

特集 《バイオ・ライフサイエンス》

用量・用法に特徴を有する 医薬発明の特許審査に関する日米欧比較

—2009年医薬審査基準改訂で何が変わったか—

平成21年度バイオリフサイエンス委員会第1部会

小合宗一・吉田尚美・都祭正則・堀越真弓・渡辺浩司・渡邊陽一

目次

1. はじめに
2. 調査方法
3. 各医薬品の特許の審査事例
 3. 1 フォサマック
 3. 2 キュビシン
 3. 3 タキソール
 3. 4 ジスロマック
 3. 5 イリボー
4. 全体の考察
 4. 1 特許・実用審査基準改訂の経緯
 4. 2 わが国の実務と欧米の実務との比較
 4. 3 平成21年審査基準改訂の意義
 4. 4 審査基準改訂後の登録事例
 4. 5 今後の課題
5. まとめ

1. はじめに

2009（平成21）年度バイオリフサイエンス委員会第1部会では、内閣知的財産戦略本部での先端医療分野における特許保護の在り方についての審議（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、2008年11月25日～2009年5月29日）の進行と、その結果を受けた特許庁での特許・実用審査基準改訂（2009年10月23日）とをウォッチしつつ、バイオ関連・医薬発明の審査・運用について検討した。内閣知的財産戦略本部の先端医療特許検討委員会は、専門家の予測を超える効果を示す新用法・用量を特徴とする医薬を新たに特許対象とする結論を出した。そこで、当該分野の発明の出願がわが国でどのように審査されてきたかを、対応出願の欧米での審査状況と比較して検討した。

2. 調査方法

前記先端医療特許検討委員会で議論の対象となった

医薬品を中心に、用量・用法に特徴があるとされる医薬品をリストアップし、それぞれを保護する特許の出願明細書を特定し、日・米・欧三極の特許庁で審査記録が入手できる案件を選んだ。最終的に、フォサマック（アレンドロネート、骨粗鬆症治療薬）、キュビシン注（ダプトマイシン、抗生物質）、タキソール（制癌剤）、ジスロマック SR（アジスロマイシン水和物、抗生物質）及びイリボー（ラモセトロン塩酸塩、セロトニン5-HT₃受容体拮抗剤）の5つの医薬品の特許について検討した。

3. 各医薬品の特許の審査事例

3. 1 フォサマック

(1) 販売している医薬についての特徴

骨粗鬆症の治療薬として、アレンドロネート5mgを毎日服用していたが、アレンドロネート35mgを週に一回の服用でも効果的であることがわかった。なお、服用に際し、胃腸管への悪影響を避けるため、どちらの投与方法でも服用後少なくとも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必要がある。

(2) 出願番号等

出願番号：特願平11-509914号

国際出願番号：PCT/US98/14796

出願日：平成10年7月17日

優先権主張日：平成9年7月22日、同月23日（いずれも米国）

出願人：メルク アンド カンパニー、インコーポレーテッド

発明の名称：「骨吸収を抑制する方法」

特許査定日：平成15年9月9日（設定登録日：平成15年10月10日）

特許番号：特許第3479780号

無効審判（無効 2004 - 80238）において無効審決。

審決取消訴訟は請求棄却判決（平成 18 年（行ケ）第 10378 号）。

上告棄却により無効確定。

(3) 発明の概要

ビスホスネートは、骨粗鬆症の薬として知られていたが、経口投与の場合、生物学的利用率が極めて低い。毎日経口投与することにより、胃腸管に副作用がある。本発明は、アレンドロン酸活性体基準で約 35 ~ 70mg 含むアレンドロネートを、週一回の投与間隔を有する連続スケジュールに従って経口投与することにより、上記問題が解消されることに基づくものである。

(4) 特許請求の範囲

① 出願当初クレーム抜粋

「【請求項 30】アレンドロネート、薬剤として許容できるその塩およびこれらの混合物より成る群の中から選択されるビスホスホネートを、アレンドロン酸活性体基準で約 70mg 含む薬剤組成物。」（請求項 1 ~ 29 及び 31 ~ 33 省略）

② 特許査定クレーム抜粋

「【請求項 1】アレンドロネート、薬剤として許容できるその塩およびこれらの混合物よりなる群の中から選択されるビスホスホネートを、アレンドロン酸活性体基準で約 35 ~ 70mg 含む、週一回の投与間隔を有する連続スケジュールに従う経口投与に用いるための、哺乳動物における過度の骨吸収を治療又は予防する薬剤組成物。」（以下、請求項 2 ~ 10 省略）

(5) 実施例等

①（実施例 1）イヌモデルを用いたビスホスホネート類の食道刺激の可能性

連続した日に低濃度の用量を投与した場合に対して、高濃度のアレンドロネートを一回投与した場合には、かなり低い食道刺激が観察された。

連続した日に低濃度の用量を投与した場合に対して、高濃度のアレンドロネートを毎週 1 回投与した場合または毎週 2 回投与した場合にはかなり低い食道刺激が観察された。

リセドロネートやチルドロネートのような他のビスホスホネート類を連続した日に低用量で投与したときに食道刺激の可能性が高い。

②（実施例 2 ~ 8：ペーパー実施例）

(6) 審査経過

① 拒絶理由

特許法第 29 条第 2 項、第 36 条第 6 項第 1 号及び第 36 条第 4 項

② 審査結果

出願人の主張する、アレンドロン酸活性体基準で約 35 ~ 70mg 含む、週一回の投与間隔を有する連続スケジュールに従う経口投与による副作用低減効果、患者への負担の低減が認められ、特許査定。

(7) 無効審判

① 請求人

ユーロドラッグラボラトリーズリミテッド

② 審決

請求項 1 ~ 8 への訂正を認めたとうえで、請求認容（無効審決）。

③ 審決における判断

(i) 特許法 29 条 1 項柱書違反（発明未完成）

明細書には発明の背景として、アレンドロネートの主作用がよく知られていることが記載されているため、主作用を確認した薬理データの記載を要することはない。副作用軽減については、実施例 1 においてイヌモデルで約 40mg/週の投与量であれば副作用低減が示されており、ヒトに換算すると約 20 ~ 80mg/週とすれば、副作用低減が図れることは明らかである。また、「35 ~ 70mg」は週一回投与量の目安として示された範囲であり、発明の本質に鑑みると 35mg や 70mg という数値そのものに臨界値としての臨界的意義が特に必要とされない。

(ii) 特許法第 36 条 6 項 1 号違反（サポート欠如）

上述の通り、イヌモデルの約 40mg/週の実施例から、ヒトの場合には 20mg ~ 80mg/週と同様に副作用抑制効果が期待されることは当業者が十分に理解できる。

(iii) 特許法第 36 条第 4 項違反（実施可能要件不備）

副作用低減効果の達成は、設定された経口投与両の範囲内にわたって薬剤を投与した場合に副作用のリスクが小さいことが具体的に

理解できれば、それで十分に確認できたと言える。また、上述の通り、35mg、70mgという数値そのものについて臨界的意義は必要とされない。

(iv) 特許法第29条第2項違反（進歩性欠如）

特許発明1～4（特許クレーム請求項1～4に記載の発明、以下同様。）は、甲第1～3号証に記載された発明に基づいて、特許発明5～8は甲第1及び4号証に記載された発明に基づいて、当業者が容易に発明をすることができた。

特許発明1について

甲第3号証には、コストと副作用低減のため、40mg/週の投与でよいことが記載されている。甲第2号証にも、同様の趣旨で40mg/週又は80mg/週の投与をできる可能性があることが記載されている。

甲第2及び3号証の記載から、服用の問題を避け、コストを下げるために、40mg/週又は80mg/週を試みることは、当業者にとって容易である。

また、40mg/週又は80mg/週は、従来公知の10mg/日を改良した投与形式と解され、投与を毎日繰り返す形式を前提とし、その延長上に一字するものである異常、所望の治療効果が達成されるまで週一回の投与を繰り返す、すなわち週1回の連続スケジュールに従って投与するものを意味するのは当然。

連続スケジュールについては、甲第1号証に記載されている。

特許発明2～8について（省略）

④ 審決取消訴訟

知財高裁及び最高裁ともに上記結論を維持する旨の判決で、無効審決確定。

(8) 対応外国特許

① 対応米国許可クレーム

(i) **US5994329: Method for inhibiting bone resorption 1999-11-30 / 1998-08-14**

1. A method for inhibiting bone resorption in a mammal in need thereof comprising orally administering to said mammal a pharmaceutically effective amount of a bisphosphonate as a unit dosage according

to a continuous schedule having a dosing interval selected from the group consisting of once-weekly dosing, twice-weekly dosing, biweekly dosing, and twice-monthly dosing. (以下、請求項2～8省略)

TevaによるANDA提出に対し、Merckが271(e)(2)(A)に基づく侵害を主張し、連邦地裁に訴訟を提起。特許侵害を認めた地裁判決に対してTevaが控訴した。

クレームの"about"という語について十分な定義を記載していなかったため、"approximately"という意味であると解釈され、特許は、prior artによりobviousであり、無効であると判断された(CAFC Docket NO. 04-1005)。

(ii) なお、他にファミリー特許6件あり。いずれの特許にも投与量に"about"を付したクレームが含まれる。

② 対応EP許可クレーム

EP0998292B1: METHOD FOR INHIBITING BONE RESORPTION

1. Use of alendronic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture thereof, for the manufacture of a medicament for inhibiting bone resorption in a human wherein said medicament is adapted for oral administration, in a unit dosage form which comprises from about 8.75 mg to 140 mg of alendronic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, on an alendronic acid active weight basis, according to a continuous schedule having a periodicity from about once every 3 days to about once every 16 days. (以下、請求項2～22省略)

Tevaを含む7社の異議申立てで取消決定、審判部でも決定が支持され取消確定。

3. 2 キュビシン

(1) 販売している医薬についての特徴

本製品は、ダプトマイシン(daptomycin)の新用量製品。ダプトマイシン3～75mg/kgを24時間ごとに1回～48時間ごとに1回経口投与することにより、MRSAを含むグラム陽性細菌感染症を治療する。2003年11月に米国FDAに承認され、そ

の後欧州でも承認。日本では万有製薬株式会社が申請中。

(2) 出願番号等

出願番号：特願 2000 - 571937 号

国際出願番号：PCT/1999/022366

出願日：平成 11 年 9 月 24 日

優先権主張日：平成 10 年 9 月 25 日（米国）

出願人：キュービスト ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド

発明の名称：「抗生剤の投与方法」

審判番号：不服 2004 - 17100 号

特許査定日：平成 20 年 9 月 2 日（設定登録日：平成 20 年 9 月 12 日）

特許番号：特許第 4184607 号

(3) 発明の概要

ダプトマイシンは、グラム陽性細菌感染症に対する薬効はあるが、高用量では骨格筋毒性を示すため開発中止に追い込まれた。しかし、3～75mg/kg の用量で 24 時間ごとに 1 回～48 時間ごとに 1 回経口投与という投与方法であれば、ヒトに有効かつ安全に高容量で反復投与できることが見出され、実用化された。

(4) 特許請求の範囲

① 出願当初クレーム抜粋

「【請求項 1】骨格筋毒性を生じない投薬間隔でリポペプチド抗生剤を投与するための方法であって、該方法は、治療上有効な量のリポペプチド抗生剤を 3～75mg/kg の用量で、その投与の必要なヒト患者に投与する工程であって、該リポペプチド抗生剤が、24 時間ごとに 1 回～毎週 1 回反復投与される工程、を包含する、方法。」（請求項 2～67 省略）

② 拒絶査定時のクレーム抜粋

「【請求項 1】ダプトマイシンの投与を必要とするヒト患者に、ダプトマイシンを、骨格筋毒性を最小限にする投薬間隔で反復投与するための薬学的組成物であって、該組成物は、3～75mg/kg の治療上有効な用量のダプトマイシンを含み、ここでダプトマイシンの該投薬間隔が、24 時間ごとに 1 回～48 時間ごとに 1 回である、薬学的組成物。」（請求項 2～60 省略）

③ 特許査定クレーム

「【請求項 1】3～75mg/kg のダプトマイシン

の反復投与を必要とするグラム陽性細菌感染ヒト患者を治療するための抗生剤であって、該抗生剤は、3～75mg/kg の投与が可能な量のダプトマイシンを含み、ここでダプトマイシンの投薬間隔が 24 時間ごとに 1 回～48 時間ごとに 1 回であって、骨格筋毒性を最小限にした、前記抗生剤。」

(5) 実施例等

①（実施例 1）（StudyA：CPK および骨格筋毒性に対する Cmax の効果）

骨格筋毒性に対する Cmax の効果を研究するため、イヌ（1 群あたり雄性イヌ 4 匹）に、生理食塩水 q8h、ダプトマイシン 25mg/kgq24h、ダプトマイシン 75mg/kgq24h およびダプトマイシン 25mg/kgq8h の用量レジメンで 20 日間、静脈内投与した。イヌにおいて、CPK レベルの正常範囲以上の増加、および骨格組織における顕微鏡的变化により骨格筋毒性を測定。

骨格筋線維変性は、75mg/kgq75h に比較して 25mg/kgq8h で約 2 倍に増加した。さらに、骨格筋線維変性は、25mg/kgq24h に比較して 25mg/kgq8h で約 5 倍に増加した。骨格筋線維変性は、血清 CPK における 3～25 倍の増加に相関して、重篤度が最小であった。心筋に対する顕微鏡的変性効果は StudyA では観察されなかった。

②（実施例 2 及び 3）イヌでの実験結果

③（実施例 4）ヒトでの実験結果

④（実施例 5 及び 6）ペーパー実施例

(6) 審査経過

① 拒絶理由（第 1 回の拒絶理由通知は意見書のみで拒絶理由を覆したので省略）

特許法第 29 条第 2 項

② 審査結果

「薬物による治療に際して、副作用を低減するための投与量、投与期間の特定は、通常、当業者（医師）が適宜行うことであって、引用文献 1 に記載の発明において、引用文献 2 に示唆された、ダプトマイシンの半減期、副作用を生じない用量等から、投与量、投与期間を最適化して、本願の上記請求項に係る発明とすることは、当業者が容易に想到し得たことである。そして、その効果も当業者の予測の範囲を超えるものとは認められない。」として、拒絶査定。

③ 拒絶査定不服審判

(i) 審判請求時の補正

請求項1に記載の「ダプトマイシンの投与を必要とするヒト患者」を「3～75mg/kgのダプトマイシンの反復投与を必要とするグラム陽性細菌感染ヒト患者」に限定するとともに、請求項2以下を全て削除した。

(ii) 審判における出願人の意見

「ダプトマイシンの投与と副作用に関し、本願優先日当時の技術水準を示す証拠として、文献が提出された。該文献には、24時間ごとに2mg/kgのダプトマイシンを投与する方法では種々のグラム陽性菌感染の処置が可能であるが、黄色ブドウ球菌による心内膜炎や重篤な感染症患者の処置には効果が得られず、12時間ごとに3mg/kgの投与ではこれらの処置に対して有効であることが示されたが、この投与では副作用が見られ、臨床試験が中止されたことが記載されている。これにより、ダプトマイシンの2mg/kg、24時間ごとの投与を超える高用量を必要とする感染症患者に対する適用については、安全性についての阻害要因が存在した。」

(iii) 審決

請求認容（特許審決）。

(7) 対応外国特許

① 対応米国許可クレーム

(i) **US6468967: Methods for administration of antibiotics 2002-10-22/1999-9-24**

1. A method for administering daptomycin, comprising the step of administering to a human patient in need thereof a therapeutically effective amount of daptomycin in a dose of 3 to 75 mg/kg of daptomycin at a dosage interval that minimizes skeletal muscle toxicity, wherein the daptomycin dose is repeatedly administered at a dosage interval of once every 24 hours to once every 48 hours.

(ii) 他にファミリー特許1件あり。

② 対応EP許可クレーム

EP1115417B1: METHODS FOR ADMINISTRATION OF ANTIBIOTICS

1. Use of a daptomycin for the manufacture of a medicament for treating a bacterial infection in a human patient in need thereof, wherein a dose for said treating is 3 to 75 mg/kg of daptomycin, wherein said dose is repeatedly administered in a dose interval of once every 24 hours to once weekly.

日本出願と同じ国際出願（PCT/US99/22366）からの国内移行出願。2006年4月5日特許公報発行。2009年1月19日異議申立て取消決定。現在不服審判係属中。

3. 3 タキソール

(1) 検討対象特許の選定

タキソールに関する特許は多数存在する。特許庁IPDL（公開・特許）で、要約+請求の範囲について「タキソール」、出願人/権利者について「ブリストル」を入力して検索したところ、23件ヒットした。そのうち用量クレームのある出願は2件で、タキソールの投与形態に特徴がある出願は1件だけであった。以下では、この出願について検討した。

(2) 出願番号等

出願番号：特願平5-174994号

出願日：平成5年7月15日

優先権主張日：平成4年8月3日（米国）

審判番号：不服平8-17151号

出願人：ブリストル・マイヤーズ スクイブカンパニー

発明の名称：「タキソールを有効成分とする制癌剤」

特許査定日：平成10年10月12日（設定登録日：平成11年1月20日）

特許番号：特許第2848760号

訂正審判（訂正2002-39269及び訂正2004-39081）において請求成立審決。

無効審判（無効2004-080218）において無効審決。

審決取消訴訟は請求棄却判決（平成17年（行ケ）第10818号）。上告棄却により無効確定。

(3) 発明の概要

タキソール投与によるアレルギー反応を回避するために、従来は、高投与量（170mg/m²）での24時間注入が推奨されている。しかし24時間注入では

入院等が必要となるため、注入時間は6時間を超えないことが望まれている。本願発明の用量では、タキソールの注入時間を短時間（6時間以内）により安全に行うことができるという効果を奏する。これにより、患者の入院を伴う時間および医療費を節減でき、本願発明が優れた効果を有する。

(4) 特許請求の範囲

① 出願当初クレーム抜粋

「【請求項1】 癌に罹患した患者に、24時間を越えない期間に渡り、分割して、又は逐次的に、又は同時に、投与されるように配合され、包装された、抗-腫瘍的に有効な量のタキソールと、致命的なアナフィラキシー様反応を防止するのに十分な薬物とを含む制癌剤。」（請求項2～11省略）

② 特許査定クレーム抜粋

「【請求項1】 癌に罹患し、タキソールによる治療に伴う血液学的毒性を呈する恐れのある患者を治療するためのタキソールを含有する薬剤であって、約135mg/m²～約175mg/m²のタキソールが約3時間に渡り投与されるように、非経口投与用に包装された上記薬剤。」（請求項2～9省略）

③ 第2次訂正クレーム抜粋

「【請求項1】 固形癌、白血病または卵巣癌に罹患し、かつ過敏症反応を軽減または最小化するために予備投薬されており、タキソールによる治療に伴う血液学的毒性を呈する恐れのある患者を治療するためのタキソールを含有する薬剤であって、約135mg/m²～約275mg/m²のタキソールが約3時間に渡り投与されるように、非経口投与用に包装された薬剤。」（以下、請求項2及び3省略）

(5) 実施例等

卵巣癌患者159名を無作為抽出で4つの群に分けて行った臨床試験結果

(6) 審査経過

① 拒絶理由

特許法第29条第2項

② 審査結果

「タキソールによるアナフィラキシー様反応を防止するために、そのための薬物を併用する技術は公知である。そして、タキソールの投与期間は、当業者がその目的に応じて適宜設定し得るものである。」として、拒絶査定。

③ 拒絶査定不服審判

(i) 審判請求時の補正

タキソール注入時間を、出願当初クレームの請求項1における「24時間を超えない期間」から「約3時間」に変更。

(ii) 審判における拒絶理由

特許法第29条第2項及び第36条第5項第1号

(iii) 審判における出願人の意見

「本願発明は、…（中略）… (a) 「タキソールによる治療に伴う血液学的毒性を呈する恐れのあるガン患者を治療するための薬剤」、(b) 「約135mg/m²～約175mg/m²のタキソールを含む」、(c) 「約3時間に渡り非経口的に投与するように配合され、包装された」との要件を有する非経口投与用薬剤である。しかし、引用文献1及び2には、単にタキソールが抗腫瘍作用を有することが記載されているのみであり、本願発明の要件(a)～(c)のいずれについても記載も示唆もない。」

「本願発明における上記(c)投与形態（方法）もまた、本願発明の課題を解決するための手段として必須の要件を表現したものであり、上述した通常の医薬発明の審査実務に照らし、認められるべきものである。また、「約3時間に渡り非経口的に投与するように配合され、包装された」との要件は、例えば、「約3時間に渡り点滴静注等の投与経路を明示した指示書を付けられて包装された薬剤」の形で具体化されることとなる。」

さらに、米国及び欧州における登録クレームを参照しつつ、これらの諸外国においても「3時間以下の時間に渡り投与する」ことが薬剤を規定する用語として使用されていることを主張。

(iv) 審決

請求認容（特許審決）。

(7) 無効審判

① 請求人

日本ケミカルリサーチ株式会社

② 審決

請求認容（無効審決）。

③ 審決における判断

(i) 特許法第 29 条第 1 項第 3 号違反 (特許発明 1)

本件特許出願の優先日前の当業者の技術常識を考慮すれば、甲 1～甲 4 に記載された薬剤が、卵巣癌の治療に使うための薬剤として記載されていることを理解することができるのであるから、特許発明 1 は甲 1～甲 4 に記載された発明ではない旨の被請求人の主張は採用することができない。

(ii) 特許法第 29 条第 2 項違反 (特許発明 2 及び 3)

本件特許出願の優先日前に、24 時間注入と、これより短い 6 時間注入のいずれにおいても、最大許容投与量が $175\text{mg}/\text{m}^2$ を超えて約 $275\text{mg}/\text{m}^2$ まで達することが当業者に知られていたといえる。… (中略) …よって、甲 1 に 3 時間注入が記載された薬剤について、卵巣癌等の固形癌に対し、より有効性を高めるために、あるいは未治療か最小限の前治療のみを受けた患者について甲 1 記載の試験で実施された容量 ($175\text{mg}/\text{m}^2$, $135\text{mg}/\text{m}^2$) に代えて、 $175\text{mg}/\text{m}^2$ を超える用量とすることは当業者が容易に想到し得たことである。特許発明 3 についても同旨。

(iii) 特許法第 36 条第 5 項第 1, 2 号及び第 6 項違反 (特許発明 2 及び 3)

明細書中の実施例 (試験) における用量を含まず、また、明細書中に 3 時間投与についての好ましい用量の範囲と全く重複しない範囲である「 $175\text{mg}/\text{m}^2$ より大で約 $275\text{mg}/\text{m}^2$ 以下」の範囲にあえて限定した 3 時間投与が明細書に記載されているということとはできない。

④ 審決取消訴訟

知財高裁は上記結論を維持する旨の判決で、無効審決確定。

(8) 対応外国特許

① 対応米国許可クレーム

(i) **US6414014: Method for administration of taxol 2002-7-2/ 2000-2-7**

1. A method for treating a patient suffering from a taxol-sensitive tumor to effect regression of said tumor while effecting

reduced hematologic toxicity and comprising:

a. premedicating said patient with a medicament that reduces or eliminates hypersensitivity reactions said premedicating comprising (a1) orally administering an effective amount of dexamethasone approximately 12 and 6 hours prior to parenterally administering taxol; and (a2) after administering said dexamethasone, intravenously administering (i) an effective amount of an antihistamine and (ii) an effective amount of cimetidine or ranitidine, prior to parenterally administering taxol; and

b. parenterally administering to said patient about $175\text{mg}/\text{m}^2$ taxol over a duration of about 3 hours. (以下、請求項 2～11 省略)

② 対応 EP 許可クレーム

EP0584001B1: Use of taxol for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer

1. Products containing an anti-neoplastically effective amount of taxol and sufficient medications to prevent severe anaphylactic-like reactions formulated and packaged for separate or sequential or simultaneous use in cancer therapy with a patient over a period of about 24 hours or less. (以下、請求項 2～11 省略)

5 社の異議申立で取消決定され、確定。

3. 4 ジスロマック

(1) 販売している医薬についての特徴

本製品は、15 員環系マクロライド系抗生物質製剤であるジスロマック (登録商標、一般名 アジスロマイシン水和物) の新効能・新剤形・新容量製品である。当該製品は、マイクロスフェアに薬剤を封入することによって、一回飲み切り型の徐放性の薬剤とするとともに、薬剤放出量の調整によって消化管における好ましくない副作用を軽減した。これにより、2g という非常に高い分量の製剤の実現を可能にし、薬剤耐性菌の発生防止及び服薬についてのコンプライアンスを実現するものである。

なお、アジスロマイシン製剤についての従来の分量は 250mg であり、1 回の用量は 500mg であった。

(2) 出願番号等

出願番号：特願平7-527865号

出願人：ファイザー・インコーポレーテッド（アメリカ合衆国）

特許番号：特許第2977907号

登録日：平成11年9月10日

(3) 発明の概要

従来、アジスロマイシンを2gにも及ぶ高用量で投与した場合、胃腸の痙攣、下痢、吐き気等の副作用をもたらすことが知られていた。本発明において発明者らは、このような胃腸副作用が、アジスロマイシンと十二指腸までの胃腸壁との直接の接触によるものであることを見出し、所定の速度以下の放出速度を実現する高用量アジスロマイシン製剤によれば、斯かる胃腸副作用を回避できることを見出し、放出調整された剤型のアジスロマイシン製剤についての本発明を完成した。

(4) 特許請求の範囲

① 出願当初クレーム抜粋（製品に関連する独立項のみ）

「【請求項1】

アジスロマイシンと薬学的に許容可能な担体とを含み、それを必要とする哺乳類による摂取に続いて、前記哺乳類の胃腸管に、その中で放出されるアジスロマイシンの総量が：

摂取後、最初の15分間に哺乳類の体重1kg当たりアジスロマイシン約4mg以下、

摂取後、最初の1時間で哺乳類の体重1kg当たりアジスロマイシン約10mg以下、

摂取後、最初の2時間で哺乳類の体重1kg当たりアジスロマイシン約20mg以下、

摂取後、最初の4時間で哺乳類の体重1kg当たりアジスロマイシン約30mg以下、および、

摂取後、最初の6時間で哺乳類の体重1kg当たりアジスロマイシン約40mg以下となるような速度で、アジスロマイシンを放出する放出調節された剤形。

【請求項2】

アジスロマイシンと薬学的に許容可能な担体とを含み、それを必要とする哺乳類による摂取に続いて、前記哺乳類の胃腸管に、その中で放出されるアジスロマイシンの総量が：

摂取後、最初の15分間でアジスロマイシン約

200mg以下、

摂取後、最初の1時間でアジスロマイシン約500mg以下、

摂取後、最初の2時間で約1000mg以下、

摂取後、最初の4時間で約1500mg以下、および、

摂取後、最初の6時間で約2000mg以下で、となるような速度で、アジスロマイシンを放出する放出調節された剤形。

…（中略）…

【請求項26】

アジスロマイシンと薬学的に許容可能な担体とを含む経口投与のための剤形であり、それが、哺乳類の胃にその取り込まれたアジスロマイシンの10%以下を放出し、それが、記哺乳類の十二指腸に入った後最初の15分間に追加の10%以下を放出する剤形。

…（以下略）」

② 特許査定クレーム（製品に関連する独立項のみ）

「【請求項1】

アジスロマイシンと薬学的に許容可能な担体とを含み、それを必要とする哺乳類による摂取に続いて、前記哺乳類の胃腸管に、その中で放出されるアジスロマイシンの総量が：

摂取後、最初の15分間に哺乳類の体重1kg当たりアジスロマイシン4mg以下、

摂取後、最初の1時間で哺乳類の体重1kg当たりアジスロマイシン10mg以下、

摂取後、最初の2時間で哺乳類の体重1kg当たりアジスロマイシン20mg以下、

摂取後、最初の4時間で哺乳類の体重1kg当たりアジスロマイシン30mg以下、および、

摂取後、最初の6時間で哺乳類の体重1kg当たりアジスロマイシン40mg以下となるような速度で、アジスロマイシンを放出する放出調節された剤形。

【請求項2】

アジスロマイシンと薬学的に許容可能な担体とを含み、それを必要とする哺乳類による摂取に続いて、前記哺乳類の胃腸管に、その中で放出されるアジスロマイシンの総量が：

摂取後、最初の15分間でアジスロマイシン

200mg 以下、

摂取後、最初の 1 時間でアジスロマイシン 500mg 以下、

摂取後、最初の 2 時間で 1000mg 以下、

摂取後、最初の 4 時間で 1500mg 以下、および、

摂取後、最初の 6 時間で 2000mg 以下で、となるような速度で、アジスロマイシンを放出する放出調節された剤形。

… (中略) …

【請求項 25】

アジスロマイシンと薬学的に許容可能な担体とを含む経口投与のための剤形であり、それが、哺乳類の胃にその取り込まれたアジスロマイシンの 10% 以下を放出し、それが、前記哺乳類の十二指腸に入った後最初の 15 分間に追加の 10% 以下を放出する剤形。

… (以下略) …

(5) 実施例等

① (実施例 1)

経口投与によりアジスロマイシンを投与する場合、2g1 回投与でも、250mg8 回投与でも胃腸副作用に変化はないことを示した。

② (実施例 2)

2g のアジスロマイシンの十二指腸への投与が、小腸の回腸領域への投与に比較して、高い発生率及び重度の胃腸副作用をもたらすことが示された。

③ (実施例 3)

1g, 2g, 及び 4g のアジスロマイシンの静脈投与が、等価な用量での経口投与と比較して、低い発生率及び重度の胃腸副作用をもたらすことが示された。

④ (実施例 4 ~ 37 省略)

(6) 審査経過

本件出願については、国際段階で、一部の請求項について産業上利用可能性の問題が指摘され、国内段階での自発補正により、上記請求項を削除した経緯、及び記載要件違反の拒絶理由が通知された経緯があるが、国際段階においても、国内段階においても新規性・進歩性違反の拒絶理由は通知されておらず、軽微な補正のみで特許査定となっている。

(7) 考察

① 新規性について

本件出願に記載の発明は剤形の発明であり、有効成分そのものの発明ではないため、その剤形が新規なものである限り、従来の審査基準の下でも新規性を有すると判断されるものと考えられる。

本件出願については、新規性・進歩性を否定する引用文献が引用されていないため、従来技術が如何様なものであったかは明らかではない。しかしながら、従来のアジスロマイシン製剤は、即放出型で分量 250mg の製剤であり、本件出願の実施例においては、即放出型の製剤が、15 分間で 81% (250mg 製剤で 200mg 超 (体重 50kg とした場合、4mg/kg 超)) に及ぶ有効成分を放出することが示されている。このため、このような状況から判断する限り、製剤としても新規性を有するものと考えられる。

② 進歩性について

本件出願では、徐放性の製剤とすることで、2g という非常に高い用量においても胃腸副作用を生じさせないという点に大きな特徴を有する (実施例 1 から 3 参照)。ここで、本件出願の請求項に記載の発明の構成については、徐放性の剤形の構成となっているが、このような構成は、実際のところ、アジスロマイシン製剤を高用量で投与するための具体的手段を規定しているものと判断される。このため、進歩性の判断について、用法・用量に特徴を有する医薬についての審査基準に基づいて判断することも可能であると思われる。

さて、改訂された特許実用新案審査基準によれば、特定の疾病に対して、薬効増大、副作用低減、服薬コンプライアンスの向上といった当業者によく知られた課題を解決するために、用法又は用量を好適化することは、当業者の通常の創作能力の発揮であり、有利な効果が当業者に予測できないものでなければ進歩性は認められないとされている。

しかしながら、例えば高用量の製剤について考えても、従来、2g にも及ぶ高用量では、非常に高頻度の副作用が発生していたため (実施例 1)、高用量でアジスロマイシンを投与することは、当業者の予測を超えたものであったと考えられる。そして、高用量 (或いは高分子量) のアジスロマイシン製剤が当業者の予測を超えたものであれば、その具体的な実現手段 (下位概念) を規定した徐放

性の製剤で、副作用なく投与可能であるという効果についても、同様に当業者の予測を超えたものであるとも判断されると思われる。このため、用法・用量に特徴のある発明としてみた場合、その効果が当業者の予測を超えたものであるため、進歩性が認められるものと考えられる。

また、用法・用量に特徴を有さないものとして判断する場合であっても、本願明細書の記載によれば、本願の出願当初、アジスロマイシンによる副作用の発現機序自体が明らかではなく、本願発明は、この副作用の発現機序と、発現機序から推定される副作用低減のための具体的手段を見出したという点にも特徴があると判断される。

そして、従来、アジスロマイシンを高用量で投与したときの副作用発現の作用機序が明らかになっていなかった以上、如何なる投与方法によれば、副作用の発現が抑制されるかについては当業者に容易に想到されるものではなく、薬剤放出が遅延するように制御された剤形を採用することにより得られる効果は、当業者に予測できなかったものであると認められると考えられる。

なお、本件発明については、その用量（分量）や経時放出量の下限值等が規定されていない。進歩性を否定する引用文献の問題もあるが、仮に、本件発明が、単に用法・用量についてのみ特徴を有する発明であったのであれば、用量についての特徴を明確化するためにも用量（分量）又は経時放出量の下限值が規定されていたほうが、特許権取得の上では好ましかったと思われる。

3. 5 イリボー

(1) 販売している医薬についての特徴

本製品は、セロトニン5-HT₃受容体拮抗剤であるラモセトロン塩酸塩の新効能・新用量製品である。ラモセトロン塩酸塩5 μ gを1日1回経口投与することにより、下痢型過敏性腸症候群（IBS）及び過敏性腸症候群を治療・改善する。2008年10月より「イリボー（R）錠」として販売されている。

(2) 出願番号等

出願番号：特願2004-141975号
 出願人：アステラス製薬株式会社
 出願日：平成16年5月12日
 審判番号：不服2005-18076号

特許番号：特許第3763360号

登録日：平成18年1月27日

(3) 発明の概要

ラモセトロン塩酸塩は、1日1回100 μ g経口投与することにより、抗がん剤投与に伴う悪心・嘔吐抑制剤として用いられていたところ、1日1回5 μ gの経口投与で過敏性腸症候群に効果がある事を見出した。

(4) 特許請求の範囲

① 出願当初クレーム

【請求項1】1日量として0.002～0.02mgの塩酸ラモセトロン又はこれと等モル量のラモセトロン若しくは製薬学的に許容されるその他の塩を有効成分として含有する下痢型過敏性腸症候群治療剤。

【請求項2】1日量として0.002～0.02mgの塩酸ラモセトロン又はこれと等モル量のラモセトロン若しくは製薬学的に許容されるその他の塩を有効成分として含有する過敏性腸症候群の下痢症状改善剤。

② 特許査定クレーム

【請求項1】日本人の成人患者に対する1日1回投与量として、

(a) 0.005～0.01mgの塩酸ラモセトロン、又は
 (b) 0.005～0.01mgの塩酸ラモセトロンと等モル量のラモセトロン若しくは製薬学的に許容されるその他の塩を有効成分として含有する経口投与用下痢型過敏性腸症候群治療剤。

【請求項2】

日本人の成人患者に対する1日1回投与量として、

(a) 0.005～0.01mgの塩酸ラモセトロン、又は
 (b) 0.005～0.01mgの塩酸ラモセトロンと等モル量のラモセトロン若しくは製薬学的に許容されるその他の塩を有効成分として含有する経口投与用過敏性腸症候群の下痢症状改善剤。

(5) 実施例等（下痢型過敏性腸症候群（IBS）患者に対する臨床試験）

プラセボ、塩酸ラモセトロン5 μ g及び10 μ gを1日1回、12週間経口投与した。症例は418例。IBS症状の全般改善効果、腹痛・腹部不快感の改善効果、便秘状態の改善効果、腹痛・腹部不快感の重傷度について、被験者自身が評価を行った。改善した被験

者を月間レスポンドーとして月間レスポンドー率を算出した。

プラセボのレスポンドー率は 26.9%であるのに対し、塩酸ラモセトロンを投与した群のレスポンドー率は 42.6%及び 43%であって、プラセボより 15%高かった。

(6) 審査経過

① 拒絶理由

特許法第 29 条第 2 項及び第 36 条 6 項 2 号

② 審査結果

請求項 1 及び 2 の「1 日量として 0.002mg ~ 0.02mg」との記載を、「日本人の成人患者に対する 1 日 1 回投与量として、0.005mg ~ 0.01mg」に変更し、「経口投与用」との記載を追加する補正を行ったところ、法第 36 条の拒絶理由は解消された。しかし、特許法第 29 条第 2 項の拒絶理由は維持され、拒絶査定。

③ 拒絶査定不服審判

(i) 審判請求時の補正

請求項 1 及び 2 の 1 日 1 回投与量を実施例に記載の投与量の範囲である「0.005 ~ 0.01mg」に変更し、「これと等モル量の」との記載を「0.005 ~ 0.01mg の塩酸ラモセトロンと等モル量の」に変更した。

(ii) 審判における出願人の意見

「意見書に示した高用量ラモセトロンの臨床試験は 90 年代前半に実施したものであり、当時の古い評価指標を用いて行った。一方、試験例 1 の低用量ラモセトロンの臨床試験は、国際的に承認された患者自身による総合的評価を指標として実施された。意見書の高用量ラモセトロンと、試験例 1 の低用量ラモセトロンの臨床試験は評価指標が異なるのであるから、得られた結果は直接比較できない。従って、この比較により「過敏性腸症候群患者に対する治療効果において大差はない」と結論付けた拒絶査定の認定は失当である。」

(iii) 結論

前置審査において特許査定。

(7) 対応外国特許

① 対応米国許可クレーム

(i) US7358270: Treating agent for irritable

bowel syndrome 2008-4-15 /2005-1-28

1. A method for treating an adult human patient suffering from irritable bowel syndrome, comprising: administering daily to the adult human patient 0.002 to 0.02 mg of ramosetron hydrochloride or an equivalent molar amount of ramosetron or other pharmaceutically acceptable salt thereof. (以下、請求項 2 ~ 24 省略)

② 対応 EP 出願 (EP1559446) は審査継続中。

(8) 考察

① 本件特許の特徴について

1996 年頃より、塩酸ラモセトロンは商品名「ナゼア」として、抗がん剤投与に伴う悪心・嘔吐抑制剤として用いられている。一方、本件特許は同じ塩酸ラモセトロンからなる製剤であり、その用途を下痢型過敏性腸症候群治療剤としているが、いわゆる用途発明として特許が付与されたものではなかった。

審査経過での拒絶理由通知には、塩酸ラモセトロンをはじめとする 5-HT₃ 受容体拮抗剤が過敏性腸症候群の治療に用いられることについて記載された文献 1 (特許文献) が示され、この文献に記載された投与量との関係での進歩性の有無が争点となった。つまり、本件特許の特徴は「用量」にあると考えられる。

② 進歩性について

(i) 拒絶理由通知及びそれに対する応答について

本件特許出願時のクレームに記載された塩酸ラモセトロンの用量は『0.002 ~ 0.02mg』であるところ、拒絶理由通知において、文献 1 に記載されている治療有効量は『10μg ~ 100mg』であった。拒絶理由通知においては、両者の用量について重なっている範囲 (10 ~ 20μg; 図参照) があるために、クレームに記載された用量は文献 1 の数値範囲から容易に想到すると評価されたものと考えられる。

そこで、当該拒絶理由の応答では、クレームの塩酸ラモセトロンの用量を『0.005mg ~ 0.01mg』と補正して両者の用量について重なっていた範囲をなくすと共に、種々のアプ

ローチから塩酸ラモセトロン[®]の臨床有効予測量が100 μ g以上であることを示し、低用量とすることについての非容易創到性について主張している(図参照)。なお、上記用量の補正であるが、後の手続きにおいてサポート要件についての拒絶理由が通知されることを予期し、実施例に記載した用量の範囲(0.0005mgと0.01mg)に限定したことが考えられる。

一方、効果については、拒絶理由通知において、低用量(本願発明)の塩酸ラモセトロン[®]の投与群と高用量の投与群の対比結果がいたために、低用量としたことによる有利な効果が確認できないとされた。そこで、指摘された高用量の投与群(300 μ g, 600 μ g)の結果を示し(図参照)、高容量では治療有効性がないこと、かつて高用量群の臨床試験で治療有効性を確認できなかった経緯があったことを示している。

(ii) 拒絶査定および審判請求書での主張

上記拒絶理由に対する応答に対し拒絶査定では、意見書で主張した塩酸ラモセトロン[®]の臨床有効量が0.1mgのオーダーであることを認めるものの、拒絶理由を維持している。この理由は、おそらく、効果について塩酸ラモセトロン[®]の高用量投与群と低用量投与群の治療効果の差が提出書類から把握できなかった(両者の臨床試験の評価方法が異なっていたため)ことに起因すると考えられる。

この拒絶査定に応答して、審判請求書では塩酸ラモセトロン[®]の高用量投与群と低用量投与群の治療効果の差が把握できるデータ(両

者の臨床試験の評価方法が同じ)の提出を行った(図参照)。ここで主張した効果により進歩性が認められ、本件特許は前置審査により特許査定された。

4. 全体の考察

4. 1 特許・実用審査基準改訂の経緯

(1) 先端医療特許検討委員会の設立

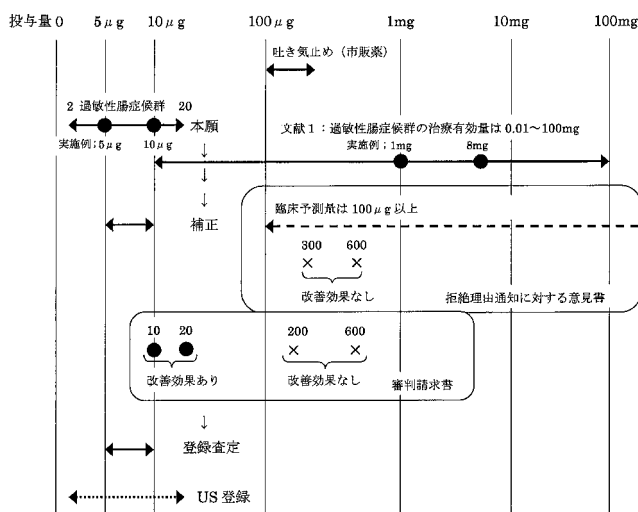
医療分野における特許保護の在り方については、これまで、産業構造審議会及び知的財産戦略本部専門調査会において検討が行われ、特許保護対象の拡大が順次図られてきた。今回、先端医療特許検討委員会が設立されてあらためて医療分野における特許保護の在り方が検討されることになった最大の要因は、山中教授のグループの2006年の報告に始まるiPS細胞関連技術の開発競争である⁽¹⁾。前記委員会は2008年11月から8回にわたって審議が行われ、その結果が報告書「先端医療分野における特許保護の在り方について」として2009年5月にまとめられ、2009年6月の知的財産戦略本部会合に報告された。以下では、前記報告書のうち用法・用量に特徴のある医薬発明の保護に関する部分に絞って取り上げる。

(2) 細胞や薬剤の用法・用量に特徴のある発明についての検討結果

前記報告書は、まず、細胞自体や培養細胞シート等の生体由来材料製品自体が物の発明として特許の対象であり、その用途に特徴のある発明についても、物の用途発明として特定することにより特許対象となることを明記した。

また、わが国の従来の医薬発明の保護の問題点について前記報告書は、「医薬(細胞組織医薬を含む。)という概念の構成要素である、「成分・分量」及び「効能」については、それぞれ「物質特許・製剤特許」、「用途特許」として保護対象となっているが、「用法・用量」については、対応する特許保護の形態が存在していない。」と指摘した⁽²⁾。

そして、新用法・用量の医薬に係る発明を「物」の発明として保護することの妥当性等について検討を加えたうえで、前記報告書は「用法・用量の刷新により副作用の発生を劇的に低減する医薬や患者の生活の質(QOL)を大幅に向上する医薬の研究開発を促し、かかる医薬が広く利用可能となることを促



進するため、専門家の予測を超える効果を示す新用法・用量の医薬の発明を「物」の発明として保護すべく、具体的な事例を示しつつ、審査基準を改訂すべきである。」⁽³⁾と提言した。

(3) 医薬発明の審査基準改訂

前記報告書の提言を踏まえて、平成 21 年 10 月に特許・実用審査基準のうち第 II 部第 1 章「産業上利用することができる発明」及び第 VII 部第 3 章「医薬発明」が改訂された。このうち、第 VII 部第 3 章「医薬発明」の「(3) 新規性の判断の手法」の節では、「(3-2-2) 用法又は用量が特定された特定の疾病への適用」の項が新たに設けられ、「請求項に係る医薬発明の化合物等と、引用発明の化合物等とが相違せず、かつ適用する疾病において相違しない場合であっても、請求項に係る医薬発明と引用発明とが、その化合物等の属性に基づき、特定の用法又は用量で特定の疾病に適用するという医薬用途において相違する場合には、請求項に係る医薬発明の新規性は否定されない。」との記載が追加された。

(4) 用途・用量・用法

ここで、用途、用量及び用法という言葉は、いずれも医薬の使用方法に関する概念である。改訂前の審査基準では、医薬用途については、特定の疾病に適用することを指し、用途の相違は、対象患者群又は適用範囲の相違の相違かどうかで判断される⁽⁴⁾。しかし、用量及び用法については、改訂前の審査基準では明確な定義がなく、対象患者群又は適用範囲の相違、すなわち、用途の相違に置換できる場合か、投与間隔・投与量等の治療の様相が剤形に反映される場合に医薬発明としての新規性が認められるとされるのみであった。

改訂後の審査基準では、「「医薬用途」とは、(i) 特定の疾病への適用、又は、(ii) 投与時間・投与手順・投与量・投与部位等の用法又は用量（以下、「用法又は用量」という。）が特定された、特定の疾病への適用、を意味する。」との定義が明記された⁽⁵⁾。しかし、医薬の使用方法、すなわち、治療方法として表現されうる技術の全てが物の発明として保護対象になるかどうかは明かではない。

4. 2 わが国の実務と欧米の実務との比較

わが国では、一般に、物の構造や名称からその物をどのように使用するかを理解することが比較的困難な

技術分野では、公知の物について用途で限定された発明は、当該公知の物と異なるとして、新規性が認められる。これに対し米国では、いかなる技術分野であるかを問わず、公知の物について用途で限定された発明は、当該公知の物自体の構成が変化しないから、新規性が認められない。もっとも米国では方法の発明は、医療方法であっても特許を受けることができる。そこで米国では公知の物の新規な用途は、医薬に限らず全ての技術分野において、公知の物の新規な使用方法として保護される。欧州でも、公知の物について用途で限定された発明は、当該公知の物自体の構成は同じであるとして、新規性が認められない、というのが原則である。しかし、欧州では医療方法の発明は特許性の例外として明記され（欧州特許条約第 53 条）、医薬に限って公知の物を新たな用途で使う発明は物の発明として新規性が認められる（欧州特許条約第 54 条 (4) 及び (5)）。

平成 22 年 2 月 19 日の欧州特許庁拡大審判部の G2/08 審決は、第 2 医薬用途について定めた欧州特許条約第 54 条 (5) の規定の解釈において、用途には新規疾患の治療以外のものが含まれる場合があり、既知の医薬の新規な投与形態 (dosage regime) も保護対象である旨を判示した。そして前記審決において、かかる用途限定の医薬の発明が保護対象になることが明かになった以上、いわゆるスイス型クレーム（疾患 Y の治療のための医薬の製造のための化合物（組成物）X の使用）は今後は認められないと判断した。

米国では用途で限定された物の発明が全く認められないが、欧州では医薬に限定して例外的に認められるのに対し、わが国では、「一般に、物の構造や名称からその物をどのように使用するかを理解することが比較的困難な技術分野」であれば、医薬に限らず、化粧品⁽⁶⁾をはじめとして幅広く認められる。しかし、わが国の改訂審査基準で定義される「医薬用途」が G2/08 審決に判示される「既知の医薬の新規な投与形態」と同じかは、必ずしも明らかではない。

4. 3 平成 21 年審査基準改訂の意義

今回検討した事例のうち、用量だけに特徴がある発明（フォサマック、タキソール及びイリボー）については、今回の審査基準改訂前でも、新規性は認められていた。これは、用量が異なれば剤形に反映されるから、審査対象の発明と引用発明とを当業者が明確に区

別することが可能となった場合に該当するからである。つまり、用量・用法に特徴がある医薬といっても、用法自体に特徴がある医薬以外は、今回の改訂前の審査基準に基づく実務でも登録の可能性はあったと考えられる。

改訂前の審査基準に基づく実務では、先行技術の医薬との相違点が用法のみの場合には、新規性が認められなかった。これは、用法とは投与方法のことであり、投与方法の発明自体が特許を受けることができない以上、発明の差違として認めることはできないとされたためである。これに対し、改訂前の審査基準に基づく実務でも、先行技術の医薬との相違点が用途にある場合には、用途発明としての新規性が認められていた。例えばキュービシンの場合には、「ダプトマイシンの投与を必要とするヒト患者」を「3～75mg/kgのダプトマイシンの反復投与を必要とするグラム陽性細菌感染ヒト患者」に限定する補正により特許を受けることができた。これは、用法の相違を、治療対象の疾患の相違に変更することによって、用法の相違が用途の相違に置き換えられたと考えられる。

そうすると、審査基準改訂によってはじめて特許を受けることができるようになる発明としては、用法の違いを用途の違いに置き換えることができなかったもの、すなわち、用法は違っても治療対象の疾患は変わらない医薬発明が考えられる。かかる医薬発明には、先端医療特許検討委員会で検討された、副作用の低減やQOLの向上に役立つものが含まれる。また、例えば、細胞医薬を患者の体内の特別な部位に移植する発明や、細胞医薬移植後の患者に別の医薬を特定の用法で投与することによって体内での細胞分化状態を操作する発明など細胞医薬の使用形態に特徴のある発明も、治療対象の患者群が変わらない医薬発明に該当する。

今回の審査基準改訂の契機となったのがiPS細胞をはじめとする再生医療技術の進歩であることを思うと、かかる細胞医薬の使用形態に特徴のある発明が特許の保護対象として認められたことは意義深い。

4. 4 審査基準改訂後の登録事例

(1) 用法は違っても治療対象の疾患は変わらない医薬発明の特許事例

2009（平成21）年度バイオ・ライフサイエンス委員会第1部会では、医薬審査基準が改訂後に特許査

定又は特許審決が下された出願に、審査基準の改訂と関連するものがあるかどうかについてもウォッチを継続してきた。その結果、現在までに、少なくとも1件、用法で特定された医薬発明であって、改訂前の審査基準では新規性が認められないが、改訂後の審査基準では新規性及び進歩性が認められる発明について特許審決が下された例が見つかった。

(2) 出願番号等

出願番号：特願平7-111823号

出願日：1995年5月10日

優先権主張日：1994年5月12日（米国）

出願人：ワイス エルエルシー

発明の名称：「過増殖性の血管疾患を予防するための医薬組成物」

拒絶査定：2007年4月3日

拒絶査定不服審判（不服2007-18355）審決：2010年4月2日

特許番号：特許第4514838号

登録日：平成22年5月21日

(3) 発明の概要

ラパマイシン等が血管の過剰増殖を抑制することは知られていた。本発明は、バルーン血管形成術等の機械的な要因による損傷で生じる血管内膜の肥厚化、再狭窄等を予防するために、抗増殖有効量のラパマイシン等を、血管損傷を受ける3日前から当日まで連日投与することが有効であることに基づく。

(4) 特許請求の範囲

特許審決クレーム抜粋

「【請求項1】 機械的な要因による損傷を受けた後に生じる血管内膜の平滑筋細胞増殖、再狭窄および血管閉塞からなる群から選択される過増殖性の血管疾患を予防するための医薬組成物であって、抗増殖有効量のラパマイシンと、医薬上許容される担体とからなり、血管損傷を受ける3日前から当日まで連日投与されることを特徴とする医薬組成物。」（以下、請求項2～4省略）

(5) 審査経過の概要

拒絶査定段階では、「血管損傷を受ける3日前から当日まで連日投与」という投与スケジュール以外は従来技術と同じで、対象患者群も従来技術と同じであるから、従来技術に対して新規性なしと認定された。審査基準改訂前の2007年11月1日付けの前置報告書によれば、審判請求時の補正は新規事項

追加で却下されるべきであり、当該補正前のクレームについては拒絶査定と同じ認定であった。審査基準改訂後の2010年3月2日に36条違反の拒絶理由が発送され、同月10日付けの補正書で、拒絶査定段階のクレームに戻したら登録審決が下された。

4. 5 今後の課題

(1) 用法に特徴のある医薬の特許の権利行使

2005年の医薬審査基準改訂後の実務について、吉田⁽⁷⁾は、「その本質が方法である発明について、表現上物の発明としてクレームしたからといってそれだけで問題が解決したとは考えられない。」として、医師の施す治療行為に排他権が及ぶ事態は避けられない点や、従来技術の医薬の製造販売者に対して過剰的な差止め判決（用途を限定せず、物に着目した判決）を下すことが許容される場合があることを指摘した。これらの問題点は先端医療特許検討委員会での審議では取り上げられなかった模様であり、依然として未解決である。

(2) 臨床治験プロトコルの引用文献としての適格性

医薬発明が実施可能要件を満たすためには、医薬用途を裏付ける実施例として、通常、薬理試験結果の記載が求められる。従来の医薬の場合には、医薬用途を裏付けるための薬理試験としては、臨床試験、動物実験あるいは試験管内実験のいずれかであればよかった。しかし、用法に特徴のある医薬の場合には、前臨床試験レベルではなく臨床治験レベルの試験結果が必要となることが多いと考えられる。

さて、かかる治験を準備する過程ではどうしても治験実施計画を公表せざるを得ない。また、進行中の治験の実施計画や成績について専門家が刊行物を含む公開の場で議論することは、医療の透明化の観点からも要請されることである。そこで、用量・用法に特徴のある発明の権利化を促進するためには、治験実施計画が公知となるだけで新規性が喪失することにならないような方策が重要である。

新規性・進歩性の判断の見地から考えると、タキソールの事例では、いったん登録された特許が無効にされたが、いずれの引用文献にも治験のプロトコルのみが記載され、治験成績は示されて

いない。つまり、引用文献に記載の発明は実施可能なものとはいえない、いわば未完成発明である。かかる発明は、試みると成功することが期待できる根拠がある場合に本件特許発明の進歩性を否定することができると考えられる。しかしかかる成功の期待についての根拠がないのに、引用文献に記載によって直ちに新規性が否定できるとする裁判所の判断はやや疑問が残る。今後の用量・用法に特徴のある医薬についての新規性及び進歩性の判断にあたっては、治験計画の公表による公益も考慮して、引用発明の実施可能性の検討を慎重に行うことが望まれる。

(3) 臨床治験プロトコルの新規性喪失の例外適用

また、新規性喪失の例外の制度の見地から考えると、医療の透明化を妨げないでわが国における先端医療技術開発を促進するうえからも、新規性喪失の例外規定を再検討する必要がある。タキソールの事例では、引用文献は優先日（1992年8月3日）の数ヶ月以内に公知にされたものばかりで、米国ではグレースピリオド（1年）の適用を受けることができた。ただ、治験が長期にわたる場合には、新規性喪失の例外が適用される期間を延長するだけでは救済が図れない。むしろ新規性喪失の例外の対象を見直して、届け出が義務づけられる治験実施計画に係る発明を、特許庁長官が指定する学術団体での発表や、特許庁長官が指定する博覧会への出品と同様に新規性喪失の例外とすることによって救済することができる考える。本年4月からの産業構造審議会知的財産政策部会特許制度小委員会においてグレースピリオドの見直し検討対象に含まれている⁽⁸⁾。議論の行方が注目される。

5. まとめ

今回われわれは、用量・用法に特徴がある医薬品を5件選んで、その特許出願の審査と、成立した特許の無効審判とを精査した。その結果、従来のわが国の審査実務では、用量・用法に特徴がある医薬発明は、用途の違い、すなわち、患者群の相違又は適用部位の相違に置き換えることができた場合に特許が付与されたことを確認した。また、用量・用法に特徴がある医薬に固有の問題として、実施可能要件を満たすためのデータを得るためにはヒトでの臨床治験データが必要

であるが、そのための治験実施計画の公表が、特許取得を妨げる場合があることが明らかになった。これらの検討結果をもとにして、平成 21 年医薬発明審査基準改訂の意義と、今後の課題について考察した。さらに、審査基準改訂後に特許された、用法に特徴のある医薬発明の事例を紹介した。

注

(1)「昨今、医療分野においては、iPS 細胞に係る研究の進展など、先端医療の実現に向けた世界的な研究競争が激化しており、それに伴って先端医療分野の知的財産権の獲得競争も激しさを増している。このような状況を踏まえ、昨年 6 月に知的財産戦略本部は、知的財産推進計画 2008 において、iPS 細胞関連技術を含む先端医療分野における適切な特許保護の在り方の検討を行うことを決定した。これを受け、昨年 11 月に知的財産戦略本部・知的財産による競争力強化専門調査会の下に、医師・研究者、法学・経済学者、産業界、弁護士、弁理士、公益代表等幅広い分野の委員で構成される「先端医療特許検討委員会」が設置され、先端医療分野における適切な特許保護の在り方について検討を開始した。」(「先端

医療分野における特許保護の在り方について」, 第 1 頁, 第 5 ~ 13 行)

(2)「先端医療分野における特許保護の在り方について」, 第 15 頁, 第 26 ~ 29 行

(3)「先端医療分野における特許保護の在り方について」, 第 21 頁, 第 23 ~ 27 行

(4)「医薬発明は、一の化合物又は化合物群 (… (中略) …) に特定の薬理作用という属性を見出し、その属性をもって特定の疾病に適用するという新たな用途を見出したことに基づく「物の発明」であると解される。」(改訂前の医薬審査基準, 2. 2. 1 医薬発明に関する新規性の判断の基本的な考え方)

(5)改訂医薬審査基準, 第 1 頁, 第 7 ~ 8 行, 注 2

(6)知財高判平成 18 年 11 月 29 日 (平成 18 年 (行ケ) 第 10227 号)

(7)吉田広志, 知的財産法政策研究, 16: 167 ~ 246 (2007)

(8)産業構造審議会 知的財産政策部会, 第 25 回特許制度小委員会 (平成 22 年 4 月 9 日) 配布資料 3, 「特許制度に関する法制的な課題について」, 第 54 ~ 57 頁

(原稿受領 2010. 6. 10)

パテント誌原稿募集

広報センター 副センター長

会誌編集部担当 須藤 浩

記

- 応募資格** 知的財産の実務, 研究に携わっている方 (日本弁理士会会員に限りません)
※論文は未発表のものに限ります。
- 掲載** 原則, 先着順とさせていただきます。
- テーマ** 知的財産に関するもの
- 字数** 5,000 字以上厳守 ~ 20,000 字以内 (引用部分, 図表を含む) パソコン入力のこと
※ 400 字程度の要約文章と目次の作成をお願いいたします。
- 応募予告** メールまたは FAX にて応募予告をしてください。
①論文の題名 (仮題で可)
②発表者の氏名・所属及び住所・資格・連絡先 (TEL・FAX・E-mail) を明記のこと
- 論文送付先** 日本弁理士会 広報・支援・評価室「パテント」担当
TEL:03-3519-2361 FAX:03-3519-2706
E-mail:patent-bosyuu@jpaa.or.jp
〒100-0013 東京都千代田区霞が関 3-4-2
- 選考方法** 会誌編集部にて審査いたします。
審査の結果, 不掲載とさせていただくこともありますので, 予めご承知ください。