

医薬用途発明の副作用低減効果の 請求項への記載に関する考察

会員 神谷 昌男

要 約

本稿は、「ベンゾチオフェン類を含有する医薬製剤」事件を題材にして、「タモキシフェンよりも子宮癌のリスクの低い」という請求項の発明特定事項における審決と判決の判断の違いを「副作用」という視点で考察することにより、医薬用途発明の副作用低減効果を請求項に記載する際の留意点を検討するものである。副作用が見つかる前提から考えると、副作用低減効果自体は、特定の医薬品が対象としている疾患を変えるものではなく、医薬用途発明の新たな用途を特定するためには有効ではないと考えられる。

目次

1. 事件の概要
 1. 1 本件発明
 1. 2 本件審決
 1. 3 本件判決
2. 考察
 2. 1 医薬用途発明の効果と用途の関係
 2. 2 副作用の前提
 2. 3 本件審決について
 2. 4 本件判決について
3. まとめ

1. 事件の概要

本件は、発明の名称を「ベンゾチオフェン類を含有する医薬製剤」とする下記特許について、被告が原告に対して無効審判を請求し、請求成立とされたため、原告がその取り消しを求めた審決取消請求事件である⁽¹⁾。

1. 1 本件発明

(1) 特許請求の範囲

本件特許（特許 2749247 号、請求項数 6）の訂正後の特許請求の範囲（請求項 1）に係る発明は（以下、「本件発明」という。）、以下のとおりである（請求項 2～6 は省略）。訂正の理由は、訂正前の本件発明が当然に備えているはずの性質を追加するものであり、明瞭でない記載の釈明を目的とするものである。

「ラロキシフェンまたはその薬学上許容し得る塩を活性成分として含む、ヒトの骨粗鬆症の治療または予防用医薬製剤であって、タモキシフェンよりも子宮癌の

リスクの低い医薬製剤。」（下線は訂正箇所。）

(2) 発明の詳細な説明

本件特許の明細書には以下の記載がある。

(ア) 本件発明の課題に関する主な記載

「エストロゲン療法に伴う重要な望ましくない影響に対する懸念、そして既存の骨喪失を覆すエストロゲンの能力が限定されている事は、骨に望ましい効果を産み、それでいて望ましくない効果をもたらさない、骨喪失のための代替療法の開発の必要性を支持するものである。」（【0003】）

「エストロゲンレセプターと相互作用をする、一般に抗エストロゲン剤として知られる化合物の使用によりこの必要性を満たそうとする試みは、あまり成功しなかったが、これは恐らくこれらの化合物が一般にアゴニスト／アンタゴニストの混合作用を表わすという事実によるものであろう。即ち、これらの化合物はエストロゲンのレセプターとの相互作用に拮抗することができるが、これらの化合物自身、エストロゲンレセプターを有する組織においてエストロゲンの応答を惹起し得る。故に、幾つかの抗エストロゲン剤は、エストロゲン療法に付随するのと同じ望ましくない作用を起こし易い。」（【0004】）

(イ) 本件発明の課題を解決するための手段と効果に関する主な記載

「本発明は、エストロゲン療法に伴う望ましくない作用なくして骨喪失を阻害する方法を提供し、よって骨粗鬆症の有効な且つ容認し得る処置としての役割を有する。」（【0005】）

「本発明は、式 I (中略) で示される化合物またはその薬学上許容し得る塩の有効量を、処置を必要とする人間に投与することからなる、骨喪失の処置のための新規な方法を提供するものである。」(【0008】)

「よって本発明は、骨喪失を阻害するが一次性標的組織に有意な影響を及ぼさない式 I の化合物の量を、処置を必要とする人間に投与することからなる、骨喪失の阻害方法を提供する。この特徴の組合せにより、通常のエストロゲン補充療法の望ましくない作用を進展させるおそれの少ない、慢性疾患の長期的処置が可能となる。」(【0010】)

(ウ) 本件発明の実施例の主な記載

「これらの研究において、塩酸塩として投与されたラロキシフェンもまた用量に依存して骨喪失を防止したが、これらの動物においては卵巣除去対照に比べ最小限の子宮重量の増加があっただけであった。」(【0070】)

「ラロキシフェンが骨喪失を阻害する能力をタモキシフェン(シグマ, セントルイス, MO) のそれと比較した。(中略) 比較的狭い用量範囲のラロキシフェンおよびタモキシフェンを、前記実施例に記載のように卵巣除去ラットに経口投与した。これら薬物のいずれも、大腿骨密度の低下を防止する能力を表わしつつ、子宮重量の増加により確定される中等度の向子宮活性を引き起こすのみであるが、幾つかの組織学的パラメータの比較は、これらの薬物で処理されたラットの間の著明な相違を立証した(第6表)。」(【0075】)

「上皮の高さの増大は治療物質のエストロゲン性の徴候であり、且つ子宮癌の発生率の増加と関連し得る。実施例1に記載のようにラロキシフェンを投与した場合、一つの用量のみにおいて、卵巣除去対照を上回る統計学的に測定可能な上皮の高さの増大があった。この事は、タモキシフェンおよびエストロゲンに関して観察された結果と対照的であった。与えられた全ての用量において、タモキシフェンは、上皮の高さを無傷のラットの増大に等しく、ラロキシフェンで観察された応答の約6倍増大させた。エストラジオール処置は、上皮の高さを無傷のラットより厚く増大させた。」(【0076】)

「エストロゲン性は、さらに、子宮の間質層への好酸球の浸潤という副作用を評価することによっても査定した(第6表)。ラロキシフェンは、卵巣除去ラットの間質層に観察される好酸球の数を何等増大させ

ず、一方タモキシフェンは、その応答において有意な増大を惹起した。エストラジオールは予想通り、好酸球の浸潤に著名な増大を惹起した。」(【0077】)

「間質および子宮筋層の厚さに及ぼすラロキシフェンおよびタモキシフェンの影響には、殆どまたは全く相違が検出できなかった。どちらの物質もこれらの測定において、エストロゲンの効果よりずっと小さな増大を惹起した。」(【0078】)

「4つの全パラメータを編集したエストロゲン性の合計得点は、ラロキシフェンのエストロゲン性がタモキシフェンより有意に低いことを示した。」(【0079】)

1. 2 本件審決

審決では、本件発明は、下記引用発明・甲1に基づいて当業者が容易に想到し得る事項であるとして、本件発明の進歩性を否定した。

(1) 引用発明

審決は、甲1(Breast Cancer Research and Treatment, Vol.10, PP31-35, 1987)には、以下の発明が記載されていると認定した。

「高齢の卵巣切除ラットの骨密度への作用を確認することを目的として、卵巣切除術を実施した9月齢の退役した経産雌ラットにケオキシフェン100 μ gを4か月間毎日経口処置した際に、卵巣切除による灰密度の低下を有意に遅らせた、抗エストロゲン薬であるケオキシフェン。」(「ケオキシフェン」と「ラロキシフェン」は同じ物質。)

(2) 一致点及び相違点

審決は、本件発明と引用発明との一致点と相違点を以下のとおり認定した。

[一致点] ラロキシフェンまたはその薬学上許容し得る塩を活性成分として含む医薬製剤である点。

[相違点1] 本件訂正発明1は、「ヒトの骨粗鬆症の治療又は予防用」であるのに対し、引用発明は、「高齢の卵巣切除ラットの骨密度への作用を確認することを目的として、卵巣切除術を実施した9月齢の退役した経産雌ラットにラロキシフェン100 μ gを4か月間毎日経口処置した際に、卵巣切除による灰密度の低下を有意に遅らせた」点(以下、「本件相違点1」という。)

[相違点2] 本件訂正発明1は、「タモキシフェンより子宮癌のリスクの低い」のに対し、引用発明は、この点についての記載がない点(以下、「本件相違点2」という。)

(3) 相違点に関する判断

審決は、本件相違点1は、引用発明および優先日における技術常識に基づいて当業者が容易になし得たことであるとした。そして、審決は、本件相違点2は、「タモキシフェンより子宮癌のリスクの低い」との条件を満たすために用法用量や添加剤などを検討したことが明細書に記載がなく、引用発明であるラロキシフェンまたはその薬学上許容し得る塩を活性成分として含む医薬製剤も本来備えている性質であるから、本件発明と引用発明とを異なる発明とすることができないとした。

1. 3 本件判決

原告は、本件相違点1, 2の判断の誤りを主張して審決の取り消しを求めたところ、判決は、審決が認定したのと同様に引用発明を認定し、本件発明と引用発明との本件相違点1, 2のいずれも引用発明および優先日における技術常識に基づいて当業者が容易に想到することができたとして、原告の請求を棄却した。以下に、本件相違点2に該当する判決を取り上げる。

「前記(1)によれば、エストロゲンの子宮に対する作用(エストロゲン作用)が子宮癌(具体的には子宮内膜癌)の発生に影響しているところ、タモキシフェンは、子宮に対してエストロゲン作用を示し、子宮成長を引き起こし、子宮内膜を増殖させて、子宮内膜癌の発生頻度を増加させることが技術常識となっていた。

他方、前記(2)によれば、ラロキシフェンは、子宮癌の発生に関係する子宮に対するエストロゲン作用がタモキシフェンよりも弱いことが周知であり、特に、子宮上皮細胞成長作用がタモキシフェンよりも弱いことも知られていた以上、当業者であれば、ラロキシフェンは、タモキシフェンよりも子宮癌のリスクが低いことを容易に予測し得たということが出来る。したがって、引用発明の「9月齢の退役した経産雌ラットにおいて卵巣切除による灰密度の低下を有意に遅らせたケオキシフェン」を、ヒトの骨粗鬆症の治療又は予防用医薬製剤として適用した場合に、タモキシフェンより子宮癌のリスクが低い製剤となることは、当業者が容易に想到することができたものと認められる。(下線筆者。)

「原告は、甲1には、子宮湿重量に対する影響がケオキシフェンとタモキシフェンとで同じであることの

みが開示され、ケオキシフェンはタモキシフェンと異なり子宮癌のリスクが低いことについて記載も示唆もないから、甲1に接した当業者は、ケオキシフェンが、タモキシフェンと異なり、子宮癌に関する徴候を増大させず、子宮癌のリスクが少ないことを予測することは困難で有り、(中略)という本件訂正発明の効果は、甲1からの予測を超えた有利な効果であると主張する。

しかしながら、前記2(1)のとおり、(中略)ラロキシフェンの方がタモキシフェンよりも、子宮湿重量の増加量がわずかに低いことが理解できる。そして、甲1には、「タモキシフェンよりも弱いエストロゲン作用を示す抗エストロゲン薬である、ケオキシフェンに、我々は着目した。」とも記載されており、ラロキシフェンは、子宮癌の発生に関係する子宮に対するエストロゲン作用がタモキシフェンよりも弱いことが周知であり、特に、子宮上皮細胞成長作用がタモキシフェンよりも弱いことも知られていたことからすれば、当業者であれば、ラロキシフェンは、タモキシフェンよりも子宮癌のリスクが低いこと、ラットにおいてタモキシフェンより子宮の上皮の高さの増大が少ないことを容易に予測し得たものと認められる。

したがって、相違点2及び4に係る本件訂正発明の効果は、当業者が甲1及び技術常識に基づいて予測し得る範囲内のものであり、相違点2及び4に係る本件訂正発明の構成は、当業者が容易に想到し得たものと認められる。(下線筆者。)

2. 考察

本件相違点2に係る「タモキシフェンより子宮癌のリスクの低い」という請求項の発明特定事項について、審決では、引用発明との差違ではないと判断したのに対して、判決では、引用発明及び技術常識から当業者が予測し得る範囲内のものであると判断した。本稿では、審決と判決との間に判断の違いが生じた理由の背景を「副作用」という視点を中心に考えてみたい。

2. 1 医薬用途発明の効果と用途の関係

「IL-17産生の阻害」事件⁽²⁾は、医薬用途発明において効果が発明特定事項として請求項に記載して認められた判決である。「IL-17産生の阻害」事件では「T細胞によるインターロイキン-17(IL-17)産生を阻害するためのインビボ処理方法において使用するため

の、インターロイキン-23 (IL-23) のアンタゴニストを含む組成物。」(下線筆者) という請求項の「T 細胞によるインターロイキン-17 (IL-17) 産生を阻害するため」という記載が、従来とは異なる作用機序により引き起こされる新たな用途を特定するものであり、本願発明の医薬品は引用発明の医薬品とは異なる条件の疾患の患者に対して選択的に利用されるとして、新規性、進歩性のある相違点として認められた。当該事件の判決から、医薬用途発明において効果が請求項の発明特定事項として認められるためには、当該発明特定事項が従来とは異なる条件の疾患の患者に選択的に利用されるための新しい使い方につながっていることが必要であるといえる。つまり、医薬品用途発明において、請求項に記載の効果は、どのような疾患を対象に医薬品が使用されるのかという用途と一体のものと考えることができる。このことは、医薬用途発明の用途が、医薬品の製造承認のために必要な添付文書の記載事項において、医薬品の適用対象疾患、作用・効果が記載される「効能又は効果」の欄に記載される⁽³⁾ということからも説明できる。

2. 2 副作用の前提

副作用というのは、ある特定の医薬品を使用したことによって、その医薬品の目的とする作用に伴って別の有害な作用が起こることによって見つかる。したがって、副作用を低減させるという新しい効果を見つけるためには、副作用が判明している特定の医薬品の存在が前提であり、副作用が判明している特定の医薬品の処方仕方の仕方(投与量や投与間隔など)を変更したり、副作用が判明している特定の医薬品と別の医薬品とを組み合わせたり、副作用が判明している特定の医薬品の構造を参考に類似した構造をもつ別の医薬品を選択したりして、特定の医薬品と比較してどれくらい副作用が減少したのかを測定していくことになる(この考えは特許・実用審査基準の記載からも説明できる⁽⁴⁾)。つまり、副作用を低減させるという効果自体は、副作用が判明している特定の医薬品が対象としている疾患を変えるものではないといえることができる。もし、副作用を低減させる効果を見つけて対象とする疾患が変わったならば、使用した特定の医薬品の新たな医薬用途発明(第2医薬用途)を見つけたというべきである。

2. 3 本件審決の判断

2.1, 2.2 から導かれる考え方から、本件相違点2に係る「タモキシフェンより子宮癌のリスクの低い」という請求項の発明特定事項が認められるか否かを考えてみたい。ラロキシフェンとタモキシフェンとの間に子宮癌が発生するリスクに差があったとしても、そのことによって、ラロキシフェンが対象としている骨粗鬆症の疾患への使用が変更されて、他の疾患に使用されるという新しい使い方にはならない。したがって、「タモキシフェンより子宮癌のリスクの低い」を請求項中の発明特定事項として認めないとするのが妥当であると考えられる。この場合、「タモキシフェンより子宮癌のリスクの低い」という本件相違点2の処理が難しくなるが、特許・実用審査基準の記載⁽⁵⁾や請求項中への効果の記載が発明特定事項として認められなかった「血管老化抑制剤および老化防止抑制剤」事件⁽⁶⁾、「抗骨粗鬆活性を有する組成物」事件⁽⁷⁾を参考にすれば、「タモキシフェンより子宮癌のリスクの低い」はラロキシフェンが化学物質として持っている性質を記載したに過ぎず、引用発明のラロキシフェンも発揮するものであり、実質的な相違点にはならないと判断することができる。本件審決では、副作用と用途との関係を述べていないが、上述の考え方で「タモキシフェンより子宮癌のリスクの低い」という請求項の発明特定事項を認めなかったのではないかと考えられる。

(なお、「タモキシフェンより子宮癌のリスクの低い」という表現は、ラロキシフェンとタモキシフェンとを比較したときに決まるラロキシフェンの効果であり、相対的なものである。このよう相対的な事項により効果を表現してラロキシフェンの用途が認められることが許されるとするならば、ラロキシフェンと様々な種類の化学物質との間の子宮癌のリスクを比較することで、多数の用途を生み出すことが可能になってしまう。したがって、相対的な比較により効果が決定される「タモキシフェンより子宮癌のリスクの低い」は、そもそも用途を特定できるような表現ではなく、その点からも発明特定事項として認めることができないという特許庁としての判断もあったのではないかと考えることもできる。)

2. 4 本件判決の判断

一方で、本判決では、「タモキシフェンより子宮癌

のリスクの低い」という発明特定事項を請求項の記載と認めている。その理由としては、「タモキシフェンより子宮癌のリスクの低い」には、女性のみが発生する「子宮癌」という疾患が特定されていることが挙げられる。男女の区別がなく骨粗鬆症の患者に対してラロキシフェンを投与していたのが、「タモキシフェンより子宮癌のリスクの低い」という記載によって、骨粗鬆症の合併症として子宮癌が発生する可能性の高い女性患者に限定して投与するというラロキシフェンの新しい使い方を示すようにも理解できる。本判決は、その点に注目したのではないかと考えられる。ただし、「子宮癌」という用語から「タモキシフェンより子宮癌のリスクの低い」がラロキシフェンの対象としている疾患を他の疾患に変更する新しい使い方であるかは微妙であり、本判決では、その点を進歩性による判断で取り扱っている。2.2で述べたとおり、副作用低減効果を見つける前提を考えると、タモキシフェンもラロキシフェンも、どちらもエストロゲン作用を発揮し、骨粗鬆症への使用に伴い子宮癌が発生することは知られていたことであり、本判決ではそのことを技術常識に認定している。そうすると、進歩性では、技術常識に合わせて、タモキシフェンとラロキシフェンとの間にエストロゲン活性にどれくらいの差があるのかということ判断すればよいことになる。その点については、本件発明の発明者がラロキシフェンをどうして選択しようと考えたのかという背景を追っていけば、ラロキシフェンが他の化合物と比べてエストロゲン作用において区別できるものであることに注目したことにたどり着くことは容易であり、進歩性の判断は難しいものではない。本判決が認めた技術常識は原告も被告も理解できる点であり、「タモキシフェンより子宮癌のリスクの低い」を請求項の発明特定事項

に認めた上で進歩性の判断を行うという本件判決は、原告と被告の双方にとっての納得のしやすさを考えると妥当なものであると言える。(本件発明の効果が引用発明から当業者の予測の範囲内であったのか否かということは本稿では検討しない。)

3. まとめ

これまで検討したとおり、副作用を低減させるという効果自体は、副作用が判明している特定の医薬品が対象としている疾患を変えるものではなく、医薬用途発明の新たな用途を特定するために請求項に発明特定事項として記載することは有効ではないと考えられる。医薬用途発明の副作用低減効果を請求項に発明特定事項として記載する際には、2.2で述べたとおり、副作用が判明している特定の医薬品の投与量や投与間隔などを変更したり、副作用が判明している特定の医薬品と別の医薬品とを組み合わせたりして、その工夫とともに請求項に記載するのが無難であると考えられる。

(なお、本稿は、筆者の個人的な見解であり、所属する組織とは全く関係ありません。)

(注)

- (1) 知財裁平成 27 年（行ケ）第 10166 号
- (2) 知財高判平成 30 年（行ケ）第 10036 号
- (3) 用途発明—医療関連行為を中心として—, 2006 年 12 月 20 日初版, 編集 財団法人知的財産研究所, pp.88-89
- (4) 特許・実用審査基準付属書 B 第 3 章「医薬発明」 「2.3.2 進歩性の判断の具体例」
- (5) 特許・実用審査基準Ⅲ部第 2 章第 4 節「特定の表現を有する請求項等についての取り扱い」 「2.2.1 その物が固有に有している機能, 特性等が請求項中に記載されている場合」
- (6) 知財高判平成 22 年（行ケ）第 10055 号
- (7) 知財高判平成 23 年（行ケ）第 10050 号

(原稿受領 2020.6.8)