



2019年度 医薬・バイオテクノロジー委員会 第2小委員会 活動報告



第2小委員会テーマイメージ

医薬品ライフサイクルマネジメント特許の実効性についての研究

As of (現状)

医薬品について、物質特許や主要な用途特許が満了し後発品が参入し得る状況下で、ライフサイクル特許と呼ばれるLCM特許は、製品価値最大化に寄与しているのか、その実効性について具体的事例を調査し、その特許戦略等を研究したい。

To be (Goal)

成功事例を含むこれまでの主要な事例が調査分析され、後発品参入に対する市場防衛のための実効性あるライフサイクル特許とは一体どのようなものなのかが考察されるとともに、まだ事例の少ない再生医療等製品を含めた製品の今後の特許戦略策定のためのヒントが提供される。

- ✓ 市場防衛に成功した事例、成功しなかった事例の収集
- ✓ 特許ポートフォリオ分析





2019年度第2小委員会メンバー構成

| 役職 | 氏名 | 会社名 |
|--------|--------|---------------------|
| 小委員長 | 荒谷 哲也 | 中外製薬 |
| 小委員長補佐 | 臼田 雅幸 | JSR |
| 委員 | 沖村 慶一 | 東レ |
| 委員 | 舟津 孝明 | 田辺三菱製薬 |
| 委員 | 北川 和彦 | 旭化成 |
| 委員 | 向平 貴文 | 持田製薬 |
| 委員 | 金杉 勇一 | ジョンソン・エンド・ ジョンソン |
| 委員 | 川本 英二 | テルモ |
| 委員 | 渡部 秀昭 | 塩野義製薬 |
| 委員 | 醍醐 美知子 | 日立化成 |

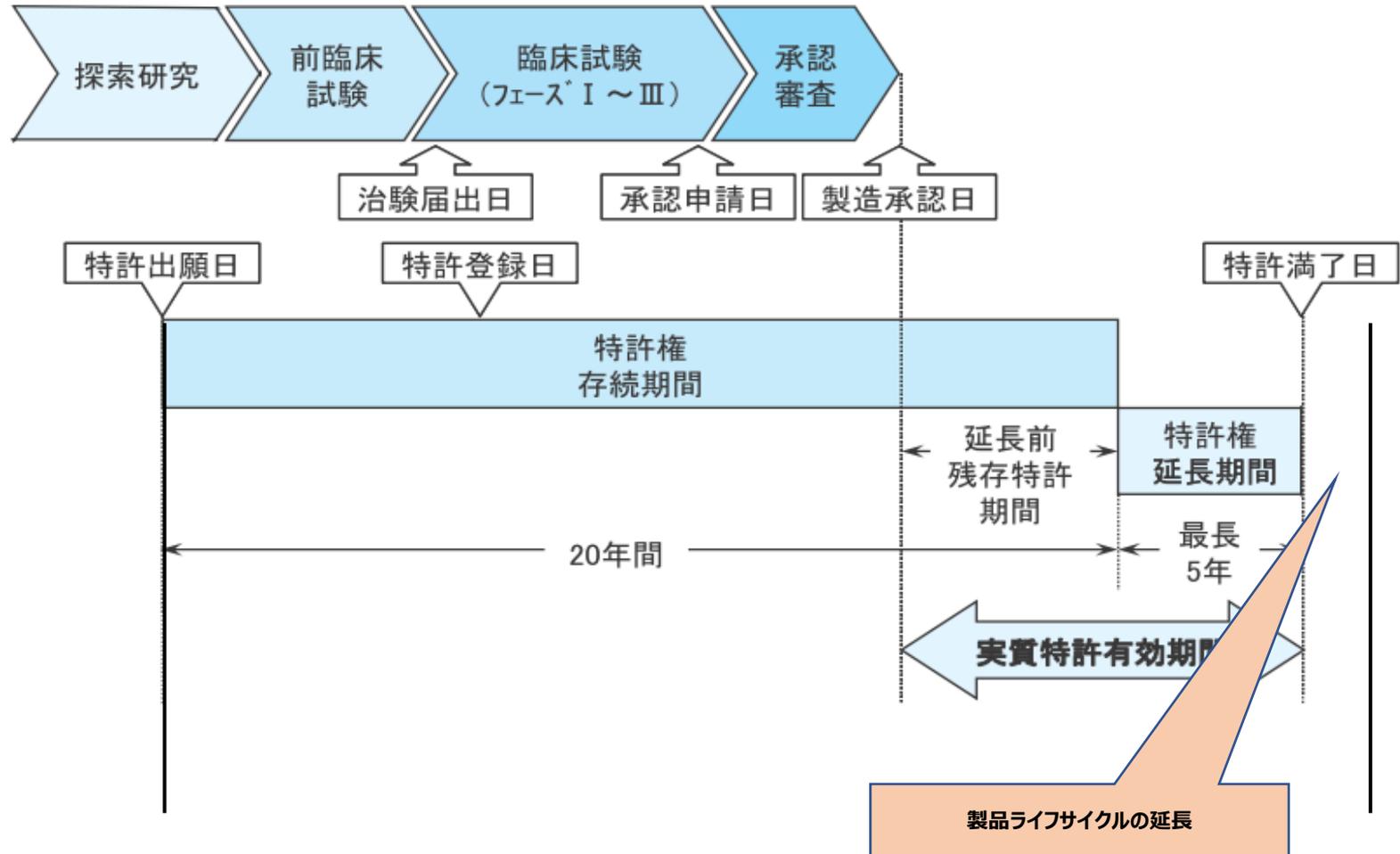


本日の内容

1. 製品ライフサイクルの延長
2. 薬事規制
3. 低分子・バイオ医薬の特許ポートフォリオ分析
4. 再生医療等製品の特許分析
5. おわりに: 今後の特許戦略策定に向けて



1. 製品ライフサイクルの延長



出典: JPMA News Letter No.133(2009/09)日米における医薬品の特許期間

http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/newsletter/archive_until2014/pdf/2009_133_12.pdf





後発品参入による影響

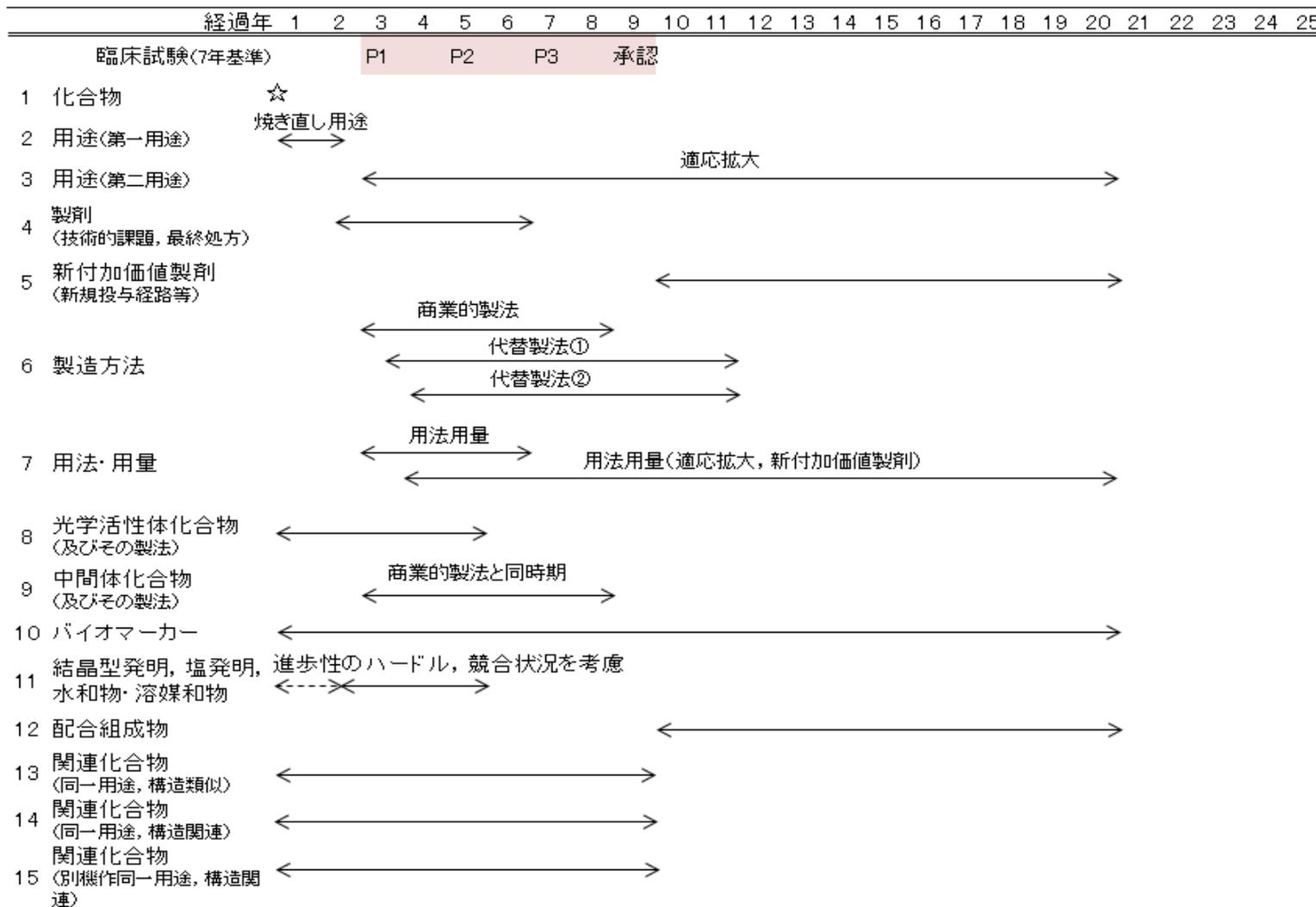
| | 参入前 | 参入年 | 1年後 | 2年後 |
|-------|-----|-----|-----|-----|
| 低分子医薬 | 100 | 89 | 48 | 38 |
| バイオ医薬 | 100 | 92 | 79 | 73 |
| 全体 | 100 | 89 | 54 | 41 |

後発品参入前の年間売上を100とした時の、参入2年後までの各年間売上の百分率を算出した時の平均値。



一般的な特許保護モデル

<低分子出願モデル>





2. 薬事規制

- ✓ 医薬品においては、適切なLCM戦略を策定する上では、関連薬事規制の把握が重要
- ✓ 先発・後発の差異や、モダリティ(低分子、中分子、抗体、核酸、ワクチン、細胞治療、遺伝子治療)の差異と、適用される薬事規制等(薬機法の承認要件、関連通知など)との対応関係を確認



2. 後続品に係る薬事規制

➤ 低分子後発品、バイオ後続品

| | 低分子後発品 | バイオ後続品 |
|-----------|--|--|
| 承認申請要件 | 生物学的同等性(薬食発第0304004号、薬食審査発第0304007号、(薬食発1121第2号) | 後発医薬品と比較してより多くのデータ項目が要求される。(薬食発第0304004号、薬食審査発第0304007号、(薬食発1121第2号) |
| 再審査期間 | オーファン10年、新有効成分8年、効能追加の場合など(薬機法 第14条の4) 新医薬品とその成分・分量、用法・用量及び効能・効果が同一性を有すると認められる医薬品を当該再審査期間中に申請する場合にあっては、当該新医薬品と同等又はそれ以上の資料の添付を必要とする(薬食発1121第2号)。 | |
| パテントリンケージ | 承認予定日において、先発医薬品の有効成分又は効能・効果、用法用量に特許が存在する場合は承認しない(医政経発第0605001号、薬食審査発第0605014号) | 運用を明記した通知はなし |

➤ 再生医療等製品

- ✓ 条件及び期限付承認： 特許期間延長との関係(「特許発明の実施をするために受けることが必要であった処分」に相当)



3. 低分子・バイオ医薬の特許ポートフォリオ分析

- ✓ 調査対象：平成25年6月～31年6月までに後発医薬品／バイオ後続品の薬価収載が予想される39品目（かつ、低分子医薬品については先発品の売上高200億円以上の品目）
 - 低分子医薬品：20品目
 - バイオ医薬品：19品目

- ✓ 調査方法：
 - 上記39品目につき、モダリティ、先発品のピーク時年間売上、先発品の特許ポートフォリオ、後発品の参入有無・時期、特許・再審査期間等の状況を調査
 - 後発品の参入・未参入品目群につきそれぞれ全体分析、及び各品目群の中から個別事例をいくつかピックアップして分析



調査結果まとめ: 参入有

➤ 後発医薬品、バイオ後続品の参入有: 23品目(低分子医薬17、バイオ医薬6)

| 先発品名 | 一般名 | モダリティ | 先発品の特許ポートフォリオ カテゴリ別特許出願件数 | | | | | | 後発品/バイオシミラーの参入有無・参入時期・特許・再審査期間等の状況 | | | | | | | | |
|---------------|-----------------|-------------|------------------------------|-----|-----|-----|-----------|-----|------------------------------------|-----|----------|---------|---------|----------|-------------------|------------|---------|
| | | | 物質 | | 用途 | | 製剤 | | 製法 | | 他 | | 参入有無 | 調査時点での状況 | 参入時点の特許及び再審査期間の状況 | | |
| | | | 総件数 | 総件数 | 総件数 | 総件数 | LCM品の保護特許 | 総件数 | 総件数 | 総件数 | 総件数 | 総件数 | | | 適応症 | 物質/主用途特許満了 | 再審査期間終了 |
| オルメテック® | オルメサルタンメドキシミル | 低分子医薬 | 1 | 1 | 11 | 有 | | 3 | 3 | 全部 | 翌年までに参入 | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ | | | |
| ミカルディス® | テルミサルタン | 低分子医薬 | 1 | 1 | 9 | 有 | | 1 | 1 | 全部 | 翌年までに参入 | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ | | | |
| プロプレス® | カンデサルタンシレキセチル | 低分子医薬 | 2 | 1 | 4 | 有 | | 2 | 0 | 一部 | 翌年までに参入 | ○(一部適応) | ○(全適応) | ○ | | | |
| ディオバン® | バルサルタン | 低分子医薬 | 2 | 0 | 1 | 有 | | 2 | 0 | 一部 | 翌年までに参入 | ○(一部適応) | ○(全適応) | ○ | | | |
| プラビックス® | クロピドグレル硫酸塩 | 低分子医薬 | 1 | 1 | 4 | 無 | | 4 | 1 | 一部 | 翌年までに参入 | ○(全適応) | ○(一部適応) | ○ | | | |
| クレストール® | ロスバスタチンカルシウム | 低分子医薬 | 1 | 1 | 4 | 有 | | 6 | 2 | 一部 | 翌年までに参入 | ○(一部適応) | ○(全適応) | ○ | | | |
| シングレア®/キプレス® | モンテルカストナトリウム | 低分子医薬 | 1 | 0 | 2 | 有 | | 3 | 0 | 全部 | 翌年までに参入 | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ | | | |
| グリベック® | イマチニブメシル酸塩 | 低分子医薬 | 1 | 1 | 0 | 無 | | 0 | 1 | 一部 | 翌年までに参入 | ○(一部適応) | ○(一部適応) | ○ | | | |
| リバロ® | ピタバスタチンカルシウム水和物 | 低分子医薬 | 1 | 0 | 2 | 有 | | 0 | 0 | 全部 | 翌年までに参入 | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ | | | |
| エビリファイ® | アリピプラゾール水和物 | 低分子医薬 | 2 | 4 | 11 | 有 | | 6 | 1 | 一部 | 翌年までに参入 | ○(一部適応) | ○(一部適応) | ○ | | | |
| エルブラット® | オキサリプラチン | 低分子医薬 | 0 | 2 | 2 | 無 | | 4 | 1 | 全部 | 翌年までに参入 | - | ○(全適応) | ○ | | | |
| ユリーフ® | シロドシン | 低分子医薬 | 2 | 0 | 3 | 有 | | 3 | 2 | 全部 | 翌年までに参入 | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ | | | |
| バラクルード® | エンテカビル水和物 | 低分子医薬 | 1 | 0 | 1 | 無 | | 3 | 0 | 全部 | 翌年までに参入 | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ | | | |
| アバプロ®/イルベタン® | イルベサルタン | 低分子医薬 | 2 | 1 | 9 | 有 | | 2 | 0 | 全部 | 翌年までに参入 | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ | | | |
| ボノテオ®/リカルボン® | ミドロン酸水和物 | 低分子医薬 | 1 | 0 | 4 | 無 | | 1 | 0 | 全部 | 翌年までに参入 | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ | | | |
| レメロン®/リフレックス® | ミルタザピン | 低分子医薬 | 1 | 0 | 0 | 無 | | 3 | 0 | 全部 | 翌年超えて参入 | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ | | | |
| ジェイゾロフト® | セルトラリン塩酸塩 | 低分子医薬 | 2 | 0 | 2 | 有 | | 2 | 0 | 全部 | 翌年超えて参入 | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ | | | |
| リツキサン® | リツキシマブ | バイオ医薬(抗体) | 0 | 3 | 0 | 無 | | 1 | 0 | 一部 | 翌年までに参入 | ○(一部適応) | ○(一部適応) | ○ | | | |
| アバスチン® | ベバシズマブ | バイオ医薬(抗体) | 2 | 1 | 0 | 無 | | 12 | 2 | 一部 | 翌年までに参入 | ○(一部適応) | ○(一部適応) | ○ | | | |
| エンブレル® | エタネルセプト | バイオ医薬(ペプチド) | 3 | 0 | 0 | 無 | | 0 | 2 | 全部 | 翌々年超えて参入 | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ | | | |
| レミケード® | インフリキシマブ | バイオ医薬(抗体) | 1 | 0 | 0 | 無 | | 0 | 0 | 一部 | 翌年超えて参入 | ○(全適応) | ○(一部適応) | - | | | |
| ランタス® | インスリングルラルギン | バイオ医薬(ペプチド) | 1 | 0 | 0 | 無 | | 5 | 6 | 全部 | 翌年までに参入 | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ | | | |
| ファブラザイム® | アガルシダーゼベータ | バイオ医薬(ペプチド) | 0 | 0 | 0 | 無 | | 1 | 0 | 全部 | 翌年超えて参入 | ○(全適応) | ○(全適応) | - | | | |



調査結果まとめ：未参入

➤ 後発医薬品、バイオ後続品の未参入事例： 16品目（低分子医薬3、バイオ医薬13）

| 先発品名 | 一般名 | モダリティ | 先発品の特許ポートフォリオ カテゴリー別特許出願件数 | | | | | 調査時点での状況 | 後発品／バイオシミラーの参入有無・参入時期・特許・再審査期間等の状況 | | |
|----------|-----------------------|-------------|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|------------|------------------------------------|-------------|-------------|
| | | | 物質 | 用途 | 製剤 | 製法 | 他 | | 調査時点での特許及び再審査期間の状況 | | |
| | | | 総件数 | 総件数 | 総件数 | 総件数 | 総件数 | | 物質／主用途特 許満了 | 再審査期間終 了 | LCM特許 存続 |
| サインバルタ® | 塩酸デロキシセチン | 低分子医薬 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 再審査期間中 | ○(全適応) | - | ○ |
| アリムタ® | ベムレキセドナトリウム 水和物 | 低分子医薬 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 翌年超えても参入無し | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ |
| テリボン® | テリバラチド／テリバラチ ド酢酸塩 | 低分子医薬 | 0 | 0 | 6 | 5 | 4 | 翌年超えても参入無し | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ |
| アクテムラ® | トシリズマブ | バイオ医薬(抗体) | 3 | 3 | 4 | 3 | 0 | 翌年超えても参入無し | ○(一部適応) | ○(一部適応) | ○ |
| ノボラピッド® | インスリンアスパルト | バイオ医薬(ペプチド) | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 翌年超えても参入無し | ○(全適応) | ○(全適応) | - |
| ノボセブン® | エプタコグアルファ | バイオ医薬(ペプチド) | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 翌年超えても参入無し | ○(全適応) | ○(全適応) | - |
| ベタフェロン® | インターフェロンベーター 1b | バイオ医薬(ペプチド) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 翌年超えても参入無し | ○(全適応) | ○(全適応) | - |
| シナジス® | パリビズマブ | バイオ医薬(抗体) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 翌年超えても参入無し | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ |
| ゴナールエフ® | ホリトロピナルファ | バイオ医薬(ペプチド) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 翌年超えても参入無し | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ |
| ベグイントロン® | ベグインターフェロンアル ファ-2b | バイオ医薬(ペプチド) | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 再審査期間中 | - | ○(一部適応) | ○ |
| フォリスチム® | フォリロピンベータ | バイオ医薬(ペプチド) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 翌年超えても参入無し | ○(全適応) | ○(全適応) | - |
| アービタックス® | セツキシマブ | バイオ医薬(抗体) | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 物質・用途特許存続中 | - | ○(全適応) | - |
| ゾレア® | オマリズマブ | バイオ医薬(抗体) | 1 | 1 | 3 | 9 | 0 | 翌年超えても参入無し | ○(全適応) | ○(一部適応) | ○ |
| マイオザイム® | アルグルコシダーゼアル ファ | バイオ医薬(ペプチド) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 物質・用途特許存続中 | - | ○(全適応) | - |
| ヒューマログ® | インスリンリスプロ | バイオ医薬(ペプチド) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 翌年超えても参入無し | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ |
| アボネックス® | インターフェロンベーター 1a | バイオ医薬(ペプチド) | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 翌年超えても参入無し | ○(全適応) | ○(全適応) | ○ |



全体分析

✓ 参入有無

| 参入 | 低分子 | バイオ | 計 |
|----|-----|-----|----|
| 有 | 17 | 6 | 23 |
| 無 | 3 | 13 | 16 |

- ✓ 低分子医薬では、いわゆる「虫食い承認」を含め参入される傾向
- ✓ 一方、バイオ医薬では、その傾向は低い
 - 薬事申請要件、製造の難易度等が原因か



参入「有」の事例分析

➤ 全体分析

- ✓ 23品目中21品目について、製剤・製法特許などのLCM特許が存続していても、物質／用途特許及び再審査期間が終了すると間もなく後発品が参入
⇒ LCM特許は迂回される傾向
- ✓ 1品目当たりのLCM特許のファミリー件数は、低分子医薬の方がバイオ医薬よりも高い傾向
- ✓ 単剤では後発品の参入を許したものの、改良製品として合剤を販売するとともに合剤に関する特許を出願しLCMを図っているものもあった



バイオシミラーの参入例: アバスチン® (ベバシズマブ)

➤ 一部の効能効果について、2019.6にバイオ後続品承認。現在2社がバイオ後続品を発売

| | | | | <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 赤字: 延長対象 青字: 拒絶 </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> 本来の特許期間 延長期間 GE/BS承認適応 </div> | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|---|------------|------------|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 販売 | 中外製薬 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 一般名 | ベバシズマブ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 製品名 | アバスチン | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
| | | 売上高 (億円) | 中外製薬 | | | | 823 | 938 | 921 | 931 | 956 | | | | | | | | |
| 特許番号 | 特許カテゴリー | 出願日 | 登録日 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3957765 | 物質 (ヒト化抗体) | 1998/4/3 | 2007/5/18 | ①a ①b&② ③ ④~⑥ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4191258 | 物質 (改変体) | 1998/4/3 | 2008/9/26 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3398382 | 用途 (癌) | 1992/10/28 | 2008/2/14 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4461210 | 製法 | 2002/8/26 | 2010/2/26 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4056880 | 製法 | 2001/12/7 | 2007/12/21 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5687057 | 製法 | 2008/7/8 | 2015/1/30 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4976502 | 製法 | 2008/10/14 | 2012/4/20 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5237382 | 精製方法 | 2008/10/29 | 2013/4/5 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4319979 | 精製方法 | 2003/4/25 | 2009/6/5 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4460302 | 精製方法 | 2003/2/3 | 2010/2/19 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4599355 | 精製方法 | 2004/6/24 | 2010/10/1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5097738 | 精製方法 | 2009/3/30 | 2012/9/28 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5666447 | 精製方法 | 2008/8/14 | 2014/12/19 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5787891 | 精製方法 | 2010/9/1 | 2015/8/7 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5885864 | 精製方法 | 2008/10/29 | 2016/2/19 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4994232 | 分析方法 | 2005/7/22 | 2012/5/18 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5219998 | 分析方法 | 2007/4/27 | 2013/3/15 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 承認日 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬事規制 | ①結腸・直腸癌 (a : 5.10mg 2week, b: 7.5mg 3weeks) | | | 2007/4/18 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ②非小細胞肺癌 | | | 2009/11/6 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ③乳癌 | | | 2011/9/26 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ④悪性神経膠腫 | | | 2013/6/14 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ⑤卵巣癌 | | | 2013/11/22 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ⑥子宮頸癌 | | | 2016/5/23 | | | | | | | | | | | | | | | |





未参入事例の分析

➤ 全体分析

- ✓ 未参入は16品目(低分子3、バイオ13)
- ✓ うち、13品目は、物質／用途特許満了かつ再審査期間終了
- ✓ 13品目とLCM特許による保護との関係

| | 低分子 | バイオ | 計 |
|--------------------|-----|-----|----|
| 物質・主用途特許満了、かつ再審査終了 | 2 | 11 | 13 |
| うち、LCM特許による保護がある品目 | 2 | 6 | 8 |

⇒ 低分子医薬品:LCM特許による保護と相関

⇒ バイオ医薬品:LCM特許の保護が後発品の有無と相関しているとまでは言えない

- ✓ バイオ医薬品では、市場規模が小さい品目(先発品のピーク時売上が100億円未満)はバイオ後続品が未参入の傾向



後発医薬品の未参入例：アリムタ®（ペメトレキセドナトリウム水和物）

- 2015.12に物質特許満了、2016.2及び8に後発品承認されたがまだ薬価収載されていない
- 添付文書の用法用量に関連する使用上の注意欄の記載に対応する用途特許が存続

| | | | | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | |
|------|----------------|----------------|------------|---|---------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|------|------|--|
| | | | | 赤字：延長対象 青字：拒絶 | | | | | | | | | | | | | |
| 販売 | イーライ リリー | | | 本来の特許期間 延長期間 | | | | | | | | | | | | | |
| 一般名 | ペメトレキセドナトリウム | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 製品名 | アリムタ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | |
| | | | | 売上高（億円） | イーライ | リリー | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 282.4 | 251.6 | 250.7 | 270 | | |
| | | | | (USでは2010から販売。明日の新薬では、日本も2014から売り上げあり。) | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 沢井 ニプロ 製造販売承認 製造販売承認 | | | | | | | | | | | | | |
| | | 特許カテゴリー | 出願日 | 登録日 | | | | | | | | | | | | | |
| 特許番号 | 3016876 | 物質 | 1990/12/11 | 1999/12/24 | | | | | | | | | | | | | |
| | ★4846158 | グルタミン酸塩の水和物結晶形 | 2001/2/12 | 2011/10/21 | 消滅年金不払い | | | | | | | | | | | | |
| | ★5102928 | 用法用量 | 2001/6/15 | 2012/10/2 | | | | | | | | | | | | | |
| | ★5469706 | 用法用量 | 2001/6/15 | 2014/2/7 | | | | | | | | | | | | | |
| | ★特開2014-005304 | 投与方法 | 2001/6/15 | 拒査不審請求後取下 | | | | | | | | | | | | | |
| | ★特開2015-178501 | 投与方法 | 2001/6/15 | 拒査後取下 | | | | | | | | | | | | | |
| | ★特開2017-019852 | 投与方法 | 2001/6/15 | 拒査不審請求後取下 | | | | | | | | | | | | | |
| | ★特開2018-197265 | 投与方法 | 2001/6/15 | 拒査不審請求後取下 | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 承認日 | | | | | | | | | | | | | |
| 薬事規制 | 非小細胞肺癌 | | | 2009/5/20 | | | | | | | | | | | | | |
| | 中皮腫 | | | 2007/1/4 | | | | | | | | | | | | | |



後発医薬品の未参入例：アリムタ®（ペムトレキセドナトリウム水和物）

特許第5102928号(満了2021年)

【請求項1】

葉酸とビタミンB₁₂との組み合わせを含有するペムトレキセドナトリウム塩の投与に関連する**毒性を低下**しおよび抗腫瘍活性を維持するための剤であって、
ペムトレキセドナトリウム塩の有効量を、
葉酸の約0.1mg～約30mgおよび
ビタミンB₁₂の約500μg～約1500μgと組み合わせ投与し、
該ビタミンB₁₂をペムトレキセドナトリウム塩の第1の投与の約1～約3週間前に投与し、そして該ビタミンB₁₂の投与をペムトレキセドナトリウム塩の投与の間に約6週間毎～約12週間毎に繰り返すことを特徴とする、
該剤。

特許第5469706号(満了2021年)

【請求項1】

葉酸及びビタミンB₁₂と用いられる、ペムトレキセドナトリウム塩を含有するヒトにおける腫瘍増殖を抑制するための医薬品であって、
下記レジメで投与される医薬品：
a. 有効量の該医薬品を投与し；
b. **葉酸の0.3mg～5mg**を、該医薬品の**投与前に投与**し；そして、
c. **ビタミンB₁₂の500μg～1500μg**を、**該医薬品の第1の投与の1～3週間前に投与**し、
該レジメは、**該医薬品の毒性の低下**および抗腫瘍活性の維持を特徴とする、上記医薬品。

アリムタ添付文書

【用法・用量】

1. 悪性胸膜中皮腫
…
2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
…

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤による**重篤な副作用の発現を軽減するため**、以下のよう
に葉酸及びビタミンB12を投与すること。
(1) 葉酸：本剤初回投与の7日以上前から**葉酸として1日1回0.5mg**を連日経口投与する。
なお、本剤の投与を中止又は終了する場合には、本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する。
(2) ビタミンB12：**本剤初回投与の少なくとも7日前に、ビタミンB12として1回1mg**を筋肉内投与する。その後、**本剤投与期間中及び投与中止後22日目まで9週ごと（3コースごと）に1回投与**する。



バイオシミラーの未参入例:ゾレア® (オマリズマブ)

➤ 高濃度製剤に関する特許

特許第4340062号

【請求項1】 少なくとも80 mg / ml の量のイムノグロブリンを含む液体製剤であって、少なくとも100 mMの量の塩及び／又はバッファーを含むことにより、25°Cにおいて50 c s 又はそれ未満に運動学的粘度が低下している安定な液体製剤。



考察： LCM特許の実効性

➤ 低分子医薬

- ✓ 多くは物質特許又は承認適応症を保護する用途特許満了後すぐに後発品が参入
- ✓ 多くの製品において、製法、結晶、製剤特許などのLCM特許が出願されているが、後発品参入の観点ではその実効性は乏しい
- ✓ 製法特許や製剤特許は技術的に回避される可能性が高く、LCM特許として機能する可能性は低い
- ✓ 一方、後発品未参入の主要な例としてアリムタ®の例がある。用法用量特許により、添付文書の文言と同一文言で権利化することで実効性あるLCM特許として機能することが示唆される

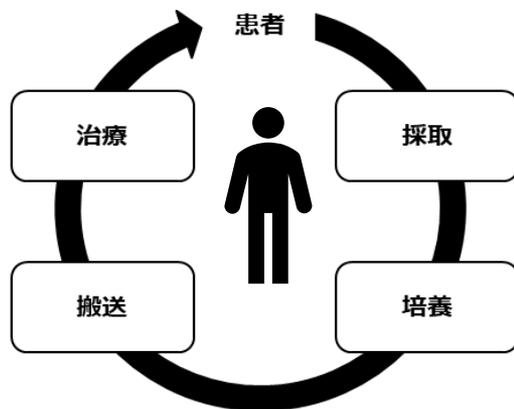
➤ バイオ医薬

- ✓ 低分子医薬における考察は低分子医薬にもほぼ該当する
- ✓ 一方、未参入の事例であるゾレア®は、製剤特許の有用性が示された事例であり、技術的に回避困難な技術を保護する特許はLCM特許として機能することが示された事例といえる
- ✓ また、低分子医薬と異なり、バイオ医薬ではLCM特許で保護されていなくてもバイオシミラーが未参入であるものが相当数あるが、その理由のひとつとして、バイオシミラーに関する薬事制度が十分に整備されていなかったことが挙げられる



4. 再生医療等製品の特許分析

- ✓ 再生医療等製品と従来の低分子・バイオ医薬等とのLCM比較は、モノにおける違いやビジネスモデルの違いから、従来の特許ポートフォリオ分析による直接比較という手法には限界
- ✓ そこで、ビジネスモデルの違いを考慮して、バリューチェーンの観点から特許を分類、分析、比較して、再生医療等医薬品のLCMについて検討



再生医療等製品にかかる
バリューチェーンのイメージ
(自家細胞移植の場合)

- ✓ 調査方法
 - 平成30年度までに日本で承認された7品目の再生医療等製品から以下の4品目につき特許調査、バリューチェーンのステージ毎に分類
4品目: ハートシート®、ステミラック注®、ジェイス®、ジャック®



調査結果

➤ 全体分析

✓ バリューチェーンにおける各ステージ毎の特許出願数

| 製品名 | 採取 | 搬送 | 培養 | 治療 | 全体 | 計 |
|-----------|----|----|----|-----|----|-----|
| ジェイス・ジャック | 2 | 8 | 68 | 27 | | 105 |
| ステミラック注 | 4 | 12 | 20 | 8 | | 44 |
| ハートシート | 2 | 10 | 11 | 100 | 3 | 126 |

✓ ジェイス・ジャックでは「培養」、ハートシートでは「治療」が多い

✓ ジェイス、ジャック

- 特に最終製品の評価、キット、システム、容器等にフォーカスしたポートフォリオとなっている点が特徴的
- 製品形態としては、最終製品の調製は医療機関等では行われない
- 各患者由来のため性質にバラツキがあり、生物学的、物理学的な特徴を包括的に特許請求の範囲に記載することが困難
- 採取した細胞を単に培養して得られているため、製品自体を保護し得る細胞の特許性が認められにくい
- そのため、最終製品が含まれる「治療」以外でLCMを行う意図と推測 23



調査結果

➤ 全体分析(つづき)

✓ ステミラック注

- 個別の患者由来の性質にバラツキのある細胞について、特徴的な培養プロセスにより、所定の抗原を特異的に発現させている。かかる「培養」に該当する技術の特許の他、最終製品である細胞に共通する特徴を捉えた物質特許(分類上「治療」に該当)も取得している点が特徴的である

✓ ハートシート

- 特に最終製品であるシート調製にフォーカスを置き、さらに「培養」及び「採取」に該当するところも押さえたポートフォリオとなっている点が特徴的
- 最終製品の調製が、製造販売元ではなく実施機関で行われるため、実施機関での行為と密接に関連する「治療」の範囲でLCMを行おうとする意図が窺われる

- ✓ 再生医療等製品に関しては製品の特徴によってLCMの傾向が大きく異なっている



個別調査結果

| 製品名 | 一般名 | 調査結果・コメント |
|------|-----------------|---|
| ジェイス | ヒト(自己)表皮由来細胞シート | <ul style="list-style-type: none">・ジェイスは、患者自身の皮膚組織を採取し、分離した表皮細胞を培養し、シート状に形成した培養表皮として患者自身に使用する自家培養表皮・ジャックは、患者から採取した軟骨組織より分離した軟骨細胞を培養し、製品の構成体に含まれるアテロコラーゲンゲル又は患者自身の骨膜に包埋して患者自身の軟骨欠損部に移植する自家培養軟骨・表皮(ジェイス)に関するもの及び軟骨(ジャック)に関するものがそれぞれ3割弱ずつ、両者に共通するもの4割強・全体として、殆どが、バリューチェーンの「培養」に関するもの。わずかに「搬送」「治療」に関するものあり・「培養」の中でも、培養方法よりは、培養細胞の質量や、産生物のpHを測定することで、培養細胞の移植適正を判断する方法等、製品の品質管理に関する出願が多い⇒自家移植のための再生医療製品においては、採取細胞の性質が患者ごとに異なること等から、より重要視されるカテゴリーと考えられる・培養装置又は方法については、製品に特有の技術に係る特許は特段見出されない。⇒ノウハウとして秘匿か、特別なものではないかと思われる・すでに出願日から20年近くなるものが多く、当時は、再生医療品に特許の延長登録制度が認められていなかったため、特許による特段のLCM戦略は行われなかった可能性もある |
| ジャック | 自家培養軟骨 | |



個別調査結果

| 製品名 | 一般名 | 調査結果・コメント |
|-------------|--------------------------|---|
| ステミラック 注 | ヒト(自己) 骨髄由来間 葉系幹細胞 | <ul style="list-style-type: none">・医療機関において患者自身から採取した骨髄液から製造所において間葉系幹細胞を抽出・培養して細胞製剤(注射剤)とし、医療機関で患者に投与される・特許出願は、札幌医科大学及びニプロ株式会社の共同出願のもの、各単独又は他者との共同出願のものに分けられる。・うち10件がステミラックに関連する特許出願と思われる。うち3件は延長登録出願(特許4936341(2009年出願)など)されている。培養方法・製造方法及び細胞・医薬品に関する2件が札幌医科大学(単独)、副構成体に関するシステム・器具等に関する1件(特許5185470)が札幌医科大学及びニプロ株式会社との共有のものであった。・ステミラック関連特許出願は、いわゆる物質特許に該当する細胞や製剤で特許を受けている点で、ハートシート、ジェイス及びジャックと異なる・公に実施される副構成体で特許を受けている点ではハートシートと共通する・薬事上の本承認期限は2025年であり、これらの特許期間満了はそれよりも遅くなる |



個別調査結果

| 製品名 | 一般名 | 調査結果・コメント |
|--------|------------------|---|
| ハートシート | ヒト(自己)骨格筋由来細胞シート | <ul style="list-style-type: none">・医療機関において患者自身から採取した骨格筋細胞を製造所で培養・増殖した後、専用容器にて凍結保存したものを、医療機関においてシート状に調製して、患者の心臓表面に移植するもの・特許出願は、バリューチェーンの「治療」に該当するシート状の骨格筋組織の調整や、調整器具類に関するものが多数・逆に、医療機関での採取や製造所での培養・増殖に関するものは多くないが、培養細胞の増殖を抑制することでシート品質を安定させる培養技術など、製品特有のバリューチェーン上の重要技術の特許権を取得している。・100件以上ある特許出願のうち12件が延長登録(特許5378743(2009年出願)など)。殆どがシート調整器具あるいはシートの製造方法に関するもの・製造所内で行われる「培養」については特許出願せずノウハウとして、公に実施されるシート調整器具あるいはシートの製造方法の部分は特許出願し、延長登録まで受けるLCM戦略と推測・条件付き承認の期間が3年延長されているが、延長を含む特許権の満了期間のほうが長い |



考察

- ✓ 自家由来の細胞を用いた再生医療等製品は、主たる提供物そのものを保護する「物」(細胞)の特許を取得することは一般に困難であり、従来の低分子医薬やバイオ医薬で一般に採られてきた物質特許を軸としLCM特許により更に製品保護を図る戦略は採りづらい
- ✓ 培養等の技術自体は、古くから研究されており、製造方法、培養方法に係る特許の権利化は一般に困難な傾向があり、また、権利化できても回避可能であり、製品保護を十分に図ることは難しい
- ✓ 一方、再生医療等製品については、これまでのところ、いわゆる「後発品」が承認された事例はない。そもそも、いわゆる「後発品」の概念が妥当するのか自体に議論の余地がある
- ✓ しかし、今後、再生医療等製品について、「後発品」の承認スキームが制度化された場合には、品質管理等を含む一連のプロセスについて、新薬と同等の基準が求められる可能性も十分に考えられる
- ✓ こうした中で、実際に、製品の品質を管理する方法など、製品供給のバリューチェーンの中から、製品提供の上で重要でありかつ特許性が認められる点を見出し、特許保護することで製品のLCMに寄与しようとする各社の特許戦略が窺えた



5. おわりに： 今後の特許戦略策定に向けて

➤ 考察まとめ

- ✓ 多くの場合LCM特許の実効性は薄い
- ✓ しかし、LCM特許の中でも、アリムタ®の用法用量特許のように、添付文書の効能効果・用法用量をカバーする用法用量特許は実効性が高い
- ✓ 製剤、製法特許の多くは実効性が認められなかったが、ゾレア®の製剤特許のように、技術的に回避困難な場合には有用に機能しうる
- ✓ 上述の戦略の考察は、低分子医薬・バイオ医薬に共通に適用しうる
- ✓ 一方、再生医療等製品は、従来の医薬とは流通形態が異なり、また「後発品」の概念も不明であり、直ちに従来医薬品のLCM特許戦略を適用することは難しく、手探りの状況といえる
- ✓ そういった中、既に承認を受けた再生医療等製品では、製品供給のバリューチェーンの中から、製品提供の上で重要でありかつ特許性が認められる点を特許保護することで製品保護を図ろうとしている点は参考となる

➤ おわりに

- ✓ 技術分野を問わず、LCM特許の出願において、製品に必要な技術は何かを適切に抽出する、という基本的な考え方は変わらないと思われる
- ✓ この様な出願戦略策定を行うためには、知財部員が自ら動き、発信し、情報を収集していくことが重要である
- ✓ 例えば、社内研究部門のみならず薬事申請部門等とも一層の協力体制を構築していくことが肝要である



ご質問等

- ご質問等はこちらへご遠慮なくご連絡ください:
- 荒谷 哲也（中外製薬 知的財産部）
 - ✓ aratanitty@chugai-pharm.co.jp



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～

