

バイオ AG がバイオ後続品に与える影響に関する一考察

—薬価算定における公正取引委員会の知見の有効活用—

阿部国際総合法律事務所 弁護士・ニューヨーク州弁護士
大阪大学大学院医学系研究科招聘教授

阿部隆徳 ABE Takatori

バイオ AG のバイオ後続品に与える影響に関し、米国においては競争当局による事後規制が、欧州においては薬事規制当局による競争の考慮と競争当局による事後規制が行われうるのに対し、我が国においては薬価収載の段階において厚労省・中医協による競争を考慮した薬価算定がなされている。厚労省・中医協が薬価を算定する際に競争を考慮するのであれば、競争の専門家である公正取引委員会の知見を有効活用する運用・制度設計がなされるべきである。他方、バイオ AG の薬価算定にあたり、バイオ後続品の開発インセンティブの保護を重視するあまり、薬剤費削減という究極のゴールを見失ってはならない。また、我が国においては競争を考慮する主体が医薬の専門家である厚労省・中医協であるという特性を生かし、患者の選択や医療の質といった要素をより重視すべきである。

「0.7 掛けか 0.5 掛けか、それが問題だ」

1 問題の所在：バイオシミラー協議会による具申

2017年5月16日、バイオシミラー協議会は、「バイオ後続品の開発・促進に対するバイオ AG (仮称) が与える影響について(具申)」を厚生労働省医政局経済課長宛てに提出した¹⁾。その内容は、以下のとおりである。「まだ広く理解と浸透が進まない状況下において、先行品と同一とされるバイオ AG が承認される場合には、バイオ後続品の浸透に深刻な影響が生じ、バイオ後続品のみならず、バイオ医薬品産業の成長機会の喪失と併せ、イノベーションの停滞にもつながることが懸念されます。その結果、バイオ医薬品の安定供給への海外依存、薬剤価格の高止まり、ならびにバイオ医薬治療全体における患者アクセス改善が進まないなど、国民に対する負担に影響を及ぼすものと考えます。」

バイオ医薬品とは、有効成分が成長ホルモン、インスリン、抗体などのタンパク質由来の医薬品をいう²⁾。バイオ医薬品の分野においては、先発バイオ医薬品に対して、後発バイオ医薬品はバイオ後続品(いわゆるバイオシミラー)と呼ばれており、先発バイオ医薬品と同一ではな

いが、同等/同質の品質、安全性、有効性を有することが治験等により確認されているものをいう³⁾。これに対して、オーソライズドジェネリック(AG)とは、明確には定義されていないが、一般的には、有効成分のみならず、原薬、添加物、製法等が先発医薬品と同一である後発医薬品をいい、バイオ医薬品の分野においてはバイオ AG という⁴⁾。先発医薬品メーカーの子会社や後発医薬品メーカーが、先発医薬品メーカーの許諾(Authorize)を受けて、製造販売するため、「オーソライズド・ジェネリック(AG)」と呼ばれている⁵⁾。先発医薬品メーカーは、特

- 1) バイオシミラー協議会「バイオ後続品の開発・促進に対するバイオ AG (仮称) が与える影響について(具申)」1頁(2017年5月16日)。
- 2) 日本製薬工業協会「バイオ医薬品とバイオシミラー(バイオ後続品)に関するQ&A」(http://www.jpma.or.jp/medicine/bio/pdf/bio_03.pdf, 2021年2月7日最終閲覧)。
- 3) 中央社会保険医療協議会薬価専門部会「薬—1 次期薬価制度改革に向けて(4)」41頁(令和元年10月23日) (<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000559485.pdf>)。
- 4) 中央社会保険医療協議会薬価専門部会・前掲注3)46頁。
- 5) 中央社会保険医療協議会薬価専門部会・前掲注3)46頁。

許権満了後に後発医薬品が市場参入しても市場シェアを確保できるようにするために、特許権が満了する前にAGを上市することで先行して後発医薬品市場における優位性を築く戦略をとっているといわれている。特許権が満了する前に販売するために、AGが先発医薬品とカニバリゼーションを起こしてもなおトータルでのメリットが勝ると判断された場合等にAGが上市される。

上記のバイオシミラー協議会の懸念は正当であろうか。バイオAGがバイオ後続品に与える影響について、競争政策及び医療政策の観点からどのように考えるべきか。欧米においては、低分子医薬品のAG又はバイオAGについて同一の問題意識がすでに提示され、競争当局又は薬事規制当局による見解が表明されているものもあるので、欧米の状況を概観した後、我が国の状況を概観し、我が国への示唆を行う。

なお、バイオAGの名称については、国ごとに違いがあるのみならず、各国内でも確たる名称がなく、混乱が生じており、中医協及び欧州委員会においては名称の統一の必要性が述べられている。本稿においては、我が国のみならず米国・欧州に関しても、原則として「バイオAG」で統一し、引用において異なる名称がなされている場合にはその旨注記する。

2 米国の状況⁶⁾

米国のハッチワックスマン法においては、パラグラフIVを最初に申請したANDA(後発医薬品の承認申請にかかる略式新薬承認申請(Abbreviated New Drug Application))申請者(first-filer)には、発売開始から180日間の排他的販売期間が与えられる。この180日間においては、他の後発医薬品メーカーとの競争が存在しないので、最初のANDA申請者の後発医薬品の薬価と売上は、他の後発医薬品メーカーが存在する場合と比較すると極めて高い。これに対して、180日間にAGが存在すると、最初のANDA申請者の後発医薬品の薬価と売上は減少する可能性がある。この点、裁判所は、先発医薬品メーカーが180日間にAGを販売することは可能であると判示した⁷⁾ので、先発医薬品メーカーは最初のANDA申請者と競争するためにAGを頻繁に

上市するようになった。

そのため、AGに関する論争が起きた。AGを提供する先発医薬品メーカーは、AGは先発医薬品よりも安価な医薬品を消費者に提供し、後発医薬品の薬価の低下を導く競争を提供するので、競争促進的であると主張した。これに対して、後発医薬品メーカーは、AGは180日間における最初のANDA申請者の売上を奪うことで競争を阻害し、後発医薬品メーカーが先発医薬品メーカーの特許にチャレンジすることを抑制するため、長期的には競争を阻害し、ハッチワックスマン法の目的に反すると主張した。

このような状況において、議会はAGの競争への影響を調査するよう要請した。リーヒ、グラスリー、ロックフェラー各上院議員は、AGにより後発医薬品メーカーが先発医薬品と競うべき後発医薬品を製造するインセンティブを削がれると、上市する医薬品の数は減り、特定の医薬品の価格が消費者にとって高額なままとすると述べた。また、ハッチワックスマン法の立法者であるワックスマン下院議員は、製薬業界による後発医薬品の競争を遅延させる戦略に対して、議会は2003年にハッチワックスマン法の改正により抜け穴を防いだが、その後先発医薬品メーカーがAGの活用を開始したことは偶然とは思えないと述べた。

2006年、FTCは議会の要請に従い、AGの短期的及び長期的な競争への影響について調査を開始した。FTCは、2009年の暫定レポート⁸⁾において、AGの短期的な競争への影響に関し、

6) Ha Kung Wong & Erica L. Norey, *Will Authorized Biologics Disrupt The Market For Biosimilars?*, Biosimilar Development (Nov. 5, 2019) available at <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/will-authorized-biologics-disrupt-the-market-for-biosimilars-0001>, *Authorized Generic Drugs: Short-Term Effects and Long-Term Impact*, FEDERAL TRADE COMMISSION (Aug. 2011) (“FTC 2011”), available at <https://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/authorized-generic-drugs-short-term-effects-and-long-term-impact-report-federal-trade-commission/authorized-generic-drugs-short-term-effects-and-long-term-impact-report-federal-trade-commission.pdf>.

7) *Teva Pharm. Indus. Ltd. v. Crawford*, 410 F.3d 51, 54 (D.C. Cir. 2005).

AGにより更なる競争が起き、薬価が大幅に下がるので、AGは消費者の利益になり、ヘルスケアシステムにかかる費用を節約できるとの分析を表明した。その後、FTCは、2011年の最終レポート⁹⁾において、AGの上市により薬価が下がり、消費者が利益を得ていること、後発医薬品メーカーによる先発医薬品メーカーの特許へのチャレンジは減るどころか増加していることを述べた。このFTCの最終レポートは、AGを競争促進的と結論づけたと評価されている¹⁰⁾。

以上の議論は、低分子医薬品におけるAGを想定していたものと思われるが、2009年に生物製剤価格競争・イノベーション法 (Biologics Price Competition and Innovation Act (BPCIA)) が制定され、バイオ後続品が増えたことに伴い、同様の議論がバイオ後続品についても起き、バイオAG¹¹⁾がバイオ後続品に与える影響について議論され始めた。バイオAGについて、FTCはまだ見解を表明していない。この点、低分子医薬品とバイオ医薬品との差異により、低分子医薬品におけるAGの議論をそのままバイオAGに当てはめることはできない。すなわち、低分子医薬品においては、後発医薬品は先発医薬品と治療学的に同等であるので、薬局は、処方医の関与なしに先発医薬品を後発医薬品に代替することができる。これに対して、バイオ医薬品はその性質と製造方法から、完全に同一のコピーをつくることは不可能であるとされている。そして、バイオ後続品は、FDAによって承認された対照医薬品(いわゆる先発医薬品)と極めて類似しており、臨床上意味のある違いがないものとされているが、薬局において処方医の関与なしに先発医薬品から代替することはできない。また、医師は、先発医薬品によって患者が安定している場合に、バイオ後続品に切り替えることを躊躇する。これらの理由から、低分子医薬品の後発医薬品と比べると、バイオ後続品による市場の浸食は緩やかなので、先発医薬品メーカーとしてはバイオAGを上市するインセンティブが乏しい。これに対して、バイオ後続品がいかなる患者においても先発医薬品と同じ臨床結果を生じさせることが期待できることを示した場合、FDAによって代替可能医薬品

(interchangeables)として承認される。代替可能医薬品は、薬局において処方医の関与なしに先発医薬品から代替することができるので、バイオAGが出現するのは、代替可能医薬品がFDAによって承認された後¹²⁾になるだろうとの分析がなされている。

3 欧州の状況¹³⁾

2019年11月7日、欧州委員会保健衛生・食の安全総局(DG SANTE)の製薬委員会は、バイオ医薬品に関する重複承認(duplicate marketing authorisation)に関し、以下の表明を行った¹⁴⁾。

人用及び動物用医薬品の認可手続と監視、ならびに医薬品庁の設立に関する規則((EC) No 726/2004)第82条1項は、1つの医薬品について申請を行った者又は承認を得た者が、同一医薬品について複数の承認、すなわち重複承認を得

8) *Authorized Generics: An Interim Report*, FEDERAL TRADE COMMISSION (Jun. 2009) (“FTC 2009”), available at <https://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/authorized-generics-interim-report-federal-trade-commission/p062105authorizedgenericsreport.pdf>.

9) FEDERAL TRADE COMMISSION, *supra* note 6.

10) Robin Feldman & Evan Frondorf, *Drug Wars: A New Generation of Generic Pharmaceutical Delay*, 53 Harv. J. on Legis. 500, 523 (2016), available at https://repository.uchastings.edu/faculty_scholarship/1528, Dechert LLP, *The FTC Finds that Authorized Generic Drugs Yield Procompetitive Benefits* (2011), available at <https://s3.amazonaws.com/documents.lexology.com/742d89d3-2ac8-48f0-972c-cd88ebe2f526.pdf?>.

11) authorized biologics又はbranded biosimilarsという名称が用いられている。

12) Sean McGowan, *The US biosimilar market: Predictions for 2021*, Jan 28, 2021, <https://pharmaphorum.com/views-and-analysis/biosimilar-market-predictions-2021/>, last visited Feb.14, 2021は、代替可能医薬品が現れるのは2023年以降だろうと予測している。

13) *Duplicate marketing authorisations for biological medicinal products*, European Commission Health and Food Safety Directorate-General Pharmaceutical Committee (Nov. 7, 2019) available at https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/pharm780_duplicates_en.pdf.

14) 欧州委員会の正式見解とはなっていない。

ることができる場合を制限している。すなわち、同項第1段落は、特定の医薬品に対する承認は1人の申請者につき1回のみ与えられる旨を定めており、同項第2段落は、医療従事者及び/又は患者への医薬品の利用可能性に関する客観的に検証可能な公衆衛生上の理由又は共同マーケティングのための理由が存在する場合には、欧州委員会は同一医薬品の重複承認を認めなければならないと定める。欧州委員会は第82条1項の条件が満たされているかを個別に評価し、重複承認を認めるかを決定する。重複承認申請の審査に関する2011年委員会¹⁵⁾通知¹⁶⁾の附属書類I.1によると、対照医薬品(いわゆる先発医薬品)の保持者が最初にAGを導入すれば、医薬品の利用可能性(availability)は向上する。なぜなら、そのようなAGの上市は、通常、医薬品アクセスを高め、利用可能性に影響するためである。2011年委員会通知は、バイオ医薬品やバイオ後続品に関しては特に考慮していなかったが、バイオ医薬品において後発医薬品としての重複承認を認めることに対しては、後発医薬品産業から、バイオ後続品市場に与える影響について懸念が表明された。

欧州委員会は、バイオ医薬品に関する最初の後発医薬品に重複承認を認めるべきか、特に重複承認を認めることが医療従事者と患者によるバイオ後続品の利用可能性にどのような影響を及ぼすかに関し、利害関係者に諮問を行った。考慮すべき点として、重複承認が競争阻害効果を有し、患者の治療選択肢を狭めるかという点が含まれていた。

加盟国の所管官庁、後発医薬品産業、患者団体、医療従事者団体からは、バイオAGに対して厳格な審査に賛成する立場からの意見が出された。すなわち、低分子医薬品と異なり、バイオ医薬品においては、製造上及び技術上の理由から、バイオAG¹⁷⁾は先発医薬品メーカーのみが製造できる。この違いのために、各国市場におけるバイオAGとバイオ後続品の地位は事実上不均衡であり、加盟国の医療制度の違いが一定の医薬品のマーケット・アクセスに影響を及ぼし、ひいては患者と医療従事者の医薬品の利用可能性にマイナスの効果を及ぼす。バイオAGと異なり、バイオ後続品においては臨床試

験に投資する必要があるため、市場に参入することができるかに影響を及ぼす。大部分のEU加盟国はバイオ後続品の代替調剤を許容していないのに対して、バイオAGにおいては代替調剤が自動的に認められるから、代替調剤という観点からはバイオAGがバイオ後続品に対して優位に立つ。バイオ後続品は、バイオAGよりも効果が劣る治療薬であるとの誤解により、バイオAGを許容することは医師の治療上の決断に影響を及ぼすといわれている。バイオAGの薬価は先発医薬品の薬価よりも大幅に下がるが、バイオ後続品の薬価も引き下げることになるので、先発医薬品メーカーは、先発医薬品の薬価を高額に維持しつつ、バイオ後続品の薬価を引き下げることが可能となる。バイオAGの導入は、初期には利用可能性にプラスの効果をもたらすかもしれないが、長期的にはバイオ後続品の利用可能性にマイナスの効果を及ぼす。

これに対して、先発医薬品メーカーからは、厳格な審査に反対する意見が出された。すなわち、バイオAGの導入は医療従事者と患者の利用可能性を高める。バイオAGの承認は、基本効能申請(虫食い申請)をせずに、フルラベル(全ての適応)で認められるので、より多くの患者集団の利用可能性とアクセスを高める。バイオAGは、低分子医薬品のAGと異なる扱いをされてはならず、同一の承認基準がとられなければならない。

加盟国の所管官庁の回答から、バイオAGに対する重複承認が利用可能性について実際にどのような効果を及ぼしたかに関する事例を加盟国の所管官庁が有していないことが分かった。

欧州委員会は、ほとんどの議論は理論的なものとどまり、本論点を結論付ける事例は十分ではないと述べた。

15) 欧州委員会の健康消費者保護総局(DG SANCO)(保健衛生・食の安全総局(DG SANTE)の前身)。

16) *Handling of Duplicate Marketing Authorisation Applications*, European Commission Health and Consumers Directorate-General (Oct., 2011) available at https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/latest_news/2011_09_duplicates_note_upd_01.pdf.

17) Autobiologicalsという名称が用いられている。

2021年3月5日、欧州委員会は、2011年委員会通知の改訂版を公表した¹⁸⁾。2011年委員会通知の改訂版は、従前の事例によれば、先発医薬品メーカーによる重複承認の導入は、低分子医薬品かバイオ医薬品かを問わず、ただちに利用可能性を高めるものではなく、重複承認が例外的にのみ認められることに鑑みれば、重複承認を求める者は、欧州委員会に対して、重複承認が利用可能性を高める蓋然性を有するとの具体的な証拠を提供しなければならず、この点は個別に評価されると述べた。

4 我が国の状況

低分子医薬品のAGに関しては、2014年11月、日本ジェネリック医薬品学会において、「先発品と同じだから安心だと説明すると、これまでの後発品は安心ではないのかという矛盾が生じる」、「AGのメリットは他の後発品より数か月間早く販売できることのみ」との指摘や、「AGを出すくらいなら、先発品の薬価を下げてしまえばいい」との提案がなされている¹⁹⁾。

バイオAGに関しては、2017年5月16日、バイオシミラー協議会が、バイオAGがバイオ医薬品産業の開発と普及を脅かす可能性があるとの見解を厚生労働省医政局経済課長宛てに提出した。これは、協和発酵キリンが、2019年に主力の腎不全治療薬「ネスプ」(一般名：ダルベポエチナルファ)が特許切れを迎える中、特許切れのダメージを最小限にする狙いからネスプAGの事業化を検討し²⁰⁾、2017年1月18日²¹⁾にネスプのAG事業を担う新会社「協和キリン フロントティア」を設立したことを受けたものとみられると報道された²²⁾。

ネスプAGの承認を受けて、2019年3月27日の中央社会保険医療協議会薬価専門部会²³⁾において、バイオAGの薬価算定について、後発品として先発品の0.5掛けとするのか、バイオ後続品と同様0.7掛けとするのかについて議論がされ、暫定的に0.7掛けとすることが了承された。委員からは、「今回のこの後発のバイオ医薬品²⁴⁾は包装だけが違うということで、全く同一の製品である。それを100%子会社でつくっているということだと思うのですけれども、改めて伺いたいのは、効能効果のところ違って

いるというのは、同じ製品なのにどういう理由で違っているのでしょうか。……すごく違和感があるのは、100%の子会社というのは同じ会社なのではないですかということです。ルールはこうなっているからということですがけれども、同じ会社がこういう形で、バイオシミラーに対しても影響が及ぶような、こういう出し方をされるとということについては、現行企業の戦略上そういうことはあるのだろうと思いつつも、極めて違和感があります。」「後発バイオ医薬品²⁵⁾は、バイオシミラーが開発申請されなければ、多分市場に出ないわけでありませう。先発メーカーとして、新薬が評価されて開発資金等が回収できるという仕組みの中で、バイオシミラーが開発されるから、後発バイオ医薬品を発売するというのは、今はルールとしてできるのは理解いたしますけれども、少しあか抜けない競争だと感じています。そういった意味では、今回6月の取組に間に合わせるように、後発バイオ医薬品²⁶⁾の薬価をどうするかという

18) *Handling of duplicate marketing authorisation applications of pharmaceutical products under Article 82 (1) of Regulation (EC) No 726/2004*, European Commission (Mar. 5, 2021) available at [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52021XC0305\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52021XC0305(01)&from=EN).

19) 「AGのメリットは『早く売れることだけ』GEセミナーで緒方名誉教授」日刊薬業2014年11月17日号。

20) 「【協和発酵キリン】ネスプAGが承認取得—バイオ医薬品では初」薬事日報ウェブサイト2018年8月21日 (<https://www.yakuji.co.jp/entry66762.html>, 2021年2月7日最終閲覧)。

21) 「バイオシミラー協議会が見解 バイオAG参入は『バイオ医薬品産業全体の発展を阻害』」ミクスOnline 2017年5月17日 (<https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=57513>, 2021年2月7日最終閲覧)。

22) 「バイオAG、『産業を脅かす』—BS協議会が見解」薬事日報ウェブサイト2017年5月23日 (<https://www.yakuji.co.jp/entry58194.html>, 2021年2月7日最終閲覧)。

23) 中央社会保険医療協議会薬価専門部会「第151回議事録」(平成31年3月27日) (https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203254_00007.html, 2021年2月7日最終閲覧)。

24) バイオAGを意味する。

25) バイオAGを意味する。

26) バイオAGを意味する。

議論については管理官がおっしゃるような対応でよろしいかと思うのですが、0.7掛けにしたから全部解決できるという問題ではありませんので、そういった意味では後発バイオ医薬品²⁷⁾を発売した場合に、例えばその影響として実質的に同一の先発医薬品の薬価をどう考えるかといったことまで含めて考えていく必要があるかと思うかと思えます。」「0.7に関しては確かにおっしゃるとおりで、臨床試験を行わずに承認されて、開発経費がかかっているのにバイオ後続品、シミラーと同様に7(原文ママ)掛けでよいのかということも含めまして、ただし、0.7以上にしてもいろいろな弊害が起こるし、0.7以下にしても問題が起こるしという認識なのだろうと思えます。」等の意見が表明された。これに対し、厚生労働省保険局医療課の田宮憲一薬剤管理官は、「私どもが懸念しておりますのは、後発バイオ医薬品²⁸⁾の価格設定によって、仮にバイオシミラーの開発が停滞するということになりますと、薬剤費抑制の観点、そしてバイオシミラーも含めたバイオ医薬品の研究開発を推進しているという観点からも非常にマイナスの影響があるのではないかといったことから、適切な競争環境を維持することに十分な留意が必要ではないか」と「適切な競争環境を維持する」ことの必要性を繰り返し強調し、「後発バイオ医薬品の価格設定でバイオシミラーの開発が阻害される」との懸念を表明した²⁹⁾。

2019年10月23日の中央社会保険医療協議会薬価専門部会³⁰⁾において、引き続き議論がなされた。田宮薬剤管理官から、バイオAGの算定ルールとして、新規後発品として先発品の薬価に0.5を乗じるという考え方、バイオシミラーと同様に0.7を乗じるという考え方、承継品目と同様に扱って同一の薬価とするという考え方の3つの考え方が示された。これに対して、委員から、「そもそも先発品メーカーがバイオシミラーの開発、発売を牽制するために、バイオAGの販売をほのめかすというような対応をすることは、ルール違反とは言えないかもしれませんが、適切な競争環境を維持するという観点からはかなり問題があると思えます。」「バイオシミラーの開発意欲を促すような価格設定と、適切な競争の環境をつくることが一番重要

だと思えます。そういった観点で薬価を設定していくことが必要で、……例えば、研究開発で製造コストが後発医薬品よりも高いことから、先発医薬品の薬価の7割としている観点や、治験を行っているバイオシミラーの開発意欲や適切な競争環境を維持する観点からすると、治験を行っていないバイオAGの薬価については、バイオシミラーと同一の0.7でなくて、もう少し高い薬価にするということも一つの選択肢ではないかと思えます。」「バイオシミラーの開発・発売を推進していくためにも、バイオセム³¹⁾の取扱いは非常に難しい面があると思えますけれども、これをバイオシミラーよりも高い薬価にしてもいろいろな問題が起きますし、低くしても問題が起きるということで、とりあえず現状では同じにするというのは苦渋の決断かなと思えます。」等の意見が表明された。

そして、2019年11月22日の中央社会保険医療協議会薬価専門部会³²⁾において、バイオAGの薬価をバイオ後続品と同様に先発医薬品の薬価の0.7倍とすることが了承された。

ネスブAGについての経緯は、以下のとおりである。2019年8月5日、協和キリン フロンティアは、国内初のバイオAGとなるネスブAGを発売した。ところが、ネスブAGが市場を圧倒するとの予測に反し、ネスブのバイオ後続品(ネスブBS)の需要が拡大し、旺盛な需要に対応できず、販売するキッセイ薬品工業、マイランEPD、三和化学研究所の3社すべてで供給が追いつかない状態となった。腎臓専門医は、「現場感覚だが透析の単価引下げもあり、AGより

27) バイオAGを意味する。

28) バイオAGを意味する。

29) 「ネスブのバイオセム登場で透析市場はさらなる競争へ バイオセムは0.7掛けに」ミクス Online 2019年3月28日 (<https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=67246>, 2021年2月7日最終閲覧)。

30) 中央社会保険医療協議会薬価専門部会「第158回議事録」(令和元年10月23日) (https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203254_00016.html)。

31) バイオAGを意味する。

32) 中央社会保険医療協議会薬価専門部会「第160回議事録」(令和元年11月22日) (https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203254_00018.html)。

も納入価の安いBSが普及しているようだ」と話し、包括化されている人工透析医療費の引下げを背景に、BSの採用が加速しており、AGとの納入価格の差が関係しているとみられると報道されている³³⁾。

なお、低分子医薬品及びバイオ医薬品のAGに関して、公正取引委員会は見解を出していない。

5 我が国への示唆

(1) 米国、欧州及び我が国の違い

以上概観してきたとおり、米国、欧州及び我が国においては、バイオAGに関して違いがある。すなわち、米国においては、低分子医薬品のAGについて競争当局の見解が存在するが、バイオAGについては競争当局の見解は存在せず、バイオAGの実例にも乏しい。欧州においては、低分子医薬品のAG及びバイオAGについて薬事規制当局の見解が存在し、薬事規制当局が重複承認の審査において競争を考慮するが、バイオAGの実例に乏しい。これに対して、我が国においては、既にバイオAGの実例が存在し、その薬価を巡り中医協において議論がされ、了承された。ただし、我が国においては、公正取引委員会による低分子医薬品のAG及びバイオAGに関する見解は表明されていない。

このような違いは、米国、欧州及び我が国におけるAGに関する競争の考慮時期と主体の違い、すなわち、競争当局による事後規制の有無と薬事規制当局による競争の考慮の有無という違いを反映しているといえよう。

まず、競争当局による事後規制に関しては、米国及び欧州³⁴⁾においては、競争当局による事後規制があり得るのに対して、我が国においては競争当局による事後規制は考えにくい。これは、主として薬価の決定の仕方の違いに起因するものといえよう。すなわち、米国³⁵⁾及び欧州の多数の国においては、薬価は医薬品メーカーが決定することが原則であることから、バイオAGのバイオ後続品に与える影響に関し、競争当局による事後規制が行われうる。これに対して、我が国においては、国民皆保険の下、厚労省・中医協³⁶⁾による薬価³⁷⁾算定がなされ、政府の薬価基準(小売段階の公定価格)が適用される。したがって、公正取引委員会は、納入価格のカ

ルテル等を摘発することはあっても、厚労省・中医協が決定した薬価そのものについて独占禁止法違反であると指摘することは考えにくいことから、公正取引委員会による事後規制が行われることは想定しづらい。

次に、薬事規制当局による競争の考慮に関しては、アメリカ食品医薬品局(FDA)³⁸⁾³⁹⁾、我が

33) 「ネスブBSの需要拡大、全3社が供給追い付かず AGとの「納入価格の差」が関係か」日刊薬業 2020年11月26日号。

34) 欧州委員会による重複承認の後、医薬品が上市された後に、欧州委員会の競争総局(DG COMP)による事後規制がありうることについて、Alexander Roussanov 弁護士(Arnold & Porter 法律事務所、元欧州医薬品庁(EMA)法務部門のシニア・リーガル・アドバイザー)からご教示頂いた。

35) E・キーフォーヴァー(小原敬士訳)『少数者の手に 独占との戦いの記録』16頁、26頁(竹内書店、1966)は、「製薬産業はその特異な市場構造のために、とくに独占の支配を受けやすい。」「供給と需要の通常の法則はここでは通用しません。処方箋の顧客は医師が処方する商標名のついた薬を買うことができるだけであります。」と述べ、製薬企業の独占的な高い価格に対する批判を行っている。

36) 中医協については、中医協で実際に改定議論に携わった経験を元に著した、佐藤敏信『THE 中医協 その変遷を踏まえ健康保険制度の「今」を探る』(薬事日報社、2018)が詳しい。

37) 薬価制度とその実際については、薬価政策研究会『皆保険と医薬品産業の未来に向けて～薬価制度70年を振り返る』138頁、146頁(和田勝)(社会保険研究所、2020)が詳しい。

38) アメリカ食品医薬品局(FDA)が競争を考慮した承認権限を有さないで、規制を利用した競争者排除行為(「規制利用のゲーム(Regulatory Gaming)」)が発現しているとされている(公正取引委員会競争政策研究センター「医薬品市場における競争と研究開発インセンティブ—ジェネリック医薬品の参入が市場に与えた影響の検証を通じて—」22頁(2015年10月7日))、S.L.Dogan & M.A.Lemley, *Antitrust Law and Regulatory Gaming*, 87 TEX L.REV. 685 (2009), at 708.

39) 承認審査それ自体についてはないが、FDAは、BIOSIMILARS ACTION PLANを定め、バイオ医薬品及びバイオ後続品にまつわるイノベーションや競争の促進に注力することを述べ、そのための鍵となるアクションとして、FDAの審査のための新たな手段を開発及び実施して、審査の効率性を高めたり、FDAの判断に関する情報提供を充実させることなどを掲げている(BIOSIMILARS ACTION PLAN :Balancing Innovation and Competition, U.S. Food & Drug Administration (Jul. 2018), available at <https://www.fda.gov/media/114574/download>.)。

国の厚生労働大臣⁴⁰⁾共に、競争を考慮した承認権限を有さない。しかし、欧州においては、欧州委員会⁴¹⁾は、重複承認の審査において競争を考慮する⁴²⁾。また、我が国においては、承認後上市前の薬価収載の段階⁴³⁾において、厚労省・中医協による競争を考慮した薬価算定がなされている。このことが端的に表れているのが、中医協における田宮薬剤管理官による「適切な競争環境の維持」の繰り返しの強調である。

(2) 薬価算定における公正取引委員会の知見の有効活用

ア) 事前のシミュレーション

そもそも、厚労省・中医協が薬価を算定する際に考慮するのは、有効性・安全性等であり⁴⁴⁾、競争について考慮することが許容されるのかについては疑問の余地なしとしなが⁴⁵⁾、仮に考慮するのであれば、現状の運用には改善の余地がある。

すなわち、厚労省・中医協は公正取引委員会と比較すると競争の専門家ではない以上、競争の専門家である公正取引委員会の経済分析も含めた知見⁴⁶⁾を有効活用する運用・制度設計がなされるとよいだろう。実際、公正取引委員会は、独占禁止法違反の事例を摘発する等の事後規制だけでなく、規制の新設又は改廃を対象に規制の事前評価も行っている⁴⁷⁾。この知見を、現行の規制の仕方や運用にも及ぼし、厚労省・中医協による薬価算定に活用すれば、「適切な競争環境の維持」はより達成しやすくなると思われる。例えば、バイオ後続品メーカーがバイオAGの出現により投下資本回収の見込みが立たないとしてバイオ後続品の開発を断念することがないようにするためには⁴⁸⁾バイオAGの薬価をいくらか算定すべきかを検討する場合、モデルを用いたシミュレーションを行い、バイオAGとバイオ後続品の薬価や仕切価格・納入価格とマーケットシェアの関係を導き出し、薬価の設定によりバイオ後続品メーカーの収益がどのように変化するかを予測する。他方、バイオ後続品メーカーの費用を、臨床試験を含む開発にかかる費用や製造原価などに基き予測する。そして、それらを基にバイオ後続品メーカーの損益分岐点を探る。以上のようなシミュ

レーションを行うことで、バイオ後続品メーカーにとってどの薬価であれば、投下資本回収の見込みがなくなるかの分岐点を探ることが一

40) 厚生労働大臣が医薬品の承認審査で考慮するのは、品質、有効性及び安全性に関する事項や、医薬品の製造所における製造管理又は品質管理の方法が基準に適合しているかどうかといった点である(医薬品医療機器等法14条2項参照)。

41) 欧州医薬品庁(EMA)が医薬品の評価に関し科学的クライテリアに基づく意見を採択し、欧州委員会はその意見に基づき行政的な決定を下すという関係にある(林憲一「Canary Wharf便り～欧州医薬品庁(EMA)にて～第1回 2010年1月」2010年1月27日(<https://www.pmda.go.jp/int-activities/outline/0027.html>),2021年2月7日最終閲覧)。

42) 重複承認申請の審査に関する2011年委員会通知の附属書類1.1は、対照医薬品(いわゆる先発医薬品)の保持者が最初にAGを導入すれば、医薬品の利用可能性(availability)は向上するとしている。また、2019年11月7日付けで欧州委員会保健衛生・食の安全総局(DG SANTE)の製薬委員会が出した表明によれば、重複承認を認めることが医療従事者と患者によるバイオ後続品の利用可能性にどのような影響を及ぼすかに関し利害関係者に諮問を行い、考慮すべき点として、重複承認が競争阻害効果を有し、患者の治療選択肢を狭めるかという点を含めている。Ian Dodds-Smith & Alexander Roussanov, *Duplicate Marketing Authorisations in the EU: Evolution of the Regulatory Framework and Practical Implications*, 4 (3) *European pharmaceutical Law Review* (2020) 142, 143は、重複承認について定める82条1項は、国ごとの承認制度で時々生じていたように、同一医薬品について複数の承認を認めると企業が単一市場を「分割」することが可能になるという欧州委員会の考え方に基づいているように考えられること、したがって、この政策を推進したのは、品質、安全性、有効性(承認を基礎づける評価基準である)に関する懸念よりも、競争法に関する懸念であったとされること、を述べている。欧州委員会が重複承認において競争を考慮することについて、Alexander Roussanov 弁護士(Arnold & Porter法律事務所、元欧州医薬品庁(EMA)法務部門のシニア・リーガル・アドバイザー)からご教示頂いた。

43) 薬価収載されなければ保険償還されないことから、医薬品メーカーとしては薬価収載を希望するのが通常であり、そのため薬価収載段階においても事実上の規制が働く。

44) 「薬価算定の基準について」(令和2年2月7日付保発0207第1号)。

定程度可能となると思われる⁴⁹⁾。中医協における田宮薬剤管理官の提案と各委員の発言は様々な要素を熟慮した上で、バイオAGとバイオ後続品の薬価を同一の0.7掛けとしたものであり⁵⁰⁾、あとは「上限価格制下の競争」⁵¹⁾に委ねたものといえ⁵²⁾、まさに「苦渋の決断」と評価できよう⁵³⁾。しかし、公正取引委員会の経済分析を含む知見を踏まえれば、感覚的ではないより客観的な評価・決断を行うことが可能となるものと思われる。

そして、公正取引委員会の知見を活用することは現行制度の延長線上で行うことも可能であり⁵⁴⁾、新たに求意見制度及び意見陳述制度(独禁法79条、特許法180条の2)のような制度を創設して、薬価算定にあたって公正取引委員会が意見表明をする機会を設けたり、裁判所調査官(裁判所法57条)や専門委員(民事訴訟法92条の2)のような制度を創設して、薬価算定の協議に公正取引委員会の職員や独占禁止法に造詣の深い学者や実務家などを関与させ、競争に関する知見を聴取できるようにすることも検討に値する。さらに、制度の違いは大きいものの、米国・欧州の競争当局の知見を参照すれば、最適解に近づく可能性がある。

(イ) 事後検証

また、このような事前シミュレーションにより選択した結果を事後検証することが必須である。現行法制下においても、毎年の薬価調査⁵⁵⁾により事後検証は行われているが、本件でいえば、バイオAGの薬価を0.7掛けとしたことによってバイオAGとバイオ後続品の売上がどうなったかを検証することが必須である。ネスプの場合、ネスプAGが市場を圧倒するとの予想に反し、ネスプBSの需要が拡大し、供給が追い付かない事態が発生した。これは、バイオシミュラー協議会のロビー活動が功を奏したともいえようが⁵⁶⁾、包括化されている人工透析医療費の引下げを背景に、ネスプAGよりもネスプBSの方が納入価格が安かったことが大きな影響を与えたことは間違いないだろう。そうすると、出来高評価の場合や、バイオAGの納入価格がバイオ後続品と同程度にまで引下げられた場合に、バイオAGとバイオ後続品の売上がどうなるかを今後注視すべきこととなる。仮に、これ

らの場合に、共に0.7掛けであるにもかかわらず、バイオAGの方がバイオ後続品よりも使用が進んだ場合⁵⁷⁾、どうすべきか。「適切な競争環境の維持」を行った以上、適切な競争環境の下競争に負けただけであり、更に救済することはしないとするのか、「適切な競争環境」ではなかったとして、バイオAGの薬価を変更するのが検討されなければならないだろう⁵⁸⁾。

そして、このような「適切な競争環境の維持」がなされているかどうかの事後検証を行うときも、競争の専門家である公正取引委員会の知見を有効活用する運用・制度設計がなされるべきである。バイオ医薬品市場において「適切な競争環境の維持」がなされているかどうかの評価は、公正取引委員会が日常的に行っている事後規制における評価、すなわち、私的独占や不当な取引制限、不公正な取引方法に当たるかどうかを判断するための一定の取引分野における競争の実質的な制限ないし公正競争阻害性の評価に近いものといえ、公正取引委員会の知見をより直接活用できると考えられる。

(3) 薬価算定における患者の選択・医療の質の重視

バイオAGの薬価算定にあたって競争を考慮する場合、バイオ後続品の開発インセンティブのみならず、医薬品アクセス、医療の質、医師

45) 他方、厚労省・中医協による競争の考慮を否定すると、薬価算定において競争が考慮されず、また、厚労省・中医協が行った薬価算定に対して公正取引委員会が事後規制を行うことは想定しづらいため、競争の考慮が存在しない世界で完結することとなり、それはそれで問題であろう。

46) 公正取引委員会競争政策研究センター「競争政策で使う経済分析ハンドブック—CPRCハンドブックシリーズ No. 1—」(2012年2月6日)参照。

47) 公正取引委員会事務局「規制の政策評価における競争状況への影響の把握・分析に関する考え方について」(2017年7月31日)。

48) 「適切な競争環境の維持」の評価にあたっては、バイオ後続品メーカー側の事情だけでなく、先発医薬品メーカー側の事情、すなわち、バイオAGの薬価をいくらと定めると先発医薬品メーカーがバイオAGの販売を断念するかという点も考慮し、両者のバランスを図ることが必要のように思われる。

の治療上の決断、患者の選択等が考慮されなければならない。

この点、中医協での議論においては、バイオ後続品の開発インセンティブ、すなわちバイオ後続品メーカー保護が過度に重視されたきらいがある。そもそも、バイオ後続品の開発インセンティブ保護は、究極的には薬剤費削減のためである。バイオAGの薬価を0.5掛けとした場合、0.7掛けよりも薬剤費の総額としては減少する可能性があるが、その有無について検討された形跡が見られない⁵⁹⁾。これでは、薬剤費削減という究極のゴールを離れて、バイオ後続品促進という国策が一人歩きしていると評価されてもやむを得ないだろう。

また、患者の選択や医療の質の観点からみても、患者にとっては良質の医薬品を低廉な価格で入手することが願いなのであり⁶⁰⁾、そのためにはバイオAGの薬価を0.5掛けとした方が患者にとってメリットになるともいえそうだが⁶¹⁾、診療側委員からもこの観点からの意見は出されていない。我が国においては、競争を考慮する主体が医薬の専門家である厚生省・中医協であるという特性を生かし、患者の選択・医療の質という考慮要素をより重視した検討がなされるべきと思われる。

*謝辞

本稿は、英書Competition Law and Policy in the Japanese Pharmaceutical Sectorにおける拙稿「Will Authorised Biologics deter Biosimilars? - Utilising JFTC's expertise in drug pricing -」の日本語版(圧縮版)である。根岸哲先生(神戸大学名誉教授)には、本稿執筆の機会を頂くと共に、本稿について懇切なご指導を頂いた。久保研介先生(慶應義塾大学商学部准教授)には、米国における後発医薬品産業に関する博士論文及び公正取引委員会勤務経験等を元に本稿について懇切なご指導を頂いた。上武康亮先生(イェール大学経営大学院マーケティング学部准教授)には、薬価の経済分析に関する貴重な論文をご紹介頂いた。厚生労働省及び公正取引委員会には、行政における実務をご教示頂いた。Alexander Roussanov弁護士(Arnold & Porter法律事務所、元欧州医薬品庁(EMA)法務部門のシニア・リーガル・アドバイザー)には、欧州の状況をご教示頂いた。これらご指導なくしては本稿は到底完成しえなかったものであり、深く感謝を申し上げる。

49) 長手寿明「事業予測 バイオシミラービジネスのミクロ経済学的な考察」国際医薬品情報1098号13頁、16-17頁(2018)は、先行バイオ医薬品とバイオ後続品について簡単な市場モデルを構築し、バイオ後続品ビジネスの利益の源泉が何であるかを分析している。その中で、先行バイオ医薬品にブランド価値がある場合、先行バイオ医薬品の価格がバイオ後続品と等しくなれば、先行バイオ医薬品がバイオ後続品に対してドミナントとなるため、先行バイオ医薬品のマーケットシェアが100%となる可能性を指摘しつつ、他方、先行バイオ医薬品の価格よりバイオ後続品の価格が低い場合であっても、先行バイオ医薬品とバイオ後続品との間で価格の切り下げ競争が起らず、先行バイオ医薬品の価格が高止まって、バイオ後続品メーカーに生産者余剰を残す可能性があることも指摘している。このモデルは、先行バイオ医薬品のブランド価値を引き継ぐことができるバイオAGとバイオ後続品の価格、マーケットシェアや生産者余剰を予測する上でも参考になろう。また、Pierre Dubois & Laura Lasio, *Identifying Industry Margins with Price Constraints: Structural Estimation on Pharmaceuticals*, 108 (12) *American Economic Review* 3685 (2018)は、我が国と同じく薬価が規制されたフランスにおいて、薬価規制が先発医薬品と後発医薬品の需要、マージン及びコストに与える影響を、ベルトラン競争のナッシュ均衡を探るモデルを用いた経済分析により推定したものである。この推定は、フランスの実際の制度の下で薬価を規制した場合と、実際の制度とは異なり薬価が自由市場により決定された場合のそれぞれについて行い、両者が比較された。これらの推定及び比較によれば、薬価を規制した方が、先発医薬品の薬価は下がりやすくその需要を喚起すること、先発医薬品と後発医薬品との薬価差が小さくなると、後発医薬品から先発医薬品へのシフトが生じること、薬剤費が平均で2%削減されること、などが明らかになった。我が国と同じく薬価が規制されたフランスにおいて、ベルトラン競争のモデルを用いて需要、マージン及びコストを推定する手法が用いられていることは、我が国におけるバイオAGとバイオ後続品の需要、収益及び費用を予測する上でも参考になろう。

50) 2019年3月27日の中央社会保険医療協議会薬価専門部会において、支払側委員と診療側委員の双方が指摘するとおり、バイオAGは、「臨床試験を行わずに承認されて、開発経費がかかっているのにバイオ後続品、シミラーと同様に7(原文ママ)掛けでよいのか」という問題があり、0.2の上乗せは理論的には説明できない。

51) 公正取引委員会競争政策研究センター・前掲注38)69頁。

- 52) 実際に、その後ネस्पAGとネस्पBSで、納入価格の差による競争が現れている。
- 53) まずは演繹的に薬価を導き出し、その上で政策判断に基づき薬価を算定すべきである。バイオAGの薬価を0.7掛けとすべきか、それとも0.5掛けか1掛けとすべきかという問いの立て方は、バイオ後続品の薬価である0.7と同一とすべきかという点を出発点として、それよりも安く・高くすべきかという帰納的発想に基づいており、このような発想のもとではどうしても0.7掛が基準となり、その数値に縛られてしまうきらいがある。
- 54) 上記の規制の事前評価制度。公正取引委員会経済取引局調整課は、各省庁が立案した法律案や各省庁が行う施策が、公正で自由な競争を制限したり、阻害したりすることのないよう、各省庁と調整をしている。
- 55) 薬価調査の実際については、薬価政策研究会・前掲注37)138頁、146頁〔和田勝〕。
- 56) 2019年3月27日、10月23日、11月22日の中央社会保険医療協議会薬価専門部会において、先発医薬品メーカー側の専門委員からはバイオAGに関する発言は特段みられない。ただし、2019年9月25日の中央社会保険医療協議会薬価専門部会においては、AG全般に関してであるが、先発医薬品メーカー側の専門委員から、「AGにつきましてもいろいろ御議論がございましたけれども、AGによって後発品への置きかえが促進されたという側面もあるかと思えます。AGは薬価制度上明確な定義がないものでございますので、このAGという切り口で何か制度を変えていくということについて、本当に適切かどうかということにつきましても、ぜひ慎重な御議論をいただければと考えております。」との発言があった。中央社会保険医療協議会薬価専門部会「第156回議事録」〔上出厚志発言〕(令和元年9月25日)(https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203254_00014.html)。
- 57) バイオAGとバイオ後続品の薬価が共に0.7掛けとされた場合に、出来高評価のもとでいずれの使用がより進むかは不確定である。高額療養費制度の適用の有無による患者の自己負担額の違い、医療機関にとっての経済的インセンティブのほか、バイオAGとバイオ後続品の質の差に関する患者・医師の嗜好も影響を与えると思われる。
- 58) 現実には考えにくいですが、理論的には、仮にバイオAGの方がバイオ後続品よりも使用が進むかの主要因として包括払い方式と出来高払い方式の違いが挙げられた場合、薬価はバイオ後続品等を単位として決定され、それ以上に細かく区分した上では決定されていないが(前掲注44))、包括払い方式と出来高払い方式とでバイオAGの薬価をあえて不統一とするという柔軟な薬価算定を許容するかを検討する必要性が出てくるであろう。
- 59) 各委員の発言からはバイオAGというスキーム自体に対する強い疑念が感じられ、そのために、結果的にはいへばバイオAGを促進する方向の議論が進まなかったものと思われる。
- 60) 2019年3月27日の中央社会保険医療協議会薬価専門部会において、「本来患者にとっては、より有効性・安全性が担保された医薬品が安価に提供されるというのが一番望ましいと考えております」と支払側委員が述べるとおりである。長坂健二郎『日本の医療制度 その病理と処方箋』109頁(東洋経済新報社、2010)も、我が国の薬価制度全般についてであるが、「金銭面からみる限り、薬剤の圧縮は患者にとって一義的には負担の軽減として歓迎されよう。しかし、患者の最新良薬へのアクセスという観点から眺めてみると、必ずしも安ければ良いというわけではない。」とする。
- 61) 高額療養費制度が適用されない薬剤に関しては、バイオAGの薬価を0.5掛けにした場合、薬価が0.7掛けのバイオ後続品よりも患者の自己負担額は低くなる。一例として、インスリン製剤は、先行バイオ医薬品であるインスリン グラルギン(ランタス)とインスリン グラルギンBSともに高額療養費制度の対象外である。これに対して、「バイオ医薬品は高額であるため、高額療養費制度が適用され、一定額以上の患者負担は免除される。そのため、先行バイオ医薬品をバイオ後続品に切り替えても患者自己負担が変わらない場合がある。」(小黒一正=菅原琢磨編著『薬価の経済学』41頁〔中村洋〕日本経済新聞出版社、2018)ことからすれば、高額療養費制度が適用される薬剤に関しては、バイオAGとバイオ後続品とで患者の自己負担額が変わらない場合がある可能性がある。