

レジメン特許：LCM 失敗例と成功例

先発医薬品企業の LCM 延長戦略の一環としてレジメンの特許化がある。レジメン特許の LCM 失敗例と成功例を概観する。

LCM 失敗例

1. リツキサシ

(1) 特許

本件特許 1 の請求項 1

「リツキシマブを含み、低グレード／濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）の治療においてヒト患者において化学療法レジメンと組み合わせて使用するための、医薬組成物であって、治療上有効量の前記医薬組成物が、前記患者へ、シクロホスファミド、ドコソルビシン、ビンクリスチンおよびプレドニソン（CHOP）による化学療法の最中に投与される、上記医薬組成物。」

本件特許 2 の請求項 1

「リツキシマブを含み、低グレード／濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）の治療においてヒト患者において化学療法と組み合わせて使用するための、医薬組成物であって、治療上有効量の前記医薬組成物が、前記患者へ前記化学療法の間投与され、かつ、前記化学療法が、CVPである、上記医薬組成物。」

(2) 東京地判令和元年 5 月 29 日の判断

構成要件 1 B の「最中」という文言は、本件特許 1 の分割出願時に「同時」という文言であったところ、「同時」は CHOP 療法の各薬剤とリツキシマブを交互に投与する態様、すなわち、休薬期間中の投与を含むものであり、その態様は甲 38 文献に記載されており、拒絶理由を回避するために補正によって導入された文言である。したがって、構成要件 1 B の「（CHOP）による化学療法の最中」は、CHOP 療法の各薬剤の休薬期間中に投与するものを含まず、CHOP 療法を開始してから所定の投薬スケジュールを繰り返して全て終了するまでの期間のうち、CHOP 療法の各薬剤の投薬期間中を意味する。本件明細書 1 及び 3 の発明の詳細な説明に、本件発明 1 及び 3 の用途を記載又は示唆するものはないので、本件特許 1 及び 3 は、特許法 36 条 6 項 1 号に違反する。

本件原出願日当時、CVP 療法と COP 療法は、シクロホスファミドを 1 日目から 5 日目まで投与するのが CVP 療法であるのに対し、1 日目にのみ投与するのが COP 療法であるとして、シクロホ



スファミドの投与時期によって区別されることは技術常識であったから、構成要件2Bの「CVP」は、シクロホスファミドを1日目から5日目まで投与するものであり、シクロホスファミドを1日目のみ投与するものは含まない。被告製剤の添付文書に記載されているR-CVPレジメンは、シクロホスファミドを1日目のみ投与するレジメンであるから、構成要件2Bの「CVP」を充足するとはいえない。

2. ハーセプチン：術前薬物療法

(1) 特許

請求項1

「E r b B 2 タンパク質が発現した乳腫瘍であると診断されたヒトの患者を治療するための、治療的有効量のヒト化4D5抗E r b B 2抗体を含有してなる医薬であって、該治療が（a）該医薬によって患者を治療する、（b）外科的に腫瘍を除去する、及び（c）該医薬又は化学療法剤によって患者を治療するという工程を順次行うことを含む治療である、医薬。」

(2) 知財高判平成30年10月22日の判断

手術可能乳がんにおいて、術前化学療法、次いで外科的に腫瘍を除去し、更に術後補助化学療法を行うことは、一般的治療法として行われていることなどの技術常識と、「乳がんのための術前補助療法の将来的方向」を表題とする甲2には、抗HER2抗体とドキシソルビシン、シクロホスファミドを転移性乳がん患者に対し併用投与する臨床試験を紹介した直後に、「一次化学療法と組み合わせたこれらの新たな戦略の役割は、早期乳がんの患者で評価されるべきものである」と記載されていることを総合すると、甲1に接した当業者が、HER2蛋白を過剰発現する手術可能乳がんの治療のために、手術前に甲1発明の医薬を化学療法剤と併用投与し、手術を行い、更に手術後に甲1発明の医薬を化学療法剤と併用投与することは、容易に想到し得たものと認められる。

3. ハーセプチン：B法

(1) 特許

請求項6

「抗E r b B 2抗体h u M a b 4 D 5 - 8を含有し、8 m g / k gの初期投与量と6 m g / k g量の複数回のその後の投与量で前記抗体を各投与を互いに3週間の間隔において静脈投与することにより、HER2の過剰発現によって特徴付けられる乳癌を治療するための医薬組成物。」

(2) 知財高判平成30年10月11日の判断

当業者は、本件優先日当時、乳がんの治療薬を含む一般的な医薬品において、投与量を多くすれば、投与間隔を長くできる可能性があり、医薬品の開発の際には、投与量と投与間隔を調整して、効能と副作用を観察すること、抗がん剤治療において、投与間隔を長くすることは、患者にとって通院の負担や投薬時の苦痛が減ることになり、費用効率、利便性の観点から望ましいということを経験として有していた。この技術常識を有する当業者は、引用発明2-1のとおり本件抗体を4/2/1投与計画によって投与するだけでなく、本件抗体の投与量と投与間隔を、その効能と副作用を観察しながら調整しつつ、本件抗体の投与期間について、費用効率、利便性の観点から、併用される化学療法剤の投与期間に併せて3週間とすることや、本件抗体の投与量について、8 m g / k g程度までの範囲内で適宜増大させることは容易に試みるというべきである。そして、当業者が、このように



通常の創作能力を発揮すれば、本件抗体を8/6/3投与計画によって投与するに至るのは容易である。

A博士の宣誓書(乙8)には、がん専門臨床医は、未試験の投与レジメンを実験することは患者の生命をリスクにさらすことになるから、本件抗体を8/6/3投与計画で投与することを動機付けられないなどと記載されているが、臨床医が薬剤の新たな用法用量を臨床的に試みる動機付けがないことをもって、薬剤の新たな用法用量の開発を試みる動機付けを否定するものにはならない。

4. タキソール

(1) 特許

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135 mg/m²～約275 mg/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。」

請求項2

「該患者が固形癌または白血病に罹患し、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、タキソールの用量が175 mg/m²より大で約275 mg/m²以下である、請求項1記載の薬剤。」

請求項3

「該患者が卵巣癌に罹患し、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、タキソールの用量が175 mg/m²より大で約275 mg/m²以下である、請求項1記載の薬剤。」

(2) 知財高判平成19年3月1日の判断

発明の詳細な説明には、3時間のタキソール投与量が175 mg/m²を超えるものについては、その有効性や安全性を裏付ける記載がないから、本件特許発明2及び3は、その有効性、安全性を確認することができる具体的データが発明の詳細な説明に記載されていないし、また、卵巣癌以外の固形癌及び白血病に罹患した患者に対する有効性や安全性を裏付ける記載もないから、本件特許発明2は、その有効性や安全性を確認することができる具体的データも発明の詳細な説明に記載されていない。

甲1ないし4に記載された臨床試験のプロトコールは本件特許発明1の臨床試験のプロトコールであり、甲1ないし4に、「卵巣癌の患者に、タキソールを制癌剤として175 mg/m²及び135 mg/m²の用量で3時間にわたり非経口的に投与すること」が記載されているので、甲1ないし4には、本件発明1の構成要件を充足する態様が記載されているから、本件特許発明1は甲1ないし4に記載された発明と同一である。原告提出の甲19ないし21(鑑定書)は、あくまでも医療行為として、医師が実地臨床の場でタキソールを直ちに処方することができるものではないということとどまるのであって、これをもって、本件発明1の構成要件を充足する態様が甲1ないし4に記載されていないということとはできない。



LCM 成功例

1. ハーセプチン：侵害訴訟

(1) 特許

請求項 1

「(i) 抗 E r b B 2 抗体 h u M a b 4 D 5 - 8 を含有し、8 m g / k g の初期投与量と 6 m g / k g 量の複数回のその後の投与量で前記抗体を各投与を互いに 3 週間の間隔をおいて静脈投与することにより、HER 2 の過剰発現によって特徴付けられる乳癌を治療するための医薬組成物が入っている容器、及び (i i) 前記容器に付随するパッケージ挿入物を具備するパッケージ。」

(2) 中外製薬のプレスリリース・医薬品医療機器総合機構

中外製薬は、効能・効果を「HER 2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」として日本化薬開発品の製造販売承認がなされたことを確認した結果、訴訟における当初目的が達せられたと判断し、請求放棄の手段を執った旨のプレスリリースを発表した。

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会議事録においては、医薬品医療機器総合機構から、「乳癌に関する特許を中外製薬株式会社の関連会社が有しているので、特許の抵触の有無により乳癌の効能・効果の取得時期が変わることになるかと思えます。」との発言があった。特定の用途特許が、特定の効能・効果の承認に影響を与えたことがわかる。

2. アリムタ

(1) 特許

請求項 1

「葉酸及びビタミン B₁₂ と用いられる、ペメトレキセート二ナトリウム塩を含有するヒトにおける腫瘍増殖を抑制するための医薬品であって、下記レジメで投与される医薬品： a. 有効量の該医薬品を投与し； b. 葉酸の 0. 3 m g ~ 5 m g を、該医薬品の投与前に投与し；そして、 c. ビタミン B₁₂ の 5 0 0 μ g ~ 1 5 0 0 μ g を、該医薬品の第 1 の投与の 1 ~ 3 週間前に投与し、該レジメは、該医薬品の毒性の低下および抗腫瘍活性の維持を特徴とする、上記医薬品。」

(2) 知財高判平成 2 9 年 2 月 2 日の判断

当業者は、患者に M T A を投与するに当たり、M T A の抗腫瘍活性を維持しながら M T A 毒性を低下させて用量漸増を可能とするために、葉酸と組み合わせて投与する引用発明の採用を考えるものといえる。しかし、当業者において、さらに、引用発明に基づいて、M T A 毒性の低下及び抗腫瘍活性の維持のためにビタミン B₁₂ を組み合わせて用いることまで容易に想到し得るとは、認めに足りない。引用例には、葉酸の単独投与に係る問題点を指摘する記載も示唆もなく、また、葉酸以外のものを組み合わせれば、より一層 M T A 毒性の低下ないし抗腫瘍活性の維持が促進されるなど、さらに別のものを組み合わせる動機付けとなる記載も示唆もない。引用例は、葉酸代謝拮抗薬の毒性の低下及び抗腫瘍活性の維持のために葉酸とビタミン B₁₂ を併用投与するという本件発明 1 の構成とは用途を異にし、上記構成に係る動機付けないし示唆となるものといえることはできない。



3. ゾメタ

(1) 特許

請求項 1

「2-（イミダゾルー1-イル）-1-ヒドロキシエタン-1、1-ジホスホン酸（ゾレドロン酸）又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む処置剤であって、ビスホスホネート処置を必要とする患者に4mgのゾレドロン酸を15分間かけて静脈内投与することを特徴とする処置剤。」

(2) 知財高判平成26年12月24日の判断

第I相及び第II相臨床試験の段階では、安全性に疑問を呈するような結果は全く出ていないのであるから、患者の利便性や負担軽減の観点からも、引用例1及び2の記載からは、4mgのゾレドロン酸を5分間かけて点滴するとの引用発明の投与時間を更に延長する動機付けを見出すことは困難である。したがって、引用例1及び2において安全性が一応確認されたゾレドロン酸4mgの5分間投与という投与時間を更に延長し、これを15分間とする動機付けがあると認めることはできない。

執筆者紹介



弁護士・NY州弁護士

阿部 隆徳



ABE & PARTNERS

阿部国際総合法律事務所

TEL 06-6949-1496

FAX 06-6949-1487

MAIL abe@abe-law.com

〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 松下IMPビル



www.abe-law.com

本ニュースレターは、法的アドバイスまたはその他のアドバイスの提供を目的としたものではありません。本ニュースレター記載の情報の著作権は当事務所に帰属します。本ニュースレターの一部または全部について無断で複写、複製、引用、転載、翻訳、貸与等を行なうことを禁止します。本ニュースレターの配信または配信停止をご希望の場合には、お手数ですが、abe@abe-law.com までご連絡下さいますようお願い申し上げます。