

博士論文

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-

大道寺 謙悟

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－

東京大学大学院

新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻バイオ知財コース

大道寺謙悟

目次

用語集 (Glossary)	7
1. 序論 (Introduction)	9
1-1. 医薬品産業の現状	9
1-2. 特許制度と医薬品承認制度による製品保護.....	10
1-3. 米国医薬品産業の特徴	11
1-4. LCM (Lifecycle Management)戦略	12
1-4-1. 一般的な LCM 戦略の選択肢	12
1-4-2. FDA に対する新薬申請(NDA)と LCM 戦略の関係	12
1-5. 医薬品開発フローと外部技術・シーズの活用	16
2. 文献レビュー (Literature review)	18
2-1. LCM 戦略全般に関する研究	18
2-1-1. 事例研究	18
2-1-2. 定量解析	18
2-2. NF 戦略に特化した研究.....	18
2-2-1. NF 戦略の LCM 戦略における位置づけ	18
2-2-2. 事例研究	19
2-2-3. 定量解析	19
2-3. LCM 戦略における技術起源に関する研究	20
3. 本研究の目的	20
4. リサーチクエスション	21
4-1. NF 戦略モデル.....	21
4-2. 製剤カテゴリーの再分類.....	21
4-3. リサーチクエスションとその設定根拠.....	25
5. データ収集と分析方法	28
5-1. 研究対象とデータ収集	28

5-2. LCM 効果の測定方法	28
5-3. 生存時間分析の適用	29
5-4. 外部製剤技術の取り込み評価方法.....	31
6. 結果および考察.....	37
6-1. リサーチクエスションの検証結果.....	37
6-2. 結論 (Conclusion)	54
6-3. 考察.....	56
6-3-1. 参入障壁を構築する NF 戦略とは何か	56
6-3-2. 製剤技術のアウトソーシングについて.....	57
6-3-3. マネジメントに関するディスカッション	58
6-3-4. Methodology としての新規性.....	59
6-3-5. 本研究の限界	59
7. 結語	61
8. Appendices.....	62
9. 参考文献.....	72
Acknowledgements	75

用語集 (Glossary)

1. ANDA

Abbreviated New Drug Application の略であり、後発医薬品承認のために FDA に対して行う申請をいう。

2. Section 8 ANDA (虫食い申請)

承認されているが特許で保護されていない先発医薬品の適応症のみを医薬品ラベルに記載し、特許で保護されている適応症を医薬品ラベルから除くことによって、後発医薬品メーカーが申請する ANDA のことをいう。「効能・効果」に関して先発医薬品と後発医薬品の間で完全な一致は必要ではなく、一部一致により、後発医薬品の承認が認められる。Section 8 ANDA の申請者は、Paragraph IV certification の提出は必要ないため、最先申請者としての 180 日間の独占期間は得る資格はない。この申請は、"skinny"ラベリングや"carve-out"とも表現される。Section 8 ANDA は、先発医薬品の最先の適応症がすでに特許で保護されていないときに、後発医薬品メーカーが追加適応症の用途特許を回避することを意図した申請である。

3. Paragraph IV certification

先発医薬品メーカー及び特許権者へ向けて後発医薬品メーカーが提出する証明書であり、当該医薬品のオレンジブックにリスト化されている特許が無効であるか、侵害を回避していることを説明するものである。

4. Active Drug Combinations

FDC (Fixed dose combination)とも表現され、数種類の薬の成分(同種の薬効又は異種の薬効)を1つの薬の中に配合した医薬品をいう。

5. API

Active Pharmaceutical Ingredient の略であり、医薬品の有効成分となる物質をいう。

6. Authorized Generics

先発医薬品メーカー又は指定された第三者を通して販売されているブランドドラッグのジェネリック版をいう。

7. Hatch-Waxman Act

正式には、"Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984"といい、後発医薬品の承認を早期に取得できるように制定された法律をいう。

8. NDA

New Drug Application の略であり、新薬承認のために FDA に対して行う申請をいう。申請には、chemistry, pharmacology, medical, biopharmaceutical, statistics のデータが含まれる。

9. sNDA

supplemental NDA の略であり、医薬品承認事項の変更申請をいう。

10. NME

New molecular entity の略。新有効成分含有医薬品のことをいい、new biologics は含まれない。

11. NF

New Formulation の略であり、新製剤医薬品のことをいう。

12. Regulatory Exclusivity

後発医薬品の申請を受け付けないデータ保護期間及びマーケット保護期間のことをいう。NME の場合、データ保護期間が 4 年間、マーケット保護期間がそれよりも 1 年長い 5 年間となっている。

13. IND

Investigational New Drug の略であり、ヒトで新薬を試験するために、FDA に対して行う最初の申請をいう。

14. OTC

Over the counter の略であり、処方箋を必要としない薬のことをいう。

参考 : Martin A. Voet, *The Generic Challenge third edition*. Brown Walker Press Boca Raton, 2011, 163-174.

1. 序論 (Introduction)

1-1. 医薬品産業の現状

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世界中で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¹。

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が70%を超えている²。一方、日本の医薬品市場においては、後発医薬品の数量シェアは2009年時点で約23%であり、米国の72%と比べ未だ後発品への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²。

図1に、米国FDAで認可が必要なChemical type別のNDA (New Drug Application)の承認数推移(1961-2010年)を示した。

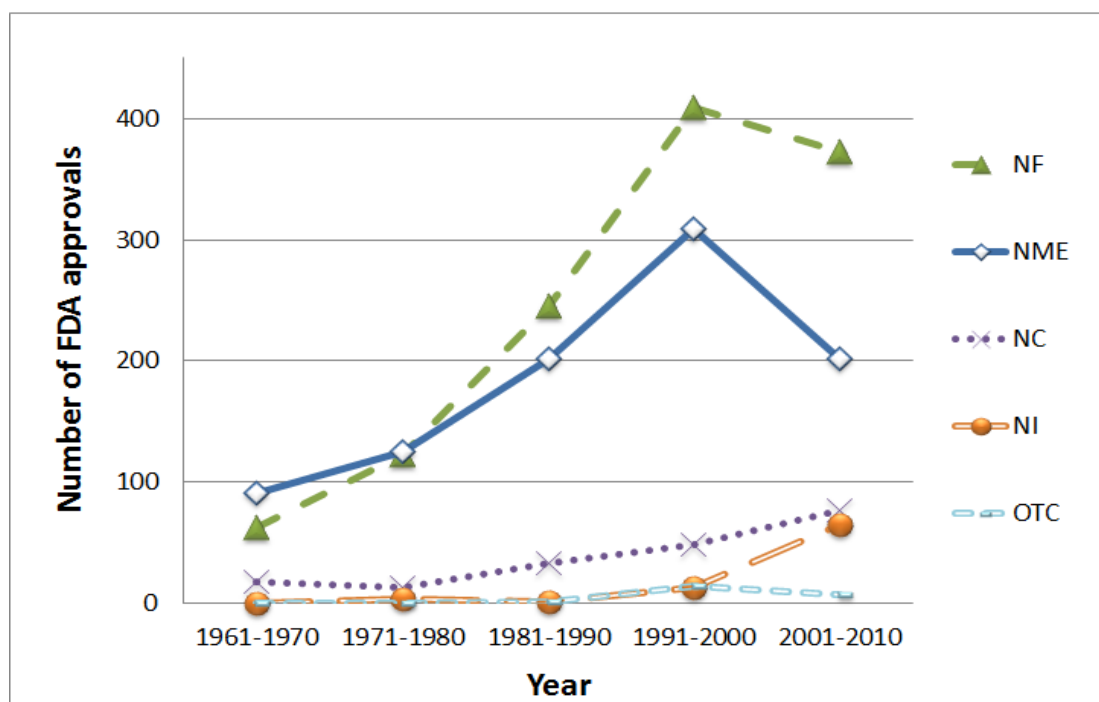


図1. 1961-2010年におけるChemical type別NDAの承認数の推移³⁰

NF: new formulation; NME: new molecular entity; NC: new combination; NI: new indication; OTC: over-the-counter.

図1から明らかなように、新有効成分含有医薬品（New Molecular Entity, NME）の承認数は、1991-2000年をピークに2001-2010年では大きく減少していることが分かる。1990年では、1つのNME医薬品を上市するために必要な開発コストが\$350 million程度であったが、2007年では必要な開発コストが\$2.5 billionまで増えたという試算結果も発表されている¹。このことは、NME医薬品のR&D効率が急激に低下していることを意味している。新製剤医薬品（New Formulation, NF）に注目すると、2001-2010年に入ってもそのNDA承認数を高水準に維持しており、NF医薬品の承認数はNME医薬品の約2倍の数となっている。これらの統計値は、既存医薬品(NME)の剤型を変更することによって、医薬品に新たな価値を付加することを目的としたNF戦略の重要性が、近年益々高くなっていることを示している。

以上のことから、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後発医薬品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と考えられる。

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戦略の中でも最も重要な選択肢の一つであるNew Formulation(NF)戦略に注目した。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検討する。

1-2. 特許制度と医薬品承認制度による製品保護

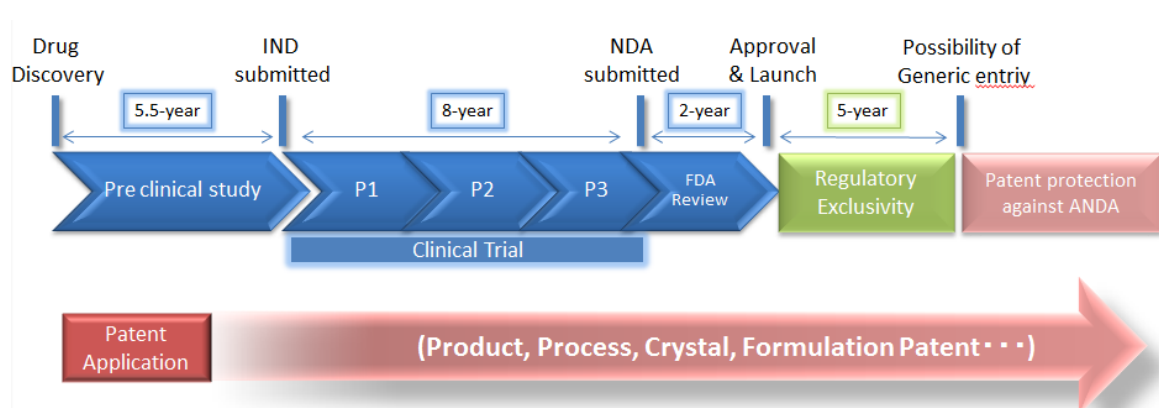


図2. 医薬品開発のフロー並びに特許制度及び医薬品承認制度による製品保護

(Source: Daidoji)

本研究の対象としている米国医薬品市場では、新規にNME承認を得た場合、日本の再審査期間に相当する”Regulatory Exclusivity (RE)”を5年間取得することが出来る。原則、当該

5年間は後発品メーカーが市場参入することが出来ない期間となっている。しかし、RE満了後、一定条件を満たすことにより（ANDA制度、詳細は後述する）、後発医薬品メーカーはNME医薬品と同じ成分を含有する後発医薬品の上市が可能となる。そのため、先発医薬品メーカーは、特許による製品保護（Patent Protection）により後発医薬品に対する参入障壁を構築する。具体的には、Preclinical study から Clinical study の間に、物質特許、製法特許、用途特許、結晶特許、製剤特許など、様々なカテゴリーに分類される特許を出願して、特許制度の観点からNME医薬品の製品保護を試みる。このように、「医薬品承認制度」と「特許制度」という2つの制度を利用して自社開発品の保護を図る点が、医薬品産業の大きな特徴である。医薬品産業にとって、医薬品承認制度による製品保護と特許による製品保護の両方を最大限活用することが最重要課題となる。

1-3. 米国医薬品産業の特徴

本研究を進める上で把握しておくべき、米国に特徴的な制度について以下に説明する。

(1) 簡略新薬申請書「ANDA (Abbreviated New Drug Application)」

経口医薬品(Oral)の場合、後発医薬品が先発医薬品と「生物学的に同等」であることを証明すれば、ジェネリックメーカーは臨床試験を再度実施する必要は無く、多額の開発費用をかけずに、後発医薬品の製造販売が可能になる制度である。但し、後発医薬品は、先発医薬品と同一の活性化合物を含み、剤型、力価、投与ルート等が同一であり、先発薬と同じ適応を持つという一定の条件を課される⁷。

(2) 特許制度による独占権「Patent Exclusivity」

原則として特許出願日から20年の特許存続期間が認められている。また日本と同様に、特許期間延長制度も存在し、具体的には、(IND申請日からNDA申請日までの期間)×1/2+(NDA申請日から承認日までの期間)で計算される延長期間が、5年を超えず、かつ承認日から14年を超えない範囲で特許期間延長が認められる。

米国においては、医薬品を保護する特許情報の開示が製薬企業に義務付けられており、これら特許に関する情報はOrange Bookに掲載される。Orange bookに特許を掲載している限り、ジェネリックメーカーのANDA申請時には、当該特許を侵害していない旨の主張等(パラグラフIV証明等)が必要になり、ジェネリックメーカーは先発医薬品メーカーに通知をする義務がある。先発医薬品メーカーが、通知を受けてから45日以内にジェネリックメーカーに対して特許権侵害訴訟を提訴した場合、米国食品医薬品局(FDA)によるANDA承認が一定期間停止(30カ月)されるため、先発医薬品メーカーにとって、Orange bookへの特許リスト化が重要なLCM戦略の一つとなっている。

(3) 医薬品承認制度による独占権「Regulatory Exclusivity」

医薬品の承認手続きに必要な前臨床試験及び臨床試験の実施には莫大な投資が必要とな

るため、先発医薬品メーカーがFDAに提出したデータに対して、一定期間の保護が与えられている。米国においては、6種類の独占権が認められており、新成分医薬品(NME)に5年、新製剤医薬品(NF)に3年、新薬効医薬品(NI)に3年、希少医薬品(OD)に7年、小児を対象とする臨床試験の実施(PED)に6カ月、パラグラフIVを宣言したANDAのFirst Filerに180日の独占期間が認められている。原則、当該独占期間中にジェネリックメーカーが市場参入することは認められていない。

例えば、物質特許が承認前にすでに満了しているNME医薬品などは、後発医薬品メーカーに対する特許参入障壁を築くことが難しいため、医薬品承認制度上の5年のRegulatory Exclusivityが参入障壁として大きな意味を持つ。

1-4. LCM (Lifecycle Management)戦略

1-4-1. 一般的なLCM戦略の選択肢

LCM戦略とは、先発医薬品メーカーが、主にオリジナルのNME(New Molecule Entity)を製品改良し、医薬品価値を最大化することを目的とした戦略をいう。代表的なLCM戦略の選択肢としては、以下の項目が例として挙げられる³⁻⁶。

- ✓ Active Drug Combinations
- ✓ New Indication
- ✓ New Formulation
- ✓ Over The Counter strategy
- ✓ Authorized Generics

上記戦略のうち、多くはNDA(New Drug Application)のChemical typeで判別が可能である。1-2.の図1.1.に示したように、FDA Databaseを利用することで、製薬企業のLCM戦略を詳細に解析することが可能である。

上記選択肢のうち、本研究の対象としているNF(New Formulation)戦略とは、医薬品原薬(API)を、錠剤、カプセル、顆粒といった経口(Oral)製剤や注射剤や点眼剤といった非経口(Non-Oral)製剤などへ剤型的処理を施すことにより、競合品との差別化や服薬コンプライアンスを向上させることで医薬品価値の最大化を図る戦略をいう。

LCM戦略の選択肢は上述のように分類することができるが、第一世代製品(NME医薬品)及び第二・三世代製品(NME以外の医薬品)との関係でLCM戦略を分類すると次項1-4-2.のように説明することができる。

1-4-2. FDAに対する新薬申請(NDA)とLCM戦略の関係

FDAに対する新薬申請(NDA)とLCM戦略の関係を図3にまとめた。第一製品(NME医薬品)を上市した後、先発医薬品メーカーが取り得る戦略として、主に以下のLCM戦略(1)-(3)を挙げることが出来る。

✓ LCM 戦略(1) : NME 医薬品のラベル変更

戦略(1)は、第一製品（NME 医薬品）を上市した後に、第一製品の市場の拡大を図る戦略である。具体的には、第一製品の医薬品ラベルを変更する戦略であり、FDA 申請上は NDA ではなく、sNDA(supplemental NDA)によって分類されている。sNDA は、日本での医薬品承認後の「一部変更申請」に該当し、既に承認を受けている医薬品について新規適応等で追加承認を受けるとき等に利用される申請である。以下、sNDA の申請例を列挙する(2012.12.24 時点の FDA 分類)。

SE1: A new or modified indication

SE2: A new dosage regimen

SE3: A new route of administration

SE4: A comparative efficacy claim

SE5: patient population altered

SE6: An Rx-to-OTC switch

SE7: Accelerated Approval

SE8: Efficacy Supplement with Clinical Data to Support

例えば、SE1 は新規適応症の追加に該当する。先発医薬品メーカーは第一製品を上市した後に、その製品に対して新規適応症の追加承認を次々に取得し、医薬品の製品ラベルを順次変更することによって、患者層の拡大を図ることが可能である。適応症の追加承認の際に、先発医薬品メーカーが別途臨床試験を実施した場合には、Regulatory 上の独占権を新たに取得可能である（参照：1－3．米国医薬品産業の特徴）。

戦略(1)の特徴として、後発医薬品メーカーによる「Section 8 ANDA (虫食い申請)*」が可能であるため、戦略(1)の実行のみでは、第一製品自体の寿命延長は難しいことが挙げられる（*用語集で説明）。

✓ LCM 戦略(2) : 次世代医薬品の市場投入

戦略(2)は、第一製品を上市した後に、第一製品の NME を用いて、新たな臨床試験が必要となるような第一製品に対する改善を加えた第二（第三）製品を市場に投入する戦略である。次世代製品の市場投入によって、図 3 の S(2)に描かれているように、(2)-1, (2)-2, (2)-3 の 3 つに分類された LCM 効果（先発医薬品メーカーの LCM 戦略が医薬品の総売上と与える影響）を期待することが出来る。(2)-1 は、第一製品と第二製品の相乗効果により全体として医薬品 Sales を向上させる戦略であり、(2)-2 は、第一製品と第二製品の売上相乗効果に加えて、第一製品に対する後発品が市場参入した後も、第二製品によって後発医薬品の市場参入を抑える戦略である。(2)-3 は、第一製品に後発品が市場参入した後に、第二製品を

上市する戦略であり、第二製品自体によって後発医薬品の市場参入を抑えることが期待される。

戦略(2)の特徴は、戦略(1)の sNDA とは異なり、新製品を上市するために新たに NDA 承認を取得する必要がある点である。以下、 Chemical type 別 NDA の種類を列挙する(2012.12.24 時点の FDA 分類)。

- 1: New molecular entity (NME)
- 2: New ester, new salt, or other noncovalent derivative
- 3: New formulation
- 4: New combination
- 6: New indication
- 8: OTC switch

戦略(2)は、既に第一製品 (NME 医薬品)が上市された後の戦略となるため、Chemical type1 の New molecular entity (NME)の選択肢は戦略(2)から除かれる。戦略(2)は、第一製品とその後上市した第二 (第三) 製品の間での市場浸食、いわゆるカニバリゼーションが少なからず生じ得ると考えられるが、カニバリゼーションの影響評価は困難であるため、第一製品の売上と第二製品の売上を完全に分離して評価することはできない。つまり、LCM 効果の定量測定においては、製品売上を用いる方法ではなく、別の代理変数の導入により評価することが課題となっている。

✓ LCM 戦略(3) : 次世代医薬品のラベル変更

戦略(3)は、第二 (第三) 製品の市場投入後、戦略(1)と同様に、第二 (第三) 製品に対して、新規適応症を追加することにより医薬品ラベルを変更し、市場の拡大を図る戦略である。戦略(1): NME 医薬品のラベル変更と同様に、後発医薬品メーカーによる「虫食い申請」が可能であるため、戦略(3)の実行のみでは、第二 (第三) 製品自体の寿命延長は難しいと考えられる。

以上まとめると、先発医薬品メーカーの LCM 戦略とは、「既存製品の市場拡大(S(1),S(3))」と「次世代製品の市場投入(S(2))」の繰り返しであると表現することができる。このように、LCM 戦略の実施状況は FDA への申請レコードからトレースできることから、FDA database から先発医薬品企業の申請情報を取得することにより、先発医薬品メーカーの LCM 戦略を詳細に解析することが可能である。

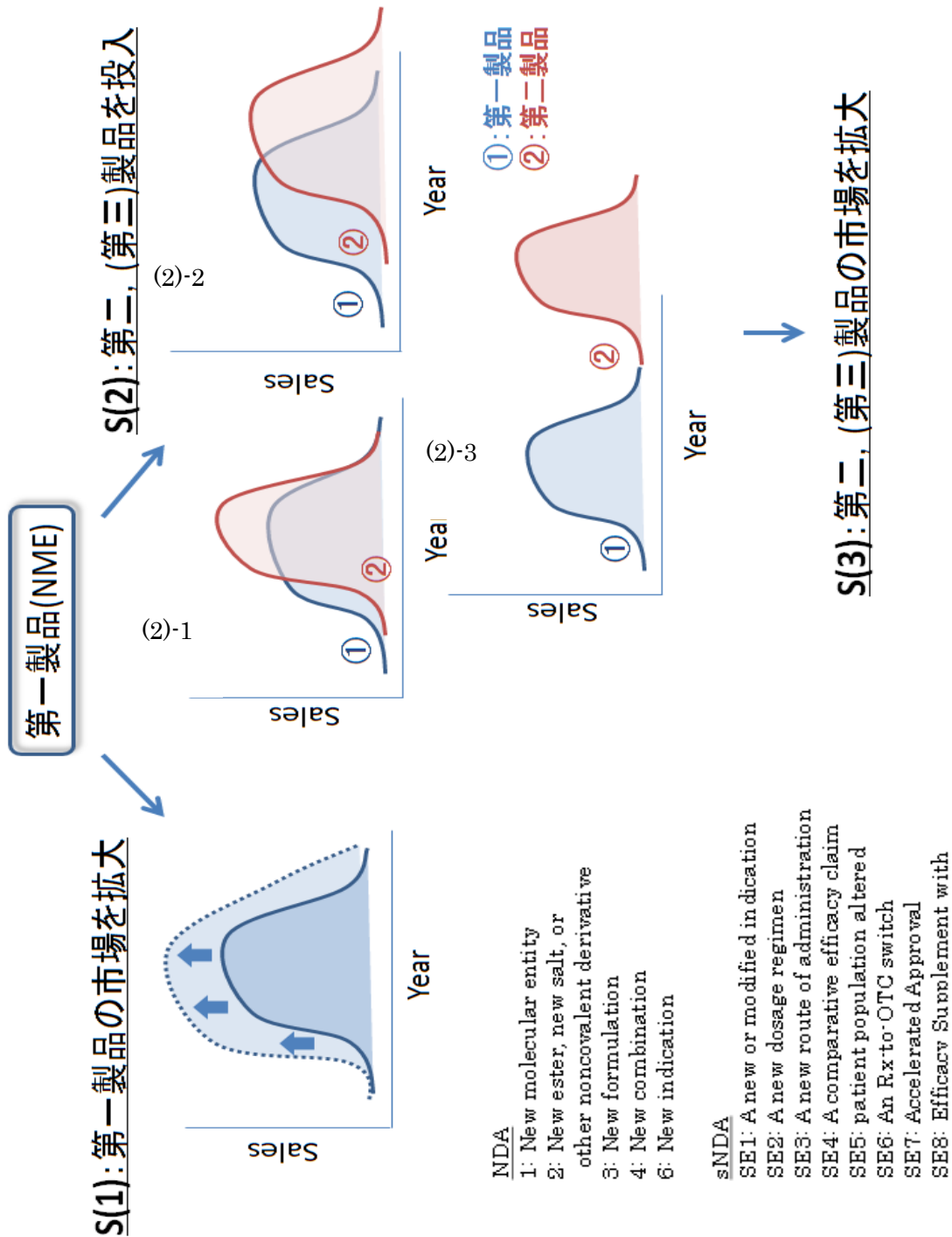


図3. 第一製品(NME)上市後の LCM 戦略の分類(S(1)-(3)) (To be published)

1-5. 医薬品開発フローと外部技術・シーズの活用

図4に、医薬品開発フローにおいて、Preclinical study から Approval までの「NME 開発フェイズ」及び、NME 医薬品の承認後に、NME 医薬品の改良を試みる「LCM フェイズ」の概念図を示した。それに加えて、各フェイズにおける外部由来シーズ・技術の取り込みに関する概念を加えている。NME 開発フェイズにおいては、医薬品を上市するために、Preclinical study から Clinical study, そして Approval に至るまでの成功確率は約 30591 分の 1 と言われている⁸。NME 医薬品を全て自社開発するケース、いわゆる「自前主義」の研究開発戦略は未だに存在するが、近年では、外部から新薬のシーズを取り入れることによって NME 研究開発の成功確率を向上させる開発戦略が多く採用されている⁹。

NME 開発フェイズは、NME 医薬品を上市することを目的としていることから、外部アカデミアやベンチャー企業から取り入れる外部由来シーズ・技術の多くは、新規化合物シーズが主になると考えられる。一方、LCM フェイズでは、既に NME 医薬品が上市された後に既存医薬品を改良することを目的としているため、外部アカデミアやベンチャー企業から取り入れるシーズ・技術は、新規化合物シーズではなく、新規適応症や新製剤技術に関連する外部由来技術取り込みがメインとなると考えられる。

本研究では、NME 開発フェイズではなく、LCM フェイズによって実行される NF 戦略に特に注目し、当該フェイズにおける外部由来の製剤技術取り込み戦略を定量的に検討する。

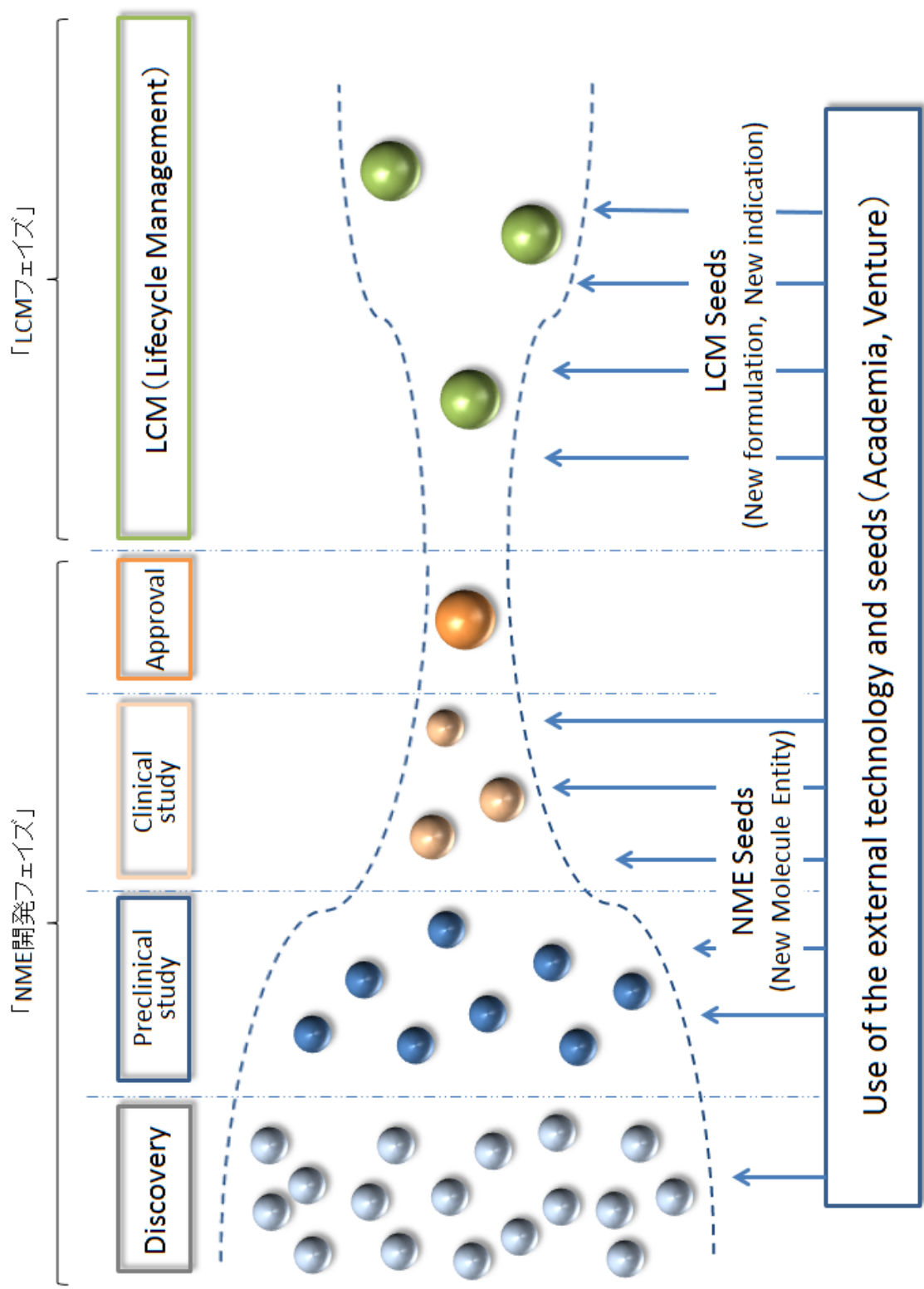


図4. NME 開発フェーズと LCM フェーズにおける外部技術取り込みの概念図

(To be published)

2. 文献レビュー (Literature review)

2-1. LCM 戦略全般に関する研究

2-1-1. 事例研究

米国医薬品産業を対象として、LCM のケーススタディー研究を実施している例は多数存在する。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ことを示している¹⁰。

2-1-2. 定量解析

統計的手法を用いて、LCM 戦略に影響を与える様々な要因を網羅的、定量的に解析している研究もいくつか存在する¹¹⁻¹⁴。

Grabowski らは、一定期間内に後発品の参入を受けた NME に対して、医薬品の市場独占期間を被説明変数とし、Regression Analysis を用いて、医薬品の売上、パラグラフIV宣言の有無等が市場独占期間に与える影響を議論している¹¹。Hemphilla らは、実質的な市場独占期間やパラグラフIVの有無と医薬品の売上等の様々な要因との関係を Regression analysis を用いて定量的に考察している¹²⁻¹³。Morton らは、慢性疾患領域や経口医薬品といった要素は後発品企業にとって魅力的であるが、Advertising は後発品参入の抑止力にはならないと統計的手法により結論づけている¹⁴。

上記のように、医薬品の市場独占期間を Regression analysis により定量的に解析している論文はいくつか存在しており、先発医薬品のライフサイクルに対する議論がなされているが¹¹⁻¹⁴、Regression analysis は後発品が市場参入した事例のみしかデータセットとして扱えない統計手法である。例えば、後発品がまだ承認されておらず先発品が市場に残っている事例(termination of the study)や後発品が参入する前に先発品が市場撤退した事例(drop out)など、いわゆる「Censored case」を考慮していないことになる。

2-2. NF 戦略に特化した研究

2-2-1. NF 戦略の LCM 戦略における位置づけ

NF 研究に関して、NF 戦略と他の戦略 (NI 戦略, FDC 戦略など) との関係を論じている研究 (相対的な戦略論) と、NF 戦略の選択肢を評価している研究 (NF 内の戦略論) に大別することが出来るが、後者の研究例は殆どない。

Tony らは、数ある LCM 戦略の中でも、過去 20 年間で最も広く利用された LCM 戦略は

New Formulation 戦略であり、その重要な役割の一つとして、後発品の市場参入を阻止する役割が挙げられるとしている¹。

2-2-2. 事例研究

Manso らは、様々な剤型の追加承認を取得し、順次新製剤を販売していくことで、後発品が市場参入後も、先発品の処方数を維持することが出来る例をいくつか説明している¹⁵。

Dubey らは、Clarithromycin の事例を示し、適切な剤型を選択することで、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¹⁰。加えて、New Formulation 戦略の特徴として、錠剤、カプセルといった一般的な製剤は、低い技術障壁や短い開発期間などから、好ましい開発オプションであるが、急速なジェネリック化を受け易いとも述べている。一般的な製剤に対して、投与頻度を減らすことのできる徐放製剤のような剤型は最も好まれている剤型の一つであり、複雑な製剤技術を必要し、特許で保護されているような製剤は、後発品に対する高い参入障壁を与えると説明している¹⁰。

後発品参入に対する特許の影響を調べた研究もいくつか存在する¹⁶⁻¹⁸。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¹⁶⁻¹⁷。

NF に関する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。

2-2-3. 定量解析

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¹⁸。彼らは、Secondary patent を、「化合物の医療用途、配合剤、製剤 (Tablets, topical forms)、用法用量、製造方法等」であると説明している。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存在するが¹⁸、物質特許と異なり、”Secondary Patent”は迂回が可能なケースが多く、後発医薬品は”Secondary Patent”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、後発品企業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。

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。カプセルや錠剤といった一般的な製剤よりも、複雑な製剤技術を要する徐放性製剤等の方が後発品に対する参入障壁が高いことは先行研究でも述べられているが¹⁰、先発品企業が選択した剤型によって、どの程度後発品の参入抑止力が異なるのか、定量的な検討がなされた例は皆無である。

2-3. LCM 戦略における技術起源に関する研究

主に NME 開発フェイズ（参照：1-5. 創薬開発フローと外部技術・シーズの活用）に注目し、新薬等の発見源（アカデミア、ベンチャーなど）を分析している研究例はいくつか存在する^{9,19}。Kneller は、Orange Book を Data Source として活用し、1998~2007 年の間に FDA 承認を受けた新薬（252 薬剤）の発見源（アカデミア、ベンチャーなど）を分析し、約 24% が大学由来、約 18% がバイオテクノロジー企業由来であるという結果を示している⁹。

Orange Book を Data Source として活用し、FDA 承認を受けた新薬の発見源を分析している研究例等は存在するが、先行研究は NME を対象として「物質特許」を中心に分析が実施されている。医薬の研究開発において、「物質特許」以外にも外部イノベーションを取り込む機会は多く存在するが、NME 開発フェイズではなく、既存の NME 医薬品の価値を最大化することを目的とした LCM フェイズに注目し、NF 医薬品の外部技術の活用を評価した研究例は殆どない。LCM フェイズにおける外部由来技術の取り込みがどれだけ進んでいるかは解明されていないため、マネジメント上の問題としての議論がされておらず、LCM フェイズにおけるオープンイノベーションの戦略が語られていない。

3. 本研究の目的

先発医薬品メーカーの LCM 効果を定量的・網羅的に解析することによって、製薬企業の LCM 戦略を検証することを目的とする。また、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・網羅的に評価することを目的とする。

4. リサーチクエスチョン

4-1. NF 戦略モデル

図5に、NF 戦略のモデル図を示す。

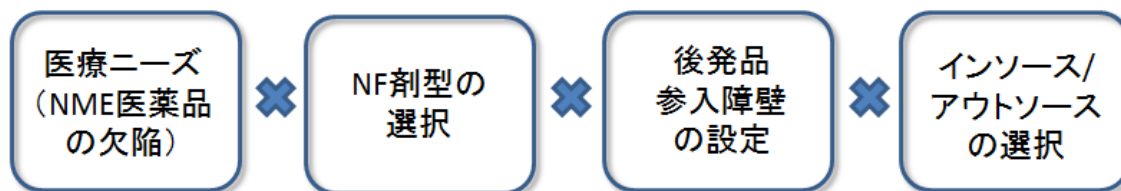


図5. NF 戦略のモデル図 (To be published)

NF 戦略において最初に考慮すべきは、図5に示しているように、NF 戦略の第一因子である「医療ニーズ (NME 医薬品の欠陥)」を把握することである。NME 医薬品の欠陥とは、API の物性等が原因で生じる。例えば、API の化学的安定性が著しく悪い場合、製剤に工夫を施すことにより安定性の改善を図ることは可能であるが、製剤的工夫によっても未だ医薬品としての課題が残る場合も多い。このように、NME 医薬品において医療ニーズに対する課題が存在することを「NME 医薬品の欠陥」と考える。

しかし、「医療ニーズ (NME 医薬品の欠陥)」という要素に関して、医薬品の有効成分毎に物性プロファイルは多岐に渡り、NME 医薬品として選択されている剤型種も異なるため、その詳細を評価することは難しい。そのため、第一因子も NF 戦略の重要因子と考えられるが、本研究では当該因子の評価を実施しない。第一因子をブラックボックスとし、残りの3因子を定量的に評価することにより、一般論としてのNF 戦略を検証する。

4-2. 製剤カテゴリーの再分類

NF 戦略の第2因子である「NF 剤型の選択」を検証する上で、どれだけの剤型選択肢が存在するのかを把握する必要がある。剤型選択肢に関しては、FDA が定義している製剤分類154種を利用することとした。表1に、FDA 剤型分類の一例を示す。次に、NF 戦略における剤型選択肢の包括的評価をするために、表1のFDA 剤型分類を独自にカテゴリー化することを試みた。まず、投与ルート観点から「経口(Oral)」と「非経口(Non-Oral)」の分類に、FDA 剤型をまとめ直した(表2)。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。次に、Oral 製剤を更にグループ化し、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。独自に再構成した剤型グループを、NF 戦略モデル

の第二因子「NF 剤型の選択」における戦略上の選択肢として設定し, NF 戦略を検証した。

表 1. FDA による製剤分類の一例²⁹

AEROSOL	CAPSULE, LIQUID FILLED
AEROSOL, FOAM	CELLULAR SHEET
AEROSOL, METERED	CLOTH
AEROSOL, POWDER	CONCENTRATE
AEROSOL, SPRAY	CREAM
BAR, CHEWABLE	CREAM, AUGMENTED
BEAD	CRYSTAL
CAPSULE	DISC
CAPSULE, COATED	DOUCHE
CAPSULE, COATED PELLETS	DRESSING
CAPSULE, COATED, EXTENDED RELEASE	DRUG DELIVERY SYSTEM
CAPSULE, DELAYED RELEASE	ELIXIR
CAPSULE, DELAYED RELEASE PELLETS	EMULSION
CAPSULE, EXTENDED RELEASE	ENEMA
CAPSULE, FILM COATED, EXTENDED RELEASE	EXTRACT
CAPSULE, GELATIN COATED	FIBER, EXTENDED RELEASE
CAPSULE, LIQUID FILLED	FILM
CELLULAR SHEET	FILM, EXTENDED RELEASE
CLOTH	FILM, SOLUBLE
CONCENTRATE	FOR SOLUTION
CREAM	FOR SUSPENSION
CREAM, AUGMENTED	FOR SUSPENSION, EXTENDED RELEASE

表 2. FDA 製剤カテゴリーの再分類表

Route	Categories	Dosage forms (FDA)
Oral	General-Oral	TABLET; ORAL CAPSULE; ORAL
	Extended-Oral	TABLET, EXTENDED RELEASE; ORAL, TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL, SUSPENSION, EXTENDED RELEASE; ORAL, CAPSULE, EXTENDED RELEASE; ORAL, CAPSULE, DELAYED RELEASE; ORAL, FOR SOLUTION, TABLET, DELAYED RELEASE; <u>ORAL and so on.</u>
	Other-Oral	TABLET, ORALLY DISINTEGRATING; ORAL, SUSPENSION; ORAL, SOLUTION; ORAL, TABLET, CHEWABLE; ORAL, SYRUP; ORAL, TABLET; BUCCAL, <u>FILM; ORAL and so on.</u>
	Non-Oral	INJECTABLE; INTRAVENOUS INJECTABLE; IV (INFUSION) INJECTABLE; SUBCUTANEOUS INJECTABLE; INTRAMUSCULAR SPRAY, METERED; NASAL SHAMPOO; TOPICAL AEROSOL, FOAM; TOPICAL PATCH; IONTOPHORESIS, TOPICAL GEL; TOPICAL INSERT; VAGINAL POWDER; INHALATION SOLUTION, METERED; TRANSDERMAL <u>SOLUTION/DROPS; OPHTHALMICN, and so on.</u>

4-3. リサーチクエスチョンとその設定根拠

本研究では、NF 戦略の3つの要素、「NF 剤型の選択」、「後発品参入障壁の構築」、「インソース/アウトソースの選択」の選択肢を評価するため、6個のリサーチクエスチョン（下位リサーチクエスチョンを含めると8個）を設定する。

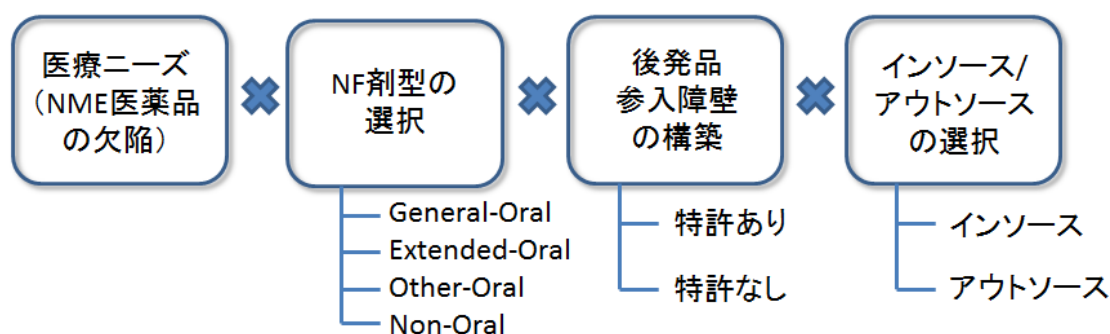


図5（再掲）. NF 戦略のモデル図 (To be published)

以下に、NF 戦略の戦略要素の評価とリサーチクエスチョンとの対応を示す（表3、図5）。

表3. NF 戦略の戦略要素とリサーチクエスチョンの対応

NF 戦略の戦略要素	リサーチクエスチョン (RQ)
医療ニーズ (NME 医薬品の欠陥)	— 本研究では検証対象外 —
NF 剤型の選択	RQ 1 : NME 医薬品と比べて、NF 医薬品には多様な剤型が採用されているか？ RQ 2 : Oral 製剤の中でも高度な製剤技術を利用した Extended-Oral 製剤の NF 医薬品は、LCM 効果を高めるか？ RQ 3 : Non-Oral 製剤は、Oral 製剤と比べて LCM 効果を高めるか？
特許による後発品 参入障壁の構築	RQ 4 : NF 医薬品を保護する製剤関連特許は、LCM 効果を高めるか？
インソース/アウト ソースの選択	RQ 5-1 : NF 医薬品には外部由来の製剤技術が利用されているか？ RQ 6 : 製剤イノベーションのソースの多くはアカデミアであるか？
複数の戦略要素	リサーチクエスチョン (RQ)
NF 剤型の選択 × インソース/アウト ソースの選択	RQ 5-2 : 高度な製剤技術を利用した特殊製剤はアウトソーシングされているか？

NF 剤型の選択 × 特許による後発品 参入障壁の構築	RQ 5 - 3 : 一般的な製剤と比べて、高度な製剤技術を利用した特殊製剤は多くの特許で保護されているか？
--------------------------------------	--

以下に、リサーチクエスチョン (RQ) に対する設定根拠を記載する。

(RQ 1) NME 医薬品と比べて、NF 医薬品には多様な剤型が採用されているか？

✓ 設定の根拠

NME 医薬品と比べて、NF 医薬品は利便性向上等を目的とした剤型を採用することにより、医薬品価値の最大化を図っていると考えられるので、多種多様な剤型が採用されているはずである。

(RQ 2) Oral 製剤の中でも高度な製剤技術を利用した Extended-Oral 製剤の NF 医薬品は、LCM 効果を高めるか？

✓ 設定の根拠

錠剤やカプセルといった一般的な製剤技術ではなく、高度な製剤技術を要する特殊製剤 (例えば、徐放性製剤など) は、技術的参入障壁及び特許参入障壁の観点から、後発医薬品メーカーが先発品を模倣し難いため¹⁰、後発品の市場参入が遅くなると考えられる。

(RQ 3) Non-Oral 製剤は、Oral 製剤と比べて LCM 効果を高めるか？

✓ 設定の根拠

全医薬品の売上の約 70%が Oral 製剤であると言われており²⁰、Non-Oral 製剤は Oral 製剤と比べて医薬品市場規模が小さい。ANDA 承認制度上も、Non-Oral 製剤の承認は Oral 製剤より厳しくなるケースが存在するため、後発医薬品メーカーが市場に参入し難い分野であると考えられる。

(RQ 4) NF 医薬品を保護する製剤関連特許は、LCM 効果を高めるか？

✓ 設定の根拠

製剤関連特許は、後発品メーカーに対する参入障壁として有効であると考えられる。

(RQ 5 - 1) NF 医薬品には外部由来の製剤技術が利用されているか？

(RQ5-2) 高度な製剤技術を利用した特殊製剤はアウトソーシングされているか？

(RQ5-3) 一般的な製剤と比べて、高度な製剤技術を利用した特殊製剤は多くの特許で保護されているか？

✓ 設定の根拠

(RQ5-1) 近年, NME 開発フェイズにおけるオープンイノベーションの重要性が益々高まっていることから, 同様に LCM フェイズにおいても外部製剤技術を活用して NF 医薬品を上市するケースが多いと考えられる。

(RQ5-2) 錠剤やカプセルといった一般的な製剤技術とは異なり, 高度な製剤技術を必要とする特殊製剤は, アウトソーシングやライセンスイン等のビジネスモデルを採用することにより, 外部由来の製剤技術を多く利用していると考えられる。

(RQ5-3) 一般的な製剤と比べて, 高度な製剤技術を利用した特殊製剤ほど, 技術的難易度が高いため, 多くの製剤特許の取得が可能であると考えられる。

(RQ6) 製剤イノベーションのソースの多くはアカデミアであるか？

✓ 設定の根拠

NME 医薬品における医薬品発見源の約 24% が大学に由来するという報告があるが⁹, NME 開発フェイズではなく, LCM フェイズにおける製剤イノベーションの多くもアカデミア由来であると考えられる。

5. データ収集と分析方法

5-1. 研究対象とデータ収集

1991年から2010年までに、米国で承認された新製剤医薬品(NF)から合剤を除き、新成分(NME)及び新製剤(NF)の Sponsor 企業が同一である 301 承認中(図6), NME に対する ANDA が承認されている 180 承認を研究対象とした。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@FDA²⁸ と Orange book 1995-2011 から取得した。過去分の Orange book は、Internet Archive (<https://archive.org/index.php>)を利用して、データを取得した。

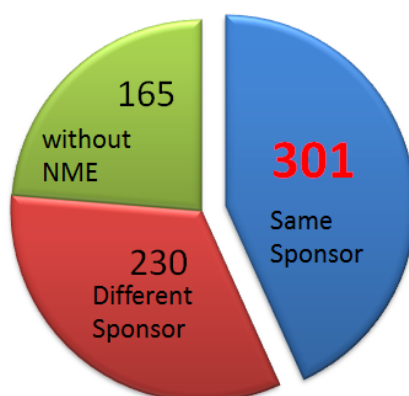


図6. 1991-2010年 NF 696 承認における NME 及び NF 医薬品の Sponsor 同一性

5-2. LCM 効果の測定方法

LCM の効果を定量的に測定するための理想的な方法は、売上をベースに LCM 効果を検討することである。「1-5. FDA に対する新薬申請(NDA)と LCM 戦略の関係」の項でも述べたが、医薬品の LCM とは、最も単純化して考えると、既存製品の市場拡大と新製品の市場投入の繰り返しであり、その LCM 効果は総売上 AUC (曲線下面積) によって定量化する方法が理想的であると考えられる(図3)。LCM 効果測定のための定量方法を、LCM 実施時の総売上 (AUC sales with LCM) と LCM 未実施時の総売上 (AUC sales without LCM) を用いて表すと下式のようなになる。

$$\begin{aligned} \text{LCM effects} &= \text{AUC sales with LCM} - \text{AUC sales without LCM} \\ &= S(1) \times S(2) \times S(3) - S(0) * \end{aligned}$$

*S(0): LCM 未実施, S(1): NME 医薬品のラベル変更, S(2): 次世代医薬品の市場投入, S(3): 次世代医薬品のラベル変更

しかし、LCM 実施時と LCM 未実施時の総売上を比較することは、理論上不可能であるため、実質的に LCM 効果（売上伸び率）の定量化は難しい。

本研究で研究対象とした NME 及び NF 医薬品のうち、約 30 サンプルをランダム抽出し、NME 医薬品の適応症と NF の適応症の比較を実施したところ、全てのサンプルで NME における適応症と NF の適応症が全部重複又は一部重複していることが分かった（Appendix 表 S1 参照）。これらのことから、NME 医薬品と NF 医薬品の市場に関して、殆どのケースで、市場のカニバリゼーションが生じていることが予想される。

そこで、本研究では LCM 効果（売上伸び率）の代理変数の一つとして、NF 製品の「製品寿命」に注目した。NF 製品の市場投入による LCM 効果を、「NF 製品単独で後発品参入をブロックしている期間」と定義し、第一製品(NME)との関係で「売上」及び「独占期間」のカニバリゼーションを受けない方法論を考案した。具体的には、NF 医薬品による LCM 効果をライフサイクル延長期間（LEP）として、定量的解析を試みた（図 7）。

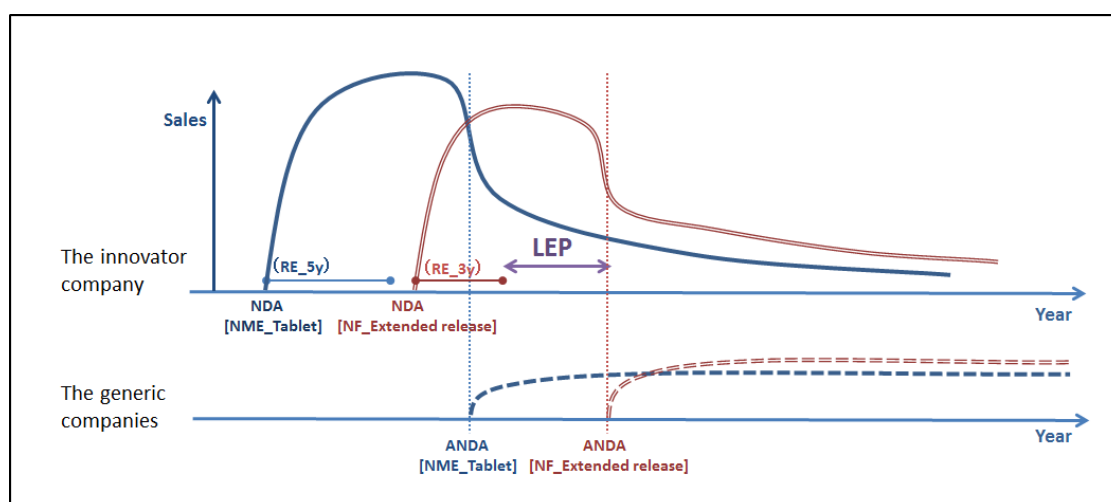


図 7. 新製剤(NF)によるライフサイクル延長期間(LEP)の測定方法³⁰

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 7）。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。新製剤(NF)承認と同時に、希少医薬品(OD)承認の RE が認められている場合は、RE 期間は 3 年(NF)ではなく、7 年(OD)を基準にした。

5-3. 生存時間分析の適用

網羅的、定量的に市場独占期間を議論するために、多変量解析では分析対象に含まれない「Censored case」を含めることによって、初めて正確な解析及び検討が可能になると筆者は考えた。そこで、本研究では、解析方法に生存時間分析を採用した。

研究対象とした NF180 承認（参照：5－1）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。

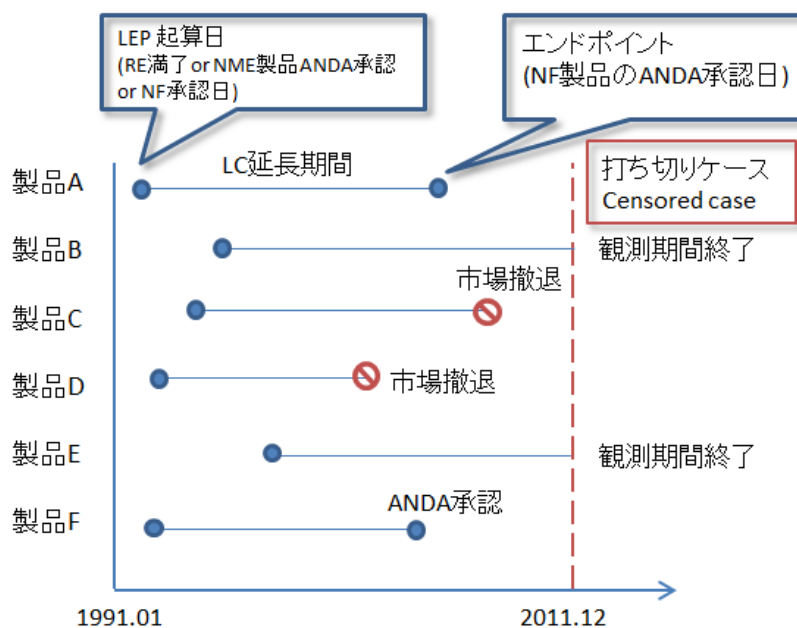


図 8．生存時間分析の説明図

分析開始日を「NF 医薬品承認日， Regulatory Exclusivity 満了日又は NME 医薬品 ANDA 承認日のいずれか遅い日」とし，エンドポイントを「NF 医薬品の ANDA 承認日」とした。また，打ち切りイベントを「新製剤(NF)の市場撤退日」とし，生存時間分析の解析期間を「1990 年 1 月から 2011 年 12 月」までとした（図 8）。NME 及び NF 医薬品に対する ANDA 承認日は，複数の後発品メーカーが当該医薬品に対して市場参入している場合は，最先に ANDA 承認された後発品の承認日を採用した。180 承認中 7 承認のみは，NME 医薬品の ANDA 承認日より前に NF 医薬品の ANDA 承認日がきており，これらの承認に関しては，後発品の参入をブロックするという NF 医薬品による LCM 効果が無かったものとみなして，LEP を 0 日と定義した。

生存時間分析の検定方法としては，Log-rank test 及び Wilcoxon test を用いた。製剤関連特許と基本特許の区別は，Orange Book を参照して，NF 製品を保護する特許リストから NME 製品を保護する特許リストを差し引くことで同定した。

5-4. 外部製剤技術の取り込み評価方法

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 (<http://assignments.uspto.gov/assignments/?db=pat>)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@FDA²⁸から取得した。

✓ Orange bookによる製剤特許の抽出

2004-2010年に承認されたNF医薬品(266)の製剤特許を抽出するために、2005-2013年のOrange bookを利用した。2005-2013年のOrange bookを用いた理由は、NF承認後3年の期間あれば、製剤特許がOrange bookにリスト化される期間として充分であると想定したためである。NF医薬品(266)からは、Orange bookに記載された特許810件を抽出した。Orange bookにリスト化されている特許のカテゴリー分類に関しては、FDAが立てているフラグを利用した。具体的には、1) Drug substance, 2) Drug product, 3) Drug substance / Drug product, 4) フラグなし、に分類される4カテゴリーである。本研究では、2) Drug productのフラグが立っている特許を製剤特許と定義した。3) Drug substance / Drug productのフラグに関しては、物質特許のクレームセットの中に存在する一般的な製剤クレームにもフラグが立てられていると考えられたため、NF医薬品に注目する本研究では製剤特許に含まないものとした。本研究の対象とした製剤特許は全479件であった。

✓ NRIサイバーパテント2による権利者情報及び発明者情報の抽出

Orange bookより抽出した479件の製剤特許の特許番号を利用して、NRIサイバーパテント2データベースから出願人・権利者情報及び発明者情報を抽出した。

✓ USPTOのPatent Assignment Databaseによる1st Assigneeの特定

特許を受ける権利及び特許権は譲渡可能な権利であるため、NRIサイバーパテント2により抽出した権利者情報は、抽出作業を実施した2014年時点における特許の権利者情報であると推定される。よって、特許発明の発明者から初めて特許を受ける権利を承継した「1st Assignee」を特定するために、USPTOのPatent Assignment Databaseを利用した。例えば、図10を参照すると、発明の名称：2-(BENZIMIDZOLYL)-PYRIDINESに関して、発明者であるAKIRA NOHARA及びYOSHITAKA MAKIは1985/7/19に特許を受ける権利をTAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.に譲渡していることが分かる。USPTOでは特許を受ける権利の譲渡記録を追跡することが可能であるため、発明者から初めて特許を受ける権利を譲渡された「1st Assignee」の特定が可能となる。このようにして、抽出した製剤特許の1st Assigneeの特定を試みた。

✓ EXCELによるデータベース化

上記のデータベースから抽出した情報をEXCELによってデータベース化した(図11)。

✓ 外部技術活用に関する企業の判断基準

外部製剤技術活用に関する企業の判断基準として、NF医薬品のNDA承認時の「Sponsor企業」と当該製品を保護する製剤特許の「1st Assignee」が一致するか又は不一致であるかを基準とした。本研究では、Kneller⁹が採用している発明者基準ではなく、1st Assignee基準で判定を行っている(図12)。

製薬産業は頻繁に合併が繰り返される産業であるため、本研究では表4に示す外部企業か否かの判断基準を採用した。例えば、NF医薬品承認時のSponsor企業がA会社であり、製剤特許の1st AssigneeがC会社であった場合を想定する。表4を参照すると、ケース1では、A会社とC会社は別々の企業グループに属していることから、本ケースは外部由来の製剤技術・製品の導入が実施されていると判断した。ケース2及び3を参照すると、A会社とC会社は同一の企業グループに属している。C会社がもともとA会社とは異なる企業グループに属していたにも関わらず、A会社の企業グループに買収されることにより、C会社とA会社が同一グループに属することになった場合は(ケース2)、外部製剤技術の導入が実施されていると判断した。一方、ケース3では、企業買収が関わっているケースではなく、A社とC社はもともと同一企業グループであった場合であるため、本ケースでは外部製剤技術の導入が実施されたケースではないと判断した。

Appl No	Prod No	Patent No	Patent Expiration	Drug Substance Claim	Drug Product Claim	Patent Use Code	Delist Requested
N022417	001	5541206	Jul 30, 2013	Y	Y	U - 688	
N022417	001	5541206*PED	Jan 30, 2014				
N022417	001	5635523	Jul 30, 2013			U - 688	
N022417	001	5635523*PED	Jan 30, 2014				
N022417	001	5648497	Jul 15, 2014	Y			
N022417	001	5648497*PED	Jan 15, 2015				
N022417	001	5674882	Jul 30, 2013			U - 688	
N022417	001	5674882*PED	Jan 30, 2014				
N022417	001	6037157	Jun 26, 2016			U - 688	
N022417	001	6037157*PED	Dec 26, 2016				
N022417	001	6703403	Jun 26, 2016			U - 688	
N022417	001	6703403*PED	Dec 26, 2016				
N022417	001	7148359	Jul 19, 2019		Y		
N022417	001	7148359*PED	Jan 19, 2020				
N022417	001	7364752	Nov 10, 2020		Y	U - 688	

図 9 . FDA による Drug Substance Claim 及び Drug Product Claim の分類

Total Assignments: 3 Patent #: [4628098](#) Issue Dt: 12/09/1986 Application #: 06760568

Inventors: AKIRA NOHARA, YOSHITAKA MAKI
Title: 2-(BENZIMIDZOLYL)-PYRIDINES

Assignment: 1

Reel/Frame: [004437/0413](#) Recorded: 07/29/1985

Conveyance: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST.

Assignors: [NOHARA, AKIRA](#) Exec Dt: 07/19/1985
[MAKI, YOSHITAKA](#) Exec Dt: 07/19/1985

Assignee: [TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.](#)
27, DOSHOMACHI 2-CHOME, HIGASHI-KU
OSAKA, JAPAN

Correspondent: WEGNER & BRETSCHNEIDER
2000 L STREET N. W., STE. 425
P. O. BOX 19542
WASHINGTON, DC 20036-0542

Assignment: 2

Reel/Frame: [015400/0354](#) Recorded: 12/01/2004

Conveyance: CHANGE OF NAME (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

Assignor: [TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.](#) Exec Dt: 06/29/2004

Assignee: [TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED](#)
1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME
CHUO-KU, OSAKA, JAPAN

Correspondent: DAVID J. CUSHING
2100 PENNSYLVANIA AVENUE, N.W.
SUITE 800
WASHINGTON, DC 20037

Assignment: 3

Reel/Frame: [016824/0680](#) Recorded: 08/08/2005

Conveyance: CHANGE OF NAME (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

Assignor: [TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.](#) Exec Dt: 06/29/2004

Assignee: [TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED](#)
1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME
CHUO-KU, OSAKA, JAPAN

Correspondent: DAVID J. CUSHING
2100 PENNSYLVANIA AVENUE, N.W.
SUITE 800
WASHINGTON, D.C. 20037

図 10 . USPTO の Patent Assignment Database

No.	Appl#	Drugname	Dosage form	Sponsor	DP	DS
1	21533	ACETADOTE	INJECTABLE; INTRAVENOUS	CUMBERLAND PHARMS	8148356	
1	21539			Cumberland Pharmaceuticals, Inc.		
2	21625	M.VI. ADULT	INJECTABLE; IV (INFUSION)	HOSPIRA		
2	21625					
3	21644	CLORBEX	SHAMPOO; TOPICAL	GALDERMA LABS	7700081	8066976
3	21644			Galderma S.A.	Galderma S.A.	Galderma S.A.
4	21166	ESTROGEL	GEL; TOPICAL	ASCEND		
4	21166					
5	21590	FAZACLO ODT	TABLET, ORALLY DISINTEGRATING, ORAL	JAZZ PHARMS III	6094981	6221392
5	21590			Cima Labs, Inc.	Cima Labs Inc.	Laboratories Prographam Cima Labs Inc.
6	21643	M.VI. ADULT (BULBIMYX) B.I.V.	INJECTABLE; IV (INFUSION)	HOSPIRA		
6	21643					
7	21587	CHILDREN'S ADWIL (MILCROV) ORAL	SUSPENSION; ORAL	PFIZER		
7	21587					
8	21571	IGLIX	SOLUTION/DROPS; OPHTHALMIC	SANTEN	5063407	
8	21571			Daichi Pharmaceutical Co., Ltd.		
9	21621	CHILDREN'S ZYPREXA (MILCROV)	TABLET, CHEWABLE; ORAL	MONSIEUR	6465533	4626368
9	21621			UCB, S.A.	UCB Pharmaceuticals, Inc.	
10	21211	FOLLISTIM AQ	INJECTABLE; SUBCUTANEOUS	ORGANON USA INC	5767251	5939028
10	21211			Genzyme Corporation	Alzo Nobel, N.V.	7446080
11	21765	GONAL-F	INJECTABLE; SUBCUTANEOUS	EMD SERONO	5767251	4689402
11	21765			Genzyme Corporation		
12	21263	ZYPREXA	INJECTABLE; INTRAMUSCULAR	LULLY	5229382	
12	21263			Lilly Industries Limited		
13	20784	NASADORT HFA	SPRAY; METERED; NASAL	SANOFI AVANTIS US		
13	20784					
14	21504	LIDUSTIE (LIDUSTAL SYSTEM KIT)	PATCH; IONTOPHORESIS; TOPICAL	VYTTERIS	6862473	5873850
14	21504			Vytteris, Inc.	Becton Dickinson and Company	Becton Dickinson and Com Vytteris, Inc.
15	21443	ENJUMA	TABLET; ORAL	TEVA WOMENS	6660726	6865703
15	21443			Endeavor Pharmaceuticals		
16	21551	HAFLYTELY	FOR SOLUTION; TABLET, DELAYED RELEASE; ORAL	BRANTREE	7291324	
16	21551			Brantree Laboratories Inc.		
17	21433	FLOVENT HFA	AEROSOL; METERED; INHALATION	GLAXO GRP LTD	6170717	6315173
17	21433			Glaxo Wellcome Inc.	Glaxo Wellcome Inc. Glaxo Group SmithKline Beecham Corpor	6510669
18	21671	DEPODUR	INJECTABLE; INTRAMUSCULAR; CONJUGATE	PACIRA PHARMS INC	5807572	5807572
18	21671			DepoTech Corporation	DepoTech Corporation	5691467
19	21484	AXID	SOLUTION; ORAL	BRANTREE	6930119	
19	21484			Reliant Pharmaceuticals, Inc.		

図 1.1. EXCEL によるデータベース化

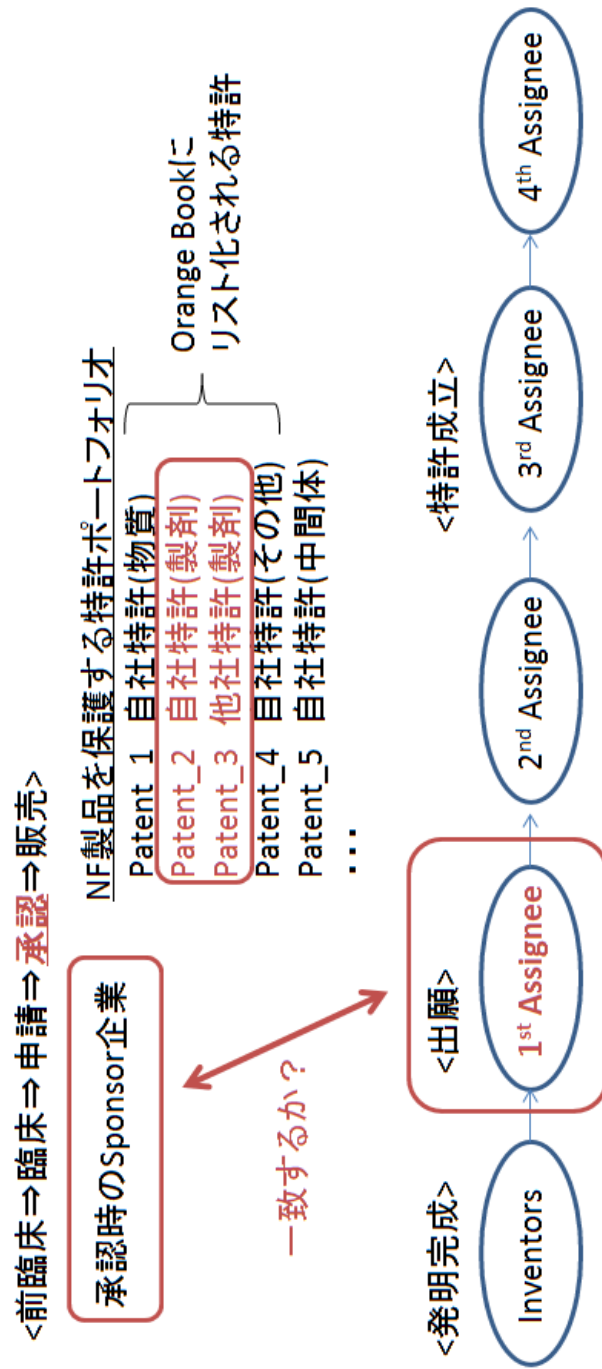


図 1 2. 外部製剤技術活用に関する判断基準 (To be published)

表 4. 外部技術活用に関する企業の判断基準

	NF 承認時の Sponsor 企業	1 st Assignee (NF patent)	ケースの説明	外部技術 活用の有無
1	A 会社 (B group)	C 会社 (D group)	A 社と C 社は 別グループ企業	有
2	A 会社 (B group)	C 会社 (B group)	C 社は買収されて B group に参加	有
3	A 会社 (B group)	C 会社 (B group)	C 社は当初から B group のメンバー企業	無

6. 結果および考察

6-1. リサーチクエスションの検証結果

(RQ1) NME 医薬品と比べて、NF 医薬品には多様な剤型が採用されているか？

過去 20 年間の先発医薬品企業の NF 戦略を検証するために、FDA が定義している剤型カテゴリーを利用して (表 1) データを集計した。1991-2010 年までに承認された新成分(NME) 及び新製剤(NF)医薬品に用いられている剤型カテゴリーを集計し、円グラフとして図 1 3 に示した。新成分(NME)医薬品においては、約 70%の剤型が Tablet, Capsule などの特別な製剤技術を必要としない「General-Oral」製剤や「Injection」といった「Non-Oral」製剤が採用され、医薬品承認を取得していることが明らかになった(図 1 3 (a))。それに対して、新製剤(NF)においては、上位 3 剤型の割合は、全体数の 25%程度しか占めておらず、「Extended Release」等の特殊剤型が割合上位を占めていることが明らかになった (図 1 3 (b))。

次に、FDA の剤型カテゴリーではなく、独自に分類した剤型グループを用いて (表 2)、1991-2010 年までに承認された新成分(NME) 及び新製剤(NF)医薬品に用いられている剤型を集計し、円グラフとして図 1 4 (a), (b)に示した。これらの結果から、NME 医薬品に比べて、NF 医薬品では General-Oral の割合が減少し、Extended-Oral や Other-Oral の割合が増加していることが分かった。

RQ1 の検証結果から、NME 医薬品と比べて、NF 医薬品には多様な剤型が採用されていることが明らかになった。

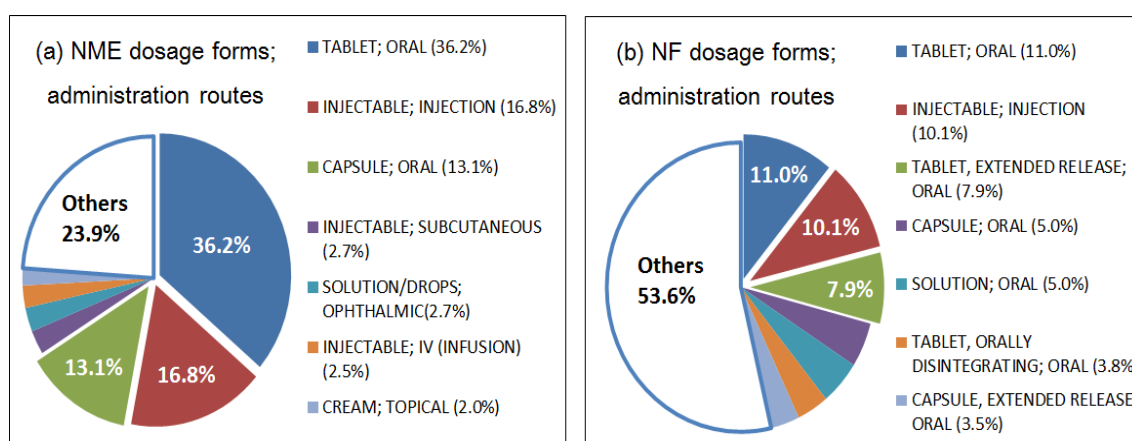


図 1 3. (a) Percentage of the top seven NME dosage forms and administration routes of 511 FDA approvals (1991–2010). (b) Percentage of the top seven NF dosage forms and administration routes of 781 FDA approvals (1991–2010). There are 62 different formulations in NME. There are 125 different formulations in NF.³⁰

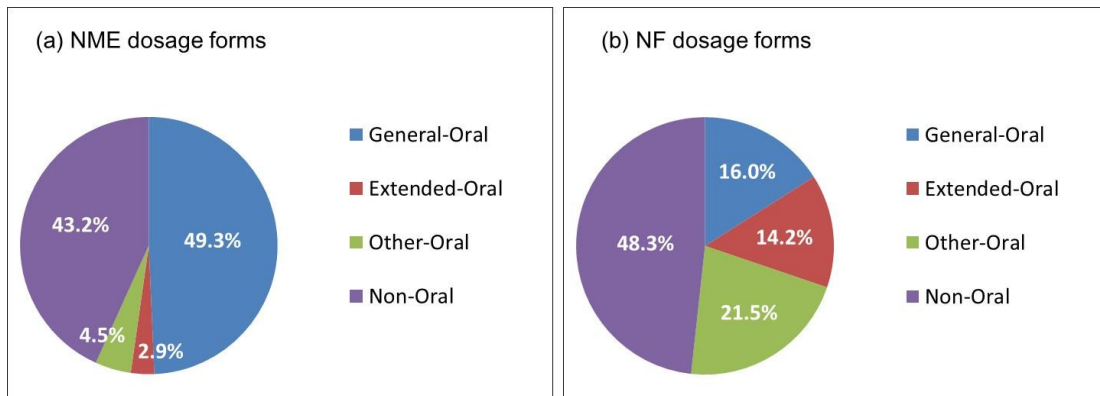


Figure 1.4. (a) Percentage of four dosage forms categories (General-Oral, Extended-Oral, Other-Oral, Non-Oral) of 511 FDA approvals (1991–2010). (b) Percentage of four dosage forms categories (General-Oral, Extended-Oral, Other-Oral, Non-Oral) of 781 FDA approvals (1991–2010).

(RQ 2) Oral 製剤の中でも高度な製剤技術を利用した Extended-Oral 製剤の NF 医薬品は、LCM 効果を高めるか？

経口 (Oral) ルートの医薬品において、FDA の剤型分類を独自に再分類化した 1) General-Oral, 2) Extended-Oral, 3) Other-Oral の製剤カテゴリーを利用して (表 2), ライフサイクル延長効果 (LEP) の生存時間分析を実施した。その結果、Oral 製剤の中でも、Extended Release のような高度な製剤技術を必要とする剤型が、Oral-General のような一般的製剤と比較して、ライフサイクル延長期間 (LEP) を有意に延長していることが示された (図 1 5)。その他の剤型分類である Other-Oral に関しては、General-Oral 及び Extended-Oral の双方に対して、有意差のある結果は得られなかった (Appendix 図 S1, S2 参照)。

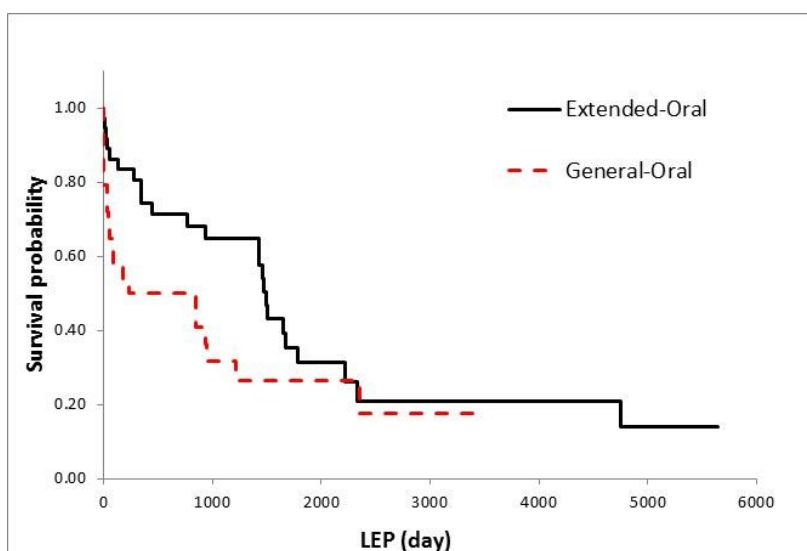


図 1 5. Kaplan-Meier curves for overall survival by the difference between the curves for “Extended-Oral” (n = 38) and “General-Oral” (n = 29) formulations. A significant difference is observed (log-rank test: $p = 0.0695$, Wilcoxon test: $p = 0.0116$).³⁰

なお、WHO が公表している全世界共通の分類法 ATC システム (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) を用いて、General-Oral 製剤 (29) 及び Extended-Oral 製剤 (38) を採用している NF 医薬品の薬効分類を集計した。その結果、両製剤カテゴリーとも上位 5 疾患 (N: 神経系, A: 消化管と代謝作用, M: 筋骨格系, C: 循環器系, G: 泌尿生殖器系と性ホルモン) は同一であるが、5 疾患が全体に占めている割合に差があることから、両製剤カテゴリーで疾患のカバレッジが異なっていると考えられる (図 2 4, 2 5)。

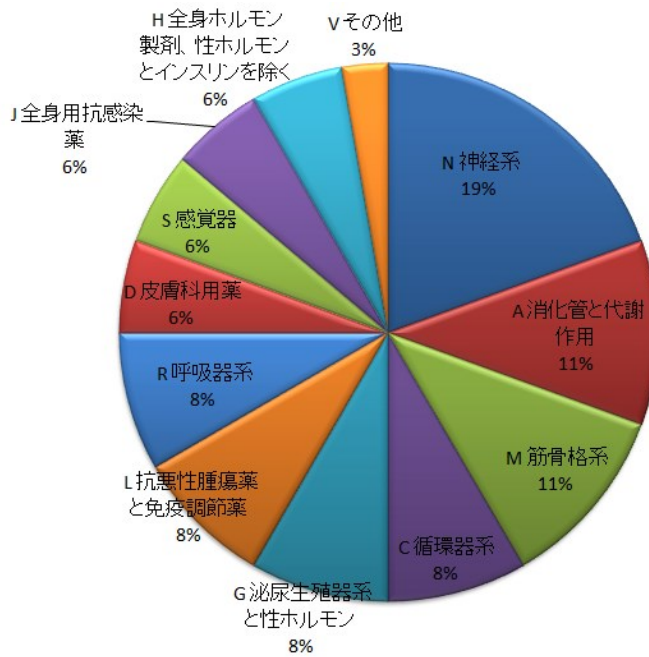


図 2 4 . General-Oral 製剤を採用している NF 医薬品(29)の薬効分類

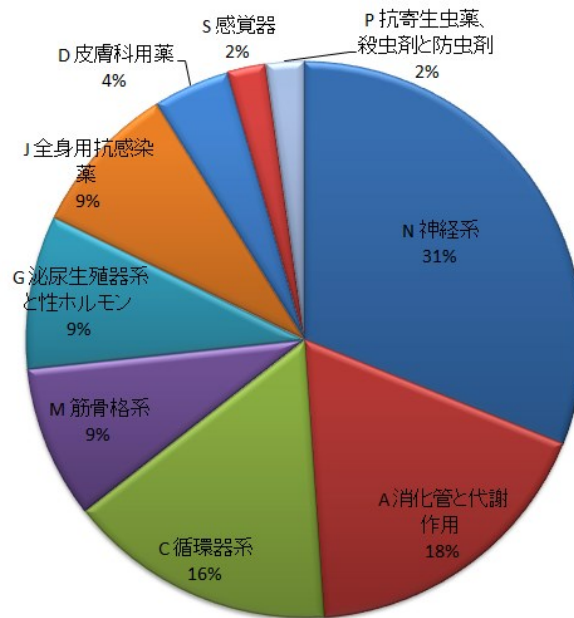


図 2 5 . Extended-Oral 製剤を採用している NF 医薬品(38)の薬効分類

図15の生存分析結果は、NME 医薬品で採用されている剤型に関わらず、NF 医薬品の剤型のみ注目して解析されたデータであるため、次に、NF 医薬品の剤型と NME 医薬品の剤型の双方に注目して生存時間分析を試みた。本研究の対象とした 180NF 医薬品に関して、NME 医薬品からの投与ルート変更をまとめた結果を表5に示す。表5を参照すると、NME 医薬品及びNF 医薬品の双方の投与ルートが Oral の医薬品の数は 111 となる。独自に分類した剤型カテゴリー（表2）を利用して、当該グループ内の NME から NF 医薬品への剤型変化を分類すると図16のようになる。NME 医薬品の剤型が General-Oral の医薬品数は 103 であり、そのうち 18 医薬品が同じく General-Oral の剤型を選択して NF 医薬品として承認されており、32 医薬品が Extended-Oral の剤型を、53 医薬品が Other-Oral の剤型を選択している。図17に、投与ルートを Oral に固定して、General-Oral 製剤（NME）から Extended-Oral（NF）に剤型を変更した群と NME 及び NF 医薬品どちらも General-Oral 製剤を採用している群との生存時間分析を行った結果を示す。その結果、General-Oral→Extended-Oral の群と General-Oral→General-Oral の群では、ライフサイクル延長期間(LEP)を有意に異なることが示された。その他の剤型分類である Other-Oral に関しては、General-Oral 及び Extended-Oral の双方に対して、有意差のある結果は得られなかった（Appendix 図 S5, S6 参照）。

RQ2の検証結果から、Oral 製剤の中でも高度な製剤技術を利用した Extended-Oral 製剤の NF 医薬品は、LCM 効果を高めることが明らかになった。

表5. NME 医薬品と NF 医薬品の投与ルート変更について（計 180NF 医薬品）

NME 医薬品の投与ルート	NF 医薬品の投与ルート	数
Oral	Oral	111 医薬品
Oral	Non-Oral	22 医薬品
Non-Oral	Oral	13 医薬品
Non-Oral	Non-Oral	34 医薬品

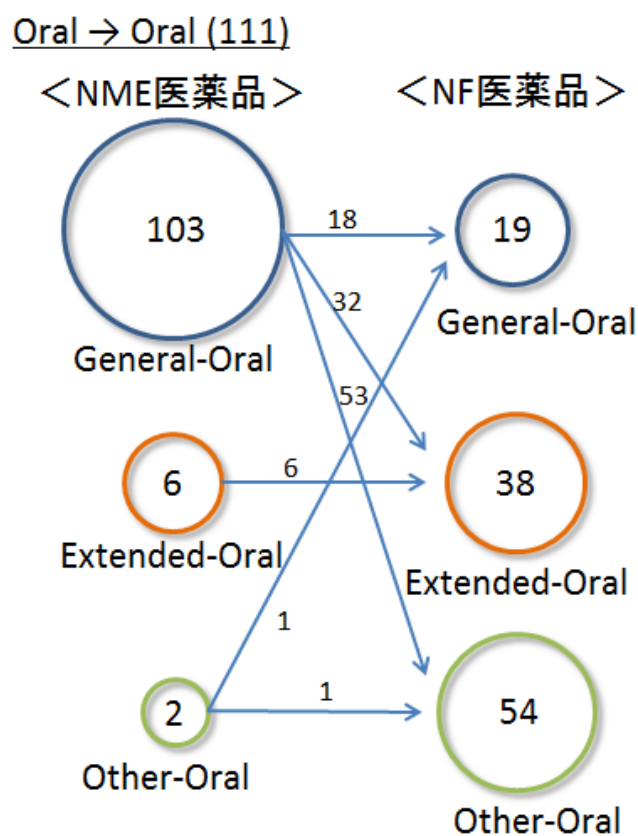


図 1 6 . 投与ルート Oral における NME 医薬品と NF 医薬品の剤型

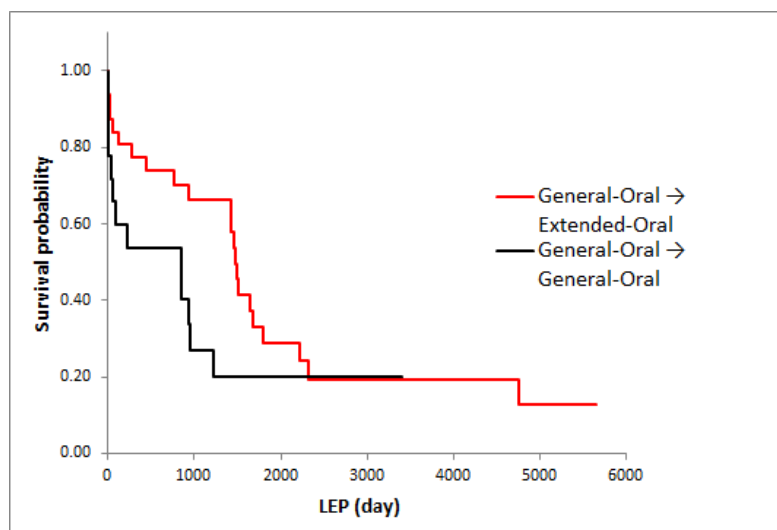


図 1 7 . Kaplan–Meier curves for overall survival by the difference between the curves for “General-Oral → General-Oral” (n = 18) and “General-Oral → Extended-Oral” (n = 32) formulations. A significant difference is observed (log-rank test: p = 0.0497, Wilcoxon test: p = 0.0204).

(RQ3) Non-Oral 製剤は、Oral 製剤と比べて LCM 効果を高めるか？

図18に、独自に分類した製剤カテゴリーOral と Non-Oral に対するライフサイクル延長期間 (LEP) の解析結果を示した。生存確率の時間変化を見てみると、「Oral 製剤」と「Non-oral 製剤」の生存期間中央値は、それぞれ 940 日、4870 日と有意に生存確率の差が観察された ($P < 0.001$)。

RQ3 の検証結果から、Non-Oral 製剤は、Oral 製剤と比べて LCM 効果を高めることが明らかになった。

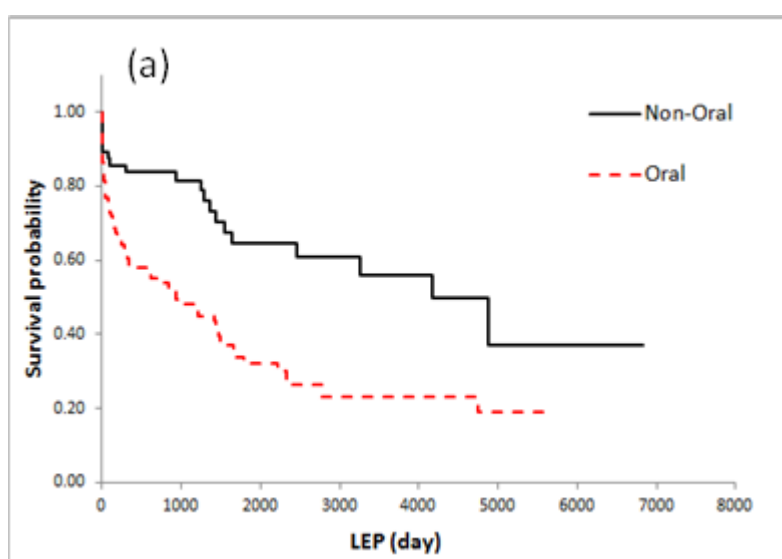


図18. Kaplan-Meier curves for overall survival by the difference between the curves for “Non-Oral” ($n = 56$) and “Oral” ($n = 124$) formulations. A significant difference is observed (log-rank test: $p = 0.0003$, Wilcoxon test: $p = 0.0006$).³⁰

なお、WHO が公表している全世界共通の分類法 ATC システム (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) を用いて、Oral 製剤 (124) 及び Non-Oral 製剤 (56) を採用している NF 医薬品の薬効分類を集計した。その結果、両製剤カテゴリーにおいて、全体の 50%以上の割合を占めている上位 4 疾患 (Oral N:神経系, A: 消化管と代謝作用, J: 全身用抗感染薬, R:呼吸器系, Non-Oral D:皮膚科用薬, L:抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬, G: 泌尿生殖器系, S:感覚器) は全く重複していないことが分かった (図26, 27)。これは、Non-Oral 製剤と Oral 製剤が対象とする疾患領域が大きく異なっていることを意味している。

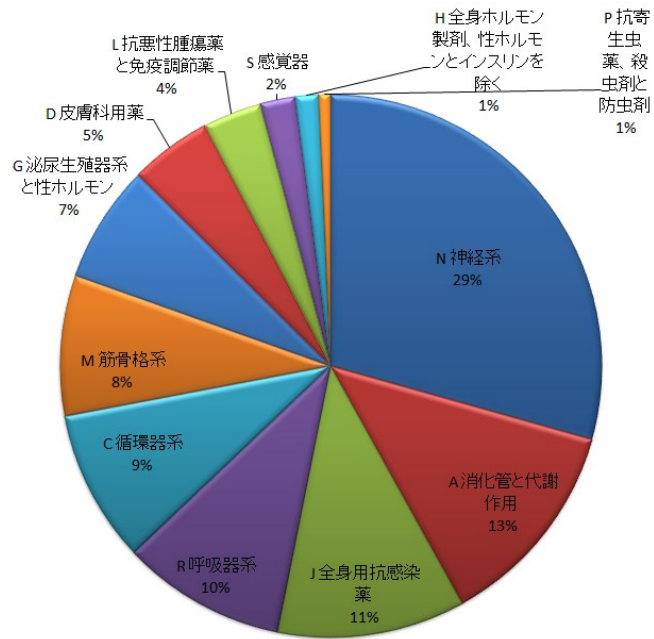


図 2 6. Oral 製剤を採用している NF 医薬品(124)の薬効分類

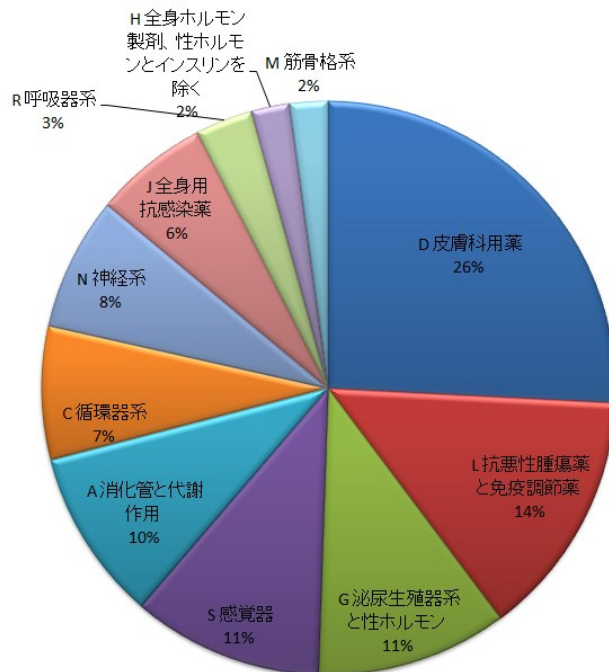


図 2 7. Non-Oral 製剤を採用している NF 医薬品(56)の薬効分類

(RQ4) NF 医薬品を保護する製剤関連特許は、LCM 効果を高めるか？

後発品と先発品の競争が激しいと考えられる Oral 製剤の中で、製剤関連特許の取得は、ライフサイクル延長期間にどの程度影響を与えるのかを解析した (図 19)。生存時間分析の結果、製剤関連特許の取得 (Patent ≥ 1) は、特許を取得しなかったケース (Patent=0) と比べて、約 1200 日以上生存期間中央値を有意に延長していることが分かった。

なお、RQ2 で LCM 効果の高かった Extended-Oral 製剤を採用している NF 医薬品のうち、約 60%の医薬品が製剤関連特許で保護されているのに対し、General-Oral 製剤を採用している NF 医薬品では、約 20%の医薬品のみが製剤関連特許で保護されていることが明らかになった。

更に、Oral 製剤において、NF 製品を保護する製剤関連特許の数は、LEP にどの程度影響を与えているのかを調べるため、生存時間分析を試みた(図 20)。その結果、生存確率に有意な差がみられず、製品を直接保護する製剤関連特許の数自体は、ライフサイクル延長期間に影響を与えているとは言えないことが示唆された($P>0.5$)。

RQ4 の検証結果から、NF 医薬品を保護する製剤関連特許は、LCM 効果を高めることが明らかになった。

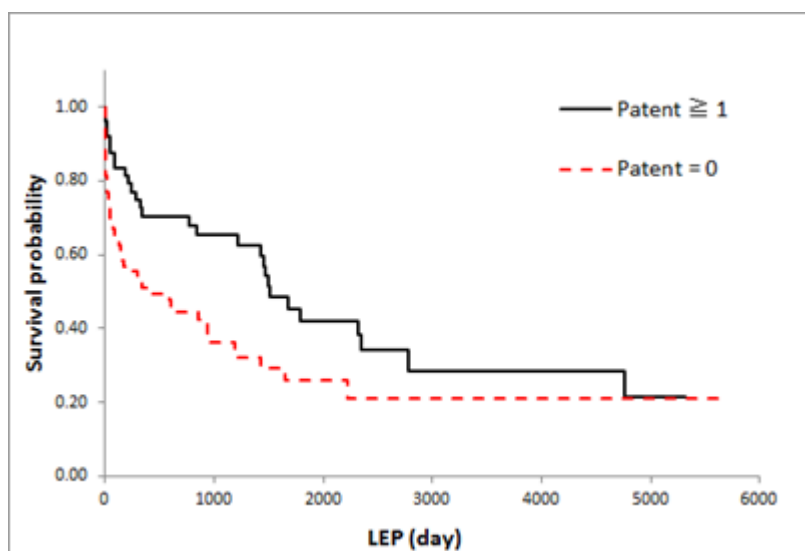


図 19. Kaplan–Meier curves for overall survival by the difference in oral formulations between the curves for “Patent ≥ 1 ” (n = 49) and “Patent = 0” (n = 75). A significant difference is observed (log-rank test: $p = 0.0171$, Wilcoxon test: $p = 0.0034$).³⁰

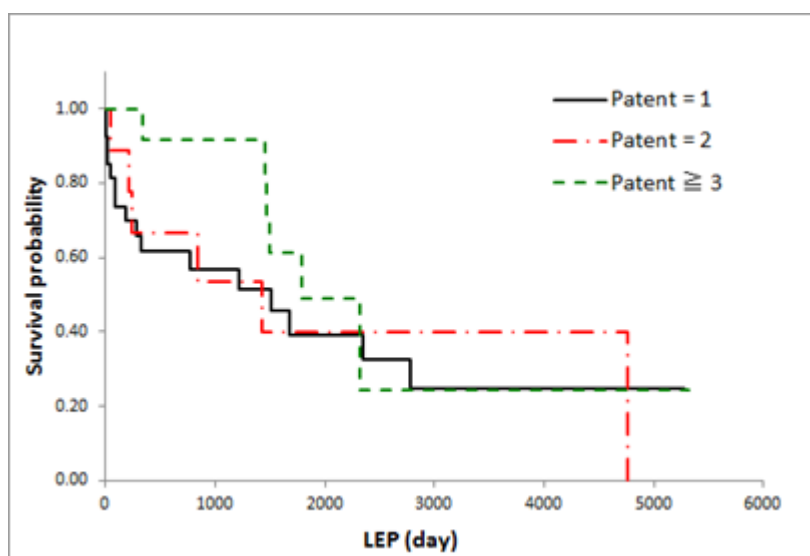


図 2 0 . Kaplan–Meier curves for overall survival by the difference in oral formulations between the curves for “Patent = 1” (n = 27), “Patent = 2” (n = 9) and “Patent ≥ 3” (n = 13). No significant differences are observed (log-rank test: p = 0.5319, Wilcoxon test: p = 0.1913)³⁰

なお，WHO が公表している全世界共通の分類法 ATC システム (http://www.whooc.no/atc_ddd_index/) を用いて，Patent=0 (75) 及び Patent≥1 (49) で分類される NF 医薬品の薬効分類を集計した。その結果，両製剤カテゴリーにおいて，全体の 75% 以上の割合を占めている 6 疾患 (N:神経系，J:全身用抗感染薬，R:呼吸器系，M:筋骨格系，A: 消化管と代謝作用，C:循環器系) は類似した割合で分布していることが明らかになった (図 2 8，2 9)。

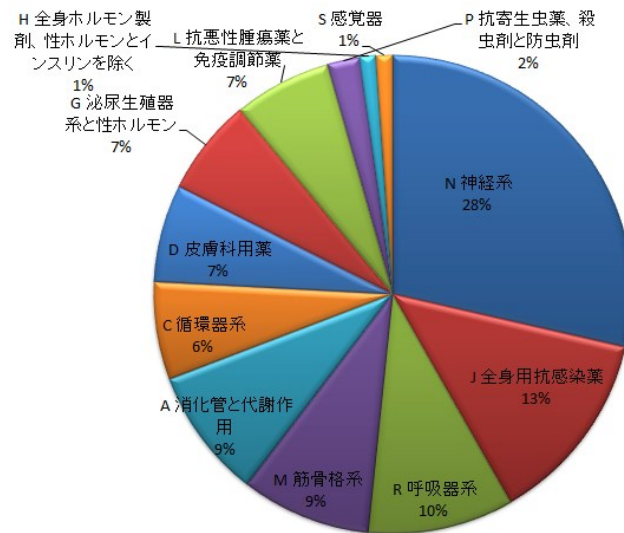


図 2 8. Patent=0 で分類される NF 医薬品(75)の薬効分類

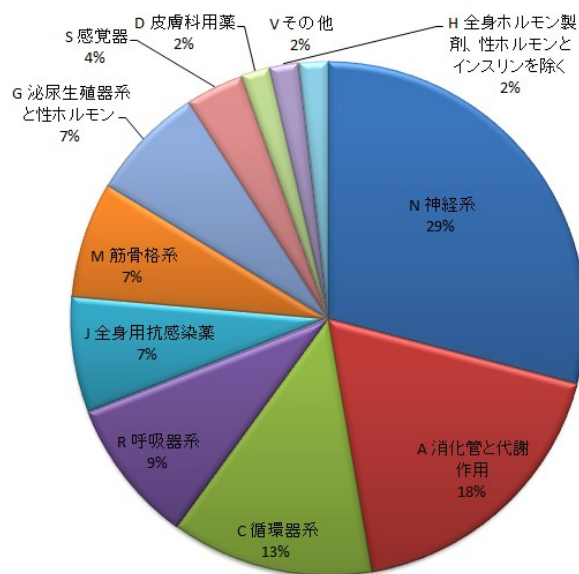


図 2 9. Patent ≥ 1 で分類される NF 医薬品(49)の薬効分類

(RQ5-1) NF 医薬品には外部由来の製剤技術が利用されているか？

2004-2010年に承認された全266NF医薬品を対象に（参照：4-5. 外部製剤技術の取り込み評価方法）、Orange bookを利用して各NF医薬品の製剤特許を特定した。図2-1に、1) NF 医薬品(266)において Orange book にリスト化されている製剤特許件数及び製剤以外の特許件数を示した。リスト化されている半数以上の特許が製剤特許であることが判明した。

次に、NF 医薬品（266）のうち、2) 製剤特許リスト化の有無(+/-)、3) 外部技術利用の有無(+/-)、4) アカデミア技術利用の有無(+/-)の統計を図2-2に示した。

2)の統計より、266 医薬品のうち、約60%以上の162 医薬品が製剤特許を Orange book にリスト化していることが明らかになった。製剤カテゴリー別に見てみると、リスト化されている162 医薬品のうち、約50%が Non-Oral 製剤、約22%が Extended-Oral 製剤であることが分かった。

3)の統計より、Orange book に製剤特許をリスト化している162 医薬品のうち、約65%に該当する106 医薬品が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。製剤カテゴリー別に見てみると、外部技術を利用している106 医薬品のうち、約47%が Non-Oral 製剤、約20%が Extended-Oral 製剤であることが分かった。

RQ5-1の検証結果から、2004-2010年に承認された全NF 医薬品（266）のうち約40%、及び製剤特許をリスト化している162 医薬品のうち約65%に該当する106 医薬品が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。

1) Orange Bookにリスト化された
特許件数の割合(計266NF医薬品)

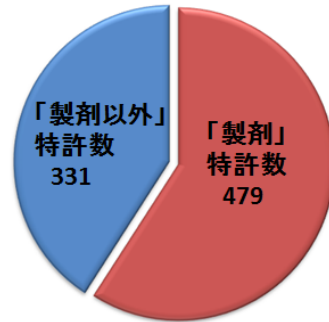


図 2 1. NF 医薬品(266)において Orange book にリスト化されている製剤特許件数

(To be published)

2) - 4) 計266NF医薬品

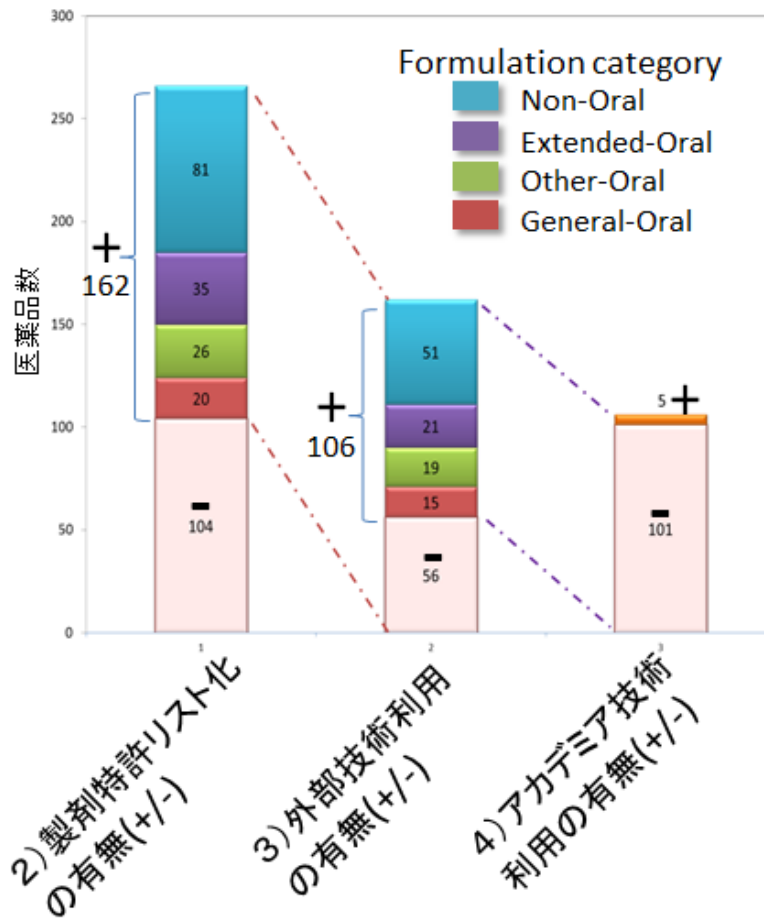


図 2 2. 計 266NF 医薬品のうち外部由来製剤技術の利用割合 (To be published)

(RQ5-2) 高度な製剤技術を利用した特殊製剤はアウトソーシングされているか？

図23に、2004-2010年に承認された266NF医薬品の各製剤カテゴリー別1)-3)の集計結果を示した。それぞれ、1) 1医薬品あたりの平均製剤特許リスト化数、2) 製剤特許で保護されている医薬品の割合、3) 外部製剤技術を活用している医薬品の割合を示している。

3)の統計に関して、例えばGeneral-Oralの製剤カテゴリーの場合、外部技術を活用しているGeneral-Oralの医薬品数/General-Oralの医薬品総数(39)によって計算することが出来る。この統計により、General-Oral及びOther-Oralの製剤カテゴリーは、外部由来の製剤技術を活用している医薬品の割合が約30%程度と低い割合に対して、Extended-Oral及びNon-Oralの製剤カテゴリーは外部由来の製剤技術を活用している医薬品の割合が約40%程度と高い割合で保護されている傾向があることが明らかになった。なお、3)の結果は統計学的に有意とはならなかった(Appendix表S4参照)。

RQ5-2の検証結果から、高度な製剤技術を利用した特殊製剤はアウトソーシングされている傾向があることが明らかになった。

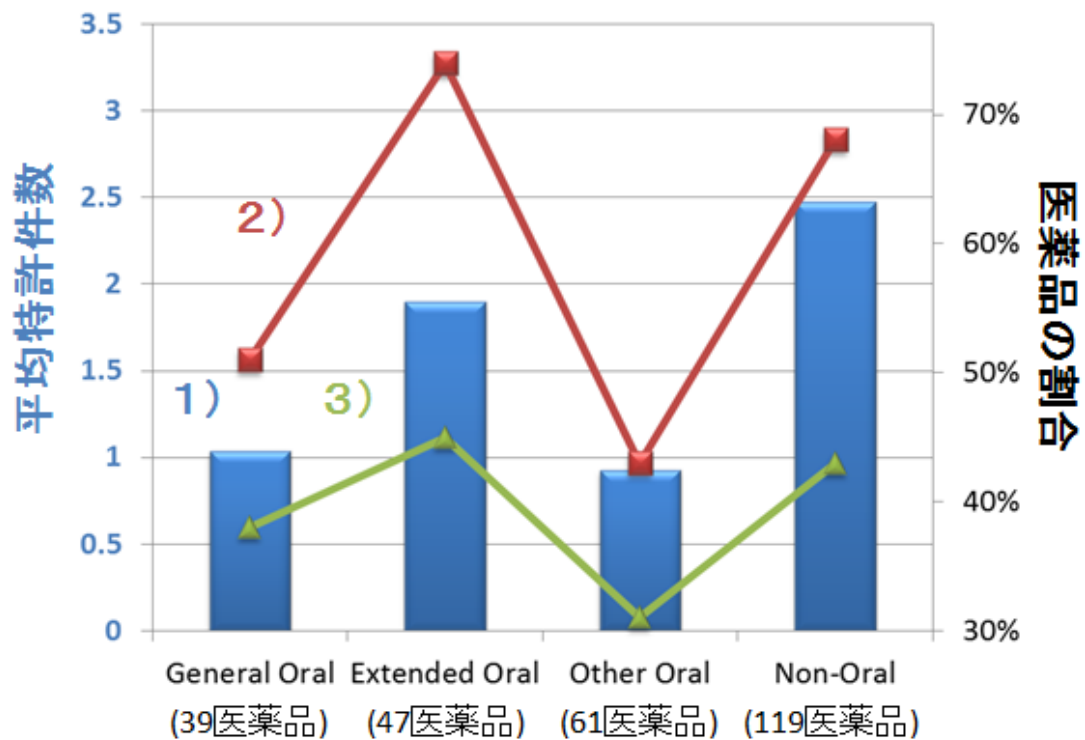


図 2 3. 266NF 医薬品の各製剤カテゴリー別 1) 1 医薬品あたりの平均製剤特許リスト化数, 2) 製剤特許で保護されている医薬品の割合, 3) 外部製剤技術を活用している医薬品の割合。(To be published)

(RQ5-3) 一般的な製剤と比べて、高度な製剤技術を利用した特殊製剤は多くの特許で保護されているか？

図23に、2004-2010年に承認された266NF医薬品の各製剤カテゴリー別1)-3)の集計結果を示した。それぞれ、1) 1医薬品あたりの平均製剤特許リスト化数、2) 製剤特許で保護されている医薬品の割合、3) 外部製剤技術を活用している医薬品の割合を示している。

1)の統計に関して、例えばGeneral-Oralの製剤カテゴリーの場合、General-Oralの総特許件数 / General-Oralの医薬品総数(39)によって計算することが出来る。この結果により、General-Oral及びOther-Oralの製剤カテゴリーは、Orange Bookにリスト化されている平均製剤特許件数が約1件であるのに対して、Extended-Oral及びNon-Oralの製剤カテゴリーは、平均製剤特許リスト化数が約2件及び2.5件と、前者の2倍近くの特許がOrange bookにリスト化されていることが分かった。

2)の統計に関して、例えばGeneral-Oralの製剤カテゴリーの場合、特許で保護されているGeneral-Oralの医薬品数 / General-Oralの医薬品総数(39)によって計算することが出来る。RQ5-3の検証結果により、General-Oral及びOther-Oralの製剤カテゴリーは、製剤特許で保護されている医薬品の割合が約50%程度と低い割合に対して、Extended-Oral及びNon-Oralの製剤カテゴリーは、製剤特許で保護されている医薬品の割合が約70%程度と高い割合で保護されていることが明らかになった。

なお、1)及び2)は、統計学的に有意な差であるという結果となった (Appendix表S2, S3参照)。

(RQ6) 製剤イノベーションのソースの多くはアカデミアであるか？

2004 -2010 年に承認された 266NF 医薬品のうち、2) 製剤特許リスト化の有無(+/-), 3) 外部技術利用の有無(+/-), 4) アカデミア技術利用の有無(+/-)の統計を図 2 2 に示した。

4)の統計より、外部由来の製剤技術を利用している 106 医薬品のうち、アカデミア由来の技術を利用している割合は、約 5%の 5 医薬品であることが分かった。また、アカデミア由来の技術を利用している 5 医薬品中の 4 医薬品が Non-Oral 製剤であることも明らかになった。

RQ6 の検証結果から、製剤イノベーションのソースは多くはアカデミアではないことが明らかになった。

6-2. 結論 (Conclusion)

表6に、6-1. で検証したリサーチクエスションの結果一覧を示した。

表6. リサーチクエスションの結果まとめ

	リサーチクエスション (RQ)	NF 戦略要素
RQ 1	NME 医薬品と比べて、NF 医薬品には多様な剤型が採用されているか？	NF 剤型の選択
結果	NF 医薬品には多様な剤型が採用されていた。	
RQ 2	Oral 製剤の中でも高度な製剤技術を利用した Extended-Oral 製剤の NF 医薬品は、LCM 効果を高めるか？	NF 剤型の選択
結果	Extended-Oral 製剤の NF 医薬品は LCM 効果が高かった。	
RQ 3	Non-Oral 製剤は、Oral 製剤と比べて LCM 効果を高めるか？	NF 剤型の選択
結果	Non-Oral 製剤は LCM 効果が高かった。	
RQ 4	NF 医薬品を保護する製剤関連特許は、LCM 効果を高めるか？	特許による後発品 参入障壁の構築
結果	製剤関連特許は LCM 効果が高かった。	
RQ 5-1	NF 医薬品には外部由来の製剤技術が利用されているか？	インソース/アウト ソースの選択
結果	NF 医薬品には外部由来の製剤技術が利用されていた。	
RQ 5-2	高度な製剤技術を利用した特殊製剤はアウトソーシングされているか？	NF 剤型の選択 × インソース/アウト ソースの選択
結果	特殊製剤はアウトソーシングされている傾向があった。	
RQ 5-3	一般的な製剤と比べて、高度な製剤技術を利用した特殊製剤は多くの特許で保護されているか？	NF 剤型の選択 × 特許による後発品 参入障壁の構築
結果	特殊製剤は多くの特許で保護されていた。	
RQ 6	製剤イノベーションのソースの多くはアカデミアであるか？	インソース/アウト ソースの選択
結果	イノベーションソースの多くはアカデミアではなかった。	

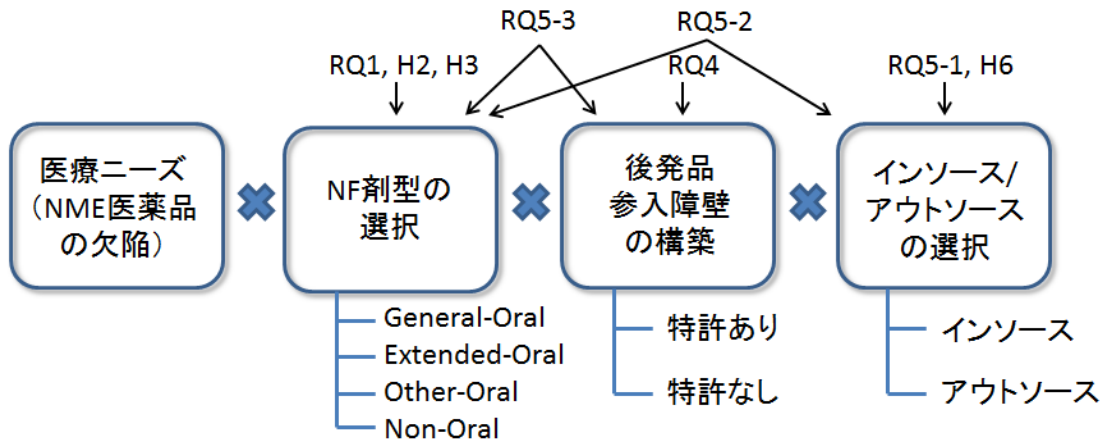


図5 (再掲). NF 戦略のモデル図 (To be published)

6-3. 考察

6-3-1. 参入障壁を構築する NF 戦略とは何か

RQ1 (NME 医薬品と比べて、NF 医薬品には多様な剤型が採用されているか?) の検証結果から、新成分(NME)医薬品においては、多くの剤型が Tablet, Capsule などの特別な製剤技術を必要としない「General-Oral」製剤等によって、医薬品承認を取得していることが明らかになった。このことから、NME 医薬品の剤型戦略としては、Tablet, Capsule に代表される General-Oral 製剤により、医薬品の上市を急ぎ、早期に市場シェアの獲得を図っていると考えられる。これは、Tablet などの一般的な製剤は、製剤開発の観点で技術的難易度がそれほど高くなく、短い開発期間で済むこと等から、先発医薬品企業にとって、General-Oral 製剤は好ましい開発オプションであるためと推測される。

一方、NF 医薬品において、上位 3 剤型の割合は、全体数の 25%程度しか占めておらず、「Extended Release」等が割合上位を占めていることが明らかになった。また、過去 20 年間で採用されている NME 医薬品の製剤種は 62 種類であったのに対し、NF 医薬品の製剤種は 125 種類であった。このことから、NF 医薬品の剤型戦略としては、医薬品の利便性や副作用低減等を目的とした多様な剤型を採用することにより、医薬品価値の最大化を図っていると考えられる。これらの結果は、NME 医薬品及び NF 医薬品によって選択される剤型が大きく異なることを定量的に示した初めてのデータである。

RQ2 (Oral 製剤の中でも高度な製剤技術を利用した NF 医薬品は、LCM 効果を高めるか?)、RQ3 (Non-Oral 製剤は、Oral 製剤と比べて LCM 効果を高めるか?) 及び RQ4 (NF 医薬品を保護する製剤関連特許は、LCM 効果を高めるか?) の検証結果は、先発医薬品企業の NF 戦略の選択肢を定量的に評価し、どういった選択肢が後発医薬品メーカーに対する参入障壁を構築するのか検証するものである。

RQ2 の検証結果から、経口ルート製剤において、高度な製剤技術を利用した Extended-Oral 製剤は、後発医薬品メーカーによる市場参入を受け難いことが証明された。Extended Release に代表される特殊製剤は、高い製剤技術が必要とされるため、Tablet や Capsule といった General-Oral 製剤と比べて、技術的参入障壁が高く、製剤関連特許も取得し易い。そのため、後発医薬品メーカーが先発医薬品の剤型を模倣し難い分野であり、LEP を延長していると考えられる。Dubey らは、Tablet や Capsule といった General formulation は技術難易度が低く、好ましい開発オプションであると述べているが、これらの製剤は急速なジェネリック化を受けやすいことにも言及している¹⁰。一方、これらの一般的な製剤に対して、投与頻度を減らすことのできる徐放製剤のような剤型は最も好まれている剤型の一つであり、複雑な製剤技術を必要とし、特許で保護されているような製剤は、後発品に対する高い参入障壁を与えると説明している¹⁰。本研究では、Tablet や Capsule などの General-Oral 製剤に対して、Extended-Oral 製剤などの技術的難易度の高い特殊製剤が、どれだけ後発医薬品メーカーによる市場参入を受け難いか、定量的な評価結果を示した。これは、Dubey らが述べている主張を定量的に裏付ける結果となっている。

RQ4では、NF医薬品を保護する製剤関連特許は、後発医薬品メーカーに対して有効に参入障壁として機能しているのかを定量的に検証しており、結果として特許は後発品に対する参入障壁になることが定量的に証明された。しかし、特許の数は後発品に対する参入障壁になっているとは言えないことも明らかになった。

RQ2, 3, 及び4の検証から、先発医薬品メーカーにとって、技術的難易度の高い特殊製剤を採用することがNF戦略の重要な選択肢の一つであることを定量的に検証することが出来た。後発品に対する技術的参入障壁や特許参入障壁を構築し得る剤型を選択することがライフサイクル延長に大きく寄与すると言える。

6-3-2. 製剤技術のアウトソーシングについて

RQ5-1 (NF医薬品には外部由来の製剤技術が利用されているか?)の検証結果から、2004-2010年に承認された全NF医薬品(266)のうち、約40%に該当する106医薬品が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。Knellerは、1998-2007年に承認されたNME医薬品(252)を対象に、その医薬品の発見源をたどり、大学由来が24%、バイオテクノロジー企業由来が18%、製薬企業由来が58%であることを示している⁹。このことから、NME開発フェイズでは、外部由来シーズの活用が頻繁に起こっていることを容易に推測することができ、アカデミア及びバイオテクノロジー企業が医薬品発見におけるイノベーションソースの多くを占めていることが分かる。しかし、NME開発フェイズではなく、LCMフェイズにおける外部技術の活用に関しては、先行研究において全く報告されていなかった。RQ5-1の検証結果より、NME開発フェイズと同様に、LCMフェイズにおいても頻繁に外部製剤技術の取り込みが起こっていることが初めて明らかになった。

RQ5-2 (高度な製剤技術を利用した特殊製剤はアウトソーシングされているか?)の検証結果から、Extended-Oral及びNon-Oral製剤の方が、General-OralやOther-Oral製剤よりも、外部製剤技術を活用している医薬品の割合が高い傾向は観察されたが、有意な結果とはならなかった。

RQ5-3 (一般的な製剤と比べて、高度な製剤技術を利用した特殊製剤は多くの特許で保護されているか?)により、Extended-Oral及びNon-Oral製剤といった特殊製剤は、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も高いことも明らかになった。このデータは、RQ2, 3, 4で得られている結果をサポートするものであった。

RQ6 (製剤イノベーションのソースの多くはアカデミアであるか?)の検証に関して、KnellerによりNME医薬品発見源の約24%がアカデミアに由来することが示されているが⁹、LCMフェイズにおける製剤技術イノベーションは、アカデミアではなく製薬産業内で主に起こっていることを示唆する結果が得られた。これは既存研究とは真逆の結果であり、NME開発フェイズとLCMフェイズの違いによって、イノベーションのソースが変化することは非常に興味深い。アカデミア由来の製剤技術は、そのままの態様では臨床応用が困難であ

ったり，工業スケールの生産に適さないことも多いと考えられる。特殊製剤の開発自体は製薬産業内の DDS 企業又は自社内製剤機能で実施されており，アカデミアの貢献度は低い。しかし，アカデミアは製剤技術イノベーションを起こす能力が低いいため貢献度が低いのか，又はアカデミアには製剤技術イノベーションを起こす能力が充分にあるにも関わらず，医薬品企業と提携する機会が少ないため貢献度が低いのかは，未検証の課題として残っている。

今後の展望の一つとして，本研究における LCM フェイズの製剤技術評価結果を，NME 開発フェイズの製剤技術評価結果と比較することによって，それぞれのフェイズ毎に最適な製剤戦略の提案が可能になると考えられる。

6-3-3. マネジメントに関するディスカッション

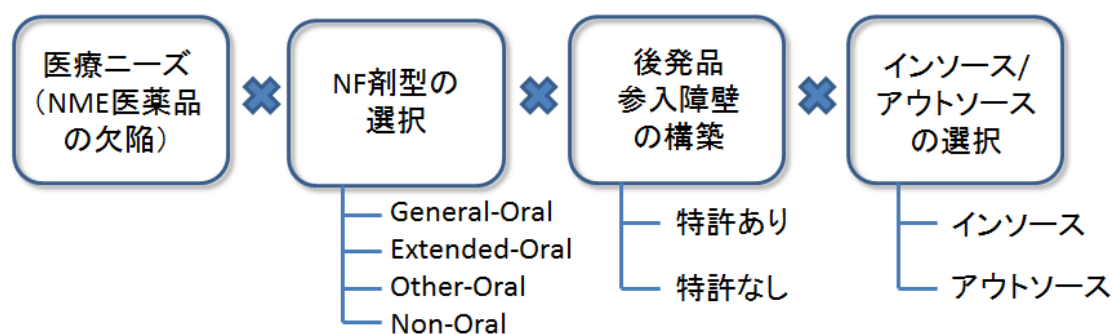


図5 (再掲). NF 戦略のモデル図 (To be published)

NF 戦略の第二因子「NF 剤型の選択」と第三因子「後発品参入障壁の構築」は，当初は独立した因子として戦略モデルを設定していたが，リサーチクエスチョン検証の結果から，第二因子と第三因子は相関が高く，両因子が連動していることが明らかになった。すなわち，技術的難易度の高い特殊製剤を採用することが後発品に対する強力な参入障壁の形成につながる事が分かった。第四因子である「インソース/アウトソースの選択」においても，後発品に対する強力な参入障壁を築くために，製剤の技術優位性を有する企業への製剤アウトソーシング戦略が重要となることは検証結果から明らかである。本研究では，第一因子である「医療ニーズ (NME 医薬品の欠陥)」の評価はしていないが，残りの第二，第三，第四因子を解析することで，有効な NF 戦略とは何かを定量的に検証している。

NF 戦略においては，「剤型選択」×「技術参入障壁 (≒特許)」×「ソーシング」が3つの戦略要素であり，LCM フェイズにおける製剤 R&D 計画を立案する上で，既存医薬品に対する特殊製剤技術開発を進めるために，外部リソースのより一層の活用を併せて戦略立案することの重要性が本研究により示された。

既存医薬品に一般的製剤技術を適用するときと比べ，特殊製剤技術を適用するときは，

後発医薬品メーカーの市場参入を長期間抑えることが可能となる。その一方で、医療ニーズ（NME 医薬品の欠陥）が全く生じ得ない既存医薬品に対して「特殊製剤技術」を適用することは難しい。API の原薬物性に注目し、「原薬の欠点を補完するような特殊製剤技術」を活用することが、NF 戦略にとって重要なポイントの一つである。これにより「市場及び患者のニーズ」を満たし得るときは、効果的なライフサイクル延長戦略を実現できると考えられる。

6-3-4. Methodology としての新規性

LCM 効果を測定する理想モデルは、LCM 実施と LCM 未実施の売上伸び率を定量化する方法であると考えられるが、現実的には LCM 未実施における医薬品の売上データを取得することは不可能であり、上記方法を適用することは出来ない。Tonny らは NF 戦略を体系化して説明することを試みているが¹、彼らの説明する NF 戦略の分類コンセプトでも LCM 効果を定量測定することはできない。本研究では、LCM 効果の代理変数の一つとして、NF 製品の「製品寿命」に注目した。NF 製品の市場投入による LCM 効果を、「NF 製品単独で後発品参入をブロックしている期間」と定義し、第一製品(NME)との関係で「売上」及び「独占期間」のカニバリゼーションを受けない LCM 効果定量法を考案した。本定量法は、NF 医薬品を対象とした、カニバリゼーションを受けない LCM 効果の定量法を初めて考案するものである。LCM 研究で用いられる手法として、従来は「多変量解析法」が主流であったが¹¹⁻¹³、本研究では「生存分析法」を初めて LCM 研究に応用した。生存分析法は、“Censored case”を考慮できることが最大の特徴である。本研究では、研究対象の 180 承認中、約半分の 84 承認が“Censored case”に該当するため、「多変量解析法」では解析対象に入れることが不可能なデータが加味されており、より網羅的な解析結果を示すことが出来た。

6-3-5. 本研究の限界

本研究では、統計解析手法として、生存時間分析を利用したが、扱える変数が 1 つのみという限界が存在する。一方、多数の変数を扱える Cox 比例ハザードモデル等の手法の適用も考えられる。しかし、例えば生存時間中に変動が生じるような変数を扱うことが困難であるため、追加の薬事承認取得等を扱えるような新しい研究手法の確立が必要になる。

本研究では、NF 戦略モデルにおける第一因子「医療ニーズ（NME 医薬品の欠陥）」及び第四因子「インソース／アウトソースの選択」に関して LCM 効果を観測していないため、全ての因子（第一因子～第四因子）における掛け合わせの LCM 効果については検証していない。しかし、本研究ではマネジメントのエレメントとして、NF 戦略の重要な戦略因子を提示し、限定的な評価を行っている。今回提案した NF 戦略モデル図に提示されていないその他の戦略要素として、疾患領域や後発品参入圧力などが挙げられる。しかし、本研究では、疾患依存的な因子や後発品の参入圧力等に関しては、まとめて第一因子「医療ニーズ（NME 医薬品の欠陥）」に包含されるものと考え、LCM 効果の検証をしている。定量的に

測定することが困難である因子や観測が不可能な因子を第一因子「医療ニーズ（NME 医薬品の欠陥）」に含め、それ以外の重要因子の効果を限定的に評価することを本研究の目的とした。

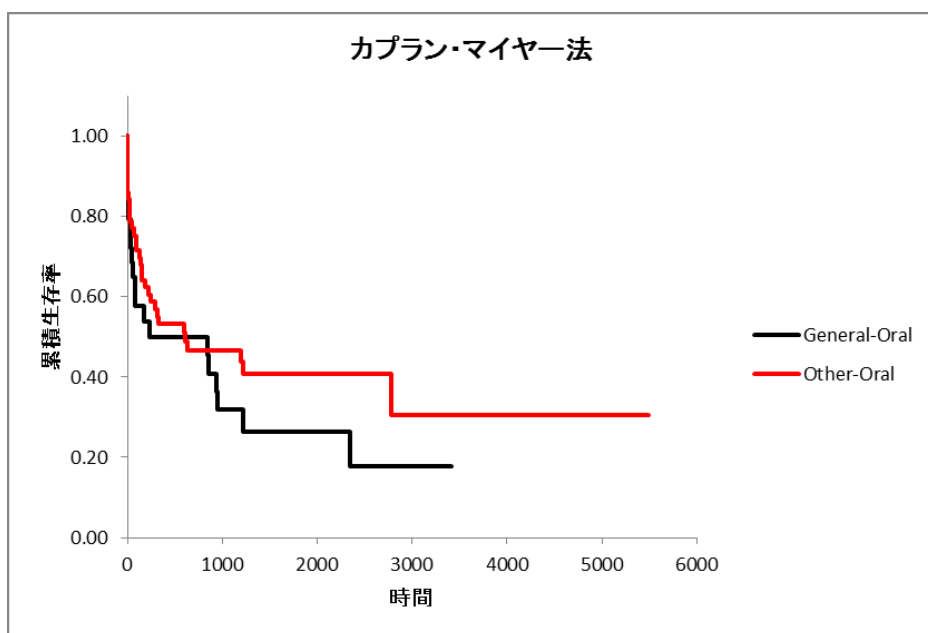
7. 結語

技術的難易度の高い製剤は後発医薬品に対する参入障壁が高いなど、これまで医薬品業界で常識的に認識されてきた通説を、定量的に検証することを試みた。本研究は、医薬品市場として米国に注目し、最も重要な LCM 戦略の一つである NF 戦略に特化して LCM 効果の定量化を図った初めての網羅的研究である。方法論として、カニバリゼーションを受けない LCM 効果の測定方法を考案し、LCM 研究に初めて生存時間解析を適用した点はその一つの成果であったと考える。NF 医薬品の剤型を、独自の剤型カテゴリーによって分類することによって、包括的に NF 戦略の剤型選択肢を評価し、定量解析したことにも意義があった。General-Oral, Extended-Oral 等の剤型分類によって、NF 戦略を定量評価した例は他にない。また、外部製剤技術の取り込み戦略を解明するために、オレンジブックをデータソースとして活用して、製剤技術アウトソーシングの定量評価を試みたことの意義も大きい。特に、NF 戦略のモデル図を作成することにより、戦略要素を明確化し、それぞれの要素の定量的評価を実現したことは大きな成果であったと考える。

8. Appendices

表 S 1. 本研究の対象とした NME 及び NF 医薬品の Indication の一例

Chemical type	Drug name	Dosage form	Indication
NME	XANAX	Tablet	Panic Disorder
NF	XANAX XR	Extended-release tablet	Panic Disorder
NME	WELLBUTRIN	Tablet	major depressive disorder (MDD)
NF	WELLBUTRIN SR	Sustained-Release tablet	major depressive disorder (MDD)
NME	OMNICEF	Capsule	infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria.
NF	OMNICEF	Oral suspension	infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria.
NME	KLONOPIN	Tablet	Seizure Disorders: Panic Disorder
NF	KLONOPIN RAPIDLY DISINTEGRATING	ODT	Seizure Disorders: Panic Disorder
NME	Colestid	GRANULE	hypercholesterolemia
NF	Colestid	Tablet	hypercholesterolemia
NME	CARDIZEM	Tablet	chronic stable angina
NF	CARDIZEM	Extended-release tablet	chronic stable angina



ケースの要約

系 列	死 亡	打ち切り	全 体
General-Oral	20	9	29
Other-Oral	32	25	57

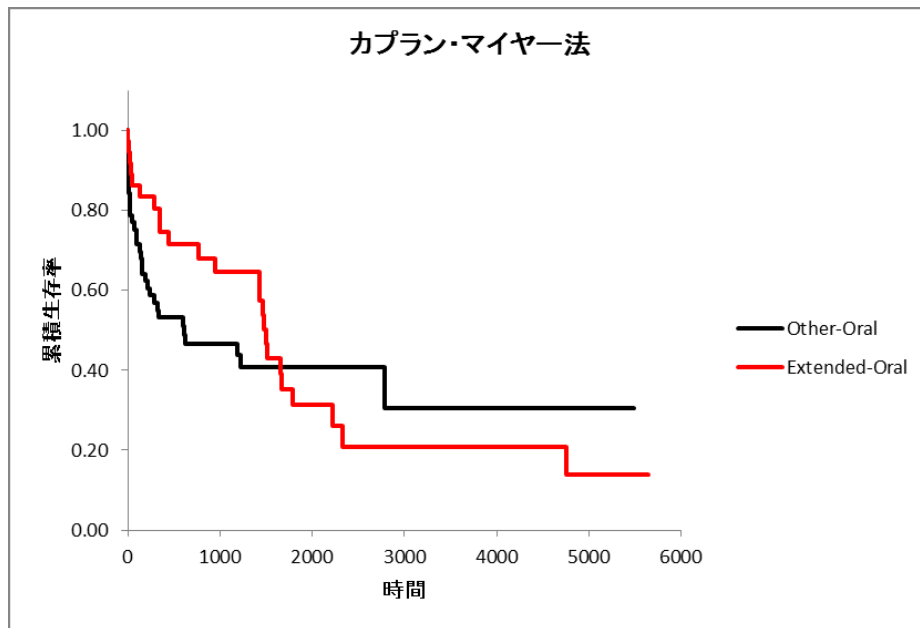
生存時間の平均値と中央値

系 列	平均値	中央値
General-Oral	1062.718	229.000
Other-Oral	2122.120	605.000

生存率曲線の差の検定

手 法		カイ二乗 値	自由度	P 値
ログランク検定	Peto-Peto	1.2770	1	0.2585
	Cochran-Mantel-Haenszel	1.3309	1	0.2486
一般化 Wilcoxon 検定	Gehan-Breslow	0.7622	1	0.3826
	Peto-Prentice	1.0508	1	0.3053

図 S 1 . General-Oral と Other-Oral の生存時間分析



ケースの要約

系 列	死 亡	打ち切り	全 体
Other-Oral	32	25	57
Extended-Oral	24	14	38

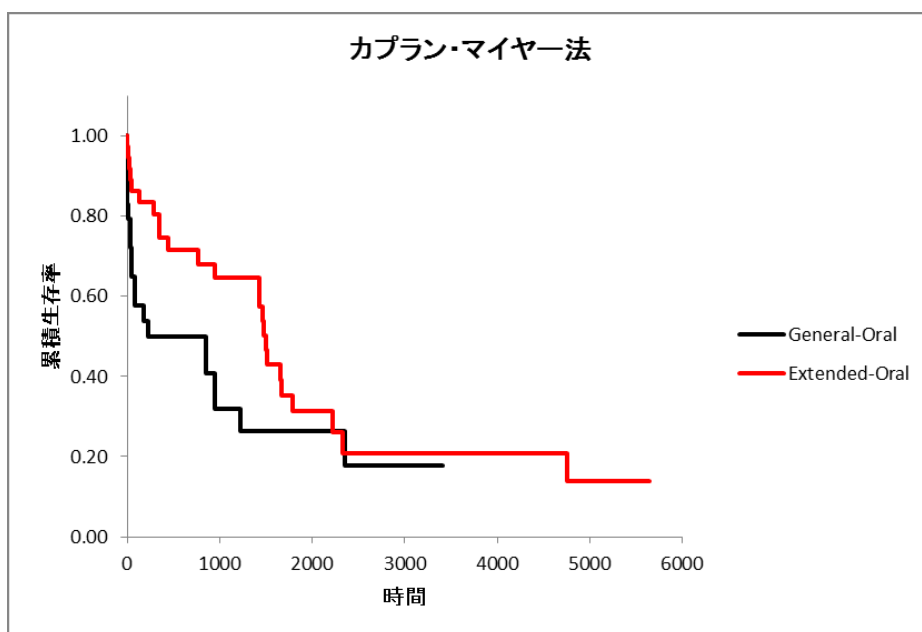
生存時間の平均値と中央値

系 列	平均値	中央値
Other-Oral	2122.120	605.000
Extended-Oral	1977.323	1498.000

生存率曲線の差の検定

手 法		カイ二乗 値	自由度	P 値
ログランク検定	Peto-Peto	0.2541	1	0.6142
	Cochran-Mantel-Haenszel	0.2605	1	0.6098
一般化 Wilcoxon 検定	Gehan-Breslow	3.1087	1	0.0779
	Peto-Prentice	1.8353	1	0.1755

図 S 2. Other-Oral と Extended-Oral の生存時間分析



ケースの要約

系 列	死 亡	打ち切り	全 体
General-Oral	20	9	29
Extended-Oral	24	14	38

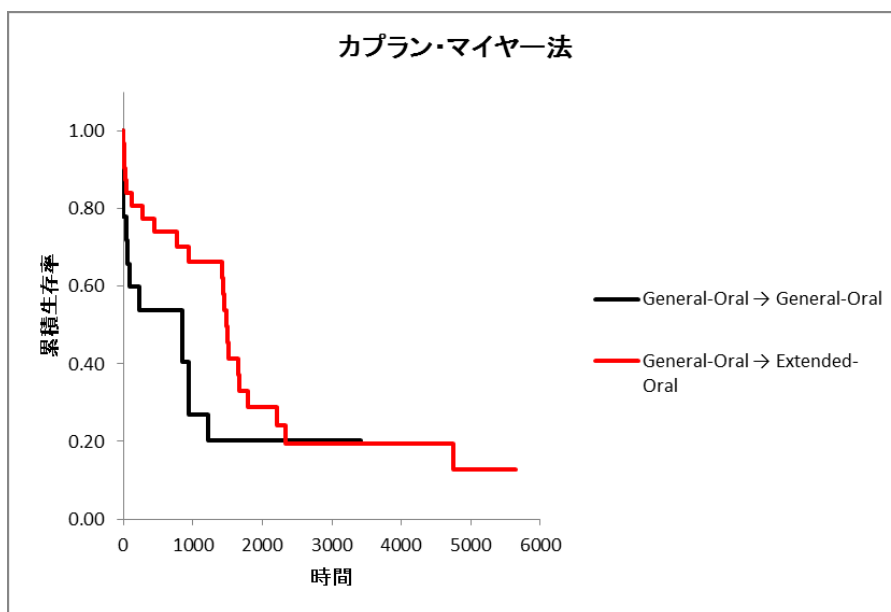
生存時間の平均値と中央値

系 列	平均値	中央値
General-Oral	1062.718	229.000
Extended-Oral	1977.323	1498.000

生存率曲線の差の検定

手 法		カイ二乗 値	自由度	P 値
ログランク検定	Peto-Peto	3.2938	1	0.0695
	Cochran-Mantel-Haenszel	3.4601	1	0.0629
一般化 Wilcoxon 検定	Gehan-Breslow	6.3638	1	0.0116
	Peto-Prentice	5.6476	1	0.0175

図 S 3. General-Oral と Extended-Oral の生存時間分析



ケースの要約

系 列	死 亡	打ち切り	全 体
General-Oral → General-Oral	13	5	18
General-Oral → Extended-Oral	22	10	32

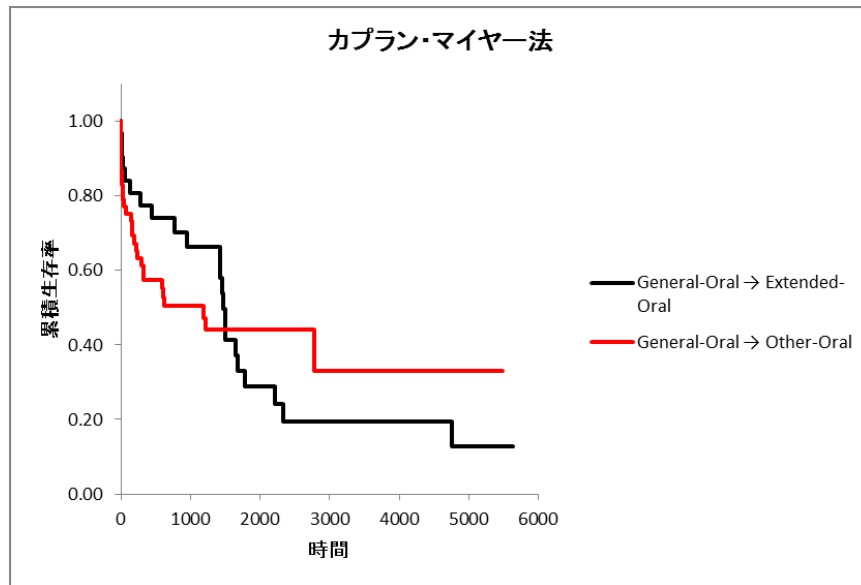
生存時間の平均値と中央値

系 列	平均値	中央値
General-Oral → General-Oral	1036.030	846.000
General-Oral → Extended-Oral	1925.745	1474.000

生存率曲線の差の検定

手 法		カイ二乗 値	自由度	P 値
ログランク検定	Peto-Peto	3.5930	1	0.0580
	Cochran-Mantel-Haenszel	3.8516	1	0.0497
一般化 Wilcoxon 検定	Gehan-Breslow	5.3813	1	0.0204
	Peto-Prentice	5.1187	1	0.0237

図 S 4. General-Oral → General-Oral と General-Oral → Extended-Oral の生存時間分析



ケースの要約

系 列	死 亡	打ち切り	全 体
General-Oral → Extended-Oral	22	10	32
General-Oral → Other-Oral	28	25	53

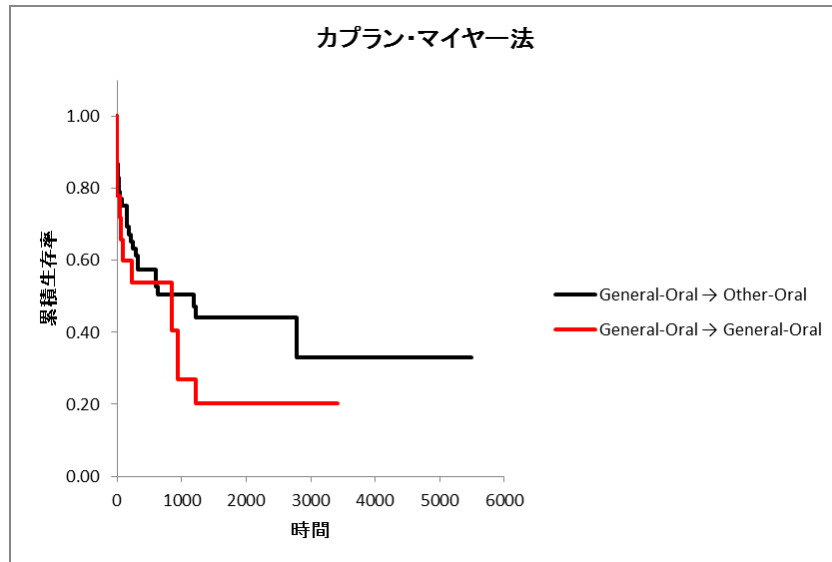
生存時間の平均値と中央値

系 列	平均値	中央値
General-Oral → Extended-Oral	1925.745	1474.000
General-Oral → Other-Oral	2283.190	1192.000

生存率曲線の差の検定

手 法		カイ二乗 値	自由度	P 値
ログランク検定	Peto-Peto	0.0007	1	0.9796
	Cochran-Mantel-Haenszel	0.0007	1	0.9794
一般化 Wilcoxon 検定	Gehan-Breslow	1.4499	1	0.2285
	Peto-Prentice	0.5929	1	0.4413

図 S 5. General-Oral → Extended-Oral と General-Oral → Other-Oral の生存時間分析



ケースの要約

系 列	死 亡	打ち切り	全 体
General-Oral → Other-Oral	28	25	53
General-Oral → General-Oral	13	5	18

生存時間の平均値と中央値

系 列	平均値	中央値
General-Oral → Other-Oral	2283.190	1192.000
General-Oral → General-Oral	1036.030	846.000

生存率曲線の差の検定

手 法		カイ二乗 値	自由度	P 値
ログランク検定	Peto-Peto	1.5085	1	0.2194
	Cochran-Mantel-Haenszel	1.5771	1	0.2092
一般化 Wilcoxon 検定	Gehan-Breslow	0.9503	1	0.3296
	Peto-Prentice	1.1490	1	0.2838

図 S 6 . General-Oral → Other-Oral と General-Oral → General-Oral の生存時間分析

表 S2. 1 医薬品あたりの平均製剤特許リスト化数の検定

(参照：図 2 3. 266NF 医薬品の各製剤カテゴリー別 1) 1 医薬品あたりの平均製剤特許リスト化数)

クラスカル・ウォリス検定(Kruskal Wallis test)				
水 準	general	extended	other	non-oral
n	39	47	61	119
平均順位	112.32	151.66	106.39	147.17
クラスカル・ウォリス検定	**: 1%有意	*: 5%有意		
カイ二乗値	自由度	P 値	判 定	
18.3428	3	0.0004	**	
多重比較: Steel-Dwass				
水準1	水準2	統計量	**: 1%有意	*: 5%有意
general	extended	2.5515	0.0495	*
general	other	0.5278	0.9500	
general	non-oral	2.5534	0.0492	*
extended	other	3.2405	0.0062	**
extended	non-oral	0.2740	0.9924	
other	non-oral	3.4367	0.0031	**

表 S 3. 製剤特許で保護されている医薬品の割合の 2 群の母比率の差の検定
 (参照：図 2 3. 266NF 医薬品の各製剤カテゴリー別 2) 製剤特許で保護されている医薬品の割合)

2群の母比率の差の検定					
変数	general	extended	差	統計量:z	2.4595
n	39	47		両側P値	0.0139 *
比率	48.7%	74.5%	25.8%	片側P値	0.0070 **
2群の母比率の差の検定					
変数	general	non-oral	差	統計量:z	2.1756
n	39	119		両側P値	0.0296 *
比率	48.7%	68.1%	19.3%	片側P値	0.0148 *
母比率の検定:F分布					
変数	extended	other	non-oral		
n	47	61	119		
比率	74.5%	42.6%	68.1%		
比較値	48.7%	48.7%	48.7%		
差	25.7%	6.1%	19.3%		
統計量:f	2.8338	1.2316	2.1861		
自由度1	26	54	78		
自由度2	70	70	162		
両側P値	0.0006	0.4100	0.0000		
判定	**		**		
片側P値	0.0003	0.2050	0.0000		
判定	**		**		

表 S 4. 外部製剤技術を活用している医薬品の割合の 2 群の母比率の差の検定
 (参照：図 2 3. 266NF 医薬品の各製剤カテゴリー別 3) 外部製剤技術を活用している医薬品の割合)

変数	general	extended	差		統計量:z	0.5820
n	39	47			両側P値	0.5606
比率	38.5%	44.7%	6.2%		片側P値	0.2803
2群の母比率の差の検定						
変数	other	non-oral	差		統計量:z	1.5254
n	61	119			両側P値	0.1272
比率	31.1%	42.9%	11.7%		片側P値	0.0636
母比率の検定:F分布						
変数	extended	other	non-oral			
n	47	61	119			
比率	44.7%	31.1%	42.9%			
比較値	38.5%	38.5%	38.5%			
差	6.2%	7.3%	4.4%			
統計量:f	1.2445	1.3124	1.1827			
自由度1	54	40	138			
自由度2	42	84	102			
両側P値	0.4685	0.2999	0.3734			
判定						
片側P値	0.2342	0.1500	0.1867			
判定						

9. 参考文献

1. Tony E and Hansen N. *Pharmaceutical lifecycle management making the most of each and every brand*. 1st ed. Hoboken: Wiley, 2012, 1-29.
2. 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>
3. Berndt ER, Mortimer R, Bhattacharjya A, et al. MarketWatch: Authorized generic drugs, price competition, and consumers' welfare. *Health Aff* 2007; 26(3): 790–799.
4. Yoshitani RS and Cooper ES. Pharmaceutical reformulation: The growth of life cycle management. *Hous. J. Health L. & Pol'y* 2007; 7: 379–410.
5. Hong SH, Shepherd MD, Scoones D et al. Product-line extensions and pricing strategies of brand-name drugs facing patent expiration. *J Manag Care Pharm* 2005; 11(9): 746–754.
6. Kvesic DZ. Product lifecycle management: Marketing strategies for the pharmaceutical industry. *J Of Med Marketing* 2008; 8(4): 293–301.
7. FDA の事典 第2版, 石井昭夫, p.44-45
8. 製薬協のウェブサイト：私たちの身の回りのさまざまなくすり(アクセス日 2013/5/31) http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/guide/guide12/12guide_05.html
9. 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.
10. 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.
11. Grabowski HG and Kyle M. Generic competition and market exclusivity periods in pharmaceuticals. *Manage Decis Econ* 2007; 28(4–5): 491–502.
12. Hemphill CS and Sampat BN. Evergreening, patent challenges, and effective market life in pharmaceuticals. *J Health Econ* 2012; 31(2): 327–339.
13. Hemphill CS and Sampat BN. When do generics challenge drug patents? *J Empirical Legal Stud* 2011; 8(4): 613–649.

14. Morton FMS. Barriers to entry, brand advertising, and generic entry in the US pharmaceutical industry. *Int J Ind Organ* 2000; 18: 1085–1104.
15. Manso PJ and Sokol AL. Life cycle management of aging pharmaceutical assets. *Pharm Law Insight* 2007; 3(7): 16–19.
16. Howard L. Fluvastatin and atorvastatin: A comparison of patent protection (Part 1). *J Generic Med* 2007; 4(4): 302–305.
17. Howard L. Fluvastatin and atorvastatin: A comparison of patent protection (Part 2). *J Generic Med* 2007; 5(1): 85–90.
18. 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.
19. Ashley J. Stevens. The Role of Public-Sector Research in the Discovery of Drugs and Vaccines. *The new England journal of medicine*, February 10, 2011.
20. Devillers, G. (2003). “Exploring a pharmaceutical market niche & trends: nasal spray drug delivery”. *Drug Delivery Technology* 3 (3): 48.
21. Fernandez DS and Hule JT. Balancing US patent and FDA approval processes: Strategically optimizing market exclusivity. *Drug Discov Today* 2004; 9(12): 509–512.
22. Smith RB. Repositioned drugs: Integrating intellectual property and regulatory strategies. *Drug Discov Today: Ther Strateg* 2011; 8(3–4): 131–137.
23. Glover GJ. The influence of market exclusivity on drug availability and medical innovations. *AAPS J* 2007; 9(3): E312–E316.
24. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act §505(b)(1).
25. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act 505(b)(2).
26. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act §505(j).
27. US FDA. Orange Book,
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm> (accessed 08 March 2011).

28. US FDA. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products,
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (accessed 24
December 2012).
29. US FDA. Drugs. *Dosage Form*,
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/DataStandardsManualmonographs/ucm071666.htm>
(accessed 24 December 2012).
30. Daidoji K, Yasukawa S, Kano S. Effects of new formulation strategy on life cycle
management in the US pharmaceutical industry. *Journal of Generic Medicines*
(Published Online on 20-July-2014)

Acknowledgements

本研究は、東京大学大学院新領域創成科学研究科博士課程在学中に、同大学院同研究科メディカルゲノム専攻イノベーション政策研究分野の加納信吾准教授のもとに行ったものである。

加納准教授，山中准教授，安川先生には，本論文を作成するにあたり，熱心なご指導を賜り，大変感謝致します。東京大学大学院への進学を許可して頂いた会社の方々にも深く御礼を申し上げます。最後に，どんなときでも厳しく，そして優しい言葉で私を励ましてくれた妻・瞳と最高の笑顔で癒してくれた息子・葵に感謝の意を表します。