

医薬品ライフサイクルマネジメントに 実効性のある特許戦略研究

医薬・バイオテクノロジー委員会
第 2 小委員会*

抄 録 先発医薬品会社は製品価値最大化に向けた様々な特許戦略を展開しているが、物質特許満了後も存続するいわゆるライフサイクルマネジメント特許には実際の程度実効性があるものであろうか。本論説では、低分子及びバイオ医薬品各々約20品目の特許ポートフォリオを薬事上の保護状況、後発品参入状況や売上推移等と併せて調査するとともに、従来医薬品とは異なる流通形態で提供される再生医療等製品についてはバリューチェーンの観点から分析し考察することで今後の特許戦略策定に向けてのヒントを提供することを試みた。

目 次

- はじめに
- LCM特許戦略の分析
 - 薬事規制
 - 先発品売上への後発品参入のインパクト
 - 特許ポートフォリオ分析（低分子医薬、バイオ医薬）
 - 事例分析結果
 - 考察：LCM特許の実効性
- バリューチェーンの観点からの特許分析（再生医療等製品）
 - 特許ポートフォリオ分析（再生医療等製品）
 - 再生医療等製品の特許保護についての考察
- 今後のLCM特許戦略策定に向けて
- おわりに

1. はじめに

近年、政府による後発品使用促進施策、新薬開発費の上昇等により、新薬メーカーを取り巻く環境は厳しさを増している。こうした中、新薬メーカーは上市した新薬の製品価値を最大化するために、製品保護を目的とした様々な観点

からの特許出願を行っている。これは、一般的にライフサイクルマネジメント（LCM）戦略と称されるものであるが、医薬品自体の物質特許や医薬品が使用される適応症を保護する用途特許の満了後に、LCMに関連する特許群（LCM特許）によりどの程度の実効性をもって製品が保護されているのかについての調査を行うことで、今後の医薬品に関する出願戦略立案の礎とすることを目的として本調査を実施した。

具体的には、これまでに新薬として上市され、直近の過去6年間で低分子後発品／バイオシミラーの発売が予想されていた品目の中から、低分子医薬品20品目、バイオ医薬品を19品目それぞれ選択し、各医薬品の特許ポートフォリオを分析した。更に、これらの医薬品をそれぞれ、後発品参入事例と未参入事例に分けて解析することにより、どのような特許がLCMに実効性を有しているのかについて、低分子医薬品とバイオ医薬品ごとの特徴を抽出した。これらの特

* 2019年度 The Second Subcommittee, Medicinal and Biotechnology Committee

表 1 後発品に関連する主な薬事規制

	低分子後発品	バイオシミラー
承認申請要件	規格及び試験方法、加速試験、生物学的同等性 ^{2)~4)}	有効性等、後発品と比較してより多くのデータが要求される ^{1)~3)}
再審査期間	オーファン10年、新有効成分8年、効能追加の場合等 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新医薬品の再審査期間中に申請する場合には、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。	
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。 ⁵⁾	運用を明記した通知はなし。

徴をもとに、今後の低分子医薬品とバイオ医薬品に関する特許戦略の提言を行う。

また、再生医療等製品に関する特許ポートフォリオの調査も実施した。再生医療等製品は、その特性から、従来の医薬品とは異なる形態をとり、複雑な流通形態を経て患者に投与されるため、低分子医薬品やバイオ医薬品との比較が難しいことが想定された。そこで、バリューチェーンの観点から、日本で上市されている4品目に関して、それらを保護する特許の分析を行い、実効性のある再生医療等製品を保護する特許戦略についての考察を行った。

本論説は、2019年度医薬・バイオテクノロジー委員会第2小委員会、荒谷哲也（小委員長、中外製薬）、臼田雅幸（小委員長補佐、JSR）、沖村慶一（東レ）、金杉勇一（ジョンソン・エンド・ジョンソン）、川本英二（テルモ）、北川和彦（旭化成）、醍醐美知子（日立化成）、舟津孝明（田辺三菱製薬）、向平貴文（持田製薬）、渡部秀昭（塩野義製薬）が担当した。ただし本論説は、公衆に利用可能な情報のみに基づき考察した結果を述べるものであり、各委員の所属企業、特定の団体の見解及び知見を記すものではない。

2. LCM特許戦略の分析

2.1 薬事規制

低分子後発品は先発品と同一、バイオシミ

ラーの場合は先発品と同等・同質の、有効成分、適応症、用法用量等であることが要求されるため、その様な薬事承認事項を含むクレームで成立した特許は侵害判断が容易である。従って、適切なLCM戦略を考慮する上では、後発品の薬事承認要件が、重要な情報となる。このため、以下特に留意すべきと考えられる薬事規制をいくつか紹介する。

なお、ここでは日本国内の制度のうち特にLCM戦略に重要と思われる制度の紹介に留めるが、薬事規制は改正されることがあり、また国ごとに異なる点は留意されたい。

2.2 先発品売上への後発品参入のインパクト

低分子後発品及びバイオシミラー（以下、総称して後発品と呼ぶことがある）の参入が、先発品の売上にどの程度の影響を与えるかを、本調査で分析対象とした低分子医薬品及びバイオ医薬品について調査した。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、その平均値を表2に示す。

表 2 後発品参入後の先発品売上推移⁶⁾

	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

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

低分子医薬では後発品参入の1年後に、平均で売上が参入前の48%まで減少した一方、バイオ医薬は79%に留まるとの顕著な違いがみられた。バイオ医薬については、2年後の時点でも73%と高い売上を維持しており、これらのモダリティ間で後発品参入のインパクトに明確な違いがみられた。

2. 3 特許ポートフォリオ分析 (低分子医薬, バイオ医薬)

(1) 分析方法

分析対象として、主に「平成31～35年販売候

補品目」等⁷⁾から、平成25年6月～平成31年6月までに後発品の参入が予想されている品目を抽出した。ただし、低分子医薬品は、売上高が200億円未満の品目は除外した。

(2) 分析結果

1) 全体分析

(1)の分析条件で抽出した結果を、後発品の参入の有無の観点で分けた(表3及び4)。

調査対象である39品目(低分子医薬:20品目, バイオ医薬品:19品目)のうち、後発品が参入した品目が23/39品目(低分子医薬:17/20品

表3 後続品参入が認められた調査対象品目一覧

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						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				
			カテゴリー別特許出願件数						参入有無	参入時点の特許及び再審査期間の状況			
			物質 総件数	用途 総件数	製剤 総件数	LCM品の 保護特許	製法 総件数	他 総件数		調査時点で の状況	物質/主用 途特許満了	再審査期間 終了	LCM 特許存続
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)	○
ミカルデイス®	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)	○
プロブレス®	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)	○
ブラビックス®	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®	ミノドロン酸水 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	翌年を超えて 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	翌年を超えて 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)	○
アバステン®	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	翌年を超えて 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	翌年を超えて 参入	○ (全適応)	○ (一部適応)	-
ランタス®	インスリングルルギン	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	翌年を超えて 参入	○ (全適応)	○ (全適応)	-

表4 後発品参入が認められなかった調査対象品目一覧

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					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			
			カテゴリー別特許出願件数					調査時点での状況	調査時点での特許及び再審査期間の状況		
			物質 総件数	用途 総件数	製剤 総件数	製法 総件数	他 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®	塩酸デュロキセチン	低分子医薬	1	0	1	0	0	再審査期間中	○(全適応)	-	○
アリムタ®	ペメト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)	○
ノボラビッド®	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®	エブタコグアルファ	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-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)	○
ゴナルエフ®	ホリトロピンアルファ	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	翌年超えても参入無し	○(全適応)	○(一部適応)	○
フォリスチム®	フォリトロピンベータ	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-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)	○

目、バイオ医薬品：6/19品目）、未参入の品目が16/39品目（低分子医薬：3/20品目、バイオ医薬品：13/19品目）であった。

2) 参入事例分析

次に、後発品の参入が認められた、参入事例の全体傾向を概観する。物質・用途特許又は再審査期間が存続している間に後発品が参入している事例は無かった。一方で、21/23品目については製剤特許や製法特許等のLCM特許が存続しているにも関わらず、物質/用途特許又は再審査期間が終了すると間もなく後発品が参入していた。これらのことから、LCM特許の有無が後発品の参入の有無に直結する傾向はみられなかった。

3) 未参入事例分析

続いて、後発品の参入が認められなかった、未参入事例の全体傾向を概観する。後発品未参入の16品目（低分子医薬：3品目、バイオ医薬品：13品目）の内訳を見ると、物質/主用途特

許が満了し、かつ、再審査期間が終了している品目は13/16品目（低分子医薬：2/3品目、バイオ医薬品：11/13品目）であり、そのうち、LCM特許で保護されている品目は9/13品目（低分子医薬：2/2品目、バイオ医薬品：7/11品目）であった。

このことから考えると、低分子医薬においては、後発品未参入の理由として、LCM特許が寄与している可能性がある一方、バイオ医薬品においては、LCM特許の有無がバイオシミラーの参入の有無に直結するという傾向はみられなかった。

2.4 事例分析結果

(1) 参入事例分析

1) 低分子医薬品事例

ここでは、物質特許及び再審査期間が満了後、製剤特許が存続していたにもかかわらず、後発品が参入した事例として、エルプラット®点滴

静注液を取り上げる。

後発品の承認当時、物質特許及び抗がん剤用途特許は満了していた。しかし、エルプラット®の投与経路限定の製剤特許（日本特許3547755号（以下、特許①））及び、有効安定化量の緩衝剤を含む安定化された製剤特許（日本特許4430229号（以下、特許②））は存続していた。従って後発品は、これら2件の製剤特許があったにも関わらず、参入したことになる。実際にこれら2件の特許に基づいて後発品に対し特許権侵害訴訟が提起されているが、いずれも特許権者の主張は認められず、知財高裁において非侵害と判断されている（平成28年（ネ）第10046号（特許①）、平成29年（ネ）10014号（特許②））。

特許①は、添加剤を含有しない安定な発明として権利化されているが、後発品はリン酸等のpH調整剤を用いることにより、回避している。

特許②では、緩衝剤としてのシュウ酸の濃度が特許請求の範囲の構成要件として規定されているが、「外部から添加したシュウ酸のみならず、オキサリプラチン水溶液において分解して生じるシュウ酸も構成要件に含まれる」という特許権者側の主張が知財高裁において採用されず、シュウ酸を添加していない被告製品は非侵害となった。

2) バイオ医薬品事例

ここでは、一部の効能・効果について物質・用途特許及び再審査期間が満了後に、製造方法等に関する特許が複数存続していたにもかかわらず、バイオシミラーが参入した事例として、アバスチン®点滴静注用を取り上げる。

日本でアバスチン®のバイオシミラーが承認された2019年6月当時、米国では、バイオシミラーの承認申請に対し、22件の米国特許に基づき特許権侵害訴訟が提起されていた（Case 1: 19-cv-00638-CFC）。製品との関連が否定できない特許として、当該22件のUS特許の対応ファミリーである日本特許第5191970号（細胞培養

に関する特許）や日本特許第5687057号（抗体のジスルフィド結合の還元を防止する方法に関する特許）など、複数の特許が存続していたが、2019年12月、一部の効能・効果について販売が開始された。

なお、米国の侵害訴訟は、2019年9月に和解が成立した。

(2) 未参入事例分析

1) 低分子医薬品事例

ここでは、物質特許及び再審査期間が満了後も後発品が参入していない事例として、アリムタ®注射用を取り上げる。

物質特許満了後、複数の後発品メーカーが承認取得していたが、用法特許（日本特許第5102928号、5469706号；葉酸およびビタミンB12との組み合わせ医薬、2021年満了予定）に対する無効審判及びその後の無効審決取消訴訟で特許維持が確定したため、今なお後発品メーカーが参入しない状況となっている。

当該発明は、有効成分の投与前に事前に葉酸とビタミンB12を投与しておくこと、事前投与しなかった場合に比べて有効成分による毒性が大きく低下し、かつ、抗腫瘍活性は維持される、というものであった。事前に葉酸とビタミンB12を投与することは、添付文書の〈用法・用量に関連する使用上の注意欄〉に記載されている。従って、承認を受けるためには添付文書にも当該用法用量について記載する必要があるが、上記の様な添付文書に記載される用法用量を保護する、いわゆる用法用量特許が有効な期間において、記載することができないため、販売ができない。本用法特許は米国においても後発品不参入に有効に機能しており、グローバルでのLCM貢献に成功した好例となっている。

2) バイオ医薬品事例

ここでは、物質・用途特許及び再審査期間の満了後もバイオシミラーが参入していない事例

として、ゾレア[®]皮下注（プレフィルドシリンジ製剤）を取り上げる。

ゾレア[®]は、2017年1月に一部の効能・効果について再審査期間が満了し、2017年8月に物質特許も満了しているが、現時点でバイオシミラーの参入がない。延長登録された製剤特許がLCMに貢献している可能性があるとして推測し、日本特許第4340062号（以下、特許③）を検討した。

特許③請求項1：少なくとも80mg/mlの量のイムノグロブリンを含む液体製剤であって、（中略）、50cs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。

プレフィルドシリンジ製剤は、投薬量を減らすことが求められるため薬剤濃度が高くなり、粘度は一般的に高くなる傾向にある一方で、薬剤を注射できるだけの低粘度に抑える必要がある。特許③は、高濃度でありながら低粘度を達成した技術である。

2.5 考察：LCM特許の実効性

1) 低分子医薬品

今回の調査では、低分子医薬品の場合、物質特許又は承認を受けている適応症を保護する用途特許の満了後すぐに、いわゆる虫食い承認⁵⁾を含め後発品が参入している例が殆どであった。LCM特許は出願／権利化自体はされているものの、実効性が認められる例は少なかった。

しかしながら、実効性のある事例として、アリムタ[®]が見いだされた。後発品は、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意欄の記載を、先発品と一致させることが要求されているため、当該用法・用量を保護する特許は実効性が期待できるといえる。従って、添付文書の記載を想定した範囲で権利化することが重要である。

一方、製法や製剤について後発品は、必ずしも先発品と完全同一が要求されるわけではない。エルプラット[®]の様に、製剤特許は技術的に回

避される可能性があり、実効性のあるLCM特許として機能する可能性は低いといえる。

2) バイオ医薬品

上記の考察は、バイオ医薬品にも該当すると考えられる。例えば、アバスチン[®]は、製法特許等が残存しているにも関わらず、日本でバイオシミラーの参入があった。

一方、ゾレア[®]は新規製剤を保護する特許によりLCMが図られている。

事例間で製剤特許の実効性に差異が生じた理由の一つは、ゾレア[®]は皮下注製剤の汎用技術を保護するためと考えられる。注射剤、特に皮下注は少ない液量での投与を求められるため、注射可能な粘度を保持する高濃度製剤とする必要があるが、特許③は、抗体一般に対してその課題を解決する手段を提供している。

このような、医薬品として承認される品質を満足するために必要な範囲を保護する特許は、実効性を有することが示唆される。

そして、特許ポートフォリオ分析から、バイオ医薬品は低分子医薬品と異なり、LCM特許の有無が直ちにバイオシミラーの有無に直結しない現状が明らかとなった。この要因の一つには、薬事制度が考えられる。

例えば欧州では2005年にバイオシミラー承認のための規制が作成された一方、日本においてその指針が提示されたのは2009年のことである。さらに、バイオシミラーは後発品と異なり、有効性の確認試験が要求され、製造等の技術的な難易度も高い。

これらの事情が、結果バイオシミラーの参入遅延に作用した場合もあると考えられる。

3. バリューチェーンの観点からの特許分析（再生医療等製品）

再生医療等製品は既存の低分子医薬品やバイオ医薬品とは異なる製品特性を有し、それに応じた固有の製造、流通、運用又は治療の過程を

有している。本稿では、再生医療等製品の固有のこの過程、すなわちバリューチェーンに着目して、製品保護に寄与している特許を調査し、LCM戦略について考察した。

分析対象として、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、いずれも自家移植用の再生医療等製品であるヒト体細胞加工製品のヒト（自己）表皮由来細胞シート「ジェイス[®]」及びヒト（自己）軟骨由来細胞組織「ジャック[®]」と、ヒト体性幹細胞加工製品のヒト（自己）骨格筋由来細胞シート「ハートシート[®]」及びヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞「ステミラック[®]注」の4製品を抽出した。

3. 1 特許ポートフォリオ分析（再生医療等製品）

(1) 分析方法

本調査では、製品ごとに、各種特許調査データベースや企業のプレスリリース、有価証券報告書など公開情報から特許情報を入手し、内容を精査した上で、①採取：患者から細胞を採取するステージ、②培養：採取した細胞を培養して再生医療等製品を生成するステージ、③搬送：製品を保存し、実施機関まで搬送するステージ、④治療：実施機関にて製品を治療に用いるステージ、の4ステージに特許を分類した。

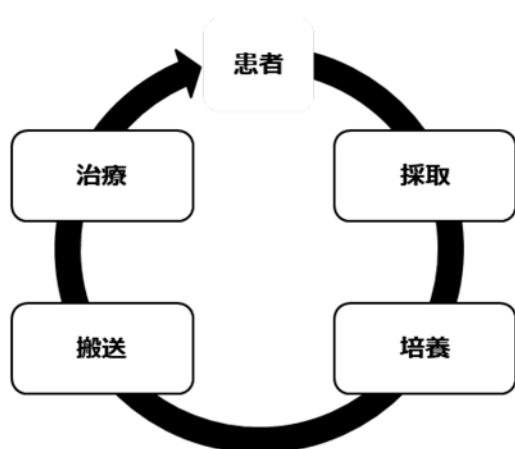


図1 再生医療等製品のバリューチェーン

例えば、治療に用いられる最終製品は、④の治療に該当する。なお、製品と特許との関係性については、あくまで本稿の筆者らによる分析の結果であることに留意いただきたい。

(2) 全体分析

前項の調査結果は下表の通りである。

表5 再生医療等製品の特許分類

製品名	採取	培養	搬送	治療	計
ジェイス [®] , ジャック [®]	2	68	8	27	105
ステミラック [®] 注	4	20	12	8	44
ハートシート [®]	2	12	10	102	126

その結果、「ジェイス[®]」、「ジャック[®]」及び「ステミラック[®]注」では「培養」に分類される特許を中心としたポートフォリオが確認された。これらの製品は、医療機関でキットを用いて採取された細胞などを指定施設へ送付後、ほぼそのまま移植可能な形で指定施設から供給される点で共通する。

これらのうち「ジェイス[®]」、「ジャック[®]」は、患者自身から採取した細胞を培養して最終製品を得る。このため、最終製品を保護し得る細胞自体に特許性を有する特徴を認めにくいことから、最終製品を含む治療のステージ以外の段階においてもLCMを行おうとする意図が窺われる。

これに対して、「ステミラック[®]注」は、最終製品に係る細胞・医薬の特徴を捉えた特許を受けている点で、他製品とは異なる。詳細は後述する。

一方、「ハートシート[®]」は、他の製品と異なり、指定施設から培養された細胞の使用の際に、実施機関で最終製品となる細胞シートを調製する必要がある。このため、実施機関での行為と密接に関連する「治療」でLCMを行おうとする意図が窺われる。

(3) 個別分析

1) ジェイス[®]及びジャック[®]

便宜上「培養」に属する特許としているが、培養組織の硬さ、質量、産生物のpH等に基づき、培養組織を破壊することなく移植適性を評価する方法など、製品の品質管理に関する出願が多くみられた（例えば特許第4066141号）。製品の評価・スクリーニングに関する技術として、バイオ医薬品にも見られる特徴である。自家移植のための再生医療等製品においては、患者ごとに異なる細胞の性質に応じて製品を調製する際に利用できる一定の評価基準の提供という観点から、より重要な技術であると考えられる。一方で細胞の培養に供される装置又は方法については、製品をカバーする特有の技術に係る特許は見出せていない。

ポートフォリオのうち大半については、当時はまだ再生医療等製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LCM戦略の範囲はかなり制限されていたと思われる。

2) ステミラック[®]注

LCM特許の例として、患者から採取した試料に添加される抗凝固剤の量を抑制し、好ましくは患者の自己血清で試料中の細胞を培養する製造方法特許(特許第4936341号)がある。また、本製品では、当該培養により得られる細胞に特異的に発現している又は発現していない抗原を特定することで、細胞及び医薬を権利化している(特許第5598864号)。個別の患者由来の細胞を基とする自家移植用の再生医療等製品でありながら、培養プロセス及び製品特徴を捉えて製品LCMに寄与する特許ポートフォリオを形成した好例であると考えられる。

また、上述の採取及び培養を実現するための、添付文書に記載のキット(特許第5185470号)に係る発明も権利化している点は、他の製品と同様である。

3) ハートシート[®]

特許ポートフォリオは、主に実施機関で用いられるシート状組織調製用の調製器具又は調製方法に関するものを中心に構成されていた。本製品がシート状の骨格筋組織を調製し移植する治療法に係るものであるため、シートの調製に技術的な力点が置かれていることが推測される。そのバリューチェーン上の「治療」に該当する特許としては、細胞の増殖を抑制することで安定した品質の細胞シートを形成可能とし、且つ不要な成長因子を用いないことで、移植後の安全性の向上を図る技術に係る特許(特許第5378743号)等、製品に特有の課題を解決するものも見られる。一方で、指定機関で実施される「培養」の部分は必ずしもすべて特許出願せずに一部をノウハウとして秘匿し、公に実施されるシートの調製に係る技術の部分で特許出願し、延長登録まで受けるLCM戦略を立てていると思われる。

3. 2 再生医療等製品の特許保護についての考察

再生医療等製品について、規制当局における薬事審査の在り方が整備され、製品として製造販売の承認がなされるようになったのはまだ最近といえる。一方で、自家移植用の再生医療等製品に用いられる培養等の技術は昔から研究され、技術として成熟し、公知となっている例が多い。このため、製品の製法特許による製品保護が困難であると考えられる。

その一方で、自家細胞、つまり移植の対象となる患者自身から採取した細胞を用いた製品では、患者ごとに異なる性質の細胞に基づく製品に移植に適した品質を担保する必要があるため、その一連のプロセスやその中で用いられる器具類を含めたバリューチェーンが薬事承認を得るうえで重要な位置づけとなっているといえる。上述した4製品では、それぞれの細胞、組織の

特性に合わせてバリューチェーンの中から特許性及び権利行使の可能性が認められる要点を見出し、特許保護することで製品LCMに寄与しようとしている各社の特許戦略が確認された。

再生医療等製品については低分子医薬品と同様に本承認日より8年の再審査期間が与えられる⁸⁾。再審査期間の経過及び特許期間の満了後は、低分子医薬品と同様に、いわゆる後発品の製造販売が可能となることが想定される。しかしながら、現時点までに製造販売承認された再生医療等製品の後発品の例はなく、また後発品の承認につき、新薬との同等性を明確に規定した薬事制度上の基準も存在しない。今後、再生医療等製品についての後発品の概念が定義され、その承認制度が整備される場合には、品質を担保する一連のプロセスについて、先発品と同等の基準が求められる可能性が十分に考えられる。そのため、再生医療等製品については、最終製品自体の物質特許による製品保護が困難である場合であっても、細胞の採取、培養及び搬送などバリューチェーンの要点に係るLCM特許の取得が製品保護に大きく寄与することが考えられる。

4. 今後のLCM特許戦略策定に向けて

本調査の結果において実効性を有すると認められた特許が保護する発明について考えると、当該発明は、後発品が承認されるために必要な技術、すなわち医薬品として用いるために必要な技術である点で共通すると思われる。

具体的には、低分子医薬品の場合、添付文書に記載される効能・効果だけでなく、用法・用量、副作用軽減の措置等についての情報を適宜、薬事関連部署から入手し、適切な時期にそれらに関するクレームを含む特許出願をしておくことが重要と考えられる。

他方、例えば用法・用量は「特許・実用新案審査ハンドブック 附属書B 第3章 医薬発

明」の2.3.2(4)によれば、「…当業者によく知られた課題を解決するために、用法又は用量を好適化することは、当業者の通常の創作能力の発揮である」とされ、従って、「…有利な効果が当業者の予測し得る範囲内である場合は、通常、その進歩性は否定され」る。このように用法用量特許は権利化、又は権利行使する上でハードルが高い。これは、副作用軽減のための措置等も同様で、単に至適な用法用量を選択するのみでは進歩性が否定される可能性がある。このため、用法用量特許は成立すれば実効性が期待できる一方、成立可能性は製品の特性に依存する。

また、バイオ医薬品の場合、製造過程で何か特有の課題やそれに対する工夫がないか、患者への投与にあたり特別に注意すべき点はないか、等を関連部署より適宜入手し、特許出願につなげていくことが重要と考えられる。

そして、再生医療等製品、特に自家細胞を用いるものなど最終製品の物質特許の取得が困難な場合については、患者から細胞を採取する段階から、培養、搬送を経て製品を移植する段階までのバリューチェーンにおいて要点とされる工程、機材などについて製品保護に寄与する特許ポートフォリオの形成を図ることが重要と考えられる。

5. おわりに

本論説では、低分子医薬、バイオ医薬といったモダリティごとに、LCM特許の実効性の観点で、近年のLCM特許によって保護が図られた割合、そして実効性があると考えられた特許事例について概説した。また、再生医療等製品については、バリューチェーンの観点からの特許保護について、将来の実効性を展望した。

今回は、現在上市されている医薬品の調査を行ったが、今後、医薬品にセンサーを埋め込むなど、デジタルデバイスを活用したデジタルメ

デイスン等の従来の医薬品の概念を越えた製品が臨床開発, 上市されていくことが予想される。これらの製品をどのような特許で保護していくかについては今後の課題であり, 多様な事業分野の企業と協働し, その中で議論することで新たな出願戦略が生み出されると想定される。

一方で, いずれの分野においても, 医薬品, 医療機器等の製品として用いる為に必要な技術が何かを適切に抽出し出願する, という基本的な考え方は変わらないように思われる。

そして, このような出願戦略策定を適切に行うためには, 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ことは論を俟たない。

注 記

- 1) 薬食発第0304004号「バイオ後続品の承認申請について」

- 2) 薬食審査発第0304007号「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」
- 3) 薬食発1121第2号「医薬品の承認申請について」
- 4) 薬機法 第14条の4
- 5) 医政経発第0605001号, 薬食審査発第0605014号「医療用後発医薬品の薬事法上の承認審査及び薬価収載に係る医薬品特許の取扱いについて」
- 6) IQVIA社JPM 2012-2019をもとに自社分析 無断転載禁止 Copyright © 2021 IQVIA.
- 7) 株式会社サンエイファーム発行「平成25～29年販売候補品目—医療用—」「平成16～30年販売候補品目—医療用—」「平成27～31年販売候補品目—医療用—」「平成28～32年販売候補品目—医療用—」「平成29～33年販売候補品目—医療用—」「平成30～34年販売候補品目—医療用—」「平成31～35年販売候補品目—医療用—」
- 8) 薬食機参発0826第4号「再生医療等製品の使用の成績等に関する調査及び再審査の取扱いについて」

(原稿受領日 2020年9月28日)

