

日本のパテントリンケージの運用実態について

平成 29 年度バイオ・ライフサイエンス委員会第 5 部会

石埜 正穂, 金子 修平, 志村 将, 武居 良太郎, 丸山 真二郎

要 約

日本のパテントリンケージは、薬事承認、および薬価収載の 2 段階で担保されている。1 段階目は、先発品メーカーから提出される物質・用途特許の情報に基づき、厚生労働省が専権的に承認の可否を判断する。2 段階目は、その他の特許への抵触の有無に関して当事者間で調整を行わせ、調整不調の際は後発品メーカーの自己責任において薬価収載を認めている。このような制度・運用は関係当事者からも歓迎されており、無用な訴訟回避という点からも評価されるべきと考えられた。もっとも、本制度には運用レベルで実施されていることによる不透明性もある。また、新しいモダリティの医薬品の増加に対応しきれないかどうかといった課題も内包しており、今後、知財専門家の判断を介在させるなどの制度工夫も必要かもしれない。

※ 本論文は平成 29 年度バイオ・ライフサイエンス委員会第 5 部会の調査結果を纏めたものである。論文の内容は委員独自の見解に基づくもので、弁理士会を代表するものでも関係者の承認を得たものでもない。なお、4-1 については丸山、そのうち 4-1-2 (4) については金子、4-2 については志村、その他の部分全体については石埜が中心に執筆した。著者はアイウエオ順。

目次

1. パテントリンケージについて
2. 日本のパテントリンケージの概要
3. 日本のパテントリンケージの運用実態
4. 例外事象についての検討
 - 4-1. フェキソフェナジンの事例と後発品の薬価
 - 4-1-1. 後発品の薬価に関する背景事情
 - 4-1-2. フェキソフェナジンの事例
 - 4-2. ベポタスチンの事例
 - 4-3. カルベジロールの事例
5. まとめと考察

1. パテントリンケージについて

近年は医薬品に関係する特許が多様化している。たとえば DDS 製剤のように、有効成分に関する物質特許・用途特許以外の様々な特許（製剤特許、製造特許など）が医薬品の保護に重要となってきた。従って後発医薬品（以下「後発品」または「ジェネリック」）の承認にあたっては、それらの特許の存在にも十分配慮する必要がある。この場合、米国のオレンジブック⁽¹⁾のように関連する特許が透明化されて誰にでも簡単に特定できる手段があれば、関係者の間に疑義が生じない。後発品メーカーが ANDA 申請⁽²⁾したいときは、

このオレンジブックをもとに、①新薬に関する特許情報が米国食品医薬品局（FDA）に提出されていない（公開されていない）、新薬に関する特許の存続期間が②満了している／③特定の日に満了する、④新薬に関する特許が無効である／申請に係る後発品の製造販売によって侵害されることがない、のうち何れかについて証明をすれば良い。

もっとも、④を証明したい場合には、新薬の特許権者にその旨を告知して承服してもらう必要がある。特許権者が承服できない場合は、訴訟提起によって当事者間で解決することが求められる。そして特許無効あるいは特許非侵害の判決もしくは仮処分決定がなされるまで、30 か月の間、ANDA の承認が停止することになる。米国制度の最大の特徴は、最初の ANDA 申請を行った企業に対して、180 日間、ジェネリック市場を独占するインセンティブが与えられることである。このためジェネリックメーカーは特許存続期間満了を待たずに競って ANDA 申請を行い、特許権者はその都度、訴訟対応を迫られることになる。

パテントリンケージとは、一般に、規制当局が後発品の承認手続きにおいて、先発医薬品に係る特許権の侵害性を考慮するシステムを指している。上述のよう

に米国では特許情報の公開と当事者同士の訴訟解決を柱とした制度を設けているが、パテントリンケージの運用実態は、システムの存在自体も含めて世界各国様々である。米国以外でもカナダ、シンガポール、韓国、中国ではパテントリンケージに関する一定の手段を講じている一方、EUは、医薬品の製造販売承認において公衆衛生に配慮された科学的な基準以外のものを考慮しない立場をとっている⁽³⁾。

2. 日本のパテントリンケージの概要

ジェネリック使用促進の流れを受けて、平成21年6月5日に厚生労働省（以下「厚労省」）二課長による通知⁽⁴⁾が発せられた。この通知は、後発品についていわゆる虫食い申請（基本効能申請）を認める運用を定めたものとして知られる。もっとも同通知は、先発医薬品の有効成分に特許（物質特許）が存在する場合、および先発医薬品の一部の効能・効果、用法・用量（「効能・効果等」）に特許が存在する場合の当該効能・効果等について、薬事承認を行わない方針についても明記している。

この運用の実施において厚労省では、後発品の薬事承認の是非を決定するために「医薬品特許情報報告票」というものを活用している⁽⁵⁾。特許情報開示の観点から、日本には米国のオレンジブックに相当するものはないが、類似のものとして本報告票が存在するとも言える。医薬品特許情報報告票は、既承認の医療用医薬品（体外診断用医薬品を除く）の有効成分に係る物質特許又は用途特許についての情報であり、先発医薬品メーカーから厚労省に報告される。提出期間は、再審査の調査期間終了前（既に再審査の調査期間が終了しているものであっても特許期間が満了していない場合には特許期間満了まで）となっている。しかし提出はあくまでも任意であり、内容は一般に公開されていない。

厚労省ではさらに、後発品の薬事承認後、薬価収載までの間に、特許に関する懸念のある品目について事前に当事者間で調整を行わせ（「事前調整」）、安定供給が可能と思われる品目についてのみ収載手続きをとるよう求めることとしている⁽⁴⁾。「事前調整」の期限は、後発品の製造販売承認の日から承認後2か月（薬価収載申請取り下げ期限（収載の1か月前）のさらに1か月前に該当）までである。

このように、後発品の上市に至るまでには、薬事承

認および薬価収載の2つの段階において、先発品の特許への抵触に関するチェックがなされている（図1）。しかしながら、公に得られる情報の範囲では、これらの2段階のチェックの実際の運用形態や判断の基準等について必ずしも明らかとはいえない。また、医薬品特許情報報告票が任意提出・非公開であること等によって何等かの課題が生じていないのか等についても興味があった。そこで、平成29年度バイオ・ライフサイエンス委員会第5部会において、関係者への実態調査を行なうことにした。具体的には厚労省（医薬品審査管理課、経済課）、日本製薬工業協会、および日本ジェネリック製薬協会に質問し、ヒアリングおよび／またはメールにて回答をいただいた⁽⁶⁾。丁寧かつ真摯なご対応を頂いた関係者の方々にこの場を借りてお礼申し上げる。

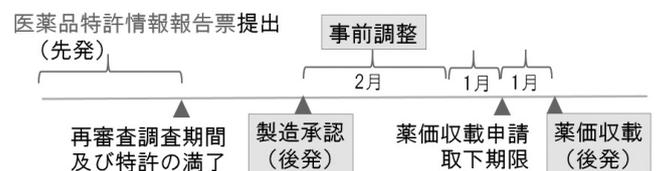


図1 先発品の特許への抵触に関する2段階のチェック

3. 日本のパテントリンケージの運用実態

1) 薬事承認時のパテントリンケージ

まず「医薬品特許情報報告票」は任意提出であるところ、その提出状況がどうなっているか、すなわち先発品に係る必要な全ての特許情報が提出されているかどうか不明であった。また逆に、関係のない特許情報まで提出されて混乱が生じる可能性がないのか等についても、疑問があった。

これに関しては、厚労省では、先発品メーカー側としても特許による製品の保護の必要性から、すすんで情報を提供していると理解している模様であった。また、未提出の企業には提出を促したり、告示上の期限終了後でも提出を受け付けるなど、提出を徹底する方向で柔軟な運用がなされている様子が窺われた。

一方、日本製薬工業協会（以下「製薬協」）側の認識としても、後発品の製造販売承認申請の審査において、当該情報が参酌されることになるため、通常率先して提出しているとのことであった。また、製造承認に係る全ての特許情報が網羅されているかどうかは断言できないとしつつも、物質特許と用途特許以外の特許についても、安定供給を図る観点からの確認であることを踏まえ、自主的に提出しているであろうとの見

方を示した。逆に無関係な特許まで提出されたりはしないかとの疑問については、否定的な見解であった。全体として、先発品メーカーの判断のもと、必要十分な特許が忠実に提出されているのが現状と考えられた。

ところで「医薬品特許情報報告票」は平成6年の告示⁽⁵⁾以来、物質特許および用途特許のみを報告対象としている。この運用はDDS等の新しい技術が脚光を浴び、製剤特許、製造特許などの様々な特許が医薬品の保護に重要となってきた現在においても変更がない。すなわち現時点では、物質・用途以外の特許についての報告については、厚労省として拒んではないものの、参酌していない模様であった。後発品の薬事承認はあくまでも有効成分とその血中の挙動に同一性があるかどうかで判断するため、厚労省の立場としては、物質特許および用途特許にそれぞれ対応する有効成分およびその効果のみに着目してきたであろう。確かに剤型とか、有効成分以外の製剤組成は一部変更承認で変更可能なものでもあり、厚労省として従来その技術までは関知する必要がなかった。しかしDDS製剤等の場合は、承認済みの有効成分を用いているながら、新医薬品としての製造承認を求められることもある。本件課題については、後半部分で改めて検討することにする。

ところで特許の抵触の有無や有効性については、厚労省においてどのように判断しているのだろうか。この点、ヒアリングによると、厚労省では、承認前の段階で「医薬品特許情報報告票」に基づき、承認申請をしてきた後発品メーカーに物質・用途特許に関する照会を行っているようであった。ここで、情報の提出を求めているのは物質・用途特許であることから、対象が明確なため権利範囲が曖昧な特許が提出されたりすることはないし、医薬品との関係性も明確であるため、権利範囲内であるかどうか（特許権の抵触の有無について）の見解の相違も生じていないという認識のようであった。

実はいずれの関係者からも明示的な課題として提示されなかったものの、パシーフ事件（平成21（行ヒ）第326号）以降、延長登録にかかる特許の効力範囲の解釈が不明確となり⁽⁷⁾、例え「医薬品特許情報報告票」等で対象特許が特定されていても、権利範囲についての判断は先発、後発、行政のいずれの当事者にも困難となっている。この点、現状では少なくとも有効成分

に係る特許権の存続期間の延長登録が存在する限り、当該延長に係る効能効果についていずれの分量・剤形に関しても後発品の承認がなされていないことが各方面へのヒアリングにより確認された。当該運用については通知・告示等に明記されているものではなく、「疑わしくは承認しない」方向での現場の判断と思われる。物質・用途特許の範囲と有効性につき厚労省で専権的・一義的に判断する要請に鑑みれば、それ以外の選択は事実上困難ということであろうが、この状態は、効力範囲を明確にする判決あるいは法改正等がない限り続く可能性がある。

別の問題として、ジェネリック推進の趣旨に沿う限り、特許が明らかな無効理由を包含するなどの場合においては、パテントリンケージにおいて積極的に特許の有効性判断を行うことが重要になる場面も想定され得る。しかし、今回厚労省にヒアリングを行った限りでは、少なくとも平成21年通知⁽⁴⁾以降、無効審判が係属中であれば原則承認は行われていない模様であった。厚労省において特許性判断を行わないことを前提とする以上、制度上の透明性と客観性を高めるために、このような原則の順守は必然のものと思われる。しかし一方で、客観的に明らかな無効理由が存在する場合であっても、確定するまでの長期間にわたり後発品の承認がなされないことが妥当なのかと言えば、議論のあるところである。そして実際には、後述のとおり、無効確定前に後発品の薬事承認がなされた例外事例が何件か存在している模様であった。これに関しては、稿の後半で改めて検証する。

なお「医薬品特許情報報告票」はオレンジブックの例と異なり公開されない。その理由は、厚労省では、飽くまでも審査上確認を行う目的で提出を求めているものであることから、勝手に公開すべきものでも、敢えて公開するものでもないと認識している為のようであった。加えて、特許情報はそもそも特許庁から公開されているので、厚労省がそこまでタッチする必要はない、との判断も存在するようである。但し後発品メーカーが医薬品特許情報報告票の情報を知り得ないかといえば、決してそのようなことはなく、承認申請をしてきた後発品メーカーに対しては、先発品メーカーから提出された「医薬品特許情報報告票」に基づき、物質・用途特許に関する照会がなされているのは前述のとおりである。

2) 薬価収載時のパテントリンケージ

上述のとおり「医薬品特許情報報告票」で参酌されるのは物質・用途特許に限られているが、パテントリンケージにおいてその他の特許の存在が無視されているわけではない。薬事承認を受けた後発医薬品は、その後「特許に関する懸念がある品目については事前に当事者間で調整を行い、安定供給が可能と思われる品目についてのみ収載手続きをとるよう求め」とされている⁽⁴⁾。

つまり、後発品の製造販売に係るパテントリンケージのチェックシステムは、2つの段階に分かれている(図1のとおり)。まず薬事承認の段階において、物質・用途特許への抵触がないことが「医薬品特許情報報告票」を活用しつつ担保される。次に、薬価収載前の段階で、当事者間における話し合いの場を設け(「事前調整」)、物質・用途特許以外の先発品特許権等への抵触によって、後発品の製造販売に支障が生じることも避ける工夫がなされている。

しかしながら、事前調整を行っても先発品メーカーと後発品メーカーそれぞれの主張がなされるのみで、調整が妥結しないで終了する場合も当然に生じてくる。この場合、厚労省では、ジェネリック医薬品の薬価収載を認める一方で、訴訟などにより先発医薬品メーカーからの差止請求を受けても医薬品の供給が止まることがないようにする旨の念書をジェネリック側に求めている⁽⁶⁾。厚労省としては先発品メーカーと後発品メーカーの主張の違いについて白黒判断することはできない(判断できるのは特許庁か、最終的には裁判所のみである)。そこで、後発品メーカーが特許権に抵触しないことを強く主張する場合には、メーカーの自己責任において後発品の製造販売を認めることにしているものと考えられる。この点、後発品開発者は特許侵害のリスクがないことを確認したうえで開発することがそもそも当然、というのが厚労省のスタンスのようであった。

以上を纏めると、日本における医薬品のパテントリンケージでは、特許権への抵触の有無が判断しやすいと認められる物質・用途特許に関しては厚労省において専権的に整理を行い、そのうえで、判断の難しい特許の抵触の有無に関しては当事者間で調整を行わせる。そして最終的に当事者間でも合意の見いだせないケースにおいては、後発品メーカーの自己責任のもとで薬価収載を認める、という構造になっている。関係

するすべての特許の存在と有効性を厚労省で判断することは不可能である一方、もし単純にすべての特許抵触の有無を一律に当事者間の交渉にゆだねるとすれば、大きな混乱が心配される。従って、このような折衷的な運用は、案外合理的と言えるのかもしれない。

もっとも、米国のパテントリンケージでは、オレンジブックへの開示に際して、先発品の物質・用途・製剤に係る全ての特許情報の提供が義務付けられていることから、透明性という点では優れているようにも見える。従って「医薬品特許情報報告票」において関係特許の記載と提出を義務付ける案もあり得よう。しかし今回厚労省にヒアリングを行った限りでは、先発品の組成等を後発品メーカーに開示してしまいかねないので、それを強制することはできないと否定的であった。関連して、「医薬品特許情報報告票」の提出がないと権利行使できない等の措置を講じて提出を徹底させる案もあり得る。この点については製薬協も、特許権者と先発品の承認を受けた者とが異なる場合があることも考慮すると、特許制度上の手続きではない薬事行政における任意の情報提供の有無が、その権利行使に影響を与えるべきではないと否定的であった。

対象特許を義務的に開示させて透明性を高めたとしても、特許の有効性等に関する当事者の見解が異なる限り、訴訟等の争いは避けがたい。2段階のそれぞれ特徴的な確認作業に基づく日本独自のパテントリンケージの運用は、無用な争いを極力避けるために貢献するとともに、当事者によっても歓迎されている現状が今回のアンケート／ヒアリングから認識できた。

3) バイオシミラーに関するパテントリンケージの運用について

バイオシミラーは先発品と同類かどうかといった話であり、同等性の観点から判断する後発品の承認とは全く違う。このようなことから、バイオシミラーの承認に関しては、厚労省における担当部署も、パテントリンケージの運用も、低分子薬の後発品承認の場合と異なっている。特に特許に関しては、用途は同じであるにしても、有効成分の物質特許ではなく、製法特許等がポイントとなるケースも多いものと考えられ、上述の2段階からなる交通整理は行われていない模様である。これらの実態についての分析は、別の機会に行うこととする。

4. 例外事象についての検討

上述のとおり、今回厚労省にヒアリングを行った限りでは、平成21年の通知⁽⁴⁾以降は無効審判が係属中であれば原則承認を行っていないものと理解された。しかし現実には、物質／用途特許が存在している状態で後発品の薬事承認がなされたケースが少なくとも3例存在していた。そこで、以下、それらの例について分析を行う。1つめはフェキソフェナジン（アレグラ）の事例で、無効審決の取り消し訴訟で和解が成立し特許権が生き残っていたにもかかわらず、第三者に薬事承認と薬価収載がなされた。2つめは、ベボタスチン（タリオン）の事例で、特許に問題がなかったにもかかわらず、薬事承認がなされた（薬価収載は、特許存続期間満了後に持ち越された）。3つめはカルベジロール（アーチスト）の事例で、第二医薬用途特許に関する特許（慢性心不全患者に対する延命効果）につき無効が確定する前の段階で薬事承認がなされ、当該用途での後発品の製造販売に至っている。

4-1. フェキソフェンジンの事例と後発品の薬価

4-1-1. 後発品の薬価に関する背景事情

フェキソフェナジン（医薬品成分の一般名）に関する事例は、後発品の薬価が関連する事例でもあったため、この点についてまず解説する。

現在、後発品は、薬価（厚労省が一定の基準により定める、医薬品の公定価格）収載や販売開始のタイミング、あるいはその品質によって、以下の3つに大別することができる。

(1) 複数メーカーによる後発品の一斉発売

対象となる特許権やその有効性についての見解が、業界で一致している通常の場合である。先発品の販売数量や売上高が大きいほど後発品の売上を見込めるため、多数の後発品メーカーがその開発に着手する。大きな利益が見込めない場合には、後発品メーカーは、その開発に着手しないこともある。よって、医薬品により、後発品の銘柄数が異なる。利益が見込める後発品では、1つの先発品に対して約30の後発品の銘柄が出揃うこともある。

(2) 特定のメーカーによる「オーソライズドジェネリック」の発売

「オーソライズドジェネリック (Authorized Generic) (以下、単に「AG」という場合がある)」とは、先発品メーカーから許諾を得て製造された、原薬、添加物および製法等が先発品と同一の後発品や、特許権の実施許諾を得て特許権の存続期間の満了前に先行して販売される後発品のことである。実施許諾の必要性から、AGは先発品メーカーの関連会社によって発売されることが多いが、最近では、個別に許諾を受けて発売されたと思われるAGも見受けられる。

AGが他社に先行して販売されることは、他社に先行して薬価収載されることでもある。現在の薬価制度では、新規後発医薬品が内用薬である場合、その薬価は先発品の薬価に0.5を乗じた額で算定される。ただし、後発品の銘柄数が10を超えた場合には、0.4を乗じた額で算定される。

AGが他の後発品に先行して薬価収載されて上市するメリットには、主に2つのことが考えられる。1つは、先発品と品質が同一であることを売りにしながら他社に先行して営業、販売することにより、先発品のシェアを提携関係にない他社に奪われないようにすることである。

もう1つは、先行して薬価収載されることにより、薬価が高くなることである。AGが他に先行して薬価収載される場合、その時点では銘柄数が「1」であり、その薬価は、先発品の薬価の5割で算定される。一方、これに遅れて、薬価収載申請されて銘柄数が10を超えた場合、それらの薬価は先発品の薬価の4割で算定される。薬価が高い後発品は、利幅（原価と販売価格の差益）を広く設定できることになる。また医療機関では、使用した医薬品の薬価に基づいて診療報酬を請求するため、薬価に対する割引幅が高い医薬品を購入して使用すると、その差額が利益（薬価差益）となる（図2）。

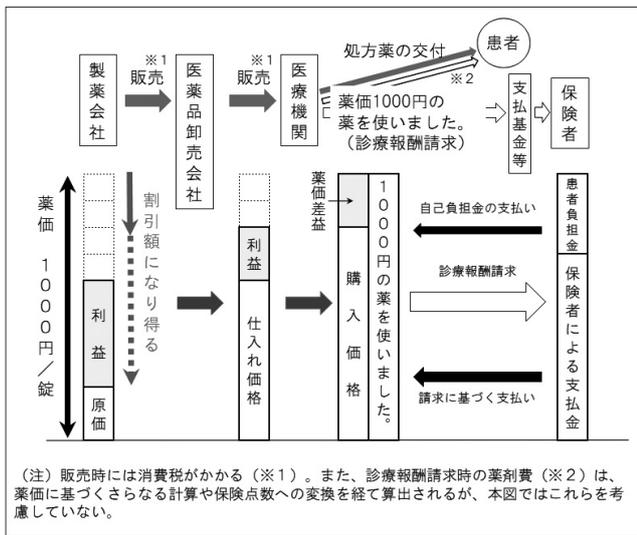


図2 診療報酬請求と薬価の関係

図2に示すように医薬品が先発品（薬価：1000円/錠）であったとすると、これに対して、他に先行して薬価収載されたAG（以下「先行AG」と略す）には、500円/錠の薬価が付される。一方、これに遅れて薬価収載申請され、銘柄数が10を超えた場合、他の後発品には400円/錠の薬価が付される。このとき、図3に示すような状況が想定され、先行AGは、他の後発品に比べて品質だけでなく価格上でも競争力を有することになる。

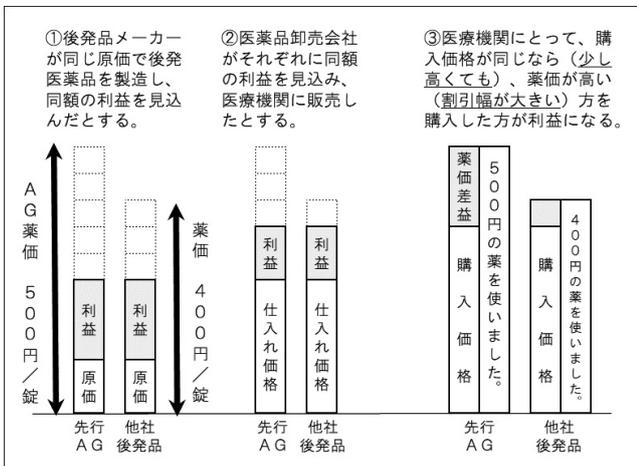


図3 先行して薬価収載されたAGの優位性

現実には、オルメサルタン（一般名）やロスバスタチン（一般名）において、2017年9月に先行AGの販売が開始されており、これらには2017年12月に薬価収載された他の後発品よりも、高い薬価が付されている。

なお、2018年度より「薬価制度の抜本改革」が推進されている。ここでは、先行AGに対して、新たなルールが適用されることになった。その結果、2年度毎に行われてきた2018年4月の薬価改定では、遅れ

て薬価収載されたロスバスタチン（5mg錠）の後発品の薬価が48.4円から41.4円に引き下げられたのに対して、先行AGの薬価は、特定の条件を満たしたことにより60.7円から41.4円に引き下げられ、他の後発品の価格帯に集約されることになった。

この「薬価制度の抜本改革」では、価格の乖離（薬価差）が大きい品目に対して、通常の薬価改定の間の年にも薬価を改定すること（毎年薬価改定）も提案されている。この改革は、後発品だけを対象としたものではないが、後発品メーカーでは特に、この制度下での新たな販売戦略の検討を迫られることになる。

（3）特定のメーカーによる後発品の発売

特許の有効性に関する判断は必ずしも容易ではなく、後発品メーカーの間で特許判断・対応が分かれることも多い。この場合において、特定の後発品メーカーのみが特許の存続期間満了の前に特許無効を主張して薬事申請等を行うこともある。

特許無効が確定する前に薬事承認・薬価収載が行われた例外事象として最初に紹介するフェキソフェナジンの事例では、後発品メーカー間の特許対応の違いが厚労省の例外的な対応と相俟って一定の混乱が生じた可能性を示唆している。

4-1-2. フェキソフェナジンの事例

本件は、特許性の判断について、後発品メーカーの間で判断が分かれたことにより、特定のメーカーのみが製造承認申請を行い、その結果、薬事承認を受けたばかりか薬価収載され、他の後発品に先行して販売された事例である。

また本件は、結果的に特定のメーカーによる後発品が、日本国内初のAGとして特許切れ前に発売されるとの報道⁹⁾がされていたものよりも先に発売された事例でもある。

（1）先発品の情報

先発医薬品名：アレグラ錠

一般名：フェキソフェナジン

製造販売会社：SF社

※現在、他社より、一般用医薬品としても販売されている。

(2) 対象特許 (SF 社のプレスリリースより)

(a) 特許第 3041954 号 (出願日 1993.08.03)

【発明の名称】「アレルギー疾患治療用のテルフェナジン代謝物及びその光学的に純粋な異性体」

(存続期間満了日 2015.09.07)

(b) 特許第 3037697 号 (a の分割出願)

【発明の名称】「テルフェナジンカルボキシレートの使用法」

(存続期間満了日 2015.09.23)

(3) 経過の要約

2 社の後発品メーカーが、SF 社の 2 件の特許に対して、それぞれ無効審判を請求し (TT 社による審判番号：2010-800206, 2010-800207, SW 社による審判番号：2010-800215, 2010-800220), 全ての審判において無効審決が出された (2010.11.08~2011.12.05)。

これに対して、SF 社は、無効審決取消訴訟 (TT 社による審判に対して、平 23 行ケ 10419, 平 23 行ケ 10420, SW 社による審判に対して、平 23 行ケ 10421, 平 23 行ケ 10422) を提起したが、約 7 か月後に和解に至った結果、2 件の特許権は有効に残存することになった (2011.12.15~2012.07.12)。

しかしながら、この翌月、3 社の後発品メーカー (EE 社, KK 社 (この 2 社は提携関係にある), TS 社 (世界最大手のジェネリック医薬品メーカーである TV 社の関連会社 (当時)) が、特許権が有効に残存しているのにもかかわらず、フェキソフェナジンの後発品について製造承認を受けたことが明るみになった。なお、この状況は業界でも注目されていた⁽¹⁰⁾ (2012.08.15~2012.09)。

また、これらの会社が製造承認を受けた翌月までに、製造承認を受けた 2 社および 8 社 (共同) が、有効に残存している 2 件の特許に対して、無効審判を請求した (TV 社による審判番号：2012-800127, 2012-800128, EE 社による審判番号：2012-800153, 2012-800154, 8 社 (共同) による審判番号：2012-800147, 2012-800148) (2012.08.22~2012.09.19)。

このような状況下、SF 社は、製造承認を受けた 3 社に対して特許侵害訴訟を提起したが、EE 社と KK 社は、これに怯むことなく薬価収載申請し、その後、他社に先行してその後発品を販売するに至った。このとき EE 社は、自社が発行するお知らせにおいて、SF 社の 2 件の特許には明白な無効理由があることを主張

している (2012.10~2013.02)。

その後、2 社が先行販売している状況の下、NS 社を含む十数社が薬価収載の申請を行い、遅れて後発品を販売することになった (2013.06)。

フェキソフェナジン錠は、NE 社 (NS 社の関連会社) が日本初の AG として、特許切れ前に発売する旨の報道がなされていたものである。しかしながら、この AG は、複数の会社と同じ時期に販売が開始され、先行する 2 社よりも低い薬価が付されることになった (2013.04~2013.06)。

一方、最初は無効審判請求を行った、TT 社と SW 社は、さらに半年遅れて、販売を開始している (2013.12)。

その後、対象特許に対する無効審判請求は、全て取下げられた (2014.03.12~2014.03.25)。

また、SF 社は、侵害訴訟を提起した 3 社と和解したことを報告している (2014.03.24)。

本事例において、TT 社・SW 社との和解によって先発 SF 社の特許権が有効に存続していたにもかかわらず、EE 社等が申請した後発品について薬事承認と薬価収載が認められた点は極めて特徴的である。この点、多数の無効審決を一旦受けたはずの当該特許権に基づいて、SF 社が権利行使を行っている点も興味深い。厚労省が例外的判断をするに至った背景といった観点からも、当該特許権の特許性について実際にどのような判断がなされていたのか、興味のあるところである。そこで、EE 社が主張する明白な無効理由について分析すべく、一旦は無効審決が出た SW 社による特許第 3041954 号に対する無効審判請求 (審判番号：2010-800220) における無効理由について分析を行うことにした。

(4) 無効理由の分析

(ア) 特許第 3041954 号の特許請求の範囲

【請求項 1】 (訂正請求後)

テルフェナジンを投与したときに心臓不整脈を起こしやすいアレルギー性鼻炎患者用の抗ヒスタミン剤であって、テルフェナジン カルボキシレートまたはその薬学的に許容される塩を 30mg 又は 60mg 含有する錠剤であり、経口投与量範囲を 20~200mg/日とし、^[3H]ピリラミン結合アッセイにおいてヒスタミン H₁-レセプターとの相互作用を有し、心室細胞の遅延整流カリウム電流をブロックしないので心臓不整脈を誘

発しない抗ヒスタミン剤。

(請求項2~4は、審決において請求項1と同様の判断がなされたため、ここでは省略する。)

(イ) 審決の要旨

合議体は、訂正後の請求項1~4の発明は甲第4号証(特開昭55-141469号公報)に基づいて進歩性が無いと判断し、さらに、実施可能要件を満たしていない旨の判断をした。

(ウ) 進歩性の無効理由について

合議体は、甲第4号証には以下の発明(引用発明1)が開示されていると認定した。

「アレルギー患者用の抗ヒスタミン剤であって、4-[4-[4-(ヒドロキシジフェニルメチル)-1-ピペリジニル]-1-ヒドロキシブチル]-a, a-ジメチルベンゼン酢酸を含有する錠剤であり、1~50mgの上記化合物を含有している錠剤を、1日当たり1~4回投与することができるものである抗ヒスタミン剤。」(上記化合物は、テルフェナジン カルボキシレートと同一である。)

その上で、合議体は、訂正後の請求項1の発明(訂正発明1)と比較して以下の3つの相違点を認定し、それぞれについて以下の通りの判断をした。

①相違点1：投与対象

合議体は、「起こしやすい」なる事項は、主観的な尺度であるため、請求項1に記載のアレルギー患者とそうでない患者とは実際上区別するのは困難であり、それらの間に、実質的な差異を見出すことができないと判断した。

②相違点2：投与量

合議体は、医薬品の有効成分の投与量を設定することは日常行われており、また、引用発明1及び訂正発明1の投与量の範囲が互いに重複していることから、投与量の設定に困難性は無いと判断した。

③相違点3：抗ヒスタミン剤の作用の記載の有無

合議体は、請求項1に記載の特性は、テルフェナジン カルボキシレートに固有の属性に由来し、これを抗ヒスタミン剤として用いることで必然的にもたらされるものであるため、当該特性が規定された訂正発明1と当該特性の規定が無い引用発明1とで実質的に差異は無いと判断した。

合議体は、以上により、訂正発明1は進歩性を有さない判断をした。

(エ) 実施可能要件の無効理由について

合議体は、訂正発明1は特定の患者用であるため、当該発明の実施のためには、そのような特定の患者を他の患者から鑑別しなければならないが、その方法について明細書には一切記載が無いので、当業者が実施可能ではないと判断した。なお、合議体はその鑑別方法として、アレルギー性鼻炎患者にテルフェナジンを投与してみて心臓不整脈を起こすかどうか観察するといった方法が想定されるが、このような方法は生命に関わり許されるべきでないし、そもそもテルフェナジンは各国で販売中止となっており、当業者が実施可能ではないと判断した。

(オ) 考察

上記進歩性に関する相違点1について、合議体は、上記の通り実際上の区別の困難性の観点から進歩性を否定しているが、これに対して、訂正発明1が「テルフェナジンを投与したときに心臓不整脈を起こしやすいアレルギー性鼻炎患者用」の用途を特徴とする用途発明であるといった観点からの反論の可能性も考えられた。なお、用途発明とは、特許・実用新案審査基準によると、「ある物の未知の属性を発見し、この属性により、その物が新たな用途への使用に適することを見いだしたことに基づく発明」である。

しかしながら、本件特許の優先日時点の技術常識としてテルフェナジンが心臓への副作用を招くこと、及びその主要代謝物が高い血中濃度で存在しても心臓への副作用が起こらないことが知られており、そうすると、テルフェナジンの代謝物であるテルフェナジンカルボキシレートでは心臓の副作用が生じないことは容易に推測され、従って、その副作用に関する発見は「未知の属性の発見」には当たらないといえる。仮に、「未知の属性の発見」に当たるとしても、上記用途自体は、アレルギー疾患患者に適用するといった従前の用途範囲内のものであり、新たな用途に使用するものではないと判断される可能性があったと考えられる。なお、これと同様の判断は東京高裁平成16年(行ケ)第233号平成17年2月10日判決で行われている。

また、相違点2については、明細書中に数値限定による顕著な効果や異質な効果を示す記載が無いこと、相違点3については、請求項1に記載の特性が単にテルフェナジン カルボキシレートに固有の属性に由来する特性であって限定事項とはいえないことから、いずれに対しても反論は困難であった可能性が高い。

(カ) まとめ

上記の通り、本件無効審判の内容を検討した結果、少なくとも特許第 3041954 号には比較的明白な無効理由が存在すると考えられ、上記 SF 社の 2 件の特許には明白な無効理由があるとの EE 社の判断は、概ね妥当であったと考えられた。上記検討の通り、当該無効理由の解消が比較的困難と考えられることから、推測ではあるが、SF 社自身もその旨を認め、無効確定による対世効の発生を回避するために和解を選択したことが想像できる。しかしながら、結果的には特許無効を確信した EE 社等が上記無効審判を新たに請求しつつ、製造承認および薬価収載を申請した結果それらが認められることとなり、EE 社等が製造・販売する (AG ではない) 後発品が、他社に先行して販売されるのと同時に、他社より高い薬価という競争力を有することになった。

4-2. ベポタスチンの事例

(1) 先発品の情報

先発医薬品名：タリオン錠

一般名：ベポタスチンベシル酸塩

(2) 対象特許

①特許第 4562229 号 (2010.8.6 登録)

S 体活性成分の塩に係る医薬用途特許

②特許第 4704362 号 (2011.3.18 登録)

S 体活性成分の塩に係る物質特許

いずれも存続期間満了日は 2017 年 12 月 19 日である。

(3) 経過

2011. 6. 9 特許①及び②に対して無効審判請求

2012. 4. 23 請求不成立審決 (特許有効)

2012. 6. 7 審決取消訴訟提起

2012. 8. 15 後発品の薬事承認 (計 4 社)⁽¹¹⁾

2013. 7. 24 請求棄却判決 (特許有効)

2013. 8. 5 上告提起, 上告受理申立

2014. 5. 19 上告棄却, 上告受理申立却下

(4) 後発品の承認と薬価収載状況

タリオン錠については、(a) 上記のとおり 2012 年に承認を取得した後発品、(b) 2016 年に承認を取得した AG、(c) 特許①及び②の存続期間満了後 2018 年に

承認を取得した後発品、の 3 種類が存在することとなったが、それぞれの承認から薬価収載までの状況を図 4 にまとめる。

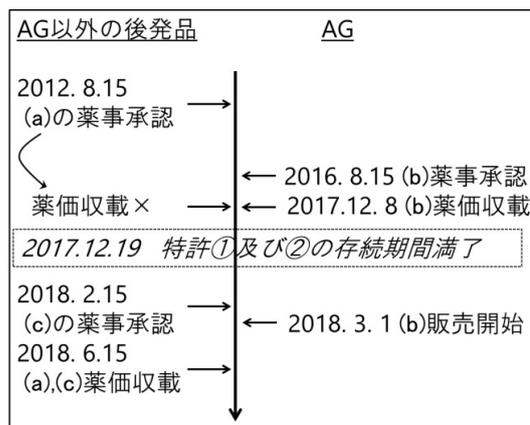


図 4 AG と AG 以外の後発品についての承認及び薬価収載等の状況

(5) 考察

物質特許及び用途特許が存在し、かつ当該特許の有効性が否定されていないにもかかわらず、特許存続中にジェネリック医薬品の薬事承認がなされたことは驚きである。この承認は、特許維持審決に対し審決取消訴訟が行われている最中でのものであり、このような取扱いは、先に述べた平成 21 年 6 月 5 日付けの厚労省課長通知 (医政経発第 0605001 号) に基づく、物質特許又は用途特許に抵触するジェネリック医薬品は承認しないとする取扱いと矛盾するものである。

もっとも、2012 年に承認を取得した後発品(a)については特許切れ後の 2018 年 6 月まで薬価収載が叶わなかった⁽¹²⁾。AG については特許切れ前の 2017 年 12 月に薬価収載がされている。結局、早期に承認を取得した後発品メーカーは、他社に追い付かれることになり、AG ではない製品を販売する後発品メーカー間で足並みが揃うことになった。タリオン錠に関する物質・用途特許が 2017 年 12 月 19 日まで有効に存在していたことに鑑みれば、結果としては丸く収まったとも言える。

しかしながら、パテントリンケージが法制化されおらず厚労省 (或いは PMDA) における運用にて行われていることから、イレギュラーな事態が発生する可能性が存在することを示唆する事例であると考えられる。

なお、後発品(a)が 2012 年に薬事承認された理由は不明である⁽¹³⁾。

4-3. カルベジロールの事例

高血圧症の医薬品であるカルベジロールの第2医薬用途特許に関する特許（慢性心不全患者に対するカルベジロールの延命効果に係る）につき、特許有効審決を取り消す旨の高裁判決後、最高裁上告中に後発品メーカー（S社）に対して当該特許の対象についての薬事承認がなされた事例である。

（1）先発品の情報

先発医薬品名：アーチスト錠
一般名：カルベジロール

（2）対象特許（用途特許）

特許第3546058号（出願日1996.02.07）

【発明の名称】「うっ血性心不全の治療へのカルバゾール化合物の利用」

（存続期間満了日2016.02.08）

（3）経過

本件特許の出願人は、β遮断薬である血圧降下剤カルベジロールについて「米国カルベジロール試験」等の結果をもとに心不全患者の死亡率を顕著に減少させる効果を主張して本件用途特許を成立させた。その後、本件特許に対して無効審判が請求され、2度の審決取り消し訴訟および1度の訂正棄却審決取り消し訴訟（いずれも特許権者側が勝訴）を経た後、訂正後の特許について2012年10月に無効請求棄却審決が出され、それに対して提起された審決取り消し訴訟（平成24年（行ケ）第10419号）について、2013年10月16日に原告（S社）勝訴の判決が出た。

その後すぐに、S社後発品について「虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全」の効能追加が承認された（2013.12.24）。すなわち基本効能（本態性高血圧症等）については、先発品の物質特許切れに伴い既に後発品が販売されていたため（S社ほか、2002.7.5に薬価収載）、当該承認によって直ちにS社後発品の追加効能について保険適用が可能になった。なお当該対象は10mg錠のみであったが、慢性心不全のみを適用とする1.25mg、2.5mg錠に関してもS社は新たな薬事承認と事前調整を経た薬価収載を得ている。しかしこれらの時点で本件は最高裁上告中であり、特許無効が確定していた訳ではなかった。

結局、当該上告は2015年4月28日付で不受理とさ

れた。そもそも知財高裁判決は、審決と全く異なる認定に基づいてなされていた⁽¹⁴⁾。従って本来、その点が上告審の争点となるべきところではあったが、事実認定の誤りは最高裁の上告理由に原則含まれないことから、不受理は避け得なかったものといえる。しかしながら、本件特許については差戻し後の無効審判における訂正請求（特許法第134条の3第1項）を経て、一部請求項について審判請求が成り立たない旨の審決が2016年1月18日に確定している（無効2007-800192）。その結果、少なくとも対象疾患の一部に係る後発品の製造販売が、生き残った特許クレームに抵触することになった可能性がある⁽¹⁵⁾。

ちなみに本件ではS社のみが審判・訴訟を行い、薬事承認・薬価収載を受けている。他社は結局差戻し後の訂正で残った特許権が切れるまで後発品を出さなかった。後発品メーカー各社が独自の上市戦略で凌ぎを削っている様子が垣間見られた。

5. まとめと考察

日本のパテントリンケージは、薬事承認、および薬価収載の2段階の関門において担保されている。1段階目では、先発品メーカーから提出される「医薬品特許情報報告票」に記載の物質・用途特許に基づき、当事者の意見を聞きながらも、厚労省が承認の可否を判断する。2段階目では、その他の特許等への抵触の有無に関して当事者間で調整を行わせ、調整不調の場合には後発品メーカーの自己責任において薬価収載を認める。つまり、特許権への抵触の有無が判断しやすい物質・用途特許に関しては厚労省において専権的に整理を行い、そのうえで、判断の難しい特許の抵触の有無に関しては当事者間の判断に委ねるという構造になっている。関係するすべての特許の存在と有効性を厚労省で判断することは不可能である一方、すべての特許抵触の有無を一律に当事者間の交渉にゆだねるとすれば混乱が心配されることから、それぞれ特徴的な2段階の確認作業に基づいてパテントリンケージが運用されているものと考えられた。

このような制度・運用は関係当事者からも歓迎されているし、特に米国のような「無用な」多数の訴訟が回避されている点で高く評価されるべきと思われる。下記に述べるような課題はあるものの、そもそも相対的な特許権の評価をもとにパテントリンケージを完璧に遂行することは不可能であり、基本的には円滑な運

用がなされていることに疑いをはさむ余地はない。

しかしながら、今回の調査において、上述の1段階目の関門に関して、21年通知の運用上の建前に反し、特許無効が確定する前に後発品の薬事承認等が行われた例外的事例が少なくとも3件見出された。

分析の結果、1件(4-1の事例)は薬事承認に続いて薬価収載までなされており、もう1件(4-3の事例)は適応拡大案件であったため、薬事承認がそのまま製造販売に直結していた。これら2件は承認段階で既に特許無効の可能性が極めて高かったことから、後発品メーカーが確信をもって厚労省を説得できたのかもしれない。しかしもう1件(4-2の事例)については、特許性についての疑義が全くない状態で薬事承認がなされていた。もっとも本件に関しては、結局AG以外の後発品については特許存続期間満了後まで薬価収載が行われなかった。

4-1の事例に関しては、AGとして製造販売を試みていた後発品メーカーや最初の無効審判で和解した後発品メーカーがいわば「肩透かし」を食らっている。そういう意味で、パテントリンケージの不透明性が後発品メーカーに一定の混乱をもたらした可能性は推察できる。もっとも本件に関して、日本ジェネリック製薬協会等から特段の意見等が表明されているわけではない。

4-3の事例では、後発品による特許無効の主張を認めて薬事承認(および追加的剤形の薬事承認と薬価収載)をしたものの、実はその後の差し戻し審決で一部特許権の有効性が認められ、後発品メーカーの一部製造販売が事実上、当該特許権に抵触した形でなされていた可能性がある。いずれにしても、本件のように既に上市されている後発品が適応拡大されるケースにおいては、パテントリンケージにおける2段階目の関門が介入し得ないことから、特許に抵触する保険適用が認められてしまうリスクが高いことが推察された。

これらの例外的事象の分析から、本制度に内在する課題として以下のものが抽出された。1つめは、課長通知等による運用レベルで実施されていることによる制度の不安定性であり、2つめは後発品の適応拡大にかかるチェック体制の脆弱さであった。また3つめの課題として、DDS製剤のように物質・用途以外の特許(製剤特許など)の重要性が高まってきた現状において、第1の薬事承認のチェックポイントが機能しないケースの増加が想定され、その結果、第2の薬価収載

のチェックポイントの比重が増してくるであろうことが懸念された。第2のチェックポイントはあくまでも当事者同士の調整であり、後発品メーカーが申請を取り下げなければ薬価収載が認められてしまうことから、今後先発・後発のバランスが崩れたり、訴訟が増加する可能性も懸念される。

なお、「無効が確定するまで承認しない」原則は運用の透明性・客観性を担保するために必須のものといえる。しかしそのような原則の徹底は、先発権を事実上引き延ばす結果にも繋がりがねず、必ずしもこのような原則の順守ばかりが正しいと言えないジレンマも存在する。この点、上述のとおり、実際にはこの原則(あるいは平成21年通知⁽⁴⁾そのもの)に従わずに承認がなされた例外的事例も複数あった。しかしそれらの発生根拠については必ずしも明確ではなく、ジレンマ解消に配慮した結果とは必ずしも思われなかった⁽¹⁶⁾。少なくとも特許有効性の判断が重要になるケースにおいては、限界はあるにしても、知財専門家の判断を介在させるなどの制度工夫が今後必要かもしれない。

最後に、バイオ医薬品のパテントリンケージについては、厚労省の手続きにおいて、上に述べてきたような運用は準用されていない。バイオシミラーの場合、先発品と有効成分が同一である必要がないため、物質およびその用途に関する特許の確認に比重を置いた整理に限界があることがその理由の1つと考えられる。しかしながら、バイオ医薬品に関しては、製法等に関する調査困難なパテントが多数潜んでいる可能性もあり、業界内でも大きな課題となっている。この事情は、上述のとおり、DDS製剤に関しても一部当て嵌まると考えられることから、低分子医薬の後発品承認に係るパテントリンケージの運用についても今後再検討が必要になってくる可能性がある。まずはバイオシミラーにおけるパテントリンケージについて、今後の検討課題として注目していきたい。

(注釈・引用)

(1) オレンジブック (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations) とは、FDA (米国食品医薬品局) が先発医薬品と後発医薬品の生物学的同等性の判定を行った評価結果を掲載した刊行物。NDA (新薬承認申請) の承認を受けた先発医薬品メーカーは、当該医薬品を製造販売する第三者が当然抵触するであろうすべての特許 (当該医薬品やその使用方法をクレームしているもの) を特定してFDAに情報提供、更新する義務がある (21 USC 355(b)(1))

- (G)。提供された情報は公開され、オレンジブックの医薬品リストに掲載される。
- (2) Abbreviated New Drug Application：後発品メーカーが後発品を販売するためにFDAに提出する承認申請。
- (3) 榊田祥子. パテントリケンエジ：医薬品の安定供給と特許制度に関する一考察—ジェネリック医薬品申請・承認手続きにおける新薬関連特許権の侵害性判断の国際動向—。AIPPI 2014(59)11: 818-834
- (4) 平成21年6月5日付け医政経発第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」
- (5) 平成6年10月4日付け薬審第762号「承認審査に係る医薬品特許情報の取扱いについて」；平成21年6月5日付け医政経発第0605001号（一部改正）
- (6) 日本ジェネリック製薬協会からは個々の質問についての回答は得られなかった。その理由として「個々の会員会社で考えや対応が異なるものやノウハウに係わるものが少なくないこと、性質上個別事例の話にならざるを得ず、協会として代表して回答することは難しい」とのコメントを得ている。
- (7) オキサリプラチン知財高裁大合議判決（平成28年（ネ）第10046号）において、傍論ではあるが、延長に係る特許権の効力範囲について一定の判断がなされた。すなわち、政令処分定められた構成中に相手方が製造する製品（対象製品）と異なる部分が存する場合であっても、当該部分が僅かな差異又は全体的にみて形式的な差異にすぎないときは、対象製品は、医薬品として政令処分の対象となった物と実質同一なものに含まれ、存続期間が延長された特許権の効力の及ぶ範囲に属する、と判示された。そしてこの「僅かな差異又は全体的にみて形式的な差異」についての類型も提示された。しかし類型として示されていないものに関しての解釈は不明であるし、類型の対象であっても、例えば「有効成分ではない「成分」に関して、対象製品が、政令処分申請時における周知・慣用技術に基づき、一部において異なる成分を付加、転換等しているような場合」と説示されているものの、それでは後発メーカーがDDS製剤を作れば有効成分に関して延長された特許権の効力を逃れ得ることにもなりかねず、そもそもの延長登録制度の趣旨に照らして疑問が残る。
- (8) 事前調整の目的は、あくまでも承認された後発品の安定供給である（前掲注4）。
- (9) 日本経済新聞 電子版（2013/4/22付）
https://www.nikkei.com/article/DGXNASDD220K0_S3A420C1TJ1000/
- (10) 日本ジェネリック製薬協会, JGA NEWS, 53号, pp.1-2（2012年9月）
- (11) 日本製薬団体連合会のHP「医薬品等承認情報」より
http://www.fpma.gr.jp/iyaku/index_01.htm
- (12) 後発品(a)について薬価収載希望書を提出した会社（申請者）に対し、特許権者は、物質特許等（特許①及び②と思われる。）の侵害行為の差止めを求める仮処分命令の申立てを2017年9月15日付けで東京地方裁判所及び大阪地方裁判所に行ったが、その後、協議の結果、円満解決に至り、10月25日付けで両地方裁判所に仮処分命令の申立ての取下げたことを報告している。このことは、後発品(a)の薬価収載希望書が取り下げられたことを意味すると思われるが、後発品(a)の2017年12月における薬価収載は行わないことを厚労省が申請者に対して表明したのか否かは不明である。
- (13) 特許①及び②については化合物がS体の光学異性体として特定されているために、後発品の承認において考慮されなかったと考える向きもあるが、たとえ光学異性体に関する特許であっても、先発品であるタリオン錠の有効成分はS体である以上、後発品の有効成分が特許の対象である光学異性体(S体)であるか否かの判断は明確と思われ、光学異性体に関する特許が後発品の薬事承認において考慮されないというのは考え難い。
- (14) 石埜正穂. 「誇張されたもの」との誤った認定を受けて進歩性が否定された事例(平成24年(行ケ)第10419号 審決取消請求事件). A.I.P.P.I. 2014; 59(3): 217-229.
- (15) 差戻し後の審決により生き残った訂正後の特許のクレーム10「10~100mg カルベジロールの1日維持量において投与されるうっ血性心不全治療用薬剤の調製のためのカルベジロールの使用であって、前記薬剤が3段階の投与摂生を含んで成る増分投薬スキームにおいて投与され、第一摂生が7~28日間の期間に渡りカルベジロールの前記1日維持量の10~30%の量を投与することを含んで成り、第二摂生が7~28日後の期間に渡り前記1日維持量の20~70%の量を投与することを含んで成り、そして第二摂生の終了後に始まる第三摂生が前記1日維持量の100%を投与することを含んで成る、請求項1に記載のカルベジロールの使用。」に該当する使用が医療現場でどの程度なされているかという問題はあるにしても、S社製品が本クレームに抵触していた可能性はある。
- (16) 少なくとも4-1の事例は特許が無効理由を包含している可能性が高いものと理解されたが、厚労省としてそのような専門的事項をどう参酌し得るのかについて明らかではない。一方、今回見出された3件の例外事例は全て過去の一定時期に集中しており、当該時期における担当者レベルでの方針・判断が例外事象の発生に寄与した可能性もある。

(原稿受領2018.7.9)