

ウルトラオーファンドラッグの薬価算定の実態および薬価を予見する因子の研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2023-06-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 川上, 明彦 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00033469

ウルトラオーファンドラッグの薬価算定の実態および薬価を
予見する因子の研究

Study on the actual status of the price calculation
and factors in predicting drug prices for ultra-orphan
drugs

2023年2月

川上 明彦
Akihiko KAWAKAMI

ウルトラオーファンドラッグの薬価算定の実態および薬価を予見する因子の研究

Study on the actual status of the price calculation and factors in predicting drug prices for ultra-orphan drugs

2023年2月

東京女子医科大学大学院医学研究科および早稲田大学大学院先進理工学研究科
共同先端生命医科学専攻 先端治療機器設計・開発評価研究

川上 明彦
Akihiko KAWAKAMI

目次

1.	序論.....	1
1.1	本研究の背景.....	1
1.1.1	希少疾患について.....	1
1.1.2	製薬企業の希少疾患領域への参入.....	1
1.1.3	希少疾病用医薬品と指定難病.....	1
1.1.4	希少疾患領域におけるドラッグ・ラグ.....	3
1.1.5	希少疾患を対象とする医薬品等の開発・承認を促進させるための課題.....	4
1.1.6	ウルトラオーファンドラッグ開発の課題.....	6
1.1.7	医薬品の薬価制度の課題との関係.....	7
1.2	本研究の目的.....	8
1.3	本研究の意義.....	8
1.4	本論文の構成.....	8
2.	ウルトラオーファンドラッグの特定と特徴の整理.....	11
2.1	背景.....	11
2.2	目的.....	11
2.3	方法.....	11
2.3.1	ウルトラオーファンドラッグの特定.....	11
2.3.2	ウルトラオーファンドラッグの特徴の整理.....	14
2.4	結果.....	16
2.4.1	薬価基準収載されている希少疾病用医薬品、希少疾病用再生医療等製品の特定.....	16
2.4.2	ウルトラオーファンドラッグの特定.....	16
2.4.3	ウルトラオーファンドラッグの特徴の整理.....	17
2.5	考察.....	21
2.6	本章のまとめ.....	21
3.	薬価算定・保険償還・患者アクセス制度の分析.....	22
3.1	背景.....	22
3.2	目的.....	25
3.3	方法.....	25
3.4	結果.....	26
3.4.1	各国の制度.....	26
3.4.2	各国の戦略と特別措置.....	31
3.5	考察.....	33

3.6	本章のまとめ	36
4.	ウルトラオーファンドラッグの薬価、市場規模、薬価調整因子の実態調査	37
4.1	背景.....	37
4.2	目的.....	37
4.3	方法.....	37
4.3.1	調査対象.....	37
4.3.2	年間薬価ならびに予測販売金額と予測投与患者数の比較	38
4.3.3	ウルトラオーファンドラッグとそれ以外の品目との薬価算定状況の比較	38
4.3.4	統計解析手法	39
4.4	結果.....	40
4.4.1	調査対象.....	40
4.4.2	年間薬価ならびに予測販売金額と予測投与患者数の比較	41
4.4.3	ウルトラオーファンドラッグとそれ以外の品目との薬価算定状況の比較	45
4.5	考察.....	55
4.6	本章のまとめ	57
5.	ウルトラオーファンドラッグの薬価予見因子の調査	58
5.1	背景.....	58
5.2	目的.....	62
5.3	方法.....	62
5.3.1	調査対象.....	62
5.3.2	各因子の情報	62
5.3.3	原価計算方式における補正加算等調整前年間薬価.....	62
5.3.4	原価計算方式および類似薬効比較方式(Ⅰ)における補正加算.....	62
5.3.5	統計解析手法	63
5.4	結果.....	64
5.4.1	調査対象品目	64
5.4.2	各因子の状況	64
5.4.3	原価計算方式における補正加算等調整前年間薬価.....	66
5.4.4	原価計算方式および類似薬効比較方式(Ⅰ)における補正加算.....	68
5.5	考察.....	77
5.5.1	補正加算等調整前年間薬価.....	77
5.5.2	補正加算.....	77
5.6	本章のまとめ	83
6.	結論.....	84

6.1	本研究のまとめ	84
6.2	ウルトラオーファンドラッグの薬価算定に関する提案	86
6.3	本研究の限界	87
6.4	本研究の意義	88
6.5	今後の展望	89
	引用文献	90
	謝辞	91
	付録	92
	研究業績	98

目次

図 1-1	製造販売までの流れと対応する主な課題	5
図 1-2	本論文の構成	10
図 2-1	ウルトラオーファンドラッグ(医薬品)の特定の流れ	12
図 2-2	ウルトラオーファンドラッグ(再生医療等製品)の特定の流れ	13
図 2-3	薬効分類ごとの品目数	17
図 2-4	薬効分類の割合	18
図 2-5	各モダリティの品目数	19
図 2-6	採用されているモダリティの割合	20
図 3-1	主な薬価算定方式(令和4年3月31日時点)	22
図 3-2	補正加算(令和4年3月31日時点)	23
図 3-3	原価計算方式における原価の積み上げ	23
図 3-4	薬価・保険償還・患者アクセスに関する各ステークホルダーの考え方	25
図 4-1	調査対象品目の分類	40
図 4-2	予測投与患者数桁数別の年間薬価	41
図 4-3	予測投与患者数桁数別の予測販売金額	43
図 4-4	ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグの年間薬価	45
図 4-5	ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグの予測販売金額	46
図 4-6	薬価算定方式毎の年間薬価	48
図 5-1	有用性系加算の4つの要件項目(イ, ロ, ハ, ニ)	59
図 5-2	治療方法・期間別の補正加算等調整前年間薬価と予測投与患者数の関係	67

表 目次

表 1-1 「希少疾病用医薬品等への指定制度」と「指定難病」	2
表 1-2 希少疾患を対象とする医薬品等の開発・承認を促進させるための課題一覧	5
表 1-3 高薬価であるウルトラオーファンドラッグの例	6
表 2-1 薬効分類コードと薬効分類の一覧	14
表 2-2 モダリティの種類と定義	15
表 2-3 薬価収載されているウルトラオーファンドラッグとオーファンドラッグの品目数	16
表 3-1 薬価算定の例	24
表 3-2 各国の薬価算定制度の概要	27
表 3-3 各国の保険償還制度の概要	28
表 3-4 各国の患者アクセス制度の一覧	29
表 3-5 ウルトラオーファンドラッグや希少疾患等に対する特別措置のまとめ	30
表 3-6 イギリスの薬価算定・保険償還・患者アクセス制度と特別措置による各ステークホルダーへの影響	34
表 3-7 フランスの薬価算定・保険償還・患者アクセス制度と特別措置による各ステークホルダーへの影響	34
表 3-8 ドイツの薬価算定・保険償還・患者アクセス制度と特別措置による各ステークホルダーへの影響	34
表 3-9 アメリカの薬価算定・保険償還・患者アクセス制度と特別措置による各ステークホルダーへの影響	35
表 3-10 日本の薬価算定・保険償還・患者アクセス制度と特別措置による各ステークホルダーへの影響	35
表 4-1 患者数術数別の年間薬価の有意差の有無	42
表 4-2 患者数術数別の予測販売金額の有意差の有無	44
表 4-3 採用された薬価算定方式	47
表 4-4 類似薬効比較方式(Ⅰ)での薬価算定調整因子の適用状況	50
表 4-5 原価計算方式(新)での薬価算定調整因子の適用状況	52
表 4-6 原価計算方式(旧)での薬価算定調整因子の適用状況	54
表 5-1 要件項目①「臨床上有用な新規の作用機序」を細分化した要件項目と該当するポイント	59
表 5-2 要件項目②「類似薬に比した高い有効性又は安全性」を細分化した要件項目と該当するポイント	60
表 5-3 要件項目③「対象疾病の治療方法の改善」を細分化した要件項目と該当するポイント	60
表 5-4 要件項目④「製剤工夫による高い医療上の有用性」を細分化した要件項目と該当するポイント	61
表 5-5 各因子の状況	65
表 5-6 補正加算等調整前年間薬価と各因子	66
表 5-7 補正加算等調整前年間薬価と各因子の分散分析	67

表 5-8 有用性系加算の適用状況	68
表 5-9 有効性系加算と各因子の関係	69
表 5-10 モダリティ別の「①新規作用機序」の適用状況	70
表 5-11 治療方法・期間別の「①新規作用機序」の適用状況	70
表 5-12 プラセボ対照試験の有無による「②高い有効性等」の適用状況	71
表 5-13 既存薬・標準治療対照試験の有無による「②高い有効性等」の適用状況	71
表 5-14 既存薬・標準治療に対する優越性の有無による「②高い有効性等」の適用状況	71
表 5-15 「③治療方法の改善」の細分化した要件項目の適用品目数	72
表 5-16 「a.既存治療で効果不十分な患者群における効果」の適用根拠の要約	73
表 5-17 「b.標準的治療法としての位置づけ」の適用根拠の要約	73
表 5-18 「c.効果の発現時間、持続時間の改善、利便性の向上」の適用根拠の要約	74
表 5-19 「e.上記の他、特に著しい治療方法の改善を薬価算定組織が認める」の適用根拠の要約	74
表 5-20 「f.上記 a～e を満たし、標準的治療法が確立されていない重篤な疾病を適応対象とする」の 適用根拠の要約	74
表 5-21 補正加算等調整前年間薬価と補正加算の予見因子の一覧	81
表 5-22 有用性系加算と市場性系加算の合計点上位 3 品目の予見因子の状況	82

用語・略称の一覧

本論文では、以下のとおり用語・略称の統一を図る。

用語

本論文での表記	定義
ウルトラオーファンドラッグ	日本において、希少疾病用医薬品に指定されている、または希少疾病用再生医療等製品に指定され厚生労働省中央社会保険医療協議会総会において、医療保険上の取り扱いについて医薬品の例により対応することとされた品目のうち、国内患者数が 1,000 人程度未満である品目。
オーファンドラッグ	日本において、希少疾病用医薬品に指定されている、または希少疾病用再生医療等製品に指定され厚生労働省中央社会保険医療協議会総会において、医療保険上の取り扱いについて医薬品の例により対応することとされた品目のうち、ウルトラオーファンドラッグを除いた品目。
ドラッグ・ラグ	海外で承認されている医薬品が日本で承認されるまでの時間差のこと。
有用性系加算	補正加算のうち、画期性加算、有用性加算(Ⅰ)、有用性加算(Ⅱ)の総称。
市場性系加算	補正加算のうち、市場性加算(Ⅰ)、市場性加算(Ⅱ)、小児加算の総称。

略称

本論文での表記	正式名称・意味など
AAC	コンパッションネート・アクセス許可 (autorisation d'accès compassionnel)
AAP	早期アクセス許可 (autorisation d'accès précoce)
AMED	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development)
ASMR	医療サービスの改善度による評価基準 (Amelioration du Service Medical Rendu)
CDF	抗がん剤基金 (Cancer Drugs Fund)
CPC	コンパッションネート・アクセス・フレームワーク (cadre de prescription compassionnel)
DCT	分散化臨床試験 (Decentralized Clinical Trials)
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
FDA	アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
HST	(Highly Specialized Technology)
HTA	医療経済評価 (Health Technology Assessment)
IRB	倫理審査委員会 (Institutional Review Board)
NHS	公的医療保障制度 (National health Service)
NIBIOHN	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 (National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition)
NICE	国立臨床評価研究所 (National Institute for Health Care Excellence)
PAS	患者アクセススキーム (Patient Access Scheme)
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

本論文での表記	正式名称・意味など
RWD	リアルワールドデータ(Real World Data)
SMR	医療上の有用性(Service Medical Rendu)

1. 序論

1.1 本研究の背景

1.1.1 希少疾患について

患者数が少ない疾患は、希少疾患と呼ばれている。希少疾患の定義は、患者数の閾値を含めて、国・地域により様々であるが、一般的には患者数が人口1万人当たり1～5人未満の疾患とされている^{1,2,3}。希少疾患は、5,000～8,000種以上あり、現在も新たな希少疾患が続々と報告されていると言われて⁴。個々の希少疾患の患者数は少ないものの、希少疾患全体の患者数は、世界で3億5,000万人と推定されており、患者数は全人口の約6～10%、出生数の3～4%を占める。また、希少疾患の80%は遺伝性であり、その他ウイルスや細菌への感染、その他の環境要因で発症すると考えられている。希少疾患のうち、95%は治療薬が存在しないと言われている⁵。そのため、希少疾患の多くは、医療上のニーズが高い。

1.1.2 製薬企業の希少疾患領域への参入

近年、希少疾患を対象とする医薬品・再生医療等製品の開発を積極的に行う製薬企業が増えてきている。2021年にFDAが承認した医薬品の半数以上が希少疾病用医薬品であり、2026年には希少疾病用医薬品の売り上げは、全医薬品の売り上げの5分の1を占めるようになると予想されている⁶。製薬企業が希少疾患領域に参入している理由は、市場環境の変化と、科学技術の進化によるものと考えられている⁷。市場環境の変化として、従来の重点領域である生活習慣病領域等での新薬開発確率が下がり、新薬の創出が困難になったこと、医薬品等の開発において国際共同開発が浸透し、市場をグローバルに捉えられるようになったことが挙げられている。一方、科学技術の変化として、遺伝子解析技術が進歩し、病因の解明が進むことで、遺伝性疾患が多い希少疾患へのアプローチが容易になったこと、革新的医薬品の開発には新規モダリティへの導入が必要なことが挙げられている。以上より、希少疾患領域にはアンメットニーズがあり、科学技術の進歩により遺伝子等を標的とする革新的な新薬を提供可能になり、市場をグローバルで捉えることができるようになったため、多くの製薬企業が参入していると考えられている。

1.1.3 希少疾病用医薬品と指定難病

日本では、患者数が少なく医療上のニーズが高い希少疾患に対する医薬品・医療機器・再生医療等製品(以下、「医薬品等」とする。)の開発を支援するため、一定の条件を満たす医薬品等を希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器・希少疾病用再生医療等製品(以下、「希少疾病用医薬品等」とする。)に指定し、様々な特別の支援措置が講じられている。その条件とは、対象疾患の国内患者数が5万人未満であるまたは対象疾病が難病に指定されていること、医療上の必要性が高いこと、当該医薬品の開発可能性があることである。以上の条件を満たし、厚生労働省に希少疾病用医薬品等と指定されると、研究開発費の助成、研究開発に係る税制措置、薬事承認審査における優先措置、製造販売後の独占期間の延長、薬価算定での加算など、様々な支援措置が受けられる。また、国立研究開発法人日本医療

研究開発機構(AMED)では、希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業により希少疾病用医薬品への指定前における研究開発費用を補助する等、様々な研究開発支援策が施されている。

また、日本では、希少疾病用医薬品等への指定制度の他、治療の難しい患者の医療費負担を軽減するために疾患が指定される「指定難病」がある。指定難病の多くは、希少疾患に該当する。日本における希少疾病用医薬品等への指定制度と指定難病の制度の概要を表 1-1 に示す。

このように、日本では、希少疾病用医薬品等への指定制度や指定難病により、希少疾患に対する医薬品等の開発促進や、患者の負担軽減を図っている。

表 1-1 「希少疾病用医薬品等への指定制度」と「指定難病」

	希少疾病用医薬品等への指定制度	指定難病
根拠法	医薬品医療機器等法 第 77 条の 2	難病法
施行年	1993 年	2015 年
指定要件の概要	国内患者数 5 万人未満又は指定難病に指定されている 重篤な疾患であり、特に医療上の必要性が高い 開発の可能性が高い	客観的な診断基準が確立 発病機構が不明 治療法が未確立で希少な疾患 長期の療養が必要 本邦における患者数が一定人数未満(人口のおおむね千分の一程度に相当する数)
指定による支援措置	助成金の交付 試験計画に対する指導・助言 税制措置 優先審査 再審査期間の延長(最長 10 年間)	医療費助成
指定者	薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、厚生労働大臣が指定	厚生科学審議会の意見を聴いて、厚生労働大臣が指定
指定を受けた数	医薬品:525 品目 医療機器:32 品目 再生医療等製品:21 品目 (令和 3 年 10 月 1 日時点)	338 疾病 (令和 3 年 11 月 1 日時点)

1.1.4 希少疾患領域におけるドラッグ・ラグ

前述のとおり、日本では、希少疾病用医薬品への指定制度等、希少疾患に対する医薬品等の開発促進施策が講じられているものの、希少疾患領域においてドラッグ・ラグが発生している可能性がある。

ドラッグ・ラグは、海外で承認されている医薬品が日本で承認されるまでの時間差のことであり、開発ラグと審査ラグで構成される。開発ラグとは、海外における申請時期と日本における申請時期の差であり、審査ラグとは、海外と日本における審査期間の差である。独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)は、令和2年度におけるドラッグ・ラグは、0.7年(開発ラグ0.5年、審査ラグ0.7年)と報告しており⁸、平成18年度の2.4年(開発ラグ1.2年、審査ラグ1.2年)⁹から改善されている。

しかしながら、希少疾患領域においては、ドラッグ・ラグが発生している可能性が指摘されている⁵。日本では、オーファンドラッグ(本節では、ウルトラオーファンドラッグを含む。)の承認数は、アメリカと比較し多くない。アメリカにおいて2019年5月までに承認されているオーファンドラッグ376品目のうち、43%が日本未承認であり、そのうち75%が日本での臨床試験が実施されていない。また、2020年1月時点で、過去5年間で承認されたオーファンドラッグは、アメリカ99品目に対し、日本69品目に留まっている。さらに、2018年に日米で承認された医薬品のうち、ウルトラオーファンドラッグを含むオーファンドラッグが占める割合は、アメリカで58%に対し、日本で29%である。

以上より、アメリカではオーファンドラッグの開発・承認が加速している一方、日本はその潮流についていけておらず、このままでは希少疾患領域でのドラッグ・ラグは大きくなることが予想される。ドラッグ・ラグが大きくなることは、日本の希少疾患の患者に、革新的な新薬が届くのが遅れることにつながる。そのため、日本の希少疾患の患者は、海外と比較し、QOLが低くなることが考えられる。

1.1.5 希少疾患を対象とする医薬品等の開発・承認を促進させるための課題

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)は、日本での希少疾患を対象とする医薬品等の開発・承認を促進させるために、2021 年度に「希少難治性疾患における国内外の規制対応、開発企業及び周辺環境の現状及び動向調査」を株式会社三菱総合研究所に委託し実施した⁷。当該調査では、希少疾患の医薬品等の開発・承認に係る動向分析を行い、希少疾患を対象とする医薬品等の開発・承認を促進させるための課題を、規制科学、科学技術、周辺環境のそれぞれの観点で整理している(表 1-2)。希少疾患を対象とする医薬品等の開発・承認には様々な要素が絡み合うため、ひとつの課題を解決すれば直ちに開発・承認が促進されるわけではない。したがって、研究・開発・承認後のそれぞれのフェーズにおいて、規制科学、科学技術、周辺環境の観点から様々な対応策を検討し、講じる必要がある(図 1-1)。

表 1-2 希少疾患を対象とする医薬品等の開発・承認を促進させるための課題一覧

観点	区分	課題
規制科学	希少疾病用医薬品等指定制度	指定タイミングの早期化
		競合開発品・既存品複数存在下での指定
		患者 QOL 向上等ベネフィットによる指定
		指定基準の透明化、拒否事由の開示
	希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業	事業規模拡大、1 件当たり助成金額の増額
		公募・採択タイミングの柔軟化
		助成金以外の支援
	申請データ・臨床評価等	日本人データの必要性事由の明確化
		RWD を活用する場合の要件の明確化
		生物由来原料基準に関する見直し
カルタヘナ法	カルタヘナ法への理解	
科学技術	レジストリ・バイオバンク	レジストリやバイオバンクを統合利用可能なプラットフォームの構築
		RWD の収集基盤の整備
		レジストリの持続的な運営方法の検討
		RWD を活用した臨床評価指標の検討
	アカデミア・ベンチャーシーズの実用化	アカデミアにおける実用化研究への意識の醸成
		アカデミアにおける体系的な研究
		ベンチャーエコシステムの構築
	新規モダリティ研究	競争優位性とトレンドを意識した競争領域への投資
		科学的観点からの支援期間の設定
		ランニングコストの支援
研究拠点	新規モダリティに関するノウハウや製造能力を持ったプレイヤーの充実化	
製造拠点	抗体医薬品、ウイルス製剤、mRNA の製造体制の充実化	
周辺環境	薬価制度	薬価面での開発促進策の検討
		事前予見性の向上
		ウルトラオーファンドラッグの薬価算定方法の検討
		小児用医薬品の薬価算定方法の検討
	治験環境	患者情報の集約・情報共有
		新たな患者リクルート方法の検討
		医療機関における IT ツールの活用
		DCT 実施環境の整備
		中央 IRB の活用促進
	患者会・患者支援団体	運営体制の強化
		予算の確保
		患者会情報の把握・共有
		医薬品開発に関する意識の醸成と知識習得
		アカデミア・製薬企業における PPI に関する認知度・理解度向上

出所)AMED 難治性疾患実用化研究事業「希少難治性疾患における国内外の規制対応、開発企業及び周辺環境の現状及び動向調査報告書(株式会社三菱総合研究所)」(2022 年 3 月)を基に作成

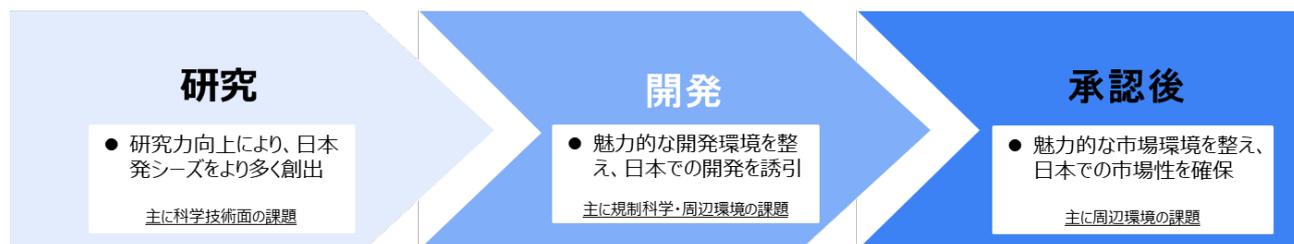


図 1-1 製造販売までの流れと対応する主な課題

1.1.6 ウルトラオーファンドラッグ開発の課題

オーファンドラッグのうち、特に患者数が少なく、国内患者数が1,000人程度未満であるウルトラオーファンドラッグは、その患者数の少なさや市場規模の小ささから特に開発が難しいと言われている。先述のとおり「希少難治性疾患における国内外の規制対応、開発企業及び周辺環境の現状及び動向調査」⁷では、ウルトラオーファンドラッグを含むオーファンドラッグの開発の課題が整理されているが、特にウルトラオーファンドラッグにおける課題として、ウルトラオーファンドラッグは、原価計算方式による積み上げでは採算性確保は難しく、事業が成り立たないことが課題として指摘されている(表 1-2)。また、一般社団法人日本バイオテック協議会は、2019年7月24日ならびに、2021年5月12日に厚生労働省中央社会保険医療協議会薬価専門部会において、ウルトラオーファンドラッグへの特別な措置として、現行市場性系加算の上位に「ウルトラオーファン加算」の新設を要望している^{10,11}。さらに、医薬産業政策研究所が実施した「日本の希少疾病用医薬品の指定要件の現状に関する研究－製薬企業に対するアンケート調査にもとづく検討－」では、ウルトラオーファンドラッグは採算性が極端に悪いという意見が報告されている¹²。以上より、ウルトラオーファンドラッグ開発の重要な課題として、薬価や採算性の問題が挙げられる。

一方、現行の薬価制度において、ウルトラオーファンドラッグの薬価は、著しく高いことがある。高薬価であるウルトラオーファンドラッグの例を表 1-3 に示す。著しく高薬価が見込まれることは、製薬企業等の開発企業にとっては、ウルトラオーファンドラッグの開発意欲を高めると考えられる。一方、著しく高薬価な医薬品が処方された場合、処方された患者が所属する健康保険組合等保険者の財政が圧迫することが考えられる。また、ウルトラオーファンドラッグは1品目あたりの使用患者は少ないため、1品目だけでは国の医療財政への影響は限定的だが、品目数が増加した場合には、医療財政への影響も大きくなることが想定される。このように著しく高い薬価が付くことは、ウルトラオーファンドラッグを取り巻く各ステークホルダーに対し、様々な影響を及ぼす。しかしながら、ウルトラオーファンドラッグの特徴、薬価算定制度における取り扱い、薬価の実態、薬価を予測する因子等は明らかになっていない。

表 1-3 高薬価であるウルトラオーファンドラッグの例

成分名	ブランド名	効能・効果	算定薬価
エラベグアデマーゼ(遺伝子組換え)	レブコビ筋注	アデノシンデアミナーゼ欠損症	1瓶:846,349円
アスポターゼ アルファ(遺伝子組換え)	ストレンジック皮下注	低ホスファターゼ症	1瓶:879,061円
エロスルファーゼ アルファ(遺伝子組換え)	ビミジム点滴静注液	ムコ多糖症IVA型	1瓶:129,908円
オナセムノゲン アベパルボバク	ゾルゲンスマ	脊髄性筋萎縮症(臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む)ただし、抗AAV9抗体が陰性の患者に限る。	1患者当たり: 167,077,222円

1.1.7 医薬品の薬価制度の課題との関係

前節で述べたウルトラオーファンドラッグの薬価に関する課題は、ウルトラオーファンドラッグのみならず医薬品全体の薬価制度の課題であるとも言える。政府の成長戦略実行計画(令和3年6月18日閣議決定)では、医薬品産業の成長戦略として、“*革新的新薬を創出する製薬企業が成長できるイノベーション環境を整備するため、薬価制度における新薬のイノベーションの評価や長期収載品等の評価の在り方の検討を進める。*”と記載された。さらに、令和4年度薬価制度改革の骨子では、I.革新的な医薬品のイノベーション評価、II.国民皆保険の持続性確保の観点からの適正化、III.医薬品の安定供給の確保、薬価の透明性・予見性の確保、IV.その他の4つの観点から制度改定が実施された。前節で述べたウルトラオーファンドラッグの課題は、薬価制度改革における革新的な医薬品のイノベーション評価や、国民皆保険の持続性確保、薬価の透明性・予見性の確保と同様の課題である。本研究では、医薬品の薬価算定ルールのうち、特にウルトラオーファンドラッグの新医薬品の薬価算定に着目するが、本研究は、医薬品全体の薬価制度改革の検討の一助にもなると考えられる。

1.2 本研究の目的

本研究の目的は、ウルトラオーファンドラッグの薬価に着目し、ウルトラオーファンドラッグの薬価算定における取り扱いならびに薬価の実態や薬価の予見因子を明らかにし、今後の薬価算定制度の検討に資する提案をすることである。

1.3 本研究の意義

本研究で日本のウルトラオーファンドラッグの薬価の実態を明らかにすることは、今後のウルトラオーファンドラッグの開発促進につながるとともに、医薬品全体の薬価制度改革や医療財政適正化の一助にもなると考えられる。

1.4 本論文の構成

本論文は、以下ならびに図 1-2 に示す 6 章から成る。

第 1 章では、本研究の背景、目的、意義、および本研究の構成について述べる。希少疾患の定義は、患者数の閾値を含めて、国・地域により様々であるが、一般的には患者数が人口 1 万人当たり 1～5 人未満の疾患とされ、希少疾患は 5,000～8,000 種以上あると言われている。希少疾患のうち、95%は治療薬が存在しないと言われており、希少疾患の多くは、医療上のニーズが高い。また、科学技術の進歩により遺伝子等を標的とする革新的な新薬が開発可能になり、市場をグローバルで捉えることができたようになった。このため、多くの製薬企業が希少疾患領域に参入している。しかしながら、オーファンドラッグの開発・承認は、アメリカで加速している一方、日本はその潮流についていけておらず、このままでは希少疾患領域でのドラッグ・ラグは大きくなることが想定される。オーファンドラッグ開発の課題は多様であるが、オーファンドラッグのうち、特に患者数が少なく、国内患者数が 1,000 人程度未満であるウルトラオーファンドラッグは、その患者数の少なさや市場規模の小ささから特に開発が難しいと言われており、薬価や採算性の問題がウルトラオーファンドラッグ開発の重要な課題である。そこで、本研究では、ウルトラオーファンドラッグの薬価に着目し、ウルトラオーファンドラッグの薬価算定における取り扱いならびに薬価の実態や薬価の予見因子を明らかにし、今後の薬価算定制度の検討ならびにウルトラオーファンドラッグ開発の事業性検討に資する提案を目的としていることを示した。

第 2 章では、ウルトラオーファンドラッグについての調査を行う。ウルトラオーファンドラッグは、法令・制度等により定義されたものではなく、またウルトラオーファンドラッグの情報は網羅的には整理されていないことから、2022 年 3 月 31 日時点で薬価収載されているウルトラオーファンドラッグを特定し、それらの特徴を整理することで、第 3 章以降の研究の基となる調査を行う。具体的には、希少疾病用医薬品、希少疾病用再生医療等製品のうち、薬価収載されている品目の抽出を行い、抽出された品目について国内患者数 1,000 人未満の判定を行い、ウルトラオーファンドラッグを特定する。さらに、ウルトラオーファンドラッグならびにオーファンドラッグについて、添付文書、医薬品インタビューフォームから薬効分類、モダリティを調査し、ウルトラオーファンドラッグの特徴を明らかにする。

第 3 章では、薬価算定や保険償還、患者アクセスに関する制度の調査を行う。各制度において、ウルトラオーファンドラッグに対し、どのような特別措置が講じられているか整理し、日本の特徴を明らかにする。ウルトラオーファンドラッグは著しく高い薬価となることがあること、および、薬価算定、保険償還、

患者アクセスについては置かれた立場により考え方が異なることから、日本、アメリカ、欧州主要国（イギリス、フランス、ドイツ）の薬価算定、保険償還、患者アクセス制度と、ウルトラオーファンドラッグやオーファンドラッグについての特別措置を調査し、開発企業、医療財政・保険者、患者の各視点から分析する。

第 4 章では、日本国内で製造販売承認、薬価収載されているウルトラオーファンドラッグの薬価、市場規模、薬価算定に用いられる因子（以下、薬価調整因子とする。）をそれ以外の医薬品と比較し、どのように異なっているかを明らかにすることを目的とする。そのために、2010 年 4 月 16 日～2020 年 8 月 26 日に薬価収載された診断用薬、麻酔薬を除いた治療用の新有効成分含有医薬品を抽出する。抽出した品目について、年間薬価ならびに予測販売金額と予測投与患者数の関係を明らかにする。また、抽出した品目をウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグの 3 つに分類し、年間薬価、予測販売金額、薬価算定方式、薬価算定調整因子を比較する。

第 5 章では、ウルトラオーファンドラッグの、原価計算方式において原価積み上げを行い補正加算等が適用される前の年間薬価（以下、補正加算等調整前年間薬価とする。）や、原価計算方式および類似薬効比較方式（I）における補正加算の適用を予見する因子を探索することを目的とした調査を行う。具体的には、2022 年 3 月 31 日時点で製造販売承認ならびに薬価基準収載されている治療用のウルトラオーファンドラッグのうち、原価計算方式が採用された品目について、薬効分類、モダリティ、既存治療法の有無、治療方法・期間の各因子が補正加算等調整前年間薬価に影響を及ぼしているか調査し、補正加算等調整前年間薬価に影響を及ぼすと思われる因子について、補正加算等調整前年間薬価と予測投与患者数の関係にどのように影響を及ぼしているかを分析する。補正加算については、類似薬効比較方式（I）ならびに原価計算方式が採用された品目について、有用性に関する補正加算（以下、有用性系加算とする。）の合計点数ならびに有用性系加算の 4 つの要件項目の適用状況のそれぞれについて、薬効分類、モダリティ、既存治療法の有無、治療方法・期間、第Ⅲ相試験の実施、第Ⅲ相試験の国内（国際共同を含む）での実施の有無、プラセボを対照とした有効性評価の実施の有無、既存薬・標準治療を対象とした有効性の評価実施の有無、既存薬・標準治療に対する優越性の有無の各因子について分散分析を行う。有用性系加算の 4 つの要件項目それぞれにおいて、有意差のあった因子について、各群におけるポイントの適用状況を整理する。また、要件項目③「対象疾病の治療方法の改善」については、細分化した要件項目の観点が多様であるため、細分化した要件項目ごとに適用根拠について調査する。市場性系加算については、適用状況と適用根拠について調査する。これらをもとに、補正加算等調整前年間薬価や補正加算の予見因子を明らかにする。

第 6 章では、本研究の結論を述べる。本研究のまとめを行い、ウルトラオーファンドラッグの薬価算定制度に関する提案を行う。また、本研究の限界と意義に触れた後、今後の展望について述べる。

以上の 6 章からなる構成によって、ウルトラオーファンドラッグの特定と特徴の整理、薬価算定・保険償還・患者アクセスにおけるウルトラオーファンドラッグの取り扱い、ウルトラオーファンドラッグの薬価の薬価調整因子の実態、ウルトラオーファンドラッグの薬価予見因子を明らかにする。また、今後の薬価算定制度の検討に資する提案を行い、本研究の目的を達成する。

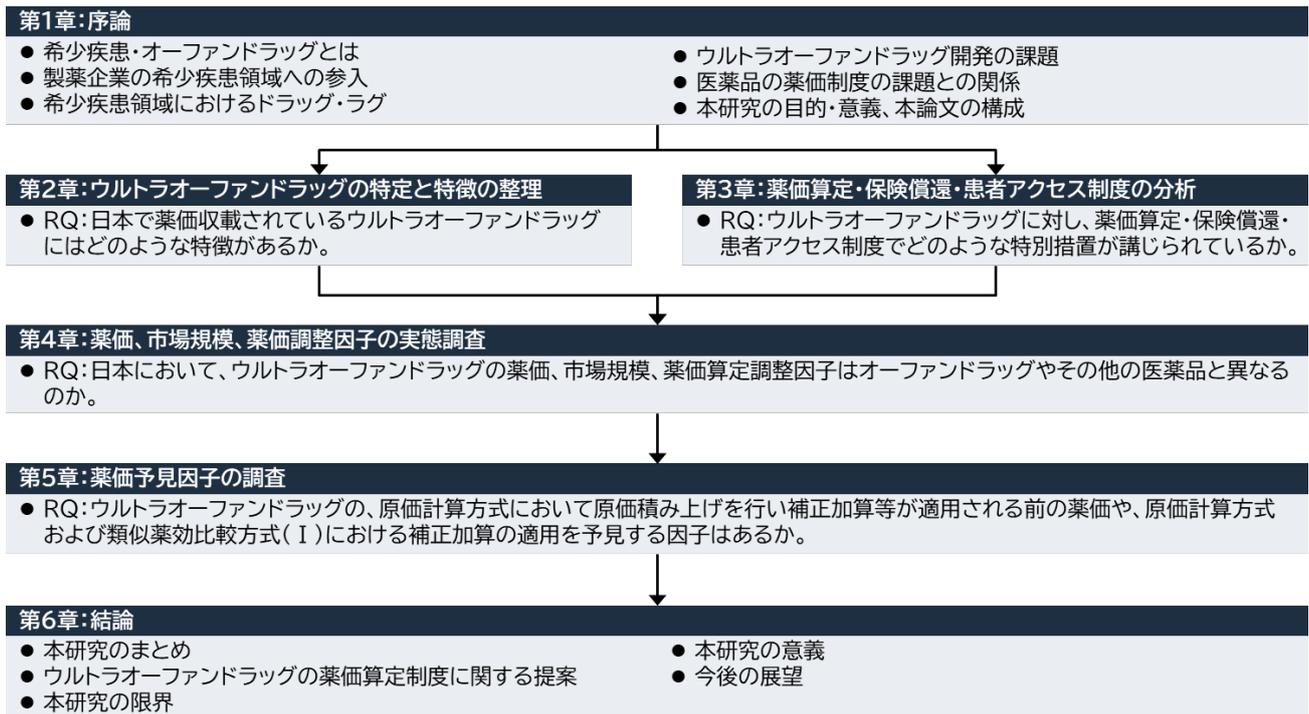


図 1-2 本論文の構成

2. ウルトラオーファンドラッグの特定と特徴の整理

2.1 背景

ウルトラオーファンドラッグは、法令・制度等により定義されたものではない。株式会社三菱総合研究所がAMEDから委託を受け実施し、2020年3月に報告した「ウルトラオーファンドラッグの開発動向調査」では、2019年9月17日時点において、希少疾病用医薬品の指定を受けているウルトラオーファンドラッグを134品目特定している¹³。しかしながら、特定されたウルトラオーファンドラッグのモダリティや薬効分類といった特徴は整理されていない。また、2019年9月18日以降2022年3月31日までに新たに95品目が希少疾病用医薬品の指定を受けたこと、遺伝子治療や細胞治療といった再生医療等製品に分類されるウルトラオーファンドラッグが含まれていないことから、現時点におけるウルトラオーファンドラッグの情報は網羅的には整理されていない。ウルトラオーファンドラッグの薬価の実態を明らかにするためには、薬価収載されているウルトラオーファンドラッグを特定し、それらの特徴を明らかにする必要があると考える。

2.2 目的

本章では、2022年3月31日時点で薬価収載されているウルトラオーファンドラッグを特定し、それらの特徴を整理することで、3章以降の研究の基となる調査を行うことを目的とする。

2.3 方法

2.3.1 ウルトラオーファンドラッグの特定

希少疾病用医薬品、希少疾病用再生医療等製品のうち、薬価収載されている品目の抽出を行い、抽出された品目について国内患者数1,000人未満の判定を行い、ウルトラオーファンドラッグを特定する。

(1) 薬価基準収載されている希少疾病用医薬品、希少疾病用再生医療等製品の抽出

1) 医薬品

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所(NIBIOHN)が公開している希少疾病用医薬品指定品目一覧表(令和4年3月31日現在)¹⁴において製造販売承認を受けている品目のうち、2022年3月31日時点で薬価収載されている品目を抽出する。

2) 再生医療等製品

NIBIOHNが公開している希少疾病用再生医療等製品指定品目一覧表(令和4年3月31日現在¹⁵)において製造販売承認を受けている品目のうち、中央社会保険医療協議会総会において、医療保険上の取り扱いについて医薬品の例により対応することとされた品目について、2022年3月31日時点で薬価収載されている品目を抽出する。

(2) 国内患者数 1,000 人未満の判定

1) 医薬品

a. 2019年9月17日以前に希少疾病用医薬品の指定を受けた品目

2022年3月31日時点で薬価収載されている希少疾病用医薬品のうち、2019年9月17日以前に希少疾病用医薬品の指定を受けた品目については、AMED「ウルトラオーファンドラッグの開発動向調査」¹³のウルトラオーファンドラッグリストに掲載されている品目をウルトラオーファンドラッグとする。

b. 2019年9月18日以降に希少疾病用医薬品の指定を受けた品目

2022年3月31日時点で薬価収載されている希少疾病用医薬品のうち、2019年9月18日以降に希少疾病用医薬品の指定を受けた品目については、厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会および同第二部会の議事録、国立感染症研究所ウェブサイト、難病情報センターウェブサイト、小児慢性特性疾病情報センターウェブサイト、各種関連学会等の情報をもとに国内患者数を概算し、国内患者数が1,000人未満であるかどうかの判断を行う。

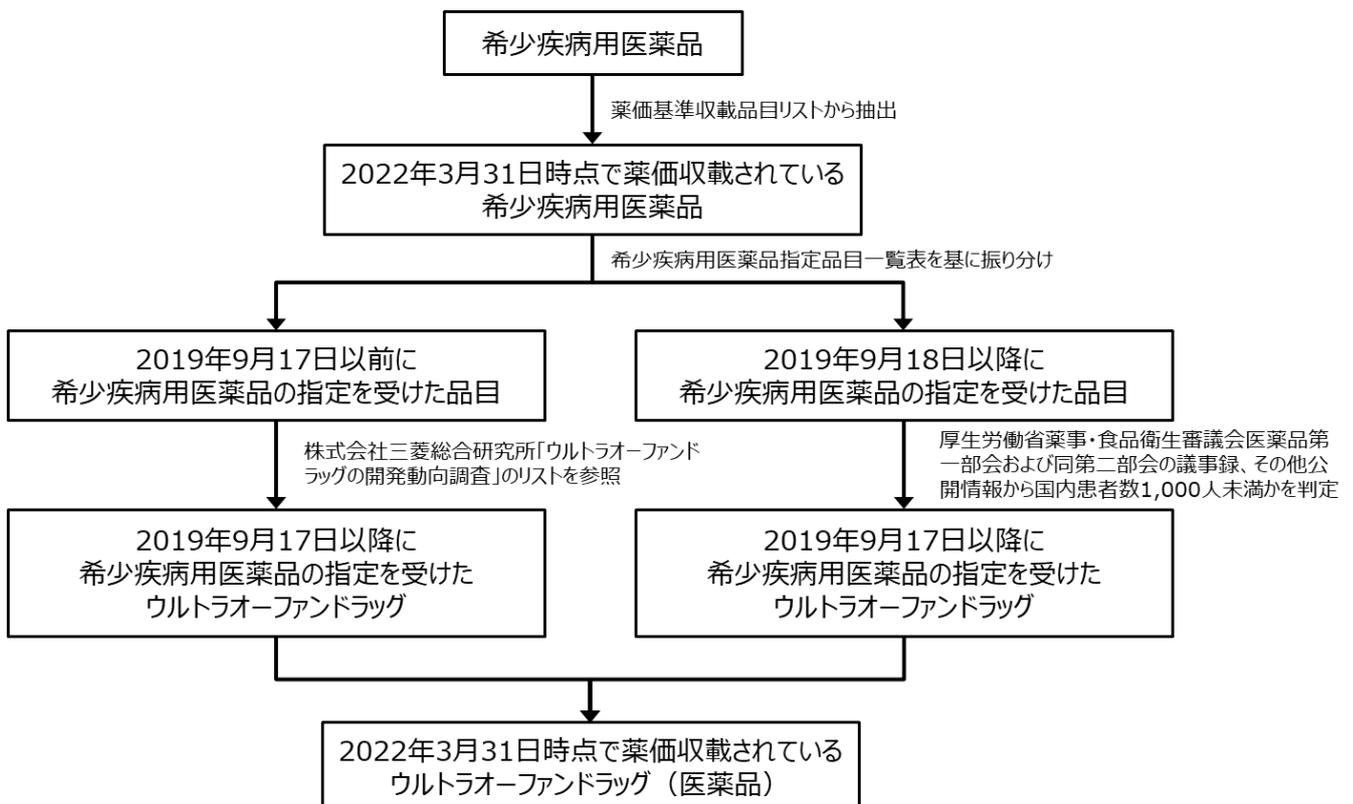


図 2-1 ウルトラオーファンドラッグ(医薬品)の特定の流れ

2) 再生医療等製品

2022年3月31日時点で薬価収載されている希少疾病用再生医療等製品について、厚生労働省薬事・食品衛生審議会再生医療等製品・生物由来技術部会の議事録、国立感染症研究所ウェブサイト、難病情報センターウェブサイト、小児慢性特性疾病情報センターウェブサイト、各種関連学会等の情報をもとに国内患者数を概算し、国内患者数が1,000人未満であるかどうかの判断を行う。

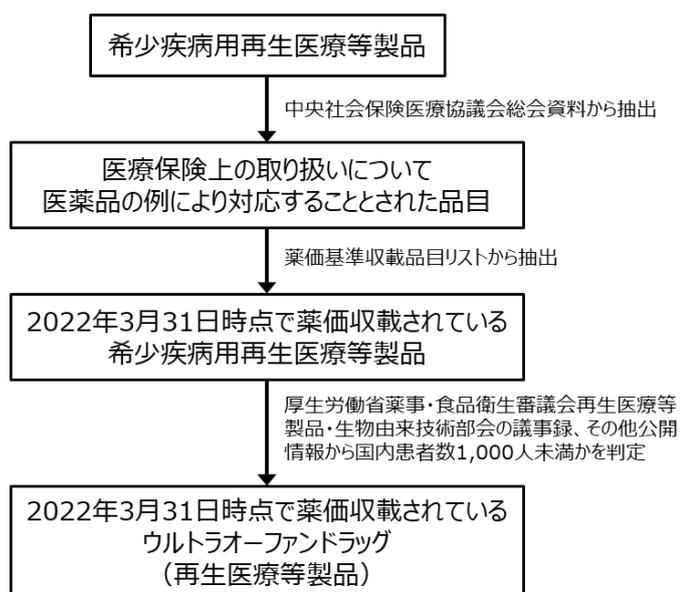


図 2-2 ウルトラオーファンドラッグ(再生医療等製品)の特定の流れ

2.3.2 ウルトラオーファンドラッグの特徴の整理

2022年3月31日時点で薬価収載されているウルトラオーファンドラッグならびにオーファンドラッグについて、添付文書、医薬品インタビューフォームから薬効分類、モダリティを調査し、ウルトラオーファンドラッグの特徴を明らかにする。

薬効分類は、薬効分類コード上2桁に紐づく薬効中分類を用いる(表2-1)。なお、再生医療等製品については薬効分類が規定されていないため、薬効分類の集計からは除外する。モダリティ分類は、表2-2のように定義する。

表 2-1 薬効分類コードと薬効分類の一覧

薬効分類コード (上2桁)	薬効中分類
11	中枢神経用薬
12	末梢神経系用剤
13	感覚器官用薬
19	その他の神経系及び感覚器官用医薬品
21	循環器官用剤
22	呼吸器官用薬
23	消化器官用薬
24	ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)
25	泌尿生殖器官及び肛門用薬
26	外皮用薬
27	歯科口腔用薬
29	その他の個々の器官系用医薬品
31	ビタミン剤
32	滋養強壮薬
33	血液・体液用薬
34	人工透析用薬
39	その他の代謝性医薬品
41	細胞賦活用薬
42	腫瘍用薬
43	放射性医薬品
44	アレルギー用薬
51	生薬
52	漢方製剤
59	その他の生薬及び漢方処方に基づく医薬品
61	抗生物質製剤
62	化学療法剤
63	生物学的製剤
64	寄生動物用薬
71	調剤用薬
72	診断用薬(体外診断用医薬品を除く)
73	公衆衛生用薬
74	体外診断用医薬品
79	その他の治療を主目的としない医薬品
81	アルカロイド系麻薬(天然麻薬)
82	非アルカロイド系麻薬

表 2-2 モダリティの種類と定義

モダリティの種類	定義
低分子医薬	化学合成等により合成された分子量が比較的小さい医薬品
核酸医薬	ヌクレオチド基本骨格を利用し、mRNA や miRNA、タンパク質等を標的とする医薬品
ペプチド医薬	アミノ酸が数個～50 残基程度結合したペプチドを利用した医薬品
抗体医薬	抗体を活用し、細胞表面の抗原や組織で発現するタンパク質分子を標的とする医薬品
タンパク質医薬	微生物等を発現系として組み換え DNA から作成されたタンパク質を利用した医薬品
血漿分画製剤	血漿から分画・精製した医薬品
遺伝子治療製品	目的遺伝子を搭載した遺伝子治療薬や遺伝子組み換えウイルスを投与する製品
遺伝子細胞治療製品	遺伝子を改変・導入した細胞を投与する製品
細胞治療製品	細胞を移植し、再生促進等により治療効果を得る製品
その他	上記いずれにも該当しない医薬品・製品

2.4 結果

2.4.1 薬価基準収載されている希少疾病用医薬品、希少疾病用再生医療等製品の特定

(1) 医薬品

2022年3月31日時点で薬価収載されている希少疾病用医薬品は300品目であった。

(2) 再生医療等製品

医療保険上の取り扱いについて医薬品の例により対応することとされ、2022年3月31日時点で、薬価収載されている希少疾病用再生医療等製品は7品目であった。

2.4.2 ウルトラオーファンドラッグの特定

(1) 医薬品

2022年3月31日時点で薬価収載されている希少疾病用医薬品300品目のうち、2019年9月17日以前に希少疾病用医薬品の指定を受け、AMED「ウルトラオーファンドラッグの開発動向調査」においてウルトラオーファンドラッグと特定されている品目は、99品目であった。また、2019年9月18日以降に希少疾病用医薬品の指定を受けたウルトラオーファンドラッグは10品目であった。

(2) 再生医療等製品

医療保険上の取り扱いについて医薬品の例により対応することとされ、2022年3月31日時点で、薬価収載されている希少疾病用再生医療等製品7品目のうち、ウルトラオーファンドラッグは、1品目であった。

以上より、2022年3月31日時点で薬価収載されているウルトラオーファンドラッグは110品目(医薬品109品目、再生医療等製品1品目)、オーファンドラッグは197品目(医薬品191品目、再生医療等製品6品目)であった。ウルトラオーファンドラッグリストは、付録に示す。

表 2-3 薬価収載されているウルトラオーファンドラッグとオーファンドラッグの品目数

	ウルトラオーファンドラッグ (品目数)	オーファンドラッグ (品目数)
希少疾病用医薬品	109	191
希少疾病用再生医療等製品	1	6
合計	110	197

2.4.3 ウルトラオーファンドラッグの特徴の整理

ウルトラオーファンドラッグならびにオーファンドラッグの薬効分類ごとの品目数を図 2-3 に、各薬効分類の割合を図 2-4 に示す。ウルトラオーファンドラッグでは、その他の代謝性医薬品が最も多く、次いで腫瘍用薬、生物学的製剤の順であった。オーファンドラッグでは、腫瘍用薬が最も多く、次いで化学療法剤、その他の代謝性医薬品の順であった。

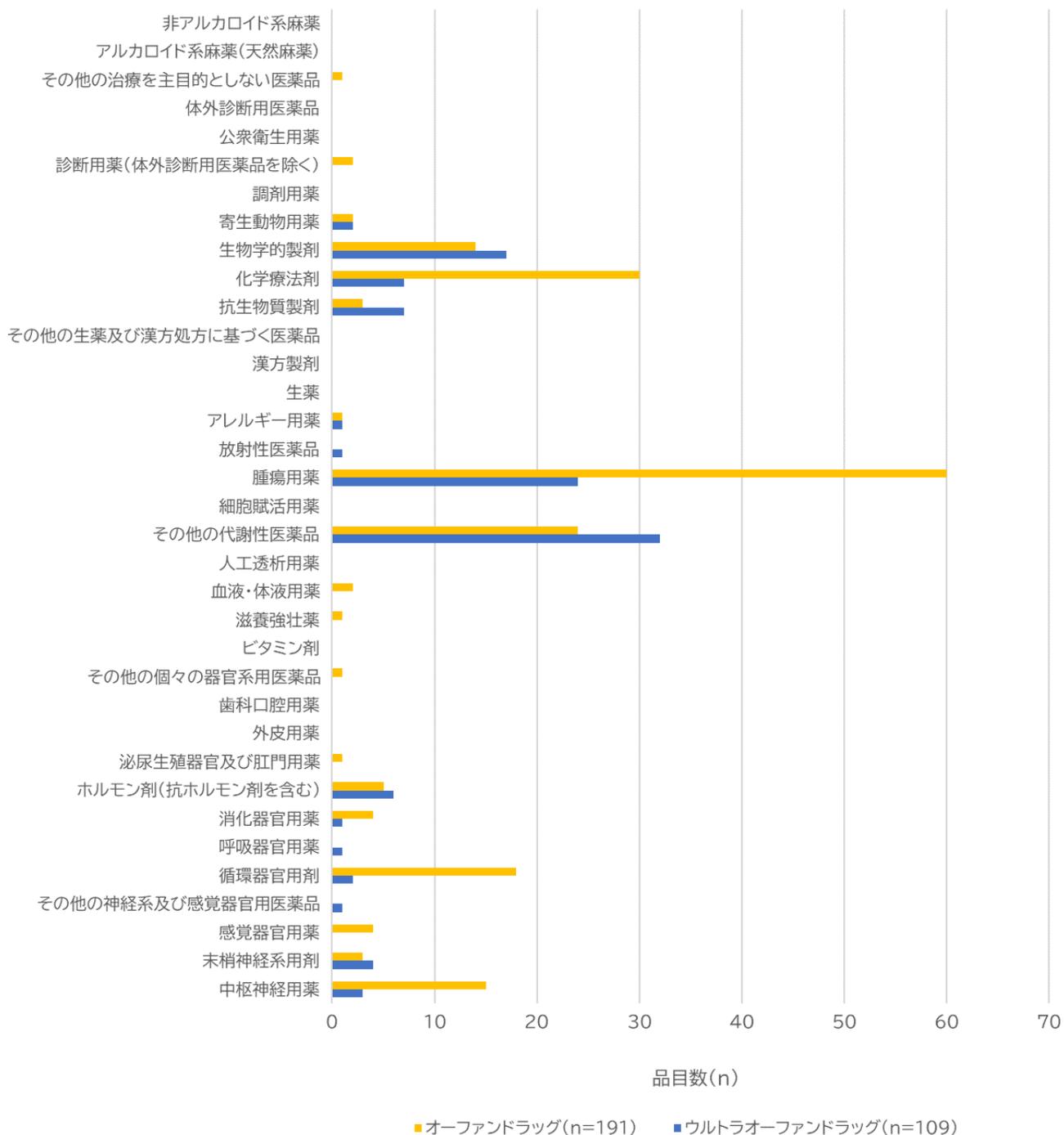


図 2-3 薬効分類ごとの品目数

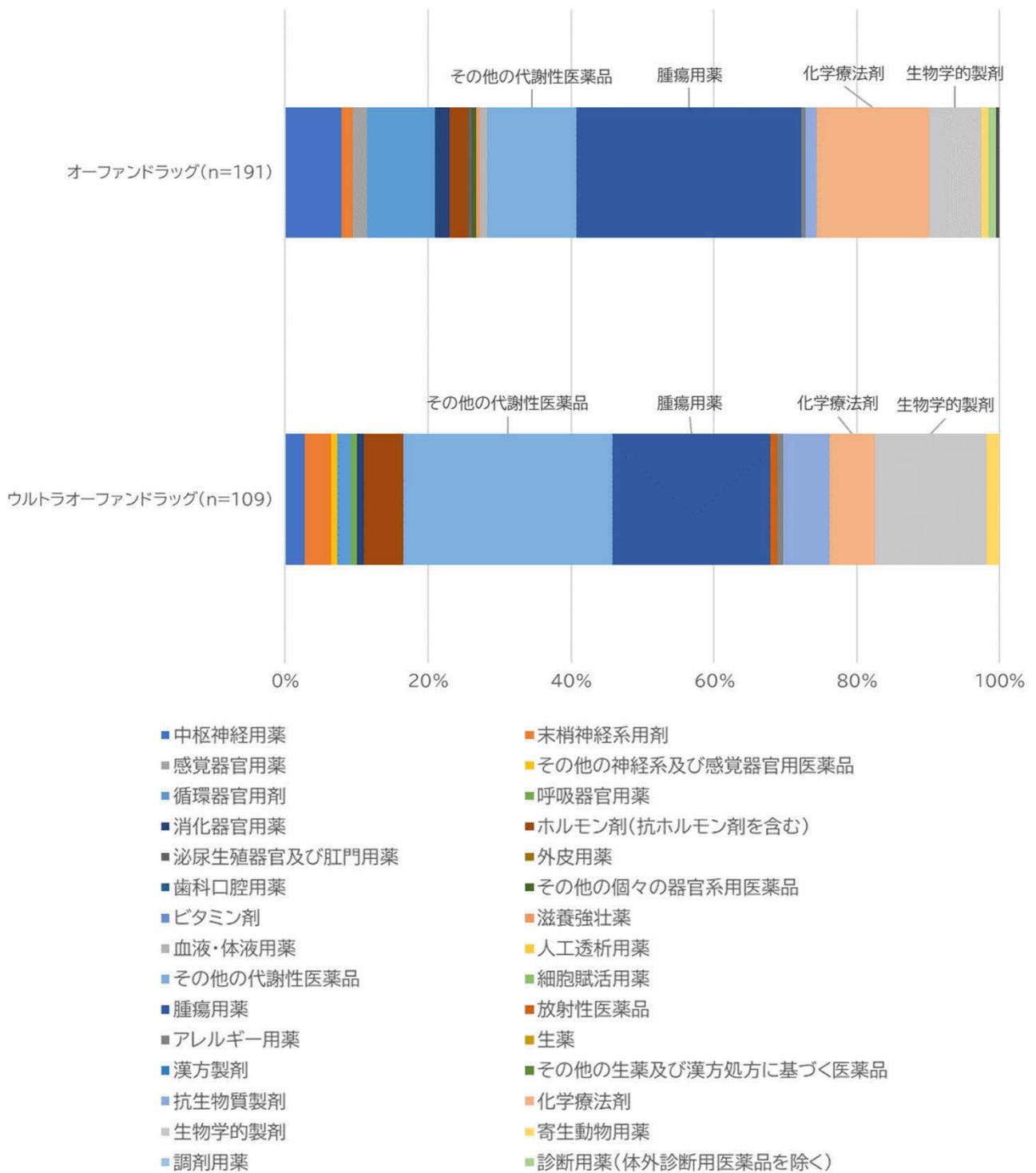


図 2-4 薬効分類の割合

ウルトラオーファンドラッグならびにオーファンドラッグのモダリティごとの品目数を図 2-5 に、採用されているモダリティの割合を図 2-6 に示す。ウルトラオーファンドラッグでは、低分子医薬が最も多く、次いでタンパク質医薬、抗体医薬の順であった。オーファンドラッグでは低分子医薬が最も多く次いで抗体医薬、タンパク質医薬の順であった。

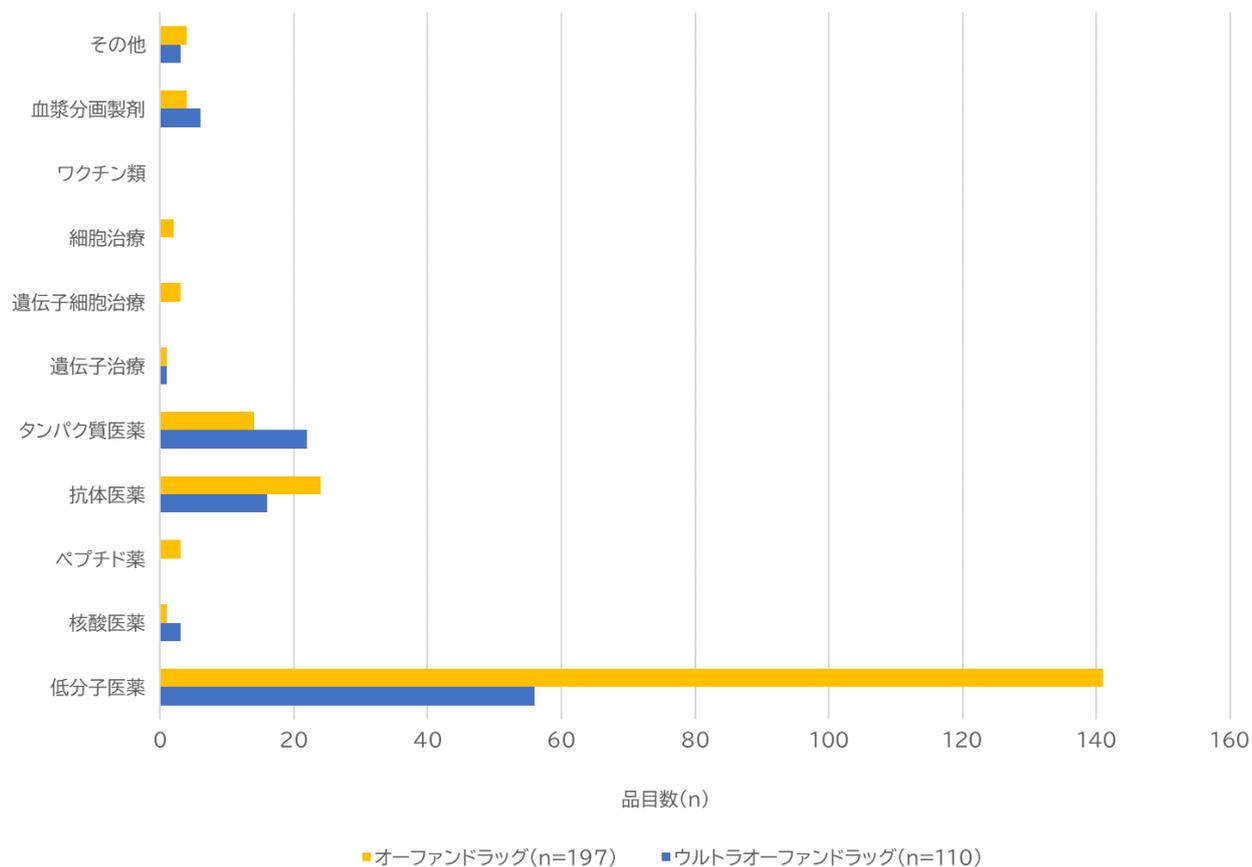


図 2-5 各モダリティの品目数

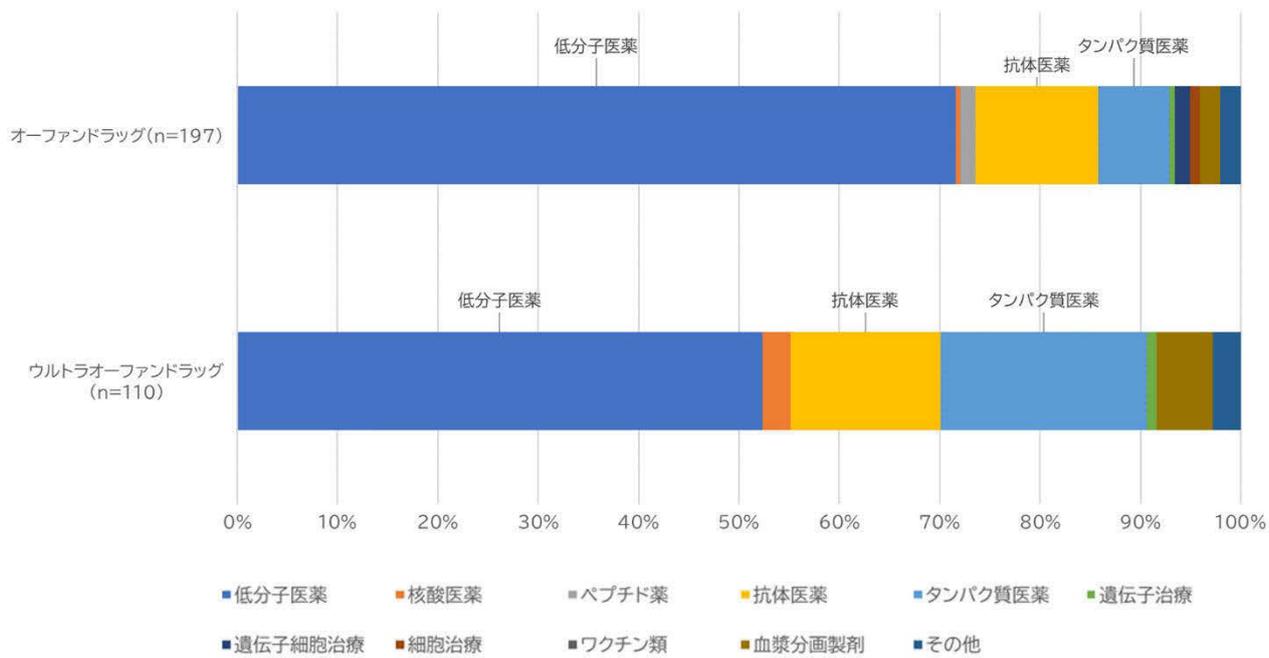


図 2-6 採用されているモダリティの割合

2.5 考察

本章では、薬価収載されているウルトラオーファンドラッグを特定し、薬効分類やモダリティの種類をオーファンドラッグと比較した。ウルトラオーファンドラッグは、薬価収載されている希少疾病用医薬品 300 品目中 109 品目であり、希少疾病用再生医療等製品 7 品目中 1 品目であった。製品種別毎のウルトラオーファンドラッグの割合は、医薬品で 36.3%、再生医療等製品で 14.3%であり、違いがみられたが、再生医療等製品については品目数が極めて少ないため、両者でウルトラオーファンドラッグの割合に差があるかは現時点では不明である。なお、再生医療等製品においては、指定を受けた効能又は効果と、製造販売承認を受けた効能又は効果の範囲が大きく異なる事例が複数見られた。各品目がウルトラオーファンドラッグに該当するかの判定は、指定を受けた効能又は効果で行った。製造販売承認を受けた効能又は効果で使用される患者が限定されている場合は、実際に使用される患者数が 1,000 人を下回る可能性がある。この点が、再生医療等製品においてウルトラオーファンドラッグの割合が低いことに影響している可能性は考えられるが、現時点では断定できなかった。

ウルトラオーファンドラッグの薬効分類は、ウルトラオーファンドラッグの薬効分類は、オーファンドラッグと比較し、その他の代謝性医薬品や生物学的製剤が多く、腫瘍用薬や化学療法剤が少なかった。また、ウルトラオーファンドラッグに採用されているモダリティは、オーファンドラッグと比較し、タンパク質医薬の割合が多く、低分子医薬の割合が少なかった。これらのことから、ウルトラオーファンドラッグの対象疾患として、先天性代謝異常症が多いことが考えられる。先天性代謝異常症は、先天的な遺伝子異常により、代謝に必要な酵素蛋白が量的または質的な異常を来し発症する疾患群であり、先天性代謝異常症の多くの疾患では十分な治療法がない。現在では、遺伝子解析技術や遺伝子工学等の発展により、欠損している酵素を補充する酵素補充療法や、原因となっている遺伝子を標的にした遺伝子治療など、様々な治療法が実現また研究開発されている。しかしながら、先天性代謝異常症の原因は多岐にわたり、アンメットメディカルニーズは依然として高い領域であるため、今後も多くの新薬が登場してくるものと予想できる。

2.6 本章のまとめ

日本で薬価収載されているウルトラオーファンドラッグは、医薬品 109 品目、再生医療等製品 1 品目であり、希少疾病用医薬品・希少疾病用再生医療等製品の 3 割程度がウルトラオーファンドラッグに該当した。ウルトラオーファンドラッグは、オーファンドラッグと比較し、その他の代謝性医薬品や生物学的製剤が多く、モダリティとしてタンパク質医薬が多く採用されていた。ウルトラオーファンドラッグの対象疾患としては、先天性代謝異常症が多いと考えられる。

3. 薬価算定・保険償還・患者アクセス制度の分析

3.1 背景

日本では、国民皆保険制度のもと、すべての国民が保険診療を受けることができる。保険診療に用いられる新医薬品の価格は、厚生労働省が示す「薬価算定の基準」に基づき算定され、厚生労働大臣により定められている。令和4年3月31日時点での新医薬品の主な薬価算定方式を図3-1示す。薬価算定方式は、類似薬のあるもの、類似薬のないもの、その他の特例の3つに分けられる。類似薬のあるものは類似薬効比較方式が採用され、当該新医薬品に最も類似性が高い類似薬を比較薬に設定し、比較薬の薬価を基に、新医薬品の薬価が算定される。新規性が乏しい品目以外の場合は、類似薬効比較方式(I)が採用され、画期性、有用性、市場性等の観点から補正加算が適用される場合がある(図3-2)。類似薬のないものは、原価計算方式が採用され、製品製造原価、一般管理販売費、営業利益、流通経費、消費税が積み上げられる(図3-3)。2018年3月までに原価計算方式にて算定された品目については、新医薬品の革新性の程度に応じて、営業利益率に対する加算的補正が行われていた。2018年4月に原価計算方式が改定され、営業利益に対する加算的補正が廃止され、2018年4月以降に原価計算方式にて算定された品目については、類似薬効比較方式(I)と同様に、画期性、有用性、市場性等の観点から補正加算が、製品総原価の開示度に応じて、適用されることとなった。2016年4月には、世界に先駆けて開発され、早期の治験段階で著明な有効性が見込まれる医薬品として先駆け審査指定制度に指定された品目に対する加算である先駆け審査指定制度加算が補正加算に創設された。また、既に外国で販売されている医薬品について外国価格と著しい乖離が起きないように、外国価格と一定以上の乖離がある品目について算定薬価が増額または減額される場合がある(外国平均価格調整)。薬価算定の例を表3-1に示す。

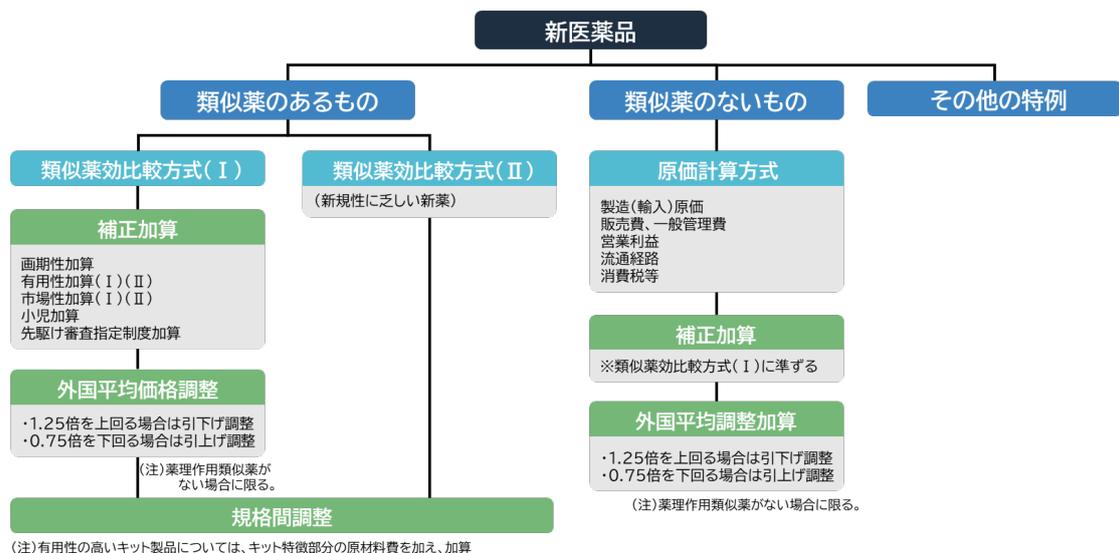


図 3-1 主な薬価算定方式(令和4年3月31日時点)

出所)以下を基に作成

厚生労働省保健局医療課 「現行の薬価基準制度について」中医協 薬-1 参考資料7 平成28年11月30日
 厚生労働省保健局医療課 「費用対効果評価について(案)概要」中医協 総-8-2 平成31年2月20日

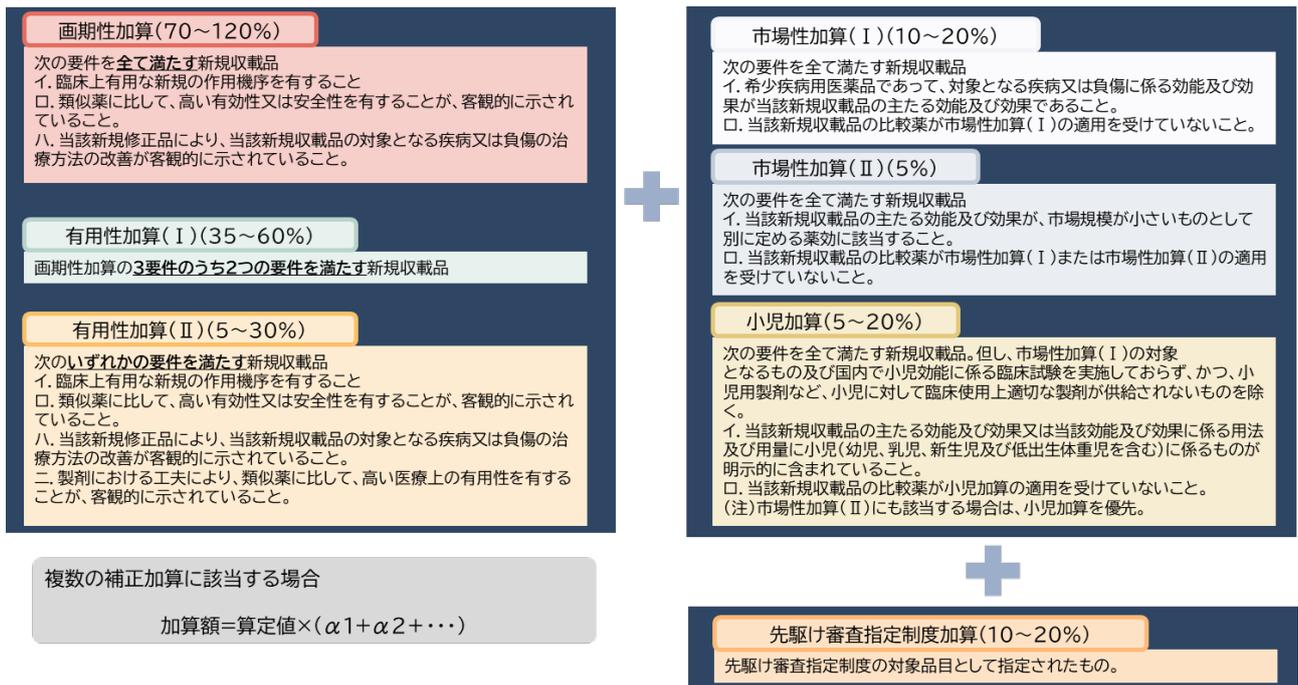


図 3-2 補正加算(令和4年3月31日時点)

出所)厚生労働省保健局医療課「令和2年度薬価制度改革の概要」令和2年3月5日版を基に作成

大項目	項目	根拠等
製造業者	製品総原価 ④製品製造原価	①原材料費 ・ 有効成分、賦形剤、箱など
		②労務費 ・ 打錠作業、箱詰め作業など ・ 労務費単価(3,818円)*1×労務時間により算出
		③製造経費 ・ 光熱費、設備償却費等
	⑤一般管理販売費	・ 研究開発費(治験、OMS(製造販売後調査)費など)、適正使用資材費 ・ ⑤/(④+⑤+⑥) ≤ 平均的な一般管理販売比率(45.2%)*2 ・ ただし、患者が極めて少ない等の妥当な理由があれば上限超えを認める
	⑥営業利益	・ ⑥/(④+⑤+⑥) = 平均的な営業利益率(14.7%)*2 ・ ただし、革新性等の程度に応じて-50~0%の範囲で補正
卸売業	⑦流通経費	・ ⑦/(④+⑤+⑥+⑦) = 平均的な流通経費(7.3%)*3
税	⑧消費税	・ (④+⑤+⑥+⑦)×消費税
算定薬価		・ ④+⑤+⑥+⑦+⑧

※マーカー部は、以下における医薬品製造業の平均的な係数(直近3年の平均値)を用いることが原則(上記表の括弧内数値は2017年時点のもの)

*1 「毎月勤労統計調査」および「勤労条件総合調査」(厚生労働省)

*2 「産業別財務データハンドブック」(日本政策投資銀行)

*3 「医薬品産業実態調査報告書」(厚生労働省医政局経済課)

図 3-3 原価計算方式における原価の積み上げ

出所)以下を基に作成

厚生労働省中央社会保険医療協議会 第136回薬価専門部会資料(2017年7月26日)

厚生労働省保健局医療課「現行の薬価基準制度について」中医協 薬-1 参考資料7 平成28年11月30日

表 3-1 薬価算定の例

販売名(規格単位)／成分名	テプミトコ錠 250mg(250mg1錠)／テポチニブ塩酸塩水和物	クリースビータ皮下注 10mg (10mg1mL1 瓶)／プロスマブ (遺伝子組換え)
薬価算定	類似薬効比較方式(I)	原価計算方式
調整前薬価 (A)	12,520.90 円	155,774.00 円
有用性系加算 (B)	5	45
安全性系加算 (C)	0	10
先駆け審査指定制度加算 (D)	10	0
加算計数 (E)	－	1.0
外国平均価格調整 (F)	1	1.26245
算定式	$A \times (1 + (B + C + D) / 100) \times F$	$A \times (1 + (B + C + D) / 100 \times E) \times F$
算定薬価	14,399.00 円	304,818.00 円

表 1-3 に示したとおり、ウルトラオーファンドラッグの薬価は、著しく高いことがある。医薬品の薬価算定や保険償還、患者アクセスについては、立場により考え方が異なる(図 3-4)。著しく高薬価が見込まれることは、製薬企業等の開発企業におけるウルトラオーファンドラッグの開発意欲を高める。一方、国や保険者の財政という観点からは、薬価、保険償還率、患者アクセスが高まることは、それらの財政への影響が大きくなる。さらに、患者の立場からは、薬価自体よりも保険償還率が高く自己負担額が少ないことや、承認・適応があるまたは承認・適応がなくとも容易にアクセスできることが望まれる。このように、ウルトラオーファンドラッグの薬価の課題を考える際には、薬価算定、保険償還、患者アクセスの各制度を様々な観点から検証する必要がある。

しかしながら、薬価算定・保険償還・患者アクセスの各制度について、ウルトラオーファンドラッグに着目した研究はない。また、各国の薬価算定・保険償還・患者アクセス制度におけるウルトラオーファンドラッグの扱いは整理されていない。

開発企業	医療財政・保険者	患者
<ul style="list-style-type: none"> 高薬価が見込め、保険償還可能性が高まることで、開発意欲が湧く。 	<ul style="list-style-type: none"> 高薬価の薬剤が増えることで、医療財政や保険者の財政への影響が大きくなる。 費用対効果が低い薬剤に対しては、負担を小さくしたい。 	<ul style="list-style-type: none"> 薬価自体よりも、保険償還されること、自己負担額が小さいことを望む。 承認外・保険償還外であっても海外で使用されているのであれば使用したい。

図 3-4 薬価・保険償還・患者アクセスに関する各ステークホルダーの考え方

3.2 目的

本章では、日本の薬価算定・保険償還・患者アクセスの各制度におけるウルトラオーファンドラッグに対する特別措置の特徴を明らかにすることを目的とする。

3.3 方法

日本、アメリカ、欧州主要国(イギリス、フランス、ドイツ)の薬価算定、保険償還、患者アクセス制度について、各国規制当局ホームページ等の公開情報をもとに、ウルトラオーファンドラッグやオーファンドラッグに対する特別措置を整理する。各国のウルトラオーファンドラッグやオーファンドラッグに対する特別措置による影響について、開発企業、医療財政・保険者、患者の視点で考察し、各国の状況から、日本の制度の特徴を明らかにする。

3.4 結果

3.4.1 各国の制度

(1) 薬価算定制度

各国の薬価算定制度の概要を表 3-2 に示す。薬価算定制度において、患者数が極めて少ない疾患を対象とする医薬品(ウルトラオーファンドラッグ)に対する特別措置は設けられていなかった。一方、ウルトラオーファンドラッグに限らない希少疾患等に対する医薬品に対する特別措置が、日本、フランス、ドイツで、講じられていた。日本では、原価計算方式による算定の際に、一般管理販売費の比率の上限が設定されているが、患者が極めて少ない等の妥当な理由がある場合は、その上限超えが認められていた。また、希少疾病用医薬品に指定されている場合は、補正加算として市場性加算(Ⅰ)が適用される場合がある。フランスでは、希少疾患に対する医薬品の場合は、ASMR 評価のランクが 1 ランク格上げされ、より高い薬価が見込まれる算定方式となる。ドイツでは、希少疾患に対する医薬品は、早期有用性制度において自動的に有用性があるとされ、公的機関との合意価格が償還価格になり、より高い薬価が見込まれることになる。

表 3-2 各国の薬価算定制度の概要

	日本	イギリス	フランス	ドイツ	アメリカ
薬価制度	公定価格	自由価格	公定価格	自由価格。 ただし、2年目以降は償還価格を決定する早期有用性制度の影響を受ける。	自由価格
算定方式	類似薬効比較方式が基本。 類似薬がない場合は、原価計算方式。	—	ASMR 評価において算定方式が決定。 ASMR 評価ランクが高い場合は、EUでの平均価格、低い場合は、類似薬比較方式。	早期有用性制度にて、追加的な有用性が認められた品目は、公的機関との合意価格が償還価格になる。償還価格がメーカー出荷価格に影響を及ぼす。 追加的な有用性が認められない品目は、参照価格方式、従来治療法価格方式が採用され、償還価格が定められる。	—
ウルトラオーファンドラッグに対する特別措置	—	—	—	—	—
希少疾患等に対する特別措置	患者が極めて少ない等の妥当な理由がある場合は、原価計算方式における一般管理販売費の比率の上限を配慮。また、希少疾病用医薬品や指定難病の場合には、営業利益率の上限を配慮。 希少疾病用医薬品は市場性加算が適用されることがある。	—	希少疾患に対する医薬品は、ASMR 評価ランクが1ランク格上げされる。	希少疾患に対する医薬品は、早期有用性制度において自動的に有用性があるとされる。	—

(2) 保険償還制度

各国の保険償還制度の概要を表 3-3 に示す。保険償還制度において、ウルトラオーファンドラッグのみを対象とする特別措置を設けているのは、イギリスだけであった。イギリスでは、NICE による HTA において、極めて希少な疾患に対する品目は HST 制度と呼ばれる特別な枠組みにより推奨可否が評価される。HST 制度では、NHS での使用を推奨する閾値が特別に設定され、一般的な医薬品よりも推奨されやすくなっている。一方、ウルトラオーファンドラッグに限らない希少疾患等に対する医薬品に対する特別措置が、日本ならびにフランスで、講じられていた。日本では、指定難病の医療費の自己負担額に上限が設定されている。フランスでは、希少疾患に対する医薬品の場合は、ASMR 評価のランクが 1 ランク格上げされ、自動的に償還対象となる。

表 3-3 各国の保険償還制度の概要

	日本	イギリス	フランス	ドイツ	アメリカ
保険償還制度	皆保険制度	皆保険制度 (一部民間自費医療サービス)	皆保険制度	皆保険制度	民間保険 メディケア メディケイド 等
新医薬品の保険償還可否	原則保険償還	承認と同時に保険償還。ただし、国が指定する品目は、NICE で HTA (医療経済評価) にて、推奨可否が評価される。	ASMR 評価にて償還可否が決定される。	ネガティブリスト方式	保険により異なる
新医薬品の保険償還率	品目による償還率の違いはなし	品目による患者負担額の違いはなし (約 8 ポンド)	SMR 評価により品目別に償還率が定められる。	償還価格は、早期有用性制度で決定。 患者負担率は 1 割で、下限と上限が設定 (5~10 ユーロ)。 参照価格を上回る部分は患者負担。	
ウルトラオーファンドラッグに対する特別措置	—	極めて希少な疾患に対する品目は HST 制度により推奨可否が評価される。	—	—	
希少疾患等に対する特別措置	難病法により指定難病の医療費自己負担額に、上限が設定。	—	希少疾患に対する医薬品は、自動的に償還対象となる (ASMR 評価の 1 ランクアップ)。	—	
その他の自己負担額への特別措置	高額療養費制度により月の医療費負担額に、上限が設定。	—	代替性がない高額な薬剤は償還率 100%	慢性疾患患者では賃金報酬の 1~2%と上限が設定。	

(3) 患者アクセス制度

各国の患者アクセス制度の一覧を表 3-4 に示す。患者アクセス制度において、ウルトラオーファンドラッグのみを対象とする特別措置は設けられていなかった。一方、ウルトラオーファンドラッグに限らない希少疾患等に対する医薬品に対する特別措置が、フランスで講じられていた。AAP(早期アクセス許可)の条件として、対象疾患が重篤又は希少疾病であることが規定されている。また、AAC(コンパッションネート・アクセス許可)や CPC(コンパッションネート・アクセス・フレームワーク)の申請時に求められるデータが、希少疾病を対象とする医薬品の場合は、緩和されている。

表 3-4 各国の患者アクセス制度の一覧

	日本	イギリス	フランス	ドイツ	アメリカ
未承認薬・適応外使用	拡大治験 先進医療 B 患者申出療養制度	Specials Off-Label	AAP AAC CPC	Compassionate Use Off-Label	Expanded Access Right to Try Off-Label
保険未償還薬	—	PAS(患者アクセススキーム) CDF(抗がん剤基金)	—	—	—
ウルトラオーファンドラッグに対する特別措置	—	—	—	—	—
希少疾患等に対する特別措置	—	—	AAP の条件として、対象疾患が重篤又は希少疾病であることを規定。 AAC や CPC の申請時の要求データが希少疾病の場合は緩和。	—	—

(4) ウルトラオーファンドラッグに対する特別措置

各国のウルトラオーファンドラッグのみを対象とする特別措置や、希少疾患等に対する特別措置を表3-5に整理した。

表 3-5 ウルトラオーファンドラッグや希少疾患等に対する特別措置のまとめ

	薬価算定	保険償還		患者アクセス	
		償還可否・償還率	自己負担額助成	未承認薬・適応外使用	保険未償還薬
日本	○ 一般管理販売費比率・ 営業利益率で配慮、補 正加算で配慮	—	○ 難病法での自己負担額 上限設定 (他;高額療養費制度)	他 拡大治験 先進医療 B 患者申出療養制度	—
イギリス	— (自由価格)	UO HST 制度で閾値に配慮	—	他 スペシャルズ Off-Label	他 PAS/CDF
フランス	○ ASMR ランク引き上げ (算定方式変更)	○ ASMR ランク引き上げ (自動的に保険償還)	他 普遍的医療給付制度	○ AAP/AAC/CPC	—
ドイツ	— (自由価格)	○ 追加的有用性があると みなされ、価格交渉と なる	他 慢性疾患における負担 賃金比率	他 Compassionate Use Off-Label	—
アメリカ	— (自由価格)	— (保険により異なる)	—	他 Expanded Access Right to Try Off-Label	—

*表中の表記は以下のとおり。

「UO」：ウルトラオーファンドラッグに対する特別措置がある

「○」：希少疾患等に対する特別措置がある

「他」：希少疾患と明示はないものの、重篤な疾患や高額薬剤に対する特別措置がある

「—」：特別措置なし/該当制度なし

3.4.2 各国の戦略と特別措置

(1) イギリス

イギリスは、医薬品の薬価を自由価格とし、製薬企業等による新医薬品の開発・承認申請を呼び込んでいた。一方、医療財政の観点からは、高額薬剤について費用対効果評価制度により保険償還可否を判断することで、適正化を図っていた。保険償還対象外となった薬剤については、患者アクセス制度により、患者アクセスを一定程度確保することで、対応していた。

ウルトラオーファンドラッグについては、保険償還可否判断において HST 制度という特別措置を設け、保険償還の可能性を上げることで、ウルトラオーファンドラッグ開発の呼び込み、ならびにウルトラオーファンドラッグへの患者アクセスを向上させていた。

(2) フランス

フランスは、公定薬価とすることで薬価をコントロールしていた。また、薬価設定の際に、費用対効果評価を導入し、医療財政適正化を図る方針としていた。そのため、保険償還まで時間がかかる。また、薬価設定の際には、EU 内の他国の価格を参照することとされているため、開発・上市のタイミングは比較的遅くなる。

オーファンドラッグは自動的に保険償還となる、未承認薬・適応外使用制度の対象に希少疾病であることが明記されている等、オーファンドラッグへの患者アクセス向上が図られていた。そのため、オーファンドラッグに関しては、保険償還まで時間がかかること、ならびに他国より開発・上市が遅くなることについて、特別措置でレスキューが図られていた。なお、ウルトラオーファンドラッグに対する薬価算定・保険償還・患者アクセス制度における特別措置はなかった。

(3) ドイツ

ドイツは、医薬品の薬価を自由価格とし、製薬企業等による新医薬品の開発・承認申請を呼び込んでいた。ただし、2 年目以降は早期有用性制度の影響を受けることになる。早期有用性制度とは保険償還価格を決めるプロセスであり、早期有用性制度にて、追加的な有用性が認められた品目は、公的機関との合意価格が償還価格になり、それ以外は参照価格方式としていた。これにより、有用性が高い新薬の開発を呼び込むとともに、有用性が低い薬剤で薬剤費を抑えることで、医療財政の適正化を図っていた。

オーファンドラッグについては、自動的に早期有用性制度において、自動的に有用性が高いと認められ、開発を呼び込んでいた。なお、ウルトラオーファンドラッグに対する薬価算定・保険償還・患者アクセス制度における特別措置はなかった。

(4) アメリカ

アメリカは、医薬品の薬価を自由価格とし、製薬企業等による新医薬品の開発・承認申請を呼び込んでいた。また、皆保険制度ではないため、保険償還については、加入する保険に依ることとなる。一方、患者アクセス制度については、他国と同様に整備し、患者アクセスを図っていた。

なお、ウルトラオーファンドラッグを含むオーファンドラッグに対する薬価算定・保険償還・患者アクセス制度における特別措置はなかった。

(5) 日本

日本は、公定薬価とすることで薬価をコントロールしていた。薬価算定においては、薬価算定方式を原則として類似薬比較方式(一部、原価計算方式)を採用することとし、薬剤費を抑える一方、補正加算で有用性や市場性への配慮を行うこととしていた。また、承認薬は原則保険償還されるため、承認薬へのアクセスは確保されていた。一方、未承認薬・適応外使用へのアクセスが限定的であり、欧米並みの患者アクセス制度が求められていた。現在は、拡大治験、先進医療 B、患者申出療養制度により、未承認薬・適応外使用へのアクセス向上が図られていた。

日本では、ウルトラオーファンドラッグに対する薬価算定・保険償還・患者アクセス制度における特別措置はなかった。一方、ウルトラオーファンドラッグを含むオーファンドラッグに対しては薬価算定等で配慮が行われていた。薬価算定における原価計算方式では、患者が極めて少ない等の妥当な理由がある場合は、一般管理販売費の比率の上限に、希少疾病用医薬品や指定難病の場合には、営業利益率の上限に配慮がされていた。また、補正加算では、希少疾病用医薬品に指定されている場合は、市場性加算(I)が適用されることになり、市場性への配慮がされていた。なお、市場性加算(I)が適用された場合、10~20%の補正が行われるが、その補正率の基準は明らかにされていなかった。また、指定難病については、指定難病法による医療費助成制度により、患者負担への配慮がされていた。

3.5 考察

各国の制度、ウルトラオーファンドラッグ等に対する特別措置による影響について、開発企業、医療財政・保険者、患者のそれぞれの視点からの考察を表 3-6 から表 3-10 に示す。日本は、オーファンドラッグに対する薬価面での特別措置はあるものの、自由薬価の国より高薬価が見込めないため、開発企業にとって、日本における開発・承認申請の優先度は自由薬価を採用している国よりも低くなる。一方、公定価格であることは、著しい高薬価をある程度防ぎ、医療財政・保険者への影響をコントロールできる。ただし、すべての承認薬は原則保険償還されるため、今後ウルトラオーファンドラッグ等の高薬価の新薬が増えてきた場合に、その影響は小さくないと考えられる。また、患者の視点としては、日本では承認薬は原則保険償還され、高薬価の場合には高額療養費制度で自己負担に上限がかかるため、承認薬に対するアクセスは高いと考えられる。一方、1章で述べた通り、希少疾患領域でのドラッグ・ラグが拡大している。開発企業にとって、日本が魅力のない国となり、新薬の開発着手が見送られた場合、日本に革新的な医薬品が入ってこなくなる。すべての国民は、日本国憲法第 25 条により、健康に生きる権利を有している。しかしながら、医療財源には限りがある。すべての承認薬が原則保険償還され、償還率が品目間で一定である現制度では、ウルトラオーファンドラッグを含む革新的な医薬品の創出を促す施策を講じることは医療財源の点で困難であると考えられる。そのため今後、保険制度全体の見直しの可能性も踏まえた検討が求められる。また、著しく高い薬価が付いた場合に、その価格だけに着目するのではなく、財政政策、産業政策、医療政策の各観点を踏まえた議論に国民が参画し、国民が納得できる制度を構築していく必要がある。

表 3-6 イギリスの薬価算定・保険償還・患者アクセス制度と特別措置による各ステークホルダーへの影響

	開発企業	医療財政・保険者	患者
薬価算定・保険償還・患者アクセス制度のプラス面	自由価格のため、高薬価が期待できる。	高額な薬剤について、費用対効果が認められない薬剤は、保険償還対象外とできる。患者アクセス制度により、企業負担等で患者に必要な薬剤を届けられる。	新薬に早くアクセスできる。患者アクセス制度が充実しており、未承認・適応外使用、保険未償還の医薬品であっても、ニーズが認められれば僅かな負担額で使用可能。
薬価算定・保険償還・患者アクセス制度のマイナス面	高額薬剤の場合、費用対効果評価において、推奨不可とされると保険償還されない可能性がある。	特になし。	保険償還対象外となった場合には、アクセスが限られる。
ウルトラオーファンドラッグ等に対する特別措置による影響	ウルトラオーファンドラッグについて、HST 制度により、保険償還可否の可能性を高め、開発を促進。	特になし。	ウルトラオーファンドラッグについて、HST 制度により、保険償還可否の可能性を高め、患者アクセスを向上。

表 3-7 フランスの薬価算定・保険償還・患者アクセス制度と特別措置による各ステークホルダーへの影響

	開発企業	医療財政・保険者	患者
薬価算定・保険償還・患者アクセス制度のプラス面	特になし	公定価格であり、薬価をコントロールできる。新薬の薬価算定時から費用対効果評価を考慮した価格設定にできる。	特になし
薬価算定・保険償還・患者アクセス制度のマイナス面	自由薬価の国より高薬価が見込めないため、開発・承認申請の優先度が落ちる。承認から保険償還まで費用対効果評価の結果を待つために、時間がかかる。	特になし	自由薬価の国より上市が遅くなる。また、承認から保険償還まで費用対効果評価の結果を待つために、時間がかかる。
ウルトラオーファンドラッグ等に対する特別措置による影響	オーファンドラッグは特例により、算定方式が優遇される。オーファンドラッグは特例により自動的に保険償還対象となる。	特になし	未承認薬・適応外使用に関する患者アクセス制度において、希少疾病が対象として明記されており、アクセスが確保される。オーファンドラッグは、自動的に保険償還となり、アクセスが確保される。

表 3-8 ドイツの薬価算定・保険償還・患者アクセス制度と特別措置による各ステークホルダーへの影響

	開発企業	医療財政・保険者	患者
薬価算定・保険償還・患者アクセス制度のプラス面	自由価格のため、高薬価が期待できる。	有用性が低い薬剤について、償還価格を抑えられる。	新薬に早くアクセスできる。
薬価算定・保険償還・患者アクセス制度のマイナス面	有用性が低いと判断された場合、参照価格制度になり、薬価を下げざるを得なくなる。	高い有用性が認められた薬剤の価格を抑えられない。	特になし。
ウルトラオーファンドラッグ等に対する特別措置による影響	オーファンドラッグは自動的に有用性が高いと評価されるため、高薬価が期待でき、開発を促進。	特になし。	オーファンドラッグの開発が誘致され、より早くアクセスできる。

表 3-9 アメリカの薬価算定・保険償還・患者アクセス制度と特別措置による各ステークホルダーへの影響

	開発企業	医療財政・保険者	患者
薬価算定・保険償還・患者アクセス制度のプラス面	自由価格のため、高薬価が期待できる。	民間保険が主体であり、保険会社で設定できる。医療財政への影響は、皆保険制度と比較して大きくない。	新薬に早くアクセスできる。
薬価算定・保険償還・患者アクセス制度のマイナス面	特になし。	特になし。	加入する保険により、使用薬剤や保険償還率が限定される。
ウルトラオーファンドラッグ等に対する特別措置による影響	特になし。	特になし。	特になし。

表 3-10 日本の薬価算定・保険償還・患者アクセス制度と特別措置による各ステークホルダーへの影響

	開発企業	医療財政・保険者	患者
薬価算定・保険償還・患者アクセス制度のプラス面	承認薬は原則保険償還される。また、保険償還されるまでの期間は長くない。	公定価格であり、薬価をコントロールできる。	承認薬は原則保険償還され、アクセスが確保される。
薬価算定・保険償還・患者アクセス制度のマイナス面	自由薬価の国より高薬価が見込めないため、開発・承認申請の優先度が落ちる。	原則保険償還であり、償還率は品目に依らないため、高薬価の薬剤の場合、財政負担が大きい。	自由薬価の国より上市が遅くなる。
ウルトラオーファンドラッグ等に対する特別措置による影響	患者が極めて少ない等の妥当な理由がある場合は、原価計算方式においては一般管理販売費の比率の上限を配慮、希少疾病用医薬品や指定難病の場合には、営業利益率の上限を配慮していた。 補正加算においては、希少疾病用医薬品は市場性加算（I）が適用されることがあるなど一定の配慮がされている。	特になし。	薬価への特別措置により開発誘致が図られている。

3.6 本章のまとめ

調査対象国において、薬価算定についてウルトラオーファンドラッグに対する特別措置は見られなかった。日本では、薬価算定において、ウルトラオーファンドラッグを含むオーファンドラッグへの配慮がされていた。原価計算方式では、一般管理販売比率や営業利益率の計算において、類似薬効比較方式等での補正加算では市場性系加算を適用する等、オーファンドラッグに対する特別措置が講じられている。このように、日本は、公定薬価として薬剤費をコントロールしつつ、ウルトラオーファンドラッグを含むオーファンドラッグの開発を促していると考えられた。また、承認薬は原則保険償還されること、指定難病の場合は医療費助成を受けられることから、承認薬に対するアクセスは高いことが明らかとなった。また、未承認薬・適応外使用については他国同等のアクセス向上が図られていた。今後、財政政策、産業政策、医療政策の各観点を踏まえた議論に国民が参画し、国民が納得できる制度を構築していくことが必要である。

4. ウルトラオーファンドラッグの薬価、市場規模、薬価調整因子の実態調査

4.1 背景

前章のとおり、日本では、ウルトラオーファンドラッグを含む希少疾病用医薬品に対し、薬価算定上の特別措置が設定されている。また、ウルトラオーファンドラッグの薬価は、著しく高いことがあり、海外においても、対象疾患の希少性が年間治療費と逆相関を示していることは報告されている^{16,17}。しかしながら、ウルトラオーファンドラッグとそれ以外の医薬品で、薬価や市場規模、薬価算定に用いられる因子（以下、薬価調整因子とする。）の状況に、どのような違いがあるかは明らかになっていない。日本のウルトラオーファンドラッグの薬価や市場規模、薬価調整因子の実態を明らかにすることは、今後のウルトラオーファンドラッグの薬価の設定方法について検討するうえで、重要である。

4.2 目的

本章では、日本国内で製造販売承認、薬価収載されているウルトラオーファンドラッグの薬価、市場規模、薬価算定調整因子をそれ以外の医薬品と比較し、どのように異なっているかを明らかにすることを目的とする。

4.3 方法

4.3.1 調査対象

日本において、2010年4月16日～2020年8月26日に薬価収載された診断用薬、麻酔薬を除いた治療用の新有効成分含有医薬品を、厚生労働省中央社会保険医療協議会総会の医薬品の新規薬価収載に関する資料から抽出する。

治療用の新有効成分含有医薬品について、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所が公表している希少疾病用医薬品指定品目一覧表¹⁸を参照し、希少疾病用医薬品の指定の有無を特定する。希少疾病用医薬品に指定されている品目について、2019年9月以前に希少疾病用医薬品に指定された品目については、株主会社三菱総合研究所がAMEDから委託を受け実施した「ウルトラオーファンドラッグの開発動向調査」¹³を参照し、ウルトラオーファンドラッグを特定する。2019年10月以降に希少疾病用医薬品に指定された品目については、厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会¹⁹および同第二部会²⁰における希少疾病用医薬品の指定可否に関する審議の議事録から、当該医薬品の適応症の国内患者数が1,000人未満かどうかを調査する。希少疾病用医薬品に指定されており、国内患者数1,000人未満の品目を「ウルトラオーファンドラッグ」、1,000人以上の品目を「オーファンドラッグ」と分類し、希少疾病用医薬品に指定されていない品目を「非オーファンドラッグ」と分類する。

治療用の新有効成分含有医薬品について、厚生労働省中央社会保険医療協議会総会の医薬品の新規薬価収載に関する資料²¹から、薬価算定方式、補正加算の点数(加算率)、営業利益率に対する加算的補正率、外国平均価格調整の調整率、予測投与患者数(ピーク時)、予測販売金額(ピーク時)の情報を収集する。予測販売金額(ピーク時)を予測投与患者数(ピーク時)で除したものを当該医薬品の年間薬価とする。

4.3.2 年間薬価ならびに予測販売金額と予測投与患者数の比較

(1) 年間薬価

治療用の新有効成分含有医薬品の年間薬価と予想投与患者数の関係について把握するため、予測投与患者数 0～9 人、10～99 人、100 人～999 人、1,000 人～9,999 人、10,000 人～99,999 人、100,000～999,999 人、1,000,000 人以上の 7 群に分け、年間薬価について Kruskal-Wallis 検定を用いて群間比較を行い、Steel-Dwass 法を用いて多重比較を行う。

(2) 予測販売金額

治療用の新有効成分含有医薬品の予測販売金額と予想投与患者数の関係について把握するため、予測投与患者数 0～9 人、10～99 人、100 人～999 人、1,000 人～9,999 人、10,000 人～99,999 人、100,000～999,999 人、1,000,000 人以上の 7 群に分け、予想販売金額について Kruskal-Wallis 検定を用いて群間比較を行い、Steel-Dwass 法を用いて多重比較を行う。

4.3.3 ウルトラオーファンドラッグとそれ以外の品目との薬価算定状況の比較

(1) 年間薬価

ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグの年間薬価について、Kruskal-Wallis 検定を用いて群間比較を行い、Steel-Dwass 法を用いて多重比較を行う。

(2) 予測販売金額

ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグの予測販売金額について、Kruskal-Wallis 検定を用いて群間比較を行い、Steel-Dwass 法を用いて多重比較を行う。

(3) 薬価算定方式

薬価算定時に採用された薬価算定方式をウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグごとに整理する。またウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグそれぞれにおいて、採用された薬価算定方式ごとの年間薬価を Kruskal-Wallis 検定を用いて群間比較する。

(4) 薬価算定調整因子

ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグそれぞれにおける薬価算定調整因子(補正加算、営業利益率の加算的補正率、外国平均価格調整率)の適用状況を Kruskal-Wallis 検定を用いて群間比較を行い、有意な差があった項目については、Steel-Dwass 法を用いて、多重比較を行う。比較は、採用された主な薬価算定方式、a) 類似薬効比較方式(Ⅰ)、b) 補正加算が適用されることになった 2018 年 4 月の改定以降の原価計算方式(以下、原価計算方式(新)とする。)、c)

営業利益率の加算的補正が行われていた 2018 年 4 月の改定以前の原価計算方式(以下、原価計算方式(旧)とする。)、それぞれで行う。また、補正加算は、画期性や有用性をもとに適用される画期性加算、有用性加算(Ⅰ)、有用性加算(Ⅱ)を「有用性系加算」とし、希少性や小児用など市場性の小さいものに適用される市場性加算(Ⅰ)、市場性加算(Ⅱ)、小児加算を「市場性系加算」として、先駆け審査指定制度加算は創設された 2016 年 4 月以降に薬価収載された品目に絞って比較を行う。

4.3.4 統計解析手法

基礎統計量の算出および統計解析は、統計ソフト(JMP Pro 15.0.0, SAS 社)を用い、有意水準は 10%とする。

4.4 結果

4.4.1 調査対象

日本において、2010年4月16日～2020年8月26日に薬価収載された新医薬品は565品目あり、そのうち診断用薬、麻酔薬を除いた治療用の新有効成分含有医薬品は393品目であった。393品目のうち、希少疾病用医薬品は116品目であり、非オーファンドラッグは277品目であった。希少疾病用医薬品のうち、ウルトラオーファンドラッグが35品目、オーファンドラッグが81品目であった()。

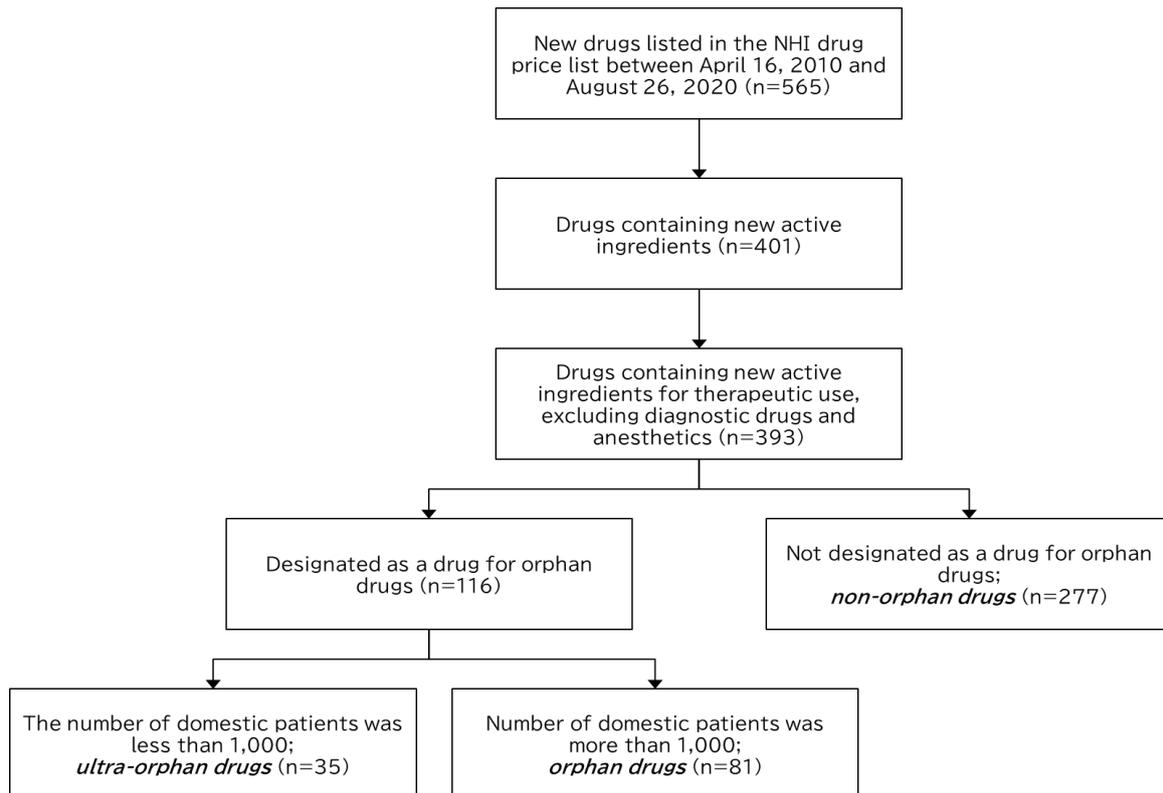


図 4-1 調査対象品目の分類

4.4.2 年間薬価ならびに予測販売金額と予測投与患者数の比較

(1) 年間薬価

治療用の新有効成分含有医薬品 393 品目について、予測投与患者数の桁数別に 0～9 人、10～99 人、100 人～999 人、1,000 人～9,999 人、10,000 人～99,999 人、100,000～999,999 人、1,000,000 人以上の 7 群に分けると、品目数はそれぞれ 4、32、78、93、81、88、17 であった。予測投与患者数桁数別の年間薬価の箱ひげ図を図 4-2 に示す。

年間薬価について、予測投与患者数 0～9 人、10～99 人、100 人～999 人、1,000 人～9,999 人、10,000 人～99,999 人、100,000～999,999 人、1,000,000 人以上の 7 群に、有意な差があった($p < 0.0001$)。多重比較をした際の、各群間の有意差の有無について表 4-1 に示す。ウルトラオーファンドラッグが含まれる予測投与患者数 0～9 人、10～99 人、100 人～999 人のそれぞれの群間に有意差はなかった。1,000 人未満の各群と 1,000 人以上の各群との比較においては、0～9 人と 1,000 人～9,999 人の群間、ならびに 10～99 人と 1,000 人～9,999 人の群間には有意差がなかった($p = 0.2124$, $p = 0.1097$) が、それ以外の各群間には有意差があった。一方、予測投与患者数 1,000 以上の 4 群間では、すべての群間に有意差があった。

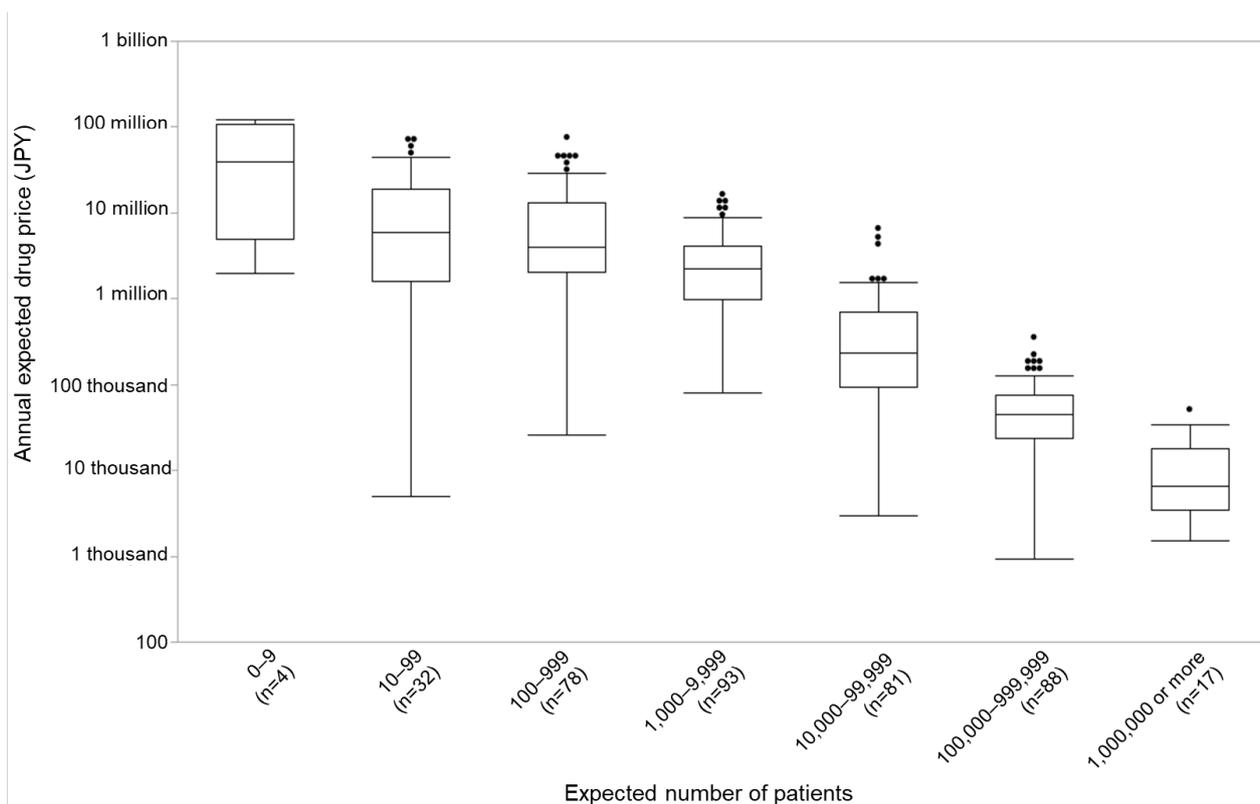


図 4-2 予測投与患者数桁数別の年間薬価

表 4-1 患者数桁数別の年間薬価の有意差の有無

Expected number of patients	Conjunctive letter of the annual expected drug price				
0-9	A	B			
10-99	A	B			
100-999	A				
1,000-9,999		B			
10,000-99,999			C		
100,000-999,999				D	
1,000,000 or more					E

注：同じ文字で結ばれていない群の間には有意差がある。例えば、0～9 人、10～99 人、100～999 人の 3 群には有意差がないため A で結ばれている。一方、1,000～9,999 人の群は、0～9 人、10～99 人の群との間には有意差がないが、100～999 人の群と有意差があるため、A ではなく、B で結ばれている。C,D,E が付されている群はそれぞれ、すべての群との間に有意差がある。

(2) 予測販売金額

治療用の新有効成分含有医薬品 393 品目について、予測投与患者数桁数別の予測販売金額の箱ひげ図を図 4-3 に示す。

予測販売金額について、予測投与患者数 0~9 人、10~99 人、100 人~999 人、1,000 人~9,999 人、10,000 人~99,999 人、100,000~999,999 人、1,000,000 人以上の 7 群に、有意な差があった($p < 0.0001$)。多重比較をした際の、各群間の有意差の有無を表 4-2 に示す。ウルトラオーファンドラッグが含まれる予測投与患者数 1,000 人未満の 3 群間では、10~99 人と 100 人~999 人の群間に有意な差があったが($p < 0.0001$)、それ以外の各群間に有意差はなかった。1,000 人以上の各群と 1,000 人未満の各群の比較においては、すべての群間に有意差があった。一方、予測投与患者数 1,000 以上の 4 群間では、1,000~9,999 人と 100,000~999,999 人の群間、1,000~9,999 人と 1,000,000 人以上の群間、10,000~99,999 人と 100,000~999,999 人の群間に有意差があったが($p = 0.0002$ 、 $p = 0.0632$ 、 $p = 0.0594$)、それ以外の各群間には有意差はなかった。

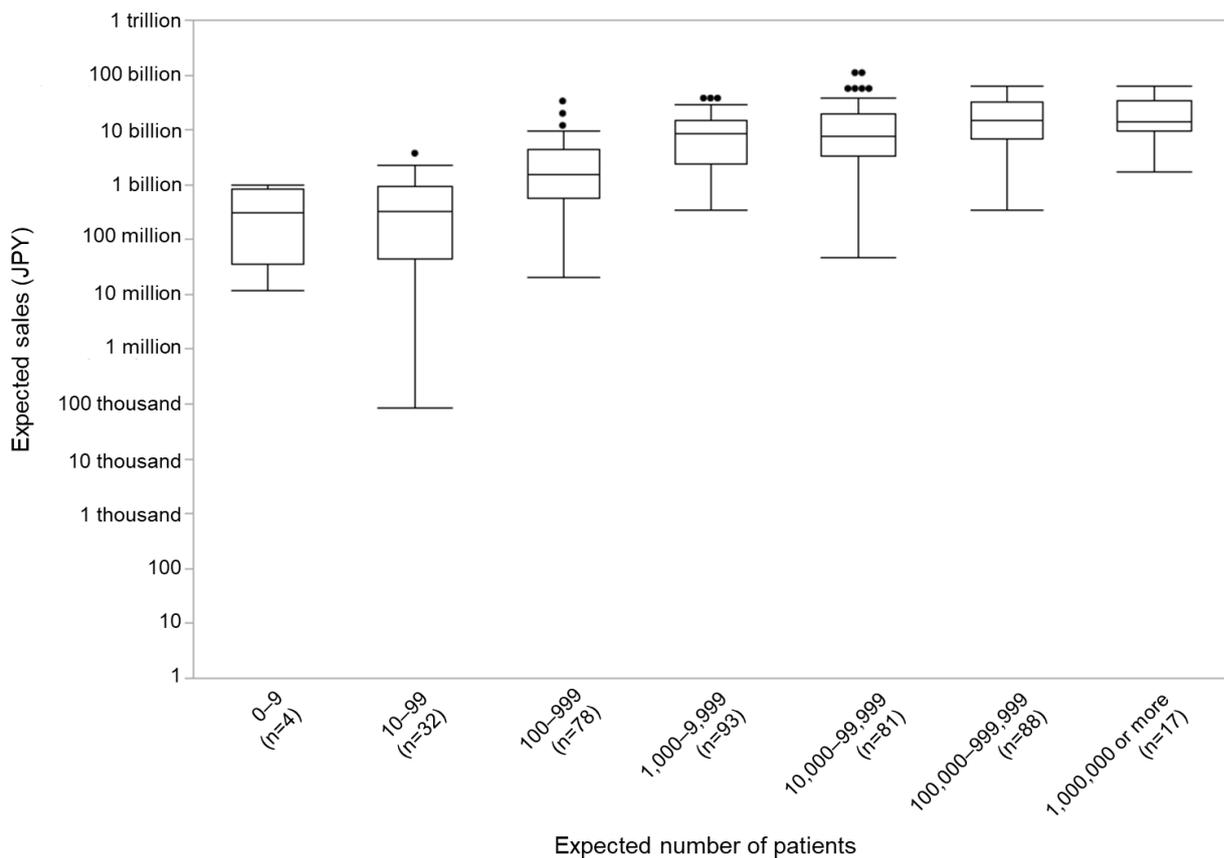


図 4-3 予測投与患者数桁数別の予測販売金額

表 4-2 患者数桁数別の予測販売金額の有意差の有無

Expected number of patients	Conjunctive letter of the expected sales				
0-9	A				
10-99	A				
100-999		B			
1,000-9,999			C		
10,000-99,999			C	D	
100,000-999,999					E
1,000,000 or more				D	E

注:同じ文字で結ばれていない群の間には有意差がある。例えば、A で結ばれている 0~9 人の群と 10~99 人の群には有意差がない。一方、B が付されている 100~999 人の群は、すべての群と有意差がある。同様に、1,000~9,999 人の群と 10,000~99,999 人の群は C で結ばれているため、有意差がない。また、10,000~99,999 人と、1,000,000 人以上の群は、D で結ばれているため、有意差がない。一方、1,000~9,999 人の群と、1,000,000 人以上の群は、同じ文字で結ばれていないため、有意差がある。

4.4.3 ウルトラオーファンドラッグとそれ以外の品目との薬価算定状況の比較

(1) 年間薬価

ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグの年間薬価の箱ひげ図を図4-4に示す。ウルトラオーファンドラッグは、オーファンドラッグや非オーファンドラッグと比べ、年間薬価が有意に高かった($p < 0.0001$, $p < 0.0001$)。また、オーファンドラッグの年間薬価は、非オーファンドラッグと比べ、有意に高かった($p < 0.0001$)。

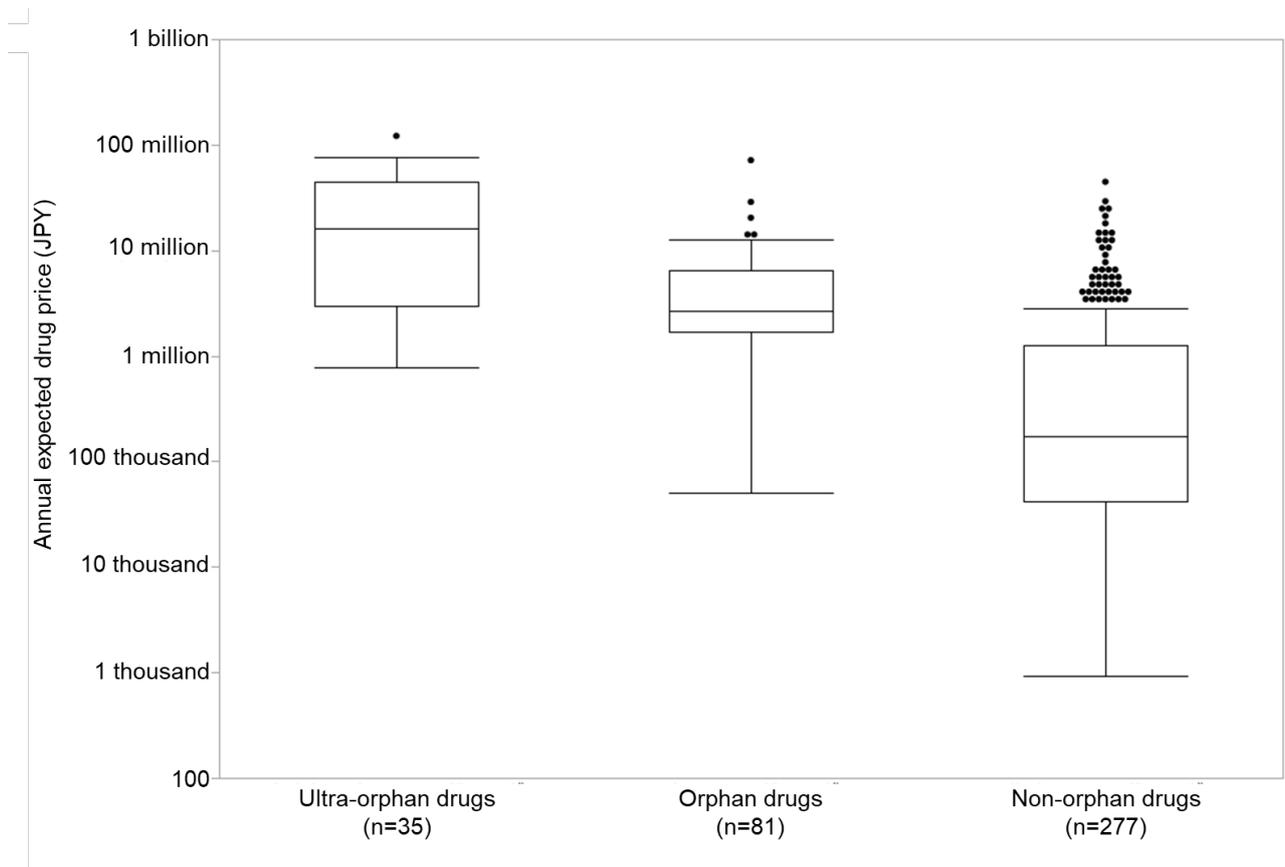


図 4-4 ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグの年間薬価

(2) 予測販売金額

ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグの予測販売金額の箱ひげ図を図4-5に示す。ウルトラオーファンドラッグは、オーファンドラッグや非オーファンドラッグと比べ、予測販売金額が有意に小さかった($p=0.0152$, $p<0.0001$)。また、オーファンドラッグの予測販売金額は、非オーファンドラッグと比べ、有意に小さかった($p<0.0001$)。

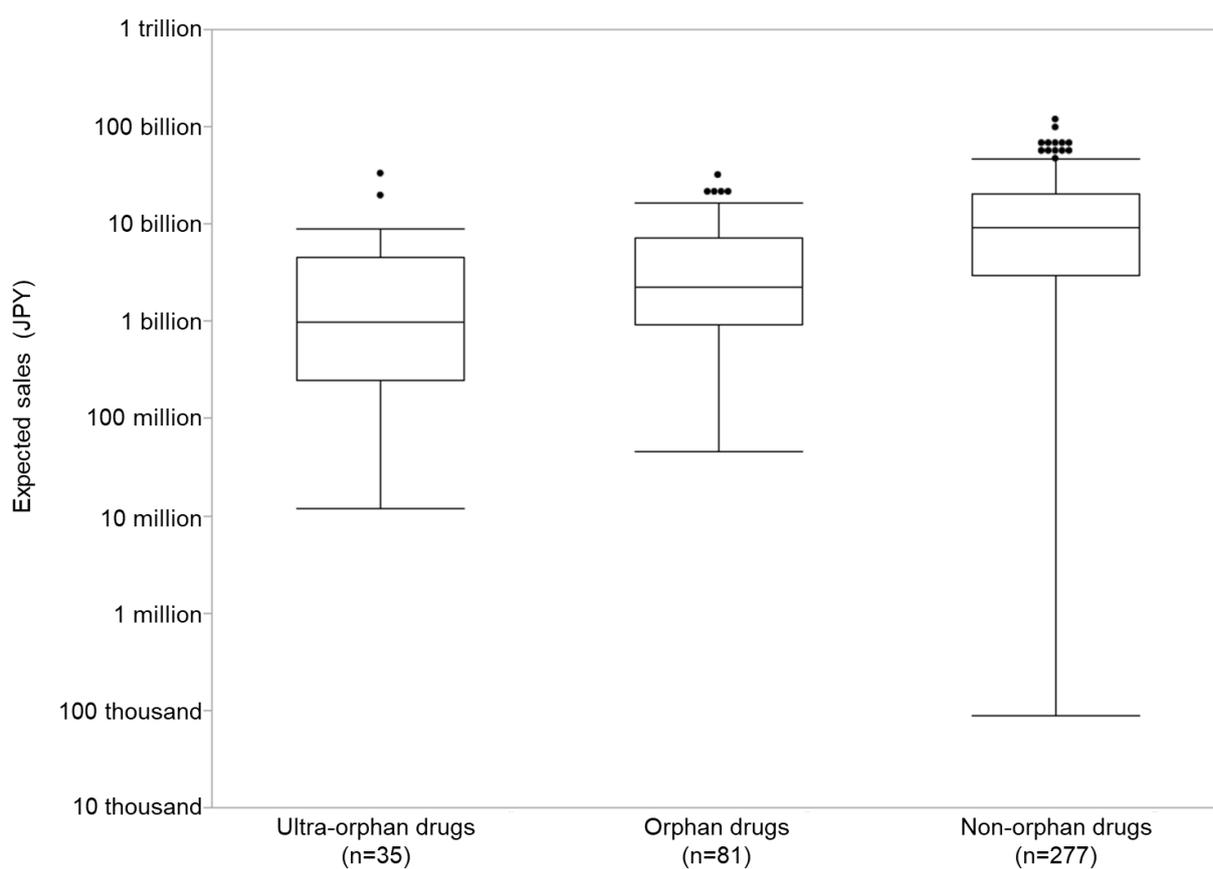


図 4-5 ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグの予測販売金額

(3) 薬価算定方式

ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグに採用された算定方式を表 4-3 に示す。ウルトラオーファンドラッグで採用された薬価算定方式は、類似薬効比較方式 (I) および原価計算方式のみであり、オーファンドラッグや非オーファンドラッグと比較して、原価計算方式が採用される割合が高い傾向があった。ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグのそれぞれにおける薬価算定方式の違いによる年間薬価に差はなかった(図 4-6)。

表 4-3 採用された薬価算定方式

Drug price calculation method	Ultra-orphan drugs		Orphan drugs		Non-orphan drugs	
All	35	(100%)	81	(100%)	277	(100%)
Similar efficacy comparison method (I)	11	(31.4%)	51	(63.0%)	176	(63.5%)
Similar efficacy comparison method (II)	0	(0%)	3	(3.7%)	34	(12.3%)
Cost accounting method	24	(68.6%)	27	(33.3%)	63	(22.7%)
Special provisions for new medical combination drugs	0	(0%)	0	(0%)	2	(0.7%)
Special provisions for new drugs for which racemic or prior products exist	0	(0%)	0	(0%)	1	(0.4%)
Special provisions for new drugs that are optically split from a previously-listed drug (racemic)	0	(0%)	0	(0%)	1	(0.4%)

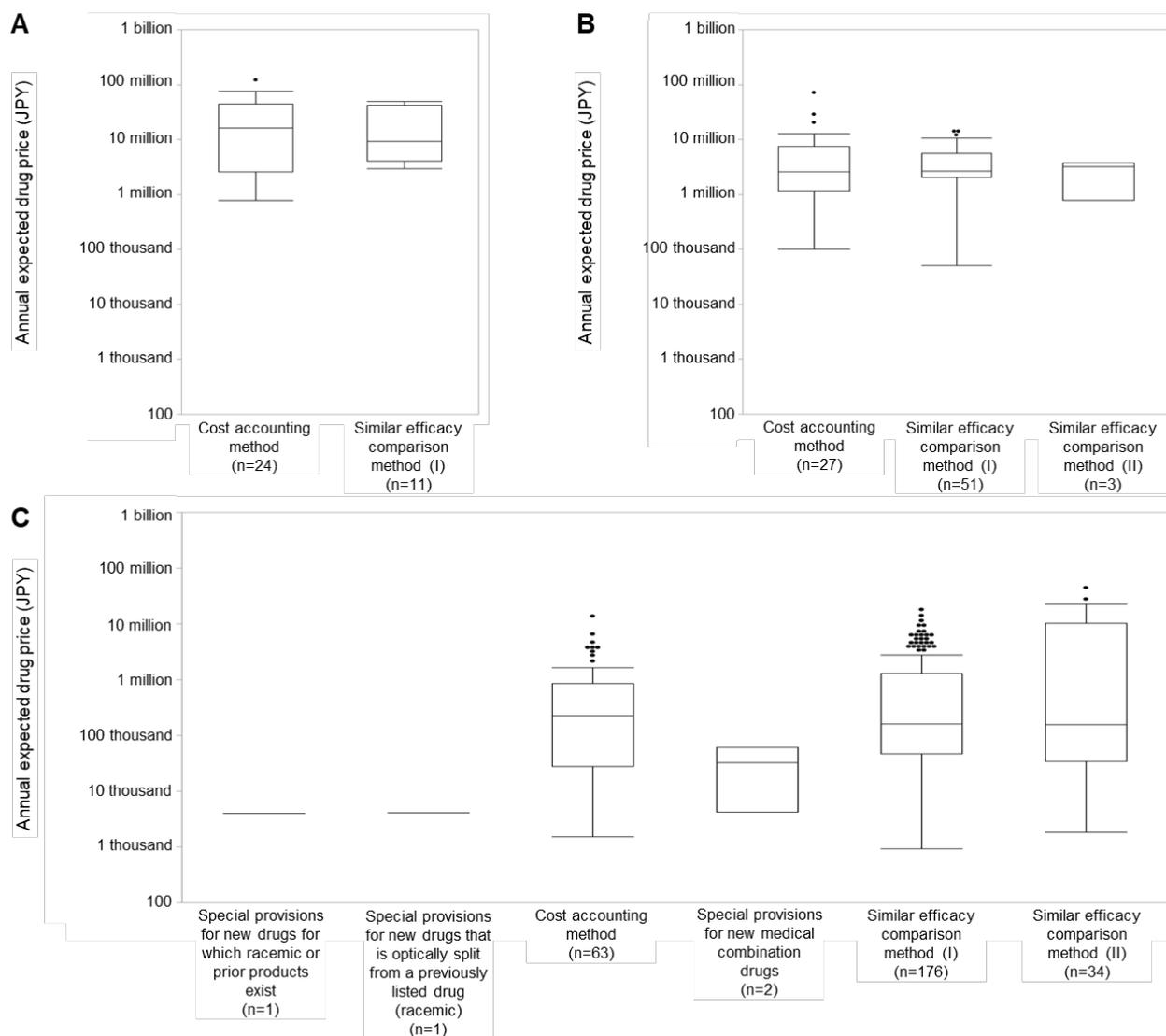


図 4-6 薬価算定方式毎の年間薬価
A:ウルトラオーファンドラッグ, B:オーファンドラッグ, C:非オーファンドラッグ

(4) 薬価算定調整因子

ウルトラオーファンドラッグで採用された類似薬効比較方式(Ⅰ)、原価計算方式(新)、原価計算方式(旧)について、薬価算定調整因子の比較を行った。

1) 類似薬効比較方式(Ⅰ)

類似薬効比較方式(Ⅰ)が採用された 238 品目について、薬価調整因子の適用状況を表 4-4 に示す。有用性系加算の点数をウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグの 3 群間で比較した結果、有意な差があり($p=0.0193$)、多重比較においては、ウルトラオーファンドラッグと非オーファンドラッグの間には有意な差があった($p=0.0201$)が、それ以外の群間には有意差はなかった(ウルトラオーファンドラッグーオーファンドラッグ; $p=0.1382$ 、オーファンドラッグー非オーファンドラッグ; $p=0.4717$)。市場性系加算の点数については、3 群間に有意な差があり($p=0.0002$)、多重比較においては、オーファンドラッグと非オーファンドラッグの間には有意な差があった($p=0.0002$)が、それ以外の群間には有意差はなかった(ウルトラオーファンドラッグーオーファンドラッグ; $p=0.9703$ 、ウルトラオーファンドラッグー非オーファンドラッグ; $p=0.1061$)。先駆け審査指定制度加算の点数は、3 群間に有意な差があり($p=0.0561$)、多重比較においては、オーファンドラッグと非オーファンドラッグの間には有意な差があった($p=0.0670$)が、それ以外の群間には有意差はなかった(ウルトラオーファンドラッグーオーファンドラッグ; $p=0.5940$ 、ウルトラオーファンドラッグー非オーファンドラッグ; $p=0.9510$)。外国平均価格調整の調整率については、3 群間に有意な差はなかった($p=0.7598$)。

表 4-4 類似薬効比較方式(I)での薬価算定調整因子の適用状況

	Ultra-orphan drugs	Orphan drugs	Non-orphan drugs
Premium for usefulness-based group	n=11	n=51	n=176
100%	0	0	1
75%	0	0	0
50%	1	0	0
45%	2	0	0
40%	1	1	2
35%	0	1	1
20%	0	1	1
15%	0	1	1
10%	0	4	12
5%	2	8	24
0%	5	35	134
Premium for marketability-based group	n=11	n=51	n=176
10%	2	10	2
5%	0	1	6
0%	9	40	168
Premium for Sakigake Designation Scheme	n=9	n=28	n=78
10%	0	3	1
0%	9	25	77
Foreign average price adjustment	n=11	n=51	n=176
100% raise	0	3	7
90-99% raise	0	0	1
80-89% raise	0	0	0
70-79% raise	0	0	1
60-69% raise	0	0	2
50-59% raise	1	0	1
40-49% raise	0	1	0
30-39% raise	0	1	2
20-29% raise	0	0	2
10-19% raise	0	1	4
1-9% raise	1	5	3
Not applicable	9	36	147
1-9% lowering	0	1	3
10-19% lowering	0	1	1
20-29% lowering	0	2	1
30-39% lowering	0	0	0
40-49% lowering	0	0	1
50-59% lowering	0	0	0
60-69% lowering	0	0	0
70% and more lowering	0	0	0

2) 原価計算方式(新)

原価計算方式(新)が採用された 27 品目について、薬価調整因子の適用状況を表 4-5 に示す。有用性系加算の点数をウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグの 3 群間で比較した結果、有意な差があり($p=0.0456$)、多重比較においては、オーファンドラッグと非オーファンドラッグの間には有意な差があったが($p=0.0618$)、それ以外の群間に有意な差はなかった。(ウルトラオーファンドラッグーオーファンドラッグ; $p=0.3376$ 、ウルトラオーファンドラッグー非オーファンドラッグ; $p=0.4298$)。市場性系加算の点数については、3 群間に有意な差があり($p<0.001$)、多重比較においては、ウルトラオーファンドラッグと非オーファンドラッグの間、およびオーファンドラッグと非オーファンドラッグに、それぞれ有意な差があった($p=0.0002$ 、 $p=0.0001$)が、ウルトラオーファンドラッグとオーファンドラッグの間には有意差はなかった($p=1.000$)。先駆け審査指定制度加算の点数および外国平均価格調整の調整率については、それぞれ 3 群間に有意な差はなかった($p=0.5318$ 、 $p=0.5055$)。

表 4-5 原価計算方式(新)での薬価算定調整因子の適用状況

	Ultra-orphan drugs	Orphan drugs	Non-orphan drugs
Premium for usefulness-based group	n=6	n=7	n=14
100%	0	0	0
75%	0	2	0
50%	0	0	0
45%	1	0	1
40%	0	0	1
35%	0	1	1
20%	0	0	1
15%	0	0	0
10%	1	2	0
5%	3	2	1
0%	1	0	9
Premium for marketability-based group	n=6	n=7	n=14
10%	6	7	0
5%	0	0	2
0%	0	0	12
Premium for Sakigake Designation Scheme	n=6	n=7	n=14
10%	1	0	1
0%	5	7	13
Foreign average price adjustment	n=6	n=7	n=14
100% raise	0	0	0
90–99% raise	0	0	0
80–89% raise	0	0	0
70–79% raise	0	0	0
60–69% raise	0	0	0
50–59% raise	0	0	0
40–49% raise	0	0	0
30–39% raise	0	0	0
20–29% raise	1	0	0
10–19% raise	0	0	0
1–9% raise	0	0	1
Not applicable	5	7	13
1–9% lowering	0	0	0
10–19% lowering	0	0	0
20–29% lowering	0	0	0
30–39% lowering	0	0	0
40–49% lowering	0	0	0
50–59% lowering	0	0	0
60–69% lowering	0	0	0
70% and more lowering	0	0	0

3) 原価計算方式(旧)

原価計算方式(旧)が採用された 87 品目について、薬価調整因子の適用状況を表 4-6 に示す。営業利益率に対する加算的補正率については、ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグの 3 群間に有意な差はなかった($p=0.3812$)。外国平均価格調整の調整率については、ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグの 3 群間に有意な差があり($p=0.0527$)、多重比較においては、ウルトラオーファンドラッグとオーファンドラッグの間には有意差があったが($p=0.0439$)、それ以外の群間には有意な差はなかった(ウルトラオーファンドラッグ-非オーファンドラッグ; $p=0.5575$ 、オーファンドラッグ-非オーファンドラッグ; $p=0.1818$)。なお、ウルトラオーファンドラッグ 18 品目中、引き下げられた品目が 3 つあり、引き上げられた品目はなかった。一方オーファンドラッグ 20 品目中、引き上げあげられた品目が 3 つあり、引き下げられた品目はなかった。

表 4-6 原価計算方式(旧)での薬価算定調整因子の適用状況

	Ultra-orphan drugs	Orphan drugs	Non-orphan drugs
Operating profit markup	n=18	n=20	n=49
60%	0	1	0
50%	0	0	1
40%	0	1	1
35%	0	1	0
30%	2	0	1
25%	0	1	0
20%	2	3	5
10%	1	2	9
0%	13	11	31
-5%	0	0	1
Foreign average price adjustment	n=18	n=20	n=49
100% raise	0	0	0
90-99% raise	0	0	1
80-89% raise	0	0	0
70-79% raise	0	0	0
60-69% raise	0	1	0
50-59% raise	0	0	1
40-49% raise	0	0	0
30-39% raise	0	1	0
20-29% raise	0	0	0
10-19% raise	0	1	0
1-9% raise	0	0	1
Not applicable	15	17	41
1-9% lowering	1	0	0
10-19% lowering	1	0	1
20-29% lowering	0	0	0
30-39% lowering	0	0	3
40-49% lowering	0	0	0
50-59% lowering	1	0	0
60-69% lowering	0	0	1
70% and more lowering	0	0	0

4.5 考察

欧州を対象とした先行研究^{16,17}と同様、日本における新医薬品の年間薬価は、予想投与患者数が少なくなるほど高くなる傾向があった。さらに本研究では、予想投与患者数が少なくなるほどその傾向は弱くなり、ウルトラオーファンドラッグが含まれる予想投与患者数 1,000 人未満では年間薬価は予想投与患者数によらず、変わらないことを明らかにした。予想販売金額は、予想投与患者数が少なくなるにつれ小さくなる傾向があり、特に予想投与患者数 1,000 人未満ではその傾向が強く表れていた。一方、予想投与患者数 1,000 人以上ではその傾向は弱く、予想投与患者数 1,000 人を境に状況が異なっていた。これらのことから、薬価の観点からも患者数 1,000 人をウルトラオーファンドラッグの基準とすることを提案する。

ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグの 3 群で年間薬価および予想販売金額を比較した結果、ウルトラオーファンドラッグは、オーファンドラッグや非オーファンドラッグと比べ、年間薬価は有意に高く、予測販売金額は有意に小さかった。ウルトラオーファンドラッグでは、年間薬価が高く設定されているものの、投与患者数の少なさをカバーしきれておらず、ウルトラオーファンドラッグ以外の医薬品と比較して、市場が小さく、開発費の回収が困難な状況であると考えられる。

採用された薬価算定方式について、ウルトラオーファンドラッグではオーファンドラッグや非オーファンドラッグと比較して、原価計算方式が採用される傾向が高かった。しかしながら、ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグのそれぞれにおける薬価算定方式ごとの年間薬価に差はなかったため、採用される薬価算定方式の割合の違いが、ウルトラオーファンドラッグの年間薬価が高いことに影響しているとは考えられなかった。

有用性系加算について、類似薬効比較方式(Ⅰ)ではウルトラオーファンドラッグが非オーファンドラッグと比較し有意に高く、原価計算方式(新)ではオーファンドラッグは非オーファンドラッグと比較し有意に高く、また、有意差はないもののウルトラオーファンドラッグも高い傾向にあった。原価計算方式(新)については、現在の制度に改正されてからまだ日が浅く、品目が少ないため、今後の状況をみる必要はあるものの、傾向として有用性系加算は、ウルトラオーファンドラッグが高い傾向にあった。これは、ウルトラオーファンドラッグには、アンメットニーズが大きい疾患に対する医薬品が多いことが、反映されているものと考えられる。

市場性系加算について、類似薬効比較方式(Ⅰ)では、ウルトラオーファンドラッグとその他の品目に有意差はなかった。これは、比較薬が市場性加算(Ⅰ)の適用を受けている場合には、新医薬品の薬価の基となる比較薬の薬価に既に市場性に対する加算が反映されているためと考えられる。原価計算方式(新)では、ウルトラオーファンドラッグは非オーファンドラッグと比較し、市場性系加算が有意に高かった。原価計算方式(新)では、ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグのすべてに 10 点の市場性加算(Ⅰ)が適用されており、適用基準に従って、類似薬がない希少疾病用医薬品に対して市場性が考慮されていた。一方、上限である 20 点が適用されている品目はなく、希少疾病用医薬品の中での希少性の違いは考慮されていないと考えられる。

原価計算方式(旧)での営業利益率に対する加算的補正について、ウルトラオーファンドラッグとその他の品目に差はなく、アンメットニーズが大きい疾患に対する医薬品が多いと考えられるウルトラオーファンドラッグの有用性や市場性を薬価に十分に反映できていなかったと考えられる。

外国平均価格調整について、日本で算定される薬価が諸外国よりも低いと、日本での先行開発が避けられ、海外先行開発が誘引されることが考えられる。類似薬効比較方式(Ⅰ)や原価計算方式(新)に

においては、ウルトラオーファンドラッグ、オーファンドラッグ、非オーファンドラッグの間に外国平均価格調整の調整率に違いはなかった。一方、原価計算方式(旧)においては、ウルトラオーファンドラッグとオーファンドラッグの間に有意差があったが、その理由については個別品目の状況を確認する必要があると考えられる。また、本研究ではあくまで調整率の比較であり、今後ウルトラオーファンドラッグの薬価の諸外国との比較や、製造販売承認や薬価収載、保険償還の時期の比較をすることで、ウルトラオーファンドラッグの薬価とドラッグ・ラグの関係を明らかにすることができる。

先駆け審査指定制度加算について、2016年4月に創設された加算であり、調査対象品目393品目中、7品目しか適用されておらず、現時点でウルトラオーファンドラッグ開発にどう影響しているか評価することは困難である。ただし、適用された7品目中、ウルトラオーファンドラッグが1品目やオーファンドラッグが4品目と、希少疾病用医薬品であることが多く、ウルトラオーファンドラッグを含む希少性の高い疾患に対する医薬品の日本国内開発にある程度インセンティブを与えていると考えられる。

原価計算方式(新)は2018年4月の改訂後に新医薬品として薬価収載された薬剤のみに採用されており、それ以前に原価計算方式(旧)で薬価算定された品目に遡って適用はされていない。そのため、原価計算方式(新)で算定された品目数は限られており、結果の分析にも限界がある。もし、過去に原価計算方式(旧)で薬価算定された品目に遡って適用されていたと仮定すると、類似薬効比較(I)のように、有用性系加算の点数についてより顕著に差が出ると思われる。一方、市場性系加算については、ウルトラオーファンドラッグとオーファンドラッグを区別して適用されるわけではないため、今回の結果と同様であったと思われる。これらの推察については、今後原価計算方式(新)で算定される品目が増え、分析に十分な品目数となった段階で、検証が可能と考えられる。

新医薬品の薬価算定における製薬企業と薬価算定組織との交渉・議論の大部分は非公開であり、本研究では薬価算定に関する公開情報のみを用いた検討であり、調査範囲は限定されている。また、本研究で用いている年間薬価や予測販売金額は、実績値ではなく算定値であることには留意が必要である。また、本研究では、モダリティの違いや、作用機序の新規性、既存治療の存在、疾患の重篤性、承認申請に用いられた臨床試験成績や試験デザインなどは検討していない。特にウルトラオーファンドラッグの開発では、症例数や対照群の設置等、試験デザインが限られるため、それらが有用性系加算の適用にどのように影響を及ぼしているか今後検討することが、ウルトラオーファンドラッグの日本国内での開発を促進するために必要である。

また、本研究により、原価計算方式の改定によりウルトラオーファンドラッグの有用性および市場性がより薬価に反映される仕組みになったことが明らかになったこと、ならびに、外国平均価格調整率がウルトラオーファンドラッグとその他の医薬品とで差がないことが明らかになったことは、日本国外で開発されたウルトラオーファンドラッグの日本国内導入の促進に寄与すると考えられる。

4.6 本章のまとめ

本章では、日本におけるウルトラオーファンドラッグの薬価と市場規模、薬価算定調整因子の実態を明らかにした。予想投与患者数 1,000 人を境に年間薬価と予想販売金額の状況は異なっており、薬価ならびに市場規模の観点から国内患者数 1,000 人をウルトラオーファンドラッグの基準とすることを提案する。

ウルトラオーファンドラッグは、オーファンドラッグと比較しても年間薬価は高いものの予想販売金額は小さく、開発コストの回収がより困難であることが示唆された。また、ウルトラオーファンドラッグでは有用性に関する加算点数が高く、アンメットニーズが大きい疾患に対する医薬品が多いことが反映されていると考えられる。一方、市場性に対する加算点数について、希少疾病用医薬品の中での希少性は考慮されておらず、ウルトラオーファンドラッグの開発を促進する新たな枠組みが必要である。

5. ウルトラオーファンドラッグの薬価予見因子の調査

5.1 背景

前章で示したとおり、ウルトラオーファンドラッグは、オーファンドラッグやその他の医薬品と比較し、市場規模が小さい。市場規模が小さい場合、予想より低く薬価が算定された場合に、開発コストや製造コストの回収が困難になる可能性がある。そのため、薬価の事前予見性を高めることは、企業におけるウルトラオーファンドラッグ開発の事業性判断、開発着手判断をより容易にすると考えられる。

図 3-1 で示したとおり、新医薬品の薬価算定方式には、大きく分けて、「類似薬効比較方式」と「原価計算方式」と「その他の特例」の 3 方式がある。そのうち、類似薬効比較方式(Ⅰ)では、新医薬品に最も類似性が高い類似薬を比較薬とし、比較薬の薬価を基に、補正加算が適用される場合がある。また、原価計算方式では、製造販売に要する原価に、販売費及び一般管理費、営業利益、流通経費並びに消費税及び地方消費税相当額を加えた額を積み上げ、補正加算が、製品総原価の開示度に応じて、適用される場合がある。

補正加算のうち、有用性系加算には画期性加算、有用性加算(Ⅰ)、有用性加算(Ⅱ)があり、4 つの要件項目が設定されている(図 5-1)。有用性系加算の適用根拠については、透明性を高めるため、定量的評価の方法が示されている²²。定量的評価では、有用性系加算の 4 つの要件項目について、さらに細分化された要件項目が設定されている。要件項目 1 ポイントを 5%とし、積み上げ制として、画期性加算の場合には 11 ポイント、有用性加算(Ⅰ)の場合には 5 ポイント相当のポイントが基礎ポイントとして積み上げられる。4 つの要件項目について、各要件項目の細分化された要件項目と該当するポイントを表 5-1 から表 5-4 に示す。

以上のように、薬価算定については透明性を高める工夫などが施されているが、ウルトラオーファンドラッグの薬価算定についての研究はほとんどなく、薬価を事前に予見する因子は不明である。

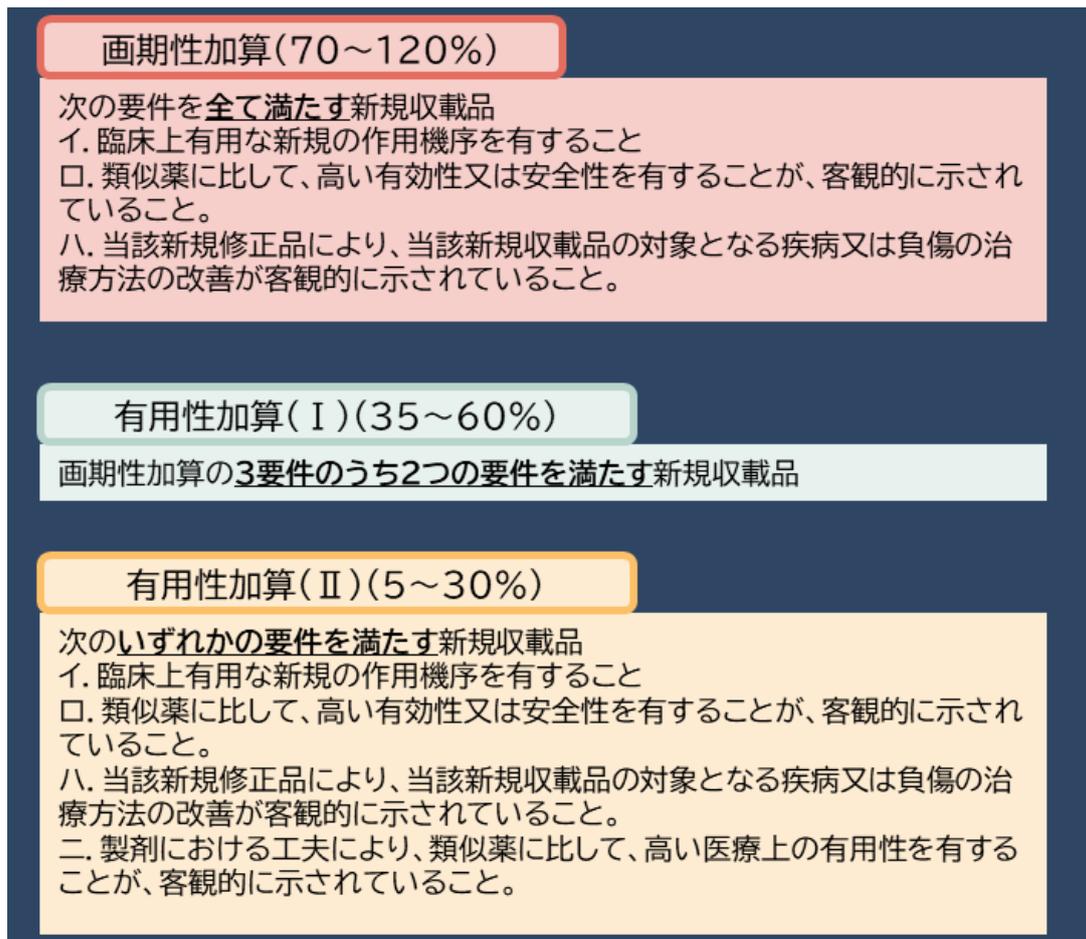


図 5-1 有用性系加算の 4 つの要件項目(イ, ロ, ハ, ニ)

出所)厚生労働省保健局医療課「令和 2 年度薬価制度改革の概要」令和 2 年 3 月 5 日版を基に作成

表 5-1 要件項目①「臨床上有用な新規の作用機序」を細分化した要件項目と該当するポイント

細分化した要件項目		ポイント
a.	薬理作用発現のための薬剤の作用点(部位)が既収載品目と大きく異なる	2p
b.	薬理作用発現のための薬剤の標的分子(酵素、受容体など)が既収載品目と異なる	1p
c.	a 又は b を満たす場合であって、標準的治療法が確立されていない重篤な疾病を適応対象とする	+1p
d.	a 又は b を満たす場合であって、示された新規の作用機序が臨床上特に著しく有用であると薬価算定組織が認める	+1p

*該当する項目ポイントの合計により算出。a,b はいずれか 1 つ。

出所)成川 衛 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)「薬価算定基準における画期性及び有用性加算の加算率の定量的算出法に係る研究(抜粋)」(平成 30 年 5 月 16 日厚生労働省中央社会保険医療協議会 総会(第 393 回) 総-1-1 参考 2) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000206266.pdf> [last accessed 2023.01.31] を基に作成

表 5-2 要件項目②「類似薬に比した高い有効性又は安全性」を細分化した要件項目と該当するポイント

②-1.高い有効性又は安全性の内容(該当する項目ポイントの合計)		
細分化した要件項目		ポイント
a.	临床上重要な有効性指標において類似薬に比した高い有効性が示される	1P
b.	重篤な副作用の発現状況など、临床上重要な安全性指標において類似薬に比した高い安全性が示される	1p
c.	a 又は b を満たす場合であって、高い有効性/安全性が临床上特に著しく有用であると薬価算定組織が認める	+1p
②-2.高い有効性・安全性の示し方(いずれか1つ)		
a.	ランダム化比較臨床試験による ※新規配合剤で単剤に対する高い有効性の場合には 1p	2p
b.	その他、客観性及び信頼性が確保された方法による	1p

*②-1と②-2 のポイントの積により算出

出所)成川 衛 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)「薬価算定基準における画期性及び有用性加算の加算率の定量的算出法に係る研究(抜粋)」(平成 30 年 5 月 16 日厚生労働省中央社会保険医療協議会 総会(第 393 回) 総-1-1 参考 2) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000206266.pdf> [last accessed 2023.01.31] を基に作成

表 5-3 要件項目③「対象疾病の治療方法の改善」を細分化した要件項目と該当するポイント

細分化した要件項目		ポイント
a.	既存の治療方法では効果が不十分な患者群、あるいは安全性等の理由で既存の治療方法が使用できない患者群において効果が認められる	1p
b.	対象疾病に対する標準的治療法として位置づけられる	1p
c.	既存の治療方法に比べて効果の発現が著しく速い若しくは効果の持続が著しく長い、又は使用に際しての利便性が著しく高い(製剤工夫によるものを除く)	1p
d.	既存の治療方法との併用により临床上有用な効果の増強が示される	1p
e.	上記の他、特に著しい治療方法の改善が示されていると薬価算定組織が認める	1p
f.	a~e のいずれかを満たす場合であって、標準的治療法が確立されていない重篤な疾病を適応対象とする	+1p

*該当する項目ポイントの合計により算出

出所)成川 衛 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)「薬価算定基準における画期性及び有用性加算の加算率の定量的算出法に係る研究(抜粋)」(平成 30 年 5 月 16 日厚生労働省中央社会保険医療協議会 総会(第 393 回) 総-1-1 参考 2) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000206266.pdf> [last accessed 2023.01.31] を基に作成

表 5-4 要件項目④「製剤工夫による高い医療上の有用性」を細分化した要件項目と該当するポイント

細分化した要件項目		ポイント
a.	投与時の侵襲性が著しく軽減される。	1p
b.	投与の簡便性が著しく向上する。	1p
c.	特に安定した血中薬物濃度が得られる。	1p
d.	上記の他、特に高い医療上の有用性があると薬価算定組織が認める。	1p

*該当する項目ポイントの合計により算出

出所)成川 衛 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)「薬価算定基準における画期性及び有用性加算の加算率の定量的算出法に係る研究(抜粋)」(平成 30 年 5 月 16 日厚生労働省中央社会保険医療協議会 総会(第 393 回) 総-1-1 参考 2) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000206266.pdf> [last accessed 2023.01.31] を基に作成

5.2 目的

本章では、ウルトラオーファンドラッグの、原価計算方式において原価積み上げを行い補正加算等が適用される前の年間薬価(以下、補正加算等調整前年間薬価とする。)や、原価計算方式および類似薬効比較方式(Ⅰ)における補正加算の適用を予見する因子を探索することを目的とする。

5.3 方法

5.3.1 調査対象

日本において、2022年3月31日時点で製造販売承認ならびに薬価基準収載されている治療用のウルトラオーファンドラッグのうち、補正加算が適用される可能性のある類似薬効比較方式(Ⅰ)ならびに2018年4月1日以降に原価計算方式が採用された品目を調査対象品目とする。

5.3.2 各因子の情報

調査対象品目について、厚生労働省中央社会保険医療協議会総会の医薬品の新規薬価収載に関する資料、審査報告書、医薬品インタビューフォーム、添付文書等から、薬価算定方式、補正加算の点数(加算率)、有用性系加算の4つの要件項目の適用状況、細分化した要件項目のポイント、補正加算適用の根拠、予測投与患者数(ピーク時)、予測販売金額(ピーク時)、薬効分類、モダリティ、既存治療法の有無、治療方法・期間、第Ⅲ相試験の実施の有無、第Ⅲ相臨床試験の国内(国際共同を含む)での実施の有無、プラセボを対照とした有効性評価の実施の有無、既存薬・標準治療を対照とした有効性評価の実施の有無、既存薬・標準治療に対する優越性の有無についての情報を収集する。薬効分類は表2-1を、モダリティは表2-2を用いる。治療方法・期間は、無期限・継続的な投与、寛解・回復までの投与、1回限りの投与の3区分とする。

5.3.3 原価計算方式における補正加算等調整前年間薬価

調査対象品目のうち、原価計算方式が採用された品目について、補正加算等調整前年間薬価と、薬効分類、モダリティ、既存治療法の有無、治療方法・期間の各因子について、分散分析を行う。また、分散分析の結果から、補正加算等調整前年間薬価に影響を及ぼすと思われる因子について、補正加算等調整前年間薬価と予測投与患者数の関係にどのように影響を及ぼしているかを分析する。なお、補正加算等調整前年間薬価は、補正加算ならびに外国平均価格調整の影響を控除した年間薬価を補正加算等調整前年間薬価とする。

5.3.4 原価計算方式および類似薬効比較方式(Ⅰ)における補正加算

調査対象品目について、有用性系加算の合計点数、適用状況を有用性系加算の4つの要件項目の適用状況それぞれについて、薬効分類、モダリティ、既存治療法の有無、治療方法・期間、第Ⅲ相試験の実施、第Ⅲ相試験の国内(国際共同を含む)での実施の有無、プラセボを対照とした有効性評価の実施の有無、既存薬・標準治療を対象とした有効性の評価実施の有無、既存薬・標準治療に対する優越性の

有無の各因子について分散分析を行う。

有用性系加算の 4 つの要件項目それぞれにおいて、有意差のあった因子について、それぞれ各群におけるポイントの適用状況を整理する。また、要件項目③「対象疾病の治療方法の改善」については、細分化した要件項目の観点が多様であるため、細分化した要件項目ごとに適用根拠の調査・分析を行う。

市場性系加算については、適用状況と適用根拠の調査・分析を行う。

5.3.5 統計解析手法

基礎統計量の算出および統計解析は、統計ソフト(JMP Pro 15.0.0, SAS 社)を用い、有意水準は 10%とする。

5.4 結果

5.4.1 調査対象品目

調査対象品目は 28 品目であった。そのうち、類似薬効比較方式(I)が採用された品目が 16 品目、原価計算方式が採用された品目が 12 品目であった。

5.4.2 各因子の状況

調査対象品目における各因子の状況を表 5-5 に示す。

表 5-5 各因子の状況

因子	原価計算方式	類似薬効比較方式(I)	合計
調査対象品目	n=12	n=16	n=28
薬効分類			
その他の代謝性医薬品	5	4	9
腫瘍用薬	2	4	6
生物学的製剤	2	3	5
ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	1	1	2
中枢神経用薬	0	2	2
末梢神経用薬	0	1	1
化学療法剤	0	1	1
アレルギー用薬	1	0	1
その他の神経系及び感覚器官用医薬品	1	0	1
モダリティ			
タンパク質医薬	3	4	7
低分子医薬	2	5	7
抗体医薬	1	3	4
核酸医薬	2	1	3
ペプチド医薬	1	1	2
血漿分画製剤	1	1	2
遺伝子治療製品	0	1	1
放射性医薬	1	0	1
その他	1	0	1
既存治療法の有無			
有	10	16	26
無	2	0	2
治療方法・期間			
無期限	9	10	19
寛解・回復まで投与	3	5	8
1回限り	0	1	1
第Ⅲ相臨床試験の実施の有無			
有	8	11	19
無	4	5	9
第Ⅲ相臨床試験の国内(国際共同を含む)での実施の有無			
有	6	7	13
無	6	9	15
プラセボを対照とした有効性の評価実施の有無			
有	6	5	11
無	6	11	17
既存薬・標準治療を対象とした有効性の評価実施の有無			
有	2	7	9
無	10	9	19
既存薬・標準治療に対する優越性の有無			
有	2	4	6
無	10	12	12

5.4.3 原価計算方式における補正加算等調整前年間薬価

原価計算方式が採用された 12 品目について、各因子と補正加算等調整前年間薬価の状況を表 5-6 に、補正加算等調整前年間薬価と各因子について分散分析を行った結果を表 5-7 に示す。すべての因子において有意差は認められなかった。

治療方法・期間別に補正加算等調整前年間薬価を見た場合、無期限に投与する 9 品目については、補正加算等調整前年間薬価は数十万円台から 1 億円超までと幅が広く、寛解・回復までの投与となる 3 品目については、補正加算等調整前年間薬価はいずれも数百万円台であった。また、治療方法・期間別に補正加算等調整前年間薬価を予測投与患者数で説明した場合に、無期限に投与する 9 品目については、決定係数は大きかった($R^2=0.743$)。一方、寛解・回復までの投与となる 3 品目については、いずれの品目も補正加算等調整前年間薬価が数百万円台であり、決定係数は小さかった($R^2=0.002$)。無期限に投与する品目における補正加算等調整前年間薬価を予測投与患者数で説明した場合の回帰式は以下のとおりであった。

$$\log(\text{補正加算等調整前年間薬価}) = 7.854 - 0.002545 \times (\text{予測投与患者数})$$

表 5-6 補正加算等調整前年間薬価と各因子

有効成分名	治療方法・期間	既存治療法の有無	薬効分類	モダリティ	予測投与患者数	補正加算等調整前年間薬価
3-ヨードベンジルグアニジン(131I)	寛解・回復まで	無	腫瘍用薬	放射性医薬	25 人	7,304,347 円
デフィプロチドナトリウム	寛解・回復まで	無	その他の代謝性医薬品	その他	268 人	8,467,279 円
ボニコグ アルファ(遺伝子組換え)	寛解・回復まで	有	生物学的製剤	タンパク質医薬	394 人	2,414,863 円
セルリポナーゼ アルファ(遺伝子組換え)	無期限	無	その他の代謝性医薬品	タンパク質医薬	8 人	63,106,796 円
エラペグアダマゼ(遺伝子組換え)	無期限	無	その他の代謝性医薬品	タンパク質医薬	8 人	117,718,447 円
ヒト α 1-プロテイナーゼインヒビター	無期限	有	生物学的製剤	血漿分画製剤	9 人	29,275,362 円
パミガチニブ	無期限	無	腫瘍用薬	低分子医薬	58 人	11,072,445 円
ギボシランナトリウム	無期限	有	その他の代謝性医薬品	核酸医薬	64 人	52,556,818 円
ビルトラルセン	無期限	有	その他の神経系及び感覚器官用医薬品	核酸医薬	128 人	37,667,411 円
ベロトラルスタット塩酸塩	無期限	有	アレルギー用薬	低分子医薬	246 人	25,938,831 円
テデュグルチド(遺伝子組換え)	無期限	無	ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	ペプチド医薬	257 人	22,666,314 円
ブロスマブ(遺伝子組換え)	無期限	有	その他の代謝性医薬品	抗体医薬	443 人	8,594,239 円

表 5-7 補正加算等調整前年間薬価と各因子の分散分析

因子	p 値
治療方法・期間	p=0.1669
既存治療法の有無	p=0.8763
薬効分類	p=0.7879
モダリティ	p=0.8508

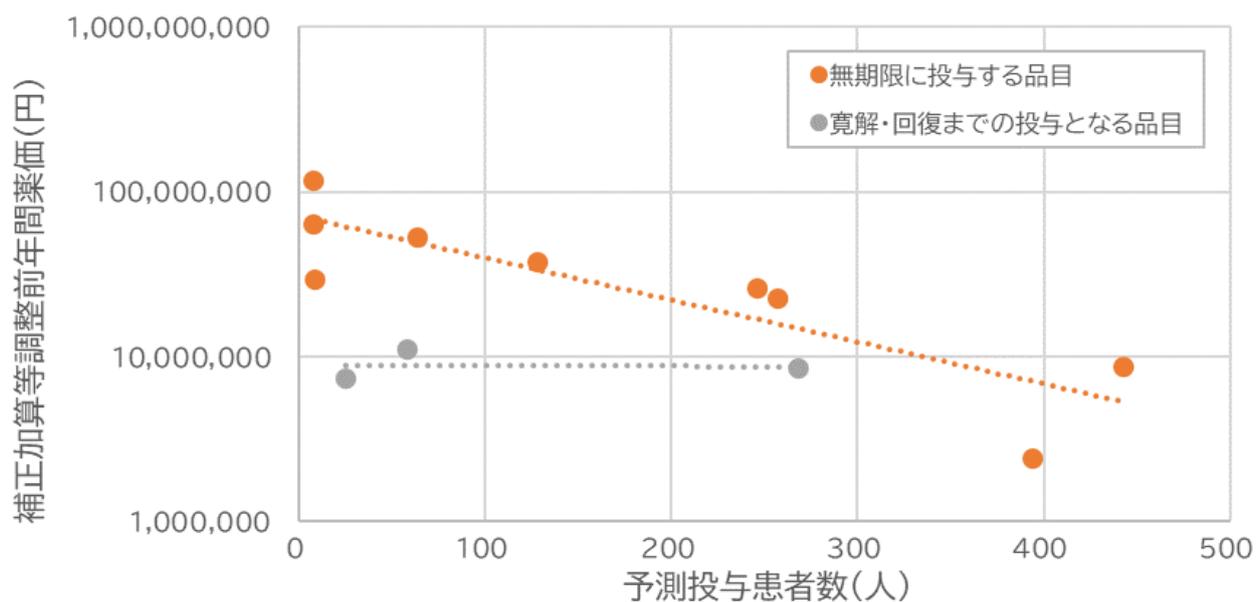


図 5-2 治療方法・期間別の補正加算等調整前年間薬価と予測投与患者数の関係

5.4.4 原価計算方式および類似薬効比較方式(Ⅰ)における補正加算

(1) 有用性系加算の適用状況

有用性加算(Ⅰ)(35～60点)の適用は9品目、有用性加算(Ⅱ)(5～10点)の適用は11品目、適用無しが8品目であった。画期性加算(70～120点)が適用された品目はなかった。有用性系加算の合計点数と4つの要件項目のポイントの状況を表5-8に示す。

表 5-8 有用性系加算の適用状況

項目	n
有用性系加算の合計点数	
50点	2
45点	3
40点	3
35点	1
10点	1
5点	10
0点	8
①新規作用機序	
3ポイント	1
2ポイント	4
1ポイント	3
0ポイント	20
②高い有効性等	
2ポイント	3
1ポイント	1
0ポイント	24
③治療方法の改善	
3ポイント	1
2ポイント	5
1ポイント	11
0ポイント	11
④製剤の工夫	
0ポイント	28

(2) 有用性系加算と各因子の関係

「有用性系加算の合計点数」、「①新規作用機序」、「②高い有効性等」、「③治療方法の改善」のそれぞれについて、分散分析を行った結果を表 5-9 に示す。有用性系加算の合計点数において、有意差があった因子は、既存薬・標準治療に対する優越性の有無のみであった。

表 5-9 有効性系加算と各因子の関係

因子	有用性系加算の合計点数		①新規作用機序		②高い有効性等		③治療方法の改善	
薬効分類	p=0.7961	NS	p=0.4641	NS	p=0.8499	NS	p=0.8420	NS
モダリティ	p=0.4379	NS	p=0.0131	*	p=0.8969	NS	p=0.6792	NS
既存治療法の有無	p=0.5281	NS	p=0.4157	NS	p=0.5795	NS	p=0.2741	NS
治療方法・期間	p=0.1888	NS	p=0.0044	*	p=0.4356	NS	p=0.3085	NS
第Ⅲ相試験の実施の有無	p=0.3107	NS	p=0.8235	NS	p=0.1623	NS	p=0.2010	NS
第Ⅲ相臨床試験の国内(国際共同を含む)での実施の有無	p=0.4927	NS	p=0.2912	NS	p=0.8866	NS	p=0.7094	NS
プラセボを対照とした有効性評価の実施の有無	p=0.2544	NS	p=0.2809	NS	p=0.0493	*	p=0.5249	NS
既存薬・標準治療を対照とした有効性評価の実施の有無	p=0.3551	NS	p=0.2590	NS	p=0.0014	*	p=0.5497	NS
既存薬・標準治療に対する優越性の有無	p=0.0087	*	p=0.7856	NS	p<0.0001	*	p=0.1228	NS

* :有意差有り(p<0.1)

NS:有意差無し

1) 「①新規作用機序」の適用状況

「①新規作用機序」は、28 品目中 8 品目に適用された。各因子において分散分析を行った結果、モダリティと治療方法・期間に、有意差があった(表 5-9)。有意差があったモダリティならびに治療方法・期間について、それぞれの各群におけるポイントの適用状況を表 5-10 ならびに表 5-11 に示す。

表 5-10 モダリティ別の「①新規作用機序」の適用状況

	タンパク質医薬	低分子医薬	抗体医薬	核酸医薬	ペプチド医薬	血漿分画製剤	遺伝子治療製品	放射性医薬	その他	合計
3ポイント	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
2ポイント	0	0	2	2	0	0	0	0	0	4
1ポイント	0	2	0	0	0	1	0	0	0	3
0ポイント	7	5	2	1	2	1	0	1	1	20
合計	7	5	4	3	2	2	1	1	1	28

表 5-11 治療方法・期間別の「①新規作用機序」の適用状況

	無期限	寛解・回復まで	一回限り	合計
3ポイント	0	0	1	1
2ポイント	4	0	0	4
1ポイント	2	1	0	3
0ポイント	13	7	0	20
合計	19	8	1	28

2) 「②高い有効性等」の適用状況

「②高い有効性等」は、28 品目中 4 品目に適用された。各因子において分散分析を行った結果、プラセボを対照とした有効性評価の実施の有無、既存薬を対照とした有効性評価の実施の有無、既存薬・標準治療に対する優越性の有無に、有意差があった(表 5-9)。有意差があった 3 因子について、それぞれの各群におけるポイントの適用状況を表 5-12、表 5-13、表 5-14 に示す。既存薬・標準治療対照試験を実施していない品目で「②高い有効性等」が適用された事例はなかった。既存薬・標準治療に対する優越性を示した 6 品目中、4 品目で「②高い有効性等」が適用されていた。

表 5-12 プラセボ対照試験の有無による「②高い有効性等」の適用状況

	有	無	合計
2 ポイント	3	0	3
1 ポイント	0	1	1
0 ポイント	8	16	24
合計	11	17	28

表 5-13 既存薬・標準治療対照試験の有無による「②高い有効性等」の適用状況

	有	無	合計
2 ポイント	3	0	3
1 ポイント	1	0	1
0 ポイント	5	19	24
合計	9	19	28

表 5-14 既存薬・標準治療に対する優越性の有無による「②高い有効性等」の適用状況

	有	無	合計
2 ポイント	3	0	3
1 ポイント	1	0	1
0 ポイント	2	22	24
合計	6	22	28

3) 「③治療方法の改善」の適用状況

「③治療方法の改善」は、28 品目中 17 品目に適用された。各因子において分散分析を行った結果、いずれの因子においても有意差はなかった。各細分化した要件項目が適用された品目数を表 5-15 に示す。また、各細分化した要件項目の適用根拠の概要を表 5-16 から表 5-20 に示す。

表 5-15 「③治療方法の改善」の細分化した要件項目の適用品目数

細分化した要件項目	適用された品目数
a. 既存の治療方法では効果が不十分な患者群、あるいは安全性等の理由で既存の治療方法が使用できない患者群において効果が認められる	5
b. 対象疾病に対する標準的治療法として位置づけられる	6
c. 既存の治療方法に比べて効果の発現が著しく速い若しくは効果の持続が著しく長い、又は使用に際しての利便性が著しく高い(製剤工夫によるものを除く)	7
d. 既存の治療方法との併用により臨床上有用な効果の増強が示される	0
e. 上記の他、特に著しい治療方法の改善が示されていると薬価算定組織が認める	2
f. a～e のいずれかを満たす場合であって、標準的治療法が確立されていない重篤な疾病を適応対象とする	4

表 5-16 「a.既存治療で効果不十分な患者群における効果」の適用根拠の要約

適用根拠の要約	
1.	既存薬では効果の期待できないような患者層に対して有効性が認められた
2.	適応疾患に対する初の薬剤であり、患者の諸症状を改善し、全身症状を安定した状態に維持することができる
3.	適応疾患に対する治療薬がなかった状況で、有効性が示された
4.	既存薬に対する統計学的な有意差が検証されている
5.	既存治療薬と異なり、遺伝子変異型や疾患の進行程度などに左右されることなく、有効性が示されている

表 5-17 「b.標準的治療法としての位置づけ」の適用根拠の要約

適用根拠の要約	
1.	国内診療ガイドラインにおいて、標準的治療として位置付けられている
2.	これまで有効な治療方法が存在しなかった適応疾患に対する初の薬剤である
3.	米国及び欧州の標準とされる診療ガイドラインにおいて、第一選択として推奨されている
4.	本適応疾患の治療を効能・効果として承認されている薬剤はない、海外の診療ガイドラインにおいて本剤が標準的治療法として推奨されている
5.	米国及び欧州の標準とされる診療ガイドラインにおいて、第一選択として推奨されている
6.	米国ガイドラインで推奨されている

表 5-18 「c.効果の発現時間、持続時間の改善、利便性の向上」の適用根拠の要約

適用根拠の要約	
1.	既存薬は静脈内投与に限られていたが、本剤は皮下投与製剤であるため注射手技が簡便であり利便性が高く、また、原材料由来の感染症伝播リスクが低減されている
2.	発作時に4日間点滴静注が必要な既存の治療法に比べ、使用に際しての利便性が著しく高い
3.	既存薬は導入時に頻回の負荷投与を行い、さらに4カ月に1回繰り返し髄腔内注射を行う必要がある一方、本品は1回の静脈内注射で投与が完結して患者負担が軽減される
4.	脳室内投与に比べて非常に低い侵襲性で作用を期待できる点は、既存の治療方法に比べて利便性が著しく高い
5.	感染症伝播リスクが排除されていること、別製剤と本剤の補充をそれぞれ適切な量で調節することが可能である
6.	既存薬と比べると注射の頻度が4分の1となって患者負担の軽減につながる
7.	既存薬と異なり、本剤は経口投与製剤であるため入院を伴うことなく投与が可能であり、患者にとって利便性が高い

表 5-19 「e.上記の他、特に著しい治療方法の改善を薬価算定組織が認める」の適用根拠の要約

適用根拠の要約	
1.	既存薬では効果の期待できないような患者層に対して有効性が認められた、既存薬は静脈内投与に限られていたが、本剤は皮下投与製剤であるため注射手技が簡便であり利便性が高く、また、原材料由来の感染症伝播リスクが低減されている(※a.cの適用有り)
2.	既存薬は導入時に頻回の負荷投与を行い、さらに4カ月に1回繰り返し髄腔内注射を行う必要がある一方、本品は1回の静脈内注射で投与が完結して患者負担が軽減される(※cの適用有り)

表 5-20 「f.上記 a～e を満たし、標準的治療法が確立されていない重篤な疾病を適応対象とする」の適用根拠の要約

適用根拠の要約	
1.	根治切除不能な適応疾患患者を対象
2.	適応疾患の治療を効能・効果として承認されている薬剤はない、海外の診療ガイドラインにおいて本剤が標準的治療法として推奨されている
3.	根治切除不能な適応疾患患者を対象
4.	適応疾患の中枢神経症状に対しては標準的治療法ない

4) 「④製剤の工夫」の適用状況

調査対象品目に、「④製剤の工夫」が適用された品目はなかった。

(3) 市場性系加算の適用状況

原価計算方式においては、12 品目すべてに市場性加算(Ⅰ)10 点が適用された。20 点が適用されたケースはなかった。10 点が適用された根拠はいずれの品目においても「症例数が限られて市場規模が小さいことが原価計算方式の計算の中で価格に反映されている」とされていた。

類似薬効比較方式においては、16 品目中 2 品目に 10 点が適用された。適用された 2 品目については、比較薬が市場性加算を受けていない品目であった。一方、市場性加算(Ⅰ)が適用されなかった 14 品目のうち、11 品目については比較薬の算定方式が原価計算方式、1 品目については比較薬が市場性加算を受けていない品目、2 品目については比較薬の算定方式は不明であった。

5.5 考察

5.5.1 補正加算等調整前年間薬価

補正加算等調整前年間薬価は、無期限に投与する品目の場合は、予測投与患者数が予見因子となると考えられる。前章において、年間薬価は予測投与患者数と相関があることが示されたが、本章では補正加算が適用される前の原価積み上げ段階の算定薬価に、治療方法・期間が強く影響を及ぼしていることが明らかとなった。また、治療方法・期間別にみた場合に、無期限に投与する品目については、補正加算等調整前年間薬価を予測投与患者数でよく説明できることが明らかとなった。一方、寛解・回復までの投与となる品目については、3品目と極めて少ないため決定係数で判断することには限界があるものの、補正加算等調整前年間薬価は予測投与患者数に依らずいずれも数百万円台であり、予測投与患者数で説明することは適切でないと考えられる。

5.5.2 補正加算

(1) 有用性系加算

有用性系加算については、有用性系加算の4つの要件項目別に、予見因子を検討することが必要である。

有用性系加算の要件項目「①臨床上有用な新規の作用機序」については、新規モダリティが予見因子となると考えられる。本調査対象28品目では9種類のモダリティが用いられていたが、2ポイント以上適用されていた品目は、遺伝子治療製品、核酸医薬、抗体医薬と、一般に新規モダリティと呼ばれることがある比較的新しいモダリティのみで適用されていた。新規モダリティでは、従来のモダリティとは異なる標的に対しアプローチでき、新規作用機序を有する治療薬を提供できる可能性が高く、そのことが調査結果に表れたものと考えられる。

有用性系加算の要件項目「②類似薬に比した高い有効性又は安全性」については、対象患者層や効能・効果に記載される適応症すべてにおいて既存薬・標準治療と比較した優越性を示すことが予見因子となると考えられる。本項目が適用された品目はすべて既存薬・標準治療を対照とする治験を実施し、優越性を示していた。一方、既存薬・標準治療に対し優越性を示しながらも本項目が適用されなかった品目が2品目あった。当該2品目のうち1品目は、標準治療との比較を小児患者のみで行っており、成人患者での比較は行われていなかった。もう一方の品目は、既存薬との比較を、効能・効果に記載された2つの適応症のうち、一方のみで行っていた。そのため、本項目の適用には、対象患者層や効能・効果に記載される適応症すべてにおいて、既存薬と比較し優越性を示すことが重要であると考えられる。

有用性系加算の要件項目「③対象疾病の治療方法の改善」については、細分化した要件項目の観点が多様であるため、細分化した要件項目ごとに予見因子を検討する必要があると考えられる。

「a.既存治療で効果が期待できない患者群における効果」については、適応疾患に対する治療薬がないこと、既存薬で効果が期待できない患者層での有効性を示すこと、既存薬と比較し優越性を示すこと(ただし、「②類似薬に比した高い有効性又は安全性」の適用が想定される場合を除く。)が予見因子となると考えられる。本細分化された要件項目が適用された5品目のうち、2品目では適応疾患に対する治療薬がないことが、2品目では既存薬で効果が期待できない患者層での有効性が示されていること、1品目で

は既存薬に対する有意差が検証されていることが、適用根拠とされていた。適応疾患に対する治療薬がないとして、「③対象疾病の治療方法の改善」が適用された品目は3品目あり、そのうち、2品目が本細分化された要件項目が適用されていた。残り1品目については、「a.既存治療で効果不十分な患者群における効果」ではなく、「b.標準的治療法としての位置づけ」および「f.標準的治療法が確立されていない重篤な疾病を適応対象とする」が適用されていた。当該品目の背景をみると、適応疾患に対する治療薬のみならず、既存治療法もなかった。後述するが、既存治療法がない場合には、本細分化された要件項目ではなく「b.標準的治療法としての位置づけ」が適用されると考えられる。また、「既存薬に対する有意差が検証されていること」については、要件項目「②類似薬に比した高い有効性又は安全性」の適用根拠にもなり得る。「②類似薬に比した高い有効性又は安全性」と「a.既存治療で効果不十分な患者群における効果」の両方が適用された品目はなく、「②類似薬に比した高い有効性又は安全性」ではなく「a.既存治療で効果不十分な患者群における効果」が適用された品目をみると、既存薬・標準治療に対する優越性を示しながらも「②類似薬に比した高い有効性又は安全性」が適用されなかった2品目が含まれていた。「②類似薬に比した高い有効性又は安全性」は有用性系加算の独立した要件項目であり、他の要件項目が併せて適用されると有用性加算(Ⅰ)または画期性加算が適用されることになる。一方、「a.既存治療で効果不十分な患者群における効果」は、「③対象疾病の治療方法の改善」の中の細分化した要件項目である。「②類似薬に比した高い有効性又は安全性」と「a.既存治療で効果不十分な患者群における効果」の両方が適用することがないのであれば、「a.既存治療で効果不十分な患者群における効果」が適用される品目は、「②類似薬に比した高い有効性又は安全性」のみが適用された場合の有用性加算(Ⅱ)、または「②類似薬に比した高い有効性又は安全性」に加えて「①臨床上有用な新規の作用機序」が適用された場合の有用性加算(Ⅰ)の適用のみとなり、画期性加算が適用されることはない。そのため、「a.既存治療で効果不十分な患者群における効果」は、「②類似薬に比した高い有効性又は安全性」の下位概念であると考えられる。以上より、既存薬・標準治療に対する優越性を示した品目については、対象患者層や効能・効果に記載される適応症すべてにおいて、既存薬と比較し優越性を示した場合には「②類似薬に比した高い有効性又は安全性」が、それ以外の場合には「a.既存治療で効果不十分な患者群における効果」が適用されると考えられる。以上より、適応疾患に対する治療薬がないこと、既存薬で効果が期待できない患者層での有効性が示すこと、既存薬と比較し優越性を示すこと(ただし、「②類似薬に比した高い有効性又は安全性」の適用が想定される場合を除く。)の3点が本細分化された要件項目の予見因子となると考えられる。

「b.標準的治療法としての位置づけ」については、ガイドラインで推奨されること、ならびに既存治療法がないことが予見因子になると考えられる。本細分化された要件項目が適用された6品目のうち、5品目では国内外のガイドラインで推奨されていることが、1品目では有効な治療方法が存在しないことが適用根拠とされていた。また、国内外のガイドラインで推奨されていることが適用根拠とされた5品目のうち1品目については、適応疾患に対する治療薬がないことも適用根拠とされていた。有効な治療方法が存在しないことという適用根拠は、「a.既存治療で効果不十分な患者群における効果」における適用根拠であった適応疾患に対する治療薬がないことに似ている。しかしながら、「a.既存治療で効果不十分な患者群における効果」が適応疾患に対する治療薬がないとして適用された品目は既存薬がないのに対し、「b.標準的治療法としての位置づけ」が有効な治療方法が存在しないとして適用された品目では治療薬のみならず既存治療法がなかった。また、適応疾患に対する治療薬がないことが適用根拠のひとつとされた品目については、先述のとおり、当該品目の背景をみると、適応疾患に対する治療薬の

みならず、既存治療もなかった。以上より、「a.既存治療で効果不十分な患者群における効果」では、既存薬はなくとも既存治療法が存在していることが前提とされており、一方、「b.標準的治療法としての位置づけ」では、既存治療法が存在しないことが前提とされていると考えられる。さらに、既存治療法がない品目は 2 品目であり、いずれも本細分化された要件項目が適用されていることから、既存治療法がないこと、ならびにガイドラインで推奨されていることが本細分化された要件項目の予見因子となると考えられる。

「c.効果の発現時間、持続時間の改善、利便性の向上」については、既存薬が注射薬であり、投与経路または投与方法が簡便になること、ならびに原材料由来の感染症伝播リスクが低減(または排除)されることが予見因子となると考えられる。本細分化された要件項目が適用された 7 品目のうち、6 品目では投与経路または投与方法が簡便になったことが、2 品目では、原材料由来の感染症伝播リスクが低減(または排除)されていることが適用根拠とされていた(1 品目では両方の適用根拠が含まれていた)。また、投与経路または投与方法が簡便になったことが適用根拠とされた品目すべてにおいて、既存薬は注射薬であった。

「d.既存の治療方法との併用により臨床上有用な効果の増強が示される」については、調査対象品目で適用された品目はなく、本研究では予見因子は明らかにならなかった。

「e.上記の他、特に著しい治療方法の改善を薬価算定組織が認める」については、その基準や説明が十分ではなく、予見する因子の特定は困難であるが、少なくとも、1 回で投与が完結し患者負担が軽減されることは予見因子となり得ると考えられる。本細分化された要件項目が適用された品目は 2 品目であるが、いずれも別の細分化された要件項目への適用がある。別の細分化された要件項目への適用根拠について、他の品目と比較した明確な違いは見られなかった。一方、本細分化された要件項目が追加で適用された説明については、1 品目において、1 回で投与が完結し患者負担が軽減されるという説明がされていた。もう 1 品目においては明確な説明はされていなかった。本細分化された要件項目が適用されるケースは様々であると想定されるため、予見因子を特定することは困難であるが、少なくとも 1 回で投与が完結し患者負担が軽減されることは本細分化された要件項目への適用に大きく影響を及ぼすと考えられる。

「f.上記 a~e を満たし、標準的治療法が確立されていない重篤な疾病を適応対象とする」については、「b.標準的治療法としての位置づけ」の予見因子であるガイドラインで推奨されていることと既存治療法がないことの 2 つを満たすことが予見因子となると考えられるが、他にも因子はあると考えられる。本細分化された要件項目が適用された 4 品目のうち、2 品目では腫瘍用薬において切除不能な疾患患者を対象としていること、1 品目では既存治療法がなく、ガイドラインで推奨されていること、1 品目では適応疾患の一部の症状に対する標準治療がないことが適用根拠とされていた。細分化された要件項目 a~e のいずれかを満たし、かつ腫瘍用薬において切除不能な疾患患者を対象としている品目において、本細分化された要件項目が適用されていない品目が 2 品目あったが、適用された品目との違いは不明である。また、既存治療法がないことは「b.標準的治療法としての位置づけ」の予見因子であるが、同時に「b.標準的治療法としての位置づけ」の予見因子であるガイドラインで推奨されていることも満たす場合には、本細分化された要件項目が適用されており、両者を満たすことが本細分化された要件項目の予見因子になると考えられる。1 品目においては、適応疾患の一部の症状に対する標準治療がないことが適用根拠とされていたが、「b.標準的治療法としての位置づけ」の適用根拠との違いは不明である。以上より、本細分化された要件項目では、少なくとも既存治療法がないこととガイドラインで推奨されて

いることの 2 つを満たすことは予見因子になると考えられ、その他にも因子はあることが想定されるが本研究では明らかにならなかった。

有用性系加算の要件項目「④製剤の工夫」については、今回の調査では適用事例がなく、予見因子は明らかにならなかった。

(2) 市場性系加算

市場性系加算については、原価計算方式が予見因子となると考えられる。一方、類似薬効比較方式 (I) では比較薬が市場性加算を受けていないことが予見因子となると考えられるが、例外も存在し、その基準は不明である。なお、比較薬が原価計算方式の場合、市場性加算 (I) が適用されることはないと考えられる。

原価計算方式においては、すべての品目に市場性加算 (I) 10 点が適用されており、その根拠がいずれの品目においても「症例数が限られて市場規模が小さいことが原価計算方式の計算の中で価格に反映されている」とされていることから、現行制度のもとでは、20 点は適用されることはないと考えられる。

以上、本章で明らかとなった補正加算等調整前年間薬価と補正加算の予見因子の一覧を表 5-21 に示す。また、本章の調査対象品目のうち、有用性系加算と市場性系加算の合計点上位 3 品目について、加算点数と細分化された要件の適用ポイント、とそれに対する予見因子の状況を表 5-22 に示す。開発早期から予見できる因子もある一方、開発後期にならないと明らかにならない因子や、海外で使用され診療ガイドラインに掲載されることで適用される項目もあるが、予見因子を明らかにしたことは、薬価の事前予見の確度をある程度高めると考えられる。

補正加算の適用根拠の開示は限定的であり、適用の基準が不明である項目がある。特に「e. 上記の他、特に著しい治療方法の改善を薬価算定組織が認める」の適用根拠が明確でなく、より詳細な説明が求められる。また、「b. 標準的治療法としての位置づけ」の適用根拠である既存治療法がないことと、「f. 上記 a～e を満たし、標準的治療法が確立されていない重篤な疾病を適応対象とする」の適用根拠である標準治療がないことの違いが明確ではない。また、既存薬がないことと、既存治療法がないことの区別が正しくされていない事例があった。用語を明確に定義し、適切に運用していくことが求められる。さらに、適用されなかった根拠については示されていない。適用された品目にて適用根拠として示されている内容を満たしていると思われる品目について、適用されていない事例もあった。開発企業が薬価を事前に予見するためには、適用根拠のみならず適用されなかった根拠も示されることが望ましい。

また、市場性加算 (I) の上限である 20 点が適用される条件が不明であり、現状では適用されるケースが想定できない。市場性加算の適用についてもより詳細な基準が求められる。

表 5-21 補正加算等調整前年間薬価と補正加算の予見因子の一覧

項目	予見因子	備考
補正加算等調整前年間薬価	<ul style="list-style-type: none"> ● 無期限に投与する品目の場合、予測投与患者数 	本項目は原価計算方式の場合。
有用性系加算		
①臨床上有用な新規の作用機序	<ul style="list-style-type: none"> ● 新規モダリティ 	遺伝子治療製品、核酸医薬、抗体医薬等、新規モダリティと呼ばれるモダリティでは適用可能性が高い。
②類似薬に比した高い有効性又は安全性	<ul style="list-style-type: none"> ● 既存薬・標準治療と比較した優越性 	対象患者層や効能・効果に記載される適応症すべてにおいて既存薬・標準治療と比較した優越性を示すことが求められると考えられる。
③対象疾病の治療方法の改善		
a.既存治療で効果不十分な患者群における効果	<ul style="list-style-type: none"> ● 適応疾患に対する治療薬がない ● 既存薬で効果が期待できない患者層での有効性 ● 既存薬と比較した優越性 	左記3点のいずれかを満たすことで適用されると考えられる。
b.標準的治療法としての位置づけ	<ul style="list-style-type: none"> ● ガイドラインでの推奨 ● 既存治療法がない 	左記2点のいずれかを満たすことで適用されると考えられる。ガイドラインは国内外問わない。また、既存治療法には対症療法等や薬物療法以外の治療も含まれる。
c.効果の発現時間、持続時間の改善、利便性の向上	<ul style="list-style-type: none"> ● 既存薬が注射薬であり、投与経路または投与方法が簡便になる ● 原材料由来の感染症伝播リスクの低減(または排除) 	左記2点のいずれかを満たすことで適用されると考えられる。簡便と判断される基準は明らかではない。
d.既存の治療方法との併用により臨床上有用な効果の増強が示される	—	ウルトラオーファンドラッグで適用された品目はなく、本研究では明らかにならなかった。
e.上記の他、特に著しい治療方法の改善を薬価算定組織が認める	<ul style="list-style-type: none"> ● 1回で投与が完結し患者負担が軽減される 	左記以外にも因子はあると想定されるが、本研究では明らかにならなかった。
f.上記 a～e を満たし、標準的治療法が確立されていない重篤な疾病を適応対象とする	<ul style="list-style-type: none"> ● 「ガイドラインでの推奨」と「既存治療法がない」の2つを満たす 	左記以外にも因子はあると想定されるが、本研究では明らかにならなかった。
④製剤の工夫	—	ウルトラオーファンドラッグで適用された品目はなく、本研究では明らかにならなかった。
市場性系加算		
市場性加算(Ⅰ)	<ul style="list-style-type: none"> ● 原価計算方式となる ● 類似薬効比較方式(Ⅰ)の場合は、比較薬が市場性加算を受けていない 	左記2点のいずれかを満たすことで適用されると考えられる。ただし、類似薬効比較方式(Ⅰ)の場合、例外も存在する。現行制度では20点が適用される可能性は極めて低い(例がない)。

表 5-22 有用性系加算と市場性系加算の合計点上位 3 品目の予見因子の状況

	エミズマブ(遺伝子組換え)	ブロスマブ(遺伝子組換え)	ゾルゲンスマ点滴静注
有用性系加算	50 点	45 点	50 点
「①臨床上有用な新規の作用機序」	2 ポイント(異なる標的部位、著しく有用) 抗体医薬であり、「 <u>新規モダリティ</u> 」に該当。	2 ポイント(異なる作用点) 抗体医薬であり、「 <u>新規モダリティ</u> 」に該当。	3 ポイント(異なる作用点、著しく有用) 遺伝子治療製品であり、「 <u>新規モダリティ</u> 」に該当。
「②類似薬に比した高い有効性又は安全性」	0 ポイント 第Ⅲ相試験において、既存薬からの切り替えで、本剤を投与方法により 2 群にわけて比較しているが、切り替え前後での比較はしていないため、「 <u>既存薬・標準治療と比較した優越性</u> 」には非該当。	2 ポイント(高い有効性、ランダム化比較試験) 第Ⅲ相試験において、非盲検ランダム化実薬対照比較試験を実施し、対照群に対する優越性を示しており、「 <u>既存薬・標準治療と比較した優越性</u> 」に該当。	0 ポイント 申請資料としては、第Ⅰ相試験、出生から 6 か月後の新生児に対する非対照非盲検試験を提出。「 <u>既存薬・標準治療と比較した優越性</u> 」には非該当。
「③対象疾病の治療方法の改善」	3 ポイント(a,c,e) a については、既存薬で効果の期待できない患者層(インヒビターを保有する成人血友病患者 A)で有効性が示されていることから「 <u>既存薬で効果が期待できない患者層での有効性</u> 」に該当。 c については、既存薬が静脈内投与であるが、本剤は皮下投与であることから「 <u>既存薬が注射薬であり、投与経路または投与方法が簡便になる</u> 」に該当。さらに、既存薬は、原料血漿に由来する感染症伝播のリスクを排除することができないが、本剤はヒト又は動物由来の原材料が使用されていないため「 <u>原材料由来の感染症伝播リスクの低減(または排除)</u> 」に該当。 e については、予見できない。	0 ポイント いずれの予見因子にも非該当。	2 ポイント(c,e) c については、既存薬が髄腔内投与であり、繰り返し投与が必要であるが、本剤は 1 回の静脈内投与で治療が完結されることから「 <u>既存薬が注射薬であり、投与経路または投与方法が簡便になる</u> 」に該当。 e については、「 <u>1 回で投与が完結し患者負担が軽減されること</u> 」に該当。
「④製剤の工夫」	0 ポイント	0 ポイント	0 ポイント
市場性系加算	10 点	10 点	0 点
市場性加算(I)	「 <u>類似薬効比較方式(I)の場合、比較薬が市場性加算を受けていない</u> 」に該当。	「 <u>原価計算方式</u> 」に該当。	比較薬であるスピ니라ザは原価計算方式であり、予見因子に非該当。

5.6 本章のまとめ

本章では、ウルトラオーファンドラッグにおける補正加算等調整前年間薬価と補正加算の適用を予測する因子を明らかにした。開発早期から予測できる因子もある一方、開発後期にならないと明らかにならない因子や、海外で使用され診療ガイドラインに掲載されることで適用される項目もあるが、予測因子を明らかにしたことは、薬価の事前予測の確度がある程度高めると考えられる。

また、補正加算の適用根拠の開示は限定的であり、適用の基準が不明である項目がある。補正加算の適用根拠の透明性を高める目的で定量化が図られているが、定量化に用いる項目の適用基準や用語の定義が不明瞭であれば、定量化の目的が十分に果たされているとは考えにくい。今後、より透明性を高めるために各項目の適用・不適用の基準や用語の定義を明確にしていくことが必要であると考えられる。

6. 結論

6.1 本研究のまとめ

本研究で明らかになったことと課題について述べる。

第 1 章では、本研究の背景、目的、意義、および本論文の構成について述べた。薬価や採算性の問題がウルトラオーファンドラッグ開発の重要な課題であることを示した。本研究では、ウルトラオーファンドラッグの薬価に着目し、ウルトラオーファンドラッグの薬価算定・保険償還における取り扱いならびに薬価の実態や薬価の予見因子を明らかにし、また、今後の薬価算定制度の検討に資する提案を目的とすることを示した。

第 2 章では、ウルトラオーファンドラッグの特定と特徴の整理をした。日本で薬価収載されているウルトラオーファンドラッグは、医薬品 109 品目、再生医療等製品 1 品目であり、希少疾病用医薬品・希少疾病用再生医療等製品の 3 割程度がウルトラオーファンドラッグに該当することが明らかになった。また、オーファンドラッグと比較したウルトラオーファンドラッグの特徴として、ウルトラオーファンドラッグでは、その他の代謝性医薬品や生物学的製剤が多かった。モダリティは、タンパク質医薬が多く採用されていた。以上から、ウルトラオーファンドラッグの対象疾患は、先天性代謝異常症が多いと考えられる。

第 3 章では、日本、アメリカ、欧州主要国(イギリス、フランス、ドイツ)の薬価算定、保険償還、患者アクセス制度と、ウルトラオーファンドラッグやオーファンドラッグについての特別措置を整理した。その結果、薬価制度において、ウルトラオーファンドラッグのみに対する特別措置はないことが明らかになった。また、日本にはオーファンドラッグに対する特別措置はあるものの、自由薬価の国より高薬価が見込めないため、日本における開発・承認申請の優先度は相対的に低いことが明らかになった。また、承認薬は原則保険償還されること、指定難病の場合は医療費助成を受けられることから、承認薬に対するアクセスは高いことが明らかとなった。また、未承認薬・適応外使用については他国同等のアクセス向上が図られていた。

第 4 章では、ウルトラオーファンドラッグの薬価、市場規模、ならびに薬価調整因子の実態を調査した。予想投与患者数 1,000 人を境に年間薬価と予想販売金額の状況は異なっていることが明らかとなった。ウルトラオーファンドラッグは、オーファンドラッグと比較しても年間薬価は高いものの市場規模は小さく、開発コストの回収がより困難であることが示唆された。薬価調整因子については、ウルトラオーファンドラッグでは有用性に関する加算点数が高いことが明らかとなった。これは、ウルトラオーファンドラッグにはアンメットニーズが大きい疾患に対する医薬品が多いことが反映されていると考えられる。一方、市場性に対する加算点数について、希少疾病用医薬品の中での希少性は考慮されていなかった。これらから、ウルトラオーファンドラッグの開発を促進するには、ウルトラオーファンドラッグの市場規模が小さいことを踏まえた新たな枠組みが必要であることが示唆された。

第 5 章では、ウルトラオーファンドラッグの薬価予見因子を調査し、表 5-21 に予見因子の一覧を示した。補正加算等調整前年間薬価は、無期限に投与する品目の場合は、予測投与患者数が予見因子となると考えられる。有用性系加算については、有用性系加算の 4 つの要件項目別に、予見因子を検討することが必要であると考えられ、有用性系加算の要件項目「①臨床上有用な新規の作用機序」については新規モダリティが、要件項目「②類似薬に比した高い有効性又は安全性」については対象患者層や効能・効果に記載される適応症すべてにおいて既存薬・標準治療と比較した優越性を示すことが予見因

子となると考えられる。要件項目「③対象疾病の治療方法の改善」については、細分化した要件項目の観点が多様であるため、細分化した要件項目ごとに予見因子を検討する必要があると考えられ、細分化された要件項目「a.既存治療で効果不十分な患者群における効果」については適応疾患に対する治療薬がないこと、既存薬で効果が期待できない患者層での有効性が示すこと、既存薬と比較し優越性を示すことが、細分化された要件項目「b.標準的治療法としての位置づけ」についてはガイドラインで推奨されること、ならびに既存治療法がないことが、細分化された要件項目「c.効果の発現時間、持続時間の改善、利便性の向上」については既存薬が注射薬であり、投与経路または投与方法が簡便になること、ならびに原材料由来の感染症伝播リスクが低減(または排除)されることが、細分化された要件項目「e.上記の他、特に著しい治療方法の改善を薬価算定組織が認める」については1回で投与が完結し患者負担が軽減されることが、細分化された要件項目「f.上記 a~e を満たし、標準的治療法が確立されていない重篤な疾病を適応対象とする」については既存治療法がないこととガイドラインで推奨されていることの2つを満たすことが、それぞれ予見因子となると考えられる。なお、細分化された要件項目「d.既存の治療方法との併用により臨床上有用な効果の増強が示される」ならびに要件項目「④製剤の工夫」については本研究では予見因子は明らかにならなかった。また、細分化された要件項目「e.上記の他、特に著しい治療方法の改善を薬価算定組織が認める」ならびに細分化された要件項目「f.上記 a~e を満たし、標準的治療法が確立されていない重篤な疾病を適応対象とする」については、今回明らかにした予見因子以外にも因子はあると想定されたが、今回の研究では明らかにならなかった。市場性加算については、原価計算方式であること、類似薬効比較方式(I)の場合は比較薬が市場性加算を受けていないことが予見因子となると考えられる。また、市場性加算(I)の上限である20点が適用される条件が不明であり、現状では適用されるケースが想定できないことが明らかとなった。今回明らかにした予見因子は、開発早期から予見できる因子もある一方、開発後期にならないと明らかにならない因子や、海外で使用され診療ガイドラインに掲載されることで適用される項目もあるが、予見因子を明らかにしたことは、薬価の事前予見の確度をある程度高めると考えられる。また、補正加算の適用根拠の開示は限定的であり、適用の基準が不明である項目があった。補正加算の適用根拠の透明性を高める目的で定量化が図られているが、定量化に用いる項目の適用基準や用語の定義が不明瞭であれば、定量化の目的が十分に果たされているとは考えにくい。今後、より透明性を高めるために各項目の適用・不適用の基準や用語の定義を明確にしていくことが必要であると考えられた。

本章では、結論として、上記に第1章から第5章までをまとめ、次節において、ウルトラオーファンドラッグの薬価算定に関する提案を行う。さらに、本研究の限界と意義を述べ、最後の節で今後の展望を述べる。

6.2 ウルトラオーファンドラッグの薬価算定に関する提案

本研究で明らかとなった課題から、ウルトラオーファンドラッグの開発を促進するために、薬価算定制度において、以下(1)から(3)の措置を講じることを提案する。

- (1) 国内患者数 1,000 人未満をウルトラオーファンドラッグと定め、薬価の観点から特別措置を講じる。
 - ただし、輪切り申請とならないよう、国内患者数の計算基準を明確にする。
- (2) 有用性系加算の要件項目の適用根拠を詳細に示すとともに不適用の根拠も示す。また、要件項目に関する用語の定義を示す。以下を明確にする。
 - 「e.上記の他、特に著しい治療方法の改善を薬価算定組織が認める」の適用根拠。
 - 「b.標準的治療法としての位置づけ」の適用根拠である既存治療法がないことと、「f.上記 a～e を満たし、標準的治療法が確立されていない重篤な疾病を適応対象とする」の適用根拠である標準治療がないことの違い。
 - 既存薬がないことと既存治療法がないことの違い。
- (3) 市場性加算(I)の 20 点が算定される条件を示す。

6.3 本研究の限界

本研究では、ウルトラオーファンドラッグの特定において、主に厚生労働省薬事・食品衛生審議会の医薬品第一部会、医薬品第二部会、再生医療等製品・生物由来技術部会における、希少疾病用医薬品・希少疾病用再生医療等製品への指定可否の判断に用いられた患者数を参照し、国内における患者数が1,000人未満かの判定を行った。また、前述の部会において具体的な患者数が示されていない場合には、国立感染症研究所ウェブサイト、難病情報センターウェブサイト、小児慢性特性疾病情報センターウェブサイト、各種関連学会等の情報から患者数を推計した。しかしながら、これらの患者数の根拠の妥当性については考慮していない。また、希少疾病用医薬品・希少疾病用再生医療等製品として指定を受けた効能・効果と、製造販売承認を受けた効能・効果が異なることがある。指定を受けた効能・効果が1,000人以上であったとしても、製造販売承認を受けた効能・効果であれば患者数が1,000人未満であることも考えられる。再生医療等製品では、指定を受けた効能・効果と、製造販売承認を受けた効能・効果が異なる事例が多かった。このことが、希少疾病用再生医療等製品のうち、ウルトラオーファンドラッグに該当する品目の割合が、希少疾病用医薬品と比較して小さいことに影響している可能性は否定できない。

新医薬品の薬価算定における製薬企業と薬価算定組織との交渉・議論の大部分は非公開である。本研究では、薬価算定に関する公開情報のみを用いた検討であり、調査範囲が限定されている。また、補正加算の適用については、適用された品目の適用根拠については開示されているものの、適用されなかった品目の不適用となった根拠は示されていない。国民を含めたすべてのステークホルダーが納得する制度を検討する上でも、製薬企業が今後の開発品に関する事業性検討をする上でも、情報開示が重要である。さらに、本研究で用いた年間薬価や予測販売金額は、製造販売後の実績値ではなく薬価算定時の予測値であることにも留意が必要である。

本研究では、ウルトラオーファンドラッグ開発の重要な課題である薬価・採算性のうち、新医薬品の薬価算定に焦点を当てた。しかしながら、薬価・採算性に関しては、薬価再算定、費用対効果評価制度、新薬創出加算、研究開発費助成等も関係してくるが、本研究ではそれらを対象としていない。また、薬価・採算性以外にも多くの課題が存在する。ウルトラオーファンドラッグ開発には、複合的な要因が関係しており、様々な観点からの課題解決が求められる。

6.4 本研究の意義

これまで、ウルトラオーファンドラッグを特定し、薬価や市場規模、薬価調整因子等をオーファンドラッグやその他の医薬品と比較した研究はなかった。また、薬価予見因子を明らかになっていなかった。

本研究により、ウルトラオーファンドラッグの薬価予見因子を示し、薬価算定における課題を明らかにすることができた。ウルトラオーファンドラッグを含むオーファンドラッグに対しては、薬価算定において特別措置が講じられているものの、ウルトラオーファンドラッグは市場規模がオーファンドラッグと比較しても小さかった。また、薬価算定における特別措置の適用基準が不明瞭な部分があることも示された。さらに、薬価予見因子については、補正加算の項目ごとに考えられる予見因子を明らかにすることができた。

本研究の成果は、今後の薬価算定制度の設計や、企業におけるウルトラオーファンドラッグの薬価予見の一助になると考えられる。ウルトラオーファンドラッグの開発を後押しする薬価算定制度が構築されること、企業におけるウルトラオーファンドラッグの開発判断が容易になることは、日本、さらには世界のウルトラオーファンドラッグの患者に革新的な治療薬を届けることにつながると考えられる。

6.5 今後の展望

厚生労働省は、令和 5 年度概算要求において、希少疾病用医薬品の指定の推進・拡充をすることをしている²³。希少疾患領域に参入する企業が増え、さらに国としても希少疾患領域に予算を充てることで、ウルトラオーファンドラッグを含むオーファンドラッグの開発は大きく前進することが見込まれる。一方、ウルトラオーファンドラッグを始めとする高額医薬品の増加は、医療財政・保険者に大きな影響を与え、医療保険制度の維持が困難となる。公的な医療保険制度を維持しつつ、治療法のない重篤で希少な疾患を有する患者に革新的な医薬品を届けるには、より透明性の高く、かつ、開発意欲を高める薬価算定制度が求められる。

本研究で示したウルトラオーファンドラッグの薬価算定における課題は、薬価算定制度の設計の参考になると考えられる。また、企業においては、薬価予見因子を参考に事業性判断の確度を高め、ウルトラオーファンドラッグの開発着手に乗り出すことが期待される。本研究は、新医薬品の薬価算定に焦点を当てたが、今後は、薬価再算定、新薬創出加算、費用対効果制度等も含めたウルトラオーファンドラッグの薬価制度全体に関する研究が進むことを期待する。さらには、研究の成果を制度に反映することで、世界で使われている革新的医薬品を世界に遅れることなく日本に導入し、患者により早く届けるとともに、日本発の革新的な医薬品を創出し、日本の医薬品産業振興につながることに期待する。

引用文献

- [1] 厚生労働省ウェブサイト 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器・希少疾病用再生医療等製品の指定制度の概要 <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html> [last accessed 2022.10.09]
- [2] 21 Code Federal Regulations Part 316 - Orphan Drugs <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-316> [last accessed 2022.10.09]
- [3] EMA ウェブサイト Orphan designation: Overview <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview> [last accessed 2022.10.09]
- [4] IFPMA, RARE DISEASES: shaping a future with no-one left behind.2017
- [5] 武田薬品工業株式会社「日本における希少疾患の課題 希少疾患患者を支えるエコシステムの共創に向けて」(2020年1月)
- [6] EvaluatePharma. Orphan Drug Report 2022
- [7] AMED 難治性疾患実用化研究事業「希少難治性疾患における国内外の規制対応、開発企業及び周辺環境の現状及び動向調査報告書(株式会社三菱総合研究所)」(2022年3月)
- [8] PMDA ウェブサイト ドラッグ・ラグの試算(平成29～令和3年度) <https://www.pmda.go.jp/files/000249387.pdf> [last accessed 2023.01.31]
- [9] PMDA ウェブサイト ドラッグ・ラグの試算(平成18～21年度) <https://www.pmda.go.jp/files/000159440.pdf> [last accessed 2023.01.31]
- [10] 厚生労働省中央社会保険医療協議会薬価専門部会(第154回)資料6「薬価制度改革に対する意見～創薬ベンチャー育成と難病・希少疾病用薬の評価～」(2019年7月24日)
- [11] 厚生労働省中央社会保険医療協議会薬価専門部会(第178回)資料6「薬価制度改革に対する意見～創薬ベンチャー育成と難病・希少疾病用薬の評価～」(2021年5月12日)
- [12] 医薬産業政策研究所「日本の希少疾病用医薬品の指定要件の現状に関する研究－製薬企業に対するアンケート調査にもとづく検討－」(2017年)
- [13] AMED「ウルトラオーファンドラッグの開発動向調査報告書(株式会社三菱総合研究所)」(2020年3月)
- [14] NIBIOHN「希少疾病用医薬品指定品目一覧表」(令和4年3月31日現在)
- [15] NIBIOHN「希少疾病用再生医療等製品指定品目一覧表」(令和4年3月31日現在)
- [16] Goran Medic et al. Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe: Journal of Market Access & Health Policy, Volume 5, 2017
- [17] Steven Simoens, Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency: Orphanet Journal of Rare Diseases (2011) 6: 42.
- [18] NIBIOHN「希少疾病用医薬品指定品目一覧表」(令和2年9月18日現在)
- [19] 厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127851.html [last accessed 2021.01.19]
- [20] 厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127852.html [last accessed 2021.01.19]
- [21] 厚生労働省中央社会保険医療協議会 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-chuo_128154.html [last accessed 2021.01.19]
- [22] 医療用医薬品の薬価基準収載時の加算の定量的評価の方法等について(平成26年5月9日付け厚生労働省医政局経済課事務連絡)
- [23] 厚生労働省医薬・生活衛生局「令和5年度医薬関係概算要求の概要」(令和4年8月)

謝辞

本研究を行うに際し、多大なるご指導・ご鞭撻を賜りました東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院の教員、先輩、同期、後輩の皆様に、心より御礼申し上げます。また、主査を務めていただきました正宗賢先生、ならびに副査を務めていただきました宮田俊男先生、笠貫宏先生、村垣善浩先生につきましては、大変お忙しいところ、本論文の細部に至るまでご助言いただき、多くの議論をさせていただきましたこと、重ねて御礼申し上げます。

共同大学院の同期の皆様につきましては、入学直前に始まった新型コロナウイルス感染症の流行により、一堂に会することが叶いませんでしたが、常に皆様から刺激を受け、自分の研究の原動力となりました。ありがとうございました。まだ一度もお会いできていない方につきましては、何かの機会にお会いできることを楽しみにしています。

また、転職1年目にもかかわらず、共同大学院への入学のきっかけとなった東京女子医科大学バイオメディカル・カリキュラムへの通学の機会を与えていただき、また共同大学院への通学をご支援いただきました会社の上司、先輩、同僚の皆様に深く御礼申し上げます。

また、第一子の妊娠中にも関わらずバイオメディカル・カリキュラムへの通学を快諾し、さらに続いた共同大学院への入学にも理解を示し、研究を応援してくれた妻、そして生まれてから4歳までの遊び盛りの時期に「勉強しているから」と幼いながらも気を遣ってくれた息子には、最大限の感謝を申し上げます。

今後も、革新的な医薬品・医療機器・再生医療等製品の創出に、医療レギュラトリーサイエンスという観点から少しでも貢献できるよう精進してまいりますので、引き続きのご指導・ご鞭撻を宜しくお願い申し上げます。

2023年2月
東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院
共同先端生命医科学専攻
川上 明彦

付録

ウルトラオーファンドラッグリスト

指定番号	有効成分	製造販売承認を受けた効能又は効果	薬効分類(中)	モダリティ
(5 薬 B)第 4 号	アルベンダゾール	包虫症	寄生動物用薬	低分子医薬
(5 薬 B)第 6 号	インターフェロンガンマー1a(遺伝子組換え)	慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減	生物学的製剤	タンパク質医薬
(5 薬 B)第 7 号	インドメタシンナトリウム	下記疾患で保存療法(水分制限、利尿剤投与等)が無効の場合:未熟児の動脈管開存症	循環器官用剤	低分子医薬
(5 薬 B)第 13 号	塩酸トリエンチン	ウィルソン病(D-ペニシラミンに不耐性である場合)	その他の代謝性医薬品	低分子医薬
(5 薬 B)第 15 号	バンコマイシン塩酸塩	メチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌による腸炎	抗生物質製剤	低分子医薬
(5 薬 A)第 29 号	トレチノイン	急性前骨髄球性白血病	腫瘍用薬	低分子医薬
(5 薬 B)第 33 号	メカセルミン(遺伝子組換え)	下記疾患における成長障害の改善: 成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type1A、ラロン型小人症	ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	タンパク質医薬
(5 薬 B)第 38 号	ストレプトコックス・ピオゲネス(A群3型)Su株ペニシリン処理凍結乾燥粉末	リンパ管腫	腫瘍用薬	その他
(6 薬 A)第 44 号	インターフェロンアルファ(NAMALWA)	亜急性硬化性全脳炎におけるイノシンプラノバクスとの併用による臨床症状の進展抑制	生物学的製剤	タンパク質医薬
(6 薬 A)第 48 号	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病	生物学的製剤	抗体医薬
(6 薬 A)第 51 号	メフロキン塩酸塩	マラリア	寄生動物用薬	低分子医薬
(6 薬 A)第 54 号	エプタコグアルファ(活性型)(遺伝子組換え)	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病及び後天性血友病患者の出血抑制	生物学的製剤	タンパク質医薬
(6 薬 A)第 58 号	クラリスロマイシン	後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリア感染症	抗生物質製剤	低分子医薬
(6 薬 A)第 69 号	フルダラビンリン酸エステル	貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病	腫瘍用薬	低分子医薬
(7 薬 A)第 73 号	クラドリビン	ヘアリーセル白血病	腫瘍用薬	低分子医薬
(7 薬 A)第 79 号	ホスカルネットナトリウム水和物	後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎	化学療法剤	低分子医薬
(8 薬 A)第 81 号	イミグルセラゼ(遺伝子組換え)	ゴーシェ病患者の諸症状(貧血・血小板減少症、肝脾腫、骨症状等)の改善	その他の代謝性医薬品	タンパク質医薬
(8 薬 A)第 85 号	オフロキサシン	ハンセン病	化学療法剤	低分子医薬
(8 薬 A)第 87 号	生物学的製剤基準 乾燥スルホ化人免疫グロブリン	ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)	生物学的製剤	血漿分画製剤
(8 薬 A)第 88 号	クロファジミン	ハンセン病(多菌型、らい性結節性紅斑)	化学療法剤	低分子医薬

指定番号	有効成分	製造販売承認を受けた効能又は効果	薬効分類(中)	モダリティ
(8薬A)第98号	リファンピシン	ハンセン病	抗生物質製剤	低分子医薬
(8薬A)第99号	リファンピシン	ハンセン病	抗生物質製剤	低分子医薬
(9薬A)第107号	クロトリマゾール	HIV 感染症患者における口腔カンジダ症(軽症、中等症)	化学療法剤	低分子医薬
(10薬A)第116号	タミバロテン	再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病	腫瘍用薬	低分子医薬
(11薬A)第124号	バンコマイシン塩酸塩	<適応菌種>バンコマイシンに感性のペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP) <適応症>敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎	抗生物質製剤	低分子医薬
(11薬)第133号	ラロニダーゼ(遺伝子組換え)	ムコ多糖症Ⅰ型	その他の代謝性医薬品	タンパク質医薬品
(12薬)第141号	ソマトロピン(遺伝子組換え)	骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長 ブラダーウィリー症候群	ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	タンパク質医薬品
(12薬)第144号	イマチニブメシル酸塩	慢性骨髄性白血病 フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	腫瘍用薬	低分子医薬
(12薬)第147号	アジスロマイシン水和物	後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC) 症の発症抑制及び治療	抗生物質製剤	低分子医薬
(13薬)第152号	バンコマイシン塩酸塩	<適応菌種>バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌(MRSE) <適応症>既存治療で効果不十分な下記疾患結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙嚢炎	抗生物質製剤	低分子医薬
(14薬)第156号	インフリキシマブ(遺伝子組換え)	ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)	消化器官用薬	抗体医薬
(14薬)第159号	イマチニブメシル酸塩	KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍	腫瘍用薬	低分子医薬
(16薬)第169号	バルガンシクロビル塩酸塩	ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)Ⅱ型に後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の治療	化学療法剤	低分子医薬
(18薬)第181号	アルグルコシダーゼ アルファ(遺伝子組換え)	糖尿病Ⅱ型	その他の代謝性医薬品	タンパク質医薬品
(18薬)第183号	ドキシソルピシン塩酸塩	エイズ関連カポジ肉腫	腫瘍用薬	低分子医薬
(18薬)第188号	ネララビン	再発又は難治性の下記疾患 ・T細胞急性リンパ性白血病 ・T細胞リンパ芽球性リンパ腫	腫瘍用薬	低分子医薬
(18薬)第190号	リセドロン酸ナトリウム水和物	骨ページェット病	その他の代謝性医薬品	低分子医薬
(18薬)第194号	イデュルスルファーゼ(遺伝子組換え)	ムコ多糖症Ⅱ型	その他の代謝性医薬品	タンパク質医薬品
(19薬)第198号	ニロチニブ塩酸塩水和物	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病	腫瘍用薬	低分子医薬
(19薬)第199号	ダサチニブ水和物	イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	腫瘍用薬	低分子医薬

指定番号	有効成分	製造販売承認を受けた効能又は効果	薬効分類(中)	モダリティ
(19薬)第201号	ガルスルファゼ(遺伝子組換え)	ムコ多糖症VI型	その他の代謝性医薬品	タンパク質医薬
(19薬)第202号	サプロテリン塩酸塩	テトラヒドロピオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症(テトラヒドロピオプテリン反応性高フェニルアラニン血症)における血清フェニルアラニン値の低下	その他の代謝性医薬品	低分子医薬
(20薬)第207号	レナリドミド水和物	5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	腫瘍用薬	低分子医薬
(20薬)第216号	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症	その他の代謝性医薬品	低分子医薬
(20薬)第218号	生物学的製剤基準乾燥スルホ化人免疫グロブリン	次の疾患における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)チャージ・ストラウス症候群アレルギー性肉芽腫性血管炎	生物学的製剤	血漿分画製剤
(20薬)第220号	エクリズマブ(遺伝子組換え)	発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制	生物学的製剤	抗体医薬
(22薬)第231号	カナキヌマブ(遺伝子組換え)	以下のクリオピリン関連周期性症候群・家族性寒冷自己炎症症候群・マックル・ウェルズ症候群・新生児期発症多臓器系炎症性疾患	その他の代謝性医薬品	抗体医薬
(23薬)第241号	エリグルスタット酒石酸塩	ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善	その他の代謝性医薬品	低分子医薬
(23薬)第242号	ミグルスタット	ニーマン・ピック病C型	その他の代謝性医薬品	低分子医薬
(23薬)第243号	ベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え)	ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善	その他の代謝性医薬品	タンパク質医薬
(23薬)第244号	ドルナーゼ アルファ(遺伝子組換え)	嚢胞性線維症における肺機能の改善	呼吸器官用薬	タンパク質医薬
(23薬)第246号	スニチニブリンゴ酸塩	腓神経内分泌腫瘍	腫瘍用薬	低分子医薬
(23薬)第251号	テトラベナジン	ハンチントン病に伴う舞踏運動	中枢神経用薬	低分子医薬
(23薬)第253号	ヘミン	急性ポルフィリン症患者における急性発作症状の改善	生物学的製剤	低分子医薬
(23薬)第259号	タファミジスメグルミン	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制	末梢神経系用剤	低分子医薬
(23薬)第260号	サリドマイド	らい性結節性紅斑	化学療法剤	低分子医薬
(23薬)第261号	イマチニブメシル酸塩	FIP1L1-PDGFR α 陽性の下記疾患好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	腫瘍用薬	低分子医薬
(24薬)第262号	パシレオチドパモ酸塩	①③ クッシング病(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合) ②④ 1. 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I(ソマトメジン-C)分泌過剰状態及び諸症状の改善先端巨大症・下垂体性巨人症(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合) 2. クッシング病(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)	ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	ペプチド医薬

指定番号	有効成分	製造販売承認を受けた効能又は効果	薬効分類(中)	モダリティ
(24 薬)第 264 号	バタイン	ホモシスチン尿症	その他の代謝性医薬品	低分子医薬
(24 薬)第 271 号	システアミン酒石酸塩	腎性シスチン症	その他の代謝性医薬品	低分子医薬
(24 薬)第 277 号	メトレプレチン(遺伝子組換え)	脂肪萎縮症	ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	タンパク質医薬
(24 薬)第 286 号	シロリムス	リンパ脈管筋腫症	腫瘍用薬	低分子医薬
(24 薬)第 292 号	生物学的製剤基準乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症(ステロイド剤の効果不十分な場合)	生物学的製剤	血漿分画製剤
(24 薬)第 294 号	シナカルセト塩酸塩	下記疾患における高カルシウム血症 ・副甲状腺癌 ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症	その他の代謝性医薬品	低分子医薬
(24 薬)第 295 号	エロスルファーゼアルファ(遺伝子組換え)	ムコ多糖症 IV A 型	その他の代謝性医薬品	タンパク質医薬
(25 薬)第 310 号	ロミタピドメシル酸塩	ホモ接合体家族性高コレステロール血症	循環器用剤	低分子医薬
(26 薬)第 333 号	カトリデカコグ(遺伝子組換え)	先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制	生物学的製剤	タンパク質医薬
(26 薬)第 334 号	カナキマブ(遺伝子組換え)	高 IgD 症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)	その他の代謝性医薬品	抗体医薬
(26 薬)第 335 号	カナキマブ(遺伝子組換え)	TNF 受容体関連周期性症候群	その他の代謝性医薬品	抗体医薬
(26 薬)第 336 号	カナキマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な下記疾患 家族性地中海熱	その他の代謝性医薬品	抗体医薬
(26 薬)第 337 号	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制	生物学的製剤	血漿分画製剤
(26 薬)第 346 号	アスホターゼアルファ(遺伝子組換え)	低ホスファターゼ症	その他の代謝性医薬品	タンパク質医薬
(26 薬)第 357 号	カルグルミン酸	下記疾患による高アンモニア血症 ・N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症 ・イソ吉草酸血症 ・メチルマロン酸血症 ・プロピオン酸血症	その他の代謝性医薬品	低分子医薬
(26 薬)第 358 号	エクリズマブ(遺伝子組換え)	全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)	生物学的製剤	抗体医薬
(27 薬)第 361 号	リツキシマブ(遺伝子組換え)	下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植	腫瘍用薬	抗体医薬
(27 薬)第 366 号	バダキリン fumarate 酸塩	多剤耐性肺結核	化学療法剤	低分子医薬
(28 薬)第 377 号	エラペグアデマーゼ(遺伝子組換え)	アデノシンデアミナーゼ欠損症	その他の代謝性医薬品	タンパク質医薬
(28 薬)第 383 号	パチシランナトリウム	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー	末梢神経系用剤	核酸医薬

指定番号	有効成分	製造販売承認を受けた効能又は効果	薬効分類(中)	モダリティ
(28薬)第388号	エミズマブ(遺伝子組換え)	血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制	生物学的製剤	抗体医薬
(28薬)第389号	ダブラフェニブメシル酸塩	BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	腫瘍用薬	低分子医薬
(28薬)第390号	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	腫瘍用薬	低分子医薬
(28薬)第394号	アベルマブ(遺伝子組換え)	根治切除不能なメルケル細胞癌	腫瘍用薬	抗体医薬
(30薬)第410号	タウリン	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作(MELAS)症候群における脳卒中様発作の抑制	中枢神経用薬	低分子医薬
(30薬)第414号	タファミジスメグルミン	トランスサイレチン型心アミロイドーシス	末梢神経系用剤	低分子医薬
(30薬)第415号	プロスマブ(遺伝子組換え)	FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症	その他の代謝性医薬品	抗体医薬
(30薬)第418号	ラブリズマブ(遺伝子組換え)	発作性夜間ヘモグロビン尿症	生物学的製剤	抗体医薬
(31薬)第435号	デフィプロチドナトリウム	肝類洞閉塞症候群(肝中心静脈閉塞症)	その他の代謝性医薬品	その他
(24薬)第268号	ボニコグ アルファ(遺伝子組換え)	von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制	生物学的製剤	タンパク質医薬
(26薬)第352号	サリドマイド	クロウ・深瀬(POEMS)症候群	末梢神経系用剤	低分子医薬
(26薬)第356号	テデュグルチド(遺伝子組換え)	短腸症候群	ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	ペプチド医薬
(28薬)第379号	乾燥濃縮人α1-ブロテイナーゼインヒビター	重症α1-アンチトリプシン欠乏症	生物学的製剤	血漿分画製剤
(30薬)第408号	ランレオチド酢酸塩	甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍	ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	ペプチド医薬
(30薬)第420号	セルリポナーゼアルファ(遺伝子組換え)	セロイドリポフスチン症2型	その他の代謝性医薬品	タンパク質医薬
(30薬)第425号	ベロトラルスタット塩酸塩	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	アレルギー用薬	低分子医薬
(31薬)第428号	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作	生物学的製剤	血漿分画製剤
(31薬)第433号	リスジプラム	脊髄性筋萎縮症	中枢神経用薬	低分子医薬
(31薬)第437号	アレクチニブ塩酸塩	再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫	腫瘍用薬	低分子医薬
(31薬)第440号	ビルトラルセン	エクソン 53 スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー	その他の神経系及び感覚器官用医薬品	核酸医薬
(31薬)第444号	アダリムマブ(遺伝子組換え)	壊疽性膿皮症	その他の代謝性医薬品	抗体医薬
(31薬)第447号	チラブルチニブ塩酸塩	原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫	腫瘍用薬	低分子医薬
(31薬)第451号	セクキヌマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な下記疾患 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	その他の代謝性医薬品	抗体医薬

指定番号	有効成分	製造販売承認を受けた効能又は効果	薬効分類(中)	モダリティ
(R2 薬)第 462 号	イデュルスル ファーゼ ベータ (遺伝子組換え)	ムコ多糖症Ⅱ型	その他の代謝性医薬 品	タンパク質医薬
(R2 薬)第 469 号	レンバチニブメシ ル酸塩	切除不能な胸腺癌	腫瘍用薬	低分子医薬
(R2 薬)第 470 号	ギボシランナトリ ウム	急性肝性ポルフィリン症	その他の代謝性医薬 品	核酸医薬
(R2 薬)第 486 号	パビナフスプ ア ルファ(遺伝子組 換え)	ムコ多糖症Ⅱ型	その他の代謝性医薬 品	タンパク質医薬
(R2 薬)第 492 号	アバルグルコシ ダーゼ アルファ (遺伝子組換え)	ポンペ病	その他の代謝性医薬 品	タンパク質医薬
(R2 薬)第 500 号	3-ヨードベンジル グアニジン (131I)	3-ヨードベンジルグアニジン(MIBG)シン チグラフィ陽性の難治性褐色細胞腫・パ ラガングリオーマ	放射性医薬品	その他
(R3 薬)第 505 号	パミガチニブ	がん化学療法後に増悪した FGFR2 融合 遺伝子陽性の治療切除不能な胆道がん	腫瘍用薬	低分子医薬
(R3 薬)第 509 号	トラスツズマブ (遺伝子組換え)	HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発 の唾液腺癌	腫瘍用薬	抗体医薬
(30 再)第 6 号	オナセムノゲンア ベパルボベク	脊髄性筋萎縮症(臨床所見は発現してい ないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮 症の発症が予測されるものも含む) た だし、抗AAV9抗体が陰性の患者に限る	—	遺伝子治療

研究業績

種類別	題名、発表・発行掲載誌名、発表・発行年月、連名者(申請者含む)
○論文	1. The actual status of drug prices and adjustment factors for drug price calculation: An analysis of ultra-orphan drug development in Japan, <u>Akihiko Kawakami</u> , Ken Masamune, Orphanet Journal of Rare Diseases 17, 408 (2022). https://doi.org/10.1186/s13023-022-02526-z
その他(講演)	1. DCT(Decentralized Clinical Trial)の普及に向けて、ファーマ IT&デジタルヘルス オンラインカンファレンス 2022、オンライン開催、2022年10月20日、主催インフォーマ マーケッツ ジャパン株式会社、 <u>川上明彦</u>
その他(記事)	1. オンライン治験普及に向けた課題とその解決策、PHARM STAGE Vol.21, No.12 2022、 <u>川上明彦</u> 、折居舞、吉田篤、梁瀬鐵太郎