

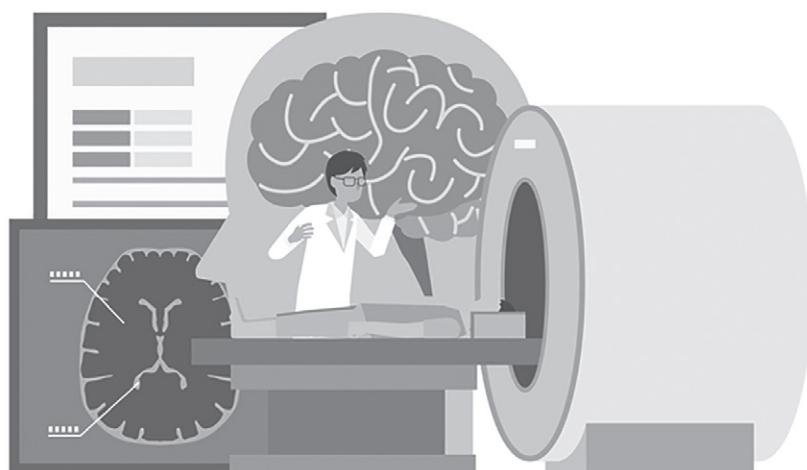
ヨード造影剤の現状と未来

ヨード造影剤は私たちの日常診療に欠かせない存在ですが、その価格をご存知でしょうか。私がレジデントだった十数年前は“1本1万円”と言われていましたが、現在ははるかに安価となっています。もし、“薬価改定で価格が下がれば安く買えるのだから良いことだ！”と思ってしまえば、その先には日本で使用できなくなるという未来が待っているかもしれません。

今回の特集は昨年秋に開催されたJRS/JCR 第7回 医療経済・政策勉強会の内容をもとに企画しました。ヨウ素が希少であること、日本が上位の産出国であること、シリンジ製剤はほぼ日本でしか使用されていないことなど、ヨード造影剤の基礎知識を学び、その上で薬価が下がり続けることの問題を知りました。貴重な薬剤であるのに検査終了後はシリンジ内の残薬を破棄していることや大量のプラスチックごみについても今後考えていくべき課題だと思います。ヨード造影剤の副作用対策については学ぶ機会が多いですが、薬価やその背景に触れる機会は少ないのではないかと思います。この勉強会での内容をぜひ文字にして頂きたいと講師の先生方に原稿をお願いしました。さらに、油性造影剤のリピオドールも重要なヨード造影剤であることから特集に組み込み、薬価推移やIVR手技における保険収載についてご寄稿頂きました。医療、行政、企業それぞれの立場から多角的にヨード造影剤を知ることができる内容となっています。

ヨード造影剤の安定供給のためには、安ければいいのではなく“適正な”価格である必要があります。我々放射線科医の相棒ともいえるヨード造影剤について、この特集でまず現状を知り、その未来について一緒に考えていただきたいと思います。

京都府立医科大学 放射線医学教室
林奈津子





ヨード造影剤等の医薬品の 薬価改定について

国際医療福祉大学薬学部 間宮弘晃

はじめに

ヨード造影剤などの放射線診療に欠かせない医薬品は、日本では公定価格として薬価が定められている。昨今、後発医薬品を中心に必要な医薬品が手に入らない供給不安が起きているが、一義的には製造管理に関する薬機法違反に起因するものの、原材料価格の高騰の中で薬価へ価格転嫁ができないことに加え、毎年の薬価改定により薬価が下がり続ける市場構造が原因となっているという指摘もある。製薬企業は営利企業であり、薬価が不採算となると市場からの撤退も視野に入らざるを得ないため、ヨード造影剤などの医療現場において必須の医薬品を安定供給するためには、薬価を維持していく努力が必要となる。本稿では、診療報酬と薬剤費、薬価改定の仕組み、薬価を維持するための方策について概説する。

診療報酬改定と薬剤費

診療報酬は、保険医療機関などが、保険医療サービスの対価として受け取る報酬として厚生労働大臣が決定している。診療報酬には、技術・サービスへの対価(医科・歯科・調剤)のほか、物への対価として医薬品(薬価)や医療機器が含まれており、予防目的の医薬品や美容目的の医薬品を除いて、基本的に全ての医薬品が公定価格として厚生労働大臣が薬価を定めている。

日本の国民医療費は年々増加し、令和に入り44兆円を超えているが、うち薬剤費については10兆円程度であるものの、ここ数年間の薬剤費の伸びは抑えられている¹⁾。

近年、高額薬剤が世間を賑わせ新薬が毎年新たに収載されているものの、薬剤費がそれほど伸びていない要因には、後発医薬品の使用促進などの寄与もあるが、診療報酬改定によるところが大きい。診療報酬改定の改定率については、年末にプラス改定等の報道がされているが、それらは医科・歯科・調剤の本体に関する改定率の報道であり、薬価については常にマイナスの改定が行われている。例えば、令和4年度診療報酬改定では、本体が+0.43%(うち医科+0.26%, 歯科+0.29%, 調剤+0.08%)となっているが、薬価は-1.35%の改定率となっており、薬価の引き下げ分の財源が本体に充当されるとともに、全体としてマイナスの改定を薬価引き下げにより実現していることがわかる²⁾。

薬価改定の仕組み

世界的に見て、日本は薬価算定の計算ルールが明示されている希少な国である。新薬の算定ルールをはじめ、売上が急激に伸びた場合の再算定のルールなどもあるが、ここでは医薬品のほとんどが対象となり改定時に薬剤費の抑制に最も寄与している既収載品の市場実勢価格改定について説明したい。図1のとおり、医薬品はメーカーから卸売業者が購入した価格に卸売業者の粗利が乗せられて医療機関へ販売される。この卸売業者から医療機関への販売価格を市場実勢価格と呼び、市場実勢価格と国が定めた薬価との薬価差(乖離率)を基にして、2%の調整幅を加えた形で薬価改定時に薬価の引き下げが行われる。す

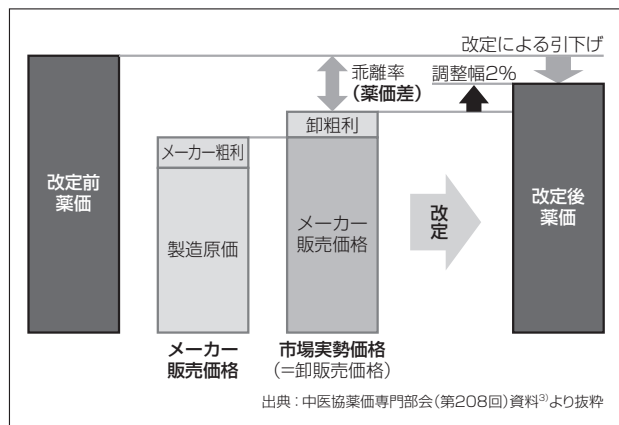


図1 市場実勢価格改定の仕組み

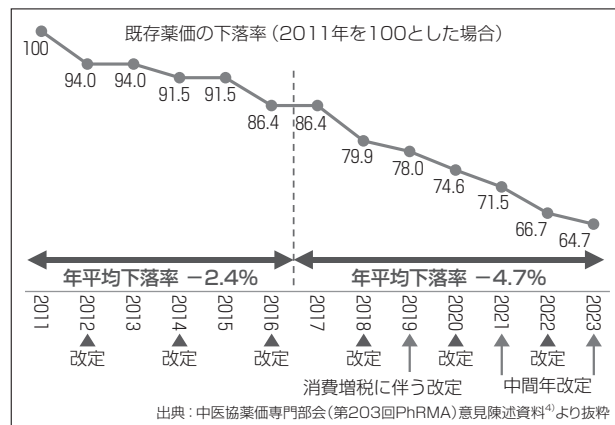


図2 薬価の下落スピードのイメージ

なわち、医療機関が卸売業者から薬価より安い価格(大きな薬価差)で購入した医薬品ほど、改定時に薬価が引き下がる仕組みとなっている。また、これまで薬価改定が2年に1度であったが、近年の薬価制度改革により、毎年改定が導入された。そのため、市場実勢価による改定の頻度が上がり、薬価の下落が加速する形となっており(図2)、企業からはその厳しさが指摘されている。

薬価を維持するための方策

上述のとおり、薬価は改定の度に引き下げが行われるのが基本であり、薬価の引き下げ幅を抑えるためには、医療上の必要性が高い医薬品は卸売業者が過度に安い価格で売らず、医療機関側も薬価差を得るためといって過度に安く購入しないことが重要になる。

加えて、保険医療上の必要性が高いものについては、その安定供給を図る観点から、特例的に薬価を維持または引き上げる仕組みがある。薬価を維持する制度としては、「基礎的医薬品」があり、医療現場において、長期間にわたり広く使用(25年以上)され、有効性・安全性が確率されているものが対象となっている。併せて、薬価を引き上げる仕組みには、「不採算品再算定」があり、薬価が著しく低額であるため企業が製造販売を継続することが困難な医薬品が対象となる。なお、どちらの制度も医療

上の必要性を示すことが求められるため、これらが適用されるためには学会からの要望書等が重要な役割を果たすことになる。

まとめ

薬価の毎年改定が始まり、原材料等が高騰しているにもかかわらず、薬価の下落スピードは加速している。造影剤を含め医療上の必要性が高い品目については、製造販売業者が不採算に陥り撤退してしまうことのないよう、その薬価を維持または引き上げるためのルールを活用することが望まれる。

参考資料

- 1) 中央社会保険医療協議会 薬価専門部会(第207回)。“薬剤費等の年次推移について”。厚生労働省。
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001137627.pdf>
- 2) 中央社会保険医療協議会 総会(第508回)。“令和4年度診療報酬改定の改定率等について”。厚生労働省。
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000872457.pdf>
- 3) 中央社会保険医療協議会 薬価専門部会(第208回)。“令和6年度薬価改定について”。厚生労働省。
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001140146.pdf>
- 4) 中央社会保険医療協議会 薬価専門部会(第203回)。“関係業界からの意見聴取について”。厚生労働省。
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001117442.pdf>



ヨード造影剤が直面している課題と今後の取り組み

GEヘルスケアファーマ株式会社 杉原 博

はじめに

先生方に日頃の造影検査で使っていただいているヨード造影剤は、製造コスト増や薬価下落により安定供給のリスクを有しています。その内容と企業としての今後の取り組みについて述べたいと思います。

なお、この記事は昨年10月「JRS/JCR 第7回 医療経済・政策勉強会」にてご説明いたしました内容を中心に記述しています。

製造コストの高騰

ヨード造影剤の主原料はヨウ素です(ヨードはヨウ素ともいい元素記号はIです。ここでは原料として用いる場合はヨウ素、それ以外の場合はヨードという言葉を用いました)。

ヨウ素の産地は南米のチリが6割強、日本が3割弱であり、両国で約9割を占めています(図1)。チリでは地層水が地表近くまで上昇して、更に乾燥気候によって水分が蒸発しヨウ素が凝縮されたチリ硝石の鉱床から生産されています。日本では水溶性天然ガス鉱床を発掘する際に付随するかん水(数十万年前の地層に閉じ込められた太古の海水)から生産されています。また日本では80%が千葉県で生産されています。

ヨウ素は様々な用途に使用されますが、その中で最も多くを占めるのがヨード造影剤で約3割を占めています(図2)。汎用されるヨード造影剤1mlあたりの原薬量はヨウ素換算で300mgであり、典型的なCT造影で一人あたりの投与量(100ml)はヨウ素換算で30gにも及びます。一方、ヨウ素は貴重な天然資源のため生産は厳しく制限



されているため(日本ではその上、地盤沈下や地震などの自然災害の誘発の懸念も言われています)需要が供給を上回る状態が続いています。弊社グローバル本社の調べによると、中国や新興国における画像診断装置の普及や、より多くの患者さんがCT検査にアクセスが可能になったことにより、世界の造影剤検査数は2010年から2018年にかけて2.5倍に増加していることから、今後10年も更なる需要と供給のギャップが懸念されています(図3)。(GE HealthCare Website: Preventing Future Global Shortages of Iodinated Contrast Media | GE HealthCare (United States))

ヨウ素の価格に加え、ヨード造影剤の製造(原薬合成から製品製造)に関わるエネルギー・輸送コストも高騰しており、今後この傾向は継続するものと思われます。さらに、プレフィルドシリンジ製剤はその利便性の高さで日本においては主流になっていますが、容器には耐薬品性かつ高注入圧に耐えられる高品質の樹脂を使用しており、それらを含め多くの具材費が値上がりしています。プレフィルドシリンジ製剤は欧米ではほとんど普及しておらず、日本のみのニーズなので原価を下げることはなかなか困難です。

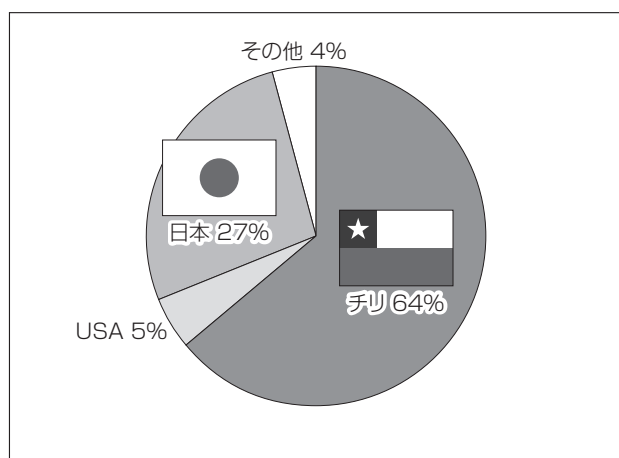


図1 各国のヨウ素の年間生産量の割合 (社内資料)

薬価の下落

上記のように原薬や製剤の製造原価が上昇している状況ですが、それに対してヨード造影剤の薬価は他の医薬品と同じように発売時を最高値として下落しています。

オムニパーク®300注シリンジ100mlの薬価推移を示します(図4)。発売当初オムニパーク®の薬価は23,730円でしたが、なんと昨年は3,384円と1/7まで下落しました。発売当初こそオムニパーク®は企業の優等生で造影剤事業に関わる者は意気揚々としていましたが、さすがに1/7まで下落すると収益を圧迫し安定供給へのリスクも取りざたされるようになりました。

不採算品再算定への応募

昨年9月、厚生労働省より臨時特例的に安定供給確保の必要性が高い品目で物価高騰や為替変動の影響などにより不採算となっている医薬品の状況について調査が実施され、令和5年度の薬価改定ではそれらの結果を踏まえて不採算品再算定が実施されました。オムニパーク®プレフィルドシリンジ製剤は不採算品再算定に申請した結果、オムニパーク®300注シリンジ100mlの薬価は3,384円から3,966円に引き上げられることになりました。

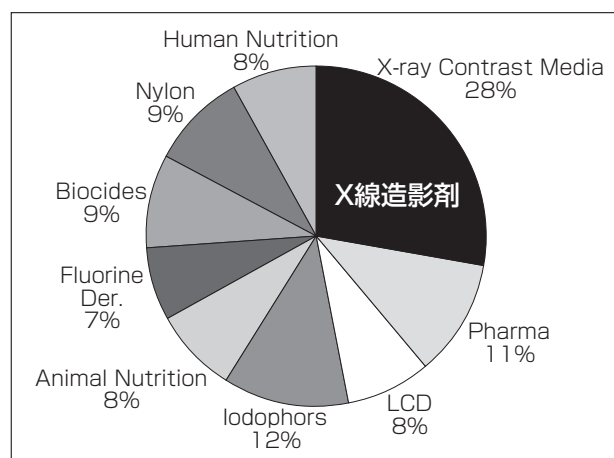


図2 ヨウ素の使途 (社内資料)

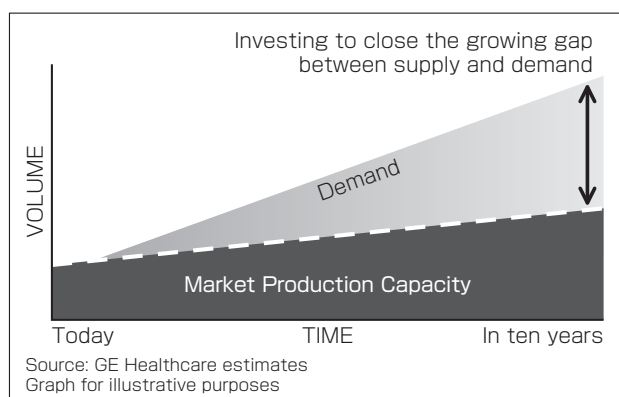


図3 今後10年間のヨウ素の需要と供給の関係 (社内資料)

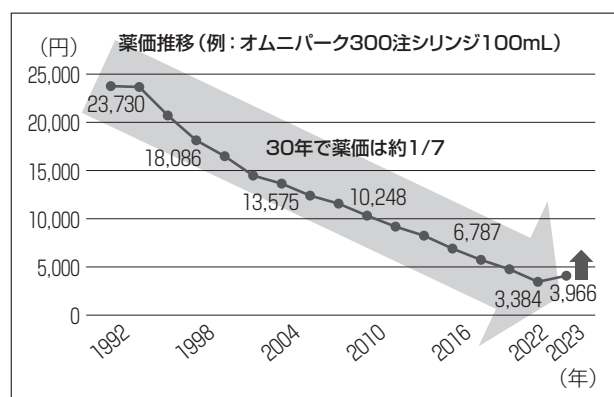


図4 オムニパーク®300注シリンジ100mlの薬価推移

永らく製薬会社に勤めていますが、薬価が上がったのは初めての経験でした。尚、弊社のみならず、ヨード造影剤を中心とする75品目の造影剤が今回の不採算品再算定を申請し、採用されています。

このような度重なる薬価下落の中で一時的には是正されましたが、一方で、毎年薬価改定がある以上は今後も薬価の下落にさらされるリスクは高いと考えられます。

ヨード造影剤の安定供給に向けての今後の取り組み

上記の状況を踏まえ、企業としてできる取り組みを三点挙げてみました。

一つ目は不採算品再算定や基礎的医薬品といった薬価を上げたり維持したりする制度を活用しながら薬価の維持に努めることが肝要です。例えば、市場での売値平均値と薬価が一定基準より乖離していると不採算品再算定の制度の適用外となることから、製薬会社は病院側と卸売業者に對し、ヨード造影剤の現状について理解を促すことが必要です。

二つ目は使い切れずに廃棄されてしまうヨード造影剤の残液を回収して、ヨウ素を取り出し再利用(リサイクル)することです。日本はヨウ素の産出国であることは前述した通りですが、実は日本のヨウ素産業にとってリサイクル事業は要であり、生産量の約半分が再利用されるそうです。それでも、世界的にみるとヨウ素はその全生産量の僅か18%しか再利用されていないのが実情です。ヨード造影剤のリサイクルに話を戻すと、Non-renewable resources＝再生不可能な資源(有限資源ともいう)の有効活用、水汚染の防止といった環境配慮から、欧州を中心に弊社をはじめ海外ではすでに取り組みを開始していますが、ヨウ素産出国でもある日本においてもリサイクルの方法を確立し、実行に移すべきかと思えます。

三つ目は、新たな容器形態の導入です。プレフィルドシリンジは1回の検査で1本使用のシングルユースですが、投与量は撮像部位や体重等によって異なります。一方、欧州では数十年前から、大容量ボトル製剤で、複数患者に對し連続的に無駄なく造影剤を使い切る「マルチドーズ」という投与方法が用いられています。マルチドーズは、例えば500mlや1ℓといった大容量の造影剤ボトルを複数患者に投与できるインジェクター(図5)に装着し、各患者の体重や検査部位・目的等に応じてヨード造影剤が順次投与されるというものです。現在各施設において必ずし

もすべてのプレフィルドシリンジが用意されているとは限らず、ある一定量の造影剤の残液は廃棄せざるを得ない状況が発生していると思います。マルチドーズにおいても、装着可能な造影剤ボトルは1つないし2つと限られますが、ヨード造影剤の残液問題や、プラスチック廃棄物の削減に貢献できるものと思われます。日本ではマルチドーズに對したインジェクターは既に発売されていますが、これに對した大容量ボトルのヨード造影剤はまだ発売されていません。

以上、現在ヨード造影剤が直面している課題と安定供給に向けた今後の取り組みについて述べました。また、稀少な天然資源を主原料とするヨード造影剤の有効活用ということで、新たな投与方法(マルチドーズ)・剤形についても紹介させて頂きました。

弊社では、前述したヨード造影剤の需要増に對するのために原薬企業との長期供給契約の締結や弊社原薬工場(ノルウェー)の追加投資といった原料調達強化、製造法の効率化といった努力は継続的に進めていく予定です。一方で、造影剤の供給体制を取り巻く実情や課題を共有し、ステークホルダーの理解を促しながら、現場の先生方や医療従事者の方々と共に将来にわたって安定的に検査を実施できるよう、より効率的、より効果的な使用方法を模索する必要があると考えます。



図5
米国GE HealthCareが販売しているインジェクターCT motion™
(日本GEヘルスケアファーマは販売しておりません)

造影剤の薬価と安定供給の関係 ～ヨード造影剤メーカーの視点から～

バイエル薬品株式会社 マーケットアクセス&パブリックアフェアーズ本部 西原昌平
富士製薬工業株式会社 経営戦略本部 製品戦略部 急性期・病院医療戦略室 秋山幸介

臨床現場で不可欠なヨード造影剤が不採算性を理由に供給不安が起き始めていることはご存知でしょうか。ヨード造影剤は、薬価が長年の薬価改定により年々下落している事に加え、昨今の物価高騰や円安の影響で製造コストが大幅に上昇しています。本稿では造影剤メーカーの視点からヨード造影剤を巡る課題と、顕在化しつつある供給不安の懸念をご説明します。

造影剤を取り巻くコストと薬価制度の課題

造影CT検査が疾患の診断で重要なことは論じるまでもないことです。本邦では年間約700万例以上実施されており^{注1}、プレフィルドシリンジ(PFS)製剤が主流です。PFS製剤は、利便性や清潔性の観点から本邦の医療従事者に好まれています。海外で主流な大容量のボトル製剤^{注2}と比べて、複雑な製造工程が必要なことや世界的な需要が少ないことから製造コストが高くなります。また、PFS製剤を含む医薬品を巡る製造コストは、原材料(原薬、プラスチック原料など)・包装材料・エネルギー費・労務費・輸送費などの高騰や円安の影響で年々増加しています^{注3}。一例として、ヨード造影剤の主原料であるヨウ素は、医療用途のみならず工業、農業、ハイテク産業、バイオテクノロジー分野などでも利用され、世界的に需要が増加しており、他の物質との互換が容易ではないことから、その価格が上昇傾向で推移しております^{注4}。同様に、PFS製剤で使われるプラスチック原料の価格も高騰を続けており、これら製品の採算性は特に悪化しております。

製造コストの高騰の影響は、ヨード造影剤の販売価格に転嫁できません。薬価は国が定めているため、薬価を上回る販売価格を設定できないためです。薬価は、医療機関が実際に購入する際の市場実勢価格(卸売販売業者と保険医療機関・保険薬局間における医療用医薬品の取引価格)を反映して改定(薬価の引き下げ)されます。また、この薬価改定も従来は2年に1度、診療報酬改定と同時に実施されてきましたが、2021年から新たに導入された「毎

年薬価改定」に伴い、造影剤を含む多くの品目が毎年の薬価改定の対象となってきており、薬価の下落に拍車がかかっております。この結果、メーカーは、製造関連コストの高騰と相まって、造影剤事業から十分な収益を確保することが困難な状況に直面しています。

例えば、本邦におけるヨード造影剤の年間使用量は、2015年以降約900kL前後で推移しています(図)。一方で、2015年に700億円程度あったヨード造影剤全体の売上は薬価改定により、2022年には約400億円まで下落しました。これは、ヨード造影剤のmLあたりの薬価が7年で約45%下落した計算になります(表)。物価高騰や円安も加わった採算性の悪化により、メーカーが市場の需要に応えられなくなった結果、近年ではヨード造影剤市場から撤退するメーカーも増えております。このように、採算割れを引き起こしている薬価問題は造影剤事業の存続に関わるものであり、製品の安定供給への懸念と深く結びついています。

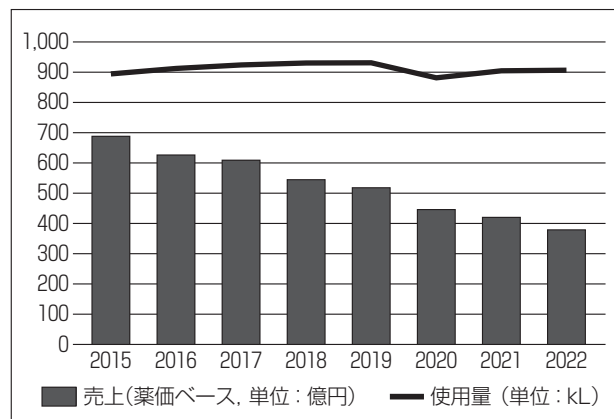


図 本邦におけるヨード造影剤の売上と使用量の推移^{注5}

表 本邦におけるヨード造影剤のmLあたりの薬価の推移^{注6}

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
mLあたりの薬価 (単位: 円)	77	68	66	59	56	51	46	42

注1 Copyright © 2023 IQVIA. JPM 2022年をもとに作成(市場は自社定義) 無断転載禁止

注2 主に複数患者に連続して使用可能なマルチペーシェント・インジェクター(複数患者向けの造影剤自動注入装置)とセットで使われる。

注3 日本製薬団体連合 日本製薬団体連合会意見陳述資料 2022.10.26

注4 横浜税関 ヨウ素の輸出—横浜港は、数量及び金額ともに33年連続全国第1位の輸出港 2022.12.15

注5 Copyright © 2023 IQVIA. JPM 2015～2022年をもとに自社分析 無断転載禁止

注6 Copyright © 2023 IQVIA. JPM 2015～2022年をもとに自社分析 無断転載禁止

ヨード造影剤を含む不採算を引き起こしている医薬品の薬価上の救済措置は不十分です。理由は、この救済策の適用を受ける上で、非常に厳しい要件が課せられているためです。

本邦の薬価制度には、長年の薬価改定により不採算となった医療上のニーズの高い医薬品の薬価を引き上げ、供給継続を支援する「不採算品再算定」と呼ばれるルールが存在します。しかし、今後も複数のメーカーが販売している品目でこの再算定を受けるためには、全メーカーが同制度への申請と薬価引き上げに合意し、かつ、関連学会から要望書の提出が必要となるなどの複雑な適用要件があります^{注7}。また、同再算定のために投じられる国の予算にも限りがあるため、メーカーが申請した品目の全てが対象とはならない、または、対象となっても必ずしも採算性を確保できる水準まで薬価が引き上がらない問題もあります。

国は物価高騰や為替変動による安定供給問題を懸念し、それに対応するための臨時・特例的な不採算品再算定を2023年4月に実施しました。その結果、ヨード造影剤を含む1,100品目の医薬品の薬価を引き上げられました。しかし、物価は高騰し続けており、今後も薬価改定は継続的に行われるため、ヨード造影剤の不採算に関わる根本的な問題解決にはつながりません。

これからの持続可能な安定供給に向けて

ヨード造影剤の持続的な安定供給は、薬価制度と社会情勢の影響を受けて非常に深刻な状況に直面しています。メーカーは、製品の卸売業者に対する仕切り価格について、製品価値に見合った適正な価格の設定、徹底したコスト削減のほか、業界活動を通じて国に本件に関わる問題を伝えるなど、不採算の状況を解決するための最大限の努力を行っています。しかし、状況が改善する見通しは立っていません。

ヨード造影剤の持続可能な安定供給のためには医療関係者の皆様にもできることが多くあります。例えば、ヨード造影剤の不採算性をご理解の上での適正価格でのお取引です。また、臨床現場から政策決定者に対して薬価制度などに関して適切にご意見をお伝えいただくことも大切です。私たちメーカーは、適切な治療を判断する上で不可欠なヨード造影剤を巡る課題を「医療アクセス問題」の一つとして、医療関係者の皆様と協力して解決していくことが重要と考えています。

終わりに、本寄稿はあくまでもヨード造影剤メーカーの視点から課題を共有しましたが、他の立場からの意見もあるかと思います。様々な立場のステークホルダーが議論することで何らかの解決方法が見いだせるかもしれません。

注7 詳しい条件は政府発行の「薬価算定の基準について」の「不採算品再算定」の項目でご確認いただけます。また、メーカーは再販売価格維持行為の規定に基づき、医療機関・薬局の購買価格に干渉できないことも留意すべき点です。



ヨード造影剤の安定供給のために 我々放射線科医ができること

順天堂大学医学部 放射線診断学講座・革新的医療技術開発研究センター 隈丸加奈子

使いなれている医薬品が医療現場に確実に供給されることは、ヨード造影剤に限らず、日本においては長年の間、当然のものとして考えられてきました。私が初期研修医として働き始めた日には既に、当たり前のようにシリンジタイプのヨード造影剤は使われており、放射線科医になってからも当然、目の前の患者に最適な検査を、より良い診断のための研究を、ヨード造影剤ありき、で考えることができています。しかしながら近年になって、日本の安定供給神話は崩壊の危機に瀕しています。

医薬品の供給不安の背景には様々な要因があると考えられますが、大きくは「サプライチェーン上の課題」と「薬価制度上の課題」です。また、後発医薬品の場合はそれに加えて、特許切れ直後の品目に偏った収益構造など「ビジネスモデル上の課題」も存在します。「需要の急増」も時と

して一因であり、昨今の感染症流行期には解熱鎮痛薬の供給不安が生じました。

シリンジタイプのヨード造影剤も、薬価の下落やヨードの価格上昇等から、安定供給が危ぶまれている薬剤の一つです。令和5年度薬価改定ではシリンジタイプのヨード造影剤の一部に不採算品再算定（医療上の必要性が高い品目であって、薬価が著しく低額であるため製造販売を継続することが困難であるものに限り、薬価の引上げを行う）の特例措置が取られましたが、これで将来安泰というわけではなく、一時的な延命処置ではないでしょうか。

サプライチェーンの改善は企業努力！薬価の構造改革は行政の責任！と一蹴することは簡単ですが、行政単独では真に必要な医薬品の判断は困難であり、また企業は日本の市場を見限り海外に注力する選択肢を取ることも



できます。日本で今後も安全なヨード造影剤が安定供給されるためには、我々放射線科医が背景にある課題を知り、是正のために協働することが必要不可欠であると考えられます。

ヨード造影剤の安定供給のために我々放射線科医ができること。まずは、本特集である企業視点、行政視点でのヨード造影剤の安定供給についての寄稿を参考に、供給

不安を招く構造的課題を学んでいければと思います。また、今後は安定供給に向けて新たなヨード造影剤の剤形等の検討も予想されますが、安全性・利便性・運用面で譲れないライン、譲れるラインを、放射線科医目線で議論しておくことも大事であると考えています。さらに、改めて、医学的観点からヨード造影剤の医療における重要性を行政等に訴える機会も大切にしていきたいところです。



油性造影剤リピオドール 適応症と薬価の変遷

ゲルベ・ジャパン株式会社 メディカルアフェアーズ 大橋飛雄馬

リピオドール[®]480注10mL(以下、リピオドール)はケシ油にヨウ素を結合させた化合物で1901年にフランスの薬学者Marcel Guerbetが発見しました。初期は様々な疾患の治療目的で用いられ、梅毒、肺・心血管系疾患、リンパ節炎、甲状腺腫、関節リウマチ、皮膚疾患、炎症性疾患、脳疾患、眼疾患、感染症、甲状腺疾患などに使用され、その後、1922年に油性造影剤として製品化されています。1989年には風土病性甲状腺腫の予防・治療薬として、WHOの必須医薬品リストに登録されました。

日本では、従来の「リンパ系撮影、子宮卵管撮影」の適応に加え、関係者の尽力により医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議を経て、2013年に「医薬品又は医療機器の調製」の適応が承認されています。これにより、世界で初めてリピオドールが抗がん剤と混合してcTACEで使用でき保険償還されるようになりました。2022年にはNBCAの血管塞栓術の適応が承認され、リピオドールとNBCAの混合液を血管塞栓術で用いることは遂に適用外使用ではなくなりました。

日本国内におけるリピオドールの薬価は時代とともに変遷してきました。1965年から2008年までの43年間に、薬価は711円から978円とわずかに上昇しています。その間、原料であるヨードの価格は13倍以上(US Geological Survey)に高騰していたため不採算は続いたものの、リピオドールの代替品はなく、医療上の必要性から供給を停止することは事実上不可能でした。この間、世界で販売中止となった油性造影剤がありましたが、ゲルベ社は世界でのリピオドールの安定供給を確保するための設備刷新など様々な投資を継続しました。その結果、2017年に世界的な価格改定をせざるを得ない状況となり、プレスリリースを発表しています。

日本においてリピオドールは長年にわたり不採算であっ

表1 各国でのリピオドールの販売価格(2023年)

販売価格(日本円換算*)	
アメリカ合衆国	¥181,720
フランス	¥33,325
ドイツ	¥39,680
イギリス	¥36,270
日本	¥21,515**
香港	¥43,865
オーストラリア	¥44,795

*2023年7月の為替レート、**日本の販売価格は薬価

たため、ゲルベ・ジャパンは安定して日本国内に供給できるよう「不採算品再算定適用願」による薬価交渉を開始しました。各学会のご支援を得て、医療上の必要性と不採算であることが認められ、2010年代以降薬価は段階的に引き上げられています。2023年の新薬価は21,515円となり、不採算は解消へ向かいつつあるものの、依然として諸外国との差は存在します。現在の日本と諸外国のリピオドール販売価格を表1に示します。

天然物由来であるケシ油は、どの地域でも栽培・採取・精製できるものではありません。医療用医薬品に適する厳格な品質規格を設定しそれに見合う品質で安定供給できるサプライヤーを選定する必要があります。ケシ油は食用・画用液・石鹼等の原料でもありますが、医療用医薬品の原料としてのケシ油は品質が全く異なることから、リピオドール原料のケシ油は品質・供給が担保された希少なものと言えます。

本稿が、リピオドールの安定供給を継続するためには同薬の希少性・必要性を考慮した一定レベルの薬価が必要である点についての、先生方のご高察の一助になれば幸いです。



リピオドールの経緯から 学ぶべきこと



国立がん研究センター 客員研究員 荒井保明

今から40年以上前の1980年当時、リピオドールは子宮卵管造影やリンパ管造影などに使用される「油性のちょっと変わった造影剤」であり、臨床医の関心は低かった。そんなリピオドールが一躍脚光を浴びることになったのが、肝臓がんに対する動注化学塞栓療法 (TACE: Trans Arterial Chemo Embolization) への使用であり、肝動脈から注入したリピオドールが腫瘍に集積している像のインパクトは強烈であった¹⁾。その後、このリピオドールを使用したTACEは脈々と続けられ世界の標準的治療²⁾となったのだが、正式に承認されたのは最初の報告から30年後の2013年であった。その後も、リンパ系IVRの増加、腫瘍への集積を利用した診断やアブレーション治療における標的腫瘍の可視化、さらには、NBCAの血管内使用時の混合液としての使用など、今やリピオドールは「IVRになくてはならない造影剤」となっている。

医薬品や医療機器の承認手続きや価格は、それぞれの国の承認システムや保険制度などにより大きく異なるが、リピオドールの最大の特徴は、新たな適応の承認がすべて世界に先駆けて日本で行われた点である。そして、その経緯から、われわれ臨床医は以下の点を学ぶことができる。

第一は「臨床上必要であるならば、その承認獲得を決して諦めてはいけない」という臨床医の基本姿勢である。TACEにおけるリピオドールの承認は、まさに先人が諦めることなく続けてきた活動の集大成であり、もし臨床医が途中で諦めていれば永久に実現しないものであった。30年の間、「承認されないからリピオドールを用いたTACEは止めよう」と誰も言わなかったのが正に臨床上の事実であり、この臨床的な感覚こそが臨床医の最大の武器であり、この武器を放棄しては絶対にならない。如何に困難であっても、臨床的に必要なものを諦めず堂々と使えるようにするのは臨床医の責務と言える。(海外ではオフラベルのまま使用できる場合も少なくないが、日本の保険制度下では承認取得が必須である。)

第二は、エビデンスの作成である。厳しい甘いはあるにせよ、どこの国であれ、承認における基本はエビデン

スの提示である。上述のTACEにおけるリピオドールの使用やNBCAとの併用が承認されたのも、結局最後の切り所となったのはエビデンスであった^{3~4)}。もちろん、この作業を企業が行うことも可能であるが、いずれにしても臨床医が本気で取り組まなければエビデンスは提示できない。

第三は、医薬品も医療機器も、臨床に必要なものはすべて企業がビジネスとして提供しているという事実に対する理解である。承認を得るための申請も保険収載のための申請も、これらは臨床医や学会が行うものではなく、企業が行うものである。そして通常、相当な人的、金銭的リソースを必要とする作業である。すなわち、これが回収できなければビジネスとしては成立しない。ここで、リピオドールの国別価格差に言及するつもりはないが、リピオドールに限らず、もし臨床的に必要な医薬品・医療機器が原価割れのため販売中止になるようであれば、企業のためではなく、患者のためにわれわれ臨床医は体を張ってこれを阻止しなければならない。

という訳で、苦難の歴史ではあったが、リピオドールの歴史は、医薬品や医療機器の承認取得や価格に対する臨床医がとるべき姿勢を示しているように思えてならない。

参考文献

- 1) Konno T, Tashiro S, Maeda H, et al. Intra-arterial injection of an oily antineoplastic agent in hepatic cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1983 Feb; 10: 351-7.
- 2) Thierry de Baere 1, Yasuaki Arai 2, Riccardo Lencioni, et al. Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016 Mar; 39: 334-43.
- 3) Ikeda M, Arai Y, Park SJ, et al. Prospective study of transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: an Asian cooperative study between Japan and Korea. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Apr; 24: 490-500.
- 4) Sugawara S, Arai Y, Sone M, et al. Phase II Trial of Transarterial Embolization Using an n-Butyl-2-Cyanoacrylate/Lipiodol Mixture (JIVROSG-0802). *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019 Apr; 42: 534-541.