

Patent Use Codeの記述に基づく 医薬品ライフサイクルマネジメント

リチャード D. ケリー*

山 崎 昭 宏**

尾 上 友 紀***

抄 録 2010年4月、CAFCよりNovo Nordisk A/S v. Caraco Pharmaceutical Laboratories, Ltd.の判決が出された。この事例は、先発医薬品メーカーがPatent Use Codeの記述に基づいて後発品のFDA承認を阻止したもので、医薬品ライフサイクルマネジメントにおける一つの戦略を示す点で意義が大きい。これまで、先発品メーカーが医薬品化合物の用途に関する特許を取得している場合、後発品メーカーはその製品が「特許された用途」とは異なる用途に使用される製品として「carve-out」申請をFDAに行ってきた。その場合、先発品メーカーは「特許された用途」の範囲を示すPatent Use Codeの記述をFDAに提出し、FDAがその記述に基づいて後発品の申請内容が適切に「carve-out」されていると判断すれば申請を承認する。今回の事例では、特許侵害訴訟中にCaracoが「carve-out」申請に切り替えたところ、Novo NordiskがPatent Use Codeの記述を変更した為、後発品の「carve-out」ができなくなりFDAが申請を否認する結果となった。この判決を考慮し、用途特許のPatent Use Codeの記述については十分検討する必要がある。

目 次

1. はじめに
2. 先発医薬品及び後発医薬品のFDA承認申請
 2. 1 先発医薬品の承認申請
 2. 2 後発医薬品の承認申請
3. Patent Use Codeの記述
4. Novo Nordisk事件
 4. 1 対象医薬品及び関連特許
 4. 2 特許侵害訴訟の経緯
 4. 3 本事件の特徴
5. 結 論
6. おわりに

1. はじめに

これまで先発医薬品メーカーにおいては、ある特定の用途や適応症に対して有効な医薬品化合物が見出された後も、新規用途への有効性

に関する研究開発及び特許の取得が行われてきた。しかしながら、そのような用途特許の特許期間内であっても、後発医薬品が「特許された用途」とは異なる用途に限って使用される製品としてFDA承認を受けることが可能であるため、用途特許に基づくライフサイクルマネジメントはあまり有効でない場合が多い。そのような状況の中、Novo Nordiskの事例はPatent Use Codeの記述に基づき用途特許を利用したライフサイクルマネジメントを可能にしたとい

* オブロン、スピーバック、マクレランド、マイヤー & ニュースタット法律事務所 米国弁護士 Richard D. KELLY

** 同 上 Akihiro YAMAZAKI

*** オブロン、スピーバック、マクレランド、マイヤー & ニュースタット法律事務所 テクニカルアドバイザー Yuki ONOE

うものであり、医薬品メーカーにとっては注目すべき判例である。

2. 先発医薬品及び後発医薬品のFDA承認申請

2. 1 先発医薬品の承認申請

米国食品医薬品局（FDA）は、連邦食品医薬品化粧品法（Federal Food, Drug & Cosmetic Act）に従って医薬品の販売申請を承認する。同法に基づき、先発医薬品メーカーは、新薬承認申請（NDA）を通じて先発品の承認申請を行う。

NDA承認を受けた先発医薬品メーカーは、その医薬品に関する物質特許、製剤特許、使用方法に関する特許など全ての特許を特定し、FDAに情報提供しなければならない。これは後発医薬品の市場導入促進を目的としており、以下の通り21 U.S.C. § 355(b)(1)(G)に定められている。

(G) . . . The applicant shall file with the application the patent number and the expiration date of any patent which claims the drug for which the applicant submitted the application or which claims a method of using such drug and with respect to which a claim of patent infringement could reasonably be asserted if a person not licensed by the owner engaged in the manufacture, use, or sale of the drug. If an application is filed under this subsection for a drug and a patent which claims such drug or a method of using such drug is issued after the filing date but before approval of the application, the applicant shall amend the application to include the information required by the preceding sentence.

（下線追加）

従って先発医薬品メーカーは、NDA申請した医薬品化合物自体をクレーム化している特許やその使用方法をクレーム化している特許であって、第三者に対して侵害訴訟を提起し得る（“a claim of patent infringement could reasonably be asserted”）特許について、その特許番号及び特許期間満了日をFDAへ通知しなければならない。

更に先発医薬品メーカーはFDAに提供した情報を随時更新する必要がある、NDA承認後に関連特許が発行された場合、その特許についても発行日から30日以内にFDAに通知する義務がある（21 U.S.C. § 355(c)(2)）。

(2) . . . if the holder of an approved application could not file patent information under subsection (b) of this section because no patent had been issued when an application was filed or approved, the holder shall file such information under this subsection not later than thirty days after the date the patent involved is issued. Upon the submission of patent information under this subsection, the Secretary shall publish it.

（下線追加）

FDAに通知された特許及びそのUse Codeは公開され、FDAの管理する医薬品リスト「Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations」（通称オレンジブック）に掲載される。オレンジブックには、各医薬品に関連する特許情報に加えて、先発医薬品メーカーの有する他の独占権に関する情報も記載されており、小児用医薬品に対する独占権や、新規の化合物、用法、適応症に対する独占権な

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

どの情報とその独占期間満了日についても確認することができる。

2. 2 後発医薬品の承認申請

(1) パラグラフ I –IVによるANDA申請

後発医薬品は、通称ハッチ・ワックスマン法 (Hatch-Waxman Act) により設けられた簡略新薬承認申請 (ANDA) を通じて承認申請が行われる。

NDAに関する特許や独占権情報のオレンジブックへの記載は、後発医薬品メーカーに対する通知という役割を果たしている。そのような市場独占状況の中で後発医薬品メーカーがANDAを通じて後発品の販売申請を行う際、オレンジブックに記載の特許に関して何らかの証言 (certification) を行う必要がある。Certificationの内容は、状況に応じてパラグラフ I, II, III, IVと呼ばれる4種類から選択される。(表1)

表1 パラグラフ I –IV Certification

	Certificationの内容
パラグラフ I	オレンジブック記載の関連特許が存在しない
パラグラフ II	オレンジブック記載の関連特許の特許期間が満了している
パラグラフ III	オレンジブック記載の特許満了日まで承認を求めない
パラグラフ IV	オレンジブック記載の特許については無効、実施不能、あるいは非侵害

(2) 「carve-out」申請

上記の4種類のcertificationに基づくANDA申請以外に、状況によっては「carve-out」申請を行うことも可能である。この申請は、通称「セクションviiiステートメント」を提出して行うANDA申請であり、「特許された用途」とは異なる用途に限りて使用される製品として後発医薬品のFDA承認を申請するものである。

医薬品の場合、複数の用途や利用方法が見出され、物質特許の特許期間が満了した後であってもいくつかの用途特許が有効に存在することが多い。しかし、その医薬品の全ての用途が特許によりカバーされているとは限らず、特許されていない用途が存在する状況がしばしば見られる。その場合、後発医薬品メーカーは「特許された用途」とは異なる用途に限りて使用される製品としての「carve-out」申請を行うことが可能である。具体的には以下のような状況が考えられる。

例えば、先発医薬品メーカーが用途Aに対して有効な医薬品化合物1を見出し、用途Aの化合物1を特許1にクレームする。更に、同化合物の用途Bに対する有効性を見出し、特許2に用途Bのクレームを記載する。オレンジブックには、特許1及び2の特許番号及び特許期間満了日が掲載される。特許1の期間満了後、特許2の有効期間内であっても後発医薬品メーカーは、特許に記載されていない用途Cを基に化合物1のANDA申請を行うことができる。この場合のANDA申請が「carve-out」申請と呼ばれるものであり、後発品が特許に記載の用途や適応症以外の目的に使用されるものであるという内容の「セクションviiiステートメント」をFDAに提出する。この様なANDA申請方法が21 U.S.C. § 355(j)(2)(A)(viii)に定められている為、その名で呼ばれている。

3. Patent Use Codeの記述

後発医薬品メーカーが「carve-out」申請を行った際、FDAがその承認可否判断に使用するのが、Patent Use Codeの記述 (narrative) 部分である。この記述の部分には「特許された用途」が記載されており、それにPatent Use Codeと呼ばれるFDAが使用する特定の番号が加えられる。例えば、後述する医薬品PRANDIN[®]でFDAが使用したのは「U-546-use

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

of repaglinide in combination with metformin to lower blood glucose」であった。FDAは、Patent Use Codeの記述部分の内容に基づき、後発品のANDA申請が適切に「carve-out」されて特許の範囲に含まれていないと判断すれば、後発品の販売申請を承認する。ここでポイントとなるのは、FDAが先発医薬品メーカーの提出したPatent Use Codeの記述に依存して特許の保護範囲を考慮している点である¹⁾。

現在のところFDAでは、Patent Use Codeの記述部分が正確か否かに関する審査が行われておらず、行政上の手続きが正しく行われているか否かの簡単な判断がなされているのみである。事実上、FDAはNDA保持者が提出した記述に特定の番号を付与しているに過ぎない。この点に注目した先発医薬品メーカーにおいては、Patent Use Codeの記述に基づいて、後発品の「carve-out」申請を制限しようという動きが見られる。その一例が、以下に記載するNovo Nordisk A/S v. Caraco Pharmaceutical Laboratories, Ltd. である。

4. Novo Nordisk事件

4. 1 対象医薬品及び関連特許

本件の対象となった医薬品は、Novo NordiskがNDAを保持するPRANDIN[®]である。PRANDIN[®]は、有効成分リパグリニド (repaglinide) を含む医薬品で、2型糖尿病成人患者の血糖値コントロールの為、食事や運動療法と合わせて使用される。PRANDIN[®]に対してNDA承認されている使用形態は以下の通りである。

- 1) 単独での使用 (by itself, monotherapy)
- 2) メトホルミンとの組み合わせ使用 (in combination with metformin)
- 3) チアゾリジン系薬剤との組み合わせ

せ使用 (in combination with thiazolidinediones (TZDs))

PRANDIN[®]に関連するとしてオレンジブックに記載された特許は、米国再発行特許RE 37,035 (035特許)と米国特許6,677,358 (358特許)であった。035特許は、リパグリニド自身をクレームする化合物特許であり、特許期間が2009年3月14日までであった。358特許は、上記の2)に相当するリパグリニドとメトホルミンとの組み合わせ使用による糖尿病治療方法をクレームする特許であった。358特許は2018年6月12日まで有効である。Novo Nordiskは、上記使用形態のうち、1) 単独使用と3) TZDとの組み合わせ使用に関する特許は保有していない。

当初、358特許に関してオレンジブックに掲載された情報は「U-546-use of repaglinide in combination with metformin to lower blood glucose」というものであった。これは、FDAでの標準的なプラクティスに基づいてNovo Nordiskが提出した記述「use of repaglinide in combination with metformin to lower blood glucose」にFDAが「U-546」という番号を付与したものであった。

4. 2 特許侵害訴訟の経緯

2005年2月、後発品メーカーCaraco Pharmaceutical Laboratoriesは、リパグリニドに関するANDA申請を行った。この時点でのANDAの内容は、035特許に対するパラグラフⅢ (035特許切れ以後の販売承認を申請)と358特許に対するパラグラフⅣ (358特許は無効、実施不能、又は非侵害)に基づく申請を行うものであった。これを受けてNovo Nordiskは、2005年6月にCaracoに対する特許侵害訴訟を提起した。訴訟が進行する中で2008年4月にCaracoは、リパグリニドとメトホルミンの組み合わせ使用を医薬品のラベルに記載した場合、358特許の侵

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

害となる点について同意 (stipulation) した上で、ANDAを「carve-out」申請に切り替えた。即ち、ANDAにおいて358特許の Paragraph IV から「セクションviiiステートメント」に変更することによって、358特許に記載の用途以外の用途に限られる後発品としてのANDA承認を求めたものとなった。ANDA申請内容の変更を受けたFDAは、そのようなcarve-outラベルであればANDA申請を承認する意向を示した。

この後にNovo Nordiskが行ったのが、本稿の主題であるPatent Use Codeの記述の変更である。2009年5月にNovo NordiskはPRANDIN[®]のPatent Use Codeの記述部分を変更した3542フォーム²⁾をFDAに提出した。変更後の記述は「a method for improving glycemic control in adults with type II diabetes mellitus.」であった。これに対しFDAは、オレンジブックにおけるPRANDIN[®]のPatent Use Code U-546を取り消し、Novo Nordiskが提出した記述に新たな番号「U-968」を付与してオレンジブックに掲載した。FDAは、Caracoの「carve-out」申請を承認する意向を示していた時点とは状況が変わったと判断し、更にCaracoの提案したラベルがU-968の記述範囲と重なる為、「carve-out」が適正でないとして「セクションviiiステートメント」を含むラベルの使用を否認した。その結果、Caracoのラベルは「リパグリニドとメトホルミンの組み合わせ使用」から変更不可能となり、以前のstipulationに基づき、侵害を認めざるを得なくなった。

この時点で、CaracoがFDAの判断を不服とし、PRANDIN[®]のPatent Use Code をU-968からU-546に変更するようNovo Nordiskに命じる旨の地裁判決を求めたことは言うまでもない。Caracoの反訴 (counterclaim) によれば、358特許がリパグリニドの1種類の用途しか含まないにも関わらず、U-968は同特許が3種類の用

途全てを含むように書かれているため、記述内容が誤りであり不当に広い範囲の記述となっていると主張している。地裁ではその主張が認められたものの、CAFCではPatent Use Codeの記述変更を求める反訴自体を認めないという判決となった。

この判決の基になったのはハッチ・ワックスマン法における条項であり、その条項では、Paragraph IV訴訟において後発品メーカーが反訴として提起できる内容を特定のものに制限している。反訴で提起できる主張は、NDA保持者が関連特許として特定した特許が、NDAの医薬品化合物或いはそれを使用する方法をクレームしていないというものである (“on the ground that the patent does not claim either (aa) the drug for which the application was approved; or (bb) an approved method of using the drug”)³⁾。

CAFCは、オレンジブックに記載の特許情報のうち、後発品メーカーが反訴の対象とできるのは特許番号とその特許期間満了日のみであると判断した。Patent Use Codeの記述は特許情報、特許期間満了日ではない為、記述内容を問題としたCaracoの反訴そのものが不相当と結論付けた。この地裁での訴訟においてCaracoは、Novo Nordiskが358特許の範囲に関して不正確な表記を行ったとする特許の誤用 (misuse) についても主張したが、地裁、CAFC共にその点については判決を下していない。

4. 3 本事件の特徴

この事件では、Novo Nordiskがある意味運が良かったという点についても注目すべきである。358特許に関してCaracoがもし初めにParagraph IVではなく「セクションviiiステートメント」を提出していたとすると、Novo NordiskがそのANDAに気付かないままFDAがANDA承認に至っていた可能性も十分にあ

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

る。それは、パラグラフⅢや「セクションⅧ ステートメント」に基づくANDA申請の場合、ANDA申請を行った旨をNDA保持者に通知する義務が無いからである。これに対し、CaracoのようにパラグラフⅣに基づくANDA申請を行った場合には、NDA保持者に対する通知義務が課される。パラグラフⅣに基づくANDA申請を行うことが可能になるのはNDA承認から4年目以降である為、NDA保持者としてはそれまでにPatent Use Codeの記述内容を検討する必要がある。

5. 結 論

Novo Nordisk事件のCAFC判決は意義深く、多大な影響をもたらすものである。この判決によれば、NDA承認を受けた医薬品に関してFDAに用途特許の情報を提供する場合、先発医薬品メーカーとしてはPatent Use Codeの記述を十分検討するのが望ましいことになる。現時点では、特許化された用途だけではなく、医薬品に対して見出されている全ての用途を含むような記述も可能である。そのような広範な記述に変更した場合、後発医薬品メーカーによる「carve-out」申請が制限され、パラグラフⅣに基づくANDA申請のみが選択肢として残されるという状況になる可能性もある。これにより、NDA保持者の独占期間が用途特許の特許期間に制限されることなく、有効なライフサイクルマネジメントを実現する可能性が広がる。少なくとも、パラグラフⅣに基づくANDA申請であればNDA保持者にANDA申請の通知がなされる為、侵害訴訟を提起して30ヶ月のANDA承認延期に導くことも可能となる。物質特許の期間が満了し、用途特許の期間満了が近づいている場合に特に有効な手段と考えられる。

6. おわりに

現時点では上述の手段に基づくライフサイク

ルマネジメントが可能であるが、今後の動向として考慮すべき点が2点ある。まず、オレンジブックに記載の用途や適応症に関する特許に対して、どれだけ広範な記述が今後許されるかである。また、Patent Use Codeの記述内容を後発品メーカーが争点として提起できるような法改正がなされるかどうか、この点についても注目すべきである。

Patent Use Codeの記述を効果的に記載することによる経済効果に関しては、Morgan Stanleyによる報告⁴⁾を参照されたい。

以上述べた通り、上記Novo Nordisk事件のCAFC判決を考慮すれば、オレンジブックに用途特許が適切に記載されているかを見直し、用途特許のPatent Use Codeの記述が適当であるか十分な検討をすることがNDA保持者にとって重要といえる。

注 記

- 1) 参考：Applications for FDA Approval to Market a New Drug, 68 Fed. Reg. 36676, 36682 (June 18, 2003).
- 2) 3542 フォーム (“PATENT INFORMATION SUBMITTED UPON AND AFTER APPROVAL OF AN NDA OR SUPPLEMENT”)は、NDA保持者がFDAに特許情報を提供する際に提出する書面であり、Patent Use Codeの記述はフォームの4.2aに記載する。
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM048345.pdf>
- 3) 21 U.S.C. § 355(j) (5) (C) (ii) (I).
- 4) Morgan Stanley September 1, 2010 publication “Pharmaceuticals Potential Selective Upside for Industry post Prandin® Ruling.”
<http://www.fdalawblog.net/files/morgan-stanley-rpt---puc-decision.pdf>

(原稿受領日 2010年10月29日)