

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

成川 衛
北里大学薬学部

研究の背景・目的

1. 類似薬効比較方式による薬価算定においては、新薬が既収載品目に比べて高い有用性を有する場合には、算定薬価に一定の加算を行うことによって当該新薬の有用性が評価される。画期性加算、有用性加算（Ⅰ）及び（Ⅱ）の3種類が設定され、各々の要件及び加算率の幅が示されている。
しかしながら、個別新薬について各加算への該当性を判断する場合の、各要件の充足の度合と適用される加算率の関係は必ずしも明確にされていない。
2. このため、上記各加算の適用のための充足要件に関して、新薬の有用性をいくつかの因子に分解し、それぞれの充足に係る比重を勘案して各因子の充足度を積算することにより、加算率（%）を定量的に算出できる方法論を構築し、提案する。
3. 同様に、原価計算方式による薬価算定における営業利益率の補整について、個別新薬の革新性等の程度に応じた補整率（%）を定量的に算出できる方法論の提案を試みる。
4. これらにより、より予見性及び透明性の高い薬価算定ルールの実用を可能とすることを目的とする。

研究の方法

1. 有用性加算等の加算率の定量化

- 平成20年度以降に薬価収載された新薬について、新薬の薬価算定に関する公表資料(中医協総会資料)に基づいて、適用された画期性加算並びに有用性加算(I)及び(II)の加算実績を確認する。必要に応じて、中医協総会の議事録、薬事承認時の審査報告書等も参照する。
- 有用性加算等の各要件の充足状況を確認し、充足しやすい要件／しにくい要件の項目及びその背景データ(根拠)を整理分析する。それに基づき充足要件を細分化し、積み上げ可能な評価因子を策定する。
- 細分化した充足要件(因子)をリスト化し、これまでの加算事例を当該リストにより採点し直し、評価基準の妥当性等を検討する。

2. 営業利益率の補整率の定量化

- 上記1.と同様の手法により、原価計算方式による薬価算定において営業利益率の補整が適用された新薬について、革新性等の要件を細分化し、積み上げ可能な評価因子をリスト化する。
- これまでの補整事例を当該リストにより採点し直し、評価基準の妥当性等を検討する。

結果

1. 有用性加算等の加算率

これまでの有用性加算実績の分析

有用性加算(Ⅰ)		加算要件		
加算率	品目数	①	②	③
35%	1	1	0	1
40%	3	3	0	3
合計	4	4	0	4

有用性加算(Ⅱ)		加算要件			
加算率	品目数	①	②	③	④
5%	23	2	4	15	2
10%	12	3	2	6	1
15%	4	0	1	3	0
20%	2	1	0	1	0
25%	1	1	0	0	0
30%	1	0	1	0	0
合計	43	7	8	25	3

<加算要件>

- ① 臨床上有用な新規の作用機序を有する
- ② 類似薬に比して高い有効性または安全性を有することが客観的に示されている
- ③ 当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されている
- ④ 製剤における工夫により、類似薬に比して高い医療上の有用性を有することが客観的に示されている

加算種類	加算率
画期性加算	70~120%
有用性加算(Ⅰ)	35~60%
有用性加算(Ⅱ)	5~30%

新医薬品の画期性・有用性加算

画期性加算 (70~120%)

次の要件を全て満たす新規収載品

- イ 臨床上有用な新規の作用機序を有すること。
- ロ 類似薬に比して、高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。
- ハ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること。

有用性加算(Ⅰ) (35~60%)

画期性加算の3要件のうち2つの要件を満たす新規収載品

有用性加算(Ⅱ)(5~30%)

次のいずれかの要件を満たす新規収載品

- イ 臨床上有用な新規の作用機序を有すること。
- ロ 類似薬に比して、高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。
- ハ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること。
- ニ 製剤における工夫により、類似薬に比して、高い医療上の有用性を有することが、客観的に示されていること。

余白

結果

1. 有用性加算等の加算率

加算要件を細分化する際の観点

要件①

臨床上有用な新規の作用機序

- 薬理作用発現のための作用機序の新規性の程度
- 適用疾病の重篤性及びそれに対する標準的治療法の確立の有無

要件②

類似薬に比した高い有効性又は安全性

- 類似薬に比した高い有効性
- 類似薬に比した高い安全性
- 高い有効性又は安全性の示し方（エビデンスのレベル）

要件③

対象疾病の治療方法の改善

（治療方法の改善の例）

- 既存治療法では効果不十分な患者等における有効性
- 診療ガイドライン等における位置づけ
- 効果発現の早さや持続性
- 既存治療法への上乗せ効果
- 適用疾病の重篤性及びそれに対する標準的治療法の確立の有無

要件④

製剤工夫による高い医療上の有用性

- 投与時の侵襲性の軽減
- 投与の簡便性
- 血中濃度の安定性

結果

1. 有用性加算等の加算率

加算率の定量化の考え方

- これまでの加算適用品目では、加算率は実質的に5%刻みとなっていることから、「1ポイント=5%」の積み上げ制として検討する。
- 加算の要件項目は、画期性加算、有用性加算(Ⅰ)及び(Ⅱ)で共通であることから(要件④を除く)、各要件項目内でのポイントの算出法を共通化する。
- 加算率の決定は「薬価算定の基準」に定められる画期性加算、有用性加算(Ⅰ)又は(Ⅱ)の要件の充足性の判断の上に成り立つものであることから、画期性加算又は有用性加算(Ⅰ)の要件を満たすと判断される場合には、基準ポイントとして画期性加算には11ポイント、有用性加算(Ⅰ)には5ポイント相当のポイントが含まれているとし、それぞれの加算率の幅を評価するために、該当する要件項目内のポイントを積み上げる。

結果

1. 有用性加算等の加算率

細分化した要件項目と該当するポイント①

① 臨床上有用な新規の作用機序

(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)

	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

結果

1. 有用性加算等の加算率

細分化した要件項目と該当するポイント②

② 類似薬に比した高い有効性又は安全性

(②-1と②-2のポイントの積により算出)

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※	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

※新規配合剤で単剤に対する高い有効性の場合には1p

結果

1. 有用性加算等の加算率

細分化した要件項目と該当するポイント③

③ 対象疾病の治療方法の改善

(該当する項目ポイントの合計により算出)

	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臨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

結果

1. 有用性加算等の加算率

細分化した要件項目と該当するポイント④

④ 製剤工夫による高い医療上の有用性

(該当する項目ポイントの合計により算出)

	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

★減算規定

臨床試験によって示された有効性の程度や範囲が限定的であるなど、加算率の減算が特に必要であると薬価算定組織が判断する場合には、上記①～④により算出されたポイントから1ポイントを減ずることができる。

結果

1. 有用性加算等の加算率の定量化(例1)

薬価基準収載月：平成23年11月
販売名：テラビック錠250mg
一般名：テラプレビル
製造販売業者名：田辺三菱製薬（株）
算定方式：類似薬効比較方式（Ⅰ）
加算実績：**40%（加算要件①及び③）**

<有用性加算（Ⅰ）加算要件>

- ① 臨床上有用な新規の作用機序を有する
- ② 類似薬に比して高い有効性または安全性を有することが客観的に示されている
- ③ 当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されている

有用性加算の理由(中医協総会資料より)

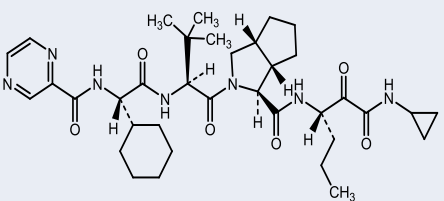
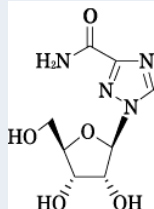
- 本剤は、HCVウイルス増殖を直接抑制する新規作用機序を有し、既存の標準治療(2剤併用療法)への上乗せ投与により、早期にHCV RNA量の急速な減少が認められていること等から、「臨床上有用な新規の作用機序」を有すると認められる。
- 本剤を含む3剤併用療法は、日本人に最も多い難治性のgenotype 1b型高ウイルス量C型慢性肝炎患者に対し、既存の標準治療に比し半年～1年短い治療期間で高い治療効果を発現し、国内ガイドラインにおいて、本剤上市後は、本剤を含む3剤併用療法が既存の標準治療に代わる治療法として推奨されていることから、「治療方法の改善」が客観的に示されていると認められる。

加算率の算出：8ポイント×5%=40%加算相当

有用性加算（Ⅰ）	5p	} 合計 8p
① 臨床上有用な新規の作用機序		
a. 薬理作用発現のための薬剤の作用点（部位）が既収載品目と大きく異なる	2p	
③ 対象疾病の治療方法の改善		
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	

結果

1. 有用性加算等の加算率の定量化(例1:参考)

	新 薬	最類似薬
成分名	テラプレビル	リバビリン
イ. 効能・効果	<p>セログループ1（ジェノタイプI（1a）又はII（1b））のC型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 血中HCV RNA量が高値の未治療患者 2. インターフェロン製剤単独療法、又はリバビリン併用療法で無効又は再燃となった患者 	<p>インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロンベータとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 血中HCV RNA量が高値の患者 2. インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
ロ. 薬理作用	HCV NS3-4Aプロテアーゼ選択的阻害作用	インターフェロンアルファ-2bの抗ウイルス作用の増強作用
ハ. 組成及び化学構造		
ニ. 投与形態 剤形 用法	<p>内用 錠剤 1日3回</p>	<p>左に同じ カプセル剤 1日2回</p>

結果

1. 有用性加算等の加算率の定量化(例2)

薬価基準収載月：平成25年5月
販売名：ノウリアスト錠20mg
一般名：イストラデフィリン
製造販売業者名：協和発酵キリン株式会社
算定方式：類似薬効比較方式（Ⅰ）
加算実績：**20%（加算要件①）**

<有用性加算(Ⅱ)加算要件>

- ① **臨床上有用な新規の作用機序を有する**
- ② 類似薬に比して高い有効性または安全性を有することが客観的に示されている
- ③ 当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されている
- ④ 製剤における工夫により、類似薬に比して高い医療上の有用性を有することが客観的に示されている

有用性加算の理由(中医協総会資料より)

審査報告書において、

- アデノシンA_{2A}受容体拮抗薬という既存薬とは異なる作用機序を有する新たな治療の選択肢となり得る、
- 国内臨床試験成績で示された本薬のウェアリングオフ現象の改善効果は臨床的に意義のあるものと判断する

などと評価されていることを踏まえると、臨床上有用な新規の作用機序を有することが客観的に示されていると考える。

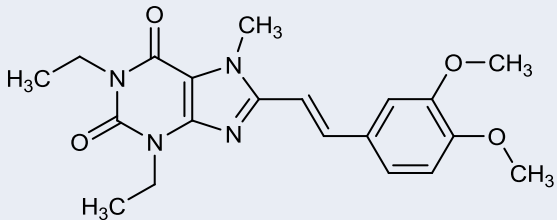
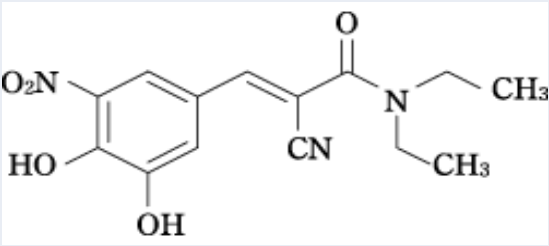
加算率の算出：4ポイント×5%=20%加算相当

① 臨床上有用な新規の作用機序

a.	薬理作用発現のための薬剤の作用点（部位）が既収載品目と大きく異なる	2p	} 合計 4p
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	

結果

1. 有用性加算等の加算率の定量化(例2:参考)

	新 薬	最類似薬
成分名	イストラデフィリン	エンタカポン
イ. 効能・効果	レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善	レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・ベンセラジド塩酸塩との併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off現象）の改善
ロ. 薬理作用	アデノシンA _{2A} 受容体拮抗作用	カテコール-O-メチル基転移酵素（COMT）阻害作用
ハ. 組成及び化学構造	 <p>The chemical structure of Istradefylline is a complex heterocyclic molecule. It features a central pyrimidopyrimidinone ring system. One nitrogen atom is substituted with a methyl group (CH₃), and another with an ethyl group (H₃C-CH₂-). A vinyl group (-CH=CH-) is attached to the ring, which is further substituted with a 3,4-dimethoxyphenyl group (-C₆H₃(OCH₃)₂).</p>	 <p>The chemical structure of Entacapone is a substituted benzene ring. It has a nitro group (O₂N-), a hydroxyl group (HO-), and another hydroxyl group (OH) on the benzene ring. A vinyl group (-CH=CH-) is attached to the ring, which is further substituted with a nitrile group (-CN) and a diethylamino group (-N(CH₂CH₃)₂).</p>
ニ. 投与形態 剤形 用法	内用 錠剤 1日1回	左に同じ 左に同じ 1日8回まで

結果

1. 有用性加算等の加算率

算定実績と定量化ルールによる評価の一致率の検討

有用性加算（Ⅰ）適用品目（4品目）

B \ A	35%	40%	45%	50%	55%	60%
35%	1					
40%		2				
45%		1				
50%						
55%						
60%						

有用性加算（Ⅱ）適用品目（43品目）

B \ A	5%	10%	15%	20%	25%	30%
5%	20					1*
10%	3	12	2			
15%			2			
20%				2	1	
25%						
30%						

*: 降圧薬とコレステロール低下薬の配合剤

A: 実際に加算率

B: 本研究に基づき算出した加算率

結果

2. 原価計算の営業利益率補整

細分化した要件項目と該当するポイント

既存治療と比較した新薬の革新性等の程度に応じた補整率

(①と②のポイントの積により算出)

① 臨床試験成績からみた革新性等の評価 (a, b はいずれか1つ)

	細分化した要件項目	ポイント
a.	対象疾病の治療方法の著しい改善が示される	3p
b.	対象疾病の治療方法の改善が示される	2p
c.	a又はbを満たす場合であって、示された治療方法の改善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

② 医薬品からみた革新性等の評価 (該当する項目ポイントの合計)

a.	世界に先駆けて日本で初めて承認された医薬品である	1p
b.	対象疾病に対して治療手段を提供する初めての医薬品である、あるいは対象疾病に対する新たな医薬品が長期間承認されていなかった状況において承認された医薬品である	1p
c.	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医薬品である	1p
d.	希少疾病用医薬品として指定された効能・効果を主たる効能・効果とする医薬品である、あるいは小児に対する適応を効能・効果又は用法・用量に明示的に含む医薬品である	1p
e.	上記の他、革新性等が特に高い医薬品であると薬価算定組織が認める	1p

結果

2. 原価計算の営業利益率補整

原価計算方式における営業利益率の補正率の分析

補整率	適用品目数
40%	1
30%	4
20%	11
10%	12
- 5%	7
-10%	2

★減算ルールはポイント化していない

算定実績と定量化ルールによる評価の一致率の検討

A \ B	110%	120%	130%	140%
110%	10	1		
120%	1	10	1	
130%	1		3	1
140%				

A : 実際の補整率

B : 本研究に基づき算出した補整率

まとめと考察

- 有用性加算等の加算率について、これまでの適用事例を分析した上で各加算要件について細分化した要件項目を設定し、加算率の定量的算出のための運用ルールの提案を行った。併せて、原価計算方式における営業利益率の補整率についても、同様の方法論の提案を試みた。
- 提案した運用ルール(案)に従って算出した加算率・補整率と実際の薬価算定において適用された加算率・補整率は概ね一致することが示された。
- 個別新薬の薬価算定においては、一様のルールでは考慮しきれない要因が存在する場合もあることが想定される。運用ルール(案)に基づいて薬価算定組織による有用性判断に基づくポイントを一定範囲で加味し、必要に応じて加算率の減算の考え方も適用することにより、より適正な加算率・補整率が算出できると考えられる。
- その際には、その判断根拠等が当該新薬の薬価算定に関する公表資料(中医協総会資料)に明記されることを望みたい。また、今後の新たな加算・補整事例の蓄積に伴い、運用ルールの見直しを行っていくことも重要である。
- これらにより、より予見可能性及び透明性の高い薬価算定ルールの運用が可能になると考えられる。また、特に医薬品開発者側にとって、自らが研究開発を行っている／行おうとしている医薬品候補物質の将来の保険償還価格(薬価)に関する予見可能性が高まることは、開発の効率化にもつながることが期待される。