特許権の存続期間の延長に関する情報を収集し分析した。

分析できた対象品目数は、国内で承認されたバイオ医薬品のうち、抗体医薬品（融合タンパクを含む）40品目と抗体医薬品以外のバイオ医薬品34品目であり、バイオ医薬品全体としては74品目であった。

これらの品目から抽出できた特許権の存続期間の延長登録の出願（延長登録の出願）件数は、抗体医薬品344件、抗体医薬品以外は208件であり、バイオ医薬品全体としては552件であった。これらの出願年を調査し、延長登録の出願の推移および延長登録の出願対象特許（延長対象特許）の出願の推移を見た（図2）。バイオ医薬品の全体の延長

図2 バイオ医薬品の延長対象特許と延長登録の出願件数の推移



出所：特許庁公報およびサンエイレポートをもとに作成

- ・本特許調査は、一般社団法人 化学情報協会 知財情報センターの協力のもと行ったものであり、ここに感謝申し上げる。
- ・調査方法は、①特許庁公報の医薬品等の権利期間延長登録データ（JP-NET 延長登録データを特許庁公報のデータとしてみなした）を用いて、国内で承認されたバイオ医薬品に関して、一般名、販売名から特許庁公報の基本データを検索した。（JP-NET調査日2017年8月7日～11月21日）また、特許庁公報に収録がなく、サンエイレポート「単品別再審査期間と医薬特許期間延長」医療用（平成29年度4月現在）（株式会社サンエイファーム発行）に収録されているデータがあった場合は、その特許番号から追加調査を行い、データの補完を行った。②サンエイレポートの調査対象薬剤の情報から、特許番号とクレイムの内容の分類（物質、製剤、合剤、用法・用量、その他）を行った。③サンエイレポートに収録がない（特許庁公報のみの）特許については公報の内容からサンエイレポートと同様の分類を行った。④薬剤は一般名を優先して分類したが、特許庁公報に一般名が収録されていない場合、販売名、慣用名等から薬剤を特定した。

登録の出願は、2000年代は2008年を除いて年間20件以下であったのに対し、2010年以降は20件を超えている。特に2016年においては全体で150件(抗体では115件)と突出して多くなっている。

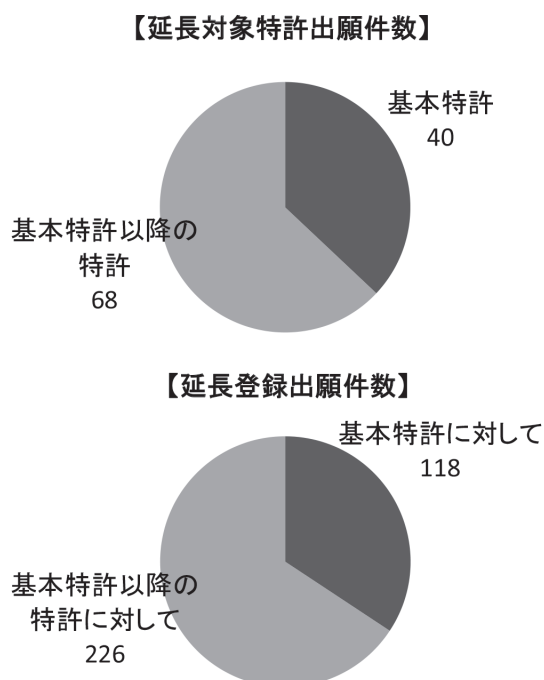
延長対象特許を時間軸で分類すると、基本特許と基本特許出願以降に出願された特許がある。基本特許とは、明確な定義はないため、今回のレポートにおいては、「延長登録出願の対象特許の内、最も古い優先日を持つ特許」と定義し、排他性の強さ等については考慮していない。このように分類

すると、抗体医薬品の延長対象特許出願件数の内訳は、基本特許40件、基本特許出願以降は68件であった(図3)。また、344件の延長登録の延長対象特許の内訳を見ると、118件が基本特許に対してであり、226件は基本特許以降の特許に対する延長登録の出願となっている。延長対象特許として基本特許以降の特許も出願され、さらにそれぞれの特許に対して延長登録の出願がされている。なお、延長登録の出願の内、約3分の2が基本特許以降の特許を対象としている。

各製品²⁾について延長登録の出願状況を見てみる(図4)。1製品あたりの延長登録の出願件数については、最大値は抗体では80件、抗体以外では30件であり、平均値はバイオ医薬品全体では7.46件、抗体8.60件、抗体以外6.12件であった。各製品の基本特許が出願された研究開発時から現在までの期間が異なることから、各製品間の延長登録の出願件数の比較は難しい。しかし、製品によっては多くの延長登録の出願がされているため、このような知財戦略が製品戦略の1つとなっていると考えられる。

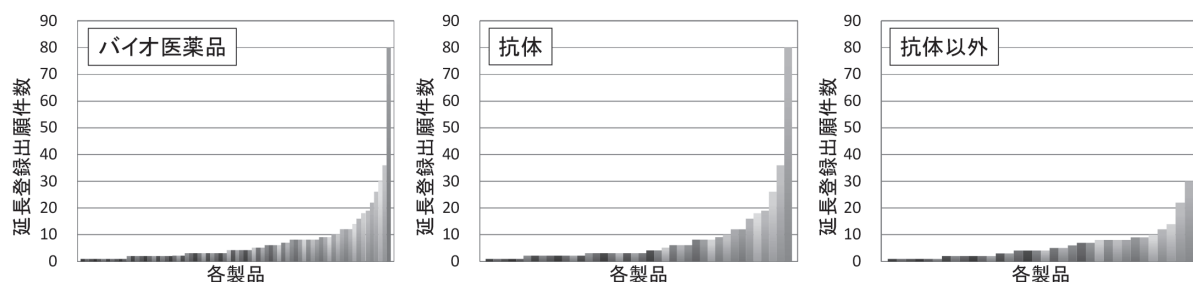
また、どのような特許内容に関して延長登録の出願がされているか、クレームの分類に従い集計した。(図5)。バイオ医薬品全体として多いのは、用途(27%)、製法(26%)、物質(25%)、製剤(14%)であった。抗体では、用途(32%)、物質(27%)、製法(21%)、製剤(11%)となり、抗体以外では、製法(35%)、物質(22%)、製剤(19%)、用途(19%)であった。低分子医薬品では一

図3 抗体医薬品の延長登録の出願対象特許の分類



出所：図2と同じ

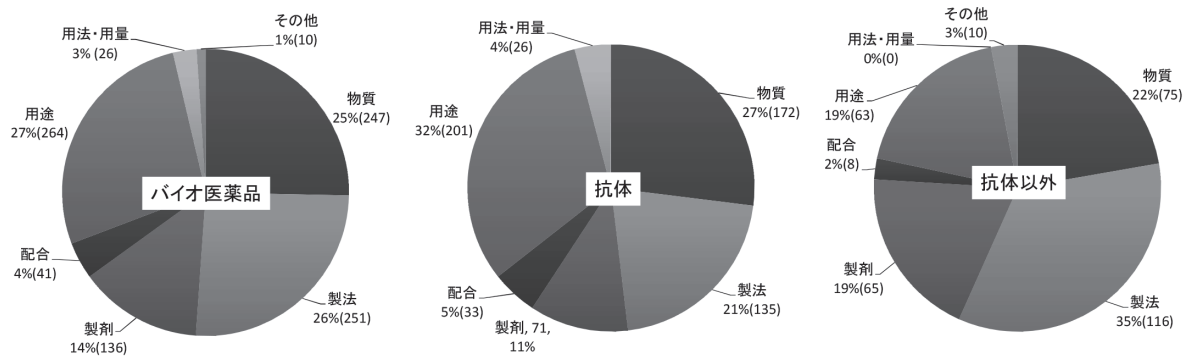
図4 各製品の延長登録の出願件数



出所：図2と同じ

2) 有効成分単位とし、異なる規格も含めて1製品とした

図5 特許延長クレームの分類



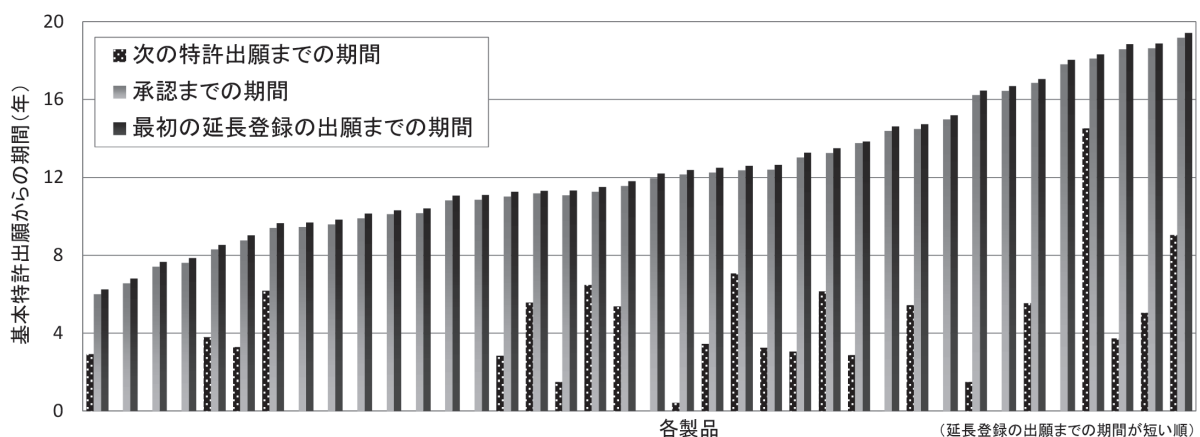
出所：図2と同じ

注：大部分の延長登録の出願において、複数の分類項目が含まれているため分類項目の合計は、出願件数とは一致しない

一般的に物質特許が多いことが知られている³⁾ため、今回の分類結果はバイオ医薬品に特徴的な結果と考えられる。バイオ医薬品においては製造方法が品質に大きく影響するため、各社各製品ごとに独自の製法（細胞、培養方法、精製方法等）を検討し、堅牢な製造プロセスを確立している。そのため製法に関する特許が延長登録の出願の対象となりうる重要な特許の1つであると考えられる。また、用途や製剤に関する特許は、適応拡大や剤形追加など各製品のライフサイクルマネジメントにも関連してくるため製品戦略の上でも重要な特許となる。

基本特許出願からの時間経過を抗体医薬品に関して見てみる（図6、表1）。次の特許（基本特許以降の特許）出願までの期間は平均4.54年、承認までの期間は平均12.31年であり、最初の延長登録の出願までは平均12.54年となっている。延長登録の出願は、基本的に承認後3月以内と定められている⁴⁾。今回の調査においてもこの期間の平均は85日であり、承認を受けると薬事部門と知財部門が連動して3ヶ月以内に延長登録の出願がされている。また、本来の特許権の存続期間（特許出願の日から20年）の満了後は、延長登録の出願することができないと定められている⁴⁾。各製品の最

図6 各製品の基本特許出願からの期間



出所：図2と同じ

注：抗体医薬品38品目に対する解析（適応拡大に対する延長登録と考えられる2品目については除外した）

3) 政策研ニュース No.51 2017年7月「新有効成分含有医薬品の特許期間と再審査期間の比較」の報告の中での調査対象においては、低分子医薬品の場合は約8割が物質特許であった。

4) 特許法六十七条の二 第三項および特許法施行令第三条

表1 基本特許出願からの期間

	基本特許出願から（年）		
	次の特許出願まで	承認まで	最初の延長登録出願まで
平均	4.54	12.31	12.54
最小	0.02	6.00	6.25
最大	14.52	19.17	19.41

出所：図6と同じ

初の延長登録出願の最大値は19.41年であり、また全344件の延長登録出願の延長対象特許からの最大値は19.89年であるなど、製品によっては本来の特許満了直前まで延長登録に向けた取組みがされている。

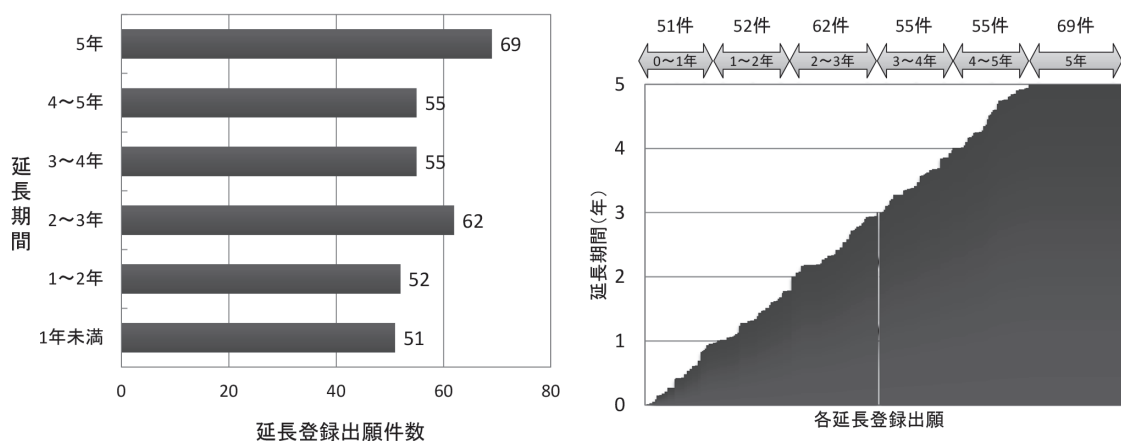
抗体医薬品の344件の各延長登録の出願について特許延長期間を見してみる。延長期間は5年間で限度と定められており、最長となる5年の延長期間としているのは69件と全体の2割であった（図7左図）。5年未満の延長期間においては、各延長期間年数に数十件ずつに分散しており、全体の平均としては2.98年の延長期間であった。また、延長期間の長さ順にプロットすると、各延長登録の出願において延長期間は様々であることが分かる（図7右図）。1年未満の非常に短い延長期間であったとしても延長登録の出願がされている状況を示しており、特許延長の重要性を窺い知ることができる。

おわりに

今回、バイオ医薬品について特許権の存続期間の延長登録出願という側面から分析することにより、バイオ医薬品の特許の状況の一面を明らかにした。製品によってどのような特許出願がされているか状況は異なる可能性はあるが、バイオ医薬品の研究開発、承認、ライフサイクルマネジメント、バイオ後続品への対応といった様々なステージにおいて、延長登録を含めた知財戦略が、製品戦略の一翼を担っていると考えられる。

特許権の存続期間の延長制度を含め特許制度は、発明の保護と研究開発成果の社会への還元の両者のバランスの上に成立する。前者は新たな発明に向けて更なる研究開発への投資へ、後者は発明利用可能な裾野の拡大・新たな融合的創造へと繋がる可能性もあり、産業全体からみると産業発展にはいずれも必要な要素となる。それ故、そのバランスを規定する支点としての特許制度とその戦略的な利活用が重要であろう。

図7 特許延長期間の分類



出所：図2と同じ

医薬品モダリティから探る 指定難病の臨床試験の傾向

医薬基盤・健康・栄養研究所* 研究員 坂手龍一
技術補助員 深川明子
医薬産業政策研究所 主任研究員 戸邊雅則
主任研究員 赤羽宏友

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所と医薬産業政策研究所とは2016年より共同で、難病・希少疾病の創薬に向けて、臨床試験での開発薬物について疾患横断的に多角的な情報を調査・分析している。その成果として、これまでに厚生労働省の指定難病306疾患¹⁾に対する臨床試験実施状況などの報告を行ってきた^{2~6)}。前回の報告⁶⁾では、臨床試験⁷⁾で用いられた552品目の医薬品⁸⁾を対象として、低分子医薬品とバイオ医薬品にモダリティ分類した結果を報告した。

現在、それらの医薬品について、作用機序の解明やドラッグ・リポジショニング候補の選定に向けて、標的となる遺伝子（遺伝子産物）やパスウェイの情報⁹⁾を疾患横断的に分析している。標的遺伝子・パスウェイの情報は、薬物動態や疾患発症機序の解明に重要な手がかりとなる。本稿では、標的とする遺伝子・パスウェイ情報が得られた328品目の医薬品を対象に、低分子医薬品とバイオ医薬品のモダリティ分類を行い、疾患ごとの特徴を

分析したので報告する。現在、これらの医薬品について論文を準備中であり、低分子医薬品とバイオ医薬品での標的の違いなどを報告する予定である。これらの一連の解析により、医薬品のモダリティと標的遺伝子・パスウェイの情報を合わせた、創薬のための評価データ構築を目指している。

指定難病の開発医薬品のモダリティ

これら328品目の医薬品は、指定難病122疾患の1,770件の臨床試験情報から取得されたものである。内訳は、低分子医薬品280品目、バイオ医薬品48品目であり、そのうち低分子医薬品8品目を除く320品目が上市品である。患者数が少ないため難病ファーストの医薬品開発は少なく、他の疾患での上市医薬品がほとんどとなっている。疾患ごとの臨床試験での低分子医薬品とバイオ医薬品の品目数の占有率を図1に示す。

122疾患のうち、低分子医薬品のみが57疾患で全体の47%を占め、バイオ医薬品のみが11疾患で9

* 本稿は医薬産業政策研究所と国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所（<http://www.nibiohn.go.jp/>）が共同で調査・分析を行い作成した。今回の調査は、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の松山晃文先生のご指導により実施されたものであり、ここに感謝申し上げます。

- 1) 「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づく国の指定難病は、2017年4月1日から24疾患が新たに追加され、計330疾患となっているが、本調査は追加前の306疾患を対象に行っている。
- 2) 医薬産業政策研究所「指定難病に対する臨床試験実施状況」政策研ニュース No.48（2016年7月）
- 3) 医薬産業政策研究所「指定難病に対する臨床試験の実施者」政策研ニュース No.49（2016年11月）
- 4) 医薬産業政策研究所「指定難病情報のデータベースとの連結」政策研ニュース No.49（2016年11月）
- 5) 医薬産業政策研究所「指定難病の臨床試験に用いられる上市医薬品」政策研ニュース No.50（2017年3月）
- 6) 医薬産業政策研究所「指定難病の臨床試験に用いられる医薬品のモダリティ分析」政策研ニュースNo.52（2017年11月）
- 7) 臨床試験情報は ClinicalTrials.gov と JPRN（Japan Primary Registries Network）を利用した。
- 8) 医薬品情報は DrugBank[®]を利用し、「Small Molecule」を低分子医薬品、「Biotech」をバイオ医薬品として定義した。
- 9) 遺伝子・パスウェイ情報は KEGG（<http://www.kegg.jp>）を利用した。

図1 指定難病の臨床試験で用いられる品目のモダリティ分布（占有率）

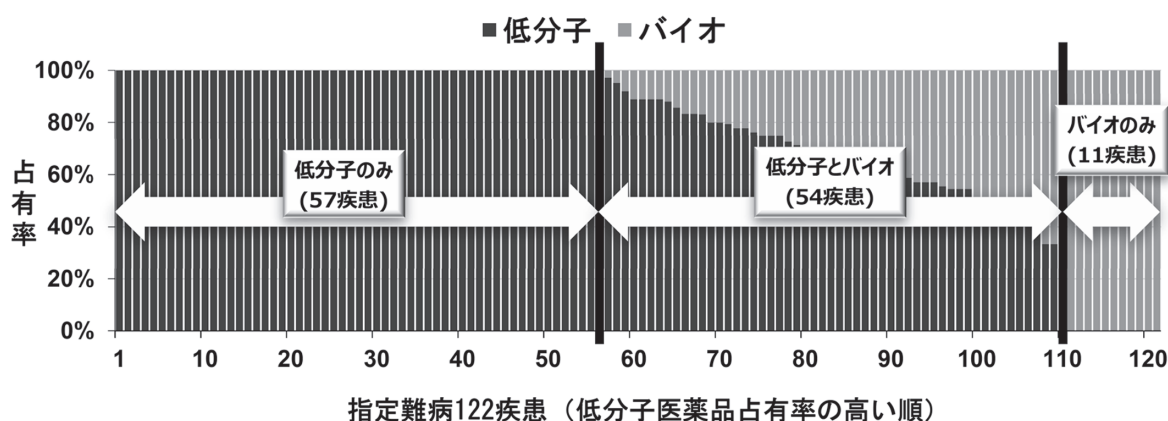
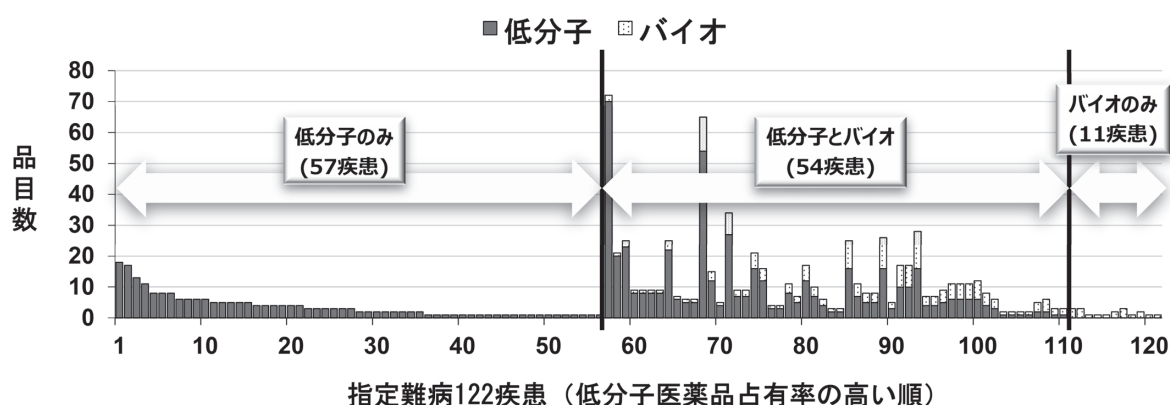


図2 指定難病の臨床試験で用いられる品目のモダリティ分布（品目数）



%、両方が54疾患で44%の占有率であった。指定難病122疾患は大きくこの3グループに分けることができる。

品目数で見てみると（図2）、低分子医薬品とバイオ医薬品の両方が用いられる疾患では、品目数が多いことがわかる。全体で疾患ごとの品目数は平均7.5品目、最大72品目（パーキンソン病）であった。全体の2割にあたる27疾患では1品目のみであることに注意されたい（低分子：21疾患、バイオ：6疾患）。

次に、122疾患を難病情報センター¹⁰⁾による疾患分類ごとに分け、疾患数の多い順に序列した¹¹⁾。図3に示すように、今回対象とする328品目をを用いて臨床試験が実施されたのは、全体として神経・筋疾患と免疫系疾患が多かった。

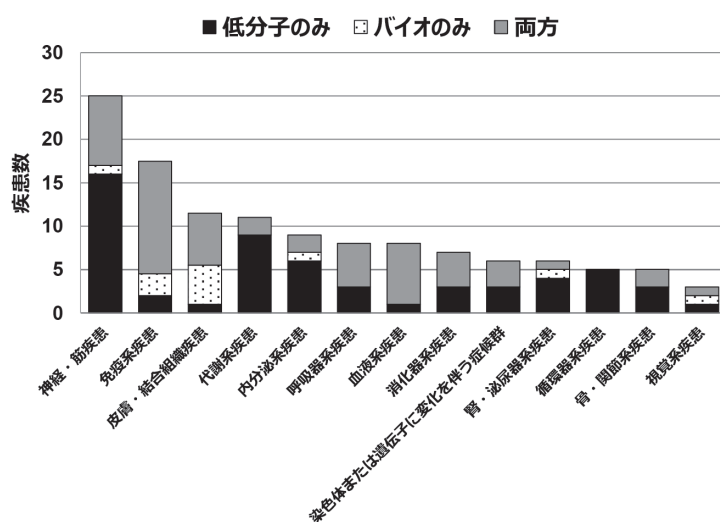
低分子医薬品のみの疾患の割合が多いのは、神経・筋疾患、代謝系疾患、内分泌系疾患、腎・泌尿器系疾患、循環器系疾患であった。バイオ医薬品のみの疾患の割合が比較的多い疾患は、免疫系疾患と皮膚・結合組織疾患であった。両方の医薬品が臨床試験で用いられる疾患が過半数を占めるのは、免疫系疾患、皮膚・結合組織疾患、呼吸器系疾患、血液系疾患、消化器系疾患であった。このように疾患分類間でいくつかのパターンが見られ、薬物動態の類似性などを反映している可能性がある。

次に、低分子医薬品とバイオ医薬品の各々に対して、臨床試験で用いられる品目数が多い疾患のうち、上位10位を抽出した。結果を表1と表2に示す。

10) 難病情報センター（<http://www.nanbyou.or.jp>）を利用した（2016年時点）。

11) 混合性結合組織病（告示番号52）は2分類（免疫系疾患、皮膚・結合組織疾患）に属するため各0.5としてカウントした。

図3 疾患分類ごとの指定難病122疾患の開発医薬品の傾向



もともと臨床試験数が多い上位5疾患は、①パーキンソン病:343(試験数)、②多発性硬化症／視神経脊髄炎:240、③肺動脈性肺高血圧症:133、④クローン病:120、⑤潰瘍性大腸炎:109であつ

た。これらの多くは難病のなかでも患者数が多い疾患であり、2つの表で上位に来ている。低分子医薬品数の最も多いパーキンソン病はバイオ医薬品数が少ないなど、低分子医薬品とバイオ医薬品とで順位に違いがある疾患が見られる。一方で、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症／視神経脊髄炎や全身性エリテマトーデスなど、低分子医薬品とバイオ医薬品のどちらも上位に来る疾患も見られる。

表1 低分子医薬品の多い疾患

順位	告示番号	疾患名	低分子	バイオ
1	6	パーキンソン病	70	2
2	13	多発性硬化症／視神経脊髄炎	54	11
3	49	全身性エリテマトーデス	27	7
4	86	肺動脈性肺高血圧症	23	2
5	299	嚢胞性線維症	22	3
6	66	IgA 腎症	20	1
7	70	広範脊柱管狭窄症	18	0
8	113	筋ジストロフィー	17	0
9	2	筋萎縮性側索硬化症	16	5
9	96	クローン病	16	10
9	97	潰瘍性大腸炎	16	12
9	271	強直性脊椎炎	16	9

表2 バイオ医薬品の多い疾患

順位	告示番号	疾患名	低分子	バイオ
1	97	潰瘍性大腸炎	16	12
2	13	多発性硬化症／視神経脊髄炎	54	11
3	96	クローン病	16	10
4	271	強直性脊椎炎	16	9
5	49	全身性エリテマトーデス	27	7
6	50	皮膚筋炎／多発性筋炎	10	7
7	60	再生不良性貧血	10	7
8	44	多発血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー肉芽腫症)	6	6
9	2	筋萎縮性側索硬化症	16	5
9	35	天疱瘡	6	5
9	41	巨細胞性動脈炎	6	5
9	51	全身性強皮症	12	5
9	284	ダイヤモンド・ブラックファン貧血	6	5

表1では低分子医薬品のみの疾患として、広範脊柱管狭窄症(18品目)と筋ジストロフィー(17品目)が見られるが、バイオ医薬品のみの疾患は最大品目数が3(3疾患:封入体筋炎、膿疱性乾癬(汎発性)、全身型若年性特発性関節炎)のため、表2ではランク外となっている。疾患ごとに見ると、低分子医薬品を主として臨床試験で用いている疾患に、少数のバイオ医薬品を開発対象として追加しているケース、両者が半々のケース、一部ではあるがバイオ医薬品が主体となっているケースが見られる。

図2に示したように、低分子医薬品のみ、あるいはバイオ医薬品のみ疾患では、それら1品目のみしか臨床試験に用いられていないケースがある。これらについて表3と表4に示す。

低分子医薬品が1品目のみの21疾患のうち、18疾患で臨床試験数も1件のみであった。バイオ医薬品では、1品目のみの6疾患のうち、2疾患で1件のみの臨床試験であった。一方で、クロウ・

表3 低分子医薬品が1品目のみ：21疾患

告示番号	疾患名
1	球脊髄性筋萎縮症
12	先天性筋無力症候群（先天性筋無緊張症）
16	クロウ・深瀬症候群
47	バージャー病（ビュルガー病）
65	原発性免疫不全症候群
72	下垂体性ADH分泌異常症
74	下垂体性PRL分泌亢進症
83	アジソン病
118	脊髄髄膜瘤
137	限局性皮質異形成
172	低ホスファターゼ症
179	ウィリアムズ症候群
195	ヌーナン症候群
202	スミス・マギニス症候群
220	急速進行性糸球体腎炎
236	偽性副甲状腺機能低下症
245	プロピオン酸血症
246	メチルマロン酸血症
260	シトステロール血症
272	進行性骨化性線維異形成症
300	IgG4関連疾患

表4 バイオ医薬品が1品目のみ：6疾患

告示番号	疾患名
38	スティーヴンス・ジョンソン症候群
39	中毒性表皮壊死症
52	混合性結合組織病
109	非典型溶血性尿毒症症候群
233	ウォルフラム症候群
301	黄斑ジストロフィー

深瀬症候群（表3）と非典型溶血性尿毒症症候群（表4）では、1品目で臨床試験が6件あった。

なお、低分子医薬品ではプレドニゾンとメチルプレドニゾロンが、最も多い25疾患の臨床試験に用いられており、バイオ医薬品ではリツキシマブが同じく25疾患で最も多かった。

低分子医薬品とバイオ医薬品の開発動向

前回の報告⁶⁾では、指定難病の臨床試験で用いられる医薬品全体に見られる、低分子医薬品からバイオ医薬品へのシフトにふれた。本稿では、両方の医薬品が用いられている疾患について、時系列でこのモダリティ変化が見られるかを探った。

まずは全体の122疾患328医薬品について、低分

子医薬品とバイオ医薬品を用いている臨床試験数を、それぞれその登録年ごとにカウントして年代推移をあらわした(図4)。2005年以降の臨床試験数の増加は、データベースへの登録が義務付けられ始めたことと相関する。1つの臨床試験で複数の医薬品が用いられている場合があるため、縦軸は「のべ臨床試験数」となっている。結果として、指定難病全体としては低分子医薬品からバイオ医薬品へのシフトについては、2014～2015年のバイオ医薬品の増加が見られるものの、必ずしも明確ではなかった。

次に、両方の医薬品の用いられている54疾患で、臨床試験登録年が低分子医薬品とバイオ医薬品のどちらが先かを見てみた。低分子医薬品が先なのが22疾患、同じ年が14疾患、バイオ医薬品が先なのが18疾患であった(図5)。グラフが右に少し偏っていることから、多少、低分子医薬品が疾患ごとに先に用いられている傾向が見られる。しかし違いは小さく、全体としては低分子医薬品とバイオ医薬品とで、ほぼ同じように指定難病の臨床試験に用いられているという傾向であろう。

なお、この同じ年の14疾患のうち12疾患については、それぞれ1件の臨床試験で低分子医薬品とバイオ医薬品が両方用いられていた。異なる複数の医薬品を用いる臨床試験が多いことが窺える。

今回、低分子医薬品からバイオ医薬品へのシフトがあまり明確でないのは、前回の報告で挙げたように、バイオ医薬品の上市が1980年代以降増加し、2010年代に33%の占有率となったのと比較して、臨床試験登録年の時系列情報が限られていることが1つの理由として考えられる。今回の328医薬品の臨床試験登録年情報は、1999年からであり、国際的にデータベース登録が義務化されたのが2015年以降からと、比較的最近となっている。

また、指定難病に多いのが免疫系疾患など、バイオ医薬品の対象疾患が多いことが2つ目の理由としてあげられるだろう。そして3つ目の理由として、本稿で分析した328品目の医薬品（低分子：280品目、バイオ：48品目）は、標的とする遺伝子・パスウェイ情報が得られたものであることから、バイオ医薬品と比較して低分子医薬品の方が

図4 モダリティごとの臨床試験数の年代推移

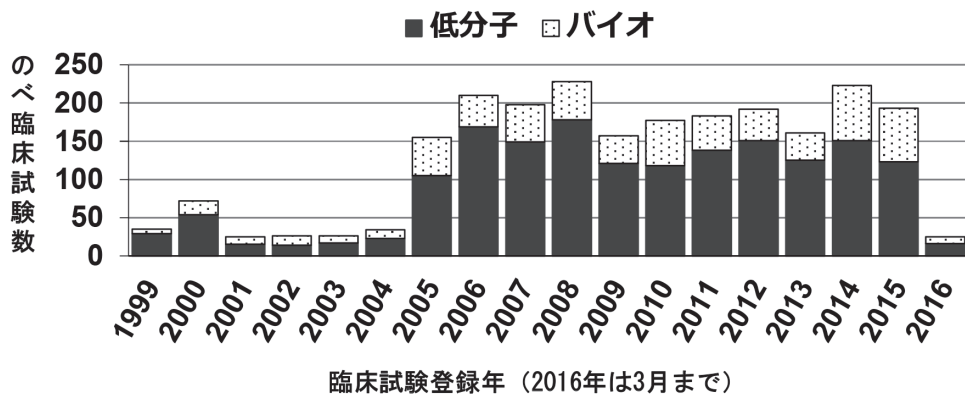
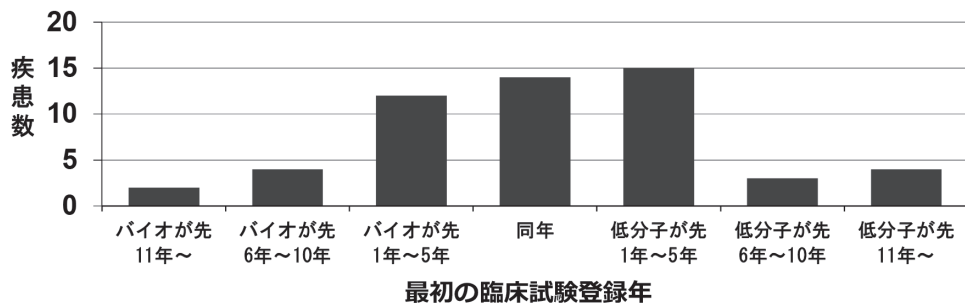


図5 低分子医薬品とバイオ医薬品の最初の臨床試験登録年の差
(両医薬品が用いられている54疾患について)



対象外になる場合が多く、これも影響がある可能性がある。

低分子医薬品とバイオ医薬品の両方が用いられている疾患の例として、表1と表2より全身性エリテマトーデス（低分子：27品目、バイオ：7品目）（図6・図7）と強直性脊椎炎（低分子：16品目、バイオ：9品目）（図8・図9）について、臨床試験数および医薬品（最初の登録年）の年代推移を示した。

どちらの疾患も、全体としては低分子医薬品がバイオ医薬品より多いが、全身性エリテマトーデスでは2012年以降、バイオ医薬品の臨床試験の方が多い年が増えており、強直性脊椎炎では最初からバイオ医薬品の臨床試験が多い年がほとんどであった。一方で、それぞれの医薬品の最初の臨床試験登録年は両疾患ともほぼ差がなかった。

医薬品（最初の登録年）について見てみると、両疾患とも新規医薬品の登場は、期間に広くばら

けていた。年々増えていくというわけではなく、2010年以降、逆に少し停滞している傾向が見られた。

臨床試験数については、強直性脊椎炎では、医薬品数が低分子医薬品より少ないバイオ医薬品が多くなっていた（低分子：28件、バイオ：58件）。全身性エリテマトーデスでも、医薬品数では低分子医薬品の約4分の1に過ぎないバイオ医薬品が、臨床試験数では低分子医薬品の約6割にまでなっており（低分子：58件、バイオ：37件）、バイオ医薬品では一つの医薬品あたりの臨床試験数が多い傾向が見られた。

これを全122疾患で見えてみると、低分子医薬品では111疾患で、のべ721品目が、のべ1,696臨床試験で用いられており、バイオ医薬品では65疾患で、のべ198品目が、のべ624臨床試験で用いられていた。1品目あたりの臨床試験数は、ざっと平均して、低分子医薬品で2.4、バイオ医薬品で3.2となり、バイオ医薬品の方が3割以上多かった。

図6 全身性エリテマトーデス（免疫系疾患）の臨床試験数

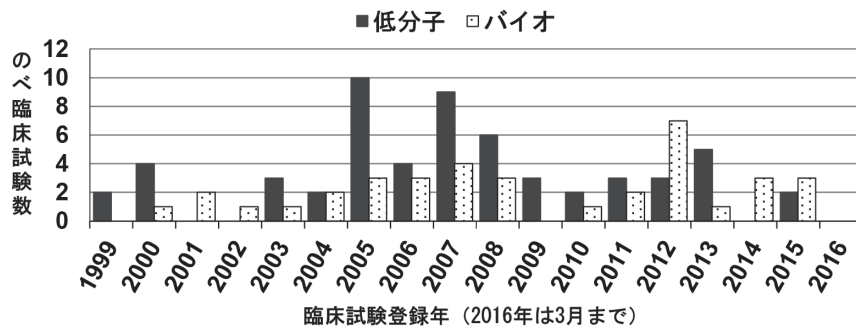


図7 全身性エリテマトーデス（免疫系疾患）の医薬品の最初の登録年

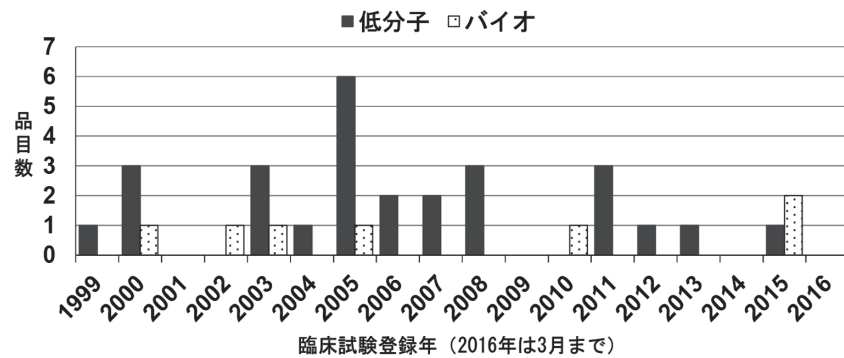


図8 強直性脊椎炎（骨・関節系疾患）の臨床試験数

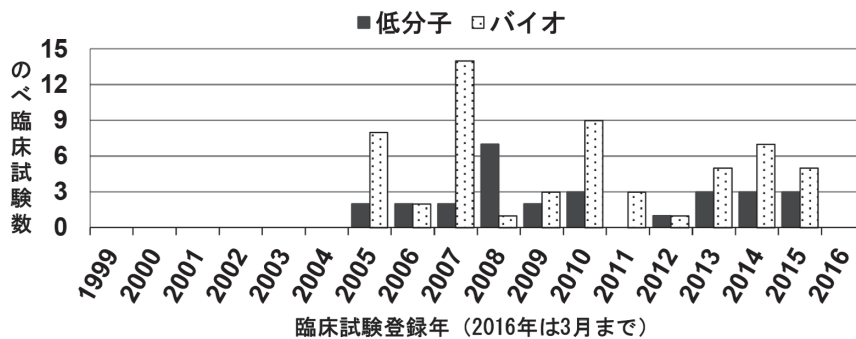
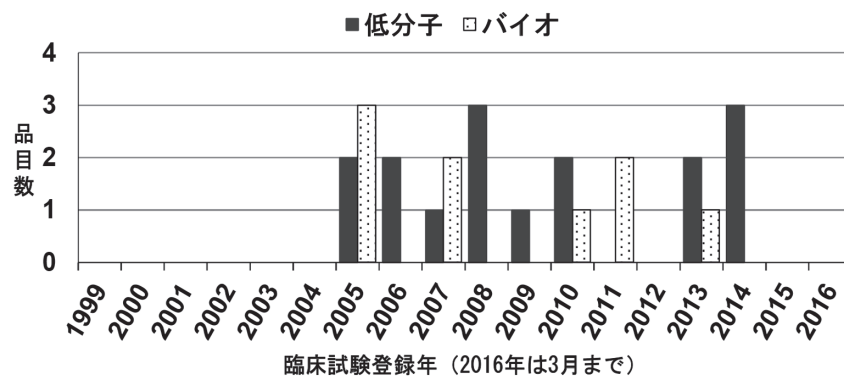


図9 強直性脊椎炎（骨・関節系疾患）の医薬品の最初の登録年



まとめと今後の課題

指定難病の臨床試験に用いられる医薬品を、低分子医薬品とバイオ医薬品に分けて疾患ごとに動向を探った。薬物の標的（遺伝子・パスウェイ）情報の得られた328品目122疾患を対象として臨床試験実施状況を分析したところ、用いている品目が低分子医薬品のみ（57疾患）、バイオ医薬品のみ（11疾患）、両方の医薬品（54疾患）という、3つのパターンに分けられた。どちらかみの疾患は臨床試験数および品目数が少なく、バイオ医薬品では特にそれが顕著であった。

両方の医薬品が用いられている疾患について着目したところ、免疫系疾患、皮膚・結合組織疾患などで多いことがわかった。これらの疾患においては、異なる複数の薬物標的が存在する可能性がある。

低分子医薬品とバイオ医薬品の臨床試験での利用状況を疾患ごとに分析したところ、ほとんどが低分子医薬品である疾患がある一方、両方の医薬品を用いている疾患がより一般的であることがわかった。

医薬品の上市時期については、低分子医薬品からバイオ医薬品へのモダリティのシフトを前回報告⁶⁾したが、指定難病の臨床試験での利用状況においては、全体として両方の医薬品がほぼ同時期に用いられていた。これは、1990年代以前の臨床試験情報が少ないことや、免疫系疾患が多いなどの疾患分類の偏りや、標的遺伝子・パスウェイ情報がある品目に絞り込んだことが関係していると考えられる。実際、以前の解析で最も多くの疾患で用いられていたシクロフォスファミドが、今回

含まれていない。

モダリティのシフトがあまり見られないということは、低分子医薬品とバイオ医薬品が疾患に応じて最初から同等程度に使われていることである。これは、同一疾患に対して、医薬品開発で標的の異なるアプローチを取っている、あるいは併用している可能性が考えられる。これは今後詳細に見ていきたいと考えている。

また、バイオ医薬品は48品目と低分子医薬品の280品目より少ないものの、1品目あたりの臨床試験数が多い傾向が見られた。これについても、各国での承認状況などの調査をさらに進めていきたいと考えている。

2017年に、脊髄性筋萎縮症に対する国内初の核酸医薬品が承認されるなど、モダリティにおいて最新の動向が反映されていくであろう。また、難病・希少疾病以外のガンなどを対象とする抗体医薬品開発の流れが波及していくことも十分考えられる。

難病・希少疾病の創薬においては、患者数が少なく情報が不足しがちなことから、特に疾患横断的に多角的な情報を組み合わせることが重要と考えられる。既存医薬品によるドラッグ・リポジショニングや適応拡大が注目されているが、標的遺伝子・パスウェイなどの情報を合わせて、薬物動態や疾患発症機序の解明の手がかりを求めている。現在、本稿の医薬品情報を利用して標的遺伝子・パスウェイを解析した論文を投稿準備中である。また、これらの情報を集積したデータベースについて、医薬基盤・健康・栄養研究所にて本年3月より順次公開していく予定である。

日本における新医薬品の承認状況と審査期間 —2017年承認品目に関する調査—

医薬産業政策研究所 主任研究員 栗村眞一郎

医薬産業政策研究所では、規制当局等の公表情報をもとに、医薬品の承認情報および審査期間に関して継続的に収集、分析している¹⁾。今回、2017年1～12月にPMDAが承認した新医薬品の承認情報および審査期間について調査したので、過去10年間のデータの比較を含め報告する。

研究方法

調査の対象は、PMDAのホームページの「新医薬品の承認品目一覧」²⁾に掲載されている医薬品とした。品目は審査報告書毎にカウントすることを基本とし、学会等からの要望により同一成分の品目を複数の企業が同時に公知申請したような場合や併用薬物療法等にて複数成分が承認されたものは1つの品目として集計した。各品目の承認情報は、審査報告書、新医薬品の承認品目一覧、添

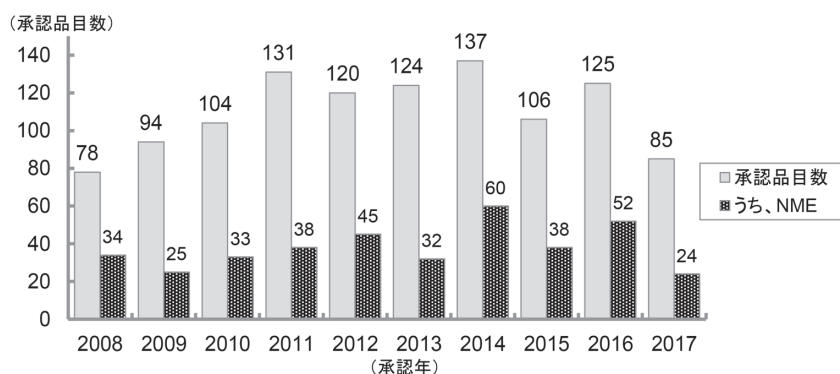
付文書および薬務公報から抽出した。解析には、標準的な統計解析ソフトStata/IC 14.0 for Windows (Stata Corp LP, College Station, TX, USA) を使用し、審査期間(申請日から承認日)を算出した。

新医薬品の承認品目数とその内訳

2008年から2017年の過去10年間に日本で承認された新医薬品の承認品目数の年次推移を図1に、承認品目の内訳を表1に示した。

2017年に承認された新医薬品の品目数は85品目であり、2016年より40品目少なく、過去10年間では2008年に次ぎ2番目に少なかった。新有効成分含有医薬品(NME)については2017年に承認されたのは24品目であり、過去10年間で最も少なかった。申請区分別では、NMEの他、新効能医薬品が36品目、新用量医薬品が14品目の順で多く承認された。

図1 新医薬品の承認品目数の年次推移(承認年毎; 2008～2017年)



1) 医薬産業政策研究所, 「日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績」リサーチペーパー・シリーズ No.69 (2016年11月)

2) PMDA ホームページ「新医薬品の承認品目一覧」

(<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0029.html> Accessed on Jan 23, 2018)

表1 新医薬品の承認品目の内訳（承認年毎；2008～2017年）

品目特性		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total
承認品目数		78	94	104	131	120	124	137	106	125	85	1,104
部会 区分	部会審議品目	55	55	71	74	82	70	100	71	96	49	723
	部会報告品目	23	39	33	57	38	54	37	35	29	36	381
申請 区分	新有効成分含有医薬品（NME）	34	25	33	38	45	32	60	38	52	24	381
	(%)	(43.6)	(26.6)	(31.7)	(29.0)	(37.5)	(25.8)	(43.8)	(35.9)	(41.6)	(28.9)	(34.6)
	新医療用配合剤	5	5	8	5	3	6	8	2	8	2	52
	新投与経路医薬品	4	7	7	5	8	7	8	2	6	4	58
	新効能医薬品	26	40	34	59	41	57	46	51	45	36	435
	新剤型医薬品	2	2	3	2	1	3	0	3	1	2	19
	新用量医薬品	6	12	16	22	20	16	8	9	11	14	134
	バイオ後続品	0	1	1	0	1	1	3	0	1	2	10
	類似処方医療用配合剤	1	1	2	0	1	2	3	0	1	1	12
	その他の医薬品	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	3
審査 区分	通常審査品目	48	81	89	116	97	104	94	76	86	61	852
	優先審査品目	30	13	13	15	23	20	43	30	39	24	250
	内、希少疾病用医薬品	19	7	10	9	18	14	33	24	33	19	186
	内、希少疾病以外の優先審査品目	11	6	3	6	5	6	10	6	6	5	64
	迅速処理品目	3	10	12	41	25	24	13	9	5	11	153
	内、事前評価済公知申請品目	—	—	10	34	23	21	10	4	5	5	112

注1：複数の申請区分に該当する品目は上位の区分に含めた。

注2：希少疾病用医薬品（HIVを除く）、HIV感染症治療薬、希少疾病以外の優先審査品目を「優先審査品目」とした。

注3：迅速審査品目および事前評価済公知申請品目を「迅速処理品目」とした。

注4：希少疾病用医薬品かつ迅速審査品目は、希少疾病用医薬品の区分を優先し「優先審査品目」とした。

注5：2010年の特例承認2品目（乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチンH1N1「ノバルティス」筋注用、アレパンリックス（H1N1）筋注）は通常の審査プロセスと異なるため、優先、通常には分類せず承認品目数にのみ含めた。

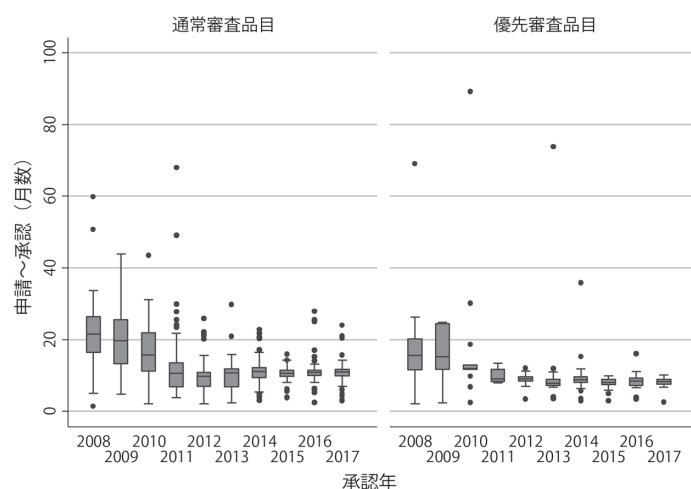
審査区分別では、通常審査品目が61品目、優先審査品目は24品目であり、そのうち希少疾病用医薬品が19品目であった。迅速処理品目には迅速審査品目および事前評価済公知申請品目を含めており、2011年には41品目承認されていたが、2015年

は9品目、2016年は5品目と減少したが、2017年は11品目と増加していた。

新医薬品の審査期間

2008年から2017年の過去10年間に承認された

図2 審査期間（月数）の年次推移（承認年毎；2008～2017年）



注）審査期間が100ヶ月を超える以下2品目は、グラフから除外した。

2010年承認（新用量、剤形追加）の「エボジン皮下注シリンジ24000」（審査期間195.1ヶ月）

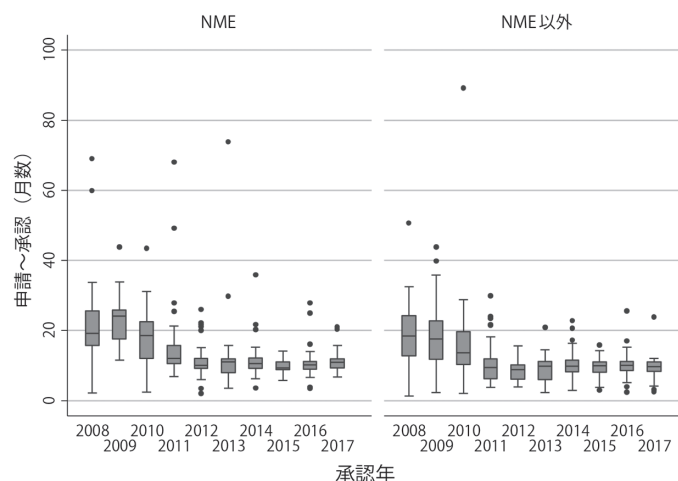
2015年承認（効能追加）の「献血ヴェノグロブリン IH 5 % 静注 2.5g/50mL」（審査期間208.2ヶ月）

表2 審査期間（月数）の推移

承認年	全体				通常審査品目（迅速処理含む）				優先審査品目			
	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD
2008	78	19.0	20.0	11.0	48	21.5	22.0	10.1	30	15.6	16.8	11.8
2009	94	18.9	19.5	8.6	81	19.6	20.0	8.7	13	15.2	16.2	7.0
2010	104	14.7	18.2	20.0	89	15.7	18.5	19.9	13	12.0	18.7	22.1
2011	131	10.1	11.7	7.8	116	10.6	12.0	8.2	15	9.1	9.7	1.8
2012	120	9.5	9.5	3.7	97	9.7	9.6	4.0	23	9.1	8.9	1.6
2013	124	10.2	9.9	6.8	104	10.7	9.7	3.9	20	8.2	11.2	14.8
2014	137	10.0	10.5	3.9	94	11.0	11.0	3.5	43	8.8	9.3	4.6
2015	106	9.9	11.4	19.2	76	10.7	12.8	22.5	30	8.0	7.9	1.5
2016	125	10.1	10.3	3.4	86	10.9	11.1	3.5	39	8.4	8.4	2.2
2017	85	10.0	9.9	3.4	61	10.9	10.6	3.6	24	8.3	8.1	1.5
計	1,104	10.7	12.6	10.9	852	11.0	13.2	11.4	250	8.9	10.8	8.8

注）2010年の特例承認2品目（乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチンH1N1「ノバルティス」筋注用、アレバンリックス（H1N1）筋注）は通常の審査プロセスと異なるため、優先、通常には分類せず承認品目数にのみ含めた。

図3 審査期間（月数）の推移（NMEとNME以外）（承認年毎；2008～2017年）



注）審査期間が100ヶ月を超える以下2品目は、グラフから除外した。
 2010年承認（新用量、剤形追加）の「エボジン皮下注シリンジ24000」（審査期間195.1ヶ月）
 2015年承認（効能追加）の「献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g/50mL」（審査期間208.2ヶ月）

表3 審査期間（月数）の推移（NMEとNME以外）（承認年毎；2008～2017年）

承認年	NME				NME以外			
	N	中央値	平均値	SD	N	中央値	平均値	SD
2008	34	19.1	21.3	13.2	44	18.4	18.9	8.9
2009	25	24.1	23.3	7.4	69	17.6	18.1	8.6
2010	33	18.5	17.7	9.1	71	13.7	18.4	23.5
2011	38	12.1	15.6	11.5	93	9.4	10.2	4.9
2012	45	10.1	11.0	4.7	75	9.0	8.5	2.5
2013	32	11.0	12.8	11.9	92	9.9	9.0	3.3
2014	60	10.5	11.3	4.4	77	9.9	9.8	3.5
2015	38	9.3	9.8	1.9	68	10.0	12.4	23.9
2016	52	10.2	10.5	3.9	73	10.1	10.1	3.0
2017	24	10.9	11.4	3.7	61	9.8	9.3	3.1
計	381	11.2	13.8	8.8	723	10.3	12.0	11.9

1,104品目の審査期間の年次推移を表2および図2に示した。

2017年承認の85品目の審査期間（中央値）は、全体で10.0ヶ月、通常審査品目（迅速処理含む）で10.9ヶ月、優先審査品目で8.3ヶ月となり、2016年とほぼ同様であった。

表3および図3に申請区分別（NMEとNME以外）の審査期間を示した。2017年に承認されたNME24品目の審査期間（中央値）は、10.9ヶ月であり、2015年の9.3ヶ月よりも1.6ヶ月、2016年の

10.2ヶ月よりも0.7ヶ月長くなっていた。また、NME以外の品目は、9.8ヶ月であり、2015年の10.0ヶ月、2016年の10.1ヶ月とほぼ同様であった。2017年はNMEの審査期間がNME以外の品目の審査期間よりも長くなっていた。

新有効成分含有医薬品（NME）に関する分析

ここからは、2017年に承認されたNME（24品目）の内訳に関してさらに調査した。2017年に承認されたNME 24品目の一覧を表4に示す。

表4 2017年に承認された新有効成分含有医薬品一覧（全24品目）

	申請会社	製品名	分野 ³⁾	審査区分 ⁴⁾	申請日	承認日
1	塩野義製薬株式会社	インチュニブ錠1mg 3mg	第3の1	通常	2016/1/27	2017/3/30
2	塩野義製薬株式会社	スインプロイク錠0.2mg	第1	通常	2016/3/30	
3	第一三共プロファーマ株式会社	ナルラピド錠1mg 2mg 4mg ナルサス錠2mg 6mg 12mg 24mg	第3の2	通常	2016/3/31	
4	サノフィ株式会社	ザルトラップ点滴静注100mg 200mg	抗癌	通常	2016/4/27	
5	ムンディファーマ株式会社	ムンデシンカブセル100mg	抗癌	希少	2016/6/7	
6	武田薬品工業株式会社	ニンラーロカブセル2.3mg 3mg 4mg	抗癌	希少	2016/7/4	
7	CSL ベーリング株式会社	ケイセントラ静注用500 1000	血液	希少	2016/8/25	
8	興和株式会社	バルモディア錠0.1mg	第2	通常	2015/10/19	2017/7/3
9	日本イーライリリー株式会社	オルミエント錠2mg 4mg	第6の1	通常	2016/3/11	
10	マルホ株式会社	アメンナリーフ錠200mg	第4	通常	2016/4/27	
11	ムンディファーマ株式会社	ジフォルタ注射液20mg	抗癌	希少	2016/8/30	
12	セルジーン株式会社	イストダックス点滴静注用10mg	抗癌	希少	2016/9/2	
13	バイオジェン・ジャパン株式会社	スピラザ錠12mg	第3の1	希少	2016/12/7	
14	鳥居薬品株式会社	シダキユアスギ花粉舌下錠2,000JAU 5,000JAU	第6の1	通常	2015/12/25	2017/9/27
15	日本メジフィジックス株式会社	ビザミル静注	放射	通常	2016/10/3	
16	サノフィ株式会社	ケブザラ皮下注150mg 200mg シリンジ、 ケブザラ皮下注150mg 200mg オートインジェクター	第6の1	通常	2016/10/7	
17	帝國製薬株式会社	ルバフィン錠10mg	第6の1	通常	2016/10/19	
18	CSL ベーリング株式会社	エイフスチラ静注用250 500 1000 1500 2000 2500 3000	血液	通常	2016/10/27	
19	ファイザー株式会社	イブランスカブセル25mg 125mg	抗癌	通常	2016/10/31	
20	MSD 株式会社	ジーンブラバ点滴静注625mg	第4	通常	2016/10/31	
21	グラクソ・スミスクライン株式会社	ベンリスタ点滴静注用120mg 400mg、 ベンリスタ皮下注200mg オートインジェクター、 ベンリスタ皮下注200mg シリンジ	第6の1	通常	2016/12/13	
22	ヤンセン ファーマ株式会社	ダラザレックス点滴静注100mg、400mg	抗癌	希少	2016/12/20	
23	アッヴィ合同会社	マヴィレット配合錠	第4	優先	2017/2/14	
24	メルクセロノ株式会社	バベンチオ点滴静注200mg	抗癌	希少	2017/3/7	

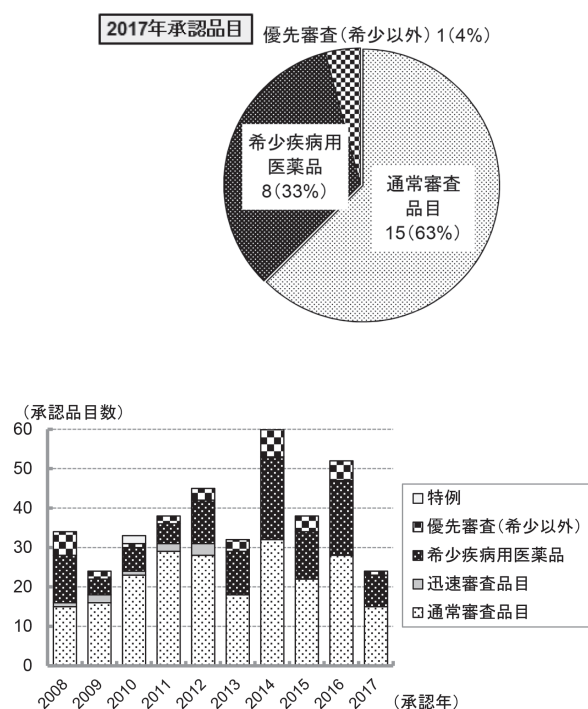
3)「分野」は、審査対象の医薬品の薬効の領域をいくつかまとめたものを示す。

第1分野（消化器官用薬、外皮用薬等）、第2分野（循環器官用薬、抗パーキンソン病薬、脳循環・代謝改善薬、アルツハイマー病薬）、第3分野の1（中枢神経系用薬、末梢神経系用薬。ただし、麻酔用薬を除く）、第3分野の2（麻酔用薬、感覚器官用薬（炎症性疾患に係るものを除く）、麻薬）、第4分野（抗菌剤、寄生虫・抗ウイルス剤（エイズ医薬品分野を除く））、第6分野の1（呼吸器官用薬、アレルギー用薬（内服のみ）、感覚器官用薬（炎症性疾患））、放射性医薬品分野（放射性医薬品）、抗癌分野（抗癌性腫瘍用薬）、血液製剤分野（血液製剤）

4)「通常」は通常審査品目、「希少」は希少疾病用医薬品、「優先」は希少疾病用医薬品以外の優先審査品目を示す。

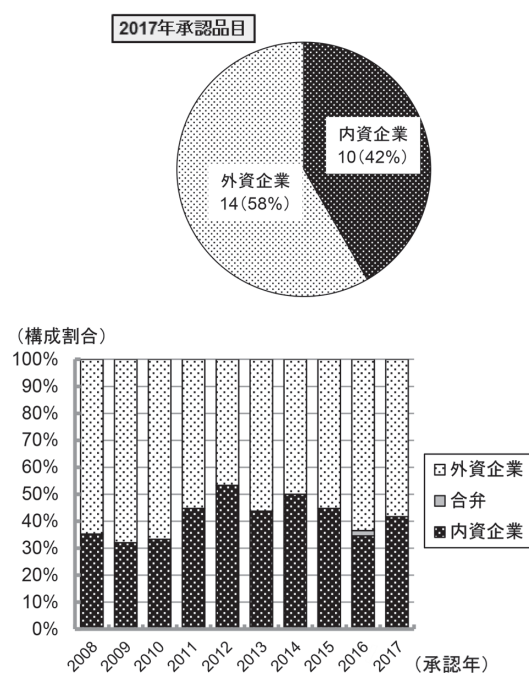
審査区分別の承認品目数に関して、2017年承認品目の内訳（割合）と、過去10年間の年次推移を図4に示す。2017年に承認されたNMEは通常審査品目が15品目（63%）、希少疾病用医薬品（優先審査品目）が8品目（33%）、希少疾病用医薬品以外の優先審査品目が1品目（4%）であった。過去10年間で承認されたNMEでみると、希少疾病用医薬品の割合は全体の16～37%であり、2017年の33%は比較的高い割合であった。

図4 審査区分別の割合とその推移（NME）



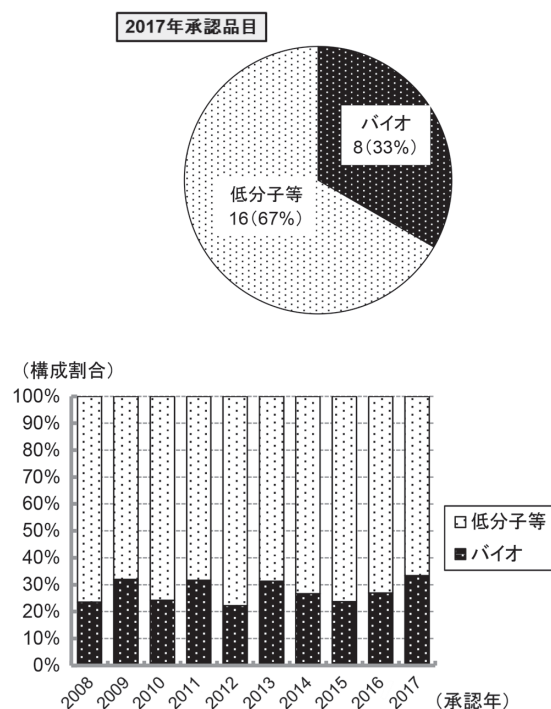
次に、承認品目毎に申請企業を内資企業、外資企業に分類し、集計した。2017年の内訳および過去10年間の年次推移を図5に示す。2017年は内資企業が10品目（44%）であったのに対し、外資企業は14品目（56%）であった。外資企業が内資企業を上回る傾向は、過去10年間ほぼ同様であった。

図5 申請企業の内資・外資の割合と推移（NME）



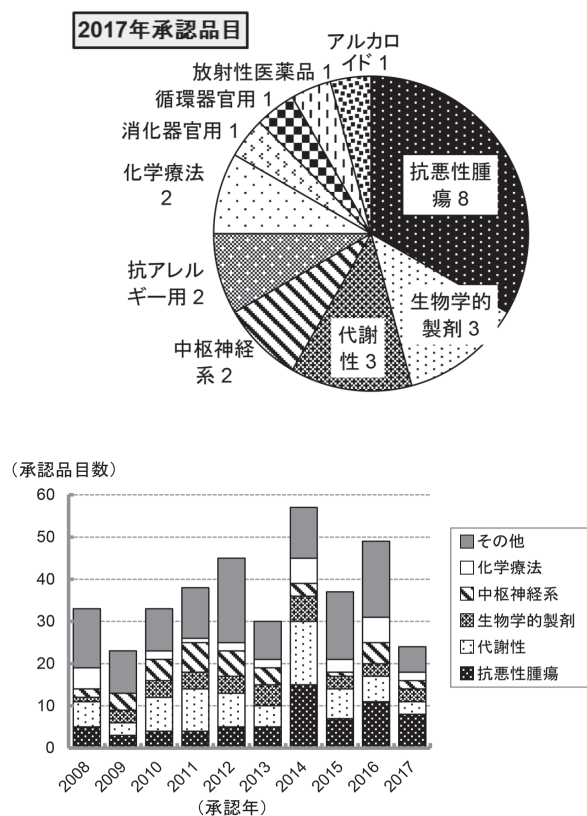
さらに、バイオ医薬品の承認品目数に関して、2017年承認品目での内訳（割合）と過去10年間の年次推移を図6に示す。2017年に承認されたNMEのうち、バイオ医薬品は8品目で全体の33%であった。この割合は過去10年間で最も高い割合であった。

図6 バイオ医薬品の割合と推移（NME）



また、薬効分類⁵⁾の承認品目数に関して、2017年承認品目での内訳（割合）と過去10年間の推移を図7に示す。2017年に承認されたNMEは、抗悪性腫瘍薬が最も多く8品目で全体の33%を占めていた。次いで、生物学的製剤⁶⁾、代謝性医薬品が各3品目、化学療法剤、中枢神経系用薬、抗アレルギー用薬が各2品目であった。過去10年間でみると、代謝性医薬品が72品目と最も多いが、抗悪性腫瘍薬の承認数が特に2014年以降大きく増えてきており、2017年は全体に占める抗悪性腫瘍薬の割合は特に高かった。

図7 薬効分類別の品目数の割合と推移（NME）



最後に

日本で2017年に承認された新医薬品の承認情報および審査期間について、PMDAの公表情報等をもとに集計した結果、承認品目数は85品目と過去10年間で2番目に少なかったが、審査期間（中央値）は10.0ヶ月であり、PMDAの審査期間が大幅に短縮した2011年以降の審査期間とほぼ同様であった。

なお、2018年1月19日に新たに14品目（NME 10品目）が承認されており、年度毎（2017年度：2017年4月～2018年3月）で集計した場合は、今回の結果と異なる結果が得られる可能性があることは留意されたい。

5) 薬効分類は、各品目の添付文書に記載されている薬効分類（日本標準商品分類番号（87）に基づく分類）をもとに大分類別に集計した。

6) 生物学的製剤は、大分類「61 生物学的製剤」に該当する薬剤で、中分類では「631 ワクチン類」、「632 毒素及びトキソイド類」、「633 抗毒素及びレプロスピラ血清類」、「634 血液製剤類」、「635 生物学試験用製剤」、「636 その他の生物学的製剤」が含まれる。

主な活動状況（2017年11月～2018年2月）

11月	1日	政策研ニュース No.52発行	
	7日	講演	「医療健康分野のビッグデータ－期待される活用と課題（2次活用の立場から）－」 医薬産業政策研究所 統括研究員 森田正実 （製薬協メディアフォーラム「医療健康分野における AI/ビッグデータの活用について」にて）
	13日	講演	「Utilization of Digital Health Data:Recent Trends and Challenges」 医薬産業政策研究所 主任研究員 杉浦一輝 （第14回 DIA Japan Annual Meeting 2017にて）
	14日	講演	「医療健康分野のビッグデータ－医療や創薬への利活用について－」 医薬産業政策研究所 統括研究員 森田正実 （第32回 製薬協 患者団体セミナーにて）
	20日	講演	「医療健康分野のビッグデータ－医療や創薬への利活用について－」 医薬産業政策研究所 統括研究員 森田正実 （第33回 製薬協 患者団体セミナーにて）
2月	13日	講演	「医療健康分野のビッグデータ－期待される活用と課題（2次活用の立場から）－」 医薬産業政策研究所 統括研究員 森田正実 （2018ライフサイエンス知財フォーラムにて）
	21日 23日	講演	「低分子医薬品の現状分析－低分子から中分子への広がり－」 医薬産業政策研究所 主任研究員 戸邊雅則 （インフォーマ・ファーマインテリジェンス セミナー 東京・大阪会場にて）
	28日	講演	「医薬産業における Digital Health の活用」 医薬産業政策研究所 主任研究員 杉浦一輝 （レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会 専門コース第218回にて）

レポート・論文紹介（2017年11月～）

日本と海外のバイオシミラー市場占有率

医薬産業政策研究所 主任研究員 赤羽宏友

レギュラトリーサイエンス学会誌 Vol.8 No.1 2018年1月

日本製薬工業協会
医薬産業政策研究所
OPIR

Office of Pharmaceutical Industry Research

政策研ニュース

2018年3月発行

〒103-0023

東京都中央区日本橋本町2-3-11

日本橋ライフサイエンスビル7階

TEL 03-5200-2681

FAX 03-5200-2684

MAIL opir-sp@jpma.or.jp

<http://www.jpma.or.jp/opir/>

無断転載を禁ずる