

- ・中村秀文：報告書作成の際の用法、用量、有効性、安全性の評価。小児医薬品エビデンス評価セミナー。東京 2006年11月3日

H. 参考資料

医薬品安全性監視 (Pharmacovigilance) の有用性について —経済効果分析—

分担研究者：谷川原祐介（慶應義塾大学医学部）

研究協力者：湧永 裕子（慶應義塾大学医学研究科）

研究要旨

新医薬品の患者への迅速な提供を図ることを目的に、1998年のICH E5ガイドライン施行後、外国臨床データを利用するbridging手法による医薬品開発が可能になった。2005年には新医薬品の市販後早期の安全性を科学的且つ実効性ある方法で監視する要請の高まりを受け、ICH E2Eガイドライン「Pharmacovigilance Planning」が施行された。本研究では、国内初のBridging+Pharmacovigilance法で開発・上市されたHMG-CoA還元酵素阻害剤 Crestor[®]（ロスバスタチン）の事例を取り上げ、bridging手法により開発し承認後に重点的な pharmacovigilanceを行った開発方法と、第I相から第III相臨床試験までを国内で実施する従来型開発方法とでは、具体的にどのくらい経済効果に差が生じるかを算出した。分析手法として、開発企業の視点で開発方法を選択する場合に有用な判断基準となる①臨床試験費総額、②物質特許期間内（2017年まで）の売上高総額、③フリーキャッシュフロー総額、④事業価値を比較した。

経済分析の結果、CrestorはBridging+Pharmacovigilance法で開発したことによって、市販後1.5年間のpharmacovigilance期間は販売先・販売量が制限されたにもかかわらず、従来法（ストロングスタチンを対照薬とした場合）と比較して、①臨床試験費総額は37億円減、②物質特許期間内の売上高総額は883億円増、③フリーキャッシュフロー総額は216億円増、④事業価値は割引率（利子率）10%で61億円増（永続価値を除く）のベネフィットを生じたことがわかった。さらに、④事業価値について「開発期間の短縮」と「開発費用の圧縮」のどちらが影響するかを感度分析したところ、「開発期間の短縮」の方が事業価値増大に大きく寄与することがわかった。Bridging法で上市された新医薬品の開発期間（第II相から申請まで）は従来法に比べ平均約2年短縮されていることから、その開発期間短縮によって事業価値は増大するため、安全性データを補完するために特段の pharmacovigilanceを実施したとしてもメリットの方がはるかに大きい。今回の経済分析手法は医薬品開発戦略選択の意思決定に役立つものと考えられる。

以上、結論として、市販直後の重点的な pharmacovigilanceは新医薬品の安全性を担保するという公共の利益に加えて、開発企業にとっても経済的にきわめて有利であることを検証した。Crestorのケースは今後の新薬承認・安全な市場導入のモデルケースになると考えられる。

キーワード： pharmacovigilance、E2E、市販後安全対策、ロスバスタチン

A. 研究目的

患者への迅速な新薬提供を目的に、医薬品臨床開発過程において外国臨床データを受け入れるBridgingの手法がICHの合意により可能になったが、その経済面のベネフィットを分析した研究はなかった。

Bridgingは、1998年、ICH E5ガイドライン「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取り扱いについて」が合意されたことにより可能となった。さらに2005年、ICH E2Eガイドライン「医薬品安全性監視の計画（Pharmacovigilance Planning）」が合意されたことにより、新薬の発売後早期における安全性監視活動が提案されることとなった。同ガイドラインは、承認申請時点での重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、承認前に検討されていない潜在的なリスク集団、使用される可能性のある状況等の重要な不足情報の取り扱いや、国内で市販後の安全性監視計画を実施する際の原則を示したものである。

HMG-CoA還元酵素阻害剤「 Crestor[®]（ロスバスタチンカルシウム、アストラゼネカ）」はbridging法を導入し、発売直後の一定期間、pharmacovigilance planningにもとづく安全性確認のためのデータを蓄積・分析する販売制限期間がもうけられて開発・上市された本邦初の事例である。

従来の開発法



Bridgingを使用した開発法



Crestor[®]は承認時に、日本人202例を含む1万2000例以上の海外臨床試験データをもとに安全性が評価されており、さらに海外での市販後の安全性データも含めて安全性が他のスタチンと同様であることが確認されていた。しかし日本市場に導入するにあたり、日本人での症例数が限られたものであったことから、日本人での安全性の確認を最優先に考え、

pharmacovigilance を実施することとなったという経緯がある。同剤は2005年1月に高コレステロール血症の適応症で承認を取得、4月から約1.5年は医療機関を限定して販売され、約9000例以上の日本人症例データが収集された。翌年9月、データの間解析を行い、日本人での安全性が海外での安全性データと同程度との結果が確認されたことにより医療機関を限定しない通常販売に切り換わった。

本研究ではCrestor[®]の事例を用い、外国臨床データを使用したbridging開発に市販直後のPharmacovigilanceを加えたケースと、国内で全ての臨床試験を行う従来型開発のケース（従来法）を比較することで、新手法導入の経済効果を検討した。臨床試験方法のちがいによる経済効果の分析は、今後、医薬品の開発方法を選択する際に重要な指針となる。

B. 研究方法

Crestor[®]を「Bridging+Pharmacovigilance法」（実際）と「従来法」（シミュレーション）で開発した場合の臨床試験費用、売上高、フリーキャッシュフロー、事業価値を比較した。

尚、従来法の臨床試験プロセスは2通りに設定した。ストロングスタチンかレギュラースタチンのどちらの市場を狙うかによってPhase IIIの症例数が異なる設計になるからである。

【A】 Bridging+Pharmacovigilance法で臨床試験を行った場合、治験症例数295人、pharmacovigilance例数10000人となる。

【B-1】 ストロングスタチンを対照薬として従来法で臨床試験を行った場合、治験症例数1495人、製造販売後調査（Post Marketing Surveillance、PMS）症例数3000人となる。

【B-2】 レギュラースタチンを対照薬として従来法で臨床試験を行った場合、治験症例数995人、PMS症例数3000人となる。

1. 臨床試験費

開発方法のちがいによる費用の差を検証するために「臨床試験費」を比較した。臨床試験費は臨床試験開始年から終了年までにかかった費用を合計した。ここ

という臨床試験とは、臨床試験に直接かかわる費用であり、症例費、対照薬の薬剤購入費、治験モニタリング担当者人件費、社内の専任担当者の人件費、厚生労働省への申請費をさす。各開発法によって以下のちがいがでる。

【A】 Bridging+Pharmacovigilance法の場合、Phase I、Phase II、家族性高脂血症長期試験の一部を日本国内で行う費用がかかる。Phase III、長期投与試験は海外データを外挿したため費用はかからない。発売後はpharmacovigilance実施のため日本人10000症例分の費用が必要となる。

【B-1】 ストロングスタチンを対照薬とした従来法の場合、臨床試験の全プロセスを日本国内で実施する費用がかかる。Phase IIIの症例費が900人分、対照薬購入費、発売後のPMSのため日3000症例分の費用が必要となる。

【B-2】 レギュラースタチンを対照薬とした従来法の場合、臨床試験の全プロセスを日本国内で実施する費用がかかる。Phase IIIの症例費が400人分、対照薬購入費、発売後のPMSのため3000症例分の費用が必要となる。

2. 売上高

収入の差を検証するために「売上高」を比較した。医療用医薬品という知的財産権を保護されている製品である性質上、特許によって守られた排他的販売期間内の売上高総額を比較することにした。日本国内における Crestrol® の物質特許終了年は2017年であるため、発売年（各開発法によって異なる）から特許終了年までの売上推移を予測し合算した。

- ・売上高は国内販売元のアストラゼネカと塩野義の2社合計分とした。
 - ・売上高ピーク年を発売9年目とした（中央社会保険医療協議会資料より）。
 - ・売上推移は、同種同効薬のリピトール®の売上曲線をあてはめた。
- 各開発法について以下の条件で計算した。

【A】 Bridging+Pharmacovigilance法の場合、2005年に発売、その後1.5年間は販売制限期間となる。初年度の売上高を6億円、2年目を51億円、発売

後9年目を477億円（中央社会保険医療協議会資料より）とした。

【B-1】 ストロングスタチンを対照薬とした従来法の場合、2007年8月発売となる。最大売上高は【A】の95%とした。Pharmacovigilanceで得た日本人による安全性確認データがないため、売上高が【A】よりも少なくなると仮定した。

【B-2】 レギュラースタチンを対照薬とした従来法の場合、2007年5月発売となる。最大売上高は【B-1】の90%とした。同市場は縮小傾向にあるからである。

3. フリーキャッシュフロー

利益の差を検証するために物質特許期間内の「フリーキャッシュフロー」を比較した。フリーキャッシュフローとは企業が「営業活動で得たキャッシュフロー」から「事業維持や投資のために支出したキャッシュフロー」を差し引いたものである。

$$\begin{aligned} & \text{各年のフリーキャッシュフロー} \\ & = \text{事業活動キャッシュフロー} - \text{投資キャッシュフロー} \\ & = \text{税引前営業利益} \times (1 - \text{税率}) + \text{減価償却費} - \text{設備投資額} - \text{運転資本増加額} \end{aligned}$$

アストラゼネカ英国本社公表の決算資料をもとに、以下の仮定をおいて計算した。

- ・営業利益率は1990～1994年平均の営業利益率14.2%を用いた。
 - ・実効税率は1990～1994年平均の実効税率27.3%を用いた。
 - ・設備投資額は包装設備を発売前年に5億円を投資したとした。
 - ・MR人件費は、1,500万円/年とし、年間平均ディールリング率を30%とした。
- 各開発法について以下の条件で計算した。

【A】 Bridging+Pharmacovigilance法の場合、1995～2002年までが臨床試験、2005年4月に発売となる。発売年よりMR人件費がかかるが、2005年4月～2006年9月までは販売制限期間であるため2005年4月～2006年9月までは500名分、10月から2700名分となる。

【B-1】 ストロンゲストアチンを対照薬とした従来法の場合、1995～2004年までが臨床試験、2007年8月に発売となる。販売制限がないため発売月からMR人件費が2700名分かかる。

【B-2】 レギュラースタチンを対照薬とした従来法の場合、1995～2004年までが臨床試験、2007年5月に発売となる。販売制限がないため発売月からMR人件費が2700名分かかる。

4. 事業価値

最後に、開発方法のちがいによる事業の生み出す価値の差を検証するために物質特許期間内の「事業価値」を比較した（永続価値は除いた）。

財務分析における事業価値算出方法には数種類あるが、本研究では、最も一般的に使われるDiscounted Cash Flow法のNet Present Valueルールを用いた。これはフリーキャッシュフロー計算に時間概念（利子概念）を加えたものである。

Discounted Cash Flow法とは事業が将来にわたって生み出すフリーキャッシュフローを予測し、一定の利子率で割り引いて現在価値に揃えた額の合計で事業価値を評価する方法である。経営者や投資家にとって、数多くの事業を同一時点（現在）の価値に揃えて評価することで、それらの価値が比較可能になる。通常、割引率（利子率）には、各企業又は事業の資本コストを用いるが、本研究では、便宜上、10%で計算した。

C. 研究結果

1. 臨床試験費

臨床試験費総額の差を比較した。

【A】 Bridging+Pharmacovigilance法の場合、総額16億円となった。

【B-1】 ストロンゲストアチンを対照薬とした従来法の場合、総額53億円となる。【A】と比較して37億円の費用増となる。

【B-2】 レギュラースタチンを対照薬とした従来法の場合、総額37億円となる。【A】と比較して21億円の費用増となる。

また臨床試験費を「固定費」と「変動費」に分けると、変動費の割合が大きいことがわかった。固定費と

は、いずれの開発方法でも共通にかかる費用であり、社内担当者の人件費、申請費をさす。変動費は、開発試験の規模によって変動する費用であり、症例費、CRA費、対照薬購入費をさす。クレストール[®]の事例では、臨床試験費のうちの固定費は約1.2億円であり、残りは変動費であった。変動費は症例数に比例することがわかった。

2. 売上高

物質特許期間内の売上高総額の差を比較した。

【A】 Bridging+Pharmacovigilance法の場合、販売制限期間があるため初年度の売上高は少額にとどまるが、総額4,870億円となる。

【B-1】 ストロンゲストアチンを対照薬とした従来法の場合、販売制限期間はないが【A】よりも約2年間物質特許期間内の販売期間が短くなるため、総額3,986億円となる。【A】と比較して883億円減となる。

【B-2】 レギュラースタチンを対照薬とした従来法の場合、総額3,611億円となる。【A】と比較して1,259億円減となる。

参考までに両開発方法とも、ピーク年の売上が同額（477億円）で全く同一の売上曲線を描くとする場合、物質特許期間内の売上高は、【A】4,870億円、【B-1】4,157億円（【A】との差713億円）、【B-2】4,183億円（【A】との差687億円）となる。すなわちBridging+Pharmacovigilance法を採用することで、従来法よりも上市年が約2年早くなるため、pharmacovigilance期間の販売制限があっても、開発期間が短縮された分、売上高総額が大幅に増額するのである。

3. フリーキャッシュフロー

物質特許期間内のフリーキャッシュフロー総額の差を比較した。

【A】 Bridging+Pharmacovigilance法の場合、総額604億円となる。

【B-1】 ストロンゲストアチンを対照薬とした従来法の場合、総額389億円となった。【A】と比較して216億円減となる。

【B-2】 レギュラースタチンを対照薬とした従来法の

場合、総額240億円となった。【A】と比較して364億円減となる。

4. 事業価値

物質特許期間内の事業価値（永続価値は除く）の差を比較した。割引率は10%で計算した。

【A】 Bridging+Pharmacovigilance法の場合、109億円となった。

【B-1】 ストロンゲストチンを対照薬とした従来法の場合、47億円となった。【A】と比較して61億円減となる。

【B-2】 レギュラースタチンを対照薬とした従来法の場合、22億円となった。【A】と比較して86億円減となる。

また物質特許期間内の事業価値に対する「開発期間の短縮」と「臨床試験費の圧縮」の影響力を感度分析したところ、前者の方が事業価値を増大させる割合の方が大きいことがわかった。 Bridging + Pharmacovigilance法で開発した事業価値を100%とした場合、開発期間が-3年~+3年と変化すると事業価値は61~148%変動する。同様に臨床試験費が1/4から5倍へと変化すると事業価値が70~106%変動する。

D. 考察

Crestol[®]はbridging法で開発され発売後には pharmacovigilance planningにもとづく安全性監視期間があったが、従来法で開発された場合と比較すると販売制限期間があっても多大な費用削減と利益増大を実現していることが明らかになった。

また同剤の事例において「開発期間の短縮」と「臨床試験費の圧縮」の事業価値に与える影響力を感度分析したところ、開発期間短縮による経済効果の方がインパクトは大きいことがわかった。このことから、海外でブロックバスターとして売れている医薬品や、高脂血症治療薬のように日本国内でも売上高が大きく見

込める医薬品にとって、bridging法の導入による「開発期間の短縮」の経済効果は多大であるといえる。今回研究対象とした Crestol[®]のように、開発期間短縮によって事業価値は増大するため、安全性データを補完するために市販後に特段の pharmacovigilance を実施したとしてもメリットの方がはるかに大きい。

1999年以降日本で上市された医薬品のうちbridging法で開発された医薬品群の開発期間（Phase II～申請まで）は約2.9年、従来法の群は約4.8年と、約2.0年短縮されていることから、「開発期間の短縮」のベネフィットを多大にうけている医薬品は多いといえる。

一方、年間売上予測が数億円規模のオーファンドラッグのような医薬品にとっては、「臨床試験費の圧縮」というコスト削減のベネフィットは大きい。

E. 結論

Crestol[®]の事例を取り上げ、開発方法の違いによる経済効果を検証した。医薬品開発におけるbridging+pharmacovigilance法と従来法の臨床試験費用、売上高、フリーキャッシュフロー、事業価値を具体的に比較し、新手法の導入効果を経済性から明らかにした。今回の経済分析手法は医薬品開発戦略一選択の意思決定に役立つものと考えられる。

市販直後の重点的な pharmacovigilance は新医薬品の安全性を担保するという公共の利益に加えて、開発企業にとっても経済的にきわめて有利であることを検証した。 Crestol[®] のケースは今後の新薬承認・安全な市場導入のモデルケースになると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし