

～世界から期待され、世界をリードするJIPA～



一般社団法人日本知的財産協会



# バイオ医薬品分野におけるバイオシ ミラー等をふまえた特許戦略研究

医薬・バイオテクノロジー委員会  
2017年度副委員長 高尾 幸成



## 本研究のねらい

- ◆ テーマ名：バイオ医薬品分野におけるバイオシミラー等をふまえた特許戦略研究
- ◆ 狙い：近年、バイオシミラーの開発が本格化されているが、バイオ医薬品及びバイオシミラーのライフサイクルマネジメントを考慮するための事例の情報が乏しいので、情報提供のための調査と提言を行う。
- ◆ 内容の概略：
  - ① 先行バイオ医薬品の特許権を利用したライフサイクルマネジメントの事例紹介。
  - ② バイオシミラーの開発会社の特許出願を研究し、バイオシミラーに対する特許戦略の紹介。
  - ③ バイオベターの特許出願における進歩性違反の現状とその対応の紹介。



## 2017年度第二小委員会メンバー構成

役職	氏名	会社名
小委員長	高尾 幸成	ロート製薬株式会社
小委員長補佐	藤原 英雄	武田薬品工業株式会社
委員	朝倉 栄二	田辺三菱製薬株式会社
委員	飯塚 雅人	キッセイ薬品工業株式会社
委員	今井 未希	協和発酵キリン株式会社
委員	龍田 美幸	ファイザー株式会社
委員	向平 貴文	持田製薬株式会社



# 日本でのバイオシミラーの推進

## 経済財政運営と改革の基本方針2017について

平成 29 年 6 月 9 日

閣 議 決 定

2020年（平成32年）9月までに、後発医薬品の使用割合を80%とし、できる限り早期に達成できるよう、更なる使用促進策を検討する。バイオ医薬品及びバイオシミラーの研究開発支援方策等を拡充しつつ、バイオシミラーの医療費適正化効果額・金額シェアを公表するとともに、2020年度（平成32年度）末までにバイオシミラーの品目数倍増（成分数ベース）を目指す。

P36 一部抜粋



# バイオシミラーでの申請資料について

承認申請資料		新有効成分含有医薬品	バイオ後続品	後発医薬品
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1. 起原又は発見の経緯 2. 外国における使用状況 3. 特性及び他の医薬品との比較検討等	○ ○ ○	○ ○ ○	× × ×
ロ. 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1. 構造決定及び物理的・化学的性質等 2. 製造方法 3. 規格及び試験方法	○ ○ ○	○ ○ ○	× △ ○
ハ. 安定性に関する資料	1. 長期保存試験 2. 苛酷試験 3. 加速試験	○ ○ ○	○ △ △	× × ○
ニ. 薬理作用に関する資料	1. 効力を裏付ける試験 2. 副次的薬理・安全性薬理 3. その他の薬理	○ ○ △	○ × ×	× × ×
ホ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1. 吸収、2. 分布、3. 代謝、4. 排泄、 5. 生物学的同等性 6. その他の薬物動態	○○○○○ × △	△△△△△ × △	××××× ○ ×
ヘ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1. 単回投与毒性、2. 反復投与毒性、 3. 遺伝毒性、4. がん原性、5. 生殖発生毒性、 6. 局所刺激性、7. その他	○○ ○△○ △△	△○ ××× △△	×× ××× ××
ト. 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	○	×

○:添付 ×:添付不要 △:個々の医薬品により判断

平成21年3月4日バイオ後続品の品質・安全性確保のための指針及び関連通知より作表





# バイオシミラー開発・販売状況（日本）

## 開発中の主なバイオシミラー

薬効	成分名・先行品名	開発企業・開発段階		先行品の 国内市場 規模
リウマチ	エタネルセプト 「エンブレル」 武田薬品/ファイザー	第一三共 持田製薬 YLBバイオロジクス	P3 (16年度申請予定) P3 (18年度承認目標) P3	408億円
	アダリムマブ 「ヒュミラ」 エーザイ/アッヴィ	協和キリン富士フィルム 持田製薬 ファイザー	P3 (米国その他) P3 P2/3	326億円
	インフリキシマブ 「レミケード」 田辺三菱製薬	日医工 ファイザー	申請中 P2/3	694億円
がん	トラスツズマブ 「ハーセプチン」 中外製薬	日本化薬 ファイザー Meiji Seika ファルマ	P3 P2/3 P1	327億円
	リツキシマブ 「リツキサン」 中外製薬	ファイザー サンド*、日医工*	P2/3	290億円
	ペバシズマブ 「アバスチン」 中外製薬	ファイザー 協和キリン富士フィルム	P2/3 P1 (英国)	938億円
腎性貧血	ダルベポエチンアルファ 「ネスブ」 協和発酵キリン	JCR/キッセイ薬品 日医工*、富士製薬*、三和化学/ジーンテクノサイエンス*	P3	575億円
骨粗鬆症	テリパラチド 「フォルテオ」 日本イーライリリー	持田製薬	P3	536億円

各社の公表資料をもとに作成。\*は開発に名乗りを上げている企業。市場規模は15年度または15年。

## 国内で販売中のバイオシミラー

薬効	成分名・先行品名	販売企業	売上高 (億円)	発売年月
成長ホルモン	ソマトロピン 「ジェノトロピン」	サンド	—	09.9
EPO製剤	エポエチンアルファ 「エスポー」	JCRファーマ/キッセイ薬品	60	10.5
G-CSF製剤	フィルグラスチム 「グラン」	持田製薬	12	13.5
		富士製薬	13	13.5
		日本化薬	7	13.5
		テバ製薬	—	13.5
		サンド/沢井製薬	—	14.11
リウマチ	インフリキシマブ 「レミケード」	日本化薬	6	14.11
インスリン	インスリングルラルギン 「ランタス」	日本リリー/日本BI	7	15.8
		富士フィルムファーマ	—	16.7

各社の公表資料をもとに作成。売上高は15年度または15年。

AnswersNews ニュース解説 2016/09/12  
<http://answers.ten-navi.com/pharmanews/7501>





## 内容

**① 先行バイオ医薬品の特許権を利用したライフサイクルマネジメントの事例紹介。**

② バイオシミラーの開発会社の特許出願を研究し、バイオシミラーに対する特許戦略の紹介。

③ バイオベターの特許出願における進歩性違反の現状とその対応の紹介。



## オレンシア®について

項目	内容
有効成分	アバタセプト(遺伝子組換え)
構造	ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4(CTLA-4)の細胞外ドメインとヒトIgG1のFcドメイン(ヒンジ-C <sub>H</sub> 2-C <sub>H</sub> 3ドメイン)より構成された遺伝子組換え可溶性融合タンパク質
効能効果	関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)
製造販売元	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
国際誕生	米国2005年12月、欧州2007年5月

剤形	用量	販売開始	再審査期間終了
点滴静注用凍結乾燥製剤	250 mg	2010年9月	2018年7月
皮下注シリンジ	125 mg / 1 mL	2013年8月	2019年6月

添付文書、インタビューフォームより抜粋









# 特許第5096369号について

## <登録クレーム>

【請求項1】(a)N-アセチルノイラミン酸(NANA)対CTLA4-Ig分子の平均モル比が8.0~11.9であり、(b)サイズ排除クロマトグラフィーおよび分光光度検出によって決定された、CTLA4-Ig高分子量種が2.0面積%以下であることによって特徴づけられたCTLA4-Ig分子を含む、組成物。

## <審査時補正>

- ①NANA対CTLA4-Ig分子の平均モル比が8.0~11.9に限定  
⇒体内に安定して長期間存在するという効果
- ②CTLA4-Ig高分子量種が2.0面積%以下に限定  
⇒高分子種は生物学的活性を著しく低下させることから、薬効の維持に重要

## <戦略>

クレーム補正により権利範囲が限定されているが、体内動態や薬効に直接影響する因子であることから、同等／同質の品質、安全性及び有効性を求められるバイオシミラーに対して強い排他性が期待できる。



## 特許第5096369号対応米国特許状況

Non-Final Rejection: 2011-08-16

Final Rejection: 2012-04-18

Non-Final Rejection: 2014-02-10

Final Rejection: 2014-10-09

Non-Final Rejection: 2015-07-09

Final Rejection: 2016-03-16

Non-Final Rejection: 2016-11-09

Final Rejection: 2017-04-24

### 拒絶理由通知(2016年11月9日)

Claims 297, 299, 304, 305, 349 and 374-377 are rejected under 35 U.S.C. 102(e) as being anticipated by U.S. Pat. 7,304,033B2 (IDS reference, 3AI, of record) as is evidenced by the U.S. Pub No. 2005/0019859 (IDS reference, of record) and the specification of the instant application



# 特許第5538309号について

## <登録クレーム>

【請求項1】皮下投与に適した安定な製剤であって、少なくとも100mg/mlのCTLA4Ig分子、ショ糖、マンニトールおよびトレハロースよりなる群から選ばれる糖、薬理的に許容しうる水性担体および10mMリン酸緩衝液を含み、pH範囲が6～8、粘度が9～20cps、糖:タンパク質の比が、タンパク質が1に対して糖が1.1またはそれ以上であり、該CTLA4Ig分子が、配列番号2において27位のメチオニンまたは26位のアラニンから開始し、383位のリシンまたは382位のグリシンで終了するアミノ酸配列を有する製剤。

## <戦略>

バイオ医薬品においては、有効成分が不安定である製品が多いが、注射剤であるため使用できる添加物に制限がある。

安定性の課題を解決した限りのある処方の特許出願したものであり、低分子医薬品の製剤特許のように回避が容易ではない事が想定された。



## 製剤特許のバイオシミラーへの影響

### モメンタ社の対応米国特許 (US8476239) 対応

On July 2, 2015, we filed a petition for Inter Partes Review, or IPR, with the PTAB to **challenge the validity of U.S. Patent No 8,476,239**, a patent for ORENCIA owned by Bristol-Myers Squibb, or BMS. The PTAB issued a decision instituting the IPR proceedings in January 2016, and BMS filed for a rehearing by the full PTAB. Oral arguments took place in September 2016. On December 22, 2016, the PTAB issued a decision upholding the validity of the patent. **We filed a notice of appeal in the United States Court of Appeals for the Federal Circuit on February 22, 2017.**

2016, MOMENTA PHARMACEUTICALS INC FORM 10-K (Annual Report)





## ソリリス®について

項目	内容
有効成分	エクリズマブ(遺伝子組換え)
構造	ヒト化モノクローナル抗C5抗体
効能効果	発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH) 非典型型溶血性尿毒症症候群(aHUS)
製造販売元	アレクシオンファーマ合同会社
国際誕生	2007年3月
国内承認	PNH:2010年4月 aHUS:2013年9月



# ソリリス®開発と注目特許出願

年	1995	96	97	98	99	2000	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	
臨床試験 など	関節リウマチ		Ph1																		
							PNH	Ph2	Ph3			承認 US	EP			JP					
												★	★			★					
														aHUS	Ph2	USEP	★★				★
特許出願	△ 物質 特許第3734266号																				
											▲ 用法・用量 (PNH) 特許第5873047号										
															▲ 用法・用量 (aHUS) 特許第6189895号						

△ 存続期間の延長登録が認められた特許





# 特許第6189895号について

## <登録クレーム>

【請求項1(概要)】 aHUSの処置を必要とする患者に対して以下：  
少なくとも900mgのエクリズマブが、1週あたり1回で4週間連続、  
少なくとも1200mgのエクリズマブが、第5週に1回、および  
少なくとも1200mgのエクリズマブが、その後2週ごとに  
というスケジュールのもとで静脈内投与されることを特徴とする、組成物。

## <審査対応>

原出願日以降に公開された欧州医薬品庁・医薬品委員会における評価報告書や静注用濃縮液の添付文書を提出して本件投与レジメンの薬理学的効果を主張することによりサポート要件違反の拒絶理由等を解消した。

※異議申立中

## <戦略>

用法・用量は、添付文書にも記載される項目であることから、バイオシミラーに対して強い排他性が期待できる。





# 特許第5873047号について

## <登録クレーム>

### 【請求項1(概要)】


PNHに罹患した患者を処置する際に使用するための組成物であって、該組成物は抗C5抗体を含み、ここで該抗C5抗体は、正常血清補体活性の20%未満のレベルの血清補体活性を維持するように、12日毎に900mgの用量で該患者に投与され、ここで、該抗C5抗体はエクリズマブである、組成物。

## <審査対応>

投与間隔が12日間であるもの限定したうえで、明細書に記載されたデータに基づいて、投与後13日目に溶血マーカーが劇的に上昇することを見出した旨などを主張することで進歩性要件違反の拒絶理由を解消した。

## <戦略>

欧州では14±2daysに1回となっており(日本の添付文書では2週に1回)、少なくとも欧州においては添付文書に記載された用法・用量の一部が本件で保護されていると考えられる。グローバル開発を行うバイオシミラーメーカーに対する有効性が示唆された。

 ※審判部において特許性なしとの判断された。



## 用法・用量特許の出願時期について

### ①臨床試験のデータ取得前

⇒実施可能要件・サポート要件を満たさないとする拒絶理由に対して、後出しデータを提出し、実施例に予め効果の予測の記載があったとして併せて反論することで解消されている(事例:特許第6189895号)。

ただし、対応する欧州特許出願 (EP2894165) では、記載要件違反を指摘した指令において薬理試験データを出願後に提出したとしても本違反を解消できない旨が明確に述べられている。

### ②臨床試験のデータ取得後

⇒この場合、発明が公開されているケースが想定される。公開されていない特に効果を示した用法・用量に関する知見に限定する必要が生じる(事例:特許第5873047号)。



## 先行バイオ医薬品の特許戦略まとめ

オレンシア®およびソリリス®のケースとも、基本特許出願を行ったあと、その後に得られた知見(具体的には、製剤ならびに用法・用量に関する知見)に基づく特許出願がなされていた。

基本特許による先行開発とそれ以降の出願によるバイオシミラー対策を行う特許戦略が見られた。



## 内容

① 先行バイオ医薬品の特許権を利用したライフサイクルマネジメントの事例紹介。

**② バイオシミラーの開発会社の特許出願を研究し、バイオシミラーに対する特許戦略の紹介。**

③ バイオベターの特許出願における進歩性違反の現状とその対応の紹介。



# バイオシミラーの開発会社の特許出願

後続品名 (開発会社)	製法関連出願	製剤関連出願
ソマトロピン (サンド社)	2件 特表2007-501622 特許第4750030号	5件 特許第5941496号 特表2005-538068 特表2005-535651 WO2009130048 特表2014-528919
フィルグラスチム (サンド社)	3件 特許第5837924号 WO2017067959 WO2017067958	1件 特許第5349452号
インフリキシマブ (日本化薬・セルトリオン社)	2件 WO2006093397 特許第5503636号	1件 WO2018004260



## バイオシミラーの特許戦略の考察

設備投資費、製造経費、品質管理コスト



薬価が低いバイオシミラーにとってより重要な問題

製造や製剤技術を改良し、これらの技術に関する特許権を取得することにより、コストダウンの手段を限定させることでバイオシミラー分野への参入企業を抑止したいと考えていると可能性がある。

低コスト生産を提示することによりバイオ医薬品の医薬品受託製造サービスへの展開が見込まれる。



## 内容

- ① 先行バイオ医薬品の特許権を利用したライフサイクルマネジメントの事例紹介。
- ② バイオシミラーの開発会社の特許出願を研究し、バイオシミラーに対する特許戦略の紹介。
- ③ バイオベターの特許出願における進歩性違反の現状とその対応の紹介。**



## バイオベター定義

バイオ医薬品の改良型であり、化学（例えば、PEG化）、分子（例えば、アミノ酸の置換）又は機能（例えば、半減期の増加、毒性の低減、免疫原性の低減、および薬効の増加等）の変化により作られた改良バイオ医薬品である。

バイオシミラー同様、上市されたバイオ医薬品の有効な標的の成功に基づいて作られるが、より優れた薬効を発揮することが期待されるバイオ医薬品（新薬）である。

Novel Approaches and Strategies for Biologics, Vaccines and Cancer Therapies.

DOI: 10.1016/B978-0-12-416603-5.00009-2







# Belatacept(バイオベター)

## <Belatacept>

アバタセプトのCTLA4部分に2つのアミノ酸変異(L104E/A29Y)を含むタンパク質である。Belataceptは、CTLA4のリガンドであるCD80/CD86にアバタセプトよりも強く結合することで、アバタセプトより強力な免疫抑制活性を有する。

## <特許4328525号・登録クレーム>

### 【請求項1(概要)】

配列番号:8で示される(中略)CTLA4の細胞外ドメインであって、55位のアラニンがチロシンで置換され、130位のロイシンがグルタミン酸で置換されるCTLA4の細胞外ドメインを含む、CD80および/またはCD86を結合するCTLA4突然変異体分子。

## <審査対応>

CTLA4変異分子に関する特許文献とアバタセプトの物質特許と推定される可溶性CTLA4タンパク質に関する特許文献を引用した進歩性違反の拒絶理由通知。

⇒本願発明のCTLA4突然変異分子は、野生型CTLA4よりもCD86に強く結合すること

⇒引用文献に記載されるCTLA4突然変異分子は、野生型CTLA4よりもCD86に弱く結合することを実験データを提出



# Xtend-VEGF(バイオベター)

## <Xtend-VEGF>

Xencor社の血漿中半減期を延長するXtend技術を用いて作られたVEGFを標的とする抗体であり、M428L/N434Sのアミノ酸残基置換を含むBevacizumabのバイオベターである。

## <特許5953303号・登録クレーム>

### 【請求項1】

(a)配列番号7のアミノ酸配列を含む変異重鎖定常ドメインポリペプチドを含む、重鎖;および(b)配列番号8のアミノ酸配列を含む変異軽鎖定常ドメインポリペプチドを含む、軽鎖;を含む抗体。

(請求項1の抗体は、M428L/N434Sの変異に加え、更に重鎖定常領域に6カ所の変異および軽鎖定常領域に6カ所の変異を含む変異IgG1抗体である。)

## <審査対応>

抗体の定常領域の等電点を低下させ得る変異を予測し、実験的に確認することにより、定常領域の等電点が低下した抗体を更に作製することは、引用文献の記載及び周知技術に基づき、容易想到と進歩性違反の拒絶理由通知。

⇒クレームを具体的なアミノ酸配列を含む変異体に限定及び半減期の延長効果





## バイオベターの審査から見える進歩性

特許第4328525号(Belatacept)および特許5953303号(Xtend-VEGF)では、アミノ酸配列を限定した変異体を直接保護するクレームに対して、米国の審査では進歩性違反の拒絶理由が通知されていないのに対し、日本の審査では進歩性違反の拒絶理由が通知されている。

日本の審査においては、引用文献にクレームの構成要件に係る変異の直接的な示唆が無い場合においても、抗体最適化技術に係る文献を引用文献とし、当該変異を導入することに対する動機づけを認定し、進歩性違反の拒絶理由

日本の審査実務(特許・実用新案審査ハンドブック)

より優れた機能等を有するタンパク質を取得することは周知の課題であり、引用文献に記載のタンパク質について、出願時の周知技術に基づき、より優れた機能を有する変異体を取得することは、当業者が容易に想到し得たものである。



## バイオベターの開発戦略

- ① 先行バイオ医薬品メーカーがバイオベターを開発（ Belatacept ）

異なる適応症（腎移植患者における臓器拒絶反応の予防薬）で開発している。

- ② 先行バイオ医薬品メーカー以外がバイオベターを開発（ Xtend-VEGF ）

先行バイオ医薬品に係る基本特許（例えば、CDR領域のアミノ酸配列などの構造的特定を含まない機能クレーム）の技術的範囲等を精査した上で参入可能時期を予測する必要がある。



# 米国のバイオ医薬品の承認制度

	低分子医薬品	バイオ医薬品
規制法	FFDCA (連邦食品・医薬品・化粧品法)	PHSA (公衆衛生法)
先発申請	NDA	BLA
後発品促進	ハッチ・ワックスマン法	BPCIA法
簡易申請	ANDA(180日の優先期間)	aBLA(1年間の優先期間*) *代替可能医薬品のみ
リスト	オレンジブック (特許掲載あり)	パープルブック (特許掲載なし)
特許訴訟制度	ANDA訴訟	パテントダンス
データ保護期間	5年	12年



# ご清聴有難うございました

～世界から期待され、世界をリードするJIPA～



一般社団法人日本知的財産協会

