

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13331

研究課題名(和文) バイオ医薬品の知財保護に関する国際比較～バイオ後続品の普及に伴う法的課題の検討

研究課題名(英文) A study for the issues of intellectual property protection for biopharmaceuticals in Japan

研究代表者

榎田 祥子(MASUDA, Sachiko)

東京大学・先端科学技術研究センター・准教授

研究者番号：70508150

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、急速に拡大するバイオ医薬品(新薬・後続品)市場の現状を踏まえ、従来の低分子医薬品とは異なる新たなバイオ医薬品の知的財産保護の在り方を検討した。日本、米国、欧州におけるバイオ医薬品に関する知財保護制度比較および事例研究を行い、我が国において、バイオ新薬・バイオ後続品の販売・普及の遅延を回避するための課題は何かという視点で、取り組むべき新たな論点を抽出した。

研究成果の概要(英文)：In this study, the appropriate systems of intellectual property protection for biopharmaceuticals were examined based on the current situation of rapidly expanding biopharmaceutical market in both new drugs and follow-on products, which is different from traditional systems of small molecular medicine. Through conducting comparative study of regulations as well as patent infringement cases among Japan, the United States, and Europe, we identified differences and possible future issues in Japan to avoid delays in the sale and diffusion of biopharmaceuticals in Japan.

研究分野：知的財産法

キーワード：バイオ医薬品 特許紛争 クレーム解釈 バイオ後続品

1. 研究開始当初の背景

バイオ医薬品と低分子医薬品は、製品特性、製造方法、開発要件などが大きく異なる。新薬市場独占期間を規定する医薬知財保護制度（特許期間延長制度、新薬承認データ保護制度、パテントリンケージ等）において、両者を区別し、新たにバイオ医薬品特有の知財保護を与えるかどうかは、各国の産業政策による。我が国の現行法では、両者を区別しないのが原則である。国際条約上では、2015年10月に大筋合意された環太平洋経済連携協定（TPP 協定）で、初めてバイオ医薬品に特化した知財条項「バイオ新薬の承認データ保護」が採択された（但し、その後の TPP11 では留保事項となっている）。

新薬開発を行う製薬企業の研究開発比重は、従来の低分子医薬品からバイオ医薬品にシフトし、現状、世界売上上位 10 品目のうち 5 品目がバイオ新薬である（2014 年）。そして、1990 年代に上市された初期のバイオ新薬では、法定の新薬市場独占期間が終了し、他企業によるバイオ後続品の市場参入が始まっているものもある。我が国を含め各国では、今後、バイオ後続品の急速な普及に伴い、バイオ新薬知財保護に関して、新たな課題が生ずる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、今後急速に拡大するバイオ新薬・バイオ後続品市場の現状を踏まえ、従来の低分子医薬品とは異なるバイオ新薬知財保護の在り方を検討する。

- (1) 低分子医薬品の知財保護に関するこれまでの状況を把握する
- (2) バイオ医薬品に関する知財保護制度を把握する
- (3) 判例動向からバイオ医薬品の知財保護に関する課題を抽出する

3. 研究の方法

- (1) 2007 年 7 月～2015 年 12 月に、初めてジェネリックが薬価収載された低分子医薬品 140 品目を対象とし、日本の新薬市場独占期間の傾向分析、日米で比較可能であった 55 品目に関し各品目の新薬市場独占期間を比較分析、日本企業にアンケート調査を行い回答が得られた 98 品目を分析、を行うことで、従来の低分子医薬品の知財保護が市場に与えた影響を分析した。
- (2) 日本、米国、欧州におけるバイオ医薬品に特徴的な新薬知財保護制度（特許期間延長制度、新薬承認データ保護制度、パテントリンケージ）の比較調査を行い、それぞれの課題を検討する。
- (3) バイオ医薬品の中で、特に抗体医薬に関し、新薬開発企業が新薬開発企業に対し特許権侵害訴訟を提起した 3 事例（ペムプロリツマズ（pembrolizumab; 小野薬品および BMS 社対メルク社）、エミシズマ

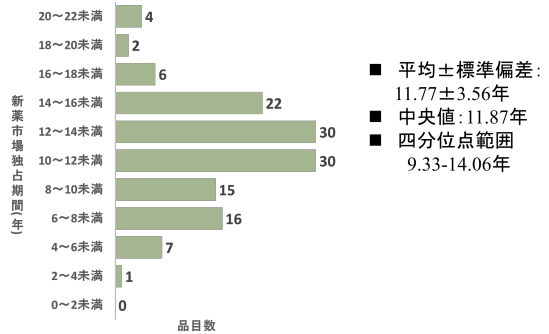
ブ（emicizumab; アムジェン社対サノフィ社）、アリロキユマブ（alirocumab; バクスアルタ社対中外製薬）について、日米欧における動向を比較するとともに、バイオ医薬品の知財保護に関する課題を検討する。

4. 研究成果

(1) 低分子医薬品の知財保護の現状（市場独占期間）

国内の状況

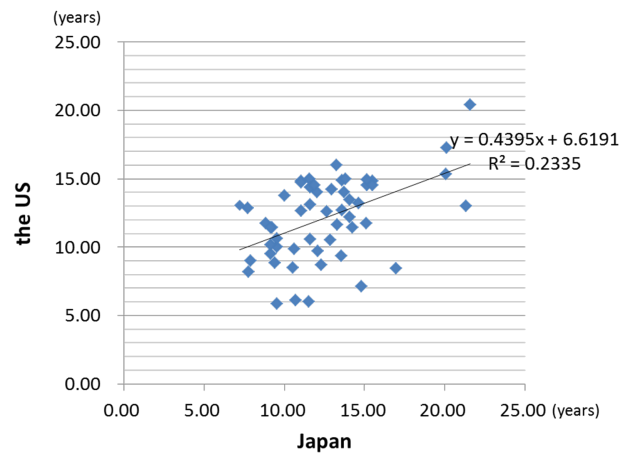
2007 年 7 月～2015 年 12 月に、初めて後発品が薬価収載された低分子医薬品 140 品目の市場独占期間の分布は以下の通りであった。



品目属性のうち、薬区分(p=0.0114)、大分類(p=0.0224)、NME(p<0.0001)、企業種(p=0.0288)の各群間で異なる傾向がみられた一方で、GE 収載数、新薬ピーク年間売り上げ、延長特許権の有無では傾向がみられなかった。

日米比較

上記のうち、米国市場において比較可能であった低分子医薬品 55 品目の市場独占期間の分布は以下の通り（同一医薬品に関し、縦軸に米国、横軸に日本での期間をプロット）であった。



新薬市場独占期間は、新薬承認日の違いや特許権の延長期間等によって各国で異なるが、日本の新薬市場独占期間は、日米のジェネリック市場参入時期の差ではなく、新薬参入時期の差に強く相関していたことから（ $r = -0.5123$ ,  $p < 0.0001$ ）、日米における各社の新薬研究開発戦略の差に影響を受けていたと考えられる。

## アンケート調査

新薬特許権の権利調整が要請された品目は、GE 承認時 16 件(16.3%)、薬価収載前 52 件(53.1%)、発売後 9 件(9.2%)であり、100 億円以上(オッズ比:2.57; 95%信頼区間:1.07-6.17, p=0.0323)および 延長特許権有(3.79;1.48-9.75, p=0.0043)の品目において、薬価収載前に調整要請される傾向がみられた。いずれの場合も、権利調整要請の有無によって、新薬市場独占期間に有意な差は認められなかった。

市場参入時期の適正化と新薬特許権侵害訴訟リスクを低減することは、安定供給の観点から重要である。特に、市場規模の大きな品目や特許期間が延長された品目に関しては、特許権者側の期待も大きく、法的安定性について、バイオ医薬品も含めて、より一層の配慮が求められると考えられる。

## (2) 日米欧におけるバイオ医薬品に特徴的な新薬知財保護制度について

日本と欧州においては、知財保護の法制度上(特許期間延長制度、新薬承認データ保護制度、パテントリンケージ)、低分子医薬品とバイオ医薬品に関して、異なる取り扱いは、特に確認されていない。

それに対して、米国では、2009年に生物製剤価格競争・イノベーション法(Biologics Price Competition and Innovation Act; 以下 BPCI 法)が制定され、バイオ後続品については、簡略生物製剤承認申請(abbreviated Biologics License Application; 以下 aBLA)が認められた。バイオ新薬承認データ保護期間は、「BLA が最初に承認されてから 12 年間は aBLA 申請が承認されることはなく(42 USCS § 262(k)(7)(A))、また 4 年間は aBLA 申請はできない(同(B))」とされ、低分子医薬品の原則 5 年と比べて保護期間は長くなっている。また、いわゆる「パテントダンス」(42 USCS § 262(l))の手続きにより、バイオ後続品の承認、上市までに当事者間で、一定の手続きに則って、特許権の権利調整がされる。

BPCI 法が制定されて以来、米国では、フィルグラスチム(Filgrastim, 2015年; オリジネータはアムジェン、以下同じ)、インフリキシマブ(Infliximab, 2016年; ヤンセン)、アダリムマブ(Adalimumab, 同年; アッビー)、エタネルセプト(Etanercept, 同年; アムジェン)、トラスツマブ(Trastuzumab, 2017年; ジェネンテック)、ベバシズマブ(bevacizumab, 2017年; ジェネンテック)の aBLA 申請が承認されており、それに伴い、多くの特許権侵害訴訟が争われている。日本でも、トラスツマブおよびリツキシマブ(rituximab)の後続品に対し、それぞれ 2017 年 8 月および 12 月に特許権侵害訴訟が提起されており、その動向が注目される(なお、トラスツマブについては、その後、後続品が胃がんのみの適応で承認を得て、乳がんにつ

いては承認が得られなかったことから、特許権侵害訴訟は、2018 年 4 月に請求取り下げとなった)。

今後は、特に、米国の特許訴訟の動向およびバイオ医薬品市場への影響等を踏まえて、BPCI 法で規定される「パテントダンス」の妥当性について慎重に検討する必要がある。

## (3) 抗体医薬に関する新薬開発企業同士の特許紛争について

### 訴訟の状況

日本では、(a)「キイトルーダ®」(一般名: ペムプロリズマブ、MK-3475、メルク社)(b)「ヘムライブラ®」(一般名: エミシズマブ、ACE910、中外製薬)(c)「プラレント®」(一般名: アリロクマブ、SAR236553、サノフィ社)について、それぞれ 2016 年 10 月、2016 年 5 月、2017 年 5 月に、特許権侵害行為差止請求訴訟が東京地方裁判所に提起された。

(a)については、2017 年 1 月 20 日付で和解しており、全世界において、ライセンス契約を締結することで合意した。(b)については、2018 年 3 月 28 日に原告請求棄却(非侵害)の判決が東京地裁により出された。(c)については、東京地裁係属中である(2018 年 5 月現在)。

諸外国の状況については、(a)は、2014 年 9 月に米国、また、2015 年 12 月に欧州諸国(フランス、ドイツ、アイルランド、スペイン、スイス)において、特許権侵害訴訟が提起され、上述の通り 2017 年 1 月に和解に至り、(b)は、2017 年 5 月に米国において、特許権侵害訴訟が提起され、第 1 審に係属中であり、(c)は、2014 年 10 月に米国において、特許権侵害訴訟が提起され、2017 年 1 月の第 1 審では仮差止めがみとめられたものの、控訴審(CAFC)では、仮差止めの留保を行うとともに、2017 年 11 月に、記載要件の認定の誤りを理由に差戻をおこなった(eBay 最高裁判決の差止 4 要件の適用についても第 1 審の誤りを指摘した)。

問題となった特許請求の範囲について(抜粋)

(a) PD-1 抗体を有効成分として含み、インビボにおいてメラノーマの増殖または転移を抑制する作用を有するメラノーマ治療剤。(特許第 4409430 号請求項 1)

(b) 第 1 因子または第 a 因子に対する抗体または抗体誘導体であって、凝血促進活性を増大させる、抗体または抗体誘導体。(特許第 4313531 号請求項 1)

(c) PCSK9 と LDLR タンパク質の結合を中和することができ、PCSK9 との結合に関して、配列番号 368、175 及び 180 のアミノ酸配列からそれぞれなる CD R1、2 及び 3 を含む重鎖と、配列番号 158、162 及び 395 からそれぞれなる CD R1、2 及び 3 を含む軽鎖とを含む抗体と競合する、単離されたモノクローナル抗体。(特許第 5705288 号請求項 1)

いずれの特許請求の範囲についても、従来の低分子医薬品において化合物を構造式で特定する形式に比べて、より広範な権利範囲を有している。特許制度の趣旨からして、開示された発明以上の保護を与える必要はなく、新薬開発を過度に阻害することのないように、上記(a)-(c)の記載が適切な保護範囲であるかについては、(c)および今後の判例の動向を見守る必要がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計3件)

1. 榎田祥子. 「医薬品産業における特許権の存続期間延長登録出願制度の現状と課題」第15回日本知財学会学術研究発表会(2017.12)
2. 榎田祥子. 「新薬市場独占期間の現状とジェネリック薬参入時の制度的課題に関する一考察」日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第11回学会学術大会(2017.5)
3. Masuda S. “A Study of ‘Drug Entry Lags’ Between Japan and the US: Comparing the Timing of a New Drug Entry, Generic Entry and Market Exclusivity Periods” 32th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management(2016.8)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

榎田 祥子 (MASUDA, Sachiko)

東京大学・先端科学技術研究センター・准教授

研究者番号：70508150