

ゲフィチニブ錠（イレッサ錠250）の一部変更承認は特許権の存続期間延長の拒絶要件（特許法第67条の3第1項第1号）に該当するか

— 「キナゾリン誘導体」事件判決（平成25年(行ケ)10326～10327） —

想特 一三 *

ゲフィチニブを有効成分とする医薬品（販売名「イレッサ錠250」）は、当初「手術不能又は再発非小細胞肺癌」とし、また、化学療法未治療患者に対する安全性および有効性が、その当時、治験において十分に確認されていないとみなされたことから、「本剤の化学療法未治療における有効性及び安全性は確立していない」旨を効能・効果に関連する使用上の注意に付した上で承認して差し支えないとの薬事当局の判断を経て2002年7月に厚生労働大臣により承認された。その後、2003年から2010年にかけて行われた第III相臨床試験（IPASS試験等）により、本薬の有効性は、化学療法の未治療か既治療にかかわらず、上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子に変異のある患者に特異的に顕著であることが確認されたとみなされたことから、効能・効果を「EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に縮小する一方、「本剤の化学療法未治療における有効性及び安全性は確立していない」との使用上の注意については削除することが適切であるとの当局の判断を経て、2011年11月に厚生労働大臣により一部変更承認された。この一部変更承認に基づく特許権存続期間の延長登録の可否について争われた裁判（平成25年(行ケ)10326～10327）の判決理由について考察する。

* * *

医薬品等の承認手続に基づく特許権の存続期間の延長登録の可否の判断については、2014年5月30日に知的財産高等裁判所（知財高裁）において大合議判決（平成25(行ケ)10195～10198）が出され、現在の特許庁の審査基準（2011年12月28日改訂版）とは異なる新たな判断規範が示されている。大合議判決が示した判断規範は、延長登録が認められる機会を従来よりも大幅に拡大するものではあるが、すべての医薬品の承認において延長が認められることを明示するものではない。大合議判決から約4箇月が経過した2014年9月25日、その大合議判決を踏まえつつ、知財高裁第3部において、延長登録出願を拒絶した特許庁の審決を是認し、延長登録を認めないとする判決を下したのが、冒頭で述べた判決（「キナゾリン誘導体」事件判決；平成25年(行ケ)10326～10327）である。

一般に、ある医薬品の承認に基づいて特許権の存続期間を延長しようとする場合、その延

* そとく日記（<http://thinkpat.seesaa.net/>）著者

長が認められるためには、その特許発明の実施に、その処分を受けることが必要であったことが否定されないことが必要であり、もしその処分を“受けることが必要であったとは認められないとき”（特許法67条の3第1項1号）は、延長登録出願は拒絶される。本件に当てはめて言えば、もし2011年11月に一部変更承認（本件処分）された医薬品に係る特許発明が、2002年7月になされた最初の承認（先行処分という）により実施できたと言えるのであれば、延長登録出願は拒絶されることになる。そしてこれを判断するために裁判所は、『本件先行処分により禁止が解除されたと判断される範囲が、本件処分により禁止が解除されたと判断される範囲を包含するか否かについて判断することとする』と説示した上で、次のように判示した。

平成25年(行ケ)10327号判決文より（判決文の第5の1(2)の ア）

ア 認定事実によれば、本件先行処分において承認された本件医薬品の効能又は効果は、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」であり（認定事実ク）、その承認書（甲2）には、化学療法未治療例か既治療例かなどの文言は付されていないことが認められる。一方、本件処分において承認された効能又は効果（特定された用途）は「EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」とされている（認定事実チ）。

そこで、本件先行処分と本件処分の各承認に係る内容を比較してみると、本件処分における本件医薬品の上記効能又は効果は、本件先行処分において承認された本件医薬品のそれ、すなわち、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」の範囲を限定したものという関係に立つものと認められる。そうすると、本件処分において禁止が解除された範囲は、本件先行処分の禁止の解除の範囲に包含されるものということになる。

すなわち、本件先行処分は、EGFR遺伝子変異陽性か陰性か、ないしは、化学療法未治療例か化学療法既治療例かを問うものではないから、本件処分の「EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」との効能又は効果によって特定される使用方法による本件医薬品の使用行為、及び上記使用方法で使用されることを前提とした本件医薬品の製造販売等の行為の禁止は、本件先行処分によって既に解除されていたものというほかない。

そうすると、本件処分については、「本件先行処分を受けたことによって既に禁止が解除されている」と評価判断することができるものであるから、本件処分を受けたことは、特許法67条の3第1項1号の「その特許発明の実施に第67条2項の政令で定める処分を受けることが必要であったとは認められないとき。」の拒絶要件に該当するものというべきである。

上記の通り裁判所は、先行処分承認された医薬品の「効能・効果」は「手術不能又は再発非小細胞肺癌」であり、本件処分承認された医薬品の「効能・効果」は「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」であるから、本件処分承認された医薬品の「効能・効果」は、先行処分において承認された医薬品の「効能・効果」の範囲を限定したものであり、本件処分において禁止が解除された範囲は、先行処分の禁止の解除の範囲に包含されると説示し、本件処分である「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」という効能・効果によって特定される使用方法による本件医薬品の使用行為、及び上記使用方法で使用されることを前提とした本件医薬品の製造販売等の行為の禁止は、先行処分によ

って「既に解除されていたものというほかない」と結論している。

裁判所の説示は一見問題がなさそうに見えるが、医薬品の〔効能・効果〕の範囲と、医薬品にかかる特許発明の実施の禁止が解除される範囲との違いを明確に区別せずに論じている点で、誤解を生みやすいものとなっている。

判断されるべき「禁止の解除」とは何か？

延長登録出願を拒絶すべき場合として特許法 67 条の 3 第 1 項 1 号は、「その特許発明の実施に第 67 条 2 項の政令で定める処分を受けることが必要であつたとは認められないとき。」と規定している。ここで、「第 67 条 2 項の政令で定める処分」とは本件で言えば医薬品医療機器等法（以後「薬事法」と称す）の処分であり、「その特許発明の実施」とは、知財高裁大合議判決（平成 25(行ケ)10195～10198）において「・・・本件医薬品の使用行為、及び・・・本件医薬品の製造販売等の行為が本件特許発明の実施行為に該当することは、当事者間に争いはなく・・・」と説示されている通り、本件医薬品の使用や製造販売等の行為が含まれる。ここで、治療行為は現在わが国では「特許発明」に該当するとはみなされておらず、また特許権者（製薬メーカー）が実施するのは医薬品の使用ではなく医薬品の「製造販売等の行為」であることを考えれば、医薬品の製造販売等の行為こそが、承認を受けるまで特許権者にとって妨げられていた「特許発明の実施」ということになる。したがって特許法 67 条の 3 第 1 項 1 号の要件を判断するためには、「本件医薬品の製造販売等の行為に薬事法の処分を受けることが必要であつたとは認められないとき」に該当するか否かが、少なくとも判断されなければならないだろう。

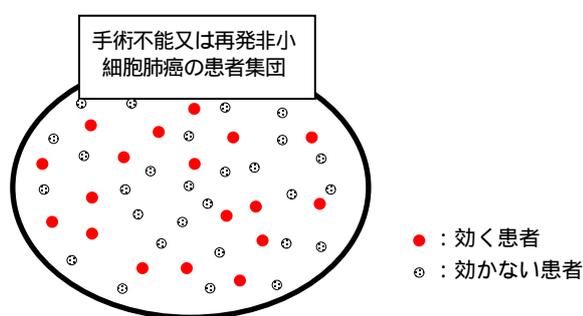
そうすると、延長登録出願を認めるか否かにおいては、「本件医薬品の製造販売等の行為」（すなわち〔効能・効果〕が「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に特定され、医薬品添付文書に“化学療法未治療における有効性および安全性は確立していない”旨の注意書きがない本件医薬品の製造販売等の行為）が先行処分により解除されていたと言えるのか否かが判断されなければならないのであり、先行医薬品を「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に使用できたのか否かを判断すれば足りるものではない。

対象疾患の範囲が縮小された医薬品の製造販売は“承認不要”なのか？

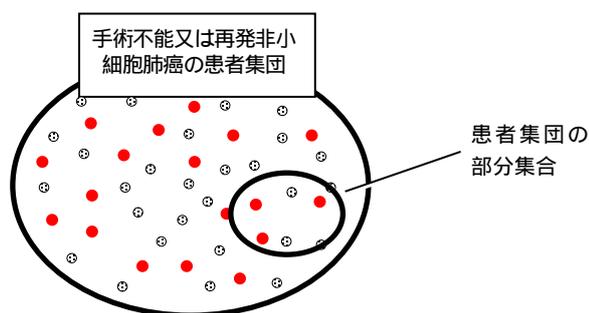
ある医薬品が承認されるためには、その医薬品に、少なくとも効果がなければならないことに異論はないだろう。なんらの効果もない医薬品を承認するわけにはいかないからだ。では、ある先行医薬品があったとして、その医薬品の〔効能・効果〕における対象疾患の範囲を縮小した医薬品は、「少なくとも効果がある」と言えるだろうか？

一般に医薬品は、すべての患者に対して同じように効くわけではない。同じ癌を患う患者に同じ医薬を投与しても、よく効く患者もいれば、あまり効かない患者もいる。ほとんどあ

るいは全く効かない患者もいるかも知れない。本件医薬品の先行処分では、[効能・効果]を「手術不能又は再発非小細胞肺癌」とされて承認されたが、それは「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を患うすべての患者にこの薬が効くことを意味するものではない。[効能・効果]が「手術不能又は再発非小細胞肺癌」とされて承認されたのは、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を患う患者群に対して、統計学上、または“マス”として、この薬が効果を発揮することが認められたからに過ぎない。したがって、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を患う患者群の中には、この医薬品が効く患者と効かない患者が含まれることになるだろう。実際、後で見る通りゲフィチニブ製剤の先行承認において申請者は、国内試験においてこの薬の奏効率は27.5%（海外試験では9.6%）であったことを明らかにしている。

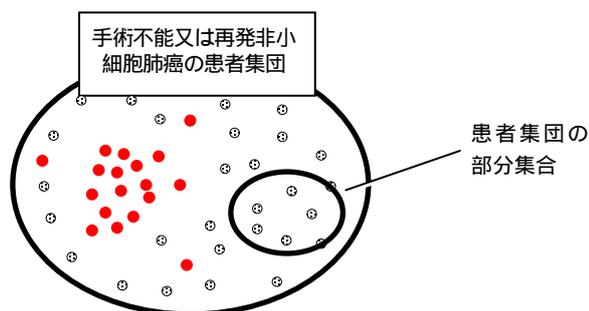


「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を患う患者群において、もしこの医薬品が効く患者が、上図に例示したようにまんべんなく分布しているのなら、疾患の範囲を限定したある部分集合をとったとしても、そこには“効く患者”が同じ割合で含まれていることになるから、その患者集団に限定した医薬品を承認してもよいかも知れない（下図）。



しかし、それは“効く患者”が「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を患う患者集団の中にまんべんなく分布しているという前提が成り立ってこそ言える。ひょっとすると、この医薬品が効く患者は、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を患う患者集団の中の一部に、偏って分

布しているかも知れない（下図）。



そうすると、疾患の範囲を限定したある部分集合をとった場合、そこにはこの医薬品が効く患者が含まれないおそれがある。そのような疾患の範囲に使用することを特定した医薬品の製造販売は、もちろん許可されてはならない。

上記の通り裁判所は、本件処分における効能・効果は「手術不能又は再発非小細胞肺癌」の範囲を限定したものという関係に立つことを理由に、「本件処分において禁止が解除された範囲は、本件先行処分の禁止の解除の範囲に包含されるものということになる」と説示し、『「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」との効能又は効果によって特定される使用方法・・・で使用されることを前提とした本件医薬品の製造販売等の行為の禁止は、本件先行処分によって既に解除されていたものというほかない』と結論している。しかし「手術不能又は再発非小細胞肺癌」に「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」が包含されることは、「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」の患者群に本医薬品が効く患者群が含まれていることを意味しないのだから、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」に「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」が包含されることを理由に、効能・効果を「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に特定した医薬品の製造販売等の行為が先行処分により許可されていたとみなすことはできない。

疾患の範囲を限定した医薬品が承認できるものと言えるためには、その限定した範囲の中に、その医薬品が効く患者が少なくとも一定の割合で含まれており、またそれらの患者群に対する安全性が著しく損なわれないことが証明される必要がある。そして先行処分においては、そのことはなんら証明されていないのだから、[効能・効果]における対象疾患の範囲が縮小された医薬品の製造販売の行為の禁止は、先行処分により既に解除されていたとは言えないだろう。

もちろん、本件の一部変更承認において[効能・効果]が「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に縮小された医薬品が承認されたのは、「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者群」に対して、この薬が高い特異性をもって効くことが薬事当局に新たに認められ、かつ EGFR 遺伝子変異陽性群に使用することに対する安全性も許容可能だと新たに判断されたからであるが、それについては後述する。

医薬品の添付文書の記載に関する争点

以上の点だけを見ても、裁判所の判決理由は論理的に妥当とは言えないことになるだろう。しかしこの裁判でより問題となったのは、医薬品の添付文書の記載についてである。

冒頭で述べた通り、先行処分においては、この医薬品は化学療法未治療患者に対する安全性および有効性が十分に確認されていないとみなされたことから、「本剤の化学療法未治療における有効性及び安全性は確立していない」旨を効能・効果に関連する使用上の注意に付した上で承認して差し支えないとの当局の判断を経て承認された。そして、その承認後に行われた臨床試験等により、本薬の有効性は化学療法の未治療に対しても発揮されることが確認されたことから、本件処分においては、この注意書きを削除することが適切であるとの当局の判断を経て承認された。

すなわち本件の場合、医薬品の〔効能・効果〕においては、先行処分から本件処分にかけて、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」から「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に縮小する変更が行われたのに対し、医薬品添付文書の注意書きにおいては、「本剤の化学療法未治療における有効性及び安全性は確立していない」という記載が削除されることにより、むしろ適用条件を緩和する方向の変更がなされた。これは、先行処分では実施できなかった何かが、本件処分により実施できるようになったと議論する余地を与えるように見えるから、特許権を延長したい原告としては、医薬品添付文書の注意書きを材料にそのような主張をしようと思うのも無理はない。

そしてこの注意書きの変更に関して原告は、以下の点を主張した。

医薬品添付文書に関する原告の主張（判決文を基にまとめた）

（１）医薬品添付文書の注意書きの位置づけについて

- ・ この注意書きが記載されている〈効能・効果に関連する使用上の注意〉は特別な扱いを受け、効能・効果の項に続けて記載される。
- ・ 先行処分に当たり薬事当局は、医薬品添付文書に「本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。」との注意書きを付した上で承認して差し支えないと判断したものであるから、この注意書きを付すという判断は実質的に先行処分の一部となるものである。
- ・ この注意書きなしには、先行処分を得ることはできなかった。
- ・ この注意書きのもとでは、化学療法未治療例の治療を用途として本件医薬品の製造販売を業として行うことはできなかった。
- ・ 本件処分の際の承認審査において、薬事当局よりこの注意書きを削除することが適切であると判断されて初めて、医薬品の添付文書からこの注意書きを削除することが可能となった。
- ・ 厚生労働省は、本件処分に当たっての留意事項に関する通知において、効能・効果の変更と注意書きの変更とを一体として記載している。

（２）医薬品添付文書の注意書きの重要性について

- ・ 注意書きに従って使用されたか否かは、患者が医薬品副作用被害救済制度に

よって救済を受ける際に判断されるので、注意書きに従って医薬品を使用することが求められる。

- ・ 合理的な理由がなく医師が注意書きに従わないときには、生じた医事事故に対して過失が推定される。
- ・ 製薬企業は注意書きに「有効性及び安全性は確立していない」と明記された症例のために医薬品を製造し販売することはできない。
- ・ 日本肺癌学会「実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドライン」には、化学療法未治療例に対し「実地医療としては本剤を使用すべきではない」と記載されている。

後で検討するように、ここまでの原告の主張はさほど気になる点は見当たらない。しかし原告は、これらを根拠とした上で、さらに踏み込んで以下の点について主張した。

判決文の原告の主張より（3箇所を引用）

『本件先行処分の効能・効果は、「化学療法既治療の手術不能・再発非小細胞肺癌」であるから、本件医薬品は化学療法未治療のファーストライン療法としては使用できず、化学療法既治療のセカンドライン以降の療法としてのみ使用することができるものである。』

『本件先行処分について、適応対象が化学療法既治療であることは、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に表示されていたのであるから、本件先行処分での効能・効果は、「化学療法既治療の手術不能・再発非小細胞肺癌」と理解すべきものであり、本件先行処分での「用途に該当する事項」も、「化学療法既治療の手術不能・再発非小細胞肺癌」である。したがって、ファーストライン療法への使用は除かれている。』

『「化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陽性の手術不能・再発非小細胞肺癌」は、本件先行処分の下では実施することができなかったが、本件処分によって初めて実施が可能となり、ファーストライン療法への使用が認められたのである。』

このように原告は、『先行処分の効能・効果は「化学療法既治療の手術不能・再発非小細胞肺癌」であった』（要するに、先行医薬品は化学療法未治療に対しては使用できなかった）と主張した。つまり原告は、添付文書に所定の注意書きを付さずに本件医薬品を製造販売することはできなかったことを理由に本件医薬品にかかる特許発明は実施できなかったと主張するよりもむしろ、「化学療法未治療」に対してこの医薬品を使用することは、先行医薬品ではできず、本件医薬品で初めてできるようになった旨を主張した。しかしこの主張は簡単に否定できるものである。実際、裁判所は以下の通り説示した。

裁判所の判断（判決文の第5の1(2)のイ）（下線追加）

イ 原告は、本件先行処分については、添付文書に本件注意の記載を付した上で、本件医薬品を承認して差し支えないと判断されたもので、上記記載は本件先行処分の内容を特定するための記載であり、実質的には本件先行処分の一部であるから、本件先行処分の効能・効果は、「化学療法既治療の手術不能・再発非小細胞肺癌」であったとして、種々主張する（前記第3の1(1)）。

(ア) しかし、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞が、添付文書において、通常の使用上の注意の箇所ではなく、効能・効果の記載の直後に記載されることが認められる（認定事実ク）としても、同記載は飽くまでも本件先行処分を受けた原告においてするものであって、それが直ちに厚生労働大臣による本件先行処分の内容を成すものであるとは認め難い。

そもそも、添付文書は、「薬事法の規定に基づき医薬品の適用を受ける患者の安全を確保し、適正使用を図るために医師、歯科医師及び薬剤師に対して必要な情報を提供する目的で医薬品の製造販売業者が作成することが義務付けられている公的文書であり、同文書における「使用上の注意」は、「行政通知の記載要領に基づき、当該医薬品企業の自主的あるいは厚生労働省の指導により作成され、医薬品の市販後の使用成績調査や国内外の症例報告、文献報告において得られた情報を収集・評価し、必要に応じ逐次、最新の内容に改訂される」（甲14・131、134頁）ものであるから、処分内容とは別の位置付けがされていることが明らかである。

しかも、本件注意の内容も、本件先行処分の効能又は効果の記載を原告が主張するような「化学療法既治療」のものに限定する（化学療法未治療者への使用を禁止する）趣旨のものであるとは、その文言から読み取ることが困難というべきである。すなわち、本件注意の記載は、「本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。」というものであって、その文言に照らしてみても、飽くまでも本件医薬品の効能・効果に関連した使用上の「注意」にすぎず、化学療法未治療例に対しては記載された効能・効果がない旨を表示し、あるいは使用を制限する趣旨の記載とは認められない。

したがって、原告の上記主張は、採用することができない。

なお、原告は、① 添付文書に本件注意の記載をすることなしに、本件先行処分を得ることはできなかったこと、② 本件注意の記載の下では、原告は、化学療法未治療例の治療を用途とする本件医薬品を業として製造及び販売することはできなかったこと、③ 本件先行処分の下では、上記記載を削除することはできず、本件処分によって初めて、上記記載を削除することができたこと、④ 厚生労働省が、本件処分に当たっての留意事項に関する通知において、効能・効果の変更と＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の変更とを一体として記載したことなどを主張する（前記第3の1(1)）。

しかし、それらは、直接の法的根拠を伴うものとは認められないし、上記において説示した点にも照らすと、本件先行処分の承認の範囲を左右するものということとはできない。

また、原告は、後記ウのとおり、本件注意の記載の重要性等を主張するが、後に説示するとおり、それらの点が上記認定判断を左右するものと認めることもできない。

以上によれば、本件医薬品の添付文書における本件注意の存在は、本件先行処分の効能又は効果が「化学療法既治療の手術不能・再発非小細胞肺癌」であったことの根拠となるものではない。 そうすると、本件注意の記載等を根拠とする原告の主張は採用することができない。

上記の裁判所の説示の要点は、最後に下線で示した説示から示唆される通り、『先行処分の効能・効果は「化学療法既治療の手術不能・再発非小細胞肺癌」であった』（化学療法未治療に対しては使用できなかった）という原告の主張を否定するためのものと思われる。また裁判所は、以下のようにも説示した。

裁判所の判断（判決文の第5の1(2)のイの(イ)）（下線追加；“・・・”は引用を省略していることを示す（以下同様））

(イ) 次に、本件先行処分に係る審査の過程を検討してみても、申請者である原告の意思も、厚生労働大臣の承認の内容も、いずれも、本件先行処分の効能又は効果を化学療法既治療例に限定するようなものであったとは認めることができない。

・・・

また、審査センターも、本件医薬品の効能・効果を「非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）」とし、添付文書に本件注意（ただし、本件注意と同一の文言ではなく、同趣旨の文言となっている。）を記載して注意喚起することが適切であるとしているにとどまっております（認定事実エ(ウ)）、同センターの判断が、本件医薬品の化学療法未治療例における使用を一切認めないとする趣旨であったとは認められない。

そして、本件先行処分は、更に審査を経て、厚生労働大臣により承認されたものであるが（認定事実オないしク）、その過程で上記の見解が変更されたものとも認められない。

このような審査の経緯に照らしてみれば、本件先行処分の効能又は効果については、申請者である原告と処分権者である厚生労働大臣とも、承認書の記載どおりのものと認識していたことが明らかである。

そうすると、上記審査の経過からも、本件先行処分の効果又は効能が「化学療法既治療の手術不能・再発非小細胞肺癌」であったとする原告の主張は採用することができない。

裁判所の判断（判決文の第5の1(2)のウ）（下線追加）

ウ 原告は、本件注意の記載の重要性についても、種々主張する（前記第3の1(2)）。本件先行処分に係る原告の主張を補充する趣旨のものとして解されるので、以下、更に検討する。

(ア) 原告は、本件注意は、患者にとっても、医師にとっても、製薬会社にとっても重要なものであると主張する（前記第3の1(2)ア）。

しかし、患者において、製造販売承認を受けた医薬品を適正に使用したにもかかわらず、健康被害を受けた場合、医薬品副作用被害救済制度によって救済を受けることができる。この場合、医薬品が適正に使用されたか否かは、原則として、医薬品が効能・効果、用法・用量及び使用上の注意に従って使用されたか否かによって判断されるときも、個別の事例については、結局、現在の医学・薬学の学問の水準に照らして総合的な見地から判断されることになる（甲15）。したがって、本件注意の記載の下において、化学療法未治療例に本件医薬品を使用した場合においても、上記のような判断がされるのであって、医薬品副作用被害救済制度による救済が一切なされないものとは解されない。

また、医師は、使用上の注意に従って医薬品を使用することが求められ、添付文書の使用上の注意に従わず、それによって医療事故が発生した場合には、使用上の注意に従わなかったことに特段の合理的な理由がない限り、医師の過失が推定されることになるとしても、逆に言えば、合理的な理由があればその使用は許され、過失の推定も働かないのであるから、化学療法未治療例に対して、医師が本件医薬品を一切使用することができないというものではない。

さらに、製薬会社の立場を考慮するとしても、以上の各点に照らすと、製薬会社において、化学療法未治療例に使用するために本件医薬品を製造販売することができなかつたものということもできない。

したがって、原告の上記主張はいずれも採用することができない。

(イ) 原告は、日本肺癌学会のガイドラインの記載内容を指摘し、これらが本件医薬品に対する専門部会や医師の認識であったとも主張する（前記第3の1(2)イ）。

認定事実のとおり、本件医薬品については、日本肺癌学会が「実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドライン」（甲17）及び「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」（甲16）において、化学療法未治療例に対し、実地医療としては本件医薬品を使用するべきではないなどとして、いることが認められる（認定事実シ、ス）。

しかし、上記各ガイドラインは、日本肺癌学会等によって作成されたものであり、もとより厚生労働大臣によってされた本件先行処分の内容となるものではない。

また、上記各ガイドラインの内容は、本件先行処分時点で公表されていたものでもない。上記各ガイドラインは、本件先行処分後に、本件医薬品の投与を原因とすると思われる重篤な間質性肺炎や急性肺障害の事例が多数報告されたことから、これを契機とし、本件医薬品の適正使用に関する見解をまとめることを目的してなされたものである（認定事実コないしス）。

このような認定事実の経緯に照らしてみれば、本件先行処分の時点において、日本肺癌学会として、上記各ガイドラインに記載された医学的知見・認識を有していたことはうかがうことができない。

したがって、いずれにしても、上記各ガイドラインの記載等が本件先行処分の効能又は効果を特定するものと認めることはできない。

以上の説示（特に下線で示した説示）は、この医薬品を化学療法未治療例に使用することが一切できないものでもなかったことを説示している。つまり裁判所の説示は、先ほどと同様、『先行処分の効能・効果は「化学療法既治療の手術不能・再発非小細胞肺癌」であった』（化学療法未治療に対しては使用できなかった）という原告の主張を否定することに主眼が置かれている。また裁判所は、下線で示した通り「先行処分時点」および「先行処分の時点」という言葉を使って説示を行っており、「先行処分の時点」の処分内容、すなわち、「先行処分がどのような趣旨でなされたのか」ということに判断基準を置いていることが示唆される。

このように、本裁判において原告は、先行処分の効能・効果は「化学療法既治療の手術不能・再発非小細胞肺癌」であること、すなわち、先行処分の医薬品は化学療法未治療に対しては使用できなかったと主張し、裁判所はそれを否定した。しかし、本件医薬品にかかる特許発明が実施できたのか否かを判断するにあたって、そのような事項を争点とするのは的を射ているのだろうか？

医薬品の添付文書の記載に関して何が判断されるべきか？

すでに述べた通り、延長登録出願を拒絶すべき場合として特許法67条の3第1項1号は、「その特許発明の実施に第67条2項の政令で定める処分を受けることが必要であつたとは

認められないとき。」と規定している。そして「第 67 条 2 項の政令で定める処分」とは本件で言えば薬事法の処分であり、「その特許発明の実施」には「本件医薬品の製造販売等の行為」が含まれるから、特許法 67 条の 3 第 1 項 1 号の要件は、少なくとも「本件医薬品の製造販売等の行為に薬事法の処分を受けることが必要であつたとは認められないとき」が判断されなければならない。

そして医薬品添付文書に関して言えば、本件医薬品とは「本剤の化学療法未治療における有効性および安全性は確立していない」との記載がない医薬品である。

そうすると、医薬品の添付文書の記載に関して判断されるべき事項は、そのような本件医薬品（添付文書に所定の注意書きがない医薬品）を製造販売するにあたって本件処分が必要であつたのか否か（本件処分を受けずに製造販売することができたのか否か）ということになる。

これに対して本裁判において主な争点になったのは、上述の通り、『先行処分の効能・効果は「化学療法既治療の手術不能・再発非小細胞肺癌」であつた』のか否か（化学療法未治療に対しては使用できなかったのか否か）についてであつた。しかし、本件医薬品（添付文書に所定の注意書きがない医薬品）を、本件処分を受けずに製造販売できたのか否かという問題と、先行医薬品（添付文書に所定の注意書きがある医薬品）を化学療法未治療に対して使用できたのか否かという問題は、直接の関係がない。後者が可能であつたか否かを明らかにしたところで、前者が可能であつたか否かが示されるものではない。すなわち本裁判は、特許法 67 条の 3 第 1 項 1 号の要件を的確に検討していないのであって、そもそも争点が的外れということになる。裁判所の説示は、原告の主張（先行医薬品は化学療法未治療に対しては使用できなかったという主張）を否定するには足るとしても、本件が特許法 67 条の 3 第 1 項 1 号の拒絶要件を満たしていることを理由付けているとは言えないだろう。

本件処分が必要であつたか否かはどの時点を基準に判断されるのか？

本件医薬品（添付文書に所定の注意書きがない医薬品）を、本件処分を受けずに実施することができたのか否かは、言うまでもなく「本件医薬品の承認を受けようとするとき」における問題であつて、「先行処分の時点」にどうであつたのかと直接の関係はない。先行処分の時点において、実施しようと思えば可能な医薬品が仮にあつたとして、その後、その医薬品に関して安全性や効果の有無等に疑義が生じることにより、新たに処分を受けない限りは実施できないものとなつていたのであれば、その医薬品を実施するにあたって新たな処分は必要であつたということになる。本件承認が必要であつたのかは、当然そうした状況の変化を加味して判断されなければならないだろう。

しかし裁判所の説示は、それらについて検討を行っていない。その点でも、裁判の説示は的を射ないものとなっている。

なお、そのように時々刻々と変化して行く状況をもれなく加味しつつ、本件処分が必要であつたか否かを知るための 1 つの方法は、実際にその処分を、その時期に受けようとしてみ

ることである。そして実際、原告はその処分を、その時期に受けようとした。つまり、原告が経験した本件処分という“事実”は、本件処分が必要であったことを示す1つの証拠といえる。

先行医薬品の承認の経緯

それでは、添付文書に所定の注意書きがない医薬品を、新たな処分を受けずに実施できたのかについて、先行処分の審査経緯を辿りつつ、さらに検討する。

原告は、キナゾリン誘導体（その下位概念としてゲフィチニブを包含する）に関する発明の特許権を保有している（特許第2994165号および特許第3040486号）。そして、この特許発明の実施に該当する医薬品（販売名「イレッサ錠250」）について、2002年（平成14年）1月25日、厚生労働省（厚労省）に対して輸入申請を行い、医薬品医療機器審査センター（審査センター）による手続が開始された。

医薬品医療機器総合機構（PMDA）が公開している審査報告書¹によれば、申請にあたって行われた臨床試験においては、「日本および欧州においては、プラチナ系抗癌剤治療後の二次治療薬としての本薬の有用性を検証する方針」となり、「同試験の結果、本薬（250mg）は、国内及び海外において、標準的治療法であるプラチナ系抗癌剤治療後のNSCLC²患者に対し、それぞれ27.5%（14/51例）、9.6%（5/52例）の奏効率を示し、重篤な副作用も認められなかったことから、NSCLCに対して有用な薬剤であることが示されたため、今般の申請に至った」（下線追加）ことが記載されている。すなわち、申請者から提出された臨床試験データは化学療法既治療例（すなわち二次治療例等）のみであった。そして審査センターも、NSCLCの治療における本薬の臨床的位置付けと開発の経緯に関する申請者の回答説明に対して、「審査センターは、現段階においては、本薬は進行NSCLCに対する二次治療薬としての臨床的有用性が示されたことにより、今回の申請がなされたものとして、申請者の回答を了承した」（下線追加）と記載している。

そして2002年4月18日付けの「審査報告（1）」の「2. 審査センターによる審査内容」の欄には、以下のように記載されている。

「審査報告（1）」

【適応とされるNSCLCの対象について】

審査センターは、今回提出された申請資料において検証されていることは、前述の通り本薬の進行NSCLCに対する二次治療薬としての有用性のみであることから、申請された効能・効果「非小細胞肺癌」を「化学療法既治療の手術不能非小細胞肺癌」のように適切な対象に限るべきではないかと申請者に尋ねた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

本薬の初回治療例に対する有用性の検証する試験No.0014及び試験No.0017（前出）は、既に□□年□□月に症例登録を終了し（登録症例数はそれぞれ1093例及び1037例）、□□年中に生存情報が得られる予定であり、国内でも初回治療例に対する本薬を用いた併用化学療法の臨床試験

¹ http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200200028/67022700_21400AMY00188_110_2.pdf

² 非小細胞肺癌（non-small-cell lung cancer）

わゆる Evidence Based Medicine) が国内においても広く普及しつつあり、効能・効果に示される薬剤の適応対象についても、その臨床的位置付けと科学的な臨床データを踏まえた判断が、今後はより重要になるものと考えている』と臨床データの重要性を説くとともに、『本薬の有用性に関して現時点で検証されていることは、・・・本薬が二次治療薬（もしくは三次治療薬）として用いられ、有効性と安全性の点からそれらの対象についての臨床的有用性が示されたということのみである』と比較的厳しい見解を述べている。

さらに審査センターは、『進行 NSCLC に対する初回治療については、・・・、現時点における臨床的有用性は未だ明らかではない。さらに申請者は、本薬が・・・初回治療薬としても用いられることを想定した回答をしているが、・・・、単に安全性が高いというだけでは本薬を用いる根拠とはなり得ず、・・・臨床試験によって示される必要があり、・・・』と述べ、『以上を考慮すると、・・・、比較的安易に用いられることが懸念される経口剤である本薬が適正に使用されるためには、・・・、効能・効果に関する使用上の注意において・・・、・・・進行 NSCLC に対する初回治療においても、現時点では「本剤の臨床的有用性は確立していない」旨を、添付文書中で注意喚起することが適当であると審査センターは考えている。』と記載している。

すなわち薬事当局は、当初この医薬品の効能・効果を「化学療法既治療例」に限定すべきだとの感触さえ持っていたことが窺われ、申請者の回答を受けてもなお、「化学療法未治療例」に関しては臨床的有用性が未だ明らかではなく、臨床試験によって示される必要があるので、本薬が安易に用いられることを避けるために、化学療法未治療への適用に関して「本剤の臨床的有用性は確立していない」旨を添付文書中で注意喚起すべきだと判断していることが分かる。

その後、審査センターは専門の委員との協議を行い、2002年5月9日付けで「審査報告(2)」をまとめた。その「2. 審査内容」の欄には、以下のように記載されている。

「審査報告(2)」

4) 臨床試験に関して

(1) 本薬の効能・効果について

1) 本薬の申請資料において有効性及び安全性が認められた対象疾患は、プラチナ系抗癌剤による治療後の進行期（手術不能な病態）の非小細胞肺癌のみであること、2) 進行期非小細胞肺癌に対する初回治療における本薬の有効性及び安全性については、平成14年8月に海外で実施されている2つ大規模比較試験（試験 No.0014 及び試験 No.0017）の結果が明らかになる予定であること、3) 外科切除後の病態は前述のような担癌状態とは明らかに異なるものであり、術後補助療法で想定される数年間にも及ぶ長期投与においては、角膜その他に対する安全性が確立していないことなどから、本薬の効能・効果は申請時の「非小細胞肺癌」ではなく、「非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）」とし、さらに「効能・効果に関連する使用上の注意」として、「(1) 本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。」「(2) 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。」旨を記載することが適当とした審査センターの判断は、専門委員により支持された。

そして、これを受けて厚生労働省医薬局審査管理課は、2002年6月28日付けで報告書（「審査報告書(4)」）を発行し、そこには以下のように記載されている。

「審査報告（4）」

【審査結果】

平成14年6月12日開催の薬事分科会における審議内容をふまえ、効能・効果をより明確にするために、以下のように改訂した上で、承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】 手術不能又は再発非小細胞肺癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない

上に示した通り、厚労省担当課の審査報告の「審査結果」の欄には、「効能・効果をより明確にするために、以下のように改訂した上で、承認して差し支えないと判断した」と記載され、その直下に、本薬の「効能・効果」と「使用上の注意」とをひとまとまりに記載している。

以上の審査経過を経て、2002年7月5日付けで、この先行医薬品は承認された。医薬品添付文書には以下の通り記載された。なお、添付文書はその後、複数回にわたって改訂が行われるが、以下の記載については、本医薬品の本件処分に基づいて改訂された第21版（2011年11月改訂）においてこの記載が削除されるまで変更はない。

【効能・効果】

手術不能又は再発非小細胞肺癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

（イレッサ錠250 添付文書2002年7月作成の第1版より³⁾）

以上が先行処分の審査経緯であるが、この審査経緯を見る限り、先行処分において医薬品添付文書に「本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。」との注意書きを付すことが処分を得るために必要であったことは強く示唆される。上述の通り、本裁判において原告は、『先行処分に当たり薬事当局は、医薬品添付文書に「本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。」との注意書きを付した上で承認して差し支えないと判断したものであるから、この注意書きを付すという判断は実質的に先行処分の一部となるものである。』旨を主張し、また、『この注意書きなしには、先行処分を得るこ

³⁾ http://i250-higainokai.com/subpage4-bunhokan_iressatempu.html

とはできなかった。』旨を主張していたが、上記の審査経緯は、原告のこれらの主張を裏付けている。

これに対して裁判所は、先に引用した通り、『原告は、① 添付文書に本件注意の記載をすることなしに、本件先行処分を得ることはできなかったこと、・・・、④ 厚生労働省が、本件処分に当たっての留意事項に関する通知において、効能・効果の変更と〈効能・効果に関連する使用上の注意〉の変更とを一体として記載したことなどを主張する（前記第3の1(1)）。・・・しかし、それらは、直接の法的根拠を伴うものとは認められないし、・・・、本件先行処分の承認の範囲を左右するものということとはできない。』（下線追加）と説示している。

裁判所の説示のうち、“先行処分の承認の範囲”については、確かに先行処分における「効能・効果」欄は、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」と記載されており、それが化学治療未治療であるか既治療であるかを限定する文言はない。したがって、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」には、化学治療未治療例と既治療例の両方が含まれると解釈できるだろう。また見方を変えれば、先行処分における「手術不能又は再発非小細胞肺癌」には化学治療未治療例が含まれるからこそ、その添付文書の〈効能・効果に関連する使用上の注意〉において、化学治療未治療例について注意を促す必要があったとも言える。そして、「本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。」という注意書きは、本薬の化学療法未治療例への使用を禁止するものとはまでは言えないから、有効性及び安全性が確立していないことを承知の上で、医師がその医薬品を化学治療未治療例に使用することも不可能ではなかっただろう。

しかし、それは先行医薬品を化学療法未治療例に使用できたか否かという問題に対する答えであって、医薬品添付文書に所定の注意書きを付さない医薬品を製造販売できたかという問題に対する答えにはなっていない。上に示した審査経過からすれば、医薬品添付文書に所定の注意書きを付すことが先行処分を得るために必要であったことは強く示唆され、注意書きを付さずにこの医薬品を製造販売することが薬事当局に容認されたはずだとみなすことはできない。

また上記の通り裁判所は、注意書きを付すことについて「直接の法的根拠を伴うものとは認められない」とも説示している。確かに、医薬品添付文書については、法的な位置づけが明確ではないという点は議論のあるところかも知れない。しかし、例えば厚労省医薬食品局の安全対策課課長は以下のような見解を述べている。

2011年9月16日開催の第6回厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会議における厚労省医薬食品局安全対策課課長の発言⁴

・・・医薬品については添付文書を添えなければなりません、その記載事項について、薬事法の第52条に規定があります。その規定を満たさない、必要な注意事項が書かれていない医薬品を販売することは、薬事法の第55条で禁止されています。この禁止事項が破られた場合、従って必要な「使用上の注意」の記載

⁴ <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001r6qh.html>

がない医薬品が販売された場合は、薬事法の第70条で製品そのものの回収命令をかけることもできます。また、製造販売業者ですが、製造販売業者は添付文書を作成する一義的な責任者ですが、通常、・・・、国等による添付文書の内容の確認または指示が、現在行政指導によって行われています。薬事法第77条の4に、危害発生または拡大の恐れがあることを知ったときは、製造販売業者においては、必要な措置を講じなければならないという法律の規定が、行政指導に対して対応が取られなかったときには、薬事法第72条の4で改善を命令することができる規定があります。

そうすると、法的根拠が直接的か否かはともかく、医薬品の添付文書に付すべき注意書きを付さずに製造販売されている医薬品について、薬事当局は行政指導を行う法的権限はあったと考えられる。先行処分を受けた後で、添付文書に所定の注意書きを付さずに医薬品を製造販売し、薬事当局から何からの行政指導を受けるまでの間、その医薬品を製造販売することがたとえ違法行為にあたらなくても、そのような行為を続けることを薬事当局が容認したとは認められないだろう。これに対して、原告がその後承認を受けた本件医薬品は、次に見る通り、添付文書に所定の注意書きを付さないことが薬事当局により認められ、製造販売を継続することが可能な医薬品である。それを考えれば、添付文書に所定の注意書きを付さずに製造販売することが認められた本件医薬品の実施（製造販売）は、先行処分を基に、脱法行為のように添付文書に所定の注意書きを付さずに短期間製造販売できたかも知れない医薬品の実施と同じということはず、本件医薬品の実施は、先行処分だけではできなかったとみなされるべきだと考えられる。

以上が先行処分の経緯である。次に、添付文書の注意書きが削除されて承認された本件処分の経緯についても検討するが、その前に、先行処分から本件処分までの状況について簡単に説明する。

本件処分までの状況

上記の先行承認（2002年7月5日）は、承認申請からわずか5カ月あまりという異例の速さで承認されたもので、この医薬品に関して日本は、世界に先駆けて最初の承認国となった。本薬は上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ（EGFR-TK）を特異的に阻害する初めての阻害剤（EGFR-TKI）であり、従来の抗癌剤とは異なる新しいタイプの分子標的薬として期待は高かった。

ところが本薬の販売開始後、本薬を投与された患者で重篤な間質性肺炎や急性肺障害が複数報告されたことから、2002年10月に厚労省の指示により緊急安全性情報が発出された。その後も厚労省等によりゲフィチニブ安全性問題検討会や専門家会議等が組織され、対策が続くことになる。

米国においては2002年8月に承認申請がなされ、2003年5月に迅速承認プログラムに基づき一旦は承認されたものの、その後、第III相試験の一つであるISEL試験においてプラセボに対する全生存期間（Overall survival；OS）の優越性が検証されなかったことが報告

されたことから、2005年6月、本薬の新規使用は原則禁止とされた。

欧州においては2003年2月に承認申請が行われていたが、上記のISEL試験の結果を受けて、2005年1月に承認申請は一旦取り下げられた。欧州ではその後、日本の本件処分においても検討されることになる第III相試験（IPASS試験等）の結果（後述）をもとに、2009年7月に、治療歴を問わない成人のEGFR遺伝子変異陽性の局所進行または転移を有する非小細胞肺癌を対象に承認されることになる。米国ではその後、本薬の承認申請は取り下げられた。

本件処分の経緯

上記のような状況のもと、2010年10月に申請者は、先行処分においては「手術不能又は再発非小細胞肺癌」となっていた〔効能・効果〕を「EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発非小細胞肺癌」とする一部変更承認を申請し、薬事当局においてその審査が開始された⁵。

審査評価資料として申請者からは、国内で実施された化学療法既治療例に対する第III相試験であるV-15-32試験、海外で実施された化学療法既治療例に対する第III相試験であるINTEREST試験、および東アジアで実施された化学療法未治療例に対する国際共同第III相試験であるIPASS試験の計3試験の結果が提出され、それ以外にもいくつかの臨床試験の結果が参考資料として提出された。

審査方針について当局は以下のように報告している。なお、下の引用文中で言及されているWJTOG3405試験およびNEJ002試験の2つの臨床試験は、化学療法未治療かつEGFR遺伝子変異陽性例を対象に行われた国内第III相試験であるが、申請者主導ではなく医師主導で行われた臨床試験であって、いわゆる薬事法に基づいた治験とは直ちにみなされないと判断されたため、これらの試験結果について、当局は基本的には参考資料として取り扱って審査を進めた。

審査報告（1）の（2）審査の概略

（2）審査の概略

1) 審査方針について

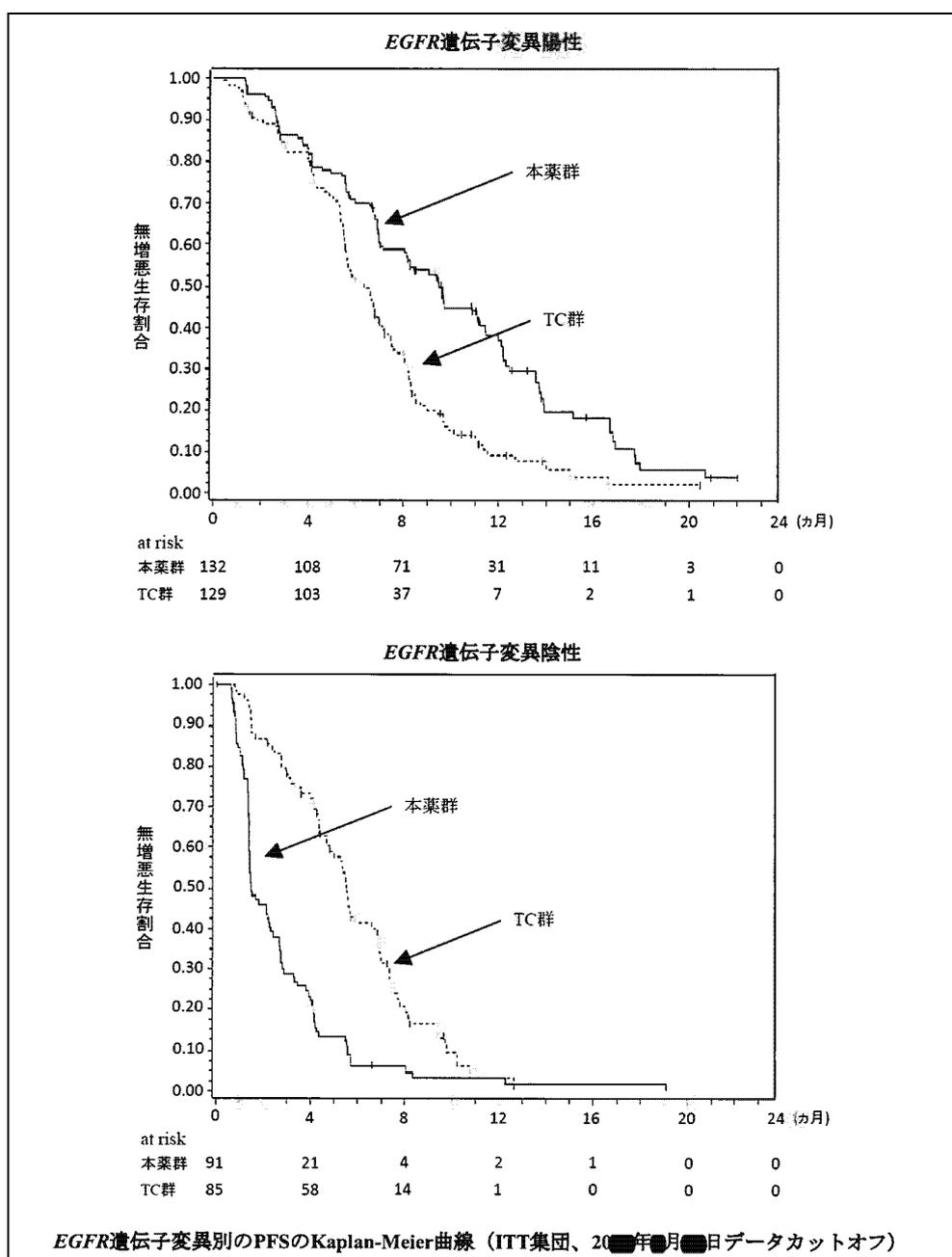
機構は、提出された評価資料のうち、今般の一変申請の対象となるEGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者における本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、国際共同第III相試験（IPASS試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とし、日本人における本薬の有効性及び安全性については、国際共同第III相試験（IPASS試験）及びV-15-32試験を中心に評価する方針とした。なお、V-15-32試験及びINTEREST試験に加え、EGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者を対象とした2つの国内第III相試験（WJTOG3405試験、NEJ002試験）に関する公表論文（Lancet Oncol 2010；11：121-8、N Engl J Med 2010；362：2380-8）についても、結果を確認することとした。

IPASS試験のデータについて申請者は、EGFR遺伝子の変異陽性の患者群と変異陰性の患

⁵ http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100179/670227000_21400AMY00188_A100_1.pdf

者群とに分けて本薬の有効性を解析した結果、EGFR 遺伝子変異の有無によって本薬の有効性が異なる可能性が示唆されたと説明した。具体的には、EGFR 遺伝子の変異陽性患者に対しては、対照とした従来療法（TC 群）に比べ本薬はより高い効果（無増悪生存期間（PFS）の延長）を示した（下図の上（審査報告より引用））。

その一方、EGFR 遺伝子の変異陰性患者に対しては逆の傾向が示され、対照に比べ本薬の効果は低かった（下図の下）。また、同様の試験を行った WJTOG3405 試験および NEJ002 試験においても、同様に EGFR 遺伝子の変異陽性患者に対して高い効果を発揮する結果が得られたことが報告されている（Lancet Oncol 2010, 11: 121-8 ; N Engl J Med 2010, 362: 2380-8）ことに基づき、申請者は、化学療法未治療かつ EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対して本薬の有効性は期待できると考えたと説明した。



これに対して薬事当局は以下のように報告している。

審査報告（1）の（2）審査の概略（太字は筆者がつけた）

2) 有効性について

...

機構は、本薬の有効性が期待される投与対象に関する上記の申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。

EGFR 遺伝子変異別の PFS の結果についての上記の申請者の説明は、了承可能であり、EGFR 遺伝子変異陽性の患者に対して、本薬の有効性が EGFR 遺伝子変異陰性の患者より期待できるものとする。

なお、機構は、IPASS 試験の EGFR 遺伝子変異陽性患者の結果から、本薬群において TC 群と比較して少なくとも OS が短縮する傾向は認められていないと考える。

以上から、化学療法未治療で、EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬の有効性は期待できるものと判断した。

...

3) 安全性について（・・・）

機構は、以下の IPASS 試験における本薬の安全性についての検討の結果、化学療法未治療の進行・再発 NSCLC 患者に対する本薬投与時に認められた有害事象は、化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者で報告されている既知の有害事象であり、臨床的に問題となる、注意を要する新たな有害事象は認められていないと考える。また、EGFR 遺伝子変異の有無により、有効性については差異が認められているものの（・・・）、安全性については明かな差異は認められていないと考える。

...

3-1) IPASS 試験における本薬の安全性について

...

D. ILD⁶

本薬投与による ILD については、化学療法未治療患者（IPASS 試験）においても発現しており、一定のリスクは認められているものの、化学療法既治療患者（V-15-32 試験、INTEREST 試験及びプロスペクティブ調査）の場合と比較して、化学療法未治療患者において新たに注意を要する ILD の臨床的特徴（発現率、発現時期及び転帰）は認められていない（・・・）。

...

機構は、IPASS 試験における本薬の安全性について、以下のように考える。

IPASS 試験で認められた有害事象は、化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者で報告されている既知のものであり、臨床的に問題となる、注意を要する新たな有害事象は認められていないと考える。・・・。

...

4) 臨床的位置付けについて

...

5) 効能・効果について

本薬の既承認効能・効果は「手術不能又は再発非小細胞肺癌」であり、**効能・効果に関連**

⁶ 間質性肺炎（interstitial lung disease）

する使用上の注意の項において、「本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。」と注意喚起されている。

申請者は、今般の一部変更承認申請の目的について、①化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者を含め、EGFR 遺伝子変異の有無が本薬の効果予測因子の一つであることが明確になったこと、及び②IPASS 試験において、化学療法未治療の進行・再発 NSCLC 患者に対して本薬の有効性及び安全性が示されたことから、**効能・効果を「EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発非小細胞肺癌」に変更し、上記の効能・効果に関連する使用上の注意を削除することであると説明している。**

．．．

機構は、「2）有効性について」、「3）安全性について」、「4）臨床的位置付けについて」、及び以下に示す検討の結果、「進行・再発非小細胞肺癌」は既承認の効能・効果である「手術不能又は再発非小細胞肺癌」と同一であることも踏まえ、本薬の効能・効果を「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」と設定し、**効能・効果に関連する使用上の注意に現在記載されている「本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。」旨を削除することが適切であると判断した。**

．．．

5-1) EGFR 遺伝子変異の有無による本薬の投与について

．．．

機構は、既承認効能・効果では、EGFR 遺伝子変異状況の設定はなされていなかったものの、今般の申請効能・効果では、EGFR 遺伝子変異陽性患者に限定されたことを踏まえ、化学療法既治療患者における本薬のリスク・ベネフィットバランスについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

．．．

安全性については、V-15-32 試験及び INTEREST 試験において認められた本薬の安全性プロファイルは、EGFR-TKI の薬理作用と関連した、既知の内容であり、対照群の DTX と比較して良好であった。また、主な重篤な有害事象の一つである ILD については、EGFR 遺伝子変異の有無、又は化学療法歴の有無によるリスクの差異を示唆する知見は得られていないと考える。

一方で、V-15-32 試験及び INTEREST 試験の EGFR 遺伝子変異別のサブグループ解析の結果、EGFR 遺伝子変異陽性患者において本薬の最も高いベネフィットを得る可能性が示唆された（下表）。

以上から、IPASS 試験の結果により、EGFR 遺伝子変異の有無が本薬の効果予測因子の一つであることが明確になったことも踏まえ、今般の一変申請において、化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者については、**効能・効果を EGFR 遺伝子変異陽性患者に限定することが適切である**と考える。

．．．

機構は、申請者の回答を踏まえ、化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者における本薬の投与について、臨床及び非臨床の情報を基に、以下のように考える。

．．．

．．．、非臨床情報から、本薬を含む EGFR-TKI と、EGFR-TK ドメイン領域の遺伝子変異との関連については、2004 年の報告（Science 2004；304：1497-500、N Engl J Med 2004；350：2129-39）以降、多くの研究結果が報告され、腫瘍生物学的及び薬理的な観点から、以下の知見が支持されている（Nature Review Cancer 2007；7：169-81、Cancer Res 2008；68：3077-80 等）。

- ・ EGFR 遺伝子変異により EGFR が構成的に活性化された癌細胞は、EGFR シグナルに対する依存度が高くなること（Oncogene addiction）。また、このような変異型 EGFR に特有なシグナル伝達自体が、EGFR 遺伝子が有する癌遺伝子

としての本体であること。

- ・ Oncogene addiction を起こした癌細胞では、EGFR シグナルが生存のために必須となっているため、EGFR-TKI に対して感受性が高くなっていること。

機構は、上記の腫瘍生物学的及び薬理学的な知見、並びに「2）有効性について」、「3）安全性について」、及び「4）臨床的位置付けについて」の項における化学療法未治療患者に関する臨床的な検討結果も併せると、化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者においても、IPASS 試験のサブグループ解析結果と同様に EGFR 遺伝子変異陽性患者で、本薬の臨床的有用性がより期待されると考え、化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者を含め、効能・効果を EGFR 遺伝子変異陽性患者に限定することが適切であるとする上記の申請者の回答を妥当と判断した。

...

以上の審査結果を基に専門協議が行われ、その後の審査の概略として当局は以下のとおり報告している。

「審査報告（2）」（2011年10月21日）

2. 審査内容

...

2-1. 有効性について

...

その結果、機構は、審査報告（1）における「2）2-3）有効性の評価結果について」の項で記載のとおり、化学療法未治療で、EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬の有効性は期待できるものと判断した。

...

2-2. 安全性について

機構は、提出された試験の結果から、本薬投与時に認められる有害事象は、化学療法歴及び EGFR 遺伝子変異の有無によって異ならず既知の事象であり、一変申請の対象である EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC 患者において臨床的に問題となる、注意を要する新たな有害事象は認められていないと判断した。

...

2-3. 効能・効果について

本薬の既承認効能・効果は「手術不能又は再発非小細胞肺癌」であり、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。」と注意喚起されている。

機構は、審査報告（1）における「2）有効性について」、「3）安全性について」及び「4）臨床的位置付けについて」の項での検討を踏まえ（記載のとおり）、本薬の効能・効果については、既承認効能・効果である「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に変更した上で、上記の効能・効果に関連する使用上の注意を削除することが適切であると判断した。...

...

このような審査結果を経て、2011年11月25日に本件医薬品は承認された。

以上に示した本件処分の経緯からは、本薬の「[効能・効果]」が「EGFR 遺伝子変異陽性」に縮小されて承認されたのは、それが先行処分における「[効能・効果]」の範囲に包含されることを理由に当然のように承認されたのではないことは明らかである。化学療法未治療のEGFR 遺伝子変異陽性例に関しては、薬事当局はIPASS 試験等の結果に基づいて実証的にその有効性及び安全性を判断している。また化学療法既治療のEGFR 遺伝子変異陽性例に関しても、当局の報告書に「化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者においても、IPASS 試験のサブグループ解析結果と同様にEGFR 遺伝子変異陽性患者で、本薬の臨床的有用性がより期待されると考え、化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者を含め、効能・効果をEGFR 遺伝子変異陽性患者に限定することが適切であるとする上記の申請者の回答を妥当と判断した」と記載され、また、「提出された試験の結果から、本薬投与時に認められる有害事象は、化学療法歴及びEGFR 遺伝子変異の有無によって異ならず既知の事象であり、一変申請の対象であるEGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC 患者において臨床的に問題となる、注意を要する新たな有害事象は認められていないと判断した」と記載されている通り、具体的な知見に基づいて判断を行っていることが分かる。

また添付文書に記載されていた「本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。」との注意書きに関しても、本件処分において提出されたIPASS 試験における化学療法未治療のEGFR 遺伝子変異陽性例における結果を踏まえた上で、当局は『機構は、審査報告（1）における「2）有効性について」、「3）安全性について」及び「4）臨床的位置付けについて」の項での検討を踏まえ（・・・）、本薬の効能・効果については、既承認効能・効果である「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に変更した上で、上記の効能・効果に関連する使用上の注意を削除することが適切であると判断した。』というように、本件処分のために申請者が提出した具体的な知見に基づいて判断が行われたことが記載されている。

このような本件処分の経緯からも、「[効能・効果]」を「EGFR 遺伝子変異陽性」に変更し、かつ添付文書から「本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。」との注意書きを削除した本件医薬品は、本件処分を経て製造販売が許可されたことが確認できる。つまり裁判所が説示したように、先行処分により既に製造販売の禁止が解除されていたとみなすことはできないだろう。

以上は、本件医薬品にかかる特許発明の実施のうち、主に「本件医薬品の製造・販売等の行為」に関する実施について考察を行ったものである。なお本件医薬品にかかる特許発明の実施のうち、「本件医薬品の使用」に関しては、そもそも本件医薬品を製造できなければそれを入手して使用することもできないのだから、本件医薬品を製造できない以上、考えるまでもなく使用することもできず（“先行医薬品”を同じ目的のために使用することは、“本件医薬品”を使用することとは異なる）、本件医薬品にかかる特許発明は、その製造・販売等の行為のみならず使用もできなかつたとみなすことができると考えるが、その点を措くとしても、少なくとも「本件医薬品の製造・販売等の行為」に関する特許発明に関しては、その実施にあたって本件処分が必要であったと考えられる。現実の問題としても、本件処分に時間を要

したことで、特許権者はその間、「本件医薬品の製造・販売等の行為」に関する特許発明を実施できなかったのは確かであるから、「本件医薬品の製造・販売等の行為」に関する特許権の存続期間が、それだけ侵食されたことに間違いはない。

よって本件処分は、その特許発明の実施にその処分を“受けることが必要であつたとは認められないとき”（特許法67条の3第1項1号）に該当するとは認められず、現行の特許法の条文に忠実に判断する限りは、特許期間の延長は認められるべきケースと考えられる。

それでは本件の場合、特許権の存続期間は本件処分に要した期間だけ延長されることが適当なのだろうか？ その是非を含め、処分を受けている期間中の不利益と期間延長による利益のバランスからみた延長制度の問題について次稿で検討する。

（つづく）