AMED委託

国内外における感染症及び病原体に対する医薬品開発研究等に関する調査

1.2 Pull Incentiveに関する調査検討

2020年3月27日

株式会社三菱総合研究所
ヘルスケア・ウェルネス事業本部

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

1.2 Pull Incentiveに関する調査検討　目次

1.1　Pull Incentiveに関する調査検討　概要 3
1.2.1　調査の概要 4
（1）背景・目的
（2）調査内容・方法
1.2.2　Pull Incentiveの仕組みの調査 7
（1）調査方法
（2）O'Neillレポートにおけるインセンティブの提言
（3）抗菌薬研究開発促進のためのインセンティブの仕組み
（4）Pull Incentive導入にあたり検討が必要な事項
（5）Pull Incentiveとして期待されている仕組み
（6）Pull Incentiveと医療技術評価（HTA）
1.2.3　国内におけるPull Incentiveに関するニーズ・課題の調査 16
（1）調査方法
（2）国内におけるPull Incentive導入の取組と期待
（3）日本へのPull Incentive導入にあたっての課題
1.2.4　日本へのPull Incentive導入にあたっての課題 20
（1）調査方法
（2）英国のAMR対策アクションプラン
（3）英国における薬価制度
（4）英国における保健医療制度の予算
（5）英国における医薬品等に対する規制・薬価制度
（6）NICEによる新規医薬品に対するアプレイザルの概要
（7）新規抗菌薬に対する新たなHTAの適用
（8）従来のHTAと新規抗菌薬に対するHTAの違い
（9）新規抗菌薬に対する評価において考慮すべき要素
（10）英国におけるPull Incentiveに関する試行プロジェクトの概要
（11）Pull Incentiveに関する試行プロジェクトの体制・ガバナンス
（12）Pull Incentiveに関する試行プロジェクトのスケジュール（進捗・今後の予定）
（13）Pull Incentiveに関する試行プロジェクトのゴール
（14）Pull Incentiveに関する試行プロジェクトの課題
（15）Pull Incentiveに関する試行プロジェクトにおけるABPIの役割と見解
（16）英国実態調査におけるまとめ
（17）専門家による英国実態調査の考察 45
1.2.5　日本におけるPull Incentive制度の導入等のポイントや留意点
・　日本にPull Incentiveを導入するにあたっての課題・検討事項

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

1.2 Pull Incentiveに関する調査検討　概要

- **目的**
  - 新たな抗菌剤等の実用化にあたっては、経済的及び社会的観点から市場化を支援する仕組み（Pull Incentive）が必要である。
  - 本調査では、わが国でのPull Incentive制度構築上の参考となる情報を収集するため、Pull Incentiveの試行プロジェクトを実施している英国の実態調査を行った。
- **方法**
  - 文献調査を行い、関連情報の収集及び英国実態調査のヒアリング項目の整理を行った。また、国内の有識者に対するヒアリングを実施し、国内における抗菌薬開発の状況及びPull Incentiveへのニーズ・課題等を把握した。
  - 英国保健省（DHSC)及び英国製薬工業協会（ABPI)に対するヒアリング調査を実施し、試行プロジェクトの概要、進捗、課題等について情報収集した。

《英国におけるPull Incentive試行プロジェクトの概要》

項目	概要
体制	• NICE、NHS Englandによるプロジェクトチーム
予算	• プロジェクトの予算規模は未定（対象抗菌薬を選定したのち製薬企業との個別協議で予算規模を決定） • NHS Englandの予算から捻出。本格的にPull Incentiveを導入する際の予算規模は、本プロジェクトによる実証結果を踏まえて検討
モデル	• 年間定額払いモデル（サブスクリプションモデル）
対象抗菌薬	• コンペを実施し、新規抗菌薬2剤を選定 ※過去2~3年の間に販売ライセンスを取得した既存薬と、2020年内に販売承認を受ける予定の新薬抗生物質の2剤
報酬額決定方法	• 新たな医療技術評価（HTA）モデルにより、新規抗菌薬の評価を実施。治療により患者が得る直接的な健康状態の改善に加え、Diversity value, Transmission value, Enablement value等についても評価 • HTAによる評価結果に基づき、製薬企業と個別協議の上、報酬額（年間定額）を決定 • 新たなHTAモデルに伴う不確実性や、製薬企業との個別交渉の必要性を踏まえ、本プロジェクトにおける年間定額には幅を持たせる • 決定した金額の幅の中に薬価が収まるよう、NHS と製薬企業が協議

《英国におけるPull Incentive試行プロジェクトの目標》

- 2020年内に対象抗菌薬を選定、2021年には新たなHTAモデルにより抗菌薬の評価を実施予定。早ければ2022年の４月には製薬企業と契約を締結し、サブスクリプションモデルを実装。
- 最終的な目標：
  ① サブスクリプションモデルの実現可能性の確認
  ② 本モデルに対するステークホルダー間の合意、２つの抗菌薬の価格交渉の成功、適正使用への支援
  ③ 英国のみならず、他国でも本モデルを試行し、Pull Incentiveの導入を成し遂げ、製薬企業における新規抗菌薬開発を促進する

《英国のPull Incentive試行プロジェクトの課題》

- 新たなHTAモデル構築に必要なデータ不足、モデルの複雑さ（健康関連アウトカムの推計、将来的な使用量の予測等）により、モデル構築までに長期間を有する

《日本にPull Incentiveを導入する際の検討事項》

- ✓ Pull Incentive導入に対するステークホルダー間での合意形成
- ✓ 試行プロジェクト実行のための体制整備
- ✓ Pull Incentive導入のための財源確保
- ✓ Pull Incentive導入のための法令の整備
- ✓ 新規抗菌薬の価値（適正価格）の決定方法（新たなHTAの枠組み）の開発
- ✓ Pull Incentiveを成功させるための取り組みの推進（適正使用の管理システムの構築、国際的な協調）

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

1.2 Pull Incentiveに関する調査検討

1.2.1 本調査の概要

(1)背景・目的
(2)調査内容・方法

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（１）背景・目的

- 第２回AMRシンポジウム（令和元年5月22日開催）では、新たな抗菌剤等の実用化にあたっては経済的及び社会的観点から市場化を支援する仕組み (Pull Incentive）が必要であり、英国及び米国での取組みについて報告があった。
- 我が国においてもPull Incentive導入が検討されているが、 他国での検討状況などに関する情報は制度構築上の参考となる。シンポジウムに参加した英国保健省担当者との打ち合わせにおいて英国が本年夏から開始する Pull Incentiveの試行にあたって日本からの専門家受入の用意がある旨を述べており、AMEDにおいて専門家を派遣する予定である。
- そこで、本調査では、他国での検討状況等に係る技術的情報収集を行うことを目的とし、同分野に係る国内の専門家1名を選定し、英国において試行されるプロジェクトの実態調査を依頼するとともに、実態調査に随行して専門家による調査の支援を行った。専門家は現地の有識者等に面談を行い、英国でのプロジェクトの詳細について取りまとめた。
- 英国への実態調査にあたっては、事前に文献調査を行い、関連情報の収集及びインタビュー項目の整理を行った。また、国内の有識者に対するヒアリングを実施し、国内における抗菌薬開発の状況及びPull Incentiveへのニーズ・課題等を把握した。
- 文献調査及び専門家からの情報に基づき、英国でのプロジェクトについてとりまとめた。

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（２）調査内容・方法

■ 調査の流れは以下の通り。

国内におけるPull Incentiveに関するニーズ・課題の調査

- 日本国内での抗菌薬開発の状況、及びPull Incentiveへの期待や導入にあたっての課題を把握するために、製薬企業に対するヒアリング調査を実施した。

Pull Incentiveの仕組みに関する調査

- 英国への実態調査に先立ち、国内外で実施や検討をされているPull Incentiveの仕組みについて把握するために、ヒアリング調査及び文献調査を実施した。
- 得られた情報に基づき、英国実態調査におけるインタビュー項目の整理を行った。

⇩

英国実態調査

- 社会保障の専門家である小黒一正先生（法政大学経済学部）とともに英国現地調査を実施した。
- 英国保健省 (DHSC)、英国製薬産業協会 (ABPI)にインタビューを行った。
- 英国における試行プロジェクトの実態について情報収集、整理を行った。

⇩

日本におけるPull Incentive制度の導入等のポイントや留意点のとりまとめ

- 各国の状況を踏まえ、日本におけるPull Incentive制度の設計、導入、運用上のポイントや留意点を検討し、とりまとめた。

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

1.2 Pull Incentiveに関する調査検討

1.2.2 Pull Incentiveの仕組みの調査

(1)調査方法
(2)O'Neillレポートにおけるインセンティブの提言
(3)抗菌薬研究開発促進のためのインセンティブの仕組み
(4)インセンティブの仕組みの実施状況
(5)Pull Incentive導入にあたり検討が必要な事項
(6)Pull Incentiveとして期待されている仕組み
(7)Pull Incentiveと医療技術評価（HTA）

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（１）調査方法

- 英国への実態調査に先立ち、国内外で実施や検討をされているPull Incentiveの仕組みについて把握するために、デスクトップ調査及び有識者に対するヒアリング調査を実施した。
- デスクトップ調査で収集した文献は表1.2-2（次ページ）の通り。
- 得られた情報に基づき、英国実態調査におけるインタビュー項目の整理を行った。
- 有識者ヒアリングの対象及び主なヒアリング項目は以下の表の通り。

表1.2-1　ヒアリング対象およびヒアリング項目

ヒアリング対象	ヒアリング項目
医療経済、薬価制度、医療技術評価に関する有識者	• 日本における医療技術評価（HTA）について • 新規抗菌薬に対するHTAの適用について • 将来的な医薬品に対するHTAの適用について • 英国実態調査における確認事項等について

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（１）調査方法-2

表1.2-2　デスクトップ調査において収集した文献

タイトル	書誌情報
TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS	JIM O'NEILL,2016 https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf （2020.3.31閲覧）
Tackling antimicrobial resistance 2019-2024 The UK's five-year national action plan	HM Government, 2019 https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/784894/UK_AMR_5_year_national_action_plan.pdf （2020.3.31閲覧）
Averting the AMR crisis: What are the avenues for policy action for countries in Europe?	Anderson M et al., 2019 http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/397652/PolicyBrief_PB32_FINAL_WEB.pdf?ua=1 （2020.3.31閲覧）
Pull Incentives for Antibacterial Drug Development: An Analysis by the Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance	Årdal C et al., 2017, Clin Infect Dis. 2017 Oct 15;65(8):1378-1382.
IFPMA AMR Policy Position: The need for AMR R&D Pull Incentives	IFPMA, 2018 https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2018/09/IFPMA_AMR_Position_Incentives_Pull_2018.pdf （2020.3.31閲覧）
DRIVE-AB REPORT Revitalizing the antibiotic pipeline Stimulating innovation while driving sustainable use and global access	Årdal C et al., 2018. DRIVE-AB REPORT http://drive-ab.eu/wp-content/uploads/2018/01/DRIVE-AB-Final-Report-Jan2018.pdf （2020.3.31閲覧）
FRAMEWORK FOR VALUE ASSESSMENT OF NEW ANTIMICROBIALS Implications of alternative funding arrangements for NICE Appraisal	Rothery, C. et al,2018. EEPRU Research Report 059 http://www.eepru.org.uk/wp-content/uploads/2017/11/eepru-report-amr-oct-2018-059.pdf （2020.3.31閲覧）
薬剤耐性（AMR）に対する医薬品等の研究開発促進に向けた Pull 型インセンティブの導入に関する製薬業界からの提言	日本製薬工業協会,2019 http://www.jpma.or.jp/globalhealth/infection/amr/pdf/amr_pull_incentive.pdf （2020.3.31閲覧）
第3回AMRグローバル専門家会合Tokyo AMR One-Health Conference サイドイベント～アクションプラン推進に向けて国内外で取るべき施策～開催報告	日本医療政策機構,2017 https://hgpi.org/events/822.html （2020.3.31閲覧）

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（２）O'Neillレポートにおけるインセンティブの提言-1

■ O'Neillレポート

- 英国政府の要請により、経済学者のJim O'NeillがAMRに関するレビューを実施し、レポートとして報告（O'Neillレポート、2016）。本レポートによると、世界では毎年少なくとも70万人が、英国では毎年少なくとも5,000人がAMRにより死亡している。また、AMR対策を講じなければ、2050年までに新たな耐性菌の出現によって世界で毎年1,000万人が死亡すると推計結果が示されている。これは現在のがんによる死亡者数（820万人/年）を上回る。さらに、2050年までに全世界でかかるAMRによる経済的なコストは100兆USDのぼると見積もられている。
- O'Neillレポートでは、各国が協力・連携してAMR対策を実施する必要性が強調され、**9つの具体的な対策の方向性が提言されている。その１つとして、新たな抗菌薬の開発を促進するためのより適切なインセンティブが提言**されている。

【AMR対策のための9つの提言】

対策	提言
抗菌薬の使用の低減	１．抗菌薬の使用を減らすためのグローバルなキャンペーンの実施
	２．衛生環境の改善と感染症の予防
	３．農業における不必要な抗菌薬使用の低減と環境への拡散防止
	４．薬剤耐性及びヒト・動物における抗菌薬使用に関するグローバルなサーベイランスの改善
	５．抗菌薬の不必要な使用を防ぐための迅速な診断方法開発の促進
	６．ワクチン及び代替手段（ファージ、抗体、免疫活性、プロバイオティクス等）の開発と使用の促進
	７．感染症対策に従事する人材の数、報酬、認知度の向上
抗菌薬開発の促進	８．初期段階の、または非営利的な研究に対するグローバルイノベーションファンドの設立
	９．新規抗菌薬の開発を促進するためのより適切なインセンティブ

- 抗菌薬の研究開発は商業的な利益の観点からは魅力的な領域ではない。
- 抗菌薬のマーケット400億USDのうち、特許を有する抗菌薬は47億USD程度に留まっている。
- 抗菌薬の新規開発を促すためには、利益と販売量を切り離した新たな報酬の仕組みが必要。
- O'Neillレポートでは、**market entry rewards（製造販売承認取得報奨制度）の仕組み**を提言。
- さらに、研究開発コストを下げるために、各国の規制と臨床研究ネットワークのハーモナイゼーションが重要であると指摘している。

（出所）　JIM O'NEILL（2016）「TACKLING DRUG-RESISTANT　INFECTIONS GLOBALLY:　FINAL REPORT AND　RECOMMENDATIONS」に基づき、MRI作成

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（２）O'Neillレポートにおけるインセンティブの提言-2

■ O'Neillレポート

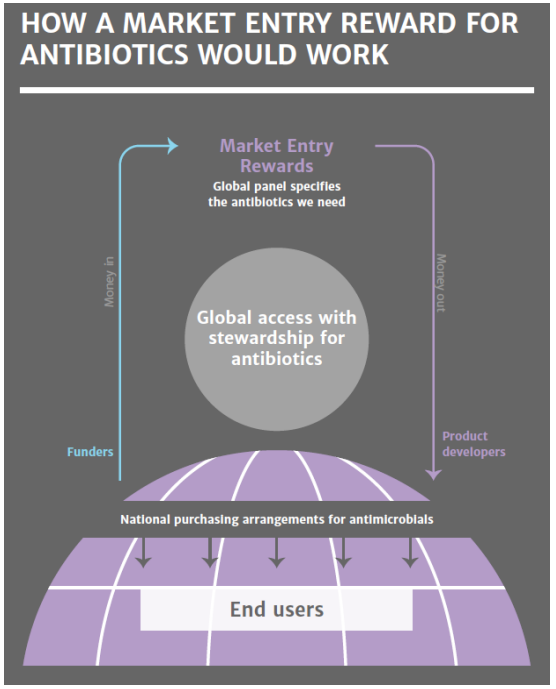
- O'Neillレポートでは、**新たなインセンティブの仕組みとして、market entry rewardsが最も魅力的かつ現実的なシステム**であるとしている。market entry rewardsでは、新規の抗菌薬開発に成功した製薬企業に対して、8億円～13億円の報酬を与えることを想定。報酬額は将来のアンメットニーズに対して設定された基準に基づき決定する。
- 一方で、market entry rewardsがすべての抗菌薬開発に最適なモデルではないとしている。market entry rewardsのような報酬と販売量を切り離したモデルは、スペクトラムが広く様々な状況で使用される抗菌薬に対してはインセンティブとなるが、患者数が少なく、適正使用の懸念が少ない薬剤、特にスペクトラムが狭い抗菌薬に対しては別のモデルの方がより魅力的だろうとしている。

【market entry rewardsの原則】

原則
• 我々が喫緊に必要としている抗菌薬、または将来必要になるだろう抗菌薬の開発を優先的に進めるよう促すこと：ターゲットとなる製品のプロファイルを定義
• 報酬は政治的リスクと完全に独立していること：長期間の研究開発予算を確保
• 報酬額は製品が持つ社会的な価値に対して支払われること：透明性が確保された客観的な価格決定基準が必要
• 製品の上市が承認されたのち速やかに報酬が支払われること：評価に時間を要する基準がある場合は、上市から数年後に支払うことも考えられる
• 企業が上市後にも研究開発を継続し、製品の販売やマーケティングに責任を持つような報酬の仕組みにすること
• 製品の管理は製品開発者である企業にゆだねること
• グローバルレベルで適用されること：製薬産業はグロバールに展開されており、世界のあらゆる地域に抗菌薬のニーズがあることから、グローバルレベルでインセンティブの仕組みに取り組むことが効果的かつ効率的

（出所）　JIM O'NEILL（2016）「TACKLING DRUG-RESISTANT　INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND　RECOMMENDATIONS」に基づき、MRI作成

【market entry rewardsの全体像】



（出所）　JIM O'NEILL（2016）「TACKLING DRUG-RESISTANT　INFECTIONS GLOBALLY:　FINAL REPORT AND　RECOMMENDATIONS」P.55より引用

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（３）抗菌薬研究開発促進のためのインセンティブの仕組み

- 新たな抗菌薬研究開発促進のためのインセンティブの仕組みとして、Push型のインセンティブ（Push Incentive)とPull型のインセンティブ（Pull Incentive）がある。
- **Push型インセンティブは抗菌薬の研究開発コスト（特に初期段階のコスト）を軽減**する仕組み。一方、**Pull型インセンティブは抗菌薬を上市することに成功した場合に報酬を与える**仕組みで、対成果型のインセンティブと規制緩和型のインセンティブに分けられる。
- Push型インセンティブである初期段階または非臨床研究に対するfundingによって抗菌薬のパイプラインは増加したものの、臨床研究に対するfundingには、まだ大きなギャップがある。現時点では、Push型とPull型のfundingには、大きな偏りがあり、Push型が95%を占めている。
- プル型インセンティブの1つであるGAIN（The Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011）とは、抗菌薬の研究開発促進のために、2011年に米国にて施行された法律。
- この法律によって、耐性菌感染症に対する新規抗菌薬について、5 年間の独占販売期間の延長が認められることとなった。

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（5）Pull Incentive導入にあたり検討が必要な事項

- 現在までに、Pull Incentiveの様々なモデルが検討されているが、それぞれメリット・デメリットが示されている。その中でもmarket entry rewardsは比較的デメリットが少ないとされている。
- 一方で、Pull Incentiveの資金面での持続性や国際的なガバナンスのあり方など、いくつかの検討課題が指摘されている。

表1.2-3　Pull Incentive導入にあたり検討が必要な事項

分野	研究・分析が必要な事項
革新（Innovation）	• 短期～中長期的な公衆衛生上のアンメット・ニーズに対応した抗菌薬のターゲットの選定方法 • 様々なアクター（小～大規模の製薬企業等）に対するインセンティブの与え方 • 耐性パターンや新興感染症、公衆衛生上のアンメットニーズの変化に対応するための制度設計 • Pull Incentiveが既存の資金源（助成金やベンチャーキャピタル等）に与える影響
アクセス（Access）	• 新規抗菌薬価格の高騰（無保険・一部保険外）や廉価になること（過剰消費）を防止する制度設計 • 新規の効果的な抗菌薬を全世界で公平に入手可能とする認可プロセスの迅速化
適正使用管理（Stewardship）	• 新規抗菌薬の適正使用を促すために抗菌薬の開発者課すべき義務 • 新規抗菌薬の適正価格を管理するために各国に対して課すべき義務
持続性（Sustainability）	• Pull Incentiveによる持続的かつ公平な資金提供 • 公的資金によるPull Incentiveの適正価格 • 長期的に抗菌薬開発にインセンティブを与え続けるためのPull Incentive政策支援の維持
ガバナンス（Governance）	• Pull Incentiveに資金提供を行う各国間でシナジーを生み出し、かつ対立させないための調整 • 公衆衛生上のアンメット・ニーズと病原体の優先順位に対する各国の合意 • 医療制度が異なる各国を統治するための体制構築
分野横断（Cross-cutting）	• サーベイランス、感染症コントロール、その他の分野に対する十分な資金の確保 • Pull Incentiveを適用するための法律の整備

（出所）Årdal C et al（2017）「Pull Incentives for Antibacterial Drug Development: An Analysis by the Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance」に基づき、MRI作成

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（6）Pull Incentiveとして期待されている仕組み

- 近年公表されたレポート（Renwick MJ et al.,2016.,Ardal C et al., 2018）では、**Market entry rewardsの導入が推奨されている。**
  - market entry rewards：
    事前に指定された基準を満たす新規抗菌薬を開発することに成功した場合、その報酬を支払う。販売による利益とR&Dへのfundingを切り離す仕組みであり、販売量を最大化しようというインセンティブを除くことで、抗菌剤の適正使用を促すことができる。

- 国際製薬団体連合会（IFPMA）が2018年に公表したAMR Position Papersでは、新たなPull Incentiveとして、**Market entry rewards**および**Transferable exclusivity extensions（他製品に適用できる市場独占期間の延長）の導入が提言**されている。同様に、2019年には日本製薬工業協会もこれら2種類のPull Incentiveの導入に関する提言書を厚生労働大臣に提出している。

表1.2-4　IFPMA及び日本製薬協から提言されたPull Incentive

Push Incentive	目的	概要
Market entry rewards 製造販売承認取得報奨制度	開発企業の採算予見性および収益性を高めることにより、継続的な新規 AMR 感染症治療薬等の研究開発を推進する	• 優先度の高い病原菌に対する新規の AMR 感染症治療薬、ワクチン、診断法等が、研究開発を経て最終的に製造販売承認を取得した際に、当該企業の投資に対して適切な利益を確保できるよう、政府または適切な公的機関より適切な報奨（補償）を受け取ることができる制度。 • 報奨を受け取る当該企業は、承認要件となるスチュワードシップ、適正プロモーション等に関する条件に同意し、安定供給並びに適切な販売活動を行う。 • 本制度の該当性基準、報奨金額および支払方法（一時金、分割等）は、国と当該企業の間で透明性をもって定める必要がある。
Transferable exclusivity extensions 他製品に適用できる市場独占期間の延長制度		• 新規 AMR 感染症治療薬またはワクチンの製造販売承認を取得した場合に、当該企業が、希望する薬剤の市場独占期間を延長することができる（後発品参入が延期される）権利を得る制度。 • AMR 感染症治療薬またはワクチンの市場性は限定的で、当該薬剤の市場独占期間延長は企業のインセンティブにはならないため、企業が望む他の薬剤（他社の薬剤を含む）で行使できることを条件とする。 • 権利を得た当該企業は、承認要件となるスチュワードシップ、適正プロモーション等に関する条件に同意し、安定供給並びに適切な販売活動を行う。

（出所）Anderson M et al（2019）「Averting the AMR crisis: What are the avenues for policy action for countries in Europe?」、IPFMA（2018）「IFPMA AMR Policy Position: The need for AMR R&D Pull Incentives」、日本製薬工業協会（2019）「薬剤耐性（AMR）に対する医薬品等の研究開発促進に向けた Pull 型インセンティブの導入に関する製薬業界からの提言」に基づき、MRI作成

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（6）Pull Incentiveと医療技術評価（HTA）

- 医療技術評価（HTA)は、英国でのPull Incentiveに関する試行プロジェクトにおいて、新規抗菌薬の報酬額を評価する際に重要な役割を果たす。
- 国内のHTAに関する有識者からは、日本において新規抗菌薬の価格を評価する際の課題として、①2019年から導入された費用対効果分析のガイドラインに従って新規抗菌薬の費用対効果を算出する場合、日本人のQOLに関するデータの制約がある、②QALYは個人の健康状態を表す指標のため、感染症の伝播による複数人の健康への影響は含まれない、③感染症の伝播による影響を定量化するのは技術的に難しいため、社会的影響等を定性的に評価する必要があるが、日本ではHTAが導入されて間もないため社会的影響を評価するための仕組みが十分ではない、といった課題が挙げられた。

■ 医療技術評価（HTA）

- 英国では、英国国立医療技術評価機構（NICE）がHTAを実施。費用対効果分析等によるアセスメントに加え、社会的影響や倫理的な問題の評価を行うアプレイザルを実施し、意思決定を行っている。
- **日本でも試行を経て2019年4月から本格的にHTAが導入**された。費用対効果分析がメインではあるが、その他の要素も考慮したアプレイザル（日本語では「総合的評価」）を実施している。

■ 新規抗菌薬に対する医療技術評価の適用について

- 日本では抗菌薬に対するHTAの実績はない。HTAにおける費用対効果分析の方法については、ガイドライン（※）が公表されている。新規抗菌薬についても、費用対効果分析に関してはこのガイドラインに示されている枠組みで実施することになるだろう。
  ※中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第2版
  https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf
- ただし、**抗菌薬に対する費用対効果分析において、ガイドラインに沿って実際に計算ができるかという課題**がある。費用と効果それぞれのデータに基づき分析を行うが、費用に関するデータは取得可能であるが、効果、すなわち**QALYへの換算が難しい場合がある。**具体的には日本人のQOLデータが不足している場合や、他者への影響を加味する必要がある場合などである。
- QOLについては、日本人を対象とした研究結果が乏しく、現状では諸外国のデータで代替するケースがほとんど。本来であれば、日本人のデータを用いてQALYを算出すべきと考える。
- **QALYは個人の健康状態を表す指標のため、1人の感染によって複数の人々に影響を及ぼすといった要素は含んでいない。感染症の伝播による健康面での影響を定量化するのは技術的に難しい**のではないか。この領域特有の課題。定性的な評価にならざるを得ないのではないか。
- 日本では、HTAが導入されて日が浅いこともあり、**現時点では社会的影響を評価するための仕組みが十分ではない**状況。
- 社会的影響の定量的評価が難しいなか、新規抗菌薬の適正な価格を決定する具体的な方法はすぐには思いつかない。日本において実施するのであれば、**通常の枠組みで１QALYいくらになるかを算出し、それに加えて価格調整を行う方法**しかないのではないか。

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

1.2 Pull Incentiveに関する調査検討

1.2.3 国内におけるPull Incentiveに関するニーズ・課題の調査

(1)調査方法
(2)国内におけるPull Incentive導入の取組と期待
(3)日本へのPull Incentive導入にあたっての課題

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（１）調査方法

- 英国への実態調査に先立ち、日本国内での抗菌薬開発の状況、及びPull Incentiveへの期待や導入にあたっての課題を把握するために、製薬企業に対するヒアリング調査を実施した。
- ヒアリング結果に基づき、英国実態調査におけるインタビュー項目の整理を行った。
- ヒアリング対象及び主なヒアリング項目は以下の表の通り。

表1.2-5　ヒアリング対象およびヒアリング項目

ヒアリング対象	ヒアリング項目
製薬企業・業界団体	• 新たな抗菌薬開発のための施策（Pull Incentive）に対する期待・ニーズ • 日本製薬工業協会が提言している、薬剤耐性菌に対する医薬品等開発促進に向けたPull Incentiveについて • 日本へのPull Incentive導入にあたっての条件や課題 • 英国実態調査における確認事項等について

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（２）国内におけるPull Incentive導入の取組と期待

新規抗菌薬開発促進に向けたPull Incentive導入に対する業界の取り組み

- 日本でも2016年にAMR対策アクションプランが策定され、新規抗菌薬の研究開発を促進するためには、魅力ある市場を作り出すインセンティブが必要であることが示された。
- 製薬業界では、低収益な感染症領域から撤退し、より収益が得られるがんや生活習慣病領域にシフトするメーカーが多くなり、新規抗菌薬のパイプラインが少ない状況であった。抗菌薬は低価格であり、かつ薬剤耐性の患者数も少ないため、市場が非常に小さい。したがって、抗菌薬の研究開発には投資しないという経営判断がなされた。
- 国の施策と製薬業界のギャップを埋めるために必要な制度がPull Incentiveであり、製薬協からも導入の必要性が提言されている（「薬剤耐性（AMR）に対する医薬品等の研究開発促進に向けた Pull 型インセンティブの導入に関する製薬業界からの提言」,2019）。**実現可能性の観点から、Market Entry RewardsとTransferable Exclusivity Extensionsの2つのインセンティブが提言されている**。

Pull Incentiveに対する期待

- 国内製薬企業の新規抗菌薬開発を促進するためには、Pull Incentiveの仕組みが必要不可欠であり、各企業からも導入を希望する声が聞かれた。
- 現状米国で導入されている**市場独占期間の延長だけでは不十分であり、Market Entry Rewardsのような、上市した後に抗菌薬を販売し続けるための支援が必要**であるとの指摘があった。

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（３）日本へのPull Incentive導入にあたっての課題

Pull Incentive導入にあたっての課題

- 製薬協から具体的なPull Incentiveの仕組みが提言されているが、これらを実現するためには、**法令や所管機関、および新規抗菌薬の社会的価値を含めた多面的価値（Value）を評価する仕組みを整備する必要性**がある。

- 制度の導入にあたって**法律（薬機法、感染症法、特許法等）を変える必要があること、また制度の内容によって所管する厚労省の部局が異なってくることがボトルネック**になると思われる。財源を医療保険制度から確保するのか、あるいは新たな基金等を設立して財源を確保するのか、後者の場合は新たな法律を策定する必要も出てくる。

- 報酬をどの程度にすれば製薬企業にとってインセンティブとなりうるのか、具体的に示すことが難しい。**新規抗菌薬では市場規模の予見性が乏しいこともあり、他の医薬品のように売上予測から投資可能な研究開発費を見積もることができない**。
- **Market Entry Rewardsは、新規抗菌薬のValueをどう評価するかが鍵**となる。Valueは、医療的価値のみならず社会的価値等、多面的に判断すべき。産官学で議論し決定していく必要がある。

- **抗菌薬は低価格のため、それ自体の特許独占期間を延長してもインセンティブにならない**。そこで、製薬企業が選んだ自社または他社の他の製品の独占期間を延長できるという仕組みを提言している。しかし、権利を売買するという商習慣があまり日本の社会保障制度に馴染まないことに加え、本来国民のために必要な医薬品に対して適用されるべき制度が、利益目的のために企業が選んだ医薬品に対して適用されることは倫理的にどうなのかといった指摘もある。

- **現状の薬価制度で導入されている加算の考え方を新規抗菌薬に適用しても、もともとの抗菌薬の価格が低廉であるため、加算分も少額となり、インセンティブとならない**。**使用量・販売量と収益を切り離した仕組みが必要**。適正使用の促進という意味でも重要。
- **各国の医療制度は様々であり、それぞれの制度にマッチするよう、Pull Incentiveの仕組みも調整する必要が**ある。

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

1.2 Pull Incentiveに関する調査検討

1.2.4 英国実態調査

(1)調査方法
(2)英国のAMR対策アクションプラン
(3)英国における薬価制度
(4)英国における保健医療制度の予算
(5)英国における医薬品等に対する規制・薬価制度
(6)NICEによる新規医薬品に対するアプレイザルの概要
(7)新規抗菌薬に対する新たなHTAの適用
(8)従来のHTAと新規抗菌薬に対するHTAの違い
(9)新規抗菌薬に対する評価において考慮すべき要素
(10)英国におけるPull Incentiveに関する試行プロジェクトの概要
(11)Pull Incentiveに関する試行プロジェクトの体制・ガバナンス
(12)Pull Incentiveに関する試行プロジェクトのスケジュール（進捗・今後の予定）
(13)Pull Incentiveに関する試行プロジェクトのゴール
(14)Pull Incentiveに関する試行プロジェクトの課題
(15)Pull Incentiveに関する試行プロジェクトにおけるABPIの役割と見解
(16)英国実態調査におけるまとめ
(17)専門家による英国実態調査の考察

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（１）調査方法

- 英国における試行プロジェクトの実態に関して情報を収集・整理するため、デスクトップ調査および現地訪問調査を実施した。

デスクトップ調査

- 英国における試行プロジェクトの実態に関して情報を収集・整理するため、デスクトップ調査および現地訪問調査を実施した。
- 国内外におけるPull Incentiveに関する議論や、英国におけるPull Incentive導入に向けた取り組みの概要を把握し、現地訪問調査におけるインタビュー項目を検討するために、以下の観点から情報収集を行った。
  - ✓ 英国におけるAMR対策の取り組み：Pull Incentiveを含む抗菌薬開発支援策について
  - ✓ Pull Incentiveの概要、期待される効果、課題について
  - ✓ 英国における薬価制度、医療技術評価（HTA）の概要
- 文献調査結果に基づき、英国実態調査でのインタビュー項目を整理した。

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（１）調査方法

現地訪問調査

- AMEDとの協議の上、英国実態調査に派遣する専門家として、法政大学経済学部　小黒一正教授を選定した。

氏名	所属	専門領域
小黒一正 博士（経済学）	法政大学経済学部　教授 財務省 財務総合政策研究所 上席客員研究員 経済産業研究所 コンサルティングフェロー	マクロ経済学（金融政策を含む）、公共経済学 、財政学、社会保障 、金融工学の応用

- 文献調査及び国内ヒアリング調査結果を踏まえ、英国実態調査におけるヒアリング項目の整理及びアジェンダの作成を行った。
- 英国実態調査では、英国保健省（Department of Health & Social Care:DHSC)に加え、英国の製薬業界における抗菌薬開発の状況や課題、Pull Incentiveに対する期待等を把握するため、英国製薬産業協会（The Association of the British Pharmaceutical Industry：ABPI）にもヒアリングを実施した。
- ヒアリング対象及びアジェンダは以下の通り。

カテゴリ	ヒアリング対象	訪問日程（案）	アジェンダ
行政	英国保健省 (DHSC) NHS England	2020年3月5日（木） 14：00～17：00	1. Explanation of the purpose of our interview (MRI) 2. Presentation; Drug pricing system and price ranges of antibiotics in Japan. (Dr. Oguro) 3. Presentation; Overview of the UK pilot project of economic Pull Incentives for pharmaceutical companies to produce antimicrobials. (DHSC) 4. Discussion (All)
企業・ 業界団体	英国製薬産業協会 (ABPI)	2020年3月5日（木） 9：00～12：00	1. Explanation of the purpose of our interview（MRI) 2. Presentation related to our interview items from ABPI（ABPI) 3. Discussion（All)

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（２）英国のAMR対策アクションプラン

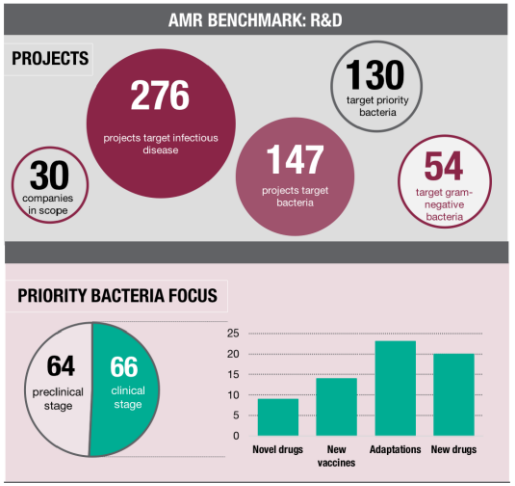
【英国における抗菌薬研究開発のための対策：これまでの取り組み（2013～2018）】

- UK Global AMR Innovation Fund (GAMRIF)により、AMR対策に関する研究に対して5,000万ポンドの資金を助成。
- UK Research and Innovation (UKRI) AMR Initiativeを通じて英国とEUの研究活動の連携を強化。the Joint Programming Initiative on AMR (JPIAMR)のプロジェクトを支援。
- 近年設立された、ドイツがコーディネーターを務めるGlobal AMR R&D Collaboration Hubに参加。

【英国における抗菌薬研究開発のための対策：新たなアクションプラン（2019～2024）】

- **新たな抗菌薬開発に対するグローバルなインセンティブシステムの構築を目指し、国際的なパートナーと協働。**
- ベストなデータ、情報、技術の活用を可能とする、英国の研究者と産業界とをつなぐ共同研究の設立。
- 優先度の高い抗菌薬に対する有効かつ迅速な製品開発パートナーシップ（Product Development Partnership）の支援
- UKRI等のファンディングエージェンシーを介したアカデミア及び産業界における研究開発の促進。
- 産業界の健全な競争とAccountabilityの改善を促進するため、AMRベンチマークを継続的に支援。

抗菌薬の販売量と価格を切り離した新たなインセンティブの仕組みの開発や、**'Pay or Play'アプローチ**（企業にAMR研究開発のためのチャージを支払うか、研究開発に取り組むか選択させる方法）の適用を検討。



（出所）GOV.UK（2019）「Tackling antimicrobial resistance 2019-2024 The UK's five-year national action plan」P.75 Fig15より、引用

図1.2-1 AMRベンチマーク

（出所） GOV.UK（2019）「Tackling antimicrobial resistance 2019-2024 The UK's five-year national action plan」、HGPI（2017）「第3回AMRグローバル専門家会合Tokyo AMR One-Health Conference サイドイベント～アクションプラン推進に向けて国内外で取るべき施策～開催報告」に基づき、MRI作成

※**GAMRIF**：英国保健省により設立されたFund。低中所得国における環境中の耐性菌対策に関する研究（サーベイランスの枠組みの構築、抗菌薬廃棄マネージメントに関する研究、AMRに関する政策研究　等）に対して助成を行う。
※**UKRI**：従来のリサーチカウンシルを統合して2018年に設立された、ビジネス・エネルギー・産業戦略省所管の非省庁公的機関(NDPB)。大学・研究機関、大学等に公的助成金の配分を行う。
※**JPIAMR**：2011年にECにより設立された。現在27か国が参加するAMR対策の国際共同プラットフォーム。各国横断的な共同研究に対して各国のFundをコーディネート。
※**Global AMR R&D Collaboration Hub**：G20のリーダーらによって2018年に設立された。国際共同による世界中の製品開発パイプラインを活性化させるR&D支援を目的としている。
※**AMRベンチマーク**：30の製薬企業におけるAMR対策の実施状況を追跡するツール。現在、2018年の調査結果が公表されている。

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（２）英国のAMR対策アクションプラン

- 英国政府はAMR対策を政府の最優先課題と位置づけ、国内外のヒト・動物・農業・食糧・環境を取り巻く問題解決に向けてワンヘルス・アプローチを推進。
- AMR対策アクションプラン（2013～2018）では、サーベイランス、研究開発、国際協力を軸に、①感染症の予防、②適正使用による抗菌薬の効能の維持、③新たな抗菌薬と診断方法の開発促進に取り組んできた。
- 新たに策定されたAMRアクションプラン（2019～2024）では、ワンヘルスアプローチの観点から特に環境や食糧分野に焦点を当てた内容に改訂。また、O'Neillレポートの提言を受け、**プッシュ型インセンティブに加えて、抗菌薬の研究開発促進に向けたプル型インセンティブに力を入れている。**

【英国政府が掲げる達成目標】

- グラム陰性菌の血流感染症に関連する医療費を半減させる
- 2025年までに特定の薬剤耐性菌感染症患者を25%減らす
- 2024年までに英国国内のヒトに対する抗菌薬使用量を15%減らす
- 2016年から2020年にかけて家畜に対する抗菌薬使用を25%減らし、2021年から2025年に向けた新たな目標値を設定する
- 2024年までに診断テストや診断支援ツールを導入することで処方割合のレポーティングを可能とする

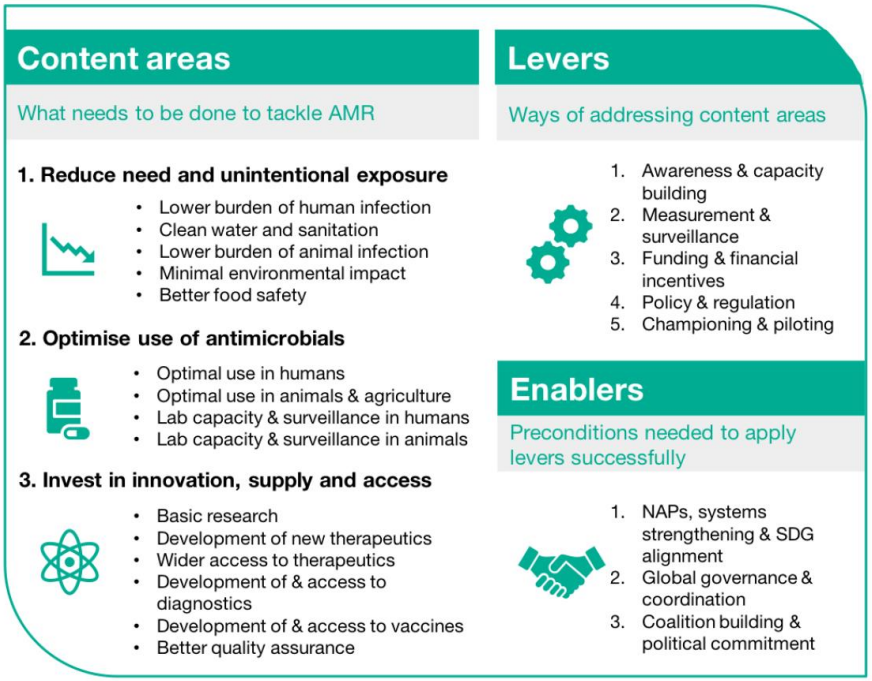


図1.2-2 AMR対策アクションプラン（2019～2024）のフレームワーク

（出所）GOV.UK（2019）「Tackling antimicrobial resistance 2019-2024 The UK's five-year national action plan」P.25 Fig7より、引用

（出所） GOV.UK（2019）「Tackling antimicrobial resistance 2019-2024 The UK's five-year national action plan」、HGPI（2017）「第3回AMRグローバル専門家会合Tokyo AMR One-Health Conference サイドイベント～アクションプラン推進に向けて国内外で取るべき施策～開催報告」に基づき、MRI作成

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（３）英国における薬価制度

表1.2-6　英国における薬価制度の概要

医療保障制度	• 一般財源（税）を主たる財源として、国民は原則無料で保健医療サービスを受益。
医薬品処方の給付範囲	• 原則として全てNHS（国民保健サービス）のサービスとして償還される。 • 外来で処方される医薬品はドラッグ・タリフ（薬価表）に収載され、NHSから薬局に支払われる償還価格が公表される（毎月更新）。 • 一次医療は基本的に人頭払い、二次医療（病院）は包括払い（PbR）。 • 一次医療に対してのみ 1 医薬品のあたりの自己負担は8.4 ポンド（免除制度あり）であり、二次医療については自己負担無料。 • 先発医薬品・後発医薬品ともに、承認を受けると同時に償還医薬品として販売可能。
薬価算定・改定ルール	【先発医薬品】 • 製薬企業が医薬品価格規制制度（PPRS） の枠組みの中で自由に価格設定（＝償還価格）できる。ただし、年間利益率の上限内での設定。※1 • 許容成長率を超えた場合、その差に基づく費用を製薬企業がNHSに返金する。 • PPRSの見直しに合わせ、原則5年に一度薬価を改定。 【後発医薬品】 • 大部分の後発医薬品は卸売企業のマージンや薬局への値引き率の規制をなくし、製薬企業は自由に価格設定する（スキームM）。 • 一方で、薬局が医薬品の購入価格と償還価格の差額から得る利益の総額が一定額になるように、３か月ごとに償還価格を改定。これにより、上市時に設定した価格は、早期に大幅に下落する。

※１製薬企業がNHSから得る利益を一定のレンジに収め、かつNHSに対する売上の伸び率に上限を設定するという条件のもと、価格設定の自由が企業にある。諸条件は英国保健省と業界団体である製薬産業協会（ABPI）との間で取り決められ、5年ごとに改正される。

（出所）内閣府（2017）「政策課題分析シリーズ【第13回】調剤・薬剤費の費用構造や動向等に関する分析－薬剤費と医薬品開発－（平成29年８月25日）」、小黒・菅原（2018）「薬価の経済学」日本経済新聞社出版社、西沢（2018）「薬価制度改革の在り方―イギリスとの比較を通じた考察―」JRIレビュー2018 Vol.5, No.56に基づき、MRI作成

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（３）英国における薬価制度

表1.2-7　英国における薬価コントロール施策

薬価コントロール施策	【価格・償還への介入】 • 償還対象医薬品の制限：公的保障の償還対象品目を限定する政策（ポジティブリスト） 【企業利益等への介入】 • 企業の利益コントロール：製薬企業の利益率等に応じて価格を引き下げる制度 【処方への介入】 • 処方数制限：多剤投与の解消により、薬剤費の抑制を図る政策 • フォーミュラリ管理・ガイドライン：推奨医薬品リストやガイドラインを作成し、情報提供を通じて、効果的な処方を図る政策 • 後発医薬品・バイオ後続品使用促進：特許期間が切れた新薬について、後発医薬品等への置換を促進し、薬剤費の伸びを抑制する政策 • 一般用医薬品使用促進・一般用医薬品へのスイッチ：OTC薬の使用を勧奨する政策（症状に応じて一定期間ＯＴＣ薬で治療するよう促す等）や市販品として定着したOTC類似薬を償還対象外（又は引下げ）とする政策 【その他】 • 費用対効果評価：新薬の費用対効果を評価し、その結果に応じて保険収載の可否や償還価格を調整・決定する政策※2

※2　英国では、NICE（National Institute for Health and Care Excellence）が新薬の費用対効果分析を実施。ICER（Incremental Cost Effectiveness Ratio）を用いた費用対効果で新薬を評価しているが、費用対効果（ICERの値）に応じて使用を推奨するか否かの判断がなされる。

先発薬については、前述の通りPPRSによって製薬企業が価格決定の自由を有するが、価格設定に際してはNICEによる費用対効果分析が念頭に置かれる。

2014年以降、新薬への患者のアクセスを向上させることを目的として、新薬の費用対効果が劣ると判断される場合、製薬企業の設定する価格（List price）を下げるのではなく、NHSへの値引きなどで製薬企業が費用負担の一部を肩代わりすることで、NICEの推奨を得るPASという仕組みが導入されている。

ICER=（費用B-費用A）/（効果B-効果A）

A:対照薬　B:新薬

- 分母の「効果」には質調整生存率（QALY）が用いられる。
- ICERが2万ポンドを下回ると、効率的な使用とみなされ、3万ポンドを上回るとさらなる検証が必要とされ、推奨が得にくくなる。

（出所）内閣府（2017）「政策課題分析シリーズ【第13回】調剤・薬剤費の費用構造や動向等に関する分析－薬剤費と医薬品開発－　（平成29年８月25日）　」、長岡ら（2019）「日米欧における薬価の構造とダイナミクス：革新性の反映」 医薬産業政策研究所　リサーチペーパー・シリーズNo.74（2019年10月）、西沢（2018）「薬価制度改革の在り方―イギリスとの比較を通じた考察ー」JRIレビュー2018 Vol.5, No.56に基づき、MRI作成

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（４）英国における保健医療制度の予算

- 英国保健省よりヒアリングした英国の保健医療制度における2018/2019会計年度の予算配分は以下の通り。DHSCの予算約1,320億ポンド（約17.5兆円）のうち、NHS Englandへの配分は約1,140億ポンド（約15.1兆円）。
- NHS Englandの予算のうち、非常に高額な医薬品や稀にしか使用されない医薬品等に対する予算である**「Direct Specialized Commissioning（173億ポンド（約2.3兆円））」の枠組みに抗菌薬も含まれる。**
- **抗菌薬のほとんどはジェネリックであり、予算規模は約6億ポンド（約795億円）**。うち1.5億ポンドは総合診療医（GP）に、4.5億ポンドは病院で使用される抗菌薬に充てられる。**特許期間中の抗菌薬の予算は1剤当たり約450万ポンド（約6億円）**だが、ボリュームは非常に少ない。

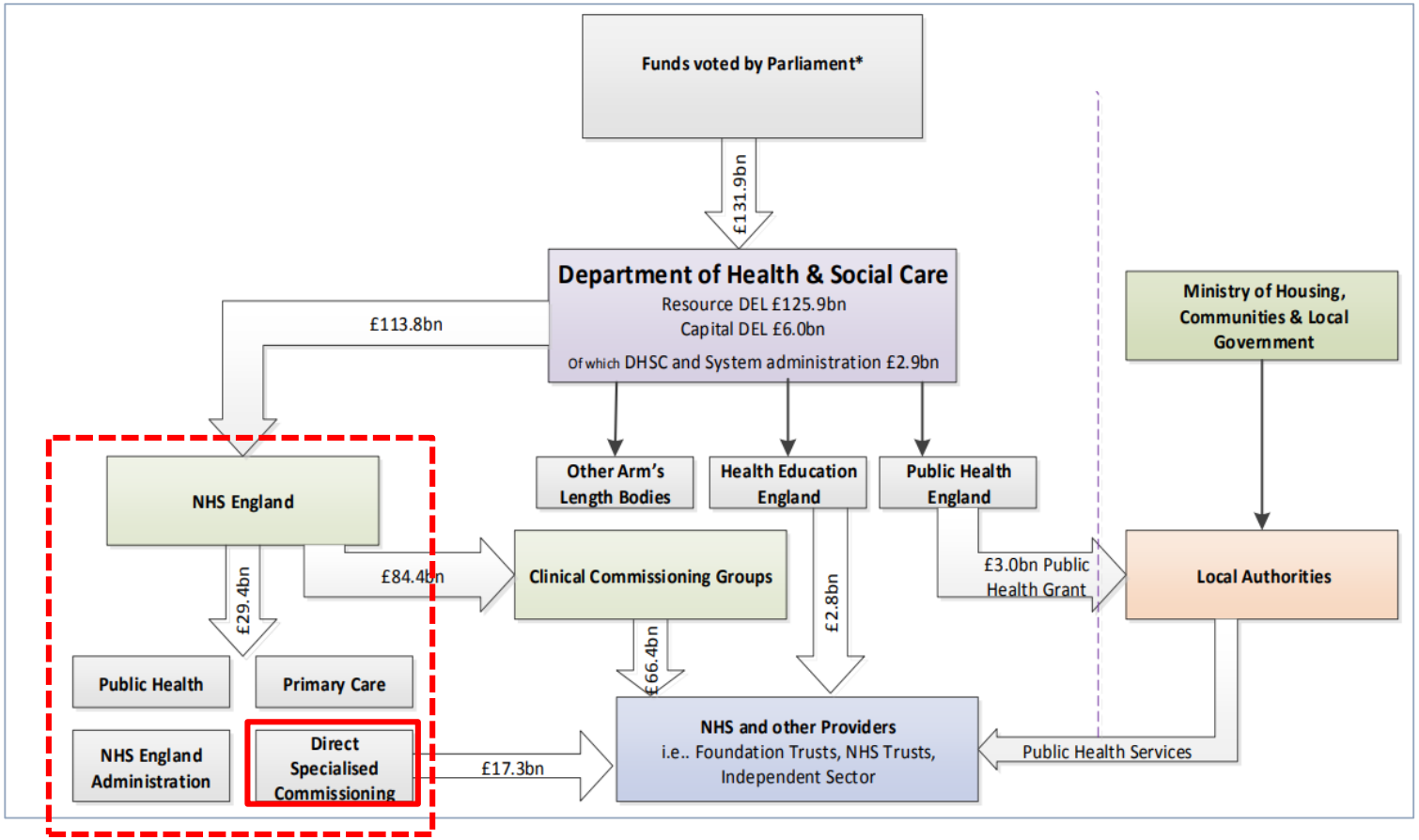


図1.2-3 Structure of the health and care system in England

（出所）英国保健省提供資料（MRI作成、一部加筆）

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（５）英国における医薬品等に対する規制・薬価制度

- 英国では、医薬品等の認可は医薬品・医療製品規制庁（MHRA）が、医薬品等の費用対効果に関する評価は英国国立医療技術評価機構（NICE）がそれぞれ担当している。NICEでは、医薬品の費用対効果が一定の閾値を逸脱しないか評価する。現在では**閾値が1QALYあたり3万ポンド（約400万円）がスタンダード**になっている。
- 薬価については、**先発医薬品については製薬企業との取り決めの上で決定し、年間で一定額を超えた場合は製薬会社よりリベート**を受ける仕組み。特許期間中は薬価を保証する。薬価は企業が自由に決められるが、NICEによる閾値を超えた場合はディスカウントする。**ジェネリックについては、市場価格**により決定する。ジェネリックの薬価を抑える仕組みとしては調達プロセスがあり、NHS でターゲット治療を決め、特定のジェネリックを買い上げる際に薬品会社に値下げをさせるというやり方である。
- 医薬品の処方については、DHSCが医師（一部、資格を有する看護師）に処方の資格を与え、管理を行っている。

Context: Medicines policy

The Department's policy on medicines covers every step of the journey from licensing a medicine through to their use by patients.

Regulation and licensing (MHRA)	Pricing and commercial agreements	Assessment of value (NICE)	Use in clinical practice
Assessment of a medicine's **quality, safety** and **efficacy**. **EU legislative base** governs development, licensing and post-market assessment of medicines. **Scientific assessment** of many medicines is **co-ordinated at EU level** and through the European Medicines Agency.	For **branded medicines** (where competition is limited), pricing and commercial agreements are regulated through the Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing and Access or a complimentary statutory scheme. For **generic medicines** (where competition is generally good), prices are set by the market.	For the majority of new medicines, NICE assesses **cost-effectiveness** against a value for money threshold (the standard is £30k per Quality-Adjusted Life Year gained from treatment). Cost-effective medicines are recommended for use with a **funding requirement**: so the NHS must pay for them if a clinician prescribes it to a patient.	DHSC determines who can **prescribe medicines** – and what should be available on the NHS. A range of initiatives seek to support the rapid adoption of innovative medicines into clinical practice. These include the **Innovation Scorecard** and the development of **Academic Health Science Networks**.

図1.2-4 Medicines policy

（出所）英国保健省提供資料

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（６）NICEによる新規医薬品に対するアプレイザルの概要

- NICEは、ホライゾンスキャニング及びHTAを実施し、新薬に対して独自の評価基準に基づいて評価を行う。
- 評価の結果、Not recommended（下図赤ボックス）、すなわち費用対効果の観点から適切でないと判断された場合は、NICEによる推奨は得られない。
- Clinically and cost effective（下図緑ボックス）は、一定の治療効果もあり、かつ薬価も適正であるという判断がなされた場合で、NICEによる推奨を得ることができる。
- その他、条件つき承認（下図黄色ボックス）がある。エビデンスが不足していたり不確実性が高い場合に、引き続きエビデンス収集に努めるという条件つきで承認するもの。初期化価格を設定して認可する。
- しかし、**現在のアプレイザルによる評価は、新規抗菌薬の評価には適していないという課題**がある。

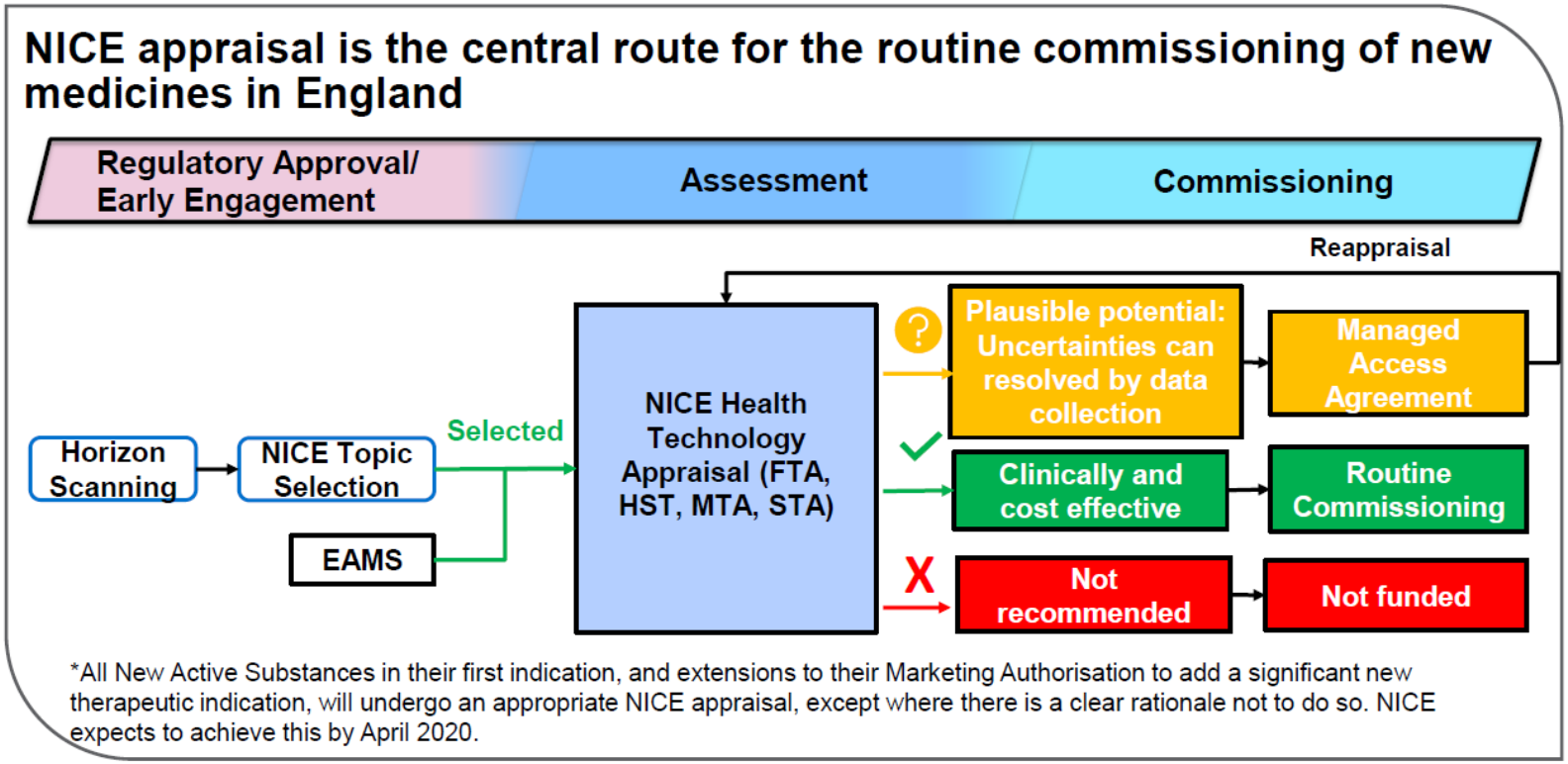


図1.2-5 NICE appraisal

（出所）英国保健省提供資料

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（７）新規抗菌薬に対する新たなHTAの適用

- 従来のNICEによるHTAでは、新規薬剤と既存薬剤の2剤を比較し、費用対効果等の評価を実施。
- 抗菌薬の場合、**単純に2剤を比較して評価する従来のアプローチは適さないため、新しい評価方法や基準が必要**。
- HTA の長期モデルは一方向に流れるシンプルなモデリングだが、新抗菌薬に適用する場合はより複雑になる。用いられるエビデンスとしては、臨床データ・治験データのほか、疫学データ、サーベイランスデータ、経済に関するデータ、QOLデータ、専門家による意見などがある。
- 新規抗菌薬のHTAで考慮される要素として、**Diversity value（複数の感染症に適用できるか）, Transmission value（他者への感染をどの程度防げるか）, Enablement value（抗菌薬により外科手術等がどの程度実施できるか）, Spectrum value（耐性にどの程度影響を及ぼすか）**がある。
- 現在、Transmissionモデリングを行うためのデータが不足しており、実用性に欠けるという課題がある。新規抗菌薬のHTA 評価は複雑なモデルで大量のデータが必要となるため、開発には長期間かかる見込み。
- 全ての新規抗菌薬に適用できるHTAはなく、特定の菌や抗菌薬に対し、将来的な脅威などを踏まえて個別に適用されていくものと思われる。

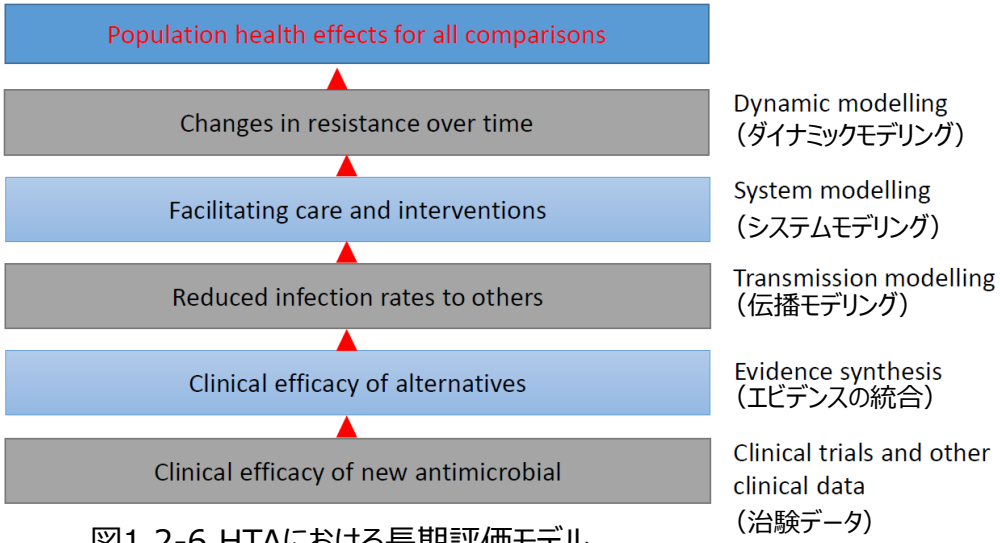


図1.2-6 HTAにおける長期評価モデル

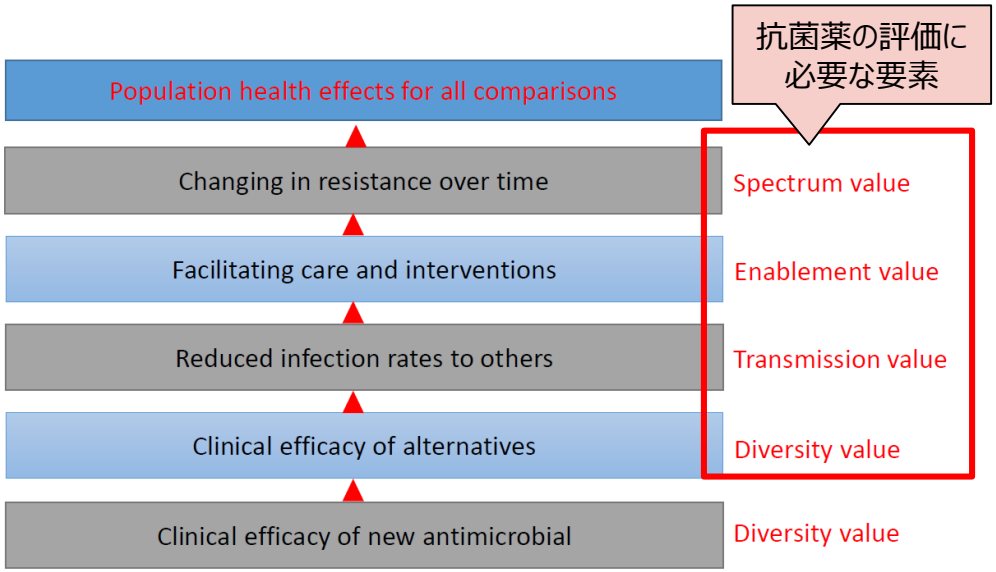


図1.2-7 HTA長期評価モデルで考慮される要素

（出所）英国保健省提供資料（MRI作成、一部加筆）

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（８）従来のHTAと新規抗菌薬に対するHTAの違い

従来のHTAと新規抗菌薬に対するHTAの違い

Standard NICE HTA	HTA evaluation of antimicrobials
Indication(s)	
• Marketing authorisation of new technology generally specifies therapeutic indication(s) for use	• Likely to be multiple indications • Pathogen-specific indications permitted by European Medicines Agency • Indications may receive regulatory approval simultaneously, in quick succession or succession over time
Population	
• Cost-effectiveness assessed for 'average' patient in licensed indication • Subpopulations analysed separately	• Benefits of treatment extend beyond the patient treated to the wider population • Different settings: Community, hospital setting, long-term care facility. Setting affects the inflow of infections and spread of resistance • Treatment protocols (on or off-label) in one subgroup may affect outcomes in other subgroups
Perspective	
• Direct health effects and costs for NHS and personal social services	• Direct and wider health effects and costs for NHS and personal social services by avoiding the onward spread of infection
Comparator(s)	
• Appropriate comparator(s) is established standard practice (standard of care) in NHS • Cost-effective technology expected to *replace* standard of care	• Lack of comparator for multi-drug resistant pathogens • Established standard practice varies by geography and local variation depending on local resistance patterns, costs, physician habits, other factors • Treatment protocols for new AM and comparators include heterogeneous prescribing: rotation of AMs, mixing protocols, combination therapy • New AM is expected to be used *in addition* to existing AMs • Availability of diagnostic tests may considerably modify value of AMs
Time horizon	
• Sufficiently long to reflect all important differences in costs and effects between the technology and comparators • Typically, lifetime horizon	• Time horizon should be sufficiently long to reflect all important differences in costs and effects between the alternative comparators • 'Lifetime' time horizon does not apply • Indefinite time horizon due to long-term dynamic effects but limited by temporal uncertainty in parameters • Time horizon set by the discount rate for cos and effects
Clinical evidence	
• RCTs usually available directly comparing the technology with relevant comparator(s) on clinical endpoints • Non-randomised studies may exist in isolation or supplement RCT data, with potential bias explored • When surrogate data are only available, evidence to support surrogate-to-final endpoint relationship must be quantified, with associated uncertainty	• Non-inferiority RCTs are the norm for AMs usual drug resistant pathogens. Clinical response rate at test-of-cure is resolution of infection (cure), failure or indeterminate • Non-clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic data and in-vitro microbiology data used to predict response for resistant pathogens. Microbiological response rates at test-of-cure may be surrogate for predicting clinical cure in specific patient populations
Modelling approach	
• Models synthesise available evidence. Use of cohort models, typically decision trees, Markov models, partitioned survival models, some use of individual simulation models that don't reflect transmission dynamics. • Occasionally transmission modelling e.g., vaccines, HIV	• Models may need to reflect mechanisms of resistance development • Predict prevalence of infections and resistanc patterns in populations over time for alternative treatment protocols • Transmission models (most commonly compartmental models) reflect between-host dynamics (based on properties of within-host dynamics). Models capture how susceptible and resistant strains of pathogens spread through population over time
Measuring and valuing health effects	
• Changes in HRQoL reported directly from patients and HRQoL weights (utilities) based on UK public preferences using a choice-based method. EQ-5D is preferred measure in adults • When EQ-5D data are not available, mapping from other instruments to EQ-5D may be used	• Difficulty in measuring HRQoL in short-term severe infections • EQ-5D data or other preference-based measures are not collected in clinical trials • Limited data sourced from literature of utility values by indication. Likely to be no data for pathogen-specific indication.

1人の患者への治療が他の集団に影響

直接的なコスト+感染拡大防止による広範なコスト削減

地域により耐性パターンが異なるため標準治療にもバリエーションが。

様々な抗菌薬を組み合わせた治療

非劣性試験による比較、PK/PD試験、in vitroによる微生物学的データの必要性

耐性獲得メカニズム、伝播モデルをモデルに組み込む必要性あり

QOLデータの収集が困難

（出所）Rothery, C. et al（2018）「FRAMEWORK FOR VALUE ASSESSMENT OF NEW ANTIMICROBIALS Implications of alternative funding arrangements for NICE Appraisal」EEPRU Research Report 059 P33 Table 1: Comparison of the HTA evaluation of antimicrobials with standard NICE guidance for ther technologiesより引用

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（８）従来のHTAと新規抗菌薬に対するHTAの違い

従来のHTAと新規抗菌薬に対するHTAの違い（続）

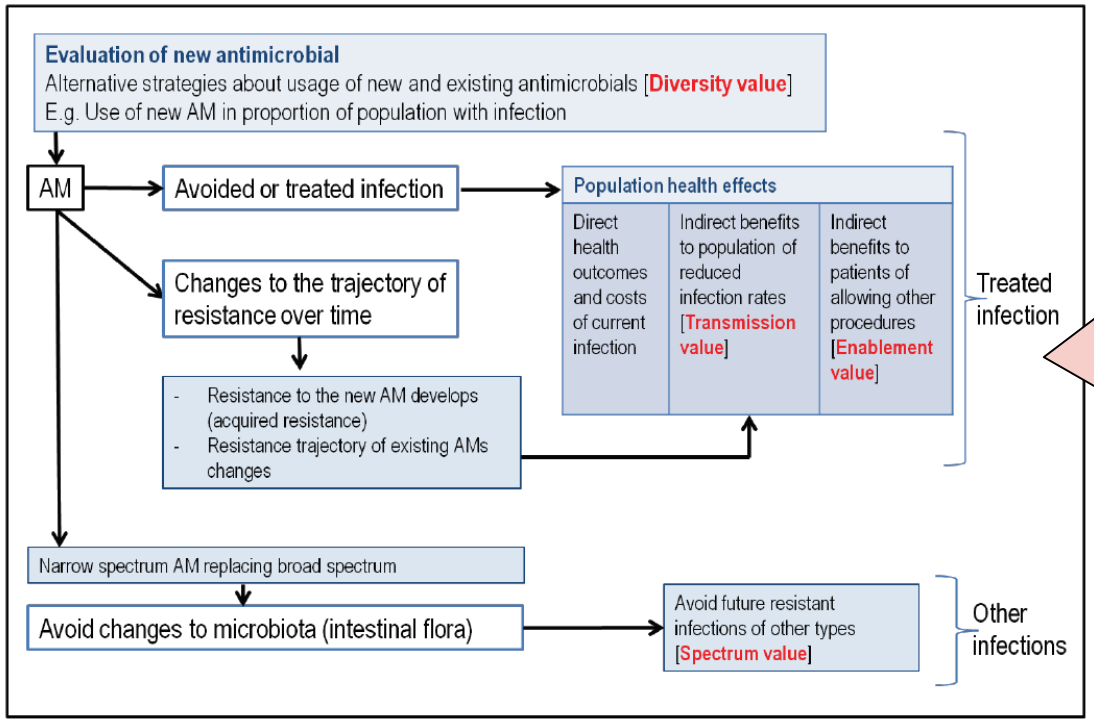
• Justification for not using EQ-5D should be supported through construct validity tests and responsiveness in a particular patient population	
Resource use and costs	
• Resource use that falls on the NHS and personal social services. Valued using prices relevant to NHS • Use list price for technology and comparator(s)	• All resource use that falls on the NHS and personal social services, including the implications of onward transmission of infections to the wider population. Valued using prices relevant to NHS • Exclude acquisition price of new AM for separate assessment of value-based payment
Uncertainty	
• Characterise uncertainty in costs and effects over the modelled time horizon • Identify parameters that have a substantial impact on cost-effectiveness results • Explore impact of structural assumptions by separate scenarios	• Characterise uncertainty in costs and effects over modelled time horizon, identify key determinants of cost-effectiveness, explore alternative assumptions with separate scenarios • Additional uncertainties for AMs: - Uncertainty in the prevalence of infections and resistance patterns over time; - Uncertainty in the stock of future AMs; - Uncertainty in the lag period before resistance to new AM develops; - Irreversible impacts of AMs on resistance and its consequences over time; - Availability of new evidence to resolve uncertainties

抗菌薬のモデル特有の不確実性がある：時期によって感染率や耐性パターンが変動する、将来の抗菌薬の在庫量、新規抗菌薬への体制出現までの期間、など

（出所）Rothery, C. et al（2018）「FRAMEWORK FOR VALUE ASSESSMENT OF NEW ANTIMICROBIALS Implications of alternative funding arrangements for NICE Appraisal」EEPRU Research Report 059 P33 Table 1: Comparison of the HTA evaluation of antimicrobials with standard NICE guidance for ther technologiesより引用

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（９）新規抗菌薬に対する評価において考慮すべき要素



- Diversity value（複数の感染症に適用できるか）：例）感染症患者のうち新規抗菌薬が使用できる患者の割合
- Transmission value（他者への感染をどの程度防げるか）：集団における感染率の低減（間接的な効果）
- Enablement value（抗菌薬により外科手術等がどの程度実施できるか）（間接的な効果）
- Spectrum value（耐性にどの程度影響を及ぼすか）：将来出現する耐性菌の感染症を防ぐことができるか

図1.2-8 新規抗菌薬が集団の健康に与える影響

（出所）Rothery, C. et al（2018）「FRAMEWORK FOR VALUE ASSESSMENT OF NEW ANTIMICROBIALS Implications of alternative funding arrangements for NICE Appraisal」EEPRU Research Report 059 P38 Box 3: Attributes of value for antimicrobials reflected in population health effectsより引用

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（10）英国におけるPull Incentiveに関する試行プロジェクトの概要

■ Pull Incentiveに関する試行プロジェクトの背景・目的

- 英国では、2019年1月にAMR対策に関する5か年計画を策定。この計画の中で、新規抗菌薬開発促進のためのインセンティブの仕組みの必要性と、それを実現するための試行を行うことを掲げている。
- 2019年3月時点で、新規抗菌薬のパイプライン（フェーズ1～3の臨床試験）は42のみであり、抗がん剤の3,394に比べると圧倒的に少ない。新規抗菌薬のパイプラインを増加させることは喫緊の課題である。
- そこで英国では、2019年、NICE、NHS England、及びNHS Improvementがスポンサーとなり、Pull Incentiveのフィージビリティを検証するためのプロジェクトを立ち上げた。
- プロジェクトの実施に先立ち、DHSCは2015年からABPIと協議を重ねてきた。また、2017年以降、Economic Evaluation Policy Research Unit（EEPRU）による新規抗菌薬に対するHTAの検証を行ってきた。

■ Pull Incentiveに関する試行プロジェクトの概要

- **試行プロジェクトでは、年間定額支払いモデルを採用**。今後、対象とする**新規抗菌薬を2剤選定し、モデルの実現可能性について検証**を行う予定。

表1.2-8 試行プロジェクトの概要

項目	概要
体制	• NICE、NHS Englandによるプロジェクトチーム　※体制図は次ページを参照
予算	• 本プロジェクトの予算規模は未定（対象抗菌薬を選定したのち製薬企業との個別協議を行った上で予算規模を決定） • 今後、本格的にPull Incentiveの仕組みを導入する際の予算規模についても、本プロジェクトによる実証結果を踏まえて検討
Pull Incentiveのモデル	• 年間定額支払いモデル（サブスクリプションモデル） ※英国では、過去に中毒に対する解毒剤にサブスクリプションモデルを適用した実績あり
対象抗菌薬	• コンペを実施し、新規抗菌薬2剤を選定 • １つは過去2~3年の間に販売ライセンスを取得した既存薬、もう1つは2020年内に販売承認を受ける予定の新薬抗生物質
報酬額決定方法	• 新たなHTAモデルにより、新規抗菌薬の評価を実施。治療により患者が得る直接的な健康状態の改善に加え、Diversity value, Transmission value, Enablement value等についても評価を行う • HTAによる評価結果に基づき、製薬企業と個別協議の上、報酬額（年間定額）を決定する • 新たなHTAモデルに伴う不確実性や、製薬企業との個別交渉の必要性を踏まえ、本プロジェクトにおける年間定額には幅を持たせる。決定した金額の幅の中に薬価が収まるよう、NHS と製薬企業が協議を行う

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（11）Pull Incentiveに関する試行プロジェクトの体制・ガバナンス

■ Pull Incentiveに関する試行プロジェクトの体制・ガバナンス

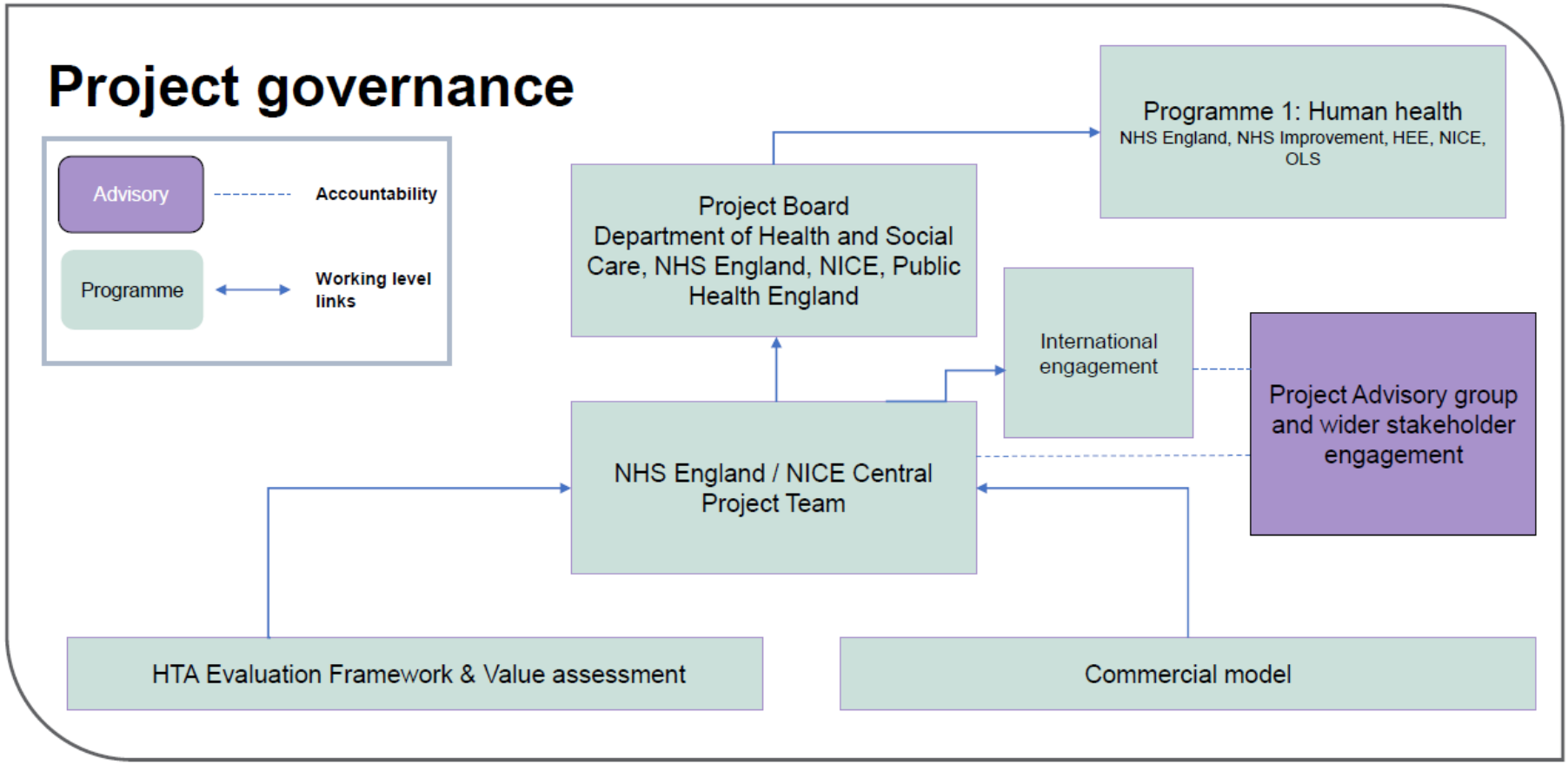


図1.2-9　Project governance

（出所）英国保健省提供資料

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（12）Pull Incentiveに関する試行プロジェクトのスケジュール（進捗・今後の予定）

- 下図に示したステップ1～3（プロジェクトのアウトライン作成、調達プロセスに関する文書作成、対象抗菌薬の選定）を、2020年内に実施予定。
- 2021年には、新たなHTAモデルにより、選定した抗菌薬の評価を実施（ステップ4）。
- 2022年前半には、NHSと製薬会社の薬価の交渉を実施（ステップ5）。事前にNICEにより提出された評価報告書に基づき交渉を行う。
- **早ければ2022年の４月には製薬企業と契約を締結し、サブスクリプションモデルを実装する**ことを想定（ステップ６）。（なお、本モデルによる報酬額の決定は製薬企業-NHS間の契約に基づくものであり、根拠となる法律はない。）

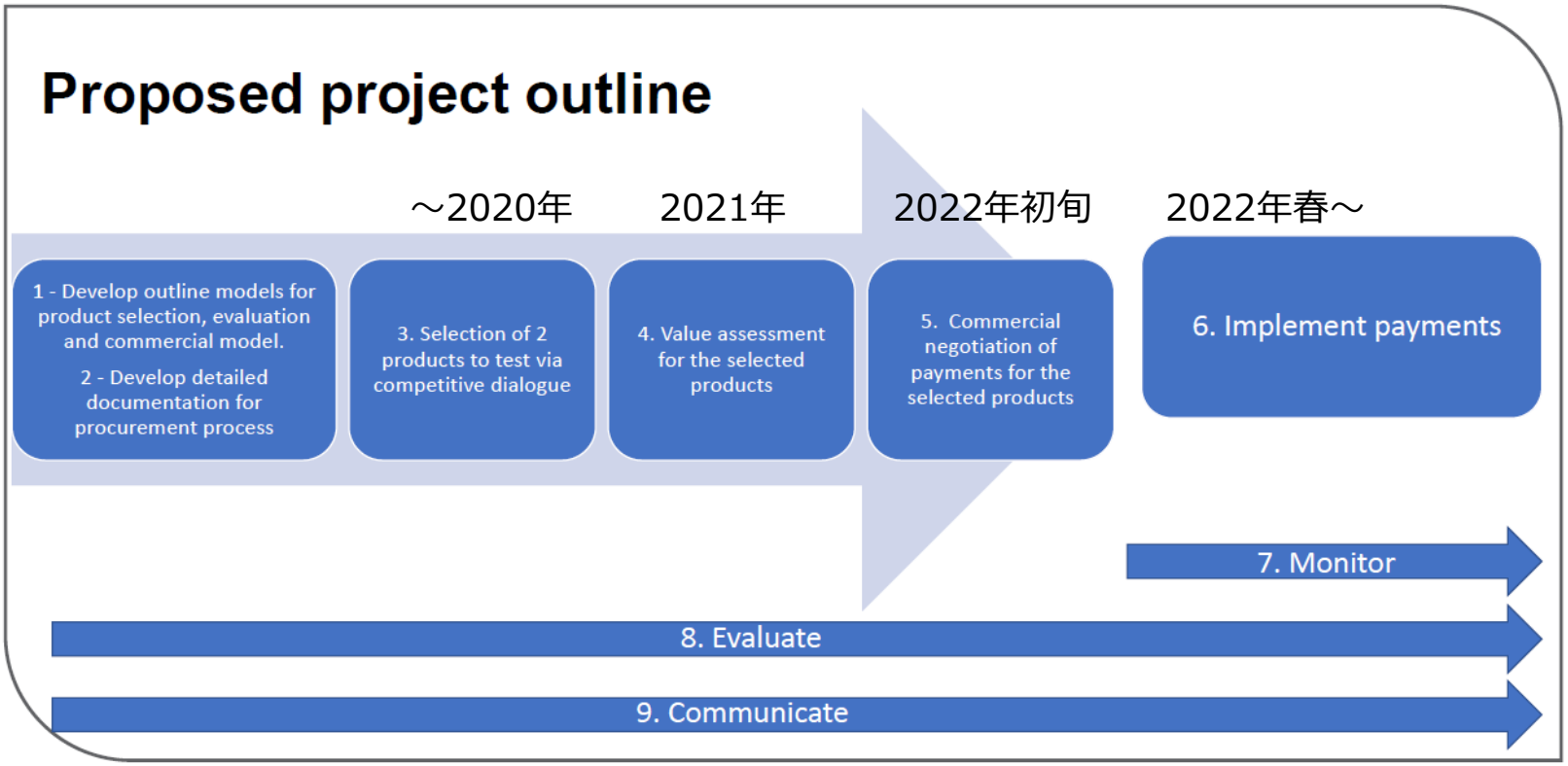


図1.2-10　Proposed project outline

※2019年7月にプロジェクトを立ち上げて以降、2019年9月にはドラフト版のプロジェクトアウトライン（評価の枠組み、対象抗菌薬選定プロセス、サブスクリプションモデル）についてステークホルダーと合意。2020年2月には本プロジェクトに対するアドバイザリーグループを招集。3月には調達プロセスに関するドラフト版のドキュメントを作成し、ステークホルダー間で共有済み。

（出所）英国保健省提供資料（MRI作成、一部加筆）

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（13）Pull Incentiveに関する試行プロジェクトのゴール

■ Pull Incentiveに関する試行プロジェクトのゴール

- 今回の試行プロジェクトの最終ゴールは、以下の3点。

① 実現可能性の確認：**新たなHTAによる評価枠組みに対するステークホルダー間の合意と、２つの抗菌薬に対する評価の完遂**
② **支払いの枠組み（サブスクリプションモデル）に対するステークホルダー間の合意と、２つの抗菌薬の支払いに関する交渉の成功（適正価格の合意）**、及び適正使用への支援
③ 英国のみならず、**他国でも本モデルを試行し、Pull Incentiveの導入を成し遂げ、製薬企業における新規抗菌薬開発を促進**する：
　✓ NHSとして当然負担すべき研究開発促進費の割合があるが、それだけでは十分ではないので、英国の取り組みを評価し、他国にも取り入れてもらうことが目標。

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（14）Pull Incentiveに関する試行プロジェクトの課題

- 試行プロジェクトの課題として、抗菌薬の価値（Value）の評価の難しさと、抗菌薬使用量の将来予測を組み込んだモデリング技術の改良の必要性が挙げられた。

表1.2-9　試行プロジェクトにおける課題

項目	課題
新規抗菌薬のValueを評価する際の課題	• 新規抗菌薬による健康関連アウトカムに関する推計の複雑さ： ✓ 臨床研究の多くが非劣性試験によって実施されている ✓ 新規抗菌薬開発中に得られる効果に関するエビデンスは、アンメットニーズが高い領域での製品の効果に対する見通しを与えない ✓ PK/PD試験やin vitroにおける感受性試験など、非臨床データの情報が必要 • 新規抗菌薬によるすべての便益を得るための方法（下記含む）が必要： ✓ 抗菌薬が薬剤耐性の獲得に影響を及ぼさないような新たな取り組み ✓ 現在のアンメットニーズに対応するActivity Profileを持つ製品
将来の新規抗菌薬の使用量を予測する際の課題	• 治療対象となる患者数の推計は複雑であり、今後さらなるモデリング技術の改良が必要となる。 • 今後、モデリングに必要となる要素は以下の通り。 ✓ 現在の抗菌薬に対する耐性率 ✓ 新規抗菌薬による潜在的耐性獲得率 ✓ 関連する感染症の疫学データ ✓ 予測される新規抗菌薬のその他のインパクト ✓ 臨床診療の変化

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（15）Pull Incentiveに関する試行プロジェクトにおけるABPIの役割と見解

- 英国におけるPull Incentive導入にあたっては、DHSC、NICE、製薬企業の業界団体であるABPIとが連携の上、検討が進められている。
- 英国における新規抗菌薬開発の課題として、収益を十分に確保するための新たなビジネスモデルの必要性や、既存のジェネリック薬に対する優位性を示す難しさ（研究開発に必要なエビデンス収集の難しさ）が指摘されていた。
- 上記の課題を解決するためには、新たなPull Incentiveの仕組みが必要であり、ABPIや製薬企業もプロジェクトの成功とPull Incentiveの実装を希望していた。
- プロジェクトで検討されているサブスクリプションモデルは、最も実現可能性が高いモデルであり、薬価と使用量を切り離す仕組みのため抗菌薬の適正使用という観点からも適切であるとのこと。定額払いの期間として、ABPIから10年間を提案している。
- サブスクリプションモデルが成功する鍵として、新薬の価値を適正に評価するプロセスが構築できるか、新薬の価値を反映する報酬額を決定するための企業-NHS間の交渉がうまくいくか、本モデルを実用化し始めた後に適正使用を管理する仕組みを構築できるか、という3点が挙げられた。

■ 英国における抗菌薬開発の状況、AMR対策への取り組み

- 英国では、1999年以降、新規抗菌薬の開発は少なくなり、いくつかの製薬企業では抗菌薬の開発を止めてしまうという事態が発生。このこと自体は深刻な事態ではなかったが、薬剤耐性菌が出てきたことで、課題となってきた。
- **ABPI としても、英国保健省（DHSC）らとともに、英国のAMR対策５カ年計画に全面的にコミット**している。そのうち、英国の製薬企業にとって最も重要な点は、研究開発への投資、新規診断薬・治療薬、ワクチンの開発であると考えている。

■ 英国における新規抗菌薬開発の課題

- 抗菌薬はジェネリックが大半を占めている。**新規抗菌薬を開発しても収益性が少ないため、大手製薬企業が撤退**し始めている。また、新薬の開発に集中して投資したがために、企業が倒産した事例があった。**抗菌薬の開発については、これまでのビジネスモデルでは通用しない**。
- **新規抗菌薬の有効性を示すことの難しさ**がある。本来であれば、新薬の有効性、優位性を証明しなければならないが、抗菌薬の場合、耐性菌による感染症の症例が少ないため、ジェネリックと比較して顕著に高い有効性を示しづらく、価格面でジェネリックが選ばれてしまう。
- 研究開発を進めるにはエビデンスが必要だが、現状では耐性菌はまだ少ないため、**研究開発に必要なエビデンスを十分に得られない状況にある。**
- 現状では、**ジェネリックに対する明らかな優位性を示さないと、新規抗菌薬にプレミアムをつけることは難しい**。

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（15）Pull Incentiveに関する試行プロジェクトにおけるABPIの役割と見解

■ 新規抗菌薬の薬価を決定する新たなシステム：英国における試行プロジェクトについて

- 耐性菌に対する有効な新規抗菌薬を市場に送り出すための段階的なシステムが必要。**1つ目は評価システム、２つ目は適正使用のメカニズム、３つ目は薬価決定システム**である。**新規抗菌薬の価値には、将来的なインパクトを見据えた価格設定が必要。使用量と市場原理に基づく薬価設定ではない**。
- NICEとNHS Englandによって、構築中の上記システムが機能するか、パイロットプロジェクトとして実証していく。
- NICEは**抗菌薬に対する評価項目を新たに開発**している。耐性菌の将来リスクの要素を評価する項目が新たに追加されるとのこと。QALYの精度を高め、将来的な健康保健コストの予測結果もモデルに盛り込めるよう、議論している。

- 本プロジェクトにはABPIは直接は関わっていない。プロジェクト開始前に、評価プロセスや評価基準に関してABPIとしての意見や希望は伝えている。
- 本プロジェクトでは、**年間定額払いの仕組みを検討**している。**薬価については、最終的には個別企業とNHSとの交渉で決まる**。ABPIが本プロジェクトに関与していない理由もそこにあるが、ABPIとしては、Pull Incentiveの導入を望んでいることをNHSに伝えている。

- **サブスクリプションモデルは、薬価と使用量を切り離す仕組み**。抗菌薬は、新たな耐性発生リスクを下げるために、限られた量・範囲でのみ使用される。サブスクリプションモデルによって、**適正使用も同時に実現**できる。
- **定額払いの期間として、ABPIから提案したのは10年間**。途中でパフォーマンスレビューを行う必要はあるが、10年間が妥当ではないかと考えている。今回のプロジェクトでは、アンメットニーズに応え、かつ明らかな効果を示す新薬を念頭においた価格設定、支払期間となるのではないか。
- サブスクリプションモデルが成功する鍵は3つ。1つ目は、**新薬の価値を適正に評価するプロセスが構築できるか**（有効性、将来的な感染症予防効果の両方を加味した価格設定）、2つ目は**新薬の価値を反映する報酬額を決定するための企業-NHS間の交渉がうまくいくか**。まずはこの2点をクリアする必要がある。さらに3つ目として、本モデルを実用化し始めた後、**適正使用を管理する仕組みを構築する必要がある**。

■ 試行プロジェクトに対する製薬企業の反応

- 抗菌薬を販売している製薬企業は、本プロジェクトの成功と実装を望んでいる。慎重でありつつも、楽観的な見通しを持っている。
- 抗菌薬を開発・販売していない製薬企業も、AMR対策の重要性を認識しているので、本プロジェクトが成功するよう、応援している。

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（16）英国実態調査のまとめ

■ **英国におけるPull Incentiveに関する試行プロジェクトの進捗とゴール**

- 英国では、2019年1月にAMR対策に関する5か年計画を策定。この計画の中で、新規抗菌薬開発促進のためのインセンティブの仕組みを導入するための試行を行うことを掲げた。
- 2019年7月、NICE及びNHS EnglandはPull Incentiveのフィージビリティを検証するためのプロジェクトを立ち上げた。これに先立ち、2015年からPull Incentive導入に関して産業界（ABPI）との協議を続けてきた。
- 試行プロジェクトでは、年間定額支払いモデル（サブスクリプションモデル）を採用。2020年内に試行の対象とする新規抗菌薬を2剤選定し、モデルの実現可能性について検証を行う。
- 2021年には、 EEPRUにより開発された新たなHTAを適用し、対象抗菌薬に対する評価を実施。その後、製薬企業との個別交渉を経て、早ければ2022年の４月には製薬企業との契約を締結し、サブスクリプションモデルを実装。
- 本プロジェクトによる検証結果に基づき、本格的なサブスクリプションモデルの導入を検討する。

■ **英国におけるPull Incentiveに関する試行プロジェクトの予算と財源**

- NHS Englandの予算のうち、抗菌薬の予算は「Direct Specialized Commissioning（173億ポンド：約2.3兆円）」に含まれる。
- 抗菌薬のほとんどはジェネリックであり、予算規模は約6億ポンド（約795億円）。先発薬のうち高額な抗菌薬は1剤当たり約450万ポンド（約6億円）だが、数は非常に少ない。
- AMR薬剤に関する定額支払いモデルの価格は、試行プロジェクトの結果に基づき検討される。

■ **英国におけるPull Incentiveに関する試行プロジェクトの課題と今後の方向性**

- 抗菌薬の場合、従来のHTAのアプローチは適さないため、新しい評価方法や基準が必要となる。新たなHTAでは、Diversity value, Transmission value, Enablement value等の新たな要素を加味したモデルを構築しているが、データ不足（特にTransmission valueに関するデータ）、モデルの複雑さ（健康関連アウトカムの推計、将来的な使用量の予測等）により、モデル構築までには長期間を要する見込み。
- 抗菌薬の使用に関しては様々な戦略が考えられるため、全ての新規抗菌薬に一律に適用できるHTAはなく、特定の菌や抗菌薬に対し、将来的な脅威などを踏まえて個別に適用されていくと考えられる。
- 世界的に抗菌薬開発を促進するには、英国のみの取り組みでは不十分。英国でのPull Incentive導入に向けた取り組みについて、各国がそれぞれ評価を行い、取り入れていく必要がある。

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（17） 専門家による英国実態調査の考察

イギリス「プル型インセンティブ」試行プロジェクトに関する報告書

法政大学教授
小黒一正

１．行動計画の概要

2015年5月のWHO総会においてAMR（薬剤耐性）に関するグローバルな行動計画が採択されたが、イギリスでは政府と業界でAMRに関するワーキンググループが2015年に立ち上がり、専門家らとの検討や議論を経て、NHSとNICEの支援の下、2019年1月からAMRに関する国家的な行動計画（5年間の試行プロジェクト）が動き始めている。

この行動計画の主な目的は、プル型インセンティブの一種である「サブスクリプション・モデル」（年間定額の支払いの契約によりAMR薬剤等の使用権を得る方式。以下「定額払いモデル」という）の実現可能性に関するテストを行うことにある（注：イギリス保健省（DHCS）でのヒアリング（2020年3月5日）では、「定額払いの前例として、中毒緩和のための中和薬剤で存在する」旨の話もあった）。

5年間の行動計画では、次の6段階を予定している。具体的には、１）製品選定・評価・商用モデルに対するフレーム作成、２）調達手続きの詳細な文書化、３）「競争的対話方式」(Competitive Dialogue：2003年欧州統合公共調達指令)に基づく2製品（抗生剤）の選定、４）選定製品に対する価値評価、５）選定商品の支払いに関する商談（交渉）、６）支払いの実行、である。

このうち、1－3）は2020年中までに完了し、４）は2021年中にNICEが報告書（レポート）を作成する予定である。なお、調達方法の公示はEU公式のジャーナルで2020年春・夏に行い、「競争的対話方式」で2020年12月に2製品を選定する。また、データ分析を行い、NICEの報告書では定額払いの妥当な価格範囲（〇〇万ポンド～△△万ポンド）等を示すつもりだが、これらの情報を参考にしながら、2022年前半において、NHSと製薬メーカー側は５）の交渉を行う。合意が得られれば契約を締結し、早ければ2022年4月に6）の支払い実行がなされる予定である。

定額払いモデルは、2つの抗生剤（一つは過去2－3年で承認されたもの、もう一つは2020年末に承認予定のもの）の適用によりテストするが、質調整生存年（QALY）の精度を高め、公衆衛生リスクの評価や将来便益の価値などを取り込むため、HTA評価において新たな評価基準が加わる。すなわち、対象患者に対する健康上の直接的な便益のみでなく、「insurance value」「diversity value（例：他の診療効果）」「transmission value（例：感染率の減少）」「enablement value」も考慮し、定額支払いモデルでの価格交渉に利用する。

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（17）専門家による英国実態調査の考察

２．価格と財源

また、イギリス保健省（DHCS）でのヒアリング（2020年3月5日）において、NICEの担当者から、AMR薬剤に関する定額支払いモデルの価格は、一つの製品につき、「年間で500万ポンド～1000万ポンド（約7億円～14億円）のイメージでいる」旨の話が口頭であった。

2018年におけるイギリスのGDPは21,177億ポンド（１ポンド＝140円で約296兆円）、2018/19年度の保健省（DHCS）の予算は1319億ポンド（約18兆円）だが、このうち約86％の1138億ポンドがNHSイングランドに回っている（注：NHSはイングランド、スコットランド、ウェールズ、北アイルランドの4地域に分かれて運営されている）。NHSイングランドの予算のうち、NHS直轄の予算は294億ポンド（約4兆円）、それ以外の844億ポンド（約14兆円）はCCG（Clinical Commissioning Groups：Health and Social Care Act 2012で設立された地域別の新組織（GP中心）。全国200超の地域（人口平均＝約25万人）に設立され、プライマリー・ケア以外の地域医療資源（例：入院・救急・予防）の配分権限を有する）に回る。

AMRに関する予算は、予算枠は存在せず、NHS直轄の予算（約4兆円）のうちのDSC（Direct Specialised Commissioning）予算の一部で賄っている。DSC予算には、がん治療薬や高額薬剤・過疎地予算なども含まれているが、このうち抗生剤の予算は約6億ポンド（約840億円）となっている（注：６億ポンドのうち1.5億ポンドがGP、残りの4.5億ポンドが病院）。
ごく一部に単価が高い抗生剤（例：一つの製品で年間450万ポンド（約6億円）の薬剤）もあるが、基本的に、この6億ポンド予算の多くは、ジェネリックの抗生剤に対応するものとなっている。既述のとおり、NICEの担当者からの感触として、AMR薬剤に関する定額支払いモデルの価格が500万ポンド～1000万ポンドという話があったが、この価格は最も高い抗生剤価格（450万ポンド）の概ね1倍―2倍を想定していることを意味する。

なお、イギリス保健省やNHS等では政府予算の議会承認で財務省から割当られた予算額が不足する場合、医療関係予算の他の予算を削減し、全体の予算調整を行っている。有名なwaiting list問題があるが、外来などの調整で賄う方法もある。また、例えば、医薬品の予算では5年先までの予測（forecast）を行い、予測と実績（actual）に乖離がある場合、医薬品のディスカウント（例：ジェネリック薬剤）やHTAの質調整生存年（QALY）の調整などで財源を捻出している。

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

（17） 専門家による英国実態調査の考察

３．簡単な考察

イギリス製薬産業協会（ABPI)とのヒアリング（2020年3月5日）において、ABPI側の担当者は、プレミアム新薬（unmet needs）を念頭に、3つの課題として、「１）AMR薬剤のエビデンス評価とその評価方法の構築、２）交渉と合意（例：年間の支払額、期間）、３）プロジェクトチーム（NHS＋NICE）が適正使用を適切に管理できるか」を挙げていた。
このうちの１）では、「過去10年間に11製品のAMR薬剤が開発されたが、現在までAMR薬剤として承認を受けたものは存在せず、将来のリスクに対するエビデンス収集が極めて難しい」や「抗生剤のうち耐性5%・非耐性95%であり、プライマリー・ケアで様々な抗生剤を使用しているが、患者ひとり当たりの使用量は少なく、全体の症例のうち2－5%がAMRではないか」旨の発言から、データ量の制約のほか、有効性の評価（例：一つの耐性菌に有効か、複数の耐性菌に有効か）で評価や価格も異なるため、精度の高い分析をどう行うかが大きな課題となると思われる。新たな症例も出てくるが、定額払いモデル（AMR薬剤）がターゲットとする領域（例：既存の抗生剤では対応できていない耐性菌の領域）についても、あらかじめ開発を期待する製薬メーカーや業界側に示す必要がある。
また、２）では、ABPIは「定額払いモデルの対象期間は10年間とし、パフォーマンスが悪いと、途中で見直しを行う仕組み」も要望しており、NHS側との交渉結果がどうなるかも注視する必要がある。
さらに、AMR薬剤は幅広い使用は考えておらず、NHS等が適正使用の管理を厳格に行う限り、大きな問題は発生しないが、定額払いモデルにおいては、収載したAMR薬剤を必要以上に使用する状況に陥ると、製薬メーカーが損を被るリスクがある。このため、３）で「合意した使用量を増加あるいは適用拡大を行う場合、当初の合意内容を見直すことになると思う」旨の発言があったが、損失が発生する可能性があるということは、製薬メーカー側が抗生剤の適正使用の管理に協力するインセンティブをもつと考えられる。また、想定以上の損失が発生するリスクに備えるため、現実のデータ（例：使用量）を再現する精度の高い確率微分方程式が構築できるか分からないが、金融工学のオプション理論や損失補償に上限がある形式での保険理論なども利用しながら、その処理ルール等をあらかじめ合意しておく必要があろう。

最後に、これは私見だが、日本の医療保険財政における薬剤費は約8兆円であり、イギリスで検討中の定額払いモデルのように、「一定期間（例：10年）」かつ「一つの製品で7億円～14億円」であれば、データ収集や分析方法などの課題はあるものの、日本でも約40兆円の医療予算全体の調整によって財源を捻出することは十分にでき、1～2製品の収載は可能と思われる。

以上

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

1.2 Pull Incentiveに関する調査検討

1.2.5 日本におけるPull Incentive制度の導入等のポイントや留意点

・日本にPull Incentiveを導入するにあたっての課題・検討事項

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.

1.2.5　日本におけるPull Incentive制度の導入等のポイントや留意点

■ 日本にPull Incentiveを導入するにあたっての課題・検討事項

- **Pull Incentive導入に対するステークホルダー間での合意形成**
  - ✓ シンポジウムや協議体等での議論を通じて、日本にPull Incentiveを導入する必要性、仕組みの方向性、目指すゴールについて、国、製薬企業、国民との間で合意形成し、共有することが重要。
- **試行プロジェクト実行のための体制整備**
  - ✓ Pull Incentive導入に関する試行プロジェクトを検討・実行するための体制を整備する必要がある。
  - ✓ 具体的には、試行プロジェクトを主導する機関の設置（英国におけるDHSC、NHS）、産官学連携による協議の場の設置、新規抗菌薬の評価機関・方法の整備（英国におけるNICE）、HTAモデルの構築に必要なデータ整備、等が考えられる。
- **Pull Incentive導入のための財源確保**
  - ✓ 新規抗菌薬開発に対する報酬額を支払うための財源を確保する必要がある。
  - ✓ 英国で検討中のサブスクリプションモデルに必要な予算規模（1剤7～14億円/年×10年間）を参考にしつつ、日本の約40兆円の医療予算全体の調整によって財源を捻出する仕組みを検討する。
- **Pull Incentive導入のための法令の整備**
  - ✓ 上述の財源確保をはじめ、Pull Incentive導入により必要となる法令の整備を行う（薬機法等）。
- **新規抗菌薬の価値（適正価格）の決定方法（新たなHTAの枠組み）の開発**
  - ✓ Pull Incentiveのうち、英国のようなサブスクリプションモデルや、Market Entry Rewardsのような仕組みを導入する場合、新規抗菌薬の価値を評価するための新たな手法（HTA、アプレイザル）を開発する必要がある。
  - ✓ 日本の薬価制度にHTAが本格導入されたのは最近であり、抗菌薬へのHTA適用の実績はない。また、現状ではHTAは薬価調整にのみ使用されているため、新たなHTAの枠組み（特に、社会的な価値等を評価する仕組みや基準）を開発する必要がある。
- **Pull Incentiveを成功させるための取り組みの推進（適正使用の管理システムの構築、国際的な協調）**
  - ✓ Pull Incentive等の抗菌薬の研究開発を促進するための施策を導入するにあたり、同時に抗菌薬の適正使用を管理する仕組みを構築する必要がある。
  - ✓ また、新規抗菌薬の開発は1国のみならず世界共通の課題であるため、各国が同じ目標のもと、相応の負担を分担しながら、Pull Incentiveのグローバルな仕組みを構築していくことが望まれる。

Copyright (C) Mitsubishi Research Institute, Inc.