

第 4 2 号

三共株式会社のメトロニダゾール単剤外用剤と複合剤についての認識
〔検討書〕(1)

平成 11 年 12 月 21 日

〔 検 討 書 〕

三共株式会社のメトロニダゾール単剤と複合剤についての認識

- (1) 検討書の 1 頁の 1 - 2 には、「組み合わせた具体例はない。」と記載されているように、主薬メトロニダゾールと副薬ステロイド剤と抗真菌剤の薬剤をミックス（組み合わせ = **複合剤** = 配合剤）した特許の出願はなかったこと。
- (2) WO98/32427 の特許には「メトロニダゾールがアトピー性皮膚炎に有効である。」こと、この特許の権利者は**米国政府**である。
- (3) 3) メトロニダゾール又はチニダゾール（それぞれの単剤）が炎症の治療に有効であること。
- (4) i 文献情報
6 , メトロニダゾール単剤が抗炎症作用を持つこと。
~
- (5) 4 頁
d、US58849776 には起炎剤（炎症を起こさせる物質）のアラキドン酸をマウスに使用した「接触性皮膚炎の動物実験」で使用されたメトロニダゾール（単剤）の濃度は 0.75% であること。
- (6) 1 - 3 先行特許に対する三共の判断
1) WO98/32427 について
具体的にメトロニダゾールと、**その他の薬剤（ステロイド剤や抗真菌剤）**を組み合わせた複合剤は存在していなかった。
- (7) 5 頁 上段にはメトロニダゾールは**免疫抑制作用は弱い**こと。
つまりメトロニダゾールは免疫抑制は無く、有ったとしても非常に弱いこと。
- (8) 8 頁 4) US58849776 特許（'776 特許）について
a) 権利の有効性
'776 特許の出願以前「（遅くとも 1990 年）以前にはメトロニダゾールが抗炎症作用を持つことは公知」であり、少なくとも炎症に適応する一般への適用は、公知であることから新規性がないこと。
また、これからメトロニダゾール（単剤）の局所製剤（外用製剤）が抗炎症作用をもつことは、当業者に自明であること。

従って、三共株式会社は

メトロニダゾール（単剤）がアトピー性皮膚炎に使用できる認識があった。

1990年以前にメトロニダゾール（単剤）が作用機序として「抗炎症作用」と「抗炎症活性作用」を有することは公知であること。

メトロニダゾール（単剤）は「免疫抑制作用」は有ったとしても非常に弱いこと。

メトロニダゾール（単剤）は「免疫抑制剤」ではないこと。

以上のようにメトロニダゾール単剤と複合剤について三共株式会社は認識と見解をされていた。

この検討書は三共株式会社の東京大学出身の優秀な薬に関する専門家集団の社員によって、国内・海外に出向いて調査され、収集された情報を基に三共株式会社で検討された結果を纏めて「検討書」として作成し、三共株式会社が持参し、私共に報告され説明されたものです。

(株)昭栄の出願(metronidazole 又は tinidazole 単剤投与による atopy 性皮膚炎治療)
に関する検討結果

平成 11 年 12 月 21 日

三共(株)特許部

1. 特許性についての判断

1-1 結論

単剤投与による atopy 性皮膚炎治療用途は新規性はあるが、進歩性については不明である。尚、外用製剤と限定することにより、特許性が向上する可能性がある。

1-2 先行技術

1)metronidazole が atopy 性皮膚炎に有効である

WO98/32427(優先日 1997.1.27)

”エピトープ提示に有効な高分子製剤”

→使用し得る有効成分として metronidazole、用途として atopy 性皮膚炎治療が claim されている。組み合わせた具体例はない。

2)metronidazole 又は tinidazole が免疫調節作用を持つ

i. Int. Arch. Allergy appl. Immun., 54, 422(1977)

「Metronidazole の経口投与によって *Schistosoma mansoni* eggs による granuloma の形成を阻害したが、非特異的な granuloma の形成は阻害しなかった」

ii. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 9, 701(1983)

「metronidazole がマウスでの 2,4-dinitro-1-fluorobenzene に対する細胞性免疫応答 (delayed hypersensitivity)を阻害した」

iii. Indian J. Exp. Biol., 25, 177(1987)

「metronidazole は T 細胞の機能を変えることによって免疫抑制作用を示す」

iv. Indian J. Exp. Biol., 29, 867(1991)

「metronidazole 及び tinidazole は細胞性免疫応答を調節する」

3)metronidazole 又は tinidazole が炎症の治療に有効である

i. 文献情報

a.酒さ(rosacea)の治療に抗生物質の全身投与が使われる(南山堂「医学大辞典」)

b.metronidazole が抗炎症作用を持つ

① Mykosen, 27,475(1984)

「metronidazole が P. ovale 等に抗菌作用を示さない濃度で治療効果を示すのは metronidazole の抗炎症活性による」

② Br. J. Dermatol., 114, 231(1986)

「metronidazole は anti-oxidant 活性を持ち、metronidazole が rosacea に対して有効なのは部分的には抗炎症活性による」

③ Arch. Dermatol. Res., 282, 449(1990)

「metronidazole は活性酸素の量を減らす事によって抗炎症活性を示す」

④ Br. J. Cancer, 66, 777(1992)

「metronidazole が炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease)に対して有効である」

⑤ Yanbian Yixueyuan Xuebao, 16, 95(1994)(Chinese)

「metronidazole が急性炎症の発症を阻害した」

⑥ Gastroenterology, 106, 1271(1994)

「metronidazole の抗炎症作用は白血球と内皮細胞との細胞接着に影響する事による」

ii.特許情報

a.JP2109058 特許(出願日 1987.3.20)

出願人:ガルデルマ

”局所的メロニダゾール製剤”

「【請求項 1】水性ゲル配合物の形の局所的使用のための皮膚病製剤であって、実質的に a)治療学的に有効量のメロニダゾール、b)前記メロニダゾールの溶解度を増大させかつ前記配合物のゲル化をひきおこすのに有効な量のポリカルボキシル化ビニルポリマー、c)水性溶媒、及び d)2 乃至5重量%の浸透増強剤を含み、面皰及び瘰癧を誘発したり、刺激したり、皮膚を乾燥させたりする成分を実質的に含まない製剤。」

→人における酒さの治療例有り

b. JP2714464 特許(優先日 1988.1.15)及び US4837378 特許

出願人: ガルデルマ(資料参照)←尚、米国出願人の名称は異なるが発明者は同一
"metronidazole 含有の皮膚疾患に有効である局所投与製剤"

「【請求項 1】0.75 重量%のメトロニダゾール;

0.6 重量%の、遊離カルボキシル基を有するゲル化された親水性で水分散性のポリマー;

0.08 重量%のメチルパラベン;

0.02 重量%のプロピルパラベン;

0.05 重量%のエチレンジアミンテトラ酢酸二ナトリウム;及び

メトロニダゾールの溶媒としての水を含有する、局所投与によって皮膚疾患を治療するために用いられるゲル形の組成物。」

→人における酒さの治療データ有り

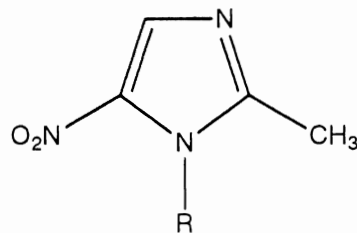
c. WO93/20817 出願(優先日 1992.4.14)

出願人: HYDRO PHARMA SERIGE AB

"tinidazole の皮膚炎症に対するの使用"

「 CLAIMS

1. Use of a compound of the formula (I)



wherein R is:

a) $-(CH_2)_mSO_2(CH_2)_nCH_3$

where $m = 2-3$ and $n = 0-1$; or

b) $-(CH_2)_mSO_2CH(CH_3)_2$

where $m = 2-3$

for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment, especially the topical treatment, of inflammatory and/or infectious skin conditions.]

国内移行せず出願放棄

→人におけるざ瘡(acne)治療データ有り・薬物濃度は 2%

d.US58849776 特許(優先日 1994.6.6)→米国で特許登録済(添付資料 c 参照)

出願人:ガルデルマ

”炎症治療に対して metronidazole の局所製剤を用いる方法”

- 対応日本出願も特許登録済
→現在(1999/12/20)は包袋の入手が不可能なためどのような権利範囲で特許が成立したのか不明である
- 対応ヨーロッパ出願は拒絶理由が通知

「What we claim:

2. A method for the treatment of inflammation, said method comprising topically administering a pharmaceutical composition comprising an anti-inflammatory effective amount of metronidazole and topical pharmaceutically acceptable carrier thereof.]

→アラキドン酸刺激に対して metronidazole 前処置が有効とのデータ(rat)・薬物濃度は 0.75%

1-3 先行技術に対する判断

1).WO98/32427 について

出願において開示しているのは、エピトープの製剤化及び抗体産生等であり、具体的な組み合わせ、及び metronidazole が atopy 性皮膚炎に有効であるデータを示していない。

従って、新規性は喪失していない。

しかし、文言上 metronidazole の atopy 性皮膚炎治療用途が開示されているので進歩性が問題となる。

進歩性については、多数示されている有効成分(約 400)及び治療用途(約 100)の中から特定の組み合わせ(metronidazole の atopy 性皮膚炎治療用途)を選び出す事自体に進歩性があるとの主張で克服できると考える。(In re Baird (CAFC)29 USPQ2d 1550 参照)

2).metronidazole 又は tinidazole が免疫調節作用を持つ

文献中に明らかにされているのは、①接触性の急性免疫反応を抑える事②感作させた抗原にたいする抗体の力価を下げたことであり、具体的な atopy 性皮膚炎治療の可能性は示されていない。

従って、新規性は喪失していない。

一方、atopy 性皮膚炎においては、急性又は慢性の免疫反応が起きているが、免疫機構のみが病態を引き起こしている事ではない事から、上記活性を示す事は、atopy 性皮膚炎治療効果を示す事とはならない。

しかし、atopy 性皮膚炎治療に現在臨床上使用されている薬剤が、抗炎症作用とともに免疫抑制作用を持つといわれているステロイド剤、及び、免疫抑制作用を持つシクロスポリン及び FK-506 であることを考慮すると、進歩性欠如の拒絶理由が想定される。

但し、文献での実験例では、metronidazole が経口投与で免疫抑制作用を示す濃度は 100-200mg/kg であり、FK-506 の臨床濃度(経口 0.15mg/kg)と比べて著しく濃度が高く、免疫抑制作用は弱い。

そこで、metronidazole の弱い免疫抑制作用を製剤的工夫を施した外用製剤とする事で業者が期待する以上の治療効果を示したと主張する事によって、特許成立の可能性は残る。

3).metronidazole 又は tinidazole が抗炎症活性を持つ

先行技術から明らかとなるのは、抗炎症活性のみであり、抗炎症活性と atopy 性皮膚炎治療用途とは同一でない。例えば、ステロイド剤以外の抗炎症剤(NSAIDs 等)は、atopy 性皮膚炎治療用途にはつかえない。

従って、新規性は喪失していない。

また、酒さ及びざ瘡と、atopy 性皮膚炎とは臨床上区別可能である。従って a.JP2109058、b.JP2714464 及び c.WO93/20817 の実施例には atopy 性皮膚炎は含まれていないと解され、実質的に記載されていた事とはならない。

ここで、酒さ及びざ瘡に有効な抗炎症剤が、atopy 性皮膚炎治療に有効であることは、いわゆる業者の予想し得る範囲ではないと考えるが、atopy 性皮膚炎に炎症の病態が含まれる事、及び、抗炎症剤が atopy 性皮膚炎治療薬として用いられる例もあることから進歩性欠如とする拒絶理由が想定される。

これに対し、抗炎症剤一般が、atopy 性皮膚炎治療薬として有効ではないことを示す事により、この拒絶理由は克服可能とも考えられる。

しかし、metronidazole が免疫抑制作用を持つ事も知られている事から、抗炎症作用を持ち更に免疫抑制作用を持つ metronidazole を atopy 性皮膚炎治療に用いることは、進歩性が無いとする拒絶理由が想定される。

但し、metronidazole による atopy 性皮膚炎の治療効果が、抗炎症作用によらないか、或いは、免疫抑制作用にもよらない事を証明すれば、この拒絶理由を克服できる可能性は残る。

1-4 まとめ

以上の理由により、単剤の atopy 性皮膚炎治療用途に関しては新規性を有すると判断されるが、進歩性については外用剤に限定する等、一層の検討を要すると判断される。

2侵害性

2-1 結論

US58849776 特許(優先日 1994.6.6)を文言上侵害すると判断される。なお、製剤特許に関しては先行技術が不明なため、判断しない。

2-2 対象特許

1).WO98/32427(優先日 1997.1.27)

「What we claim is:

1. A composition for the burst-free, sustained, programmable release of active material(s) over a period from 1-100 days, which comprises:(1) An active material and (2) A carrier which may contain pharmaceutically-acceptable adjuvant, comprised of a blend of uncapped and end-capped biodegradable-biocompatible copolymer.

2. The composition of claim 1 wherein the polymerid substance is poly(lactide/glycolide).」

法定期間の経過が未だであり、出願の事実のみ

2).JP2109058 特許(出願日 1987.3.20)及び JP2714464 特許(優先日 1988.1.15)

出願人:ガルデルマ(資料参照)←尚、米国出願人の名称は異なるが発明者は同一
JP21095058 特許

”局所的メトロニダゾール製剤”

「【請求項 1】水性ゲル配合物の形の局所的使用のための皮膚病製剤であって、実質的に a)治療学的に有効量のメトロニダゾール、b)前記メトロニダゾールの溶解度を増大させかつ前記配合物のゲル化をひきおこすのに有効な量のポリカルボキシル化ビニルポリマー、c)水性溶媒、及び d)2乃至5重量%の浸透増強剤を含み、面皰及び瘡瘍を誘発したり、刺激したり、皮膚を乾燥させたりする成分を実質的に含まない製剤。」

JP27144764 特許

”metronizadole 含有の皮膚疾患に有効である局所投与製剤”

「【請求項 1】0.75 重量%のメトロニダゾール;

0.6 重量%の、遊離カルボキシル基を有するゲル化された親水性で水分散性のポリマー;

0.08 重量%のメチルパラベン;

0.02 重量%のプロピルパラベン;

0.05 重量%のエチレンジアミンテトラ酢酸二ナトリウム;及び

メトロニダゾールの溶媒としての水を含む、局所投与によって皮膚疾患を治療するため

に用いられるゲル形の組成物。」

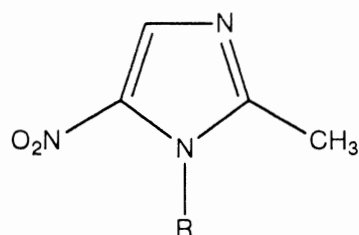
3).WO93/20817 出願(優先日 1992.4.14)

出願人:HYDRO PHARMA SERIGE AB

”tinidazole の皮膚炎症に対するの使用”

「 CLAIMS

1. Use of a compound of the formula (I)



wherein R is:

a) $-(CH_2)_mSO_2(CH_2)_nCH_3$

where $m = 2-3$ and $n = 0-1$; or

b) $-(CH_2)_mSO_2CH(CH_3)_2$

where $m = 2-3$

for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment, especially the topical treatment, of inflammatory and/or infectious skin conditions.」

4).US58849776 特許(優先日 1994.6.6)

出願人:ガルデルマ

”炎症治療に対して metronidazole の局所製剤を用いる方法”

「What we claim:

2. A method for the treatment of inflammation, said method comprising topically administering a pharmaceutical composition comprising an anti-inflammatory effective amount of metronidazole and topical pharmaceutically acceptable carrier thereof.」

対応他国出願

- JP 特表平 10-500700

特許査定・登録済み→拒絶理由・補正書・意見書有るが包袋閲覧できず(公報作成の為)

- EP76884

拒絶理由通知→応答期間未経過

2-3判断

1).WO98/32427(優先日 1997.1.27)について

非常に広いクレーム中に特定されない組み合わせの 1 つとして metronidazole の atopy 性皮膚炎の治療剤用途が明細書の支えなしに claim されているに過ぎない。また、本発明の主要部はエピトープ提示に有利な製剤であるので、特定要素の組み合わせのみが減縮して残るとは考えにくい。

従って、出願の帰趨は現段階では不明であるが、本クレームを含んだ形で特許が成立する可能性は低いものと思われる。

2).JP2109058 特許(出願日 1987.3.20)及び JP2714464 特許(優先日 1988.1.15)について

(株)昭栄の出願(「外用剤及び皮膚組織改善外用剤」; metronidazole による atopy 性皮膚炎治療)の実施例では、①2 重量%で薬剤を用いている②遊離カルボキシル基を有するポリマーを用いていない③ゲル状で無いことから、文言上侵害しない。

また、JP2109058 及び JP2714464 は既知の metronidazole 経口服用による酒さの治療用途に対して、今までに無い投与経路(皮膚への局所投与)をゲル状とする事で可能ならしめた点に特徴が有る。

従って、均等論侵害も無いと判断される。

3).WO93/20817 出願(優先日 1992.4.14)

国内段階に移行しておらず、権利化されていないので、侵害の可能性は無い。

4).US58849776 特許('776 特許)について

a.権利の有効性

'776 特許の出願以前(遅くとも 1990 年)には metronidazole が抗炎症作用を持つことは公知であり、少なくとも炎症一般への適用は新規性がない。

また、metronidazole の局所製剤が公知である(JP2109058 等)こと、及び、構造的に極めて近い tinidazole の抗炎症局所製剤が公知である(WO93/20817)ことを考慮すると、これらから、metronidazole の局所製剤が抗炎症作用を持つことは当業者に自明であり、進歩性欠如の無効理由を包含すると考えられる。

b.権利範囲

atopy 性皮膚炎の病態には炎症が含まれると考えられるので、文言上'776 特許の権利範囲に入る。

ここで、炎症反応の定義として

「The dermatological composition is more particularly intended for the treatment, by the

topical route, of skin diseases or complaints having at least one inflammatory component or, at the same time, one inflammatory and one infections component.

More particularly, the skin diseases or complains correspond to skin inflammations accompanying any tipe of dermatoses such as eczema, psoriasis, acne rosacca, acne vulgaris, ulcers, seborrhoeic dermatitides and irritations induced by chemical, physical or mechanical agents or others.」

とあり、具体的例示の中には atopy 性皮膚炎は含まれていない。

本願は国際出願の claim そのままで特許登録されているので、米国の包袋において出願人がどのような主張をしているかを参照して、権利範囲を解釈するべきであると考ええる。

c.まとめ

以上のように、'776 特許は無効である可能性も有るが、現段階では有効に存在する特許であり、その権利範囲を侵害する可能性が高い。

d.参考事項

'776 特許及び 2).JP2109058・JP2714464 特許の権利者はガルデルマ社である。ガ社は L'oreal 社及び Nesle 社との合併会社で、皮膚疾患治療薬を専門としている(添付資料参照)。

e.対応出願について

● 日本出願

上記のように特許査定済みであるが、拒絶に対応した補正済みであり、どのような権利範囲で特許が成立しているか不明である。

しかし、出願当初のクレームに対しては、上記1-2に挙げた文献を用いて特許を取消又は無効とすることが可能であると考えられる。

● ヨーロッパ出願

審査継続中であり、情報提供も可能であるが、出願人に不要な警戒を抱かせる事から得策ではない、また、EP のサーチレポートでも新規性なしとされている事から、出願当初の形で特許になることはないものと考えられる。

若し特許査定された場合には、異議申立手続をする事が可能である。

以上