

論文の内容の要旨

論文題目 医薬品LCM戦略としての新製剤戦略
-NF戦略と外部製剤技術の活用-

氏 名 大道寺 謙悟

1.背景及び目的

近年、医療費抑制政策の促進や研究開発効率の低下を要因として、先発医薬品メーカーを取り巻くビジネス環境はますます厳しくなっており、先発メーカーにとって、既存医薬品の価値を最大化して、製品寿命を延長する LCM(Lifecycle Management)が重要な戦略と位置付けられている。

米国医薬品市場に注目すると、1984年の「Hatch-Waxman Act」の導入で、ジェネリックメーカーによる後発医薬品の市場参入が促進され、2009年時点で数量シェア70%を超えている。一方、日本市場においては、後発医薬品の数量シェアは2009年時点で約23%であり、未だ普及が進んでいないが、今後、先発医薬品から後発医薬品への切り替えが益々加速すると考えられている[1]。当該背景を鑑みると、後発医薬品の普及が進んでいる米国医薬品市場を先行事例として注目し、米国の先発医薬品メーカー対ジェネリックメーカーの製品競争を分析することは、今後激化が予想される日本市場の後発医薬品競争を予測する上でも重要である。

本研究では、米国の医薬品市場を対象として、先発医薬品メーカーの LCM 戦略の一つ、New Formulation(NF)戦略に注目した。NF 戦略とは、既存医薬品の製剤を改良し、製品寿命の延長等を図る戦略をいう。NF 戦略によるライフサイクル延長効果を定量的に評価可能な分析方法を構築し、どのような NF 戦略が LCM として有効であるのか、先発メーカーの NF 戦略が医薬品のライフサイクル延長期間に与える影響について議論する。加えて、Orange book を Data source として活用し、Orange book にリスト化されている NF 医薬品の製剤関連特許を分析することにより、製薬企業における外部製剤技術の活用戦略を定量的に評価することを目的とする。

2. 先行研究

R. Dubey らは、最も利用されている LCM 戦略として、New Formulation, New Indication, New Combination 戦略の3つを挙げ、Simvastatin や Clarithromycine の事例分析から、適切な LCM 戦略を選択することで、後発医薬品の市場参入後も先発医薬品は高い市場シェアを維持できるとした [2]。

L.Howard らは、活性物質の特許戦略が Fluvastatin と Atorvastatin の 医薬品独占期間に与える影響を評価した。また、物質特許以外の関連特許は、迂回技術の開発を抑え込むことが出来なければ、医薬品の独占期間を延長することは出来ないとした [3]。A. Kapczynski らは、Orange book に記載されている”Secondary Patent”を網羅的に解析し、製剤特許のリスト化によって、物質特許満了後に平均6.5年の

追加独占期間が付与されている結果を示した [4]。

先行研究の課題として、多くの研究が、限定された事例を対象とするケーススタディーであることが挙げられる。LCM 戦略を網羅的、定量的に議論している研究例は少なく、特に、New Formulation(NF) 戦略に特化した LCM 研究は皆無である。また、特許による医薬品独占期間延長という観点から、”Secondary Patent”の網羅的解析をしている上述の研究もあるが [4]、物質特許と異なり、”Secondary Patent”は迂回が可能なケースも多く、後発医薬品は特許独占期間中も市場参入が可能である。上述の研究では、ジェネリックメーカーによる市場参入時期や特許の有効性についての議論が欠如している。Orange Book を Knowledge Source として活用し、1998~2007 年の間に FDA 承認を受けた新薬の発見源（アカデミア、ベンチャーなど）を分析している研究例は存在するが[5]、本研究のように NF 医薬品を対象とし、外部技術の活用戦略を評価した研究例は皆無である。

3.研究対象とデータ収集

(1) LCM 効果の定量解析： 1991-2010 年までに、米国で承認された新製剤医薬品(NF)から、合剤を対象とした NF を除き、新成分(NME)及び新製剤(NF)の Sponsor 企業が同一である 180 承認を LEP (Lifecycle Extension Period)の分析対象とした。先発医薬品及び後発医薬品の承認に関する情報並びに Regulatory exclusivity に関する情報は、FDA のウェブサイト Drugs@FDA と Orange book から取得した。

(2) 外部製剤技術の取り込み評価： 2004 -2010 年に承認された全 NF 医薬品 (266) を対象に、Orange book を利用して各 NF 医薬品の製剤特許を特定し、NRI サイバーパテント 2 を利用して製剤特許に記載された出願人・発明者情報を抽出した。USPTO Patent Assignment Database を利用して、特許を受ける権利の譲受記録から 1st Assignee を特定した。医薬品承認情報は FDA のウェブサイト Drugs@FDA から取得した。

4.分析方法

(1) LEP (Lifecycle Extension Period)の測定方法

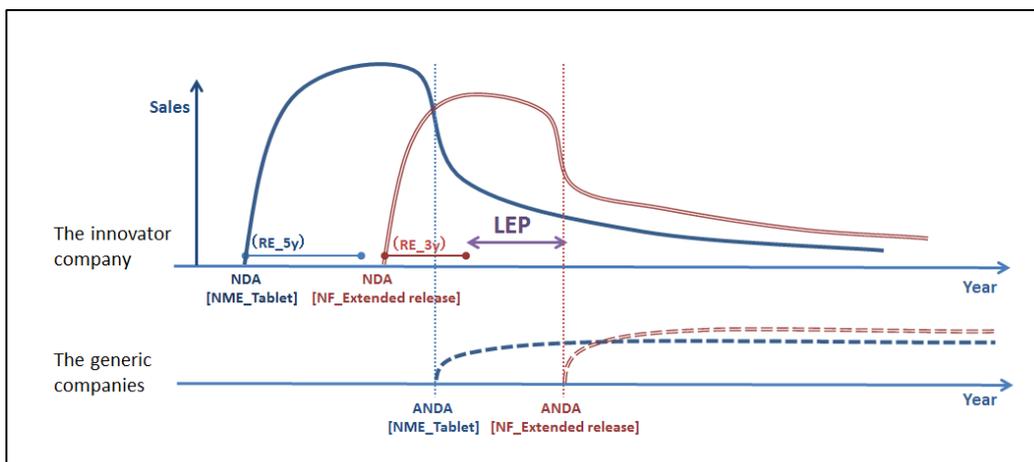


図 1. 新製剤(NF)によるライフサイクル延長期間(LEP)の測定方法

研究対象とした 180 承認の内訳は、①NME 及び NF の ANDA 承認がされている 96 承認及び、②NME

のみ ANDA 承認がされている 84 承認である。本研究では、②の情報、すなわち NF の ANDA 承認がされていない 84 承認の情報も分析に有効活用するため (Censored case)、生存時間分析 (Kaplan-Meier method) を採用した。NF による LEP は、NME に対する ANDA 承認日から、NF の ANDA 承認日までの期間と定義した (図 1)。なお、Regulatory Exclusivity(RE)は、後発医薬品の市場参入が認められていない期間であるため、RE 期間を LEP から差し引いて計算をした。

(2) 製剤カテゴリーの再分類

FDA が定義している製剤カテゴリーを、投与ルート観点から「経口(Oral)」と「非経口(Non-Oral)」の分類にまとめ直した。「非経口(Non-Oral)」のカテゴリーには、注射剤(Injection)や点眼剤(Ophthalmic)などの製剤が含まれる。また、Oral 製剤の中でも、Tablet や Capsule などの一般的製剤を「General-Oral」、徐放に関する製剤を「Extended-Oral」、その他経口製剤を「Other-Oral」と定義した。

5.結果と考察

(1) 生存時間分析を適用して、未だ ANDA の対象となっていない NF を含めた全 180 承認に関して、LEP を測定した。同じ Oral 製剤カテゴリーにおいて、Tablet や Capsule に代表される「General-Oral, n=29」と「Extended-Oral, n=38」の生存確率を比較した(図 2)。その結果、それぞれ生存期間中央値は、229 日、1498 日と有意に生存確率の差が観測された(Wilcoxon test: $p=0.0116$)。この結果は、Tablet や Capsule と比較して、特殊な製剤技術が必要とされる Extended/Delayed Release 等の剤型は、ジェネリックメーカーの市場参入に対して、技術的参入障壁及び特許参入障壁を築きやすいためと考えられる。

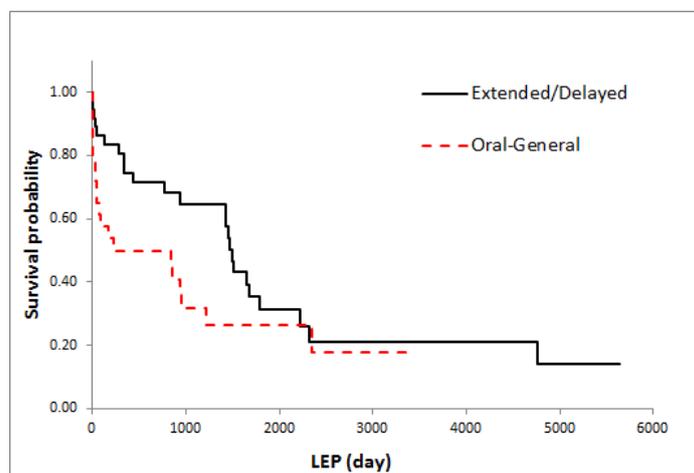


図 2. 製剤カテゴリー「General-Oral」と「Extended-Oral」の LEP の生存率曲線

(2) 2004 -2010 年に承認された全 NF 医薬品 (266) を対象に、「承認時スポンサー企業」と Orange Book にリスト化された「製剤特許 1st Assignee」を照合し、外部製剤技術の取り込み有無を分析した。その結果、製剤特許が Orange Book にリスト化された NF 医薬品のうち、約 65%の医薬品が、医薬品のスポンサー企業とは異なる外部由来の製剤技術を利用していることが明らかになった (図 3)。NF 医薬品を保護する外部由来の製剤技術特許のうち、アカデミア由来の製剤技術は殆ど存在しなかった。

Extended-Oral 及び Non-Oral 製剤は、General-Oral や Other-Oral 製剤と比較して、1 医薬品あたりにリスト化されている平均製剤特許数が多く、製剤特許に保護されている医薬品の割合が高いことが明らかになった。外部製剤技術の利用率に関して、Extended-Oral や Non-Oral などの技術的難易度の高い製剤技術ほど、外部由来の技術を利用している傾向が観察された。

6.まとめ

本研究では、LEP(Lifecycle Extension Period)を定量的に測定する方法を構築し、ジェネリックメーカーの参入が困難である Regulatory Exclusivity 期間の満了時点から、NF 医薬品が後発医薬品の参入を阻止できた期間の米国市場における網羅的解析を試みた。NF の剤型で分類した LEP の定量的解析によって、ジェネリックメーカーとの激しい競争に曝される経口(Oral)製剤の中でも、「Extended-Oral」は、他製剤と比較して後発品参入に対する生存確率を有意に高めていることが明らかになった。これらの結果は、先発医薬品メーカーにとって、既存医薬品のライフサイクルを延長するために、後発品に対する技術的参入障壁や特許参入障壁を構築する剤型戦略の重要性を LCM 戦略上示唆したもののといえる。しかし、Extended-Oral や Non-Oral など特殊技術を要する製剤は、当該技術の利用頻度の問題から先発医薬企業への投資に見合わないケースもあり、自社内に製剤開発機能を有さない企業も多い。本研究では、Orange book を knowledge source として活用し、製薬企業の外部由来製剤技術の活用戦略を定量的に評価したところ、製剤開発に専門的な技術・ノウハウが必要な場合や汎用的な技術特許を外部 DDS 企業が有している場合には、アウトソーシングやテクノロジーライセンスインによって、外部から製剤技術を取り入れる R&D 戦略を進める傾向があることを見出した。本研究の結果は、自社内で特殊製剤技術の開発機能を保持することの非効率性を示唆するものでもあり、今後の製薬企業の製剤開発戦略策定の一助になると考えられる。

参考文献

- [1] 厚生労働省ウェブサイト：ジェネリック医薬品の使用促進について(アクセス日 2013/01/15)
<http://www.mhlw.go.jp/seisaku/2012/03/01.html>
- [2] Dubey R and Dubey J. Pharmaceutical product differentiation: A strategy for strengthening product pipeline and life cycle management. J Of Med Marketing 2009; 9(2): 104–118.
- [3] Howard L. Fluvastatin and atorvastatin: A comparison of patent protection (Part 2). J Generic Med 2007; 5(1): 85–90.
- [4] Kapczynski A, Park C and Sampat B. Polymorphs and prodrugs and salts (oh my!): An empirical analysis of “secondary” pharmaceutical patents. PLoS One 2012; 7(12): e49470.
- [5] Kneller, Robert. 2010. Importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs. Nature Reviews Drug Discovery 9 (November) 867-882.

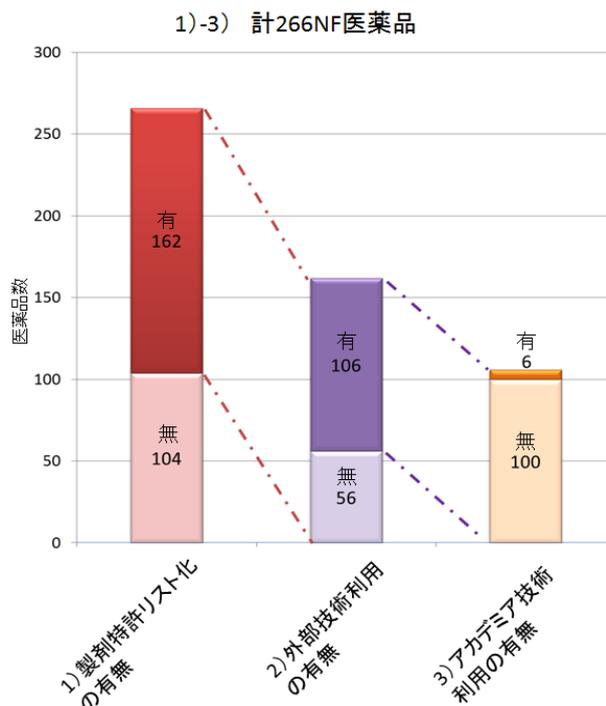


図3. 計266NF 医薬品の外部製剤技術の活用有無