

先端医療特許化の課題

2009年1月26日

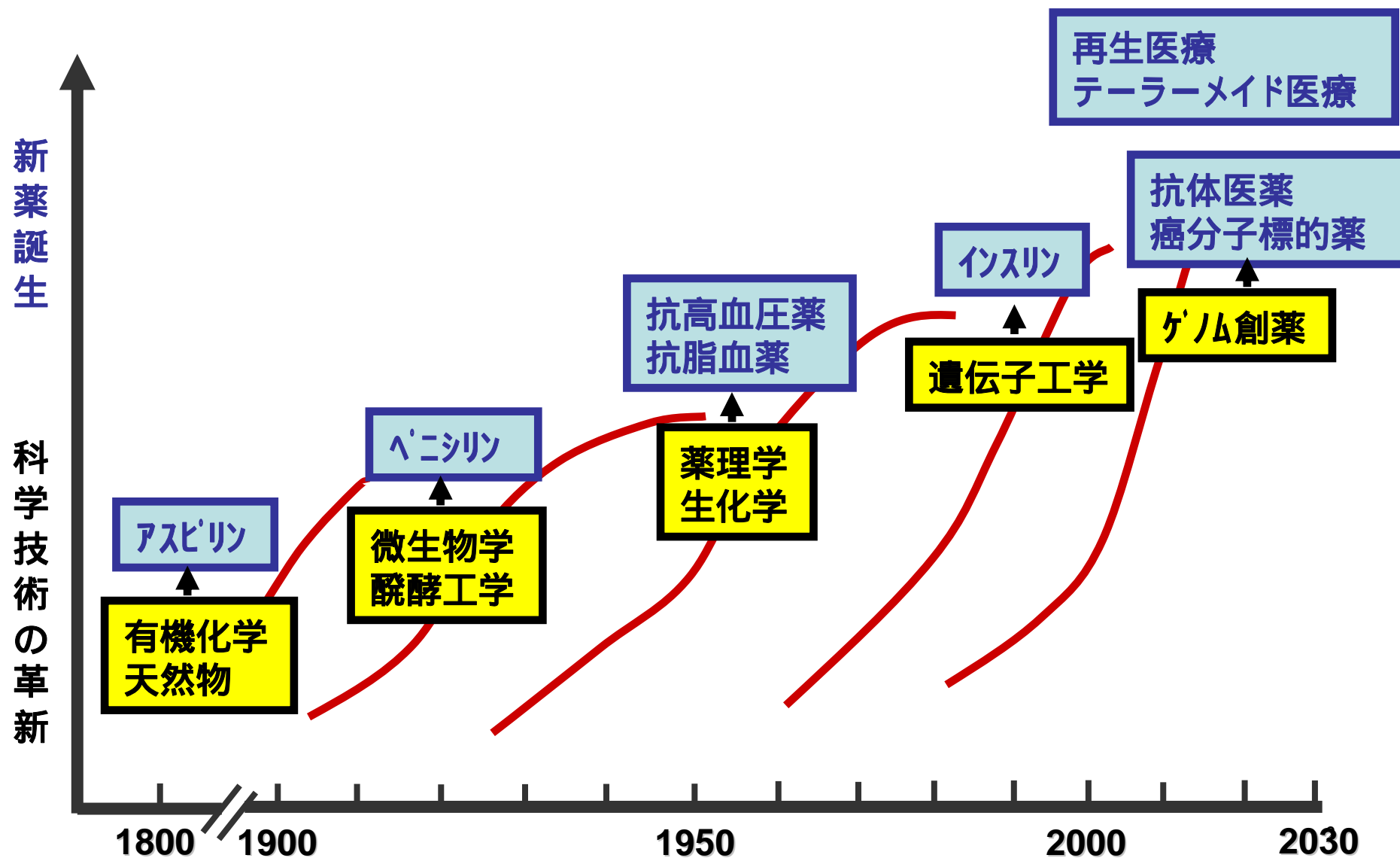
アステラス製薬 知的財産部

渡辺 裕二

先端医療特許化の課題

- ◆ 先端科学の発展による医療関連技術の進歩
- ◆ 医薬品の新たな使い方の重要性
- ◆ 実用化には開発とそれを支える投資が必要
- ◆ 特許(先取り対応)の重要性・必要性
- ◆ 特許化へのニーズ事例
- ◆ 解決策

科学技術の革新が創薬を進展させる



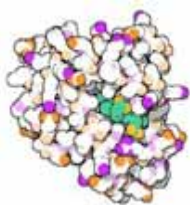
創薬の変化: 質の異なる医薬へ

低分子医薬



——
ランダム手法から
ラショナル手法へ
(serendipity からの脱却)

高分子医薬

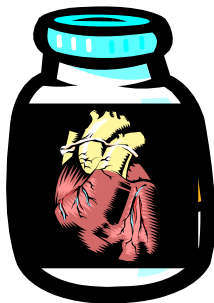


細胞医薬



ゲノムサイエンス、
テクノロジーの進歩により
大きく発展

臓器医薬



創薬の変化: 使い方の重要化

低分子医薬



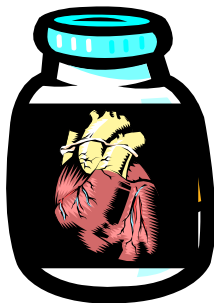
高分子医薬



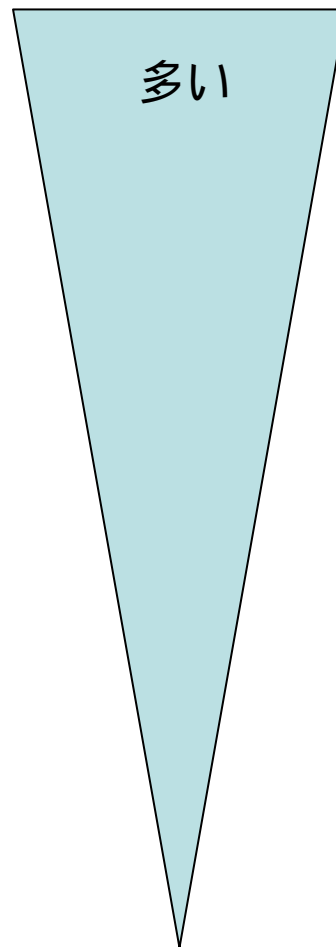
細胞医薬



臓器医薬

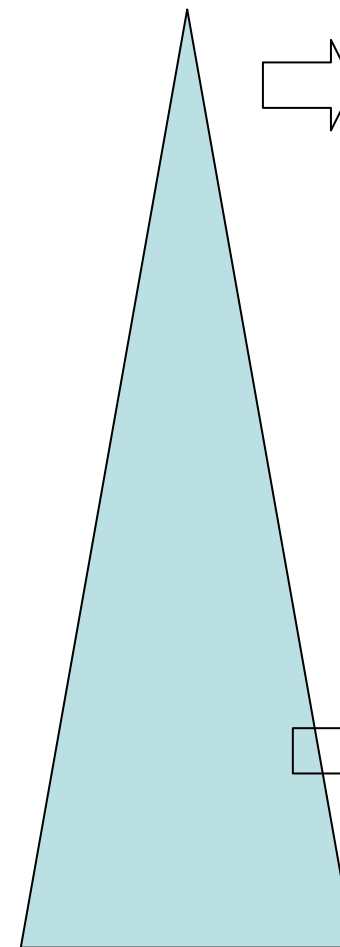


対象患者



少ない

使い方



使い方の進歩も重要

使い方が重要

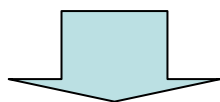
多様

実用化には開発とそれを支える投資が必要

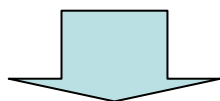
- ◆ 革新的技術の実用化には研究開発が必須
- ◆ 患者に広く利用されるためには薬事法に基づく承認が必須(品質、安全性、有効性の確保)
- ◆ 実用化には長い時間と膨大な資金が必要
- ◆ 研究開発を支える投資なしに実用化困難
- ◆ 特許は研究開発へのインセンティブとして重要
- ◆ 制度の遅れは国際競争に不利

医薬品の新たな使い方の重要性

- ◆ 新治療法開発へのニーズは高い 治療満足度の低い疾患の存在
- ◆ 新薬開発の難度上昇 疾患の複雑化、安全性確保
- ◆ 既存医薬品の使い方の工夫による治療効果の大幅な改善の実例 (DDS、併用療法、投与方法など)



- ◆ 医薬品の新たな使い方開発による医療進歩への期待

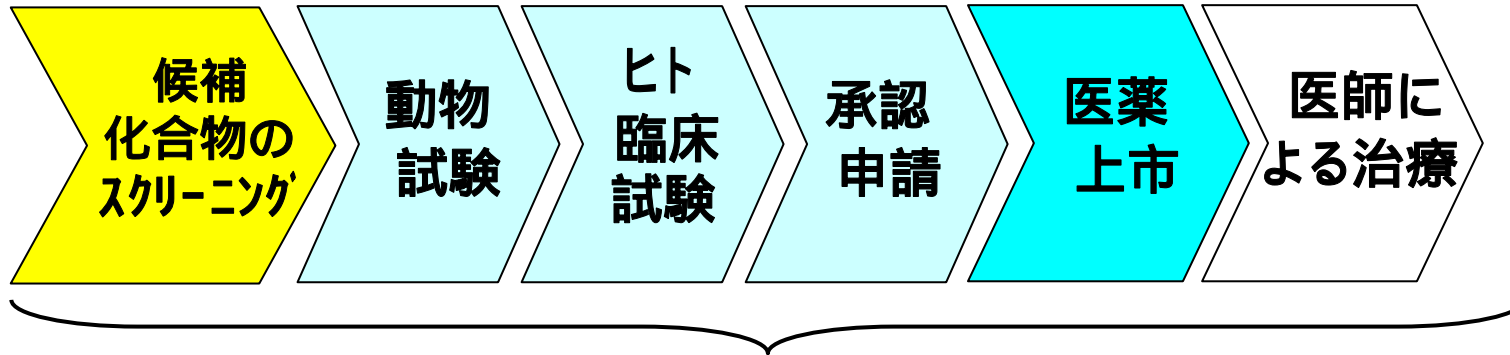


- ◆ 医薬品での経験が将来の再生医療等の先端医療技術実用化の際にも生きる

医薬の新たな使用方法の研究開発プロセス

新薬の研究開発プロセス

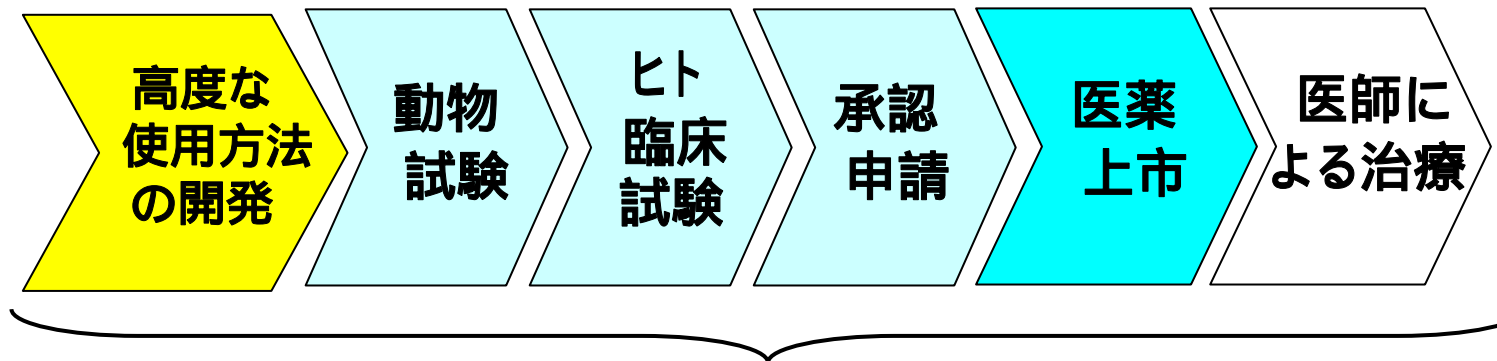
研究開発にかかる時間: 約10 ~ 20年、コスト: 約100 ~ 300億円



特許による保護期間: 20 ~ 25年

医薬の新たな使用方法の研究開発プロセス

研究開発にかかる時間: 約5 ~ 10年、コスト: 約50 ~ 150億円



日本では特許による保護なし
米国では特許による保護あり

莫大な研究開発費の回収が困難
莫大な研究開発費の回収が可能

新たな医薬投与法開発の事例

骨粗鬆症治療薬フォサマック®錠35mg 開発の経緯 (1)

連日投与 (5mg錠) から週1回投与 (35mg錠) へ

薬剤の特性

- ◆ 有効成分のアレンドロン酸ナトリウム水和物は骨に特異的に分布 (骨中の消失半減期: 180 ~ 240日)

新たな製造承認取得

- ◆ 5mg錠: 2001年6月 35mg錠: 2006年7月

新たな医薬投与法開発の事例

骨粗鬆症治療薬フォサマック®錠35mg 開発の経緯 (2)

連日投与 (5mg錠) から週1回投与 (35mg錠) へ

服薬コンプライアンスの向上

- ◆ ビスフォスフォネート系製剤に共通する特殊な服薬方法 (朝食前内服、内服後の立位・起座位保持)

【用法・用量】

通常、成人にはアレンドロン酸として35mgを1週間に1回、朝起床時に水約180mLとともに経口投与する。

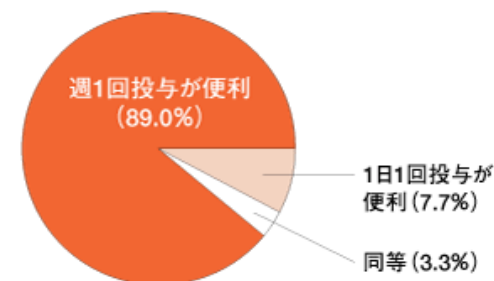
なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食 (水を除く) 並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

患者さんの好みに関する調査

(参考:海外データ)

89%の患者さんが、1日1回投与よりも週1回投与の方が便利だと回答しています。¹⁾

アレンドロネート週1回投与と1日1回投与の便利さの比較 (アンケート調査)



新たな医薬投与法開発の事例

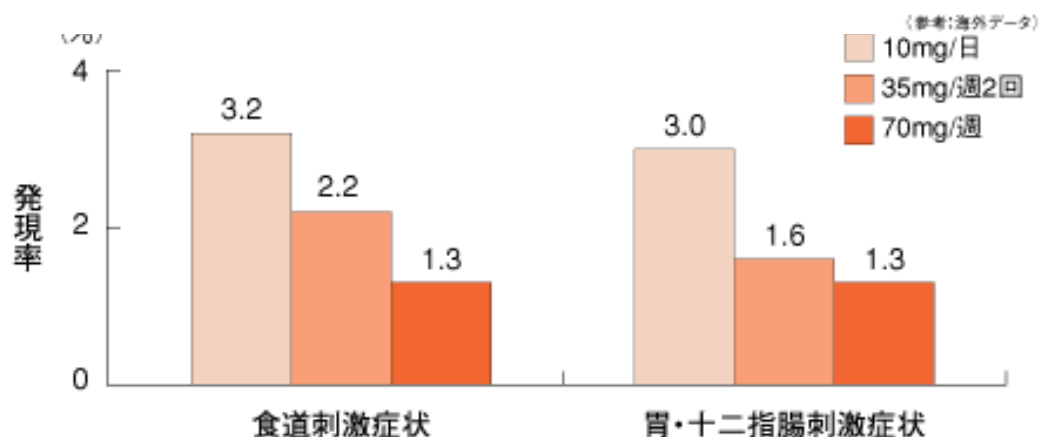
骨粗鬆症治療薬フォサマック®錠35mg 開発の経緯 (3)

連日投与(5mg錠)から週1回投与(35mg錠)へ

安全性の向上

- ◆ 服薬回数の減少の結果、上部消化管等における副作用発現率の低下

累積投与量が同じならば、投与回数が少ないほど
上部消化管の有害事象発現率が低い傾向が示されました。



新たな医薬投与法開発の事例

骨粗鬆症治療薬フォサマック®錠35mg 開発の経緯（4）

非臨床試験

- ◆ イヌにおける食道刺激性試験
- ◆ 卵巣摘出ヒトにおける骨量減少に対する作用、など

臨床試験

- ◆ 海外 # 144 試験(第 相) : 37例
- ◆ 国内C101試験(第 相) : 24例
- ◆ 海外 # 118 試験(第 相) : 1258例 (12ヶ月)
- ◆ 国内C301試験(第 相) : 328例(52週間)

国内開発のタイムライン

2001年8月	第 相臨床試験開始
2002年3月	第 相臨床試験開始
2006年7月	製造販売承認取得

**新たな医薬投与法の
実用化にも新薬と同様
の開発を要する**

特許(先取り対応)の重要性・必要性

◆ 一定期間の独占排他性の確保

- ・ 研究開発へのインセンティブ
- ・ 投資の回収
- ・ ビジネスの安定性(安定供給 患者の利益)

◆ 先取り対応の必要性

- ・ 技術の進歩への迅速な対応(研究の加速)
- ・ 革新的技術の創成期からの対応(実用化を睨んで)
- ・ 問題が顕在化してからの対応では遅い

特許化に対する懸念は少ない？

特許化により新たな医薬品の開発が促進されることにより

◆ 患者への影響

- ・より良い治療法へのアクセス機会の増加
- ・ニーズに応じた治療法へのアクセスが可能

◆ 後発品への影響

- ・特許の満了した成分・効能効果には後発品販売可能
- ・新たな使い方開発による将来の後発品市場拡大

医薬発明の審査基準(日本) (平成17年4月15日新設)

医薬発明:用途発明のうち、医薬分野に属する「物の発明」

治療の態様に関して

【新規性】

引用発明と、投与間隔・投与量等の治療の態様の点で相違する場合においては、以下の例のように医薬用途が相違すると認められる場合は新規性あり

<治療の態様が新規性を有する例>

(a)引用発明と対象患者群が異なる

例:特定の治療態様 + 特殊な遺伝子群を有する患者の治療のための
治療剤

(b)引用発明と適用部位が異なる

例:特定の治療態様 + 皮膚に塗布するための 治療剤
(引用発明:経口投与)



「投与方法や投与量が引用発明と異っていても、対象患者及び適用部位が異なる発明は新規性がない」

医薬発明の審査基準(日本)(平成17年4月15日新設)

【進歩性】

薬効増大、副作用低減等の当業者によく知られた課題を解決するために、医薬の使用の態様を好適化することは、当業者の通常の創作能力の発揮

引用発明と比較した有利な効果が当業者の予測範囲内である場合は進歩性なし

例) 特表2003-535889:拒絶査定

間歇的に投与され、かつ、投与の間隔が少なくとも6ヶ月である、～中略～1～10mgの単位用量形で含有する医薬。

「医薬発明」の審査基準の問題点

- ◆ 対象患者群や適用範囲に相違点はないが、「投与間隔・投与量に特徴のある発明」を物の発明として適切に保護することは難しい。
- ◆ 発明の本質が治療方法にある場合、物の発明として表現しても特許の有効性に疑問が残る。
- ◆ 「複数の医薬を組み合わせることに特徴のある発明」を物の発明として保護できる場合もあるが、権利効力が不透明である。*

* 一般に、医薬の併用は、協力的に作用する**複数の化合物の共存や同時使用を必ずしも前提とするものではない**ため、本事例に記述された「**組合物**」や「**薬剤**」の表現によっては、時間的あるいは空間的に別々に使用されるすべての化合物を必ずしも包含する権利として認識されていることにはならず、**技術的範囲が不明確となり、権利の安定性を欠くものと思われた。**

特許化へのニーズ事例(使い方等に特徴のあるもの)

◆ 医薬の新たな投与方法

- ・時間的要素に特徴のある投与方法(投与タイミング等)
- ・血中濃度等に特徴のある投与方法
- ・他の医薬品との併用(合剤以外)
- ・他の療法(物理学的手法等)との併用

応用  将来の事業化で問題とならないように

◆ 再生医療(iPS細胞を含む)

- ・細胞等の採取過程に特徴のあるもの
- ・細胞等の移植法に特徴のあるもの
- ・他の療法との併用
- ・時間的要素のあるもの(治療タイミング、他の療法との併用等)

医薬投与法(単剤) 審査状況まとめ

公開(特許)番号	特徴	日本	欧州	米国
特表平11-505265	投与方法	拒絶査定(審判中)	登録	登録
特表平11-507386	投与方法、投与量	拒絶査定	登録	登録
特表2003-535889	投与方法	拒絶査定(審判中)	登録	審査中
特表平8-500826	投与方法、投与量	拒絶査定	登録	登録
特許第3805981号	投与方法、投与量	登録*	登録	登録
特許第3725541号	投与方法、投与量	登録*	登録	登録
特許第4097698号	投与方法、投与量	登録*	登録	なし
特許第4184607号	投与方法、投与量	拒絶査定不服審判 (認容審決)**	登録	登録
特表平9-500362	投与方法、投与量	拒絶査定(審判中)	登録	登録

* ~ は審査では拒絶 審判で登録査定

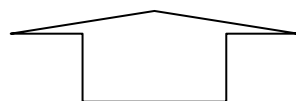
: 公知物質の新規用途で登録、 : 理由不明(進歩性なしの原査定を否定)、 : 対象患者の違いから新規性容認

** : 進歩性なしの原査定を否定

事例1 単剤で投与方法に特徴がある例

発明の内容

間歇的に投与され、かつ、投与の間隔が少なくとも6ヶ月である、異常に増加した骨ターンオーバーの状態の処置用医薬であって、有効成分として1-ヒドロキシ-2-(イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物を1～10mgの単位用量形で含有する医薬。



新設審査基準では、化合物及び適用疾患、対象患者群や適用部位が公知例と異ならず、剤形の点では、適切な単位用量形とすることは容易とされるため特許されない。*

- ◆ 欧州では医薬第二用途クレームとして登録になった。
- ◆ 欧州では、1年に1回の製剤「ゾメタ®注」が認可されている。

* 拒絶査定不服審判中

医薬品の併用療法による医療への貢献

併用療法	疾患	効果
ペグインターフェロン + リバビリン	難治性C型肝炎	半数の患者でウィルス消失 C型肝炎が難病ではなくなった
プロトンポンプ阻害剤 + 抗生剤2剤	胃・十二指腸潰瘍	ピロリ菌除菌により再発防止 再発率:50% → 2%
トシリズマブ + メトトレキサート	重症関節リウマチ	諸症状を有意に改善
カペシタビン + オキサリ プラチン + ベバシズマブ	進行・再発結腸・直腸 がん	生存期間を有意に延長
ドセタキセル + ベバシズマブ	HER2陰性再発・転移 性乳癌	生存期間を有意に延長
ラパチニブ + レトロゾール	閉経後ErbB2陽性転移 性乳癌	生存期間を有意に延長

特許化できる場合もあるが、組合せ医薬で適切に権利行使できるか不明。

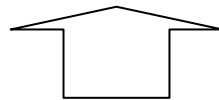
事例2 併用:投与方法、投与量に特徴がある例

前提

インフルエンザ治療として作用機序の異なる医薬Aと医薬Bの併用が知られている。

発明の内容

医薬A m gを3日間投与した後、つづいて、医薬B m gを3日間投与する(この間も医薬Aは継続して投与されている)ことによるインフルエンザの治療方法。



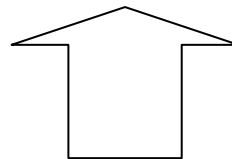
投与方法、投与量のみの特徴のある組み合わせ医薬は、対象患者群が同一で新規性が無いとされる。

事例3 DDS技術で治療法に特徴がある例

発明の内容

失明の原因となり得る脈絡膜新生血管生成を、眼血管を化学的に閉鎖することによって治療する下記ステップからなる治療方法

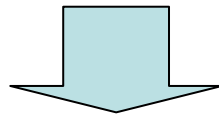
- (a) 熱により破壊されるリポソームでカプセル化された蛍光染料で且つレーザー照射により活性化される組織反応性を有する薬剤を静注投与。
- (b) 眼血管の予め決められた位置を選択的にレーザーにより加熱することによって、その位置にあるリポソームの薬剤を局所的に放出。
- (c) 眼血管のその位置から、蛍光により薬剤が正常な血流に乗って除去されるのをモニターする一方で、同時に不正常な血流のために蛍光により薬剤がその位置から除去されない状態をモニター。
- (d) 眼血管構造の不正常な血流がおこる位置に存在する薬剤をレーザー照射で活性化させ、眼血管に吸蔵させ閉鎖。



発明の本質は治療法自体にあるため、日本では権利化できない。

解決策

- ◆ 革新的医療技術の実用化(薬事承認による使用)には開発投資を支える特許が必要
- ◆ 現状では特許化できない革新的技術(生体を構成要件・方法に特徴)の保護
- ◆ 再生医療では「使い方」がより重要で、生体を構成要件とする場合が多いため医薬品以上の特許化ニーズが想定される



- ◆ 米国と同様の方法特許を導入(医師の免責が前提)
- ◆ 欧州と同様の新規性基準の導入(安定な権利行使が前提)