

[学術大会講演録]

第12回学術大会シンポジウム「ジェネリック医薬品・バイオシミラー特許紛争の傾向と最新事情について」より

ジェネリック・バイオシミラー製品に関する特許権侵害訴訟の動向と 安定供給に向けた制度的課題

Trends in Patent Infringement Litigation against Generic or Biosimilar Products and
System Challenges for the Stable Supply of These Products

榎田祥子 SACHIKO MASUDA

東京大学先端科学技術研究センター

Summary : Patent infringement litigation against generic or biosimilar (GE/BS) products results from differences in understanding between a GE/BS product company and a brand name product company (the patent holder), regarding the timing of patent expiration of the brand name product and market entry of the GE/BS product. Even though only a small number of litigation cases (3 or less per year) have been filed in Japan since 2001, it has become more difficult to determine when a GE/BS product should enter the market, due to changes in market circumstances and the relevant legal system in the past decade. As a result, a steadily increasing number of new issues and judgement factors have been argued in the course of such litigation.

This report first provides an overview of the current situation regarding the system, which makes the timing of GE/BS product market entry more complicated and subdivided, secondly outlines trends in recent patent infringement litigation and introduces 3 litigation cases that demonstrate emerging trends in order to analyze their future effects, and finally discusses system challenges for realizing a stable supply of GE/BS products in Japan.

Key words : patent infringement litigation, patent extension, skinny labelling, regimen patent

要旨: ジェネリック・バイオシミラー製品に関する特許権侵害訴訟は、GE/BS企業と新薬企業（特許権者側）との間で、特許切れによる市場参入タイミングについての見解が一致しない場合に起こる。我が国では、2001年以降、訴訟件数は低水準（年3件以下）で推移しているが、この10年の市場環境の変化や関連制度の変更により市場参入時期の判断はより難しくなり、結果として、訴訟における新たな争点・判断は、確実に増加している。

本報告では、まず、GE/BS製品の市場参入時期を複雑化・細分化させる制度の現状を概説し、次に、最近の特許権侵害訴訟の動向について、概要および新たな傾向がみられる裁判例3例を紹介して今後への影響を考察し、最後に我が国におけるGE/BS製品の安定供給に向けた制度的課題について述べる。

キーワード: 特許権侵害訴訟, 特許権の延長, 一部効能 (虫食い), レジメメン特許

1. はじめに

ジェネリック・バイオシミラー（以下、GE/BSという）製品の市場参入時期は、多くの場合、特許切れにより決まるが、そのタイミングは、GE/BS企業と新薬企業（特許権者側）との間で、必ずしも見解が一致するものではない。これは、GE/BS市場参入行為が特許権侵害を形成するか否か、あるいは、

そもそも特許権が本当に有効に存在しているのか否かには解釈の余地があるため、最終的に特許権侵害訴訟において、司法（裁判所）の判断により問題解決を図るケースが生じてしまうのは、致し方ない面もある。

しかしながら、GE/BS企業は、製品上市後に、新薬企業側から特許権侵害訴訟が提起されると、裁判が決着するまで、製品の製造・販売の中止、製品の回収・廃棄、新薬企業側が受けた損害の賠償などのリスクを背負いながら、市場に製品を提供することとなる。そして、万一、敗訴すれば、製品回収等により医療現場や患者にも大きな影響が出てしま

* 〒153-8904 東京都目黒区駒場4-6-1
TEL: 03-5452-5344 FAX: 03-5452-5280
E-mail: masuda@ip.rcast.u-tokyo.ac.jp

う。GE/BS 製品の安定供給のためには、市場参入後に特許紛争が起こる事態は、できる限り避けることが望まれる。

例えば、米国医薬食品庁（FDA）では、GE/BS 製品の承認手続き過程の中で、司法（裁判所）により特許権侵害の問題を解決する制度を積極的に取り入れており（Hatch-Waxman 法¹⁾、BPCI 法²⁾）、GE/BS 製品が市場参入するまでには、当事者間の特許紛争は原則決着する。一方、我が国では、通常、厚生労働省により GE/BS 製品の製造・販売承認がされて初めて、新薬企業側は、その事実を知ることとなるため、特許権侵害訴訟が提起されるのは、早くとも薬価収載直前、殆どの場合には、その発売後となる。同じ GE 品で比較すると、日本では米国よりも数年遅れで特許紛争が起きるのが一般的である。もちろん、我が国でも、市場参入後の特許紛争リスクを下げるため、GE/BS 企業の開発戦略上の努力はもとより、厚労行政の中でも、GE/BS 承認手続きにおいて特許権侵害の有無を確認し、薬価収載前に当事者同士の事前調整を促すなどの対策がとられている³⁾。

近年の様々な環境変化によって、個々の GE/BS 製品の市場参入のタイミングを計ることは、より難しい状況になっている。一つには、市場環境の変化による、ジェネリック使用率 80%の時代が近づくにつれて、また薬価制度改革が検討される中、新薬企業（特許権者側）は、もはや特許切れ後の長期収載品の収益に頼ることはできず、別の方法で新薬の R&D 投資を回収しなくてはならない。その一つの手段として、新薬の独占期間を長くする、言い換えれば、GE/BS 市場参入時期を遅らせることについて、より積極的になり、いわば、特許紛争について「好戦的」になる可能性がある。そうなれば、GE/BS 企業は、より慎重に、特許権侵害のリスクについて検討する必要が生じるだろう。また、別の環境変化として、関連する法制度の変化が挙げられる。この 10 年の間に、基本効能申請（いわゆる虫食い申請）の導入（2009 年）、用法・用量に特徴のある発明の特許保護強化（2009 年）、特許権の延長登録要件の細分化（2015 年）などにより、GE/BS 製品の市場参入時期に細分化・複雑化が起こっている。GE/BS 企業側では、市場参入時期を決める際の、選択肢・判断要素が増えている。

現状、GE/BS 製品に対して特許権侵害訴訟が提

起されるケースは、多い年でも 3 成分程度であり、発生件数に増加傾向はみられない（2001 年～：報道資料、各社公開資料等に基づき集計）。しかし、裁判における争点や判断には、新たな興味深い動きが見受けられる。これらは、上述の市場環境の変化や関連制度の変化に影響を受けているものと考えられる。

以上を踏まえて、本報告では、まず、GE/BS 製品の市場参入時期を複雑化・細分化させる制度の現状を概説し、次に、最近の特許権侵害訴訟の動向について、概要および新たな傾向がみられる裁判例 3 例を紹介して今後への影響を考察し、最後に我が国における GE/BS 製品の安定供給に向けた制度的課題について述べる。

2. GE/BS 製品の市場参入時期を複雑化・細分化させる制度

新薬を保護する特許権は一つとは限らず、通常、新薬の研究開発段階に応じて、物質特許、用途特許、製剤特許、製法特許が段階的に出願される。それぞれの特許期間が満了するのは、各出願日から原則 20 年、延長が認められれば最大でプラス 5 年である（特許法 67 条）。物質特許は、有効成分を構造式、アミノ酸配列等で特定した基本物質特許の他に、機能や結晶型を特定して、後から別に出願されることがある。また、初回承認時とは異なる適応症、製剤、製法について、後から別の用途特許、製剤特許、製法特許が出願されることもある。

これらの特許権に関し、GE/BS 企業では、自社の開発する GE/BS 製品が侵害していないか否か、侵害する可能性がある場合には、どの時点まで待てば、問題となる特許権がすべて期間満了し、市場に参入できるかを判断する必要がある。

この 10 年の間に関連する制度の変更が重なり、特許切れのタイミングが細分化し、GE/BS 市場参入時期の判断は、より一層難しいものとなっている。2009 年に基本効能申請（いわゆる虫食い申請）が可能となって以来、GE/BS 企業は、一部の効能・効果、用法・用量に関して前倒しで市場参入できる機会が増えたが、特許が切れるタイミングの判断は、効能・効果、用法・用量に関してそれぞれ行うことが必要となった。特許制度においては、2009 年から、用法・用量に特徴のある発明に関するいわゆるレジュメン特許が認められ、考慮すべ

き用途特許の種類が増えるとともに、2011年および2016年には、延長登録要件が変更となり、特許権は、より「細分化」された形で、延長登録されるようになった。

こうしたことから、GE/BS企業は、延長登録により「細分化」された特許権、レジュメン特許も含めた種々の特許権について、それぞれ特許が切れていることを確認して、どの時点で市場に参入するかを判断する必要がある。

本章では、これらのGE/BS製品の市場参入時期を複雑化・細分化させる制度の現状について概説する。

2.1. 基本効能申請（いわゆる虫食い申請）の導入（2009年～）

2009年より、厚生労働省の運用が変更となり、GE製品は、新薬（先発医薬品）の一部効能・効果、用法・用量に特許が存在する場合でも、特許の存在しない一部効能・効果、用法・用量について、基本効能申請（いわゆる虫食い申請）が認められるようになった⁴⁾。かつては、GE製品の販売承認の運用において、「複数の効能・効果を有する医薬品の後発品申請の場合、原則として一部の効能・効果のみを申請することは認められない」とされ、複数効能についてそれぞれ異なる特許延長期間が認められている場合や、一部の効能に関して新たな用途特許が成立した場合などは、それらの特許期間がすべて満了するまでは、GE製品は市場参入することができなかった（但し、先発医薬品の一部の効能が再審査期間中の場合を除く）。

2009年以降は、基本効能申請（いわゆる虫食い申請）の導入により、効能・効果、用法・用量等について、それぞれ「特許切れ」のタイミングを判断する必要が生じ、市場参入タイミングを決める際の、GE/BS企業の選択肢・判断要素は増えている。

2.2. 用法・用量に特徴のある発明の特許保護強化（2009年～）

2009年に、先端医療分野における特許保護の在り方についての議論がされ⁵⁾、医薬品に関しては、用法・用量に特徴のある発明の特許保護強化を行うため、特許庁審査基準が改訂された⁶⁾。

かつては、ある有効成分の効能に関し、新たに、異なる用法・用量で別の作用効果が得られても、そ

の有効成分における効能が既知（公知）であることを理由に、原則として、その用法・用量に関する発明は、特許とされない運用となっていた。改訂された審査基準においては、例えば、新薬の併用療法に関し、同じ効能・効果において別の用法・用量が設定された場合、新たな発明として保護され得ることとなった。このいわゆるレジュメン特許は、後述するハーセプチン[®]（トラスツズマブ）の例でみるように、GE/BS製品の一部効能（いわゆる虫食い）承認を助長するおそれがあり、医療現場への影響も含めて、今後の動向に注意が必要である。

2.3. 特許延長登録要件の変更（2011年、2016年）⁷⁾

多くの国で、医薬品の長い研究開発期間を補填するための制度として、特許期間の延長が認められている。我が国でも、「政令で定める処分を受けることが必要であるために、その特許発明の実施をすることができない期間があったときは、5年を限度として、延長登録の出願により延長する」ことが認められている（特許法67条第2項）。延長期間は、政令で定める処分を受けるのに必要な試験を開始した日または特許権の設定登録の日のうちのいずれか遅い方の日から、承認または登録が申請者に到達した日を基準として算定される。

我が国では、ひとつの特許権に対し、薬事承認（政令処分）ごとに複数の延長登録がされ得るのが特徴的である。すなわち、同一有効成分に関し、追加的に複数の薬事承認があると、「特許発明が実施できない期間があった場合には」、それぞれの薬事承認（政令処分）の内容が重複していない限り、延長期間が5年を限度に認められる。延長期間が与えられた特許権の効力範囲は、薬事承認の内容に基づき定められることから、一つの特許権の中に、権利期間（延長期間）が異なる効力範囲が混在することになる。

延長登録要件の一つである薬事承認（政令処分）の重複性に関しては、この数年の間に、特許庁審査基準について、特許庁の運用が2度も最高裁⁸⁾において争われ、その結果、特許庁審査基準が2011年および2016年に改訂された。かつては効能・効果を限度として重複の判断をしており、それよりも細かな用法・用量や分量が異なる別承認が後にされても延長登録は認められなかったが、現在では、効能・効果が同じでも用法・用量や分量が異なる承認

Table 1 最近の特許権侵害訴訟例 (2018.8.20 現在)

提訴年	先発品(一般名)	特許種類	期間(日)	転帰
2002	「ガスター」(ファモチジン)	結晶	977	非侵害(高裁)
2003	「リーバクト顆粒」(分岐鎖アミノ酸)	製剤・製法	538	侵害(地裁)
2004	「メバロチン」(プラバスタチン)	製剤安定化	207	和解(地裁)
2005	「オメプラール」(オメプラザール)	製剤	323	和解(地裁)
2005	「セフゾンカプセル」(セフジニル)	結晶	902	侵害(高裁)
2005	徐放性製剤「ハルナール」(塩酸タムスロシン)	製剤	328	和解(地裁)
2006	「ネオール」(シクロスボリン)	製剤	648	和解(地裁)
2007	「グルコバイ」(アカルボーズ)	組成物	720	和解(高裁)
2007	「クレメジン」(球形吸着炭)	製剤	1890	和解(高裁)
2009	「クラビット」(レボフロキサシン水和物)	物質・用途	219	一部延長無効(高裁)
2009	「ムコスタ」(レバミピド)	用途	154	無効(地裁)訴え取下げ
2009	「フロモックス」(塩酸セフカペンピボキシル)	結晶	428	和解(地裁)
2010	「エバステル」(エバスタチン)	製剤	529	非侵害(地裁)
2011	「アクトス」(塩酸ピオグリタゾン)	配合剤	624	非侵害(地裁)
2011	「アクトネル」(ビスフォスフォネート)	長期用法	—	不明
2012	「リピトール」(アトルバスタチン)	結晶	603	無効(高裁)非侵害(地裁)
2012	「アレグラ」(フェキソフェナジン塩酸塩)	用途	518	和解(地裁)
2013	「オキサロール軟膏」(マキサカルシトール)	製法	1494	侵害(最高裁)
2013	「リバロ」(ピタバスタチンカルシウム)*別件係属中	結晶	805	非侵害(高裁)
2015	「エビスタ」(ラロキシフェン塩酸塩)	用途	380	無効(高裁)
2016	「オゼックス小児用」(トスフロキサシントシル酸塩)	製剤	380	和解(地裁)
2016	「エルプラット」(オキサリプラチン)	製剤	722	非侵害(高裁)
2017	「ハーセプチン」(トラスツマブ)	用法・用量	237	請求放棄
2017	「ザイボックス」(リネゾリド)	用途	不明	和解(地裁)
2017	「リツキサン」(リツキシマブ)	用法	—	係属中

であれば延長登録がされるようになり、特許権はさらに「細分化」された形で、延長期間が認められるようになった。

延長登録された特許権の効力範囲は、もともと条文上の解釈があいまいであるのに加え、より細分化された延長登録における効力範囲について判断しなければならぬ状況にある。そのため、GE/BS市場参入を巡る特許権の権利解釈について、業界に混乱が生じている。後述するとおり、2016年にエルプラット®(オキサリプラチン)に関する知財高裁大合議判決⁹⁾において、延長特許権の効力範囲について、一定の判断基準が示されたものの、一つの事案を応用できる範囲は限られており、今後の判例の動向に注意が必要である。

なお、我が国では、同一有効成分に関し、関連する特許権が複数ある場合(物質特許、用途特許、製

剤特許、製造特許など)にも、それぞれに対して延長登録が認められ得るため、「特許切れ」のタイミングについては、複数特許権の延長期間や効力範囲を判断する必要がある^{脚注1)}。

3. 特許権侵害訴訟の最近の動向

2001年以降、各社プレスリリース等公開資料に基づき調査した結果、先発品25品目に関し、GE/BS企業に対する特許権侵害訴訟が確認された(Table 1)。

年ごとの訴訟発生件数は、多い年でも3成分で、年に10~20成分がGE製品として初収録されるこ

脚注1) 米国(35USC § 156)、欧州(Regulation No.1768/92, 469/2009)、韓国(特許法89条第1項; 2015年改正)では、一つの新規有効成分につき、原則1回の延長が認められる。

とを考えると、その頻度は高くない。これは、我が国では、訴訟リスクを下げ安定供給を確保するために、GE/BS承認手続きにおいて、物質特許および用途特許の特許権侵害の有無を確認し、製剤特許その他については薬価収載前に当事者同士の事前調整を促すなど、厚労行政上の対策がされていることのと表れと言える。特許権侵害訴訟において問題となった特許権は、製剤に関するものが最も多く（9成分）、次いで、結晶形に関するもの（5成分）、用途に関するもの（5成分；但し、うち少なくとも3成分は特許無効）であった。

特許権侵害訴訟の大半は、和解（11成分）するか非侵害・無効（7成分）で終結しており、最終的に、裁判所において特許権侵害が認められたケースは、調査した範囲では、リーバクト[®]顆粒（分岐鎖アミノ酸）、セフゾン[®]カプセル（セフジニル）、オキサロール[®]軟膏（マキサカルシトール）の3成分であった。訴えの提起から和解もしくは判決確定するまでに要した日数は、長いものでは3年以上のものもあった。当然のことではあるが、地裁で解決せずに、知財高裁あるいは最高裁まで争われたケースは長期間になる傾向にあった。

特許権侵害訴訟の発生件数は、この数年、目立った変化はみられないが、内容については、近年の市場環境の変化や、上述の関連制度の変更に影響を受け、新たな争点および判断が生じている。ここでは、今後に影響を与えられ考えられる事例として、損害賠償額の算定方法が示されたオキサロール[®]軟膏（マキサカルシトール）、延長された特許権の効力範囲について新たな考え方が示されたエルプラット[®]（オキサリプラチン）、バイオ後続品に対するレジュメン特許の特許権侵害が問題となったハーセプチン[®]（トラスツズマブ）について取り上げる。

3.1. オキサロール[®]軟膏（マキサカルシトール）

本事案では、原料の製造方法に異性体を用いた場合の特許権侵害が争われ、最高裁¹⁰⁾において均等侵害が認められ、また、別訴訟において争われた損害賠償額について、東京地裁¹¹⁾において初めてその算定方法が示された。GE企業側が控訴しなかったため、損害賠償額については、東京地裁の判決が確定している。

問題となった特許権（特許第3310301号、Table 2）は、原料に関する製法特許で、GE製品の

原料は、出発物質と中間体がトランス体を用いていたのに対し、特許請求の範囲ではシス体のみが記載され、文言上は異なっていた。この違いが、最高裁まで争われ、最終的に均等侵害が確定した。

一般に、特許権侵害の損害賠償請求では、「市場シェア喪失による逸失利益」として、侵害品の販売数量に基づいて、損害賠償額が算定される（特許法102条）。本事案でも、GE製品が販売されていた期間における先発品の「市場シェア喪失による逸失利益」が損害賠償額として認められた。

一方、本事案では、GE製品が市場参入した後、薬価改定が行われ、先発品の薬価は特例引き下げにより10.72%下落したが、薬価改定後に販売された原告製品（先発品）について、取引価額が下落したことによる損害が認められるか否かが争われた。東京地裁では、薬価改定後に販売された原告製品について、薬価下落と先発品の取引価額下落との間の因果関係を認め、「取引価額下落による逸失利益」も損害賠償額として認めた（民法709条）。

結果として、損害賠償額は、「市場シェア喪失」分として4億9千万円＋損害遅延金、「取引価額下落」分として5億8千万円＋損害遅延金となった。GE製品参入前の先発品市場は年120億円程度^{脚注2)}であったのに対し、GE製品を約2年間販売したことに対する損害賠償額が3社合計で12億円を超えたことは、GE製品の市場参入時薬価が先発品の5、6割であることに鑑みても、GE/BS企業にとっては厳しい判断であったと考えられる。

特に、損害賠償額の根拠となった先発品の「市場シェア喪失による逸失利益」の算定において、先発品の薬価下落後も薬価下落前の価格水準が用いられた点、また、「取引価額下落による逸失利益」の算定において、薬価下落前の先発品薬価が新薬創出・適応外薬解消等促進加算の対象であったことが考慮されなかった点は、損害賠償額を高額化する要素となり得ることから、GE/BS企業が今後の損害賠償リスクをより慎重に判断せざるを得ないなどの影響が懸念される。

3.2. エルプラット[®]（オキサリプラチン）

本事案では、製剤特許の延長期間における特許権

脚注2) ミクスオンライン2012年度製品別国内売上高によれば、ローションを含むオキサロールの売り上げは、123億円（123位）であった

Table 2 事案の概要

先発品名 / 一般名	原告 / 被告	問題となった特許権	主な権利内容(特許請求の範囲)
オキサロール® 軟膏	中外製薬株式会社	特許第 3310301 号 <ul style="list-style-type: none"> 「ビタミン D およびステロイド誘導体の合成用中間体およびその製造方法」 1997 年 9 月 3 日出願 最高裁にて特許権侵害は確定(2017 年 7 月 27 日) 	下記構造を有する化合物(以下、構造式すべて略)の製造方法であって、構造中の Z は、ステロイド環構造、またはビタミン D 構造であり、 (a)構造 a を有する化合物 A を、塩基の存在下で構造 b を有する化合物 B と反応させて、構造 c を有するエポキシド化合物 C を製造すること； (b)そのエポキシド化合物 C を還元剤で処理して化合物 D を製造すること；および (c)かくして製造された化合物 D を回収すること； を含む方法。
マキサカルシトール軟膏 25 μg/g 2012 年 12 月 14 日収載 2015 年 2 月 25 日販売中止 2015 年 10 月 15 日原料変更	岩城製薬株式会社 高田製薬株式会社 株式会社ポーラファルマ		
エルプラット®	株式会社ヤクルト本社 デビオファーム・インターナショナル・エス・アー	特許第 3547755 号 <ul style="list-style-type: none"> 添加物に特徴のある製剤特許 1995 年 8 月 7 日出願 7 処分に関し、11 カ月～4 年 5 カ月の延長登録 延長は、最長 2020 年 1 月 29 日まで 	濃度が 1 ないし 5 mg/ml で pH が 4.5 ないし 6 のオキサリプラチスムの水溶液からなり、医薬的に許容される期間の貯蔵後、製剤中のオキサリプラチスム含量が当初含量の少なくとも 95% であり、当該水溶液が澄明、無色、沈殿不含有のままである、腸管外経路投与用のオキサリプラチスムの医薬的に安定な製剤。
オキサリプラチン点滴静注液 2014 年 12 月 12 日収載(50, 100 mg) 2015 年 6 月 19 日収載(200 mg)	東和薬品株式会社ら		
ハーセプチン®	ジェネテック社 中外製薬株式会社	特許第 5818545 号(他 1 件) <ul style="list-style-type: none"> 「抗 ErbB2 抗体を用いた治療のためのドーズージ」 2011 年 7 月 8 日出願(原出願は 2000 年 8 月 25 日) 審決取消訴訟・知財高裁継続中(平成 29 年(行ケ)第 10165 号) 	(i) 抗 ErbB2 抗体 huMab4D5-8 を含有し、8 mg/kg の初期投与量と 6 mg/kg 量の複数回のその後の投与量で前記抗体を各投与を互いに 3 週間の間隔をおいて静脈投与することにより、HER2 の過剰発現によって特徴付けられる乳癌を治療するための医薬組成物が入っている容器、及び (ii) 前記容器に付随するパッケージ挿入物を具備するパッケージ。
トラスツマブ BS 点滴静注用 2018 年 3 月 23 日承認 2018 年 5 月 30 日収載 2018 年 8 月 20 日発売	日本化薬株式会社		

侵害が争われ、特許権侵害訴訟のなかで、延長された特許権の効力範囲(特許法 68 条の 2)について、初めて裁判所(知財高裁)¹²⁾の考え方が示された。

延長された特許権の効力範囲は、特許法 68 条の 2 に「政令で定める処分の対象となった物についての当該特許発明の実施以外の行為には及ばない」と規定されているが、それまで裁判で争われたことがなく、解釈に大きな幅があった。

問題となった特許権(特許第 3547755 号, Table 2)は、添加物に特徴のある製剤特許で、7 処分に関し 11 カ月～4 年 5 カ月の延長登録がされている。GE 製品は、特許権の延長期間中に市場参入したため、延長された特許権の効力が GE 製品にまで及ぶのか否かが問題となった。具体的には、先発品であるエルプラットには添加物が含まれておらず、GE 製品は各製品とも添加物が含まれているという「差異」があったことから、GE 製品は、「政令で定める処分の対象となった物」の範囲に含まれるかどうか争われた。

知財高裁は、延長された特許権の効力は、先発品

の承認内容で特定される「政令処分の対象となった物」だけでなく、医薬品として実質同一の範囲まで及ぶとした上で、「実質同一」の考え方を示し、「実質同一」の具体例として 4 類型を挙げた。すなわち、先発品で特定される「政令で定める処分の対象となった物」だけに延長効力範囲を認めると、GE 製品が僅かに異なる構成を有する場合に、特許権行使ができなくなることから、ある程度、権利解釈に幅を認めた。なお、本事案においては、添加物の有無の「差異」については「実質同一」の範囲に含まれないとし、延長された特許権の効力は GE 製品には及ばないと判断された。

実務上は、個別の事情に応じて、「実質同一」であるか否かを判断する必要がある。今後の事例集積により、その境界は、徐々に具体化されることとなる。しかし、現行制度では、少なくとも物質特許、用途特許に関しては、延長された特許権の効力が GE/BS 製品に及ぶか否かは、まずは厚生労働省の GE/BS 承認手続きにおいて確認されるものであり、たとえ「実質同一」であるか否かが判断されたとし

ても、その過程が公表されることはない。裁判による事例の集積は、原則として製剤その他の特許に限られる。

延長された特許権の効力範囲は、本事案において4類型とともに示された「実質同一」の考え方により、ある程度整理されたと言えるが、延長された特許権の細分化が進む現状において、GE/BS企業が市場参入タイミングの判断をする際には、依然として、不明瞭な点も多い。

3.3. ハーセプチン® (トラスツズマブ)

本事案は、我が国で初めてのBS製品に対する特許権侵害訴訟であったが、トラスツズマブBSが製造販売承認される半年以上前に訴訟提起され、承認後すぐに請求放棄されて訴訟が終了するという、今までに例をみない経過をたどった^{脚注3)}。いわゆるレジュメン特許に関する特許権侵害が争われた結果として、BS製品が、一部効能(いわゆる虫食い)承認となった例であり、今後の影響が注目される。

問題となった特許権(特許第5818545号、他1件、Table 2)は、先行品ハーセプチンにおける「乳癌」の用法・B法(初回8mg/kg + 6mg/kg、3週毎投与)に相当する、いわゆるレジュメン特許である。本事案では、トラスツズマブ後続品の承認申請中に、特許権侵害訴訟が提起され、BS承認手続き過程において、この「乳癌(B法)」に相当するレジュメン特許の侵害可能性が考慮された。

Table 3に示す通り、日本における先行品ハーセプチンの承認内容は「乳癌(A法・B法)」、「胃癌(B法)」であるのに対し、トラスツズマブBS「NK」は「胃癌(B法)」のみ、また、BS「第一三共」およびBS「ファイザー」は、「乳癌(A法のみ)」「胃癌(B法)」である^{脚注4)}。トラスツズマブBS「NK」

^{脚注3)} 我が国では、通常、先発企業側(特許権者)は、GE/BS製品の承認がされるまで、その申請・承認の事実を知ることはないので、特許権侵害訴訟が提起されるのは、多くの場合はGE/BS製品の販売後となる。本事案では、BS企業である日本化薬が、トラスツズマブBSの承認申請をする際に、その事実をプレスリリースしたことが原因で、例外的に早期に訴訟が提起されたと考えられる。https://www.nipponkayaku.co.jp/information/detail.php?n=20170411_LT3SO0KA

^{脚注4)} なお、中外製薬らは、第一三共、ファイザーの2社に対し2018年10月12日付で、用途特許(特許番号不詳)の侵害を理由に東京地裁に特許権侵害訴訟を提起したが、同31日に訴えを取り下げた。

は、「乳癌(A法・B法)」を削除、他のBSでは、「乳癌(B法)」を削除した形(いわゆる虫食いの形)で承認されており、本事案は、レジュメン特許の存在により、BSの承認内容(効能・効果、用法・用量)が縮減された例と言える。

欧米では、Table 3に示す通り、トラスツズマブBSの承認内容は、虫食い状態にはなっていない。米国では、すでにOGIVRI(Mylan)がFDAより承認を受けているが、今のところ、発売時期は公表されておらず不明である^{脚注5)}。一方、欧州では、Ontruzant(Samsung Bioepis UK Limited)、Herzuma(Celltrion Healthcare Hungary Kft.)、Kanjinti(Amgen Europe B.V., Breda)、Trazimera(Pfizer Europe MA EEIG)がそれぞれ欧州医薬品庁(EMA)より承認され、うちOntruzantとHerzumaは、すでに英国や欧州の他の国々で販売されている。

なお、欧州では、日本で問題となった「乳癌(B法)」に相当するレジュメン特許は、一度は特許が成立したものの(EU1210115, 2009年8月5日)、特許取消の異議決定に対する控訴審においても却下され(T 1592/12, 2016年10月25日)、すでに無効が確定している^{脚注6)}。つまり、欧州のレジュメン特許は、トラスツズマブBSの市場参入においては障害とはなっていない。

三極のうち、トラスツズマブBSが一部効能(いわゆる虫食い)で承認されて発売されたのは我が国のみである。その背景事情および今後の影響については、三極におけるBS承認申請手続きや特許制度、薬価制度そして産業構造などの相違点を踏まえ、よく吟味する必要がある。とりわけ、併用療法が基本である抗癌剤については、バイオ後続品が一部効能

^{脚注5)} マイラン社のプレスリリース(2017年3月13日)によれば、特許権者のジェネンテック社およびロシュ社との間に、トラスツズマブ関連特許権の包括ライセンス契約を結んだが、その内容の詳細は公表されておらず不明である。<http://newsroom.mylan.com/2017-03-13-Mylan-Announces-Global-Settlement-and-License-Agreements-with-Genentech-and-Roche-on-Herceptin-R>

^{脚注6)} 対して日本では、トラスツズマブBS「NK」「第一三共」「ファイザー」の承認時には特許維持の審決(無効2016-800071, 2017年7月5日)に対する審決取消訴訟が知財高裁に係属中(平成29年(行ケ)第10165号)であったが、2018年10月11日の判決で「無効」とされた。但し、最高裁に上告されたかについては、現時点(10月31日)では明らかでない。

Table 3 日米欧比較：トラスツズマブ バイオ後続品 (2018.10.31 現在)

バイオ後続品		ハーセプチン® 効能・効果、用法・用量		HER2 過剰発現が確認された乳癌(術後補助化学療法含む) (*2)	HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌 (*1) (*3)
		A 法 初回 4 mg/kg + 2 mg/kg, 1 週毎	B 法 初回 8 mg/kg + 6 mg/kg, 3 週毎	B 法 初回 8 mg/kg + 6 mg/kg, 3 週毎	
日本	トラスツズマブ BS 点滴静注用 [NK] / [CTH] 日本化薬株式会社 / セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 2018 年 3 月 23 日承認	×	×	○	
	トラスツズマブ BS 点滴静注用 「第一三共」 第一三共株式会社 2018 年 9 月 21 日承認	○	×	○	
	トラスツズマブ BS 点滴静注用 「ファイザー」 ファイザー株式会社 2018 年 9 月 21 日承認	○	×	○	
米国	OGIVRI Mylan 2017 年 12 月 1 日承認	○	○	○	
欧州	Ontruzant Samsung Bioepis UK Limited 2017 年 11 月 15 日承認	○	○	○	
	Herzuma Celltrion Healthcare Hungary Kft. 2018 年 2 月 9 日承認	○	○	○	
	Kanjinti Amgen Europe B.V., Breda 2018 年 5 月 16 日承認	○	○	○	
	Trazimera Pfizer Europe MA EEIG 2018 年 7 月 26 日承認	○	○	○	

(*1) 米国：転移病巣に対する治療が未施行の HER2 過剰発現が確認された転移性の胃癌または胃食道接合部癌

(*2) 欧州：HER2 陽性の転移性乳癌、早期乳癌

(*3) 欧州：転移病巣に対する化学療法が未施行の HER2 陽性の転移性胃癌または胃食道接合部癌

(いわゆる虫食い) 承認で市場に参入しても、医療現場への浸透はなかなか進まないと考えられる。今後、医療現場への影響をみながら、レジュメン特許の取り扱いについては、特許制度、薬事承認制度の両面から検討を行うべきであろう。

3.4. 考察

我が国では、GE/BS 承認手続きにおいて、市場参入後の特許権侵害訴訟を回避するための厚労行政上の対策がとられていることから、年ごとの訴訟件数は、多い年でも 3 成分で推移し、今のところ増加傾向はみられない。しかしながら、最近の事例として示した通り、訴訟における新たな争点・判断は、確実に増加している。これらは、新薬企業が「好戦的」にならざるを得ない市場環境や、制度変更による GE/BS 市場参入時期の「細分化・複雑化」等が影響していると考えられ、今後もこの傾向が続く可

能性は高い。

我が国では、物質特許と用途特許以外の特許権(製剤特許や製法特許など)の侵害可能性については、一義的に当事者同士で争う。少なくとも、これらの特許権について、当事者の判断が難しい争点が増えれば、当然に、GE/BS 上市後に裁判所で争う機会が増えるであろう。また、それと同時に、GE/BS 企業や厚生労働省が特許権の侵害可能性をより慎重に判断するような事情が重なれば、業界全体として、市場参入を先送りする傾向が強まる可能性がある。

オキサロール® 軟膏 (マキサカルシトール) 事件の損害賠償請求において、薬価改定後の「取引価額下落による逸失利益」も損害として認められたことは、トータルの損害賠償額に大きなインパクトがあるため、GE/BS 企業が、今後、市場参入後の訴訟リスクを回避して、市場参入を遅らせるケースが出

てくるかもしれない。また、我が国では、GE/BS承認手続きにおいて、厚生労働省が、物質特許および用途特許の侵害可能性を確認するが、その多くは延長された特許権に関するものである。延長された特許権の効力がGE/BS製品に及ぶか否か（医薬品として「実質同一」か否か）の境界は、エルプラット®（オキサリプラチン）事件で示された考え方だけでは、未だはっきりしない点も多い。厚生労働省の確認においては、安定供給を確保するのが目的である以上、早期市場参入を期待するGE/BS企業の判断よりも、より慎重な権利解釈を行う可能性がある。その場合、GE/BS企業側には、特許制度上の不服申し立てあるいは法的確認手段はなく、厚生労働省による承認のタイミングは、事実上遅れることもあり得る。

さらに、GE/BS市場参入後の訴訟リスクを回避する別の方策として、特許権侵害の可能性を払拭できない効能・効果等を削除した一部効能（いわゆる虫食い）での市場参入が増える可能性もある。

レジュメン特許は、GE/BS承認手続きにおいて、用途特許として扱われるため、レジュメン特許がカバーする用法・用量についてGE/BS製品の承認を受けようとする場合は、承認までに特許期間が満了していることが求められる。ハーセプチン®（トラスツマブ）のように、特許期間が長く残存するレジュメン特許がある場合、GE/BS企業は、該当する効能・効果、用法・用量を削除した形で承認申請を行い、先行品の一部効能（いわゆる虫食い）で承認を受け、市場参入する選択肢を取り得ることとなる。今後、抗癌剤やバイオ医薬品に関しては、併用療法など効能・効果、用法・用量の多様化により、レジュメン特許が増加し、それに伴い一部効能（いわゆる虫食い）でのGE/BS市場参入が増えると予想される。

4. むすびにかえて：今後の検討課題

以上のとおり、我が国の現状を踏まえると、今後、新薬企業とGE/BS企業間で特許権侵害訴訟が増加する、あるいは、GE/BS企業が訴訟リスク（特に損害賠償リスク）に慎重となり市場参入が先送りされる、一部効能（虫食い）での市場参入が多用されるといった可能性が考えられる。

我が国における新薬の研究開発インセンティブを維持するためには、特許制度により新薬を保護する

ことは不可欠である。他方、GE/BS製品の安定供給に必要なのは、市場参入時期を明確にし、参入後の訴訟リスクをできるだけ抑える仕組みである。最後に、GE/BS製品の安定供給に向けて、将来的に検討すべき課題について、3つの観点から、その方向性を指摘することで、むすびにかえたい。

①特許訴訟リスクの軽減、早期紛争解決手段の検討：

将来的に、特許侵害訴訟の機会が増えること、少なくとも判断が難しい争点が増えている現状を考えれば、特許訴訟リスクの軽減あるいは早期に紛争解決することが一層求められるようになる。現行制度においても、GE/BS承認手続きにおいて、特許権侵害訴訟を回避するための行政上の対応はなされているが、現状では、規制当局とGE/BS申請者との間のやり取りであり、対象は物質特許・用途特許に限られ、また申請者による不服申し立て手段はない。将来的には、例えば、新薬企業（特許権者）側をも含む当事者双方が参加する対立構造での手続きや、低分子医薬品とバイオ医薬品で対象とする特許の種類を区別するなどにより現行制度の充実を図るほか、早期紛争解決のために、GE/BS製品の承認時期を前倒しにするなどの思い切った制度改正により、司法上の（裁判所による）紛争解決スキームの構築を図る、といった方向性が考えられる。

②損害賠償額（リスク）を軽減する仕組みの検討：

GE/BS製品の市場参入直後の薬価改定において、先発/先行品の薬価は大きく下落するが、後に、GE/BS製品の特許権侵害が認められた場合には、その薬価下落に伴う取引価額下落に対する損害賠償が課せられる可能性がある（マキサカルシトール事件・東京地裁¹³⁾）。損害賠償の高額化は、将来的に、GE/BS市場参入を躊躇させる要因となり得る。特許権者側の利益を損なわずに損害賠償額の高騰を阻止するためには、特許紛争中の先発品薬価引き下げ留保を行うなど薬価制度との連動を視野に検討することが必要となろう。

③GE/BS市場参入時期を細分化・複雑化する制度の見直し：

我が国では、GE/BS市場参入時期が細分化・複雑化する方向で関連制度の変更がなされてきた。今後、低分子医薬品からバイオ医薬品、さらに再生医療等製品へ市場のシフトが進むことでさらに状況が複雑化する可能性がある。一例として、将来的に、BS製品等の一部効能（いわゆる虫食い）での市場

参入の増加により市場シェア置換えの鈍化が顕在化した場合には、基本効能申請に一定の制限を設ける、あるいはレジメン特許等に対し一定の条件下で強制実施権を設定するなどの検討が必要となるかもしれない。また、特許期間の延長については、他分野との整合や新薬企業と GE/BS 企業との利益衡量を図りながら、欧米並みの制度に簡略化するなど抜本的な見直しが求められるであろう。

謝辞

本稿は、2018年8月26日開催の第12回学術大会・シンポジウム6「ジェネリック医薬品・バイオシミラー特許紛争の傾向と最新事情について」にて筆者が発表した内容をもとに作成されたものである。オーガナイザー・座長の阿部隆徳氏（阿部国際総合法律事務所）および演者の岩崎直子氏（武田テバファーマ株式会社知的財産部）から、多大なるご示唆をいただいた。記して感謝したい。但し、何らかの誤解・不備があるとすれば、ひとえに筆者の責任である。

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し、開示すべき利益相反はない。

参考文献

1) 21 U.S.C. § 355(j) (5) (B) (iii) (I)- (III), 42 U.S.C. §

- 262(l).
2) 42 U.S.C. § 262(l).
3) 承認審査に係る医薬品特許情報の取扱いについて（H6.10.4 付薬審第 762 号審査課長通知）および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。（H21.6.5 付医政経発第 0605001 号, 薬食審査発第 0605014 号）
4) 同上。（H21.6.5 付医政経発第 0605001 号, 薬食審査発第 0605014 号）
5) 知的財産戦略本部 知的財産による競争力強化専門調査会 先端医療特許検討委員会「先端医療分野における特許保護の在り方について」2009年5月29日。
http://www.kantei.go.jp/jp/singi/titeki2/tyousakai/kyousou/houkoku/090529/090529_tokkyohogo.pdf（参照 2018-10-31）
6) 特許・実用新案審査ハンドブック、付属書 B, 第 3 章 医薬発明（平成 21 年 11 月 1 日以降の審査に適用）。
7) 特許庁審査基準、第 IX 部 特許権の存続期間の延長。
8) 最一判平成 23 年 4 月 28 日民集 65 卷 3 号 1654 頁 [パシーフカプセル 30 mg 事件], 最三判平成 27 年 11 月 17 日民集 69 卷 7 号 1912 頁 [ベバシズマブ（アバスタチン）事件]。
9) 知財高判平成 29 年 1 月 20 日大合議 [オキサリプラチン（エルプラット）事件]。
10) 最二判平成 29 年 3 月 24 日民集 71 卷 3 号 359 頁 [マキサカルシトール事件]。
11) 東京地判平成 29 年 7 月 27 日（東京地方裁判所平成 27（ワ）22491 号）。
12) 知財高判平成 29 年 1 月 20 日大合議 [オキサリプラチン（エルプラット）事件]。
13) 東京地判平成 29 年 7 月 27 日（東京地方裁判所平成 27（ワ）22491 号）。