

# 米国におけるバイオ後続品（バイオシミラー）承認のための規制と関連訴訟

中 道 徹\*

**抄 録** 米国では、バイオ後続品（バイオシミラー）の承認申請はBPCIAが規定している。低分子ジェネリック医薬品にハッチ・ワックスマン法がANDAを創設したように、BPCIAは、バイオ後続品にaBLAを創設した。バイオ後続品の中で、インターチェンジャブルとされるのは一部である。aBLAでは特許の予めの開示はされない。aBLAにおけるパテントダンスは、4段階の手続きを経る。第1段階でaBLA申請者がRPSに申請書の写し等を提供し、第2段階で侵害が問題となる特許のリストを作成し、第3段階では迅速な訴訟で解決すべき特許を定め、第4段階ではaBLA申請者が製品の上市を知らせRPSは上記以外の特許について訴訟提起を検討する。バイオ後続品関連訴訟では既に様々の問題が議論されており、中でもaBLA申請者が定められた手続きを履行しなかった場合に認められる救済措置について、近々連邦最高裁が判断を下すことが予想される。

## 目 次

1. はじめに
2. BPCIAによる規制の枠組み
  2. 1 低分子医薬品との違い
  2. 2 BPCIAによる規制
3. パテントダンス
  3. 1 特許を巡る攻防を特設する意義
  3. 2 低分子医薬品の場合
  3. 3 BPCIAにおけるパテントダンス
4. 米国のバイオ後続品関連訴訟
  4. 1 初期の判決
  4. 2 フィルグラスチム後続品訴訟
  4. 3 その他の訴訟
5. おわりに

## 1. はじめに

近年の医薬品市場でバイオ医薬品<sup>1)</sup>の占める割合が急速に増加している。2015年には世界の医薬品市場において、売上トップ10のうち8製品がバイオ医薬品であったとされる<sup>2)</sup>。

バイオ医薬品の急速な市場拡大と特許切れが

続く中、バイオ医薬品の後続品をどう扱うかが問題となってきた（「バイオ後続品」。「バイオシミラー」<sup>3)</sup>とも言われている。）。

バイオ医薬品は低分子医薬品と比べて分子量が大きくかつ構造が複雑であり、その性質は製造方法に大きく依存する。そのため、多くの場面で、低分子医薬品とは異なった枠組みによって規制される。

米国では、バイオ後続品の承認申請は「生物製剤価格競争・イノベーション法」（BPCIA<sup>4)</sup>）によって取り決められている。

BPCIAで定められた特許を巡る攻防は、パテントダンスと呼ばれるが、低分子医薬品で見られた手続きと較べても複雑で精緻な手続きとなっており、そのため理解が容易でない。

本稿では、そのような複雑で精緻なBPCIAの手続きについて解説するとともに、近時頻発しているバイオ後続品関連の訴訟のいくつかを紹介する。

\* 弁護士 Toru NAKAMICHI

## 2. BPCIAによる規制の枠組み

### 2.1 低分子医薬品との違い

#### (1) ジェネリック医薬品の規制

##### 1) 承認申請を規制する法律

米国では、低分子医薬品の承認申請は「連邦食品・医薬品・化粧品法」FFDCA<sup>5)</sup>により規制されている。

##### 2) ハッチ・ワックスマン法<sup>6)</sup>

米国では、低分子医薬品の後発品（「ジェネリック医薬品」）の承認申請には、ANDA手続き（簡略新薬承認申請手続き<sup>7)</sup>）を利用することができる。

1984年に成立したハッチ・ワックスマン法は、新薬承認申請手続き（NDA）に長期間を要することを考慮し、ジェネリック医薬品の申請者には短期間の簡略された手続き（ANDA手続き）を創設した。他方、先発企業には特許期間の回復を認めた<sup>8)</sup>。

##### 3) ジェネリック医薬品は原則代替医薬品

ジェネリック医薬品は、先発医薬品と同一の有効成分を同一量含有しており、効能・効果や用法・用量も基本的には変わらない。したがって、ジェネリック医薬品は、原則として、先発

医薬品の代替医薬品となる。

米国では、州法が薬剤師による代替調剤について規定しているが、全ての州で何らかの代替調剤が可能である<sup>9)</sup>。

#### 4) 最初のANDA申請者

ANDA手続きのユニークな仕組みとして、最初のANDA申請者に180日の優先期間を認めている点がある。すなわち、一定の要件を満たす最初のANDA申請者<sup>10)</sup>が承認されてから180日間、アメリカ食品医薬品局（FDA<sup>11)</sup>）はその後のANDA申請を承認しない<sup>12)</sup>。これによって、ジェネリック申請者の間にも、より早くANDA申請しようとする競争が生じることになる。

ハッチ・ワックスマン法の施行により、先発医薬品の特許満了後、最初のジェネリック医薬品は25%低額の価格を提示し、複数のジェネリック医薬品が登場すると価格のディスカウントは80%となるとも言われている<sup>13)</sup>。

#### 5) 排他的期間

先発医薬品が承認されてから一定期間（原則5年間）ジェネリック医薬品は承認されない<sup>14)</sup>。

### (2) バイオ後続品の特徴

#### 1) 承認申請を規制する法律

米国では、バイオ医薬品の承認申請は原則と

表1 バイオ後続品とその他の後発医薬品の比較表

	バイオ後続品	後発医薬品 (バイオ後続品を除く)
分子構造	巨大かつ複雑	小さく単純
有効性・安全性	先行品とほぼ同じ	先発品と同じ
治験 (有効性・安全性を評価する試験)	必要	不要
開発費用・製造設備費用	高い(200~300億円) ※先発品は1,000億円	低い(1億円程度) ※先発品は300~1,000億円
先行品(先発品)との価格差	大きい	小~大
薬価基準に記載されている品目数 (平成27年6月末時点)	27 <5成分> ※うち1成分2品目は平成27年8月から販売予定	9,478

厚生労働省「バイオシミラーの現状について」より

して「公衆衛生法」(PHSA<sup>15)</sup>)により規制される。このように、低分子医薬品とバイオ医薬品の承認申請では規制法が異なる<sup>16)</sup>。

## 2) バイオ後続品の特徴

表1は、日本の厚生労働省が、バイオ後続品とその他の後発医薬品を比較したものである<sup>17)</sup>。

バイオ後続品は医薬品としての特徴がジェネリック医薬品と大きく異なる。また、米国では、上述のように、そもそも承認申請の規制法も異なる。したがって、バイオ後続品の承認申請にハッチ・ワックスマン法の仕組みは適用されなかった<sup>18)</sup>。なお、特許存続期間の延長については、ハッチ・ワックスマン法により特許法が改正された当時から、低分子医薬品に止まらずバイオ医薬品も特許存続期間の延長の適用があった<sup>19)</sup>。

## 2. 2 BPCIAによる規制

### (1) バイオ医薬品の承認申請

PHSAの下でのバイオ医薬品の承認申請手続きは、「生物学的製剤承認申請」(BLA<sup>20)</sup>) 手続きで行われている。

### (2) 市場拡大とバイオ医薬品の特許切れ

冒頭に述べたように、近時、バイオ医薬品の市場は急速に拡大している。また、比較的新しい医薬品であったバイオ医薬品も、次第に特許切れの時期を迎え、ジェネリック医薬品におけるANDA手続きに対応する簡略な手続きがバイオ医薬品の分野でも求められるようになった。

### (3) 簡略生物学的製剤承認申請 (aBLA<sup>21)</sup>)

このような背景から、ハッチ・ワックスマン法からおよそ四半世紀が経過した2010年、米国議会は、患者保護及び医療費負担適正化法(PPACA<sup>22)</sup>。いわゆる「オバマケア」)の一部として、簡略生物製剤承認申請(aBLA)を可能とするBPCIAを制定した。

### (4) BPCIAによる規制

低分子化合物であれば、有効成分は、先発医薬品と同一の構造であるから、通常は薬物動態(吸収、分布、代謝、排泄)の同等性が示されれば承認される<sup>23)</sup>。

しかし、バイオ医薬品では、例えば受容体誘導蛋白などで、1次構造を同一にすることができても、高次構造まで完全に同一とすることは困難である<sup>24)</sup>。

そのため、バイオ後続品は、従前承認された製品(先行するバイオ医薬品、以下、BPCIAでの呼び方に従い「参照品」という<sup>25)</sup>)と高度に類似していなければならないが、必ずしも同一である必要はない、とされている。

このようにバイオ後続品は参照品と必ずしも同一ではないため、簡略といっても低分子医薬品と比較すれば格段にコストを要する承認手続きが必要になる。

すなわち、バイオ後続品(バイオシミラー)として認められるためには、生化学的試験や動物実験等の他、既存の生物学的製剤と「安全性、純度、効能」において臨床的に意義のある相違が見出されないことも確認されなければならない<sup>26)</sup>。

これにより、上述のように、aBLA申請者<sup>27)</sup>は、低分子医薬品のANDA申請者と比較すると巨額の費用負担を強いられることになる。

### (5) aBLA申請者のインセンティブ

aBLA申請者のインセンティブは、ANDA申請者のそれと較べて分かりづらい。

まず、バイオ後続品(バイオシミラー)というだけでは、参照品を代替できるわけではない。バイオ後続品は、参照品と同一ではなく、高度に類似しているにすぎないからである。

もちろん、バイオ後続品の中に、参照品と代替可能な程度に同一または極めて類似する医薬品が得られる可能性もある。そこで、BPCIA

では、そのようなバイオ後続品を、代替可能医薬品（インターチェンジャブル）<sup>28)</sup>として、一般のバイオ後続品と区別している。

もちろん、代替可能医薬品と認められるためには、追加の要件を満たす必要がある<sup>29)</sup>。換言すれば、低分子医薬品とは異なり、単にバイオ後続品というだけでは、参照品を代替できるような恩恵は得られない<sup>30)</sup>。

また、ANDAのような最初の申請者としての恩恵（BPCIAでは1年間の優先権）<sup>31)</sup>を受けられるのも、代替可能医薬品だけである。

このように、単なるバイオ後続品には、代替処方も市場での優先権も認められていない。

バイオ後続品の場合は、参照品と比較すれば費用をかけずにバイオ医薬品の承認が受けられる利益と、そうはいつでも巨額の費用を要する負担と、しかしその負担がその後の後続者に対しては参入障壁となることとのバランスを踏まえて、市場拡大の見通し等も勘案してビジネス判断をしなければならない。ジェネリック医薬品以上に、経営的な判断力と体力が求められることになる。

### (6) 排他的期間

バイオ後続品企業がaBLA申請をしようとしても、先発バイオ医薬品企業（「参照品提供者」(RPS)<sup>32)</sup>）のBLAが最初に承認されてから4年間はaBLA申請ができず、12年間はaBLA申請が承認されることがない<sup>33)</sup>。

## 3. パテントダンス

### 3.1 特許を巡る攻防を特設する意義

医薬品は、上述のように、ハッチ・ワックスマン法やBPCIAによる排他的期間が定められている。対象の医薬品に係る特許がある場合は、それらに加えて、当該特許によっても保護されることになる。

しかし、製品の上市後に特許紛争が開始されるのでは、RPSにとっては侵害の発生を未然に防止できない点で、aBLA申請者にとっては折角の製品が販売差止のリスクを背負う点で、また公衆にとっても、医薬品の合理的な価格による安定供給が脅かされる点で、問題が多い。

そこで、ハッチ・ワックスマン法やBPCIAは、擬制的な特許紛争処理の手続きを創設している。

BPCIAは、バイオ後続品が承認され上市される以前に、RPSとaBLA申請者の間で、aBLA申請に基づいた攻防を定めている。この手続きは、巷間、「パテントダンス」と呼ばれる。

このような手続きは、RPS、aBLA申請者だけでなく公衆にとっても確実性をもたらすことができる<sup>34)</sup>。

### 3.2 低分子医薬品の場合

上述のBPCIAにおけるパテントダンスに相当する手続きとして、ハッチ・ワックスマン法がANDA申請について認めた手続きは次のようなものである<sup>35)</sup>。

- ① 先発医薬品企業は、NDAにおいて、新薬に関連し侵害主張可能な特許をFDAに通知し、オレンジブックに掲載される。
- ② 特許法271 (e) (2)<sup>36)</sup>は、ジェネリック企業が、有効でかつ満了していない特許権に抵触するジェネリック品のANDA申請をした場合、その申請が特許侵害とされている。
- ③ ANDA申請において、ジェネリック企業は、次の4つのいずれかを述べなければならない。
  - (i) オレンジブック非掲載
  - (ii) 特許満了
  - (iii) 特許の満了後に発売予定
  - (iv) 特許は無効又は非侵害
- ④ 上記 (iv) の特許無効又は非侵害を主張する場合は、その理由を付して、特許権者とNDA申請者に通知をしなければならない。

- ⑤ もし、先発医薬品企業が、通知後45日以内に特許権者が侵害訴訟を提起すれば、自動的に30ヶ月手続きは停止し、その間は、FDAは、特許無効、非侵害で訴訟が終了するか、特許が切れるまで承認ができない。
- ⑥ ANDA申請者は、45日以内は確認判決<sup>37)</sup>を求めて訴訟提起できない。
- ⑦ もし、通知後45日以内に侵害訴訟が提起されなければ、FDAは承認してよい。
- ⑧ もし、通知後45日以内に侵害訴訟が提起されなければ、ANDA申請者は確認判決を求めて訴訟提起することができる。

### 3. 3 BPCIAにおけるパテントダンス

以下、BPCIAにおけるパテントダンスと呼ばれる手続きを説明する<sup>38)</sup>。

パテントダンスには、以下の4つの段階があるとされる<sup>39)</sup>。

- ① 情報段階 (Information Phase)
- ② 包括リスト段階 (Comprehensive List Phase)
- ③ ラウンド1 訴訟段階 (Round 1 Litigation Phase)
- ④ ラウンド2 訴訟段階 (Round 2 Litigation Phase)

#### (1) パープルブック

FDAは、承認されたバイオ医薬品を掲載するパープルブックと呼ばれるリストを作成しているが<sup>40)</sup>、上記3. 2①で記載したオレンジブックと異なり、関連する特許は掲載されていない。

#### (2) パテントダンス

- ① 情報段階
- ① aBLA申請者は、aBLA申請がFDAに受理された後20日以内に、aBLA申請書の写しと該当バイオ後続品についてのその他の製造情報<sup>41)</sup>を、RPSに提供する(“shall provide”) (42

U.S.C. § 262 (1) (2) (A))。

- ② RPSは、上記①の情報について守秘義務を負い、aBLA申請者に対し侵害訴訟を提起できる理由があるか否かを判断するためだけに利用する。
- ③ aBLA申請者が情報提供をしない場合は、aBLA申請が擬制侵害行為 (artificial infringement) とされる。そのため、RPSは、バイオ医薬品またはその使用をクレームする特許について侵害の有無や有効性等の確認判決を求めて訴訟提起できる<sup>42)</sup> (aBLA申請者はできない)。

#### ② 包括リスト段階

この段階では、RPSとaBLAは、侵害が争われる理由のある特許のリストを作成する。

- ① 上記①①の情報を受け取ってから60日以内に、RPSはaBLA申請者に対し、侵害されると考える特許リスト (ライセンスの用意があるものがあればその旨) を提示する。
- ② もし、期間内にRPSが提示すべき特許を提示しなかった場合、RPSはかかる特許について侵害訴訟が提起できなくなる。
- ③ 上記①の情報を受け取ってから60日以内に、aBLA申請者はRPSに対し、示された各特許について、権利侵害とならない理由を説明し、また、上記RPSのライセンスの申し出に対する回答を示す。また、aBLA申請者として、侵害されると考える自身の特許を示してもよい。
- ④ 上記③の情報を受け取ってから60日以内に、RPSはaBLA申請者に対し、上記③で非侵害等とするaBLAの主張に対し各特許について反論する。
- ⑤ aBLA申請は、以上を包括したリストの特許に対する擬制侵害行為とされる。

#### ③ ラウンド1 訴訟段階

ラウンド1の段階は、侵害についての早期解決段階であり、RPSとaBLA申請者は協議をし、

対象の特許を特定し、迅速な（ラウンド1）侵害訴訟に進む。

- ① 上記の協議が15日以内に侵害訴訟の対象となる特許の特定について合意に達したら、RPSは30日以内に特許侵害訴訟を提起する。
  - ② 合意できなかった場合、aBLA申請者はRPSに対し、自社がラウンド1リストに指定する特許の数を知らせる。
  - ③ 上記②から15日以内に、RPSとaBLA申請者は、ラウンド1リストを交換する。この場合、RPSが指定するラウンド1リストの特許数は、aBLA申請者が上記②で指定した数が0の場合は1個、それ以外の場合は通知した数を超えることができない。
  - ④ 上記③のラウンド1リストの交換から30日以内にRPSはaBLA申請者に対しラウンド1リストの各特許について侵害訴訟を提起する。
  - ⑤ aBLA申請者は、訴状送達後30日以内に、保健福祉長官<sup>43)</sup>に対し、その旨を知らせて訴状の写しを提供する。
  - ⑥ RPSが30日以内のラウンド1訴訟の提起ができなかったり、却下されたり、または誠実に訴訟提起されていなかったりする場合、ラウンド1リストの特許の侵害に対するRPSの唯一かつ排他的な救済手段は、相当な実施料に限定される。これによって、aBLA申請者がその後の訴訟で敗訴しても、ラウンド1特許であれば、強制実施権が認められることになる。
- ④ ラウンド2訴訟段階
- ラウンド2の段階では、ラウンド1訴訟段階では漏れた特許、例えば、包括リストには含まれるがラウンド1リストには含まれない特許（ラウンド2特許）についての手続きが定められている。
- ① BPCIAは、通常は、ラウンド2特許についての訴訟を延期させる。具体的には、aBLA申請者が、①の情報段階で要求されている情報

をRPSに対し提供していた場合は、aBLA申請者もRPSも、aBLA申請者が後述の上市6か月以上前の通知をする以前は、ラウンド2特許については、確認判決を求めて訴訟提起することができない。

- ② aBLA申請者が承認された製品（product licensed）を上市しようとする場合は、上市の6か月以上前にRPSに通知する（“shall provide notice”）（42 U.S.C. § 262 (l) (8) (A)）。
- ③ かかる通知により、上記のBPCIAによる延期は終了し、RPSはラウンド2特許について訴訟提起できるようになる。
- ④ 加えて、RPSは、通知を受け取った後続品が上市される前に、裁判所がラウンド2特許について判断する迄の間、バイオ後続品の製造や販売を仮に差し止める仮処分を行うことができる。
- ⑤ 以上と異なり、aBLA申請者が、途中で要求される対応を完了しなかった場合は<sup>44)</sup>、上記のBPCIAによる延期は、上記②の通知以前であっても終了してしまう。そうすると、RPSが、自己の包括リストの特許（その中にはラウンド2特許もある）についてバイオ医薬品またはその使用をクレームする特許について侵害の有無や有効性等の確認判決を求めて訴訟提起できる<sup>45)</sup>。

### (3) まとめ

以上のように、BPCIAが創設したパテントダンスは、ハッチ・ワックスマン法の創設した特許の攻防と比較しても複雑で精緻なものである。

## 4. 米国のバイオ後続品関連訴訟

### 4.1 初期の判決

**Sandoz v. Amgen 773 F.3d 1274, 1277  
(Fed. Cir. 2014)**

バイオ後続品メーカーのサンドが、アムジェ

ン等を訴え特許侵害責任がないことについて確認判決を求めた事件（商品名エンブレル（Enbrel）のバイオ後続品を巡るもの）で、北カリフォルニア連邦地方裁判所は、サンドは未だにaBLA申請もしていなかったこと等を理由に確認判決に必要な十分な切迫性と現実性に欠けるとして却下していたが<sup>46)</sup>、<sup>47)</sup>、この判決は、2014年、連邦巡回控訴裁判所（CAFC<sup>48)</sup>）がこれを維持したものである。

ほぼ同じ理由で、バイオ後続品メーカーが確認判決を求めた事件が、連邦地方裁判所で却下されている<sup>49)</sup>。

このように、初期には、バイオ後続品メーカーが先行するバイオ医薬品メーカーを訴えて権利侵害のないことを確認できるか否かを試みる訴訟が数件あった。

## 4. 2 フィルグラスチム後続品訴訟

### (1) はじめに

現在、バイオ後続品を巡る訴訟で最も注目されているのが、アムジェンがサンドを訴えたフィルグラスチム<sup>50)</sup>（商品名ニューポジェン（Neupogen））のバイオ後続品を巡る訴訟である<sup>51)</sup>。

この事件は、2017年1月13日、米国連邦最高裁判所<sup>52)</sup>が受理した<sup>53)</sup>。近々口頭審理があると予想され、そのなりゆきが注目される。

### (2) アムジェン v. サンド事件、事案の概要

サンドは、ニューポジェンのバイオ後続品を販売するため、aBLA申請をした。

本件における特別な事情は次の2点である。

第1に、サンドは、アムジェンに対し、aBLA申請後20日以内に、上記3. 3 (2) ①①の通知を行わなかった点（以下、「第1の争点」。以下、この通知を「受理後通知」という。）

第2に、上市の180日以上前に上記3. 3 (2) ④②の通知をしたが、これはFDAの承認後で

はなくそれ以前に行ったものであった点（以下、「第2の争点」。以下この通知を「上市通知」という。）<sup>54)</sup>

### (3) Amgen v. Sandoz (N.D. Cal. Mar. 19, 2015)

2015年3月、北カリフォルニア連邦地方裁判所は、次のように判断した。

第1の争点について、“shall provide”の意味について検討し、情報提供は義務的なものとはいえないとした。

裁判所は、BPCIAは、上述のpatentダンスにおける様々な利益（aBLA申請者であれば、訴訟前に、情報のやりとりによって紛争解決をはかり、またリスクの予測ができ、潜在的な訴訟の範囲を狭めることができる利益）を享受するためには、patentダンスの規定に従わなければならないという意味で、“shall provide”と定めているに過ぎない、とした。

逆に、aBLA申請者が、patentダンスによるやりとりは不要であり、すぐに訴訟になっても構わないと考えるのであれば（訴訟が最大230日早まる）、情報提供をしないという選択肢もありうるとした。

patentダンスによる情報提供を受けなくても、特許権者は、特許侵害訴訟でディスカバリーによる開示を受けることができるので問題ないとも述べている。

第2の争点については、上市通知は、バイオ後続品の承認前でも構わないとした。

アムジェンは、条文で「承認された製品（product licensed）」とされているので、上市通知は、上市180日以前で、かつFDAの承認後でなければならないと主張した。

しかし、上市前には必ずFDAが承認している訳なので「承認された製品」と記載されているだけであって、「承認された」は、通知の時期とは関係しないとした。

その上で、アムジェンの解釈では排他的期間に無条件に6か月の追加の排他期間を与えることになるし、アムジェンが主張するような意図が議会にあればより明確に規定したであろう、とも述べている。

**(4) Amgen v. Sandoz 794 F.3d 1347 (Fed. Cir. 2015)<sup>55)</sup>**

2015年7月、CAFCは、次のように判断した。第1の争点について原審を支持し、第2の争点についてはこれを覆した。

1) 第1の争点について

“shall provide” 単独では、aBLA申請者が情報提供することが要求されているように読めるが、単独で読むことはできない。なぜなら、BPCIAは、他の条項でも、情報提供等が行われないことを想定しており、その場合の措置も規定している。情報提供のないことも想定されているから、サンドが情報提供しなかったことは義務違反とはいえない。また、これが要求されているとしても、唯一の救済手段は特許侵害訴訟に基づくものであるとして、原審を支持した。

2) 第2の争点について

a. まず、上市通知はFDAの承認後でなければならぬか承認前でもよいかを議論し、b. 承認後でなければならぬなら、かかる通知をしなかった帰結についても議論された。

a. の点については、上述のように原審を覆したが、CAFCの述べる根拠は次のようなものである。

すなわち、④②以外の条項では、承認申請の「対象となった製品 (product that is subject of)」とされているのに、ここでは上述のように「承認された製品」とされており、文言が異なっているから、承認後に通知することが規定されていると考えられる。aBLA申請者はいつバイオ後続品がFDAから承認されるか知らないし、承認の前にFDAから変更要求があるか

もしれない。承認前の通知では、RPSはどのような承認がされるか、そしていつ上市されるか、悩まねばならない。承認後に通知するのであれば、承認の範囲も明確で上市も差し迫っているから、RPSは効果的にどの特許に基づき仮処分をするかどうか決めることができる。実際のところ、aBLA申請をするということはいつの日か上市されるということなので、承認前の通知は意味がない。また、排他的期間の問題についても、本件では12年間の排他的期間の後にaBLA申請されたので更に180日の追加的排他期間が与えられるように思われるが、12年間の排他的期間中にaBLA申請がある場合を考えれば問題はないから、本件のような特別な場合を前提に法解釈するのは妥当ではない。

b. の点について、CAFCは、承認後の通知は義務的であるとした。そのため、サンドは、承認後180日は上市できないとした。理由は以下のとおりである。

BPCIAは、受理後通知と異なり、上市通知については規定どおりなされないことを想定していない。

サンドは、④⑤の措置には上市通知がなされなかった場合も含むから、BPCIAは上市通知がなされなかったことを想定している、と主張している。

そうかもしれないが、本件ではサンドは受理後通知もしていない。また、上市通知は独立した条項であり、受理後通知がなされなくても可能である。上市通知を定めたのは、RPSに特許訴訟を提起するか検討期間を与えるためである。したがって、受理後通知をしなかった者には、上市通知は義務的である。

以上から、サンドは、承認後180日すなわち2015年9月2日以前には上市できない。

3) その他

なお、本件では、第1及び第2の争点について、それぞれ反対意見がある<sup>56)</sup>。また、両当事



者はEn Bancでの再審査を求めたが、2015年10月に否決されている。

**(5) 裁量上告申立と米国訟務長官（代理）が提出したアミカス・キュリエ<sup>57)</sup>**

本件については、サンドが上記第2の争点について裁量上告申立（サーシオレイライ， writ of certiorari）を行い，その後，アムジェンが上記第1の争点について条件付反対申立（conditional cross-petition）を行い，両当事者は連邦最高裁でのレビューを求めている。

これに対し2016年6月，連邦最高裁は，訟務長官に意見を述べるよう促し，同年12月，訟務長官（代理）は連邦最高裁にアミカス・キュリエを提出し，本件をレビューすべきという意見を述べている（上述のように，その後，連邦最高裁は申立を受理した）。

**1) アミカス・キュリエの内容**

訟務長官（代理）は，アミカス・キュリエの中で，上記2つの争点について，サンドを支持している。

CAFC判決と最も異なるのは，義務違反か否かをメルクマールとするのではなく，仮にこの2点がいずれも義務的なものだとしても，BPCIAはかかる違反を新たな権利発生の原因として創設しているわけではないから，BPCIAによる独自の救済を認めるのは妥当でないとしている点である。そして，BPCIAは，パテントダンスの間は訴訟提起を制限しているが，その規定に従わない場合は，端的に訴訟を提起すればよいのであり，義務違反のあることを理由に差止ができるわけではない，と述べている<sup>58)</sup>。

その上で，上市通知については，条文が求めているのは上市前180日という点だけであるし，RPSが争うつもりもない場合でも承認後180日の追加的排他期間が認められるのは妥当でない等として，上市通知は，承認後でなくても構わないと述べている。

**2) その他**

その他，本件では，CAFCの判断後に承認後180日も過ぎ，サンドは，バイオ後続品であるザルシオの販売を既に開始している。したがって，そもそも裁判所が今でも判断を示せるのかというムートネスの問題がある<sup>59)</sup>。しかし，訟務長官は，180日の間に訴訟を終わらせるのは短すぎるし，両当事者は，今後もバイオ後続品に関し同様の問題を抱えること等を理由として本件はムートではないと述べている。

また，特許侵害訴訟の方は，後述のペグフィルグラスチム（商品名：ニューラスト（Neulasta））の件とともに，現在地裁で審理されている。

**(6) アポテックスとの訴訟**

ニューボジェンのバイオ後続品については，もう1件訴訟がある（南フロリダ連邦地裁）。アムジェンが，アポテックスを訴えたものである。

この訴訟は，後にアムジェンがニューラストのバイオ後続品についてアポテックスを訴えた訴訟と併合審理された。

そして，2016年9月に特許侵害についての判断がなされ，いずれのバイオ後続品についても侵害がないとされた<sup>60)</sup>。

アムジェンは控訴している（判断は未だ出ていない）。

ところで，この訴訟では，上記ニューラスト後続品について，上述のサンドの件と同じように上市通知が問題となった。

この件では，アポテックスも，aBLA申請が承認されていない間にアムジェンに対し上市通知を行っていた<sup>61)</sup>。他方，アポテックスはサンドと異なり受理後通知を規定どおり行っていた。

それでも，地裁はアポテックスに対して販売等の差止の仮処分を命じた。

次は，これに対するCAFCの判断である。

(7) **Amgen v. Apotex No. 2016-1308 (Fed. Cir. 2016)**

CAFCは、同年7月の判決において、受理後通知をしていようがまいが、承認後の上市通知は義務である、とした。そして、バイオ後続品の承認後180日迄の間aBLA申請者の上市を差し止めた地裁による仮処分は正当であるとした。なお、このバイオ後続品は未承認である。

上述のように、現時点では、裁判所が特許侵害を認めない一方、BPCIAの解釈により承認後180日の排他的期間とその間の差止を認めている。

仮処分による差止めについては、アポテックスが連邦最高裁に対し裁量上告申立を行っていたが、2016年12月、連邦最高裁はこれを取り上げないとした。

### 4. 3 その他の訴訟

(1) **ヤンセン v. セントリオン事件<sup>62)</sup>**

現在、インフリキシマブ（レミケード (Remicade)）のバイオ後続品を巡り、マサチューセッツ連邦地裁において、ヤンセンがセントリオンを訴えている。ダブルパテントによる一部の特許無効についてサマリージャッジメントがあり、特許は無効とされた。ヤンセンはCAFCに控訴している。その他については連邦地裁で審理されている。

(2) **ヤンセン v. ハイクロン事件<sup>63)</sup>**

上記 (1) 同様、インフリキシマブ（レミケード (Remicade)）のバイオ後続品を巡り、ユタ連邦地裁において、ヤンセンがハイクロンを訴えている。

(3) **アムジェン v. ホスピーラ事件<sup>64)</sup>**

現在、赤血球生成刺激剤（エポエチンアルファ）（エポジェン (Epoen)）及び（プロクリット (Procrit)）のバイオ後続品を巡り、デラ

ウェア連邦地裁において、アムジェンがホスピーラを訴えている。

この件では、ディスカバリーの範囲についてBPCIAが制限しているかどうか、具体的には訴訟で主張されている特許とは関係がないがRPSが保有している他の特許には関係のある製造情報について開示を命じられるかが問題となり、連邦地裁はこれを否定した。

現在、このディスカバリーの件はCAFCに控訴されている。

その他については連邦地裁での審理が予定されている。

(4) **イミュネックス v. サンド事件<sup>65)</sup>**

現在、エタネルセプト（エンブレル (Enbrel)）のバイオ後続品を巡り、ニュージャージー連邦地裁において、アムジェンやイミュネックスがサンドを訴えている。

(5) **アブビー v. アムジェン事件<sup>66)</sup>**

現在、アダリムマブ（ヒュミラ (Humira)）のバイオ後続品を巡り、デラウェア連邦地裁において、アブビーがアムジェンを訴えている。

この件では、アムジェンがaBLA申請者である。

## 5. おわりに

BPCIAの用意する手続き、特にパテントダグランスは複雑で精緻である。規定どおりの手順を踏むだけでもBPCIAの十分な理解が必要になる。しかし、それに止まらず、規定を遵守することによってBPCIAが用意した利益を享受するのではなく、サンド等が採ったように、むしろかかる利益の享受を放棄して、用意された手順を踏まない方が自社に利益なのかもしれない。しかし、その場合、法的リスクはないのだろうか。

米国では、未だに販売されているバイオ後続

品は多くはない。しかし、以上述べたように、既に裁判所において重要な法的論点が複数提示され、近々連邦最高裁が判断を示すことが予想される。

これは、バイオ後続品メーカーが、様々な挑戦をしているということであろう。挑戦は、無謀であれば自社に損失をもたらす。しかし、挑戦が合法で自社に利益なら果敢に採用すべき場合もあろう。その判断は難しいが、まずは制度全体を充分理解することが重要である。

本稿は不十分なところも少なくなかろうが、深入りした議論は避けて、制度全体や近時の動向を短時間で理解できるように可能な限り簡潔に記載したつもりである。本稿が、バイオ後続品を巡る状況（特に法的側面）の理解の一助になれば幸いである。

## 注 記

- 1) 現在、「バイオ医薬品」の典型は遺伝子組み換え製剤であるが、本稿はそれに限定しておらず、また「生物由来製品」、「生物学的製剤」等と厳密に区別して「バイオ医薬品」の語を用いていない。
- 2) 中外製薬株式会社代表取締役会長CEO永山 治「日本の医薬品産業の課題と解決の方向性」13頁、[http://www.c-hotline.net/docs/html/CHPH6725/dl/chph161214\\_1.pdf](http://www.c-hotline.net/docs/html/CHPH6725/dl/chph161214_1.pdf) (Web参照日：2017年1月8日)
- 3) Biosimilar。なお、「バイオシミラーという用語は、2004年にオランダのSchellekensが『ジェネリック医薬品』と区別するために提案したものである。」とのことである。(亀田秀人、関節リウマチ治療における生物学的製剤の選択と適正使用, p. 98, 2015, 日本医学出版)
- 4) Biologics Price Competition and Innovation Act
- 5) Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
- 6) The Hatch-Waxman ActまたはDrug Price Competition and Patent Term Restoration Act
- 7) Abbreviated New Drug Application
- 8) 竹田和彦, 特許の知識 第8版, p.530, p.531, 2006, ダイヤモンド社
- 9) みずほ情報総研株式会社, 厚生労働省医政局経済課委託事業 平成25年度 後発医薬品の産業振興及び安定供給確保対策事業報告書, p.16, 2014
- 10) 最初にパラグラフ IV 証明に成功した後発医薬品メーカー等。公正取引委員会 競争政策研究センター, 医薬品市場における競争と研究開発インセンティブ—ジェネリック医薬品の参入が市場に与えた影響の検証を通じて—, p.23, <https://www.jftc.go.jp/cprc/reports/index.files/cr-0115.pdf> (Web参照日：2017年1月8日)
- 11) Food and Drug Administration
- 12) 前掲注10) p. 24
- 13) 連邦取引委員会 (FTC, Federal Trade Commission), Emerging Health Care Issues: Follow-On Biologic Drug Competition, p.12, 2009
- 14) 新有効成分含有医薬品の場合, 原則5年。他国の例と合わせて、「データ保護期間」と呼ばれることもある。参照：前掲注10) p. 24
- 15) Public Health Service Act
- 16) ただし、モノクローナル抗体やサイトカイン等のうち一部バイオ医薬品は管轄が変更されて、CDERで承認審査が行われるようになったという (CDERはNDAの対象)。参照 一般財団法人知的財産研究所, 医薬品等の特許権の存続期間の延長登録制度及びその運用の在り方に関する調査研究報告書 p. 95
- 17) 厚生労働省, バイオシミラーの現状について, p.5, 2015
- 18) 参照 小嶋勝等, パテント, Vol. 60, No.8, p.75, 2007
- 19) <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-98/pdf/STATUTE-98-Pg1585.pdf> (Web参照日：2017年1月8日)
- 20) Biologics License Application
- 21) abbreviated Biologics License Application
- 22) Patient Protection and Affordable Care Act
- 23) 前掲注3)
- 24) バイオ医薬品の製造では細胞株の厳格な条件下での培養などの工程があるため、翻訳後修飾としての糖鎖付加などは完全にコントロールしきれない、とされる。前掲注3)
- 25) reference product
- 26) FDAの場合。前掲注3), 参照 “FDA Webinar - FDA’s Overview of the Regulatory Guidance for the Development and Approval of Biosimilar

- Products in the US”, <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm428730.htm> (Web参照日：2017年1月8日)
- 27) 42 U.S.C § 262(k) 申請 (§ 262(k) application or subsection (k) application) 等とも言われている。
- 28) interchangeable
- 29) FDA, Information on Biosimilars, <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars> (Web参照日：2017年1月8日)
- 30) 前掲注29)
- 31) 42 U.S.C. § 262(k) (6)
- 32) reference product sponsor
- 33) 2015年にTPP交渉で議論になったのは、この期間のことである。みずほ情報総研, TPP合意が各国の医薬品特許期間にもたらす影響, <https://www.mizuho-ir.co.jp/publication/contribution/2016/drugmagazine1601.html> (Web参照日：2017年1月8日)
- 34) *Amgen v. Sandoz* 794 F.3d 1347 (Fed. Cir. 2015) でのNewman判事の一部賛成意見参照p.3
- 35) 中道徹, 知財ぷりずむ, Vol.5, No.53, pp. 6-7, 2007
- 36) 35 U.S.C. § 271(e) (2)
- 37) declaratory-judgement action, DJ actionとも言われてる。
- 38) 42 U.S.C. § 262(1)が規定する手続きである。
- 39) この区分は、2016年12月8日に前掲注34)の事件の判決に対し、最高裁判所に提出された裁量上告申立(サーシオレイライ, writ of certiorari)及び条件付反対申立(conditional cross-petition)に関連し、米国訟務長官(代理)が提出したアマカス・キュリエの中で述べられたところによる(本文の4.2 (5) 参照)。
- 40) <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411424.htm> (Web参照日：2017年1月8日)
- 41) 承認申請にかかるバイオ医薬品の製造に使用される工程を記載したもの(なお、RPSにより要求された情報を開示してもよい)。42 U.S.C. § 262 (1) (2) (A) 及び(B)
- 42) 42 U.S.C. § 262(1) (9) (C) 後掲注45) 参照
- 43) Secretary of Health and Human Services
- 44) 具体的には、上記②③の特許侵害とならない事由を適時に示さない場合、上記③②の特許数を適時に示さない場合、上記③⑤の訴状の写しを適時に提供しない場合等。
- 45) BPCIAにおいては、適切な情報提供がない場合は、aBLA申請が擬制侵害行為とされ、これに対する救済は確認判決を求める訴訟提起である(35 U.S.C. § 271(e) (2) (C) (ii), 42 U.S.C. 42 U.S.C. § 262(1) (9) (C), 28 U.S.C. § 2201)。後述の判決で、①①の受理後通知がされない場合の救済について「侵害訴訟」と述べられているのも、この確認判決を求める訴訟のことである。
- 46) *Sandoz Inc. v. Amgen Inc.*, No. 3:13-cv-2904, 2013 WL 6000069 (N.D. Cal. Nov. 12, 2013)
- 47) バイオ後続品は、2016年8月に承認されている(商品名エレルジ (Erelzi))。ただし、2017年1月ロイターに語ったところによれば、サンドは特許紛争が解決するまで(早くとも2018年の前には)、販売を開始しないとしている。
- 48) United States Court of Appeals for the Federal Circuit
- 49) *Celltrion Healthcare v. Kennedy Trust for Rheumatology Research* (S.D.N.Y. Dec. 1, 2014) 及び *Hospira, Inc. v. Janssen Biotech, Inc.* (S. D.N.Y. Dec. 1, 2014) いずれも、ヤンセン・バイオテック社が販売する商品名レミケード (Remicade) のバイオ後続品を巡るもの。ケネディは一部の特許権者。なお、バイオ後続品は、2016年4月に承認されている。商品名インフレクトラ (inflectra, 米国初のBPCIA下で承認されたモノクローナル抗体のバイオ後続品)。米国では2016年10月よりファイザーが販売。
- 50) 顆粒球コロニー刺激因子, G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor)
- 51) サンドのバイオ後続品は、ザルシオ (Zarxio)。ザルシオは2015年3月にFDAに承認され(BPCIA最初の承認)、同年9月にBPCIAによる米国初のバイオ後続品として販売された。なお、日本やヨーロッパでは、それ以前にニューボジェン(日本の商品名はグラン)のバイオ後続品が販売さ

- れている。
- 52) Supreme Court of the United States
- 53) <https://www.supremecourt.gov/search.aspx?filename=/docketfiles/15-1039.htm> (Web参照日：2017年2月1日)
- 54) 本件には、カルフォルニア州法に基づく不正競争の問題等、他にも多岐に渡る論点があるが、本稿では、本文で述べた2点についての議論に絞って述べている。
- 55) 前掲注34)の事件と同じ。
- 56) 本判決は、3人の裁判官によるものであるが、*Lourie*判事が法廷意見を書き、*Newman*判事が第1の争点について反対意見を書き(第2の争点については補足意見を書いている)、*Chen*判事が第2の争点について反対意見を書いている。
- 57) 前掲注39)
- 58) 条件付反対申立において、アムジェンは受理後通知を強制できるとしたが、訟務長官(代理)はこれも認められないとしている。
- 59) ムートネスの法理とは、司法がどのような事件について判断を示すことのできるのかという問題を扱う法理論のうち、紛争が解決されたり消滅したりしたことを理由に事件争訟性が失われるため裁判所は判断をせずに訴訟を打ち切るという法理である。
- 60) *Amgen v. Apotex* (S.D. Fla. Apr. 7, 2016)
- 61) 判決時にも承認されていなかった。
- 62) *Janssen v. Celltrion* No. 15-10698-MLW (D. Mass.)。なお、*Janssen v. Celltrion* No. 16-11117-MLW (D. Mass.)も併合審理されている。
- 63) *Janssen v. HyClone* No. 16-00071-BCW (D. Utah)
- 64) *Amgen v. Hospira* No. 15-839-RGA (D. Del.)
- 65) *Immunex v. Sandoz* No. 2: 16-01118-CCC-JBC (D.N.J.)
- 66) *Abbvie v. Amgen*, No. 16-666-SLR (D. Del.)

(原稿受領日 2017年1月12日)

