

「高選択的ノルエピネフリン再取り込みインヒビターおよびその使用方法」事件

[判決のポイント]

どの程度の示唆があれば、29条2項の引例となりうるか？

- 論文の一行記載が、「根拠のある見解」という認定は正しいか？
- 「単なる希望や空想」以外はすべて進歩性の引例となるのか？

特定のメカニズムから自明な薬理効果について、その薬理効果を示すデータがないと、進歩性欠如で処理される（実施可能要件違反で切れないか？）

用途発明は、効果の実証がなければ、公知技術からの進歩性（新規性）はない

[事件の表示、出典]

2008.07.30 知財高裁平成19年(行ケ)10377

[参照条文]

29条2項（進歩性）

参考：

本願発明 選択的NRI：選択的ノルエピネフリン取り込み阻害剤

神経伝達物質：セロトニン、ノルエピネフリン、ドーパミン

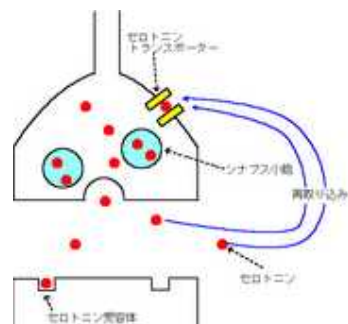
うつ状態では、セロトニンとノルエピネフリンの働きが弱くなっている。

SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害剤

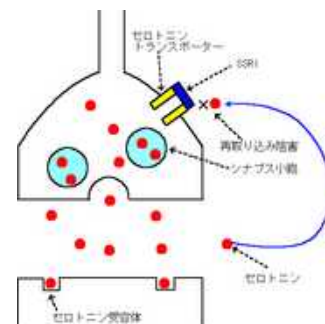
SNRI：セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤

上記薬物は、セロトニンとノルエピネフリンの一方あるいは両方の再吸収を阻害して、その濃度を高めることにより、うつ状態を改善させる。

下記は、選択的セロトニン取り込みインヒビターの作用機序を示す図



(図1)シナプス模式図

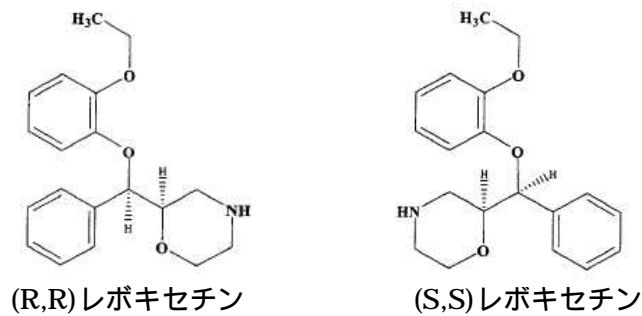


(図2)SSRIの作用模式図

【背景】

- レボキセチンは光学活性異性体で、(R,R)レボキセチン、(S,S)レボキセチン、ラセミレボキセチンがある。
- ラセミレボキセチンは、選択的ノルエピネフリン取り込み阻害剤として、うつ病治療に用いられていた。
- 本発明は、(S,S)レボキセチンが「高い選択性」を有し、それゆえ、慢性疼痛等の治療に有用

であることを見出した点がポイントである。



化合物	ノルエピネフリン	セロトニン	セロトニン/ノルエピ
	再取り込み	再取り込み	ネフリンのK _i の選択性
	(K _i nM)	(K _i nM)	
(S,S)レボキセチン	0.23 ± 0.06	2937 ± 246	12,770
(R,R)レボキセチン	7.0 ± 1.7	104 ± 43	15
レボキセチン	1.6 ± 0.6	129 ± 13	81

【請求項1】

ノルエピネフリン再取り込みの選択的阻害は望まれるが、セロトニン再取り込みの阻害は望まれない慢性疼痛の治療または予防のための医薬組成物であって、該組成物は存在する(S,S)および(R,R)レボキセチンの総重量に基づき、少なくとも90重量%の場合により医薬上許容される塩の形態の(S,S)-レボキセチン、および10重量%未満の場合により医薬上許容される塩の形態の(R,R)-レボキセチンを含むことを特徴とする上記医薬組成物。

1. 事案の概要

- 1) 上記発明が、引用例1、3、7、8に対して進歩性を有するか否かが争点
 - *引用例1, 3, 7はレボキセチンの立体特異性に関し、引用例8が疼痛効果に関する(取消事由1)相違点についての判断の誤り
 - (取消事由2)作用効果に関する判断の誤り
- 2) 本願明細書の実施例には、(S,S)レボキセチンが、(R,R)レボキセチンやラセミレボキセチンに比べて「高い選択性」を有することは実証されているが、慢性疼痛に対する薬理データはない。
- 3) 本願補正発明1が「ノルエピネフリン再取り込みの選択的阻害は望まれるが、セロトニン再取り込みの阻害は望まれない慢性疼痛の治療または予防のための」ものであるのに対し、引用発明には、このような医薬用途が記載されていない。
- 4) なお、拒絶理由は進歩性(29条2項)のみで、実施可能要件や記載要件(36条)違反はない。

2. 原告の主張

1) 相違点についての判断の誤り（取消事由1）

審決は、引用例8には「対照的に、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（複数）は、うつ病性障害に有用であり、パニック障害に対しても有用である可能性がある一方、それらは、注意欠陥多動性障害および疼痛症候群を含む異なるスペクトルの疾患に、SSRI（複数）よりも有用であろう。」と記載されているから、引用例8にはノルエピネフリン再取り込み阻害剤が疼痛症候群の疾患に有用である旨示唆されている（審決7頁下2行～8頁1行）という。

しかし、引用例8は、市販のラセミレボキセチンのうつ病に対する臨床試験成績について記載されているものの、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤が疼痛症候群に対し有用であることを示す臨床試験結果や動物試験結果等は何ら記載されていないし、この点を裏付ける理論的な説明もない。

また、引用例8の当該箇所では引用されている甲14号証には、抗うつ剤が鎮痛効果をもたらすメカニズムは不明であるとされ、三環系抗うつ剤の疼痛症候群における作用機序に関する更なる示唆を得るためには、ラセミレボキセチンによる新たな研究が必要であると記載されていることを考慮すれば、引用例8に疼痛症候群に対するノルエピネフリン再取り込み阻害剤の効果が記載されているとはいえない。

引用例8にノルエピネフリン再取り込み阻害剤が疼痛症候群に有用であることが記載されていない以上、(S,S)レボキセチンが疼痛症候群に有用であることは当業者といえども、容易に予測できることではない。

ラセミレボキセチンが選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤だから、(S,S)レボキセチンがノルエピネフリン再取り込みの高い選択性を有し、セロトニン再取り込み部位に親和性がないことは、当業者が容易に予測しうることであり、そのことは妥当ではない。

2) 作用効果に関する判断の誤り（取消事由2）

セロトニン再取り込み部位に親和性がないことは、当業者が容易に予測しうることであり、そのことは妥当ではない。

本願明細書には、慢性疼痛に対する治療効果や副作用については一切具体的な記載がないから、その主張は採用できないとするが、本願発明の詳細な説明にはその効果が記載されている。この主張は無理！ 文章記載だけで実施例がない！

3. 裁判所の判断

1) 相違点についての判断の誤り（取消事由1）

引用例8は、「新しい抗アドレナリン性再取り込み阻害抗うつ薬であるレボキセチンの臨床試験の概説に続いて、選択的抗うつ作用をよりよく理解するための発見的な理論上の枠

組みを提示するというもので、多くの臨床試験の報告や論文を引用するものである。このような論文の性質及び内容に鑑みれば、引用例 8 に接した当業者は、著者が、根拠のない単なる希望や空想ではなく、専門家として、レボキセチンに関する多くの臨床例や論文を検討した上で、ノルエピネフリン再取込み阻害剤が疼痛症候群に対し有用である旨の見解を記載していると考えるのが自然であり、このことは、引用例 8 に上記見解に至った具体的臨床試験結果や動物試験結果、論理的な説明の記載があるかどうかにより左右されるものではない。

論文の性質上、「根拠のある見解」という認定は正しいか？

また、甲 1 4 文献には、「抗うつ剤は長い間慢性疼痛症候群に用いられ、有効性が示されているが、抗うつ剤が鎮痛作用をもたらす詳細なメカニズムは不明であること、ノルエピネフリンとセロトニンの両方の再取込みを阻害する抗うつ剤と S S R I の実験結果の対比から、疼痛症候群におけるそれらの使用を支持するのはノルエピネフリン性構成要素であることが示唆されていること、ノルエピネフリン再取込み阻害剤であるレボキセチンにおける更なる研究により、この問題が明らかにされ得るものと考えられていることが記載されている」から、

抗うつ剤として用いられるノルエピネフリン再取込み阻害剤が慢性疼痛症候群に対して有効であることは、本願の優先日当時、十分可能性のあるものとして理解されていたものというべきである。

上記記載から、十分可能性のあるものとして理解されていたといえるか？

2) 作用効果に関する判断の誤り（取消事由 2）

K_i 値比（セロトニン/ノルエピネフリン選択性を示す）が高いことから本願補正発明 1 の医薬組成物が治療上有用なものである可能性があることは理解できるのであるが、このような可能性は引用例 3 において既に示された知見*であって、本願補正発明 1 の進歩性を肯定する根拠となるものではない。

引用例 3 は、SS のほうが RR より選択性が高いと記載しているが、ラセミ、SS、RR の具体的な選択性 (K_i 値比) は記載していない。

K_i 値比の差がそのまま薬理効果又は副作用の差を示すものとして評価できるものとまでは認められないから、このような本願明細書の記載を前提としては、(S, S) - レボキセチンが、主要なセロトニン症候群を引き起こさない点で顕著な効果を奏するということはできない。

上記を含めて、薬理データが明細書に開示されていないため、効果に基づく反論ができない（認められない）

用途発明は、効果の実証がなければ、公知技術から進歩性（新規性）はない

本件は 36 条の拒絶理由はなかったが、36 条で切れないか？

4 . 対応外国出願

EP 及び US では、同じ引例が引かれているが、慢性疼痛用途で特許されている。

薬理データの提出が認められるから？

進歩性判断の違い？

US6,465,458B1 (2002年登録=>KSR まえ)

1. A method of treating an individual suffering from chronic pain, the method comprising the step of administering to the individual a therapeutically effective amount of a composition comprising an optically pure (S,S) reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said compound being substantially free of (R,R) reboxetine.

EP1196172B1

1. The use of optically pure (S,S)-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of chronic pain, wherein the optically pure (S,S)-reboxetine or pharmaceutically acceptable salt thereof comprises at least 90 wt.% of (S,S)-reboxetine and less than 10 wt.% of (R,R)-reboxetine, based on the total weight of the (S,S) and (R,R) reboxetine present.

弁理士 松任谷 優子