

ホワイトペーパー

米国の後続生物製剤市場について

～動向、戦略、影響～

アンドリュー・F・ブルゴアン
andrew.bourgoin@thomsonreuters.com

2011年1月



THOMSON REUTERS™

目次

はじめに	1
承認申請手続の設計	2
優先期間	2
特許訴訟	3
代替調剤	4
市場競争の見通し	4
主要ジェネリック企業	5
大手製薬企業	6
新興市場の企業	6
戦略的提携	8
動向	8
今後の展望	9
付属資料1: 後続生物製剤に関する米国の一般的規制	10
参考文献	11

はじめに

米国における生物製剤開発の増加傾向は非常に明白である。生物製剤を用いた臨床試験の総届出件数は、2000年から2005年には1,197件であったが、続く5年間の総届出数は約6,000件に増加している。また、2010年11月現在、米国で届出がなされている第Ⅲ相臨床試験のうち、生物製剤を用いるものは3パーセントに過ぎないが、第Ⅰ相試験に占める生物製剤治験薬の割合は15パーセントに伸びている¹。

米国の生物製剤上位12製品の2010年の売上高合計が約300億ドル²に達していることを考えれば、こうした革新的治療薬の開発に対する意欲も理解できる。しかし、生物製剤の多くは、製品の複雑さゆえに製造に多額の投資が必要となる。化合物を合成して作る従来の低分子製品とは異なり、生物製剤の開発には生物が用いられるからである。

生物製剤にかかる多額の開発費は、製品価格に反映されることが多い。生物製剤の製造コストは年間平均で約1万6,000ドルと推計されるが、生物製剤を用いた治療薬の中には、それよりはるかに高額なものもある³。例えば、結腸直腸癌の治療に用いられる生物製剤には、月額1万ドルもするものがある⁴。これらの製品の多くが、メディケアやメディケイドなど連邦政府や州のプログラムで補償対象となっており、コスト削減の機会を、患者だけでなく納税者にとっても重大な関心事なのである。

2010年3月、米国議会は生物製剤市場の競争を促す法案を可決した。「生物製剤価格競争・イノベーション法」(BPCIA)は、米国での後続生物製剤の承認・販売を認める法律である。後続生物製剤市場では、低分子ジェネリック薬と同等のコスト削減効果は期待できないものの、削減額は2029年までに3,000億ドルを超える可能性がある⁵と報告されている。報告では、個々の製品で見た場合、バイオシミラーのコストは、基準となる生物製剤の市場参入コストの60~80パーセントになるであろうと予測されている⁶。

今後数年のうちに、売上最上位の製品の優先権期間や特許保護期間が失効することから、米国市場におけるバイオシミラー治療薬の参入が始まると考えられる。米国、さらにはグローバルな競争に勝ち抜くためには、後続生物製剤市場について予想される今後の動向を理解しておくことが不可欠である。

そうした理解に資するため、トムソン・ロイターは、Newport PremiumTM、IDRAC[®]、Thomson Reuters IntegritySMといった独自のインテリジェンスを活用して、本ホワイトペーパーを作成した。米国の関連規制やそれが競争に及ぼす影響を特定するとともに、市場での競争優位性を獲得する上で必要な戦略を検証し、今後数年間に予想されるバイオシミラー市場の動向について新たな見方を提示する。

用語の意味は正確に

成長著しいこの市場でコミュニケーションを有効に行うためには、用語の正しい使用が不可欠である。米国の法規制では生物製剤の種類ごとに規制が行われている。「**後続生物製剤**」は、それ以前に承認を受け、既に販売されている製品とよく似た特徴を備えている。ある先発品（基準薬）に対して“極めて類似している”ことが証明され、安全性、純度、有効性について該当する条件を満たしている後続生物製剤は、基準薬の「**バイオシミラー**」と見なすことができる。基準薬から後続生物製剤に切り替えた場合に（基準薬のみを使用している場合と比べて）リスクの増加または薬効の低下が一切生じないことをバイオシミラー製品の販売者が証明できれば、そのバイオシミラー製品は「**代替可能品**」と見なされる。生物製剤認可申請（BLA）を通じて承認を受けた後続生物製剤は、バイオシミラーまたは代替可能品と呼ぶべきではない。承認を受けた製品の特性が先発品よりも向上している場合、その製品は「**バイオベター**」と見なされる。

承認申請手続の設計

BPCIAは「患者保護および医療費負担適正化法」の第Ⅶ編にあたり、「公衆衛生事業法」に修正を加え、後続生物製剤の承認に関する規制の枠組みを定めている。BPCIAのいくつかの条項は、法案作成中から様々なビジネスセクターの関係者の関心を集めるところとなり、今も注目され続けている。法案は既に成立しているが、米国食品医薬品局（FDA）により、さらに政策の検証が行われることが見込まれる。従って、これまで注目され分析が加えられてきたBPCIAの様々な側面は、今後も継続的な議論の対象となるであろう⁷。

優先期間、特許訴訟に関する基準、代替調剤の要件などに関する規則は、生物製剤企業の事業戦略に大きな影響を与える⁸。本セクションでは、関連の法規制とそれが競争に及ぼす影響について、その概要を述べる。関連の法規制に関する追加情報については、参考資料1を参照のこと。

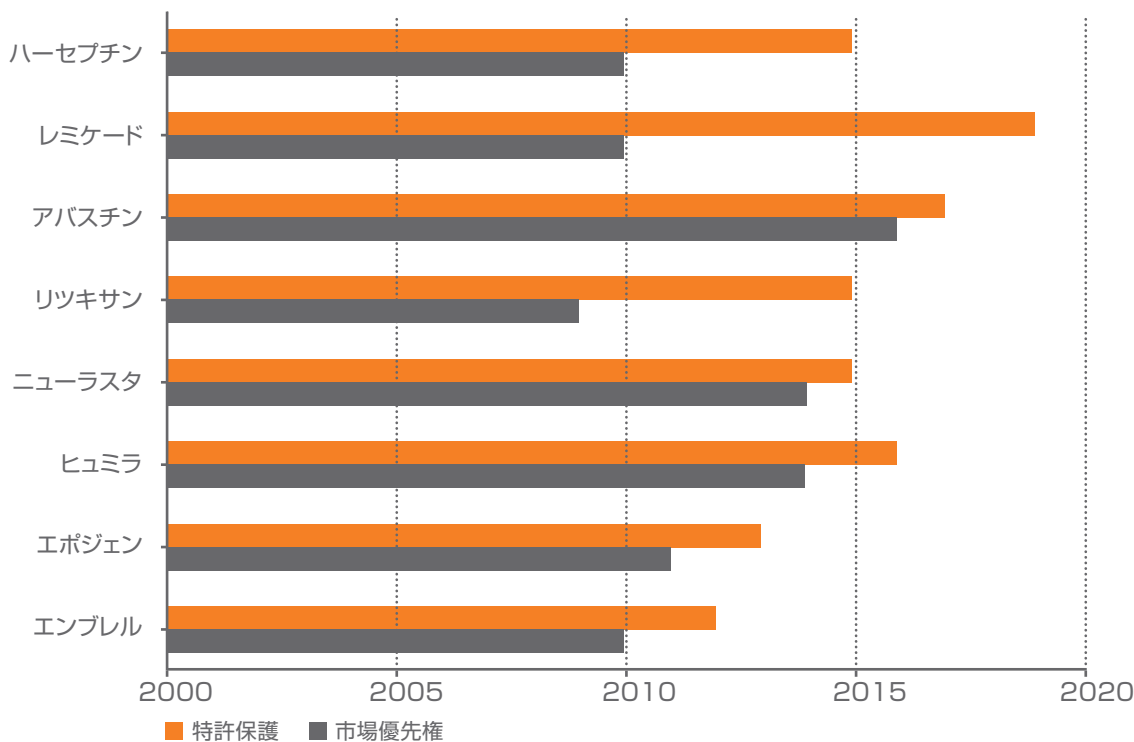
優先期間

先発品のデータ保護については、関係者によって綿密な検討が加えられてきた。通常、商業的に成功した治療薬では、優先権が確保されている期間に生み出された収益は研究開発費に充てられ、これがイノベーションを促進することになる⁹。ブランド製品の販売者は、規制当局から生物製剤の承認を得るために要した投資コストの回収を望んでいるが、十分に回収するためにどの程度の期間が必要なのかが問題となっている。

2008年、バイオテクノロジー産業協会（BIO）は、企業が確実にイノベーションを促進し、投資を回収するためには最低14年のデータ保護が必要であると主張した¹⁰。

データ保護期間を14年とするBIOの主張は、生物製剤に関する競争の分析結果に基づいている。この分析結果によると、基準薬の損益分岐点がデータ保護期間で12.9年から16.2年であることが示された¹¹。一方、データ保護期間をもっと短期にしてもイノベーションは促進できると異議を唱える人もいる¹²。消費者の支払額削減と患者アクセスの向上を唱えるジェネリック医薬品協会（GPhA）も、より短いデータ保護期間を主張している¹³。優先期間の問題は米国政府も注目しており、7年間という期間を支持している¹⁴。

図1:2018年より前に特許保護が失効する生物製剤上位製品の特許保護と市場優先権



米国連邦取引委員会 (FTC) の調査では、高い参入障壁が後続生物製剤の承認件数を抑えるため、後続生物製剤市場のダイナミクスは、低分子薬市場でよく見られるブランド薬とジェネリック薬との競争とは異なる様相を呈するだろうと考察している¹⁵。この調査報告では、基準薬を競争から保護するもう一つ的手段として特許保護を挙げ、イノベーションを促進するために12年から14年もの優先期間は不要と結論づけている¹⁶。市場優先権とデータ保護は製品を保護する特許請求とは独立に機能するものであるため、特許保護期間が米国議会がBPCIAの中で決めた12年間の優先期間を上回れば、優先期間は現実的意味のないものになってしまう可能性もある。これに対し、FTCの報告を批判する人々は、特許保護が果たすとされている効果が実際には十分に働かない場合、優先期間の延長を取りやめると将来のイノベーションに対するインセンティブが不十分になってしまうと主張している¹⁷。図1で示したように、2018年より前に特許保護が失効する製品については、特許期間が優先期間を上回っているものが多い。

12年間の優先期間は、制約となるはずの特許が先発品 (基準薬) を十分に守ることができなかった場合において、基準薬の販売者を保護するものとなる。これにより、イノベーションに対するインセンティブが確保できると同時に、後続生物製剤企業が、簡略承認申請ではなくBLAプロセスを通じた承認を選択することを後押しする要因となるだろう。

特許訴訟

知的所有権に関するBPCIAの規定と、低分子医薬品の簡略承認申請を定めた法律、いわゆる「ハッチ・ワックスマン法」との間には、多くの違いがある¹⁸。おそらく最も顕著な違いは、バイオシミラー関連法は、基準薬の販売者が承認済み製品の保護を主張している関連特許のリストアップを義務づけていないという点であろう。低分子ジェネリック医薬品企業がオレンジブックに記載されている特許を参照できるのに対し、バイオシミラーの承認申請者は、主要特許を独力で特定せざるを得ないのである¹⁹。

バイオシミラー関連法は、特許紛争への対処に関して独自の手法を採用している。バイオシミラー分野では、特許侵害の通知、訴訟、手続きに関する規制だけでなく、特許紛争に関する判決のプロセスも他の分野と大きく異なる。ジェネリック医薬品業界では、ハッチ・ワックスマン法に基づき、特許に対する異議申立請求プロセスが定着している。FDA医薬品簡略承認申請 (ANDA) 企業に対して新薬申請 (NDA) 承認保有者への情報公開が求められるのは、パラグラフIVに基づく請求が行われた場合だけである。一方、新法のもとでは、後続品の販売者は、特許紛争が生じていない場合でも基準薬の販売者に対して承認申請の内容や、製品の開発プロセスと密接に関係する追加情報を提供しなければならないのである²⁰。

バイオシミラーまたは代替可能品の承認を受けようとする企業は、特許訴訟に関し新たな方法を探り、道を開いていかねばならないだろう。これには専門知識と先見の明が求められる。低分子製品で用いられているような特許への異議申立という戦略は、生物製剤には適用できない可能性があるからである。しかし、やがてはBPCIAの規則に対応した新たな戦略も登場してくると思われる。後続生物製剤企業にとって、製造・開発に関わる機密情報の開示には抵抗があることから、規制当局の承認を受けるための別の方法が考案される可能性も考えられる。

代替調剤

ハッチ・ワックスマン法モデルでは、多くの場合、処方せんにブランド薬が記載されていても薬剤師がジェネリック製品を調剤できる。このため、ジェネリック企業は、マーケティングに投資しなくても競争することが可能になる。

BPCIAに明示されている通り、基準薬から後続生物製剤に切り替えた場合に(基準薬のみを使用している場合と比べて)リスクの増加または薬効の低下が一切生じないことをバイオシミラー製品の販売者が証明できれば、当該のバイオシミラー製品は代替可能品と見なされる。製品が代替可能であると認められれば、“基準薬を処方した医療提供者(医師)の介入がなくても”その製品を基準薬の代替品として調剤できるようになる²¹。

最初に代替可能品として承認された製品には1年間の市場優先権が付与される。その期間が過ぎないと、以降の代替可能品は市場に参入することができない。このような市場優先権を設定することで、必要な試験に要する追加コストを賄うことができると考えられている。しかし、バイオシミラー市場の企業にとって、代替可能品としての承認が低分子分野でのジェネリック企業に認められる自動代替と同程度のインセンティブになるかどうか、批評家は疑問を呈する。

最初の代替可能品としての承認を目指す企業は、代替可能の承認と市場優先権の獲得に必要な追加試験のコストとメリットを把握する必要がある。後続生物製剤が患者、支払者、医師にどの程度受け入れられるのかによって、代替調剤の普及や、バイオシミラー製品と代替可能品との関係、また承認を模索する製造企業の意味決定に大きな影響があるだろう。

承認申請手続の設計

- 承認申請手続の機能性ははまだ試されていないことから、大手企業や意思決定者にとって不確実な部分が残っている。
- 後続生物製剤市場への参入を模索する企業は、優先権、特許訴訟、代替調剤などに関する問題のため、簡略承認申請を躊躇する可能性もある。

市場競争の見通し

バイオシミラーに対する規制要件は、製品の開発コストに直接影響を及ぼす。欧州連合(EU)では、バイオシミラーの承認申請者は安全性と有効性を証明する試験を行わなければならない、こうした試験には3,000万米ドルものコストがかかる場合もある²²。

企業は、より規制の少ない市場で後続生物製剤の競争参入を促すことにより、開発コストの節減を期待できる。例えば、インドでは達成すべき規制基準が低いため、EUに比べて9割の開発コストが削減できる。開発コストが低ければ低いほど、規制の少ない市場への後続生物製剤企業の参入が進むとともに、オリジナルの生物製剤よりもはるかに低価格での製品提供が可能になる²³。これらの新興市場では、市場参入までの期間が短く、開発コストが低いことから、規制の厳しい市場への参入に要した投資の回収を目的に、主要ジェネリック企業の新興市場への競争参入が進む可能性がある。

米国で上市するバイオシミラーの開発には、EUを上回ることはないにせよ、同程度の高いコストが必要となるだろう。実際のところ、代替可能品としての承認を目指す企業の場合、承認に必要な追加試験のために開発コストがEUレベルを上回ってしまうことも考えられる。また、米国市場での競争を勝ち抜くため、さらに追加投資を行う必要が出てくる可能性もある。例えば、医師や患者の理解を得るために、上市後に医薬品安全性監視試験を行い、バイオシミラーと基準薬の同等性に関する明確な証拠を示す必要が生じることもありうる²⁴。

開発コストの高さゆえに、米国の生物製剤市場の競争は、少なくとも今後しばらくの間は低分子製品市場と同じモデルにはならないだろう²⁵。今後バイオシミラーの市場開拓に乗り出す企業は、すでに米国で地位が確立し、生物製剤の製造能力、流通、販売力、マーケティングなど、様々な面で共通する特性を有している企業となる可能性が高い。規制面での展望が定まらない中、企業が米国での競争にどのような戦略を採用するかについては不確定な部分がある。本セクションでは、近い将来、米国市場に参入が予想される企業を特定するとともに、こうしたシナリオがグローバル市場での生物製剤開発によって長期的にどのように変わっていく可能性があるのかを明らかにする。

主要ジェネリック企業

BPCIAに基づいて米国で承認を受ける最初の企業には、過去にEU、日本、カナダなど規制の厳しい市場で生物製剤開発の経験を積んできた企業が含まれるものと考えられる。図2に挙げた企業はいずれも規制の厳しい市場でバイオシミラーの承認を取得できる能力を実証しているが、現在、米国で生物製剤の上市に取り組んでいることが確認されている企業は、テバ、サンド、ホスピーラ、アクタビスの4社に過ぎない。

図2:規制の厳しい市場でのバイオシミラーの上市状況

	エポエチン*	フィルグラスチム	ソマトロピン
サンド	EU		EU, JP, AUS, CAN
テバ	EU	EU	
ホスピーラ	EU	EU, AUS	
ヘキサル(サンド)	EU	EU	
アクタビス			EU, JP, AUS, CAN
CTアルツナイミッテル		EU	
メディス	EU		
スタダ	EU		
ラチオファーム(テバ)		EU	

*エポエチン列は、アルファ、ゼータ、シータのバイオシミラーを含む。 JP:日本、AUS:オーストラリア、CAN:カナダ

主要ジェネリック企業は、バイオシミラーに関する承認申請手続が確立される以前から、米国の生物製剤市場への参入を模索し始めていた。現在、テバとホスピーラの2社はともに、米国市場での生物製剤の臨床試験を実施している。2009年末、テバは顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)ニュートロバルについてBLAを申請し、2010年2月2日、FDAに受理された²⁶。また、エポエチンを基準薬とするホスピーラのバイオシミラーについては、2010年7月末に第I相試験が始まっている²⁷。

FDAは、バイオシミラーの承認申請者に求めるデータ内容を事例別に検討することもありうるため、米国で最初のバイオシミラー製品が承認された後でも、簡略承認申請に合格するために必要な情報やコストが不確定の可能性もある。それとは対照的に、BLAで承認を受けるために必要なコストとメリットは、より明確である。医薬品申請にあたってBLAを選択すれば、承認された場合、12年間の優先権が与えられる。さらに、BLAであれば企業はいつでも申請することができるが、簡略BLAを申請するためには、基準薬の最初の承認日から起算して4年間は待たなければならない。そのため、バイオシミラー開発経験の豊富な主要ジェネリック企業は、法律上は簡略承認申請が可能でも、BLAによる申請を選択する可能性がある²⁸。

ノバルティスのジェネリック医薬品事業部門のサンドは、バイオシミラー開発で世界をリードしている。同社は、米国での生物製剤の上市にあたり、BLAによる承認を目指すことを決定した²⁹。サンドは米国以外の規制の厳しい市場において、どの企業よりも多くのバイオシミラーを上市してきた。オムニトローブ(遺伝子組み換えヒト成長ホルモン)は、EUで承認を受けた初のバイオシミラー製品(2006年)であり、現在、日本、オーストラリア、カナダで上市されている唯一のバイオシミラー製品である³⁰。サンドがEUで上市したバイオシミラー製品は、この他にもザルジオ(フィルグラスチムのバイオシミラー)とピノクリット(エポエチンアルファのバイオシミラー)がある。

バイオシミラー製品に関して、規制の厳しい市場で規制面・臨床面での経験を積んだ大手ジェネリック企業は、米国の後続生物製剤市場でいち早く製品を上市する可能性が最も高い。こうした企業が後続生物製剤の承認を求めるにあたってBLAによる申請を選択するようであれば、同市場のダイナミクスは同じ薬効分類における競争と似通ったものになるであろう。

大手製薬企業

これまでジェネリック医薬品の製造に携わらなかった企業が、独自の後続生物製剤で米国市場に参加することも予想される。2008年12月、メルクはメルク・バイオベンチャーズを設立し、生物製剤市場へ参入する方針を明らかにした。新事業部門は、革新的な製品や後続生物製剤の研究開発を専門にするとされていた。2008年12月には、メルクのパイプラインにニューラスト(ペグフィルグラスチム)の後発品など、後続生物製剤の候補薬が登場すると報告された³¹。しかし、FDAからペグ化エリスロポエチンMK-2578に関する追加臨床データを求められると、メルクは2010年春、当プロジェクトの開発継続を断念した。

ファイザーは、インドのバイオコンと大型のライセンス契約を結ぶことによって、インスリン市場に参入した。遺伝子組み換えヒトインスリン製品のグラルギン、アスパルト、リスプロのジェネリック製品は、まず新興国で上市され、その後、米国に参入するものと予想される³²。オレンジブックに掲載されているインスリン製品のジェネリック薬はバイオシミラーとは見なされない。いくつかの報告によれば、ファイザーは米国のバイオシミラー市場に参入を予定しているとされているが、同社が独自にバイオシミラー製品の開発を行うかどうかは分からない。

アムジェン、ロシュなど、生物製剤に大々的な投資を行っている企業も、後続生物製剤市場に参入すると考えられる。先発生物製剤の製造に長年携わってきた両企業は、独自にバイオシミラーの開発機会を模索することも、あるいはファイザーのような世界的な製造企業と提携することも、どちらも考えられる。

従来型の創薬メーカーの多くは、後続生物製剤市場での競争によって失うものが非常に大きい。逆に、米国で確固たる販売・マーケティング力を築いている企業は、このような特性が確立されていない後続生物製剤市場で優位に立つことができるであろう。

新興市場の企業

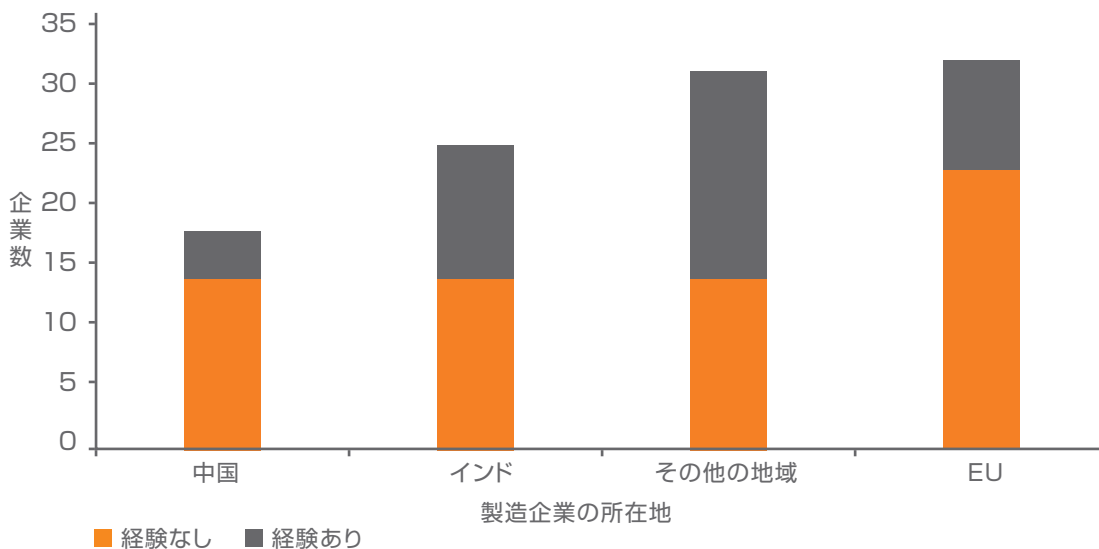
規制の少ない市場で上市されている後続生物製剤の動向から、米国市場に参入する可能性のある企業がさらに見えてくる。ドクター・レディーズ・ラボラトリーズが製造するリツキシマブの後発品、レディタクスは現在7か国で販売されており、ドクター・レディーズはEUと米国でも承認を求める予定であるとされている。同社はインドですでに3年にわたりレディタクスを販売しており、この経験と科学的証拠が、規制の厳しい市場での承認要件を満たす上で有効となる可能性がある。同社は、2010年9月にはダルベポエチンアルファの後発品、クレスプをインドで上市、2011年初旬には、新たな生物製剤を上市する予定である³³。

シブラやウォックハートといったインドのジェネリック企業に加え、山東新華製薬グループなどの大手中国企業もバイオシミラー開発に力を入れている。韓国でも非常に有力な後続生物製剤開発が行われており、現在、セルトリオンなどの企業が複数のモノクローナル抗体(MAb)のバイオシミラー開発を進めている³⁴。

新興市場での生物製剤の競争は激化しているものの、自国内で製品を上市している企業の中で、ドクター・レディーズほどの国際経験を積んだ企業は少ない。実際のところ、新興市場で後続生物製剤開発に関わっている企業の多くは規制の厳しい市場での経験がないため、近い将来、新興市場の企業が(低分子薬分野と同様に)米国市場で大きな存在感を獲得する可能性は低いと、大手製薬企業は見ている。

図3に示した通り、現在、米国・EU以外の後続生物製剤企業向けに有効成分の製造・開発を行っている企業の約半数は、これまで規制の厳しい市場に有効成分を供給した経験がなく、医薬品適正製造基準(GMP)に適合する製造施設も保有していない。

図3:後続生物製剤用の有効成分の製造・開発に携わっている企業の数



中国には、その国内市場の規模ゆえに、後続生物製剤業界の成長機会は豊富にある。医薬品価格の高さと競争の少なさがインセンティブとして働き、国内の製造企業が後続生物製剤の開発・製造に携わるようになるだろう。長期的に見れば、成長を続ける国内市場で経験を積んだ中国企業が米国のような規制の厳しい市場に参入してくる可能性は高い³⁵。ここで指摘しておきたいのは、中国では現在のところ、技術的障壁が高いためMAb製品の開発はまだ限られているということである。こうした複雑な製品の製造が遅れているのは、スケールアップ技術の難しさと、先発製品の数の少なさに関連している。

インドにおける後続生物製剤開発の機会も、地域発展を後押しする可能性がある。インドの規制は米国ほど厳格ではないため、国内の製造企業は低コストで後発品を製造できる。また、承認を受けたバイオシミラーは自動的に代替調剤されるため、それが米国の低分子薬市場と良く似たインセンティブとして働いている。インドと米国では規制当局の承認に要する費用に大きな差があることから、インドのジェネリック企業は、当面は規制のない市場や緩やかな市場に的を絞って製品を上市していくと考えられる³⁶。

今後、低価格の治療薬や患者アクセスの向上に対するニーズが高まるにつれて、後続生物製剤の開発は世界的に進展すると考えられる。現地市場でのビジネスチャンスは十分にあること、そして米国での承認に要するコストの高さを考えると、近い将来、新興市場の製造企業が米国の後続生物製剤市場に参入する可能性は低い。こうした状況は、海外の競合企業が生物製剤の開発・関連技術に関する経験を積み重ねていくにつれて、変化していくだろう。

市場競争の見通し

- 短期的には、主要ジェネリック企業間で競争が行われる可能性が高い。こうした企業が採用する規制対応策によっては、新たな承認申請手続ではなく、BLAプロセスを通じた承認が主流になる可能性がある。
- 大手製薬企業は技術革新を強化して後続生物製剤の競争に対応すると考えられるが、一方で、豊富な資金と経験を活かして、バイオシミラー開発にも参入してくる可能性がある。
- 後続生物製剤に加え、大手製薬企業は、改良型医薬品と呼ばれる生物製剤の開発にも乗り出してくるだろう。
- 規制の厳しい市場よりも新興市場の方が、競争が激化するだろう。
- 新興市場で成功した後続生物製剤企業は、長期的には米国市場に参入してくる可能性が高い。

戦略的提携

コスト効率が良く高品質な生物製剤を自社開発できない企業がバイオシミラー市場で競争していくためには、新たな戦略が必要となる³⁷。大企業・小企業を問わず、プロセスの最適化などの社内戦略に重点を置いて製造上の非効率性を軽減し、余分な開発コストの削減に取り組む方法や³⁸、社外の機会を模索し、バイオシミラー市場で大幅な利益増を達成するという方法がある。他社との提携によって競争力を獲得するという手法は、生物製剤業界ではよく知られた戦略である³⁹。

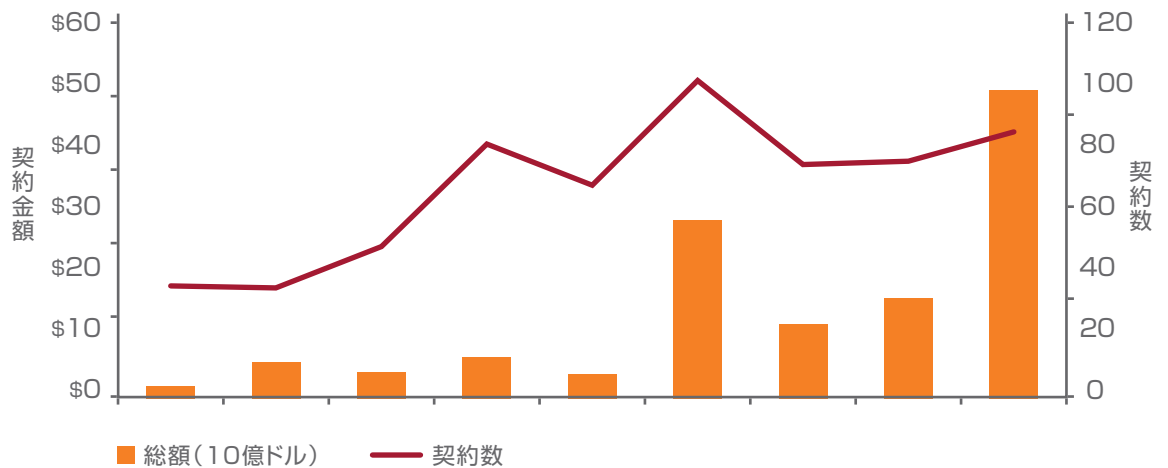
本セクションでは、生物製剤をめぐる提携の動きに焦点を当てるとともに、米国市場での競争優位性につながる戦略について論じる。

動向

1995年以降の合併・吸収の動きから、規制の厳しい市場にバイオシミラーを上市する際の数々の参入障壁が明らかとなった。プロセスや製造要件に多額のコストがかかるため、多くの企業は対象製品の複雑さに応じて投資を判断してきた。これまでのところ、生物製剤関連の提携は製品開発、技術革新、マーケティング／流通に関するものが大多数を占める⁴⁰。

図4に示す通り、後続生物製剤企業が結ぶ契約はかつてないほどに増加し、2000年以降、3倍に増えている。2008年に初めて公表された契約総数は86件で、総額で約500億ドルに達する。後続生物製剤市場での競争が激化するに伴い、契約はさらに増加すると予想される。

図4:後続生物製剤開発関連企業のディール動向



この20年の製品開発をめぐる提携は、興味深い傾向を示している。2006年以前は、その大半が遺伝子組み換えタンパク質製品に関するものであった。この第一波には、テバ、ホスピーラ、ラチオフアームなど、代表的なジェネリック企業による大型契約が含まれている。

2006年以降は、MAb開発に関連する契約が一般的となっている。この生物製剤開発をめぐる第二波の提携の動きから、主要企業がMAb開発へと移行していったことがよく分かる。以前タンパク質関連の契約に関わった同じ企業が、今度は競ってMAb開発に投資した。

複雑な製品開発をめぐる提携の第三波は、ワクチン市場で興隆した。ワクチン、MAb、遺伝子組み換えタンパク質に関連する契約は、米国での好調な売り上げを背景に今後も増加すると予想される⁴¹。

米国の後続生物製剤市場で競争に勝つための要因のひとつは、有効な製品開発戦略の実施であろう。企業経営者が後続生物製剤の成功に向けてコストや要件に取り組む中で、進捗を遅らせる原因となる分野が特定されてくると考えられる。必要な経験・技術が不足しているこうした分野こそ、バイオ企業にとって革新的なソリューションを生み出し、さらなる競争を促進する機会になる。独自に製品開発ができない企業は、新技術や実証済みの技術を基盤として、革新的な企業との戦略的関係を結ぶことで競争力を獲得しようとするであろう。

タンパク質発現・精製技術は生物製剤開発の主要要素のひとつである。バイオ企業は高収率で溶解度の向上が可能なシステムを開発し、こうしたプロセスを導入していない製造企業の関心を引き寄せると考えられる。開発コストの削減に貢献するタンパク質発現システムも、後続生物製剤分野でのしごを削る企業の注目を集めることだろう。さらに、植物細胞システムなどの新規発現技術は、大腸菌や酵母といった既存の細胞発現技術に代わる新たな選択肢を提供することになる。

テバの最近の提携の動きを詳しく見ると、後続生物製剤開発での競争力獲得に向けて他の企業も採用できる戦略が分かってくる。

- 2004年、米国企業シコールと、そのリトアニアにある生物製剤製造施設を買収し、生物製剤製造能力を獲得した。買収はバイオシミラー規制がEUで通過した直後に行われた。
- 2005年、中国のインターフェロン市場のトップ企業、天津華立達生物工程有限公司を買収した。
- 2006年、イスラエル企業のプロタリックス・バイオセラピューティクスと、プロタリックスの保有する新規タンパク質発現システム、プロセルイーエックスを用いた製品開発に関する提携・ライセンス契約を締結した。植物細胞を基盤とするプロタリックスの発現技術にはファイザーも関心を寄せ、同社は2009年12月、プロタリックスとタリグルセラゼ アルファ製品の開発・商品化契約を結んだ⁴²。
- 2008年、アルブミン融合技術の開発に関わったバイオ企業、コジェネシスを買収した。この戦略的投資により、テバはタンパク質製品の半減期延長にアルブミン融合技術を応用することができるようになった⁴³。
- 2009年1月、後続生物製剤の開発に向け、世界有数のバイオ医薬品受託製造企業、ロンザと提携した。両社は、MABなどの複雑な生物製剤の開発を手がける合併会社を設立した。

米国でのバイオシミラー製品の登場は、受託製造企業にとってもメリットになるであろう⁴⁴。中小企業は、自社開発ではコストがかさむリソースや能力を、アウトソーシングによって得ることができる。大手企業は、資本効率を高めるために製造プロセスのアウトソーシングを模索するだろう。さらに、既発の生物製剤の改善を目指す企業も、市場での優位性を確立するために、受託製造企業の専門知識を求める可能性がある⁴⁵。

後続生物製剤開発を手がける企業の現在の戦略は、新しい技術や製造面での経験を重視している。こうした新技術や製造手法を取り入れることで製品の有効性や安全性が向上すれば、革新的なプロセス開発のインセンティブは増大する。今後も、米国および世界の後続生物製剤市場での競争優位性を実現するためのソリューションを求めて、戦略的な提携関係が築かれていくだろう。

今後の展望

この25年の間に、ハッチ・ワックスマン法によって製薬業界は劇的に変化し、医療セクターでは大幅なコスト削減が実現した。後続生物製剤市場は誕生したばかりで、関連法にもさらなる改正が予想されるため、バイオシミラーの簡略承認申請手続がハッチ・ワックスマン法と同様の影響をもたらすかは定かではない。業界の主要企業は、不確定要素を残したまま後続生物製剤製造の事業戦略を練ることになるが、以下の動きは予想できるであろう。

米国での後続生物製剤の規制は、変更される可能性が高い。

- ・ 法制度改革をめぐる政策立案者や業界の主要企業の圧力は依然として変わらず、薬価低減や患者アクセス向上に対するニーズは高まり続けている。後続品が安全性と有効性に関する要件を達成または上回ることができれば、代替可能品の承認・上市をより容易にできるよう、政策立案者に現行の法制度の改正を求める声が一層高まるであろう。

世界の後続生物製剤市場は始まったばかりではあるが、急速に成長しており、やがて米国にも競争をもたらすだろう。

- ・ 規制の厳しい市場以外で後続生物製剤を製造する企業は、現地のニーズに応えながら経験を重ねていくと考えられる。新興市場で成功した製造企業は、経験を蓄積し、やがて規制の厳しい市場で活躍する大手企業の関心を引きつけ戦略的提携に結びつけたり、あるいは独自に米国市場に参入したりするようになるだろう。

技術の進歩は、他社からの提携を引き寄せ、長期的には後続生物製剤の製造コストを抑えることになる。

- ・ 生物製剤市場をめぐる競争は、この10年で大幅に激化した。生物製剤関連の契約数は増加を続け、バイオ企業はよりコスト効率の高い技術の創出を促される。

後続生物製剤の参入により、米国では大幅なコスト削減が考えられるが、低分子薬市場ほど目覚ましいコスト削減効果はないだろう。

- ・ 米国においても競争は起こる。しかし、その様相はおそらくジェネリック注射剤市場と同様のものとなるだろう（ごく最近まで、ジェネリック注射剤市場は経口固形製剤市場ほど参入者が多くはなく、競争は激しくなかった）。長期的には、世界全体の技術の発展と米国での製造コストの低減により、後続生物製剤市場は次第に低分子市場と似た様相となるだろう。

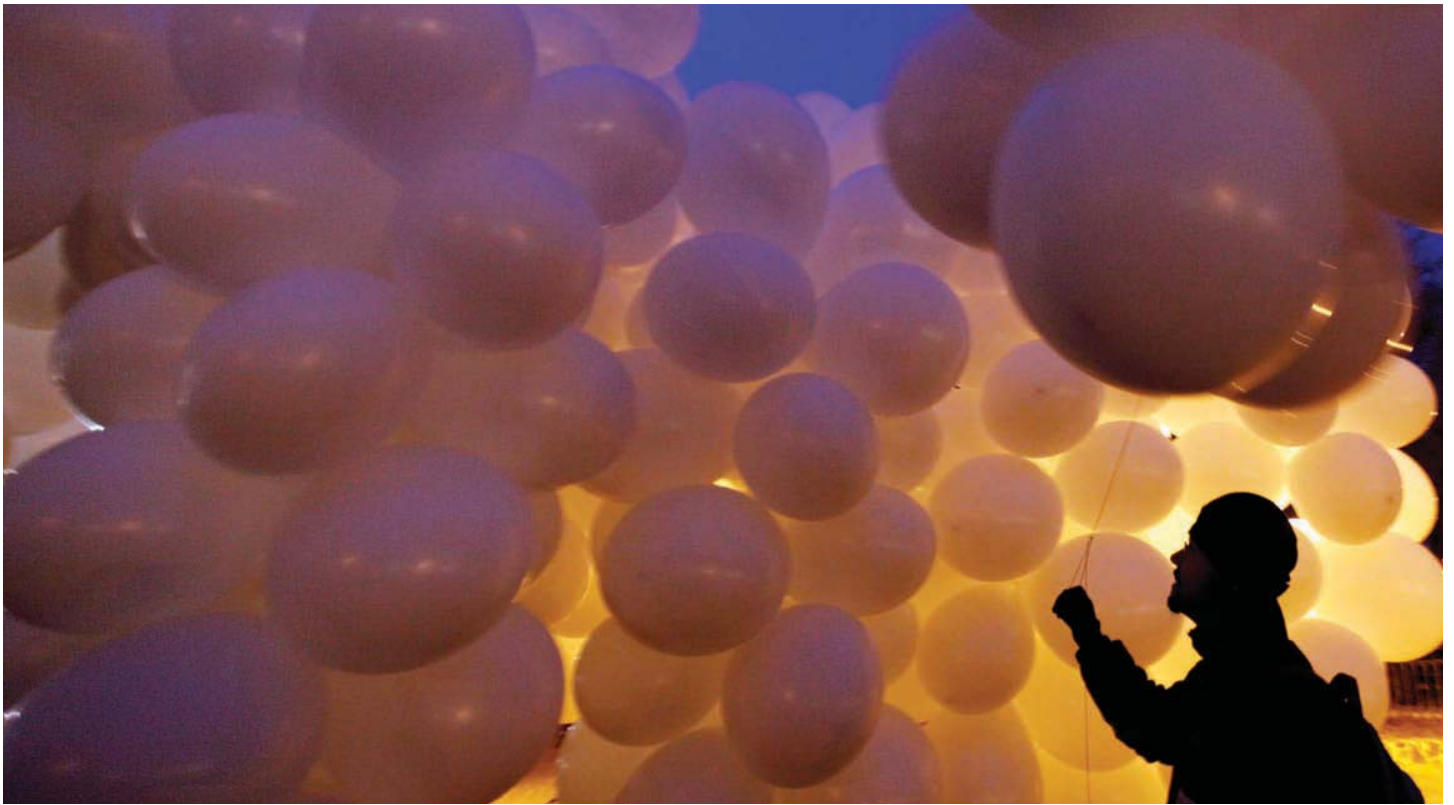
付属資料1:後続生物製剤に関する米国の一般的規制

承認要件:一般	後続生物製剤として申請する場合、基準薬とすることができる先発品は、一種類のみである。申請製品の作用機序、使用条件、投薬方法、剤形、強度は、知られている限りにおいて、基準薬と同じでなければならない。FDAは、追加要件の免除・適用について事例別に判断することができる。
承認要件: バイオシミラー	バイオシミラーと見なす製品は、一般要件を満たさなければならない。バイオシミラーの申請者は、分析試験により、基準薬に“極めて類似している”ことを証明しなければならない。加えて動物試験と臨床試験を実施し、製品の“安全性、純度、有効性”を実証するデータを提出しなければならない。
承認要件: 代替可能品	“代替可能品”と見なす製品は、バイオシミラー製品のすべての要件を満たさなければならない。また、基準薬から後続生物製剤に切り替えた場合に、基準薬のみを使用している場合のリスクと比べて、安全性に対するリスクの増加または薬効の低下が一切生じないことを証明しなければならない。
優先期間:基準薬	FDAは、基準薬が最初に承認されてから4年間は、後発品の申請を受け付けない。FDAは、基準薬が最初に承認されてから12年間は、後続生物製剤の承認を行わない。両期間とも、小児適応による延長が認められた基準薬の場合は、6カ月間延長できる。
優先期間: 代替可能品	FDAは、最初の代替可能品の承認後1年間は、いずれの後発品に対しても同じ基準薬の代替可能品としての認定は行えない。
自動代替	代替可能品の承認を受けた製品は、“基準薬を処方した医療提供者(医師)の介入がなくても”その製品を基準薬の代替品として調剤できる。

参考文献

- 1 clinicaltrials.gov
- 2 Newport Premium
- 3 Shapiro, Robert J., et al., "The potential American market for generic biological treatments and the associated cost savings," February 2008.
- 4 Szabo, L., "Cost of cancer drugs crushes all but hope," USA Today, July 2006.
- 5 Shapiro, 12.
- 6 Congressional Budget Office, Cost Estimate: S.1695, Biologics Price Competition and Innovation Act of 2007, June 2008.
- 7 Holman, Christopher M., "Maintaining incentives for healthcare innovation: A response to the FTC's report on follow-on biologics," Minnesota Journal of Law, Science & Technology. 2010;11(2):755-800.
- 8 Tam, J. W. Y., "Biologics revolution: the intersection of biotechnology, patent law, and pharmaceutical regulation," 98 Georgetown Law Journal 535, 540 (2010).
- 9 Congressional Budget Office, A CBO study: How increased competition from generic drugs has affected prices and returns in the pharmaceutical industry, July 1998.
- 10 Biotechnology Industry Organization, A follow-on biologics regime without strong data exclusivity will stifle the development of new medicines, 2007.
- 11 Grabowski, H., "Data exclusivity for new biological entities," Duke University Department of Economics Working Paper, June 2007.
- 12 Brill, A., "Proper duration of data exclusivity for generic biologics: A critique," November 2008.
- 13 Generic Pharmaceutical Association, Statement on BIO's flawed data exclusivity white paper, January 2009.
- 14 Richwine, L., "White House: 7 years enough to shield biotech drugs," Reuters, June 2009.
- 15 Federal Trade Commission Report, Emerging health care issues: follow-on biologic drug competition, June 2009.
- 16 同上
- 17 Holman, 786.
- 18 "Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act," P.L. 98-417, September 1984.
- 19 Newport Research, 2010.
- 20 同上
- 21 "Icelandic drugmaker Actavis up for sale," Reuters, January 8, 2009.
- 22 Mody, R., Varshney, B., and Patankar, D. "Understanding variations in biosimilars: Correlation with risk and regulatory implications," The International Journal of Risk and Safety in Medicine, 22 (2010), 27-40.
- 23 同上
- 24 Roger, Simon D. "Biosimilars: current status and future directions," Expert Opinion on Biological Therapy, July 2010.
- 25 Federal Trade Commission Report, Emerging health care issues: follow-on biologic drug competition, June 2009
- 26 Habib-Valdhorn, S., "Teva delayed in biogenerics," Globes, October 2010.

- 27 Hospira.com
- 28 McCaughan, M., "Follow-on biologics: is there a pathway?" invivoblog.blogspot.com, May 2010.
- 29 同上
- 30 オムニトロープは米国でも承認を受けているが、新薬承認申請による承認である点に注意。
- 31 EP Vantage, "Merck's ditching of aranesp biosimilar highlights follow-on-biologics pitfalls," seekingalpha.com, May 2010
- 32 Ahmed, R., Becker, N., "Pfizer, Biocon in insulin licensing deal," Wall Street Journal, October 2010.
- 33 "Reddy's plans to file regulated biosimilars," Generics Bulletin, November 2010.
- 34 Newport Research, 2010.
- 35 Chen, C., "Challenges and opportunities of monoclonal antibody manufacturing in China," Trends in Bio/Pharmaceutical Industry, 5(3), 2009.
- 36 Ariyanchira, S., "The opportunity for India in the global biosimilars market," pharmaphorum.com, June 2010.
- 37 Fernandez, P., "The changing landscape for biosimilars," Pharmaceutical Technology Europe, 22 (8), August 2010.
- 38 Sinclair, A. and Monge, M. "Influence of process development decisions on manufacturing costs," BioProcess International, 8 (8), September 2010.
- 39 Carroll, J. "Novartis biosimilars point to a blockbuster future," fiercebiotech.com, October 2010.
- 40 Newport Research, 2010.
- 41 同上
- 42 protalix.com
- 43 "CoGenesys' \$55M financing makes HGS spinout official," BIOWORLD, June 2006.
- 44 Puppe, J., "A positive outlook for outsourcing biologics," Next Generation Pharmaceutical, 3, March 2007.
- 45 同上



REUTERS/Petr Josek

BIOLOGICS (生物製剤)

新オプションモジュール

後続生物製剤は、世界の医薬品市場で急速に現実のものとなりつつあります。米国で2010年に成立した医療制度改革法によって、同国のバイオシミラー関連の枠組みや優先権に関する規定が明確になり、ジェネリック企業、従来型低分子薬に重点を置いてきた創薬メーカー、バイオ企業の活動がこの重要な分野で活発化すると予想されます。

Newport Biologics Module は、生物製剤に関する独自の製造プロセスデータを提供します。バイオシミラー分野への参入を検討する際に、各医薬品について、利用できる可能性のある様々なバイオ製造プロセス、遺伝子配列、プロセス段階、出発物質、必要機器を検討することができ、関連特許や参考文献を調べることもできます。この他、米国の生物製剤認可申請(BLA)を通じて承認された医薬品のBLAデータも収録されています。

このモジュールをご利用いただくには

Newport Biologics Moduleは、Newport Premium™ にオプションとして追加できるモジュールです。ご利用にあたっては、別途、年間利用料をお支払いいただきます。

この他に Generic Deals(ジェネリックディール)、Phase III Drugs(第Ⅲ相医薬品)、US Market Share(米国市場シェア)といった追加型モジュールもご利用いただけます。

お問い合わせ:御社担当のアカウントマネジャーにご連絡いただくか、下記までご連絡下さい。

カスタマーサポート & トレーニング サポート

Tel: 03-5218-6164

フリーコール: 0800-888-8855

サービス時間: 土・日・祭日を除く午前9時30分～午後6時

Email: ts.support.jp@thomsonreuters.com

トレーニング

Email: ts.training.japan@thomsonreuters.com



「Pharma Matters」シリーズのご購読については、下記のウェブサイトをご覧ください。
science.thomsonreuters.com/info/matters

「THE ONES TO WATCH」(要注目医薬品)

パイプライン中の新薬で、臨床フェーズが進行したものに焦点をあてて情報を掲載。

「MOVERS AND SHAKERS」(有力後発医薬品)

米国後発医薬品市場で最も重要な販売競争を解明する情報を掲載

「THE CUTTING EDGE OF CHEMISTRY」(最先端の科学)

医薬品の発見・開発を変貌させる科学の進歩を知る情報を掲載。

Newport Premium™について

Newport Premium は、製品化ターゲットの特定や国際的な事業開発に不可欠なシステムです。世界のジェネリック市場の情報で定評のあるトムソン・ロイターが提供します。ジェネリック製薬企業や戦略的原薬(API)メーカー向けに開発されたシステムで、世界の製品化機会の特定・評価に有効です。ジェネリック製品やニッチ製品の機会をいち早く発見し、契約につなげ、市場に参入することができます。

Thomson Reuters Pharma™について

Thomson Reuters Pharma™ は、トムソン・ロイターが所有する高品質の多様な医薬品情報へのアクセスを提供する統合ソリューションです。多岐にわたるデータだけではなく、業界のエキスパートである当社アナリスト陣が作成した独自の要約、コメント、分析等により、より深い知見を提供します。Thomson Reuters Pharma™ のユーザーは、クリック一つで異なる種類のコンテンツを自在に閲覧することができます。旧式のインデキシングシステム、異なるインターフェース、複雑なデータソースを利用しての作業と比較すると、Thomson Reuters Pharma™ を使うことで、より簡単に情報ニーズを満たし明確な根拠に基づいてより迅速に意思決定しマーケット情報を得ることができます。

トムソン・ロイターについて

トムソン・ロイターは、世界各地の企業および専門家向けに知的情報を提供グローバル企業です。弊社は、法務、金融サービス、税務、会計、医療、科学、マスメディア等の重要分野でお客様が成功するために必要な知的情報を提供しています。

弊社が提供する知見・情報は、製薬会社が新薬を発見して迅速に上市を行う際に、研究者が関連論文を検索したり、あるいは自身の専門分野でどのような論文が新規に発表されたかを確認する際にも有用です。また、企業が所有する知的財産を最適化し、競合他社の情報を得るためにも有用です。

日本語版製品紹介:

Newport Premium (for Generics)については以下のURLをご覧ください。

<http://science.thomsonreuters.jp/products/nppfg/>

Newport Premium (for Innovators)については以下のURLをご覧ください。

<http://science.thomsonreuters.jp/products/nppfi/>

Newport Biologics Moduleについては以下のURLをご覧ください。

<http://science.thomsonreuters.jp/products/npbm/>

トムソン・ロイター

〒100-0003

東京都千代田区一ツ橋1-1-1

パレスサイドビル 5F

Tel:03-5218-6500

Fax:03-5218-7840

Copyright © 2011 Thomson Reuters 05/11



THOMSON REUTERS™